



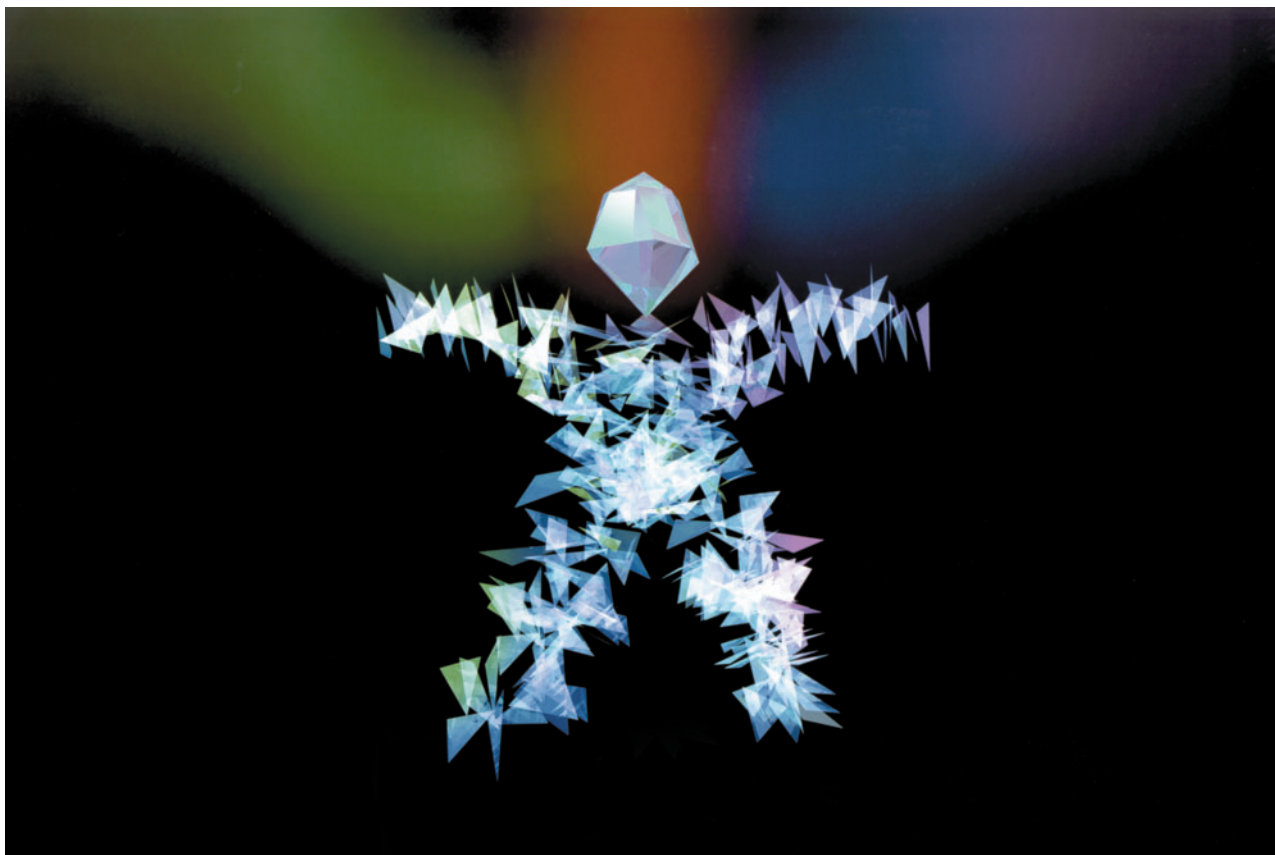
GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer

日本標準商品分類番号

873943

製品情報概要



Zyloric

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤の効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については3頁～6頁をご参照ください。

高尿酸血症治療剤

薬価基準収載

指定医薬品 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

ザイロリック[®]錠 50 100

Zyloric[®] Tablets

一般名: アロプリノール / Allopurinol

50mg錠: 1錠中日局アロプリノール 50mg含有
100mg錠: 1錠中日局アロプリノール 100mg含有

承認番号: 21400AMZ00186000
承認番号: 21400AMZ00185000

グラクソ・スミスクライン株式会社

C O N T E N T S

ザイロリック®錠 ₁₀₀ の特徴	2
DRUG INFORMATION	3
●組成・性状、有効成分に関する理化学的知見、効能・効果、用法・用量	3
●禁忌、使用上の注意	4
相互作用	7
臨床成績に関する事項	10
●臨床成績[尿酸値低下作用]	10
[長期観察成績]	13
[有効率]	14
●臨床治験及び使用成績調査での副作用発現状況	14
●臨床薬理[腎機能に対する影響]	15
薬物動態	16
●吸 収	16
●代謝・排泄	16
非臨床試験に関する事項	17
●プリン代謝経路とアロプリノールの作用点	17
●ザイロリックの作用機序	18
●尿酸産生抑制剤と尿酸排泄促進剤	19
●一般薬理	20
●毒性試験	20
製剤学的事項	21
●安定性	21
取扱い上の注意	22
包 装	22
関連情報	22
主要文献	23



はじめに

ザイロリック®錠(一般名：アロプリノール、Allopurinol)は、ウエルカム研究所(現グラクソ・スミスクライン社)で研究・開発された高尿酸血症治療剤で、キサンチンオキシダーゼを阻害し、尿酸産生を抑制します。

1962年(本邦では1969年)に臨床的に投与されて以来、現在世界100カ国以上で発売されています。

1

キサンチンオキシダーゼ(XO)を特異的に阻害することにより、尿酸産生を抑制します。

2

血中及び尿中の尿酸値を低下させます。

3

病型(産生過剰型、排泄低下型及び混合型)にかかわらず血清尿酸値を改善します。

4

長期維持治療症例において、効果が減弱せずに良好に血清尿酸値をコントロールすることが認められています。

5

世界107カ国で承認され、30年を超える臨床実績があります。

6

副作用は調査症例2,866例中118件(4.12%)です。

その主なものは皮疹26件(0.91%)、胃部不快感19件(0.67%)、下痢14件(0.49%)、痛風発作誘発10件(0.35%)、貧血2件(0.07%)、一過性黄疸1件(0.04%)でした。

<厚生省薬務局発表 医薬品副作用情報 No.15>(承認時~1973年7月までの集計)

また重大な副作用として皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、剝脱性皮膚炎等の重篤な発疹又は過敏性血管炎、皮膚剝脱、発熱、リンパ節症、関節痛、肝障害、腎機能異常、好酸球増多、ショック、アナフィラキシー様症状、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸、腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害、間質性肺炎、横紋筋融解症が報告されています。

※本剤の効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については3頁~6頁、副作用の詳細については14頁をご参照ください。

**2006年6月改訂(第11版)
 *2005年7月改訂(第10版)
 ※詳細は製品添付文書を参照して下さい。

組成・性状







1. 組成

販売名	ザイロリック錠50	ザイロリック錠100
1錠中の日局アロプリノール含量	50mg	100mg
添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、酸化チタン、マクロゴール400、マクロゴール6000	

2. 性状

ザイロリック錠50:白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は右記のとおりである。

ザイロリック錠100:白色の割線つきのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は右記のとおりである。

販売名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	重量
ザイロリック錠50	GX EJ2	 6.1mm		(側面図)  2.9mm	92mg
ザイロリック錠100	GX CM2	 7.9mm		(側面図)  3.3mm	180mg

* 有効成分に関する理化学的知見

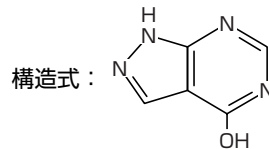
一般名：アロプリノール (Allopurinol)

化学名：1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol

分子式：C₅H₄N₄O 分子量：136.11

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。N, N-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、水に極めて溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

融点：320℃以上(分解)



