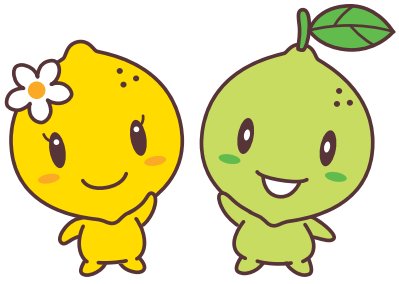
Uralyt® since 1988

日本標準商品分類番号
873949

ウラリット®の日本ケミファ

高尿酸血症・痛風における酸性尿の改善、アシドーシスの改善に!



高尿酸血症・痛風の総合情報サイト
http://www.uralyt.jp

ウラリットjp
医療関係者の皆さまに

アルカリ化療法剤 ―酸性尿・アシドーシス改善―
処方箋医薬品注)
注)注意―医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

ウラリット®配合錠
ウラリット®-U配合散

Uralyt® <クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤>

禁忌(次の患者には投与しないこと)
ヘキサミンを投与中の患者

日本ケミファ株式会社

A-429

開発の経緯

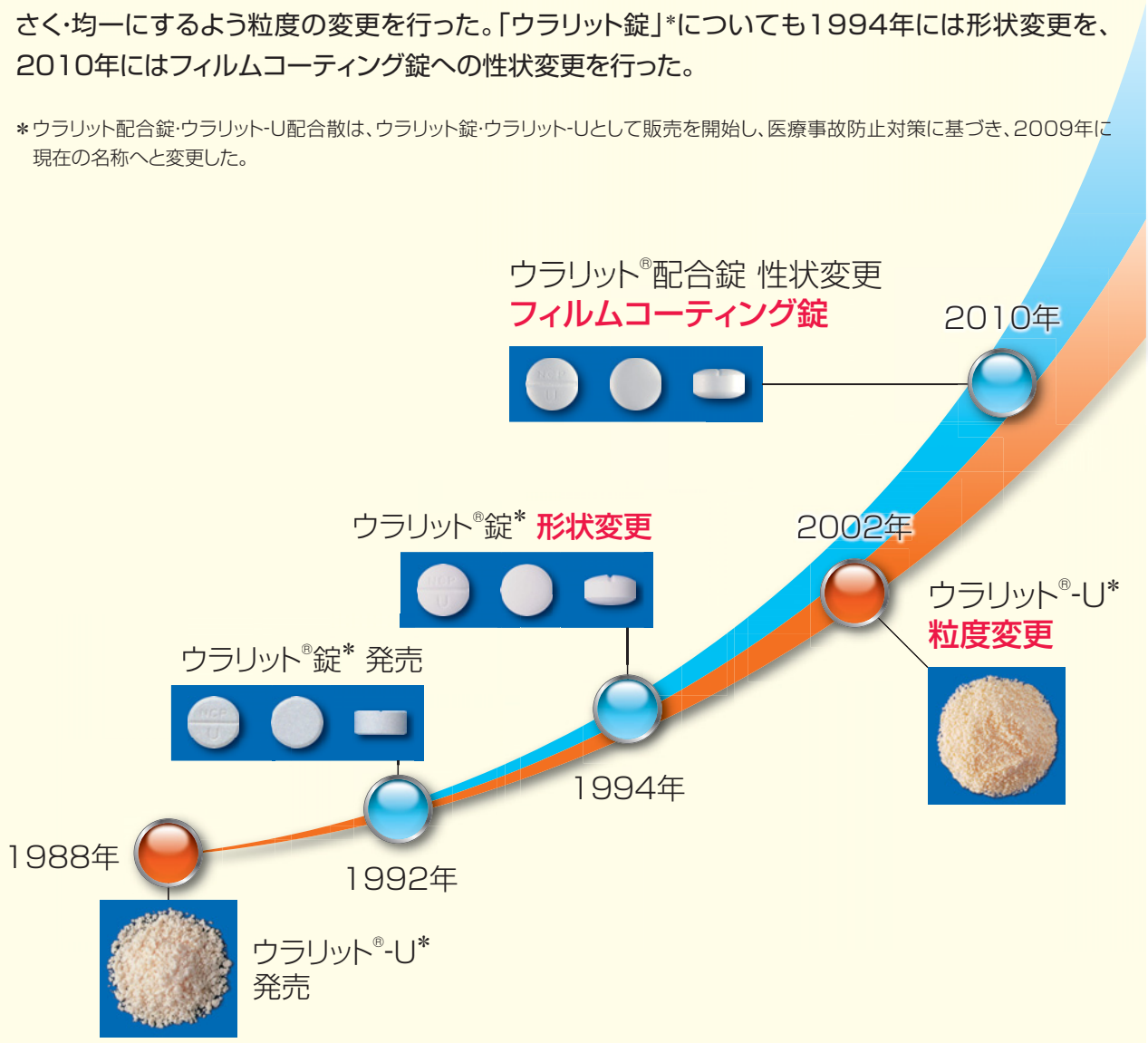
重曹やクエン酸塩の服用がアシドーシスの是正や酸性尿の改善をもたらすことは古くから知られており、クエン酸製剤としては1936年にShohl液が、1955年にはEisenberg液が考案され尿酸結石の溶解、予防に高い効果をもたらしていた。しかし、いずれも服用感、携帯の利便性、安定性等の面から継続的な投与に向かなかった。

