

高尿酸血症治療剤

2016年11月

処方箋医薬品

日本薬局方 アロプリノール錠

アロプリノール錠50mg「サワイ」

アロプリノール錠100mg「サワイ」

沢井製薬株式会社

大阪市淀川区宮原5丁目2-30

TEL: 06(6105)5816

使用上の注意改訂のお知らせ

この度、厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知(平成28年11月22日付)等に基づき、下記のとおり使用上の注意を改訂致しますので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、下記の内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

記

1. 改訂内容 (— 部: 通知に基づく改訂箇所、 部、取り消し線部: 自主改訂箇所)

改 訂 後	改 訂 前
4. 副作用 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。	4. 副作用 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。

(次頁につづく)



改 訂 後	改 訂 前
(2)<u>薬剤性過敏症症候群</u>：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、脳炎等の中樞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。 9.その他の注意 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。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。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。	〈該当項目なし〉 (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。 9.その他の注意 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症(Lyell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。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。

2.「薬剤性過敏症症候群に伴う1型糖尿病」発現症例の概要

患者		1日投与量 投与期間	副作用
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女 70代	高尿酸血症 (高血圧、骨 粗鬆症、喘 息、慢性心 不全)	300mg 約1ヶ月間	薬剤誘発性過敏症症候群、劇症1型糖尿病 生活歴:喫煙歴なし、飲酒歴なし、アレルギー歴なし 家族歴:特記事項なし 投与開始日 本剤の投与開始。 投与約1ヶ月目 (入院日) 全身倦怠感、食欲低下、両大腿に皮疹が出現。 皮疹は改善するも食欲低下・倦怠感が改善せず、精査入院。 入院時、頬粘膜に白苔あり、頸部に1cm大の軟らかく可動性良好なリンパ節を触知。皮疹、関節腫脹、発赤なし。AST/ALT 上昇、BUN/Cre 上昇、CRP 上昇、ジゴキシン血中濃度高値(2.53ng/dL)を認めたが、HbA1c 上昇は認めず。 入院2日目 食事摂取良好で、ジゴキシン血中濃度、肝酵素・腎機能はすべて改善傾向。口腔内白苔は口腔内カンジダ疑いとして、フルコナゾールの投与開始。 入院4日目 38度以上の発熱が出現し食欲も低下した。腎機能低下があり、尿量低下も認め、輸液をしても尿量の増加は得られなかった。身体所見では全身のリンパ節腫脹以外は特記すべき所見なし。 入院6日目 血圧低下・尿量低下から敗血症性ショック、臓器不全を疑い、血液培養採取後、メロペネム水和物を開始。β-D グルカンは陰性。 入院8日目 (投与中止日) 解熱が得られず、左前腕に紅斑様皮疹が出現し、採血検査で白血球 22000/μL、異型リンパ球が 14%となり、BUN/Cre 高値を認めた。血液培養(3set)は陰性、CMV 抗原陰性、EBV VCA-IgM(-)、VCA-IgG(+)、抗EBNA抗体(+)、HHV-6 IgM 10 未満、IgG 20 倍、sIL2-R 8620U/mL と高値であり、リンパ節超音波検査で頸部、腋窩、鼠径リンパ節の腫大(最大 30mm、リンパ門あり)、骨髓穿刺で多彩な異型リンパ球の増加を認め、胸部から骨盤部 CT で明らかな感染巣はなかった。 薬疹を疑い、すべての薬剤を中止し、プレドニゾロン 20mg を開始。 その後、解熱して食事摂取可能となり腎機能も改善、自尿も得られるようになったが、左前腕の皮疹が体幹、顔面にも広がった。 投与中止6日後 再び発熱がみられた。 投与中止8日後 リンパ節生検、皮膚生検を行い、薬剤性過敏症症候群を疑いメチルプレドニゾロン 1000mg 3 日間のステロイドパルスを開始。皮膚生検、リンパ節生検ではT細胞の活性化を認めたが悪性所見はなく、ウイルス感染などの反応性を疑うとの結果であった。 ステロイドパルスにより解熱、腎機能も改善し、その後はプレドニゾロン 40mg/日で投与を継続したところ、発熱、皮疹、リンパ節腫脹は改善し、異型リンパ球は消失した。その後の血液検査で HHV-6 IgG 5120 倍(3週間前 20 倍)と上昇を認め、薬剤性過敏症症候群と診断。 投与中止77日後 プレドニゾロンを最終的に 12.5mg まで漸減して退院。 投与中止96日後 嘔吐が出現。 投与中止97日後 意識障害が出現し救急搬送。その際に著明な血糖上昇、アシデミア、ケトン体上昇を認め、糖尿病ケトアシドーシスと診断し入院。入院時検査において、尿ケトン陽性、随時血糖値 1157mg/dL、HbA1c 8.3%、尿中 C ペプチド 2.6μg/日と劇症1型糖尿病の診断基準を満たした。 HLA タイピングでは HLA-A A24、A33、HLA-B B54、B58、HLA-DR DR4、DR14、HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01:01、DRB1*14:05:01-DQB1*05:03:01 を有しており、前者は健常対象者と比べて劇症1型糖尿病で高頻度にみられるハプロタイプと思われた。 血糖値はインスリン持続静脈内注射により安定し、最終的にインスリンリスプロ 50 mix 10-8-8 単位の皮下注射とした。 投与中止126日後 近医へ転院。 投与中止132日後 38度の高熱が持続。 投与中止139日後 再入院。入院後痙攣発作が発生、髄液検査所見が細胞数 200/3mm³、髄液糖 63mg/dL、髄液 ADA 6.1IU/L、髄液培養陰性の結果からウイルス性髄膜脳炎と診断し、挿管管理、気管切開を経て2ヶ月後に意識レベルが改善し、胃瘻増設、抜管。 その後、尿路感染症、深部静脈血栓症、偽膜性腸炎、原因不明の剥離性皮膚炎を併発し全身状態の管理が困難となった。 投与中止223日後 死亡。

