

尿酸排泄薬

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

ユリノーム錠 50mg

ユリノーム錠 25mg

Urinorm® Tablets 50mg・25mg

(ベンズプロマロン製剤)

貯 法：遮光、気密容器

使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること。

(使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。)

	50mg	25mg
承認番号	21600AMZ00586	21600AMZ00587
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月 注：ユリノームとして1979年4月販売開始	2005年6月 注：ユリノーム25mgとして1984年6月販売開始

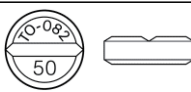
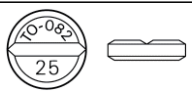
【警告】*

- *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、定期的に肝機能検査を行うこと。また、患者の状態を十分観察し、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

【組成・性状】

販売名	ユリノーム錠50mg	ユリノーム錠25mg
成分・含量 (1錠中)	日本薬局方 ベンズプロマロン50mg	日本薬局方 ベンズプロマロン25mg
添加物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム	
色・剤形	白色～淡黄色の裸錠 (割線入り)	白色の裸錠 (割線入り)
外形		
大きさ	直径7.5mm、厚さ2.4mm	直径6.5mm、厚さ2.1mm
識別 コード	T0-082 50	T0-082 25
重量	150mg	100mg

【効能・効果】

下記の場合における高尿酸血症の改善
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

【用法・用量】

1. ユリノーム錠50mg

(1) 痛風

通常成人1日1回1/2錠または1錠(ベンズプロマロンとして25mgまたは50mg)を経口投与し、その後維持量として1回1錠を1日1～3回(ベンズプロマロンとして50～150mg)経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

(2) 高尿酸血症を伴う高血圧症

通常成人1回1錠を1日1～3回(ベンズプロマロンとして50～150mg)経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

2. ユリノーム錠25mg

(1) 痛風

通常成人1日1回1錠または2錠(ベンズプロマロンとして25mgまたは50mg)を経口投与し、その後維持量として1回2錠を1日1～3回(ベンズプロマロンとして50～150mg)経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

(2) 高尿酸血症を伴う高血圧症

通常成人1回2錠を1日1～3回(ベンズプロマロンとして50～150mg)経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

【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、重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現しているため、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。また、投与開始後6ヶ月以降も定期的に肝機能検査を行うこと。[「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しやすいため、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

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。¹⁾ また、CYP2C9の阻害作用をもつ。¹⁾ [「薬物動態」の項参照]

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝薬 ワルファリン	クマリン系抗凝薬の作用を増強することがあるので、プロトロンビン時間を測定するなど観察を十分に行い、注意すること。	本剤は、CYP2C9を阻害するため、CYP2C9によって代謝されるクマリン系抗凝薬の血中濃度を上昇させるなどの機序が考えられる。
抗結核薬 ピラジナミド	本剤の効果が減弱することがある。	ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制しているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。
サリチル酸製剤 アスピリン	本剤の効果が減弱することがある。	サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制しているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。

3. 副作用

総症例5,482例中112例（2.0%）に副作用が認められ、主な副作用は胃部不快感18件（0.33%）、胃腸障害16件（0.29%）、痒疹16件（0.29%）、発疹15件（0.27%）、下痢10件（0.18%）であった。（ユリノーム開発時からユリノーム25mg承認時までの調査）

* (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

なお、使用実態下における安全性および有効性に関する調査において、肝障害（重篤症例）の発現頻度は0.09%であった〔4,659例中4例〕。²⁾

(2) その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1)}	痒疹感、発疹、蕁麻疹	顔面発赤、紅斑	光線過敏症
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-P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

4. 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ので減量するなど注意すること。

5. 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投与しないこと。

〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

(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。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 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（使用経験が少ない）。

7. 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、さらには穿孔を起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。）

8. その他の注意

ラットに長期間経口投与〔50mg/kg/day（臨床用量の約17倍）、104週間〕したところ、肝細胞癌が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

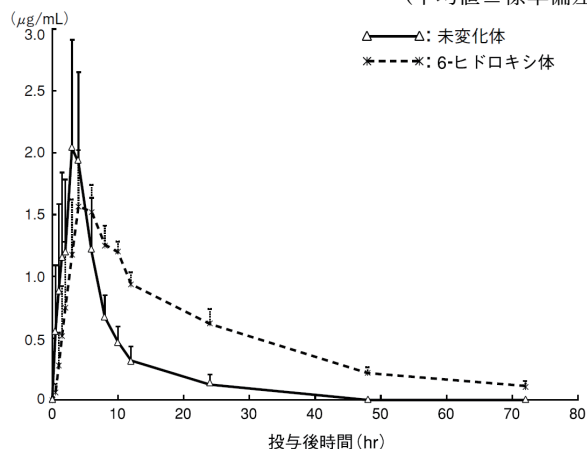
健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠（ベンズプロマロンとして100mg）を空腹時に単回経口投与した時の、薬物動態パラメータならびに未変化体及び6-ヒドロキシ体の血漿中濃度は以下の通りであった。¹⁾

（注）通常、成人における本剤の1回投与量は25mgまたは50mgである。

健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠を空腹時に単回経口投与した時の未変化体及び6-ヒドロキシ体の薬物動態パラメータ

	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
未変化体	2.3±0.8	2.7±1.0	15.9±3.3	5.4±1.9
6-ヒドロキシ体	1.7±0.4	4.8±1.3	39.9±4.4	18.0±2.9

（平均値±標準偏差）



健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠を空腹時に単回経口投与した時の未変化体及び6-ヒドロキシ体の血漿中濃度（平均値±標準偏差）

