

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品

高尿酸血症治療剤

日本薬局方 アロプリノール錠

アロプリノール錠 50mg「タナベ」

アロプリノール錠 100mg「タナベ」

ALLOPURINOL Tablets 50mg・Tablets 100mg

剤形	素錠（錠 100mg は割線入）			
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）			
規格・含量	錠 50mg：1 錠中 日局アロプリノール 50mg 含有 錠 100mg：1 錠中 日局アロプリノール 100mg 含有			
一般名	和名：アロプリノール 洋名：Allopurinol			
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	錠 50mg	2017年1月31日 (販売名変更に伴う再承認)	2017年6月16日 (販売名変更に伴う再収載)	2010年11月19日
	錠 100mg	2017年1月31日 (販売名変更に伴う再承認)	2017年6月16日 (販売名変更に伴う再収載)	1978年4月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ニプロ ES ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp			

本 IF は 2017 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	18
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	18
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	18
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	19
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	19
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	20
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	21
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	21
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	22
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	23
7. CAS 登録番号	8	7. トランスポーターに関する情報	23
III. 有効成分に関する項目	9	8. 透析等による除去率	23
1. 物理化学的性質	9	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	24
3. 有効成分の確認試験法	9	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	24
4. 有効成分の定量法	9	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	24
IV. 製剤に関する項目	10	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	24
1. 剤形	10	5. 慎重投与内容とその理由	24
2. 製剤の組成	10	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	10	7. 相互作用	25
4. 製剤の各種条件下における安定性	11	8. 副作用	27
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	9. 高齢者への投与	29
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	29
7. 溶出性	12	11. 小児等への投与	29
8. 生物学的試験法	16	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	29
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	16	13. 過量投与	29
10. 製剤中の有効成分の定量法	16	14. 適用上の注意	30
11. 力価	16	15. その他の注意	30
12. 混入する可能性のある夾雑物	16	16. その他	30
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	16	IX. 非臨床試験に関する項目	31
14. その他	16	1. 薬理試験	31
V. 治療に関する項目	17	2. 毒性試験	31
1. 効能又は効果	17		
2. 用法及び用量	17		
3. 臨床成績	17		

X. 管理的事項に関する項目	33
1. 規制区分.....	33
2. 有効期間又は使用期限.....	33
3. 貯法・保存条件.....	33
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	33
5. 承認条件等.....	33
6. 包装.....	33
7. 容器の材質.....	34
8. 同一成分・同効薬.....	34
9. 国際誕生年月日.....	34
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	34
11. 薬価基準収載年月日.....	34
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変 更追加等の年月日及びその内容.....	34
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日 及びその内容.....	35
14. 再審査期間.....	35
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	35
16. 各種コード.....	35
17. 保険給付上の注意.....	35
X I. 文献	36
1. 引用文献.....	36
2. その他の参考文献.....	36
X II. 参考資料	37
1. 主な外国での発売状況.....	37
2. 海外における臨床支援情報.....	39
X III. 備考	42
その他の関連資料.....	42

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アロプリノールは1956年に英国ウエルカム研究所（現 英国グラクソ・スミスクライン社）の Dr. G. Elion と Dr. G. Hitchings により発見され、高尿酸血症治療薬として1962年より使用されている。

田辺製薬株式会社（現 田辺三菱製薬株式会社）は、ウエルカム社（現 英国グラクソ・スミスクライン社）と提携し、本邦で最初のアロプリノール製剤として1968年12月に「ザイロリック錠」の承認を取得し、1969年1月より販売を開始した。1977年にはウエルカム社（現 英国グラクソ・スミスクライン社）との契約満了に伴い、「ザイロリック錠」の販売を日本ウエルカム株式会社（現 グラクソ・スミスクライン株式会社）へ委譲し、1978年4月には自社製品「アロシトール」として新たに承認を取得し販売を開始した。その後、2006年2月に「アロシトール錠100mg」として販売名変更に伴う再承認を受け、同年6月に変更銘柄名で薬価収載された。

2008年4月には田辺製薬販売株式会社（現 ニプロ ES ファーマ株式会社）が田辺三菱製薬株式会社より移管を受け販売を開始した。

その後、アロシトール錠50mgについて薬食発第0331015号（平成17年3月31日）に基づき、規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2010年7月に承認を取得、2010年11月に販売を開始した。

さらに、2017年1月に販売名変更に伴う再承認を受け、2017年6月に変更銘柄名「アロプリノール錠50mg「タナベ」」、「アロプリノール錠100mg「タナベ」」で薬価収載された。

2017年10月にニプロ ES ファーマ株式会社が田辺三菱製薬株式会社より製造販売承認を承継した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) アロプリノールは尿酸の生成を抑制する高尿酸血症治療薬である。（「VI. 薬効薬理に関する項目-2」参照）
- (2) 尿酸生成を抑制するので、次の場合における尿酸産生過剰型の高尿酸血症治療に適している。（「V. 治療に関する項目-1」参照）
 - ・ 痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症
- (3) アロプリノール製剤の副作用発現調査において、総症例2,866例中副作用が報告されたのは118例（4.1%）であった。（承認時～1973年7月迄の集計）

重大な副作用として、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害、過敏性血管炎、薬剤性過敏症症候群、ショック、アナフィラキシー、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、横紋筋融解症があらわれることがある。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目-8）参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名 :

アロプリノール錠 50mg 「タナベ」
アロプリノール錠 100mg 「タナベ」

(2) 洋名 :

ALLOPURINOL Tablets 50mg
ALLOPURINOL Tablets 100mg

(3) 名称の由来 :

一般名+剤形+含量+「タナベ」

2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

アロプリノール (JAN)

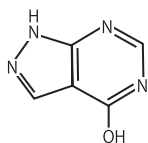
(2) 洋名 (命名法) :

Allopurinol (JAN, INN)

(3) ステム :

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_5H_4N_4O$

分子量 : 136.11

5. 化学名 (命名法)

1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : HPP (化学名の頭文字)

II. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

315-30-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

N,N-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、水又はエタノール（99.5）に極めて溶けにくい。
アンモニア試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

なし

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点 320℃以上（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pK_{a1} ：9.50, pK_{a2} ：12～13（20℃但し，イオン強度 $\mu \doteq 0.152$ ）^{a)}

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

飽和水溶液の pH5.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃, 75%RH	ポリエチレン袋(二重)(シリカゲル入り) +ファイバードラム	6ヵ月	変化なし

試験項目：性状，確認試験，純度試験，乾燥減量，強熱残分，含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「アロプリノール」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル法（臭化カリウム錠剤法）

4. 有効成分の定量法


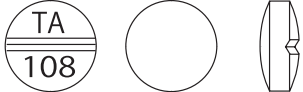
日局「アロプリノール」の定量法による。

電位差滴定法（0.1mol/L テトラメチルアンモニウムヒドロキシド液）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

販売名	アロプリノール錠 50mg 「タナベ」	アロプリノール錠 100mg 「タナベ」
剤形	素錠	素錠 (割線入)
色調	白色～微黄白色	白色
外形		
サイズ (mm)	直径 : 6.5 厚さ : 2.2	直径 : 8.0 厚さ : 3.5
重さ (mg)	100	210

(2) 製剤の物性 :

錠 100mg : 硬度 49N 以上

(3) 識別コード :

錠 50mg : TG107

錠 100mg : TA108

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

錠 50mg : 1 錠中日局アロプリノール 50mg 含有

錠 100mg : 1 錠中日局アロプリノール 100mg 含有

(2) 添加物 :

	添加物
錠 50mg	乳糖水和物, 結晶セルロース, トウモロコシデンプン, ヒドロキシプロピルセルロース, 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース, 含水二酸化ケイ素, ステアリン酸マグネシウム
錠 100mg	カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ポビドン

