

# やくほう紙

## 第63号 <10月発行>

### 2013年(平成25年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 田中美穂子

### ウリアデック®錠 20mg 40mg 60mg

—非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤—

## はじめに

高尿酸血症になると、体組織へ尿酸塩が沈着し痛風関節炎、痛風結節、尿路結石などを引き起こすことが広く知られています。また高尿酸血症は、肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病といった生活習慣病との関連が示唆されているだけでなく、近年ではCKD（慢性腎臓病）のリスクを高めることも報告されています。

わが国において、近年の生活習慣の変化により患者数は増加傾向にあり、新たな高尿酸血症治療薬の重要性が高まっています。

## 疫学

最近のわが国における2つの大規模調査によれば、成人男性における高尿酸血症の頻度は、21.5%あるいは26.2%と報告されています<sup>2)3)</sup>。年齢別の頻度では、30代、40代が最も高く、30代の頻度は30%に達します。また、10代における高尿酸血症の頻度は16.3%です。女性での高尿酸血症の頻度は、50歳未満で1.3%、50歳以上で3.7%と報告されています<sup>2)</sup>。

## 高尿酸血症

尿酸は、ヒトに必須なエネルギーや核酸の原料となるプリン体の代謝経路の最終産物としてキサンチン酸化還元酵素（以下XOR）の作用によりヒポキサンチンからキサンチンを経て産生されます（図1）<sup>4)</sup>。

尿酸は、主として尿中に排泄されるため一

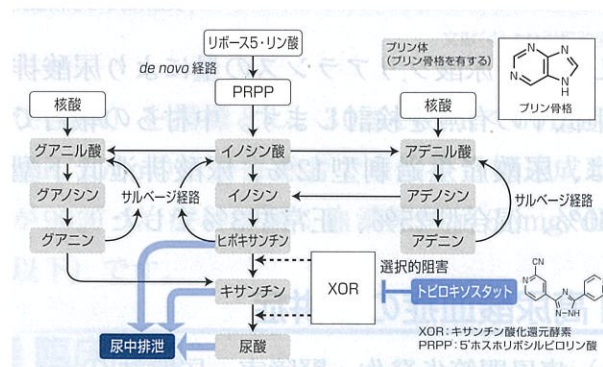


図1 プリン体代謝経路とトピロキソスタットの作用点

文献(4)より引用改変

般的に血清中には一定量の尿酸が存在し、血清尿酸値として表現されます。この血清尿酸値が何らかの原因で上昇し、健康に対して有害な影響を及ぼすレベルまで達した時、高尿酸血症とよびます。

痛風関節炎、腎障害をはじめとする尿酸塩沈着症が現実的な問題であったため、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）でこれら疾患を念頭に、基準値は血清尿酸の飽和濃度である7.0mg/dLを超えるものと定義されました<sup>5)</sup>。

## 病型分類

健常者の生体内には、通常約1200mgの尿酸プールが存在します。尿酸産生量は1日あたり約700mgです。このうち約500mg/日が尿中に排泄され、約200mg/日が汗、消化液などに排泄されます（腎外性処理）。高尿酸血症の成因は、尿酸産生量の増加（尿酸産生過剰型）、尿中尿酸排泄能の低下（尿酸排泄低下型）および両者の混在した混合型に大別されます。尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランスによる病型分類を表1<sup>5)</sup>に示します。

尿酸産生量を直接定量することは困難であるので、病型は通常尿中尿酸排泄量より推測

表1 尿中尿酸排泄量と尿酸クリアランスによる病型分類

病型	尿中尿酸排泄量 (mg/kg/時)	尿酸クリアランス (mL/分)
尿酸産生過剰型	>0.51	および ≥7.3
尿酸排泄低下型	<0.48	あるいは <7.3
混合型	>0.51	および <7.3

文献(5)より引用改変

します。尿酸クリアランスの量により尿酸排泄低下の有無を検討します。中村らの報告では、尿酸産生過剰型12%、尿酸排泄低下型60%、混合型25%、正常型3%でした<sup>7)</sup>。

## 高尿酸血症の合併症

### 1) 痛風関節炎発作、腎障害、尿路結石

高尿酸血症の合併症で有名なものとして、強烈な痛みを伴う痛風関節炎発作があります。これは、血中の尿酸値が種々の原因で高くなり、溶けきれなくなった尿酸が、尿酸塩結晶として関節の内面に沈着し、炎症を引き起こすことで発症すると考えられています。また、尿酸値が持続的に高い事でおこる結晶沈着は関節におこれば痛風関節炎の原因となりますが、腎臓に沈着すると腎障害を引き起こすことも知られています。重症化すると、腎不全になり、透析が必要な場合もあります。また、尿路で尿酸が結晶化すると、尿路結石を作り、激しい痛みを引き起こす事もありま