2. 代謝・排泄

(1) ヒトにおける成績

1) 健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠（ベンズプロマロンとして100mg）を空腹時に単回経口投与した時の、血漿中及び尿中の主要代謝物は、6-ヒドロキシ体であった。¹⁾

健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠（ベンズプロマロンとして100mg）を空腹時に単回経口投与した時の、尿中6-ヒドロキシ体濃度は、投与0～24時間で平均約0.54 $\mu\text{g/mL}$ であり、投与後72時間までの6-ヒドロキシ体の尿中排泄率は、投与量の約1.2%であった。¹⁾また、投与後72時間まで、尿中に未変化体はほとんど検出されなかった。¹⁾

（注）通常、成人における本剤の1回投与量は25mgまたは50mgである。

2) 外国人患者にベンズブロマロン製剤100mgを経口投与した結果、胆汁中に2種類のヒドロキシ体が検出されたとの報告がある。³⁾

(2) *in vitro* 試験の成績

ヒトP450発現系ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験において、ベンズブロマロンは主にCYP2C9によって代謝された。¹⁾
ヒト肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 阻害実験の結果、ベンズブロマロンは主にCYP2C9を阻害した。¹⁾

【臨床成績】

疾患別有効率

疾患名	有効率*% (有効例/症例数)				
	1日投与量				
	25mg	50mg	100mg	150mg	計
痛風	75.2 (85/113)	94.3 (100/106)	96.2 (177/184)	76.3 (29/38)	88.7 (391/441)
高血圧症を伴う高尿酸血症	66.7 (30/45)	92.8 (77/83)	92.8 (90/97)	87.8 (43/49)	87.6 (240/274)
計	72.8 (115/158)	93.7 (177/189)	95.0 (287/281)	82.8 (72/87)	88.3 (631/715)

※血清尿酸値正常化率

【薬効薬理】

ベンズブロマロンは、尿細管における尿酸の再吸収を特異的に抑制し、尿酸の尿中への排泄を促進することにより高尿酸血症を改善する。

(1) 薬理作用⁴⁾

本剤を痛風患者に投与した結果、血清尿酸値の低下と尿酸クリアランスの上昇を認めたが、クレアチニンクリアランスはほとんど変化しなかった。また、血清尿酸値の低下とはほぼ平行する尿酸プールの縮小を認めたが、尿酸の一日産生量には著変はなかった。従って、本剤は尿酸の尿中への排泄を選択的に促進するものと考えられる。

(2) 作用機序

1) 本剤を健康成人に投与し、ペニシリン、フェノールスルフォフタレインの尿中排泄及び血中濃度を指標として本剤の尿細管における作用を検討したところ、本剤はこれらの尿中排泄及び血中濃度にはほとんど影響を及ぼさなかったことから、プロベネシドとは異なり尿細管における尿酸の再吸収のみを抑制するものと考えられる。⁵⁾

2) 糸球体で濾過された尿酸は、腎臓近位尿細管管腔側に存在する尿酸トランスポーター (URAT1) によって再吸収される。⁶⁾

ベンズブロマロン及びベンズブロマロンの主要代謝物である6-ヒドロキシ体は、URAT1による尿酸の取込みを阻害する (*in vitro*)。^{6,7)}

すなわち、ベンズブロマロン及び6-ヒドロキシ体はURAT1による尿酸の再吸収を抑制することにより、尿酸の尿中排泄を促進し、血中尿酸値を低下させるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ベンズブロマロン Benzbromarone (JAN, INN)

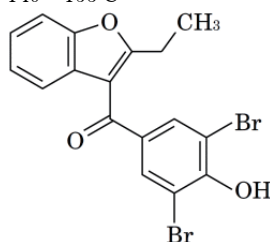
化学名：3, 5-Dibromo-4-hydroxyphenyl 2-ethylbenzo[*b*]furan-3-yl ketone

分子式：C₁₇H₁₂Br₂O₃

分子量：424.08

融点：149～153℃

構造式：



性状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は*N,N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

分配係数：1. Britton-Robinsonの広域緩衝液/クロロホルム
pH2, 4, 6, 7, 4, 8 : 0, pH10 : 0.08, pH11 : 0.64
2. 0.1mol/L NaOH/クロロホルム=146.3 (pH13)
3. 0.01mol/L NaOH/クロロホルム=13.0 (pH12)

【包装】

ユリノーム錠50mg 100錠 (PTP)
500錠 (PTP)
700錠 (PTP (14錠×50))
1,000錠 (PTP、バラ)
ユリノーム錠25mg 100錠 (PTP)
700錠 (PTP (14錠×50))
1,000錠 (PTP)

【主要文献】*

- 1) 及川 寿浩ほか：新薬と臨床, 53(6), 682, 2004
- *2) 及川 寿浩ほか：痛風と核酸代謝, 35(1), 19, 2011
- 3) I. Walter-Sack et al. : Eur. J. Med. Res. 3, 45, 1998
- 4) 中村 徹ほか：リウマチ, 11(4), 342, 1971
- 5) G. Politta et al. : Schweiz. Rundschau Med. (Praxis), 62, 1345, 1973
- 6) A. Enomoto et al. : Nature, 417(6887), 447, 2002
- 7) 及川 寿浩ほか：新薬と臨床, 54(6), 645, 2005

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】**

トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部
〒330-0834 さいたま市大宮区天沼町2-293-3
電話 0120-387-999

**  製造販売
トエイ株式会社
福島県福島市飯坂町湯野字田中1番地

**  販売
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1