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

1) 長期保存試験, 加速試験, 苛酷試験¹⁾

アロプリノール錠 50mg 「タナベ」

最終包装製品 (PTP 包装) を用いた長期保存試験 (25℃, 相対湿度 60%, 3 年 6 ヶ月) の結果, 通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	PTP + ポリプロピレン袋 + 紙箱	3 年 6 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃, 75%RH	PTP	6 ヶ月	変化なし

試験項目: 性状, 確認試験, 製剤均一性試験, 溶出試験, 含量

アロプリノール錠 100mg 「タナベ」

最終包装製品 (PTP 包装) を用いた長期保存試験 (25℃, 相対湿度 60%, 6 年 1 ヶ月) 及び最終包装製品 (瓶包装) を用いた長期保存試験 (室温, 5 年) の結果, 通常の市場流通下において 4 年 6 ヶ月間安定であることが確認された。

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃, 60%RH* ¹	PTP + ポリプロピレン袋 + 紙箱	6 年 1 ヶ月	変化なし	
	室温* ²	ガラス瓶 + 紙箱	5 年	変化なし	
加速試験* ³	40℃, 75%RH	PTP	3 ヶ月	硬度が低下した。	
苛酷試験	温度	40℃* ³	PTP	3 ヶ月	変化なし
		50℃* ³	PTP	3 ヶ月	変化なし
	湿度	30℃, 75%RH* ⁴	(無包装)	3 ヶ月	硬度が若干低下した。
	光	室内散光, 室温* ³	PTP	3 ヶ月	変化なし
1,000lx, 25℃* ⁴		(無包装)	120 万 lx・h	変化なし	

*1. 試験項目: 性状, 確認試験, 質量偏差試験, 溶出試験, 含量

*2. 試験項目: 性状, 確認試験, 質量偏差試験, 崩壊試験, 含量

*3. 試験項目: 性状, 確認試験, 硬度, 崩壊試験, 含量

*4. 試験項目: 性状, 硬度, 崩壊試験, 含量

2) 無包装状態での安定性²⁾

アロプリノール錠 50mg 「タナベ」 の無包装状態について, 温度, 湿度及び光に対する安定性試験を実施した結果は, 以下のとおりであった。

	保存条件	保存形態	保存期間	結果* ²
温度* ¹	40℃	褐色ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	変化なし (◎)
湿度* ¹	25℃, 75%RH	褐色ガラス瓶 (開放)	6 ヶ月	変化なし (◎)
光* ¹	白色蛍光灯 (1,584lx)	ガラス瓶 (密栓)	60 万 lx・h	変化なし (◎)

*1. 試験項目: 性状, 硬度, 純度試験, 溶出試験, 含量

*2. 「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験方法について (答申)」 (平成 11 年 8 月 20 日 (社) 日本病院薬剤師会) の評価分類 (下記) に準じる。

IV. 製剤に関する項目

- ◎：すべての試験項目において変化を認めなかった。
(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。硬度：30%未満の変化。溶出性：規格値内)
- ：いずれかの試験項目で「規格内」の変化を認めた。
(外観：わずかな色調変化(退色等)を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上)
- △：いずれかの試験項目で「規格外」の変化を認めた。
(外観：形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。硬度：30%以上の変化で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満。溶出性：規格値外)

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

日局「アロプリノール錠」の規格に適合していることが確認されている³⁾。すなわち、試験液に水900mLを用い、パドル法により、毎分50回転で試験を行うとき、30分間の溶出率が80%以上である。

<参考>

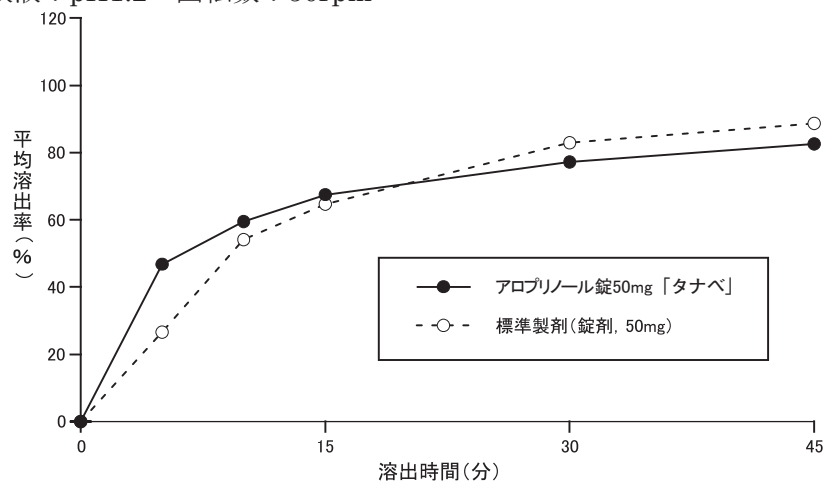
溶出挙動の同等性⁴⁾

アロプリノール錠50mg「タナベ」

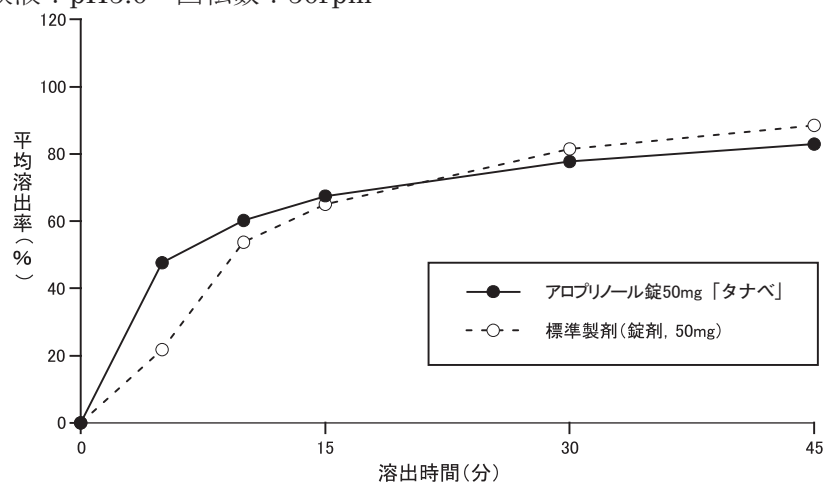
下記の5条件につき溶出試験を実施した結果、いずれも判定基準に適合し、アロプリノール錠50mg「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された(後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインによる)。

検体	アロプリノール錠50mg「タナベ」(Lot.TJAB) 標準製剤(錠剤, 50mg)
試験法	パドル法
試験液(試験液量) ／回転数	① pH1.2 (900mL) / 50rpm ② pH5.0 (900mL) / 50rpm ③ pH6.8 (900mL) / 50rpm ④ 水 (900mL) / 50rpm ⑤ pH5.0 (900mL) / 100rpm
判定基準	①④：5分及び30分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 ②③：10分及び45分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 ⑤：試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出する。

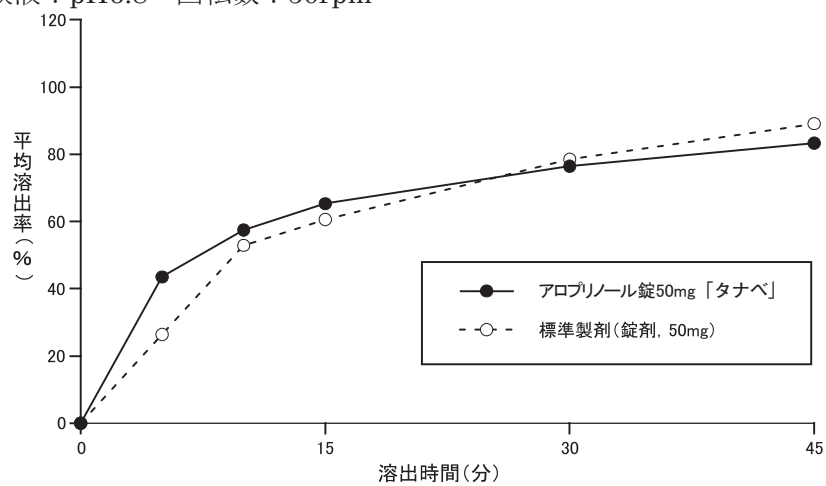
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



