

# 緊急安全性情報

尿酸排泄薬

## ベンズブロマロン(ユリノーム<sup>®</sup>、ユリノーム<sup>®</sup> 25mg) による劇症肝炎について

本剤との因果関係が否定できない劇症肝炎がこれまでに 8 例（うち死亡例が 6 例）報告されております（推定使用患者数：約 30 万人）。

このため、従来の「禁忌」及び「使用上の注意」を改訂するとともに、新たに「警告」を追加致しました。今後、本剤の使用にあたっては、下記の事項に十分にご留意下さい。

肝障害が発現した場合には、当社の医薬情報担当者にご連絡をお願い致します。

### 1. 6 ヶ月間は定期的な肝機能検査を

劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始 6 ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも 6 ヶ月間は必ず、定期的な肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、黄疸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. 食欲不振、全身倦怠感等に注意-患者に注意の徹底を-

副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

お問い合わせ先：鳥居薬品株式会社 学術本部

安全情報管理室 電話 03-3231-6839

学 術 部 電話 03-3231-6837

電話 03-3231-6838

[症例紹介]

| 番号  | 患者        |                  | 1日投与量<br>投与期間    | 副作用           |   |      |      |       |       |       |       |       |       |       | 備考    |      |       |       |       |
|-----|-----------|------------------|------------------|---------------|---|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|
|     | 年齢性別      | 使用理由<br>[合併症]    |                  | 経過および処置       |   |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |
| 1   | 60歳代<br>男 | 高尿酸血症<br>[合併症なし] | 150mg/日<br>108日間 | 35日前<br>投与開始日 | アロプリノールの投与を受けていたが、投与中止。<br>ベンズプロマロン投与開始。<br>心窩部痛、全身倦怠感を自覚。<br>GOT:1286、GPT:1369。<br>99~107日後頃<br>グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤、ビタミンK <sub>2</sub> 投与。<br>108日後<br>心窩部痛、熱感出現。ベンズプロマロン投与中止し、入院。<br>114日後<br>肝性脳症、肝不全に至る。肝不全用アミノ酸製剤(1)投与。<br>115日後<br>GOT:465、GPT:372、総ビリルビン:31.3。肝性脳症スコア: 度。<br>116日後<br>DICを疑い、メシル酸ガベキサート(1500mg/日)投与開始(156日後まで)。<br>121日後<br>FFP(5単位/日)投与開始(176日後まで)。<br>122日後<br>AT投与開始。<br>123~125日後<br>直接血液濾過によるビリルビン吸着施行。<br>162~174日後<br>肝性脳症スコア: ~ 度。<br>176日後<br>肝不全により死亡。剖検にて肝の広範囲壊死を確認。<br><br>肝炎ウイルスマーカー:陰性<br>DLST(156日後):ベンズプロマロン陰性、アロプリノール陰性 |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       | 企業報告 |       |       |       |
|     |           |                  |                  | 検査項目          | 47日前  | 44日後 | 98日後 | 115日後 | 116日後 | 121日後 | 123日後 | 124日後 | 128日後 | 143日後 | 152日後 |      | 163日後 | 167日後 | 174日後 |
|     |           |                  |                  | GOT (U)       | 17  | 60   | 1286 | 465   | 427   | 266   | 145   | 190   | 367   | 157   | 136   | 166  | 78    | -     |       |
|     |           |                  |                  | GPT (U)       | 14  | 71   | 1369 | 372   | 327   | 170   | 100   | 98    | 115   | 51    | 39    | 60   | 41    | -     | -     |
|     |           |                  |                  | -GTP (U)      | -   | -    | -    | 92    | 85    | 57    | 44    | -     | 45    | 47    | 46    | 54   | -     | -     |       |
|     |           |                  |                  | T-Bil (mg/dl) | 0.7   | 0.8  | 7.7  | 31.3  | 29.2  | 33.6  | 33.1  | 26.1  | 24.0  | 22.7  | 25.3  | 30.2 | 27.3  | 78.9  |       |
|     |           |                  |                  | D-Bil (mg/dl) | -   | -    | -    | 18.3  | 16.4  | 18.7  | 22.1  | 14.9  | 12.2  | 11.5  | 13.6  | 15.7 | 14.0  | 38.2  |       |
|     |           |                  |                  | アンモニア (μg/dl) | -   | -    | -    | 40    | 74    | 33    | -     | -     | 33    | -     | 48    | 58   | 79    | -     |       |
|     |           |                  |                  | PT (%)        | -   | -    | -    | 36.9  | 39.3  | 26.3  | 33.5  | 35.2  | 30.6  | 28.0  | 26.9  | 41.4 | 35.2  | -     |       |
| 併用薬 |           | スクラルファート         |                  |               |   |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |      |       |       |       |

