

◎フェブリク錠, ○フェブキソスタット OD 錠 [内]

【重要度】★ 【一般製剤名】フェブキソスタット Febuxostat 【分類】高尿酸血症治療薬 [キサンチンオキシダーゼ阻害剤]

【単位】◎10mg・◎20mg・▼40mg/錠 (ジェネリック OD 錠)

【常用量】新規には10mg/日より開始, 血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量 (2週間以降に20mg, 6週間以降に維持量の40mg/日 [最大60mg])

■アロプリノールからの切り替え時は20mg/日から開始してもよい

■他の尿酸低下薬からの切り替え時には20mg/日から開始するが, 痛風発作が頻発している例, 尿酸値が安定していない例, 生活習慣の改善が十分でない例, 服薬コンプライアンスが悪い例などでは10mg/日からの投与を推奨 (1)

■がん化学療法に伴う高尿酸血症: 60mg/日 [ケモ開始1~2日前から投与を開始, 5日目まで投与]

【用法】1日1回

【透析患者への投与方法】新規開始, アロプリノールからの切り替え時にも10mg/日から開始, 通常, 維持量5~20mg/日 [20mgを超える用量が適用できないわけではない] (5)

【その他の報告】重篤な腎障害患者には慎重投与 (1) HD患者でSUA 5mg/dLを下回らない適正量は5~10mg/日 (高田知朗, 他: 透析会誌 45: 476S, 2012) 10mg/日で開始し, 過度の尿酸値低下にも注意 (吉田拓弥, 他: 日腎薬誌 3: 15-20, 2014)

アロプリノール100mg内服中のHD患者には10mg/日への切り替えが適切 (Mitsuboshi S, et al: J Pharmaceut Health Care Sci 2015)

【PD】20mg/日が適宜可 (Ma J, et al: Ann Palliat Med 2022 PMID: 35927778)

【保存期 CKD 患者への投与方法】軽度~中等度腎機能低下患者には減量の必要なし (1) 重篤な腎障害患者には慎重投与 (1)

【その他の報告】軽度~中等度腎障害患者では腎機能正常者に比べてAUCが50~60%上昇 (1) 腎機能はPKに関連しない (平 大樹, 他: 臨床薬理 45: S237, 2014) 透析患者を含むCcr 30mL/min未満の高度腎障害患者でもPKに変化なく, 忍容性は良好 (Hira D, et al: Pharmacology 2015 PMID: 26183164)

未変化体と活性代謝物の67M-1, 67M-2, 67M-4のAUCは腎機能低下による上昇する (Mayer MD, et al: Am J Ther 12: 22-34, 2005)

腎機能正常者に比べてCcr 30~80mL/minの患者では未変化体と酸化代謝物のAUCが高くなるが反復投与による蓄積はなく用量調節は不要 (Tatsuo H and Iwao O: J Clin Rheumatol 17: S27-34, 2011)

CKD患者では比較的低用量で効果が得られ, 遊離型分率が增加することと関連している可能性 (平井利典, 他: 臨床薬理 45: S269, 2014)

Ccr 30mL/min以上では減量の必要なし (Hosoya T, et al: J Clin Rheumatol (4 Suppl 2): S27-34, 2011)

AUCは腎機能低下により増大し, ESRDでは2.65倍 (Xu Y, et al: Biopharm Drug Dispos 2022 PMID: 35748093)

無症候性高尿酸血症例に適用してもCKDG3患者の腎機能保護作用認めず [FEATHER] (Kimura K, et al: Am J Kidney Dis 2018 PMID: 30177485)

CKD G4/5への適用ではeGFR低下抑制効果は認められず (Jeong HJ, et al: Semin Arthritis Rheum 2022 PMID: 35914389)

痛風のあるCKD患者でも有効で安全に適用できる (Saag KG, et al: Arthritis Rheumatol 2016 PMID: 26894653)

腎障害は筋症の発現と関連しているかもしれないのでCK評価するなど注意 (Liu CT, et al: Clin J Am Soc Nephrol 2017 PMID: 28302902)