②試験液：pH5.0 回転数：50rpm

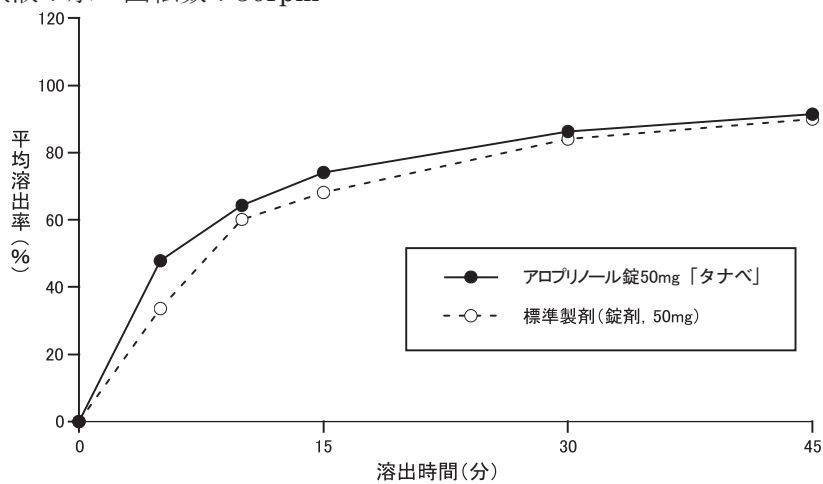


③試験液：pH6.8 回転数：50rpm

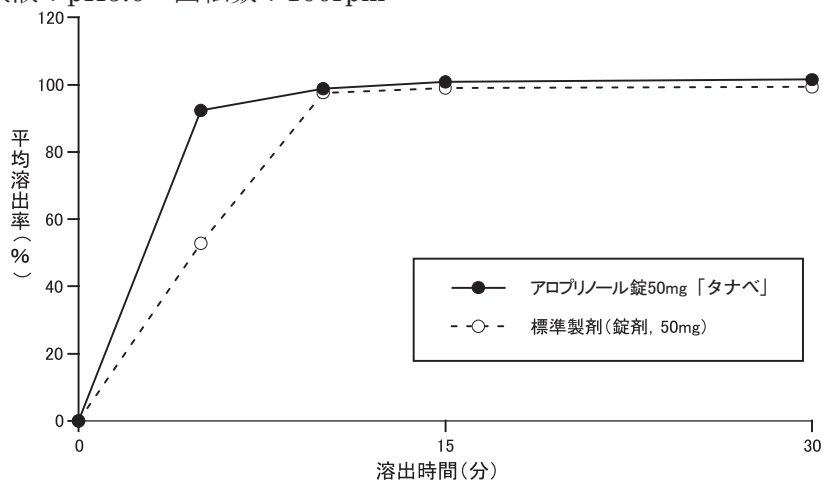


IV. 製剤に関する項目

④試験液：水 回転数：50rpm



⑤試験液：pH5.0 回転数：100rpm

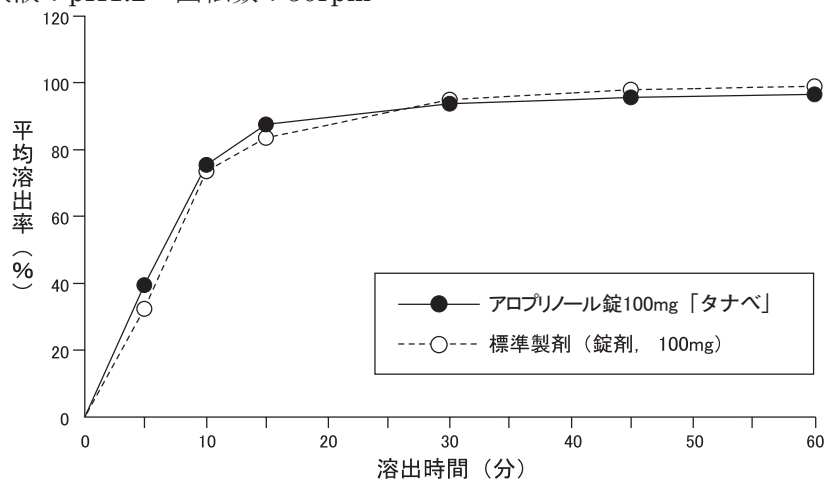


アロプリノール錠 100mg 「タナベ」

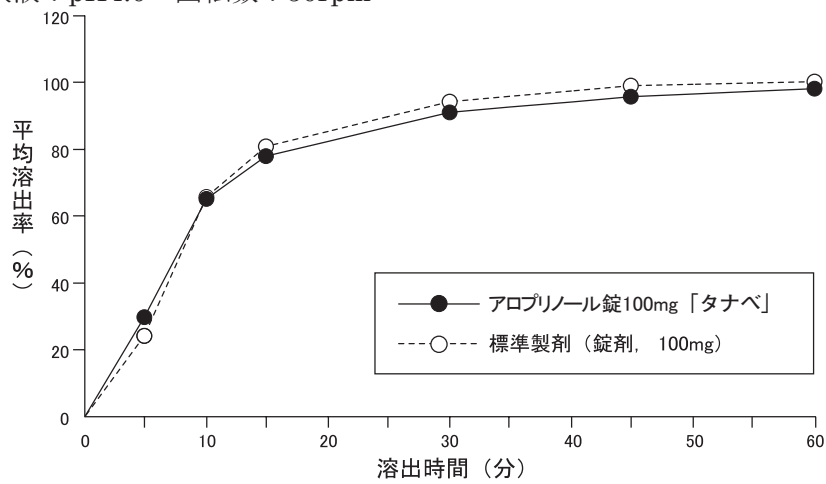
下記の4条件につき溶出試験を実施した結果、いずれも判定基準に適合し、アロプリノール錠 100mg 「タナベ」と標準製剤の溶出挙動は同等であると判定された。

検体	アロプリノール錠 100mg 「タナベ」 (Lot.87018) 標準製剤 (錠剤, 100mg)
試験法	パドル法
試験液 (試験液量) ／回転数	① pH1.2 (900mL) ／50rpm ② pH4.0 (900mL) ／50rpm ③ pH6.8 (900mL) ／50rpm ④ 水 (900mL) ／50rpm
判定基準	①②：10分及び15分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。 ③④：10分及び30分において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

