

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）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者 [「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照]

(解説)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため設定した。
- (2) 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。（「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 重度の腎機能障害のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない。]
- (2) 肝機能障害のある患者 [使用経験が少なく安全性が確立していない。]

(解説)

- (1) 重度の腎機能障害のある患者での使用経験がないため設定した。
- (2) 肝機能障害のある患者での使用経験が少ないため設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。

(解説)

痛風及び高尿酸血症の治療ガイドラインを参考に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

| 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 ロイケリン アザチオプリン イムラン、アザニン | 骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。 | アザチオプリンの代謝物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の阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。 |

(解説)

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

(2) 併用注意とその理由

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---------------------|---|---|
| ワルファリン | ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。[「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照] | 本剤による肝代謝酵素の阻害作用により、ワルファリンの代謝を抑制し、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。 |
| ビダラビン | 幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。 | ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。 |
| 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可能性がある。本剤と併用する場合は、キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。 | 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の阻害により、テオフィリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。 |
| ジダノシン | ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。 | ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの C_{max} 及び AUC が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。 |

(解説)

ワルファリン

ワルファリンとの薬物相互作用試験において、本剤とワルファリンを併用投与したとき、単独投与時と比較してワルファリン S 体の AUC に上昇が認められたため設定した。(「VII. 1. (5) 2 併用薬の影響」の項参照)

ビダラビン、キサンチン系薬剤及びジダノシン

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内で実施された臨床試験において、826 例中 292 例 (35.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎 83 例 (10.0%)、ALT (GPT) 増加 62 例 (7.5%)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 58 例 (7.0%)、 α 1 ミクログロブリン増加 49 例 (5.9%)、AST (GOT) 増加 42 例 (5.1%) 等であった。[承認時]

(解説)

本剤の国内臨床試験成績に基づき設定した。主な副作用については、国内で実施された臨床試験において 5%以上認められたものを記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **肝機能障害** (2.9%) : AST (GOT)、ALT (GPT) 等の上昇を伴う肝機能障害 (重篤な肝機能障害は 0.2%) があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、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。
- 2) **多形紅斑** (0.5%未満) : 多形紅斑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。

(解説)

1) 臨床試験において、重篤な副作用として「ALT 上昇、AST 上昇」1 例、「薬剤性肝障害」1 例が報告されていることから、重大な副作用として肝機能障害を記載した。また、非重篤な副作用として、AST (GOT)、ALT (GPT) 等の臨床検査値異常が報告されていることから、肝機能障害の頻度を記載した。

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準 (平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号)」を参照し、肝機能検査値異常を含む肝臓関連の副作用症例のうち、下記のいずれかに該当する症例を抽出すると 24 例 (2.9%) であった。

①ALT (GPT) : 100IU/L 以上、②AST (GOT) : 100IU/L 以上、

③ALP : 正常値上限の 2.5 倍以上、④総ビリルビン : 3.0mg/dL 以上

2) 臨床試験において重篤な多形紅斑が 1 例認められていること、類薬で重篤な皮膚障害が注意喚起されていることより、設定した。

(3) その他の副作用

| | 5%以上 | 1～5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|---------|----------------------------------|-----------------------------|--|-------------|
| 胃腸 | | | 口内炎 | 下痢、悪心、腹部不快感 |
| 肝及び胆道系 | ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加 | γ-GTP 増加 | LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加 | |
| 代謝 | | 血中トリグリセリド増加 | 血中アミラーゼ増加、血中K増加、血中リン増加 | |
| 筋及び骨格系 | 痛風関節炎 ^{注)} | 四肢痛、四肢不快感、血中CK (CPK) 増加 | 関節痛、関節炎、血中CK (CPK) 減少 | |
| 腎及び泌尿器系 | β-NアセチルDグルコサミンダーゼ増加、α1ミクログロブリン増加 | 尿中β2ミクログロブリン増加、β2ミクログロブリン増加 | 尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性 | |
| 皮膚 | | | 発疹 | |
| 血液 | | | 白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加 | |
| その他 | | | 口渇、血圧上昇、異常感 | めまい、浮腫、倦怠感 |

注) 「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(解説)