1965年、マダウス社（ドイツ）はクエン酸カリウムとクエン酸ナトリウムを1:1のモル比で含有し、電解質バランスに影響を及ぼしにくく、また長期保存でき、服用しやすい固形のクエン酸塩製剤「Uralyt-U」を開発した。

日本ケミファ株式会社は1977年、国内における「Uralyt-U」の開発に着手し、一般臨床試験および重曹を対照とした比較臨床試験成績等をもとに1988年1月、「痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善」および「アシドーシスの改善」を適応とする「ウラリット-U」*の承認を取得した。更に、当時わが国の状況において錠剤及びカプセル剤の使用性が高まっていたことや、散剤の味がコンプライアンスに影響を及ぼしうるため工夫をしてほしいとの要望があったことなどから、「ウラリット錠」の開発を企画し、1992年3月に承認を取得した。

また、服用感の改善を目的とした製剤工夫として、「ウラリット-U」*について2002年に粒度を小さく・均一にするよう粒度の変更を行った。「ウラリット錠」*についても1994年には形状変更を、2010年にはフィルムコーティング錠への性状変更を行った。

＊ウラリット配合錠・ウラリット-U配合散は、ウラリット錠・ウラリット-Uとして販売を開始し、医療事故防止対策に基づき、2009年に現在の名称へと変更した。



ウラリットを配合剤とした理由
（電解質バランスへの影響軽減）

ウラリットをクエン酸ナトリウム、クエン酸カリウムの配合剤とした理由は電解質バランスへの影響軽減である。ラットを用いた実験において、クエン酸カリウムあるいはクエン酸ナトリウムをそれぞれ単独で投与した場合に見られる電解質バランスへの影響が、両方の塩を等モル配合することにより減少することが確認されている。

【血清中電解質濃度に対する影響（ラット）[1)]】

＜実験方法＞ 一夜絶食し、薬物投与開始2時間前より絶水した体重約200gのWistar系雄性ラットにウラリット-U配合散、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウムの各2,000mg/kgを経口投与し、投与3時間の血清ナトリウム、血清カリウム濃度を測定した。

＜結　　果＞ ウラリット-U配合散群は、コントロール群に比較して、血清中ナトリウム濃度が有意に増加したが、血清ナトリウム･カリウム比に変化は見られなかった。
一方、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム単独群では血清ナトリウム･カリウム比の有意な変化が見られた。

	投与量（mg/kg）	動物数（匹/群）	Na^+（mEq/L）	K^+（mEq/L）	Na^+/K^+
コントロール群		8	152.8±1.1	4.20±0.10	36.5±0.8
ウラリット-U配合散投与群	2,000	8	163.3±0.8***	4.19±0.09	39.1±0.9
クエン酸ナトリウム群	2,000	8	163.6±0.7***	3.84±0.11	42.9±1.1**
クエン酸カリウム群	2,000	8	160.9±1.2***	6.52±0.41***	25.4±1.5***

