

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2008に準拠して作成

痛風治療剤

日本薬局方 プロベネシド錠

販売名 **ベネシッド[®]錠250mg**

BENECID[®] Tab.250mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1錠中に日本薬局方プロベネシド250mgを含有する
一般名	和名：プロベネシド（JAN） 洋名：Probenecid（JAN, INN）
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：2007年8月16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：1956年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ： http://www.kaken.co.jp/

本IFは2011年7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、医薬品医療機器情報提供ホームページ<http://www.info.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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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。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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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もあり、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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
- 2. 一般名 2
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 2
- 3. 構造式又は示性式 2
- 4. 分子式及び分子量 2
- 5. 化学名 (命名法) 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
- 7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 3
 - (1) 外観・性状 3
 - (2) 溶解性 3
 - (3) 吸湿性 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 3
 - (5) 酸塩基解離定数 3
 - (6) 分配係数 3
 - (7) その他の主な示性値 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
- 3. 有効成分の確認試験法 3
- 4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤 形 4
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 4
 - (2) 製剤の物性 4
 - (3) 識別コード 4
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等 4
- 2. 製剤の組成 4
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 4
 - (2) 添加物 4
 - (3) その他 4
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 4
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 4
- 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 5
- 7. 溶出性 5
- 8. 生物学的試験法 5

- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 5
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 5
- 11. 力価 5
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 5
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 5
- 14. その他 5

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 6
- 2. 用法及び用量 6
- 3. 臨床成績 6
 - (1) 臨床データパッケージ 6
 - (2) 臨床効果 6
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 6
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 6
 - (5) 検証的試験 6
 - (6) 治療的使用 6

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 7
- 2. 薬理作用 7
 - (1) 作用部位・作用機序 7
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 7
 - (3) 作用発現時間・持続時間 7

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 8
 - (1) 治療上有効な血中濃度 8
 - (2) 最高血中濃度到達時間 8
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 8
 - (4) 中毒域 8
 - (5) 食事・併用薬の影響 8
 - (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 8
- 2. 薬物速度論のパラメータ 8
 - (1) コンパートメントモデル 8
 - (2) 吸収速度定数 8
 - (3) バイオアベイラビリティ 8
 - (4) 消失速度定数 8
 - (5) クリアランス 8
 - (6) 分布容積 9
 - (7) 血漿蛋白結合率 9
- 3. 吸 収 9
- 4. 分 布 9
 - (1) 血液－脳関門通過性 9
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 9
 - (3) 乳汁への移行性 9
 - (4) 髄液への移行性 9
 - (5) その他の組織への移行性 9

5. 代謝	9	2. 毒性試験	16
(1) 代謝部位及び代謝経路	10	(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	10	(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	10	(3) 生殖発生毒性試験	16
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	10	(4) その他の特殊毒性	16
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	10		
6. 排泄	10	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	10	1. 規制区分	17
(2) 排泄率	10	2. 有効期間又は使用期限	17
(3) 排泄速度	10	3. 貯法・保存条件	17
7. 透析等による除去率	10	4. 薬剤取扱い上の注意点	17
		(1) 薬局での取り扱いについて	17
		(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	17
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		5. 承認条件等	17
1. 警告内容とその理由	11	6. 包装	17
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	11	7. 容器の材質	17
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	11	8. 同一成分・同効薬	17
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	11	9. 国際誕生日	17
5. 慎重投与内容とその理由	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	18
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	11	11. 薬価基準収載年月日	18
7. 相互作用	12	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	18
(1) 併用禁忌とその理由	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	18
(2) 併用注意とその理由	12	14. 再審査期間	18
8. 副作用	13	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	18
(1) 副作用の概要	13	16. 各種コード	18
(2) 重大な副作用と初期症状	13	17. 保険給付上の注意	18
(3) その他の副作用	13		
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	14	XI. 文献	
(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	14	1. 引用文献	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	14	2. その他の参考文献	19
9. 高齢者への投与	14	XII. 参考資料	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	14	1. 主な外国での発売状況	20
11. 小児等への投与	14	2. 海外における臨床支援情報	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	14		
13. 過量投与	15	XIII. 備考	
14. 適用上の注意	15	1. その他の関連資料	21
15. その他の注意	15	(1) JANコード	21
16. その他	15		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	16		
(1) 薬効薬理試験	16		
(2) 副次的薬理試験	16		
(3) 安全性薬理試験	16		
(4) その他の薬理試験	16		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