効能・効果

下記の場合における高尿酸血症の是正
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

用法・用量

通常、成人は1日量アロプリノールとして200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

使用上の注意

* 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 肝疾患を有するか、又はその既往歴のある患者〔肝障害が発現又は増悪するおそれがあるので、投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること。〕
- (2) 腎機能障害のある患者〔高い血中濃度が持続するので、減量等を考慮すること(「重要な基本的注意」の項参照)。〕
- (3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (4) メルカプトプリン(6-MP)又はアザチオプリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (5) ペントスタチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により皮膚症状又は過敏症状が発現し、重篤な症状に至ることがあるので、発熱、発疹等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
- (2) 腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること(「慎重投与」の項参照)。
- (3) 急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
- (4) 投与初期に尿酸の移動により、痛風発作の一時的な増強をみることがある。〔血中尿酸値を測定しながら投与し、治療初期1週間は1日100mg投与が望ましい。〕
- (5) 本剤投与中に痛風が増悪した場合にはコルヒチン、インドメタシン等を併用すること。

** 3. 相互作用

【併用注意】(併用に注意すること)

(1) 次の医薬品の代謝または排泄を阻害するとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン(6-MP) アザチオプリン	骨髄抑制等の副作用を増強する。これらの薬剤の用量を1/3～1/4に減量すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。
ビダラビン	ビダラビンの作用を増強し、幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告がある。副作用の発現に注意すること。	本剤がビダラビンの代謝を抑制し、ビダラビンの作用を増強すると報告されている。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン カリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強するとの報告がある。凝固能の変動に注意し、クマリン系抗凝血剤の投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	本剤による肝代謝酵素活性の低下作用により、クマリン系抗凝血剤の代謝を阻害するためクマリン系抗凝血剤の半減期が延長すると報告されている。
クロルプロバミド	クロルプロバミドの作用を増強する。血糖値の変動に注意し、クロルプロバミドの投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	尿細管分泌の競合によりクロルプロバミドの半減期が延長すると報告されている。
シクロホスファミド	骨髄抑制が発現したとの報告がある。定期的に血液検査を行い、白血球減少等の副作用の発現に注意すること。	本剤または本剤の代謝物がシクロホスファミドの肝代謝を阻害する、または、シクロホスファミド腎排泄を競合阻害すると報告されている。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、腎機能低下が発現したとの報告がある。シクロスポリンの投与量に注意すること。	本剤がシクロスポリンの肝代謝を阻害するためシクロスポリンの血中濃度が上昇すると報告されている。

DRUG INFORMATION

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、嗜眠が発現したとの報告がある。 フェニトインの投与量に注意すること。	本剤がフェニトインの肝代謝を阻害するためフェニトインの血中濃度が上昇すると報告されている。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤(テオフィリン等)の血中濃度が上昇する。 キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	本剤がテオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
ジダノシン	健康成人及びHIV患者において、ジダノシンのC _{max} 及びAUCが2倍に上昇したとの報告がある。 ジダノシンの投与量に注意すること。なお、ジダノシンの半減期には影響は見られていない。	本剤がジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、ジダノシンの血中濃度が上昇すると考えられる。

(2) 次の医薬品との併用により過敏反応を発現するとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン	重症の過敏反応(過敏性血管炎)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
カプトプリル	過敏症状(Stevens-Johnson症候群、関節痛等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。 特に腎障害のある患者では注意すること。
ヒドロクロロチアジド	重症の過敏反応(悪寒、全身性の皮疹等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
アンピシリン	発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序は不明であるが、本剤または高尿酸血症によりアンピシリンの過敏反応が増強される可能性が報告されている。

* 4. 副作用

調査症例2866例中、118件(4.1%)の副作用が認められた。(承認時～1973年7月までの集計)
なお、本項には頻度が算出できない副作用を含む。

(1) 重大な副作用

- 1) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、剥脱性皮膚炎等の重篤な発疹(頻度不明^{注1)})又は過敏性血管炎(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあり、皮膚剥脱、発熱、リンパ節症、関節痛、肝障害、腎機能異常、好酸球増多等を伴うこともある。特に肝障害又は腎機能異常を伴うときは、重篤な転帰をたどることがある。従って、発熱、発疹等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。また、ステロイド剤の投与等適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 4) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 7) 横紋筋融解症(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}	発疹		痒疹、関節痛
血液 ^{注2)}		貧血	白血球減少、紫斑、好酸球増多、リンパ節症
腎臓 ^{注2)}			腎機能異常
消化器	食欲不振、胃部不快感、軟便、下痢		口内炎
全身症状	全身倦怠感	浮腫	脱力感
その他	脱毛		CK(CPK)上昇、味覚障害、女性化乳房、末梢神経障害

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

本剤の主代謝物は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験(マウス)の妊娠10日目又は13日目に50及び100mg/kgを腹腔内投与したところ、胎児に催奇形作用が認められたと報告されている¹⁾。]

- (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[ヒト母乳中へ本剤及びその代謝物が移行することが報告されている。]

7.小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

9.その他の注意

- (1) 使用中は摂水量を多くし、1日の尿量を2L以上とすることが望ましい。
- (2) 外国における疫学調査報告で、本剤の投与により白内障があらわれたとの報告がある²⁾。
- (3) 動物実験において、鉄剤と併用した場合に、本剤の大量投与により、肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。

相互作用

2006年6月改訂

[併用注意] (併用に注意すること)

(1) 次の医薬品の代謝または排泄を阻害するとの報告がある。

■メルカプトプリン(6-MP)、アザチオプリン

臨床症状	骨髄抑制(好中球減少 ³⁾ 、貧血、白血球減少、血小板減少等 ⁴⁾)等の副作用を増強する。
措置方法	これらの薬剤の用量を1/3~1/4に減量すること。
機序・危険因子	アロプリノールがアザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害し、6-メルカプトプリンから不活性な6-チオ尿酸への分解を妨げる。その結果、6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。

■ビダラビン

臨床症状	ビダラビンの作用を増強し、幻覚、発作、振戦、昏睡 ⁵⁾ または律動性振戦、神経障害等 ⁶⁾ が発現したとの報告がある。
措置方法	副作用の発現に注意すること。
機序・危険因子	アロプリノールがビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害し、ビダラビン及びビダラビンの代謝物の血中濃度が上昇する。

■クマリン系抗凝血剤(ワルファリンカリウム)

臨床症状	クマリン系抗凝血剤の作用を増強し、プロトロンビン時間延長(18.5sec.→42.2sec.) ⁷⁾ 、または血尿 ⁸⁾ が認められたとの報告がある。
措置方法	凝固能の変動に注意し、クマリン系抗凝血剤の投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。
機序・危険因子	アロプリノールによる肝代謝酵素活性の低下作用により、クマリン系抗凝血剤の代謝を阻害するため、クマリン系抗凝血剤の半減期が51hrから152.5hrと著明に延長するとの報告がある ⁹⁾ 。

■クロルプロパミド

臨床症状	クロルプロパミドの作用を増強する。
措置方法	血糖値の変動に注意し、クロルプロパミドの投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。
機序・危険因子	尿細管分泌の競合によりクロルプロパミドの半減期が通常の35.6hrから200hrに延長すると報告されている ¹⁰⁾ 。

シクロホスファミド

臨床症状

骨髄抑制の発現頻度が上昇¹¹⁾したとの報告がある。

措置方法

定期的に血液検査を行い、白血球減少等の副作用の発現に注意すること。

機序・危険因子

アロプリノールまたはアロプリノールの代謝物であるオキシプリノールがシクロホスファミドの肝代謝を阻害する、または、シクロホスファミド腎排泄を競合阻害すると報告されている。その結果、シクロホスファミドの半減期が延長し^{12),13)}、シクロホスファミド代謝物の血中濃度が上昇¹⁴⁾する。

