

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（一部2018に準拠）

<p>高尿酸血症治療剤 日本薬局方 アロプリノール錠</p> <p>ザイロリック錠50 ザイロリック錠100 Zyloric Tablets</p>

剤形	フィルムコーティング錠
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	ザイロリック錠50：1錠中日局アロプリノール50mg ザイロリック錠100：1錠中日局アロプリノール100mg
一般名	和名：アロプリノール（JAN） 洋名：Allopurinol（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	ザイロリック錠50 製造販売承認年月日：2002年 3月11日 薬価基準収載年月日：2002年 7月 5日 発売年月日：2002年 7月 8日 ザイロリック錠100 製造販売承認年月日：2002年 3月11日（販売名変更に伴う） 薬価基準収載年月日：2002年 7月 5日（販売名変更に伴う） 発売年月日：1969年 1月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	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：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2021年8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.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.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	1	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器 に関する情報	7
1. 開発の経緯	1	14. その他	7
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1		
II. 名称に関する項目	2	V. 治療に関する項目	8
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	8
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	8
(2) 洋名	2	3. 臨床成績	8
(3) 名称の由来	2	(1) 臨床データパッケージ	8
2. 一般名	2	(2) 臨床効果	8
(1) 和名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	8
(2) 洋名(命名法)	2	(4) 探索的試験	9
(3) ステム	2	(5) 検証的試験	9
3. 構造式又は示性式	2	(6) 治療的使用	10
4. 分子式及び分子量	2		
5. 化学名(命名法)	2	VI. 薬効薬理に関する項目	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群	11
7. CAS登録番号	3	2. 薬理作用	11
III. 有効成分に関する項目	4	(1) 作用部位・作用機序	11
1. 物理化学的性質	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
(1) 外観・性状	4	(3) 作用発現時間・持続時間	11
(2) 溶解性	4		
(3) 吸湿性	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(5) 酸塩基解離定数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(6) 分配係数	4	(2) 最高血中濃度到達時間	12
(7) その他の主な示性値	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(4) 中毒域	12
3. 有効成分の確認試験法	4	(5) 食事・併用薬の影響	12
4. 有効成分の定量法	4	(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	12
IV. 製剤に関する項目	5	2. 薬物速度論的パラメータ	12
1. 剤形	5	(1) 解析方法	12
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(2) 吸収速度定数	13
(2) 製剤の物性	5	(3) バイオアベイラビリティ	13
(3) 識別コード	5	(4) 消失速度定数	13
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、 無菌の旨及び安定なpH域等	5	(5) クリアランス	13
2. 製剤の組成	5	(6) 分布容積	13
(1) 有効成分(活性成分)の含量	5	(7) 血漿蛋白結合率	13
(2) 添加物	5	3. 吸収	13
(3) その他	5	4. 分布	13
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(1) 血液-脳関門通過性	13
4. 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) 血液-胎盤関門通過性	13
5. 調製法及び溶解後の安定性	6	(3) 乳汁への移行性	14
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6	(4) 髄液への移行性	14
7. 溶出性	6	(5) その他の組織への移行性	14
8. 生物学的試験法	6	5. 代謝	15
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(1) 代謝部位及び代謝経路	15
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等) の分子種	15
11. 力価	7	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15
12. 混入する可能性のある夾雑物	7		

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16	3. 貯法・保存条件	26
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16	4. 薬剤取扱い上の注意点	26
6. 排泄	16	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	26
(1) 排泄部位及び経路	16	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	26
(2) 排泄率	16	(3) 調剤時の留意点について	26
(3) 排泄速度	16	5. 承認条件等	26
7. トランスポーターに関する情報	16	6. 包装	27
8. 透析等による除去率	16	7. 容器の材質	27
Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	8. 同一成分・同効薬	27
1. 警告内容とその理由	17	9. 国際誕生年月日	27
2. 禁忌内容とその理由	17	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	17	11. 薬価基準収載年月日	27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	17	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	27
5. 重要な基本的注意とその理由	17	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	17	14. 再審査期間	28
(1) 合併症・既往歴等のある患者	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	28
(2) 腎機能障害患者	17	16. 各種コード	28
(3) 肝機能障害患者	18	17. 保険給付上の注意	28
(4) 生殖能を有する者	18	X I. 文献	29
(5) 妊婦	18	1. 引用文献	29
(6) 授乳婦	18	2. その他の参考文献	29
(7) 小児等	18	X II. 参考資料	30
(8) 高齢者	18	1. 主な外国での発売状況	30
7. 相互作用	18	2. 海外における臨床支援情報	31
(1) 併用禁忌とその理由	18	(1) 妊婦に関する海外情報	31
(2) 併用注意とその理由	19	(2) 小児等に関する記載	32
8. 副作用	20	X III. 備考	33
(1) 重大な副作用と初期症状	20	その他の関連資料	33
(2) その他の副作用	21		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	22		
10. 過量投与	22		
11. 適用上の注意	22		
12. その他の注意	23		
(1) 臨床使用に基づく情報	23		
(2) 非臨床試験に基づく情報	23		
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目	24		
1. 薬理試験	24		
(1) 薬効薬理試験	24		
(2) 副次的薬理試験	24		
(3) 安全性薬理試験	24		
(4) その他の薬理試験	24		
2. 毒性試験	24		
(1) 単回投与毒性試験	24		
(2) 反復投与毒性試験	24		
(3) 生殖発生毒性試験	25		
(4) その他の特殊毒性	25		
X. 管理的事項に関する項目	26		
1. 規制区分	26		
2. 有効期間又は使用期限	26		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