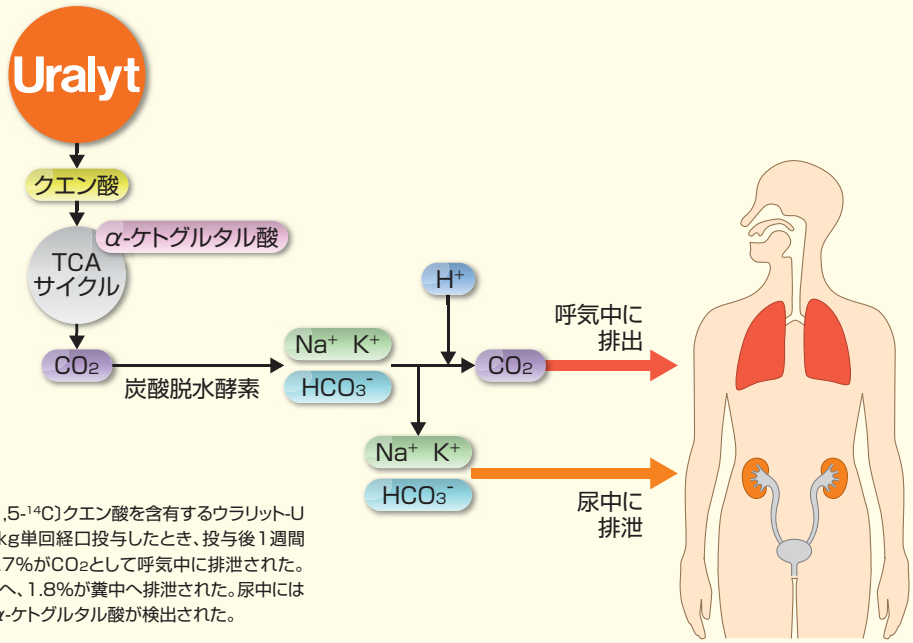
平均値±標準誤差

対応のないt-検定
**p<0.01
***p<0.001
v.s. コントロール群

1）ウラリット-U配合散承認時評価資料（社内資料）

ウラリットの生体内における代謝様式と作用機序[2)、3)、4)、5)、6)]

ウラリットは、主として肝TCAサイクルにより代謝され、炭酸脱水酵素によりその代謝産物の重炭酸イオン（HCO_3^-）を生じ、生体内で塩基として作用するものと考えられている。
なお、アシドーシス患者ではHCO_3^-は血中でアシドーシスの改善に働き、最終的に呼気中にCO_2として排出される。一方、健常者では不要なHCO_3^-は血中から速やかに尿中へと排泄されるため、尿アルカリ化に働く。



【参考】
Wistar系ラットに〔1,5-^{14}C〕クエン酸を含有するウラリット-U配合散を250mg/kg単回経口投与したとき、投与後1週間までに投与量の86.7%がCO_2として呼気中に排泄された。その他7.0%が尿中へ、1.8%が糞中へ排泄された。尿中にはクエン酸及び尿素、α-ケトグルタル酸が検出された。

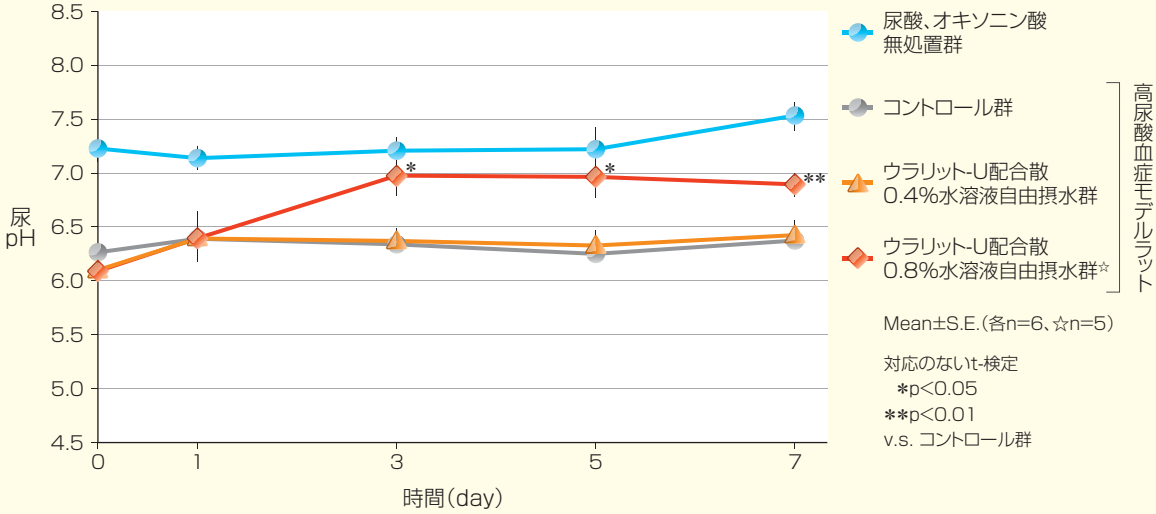
2）ウラリット-U配合散承認時評価資料（服部新三郎, 他: 腎と透析 22(2), 335-340, 1987）
3）ウラリット-U配合散承認時評価資料（春木左千夫, 他: 基礎と臨床 20(10), 5308-5318, 1986）
4）ウラリット-U配合散承認時評価資料（春木左千夫, 他: 基礎と臨床 20(10), 5320-5329, 1986）
5）ウラリット-U配合散承認時評価資料（春木左千夫, 他: 基礎と臨床 20(10), 5330-5338, 1986）
6）ウラリット-U配合散承認時評価資料（細谷龍男, 他: 尿酸 10(2), 75-79, 1986）

薬効薬理(非臨床試験)

(1)実験的高尿酸血症・低尿pHモデルラットに対するウラリットの尿pHに及ぼす影響(ラット)[7)]