1950年 Beyer らはペニシリンの腎尿細管排泄抑制作用を有する Carinamide を見出し、臨床試験が実施された。しかし、Carinamide はそれ自身の尿排泄が早く、大量投与を必要とし、実際の臨床には応用されなかった。

一方、Carinamide に類似した構造を有するプロベネシドは、ペニシリンの排泄抑制を目的として開発された化合物であるが、その後、腎尿細管の分泌、再吸収の研究が進められパラアミノサリチル酸の様な抗結核剤、合成ペニシリン、セファロsporin系抗生物質の血中濃度保持にも効果があることが確認された。

また、プロベネシドは尿細管再吸収における active transport を抑制し、尿酸クリアランスを著明に促進することがかなり早くから知られており、今日では痛風治療剤として広く臨床で使用されている。

本剤は 1954 年に「ベネシッド錠」として製造許可を取得し、痛風、痛風性関節炎の治療剤、及びペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度を維持する薬剤として 1956 年に販売開始された。その後、1975 年 6 月の再評価結果通知により、効能・効果を「痛風、及びペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持」と改めた。

なお、「ベネシッド錠」は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）」に基づき、2007 年 8 月に「ベネシッド錠 250mg」へ名称を変更し現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) プロベネシドは腎尿細管における尿酸の再吸収を抑制し、腎排泄を増すことにより痛風治療剤としての効果を発揮する。
- 2) また、プロベネシドはペニシリン、パラアミノサリチル酸の腎尿細管における排泄を抑制することにより、単独投与では得られない高い血中濃度を維持することが可能である。したがって重症感染症等で特に高い血中濃度を必要とする場合に有効である。

II. 名称に関する項目

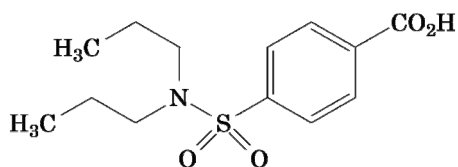
1. 販売名

- (1) 和 名：ベネシッド®錠 250mg
- (2) 洋 名：BENECID Tab. 250mg
- (3) 名称の由来：一般名 (Probenecid) に由来

2. 一般名

- (1) 和 名 (命名法)：プロベネシド (JAN)
- (2) 洋 名 (命名法)：Probenecid (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：C₁₃H₁₉NO₄S
分子量：285.36

5. 化学名 (命名法)

4- (Dipropylaminosulfonyl) benzoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

7. CAS登録番号

57-66-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は初めわずかに苦く、後に不快な苦みになる。

(2) 溶解性

溶 媒	1g を溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
エタノール (99.5)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	10000mL 以上	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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：198～200℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=3.4（水溶液中）、5.8（メタノール溶液中）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「プロベネシド」の確認試験法による


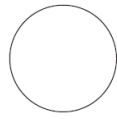

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「プロベネシド」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

性状	外形			サイズ・重量
	表面	裏面	側面	
白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠で、におい及び味はない。				直径：10.1mm 厚さ：5.8mm 重量：0.385g

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

KC16 (錠剤表面)

(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

1 錠中に日本薬局方プロベネシド 250mg を含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール (部分けん化物)、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000