痛風は高尿酸血症を基盤として生じる疾患である。この高尿酸血症による尿酸塩結晶の沈着が母趾関節、足関節等に沈着し痛風発作を起こす。また腎臓への尿酸、尿酸塩の沈着は腎障害をきたす。そのため高尿酸血症の是正が痛風治療の基本であり、また必須である。

ザイロリック錠（一般名：アロプリノール、allopurinol）は、1956年英国ウエルカム研究所（現グラクソ・スミスクライン社）の Dr. G. Elion と Dr. G. Hitchings により発見された高尿酸血症治療薬であり、体内の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拮抗することによって、尿酸の生合成を抑制し、血中尿酸値を低下させることにより作用を発現する。

海外では、1962年より臨床的に投与されており、本邦では、英国グラクソ・スミスクライン社からザイロリック錠の供給を受けた田辺製薬株式会社が1968年12月承認を取得し、1969年1月より発売開始した。その後、田辺製薬株式会社との契約満了に伴い、ザイロリック錠として1977年8月に英国グラクソ・スミスクライン社の日本法人である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）が新たに輸入承認申請を行い、1977年12月に承認を取得した。以後、1993年3月に剤型変更（小型化フィルムコート錠）に伴う承認事項の一部変更が承認され、その後、日本グラクソ株式会社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）が承継に準ずる新規製造承認申請を行い1998年1月に承認取得した。1998年7月には、国内一貫製造追加のための一部変更承認申請を行い、1999年7月に承認取得した。

2002年3月、ザイロリック錠50の剤型追加、それに伴うザイロリック錠からザイロリック錠100への名称変更につき承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (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、尿酸産生を抑制する。
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 血中及び尿中の尿酸値を低下させる。
（「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」の項参照）
- (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する。
- (4) 長期維持治療症例において、効果が減弱せず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る。
- (5) 副作用は調査症例2,866例中118件（4.12%）である。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%）、食欲不振12件（0.42%）、痛風発作誘発10件（0.35%）、便秘9件（0.32%）であった^{1) ※1}。また、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又は過敏性血管炎、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、無菌性髄膜炎があらわれることがある。

※1（承認時～1973年7月までの集計）

（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ザイロリック錠 50
ザイロリック錠 100

(2) 洋名

Zyloric Tablets

(3) 名称の由来

化学名 (1*H*-Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol) と一般名 (Allopurinol) にちなみ命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アロプリノール (JAN、JP)

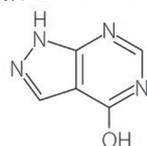
(2) 洋名 (命名法)

allopurinol (INN、BAN、BPC、ChP、CSP、DCF、FEUM、IP、JAN、JP、Ph.Eur.、Ph.Hg.、Ph.Int.、RS、
USAN、USP、YP)

(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 : C₅H₄N₄O

分子量 : 136.11

5. 化学名 (命名法)

1*H*-ピラゾロ[3,4-*d*]ピリミジン-4-オル

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

記号番号：BW 56-158

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、においはない。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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²⁾

pKa : 9.34

(6) 分配係数³⁾

pH	1-オクタノール/水系
1.2	0.24
6.0	0.33

(7) その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル (水溶液 1→200000) : λ_{\max} 248~252nm

2. 有効成分の各種条件下における安定性

温度、湿度、光に安定

3. 有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

ザイロリック錠 50：白色のフィルムコーティング錠である。

ザイロリック錠 100：白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

販売名	識別コード	表 (直径)	裏	側面 (厚さ)	質量
ザイロリック錠 50	GX EJ2	 6.1mm		 2.9mm	92mg
ザイロリック錠 100	GX CM2	 7.9mm		 3.3mm	183mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ザイロリック錠 50：GX EJ2

ザイロリック錠 100：GX CM2

(錠剤表面に刻印及び PTP シートに表示)