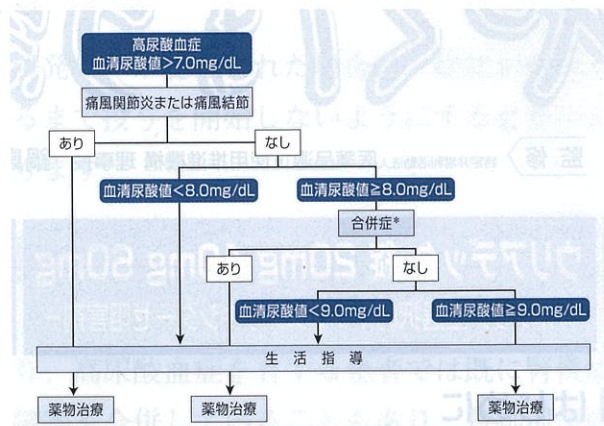


図2 高尿酸血症の治療指針

\*:腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなど(腎障害と尿路結石以外は血清尿酸値を低下させてイベント減少を検討した介入試験は未施行)

文献(5)より引用改変

す。このような尿酸値が高い状態が持続することで尿酸塩結晶が体組織に沈着し引き起こされる合併症を防ぐ為にも、尿酸値をしっかりコントロールする事は重要と考えられます。

### 2) 生活習慣病

高尿酸血症は、肥満、脂質異常症、糖尿病、高血圧症などを合併しやすく、それぞれが危険因子として動脈硬化症の原因となり、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)や脳血管障害(脳卒中)を引き起こします。食事のコントロールや運動療法などの生活習慣の改善が必須となります(図2)<sup>5)</sup>。

表2 高尿酸血症治療薬の分類

	一般名	商品名	推奨される1日投与量と投与方法	併用禁忌	併用に注意を要する薬剤*	重大な副作用*
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	ベネシッド®	500~2,000mg 2~4回分服		サリチル酸製剤、インドメタシン、ナプロキセン、ジドブジン、経口糖尿病用剤、パントテン酸、セファロsporin系抗生剤、ペニシリン系抗生剤、アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ザルシタピン、ガチフロキサシン水和物、ジアフェニルホルン、メトトレキサート、経口抗凝固剤、サルファ剤、ガンシクロビル、ノギテカン塩酸塩	溶血性貧血、再生不良性貧血、アナフィラキシー様反応、肝壊死、ネフローゼ候群
	フコローム	パラミジン®	300~900mg 1~3回分服		クマリン系抗凝固剤	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)
	ベンズプロマロン	ユリノーム® ⑧ナーカリシン® ⑧ベンズマロン® ⑧ムイロジン® 他	25~100mg 1~2回分服		クマリン系抗凝固剤、抗結核薬、サリチル酸製剤	重篤な肝障害
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	ザイロリック®  ⑧アロシトール® ⑧サロベル® ⑧リボール® 他	100~300mg 1~3回分服		メルカプトプリン (G-MP)、アザチオプリン、ビダラビン、クマリン系抗凝固剤、クワロプロバミド、シクロホスファミド、シクロスポリン、フェニトイン、キサンチン系薬剤、ジダノシン、ベントスタチン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、アンピシリン	皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(TEN)、剥脱性皮膚炎等の重篤な発疹、ショック、アナフィラキシー様症状、再生不良性貧血、乳血球減少、無顆粒球症、血小板減少、劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸、腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害、間質性肺炎、横紋筋融解症
	フェブキソスタット	フェブリク®	40~60mg 10mgから開始し 漸増 1回服用	メルカプトプリン (G-MP)、アザチオプリン	ビダラビン、ジダノシン	肝機能障害、過敏症

\*:添付文書の記載に基づく

文献(5)より引用改変

## 高尿酸血症治療薬の分類

尿酸値が7.0mg/dLを超えたら、まずは、食事のコントロールや運動療法などの非薬物治療を行います。しかし、すでに痛風発作や合併症がある場合、および尿酸値が9.0mg/dL以上の場合には薬物療法を行います(図2)<sup>5)</sup>。

尿酸降下薬は作用機序の違いによって、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬に分類されます(表2)<sup>5)</sup>。

尿中の尿酸排泄量が多い患者では尿路結石の合併頻度が高くなるため、尿酸排泄促進薬ではなく尿酸生成抑制薬の投与が望ましいとされています<sup>5)</sup>。

副作用回避の観点から、尿酸排泄低下型に対しては尿酸排泄促進薬を選択し、尿酸産生過剰型に対しては尿酸産生抑制薬を選択することが高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインで推奨されています<sup>5)</sup>。