シクロスポリン

臨床症状

腎機能低下が発現した¹⁵⁾との報告がある。

措置方法

シクロスポリンの投与量に注意すること。

機序・危険因子

アロプリノールがシクロスポリンの肝代謝を阻害するためシクロスポリンの血中濃度が上昇すると報告されている^{15),16)}。

フェニトイン

臨床症状

フェニトインの血中濃度が上昇し、嗜眠が発現¹⁷⁾したとの報告がある。

措置方法

フェニトインの投与量に注意すること。

機序・危険因子

アロプリノールがフェニトインの肝代謝酵素を阻害するため、肝臓で代謝されるフェニトインの血中濃度が上昇すると報告されている。

キサンチン系薬剤(テオフィリン等)

臨床症状

キサンチン系薬剤(テオフィリン等)の血中濃度及び半減期は1.4から2.5倍に上昇し、クリアランスは約30～60%低下するとの報告¹⁸⁾がある。

措置方法

キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。

機序・危険因子

アロプリノールがテオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇すると報告されている。

ジダノシン

臨床症状

健康成人及びHIV患者において、ジダノシンのC_{max}及びAUCが2倍に上昇したとの報告がある^{19)~21)}。なお、ジダノシンの半減期には影響は見られていない。

措置方法

ジダノシンの投与量に注意すること。

機序・危険因子

アロプリノールがジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、ジダノシンの血中濃度が上昇すると考えられる²²⁾。

- (2) 次の医薬品との併用により過敏反応を発現するとの報告がある。
患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。

■ ペントスタチン

臨床症状	発熱、血圧低下、乏尿、白血球減少及び肝機能検査値の著明な上昇が発現し、重度の血圧低下により死亡した症例において、剖検により重症の過敏反応（過敏性血管炎）が発現したとの報告 ²³⁾ がある。
措置方法	患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。
機序・危険因子	機序は不明である。

■ カプトプリル

臨床症状	過敏症状（眼瞼、顔面、口唇、口腔粘膜及び粘膜の浮腫、多形紅斑を伴うStevens-Johnson症候群 ²⁴⁾ 、発熱、関節痛、筋肉痛 ²⁵⁾ 等）が発現したとの報告がある。
措置方法	患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。
機序・危険因子	機序は不明である。 特に腎障害のある患者では注意すること。

■ ヒドロクロロチアジド

臨床症状	重症の過敏反応（悪寒、全身性の皮疹等）が発現したとの報告 ²⁶⁾ がある。
措置方法	患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。
機序・危険因子	機序は不明であるが、アロプリノールの代謝物であるオキシプリノールの腎排泄は尿酸と同様であるので、オキシプリノールが蓄積する可能性がある。

■ アンピシリン

臨床症状	発疹の発現率がアンピシリン単独投与患者では7.5%であるのに対し、アロプリノールとの併用患者では22.4% ($p < 0.00005$)であったとの報告 ²⁷⁾ がある。
措置方法	患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。
機序・危険因子	機序は不明であるが、本剤または高尿酸血症によりアンピシリンの過敏反応が増強される可能性が報告されている。

臨床成績に関する事項

※本剤の効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意については3頁～6頁を、副作用の詳細については14頁をご参照ください。

■臨床成績[尿酸値低下作用 1]

ザイロリック錠は 血中及び尿中の尿酸値を低下させます。

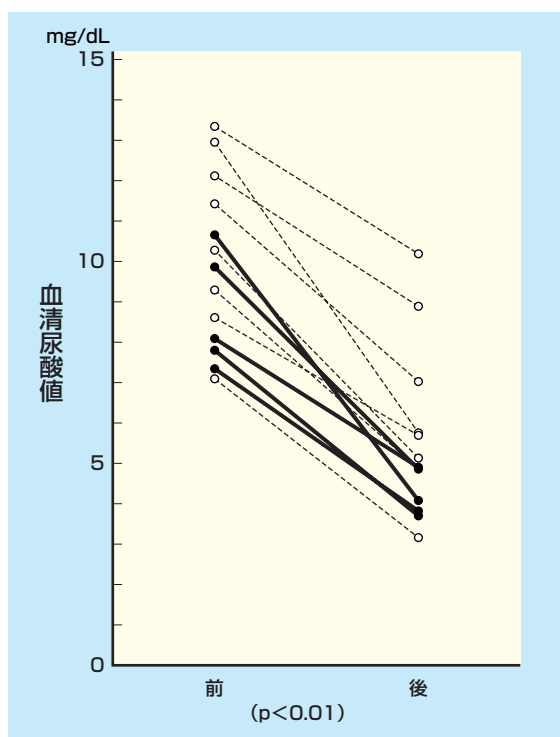
■ザイロリック錠投与による血中、尿中尿酸排泄量低下作用²⁸⁾

高尿酸血症を伴う高血圧症患者5例、及び腎障害を伴う高尿酸血症患者8例にザイロリック錠(300mg/日)を1～7週間投与し、血清尿酸値及び尿中尿酸排泄量に及ぼす影響を検討した。

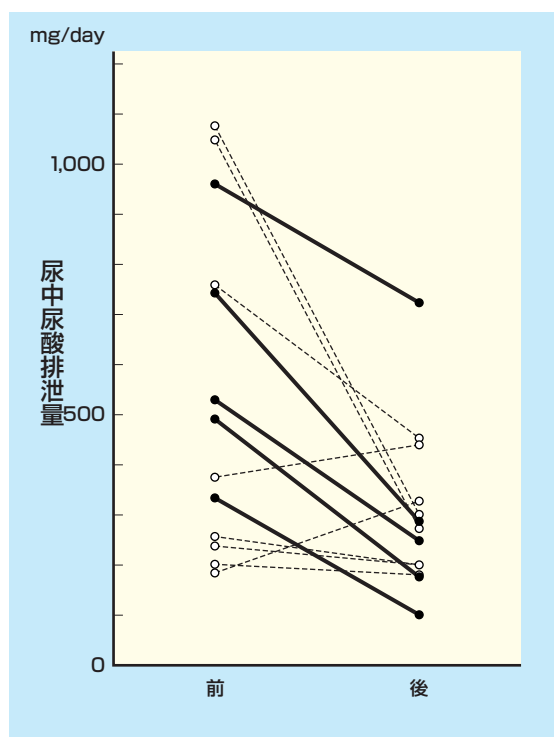
その結果、血清尿酸値は全例において低下($p < 0.01$)が認められ、尿中尿酸排泄量においては2例を除く全ての症例に減少が認められた。

なお、観察期間において腎障害患者の若干例に悪心・食欲不振が認められたが、その多くは一過性であった。

●血清尿酸値



●尿中尿酸排泄量



● 高血圧症 ○---○ 他の腎疾患

使用上の注意(抜粋)

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (2) 腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するので、減量等を考慮すること(「重要な基本的注意」の項参照)。]
- 重要な基本的注意
 - (2) 腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること(「慎重投与」の項参照)。

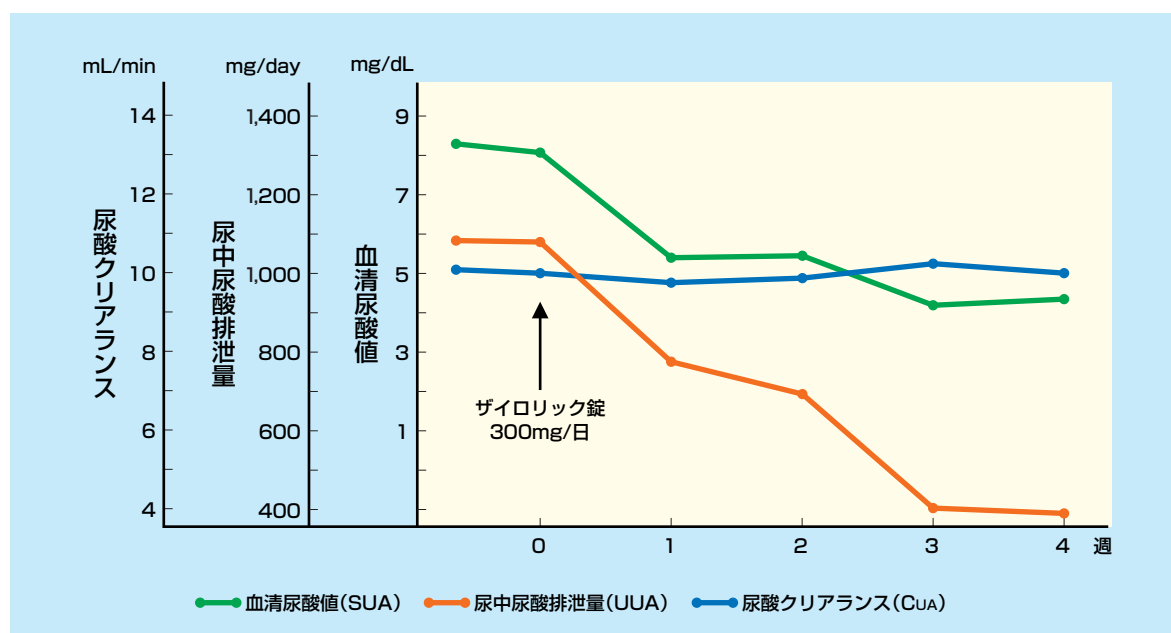
■臨床成績[尿酸値低下作用 2]