<実験方法> Wistar系雄性ラットに2%尿酸および3%オキソニン酸含有粉末食を14日間負荷して高尿酸血症モデルラットを作製した。その後、7日間尿酸およびオキソニン酸を負荷しながら、ウラリット-U配合散の0.4%および0.8%水溶液を自由摂水させた(ウラリット-U配合散0.4%および0.8%水溶液自由摂水群)。
なお、コントロール(高尿酸血症モデルラット・ウラリット-U配合散非投与)群には水を、尿酸、オキソニン酸無処置群には普通粉末食と水を与え、尿pHの変動を観察した。

<結　果> コントロール群では、7日間低尿pHが維持された。ウラリット-U配合散0.8%水溶液自由摂水群ではコントロール群に比べ投与開始3日目より尿pHの有意な上昇を認め、尿アルカリ化作用を示した。



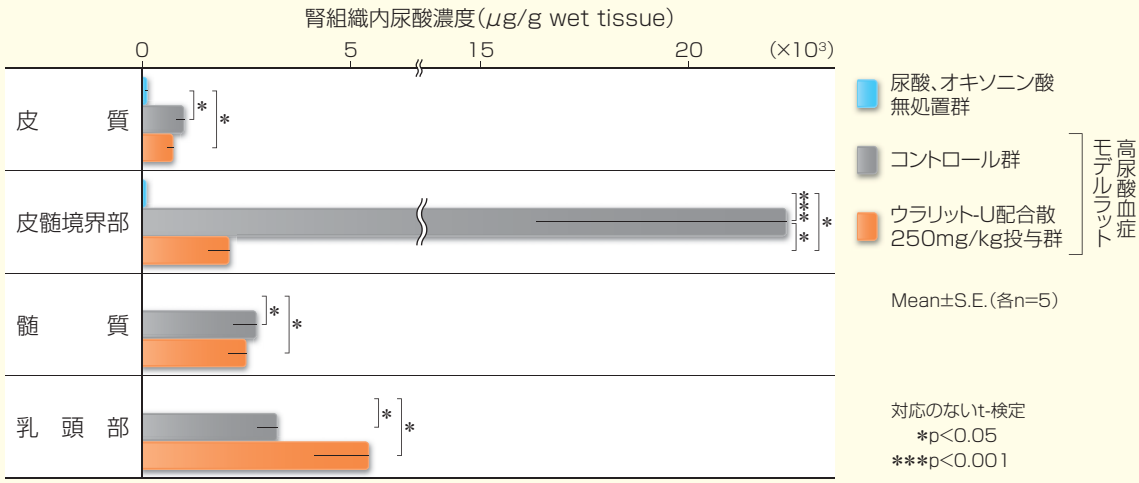
7) ウラリット-U配合散承認時評価資料(社内資料)

(2)実験的高尿酸血症・低尿pHモデルラットに対するウラリットの腎組織中尿酸濃度に及ぼす影響(ラット)[6)]

<実験方法> Wistar系雄性ラットに2%オキソニン酸と3%尿酸含有粉末食を付加すると、高尿酸血症モデルラットとなる。そこでWistar系雄性ラットを以下の異なる飼料で飼育した3群に分け、4週間飼育した後、両腎を摘出し、腎組織中の尿酸濃度を測定した。
なお、与えた飼料は以下の通りである。

Ⅰ　普通食(尿酸、オキソニン酸無処置群)
Ⅱ　2%オキソニン酸と3%尿酸含有粉末食(コントロール群)
Ⅲ　2%オキソニン酸と3%尿酸含有粉末食+ウラリット-U配合散250mg/kg/日経口投与(ウラリット-U配合散250mg/kg投与群)

<結　果> コントロール群では皮質、皮髄境界部、髄質および乳頭部ともに尿酸、オキソニン酸無処置群に比べ腎尿酸濃度の有意な高値を示した。ウラリット-U配合散250mg/kg投与群では、特に皮髄境界部でコントロール群に比べ有意な低値を示した。