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ザイロリック錠 50：1 錠中日局アロプリノール 50mg 含有

ザイロリック錠 100：1 錠中日局アロプリノール 100mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、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、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、マクロゴール 6000

(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

〔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ヵ月	PTP	変化なし
					プラスチック容器(密栓)	変化なし

〔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ヵ月	PTP	変化なし
苛酷試験	40	規定なし	暗所	3ヵ月	無包装気密容器(瓶)	変化なし
	30	75	暗所		無包装開放	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	変化なし

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

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件：回転数 50rpm、試験液 水

結果：本品 3 ロットにつき試験を行った結果、30 分間の溶出率はザイロリック錠 50 及びザイロリック錠 100 とともに 80%以上であった。

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

紫外可視吸光度測定法（極大吸収波長：248~252nm）

薄層クロマトグラフィー

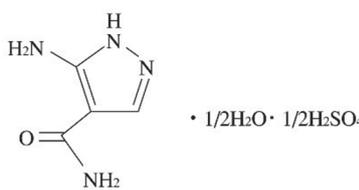
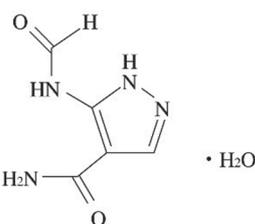
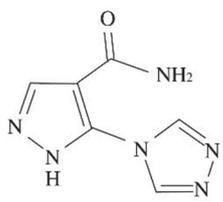
10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法により定量する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

化学名	構造式
5-Aminopyrazole-4-carboxamide hemisulfate hemihydrate	
5-N-Formylaminopyrazole-4-carboxamide monohydrate	
5-(1', 2', 4'-Triazol-4'-yl)pyrazole-4-carboxamide	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

ザイロリック錠 50 及びザイロリック錠 100 は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方

- ・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

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

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。

(1) 服用時間の設定理由

特に食後に服用した場合、忍容性が良好である⁴⁾。

7. 用法及び用量に関連する注意

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。[8.3参照]

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

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例)、86.4% (153/177例)であった^{5)～18)}、*)。

5) 塩 宏ほか：臨床と研究. 1978 ; 55 : 1885.

6) 大谷麗二：臨床と研究. 1979 ; 56 : 2677.

7) 大島良雄ほか：リウマチ. 1968 ; 8 : 349.

8) 尾形悦郎ほか：診療と新薬. 1968 ; 5 : 253.

9) 大貫 稔ほか：診断と治療. 1968 ; 56 : 1258.

10) 喜多正鎮ほか：臨床と研究. 1968 ; 45 : 2799.

11) 村上元孝ほか：新薬と臨床. 1970 ; 19 : 1287.

12) 橋本藤夫ほか：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 248.

13) 平沢由平：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 391.

14) 伊東 亨：現代の臨床. 1972 ; 6 : 81.

15) 山田 欽ほか：臨床と研究. 1972 ; 49 : 1361.

16) 狩谷 勝：現代の臨床. 1972 ; 6 : 129.

17) 岸本道太：診断と治療. 1968 ; 56 : 2057.

18) 石上隆一ほか：新薬と臨床. 1969 ; 8 : 1478.

*) 社内資料

(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

一般臨床試験

引用文献	対象患者	アロプリノール 投与量	投与期間	判定基準 (有効基準)	有効性
5)	高尿酸血症 25例	100-200mg/日	4-8週	SUA 低下 >20%	80.0% (20/25例)
6)	痛風 12例 高尿酸血症 8例	200-300mg/日	5年	SUA 低下	100.0% (12/12例) 100.0% (8/8例)
7)	痛風 44例	100-300mg/日	1-26ヵ月	SUA ≤ 8mg/dL	86.4% (38/44例)
8)	痛風 9例	100-300mg/日	3-23週	SUA ≤ 7mg/dL	100.0% (9/9例)
9)	痛風 7例	300mg/日	4週	SUA ≤ 6mg/dL	100.0% (7/7例)
10)	痛風 14例	300mg/日	4-8週	SUA が 2/3 低下 又は SUA ≤ 5mg/dL	85.7% (12/14例)
11)	高尿酸血症 9例	300mg/日	1-7週	SUA 有意な低下 (p<0.01)	100.0% (9/9例)
12)	痛風 16例	200-300mg/日	2-12ヵ月	SUA ≤ 6mg/dL	93.8% (15/16例)
13)	高尿酸血症 16例	100-300mg/日	2-16週	SUA 低下 > 2mg/dL	93.8% (15/16例)
14)	痛風 50例	100-300mg/日	29日-1年	SUA < 6.5mg/dL	82.0% (13/16例)
15)	高尿酸血症 53例	300mg/日	6ヵ月-1年	SUA 低下	100.0% (53/53例)
16)	痛風 9例	200mg/日	5-18ヵ月	SUA 低下	88.9% (8/9例)
17)	痛風 5例 高尿酸血症 17例	200mg/日	28-190日	SUA 低下	80.0% (4/5例) 76.5% (13/17例)
18)	高尿酸血症 22例	200-300mg/日	41-115日	SUA 低下	86.4% (19/22例)
*)	高尿酸血症 27例	100-300mg/日	2-17週	SUA ≤ 6mg/dL	66.7% (18/27例)