【特徴】非プリン型のキサンチンオキシダーゼ阻害剤。酸化型および還元型キサンチンオキシダーゼの両者を混合型阻害形式 (アロステリック阻害) で阻害する。非プリン骨格なので他の核酸代謝酵素を阻害しない。XORのモリブデン酸化状態に依存せずに結合するため1日1回投与でよい。

【主な副作用・毒性】肝障害, 過敏症, 消化器症状, 四肢痛, 関節痛, TSH増加など

【安全性に関する情報】好中球減少症を発現したCKD患者の2症例 [1例はLC合併] (Kobayashi S, et al: J Clin Pharm Ther 38: 258-61, 2013) 80mg/日投与により横紋筋融解症を発現した透析症例 (Kang Y, et al: J Clin Pharm Ther 39: 328-30, 2014) 投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し, 必要時には検査を実施 (1) TSHの上昇はキサンチンオキシダーゼ阻害薬のクラス効果と思われる (Perez-Ruiz F, et al: Rheumatol Int 2015 PMID: 26342297) アロプリノールよりも皮膚障害が少ない [メタ解析] (Liu CW, et al: Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019 PMID: 31378626) アロプリノールと比較して心不全や心房細動による入院, 心血管死亡リスクが有意に高い (Su CY, et al: Mayo Clin Proc 2019 PMID: 31272565)

XO阻害薬は心不全患者の死亡リスク上昇に関連するかもしれない (Nowak MM, et al: Cardiol J 2024 PMID: 38771265)

【F】不明 (1) 糞便中回収率が8~16%なので吸収率は84%以上と思われる (1)

【tmax】0.5~1.3hr (Khosravan R, et al: Clin Pharmacokinetics 45: 821-41, 2006) 1.2~1.9hr (1)

【代謝】主にグルクロン酸抱合により代謝 (1) UGT, CYPの基質であるが阻害はしない (Mukoyoshi M, et al: Xenobiotica 38: 496-510, 2008) 投与量の22~44%がグルクロン酸抱合体に, 2~8%が酸化により代謝される (Khosravan R, et al: Clin Pharmacokinetics 45: 821-41, 2006)

血中では未変化体がメインで, 主に抱合により代謝 (Grabowski BA, et al: J Clin Pharmacol 2011 PMID: 20354234)

【排泄】尿中未変化体排泄率1~6% (Khosravan R, et al: Clin Pharmacokinetics 45: 821-41, 2006) 代謝物を含めた尿中回収率49% [216hrまで] (1)

【CL/F】10~12L/hr (Khosravan R, et al: Clin Pharmacokinetics 45: 821-41, 2006) 6.91L/hr (Kamel B, et al: Br J Clin Pharmacol 2022 PMID: 35849446)

【t1/2】6~9hr (1)

【蛋白結合率】97.8~99.0% [Alb] (1)

【Vd/F】33~64L/man (Khosravan R, et al: Clin Pharmacokinetics 45: 821-41, 2006)

【MW】316.37

【透析性】除去されないとと思われる (1) 透析正は低い (米村克彦, 他: 透析会誌 45: S772, 2012)

【薬物動態】年齢や性別で薬物動態は影響されない (Khosravan R, et al: J Clin Pharmacol 48:1014-24, 2008)

体重とは独立してアジア人は欧米人より AUC が 1.64 倍高い (Clin Pharmacokinet 2021 PMID: 32951150)

【O/W 係数】LogP=1.6 [1-オクタノール/0.15M KCl 液, pH7.0] (1) 【pKa】3.3

【相互作用】ヒドロクロロチアジド併用による血中濃度、尿酸動態への影響は小さい (Grabowski B, et al: Br J Clin Pharmacol 70:57-64, 2010) メルカプトプリン、アザチオプリンの代謝を阻害するので併用禁忌 (1) ビダラビン、シダノシンとの併用注意 (1) ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2) を阻害し、この基質 (SASP など) の吸収率を増大させる可能性 (Miyata H, et al: Front Pharmacol 2016 PMID: 28082903)

