

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 ——

使用上の注意改訂のお知らせ

平成23年2月



高尿酸血症治療剤

処方せん医薬品 アロプリノール錠 50mg「ケミファ」

(日本薬局方 アロプリノール錠)

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり自主改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容>

[副作用] の「**重大な副作用**」の項の記載を一部改訂し、「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**、**過敏症症候群等の重篤な皮膚障害**又は**過敏性血管炎**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。」と改めました。

下線部：改訂箇所

<参考文献>

- 1) アロプリノールによる非典型薬剤性過敏症症候群の1例 澤田詩織他,皮膚臨床2010;52(9):1263-1266.
- 2) アロプリノールによる drug-induced hypersensitivity syndrome 吉村和弘他,皮膚病診療2008;30(5):559-562.
- 3) 薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) の1例 東直行他,日医大医学会誌2008;4(4):205-209.
- 4) アロプリノールによる Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome の1例. 仲谷順正他, 皮膚臨床2005;47(7):1016-1017.

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますよう、よろしくようお願い申し上げます。

以上

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.197(2011年3月)に掲載される予定です。》
※次頁以降に改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

**アロプリノール錠50mg「ケミファ」
改訂後の使用上の注意**

※2011年2月改訂

●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（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。]
- (3) 高齢者（「5. 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（「3. 相互作用」の項参照）
- (5) ベントスタチンを投与中の患者（「3. 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**（「4. 副作用（1）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**（「1. 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) 次の医薬品の代謝又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。

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。
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Cmax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
ベントスタチン	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
アンピシリン水和物	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。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- ※ 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、過敏症候群等の重篤な皮膚障害又は過敏性血管炎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) **ショック、アナフィラキシー様症状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

	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒、関節痛
血液 ^{注)}	貧血、白血球減少、紫斑、好酸球増多、リンパ節症
腎臓 ^{注)}	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) 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。]
- (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。]

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、アロプリノール製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、アロプリノール製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皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) 及び中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) 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皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症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。