

** 2022年4月改訂(第21版)

* 2020年2月改訂

貯法：室温保存

使用期限：外箱等に記載

日本標準商品分類番号
873943

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「DSP」

* アロプリノール錠100mg「DSP」

Allopurinol

	錠50mg	錠100mg
承認番号	30100AMX00378	30100AMX00380
薬価収載	2020年6月	2020年6月
販売開始	2011年7月	1975年7月

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用する

禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状

販売名	アロプリノール錠50mg「DSP」			アロプリノール錠100mg「DSP」		
成分・含量	1錠中日局アロプリノール50mg			1錠中日局アロプリノール100mg		
添加物	トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム			トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム		
剤形	白色の素錠			白色の割線入り素錠		
外形						
大きさ	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (g)
	6.0	2.2	0.08	8.0	2.4	0.16
識別コード	DS304			P305		

効能・効果

下記の場合における高尿酸血症の是正：
痛風、高尿酸血症をともなう高血圧症

用法・用量

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

使用上の注意**1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与により**皮膚症状**又は**過敏症状**が発現し、重篤な症状に至ることがあるので、**発熱、発疹等**が認められた場合には**直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと**。〔「重大な副作用」の項参照〕
- (2) **腎機能障害のある患者**では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に**腎不全患者**に副作用が発現した場合は重篤

な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること。〔「慎重投与」の項参照〕

- (3) 急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
- (4) 投与初期に尿酸の移動により、痛風発作の一時的な増強をみることがある。〔血中尿酸値を測定しながら投与し、治療初期1週間は1日100mg投与が望ましい。〕
- (5) 本剤投与中に痛風が増悪した場合にはコルヒチン、インドメタシン等を併用すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

(1) 次の医薬品の代謝又は排泄を阻害するとの報告がある。

薬剤名	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との報告があるので、これらの薬剤の用量を通常量の1/3～1/4に減量すること。	アザチオプリンの代謝物6-メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告があり、これらの症状の発現に注意すること。	ビダラビンの代謝物ヒポキサンチンアラビノシドの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されることにより、ヒポキサンチンアラビノシドの血中濃度が上昇する。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤の作用を増強するとの報告があるので、凝固能の変動に注意し、クマリン系抗凝固剤の減量あるいは投与間隔の延長等を行うこと。	クマリン系抗凝固剤の代謝が阻害されることにより、半減期が延長すると考えられている。
クロルプロパミド	クロルプロパミドの作用を増強するので、血糖値の変動に注意し、クロルプロパミドの減量あるいは投与間隔の延長等を行うこと。	クロルプロパミドの腎尿細管分泌が競合的に阻害されることにより、半減期が延長すると考えられている。
シクロホスファミド	骨髄抑制が発現したとの報告があるので、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。	シクロホスファミドの肝代謝が阻害又は腎排泄が競合的に阻害されると考えられている。

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ので、シクロスポリンの用量に注意すること。	シクロスポリンの肝代謝が阻害されるためと考えられている。
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ので、フェニトインの用量に注意すること。	フェニトインの肝代謝が阻害されるためと考えられている。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤の血中濃度が上昇するとの報告があるので、キサンチン系薬剤の用量に注意すること。	キサンチン系薬剤の代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼが阻害されるためと考えられている。
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	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バントスタチン	重症の過敏反応(過敏性血管炎)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
カプトプリル	過敏症状(Stevens-Johnson症候群、関節痛等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。特に腎障害のある患者では注意すること。
ヒドロクロロチアジド	重症の過敏反応(悪寒、全身性の皮疹等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
アンピシリン	アンピシリンによる発疹の発現が増加するとの報告がある。	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考えられている。

4. 副作用

本剤は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

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、過敏性血管炎

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)薬剤性過敏症候群¹⁾

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。

3)ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー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

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。

5)劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸

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。

6)腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害

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。

7)間質性肺炎

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。

8)横紋筋融解症

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。

*9)無菌性髄膜炎

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

分類	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、脱力感、浮腫
その他	眠気、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

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。〕

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、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²⁾。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^{3,4)}。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。