(3) その他

特になし

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

保存条件	包装形態	保存期間	結果
室温	PTP 包装	6 年間*	変化なし

*本剤の使用期限は「製造後 3 年」である。外箱等に表示された使用期限内に使用すること (「X. 管理的事項に関する項目」参照)。

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）

該当しない

7. 溶出性

試験液に溶出試験第2液 900mLを用い、日本薬局方 溶出試験法のパドル法（50rpm）により試験を行うとき、本剤は日本薬局方医薬品各条に定められたプロベネシド錠の溶出規格に適合していることが確認されている（30分間の溶出率は80%以上）。

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

日本薬局方「プロベネシド錠」の確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方「プロベネシド錠」の定量法による。

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. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

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

1. 痛風
2. ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持

2. 用法及び用量

1. 痛風
プロベネシドとして、通常、成人1日0.5～2g（2～8錠）を分割経口投与し、その後維持量として1日1～2g（4～8錠）を2～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持
プロベネシドとして、通常、成人1日1～2g（4～8錠）を4回に分割経口投与する。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

該当しない

（2）臨床効果

該当資料なし

（3）臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

（4）探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

（5）検証的試験

該当資料なし

（6）治療的使用

該当資料なし

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

ベンズブロマロン、ブコローム等の尿酸排泄促進薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{1,2)}

プロベネシドは腎尿細管における尿酸再吸収を抑制してその尿酸排泄を促進し、血清尿酸値を低下させる。その結果、尿酸プールが減少して尿酸沈着が抑制される。継続投与により沈着尿酸塩の減少もみられる。また、ペニシリン、パラアミノサリチル酸など多くの薬物や薬物代謝物の尿細管分泌を阻害し、これらの薬物の血中濃度を増加させる作用を持つ。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 尿酸排泄作用^{1,3,4)}

プロベネシドは腎尿細管における尿酸の再吸収を抑制してその尿中排泄を促進し、血清尿酸値を低下させることが認められている。

2. ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持^{2,5)}

プロベネシドはペニシリン、パラアミノサリチル酸の腎尿細管における排泄を抑制し、これらの高い血中濃度を持続することが認められている

(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

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人 6 人にプロベネシド 2g を朝食 2 時間後に経口投与した場合、吸収は速やかで最高血漿中濃度に達する時間は 1~5 時間である。更に、健常成人 3 人にプロベネシド 2g を経口投与した場合、血漿中半減期は 6~12 時間である⁶⁾。

また、0.5g を 6 時間毎に 4 週間経口投与した後の平均血漿中濃度は 22.5 $\mu\text{g/mL}$ であった (外国人のデータ)⁷⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

(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) コンパートメントモデル

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⁸⁾

100% (外国人のデータ)

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス⁸⁾

用量依存性であり、0.5g 投与で $0.38 \pm 0.17 \text{ mL/min} \cdot \text{kg}$ 、2g 投与で $0.25 \pm 0.09 \text{ mL/min} \cdot \text{kg}$ であった (外国人のデータ)。

(6) 分布容積⁸⁾

0.15±0.02L/kg (外国人のデータ)

(7) 血漿蛋白結合率⁸⁾

83～95% (外国人のデータ)

3. 吸 収

吸収部位：消化管

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性⁷⁾

通過しやすい。(外国人のデータ)

(2) 血液－胎盤関門通過性⁷⁾

本剤を分娩時に静注した時、胎盤を通過することが認められている。(外国人のデータ)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性⁷⁾

本剤の血漿中濃度が 220～571 μg/mL の時、脳脊髄液 (CSF) / 血漿中濃度比は 0.2～0.6 であった (外国人のデータ)。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