ザイロリック錠は尿酸クリアランスにほとんど影響なく尿酸値を低下させます。

■ザイロリック錠投与前後の血清尿酸値、尿中尿酸排泄量及び尿酸クリアランスの変化²⁹⁾

痛風患者3例、及びその他の高尿酸血症患者9例、合計12例にザイロリック錠(200～300mg/日)を76～346日間連続投与した。ザイロリック錠は、尿酸の産生を抑制して、血中ならびに尿中尿酸排泄量を低下させるが、尿酸クリアランスにはほとんど影響を与えなかった。

なお、一般血液検査所見、肝機能検査所見及び腎機能検査所見において悪化が認められた症例はなく、腎障害などの副作用は認められなかった。



使用上の注意(抜粋)

2.重要な基本的注意

- (2) 腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること(「慎重投与」の項参照)。

4.副作用

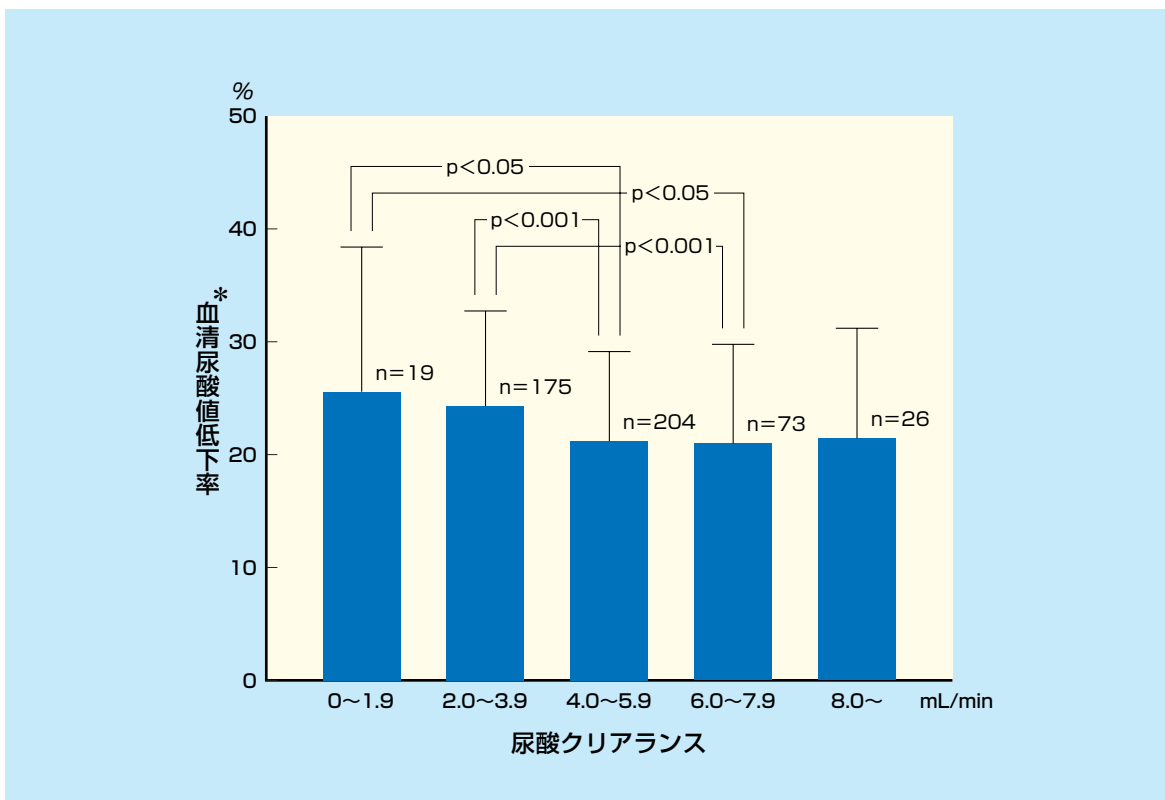
(1) 重大な副作用

- 4) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 5) 腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害(頻度不明^{注1)}) があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

■尿酸クリアランスと血清尿酸値低下作用³⁰⁾

一次性痛風患者503例にアロプリノールを平均206.44mg/日、12カ月間投与したところ、尿酸クリアランスが低い症例ほど、薬剤による血清尿酸値の低下率が有意に大きかった。なお、503例中8例(1.59%)に副作用が認められた。その詳細は肝障害7例、皮疹1例であった。



* 薬剤による血清尿酸値低下率

薬剤投与前2回の血清尿酸の最高値(血清尿酸最高値)と薬剤投与後12カ月間における血清尿酸の最低値(血清尿酸最低値)から次のように算出した。なおアロプリノールは100mg錠を投与した。

(a) 血清尿酸値の低下率(%) = $\{(血清尿酸最高値 - 血清尿酸最低値) / 血清尿酸最高値\} \times 100$

(b) 薬剤による血清尿酸値低下率(%) = (a) / 血清尿酸が最低値を示したときの投与薬剤の錠数

■臨床成績[長期観察成績]