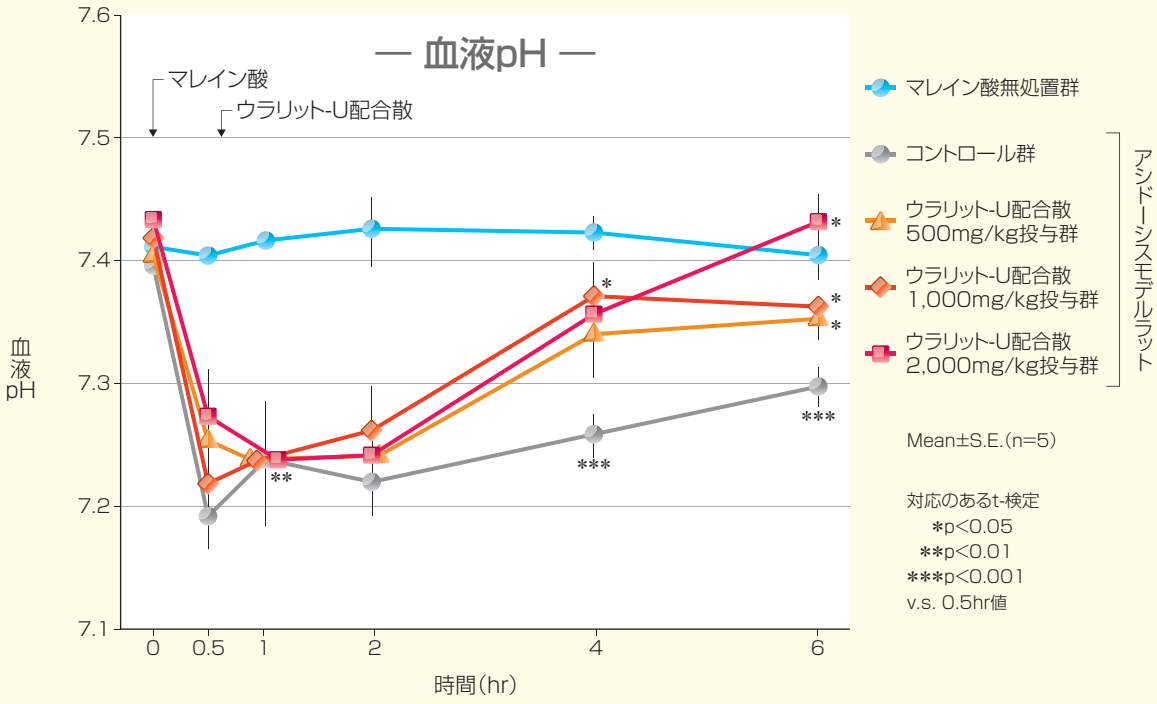


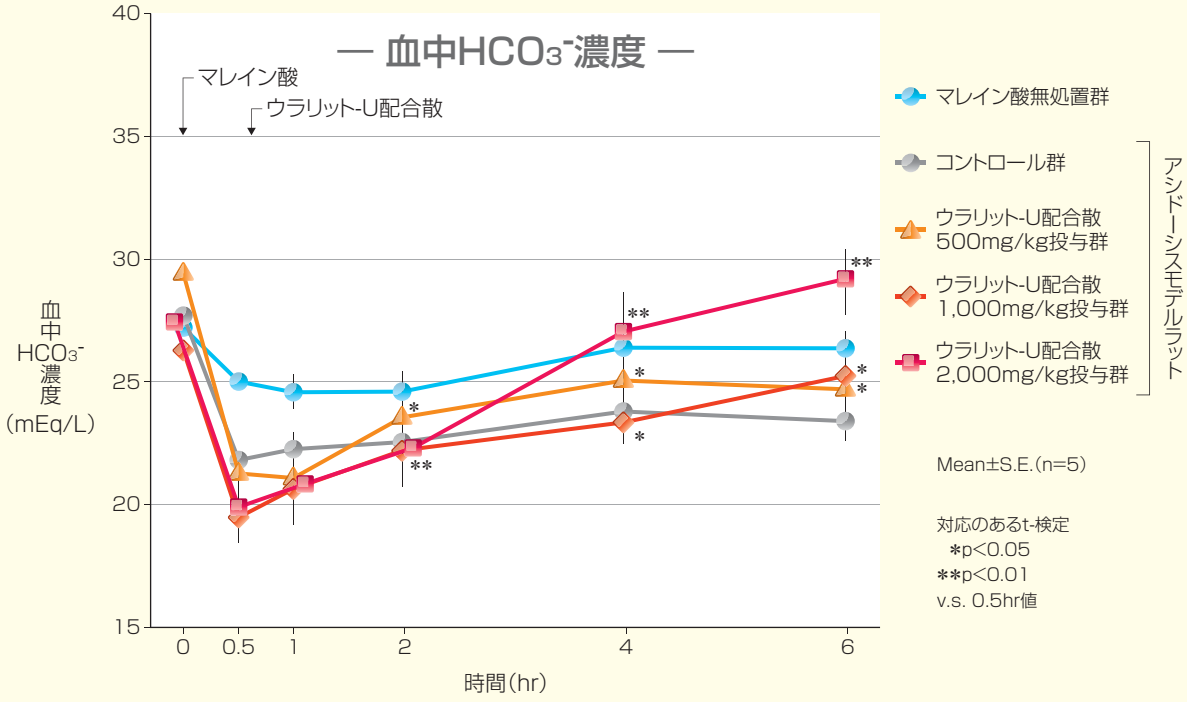
6) ウラリット-U配合散承認時評価資料(細谷龍男, 他: 尿酸 10(2), 75-79, 1986)

(3)実験的アシドーシスモデルラットの血液pH、血中HCO_3^-濃度に対する影響(ラット)[2)]

<実験方法> Wistar系雄性ラットにマレイン酸150mg/kgを腹腔内投与し実験的にアシドーシスモデルラットを作製した。マレイン酸無処置群には同量の生食水を注入した。
作製したアシドーシスモデルラットに対し、マレイン酸投与30分後にウラリット-U配合散500、1,000および2,000mg/kgを経口投与し、血液pH、血中HCO_3^-濃度を経時的に測定した(各ウラリット-U配合散投与群)。

<結　果> コントロール(アシドーシスモデルラット・ウラリット-U配合散非投与)群では、マレイン酸投与30分後から血液pHは、マレイン酸無処置群に比べ低値を示した($p<0.001$、対応のないt-検定)。各ウラリット-U配合散投与群ではマレイン酸投与により生じた血液pH、血中HCO_3^-濃度の低下を抑制し、実験的アシドーシスの改善効果が認められた。





2) ウラリット-U配合散承認時評価資料(服部新三郎, 他: 腎と透析 22(2), 335-340, 1987)

臨床成績（一般臨床試験[8]、比較臨床試験[9)、10)]）

以下に紹介する臨床成績は、一部承認外の症例を含むが、効能又は効果の設定根拠となった成績であることから掲載した。

（1）酸性尿の改善に対する有効性の検討

痛風、高尿酸血症等の患者411例を対象にウラリット-U配合散を通常1日3gあるいはウラリット配合錠を通常1日6錠経口投与した結果、酸性尿の改善効果は有効率94.2%（387/411例）であった。[注)]

	症例数	有効率(%) 0 50 100
痛　風	193	93.3%
高尿酸血症	52	98.1%
高尿酸血症を伴う高血圧症	34	91.2%
高尿酸血症を伴う腎障害	24	87.5%
Lesch−Nyhan症候群	5	100.0%
小児急性白血病	7	100.0%
尿酸結石ほか	96	95.8%
計	411	94.2%

（2）アシドーシスの改善に対する有効性の検討

腎尿細管性アシドーシス等の代謝性アシドーシス患者126例を対象にウラリット-U配合散を原則として1日6gあるいはウラリット配合錠を原則として1日12錠経口投与した結果、アシドーシスの改善効果は有効率89.7%（113/126例）であった。[注)]

	症例数	有効率(%) 0 50 100
ファンコニー症候群	21	90.5%
ロウ症候群	14	92.9%
糖原病	12	100.0%
シスチン症	4	100.0%
腎尿細管性アシドーシス	44	88.6%
高クロール血症性アシドーシス*	15	66.7%
その他のアシドーシス**	16	100.0%

*尿路形成術など手術後
**アルギニノコハク酸尿症、腎障害に伴うアシドーシスほか

（3）安全性の検討

ウラリット-U配合散あるいはウラリット配合錠を投与された558例（途中中止等含む）を評価した。558例中24例（4.30%）に副作用が認められ、症状の合計は28件であった。28件のうち18件は消化器症状であった。

8) ウラリット-U配合散及びウラリット配合錠承認時評価資料（社内資料）
9) ウラリット-U配合散承認時評価資料（上田泰 他: 臨床評価 9(2), 421-433, 1981）
10) ウラリット-U配合散承認時評価資料（北川照男 他: 小児科臨床 39(9), 2257-2266, 1986）

注）本剤の効能又は効果、用法及び用量
●痛風ならびに高尿酸血症における酸性尿の改善
通常成人1回1g（2錠）を1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2から6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。
●アシドーシスの改善
原則として成人1日量6g（12錠）を3～4回に分けて経口投与するが、年齢、体重、血液ガス分析結果などから患者の状況に応じ適宜増減する。

臨床成績(副作用・臨床検査値に及ぼす影響[11])

ウラリットーU配合散(承認時・再審査時)及びウラリット配合錠(承認時)の調査症例13,226例中192例(1.45%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が報告された。主な副作用は、下痢・軟便20件、胃不快感15件、悪心10件等の消化器症状0.60%であった。また、臨床検査値異常は、血清カリウム値の上昇28件、ALT(GPT)上昇23件、AST(GOT)上昇18件が主なものであった。

	ウラリットーU配合散、ウラリット配合錠承認時までの調査	ウラリットーU配合散の使用成績調査の累計(昭和63年1月20～平成4年1月19日)	計
調査症例数	558	12,668	13,226
副作用発現症例数	41	151	192
副作用発現件数	56	193	249
副作用発現症例率	7.35	1.19	1.45