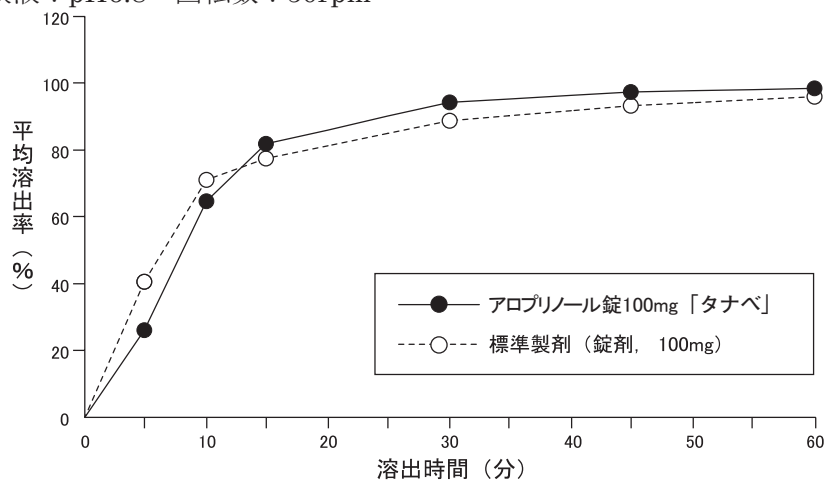
①試験液：pH1.2 回転数：50rpm



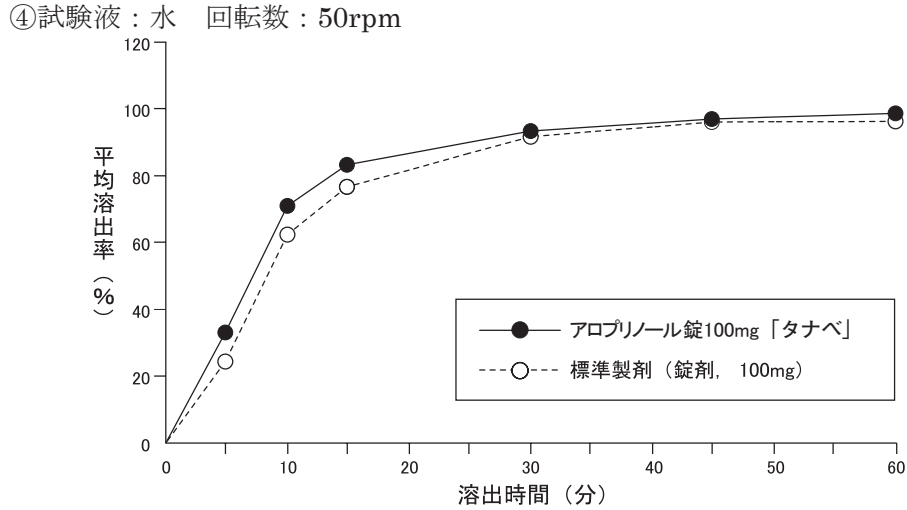
②試験液：pH4.0 回転数：50rpm



③試験液：pH6.8 回転数：50rpm



IV. 製剤に関する項目



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「アロプリノール錠」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：2-ブタノン/アンモニア水 (28) /2-メトキシエタノール混液 (3 : 1 : 1)

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「アロプリノール錠」の定量法による。

紫外可視吸光度測定法 (測定波長：250nm)

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

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

3. 臨床成績**(1) 臨床データパッケージ：**

該当資料なし

(2) 臨床効果：

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：**1) 無作為化並行用量反応試験：**

該当資料なし

2) 比較試験：

該当資料なし

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：**1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：**

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

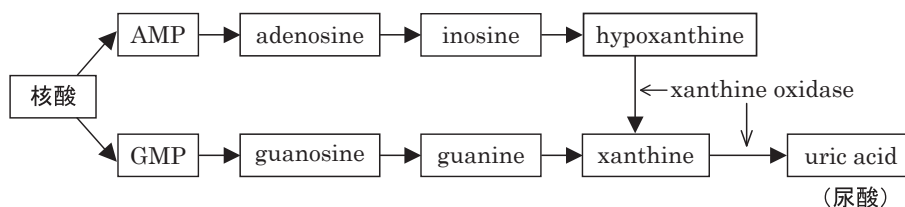
ベンズプロマロン
プロベネシド等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

プリン代謝の最終段階に作用し、尿酸の生成を抑制する^{5,6)}。

アロプリノールは競合的に、アロプリノールの代謝産物であるオキシプリノールは非競合的にキサンチンオキシダーゼを抑制して、ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸の反応を抑制して、尿酸の生成を低下させる。



(2) 薬効を裏付ける試験成績：

キサンチンオキシダーゼに対して、ヒポキサンチン及びキサンチンと競合的に拮抗することによって尿酸の生合成を抑制し、その結果、血中尿酸値及び尿中尿酸排泄量を低下させる(ヒト)^{5~8)}。

また、アロプリノールの代謝産物であるオキシプリノールも、アロプリノールより弱いと同様の作用を有し(ヒト)⁹⁾、投与後の最初の数時間はアロプリノールが、またそれ以降はオキシプリノールが作用の主体をなす(ヒト)¹⁰⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

健康成人男性にアロプリノール錠 50mg 「タナベ」を絶食単回投与した時、血漿中身変化体濃度は 1.14±0.36 時間後 (Mean±S.D., n=14) に最高値に達した¹¹⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人に本剤 (アロプリノールとして 5mg/kg) を 1 回経口投与したとき、未変化体であるアロプリノールの平均血中濃度は、30 分後に 3.18µg/mL と最高値に達し、その後半減期 1.5 時間で消失する。

一方、代謝産物であるオキシプリノールの平均血中濃度は 4 時間後に 8.19µg/mL と最高値に達し、以後半減期 19 時間で消失する^{12, 13)}。

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

2) 生物学的同等性試験

① アロプリノール錠 50mg 「タナベ」¹¹⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(医薬審第 487 号：1997 年 12 月 22 日、薬食審第 1124004 号：2006 年 11 月 24 日一部改正) に従って、アロプリノール錠 50mg 「タナベ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (アロプリノールとして 50mg 相当) を健康成人男子 (それぞれ n=14) に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、生物学的同等性を検証した。

得られた薬物動態パラメータを評価した結果、両剤の対数値の平均値の差の 90% 信頼区間は、Cmax では log(0.8757) ~ log(1.0891)、AUC₀₋₈ では log(0.9966) ~ log(1.1213) であり、いずれもガイドラインの基準である log(0.8) ~ log(1.25) の範囲内であった。

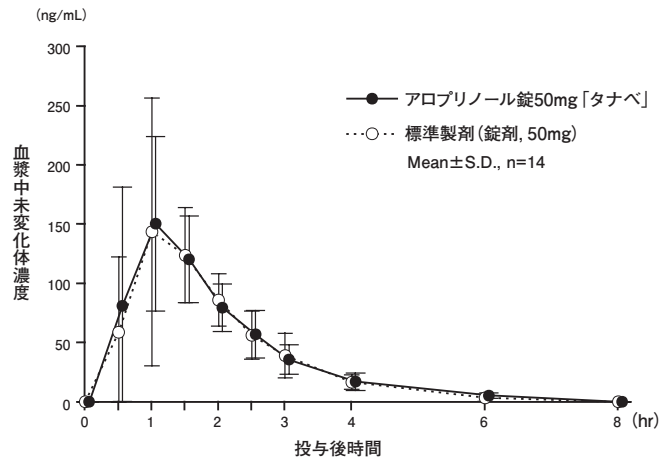
以上の結果より、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

<錠 50mg の薬物動態パラメータ>

	アロプリノール錠 50mg 「タナベ」	標準製剤 (錠剤, 50mg)
Cmax (ng/mL)	185.12±82.25	187.02±80.61
AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	306.50±71.33	294.34±91.00
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	310.01±72.53	297.02±91.01
Tmax (hr)	1.14±0.36	1.32±0.46
MRT ₀₋₈ (hr)	1.92±0.32	1.95±0.38
MRT _{0-∞} (hr)	2.01±0.30	2.04±0.38
kel (hr ⁻¹)	0.6756±0.1574	0.7659±0.1336
t _{1/2} (hr)	1.08±0.25	0.93±0.17

(Mean±S.D., n=14)

VII. 薬物動態に関する項目



血漿中濃度並びに AUC, Cmax 等のパラメータは, 被験者の選択, 体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

- ②アロプリノール錠 100mg 「タナベ」
生物学的同等性試験は実施していない。

(4) 中毒域 :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

オキシプリノール 100 μ mol/L (15.2 μ g/mL) 以下を保つことが提唱されている¹⁴⁾

(5) 食事・併用薬の影響 :

1) カフェインによりキサンチンオキシダーゼ活性が上昇し, 代謝物のオキシプリノールの血漿中濃度が上昇することが示唆されている¹⁵⁾。

2) 「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

<参考>

アルコール摂取が尿酸代謝に影響することが知られている。アルコールは血清乳酸値を上昇させ, 尿細管において尿酸と競合してその排泄を抑制することが報告されている。またアデニンヌクレオチドの代謝回転速度を速め尿酸産生を増加させ, アルコール自体に含まれるプリン体によっても尿酸の生成が高められることなどが機序として考えられている^{b)}