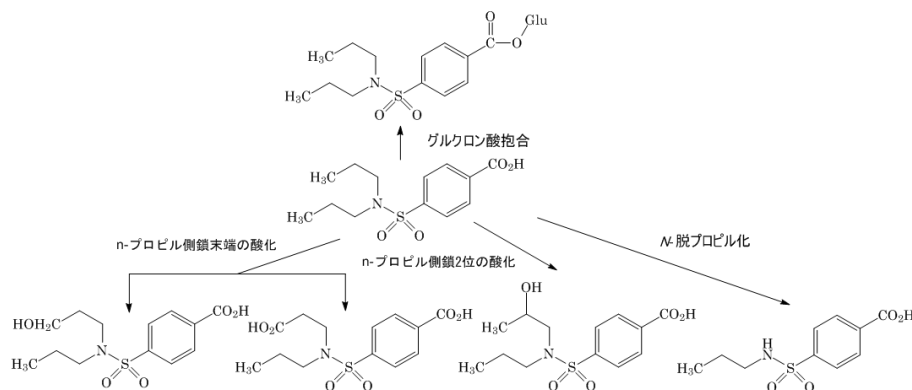
<参考>動物における移行性

眼内液中への移行が知られており、動物実験 (ウサギ) では、本剤の血漿中飽和濃度の 50～60%、あるいは血漿中濃度の 4～5 倍であったことが報告されている。更に、腎臓、主として腎皮質に移行することが、ウサギの組織薄片の取り込み試験により認められている。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁹⁾

ヒトでの主な代謝物はグルクロン酸抱合体であり、それ以外に n-プロピル側鎖の末端及び 2 位の水酸化体、カルボキシ体、N-脱プロピル体が認められている (外国人のデータ)。



(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

該当資料なし

<参考>動物における代謝物の活性の有無

動物実験 (雑種イヌ) で、*n*-プロピル側鎖の水酸化体、カルボキシ体には尿酸排泄作用のあることが報告されている¹⁰⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路⁷⁾

腎臓、胆汁中 (外国人のデータ)

(2) 排泄率⁹⁾

健常成人 2 人に ¹⁴C-標識プロベネシド 2g を経口投与した場合、投与 48 時間以内で投与量の約 40% がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され、未変化体の排泄は少ない (<4%)。他の代謝物は、*n*-プロピル側鎖の 2 位 (7.2~12.5%) 及び末端 (1.6~3.7%) の水酸化体、及びカルボキシ体 (6.2~9.2%)、*N*-脱プロピル体 (4.6~8.0%) であり、これらは大部分が遊離の形で排泄される (外国人のデータ)。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

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

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）】

1. 腎臓結石症又は高度の腎障害のある患者
[尿中尿酸排泄量の増大によりこれらの症状を悪化させるおそれがある。なお、本剤は慢性腎不全（特に糸球体濾過値 30mL/分以下）の患者には無効とされている。]
2. 血液障害のある患者
[血液障害が悪化するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 2歳未満の乳児
[安全性が確立していない。]

(解説) 1)

1. 本剤は腎臓結石を引き起こすことがあり、既存の腎臓結石症や高度な腎障害を悪化させる危険性がある。また、本剤は高度な腎障害（糸球体濾過率が 30mL/分以下）患者では無効であり、ペニシリンとの併用は勧められない。
2. 本剤は血液障害を引き起こすことがあるので、既存の血液障害を更に悪化させる危険性がある。
3. 再投与により再び過敏症を引き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

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

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

消化性潰瘍の既往歴のある患者
[消化性潰瘍が再発するおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 尿が酸性の場合、痛風患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛、肋骨脊椎痛等の症状を起しやすいため、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

(解説) 11)

