

トレビアノーム錠の 副作用の発現防止のために

尿酸排泄薬

ベンズブロマロンによる重篤な肝障害について

ベンズブロマロン製剤において平成12年2月緊急安全性情報を配布し、注意喚起致しましたが、その中では因果関係が否定できない劇症肝炎が8例（うち死亡例が6例）報告されておりました。その後も因果関係が否定できない重篤な肝障害（劇症肝炎を含む）が平成12年から平成15年までに複数例報告されておりました。因みに劇症肝炎は6例報告されております。

（厚生労働省副作用報告より）

このため、「警告」「禁忌」及び「使用上の注意改訂」の再度注意喚起を致します。
本剤の使用にあたっては、下記の事項に十分ご留意下さい。
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ヵ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ヵ月以内に発現し、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ヵ月間は必ず、定期的な肝機能検査を行うなど観察を十分にを行い、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。

トレビアーム錠 肝機能チェックポイント

1. 臨床症状

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

2. 検査所見

肝炎型の症例では様々な程度のトランスアミナーゼの上昇を認めるが、T.Bil.の上昇にはある程度トランスアミナーゼ値と相関がみられる。胆道系の酵素の上昇はトランスアミナーゼの上昇に比し軽度であるが、 γ -GTPは薬剤による酵素誘導のため上昇を認めることがある。胆汁うっ滞型では、トランスアミナーゼの上昇に比しT.Bil.や胆道系酵素の上昇が顕著であり、混合型では肝炎型と胆汁うっ滞型の中間の所見を呈する。

(今日の診断指針 (2002年 第5版))

《肝機能の目安》

副作用重篤度分類基準

副作用のグレード	グレード1	グレード2	グレード3
総ビリルビン (mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10以上
AST(GOT), ALT(GPT) (U)	1.25xN以上～2.5xN未満 50以上～100未満	2.5xN以上～12xN未満 100以上～500未満	12xN以上 500以上
Al-P	1.25xN以上～2.5xN未満	2.5xN以上～5xN未満	5xN以上
γ -GTP	1.5xN以上	---	---
LDH	1.5xN以上	---	---
PT	---	---	40%以下
症状等	---	黄疸 肝腫大 右季肋部痛 脂肪肝	出血傾向、意識障害等の 肝不全症状 (劇症肝炎) 肝硬変 肝腫瘍 6ヶ月以上遷延する黄疸

(厚生省薬務局安全課 平成4年6月29日 薬安第80号)

N : 施設ごとの正常値上限

3. 他の疾患との鑑別について

① 既存の急性ウイルス性肝炎

肝炎ウイルスマーカーの測定により鑑別は容易である。

② アルコール性肝障害

飲酒歴および禁酒による肝機能の改善から鑑別可能であるが、飲酒歴の正しい聴取が困難な例では鑑別に苦慮することもある。

③ 脂肪肝

肥満度、肝機能検査所見および腹部超音波検査所見より鑑別可能である。

④ 自己免疫性肝疾患

自己抗体の存在（ANAおよびAMA）から鑑別可能であるが、自己抗体が陰性の自己免疫性肝疾患が存在することや、自己抗体が陽性を呈する薬物性肝障害が存在することから鑑別に苦慮することも多い。

（今日の診断指針（2002年 第5版））

4. 対処法について

① 服用薬の中止

② 凝血学検査の高度の異常〔プロトロンビン時間（PT）40%以下など〕、高度の黄疸、肝萎縮の所見・意識障害の出現など肝不全徴候を認めたときは劇症化が疑われ、専門の医療機関への移送が必要です。

（今日の診断指針（2002年 第5版））

下記の「トレビアノームをお飲みになる方へ」を製品に封入致しております。
詳細は弊社MRにお尋ねください。

（表）

トレビアノームをお飲みになる方へ
必ずお読みください
このお薬は、血液中の尿酸を尿中に排泄 ^{はいせつ} させて高尿酸血症を改善するお薬です。
しかし… 患者さんによっては、このお薬の服用中に肝障害が起きることがあります。
副作用がでた場合に早めに対処ができるよう、お飲みになる前に、このしおりを必ずお読みください。また、この注意は、必ず家族やまわりの方にも知らせておいてください。
なお、お読みになった後は、いつでも見ることができるところに必ず保管してください。
（ご不明な点がある場合、さらに詳しく知りたい場合は、医師または薬剤師におたずねください。）
病医院名

（裏）

肝障害が起きたときにでる症状は… （自分でできるチェックポイント）
肝障害が起きたときは、早めに対処することが大切です。 ご自身でも十分にチェックを行ってください。
● 食欲がなくなる ● はきけがする、気分が悪くなる ● 体がだるくなる（けんたい感） ● お腹が痛くなる、下痢をする ● 熱がでる ● 尿の色が濃く（茶色く）なる ● 白目が黄色くなる ● 皮膚の色が黄色くなる ● 発疹^{はっしん}がでる ● からだがかゆくなる
このような症状に気付いたときは、服用を中止し、 すぐに医師または薬剤師に相談してください。

DRUG INFORMATION

高尿酸血症改善剤
トレビアノーム錠

劇薬
指定医薬品
要指示医薬品(注)

(注) 注意－医師等の処方せん・指示により使用すること

販 売 名	〔和 名〕トレビアノーム錠	日本標準商品分類番号	873949	薬 価 収 載	1995年 7 月
	〔洋 名〕TREBIANOM Tab.	承認番号	(07AM)215	販 売 開 始	1995年 7 月
一 般 名	ベンズプロマロン (Benzbromarone)			再評価(品質)	2003年 2 月

【警 告】

1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6カ月以内に発現し、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カ月間は必ず、定期的に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場合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、眼球結膜黄染等が現れた場合には、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女性（「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	1錠中の有効成分	ベンズプロマロン……………50mg	剤形・形状	1錠150mgの白色～淡黄色の割線入りの錠剤	
	添加物	乳糖、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロース、ステアリン酸Mg	識別記号	本体	Tw 101
			包装	Tw 101	

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. 痛風
通常成人 1 日 1 回 1/2 錠又は 1 錠（ベンズプロマロンとして25mg又は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。

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、肝機能の諸検査を定期的に行うことが望ましく、特に投与開始後少なくとも 6 カ月間は必ず、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、腎痛等々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

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。また、CYP2C9の阻害作用をもつ。

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管における尿酸の分泌を抑制することによると考えられる。
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。	サリチル酸製剤が尿酸の排泄を抑制することが知られていることによると考えられる。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の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（頻度不明）

重篤な肝障害：劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸が現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

	頻度不明
過敏症 ^{注1)}	痒痒感、発疹、蕁麻疹、顔面発赤、紅斑、光線過敏症
肝臓 ^{注2)}	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ALP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) このような症状が現れた場合には投与を中止すること。
注2) このような症状が現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）

使用上の注意

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女性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) 授乳中の女性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、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）

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。

取扱い上の注意	貯 法：遮光・室温保存 使用期限：外箱、ラベルに記載	包 装	トレビアノーム錠：100錠、1,000錠（PTP） 1,000錠（バラ）
---------	-------------------------------	-----	---

・詳細は製品添付文書をご参照下さい。
・なお、本D.I.は作成日現在の製品添付文書（2004年8月改訂(第5版)）に基づいたものです。警告、禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意下さい。

製造発売元



東和薬品株式会社

大阪府門真市新橋町 2 番 11 号

2005年1月(TRE-1)