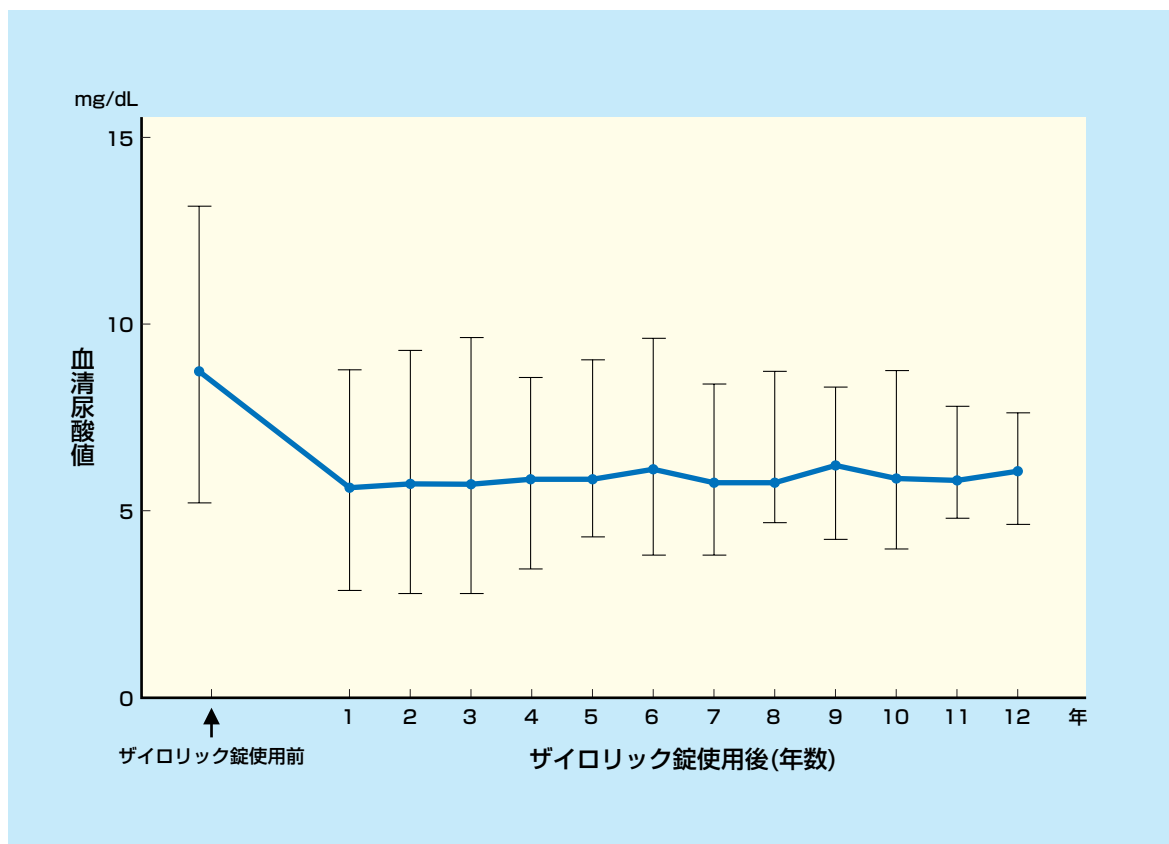
■血清尿酸値に対する効果³¹⁾

アロプリノールの使用は、その疾患の性質上長期間にわたることが多い。そこで、ザイロリック錠を8年9カ月～12年2カ月間、平均10年4カ月間、平均維持量209.4±117mg/日で使用している痛風患者29例、及びその他の高尿酸血症患者3例における血清尿酸値低下作用を検討した。

その結果、血清尿酸値はいずれもよくコントロールされ、血清尿酸値低下作用が減弱することはなかった。

なお、皮疹、トランスアミラーゼの上昇、消化器症状が認められたが、皮疹、トランスアミラーゼの上昇においては本剤との因果関係は不明であり、消化器症状においては健胃剤との併用で、本剤投与の続行が可能であった。

●血清尿酸値の経年的変化(32症例の平均値及び最大値、最小値)



使用上の注意(抜粋)

2.重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により皮膚症状又は過敏症状が発現し、重篤な症状に至ることがあるので、発熱、発疹等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。

■臨床成績[有効率]

国内延べ15施設において343例について実施された臨床試験で、痛風、高血圧症を伴う高尿酸血症に対する有効率は、それぞれ88.0% (146/166)、86.4% (153/177)であった^{32), 33)}。

■臨床治験及び使用成績調査での副作用発現状況

副作用調査症例数2,866例において、副作用は118件(4.12%)に認められ、その主なものは皮疹26件(0.91%)、胃部不快感19件(0.67%)、下痢14件(0.49%)、痛風発作誘発10件(0.35%)、貧血2件(0.07%)、一過性黄疸1件(0.04%)であった。

時 期 対 象		承認時までの調査	承認時以降の調査 (昭和48年7月31日まで)	計
		調 査 症 例 数	204	2,662
副 作 用 発 現 件 数		15	103	118
副 作 用 の 種 類		副作用発現症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)	副作用発現症例数 (%)
肝臓	一 過 性 黄 疸	1 (0.5)	0	1 (0.04)
	皮 疹	1 (0.5)	25 (0.94)	26 (0.91)
皮膚	浮 腫	0	2 (0.08)	2 (0.07)
	脱 毛	1 (0.5)	2 (0.08)	3 (0.11)
血液	貧 血	2 (1.0)	0	2 (0.07)
消化器	胃 部 膨 満 感	1 (0.5)	2 (0.08)	3 (0.11)
	胃 部 不 快 感	1 (0.5)	18 (0.68)	19 (0.67)
	食 欲 不 振	4 (2.0)	8 (0.30)	12 (0.42)
	軟 便	2 (1.0)	1 (0.04)	3 (0.11)
	下 痢	1 (0.5)	13 (0.49)	14 (0.49)
	便 秘	0	9 (0.34)	9 (0.32)
	吐 血	1 (0.5)	0	1 (0.04)
自律神経系	倦 怠 感	0	5 (0.19)	5 (0.18)
	頭 痛	0	1 (0.04)	1 (0.04)
	眩 暈	0	1 (0.04)	1 (0.04)
	口 渴	0	3 (0.11)	3 (0.11)
その他	痛風発作誘発	0	10 (0.38)	10 (0.35)
	手のしびれ	0	1 (0.04)	1 (0.04)
	尿糖誘発	0	2 (0.08)	2 (0.07)
計		15 (7.5)	103 (3.91)	118 (4.12)

〈厚生省薬務局発表 医薬品副作用情報 No.15〉

■臨床薬理[腎機能に対する影響]

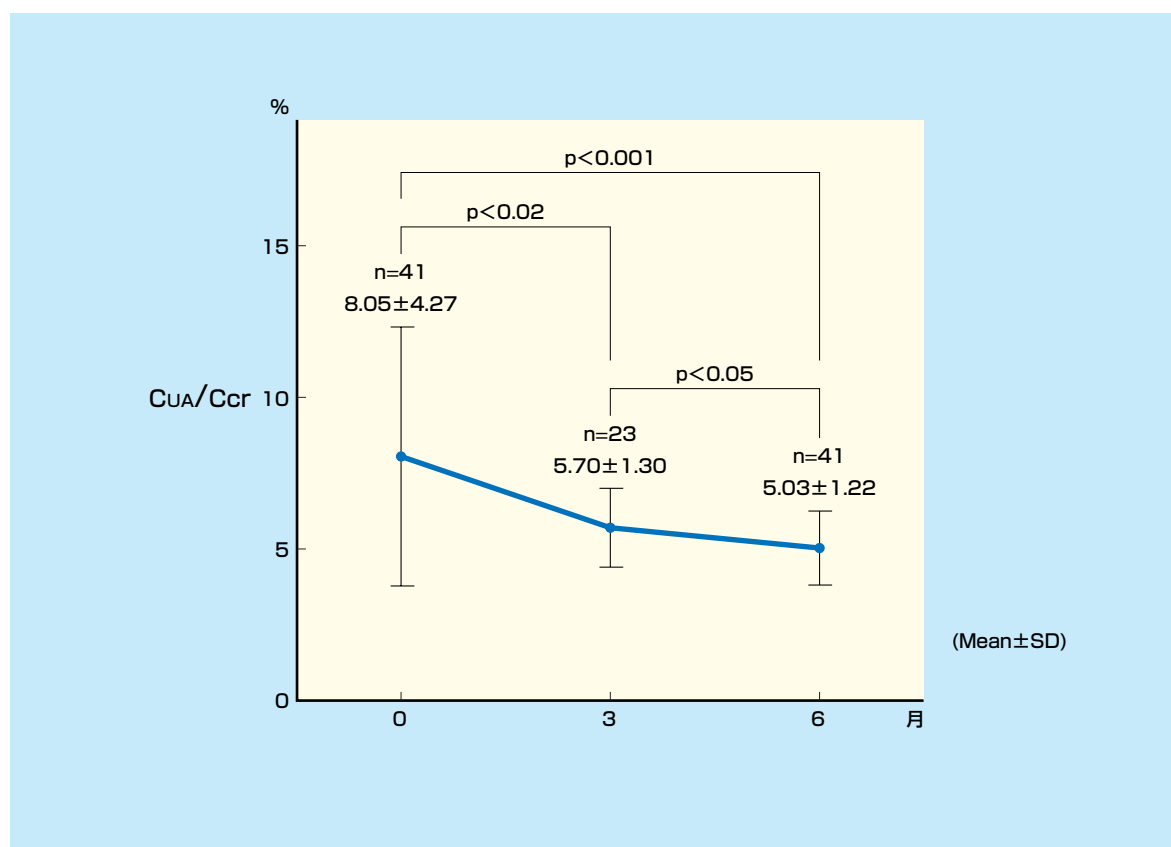
■痛風患者におけるアロプリノールの腎機能に及ぼす影響³⁴⁾

痛風患者41例にアロプリノール1日量200mgを6カ月間投与し、尿酸排泄ならびに腎機能に対する影響を検討したところ、CUA/Ccrの有意な低下が認められた。

なお、血漿クレアチニン、尿比重、尿中たん白及び尿pHは本剤の投与前後で有意の変化を示さなかった。

CUA : 尿酸クリアランス
Ccr : クレアチニン・クリアランス

●アロプリノール投与によるCUA/Ccrの経時的変化



使用上の注意(抜粋)

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (2) 腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するので、減量等を考慮すること(「重要な基本的注意」の項参照)。]
2. 重要な基本的注意
 - (2) 腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること(「慎重投与」の項参照)。

薬物動態

■吸収

健康成人に本剤（アロプリノールとして200mg）を単回経口投与したとき、未変化体であるアロプリノールは、約2.1時間後に最高血中濃度が平均 $1.48\mu\text{g}/\text{mL}$ に達し、半減期は約1.6時間であった。

一方、主代謝物であるオキシプリノールは、約4.6時間後に最高血中濃度が平均 $4.10\mu\text{g}/\text{mL}$ に達し、半減期は約17.1時間であった。

（社内資料）

■代謝・排泄^{注)}

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼにより酸化されて、大部分オキシプリノールとなる³⁵⁾。

¹⁴C-アロプリノール169mgを単回経口投与した場合、一部は未変化のまま尿中に排泄され、残りの大部分はオキシプリノールに代謝されて、48時間で投与量の約40%が尿中に排泄される。

また、投与量の20%が未吸収のまま48時間で糞便中に排泄される³⁶⁾。

注) 外国人における成績である。

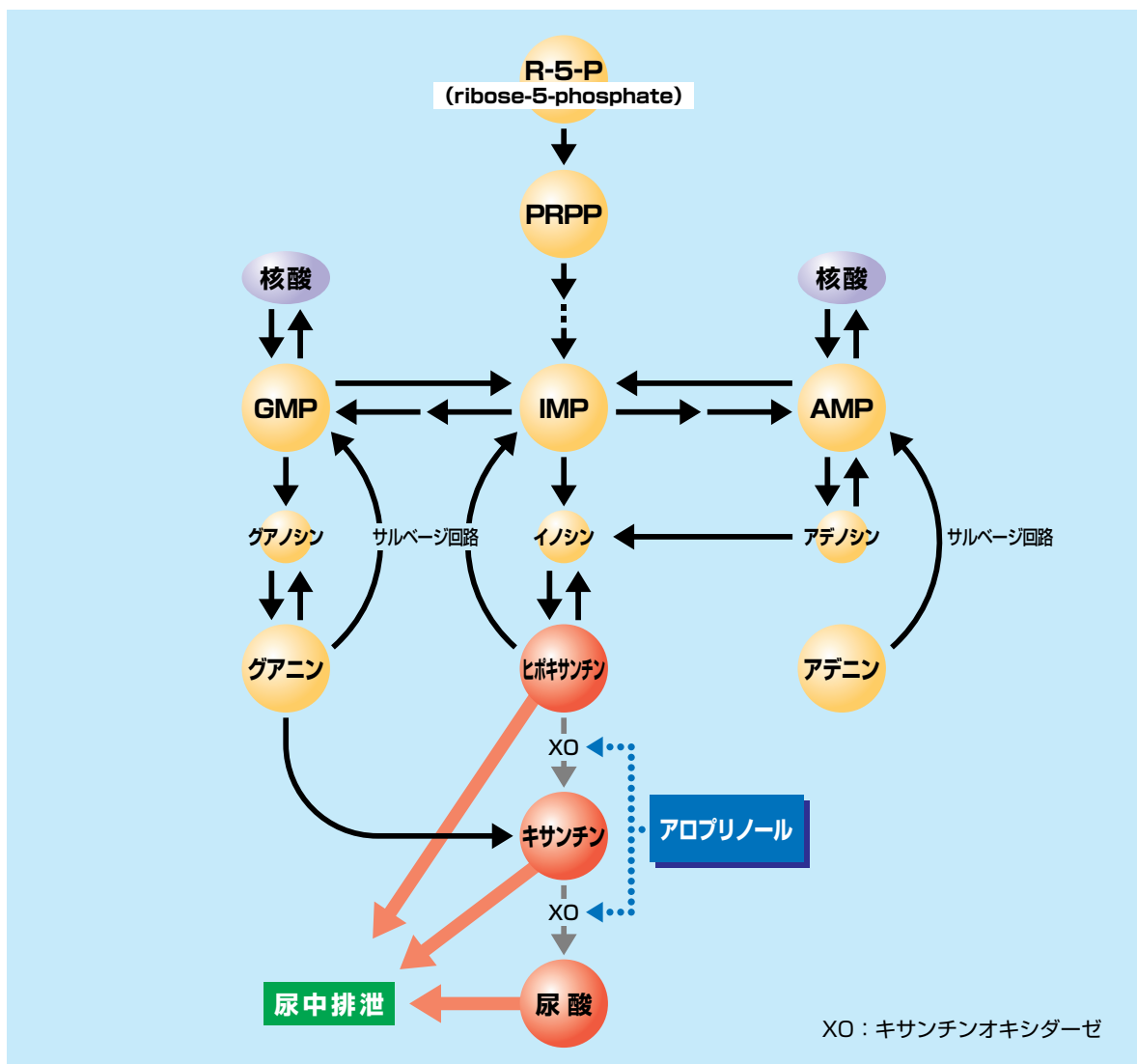
承認された用法・用量

通常、成人は1日量アロプリノールとして200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

非臨床試験に関する事項

■プリン代謝経路とアロプリノールの作用点

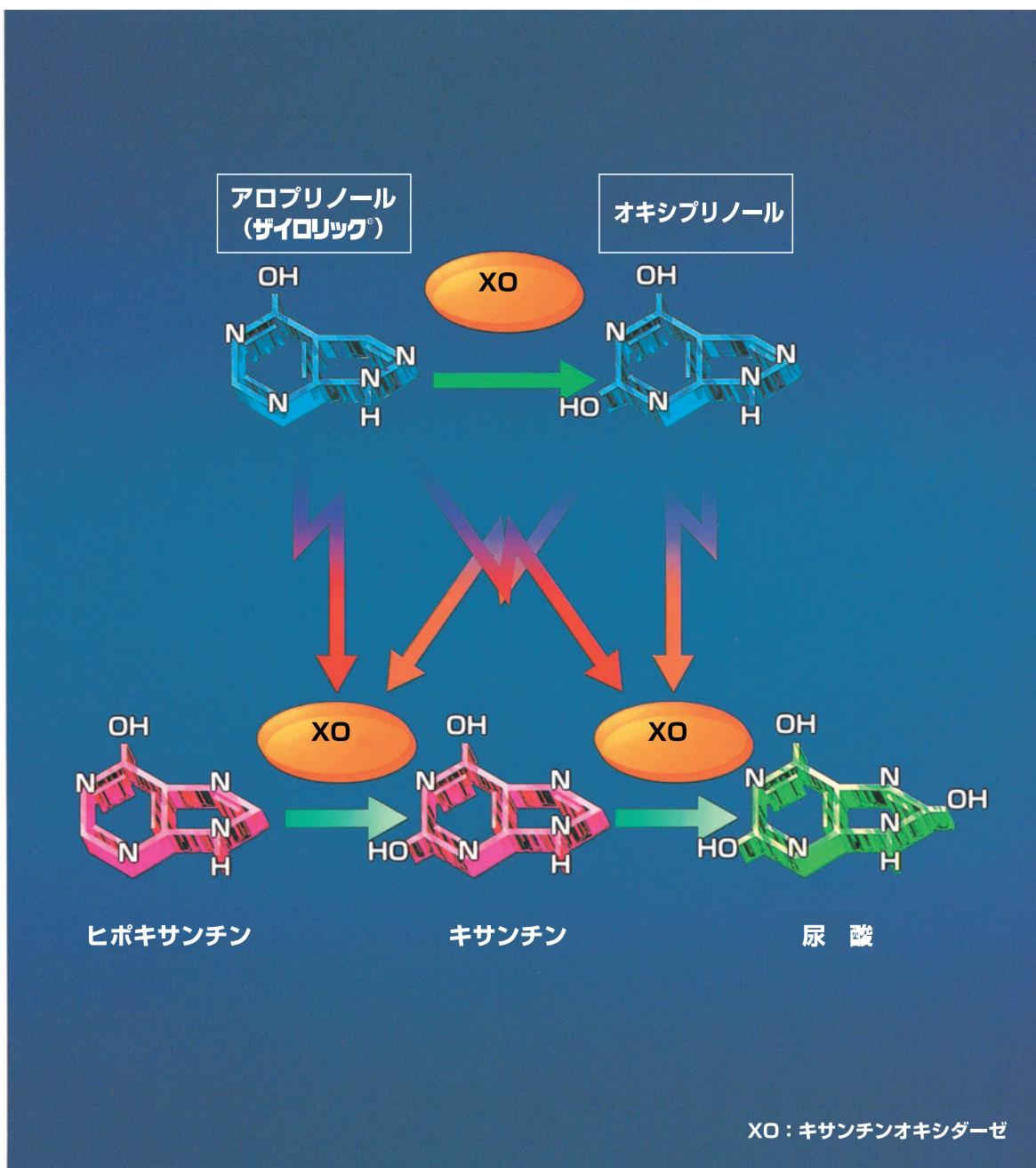
尿酸はプリン代謝経路の最終産物であるが、尿酸の材料となるプリンヌクレオチドは、体内では、de novo合成によりPRPP(5'-phosphoribosyl-1-pyrophosphate)から生成されるとともに、核酸から分解され生成される。さらに、プリンヌクレオチドのAMP、IMPは、ヒポキサンチン、キサンチンを経て、またGMPはキサンチンを経て最終産物である尿酸にまで代謝され、主として尿中に排泄される。一方、サルベージ回路によりグアニン、ヒポキサンチンの一部は、酵素HGPRTによって各々GMP、IMPに変換され、またアデニンの一部は酵素APRTによってAMPに変換され再利用される。ヒポキサンチン→キサンチン及びキサンチン→尿酸の代謝は、酵素キサンチンオキシダーゼが関与するが、アロプリノール(ザイロリク錠の有効成分の一般名)はこのキサンチンオキシダーゼの活性を阻害することにより、尿酸の産生を抑制する。



Puig, J. G., et al. : Pharm. World Sci., 16, 40 (1994) 一部改変

■ ザイロリックの作用機序

アロプリノールとヒポキサンチンは、5員環の窒素の位置が異なるだけの異性体である。アロプリノールはキサンチンオキシダーゼに対し、ヒポキサンチン及びキサンチンと競合して尿酸の産生を抑制する。また、アロプリノール自身はキサンチンオキシダーゼの作用によりオキシプリノールに酸化され、このオキシプリノールもまたアロプリノールと同様、尿酸の産生を抑制する^{37)~41)}。

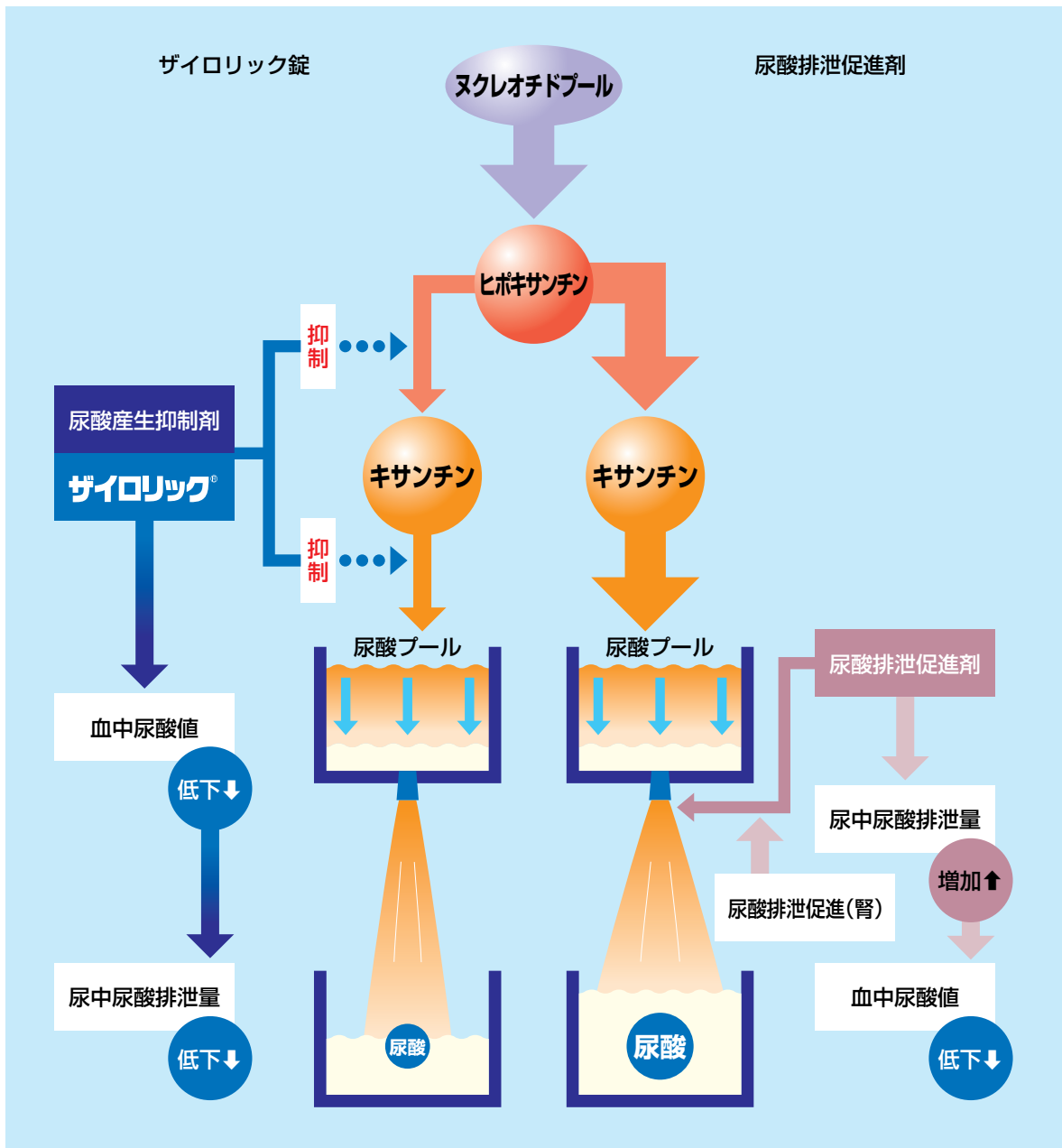


尿酸産生抑制剤と尿酸排泄促進剤

尿酸コントロール剤には、尿酸産生抑制剤と尿酸排泄促進剤の2種類がある。尿酸産生抑制剤であるアロプリノールは、酵素キサンチンオキシダーゼの働きを抑制することにより、尿酸産生をコントロールする薬剤で、血中尿酸値のみならず尿中尿酸排泄量も低下させる。

一方、尿酸排泄促進剤は腎臓における尿酸排泄を促進するという作用機序により、血中尿酸値を低下させるが尿中尿酸排泄量を増加させる。

●血中尿酸値、尿中尿酸排泄量ともに低下させる尿酸産生抑制剤



■ 一般薬理³⁸⁾

1. 血圧及び呼吸に対する作用

アロプリノールは50mg/kgで、ネコ、ラット及びウサギの呼吸に影響せず、またウサギの血圧に影響を及ぼさないが、25mg/kg以上で、ネコ及びラットで持続する弱い降圧作用を示した。