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

- 5) 塩 宏ほか：臨床と研究. 1978 ; 55 : 1885.
- 6) 大谷麗二：臨床と研究. 1979 ; 56 : 2677.
- 7) 大島良雄ほか：リウマチ. 1968 ; 8 : 349.
- 8) 尾形悦郎ほか：診療と新薬. 1968 ; 5 : 253.
- 9) 大貫 稔ほか：診断と治療. 1968 ; 56 : 1258.
- 10) 喜多正鎮ほか：臨床と研究. 1968 ; 45 : 2799.
- 11) 村上元孝ほか：新薬と臨床. 1970 ; 19 : 1287.
- 12) 橋本藤夫ほか：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 248.
- 13) 平沢由平：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 391.
- 14) 伊東 亨：現代の臨床. 1972 ; 6 : 81.
- 15) 山田 欽ほか：臨床と研究. 1972 ; 49 : 1361.
- 16) 狩谷 勝：現代の臨床. 1972 ; 6 : 129.
- 17) 岸本道太：診断と治療. 1968 ; 56 : 2057.
- 18) 石上隆一ほか：新薬と臨床. 1969 ; 8 : 1478.
- *) 社内資料

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

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）

該当しない（使用成績調査は未実施）

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

オキシプリンオール

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

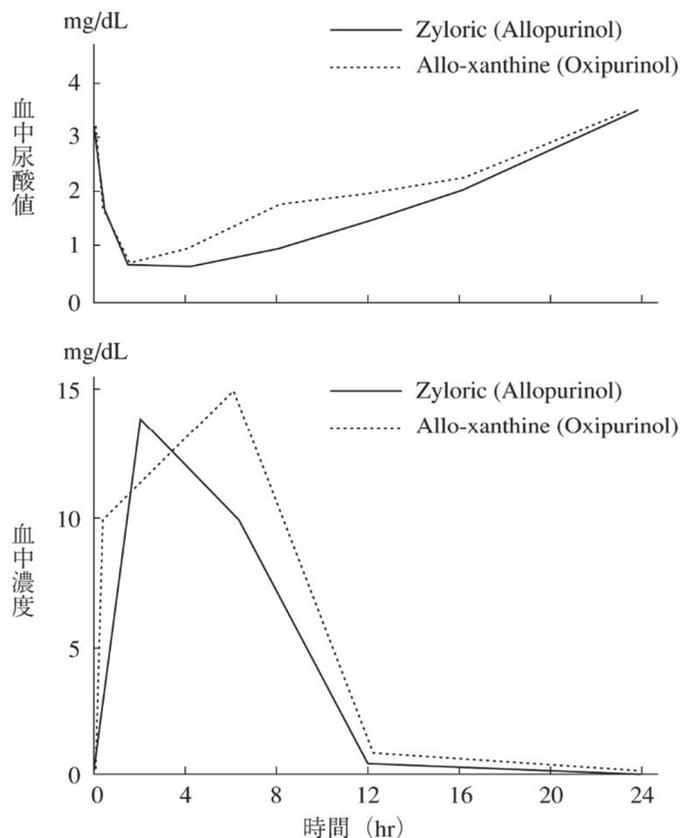
アロプリノールはキサンチンオキシダーゼに対して、ヒポキサンチン及びキサンチンと拮抗することによって尿酸の生合成を抑制し、その結果血中尿酸値及び尿中尿酸値を低下させる^{7), 19) ~21)}。

また、アロプリノールの主代謝産物であるオキシプリンオールもキサンチンオキシダーゼ抑制作用を有する²²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

尿酸産生抑制作用

体重 150g の雄ラットにアロプリノールとオキシプリンオール (Allo-xanthine) 100mg/kg を CMC に懸濁して単回経口投与した場合下図のごとく血中尿酸値は低下する²¹⁾。



Zyloric 及び Allo-xanthine の血中濃度ならびに血中尿酸量に及ぼす影響

(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 μ g/mL に達し、半減期約 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 μ g/mL に達し、半減期は約 17.1 時間であった。