- (1) 発作の時期を延長させるだけで、発作そのものには無効である。
- (2) 最初に少量を与え、2、3週ごとに漸増しながら1～2ヵ月かけて通常使用量まで増量し、その後6ヵ月程度、目標血中尿酸値の維持が可能になった後に維持量にすれば、発作の誘発を予防できる。更に、本剤による治療の初期3～6ヵ月間はコルヒチン又は非ステロイド性抗炎症薬を併用すればそのおそれは少なくなる。
- (4) 尿酸の尿中での溶解度は尿pHにより大きな影響を受け、酸性尿では難溶性であるため、本剤により尿中に過剰に排泄された尿酸は沈澱、結晶化し、尿酸結石を形成する。
処置：尿量1日2L以上になるよう多量の水分を摂取し、炭酸水素ナトリウム1日2～3gの服用により尿のアルカリ化をはかる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	本剤の尿酸排泄作用に拮抗する。	機序は不明であるが、腎尿細管分泌部位での阻害、血漿アルブミンの結合部位の競合によると考えられている。
インドメタシン ナプロキセン	これら薬剤の半減期の延長、AUCの増加等の報告があるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	本剤が併用薬の腎尿細管からの分泌、胆汁中への排泄を抑制するためと考えられている。
ジドブジン		本剤がジドブジンのグルクロン酸抱合を阻害し、また、抱合体の腎排泄を抑制するためと考えられている。
経口糖尿病用剤 スルホニルウレア系 スルホニルアミド系 パントテン酸 セファロスポリン系抗生物質 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン水和物等 アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ザルシタピン ガチフロキサシン水和物 ジアフェニルスルホン		本剤がこれら薬剤の腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるためと考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの中毒症状（口内炎、汎血球減少）があらわれたとの報告があるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	
経口抗凝血剤 ワルファリン サルファ剤	これら薬剤の作用を増強するおそれがある。	

(次ページに続く)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ガンシクロビル	ガンシクロビルの半減期が延長し、AUCが増加するおそれがある。	本剤がこれら薬剤の腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるためと考えられている。
ノギテカン塩酸塩	ノギテカン塩酸塩の腎クリアランスが低下するおそれがある。	動物実験において、ノギテカン塩酸塩の腎排泄に有機アニオントランスポーターが関与していることが示唆されているため。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

総症例 237 例中、副作用が認められたのは 16 例 (6.75%) 20 件で、その主な副作用は食欲不振 5 件 (2.11%)、胃部不快感 4 件 (1.69%)、皮膚炎 4 件 (1.69%) 等であった。(再評価結果時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用 (頻度不明)

1) 溶血性貧血、再生不良性貧血

溶血性貧血、再生不良性貧血 (頻度不明*) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

2) アナフィラキシー様反応

アナフィラキシー様反応 (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。

3) 肝壊死

肝壊死 (頻度不明*) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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) ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群 (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。

* : 自発報告による副作用のため頻度不明

(3) その他の副作用

その他の副作用

分類 \ 頻度	0.1~5%未満	頻度不明*
血液**		貧血
過敏症**	皮膚炎	発熱、そう痒
消化器	食欲不振、胃部不快感	悪心・嘔吐
その他	頭痛	めまい、頻尿、歯肉痛、潮紅

* : 自発報告による副作用のため頻度不明

** : 発現した場合には投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

調査症例数	237
副作用発現症例数(%)	16 (6.75)
副作用発現件数	20
副作用の種類	副作用発現件数(%)
胃潰瘍	1 (0.4)
食欲不振	5 (2.1)
胃部不快感	4 (1.7)
上腹部痛	2 (0.8)
下痢	1 (0.4)
皮膚炎	4 (1.7)
腎・尿路結石	2 (0.8)
頭痛	1 (0.4)

(再評価結果時)

(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

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」、「(2) 重大な副作用と初期症状」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。
[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 本剤投与中は授乳を中止させること。
[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当しない(添付文書に該当項目なし)

なお、2歳未満の乳児への投与は禁忌である(「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照)。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) ベネディクト試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがある。
- (2) 次の化合物の尿中排泄を抑制することがある。
パラアミノ馬尿酸、フェノールスルホンフタレイン、17-ケトステロイド
- (3) スルホプロモフタレインの肝及び腎からの排泄を抑制することがある。

13. 過量投与

過量投与

本剤の過量投与により、昏睡や中枢神経系が刺激され痙攣、呼吸不全を引き起こすことがある。

(参考) ¹²⁾

47.5g を服用して自殺を試みた症例(49 歳、男性)では、昏睡、痙攣重積状態となり、血清尿酸値が低濃度まで低下したことが報告されている。

解毒剤：資料なし

治療法：吸引や胃洗浄により胃を空にし、痙攣をコントロールするためジアゼパムを 5~10mg 静注する。

14. 適用上の注意

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。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