発現頻度は国内臨床試験成績に基づき算出した。

なお、自発報告において認められているものを含む副作用は頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

| | |
|----------|--------------|
| 対象症例数 | 826例 |
| 副作用発現症例数 | 292例 (35.4%) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|----------------|----------|
| 【心臓障害】 | 2 (0.2) |
| うっ血性心不全 | 1 (0.1) |
| 冠動脈狭窄 | 1 (0.1) |
| 【内分泌障害】 | 1 (0.1) |
| 甲状腺腫 | 1 (0.1) |
| 【眼障害】 | 2 (0.2) |
| 結膜出血 | 1 (0.1) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.1) |
| 【胃腸障害】 | 12 (1.5) |
| 口内炎 | 2 (0.2) |
| 腹部不快感 | 1 (0.1) |
| 上腹部痛 | 1 (0.1) |
| 口唇炎 | 1 (0.1) |
| 大腸炎 | 1 (0.1) |
| 下痢 | 1 (0.1) |
| 消化不良 | 1 (0.1) |
| 鼓腸 | 1 (0.1) |
| 胃炎 | 1 (0.1) |
| 歯肉出血 | 1 (0.1) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|----------------------------|----------|
| 舌炎 | 1 (0.1) |
| 口腔内痛 | 1 (0.1) |
| 歯周炎 | 1 (0.1) |
| 【一般・全身障害および投与部位の状態】 | 7 (0.8) |
| 口渇 | 4 (0.5) |
| 異常感 | 3 (0.4) |
| 悪寒 | 1 (0.1) |
| 顔面浮腫 | 1 (0.1) |
| 倦怠感 | 1 (0.1) |
| 【肝胆道系障害】 | 3 (0.4) |
| 胆石症 | 1 (0.1) |
| 肝機能異常 | 1 (0.1) |
| 肝障害 | 1 (0.1) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|-----------------------|-----------|
| 【臨床検査】 | 195(23.6) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 62(7.5) |
| β-NアセチルDグルコサミナーゼ増加 | 58(7.0) |
| α1ミクログロブリン増加 | 49(5.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 42(5.1) |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 37(4.5) |
| β2ミクログロブリン増加 | 22(2.7) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 22(2.7) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 12(1.5) |
| 血中トリグリセリド増加 | 9(1.1) |
| 尿中アルブミン陽性 | 8(1.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 8(1.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 8(1.0) |
| 尿中血陽性 | 7(0.8) |
| 血中アミラーゼ増加 | 6(0.7) |
| 血中ビリルビン増加 | 6(0.7) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 5(0.6) |
| 単球百分率増加 | 5(0.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ減少 | 3(0.4) |
| 血中リン増加 | 3(0.4) |
| 血中カリウム増加 | 3(0.4) |
| 血圧上昇 | 3(0.4) |
| 尿中蛋白陽性 | 3(0.4) |
| 尿中赤血球陽性 | 3(0.4) |
| 白血球数減少 | 3(0.4) |
| 白血球数増加 | 3(0.4) |
| 血中尿素増加 | 2(0.2) |
| 尿中結晶陽性 | 2(0.2) |
| 好酸球数増加 | 2(0.2) |
| 好塩基球百分率増加 | 1(0.1) |
| 血中クロール減少 | 1(0.1) |
| 血中コレステロール増加 | 1(0.1) |
| 血中クレアチニン減少 | 1(0.1) |
| 血中リン減少 | 1(0.1) |
| 血圧低下 | 1(0.1) |
| 血中ナトリウム減少 | 1(0.1) |
| 血中トリグリセリド減少 | 1(0.1) |
| C-反応性蛋白増加 | 1(0.1) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1(0.1) |
| ヘマトクリット減少 | 1(0.1) |
| ヘモグロビン減少 | 1(0.1) |
| リンパ球百分率減少 | 1(0.1) |
| リンパ球百分率増加 | 1(0.1) |
| 単球百分率減少 | 1(0.1) |
| 好中球百分率減少 | 1(0.1) |
| 血小板数増加 | 1(0.1) |
| 赤血球数減少 | 1(0.1) |
| 尿中白血球陽性 | 1(0.1) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|------------------------|-----------|
| 【代謝および栄養障害】 | 1(0.1) |
| 高脂血症 | 1(0.1) |
| 【筋骨格系および結合組織障害】 | 105(12.7) |
| 痛風性関節炎 | 83(10.0) |
| 四肢不快感 | 10(1.2) |
| 四肢痛 | 10(1.2) |
| 関節痛 | 6(0.7) |
| 関節炎 | 4(0.5) |
| 痛風結節 | 1(0.1) |
| 椎間板変性症 | 1(0.1) |
| 関節腫脹 | 1(0.1) |
| 筋骨格不快感 | 1(0.1) |
| 筋肉痛 | 1(0.1) |
| 多発性関節炎 | 1(0.1) |
| 関節リウマチ | 1(0.1) |
| 腱痛 | 1(0.1) |
| 【神経系障害】 | 6(0.7) |
| 錯感覚 | 2(0.2) |
| 浮動性めまい | 1(0.1) |
| 頭痛 | 1(0.1) |
| 感覚鈍麻 | 1(0.1) |
| 傾眠 | 1(0.1) |
| 【腎および尿路障害】 | 6(0.7) |
| 頻尿 | 4(0.5) |
| 尿管結石 | 1(0.1) |
| 腎結石症 | 1(0.1) |
| 【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 | 1(0.1) |
| 口腔咽頭不快感 | 1(0.1) |
| 【皮膚および皮下組織障害】 | 13(1.6) |
| 発疹 | 4(0.5) |
| 薬疹 | 2(0.2) |
| 湿疹 | 2(0.2) |
| 蕁麻疹 | 2(0.2) |
| 冷汗 | 1(0.1) |
| 皮膚炎 | 1(0.1) |
| 紅斑 | 1(0.1) |
| 多形紅斑 | 1(0.1) |
| コリン性蕁麻疹 | 1(0.1) |
| 【血管障害】 | 2(0.2) |
| 大動脈瘤 | 1(0.1) |
| 高血圧 | 1(0.1) |