*) 社内資料

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 腎機能正常患者

クレアチニンクリアランス (Ccr) 正常高尿酸血症症例 70 例にアロプリノールを 100mg (23 例)、200mg (39 例)、300mg (8 例) /日投与した時の各群における血中オキシプリノール濃度は、それぞれ 3.8 \pm 1.4、7.2 \pm 2.6、10.5 \pm 4.6 μ g/mL であり、体重 1kg あたりのアロプリノール服用量と血中オキシプリノール濃度の間には有意な正の相関関係が認められた²³⁾。

2) 腎機能低下患者

Ccr が 30mL/min 未満の重症腎機能低下患者 (保存期慢性腎不全) に 100mg 連日 (8 例)、50mg 連日 (8 例)、100mg 隔日 (8 例) 投与した時の血中オキシプリノール濃度は 19.8 \pm 7.2、10.3 \pm 1.6、12.6 \pm 5.1 μ g/mL であり、100mg 連日投与群では、他の 2 群に比較して有意に高値であった²³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(4) 中毒域

該当資料なし

<参考>

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²⁴⁾。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

(外国人による成績)

67% (健康成人 600mg 経口投与)²⁵⁾ ~90% (健康成人 300mg 経口投与)²⁶⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(外国人による成績)

9.62±3.49mL/kg (健康成人 500mg 静注投与)²⁵⁾

(6) 分布容積

(外国人による成績)

1.61±0.74L/kg (健康成人 500mg 静注投与)²⁵⁾

(7) 血漿蛋白結合率

アロプリノール、オキシプリノールともに結合しない²⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

3. 吸収

吸収部位：消化管

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(外国人による成績)

通過する。

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。代謝物であるオキシプリノールは24%、30%、33%であった²⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(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

(外国人による成績)

移行する。

高尿酸血症の授乳婦に本剤の通常量 (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、投与後 4 時間の母乳中の濃度はそれぞれ 1.4µg/mL、48.0µg/mL であった²⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

「(1) 血液－脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

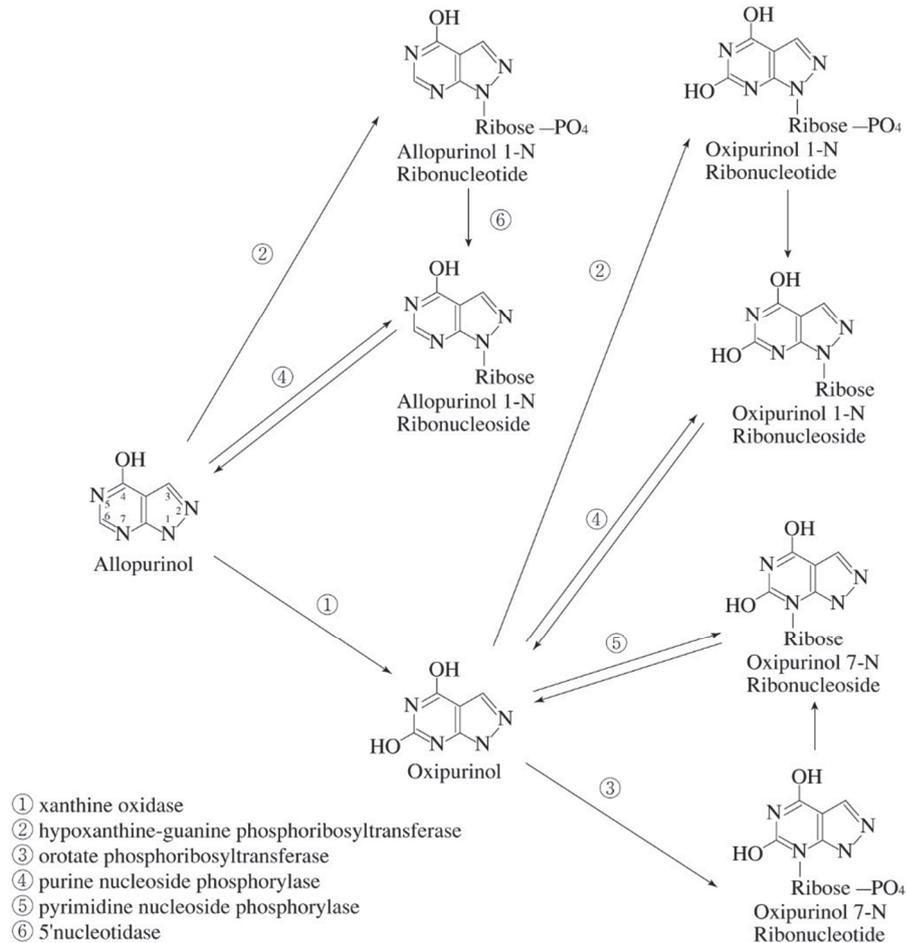
¹⁴C-アロプリノール又は ¹⁴C-オキシプリノールを腹腔内投与した動物実験 (マウス) で、各組織 (肝、心、腎、脾、腸) 中のアロプリノール及びオキシプリノール濃度は、それぞれ血中濃度とほぼ同等の値を示したが、脳ではアロプリノール約 1/2、オキシプリノール約 1/3 の濃度であった²⁷⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人による成績)

