

## 薬剤部 DI ニュース

## 尿酸の形成を阻害する薬としては約 40 年ぶりにフェブリク錠が発売

今回は最近発売されたばかりのフェブリク錠の特徴やザイロリック錠との違い等についてまとめました。

●**尿酸とは**：鳥類や爬虫類のタンパク質代謝における最終産物で、尿として排出される。近位尿細管で尿酸トランスポーターにより約 80%が尿中から回収される。また、尿酸は強力な還元剤および酸化防止剤で、ヒトの血漿中の約半分の酸化防止剤は尿酸からきている。

尿酸の元となるのは核酸(DNA、RNA)である。

核酸は生体内でプリン体となり、ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸となる。代謝過程にはキサンチンオキシダーゼ(XO)という酵素が関わっている。

フェブリクは **1 日 1 回投与のキサンチンオキシダーゼ阻害薬(XOI)**である。

同じ XOI であるアロプリノールは、XO が酵素反応を行うチャンネルで共有結合(25°Cで2~3時間持続、結合と解離を繰り返す)により阻害するが、フェブリクは**イオン結合・水素結合・疎水相互作用・ $\pi$ - $\pi$ 相互作用・ファンデルワールス力により協力に阻害することにより、より強力かつ持続的に XO を阻害する。**

●**痛風とは**：高尿酸血症を原因とした関節炎をきたす病気である。発症部位が風が吹く様に足・膝・腰・肩・肘や手など全身の関節を移動し、風の強弱のように痛みの強弱も返されるとから命名された。”**風が吹いただけでも痛い**”と言われるほど激しい痛みを伴うから、という説もある。

●**高尿酸血症の定義**：高尿酸血症とは、尿酸塩沈着症(痛風関節炎・腎障害 etc)の病因であり、血清尿酸値が 7.0mg/dL を超えるもの。血清尿酸値が 7.0mg/dL を超えるに従って痛風関節炎の発症リスクが高まり、9.0mg/dL を超えると 5 年で約 20%再発が起こる。痛風患者・高血圧症合併例では、血清尿酸値を 6.0mg/dL 以下にすることが望ましい。

●**高尿酸血症の治療**：高尿酸血症の治療初期に血清尿酸値を急激に低下させることにより、痛風関節炎が誘発されることがある。その為、フェブリクの投与は 10mg1 日 1 回から開始し、投与開始 2 週間以降に 20mg に増量、投与開始 6 週以降に 40mg に増量するなど徐々に増量する。**アロプリノール服用患者は 20mg から開始しても構わない。**また、痛風発作寛解後 2 週間は高尿酸血症の治療は行わないほうが良い。フェブリク 40mg での投与開始 16 週の血清尿酸値は約 40%低下し、その値を維持する。血清尿酸値を 6.0mg/dL 以下にすることにより、痛風関節炎発現を 10%以下に抑えることが出来る。

●**代謝・排泄**：同じ XOI であるアロプリノールは全身の臓器で代謝を受け、代謝物であるオキシプリノールは主として尿中排泄であるため腎機能低下患者では減量が必要である。それに対しフェブリクは**肝臓で代謝を受け、代謝物は糞・尿中にバランスよく排泄されるため、軽~中等度の腎機能低下患者でも減量が不要である。**また**腎機能軽~中等度であっても、血清尿酸値低下率に変化はない。**

●**食事の影響**：空腹時に比べて Cmax は 28%、AUC は 18%低下するが、血中尿酸値低下作用は食事による影響を殆ど受けない。

●**副作用および用法・用量**：副作用発現率は 22.2%で肝機能障害や関節痛等があるが、軽~中等度の腎機能低下患者での発現率は正常患者と同程度であった。

痛風関節炎発現率は 10.5%であるが、尿酸値を急激に低下させることによって起こりやすい。フェブリク錠を 10mg から 40mg に増量した時の痛風関節炎発現率は 11.0%であったのに対し、10mg→20mg→40mg と漸増した時は 6.5%であった。その為、フェブリク錠を 10mg から投与開始し 2 週間以上継続した後 20mg に増量、20mg を 4 週間以上継続後 40mg に増量させるのが望ましい。また、**アロプリノールからの切り替えは 20mg からでかまわない。**

●**考察**：尿酸値を急激に低下させることによって痛風関節炎のリスクが 10%もあることをはじめて知った。痛風発作寛解後 2 週間は尿酸値低下治療を開始しないほうが良いと言われるのも頷ける。アロプリノール等でコントロール不十分な高尿酸血症患者さんの選択肢の一つになるとよいと思われた。

(薬剤部 吉村)