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法 :

該当資料なし

(2) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

67% (アロプリノール 600mg 経口投与) ¹⁶⁾

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

(4) 消失速度定数：

健康成人男性にアロプリノール錠50mg「タナベ」を絶食単回投与した時、消失速度定数は0.6756 ±0.1574hr⁻¹ (Mean±S.D., n=14) であった ¹¹⁾。

(5) クリアランス：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

9.62±3.49mL/kg (健康成人 500mg 静注投与) ¹⁶⁾

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

(6) 分布容積：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

1.61±0.74L/kg (健康成人 500mg 静注投与) ¹⁶⁾

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

(7) 血漿蛋白結合率：

アロプリノール、オキシプリノール共に結合しない ¹⁰⁾。

3. 吸収

消化管

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性：

通過する。

<参考>外国人でのデータ

5-FU 及び放射線療法を受けた転移性脳腫瘍の男性患者 3 名にアロプリノールを 1 日 300 (n=1), 900mg (n=2) 投与した場合、アロプリノールの脳脊髄液への移行率は、120, 85, 23%であった。代謝産物であるオキシプリノールは 24, 30, 33%であった ¹⁷⁾。

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-アロプリノールを腹腔内投与した動物実験で、脳への移行が認められ、脳組織中濃度は血中濃度の 1/2 であった ¹⁰⁾ (マウス)。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

移行する。

高尿酸血症の授乳婦に通常量（300mg/日）を4週間経口投与し、アロプリノール及びオキシプリノールの母乳中濃度を測定したところ、投与4時間後の母乳中の濃度はそれぞれ1.4 μ g/mL, 48 μ g/mLであった¹⁸⁾。

(4) 髄液への移行性：

血液-脳関門通過の項を参照。

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

¹⁴C-アロプリノール又は¹⁴C-オキシプリノールを腹腔内投与した動物実験で、アロプリノール及びオキシプリノールの各組織中濃度（肝，心，腎，脾，腸）は、ほぼ血中濃度と同等であった（マウス）¹⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

アロプリノールは大部分が酵素のキサンチンオキシダーゼによって速やかに代謝されてオキシプリノールになる。

また、アロプリノール、オキシプリノールのごく一部は各々のRibosideあるいはRibotideに転換されるが^{14, 19)}、これらの核酸への取り込みは認められていない²⁰⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

オキシプリノールはアロプリノールより弱いですが、キサンチンオキサダーゼ阻害作用を有する⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

活性代謝物オキシプリノールのパラメーター²¹⁾

AUC：151 μ g・hr/mL（300mg 経口投与）

t_{1/2}：約21時間

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

腎臓（糸球体濾過）¹⁰⁾

(2) 排泄率：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

¹⁴C-アロプリノール 169mg を経口投与した場合、一部が未変化体として数時間後から尿中に排泄されるが、大部分はオキシプリノールに代謝され、48 時間後には投与量の約 40% が尿中に排泄される¹⁰⁾。

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

(3) 排泄速度：

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

尿中排泄は 2~3 時間後に最高に達する。¹⁴C-アロプリノール 169mg を経口投与された痛風患者での尿中累積排泄率は 6 時間で 9.5%，24 時間で 25%，48 時間で 38.5% であった¹⁰⁾。

注) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

アロプリノール及びオキシプリノールともに透析可能である。高度の腎障害を有する高尿酸血症患者にアロプリノール（380mg/日）を週 5 日間投与した場合、週 16 時間の血液透析により、約 70% のアロプリノールの代謝物（オキシプリノール）が除かれたことが報告されている²²⁾。

注 1) 本剤の承認を受けた用法・用量は以下のとおりである。

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

注 2) 腎機能障害のある患者は慎重投与の対象である。

当該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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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

<解説>

一般に薬剤による過敏症を起こした患者に再度投与すると、重篤な過敏症を起こす可能性がある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

5. 慎重投与内容とその理由

- 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) メルカプトプリン水和物（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〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 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。

<解説>

- 1) 「8. 副作用－（2）－1）」参照。
- 2) 国内でアロプリノール製剤投与中の腎機能障害患者（特に、腎不全患者）において重篤な副作用（死亡例を含む）の報告が集積され、これらの報告症例のうち、多くの症例が1日200mg（通常成人用量）を投与されていた。これまでも「使用上の注意」の「慎重投与」の項において、腎機能障害患者に対しては減量等を考慮するよう注意喚起を行ってきたが、新たに「重要な基本的注意」の項にも腎不全等の腎機能障害患者に対する注意事項を追記し、注意喚起を強化することになった。
腎機能障害患者へアロプリノール製剤を投与する場合には、腎機能の低下に応じて、アロプリノールの使用量を減じる必要がある^{o)}。

腎機能に応じたアロプリノールの使用量^{o)}

腎機能	アロプリノール投与量
C _{cr} > 50mL/分	100～300mg/日
30mL/分 < C _{cr} ≤ 50mL/分	100mg/日
C _{cr} ≤ 30mL/分	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に 100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

C_{cr}：クレアチニン・クリアランス

- 3) 急性痛風発作の主訴は激しい疼痛であるが、本剤には消炎鎮痛作用はない。また、発作時に急に血清尿酸値を低下させると発作が長引き悪化させるおそれがあるので、発作時には局所の安静と消炎鎮痛剤のみを使用し、高尿酸血症治療剤は投与すべきでない。
- 4) 理由はよく判明していないが、血清尿酸値が急激に低下した場合、関節周囲の結節から尿酸結晶が関節液中に遊離し、これを白血球が貪食するために発作が誘発されるらしい。
- 5) 本剤投与中に痛風発作が起った場合は、発作の特効薬といわれているコルヒチン、消炎鎮痛剤ナプロキセン等を併用し、発作を鎮静させる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

(2) 併用注意とその理由：

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
メルカプトプリン水和物 (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。その結果メルカプトプリン水和物 (6-MP) 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
クロルプロパミド	クロルプロパ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。	尿細管分泌の競合によりクロルプロパ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水和物	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。	本剤又は本剤の代謝物がシクロホスファミド水和物の肝代謝を阻害する、又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。
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。
キササンチン系薬剤 テオフィリン等	キササンチン系薬剤（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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、本剤又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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

アロプリノール製剤の副作用発現調査において、総症例 2,866 例中副作用が報告されたのは 118 例（4.1%）であった。（承認時～1973 年 7 月迄の集計）
なお、本項には頻度が算出できない副作用を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害（いずれも頻度不明）又は過敏性血管炎（頻度不明）があらわれることがある。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) 薬剤性過敏症症候群²³⁾：初期症状として発疹、発熱がみられ、更にリンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状（頻度不明）があらわれることがある。また、1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）を発症し、ケトアシドーシスに至った例も報告されている。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。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化したり、脳炎等の中樞神経症状があらわれたりすることがあるので注意すること。
- 3) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）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。
- 4) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）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) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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) 腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害（いずれも頻度不明）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。
- 7) 間質性肺炎（頻度不明）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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8) 横紋筋融解症（頻度不明）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。

(3) その他の副作用：

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		そう痒，関節痛
血液		貧血	白血球減少，紫斑，好酸球増多，リンパ節症
腎臓			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

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

該当資料なし

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

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

重要な基本的注意＜抜粋＞

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〕

その他の副作用＜抜粋＞

副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹		そう痒，関節痛

＜解説＞

投与数日ないし数週間後に発熱，悪寒，頻脈，皮疹等を伴う全身性の過敏症状があらわれることがある^{24～26)}。

このような症状が認められた場合には投与中止し適切な処置を行う。再投与はしない。

9. 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。

10. 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まわ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。〕
- 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。〕

11. 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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