(承認時)

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 14.1) の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) で集計した。

(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）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

皮膚：発疹（1%未満）

9. 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ため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に投与する場合の一般的注意として設定した。

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回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。³¹⁾

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。³²⁾

(解説)

(1) ラットを用いた非臨床試験において本剤の胎児への移行が報告されていること、及び妊婦に使用した経験がなく、妊婦に対する安全性は確立していないことから設定した。（「VII. 4. (2) 血液—胎盤関門通過性」の項参照）

(2) ラットを用いた非臨床試験において本剤の乳汁中への移行が報告されていることから設定した。（「VII. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験を実施していないことから設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

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)

(解説)

平成8年3月27日付日薬連発第240号(PTPの誤飲対策について)により設定した。

15. その他の注意

(1)2年間のがん原性試験において、ラット³⁹⁾ではヒトに1回80mg、1日2回投与時の血漿中曝露量(AUC)の1倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約1.2倍で移行上皮がん、約5倍で腎臓の移行上皮乳頭腫/がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウス⁴⁰⁾では約1.7倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キササンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた。なお、ラットの52週間投与試験⁴¹⁾ではキササンチン結晶の析出を生じない条件下で、尿路における増殖性病変は認められなかった。

(2)女性患者に対する使用経験は少ない。[「V.3.臨床成績」の項参照]

(3)海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象としたフェブキソスタットとアロプリノールの二重盲検非劣性試験において、主要評価項目(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント)についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ4.3%(134/3,098例)、3.2%(100/3,092例)でありフェブキソスタット群で高かった(ハザード比[95%信頼区間]:1.34[1.03, 1.73])。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった(フェブキソスタット群2.7%(83/3,098例)、アロプリノール群1.8%(56/3,092例))。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ7.8%(243/3,098例)、6.4%(199/3,092例)でありフェブキソスタット群で高かった(ハザード比[95%信頼区間]:1.22[1.01, 1.47])。

(解説)

(1)ラット及びマウスのがん原性試験に基づき記載した。

(2)臨床試験では、女性患者に対する使用経験が20例と少ないため設定した。

(3)類薬であるフェブキソスタット(販売名:フェブリク錠)の海外で実施された臨床試験の結果について記載した。

16. その他

該当資料なし