2. 心臓に対する作用

アロプリノールは 5×10^{-4} g/mL以上の濃度でウサギ及びラットの心房標本に対して収縮力及び拍動数の増大を示した。

3. 末梢血管に対する作用

アロプリノールは0.1mg及び1mgの注入によってウサギの耳介血管に何ら作用を認めなかった。

4. 腸管に対する作用

ウサギ生体腸管に対してアロプリノールは10mg/kgでは、腸管運動に何ら作用を及ぼさないが50mg/kg以上で小腸運動を著しく亢進した。

5. 中枢に対する作用

マウスにおいてアロプリノールは100mg/kgでペントバルビタールの睡眠作用に何ら影響を及ぼさなかった。

■ 毒性試験

1. 急性毒性³⁸⁾ LD₅₀(mg/kg)

	dd系マウス	
	雄	雌
経口	>1000	>1000
皮下	298	399
腹腔内	292	214

2. 慢性毒性

- (1) SD系ラットに40～100mg/kgを26週間経口投与した成績では、100mg/kg投与群で白血球減少が認められたが、赤血球、ヘマトクリット値、血色素ともに、本剤に起因すると思われる有意な変化は認められなかった。
- (2) ラットに12～225mg/kgを12～60週間経口投与した成績では、24mg/kg以上の投与群で、成長率及び飼料摂取量の減少とキサンチンの腎蓄積が認められた。(社内資料)

3. 胎仔試験

- (1) (経口)マウス、ラット及びウサギに25～200mg/kgを8日間経口投与し胎仔に及ぼす影響を試験したが、本剤に起因すると思われる催奇形作用は認められなかった。(社内資料)
- (2) (腹腔内)マウス(ICR-JCL系)の妊娠10日目又は13日目に50及び100mg/kgを腹腔内投与したところ、胎仔に催奇形作用が認められた¹⁾。

製剤学的事項

■安定性

ザイロリック錠50

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	結果
	温度(°C)	湿度(%RH)	光			
加速試験	40	75	暗所	6カ月	PTP	いずれの測定項目でも変化なし
					プラスチック容器(密栓)	6カ月後、水分が測定開始時と比較して0.4%減少した。その他の試験項目には経時的な変化は認められなかった。

(社内資料)

ザイロリック錠100

試験区分	保存条件			保存期間	保存形態	結果
	温度(°C)	湿度(%RH)	光			
加速試験	40	75	暗所	6カ月	PTP	6カ月後、規格に適合するものの経時的な溶出率の低下が認められた。その他の試験項目では変化は認められなかった。
苛酷試験	40	規定なし	暗所	3カ月	無包装気密容器(瓶)	いずれの測定項目でも変化なし
	30	75	暗所		無包装開放	いずれの測定項目でも変化なし
	規定なし	規定なし	60万lux・hr 白色蛍光灯		無包装気密容器	いずれの測定項目でも変化なし

(社内資料)

取扱い上の注意

規制区分：指定医薬品、処方せん医薬品（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

貯 法：室温保存

使用期限：包装に表示

包 装

ザイロリック錠50：100錠（10錠×10）PTP

ザイロリック錠100：100錠（10錠×10）PTP、500錠 瓶、
1000錠（10錠×100）PTP、1400錠（14錠×100）PTP

関連情報

承認番号：ザイロリック錠50：21400AMZ00186000
ザイロリック錠100：21400AMZ00185000

承認年月日：2002年3月11日

販売開始年月：ザイロリック錠50：2002年7月
ザイロリック錠100：1969年1月

再評価結果公表年月：1999年10月（品質再評価結果公表年月）

長期投与の可否：厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付け）による投与期間の上限は設けられていない。

薬価収載年月：2002年7月

主要文献

- 1) Fujii, T., et al.: Jpn. J. Pharmacol., **22**, 201 (1972)
- 2) Garbe, E., et al.: Arch. Ophthalmol., **116**, 1652 (1998)
- 3) Med. J. Aust., **2**, 130 (1980)
- 4) 松橋尚生ほか: 腎と透析, **28**, 511 (1990)
- 5) Quinn, J. P., et al.: Curr. Ther. Res., **41**, 706 (1987)
- 6) Friedman, H. M., et al.: N. Engl. J. Med., **304**, 423 (1981)
- 7) Self, T. H., et al.: Lancet, **2**, 557 (1975)
- 8) Jahnchen, E., et al.: Klin. Wochenschr., **55**, 759 (1977)
- 9) Vesell, E. S., et al.: N. Engl. J. Med. **283**, 1484 (1970)
- 10) Petitpierre, B., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol., **6**, 120 (1972)
- 11) Boston Collaborative Drug Surveillance Program: JAMA, **227**, 1036 (1974)
- 12) Yule, S. M., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol., **41**, 13 (1996)
- 13) Bagley, C. M. Jr., et al.: Cancer Res., **33**, 226 (1973)
- 14) Witten, J., et al.: Acta Pharmacol. Toxicol., **46**, 392 (1980)
- 15) Stevens, S. L., et al.: South. Med. J., **85**, 1265 (1992)
- 16) Gorrie, M., et al.: Br. Med. J., **308**, 113 (1994)
- 17) Yokochi, K., et al.: Ther. Drug Monit., **4**, 353 (1982)
- 18) 山口辰哉ほか: TDM研究, **9**, 101 (1992)
- 19) Liang, D., et al.: In 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA, USA, 26-29 September 1999, p.25 [Abstract A662].
- 20) Liang, D., et al.: In 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, USA, 16-19 December 2001, p.16 [Abstract A498].
- 21) Boelaert, J. R., et al.: AIDS, **16**, 2221 (2002)
- 22) Ray, A. S., et al.: Antimicrob. Agents Chemother., **48**, 1089 (2004)
- 23) Steinmetz, J. C., et al.: Am. J. Med., **86**, 499 (1989)
- 24) Pennell, D. J., et al.: Lancet, **1**, 463 (1984)
- 25) Samanta, A., et al.: Lancet, **1**, 679 (1984)
- 26) Young, J. L. Jr., et al.: Arch. Intern. Med., **134**, 553 (1974)
- 27) Boston Collaborative Drug Surveillance Program: N. Engl. J. Med., **286**, 505 (1972)
- 28) 村上元孝ほか: 新薬と臨牀, **19**, 1287 (1970)
- 29) 大川順正ほか: 新薬と臨牀, **17**, 507 (1968)
- 30) 山中 寿ほか: 高尿酸血症と痛風, **2**, 103 (1994)
- 31) 米沢 博ほか: 薬理と治療, **9**, 5183 (1981)
- 32) 塩 宏ほか: 臨床と研究, **55**, 1885 (1978)
- 33) 大谷麗二: 臨床と研究, **56**, 2677 (1979)
- 34) 東野一彌ほか: 尿酸, **12**, 100 (1988)
- 35) Elion, G. B., et al.: Am. J. Med., **45**, 69 (1968)
- 36) Elion, G. B., et al.: Biochem. Pharmacol., **15**, 863 (1966)
- 37) Elion, G. B.: Ann. Rheum. Dis., **25**, 608 (1966)
- 38) 伊佐真之ほか: 日本薬理学雑誌, **64**, 108 (1968)
- 39) Rundles, R. W., et al.: Trans. Assoc. Am. Physicians, **76**, 126 (1963)
- 40) 大島良雄ほか: リウマチ, **8**, 349 (1968)
- 41) Rundles, R. W.: Ann. Rheum. Dis., **25**, 615 (1966)

資料請求先

グラクソ・スミスクライン株式会社

カスタマー・ケア・センター

TEL: ☎ フリーダイヤル 0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日を除く)

FAX: ☎ フリーダイヤル 0120-561-047 (24時間受付)

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15 GSKビル

[資料請求・問い合わせ先]

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

TEL: 0120-561-007 (9:00~18:00 / 土日祝日を除く)

FAX: 0120-561-047 (24時間受付)

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>