- (1) アロプリノールの過量投与による急性中毒の報告はない。15 歳の少女（正常腎機能を有す）がアロプリノール 22.5g（通常 1 日量の 75～112.5 倍量）を一度に誤用したとの報告がある。この症例では、特に副作用は見られなかった。患者は胃洗浄（3～4L）施行 3 時間後も異常な症状を示さず、血液検査等でも異常値は見られなかった。患者に 50g の活性炭を経口投与した後、リン酸値上昇（1.43mmol/L）、アルカリホスファターゼ値上昇（129IU）が観察されたが、他の検査値は正常であった²⁷⁾。
- (2) 過量投与により低尿酸血症が起こるが、尿酸は不要な代謝産物であり、低尿酸による生理的異常は発現しないと考えられる。
しかし、大量のアロプリノールを誤飲した時は、多量のアロプリノール、あるいはその代謝物であるオキシプリノール、また尿酸の先駆物質のキサンチン、ヒポキサンチンが腎排泄されることになる。これらの物質の腎、尿路での結石化を防止し、速やかな排泄を促すため、摂水量を多くして尿量を多くするように注意することが望ましい。
- (3) 処置法^{d)}：大量服用の場合は胃洗浄。アロプリノール、オキシプリノールは血液透析、腹膜透析で除去可能であるが、過量投与での管理は確立されていない。慢性毒性（結石）が疑われる場合には、腎機能及び尿検査を実施する。特別な拮抗剤はない。水分補給は有用である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

14. 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に刺入し、更には穿孔を起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。〕

15. 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。
- 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。
- 4) 漢民族 (Han-Chinese) を対象としたレトロスペクティブな研究において、アロプリノールによる中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 及び皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 等の重症薬疹発症例の HLA 型を解析した結果、51 例中全ての症例が *HLA-B*5801* 保有者であったとの報告がある。また、別の研究では、アロプリノールにより中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群を発症した日本人及びヨーロッパ人において、それぞれ 10 例中 4 例 (40%)、27 例中 15 例 (55%) が *HLA-B*5801* 保有者であったとの報告もある。なお、*HLA-B*5801* の保有率は漢民族では 20-30% に対し、日本人及びヨーロッパ人では 1-2% である。

<解説>

- 2) 疫学調査報告²⁸⁾には、以下の内容が記載されている。

白内障摘出術を施行した 65 歳以上の患者 3,677 例及び白内障と診断されていない患者からランダムに抽出したコントロール群 21,868 例を対象として、アロプリノール累積投与量及び投与期間から両群の白内障摘出リスクの比較を実施した (ケースコントロールスタディ)。アロプリノールが投与された患者は、白内障摘出術を施行した群 169 例、コントロール群 851 例であり、アロプリノール投与 3 年以上又は累積投与量 400g 以上の患者において、白内障摘出リスクの上昇が認められた。アロプリノールの長期投与により、高齢者における白内障摘出リスクの上昇が示唆された。

- 4) 漢民族を対象としたレトロスペクティブな研究で、「皮膚粘膜眼症候群」及び「中毒性表皮壊死融解症」の発現と、HLA-B 遺伝子座の変異型対立遺伝子 (*HLA-B*5801*) との間に強い関連性が認められたとの報告がある^{29~31)}。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

1) 中枢神経系に対する作用⁶⁾

マウスに対して、アロプリノール 100mg/kg の腹腔内投与で、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。

2) 呼吸・循環器系に対する作用⁶⁾

- ・ネコ、ラット及びウサギに対して、アロプリノール 50mg/kg の股部あるいは耳静脈内投与で呼吸に何ら影響せず、またウサギの血圧に影響をおよぼさないが、25mg/kg 以上でネコ、ラットで持続する弱い降圧作用を示した。
- ・ウサギ及びラットの摘出心房標本に対して、アロプリノール 5×10^{-4} g/mL 以上の濃度で収縮力及び拍動数の増大を示した。
- ・ウサギの耳介血管に対して、アロプリノール 0.1mg 及び 1mg を耳血管内注入したが、何ら作用を認めなかった。

3) 消化器系に対する作用⁶⁾

ウサギに対してアロプリノール 10mg/kg 耳静脈内投与で、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。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁾：

LD₅₀ (mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験³²⁾：

1) ラットに 40~100mg/kg/日、26 週間経口投与した慢性毒性試験を実施した。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 週間経口投与で慢性毒性試験を実施した。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。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験：

マウス、ラット及びウサギにアロプリノール 25～200mg/kg を 8 日間経口投与し胎児に及ぼす影響を試験したところ、本剤に起因すると考えられる催奇形作用は認められていない³²⁾。

しかし、ICR-JCL 系マウスの妊娠 10 日目又は 13 日目にアロプリノール 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³³⁾。

(4) その他の特殊毒性：

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1) 製剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

アロプリノール錠 50mg 「タナベ」 使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

アロプリノール錠 100mg 「タナベ」 使用期限：4年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

1) 留意事項

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意及び 15. その他の注意-1）」の項を参照のこと。

2) 患者用の使用説明書

くすりのしおり：あり

(3) 調剤時の留意点について：

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意すること。

販売名	PTP の印字の色調
アロプリノール錠 50mg 「タナベ」	紺色
アロプリノール錠 100mg 「タナベ」	赤色

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

アロプリノール錠 50mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

アロプリノール錠 100mg 「タナベ」：100錠（10錠×10）

1000錠（10錠×100）

1400錠（14錠×100）

500錠（バラ）

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

アロプリノール錠 50mg 「タナベ」

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔）＋ポリプロピレン袋（ポリプロピレン・ポリエチレンラミネートフィルム）＋紙箱

アロプリノール錠 100mg 「タナベ」

PTP包装：PTP（ポリプロピレンフィルム，アルミニウム箔）＋ポリプロピレン袋＋紙箱

バラ包装：ガラス瓶，ブリキキャップ＋紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ザイロリック（グラクソ・スミスクライン），サロベール（大日本住友）他

同効薬：

プロベネシド，プロローム，ベンズブロマロン

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アロプリノール錠 50mg 「タナベ」	2017年1月31日 (販売名変更に伴う再承認)	22900AMX00043000
アロプリノール錠 100mg 「タナベ」		22900AMX00038000
アロシトール錠 50mg (旧販売名)	2010年7月15日	22200AMX00844000
アロシトール錠 100mg (旧販売名)	2006年2月7日 (販売名変更に伴う再承認)	21800AMX10269000
アロシトール錠 (旧販売名)	1977年9月29日	(52AM) 1132

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アロプリノール錠 50mg 「タナベ」	2017年6月16日 (販売名変更に伴う再収載)
アロプリノール錠 100mg 「タナベ」	2017年6月16日 (販売名変更に伴う再収載)
アロシトール錠 50mg (旧販売名)	2010年11月19日 (2018年3月31日経過措置期間終了)
アロシトール錠 100mg (旧販売名)	2006年6月9日 (変更銘柄名での収載日) (2018年3月31日経過措置期間終了)
アロシトール錠 (旧販売名)	1978年4月1日 (2007年3月31日経過措置期間終了)

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
アロプリノール錠 50mg 「タナベ」	120186401	3943001F2329	622018602
アロプリノール錠 100mg 「タナベ」	108564802	3943001F1667	620856402

17. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

1. 引用文献

- 1) アロプリノール錠の安定性に関わる資料 (社内資料)
- 2) アロプリノール錠 50mg 「タナベ」 の無包装状態での安定性に関わる資料 (社内資料)
- 3) アロプリノール錠の溶出性に関わる資料 (社内資料)
- 4) アロプリノール錠の溶出挙動の同等性に関わる資料 (社内資料)
- 5) Elion, G. B. : Ann. Rheum. Dis. 1966 ; 25 : 608-614
- 6) 伊佐真之 他 : 日本薬理学雑誌 1968 ; 64 (2) : 108-122
- 7) Rundles, R. W. et al. : Trans. Assoc. Am. Physicians 1963 ; 76 : 126-140
- 8) 大島良雄 他 : リウマチ 1968 ; 8 (4) : 349-370
- 9) Rundles, R. W. : Ann. Rheum. Dis. 1966 ; 25 : 615-620
- 10) Elion, G. B. et al. : Biochem. Pharmacol. 1966 ; 15 : 863-880
- 11) アロプリノール錠の生物学的同等性に関わる資料 (社内資料)
- 12) 米沢 博 他 : 第 22 回日本リウマチ学会総会抄録 1978 ; 18 (6) : 437-437
- 13) 上田 泰 他 : 現代の診療 1978 ; 20 (11) : 2035-2043
- 14) Simmonds, H. A. : Clin. Chim. Acta. 1969 ; 23 : 353-364
- 15) 賀川義之 他 : プリン・ピリミジン代謝 1990 ; 14 (1) : 68-68
- 16) Appelbaum, S. J. et al. : Cancer. Chemother. Pharmacol. 1982 ; 8 (1) : 93-98
- 17) Hornbeck, C.L. et al. : Cancer Treat. Rep. 1982 ; 66 (3) : 571-573
- 18) Kamilli, I. et al. : Clin. Investig. 1993 ; 71 : 161-164
- 19) Dean, B. M. et al. : Biochem. Pharmacol. 1973 ; 22 : 3189-3198
- 20) Nelson, D. J. et al. : Biochem. Pharmacol. 1975 ; 24 : 1235-1237
- 21) Chang, S.L. et al. : Am. J. Hosp. Pharm. 1981 ; 38 (3) : 365-368
- 22) Hayes, C.P. Jr. et al. : Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1965 ; 11 : 247-254
- 23) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 24) Bennett, T. O. et al. : Arch. Ophthalmol. 1977 ; 95 : 1362-1364
- 25) Assaad, D. et al. : Can. Med. Assoc. J. 1978 ; 118 : 154-156
- 26) 加茂美保 他 : 臨床皮膚科 1977 ; 31 (5) : 361-365
- 27) Ferner, R.E. et al. : Hum. Toxicol. 1988 ; 7 (3) : 293-294
- 28) Garbe, E. et al. : Arch. Ophthalmol. 1998 ; 116 (12) : 1652-1656
- 29) Hung, S.I. et al. : Proc. Natl. Acad. Sci. 2005 ; 102 (11) : 4134-4139
- 30) Kaniwa, N. et al. : Pharmacogenomics 2008 ; 9 (11) : 1617-1622
- 31) Lonjou, C. et al. : Pharmacogenet. Genomics 2008 ; 18 (2) : 99-107
- 32) 日本薬剤師研修センター編 : 日本薬局方 医薬品情報 (JPDI) 2006, じほう 2006 ; 148-151
- 33) Fujii, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1972 ; 22 : 201-206

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック) No.2, 薬事日報社 1999 ; 55-55
- b) 金子希代子 他 : 治療 1989 ; 71 (11) : 2315-2320
- c) 日本痛風・核酸代謝学会 編 : 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第 2 版, メディカルレビュー社 2010 ; 91-93
- d) USP-DI 27ed Vol I , THOMSON MICROMEDEX 2007 : 69-74

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

- ・ 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

アロプリノールとして、通常成人 1 日量 200～300mg を、2～3 回に分けて食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

国名	アメリカ
販売名	Zyloprim
会社名	Prometheus Laboratories Inc.
剤形・含量	錠剤 100mg, 300mg
効能・効果	<p>ZYLOPRIM は無害ではない。無症候性高尿酸血症の治療には推奨されない。ZYLOPRIM は血清尿酸値および尿中尿酸値を減少させる。ZYLOPRIM を使用する場合は、患者ごとに設定し、その作用様式および薬物動態の理解を必要とする（臨床薬理学、禁忌、警告及び使用上の注意を参照）。</p> <p>ZYLOPRIM の効能・効果としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 原発性あるいは二次性痛風の兆候や症状を示す患者の治療（急性発作、痛風結節、関節損傷、尿酸結石症、および／または腎症） ・ 白血病、リンパ腫及び悪性腫瘍患者で抗癌治療を受けることによって血清及び尿中尿酸値の上昇を招いている場合の治療。ZYLOPRIM による治療は、尿酸の過剰生成の可能性がない場合に中止すること。 ・ 男性で 800mg/日超、女性で 750mg/日超の尿酸排泄を示す再発性シュウ酸カルシウム結石症患者の治療。このような患者の治療は、初期は慎重に評価し、治療が有用かつ利益がリスクを上回る症例では判定のための再評価を定期的に行うこと。
用法・用量	<p>痛風の全面的コントロールおよび血清尿酸値を低値から正常値または正常に近い値にするには、ZYLOPRIM の用量は疾患重症度によって異なる。平均用量は、軽度の痛風患者が 200～300mg/日、中等度の結節性痛風患者が 400～600mg/日である。適正用量は、300mg 錠の分割投与または 300mg 錠の単回投与でよい。300mg 超の用量が必要な場合は分割投与すること。最小有効用量は 100～200mg/日で、最大推奨用量は 800mg/日である。急性痛風発作の再燃の可能性を下げるため、100mg/日の低用量から投与を開始し、血清尿酸値が 6mg/dL 以下になるまで週に 100mg ずつ増量するが、最大推奨用量を超えないこと。</p> <p>通常は 1～3 週間で血清尿酸値は正常となる。正常値の上限は、男性及び閉経後の女性が約 7mg/dL で、閉経前の女性が 6mg/dL である。単回の血清尿酸測定に関しては、技術的理由のため尿酸の評価は困難であるので信用しすぎないこと。適正用量の選択および特定の患者での尿酸排泄薬の同時使用によって、血清尿酸値を正常値まで低下させること、あるいは必要に応じて 2～3mg/dL の低値まで下げてそれを継続することは可能である。</p> <p>コルヒチンおよび／または抗炎症薬で治療中の患者では、ZYLOPRIM の用量を調整中に血清尿酸値が正常となるまでこれらの治療を継続することは有効であり、数ヵ月間の急性痛風発作から解放される。</p> <p>尿酸排泄薬から ZYLOPRIM への移行の際は、尿酸排泄薬の用量は数週間で徐々に減らし、正常な血清尿酸値を維持するために必要な用量まで ZYLOPRIM を徐々に増加させること。</p> <p>ZYLOPRIM は、食後に服用すると忍容性が良好であることも留意すること。毎日 2 リットル以上の排尿のための十分量の水分摂取、ならびに中性または出来れば弱アルカリ性の尿の維持が望ましい。</p>

X II. 参考資料

用法・用量	<p>ZYLOPRIM とその代謝物は、主として腎臓からのみ排泄されるので、ZYLOPRIM の蓄積は腎不全を起こすことがあり、結果的に ZYLOPRIM の用量は減らすべきである。クレアチニンクリアランスが 10~20mL/分の場合、ZYLOPRIM の 200mg/日の用量が適切である。クレアチニンクリアランスが 10mL/分未満の場合、ZYLOPRIM の 1 日量は 100mg を超えてはならない。高度の腎障害（クレアチニンクリアランスが 3mL/分未満）では、投与間隔も延長する必要もあるかもしれない。</p> <p>正常範囲内に血清尿酸値を維持するための的確な用量と投与頻度は、血清尿酸値を指標として使って判断するのが最良である。</p> <p>腫瘍性疾患の積極的な治療中の尿酸腎症の予防には、600~800mg/日の ZYLOPRIM を 2 日または 3 日間にわたり多量の水分と一緒に服用するのが望ましい。さもなければ、痛風患者の治療に対する上記推奨事項と同様の検討が、二次的尿酸血症の寛解維持目的のための用量調節に適用される。</p> <p>高尿酸血症患者での再発シュウ酸カルシウム結石の治療に推奨される本薬の用量は、200~300mg/日の分割投与または単回投与である。この用量は、連続 24 時間の尿酸測定に基づく高尿酸血症のコントロール結果によって増減が可能である。臨床経験によると、再発シュウ酸カルシウム結石患者は、水分および食物繊維の摂取増加に加え、動物蛋白、ナトリウム、精糖、シュウ酸塩の多い食品および過剰なカルシウム摂取などの食事の変化からも恩恵を受ける可能性があることを示す。悪性腫瘍と関連する二次性高尿酸血症を示す 6~10 歳の小児には、本薬を 300mg/日与えてもよいが、6 歳以下の小児には通常は 150mg/日を与える。治療の約 48 時間後にその奏効性を評価し、必要であれば用量を調整する。</p>
-------	--