| 番号  | 患者        |                  | 1日投与量<br>投与期間  | 副作用           |   |     |      |      |      |  |  |  |  |  | 備考 |                |
|-----|-----------|------------------|----------------|---------------|---|-----|------|------|------|--|--|--|--|--|----|----------------|
|     | 年齢性別      | 使用理由<br>[合併症]    |                | 経過および処置       |   |     |      |      |      |  |  |  |  |  |    |                |
| 2   | 50歳代<br>女 | 高尿酸血症<br>[合併症なし] | 25mg/日<br>69日間 | 122~88日前      | 肺線維症、肺性心、心嚢液貯留にて入院。フロセミド、スピロラクトン、ジゴキシン、ワルファリンカリウム投与。<br>退院時の投与薬剤はフロセミド(40mg/日)のみ。<br>以後、在宅酸素療法開始し、軽度の心不全のまま経過。<br>6日前<br>投与開始日<br>39日後<br>スピロラクトン投与再開。高尿酸血症認める(尿酸値:13.4)。<br>ベンズプロマロン投与開始。以後皮疹発現。<br>高尿酸血症改善(尿酸値:4.4)。<br>GOT:39、GPT:14、ALP:253、-GTP:15、ChE:86。<br>以後、外来受診なし。<br>約60日後頃<br>倦怠感出現。<br>67日後<br>食欲不振出現。<br>68日後<br>強い呼吸苦訴え、受診。全身に暗赤色の皮疹、著明な両側心不全認め、緊急入院。GOT:4394、GPT:1731、総ビリルビン:5.2、直接ビリルビン:2.3、BUN:57.2、クレアチニン:2.5、PT:13%と劇症肝炎、腎不全の所見を認める。<br>ベンズプロマロン投与中止。血漿交換、持続血液透析、ステロイドパルス療法、GI療法、AT投与行うも回復せず。<br>69日後<br>劇症肝炎により死亡。<br><br>肝炎ウイルスマーカー:HBs(-)、HCV(-)<br>DLST(68日後):ベンズプロマロン陰性 |     |      |      |      |  |  |  |  |  |    | 企業報告<br>医療機関報告 |
|     |           |                  |                | 検査項目          | 52日前  | 6日前 | 39日後 | 68日後 | 69日後 |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | GOT (U)       | 24  | 46  | 39   | 4394 | 5539 |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | GPT (U)       | 10  | 19  | 14   | 1731 | 1805 |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | -GTP (U)      | 9   | 13  | 15   | 37   | 44   |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | T-Bil (mg/dl) | -   | -   | -    | 5.2  | 5.7  |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | D-Bil (mg/dl) | -   | -   | -    | 2.3  | 2.4  |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | アンモニア (μg/dl) | -   | -   | -    | 46   | 109  |  |  |  |  |  |    |                |
|     |           |                  |                | PT (%)        | -   | -   | -    | 13   | -    |  |  |  |  |  |    |                |
| 併用薬 |           | フロセミド、スピロラクトン    |                |               |   |     |      |      |      |  |  |  |  |  |    |                |