(次頁につづく)

臨床検査値

検査項目名(単位)	入院 1 日目	入院 2 日目	入院 4 日目	入院 7 日目	入院 8 日目 (投与中止日)	投与中止 2 日後	投与中止 4 日後
AST (IU/L)	155	125	68	22	14	14	—
ALT (IU/L)	190	165	112	39	34	25	—
BUN (mg/dL)	50	30	28	33	35	31	—
Cre (mg/dL)	1.59	1.01	1.07	2.09	1.97	1.23	—
CRP (mg/dL)	6.88	3.89	1.2	3.73	3.45	1.19	—
尿量 (mL/日)	—	—	400	200	—	—	4900
WBC (/ μ L)	8800	—	—	—	22000	—	—
異型リンパ球 (%)	3	—	—	—	14	—	—
随時血糖値 (mg/dL)	130	—	—	—	—	—	—
HbA1c (%)	5.7	—	—	—	—	—	—
尿糖	(-)	—	—	—	—	—	—
尿蛋白	(-)	—	—	—	—	—	—
尿潜血	(-)	—	—	—	—	—	—
尿中ケトン	(-)	—	—	—	—	—	—

検査項目名(単位)	投与中止 6 日後	投与中止 7 日後	投与中止 8 日後	投与中止 10 日後	投与中止 69 日後	投与中止 87 日後	投与中止 97 日後
AST (IU/L)	35	—	54	20	—	—	20
ALT (IU/L)	46	—	48	30	—	—	25
BUN (mg/dL)	16	—	18	21	—	—	73
Cre (mg/dL)	0.86	—	0.86	0.75	—	—	2.4
CRP (mg/dL)	0.64	—	0.54	0.79	—	—	0.34
尿量 (mL/日)	—	3600	—	—	—	—	—
WBC (/ μ L)	—	—	—	—	—	—	14900
異型リンパ球 (%)	—	—	—	—	—	—	0
随時血糖値 (mg/dL)	—	—	—	—	—	133	1157
空腹時血糖値 (mg/dL)	—	—	—	—	81	—	—
HbA1c (%)	—	—	—	—	5.6	—	8.3
GA (g/dL)	—	—	—	—	—	—	35.8
IRI (μ U/L)	—	—	—	—	—	—	2.1
CPR (ng/dL)	—	—	—	—	—	—	1.1
尿糖	—	—	—	—	—	—	(4+)
尿蛋白	—	—	—	—	—	—	(±)
尿潜血	—	—	—	—	—	—	(2+)
尿中ケトン	—	—	—	—	—	—	(2+)
尿中 CPR (μ g/day)	—	—	—	—	—	—	2.6
尿 Alb (mg/day)	—	—	—	—	—	—	15.6

< 自己抗体関連検査 >

抗 GAD 抗体: 2.4U/mL (弱陽性)

抗 IA-2 抗体: 0.4U/mL (陰性)

ICA: 陰性

抗 IRI 抗体: < 0.4%

併用薬: カンデサルタンシレキセチル、アムロジピンベシル酸塩、モンテルカストナトリウム、アレンドロン酸ナトリウム水和物、メチルジゴキシン、ロフラゼプ酸エチル、フルコナゾール、メロペネム水和物