副作用の種類	副作用発現件数(%)	副作用発現件数(%)	副作用発現件数(%)
消化管障害	15例 (2.69)	65例 (0.51)	80例 (0.60)
悪　心	3 (0.54)	7 (0.06)	10 (0.08)
下　痢(軟便)	3 (0.54)	17 (0.13)	20 (0.15)
胸やけ	3 (0.54)	6 (0.05)	9 (0.07)
胃不快感	3 (0.54)	12 (0.09)	15 (0.11)
食欲不振(食思不振)	1 (0.18)	8 (0.06)	9 (0.07)
嘔　気	0 (0)	7 (0.06)	7 (0.05)
腹部膨満(感)	0 (0)	7 (0.06)	7 (0.05)
そ の 他	5 (0.90)	15 (0.12)	20 (0.15)
肝臓・胆管系障害	9例 (1.61)	22例 (0.17)	31例 (0.23)
ALT(GPT)上昇	8 (1.43)	15 (0.12)	23 (0.17)
AST(GOT)上昇	8 (1.43)	10 (0.08)	18 (0.14)
γ-GTP	1 (0.18)	3 (0.02)	4 (0.03)
そ の 他	0 (0)	2 (0.02)	2 (0.02)
代謝・栄養障害	8例 (1.43)	29例 (0.23)	37例 (0.28)
高カリウム血症(血清カリウム上昇)	3 (0.54)	25 (0.20)	28 (0.21)
AI-P上昇	3 (0.54)	2 (0.02)	5 (0.04)
LDH上昇	0 (0)	3 (0.02)	3 (0.02)
そ の 他	2 (0.36)	0 (0)	2 (0.02)
泌尿器系障害	6例 (1.08)	12例 (0.09)	18例 (0.14)
排尿障害	2 (0.36)	1 (0.01)	3 (0.02)
尿管結石(リン酸カルシウム結石)	1 (0.18)	2 (0.02)	3 (0.02)
血中クレアチニン上昇	0 (0)	4 (0.03)	4 (0.03)
BUN上昇	0 (0)	6 (0.05)	6 (0.05)
そ の 他	3 (0.54)	3 (0.02)	6 (0.05)
皮膚・皮膚付属器障害	2例 (0.36)	14例 (0.11)	16例 (0.12)
発　疹	2 (0.36)	5 (0.04)	7 (0.05)
瘙痒感(かゆみ)	0 (0)	6 (0.05)	6 (0.05)
そ の 他	0 (0)	4 (0.03)	4 (0.03)
一般的全身障害	2例 (0.36)	5例 (0.04)	7例 (0.05)
中枢・末梢神経系障害	1例 (0.18)	5例 (0.04)	6例 (0.05)
自律神経系障害	1例 (0.18)	4例 (0.03)	5例 (0.04)
精神障害	1例 (0.18)	0例 (0)	1例 (0.01)
赤血球障害	0例 (0)	3例 (0.02)	3例 (0.02)
白血球・網内系障害	0例 (0)	2例 (0.02)	2例 (0.02)
血小板・出血凝血障害	0例 (0)	1例 (0.01)	1例 (0.01)

11) 日本ケミファ(株): 副作用の集計に関する資料(社内資料)

アルカリ化療法剤－酸性尿・アシドーシス改善－
処方箋医薬品注)　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意下さい。

ウラリット®-U配合散・配合錠

貯　　法：気密容器（ウラリット配合錠：開封後は湿気を避けて保存すること）
使用期限：外装に表示（3年）

※2014年3月改訂

販売名	ウラリット-U配合散 ウラリット配合錠	Uralyt-U Uralyt Tab.	承認年月	ウラリット-U配合散：2009年　3月 ウラリット配合錠　：2009年　3月
一般名	クエン酸カリウム クエン酸ナトリウム水和物	Potassium Citrate Sodium Citrate Hydrate	薬価基準収載年月	ウラリット-U配合散：2009年　9月 ウラリット配合錠　：2009年　9月
日本標準商品分類番号	873949		販売開始年月	ウラリット-U配合散：1988年　4月 ウラリット配合錠　：1992年　6月
承認番号	ウラリット-U配合散：22100AMX00517000 ウラリット配合錠　：22100AMX00518000		再審査結果公表年月	ウラリット-U配合散：1993年　9月

※禁忌（次の患者には投与しないこと）

ヘキサミンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

組成・性状

1. 組成

ウラリット-U配合散

1g中に下記成分を（乾燥重量として）含有する。

クエン酸カリウム……463mg
（日局）クエン酸ナトリウム水和物……390mg
添加物として、黄色5号、無水クエン酸、レモン油を含有する。

ウラリット配合錠

1錠中に下記成分を（乾燥重量として）含有する。

クエン酸カリウム……231.5mg
（日局）クエン酸ナトリウム水和物……195.0mg
添加物として、無水クエン酸、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、カルナウバロウを含有する。

2. 製剤の性状

ウラリット-U配合散

淡橙色の粉末～粒で、芳香があり、清涼な塩味がある。

ウラリット配合錠

白色の割線入りフィルムコーティング錠である。

サイズ	表	裏	側面	識別コード
直径 10.2mm 厚さ　5.9mm 重量　565mg				NCP U

効能又は効果

痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善
アシドーシスの改善

用法及び用量

ウラリット-U配合散

痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善
通常成人1回1gを1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2から6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。

アシドーシスの改善
原則として成人1日量6gを3～4回に分けて経口投与するが、年齢、体重、血液ガス分析結果などから患者の状況に応じ適宜増減する。

ウラリット配合錠

痛風並びに高尿酸血症における酸性尿の改善
通常成人1回2錠を1日3回経口投与するが、尿検査でpH6.2から6.8の範囲に入るよう投与量を調整する。

アシドーシスの改善
原則として成人1日量12錠を3～4回に分けて経口投与するが、年齢、体重、血液ガス分析結果などから患者の状況に応じ適宜増減する。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

※（1）腎機能障害のある患者
［カリウムの排泄低下により、高カリウム血症があらわれやすい。］（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

（2）肝疾患・肝機能障害のある患者
［症状を悪化させるおそれがある。］

（3）尿路感染症の患者
［感染を助長するおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

※（1）本剤の投与に際しては、患者の血清電解質の変化に注意すること。特に、腎機能障害のある患者に投与する場合や、長期間投与する場合には、血中のカリウム値、腎機能等を定期的に検査すること。また、高カリウム血症があらわれた場合には、投与を中止すること。（「4. 副作用」の項参照）

（2）リン酸カルシウムは、アルカリ側で不溶性となることが知られているので、結石防止のため過度の尿アルカリ化は避けるべきである。

3. 相互作用

（1）併用禁忌（併用しないこと）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※	ヘキサミン （ヘキサミン注）	ヘキサミンの効果を減弱することがあるので併用は避けること。	ヘキサミンは酸性尿下で効果を発現するので、尿pHの上昇により効果が減弱することがある。

（2）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
水酸化アルミニウムゲル	他のクエン酸製剤との併用でアルミニウムの吸収が促進されたとの報告があるので、併用する場合には2時間以上投与間隔を置くこと。	クエン酸がアルミニウムとキレート化合物を形成し、アルミニウムの吸収を促進させるとの報告がある。

4. 副作用

ウラリット-U配合散（承認時・再審査時）及びウラリット配合錠（承認時）の調査症例13,226例中192例（1.45%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。主な副作用は、下痢・軟便20件、胃不快感15件、悪心10件等の消化器症状0.60%であった。また、臨床検査値異常は、血清カリウム値の上昇28件、ALT（GPT）上昇23件、AST（GOT）上昇18件が主なものであった。

※**（1）重大な副作用**

高カリウム血症（0.21%）：高カリウム血症があらわれることがある。また、高カリウム血症に伴い、徐脈、全身倦怠感、脱力感等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。

※**（2）その他の副作用**

		副作用発現頻度	
		0.1%～1%未満	0.1%未満
	肝臓注1)	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇	AI-P上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇
	腎　臓		血中クレアチニン上昇、BUN上昇
※	消化器	胃不快感、下痢	食欲不振、嘔気、悪心、嘔吐、胸やけ、口内炎、腹部膨満感、胃痛、舌炎
	皮　膚		発疹、そう痒感
	泌尿器		排尿障害注2)
	その他		頻脈、残尿感、眠気、貧血、全身倦怠感

注1）観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。
注2）縮小した結石の尿管への嵌頓による。このような場合には外科的処置を含む適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、減量するなど注意すること。

6. 適用上の注意

ウラリット-U配合散

服用時：服用しにくい場合は、水などに溶かして服用すること。［本剤は、塩味が強く服用しにくいことがある。また、痛風・高尿酸血症の患者においては、尿量の増加をはかることが望ましいとされている。］

ウラリット配合錠

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、更には穿孔を起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。］

包　装

ウラリット-U配合散：500g（バラ）、1g×90包、1g×300包、1g×600包、1g×1,200包、1g×3,000包
ウラリット配合錠　：100錠（10錠×10）、500錠（10錠×50）、1,000錠（10錠×100）、3,000錠（10錠×300）

●詳細は製品添付文書等をご参照下さい。本資材は、医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領に則って作成しています。

製造販売元
日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

提　携
マダウス社（ドイツ）

資料請求先
日本ケミファ株式会社　メディカルアフェアーズ部
〒101-0032　東京都千代田区岩本町2丁目2-3

2016年9月作成
6I1 Ⓝ