| 番号            | 患者        |                                  | 1日投与量<br>投与期間   | 副作用  |   |       |       | 備考 |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
|---------------|-----------|----------------------------------|-----------------|--|---|-------|-------|----|------|------|------|------|------|------|-------|-------|---------|------|------|------|-----|----|----|----|---------|------|-----|-----|----|----|----|----|----------|-----|---|----|----|----|----|----|---------------|------|------|------|------|------|------|------|---------------|------|---|------|-----|------|------|------|---------------|---|-------|----|-----|-----|-----|-----|--------|----|---|----|----|----|----|----|------|
|               | 年齢性別      | 使用理由<br>[合併症]                    |                 | 経過および処置  |   |       |       |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| 3             | 50歳代<br>女 | 高尿酸血症<br>[合併症なし]                 | 100mg/日<br>83日間 | 投与開始日<br>44日後<br>61~70日後頃<br>80日後<br>83日後<br>84日後<br>85日後<br>85~108日後<br>108日後<br>112日後<br>115日後<br>129日後<br>207日後 | <p>以前より蛋白尿あり(原因不明)<br/>ベンズプロマロン投与開始。<br/>アロプリノール追加投与開始。<br/>下痢、嘔気、食欲低下認める。<br/>嘔気増悪。<br/>ベンズプロマロン、アロプリノール投与中止。<br/>急性肝障害を認め入院。総ビリルビン:23.3、GOT:3090、GPT:1140。<br/>プロトロンビン時間延長、血中アンモニア上昇、肝エコー上は異常認めず。<br/>肝性脳症発現。劇症肝炎と診断。転院し、集中治療開始。<br/>FFP補充とCHDF、血漿交換施行(計10回)<br/>肝性脳症は度となるが、その後改善し覚醒。凝固系改善なく、黄疸悪化。<br/>画像診断にて肝萎縮進行確認。<br/>肝臓移植目的で転院。<br/>生体肝移植術施行。<br/>トランスアミナーゼ値改善(2桁台)<br/>敗血症により死亡。</p> <p>肝炎ウイルスマーカー:HBVAgDNA(-)、HCV(-)、HGV(-)、HBsAb(+),<br/>HBeAb(+),HBcAb(+)<br/>DLST(85日後):ベンズプロマロン陽性、アロプリノール陰性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>83日後</th> <th>84日後</th> <th>85日後</th> <th>90日後</th> <th>97日後</th> <th>106日後</th> <th>112日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GOT (U)</td> <td>3090</td> <td>1757</td> <td>1173</td> <td>106</td> <td>85</td> <td>60</td> <td>71</td> </tr> <tr> <td>GPT (U)</td> <td>1140</td> <td>841</td> <td>738</td> <td>88</td> <td>67</td> <td>50</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>-GTP (U)</td> <td>137</td> <td>-</td> <td>63</td> <td>61</td> <td>47</td> <td>54</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>T-Bil (mg/dl)</td> <td>23.3</td> <td>21.7</td> <td>22.9</td> <td>15.8</td> <td>28.7</td> <td>31.1</td> <td>43.3</td> </tr> <tr> <td>D-Bil (mg/dl)</td> <td>13.7</td> <td>-</td> <td>14.2</td> <td>6.5</td> <td>11.6</td> <td>15.0</td> <td>17.3</td> </tr> <tr> <td>アンモニア (μg/dl)</td> <td>-</td> <td>160.6</td> <td>82</td> <td>154</td> <td>115</td> <td>156</td> <td>190</td> </tr> <tr> <td>PT (%)</td> <td>16</td> <td>-</td> <td>48</td> <td>51</td> <td>38</td> <td>34</td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table> |       |       |    | 検査項目 | 83日後 | 84日後 | 85日後 | 90日後 | 97日後 | 106日後 | 112日後 | GOT (U) | 3090 | 1757 | 1173 | 106 | 85 | 60 | 71 | GPT (U) | 1140 | 841 | 738 | 88 | 67 | 50 | 37 | -GTP (U) | 137 | - | 63 | 61 | 47 | 54 | 49 | T-Bil (mg/dl) | 23.3 | 21.7 | 22.9 | 15.8 | 28.7 | 31.1 | 43.3 | D-Bil (mg/dl) | 13.7 | - | 14.2 | 6.5 | 11.6 | 15.0 | 17.3 | アンモニア (μg/dl) | - | 160.6 | 82 | 154 | 115 | 156 | 190 | PT (%) | 16 | - | 48 | 51 | 38 | 34 | 26 | 企業報告 |
| 検査項目          | 83日後      | 84日後                             | 85日後            | 90日後   | 97日後  | 106日後 | 112日後 |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| GOT (U)       | 3090      | 1757                             | 1173            | 106  | 85  | 60    | 71    |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| GPT (U)       | 1140      | 841                              | 738             | 88   | 67  | 50    | 37    |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| -GTP (U)      | 137       | -                                | 63              | 61   | 47  | 54    | 49    |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| T-Bil (mg/dl) | 23.3      | 21.7                             | 22.9            | 15.8   | 28.7  | 31.1  | 43.3  |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| D-Bil (mg/dl) | 13.7      | -                                | 14.2            | 6.5  | 11.6  | 15.0  | 17.3  |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| アンモニア (μg/dl) | -         | 160.6                            | 82              | 154  | 115   | 156   | 190   |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| PT (%)        | 16        | -                                | 48              | 51   | 38  | 34    | 26    |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |
| 併用薬           |           | アロプリノール、アルファカルシドール、ジピリダモール、シサプリド |                 |  |   |       |       |    |      |      |      |      |      |      |       |       |         |      |      |      |     |    |    |    |         |      |     |     |    |    |    |    |          |     |   |    |    |    |    |    |               |      |      |      |      |      |      |      |               |      |   |      |     |      |      |      |               |   |       |    |     |     |     |     |        |    |   |    |    |    |    |    |      |