アロプリノールは血漿、尿、及び各組織のキサンチンオキシダーゼにより酸化されて、大部分がオキシプリノールとなる³⁰⁾。

アロプリノールの主な代謝経路³¹⁾

腎機能が正常な患者3名にアロプリノール600mg/日を経口投与した場合、尿中へは服用した76%が排出され、排泄物の割合は、アロプリノール10.4%、オキシプリノール73.6%であり、それぞれのヌクレオシドとして12.5%、3.5%であった³²⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

キサンチンオキシダーゼ

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

オキシプリノール活性有り²²⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に腎臓（糸球体濾過）

(2) 排泄率

（外国人による成績）

痛風患者に¹⁴C-アロプリノール 169mg を単回経口投与した時、一部は未変化体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% が尿中に排泄された。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た²⁷⁾。

(3) 排泄速度

（外国人による成績）

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 を単回経口投与された痛風患者における尿中累積総排泄率は 6 時間で 9.5%、24 時間で 25%、48 時間で 38.5%であった²⁷⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

（外国人による成績）

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% が除かれたとの報告がある³³⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量：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。

(3) 直接血液灌流

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。[11.1.1、11.1.2、15.1.3 参照]

8.2 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。

8.3 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。[7.参照]

8.4 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。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。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。

VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝疾患を有する患者又はその既往歴のある患者

定期的に肝機能検査を実施すること。肝障害が発現又は増悪するおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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³⁴⁾。

(解説)

「IX. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (3) 生殖発生毒性試験 催奇形性試験 2)」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。

(解説)

「VII. 薬物動態に関する項目 4. 分布 (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。本剤の主代謝物は主として腎から排泄される。高齢者では腎機能が低下していることが多い。

(解説)

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はキサンチンオキシダーゼを阻害する。[18.1 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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
メルカプトプリン水和物 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、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 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又は過敏性血管炎（いずれも頻度不明）

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。〔8.1、15.1.3 参照〕

11.1.2 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

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³⁵⁾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。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、脳炎等の中枢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。〔8.1 参照〕

11.1.3 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

11.1.4 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）

11.1.5 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

11.1.6 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）

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）

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 線等の検査を実施すること。

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 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ることがある。

11.1.9 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐又は意識障害等の症状を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。なお、本剤投与後数時間で発症した例も報告されている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹		瘙痒、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 上昇、味覚障害、女性化乳房、末梢神経障害

発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧¹⁾

対 象 \ 時 期	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
調査施設数	10	188	198
調査症例数	204	2662	2866
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)
〈皮膚〉 皮 疹	1 (0.5)	25 (0.94)	26 (0.91)
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 渇	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)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 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。

15.1.2 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³⁶⁾。

15.1.3 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³⁷⁾。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^{38), 39)}。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。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

15.1.1 尿量を多くして結石の形成を予防するためにできるだけ水分を多くとるように指導する。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

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

試験項目	動物	実験結果
血管及び呼吸に対する作用	ネコ ラット ウサギ	本剤 50mg/kg で、ネコ、ラット及びウサギの呼吸に著しい影響を認めなかった。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。
心臓に対する作用	ウサギ ラット	本剤は 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。
末梢血管に対する作用	ウサギ	本剤は 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。
腸管に対する作用	ウサギ	ウサギ生体腸管に対して本剤は 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。
腸輸送に対する作用	マウス	本剤 1000mg/kg 経口投与で腸輸送（腸管内炭末移動率）には影響が認められなかった。
中枢に対する作用	マウス	本剤は 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。（ただし、チオペンタールの作用を 2～3 倍に増強し、チオペンタールの代謝に何らかの影響を及ぼしていることが推測された。）

(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

急性毒性²¹⁾ (LD₅₀, mg/kg)

投与経路	動物	
	マウス	
	雄	雌
経口	>1000	>1000
皮下	298	399
腹腔内	292	214

(2) 反復投与毒性試験

ラット経口投与試験^{*)}

- 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。
- 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) 生殖発生毒性試験

催奇形性試験

1) マウス、ラット、ウサギ経口投与試験^{*})

マウス、ラット及びウサギに 25～200mg/kg を 8 日間経口投与し胎児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。