BCRP の基質薬物であるロスバスタチンの血中濃度が上昇 [120mg で約 2 倍] (Lehtisalo M, et al: Clin Transl Sci 2020 PMID: 32453913) BCRP を阻害 (1)

【肝障害患者での情報】中等度肝機能障害患者での体内動態変化は認めず忍容性は良好 (Khosravan R, et al: J Clin Pharmacol 46: 88-102, 2006)

【主な臨床報告】20~40mg/日で血清尿酸値 6.0mg/dL 以下を達成できるとした日本人における第 3 相試験 (Kamatani N, et al: J Clin Rheumatol 2011 PMID: 21654266) CKD G3~4 の無症候性高尿酸血症のある患者での eGFR 低下速度を緩やかにする [40mg/日 6 か月] (Sircar D, et al: Am J Kidney Dis 2015 PMID: 26233732) 尿酸低下効果比較より、フェブキソスタット 20mg はアロプリノール 200mg あるいはベンズプロマロン 25mg に相当 (日高雄二, 他: 痛風と核酸代謝 37: 23-4, 2013) 腎機能正常の高尿酸血症患者においてフェブキソスタット 40mg/日はアロプリノール 200mg/日より強力な尿酸降下作用を有する (Kamatani N, et al: J Clin Rheumatol 17: S13-18, 2011)

アロプリノールよりも全死亡、心血管死亡率が高い [CARES] (White WB, et al: N Engl J Med 2018 PMID: 29527974)

アロプリノールと比較して死亡または重篤な心血管関連有害事象のリスク増加とは関連していないというメタ解析 (Gao L, et al: Clin Cardiol 2021 PMID: 34013998)

腎機能低下進行を抑制する可能性 (Kojima S, et al: Eur Heart J 2019 PMID: 30844048)

高尿酸血症のタイプによらず血清尿酸値を低下 (Yamamoto T, et al: Mod Rheumatol 2015 PMID: 25671406)

40mg×6 か月で GFR 低下進行抑制 (Sircar D, et al: Am J Kidney Dis 2015 PMID: 26233732)

GFR が低いほど尿酸低下度が大きく、ARB 投与患者での効果は小さかった (長田太助: 臨床薬理 45: 31-2, 2014)

アロプリノールの効果が不十分な eGFR 30mL/min/1.73m² 未満の例においてフェブキソスタット平均 15.9±8mg/日の投与により血清尿酸値は低下し、GFR の低下も抑制した (Sakai Y, et al: Ren Fail 36: 225-31, 2014)

eGFR 45mL/min 未満の患者においてアロプリノールからの切り替えにより血清尿酸値が低下し、GFR の低下速度も緩徐となった。ただし、アロプリノール 200mg/日からフェブキソスタット 20mg/日への切り替え例においては血清尿酸値が上昇していた [アロプリノールが高用量必要な例ではフェブキソスタットも高用量必要と思われる (5)] (Tsuruta Y, et al: Clin Rheumatol 33: 1643-8, 2014)

PROBE 法による複合アウトカム評価の FREED 試験 (Kojima S, et al: Eur Heart J 2019 PMID: 30844048)

CKD G3 患者においてアロプリノールと比較して有効性や安全性は同等 (Helget LN, et al: Am J Kidney Dis 2024 PMID: 38906504)

【備考】治療初期の血中尿酸値の急激な低下による痛風関節炎誘発を避けるために徐々に増量する (1) 女性では男性よりも目標血清尿酸値に到達する時間が短く効果的であり安全性も同等 (Mizuno T, et al: Clin Interv Aging 9: 1489-93, 2014)

末期腎不全への進展防止のための血清尿酸目標値は 6.5mg/dL 未満 (Uchida S, et al: PLoS One 2015 PMID: 26700005)

【更新日】20241026

※正確な情報を掲載するように努力していますが、その正確性、完全性、適切性についていかなる責任も負わず、いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし、それらを利用した結果、直接または間接的に生じた一切の問題について、当院でいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は、日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。