■薬物動態

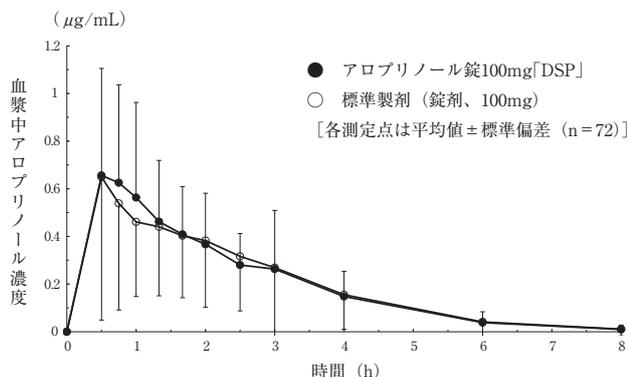
1. 生物学的同等性試験

アロプリノール錠100mg〔DSP〕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100mg)健康成人男性に空腹時単回経口投与して血漿中アロプリノール濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

また、アロプリノール錠50mg〔DSP〕は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成18年11月24日薬食審査発第1124004号)」に基づき、アロプリノール錠100mg〔DSP〕を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた⁶⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0-8h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)
アロプリノール錠 100mg〔DSP〕	1.66 ± 0.57	0.97 ± 0.44	1.30 ± 0.87	0.94 ± 0.20
標準製剤 (錠剤、100mg)	1.64 ± 0.59	1.08 ± 0.50	1.34 ± 0.91	0.94 ± 0.22

(平均値 ± 標準偏差、n=72)



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. 主な代謝産物及び代謝経路⁷⁾

キサンチンオキシダーゼにより代謝されて、主としてオキシプリノールとなる。

3. 排泄経路及び排泄率

排泄経路：主として尿中

排泄率⁸⁾：未変化アロプリノールは8時間以内に尿中に約7%排泄されたが、その後の排泄は認められなかった。一方、主代謝物オキシプリノールは、48時間以上にわたって排泄され、48時間後までの累積排泄量は約30%であった。(健康成人、200mg 1回投与)

4. 溶出挙動

アロプリノール錠50mg〔DSP〕及びアロプリノール錠100mg〔DSP〕は、日本薬局方医薬品各条に定められたアロプリノール錠の溶出規格に適合していることが確認されている⁹⁾。

■薬効薬理

1. 尿酸生成阻害作用

アロプリノールは、生体内プリン体異化過程の一つの酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害することによって尿酸の生成を抑制¹⁾、血中及び尿中の尿酸値を低下させる。

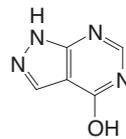
アロプリノールは体内でオキシプリノールに代謝されるが、オキシプリノールもアロプリノールより弱い同様の作用を有しており¹⁰⁾、かつ体内における消失速度はアロプリノールより緩徐である。

これらのことから、投与後数時間はアロプリノールが、それ以降はオキシプリノールが作用の主体をなすと考えられる⁷⁾。

2. 臨床薬理⁹⁾

健康成人にアロプリノール200mgを1回経口投与したとき、血中尿酸値は減少傾向を示すが、尿酸の前駆物質であるキサンチン及びヒポキサンチンの濃度は上昇する。キサンチン濃度はアロプリノール投与後4時間で最大(投与前の約4倍)となり、8時間後には投与前の2倍以下となる。一方、ヒポキサンチン濃度はアロプリノール投与後1時間で最大(投与前の約5倍)となり、以後8時間まで3倍以上の値を示す。

■有効成分に関する理化学的知見



一般名：アロプリノール Allopurinol

化学名：1H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol

分子式：C₅H₄N₄O

分子量：136.11

融点：320℃以上(分解)

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

■取扱い上の注意

安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6カ月)の結果、アロプリノール錠50mg〔DSP〕及びアロプリノール錠100mg〔DSP〕は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

■包装

アロプリノール錠50mg〔DSP〕:

[PTP]100錠(10錠×10)

アロプリノール錠100mg〔DSP〕:

[PTP]100錠(10錠×10)、1,000錠(10錠×100)

[バラ]1,000錠

■主要文献

- 1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 2)Hung, S. I., et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 102: 4134, 2005
- 3)Kaniwa, N., et al.: Pharmacogenomics, 9: 1617, 2008
- 4)Lonjou, C., et al.: Pharmacogenet. Genomics, 18: 99, 2008
- 5)社内資料：アロプリノール錠100mg〔DSP〕の生物学的同等性試験
- 6)社内資料：アロプリノール錠〔DSP〕の溶出試験
- 7)Elion, G. B., et al.: Biochem. Pharmacol., 15: 863, 1966
- 8)松永義正,ほか：薬理と治療, 10: 6213, 1982

- 9)Elion, G. B. : Ann. Rheum. Dis., 25 : 608, 1966
10)Rundles, R. W. : Ann. Rheum. Dis., 25 : 615, 1966

****■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先**

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

住友ファーマ株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-8

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

****製造販売元**

住友ファーマ株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8