

◎ザイロリック錠, ○アロプリノール錠 [内]

【重要度】★★★ 【一般製剤名】アロプリノール (U) Allopurinol 【分類】高尿酸血症治療剤 [キサンチンオキシダーゼ阻害薬]

【単位】◎50mg・○100mg/錠

【常用量】200~300mg/日 ■治療初期1週間は1日100mg投与が望ましい

【用法】分1~3(食後) ■使用中は摂水量を多くし1日の尿量を2L以上とすることが望ましい (1)

痛風例では、血清尿酸値の急激な低下や日内変動を抑制するため分割投与がベター

【透析患者への投与方法】1日1回50mgまたはHD後に1回100mg×週2~3回 (5)

【その他の報告】未変化体および活性代謝物の血中濃度上昇のため減量や投与間隔延長を考慮 (1) 腎不全患者に副作用が発現した場合には重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されている。これらの症例のほとんどが1日200mgを投与されていた (1)

1回100mgを24hr以上の間隔で (U)

1回100mgを3日おきに (Hande KR, et al: Am J Med 76: 47-56, 1984)

30%に減量し2~3日毎に投与 (4) 1/3に減量 (3)

100mg/日もしくは150mg/2日, それぞれHD後に1/2量を追加 (17) HD患者で降圧効果がある (Jalalzadeh M, et al: J Res Med Sci 17: 1039-46, 2012)

【PD】50mg/日 (5) データなし (17)

【CRRT】150mg/日 (17)

【保存期CKD患者への投与方法】GFR 30mL/min/1.73m²以下では50mg/日以下の投与が安全 (日本腎臓学会: CKD診療ガイド2012)

【その他の報告】Cr>50mL/min: 100~300mg/日, Cr 10~50mL/min: 100mg/日, Cr<10mL/min: 50mg/日 (5)

腎機能などの背景による個別投与設計の提案 (Takada M, et al: J Clin Pharm Ther. 2005 PMID: 15985055)

Cr>50mL/min: 常用量 (24hrごと), Cr 10~50mL/min: 50%に減量もしくは24~48hrごと, Cr<10mL/min: 30%に減量もしくは48~72hrごと (10)

GFR 10~50mL/min: 50%に減量, GFR<10mL/min: 1/3%に減量 (3)

GFR>50mL/min: 常用量の75%に減量, GFR 10~50mL/min: 50%に減量, GFR<10mL/min: 25%に減量 (12)

Cr 51mL/min以上: 200mg/日, Cr 31~50mL/min: 100mg/日, Cr 30mL/min以下: 50mg/日 (岡田博, 他: 医療薬学 28: 564-70, 2002)

Cr 10~20mL/min: 200mg/日, Cr 3~10mL/min: 最大100mg/日 (U)

GFR>50mL/min: 200mg/日, GFR 10~50mL/min: 150mg/日, GFR 10mL/min未満: 100mg/2日 (17)

アロプリノールによる高尿酸血症治療はCKD患者の腎機能保持に有用 (高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版, 2010)

血清尿酸目標値を達成していない場合には腎機能に応じた推奨用量を越えて投与するとさらなる尿酸値低下作用が得られ、毒性の増加もなかった (Stamp LK, et al: Arthritis Rheum 63: 412-21, 2011)

Cr 20~60mL/minの痛風患者に300mg/日を投与すると健康人より高いオキシプリノール濃度が得られ尿酸低下度と正相関する [副作用頻度は増加しない] (Panomvana D, et al: J Clin Rheumatol 14: 6-11, 2008)

血清Crが1.5~2.0mg/dLであれば血清尿酸値は10mg/dLまで, 2.0mg/dL以上であれば12mg/dL以上までの上昇が説明でき, これを超える高尿酸血症に対しては腎機能を悪化させる痛風腎として治療すべきである (Murray T, Goldberg M: Ann Intern Med 82: 453, 1975)

初期量は少量で過敏症の出現がないことを確認すれば, 痛風患者に対して増量が可能 (Stamp LK, et al: Br J Clin Pharmacol 2019 PMID: 30421456)