特になし

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

該当資料なし

(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¹³⁾

急性毒性 (LD₅₀)

マウス : 1,666mg/kg (経口投与)

ラット : 1,604mg/kg (経口投与)

(2) 反復投与毒性試験¹³⁾

ラットに 400mg/kg/日を 12 週間、イヌに 200mg/kg/日を 8 週間経口投与したところ、体重減少がみられたが、血液検査並びに病理組織学的検査においては特記すべき所見は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験¹¹⁾

プロベネシド 10, 50 及び 100mg/kg/日をラットに経口投与した第 2 産仔までの繁殖試験では、母体、胎仔及び産仔発育への影響は認められなかった。ウサギ胎仔の器官形成期にプロベネシド 25, 50, 100 及び 200mg/kg/日を経口投与した試験で催奇形作用が認められなかった。

(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

製 剤：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）
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（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）薬局での取り扱いについて

該当しない

（2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ－14. 適用上の注意」の項参照。

5. 承認条件等

なし

6. 包 装

P T P：500錠（10錠×50）
バ ラ：100錠

7. 容器の材質

[PTP包装製品]

P T P：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

個 装 箱：紙

[バラ包装製品]

瓶 ：ガラス

キャップ：金属

個 装 箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ベンズブロマロン、アロプリノール等

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

製造販売承認年月日：2007年8月16日
承認番号：21900AMX01176000

備考：旧販売名および旧販売名での承認年月日
ベネシッド錠 承認年月日：1986年3月19日

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

備考：旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日
ベネシッド錠 薬価収載年月日：1960年6月1日（局方名収載のため経過措置期間の告示なし）

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

再評価結果公表年月：1975年6月

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、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

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
108560001	局方名収載のコード：3942001F1015 個別銘柄名収載のコード：3942001F1040	613940032 620006600

17. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Sirota, J. H. et al. : J. Clin. Invest., 31, 692, 1952.
- 2) Boger, W. P. et al. : Ann. Int. Med., 33, 18, 1950.
- 3) Pitts, F. W. et al. : U. S. Armed Forces Med. J., 3(8), 1219, 1952.
- 4) Bartels, E. C. : Med. Clin. N. Amer., 44, 453, 1960.
- 5) 上田 泰 他 : 化学療法, 12, 5, 1957.
- 6) Dayton, P. G. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 140, 278, 1963.
- 7) Cunningham, R.F. et al. : Clin. Pharmacokinet., 6 : 135, 1981.
- 8) Gilman, A.G. et al. : Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed., pp.1705, 1985. (Macmillan Publishing Co., Inc.)
- 9) Israili, Z.H. et al. : J. Med. Chem., 15(7) : 709, 1972.
- 10) Perel, J. M. et al. : Life Sci., 9(1), 1337, 1970.
- 11) 日本薬局方医薬品情報 (JPDI) 1996, (じほう)
- 12) Reynolds, J.E.F. et al. : MARTINDALE The Extra Pharmacopoeia, 28th ed., p.419, 1982. (The Pharmaceutical Press.)
- 13) Mckinney, S. E. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 102, 208, 1951.

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2010年9月現在、プロベネシド含有製剤はアメリカ、フランス、オーストラリア等で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

プロベネシド含有製剤の海外（オーストラリア）における妊婦への投与に関する分類は以下のとおりである。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2009年3月)

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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.

なお、本剤の本邦における「妊婦への投与に関連する使用上の注意」は以下のとおりである。

・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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 小児等への投与に関する海外情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. その他の関連資料

(1) JANコード

製品名	JANコード
ベネシッド錠 250mg	500錠PTP : 4987042160205
	100錠バラ : 4987042160243