2) マウス腹腔内投与試験³⁴⁾

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、胎児に外表奇形や骨の形成異常が認められた。

*) 社内資料

(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：ザイロリック錠 50、ザイロリック錠 100 処方箋医薬品^{注)}

注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：アロプリノール 劇薬（ただし、1錠中 0.1g 以下を含有するものは劇薬とならない。）

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年（包装に使用期限を表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意及び 12. その他の注意（1）臨床使用に基づく情報 15.1.1」の項参照

ザイロリック錠 50 及びザイロリック錠 100 は乳幼児誤飲防止包装*を採用している。

PTP シート：プッシュスルータイプ

プッシュスルータイプ（PTP シート）の取り出し方

- ・通常より強い力を加え押し出す。

*乳幼児誤飲防止包装とは、乳幼児には開けにくく、高齢者の使用性が確認された誤飲防止包装である。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

〈ザイロリック錠 50〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

〈ザイロリック錠 100〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

7. 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：サロベール（大日本住友）

同効薬：フェブキソスタット、トピロキソスタット、プロベネシド、ベンズブロマロン

9. 国際誕生年月日

1966年

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：ザイロリック錠 50：2002年3月11日

ザイロリック錠 100：2002年3月11日（販売名変更）

承認番号：ザイロリック錠 50：21400AMZ00186

ザイロリック錠 100：21400AMZ00185

11. 薬価基準収載年月日

ザイロリック錠 50：2002年7月5日

ザイロリック錠 100：2002年7月5日（販売名変更）

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

1977年12月12日 [(52AM輸) 第0352号]

1979年12月11日 一変承認 (製造方法変更)

1993年1月19日 一変承認 (製剤組成変更)

1993年11月5日 一変承認 (製造方法変更)

1998年1月30日 [21000AMZ00144000] (製造承認取得)

1999年7月27日 一変承認 (国内一貫製造承認取得)

1999年10月7日 一変承認 (規格及び試験方法変更)

2002年3月11日 ザイロリック錠50の剤型追加及びザイロリック錠からザイロリック錠100への名称変更承認

X. 管理的事項に関する項目

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

品質再評価結果公表年月日：1999年10月7日

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

投与期間に上限が設けられている医薬品には該当しない。

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
ザイロリック錠 50	114833601	3943001F2027	610463076
ザイロリック錠 100	108567902	3943001F1314	610463077

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 厚生省薬務局発表 医薬品副作用情報No. 15
- 2) Krenitsky TA, et al. : J Biol Chem. 1967 ; 242 : 2675.
- 3) Benezra SA, et al. : Analytical profiles of Drug Substances. 1978 ; 7 : 1.
- 4) ZYLORIC TABLETS : ABPI COMPENDIUM OF DATA SHEET
- 5) 塩 宏ほか：臨床と研究. 1978 ; 55 : 1885.
- 6) 大谷麗二：臨床と研究. 1979 ; 56 : 2677.
- 7) 大島良雄ほか：リウマチ. 1968 ; 8 : 349.
- 8) 尾形悦郎ほか：診療と新薬. 1968 ; 5 : 253.
- 9) 大貫 稔ほか：診断と治療. 1968 ; 56 : 1258.
- 10) 喜多正鎮ほか：臨床と研究. 1968 ; 45 : 2799.
- 11) 村上元孝ほか：新薬と臨床. 1970 ; 19 : 1287.
- 12) 橋本龍夫ほか：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 248.
- 13) 平沢由平：新薬と臨床. 1971 ; 20 : 391.
- 14) 伊東 亨：現代の臨床. 1972 ; 6 : 81.
- 15) 山田 欽ほか：臨床と研究. 1972 ; 49 : 1361.
- 16) 狩谷 勝：現代の臨床. 1972 ; 6 : 129.
- 17) 岸本道太：診断と治療. 1968 ; 56 : 2057.
- 18) 石上隆一ほか：新薬と臨床. 1969 ; 18 : 1478.
- 19) Elion GB : Ann Rheum Dis. 1966 ; 25 : 608.
- 20) Rundles RW, et al. : Trans Assoc Am Physicians. 1963 ; 76 : 126.
- 21) 伊佐真之ほか：日本薬理学雑誌. 1968 ; 64 : 108.
- 22) Rundles RW : Ann Rheum Dis. 1966 ; 25 : 615.
- 23) 佐治正勝：日本腎臓学会誌. 1996 ; 38 : 640.
- 24) Simmonds HA, et al. : Clin Chim Acta. 1986 ; 160 : 189.
- 25) Appelbaum SJ, et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 1982 ; 8 : 93.
- 26) Breithaupt H, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 1982 ; 22 : 77.
- 27) Elion GB, et al. : Biochem Pharmacol. 1966 ; 15 : 863.
- 28) Hornbeck CL, et al. : Cancer Treat Rep. 1982 ; 66 : 571.
- 29) Kamilli I, et al. : Adv Exp Med Biol. 1991 ; 309A : 143.
- 30) Elion GB, et al. : Am J Med. 1968 ; 45 : 69.
- 31) Kelley WN : Ann Rev Pharmacol. 1975 ; 15 : 327.
- 32) Simmonds HA, et al. : Clin Chim Acta. 1969 ; 23 : 353.
- 33) Hayes CP, et al. : Trans Am Soc Artif Int Organs. 1965 ; 11 : 247.
- 34) Fujii T, et al. : Jpn J Pharmacol. 1972 ; 22 : 201.
- 35) 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
- 36) Garbe E, et al. : Arch Ophthalmol. 1998 ; 116 : 1652.
- 37) Hung SI, et al. : Proceeding of the National Academy of Science (PNAS). 2005 ; 102 : 4134.
- 38) Kaniwa N, et al. : Pharmacogenomics. 2008 ; 9 : 1617.
- 39) Lonjou C, et al. : Pharmacogenetics and Genomics. 2008 ; 18 : 99.