DailyMed [ZYLOPRIM- allopurinol tablet (Prometheus Laboratories Inc.), 2009 年 11 月改訂 <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=342832b5-1a32-4bea-bc49-ab0fd152154e>> (2017 年 7 月 27 日アクセス)]より

国名	イギリス
販売名	Zyloric
会社名	Aspen Pharma Trading Limited
剤形・含量	錠剤 100mg, 300mg
効能・効果	<p>Zyloric は、尿酸塩/尿酸沈着が既に発生している（例えば、痛風性関節炎、皮膚痛風結節、腎結石症）かまたは予測可能な臨床的リスク（例えば、急性尿酸腎症に至るかもしれない悪性腫瘍の治療）であるような状況での尿酸塩/尿酸生成の抑制に適応である。尿酸塩/尿酸沈着が生じる可能性がある主な疾患は、特発性痛風、尿酸結石症、急性尿酸腎症、高尿酸値が自然発生的または細胞傷害性療法後に生じる細胞代謝回転率の高い腫瘍性疾患（癌）および骨髄増殖性疾患、尿酸塩の過生成などを生じるある種の酵素異常（例えば、レッシュ-ナイハン症候群を含むヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、糖原病を含むグルコース 6 ホスファターゼ、ホスホリボシルピロリン酸シンテターゼグルタミン、ホスホリボシルピロリン酸アミドトランスフェラーゼ、アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ）である。</p> <p>Zyloric は、アデニンホスホリボーストランスフェラーゼの活性欠損に関連する 2,8-ジヒドロキシアデニン（2,8-DHA）腎結石の治療に適応である。</p> <p>Zyloric は、流動食療法、食事療法および同様な療法で役立たない場合、高尿酸血症を伴う再発性シュウ酸カルシウム腎結石の治療に適応である。</p>
用法・用量	<p>用量</p> <p>成人</p> <p>Zyloric は、副作用リスクを低減するために低用量（例：100mg/日）で導入し、血清尿酸塩の応答が不十分な場合にのみ増量した。腎不全が悪化しているならば、とくに注意を払うこと（4.2 腎障害 参照）。下記の投与計画をすすめる。</p> <p>軽症例は 100mg~200mg/日</p> <p>中等度例は 300mg~600mg/日</p> <p>重症例は 700mg~900mg/日</p> <p>体重換算で使用するならば、2~10mg/kg 体重/日を用いること。</p>

用法・用量	<p><i>小児</i></p> <p>15歳未満の小児：10～20mg/kg 体重/日で最大 400mg/日。小児での使用は、腫瘍性疾患（とくに白血病）およびレッシュ-ナイハン症候群などのある種の酵素異常を除いてはまれに適応である。</p> <p>高齢者特異的なデータがなければ、良好な尿酸塩減少を示す最低用量を用いること。4.2の腎障害および4.4の指示にはとくに注意を払うこと。</p> <p><i>腎障害</i></p> <p>アロプリノールとその代謝物は腎臓から排泄されるので、腎機能障害は薬物および/またはその代謝物の蓄積による血漿半減期の延長を生じる可能性がある。重度の腎不全では、100mg/日または1日以上長い投与間隔での100mg 単回用量が有用である。施設で血漿オキシプリノール濃度のモニターが可能であれば、血漿オキシプリノール濃度を100micromol/L (15.2mg/L) 未満に維持するように用量を調整すること。アロプリノールとその代謝物は腎透析によって除去される。透析が週に2～3回必要ならば、その間は各透析後すぐに300～400mgのZyloricを投与する別の投与計画を考慮すること。</p> <p><i>肝障害</i></p> <p>肝障害患者では用量を減らして使用すること。治療初期段階では定期的肝機能検査を推奨する。</p> <p><i>尿酸塩の高代謝回転状態（例：新生物、レッシュ-ナイハン症候群）の治療</i></p> <p>細胞傷害性療法を開始する前に、高尿酸血症および/または高尿酸尿症をZyloricによって調整することが望ましい。最適な利尿を維持するための十分な水分補給を確保すること、尿中尿酸/尿酸の溶解性を増すために尿のアルカリ化を試みることは重要である。Zyloricの用量は推奨される投与計画の低用量であること。尿酸腎症または他の腎症が腎機能を障害するならば、4.2の腎障害での指示を守ること。</p> <p>これらの方法は、臨床症状を悪化させるキサンチンおよび/またはオキシプリノール蓄積のリスクを低減する可能性がある。4.5および4.8も参照。</p> <p><i>モニタリングの指示</i></p> <p>血清尿酸塩値および尿中尿酸/尿酸値を適正な間隔でモニタリングすることによって投与量を調整すること。</p> <p><i>用法</i></p> <p>Zyloricは食後に1日1回経口投与する。Zyloricの忍容性はとくに食後に良好である。1日投与量が300mg超で胃腸不耐症が現れるならば、分割投与が適切である。</p>
-------	--

eMC [Zyloric Tablets 100mg, 300mg (Aspen Pharma Trading Limited), 2016年12月改訂 <<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4565>> (2017年7月27日アクセス)]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】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まわ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。〕
- 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。〕

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2009 年 11 月) *1
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2017 年 6 月) *2

* 1. DailyMed [ZYLOPRIM- allopurinol tablet (Prometheus Laboratories Inc.), 2009 年 11 月改訂 <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=342832b5-1a32-4bea-bc49-ab0fd152154e>> (2017 年 7 月 27 日アクセス)]より

* 2. Prescribing medicines in pregnancy database(Australian Government)<<https://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy.htm>> (2017 年 7 月 27 日アクセス) より

参考：分類の概要

FDA：C

RISK CANNOT BE RULED OUT. Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

オーストラリアの分類：B2

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり，米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】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。

出典	記載内容
米国の添付文書*1	<p>PRECAUTIONS Pediatric Use: ZYLOPRIM is rarely indicated for use in children with the exception of those with hyperuricemia secondary to malignancy or to certain rare inborn errors of purine metabolism.</p> <p>DOSAGE AND ADMINISTRATION Children, 6 to 10 years of age, with secondary hyperuricemia associated with malignancies may be given 300 mg ZYLOPRIM daily while those under 6 years are generally given 150 mg daily. The response is evaluated after approximately 48 hours of therapy and a dosage adjustment is made if necessary.</p>
英国の SPC*2	<p>4. CLINICAL PARTICULARS</p> <p>4.2 Posology and method of administration Paediatric population Children under 15 years: 10 to 20 mg/kg bodyweight/day up to a maximum of 400 mg daily. Use in children is rarely indicated, except in malignant conditions (especially leukaemia) and certain enzyme disorders such as Lesch-Nyhan syndrome.</p>

* 1. DailyMed [ZYLOPRIM- allopurinol tablet (Prometheus Laboratories Inc.), 2009年11月改訂
 <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=342832b5-1a32-4bea-bc49-ab0fd152154e>> (2017年7月27日アクセス)]より

* 2. eMC [Zyloric Tablets 100mg, 300mg (Aspen Pharma Trading Limited), 2016年12月改訂
 <<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4565>> (2017年7月27日アクセス)]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし