

尿酸生成抑制薬フォーミュラ

解説書

1. 推奨薬一覧

推奨薬	アロプリノール
	(後発) 50mg・100mg (錠)
	フェブキソスタット
	(後発) 10mg・20mg・40mg (錠、OD 錠)
オプション	トピロキソスタット
	(先発) 20mg・40mg・60mg (錠)

推奨薬の順位付けは、有効性・安全性、経済性を踏まえて決定した。

【推奨薬】

薬効群の中で、最も標準的に位置づけられる医薬品である。エビデンスに則って検討され、有効性・安全性および経済性に優れており、地域フォーミュラリとして推奨される。なお、対象となるのは後発医薬品(バイオシミラー)であり、先発医薬品(先行品)は推奨薬にはならない。

【オプション】

ある特定の状況では使用される医薬品である。先発医薬品、後発医薬品の何れでもオプションとして定義される。

2. 推奨理由

国内では、2022年4月時点で、3種類（アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット）の尿酸生成抑制薬が発売されている。

◇ 推奨薬：アロプリノール、フェブキソスタット

アロプリノールはプリン骨格を持つキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、尿酸値低下作用はフェブキソスタット、トピロキソスタットと比べ一番弱い。しかしアロプリノール（GE）は安価であり、腎機能が低下しておらず、1日2～3回の服用が容認できれば選択が可能な薬剤として推奨薬とした。

フェブキソスタットはプリン骨格をもたない非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、尿酸値低下作用は、アロプリノール、トピロキソスタットよりも強く、服用回数も1日

1 回である。2022 年 6 月に後発医薬品が発売され、フェブキソスタット（GE）の薬価は維持用量でアロプリノール（GE）よりも安価であり、OD 錠の剤型もあることから推奨薬とした。

<併用禁忌：アロプリノール> なし

<併用禁忌：フェブキソスタット> メルカプトプリン水和物（ロイケリン）

アザチオプリン（イムラン、アザニン、）

◇ オプション：トピロキソスタット

トピロキソスタットは、フェブキソスタットと同じプリン骨格をもたない非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、尿酸値低下作用は、フェブキソスタットよりは弱い、アロプリノールよりも強い。腎機能中等度低下被験者と対象とした腎機能正常被験者との薬物動態パラメータを比較したところ腎機能正常被験者と差は認められない。フェブキソスタット（GE）の薬価と比べ約 3 倍高いことから推奨されないが、1 日 2 回の服用であり尿酸値の日内変動を小さくしたいと判断した患者にオプションとして使用する。

<併用禁忌：トピロキソスタット> メルカプトプリン水和物（ロイケリン）

アザチオプリン（イムラン、アザニン）

3. 1 日薬価比較

一般名	アロプリノール		フェブキソスタット		トピロキソスタット	
代表的な製 品名	GE	ザイロリック (先発)	GE	フェブリク (先発)	GE	トピロリックウリアデック (先発)
標準的 1 日薬価	23.4 円 (300mg/日)	43.5 円 (300mg/日)	22 円 (40mg/日)	86 円 (40mg/日)	(なし)	89.6~90 円 (120mg/日)

上表は高尿酸血症を治療目的としたときの標準用量の 1 日薬価である。

フェブキソスタット（GE）の薬価はフェブリク錠（先発品）の薬価の 1/3 程度であり、流通状況が安定していることを確認した上で、なるべく薬価の低いフェブキソスタット（GE）を選択したい。

4. 適応症

推奨薬において、適応はいずれも「痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の是正」および「痛風、高尿酸血症」である。このうち、フェブキソスタットは先発医薬品、後発医薬品ともに「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の適応を取得している。

5. 有効性・安全

- ・ 日本痛風・尿酸核酸学会「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版¹⁾」では、患者背景に対する薬効群選択については記載されているが、個々の薬剤に対する総括した推奨順は明記されておらず、心血管疾患の既往を有する患者を対象とした大規模臨床試験（CARES 試験）では、心血管イベントを複合エンドポイントとする主要評価項目でアロプリノールに対するフェブキソスタットの非劣性が示されている。しかし、心血管死・全死亡についてはアロプリノール群よりもフェブキソスタット群で有意に多いという結果が出ており、FDA では警告が追記されているの主代謝産物であるオキシプリノールは活性代謝物でありキサンチンオキシダーゼを阻害し、その半減期は、アロプリノールの約 1.6 時間と比べ約 17.1 時間と長い。このため腎機能障害患者への投与は、アロプリノールやオキシプリノールの排泄が遅延し、高い血中濃度が持続し、副作用が発現した場合には重篤な転機を辿る場合がある³⁾ため、減量等が必要となる。
- ・ フェブキソスタット、トピロキソスタットともに腎障害患者において中等度までは用量調節の必要がないとされているが、フェブキソスタットでは中等度腎機能低下群の C max（最高血中濃度）及び AUC 0,24hr（血中濃度-時間曲線下面積 0-24 時間）は腎機能正常群に比較して、それぞれ 26%及び 68%増加した⁴⁾。またトピロキソスタットでは腎機能中等度低下被験者と対象とした腎機能正常被験者との薬物動態パラメータを比較したところ腎機能正常被験者と差は認められなかった⁵⁾ことから、中等度腎機能低下群ではトピロキソスタットが比較的安全性が高いと思われる。
- ・ フェブキソスタットとトピロキソスタットの投与開始 10 週間以上の痛風発作（痛風関節炎）の有害事象発症率は、フェブキソスタット 40mg /日群（10 週超 16 週以下）で 7.5%⁴⁾、トピロキソスタット 120mg/日群（10 週超 14 週以下）4.3%⁵⁾であり、尿酸値低下作用の強弱の影響とトピロキソスタットの服用回数が 1 日 2 回であることから尿酸値の変動が少ないことが考えられる。
- ・ フェブキソスタット及びトピロキソスタットはキサンチンオキシダーゼで代謝される薬剤であるメルカプトプリン水和物、アザチオプリンとの併用は「禁忌（骨髄抑制等の増強）」となっている。アロプリノールはこれらの併用は「併用注意」で記載されており薬剤の用量を 1/3～1/4 に減量することとなっているが、減量を行っても併用時には注意が必要である。
- ・ フェブキソスタットには「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の適応があるが、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮してがん化学療法開始 1~2 日前から投与となっている。また、がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する有効性、安全性は確立されていない

⁴⁾

6. 参考ガイドライン・文献

- 1：日本痛風・尿酸核酸学会「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」（2018）
- 2：医薬品等の安全性に係る調査結果報告書 令和元年6月26日 令和元年度第4回安全対策調査会
- 3：ザイロリック錠 医薬品インタビューフォーム
- 4：フェブリク錠 医薬品インタビューフォーム
- 5：ウリアデック錠 医薬品インタビューフォーム
- 6：フォーミュラリ学会モデルフォーミュラリ