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

本邦における承認された効能又は効果及び用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 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

6. 用法及び用量

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。

次の国々をはじめ、世界各国で発売されている。

販売名	発売国	承認年月日
Zyloric	イギリス	1972年 9月 1日
Zyloric	ドイツ	1967年 1月 30日
Zyloric	スウェーデン	1967年 10月 2日
Zyloric	スイス	1966年 1月 1日
Zyloric	イタリア	1968年 12月 27日

国名	イギリス	
販売名	Zyloric	
規格	100mg/錠	300mg/錠
承認年月	1972年9月	1974年2月
効能又は効果	<p>尿酸塩・尿酸の沈着がすでに起こっている状態又は臨床上尿酸塩・尿酸沈着の危険性が予測できる場合の尿酸塩・尿酸の生成の抑制 主な臨床状態として特発性痛風、尿酸結石症、急性尿酸腎症、代謝回転速度の速い新生物疾患及び骨髄増殖性疾患で尿酸値が自然に高くなるもの等 <u>アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ活性欠乏による2,8-ジヒドロキシアデニン(2,8-DHA)腎結石の管理</u> <u>尿酸排泄過剰状態が存在する場合の再発性混合シュウ酸カルシウム腎結石の管理で、水分補給、食餌療法などによる治療法で成果が得られなかった場合</u></p>	
用法及び用量	<p>成人－副作用の危険性を低下させるために、低用量、例えば100mg/日から開始し、血清中の尿酸塩の反応が不十分な場合にだけ増量すること。次のような投与計画が提案されている。軽度の場合では1日100－200mg、中等度の場合には1日300－600mg、重度の場合には1日700－900mg。体重により用量設定する必要がある場合には、2－10mg/kg/日とすること。</p> <p><u>小児(15歳未満の小児)</u>－10－20mg/kg/日で、1日量は最大で400mgとする。悪性疾患(特に白血病)やLesch-Nyhan症候群などある特定の酵素障害を除いて、小児への使用はまれである。</p> <p>高齢者－特異的なデータがないため、十分な尿酸塩低下の得られる最小用量を使用すること。</p> <p>腎障害患者－腎臓で排泄されるため、腎機能の障害により、その結果血漿中半減期が延長することがある。重度の腎機能不全では、1日100mg未満を使用するか、あるいは1回100mgを1日以上間隔を置いて投与することが望ましい。</p> <p><u>肝障害患者</u>－肝障害の患者では、減量して使用すること。</p>	

用法及び用量	<p>尿酸塩の代謝回転の速い状態、例えば、悪性新生物、Lesch-Nyhan 症候群などの治療－細胞毒性作用のある治療を開始する前に、既存の高尿酸血症や高尿酸排泄を Zyloric で治療することが望ましい。最適な利尿を維持するために十分な水分を補給し、尿中の尿酸塩/尿酸の溶解度を高めるために尿をアルカリ化することが重要である。Zyloric の投与量は、推奨された投与計画の最小用量とすること。</p> <p>使用上の指示：Zyloric は <u>1 日 1 回</u>、食後に服用することができる。特に食後に服用した場合、Zyloric の忍容性は良好である。1 日 300mg 以上の用量を投与し、胃腸系の不耐容が認められる場合、分割して投与すること。</p>
--------	---

(下線部は、本邦の承認事項とは異なる。)

(2021 年 12 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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³⁴⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2021 年 4 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.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の SPC とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月)	<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 (2021年12月)	<p>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>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1