| 番号            | 患者        |  | 1日投与量<br>投与期間   | 副作用  |   |       |       | 備考    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
|---------------|-----------|--|-----------------|--|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|---------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|---|----------|----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------|---|---|-----|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|--------|---|------|---|-----------------|------|------|------|------|---|---|---------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|
|               | 年齢性別      | 使用理由<br>[合併症]                              |                 | 経過および処置  |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| 4             | 70歳代<br>男 | 高尿酸血症<br>[合併症なし]                           | 50mg/日<br>180日間 | 約3年前頃<br>約1年半前頃<br>11~2日前<br>投与開始日<br>165日後<br>170日後頃<br>176日後頃<br>179日後<br>182日後<br>183日後<br>184日後<br>185日後<br>187~188日後<br>192日後 | <p>慢性肺炎、高脂血症、胆石症にて通院。<br/>以降未受診。<br/>左足の痛み出現し、安静時でも痛み認める。<br/>受診。左足背の発赤・腫脹、圧痛あり。<br/>痛風発作(尿酸値:7.9)と診断しベンズプロマロン等の薬剤投与開始。<br/>肝機能障害を疑う自他覚所見なし。<br/>食欲不振、全身倦怠感の自覚あった模様。<br/>全身の黄染に気づく。<br/>受診。総ビリルビン:16.31、直接ビリルビン:10.76、GOT:771、GPT:907、<br/>-GTP:174、LDH:827、AT:32%、PT:48.6%と肝機能障害認める。<br/>ベンズプロマロン、クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム投与中止し、入院。<br/>自己免疫性肝炎は否定的。<br/>肝生検実施し、薬剤性肝炎と診断。<br/>ステロイド投与開始(PSL:40mg内服)<br/>FFP(6単位/日)、AT(1500単位/日)投与開始(~186日後まで)、<br/>肝性脳症に進行。ステロイドを内服から注射に変更。<br/>血漿交換実施。<br/>劇症肝炎により死亡。</p> <p>肝炎ウイルスマーカー:HBsAg(-)、HCVAb(-)、HCVRNA(-)、HA抗体(+),<br/>HAVIgM(-)<br/>DLST(182日後):ベンズプロマロン陰性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>約1年半前</th> <th>179日後</th> <th>180日後</th> <th>183日後</th> <th>185日後</th> <th>187日後</th> <th>188日後</th> <th>189日後</th> <th>190日後</th> <th>191日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GOT (U)</td> <td>14</td> <td>771</td> <td>747</td> <td>372</td> <td>147</td> <td>196</td> <td>151</td> <td>147</td> <td>121</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>GPT (U)</td> <td>15</td> <td>907</td> <td>808</td> <td>568</td> <td>311</td> <td>268</td> <td>146</td> <td>123</td> <td>139</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>-GTP (U)</td> <td>16</td> <td>174</td> <td>163</td> <td>116</td> <td>82</td> <td>86</td> <td>34</td> <td>23</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>T-Bil (mg/dl)</td> <td>0.39</td> <td>16.31</td> <td>16.22</td> <td>20.00</td> <td>17.23</td> <td>21.63</td> <td>19.97</td> <td>16.50</td> <td>19.05</td> <td>21.80</td> </tr> <tr> <td>D-Bil (mg/dl)</td> <td>0.07</td> <td>10.76</td> <td>10.88</td> <td>13.67</td> <td>11.64</td> <td>14.12</td> <td>12.82</td> <td>10.51</td> <td>12.76</td> <td>14.86</td> </tr> <tr> <td>アンモニア (μg/dl)</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>123</td> <td>161</td> <td>-</td> <td>198</td> <td>243</td> <td>265</td> <td>300</td> <td>308</td> </tr> <tr> <td>PT (%)</td> <td>-</td> <td>48.6</td> <td>-</td> <td>42.8<br/>(182日後)</td> <td>43.9</td> <td>49.0</td> <td>63.0</td> <td>50.5</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>肝性脳症スコア</td> <td>-</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> |       |       |       | 検査項目  | 約1年半前 | 179日後 | 180日後 | 183日後 | 185日後 | 187日後 | 188日後 | 189日後 | 190日後 | 191日後 | GOT (U) | 14 | 771 | 747 | 372 | 147 | 196 | 151 | 147 | 121 | - | GPT (U) | 15 | 907 | 808 | 568 | 311 | 268 | 146 | 123 | 139 | - | -GTP (U) | 16 | 174 | 163 | 116 | 82 | 86 | 34 | 23 | - | - | T-Bil (mg/dl) | 0.39 | 16.31 | 16.22 | 20.00 | 17.23 | 21.63 | 19.97 | 16.50 | 19.05 | 21.80 | D-Bil (mg/dl) | 0.07 | 10.76 | 10.88 | 13.67 | 11.64 | 14.12 | 12.82 | 10.51 | 12.76 | 14.86 | アンモニア (μg/dl) | - | - | 123 | 161 | - | 198 | 243 | 265 | 300 | 308 | PT (%) | - | 48.6 | - | 42.8<br>(182日後) | 43.9 | 49.0 | 63.0 | 50.5 | - | - | 肝性脳症スコア | - | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 3 | 4 | 4 | 4 | 企業報告 |
| 検査項目          | 約1年半前     | 179日後                                      | 180日後           | 183日後  | 185日後   | 187日後 | 188日後 | 189日後 | 190日後 | 191日後 |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| GOT (U)       | 14        | 771  | 747             | 372  | 147   | 196   | 151   | 147   | 121   | -     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| GPT (U)       | 15        | 907  | 808             | 568  | 311   | 268   | 146   | 123   | 139   | -     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| -GTP (U)      | 16        | 174  | 163             | 116  | 82  | 86    | 34    | 23    | -     | -     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| T-Bil (mg/dl) | 0.39      | 16.31                                      | 16.22           | 20.00  | 17.23   | 21.63 | 19.97 | 16.50 | 19.05 | 21.80 |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| D-Bil (mg/dl) | 0.07      | 10.76                                      | 10.88           | 13.67  | 11.64   | 14.12 | 12.82 | 10.51 | 12.76 | 14.86 |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| アンモニア (μg/dl) | -         | -  | 123             | 161  | -   | 198   | 243   | 265   | 300   | 308   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| PT (%)        | -         | 48.6                                       | -               | 42.8<br>(182日後)  | 43.9  | 49.0  | 63.0  | 50.5  | -     | -     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| 肝性脳症スコア       | -         | 0  | 0               | 0  | 2   | 3     | 3     | 4     | 4     | 4     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |
| 併用薬           |           | クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム、ザルトプロフェン、セラペプターゼ、アルジオキサ |                 |  |   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |         |    |     |     |     |     |     |     |     |     |   |          |    |     |     |     |    |    |    |    |   |   |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |               |   |   |     |     |   |     |     |     |     |     |        |   |      |   |                 |      |      |      |      |   |   |         |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |

# 緊急安全性情報

## 警告、禁忌及び使用上の注意

警告欄を新設し、禁忌及び使用上の注意を下記の通り改訂致しました。なお、改訂理由は市販後の劇症肝炎の発現状況に基づくものです。(下線部：改訂箇所)

### 【警告】

1. 劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始 6 ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも 6 ヶ月間は必ず、定期的な肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝機能検査値の異常、黄疸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. 副作用として肝障害が発生する可能性があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

### 【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
2. 腎結石を伴う患者、高度の腎機能障害のある患者〔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。また、効果が期待できないことがある。〕
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

### 【使用上の注意】

#### 1. 重要な基本的注意

- (1) 投与開始前に肝機能検査を実施し、肝障害のないことを確認すること。(「禁忌」の項参照)
- (2) 本剤の投与にあたっては、肝機能の諸検査を行うことが望ましく、特に投与開始後少なくとも 6 ヶ月間は必ず、定期的な検査を行うこと。(「警告」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) 本剤の血中尿酸低下作用は著しく、本剤の投与初期に痛風発作を誘発することがある。
- (5) 尿が酸性の場合、患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こしやすいので、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。

#### 2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

(中略)

#### 3. 副作用

(中略)

##### (1) 重大な副作用

重篤な肝障害(頻度不明): 劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能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。(「警告」の項参照)

##### (2) その他の副作用

|                    | 0.1%以上               | 0.1%未満         | 頻度不明* |
|--------------------|----------------------|----------------|-------|
| 過敏症 <sup>注1)</sup> | 癢痒感、発疹、蕁麻疹           | 顔面発赤、紅斑        | 光線過敏症 |
| 肝臓 <sup>注2)</sup>  | GOT、GPTの上昇           | ALPの上昇         | 黄疸    |
| 消化器                | 胃部不快感、胃腸障害、下痢、軟便、胸やけ | 胃痛、腹痛、悪心、口内の荒れ |       |
| その他                |                      | 浮腫、心窩部不快感、頭痛   |       |

注1) 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。

注2) このような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。(「警告」の項参照)

\*自発報告によるものについては頻度不明。

(以下変更なし。省略)