【特徴】キサンチン酸化酵素を阻害 [ヒポキサンチンおよびキサンチンと拮抗] し, 尿酸合成を阻害する。末期腎不全患者では尿酸排泄促進剤には効果がないため, 合成阻害剤が選択される。活性代謝物のoxipurinolもキサンチン酸化酵素を阻害する作用を有する。しかし腎機能低下に起因する二次性高尿酸血症の場合には血清尿酸値を正常範囲まで低下させる必要はないとする考えもある (Am J Med 67: 74-82, 1979)。尿路結石を合併する高尿酸血症治療の第一選択 (高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版, 2010)

【主な副作用・毒性】皮疹, 発熱, 好酸球増多, 薬剤過敏症候群, アナフィラキシー, 骨髄障害, 再生不良性貧血, 肝障害, 腎障害, SJS・TENなど

【安全性に関する情報】少なくとも半年以上の200mg/日投与により重篤な筋障害 (あるいは横紋筋融解症), 汎血球減少, 進行性腎障害を認めた (寺脇博之, 他: 日腎会誌 44: 50-53, 2002) HLA-B*5801 アレルと重篤な皮膚障害が関連 (Ko TM, et al: BMJ 2015 PMID: 26399967)

SJS・TEN発症にHLA-B*5801保有が関与しているという報告 (1)

TSH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)

CKD患者に100mg/日超の投与は180日以内の皮膚障害による受診リスクが増大 (Bathini L, et al: Am J Kidney Dis 2022 PMID: 35644439)

重篤な皮膚症状とオキシプリノールクリアランスの低下が関連 (Chung WH, et al: Ann Rheum Dis 2015 PMID: 25115449)

【モニターすべき項目】CBC, 肝機能, 腎機能, 血清UA (U)

【吸収】80%以上 (11) 85% (グラフによる臨床薬物動態解析法, 1998) 80~90% (U)

【F】67~90% (1) 53% (13) 90% (10) 静注時に比較すると50% (U) 20%は吸収されずにそのまま糞便中排泄 (1)

【tmax】allopurinol 2.1hr, oxipurinol 4.6hr (1) allopurinol 1.7hr, oxipurinol 4.1hr (13) allopurinol 0.5~2.0hr, oxipurinol 4.5~5.0hr (U)

【Cmax】300mg単回投与時allopurinol 1.4μg/mL, oxipurinol 6.4μg/mL (13)

【代謝】肝で70~76%が活性代謝物oxipurinol (oxypurinol) へ代謝される (U) 大部分がキサンチンオキシダーゼにより酸化されoxipurinolになる (1)

【排泄】尿中未変化体排泄率12% (U, 14) 15% (14) 30% (12) oxipurinolとして70~76%が尿中に排泄され, 糞中には20%が回収 (U) 尿中排泄率allopurinol 10.4%,

oxipurinol 73.6% [po] (1)

【CL】 allopurinol 9.62±3.49mL/kg (1) 9.9mL/min/kg (13) 767mL/min (10) 【非腎CL/総CL】 85% (10)

【t1/2】 allopurinol 1.6hr, oxipurinol 17.1hr (1) allopurinol 1.2hr, 活性代謝物 oxipurinol 24hr (13) allopurinol 0.83hr (10) allopurinol 1~3hr, oxipurinol 12~30hr (U) 未変化体 2~8hr, 活性代謝物 25hr (12)

【透析患者の t1/2】 大半が活性代謝物 oxipurinol へ代謝され、oxipurinol 125hr 以上となる。allopurinol よりも代謝物 oxipurinol の t1/2 が長い。未変化体の半減期は腎機能正常者と同じであるが、活性代謝物は約 1 週間 (12)

【蛋白結合率】 結合しない (1) 0.45% (10) 0% (U,13) allopurinol 5%以下, oxipurinol 17% (11)

【Vd】 0.6L/kg (10) 1.6L/kg (11) 0.87L/kg (13) 0.5L/kg (12) allopurinol 1.61±0.74L/kg [iv] (1)

【分布】 allopurinol, oxipurinol ともに中枢に移行する [脳腫瘍患者] (1)

【MW】 136.11

【透析性】 allopurinol, oxipurinol ともに透析性あり (U) 除去率 70% (1)

【TDM のポイント】 TDM の対象にはならない (5) oxipurinol の治療濃度は不明であるが、ヒトのキサンチンオキシダーゼ活性は oxipurinol 4.08 μg/mL の濃度で 90%阻害される (Br J Clin Pharm 26: 429-34, 1988) また 15.2 μg/mL (100 μM) 以下を治療濃度とし、20 μg/mL 以下を安全域とする報告 (Simmonds HA, et al: Clin Chem Acta 160: 189-95, 1986) もあるため、有効治療域は 4~15 μg/mL と考えられるかもしれない (5) 中毒域は明確でないが、オキシプリノール 100 μmol/L [15.2 μg/mL] 以下を保つことが提唱されている (1) 血清尿酸値 6mg/dL 未満を達成するための oxipurinol の治療濃度は経口投与 6~9hr 後で 15.2 μg/mL [達成率 75%] (Stamp LK, et al: Clin Pharmacol Ther 90: 392-8, 2011) 治療濃度は oxipurinol として 15~23 μg/mL (Arellano F: Ann Pharmacother 27: 337-43, 1993) 治療濃度は oxipurinol のピーク値 5~15 μg/mL (Barthel W, et al: Int J Clin Pharm Ther 37:148-52, 1999)

【O/W 係数】 0.33 (11) 0.33 [1-オクタノール水系, pH6.0] (1) 【pKa】 9.34 (1)

【相互作用】 メルカプトプリン、アザチオプリンの血中濃度上昇による骨髄抑制等の増強 [これらの用量を 1/3~1/4 に減らす] (1) ビダラビン代謝拮抗による幻覚、振戦、神経障害など (1) テオフィリン、シクロスポリン、ワルファリンなどの作用増強の可能性 (1) いくつかの薬剤併用で過敏反応を誘発することが報告 (1)

【主な臨床報告】 日本人の HD 患者において CV イベントの既往がなければアロプリノール投与は全死亡、CV 死亡の低下に関連していた (Tsuruta Y, et al: Int Urol Nephrol 46: 1833-41, 2014)

CKD 患者においてアロプリノール投与は左室肥大や内皮機能の改善に関連 (Kao MP, et al: J Am Soc Nephrol 22:1382-9, 2011)

CKD の進行抑制や CV イベントの発症抑制効果が認められた (Goicoechea M, et al: Am J Kidney Dis 65: 543-9, 2015)

CKD 患者の腎機能保護効果がある (Sezer S, et al: Saudi J Kidney Dis Transpl 25: 316-20, 2014)

CKD の進行抑制や CVD 発症抑制効果を有する可能性 (Goicoechea M, et al: Am J Kidney Dis 65: 543-9, 2015)

痛風患者での目標 SUA 値達成への必要用量と関連する因子は体格と利尿剤の使用 (Wright DF, et al: Br J Clin Pharmacol 2015 PMID: 26451524)

高用量でなければ CV イベント発生リスク低下と関連しているかもしれない (Bredemeier M, et al: BMC Cardiovasc Disord 2018 PMID: 29415653)

尿酸代謝系の抗酸化作用と酸化促進作用 (Kang DH, et al: Electrolyte Blood Press 2014 PMID: 25061467)

CKD 患者において尿酸値の低下と腎機能低下進行抑制が得られていた (Siu YP, et al: Am J Kidney Dis 2006 PMID: 16377385)

痛風のある HD 患者への尿酸降下治療は新たな痛風発作の 58%抑制に関連していた [アロプリノールの使用率 9 割] (Steelandt A, et al: BMC Nephrol 2024 PMID: 39164615)

痛風の既往のない虚血性心疾患患者でのアロプリノールの CV イベントや死亡への効果認めず [必ずしも高尿酸血症例が対象ではない] (Mackenzie IS, et al: Lancet 2022 PMID: 36216006)

【効果発現時間】 血清尿酸値が有意に低下し始めるのは 2~3 日 (尿酸の著しい組織沈着のある患者や排せ下患者では血清尿酸値の低下は遅れる) (U)

【効果持続時間】 中止後 1~2 週間で血清尿酸値は治療前値に戻る (U) ただし腎不全患者では持続時間が延長すると思われる (5)

【備考】 適応症は、「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」。急性痛風発作時には開始しない

ヒポキサンチンの異性体 (7 位窒素と 8 位炭素が入れ替わっている)。オキシプリノールが XOR の活性中心のモリブデンと共有結合して安定中間体を形成するが、モリブデンの酸化により半減期 2~3 時間程度で供給結合強度が下がるため、阻害作用を持続させるには頻回投与を要する。

【更新日】 20240919

※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、当院では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。