## ウリアデック錠

ウリアデック錠(一般名:トピロキソスタット)は、XORを選択的かつ可逆的に阻害し、尿酸生成を抑制し、血清尿酸値を低下させる非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤(図1)<sup>4)</sup>として、富士薬品と三和化学研究所により創薬されました。

尿酸降下薬の中には、腎機能障害のある高尿酸血症患者では使用が制限される場合もあり、高尿酸血症患者にとって薬剤選択の幅は十分とは言えませんでした。ウリアデック錠は肝クリアランス型のため、腎機能が低下している患者でも選択しやすいことが期待されます。

ウリアデック錠の主な特長は、①確実な尿酸低下作用、②軽度～中等度腎障害の患者への用量調節が不要、③中等度腎機能障害(CKDステージ3(推算糸球体濾過量

表3 投与終了時の血清尿酸低下率と6.0mg/dL以下の達成率(%)

投与群	血清尿酸値低下率(%)	血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率(%)
トピロキソスタット 120mg/日群(n=98)	36.28	72.4
アロプリノール 200mg/日群(n=105)	34.26	73.3

文献(4)より引用改変

(eGFR)を指標とし、 $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )合併患者でも治療目標達成率が90%(治療目標値:血清尿酸値6.0mg/dL以下)です。

## 臨床成績

高尿酸血症患者を対象として実施された臨床試験は以下のとおりです。

### 1) 比較試験<sup>7)</sup>

アロプリノールを対象とした無作為化二重盲検並行群間試験においてウリアデック群では1日2回(朝夕食後)40mg/日から開始して段階的に120mg/日まで増量、アロプリノール群は1日1回100mg/日から開始し、2週間後に1日2回(朝夕食後)200mg/日まで増量しそれぞれ16週間投与したところ、血清尿酸値低下率において、ウリアデックのアロプリノールに対しての非劣性が確認され、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、両薬剤間でほぼ同等という事が確認されました(表3)<sup>4)</sup>。

### 2) 腎機能障害合併患者における尿酸低下作用<sup>8)</sup>

中等度腎機能障害(CKDステージ3)を合併した痛風を含む高尿酸血症患者(腎機能: $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ )に対してウリアデック80mg/日内服群、120mg/日内服群、160mg/日内服群とプラセボを投与して比較したところ、投与14週、22週のいずれにおいてもウリアデック群の血清尿酸値は有意に低下し、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率も160mg/日を内服した群で88.9%、プラセボ群の0%と比べ有意な差が認められました。

## 副作用・使用上の注意

国内で実施された臨床試験において、826例中292例（35.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められています。主な副作用は、痛風関節炎83例（10.0%）、ALT（GPT）増加62例（7.5%）、 $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加58例（7.0%）、 $\alpha$ 1ミクログロブリン増加49例（5.9%）、AST（GOT）増加42例（5.1%）等です（承認時）。

重大な副作用としては、肝機能障害（2.9%）、多形紅斑（0.5%未満）があります。

使用上の注意として、重度の腎機能障害のある患者や肝機能障害のある患者では使用経験がなく安全性が確立していないため慎重投与となっています。

ウリアデックは尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を急激に低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、痛風関節炎（痛

風発作）が認められた場合は、症状が改善するまで投与を開始しないようにする必要があります。

## おわりに

高尿酸血症と腎障害は密接に関連しており、高尿酸血症を有する患者では既に腎機能障害を合併していることもあり、腎排泄型の尿酸降下薬の中には、腎機能障害のある患者では使用が制限される場合もあり、高尿酸血症患者にとって薬剤選択の幅は十分とは言えませんでした。

本剤は肝臓で代謝されるため、中等度腎機能障害を合併する高尿酸血症患者においても、通常用量で有効性・安全性が確認されていることから、腎機能障害を有する高尿酸血症患者にとって薬剤選択の幅が広がり、新たな治療選択となりうることを期待できます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) CKD診療ガイド2012(日本腎臓学会 編) (2) 富田眞佐子, 水野正一: 高尿酸血症は増加している?; 性差を中心に. 痛風と核酸代謝, 30, (1)1-5, 2006 (3) 藤森 新, 伊藤 洋, 加藤敬三, 他: わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けている. 痛風と核酸代謝, 30, (1)13-20, 2006 (4) ウリアデック®錠総合製品情報概要 (2013) 株式会社三和化学研究所 (5) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版. メディカルレビュー社. 2010 (6) 中村 徹: 高尿酸血症の成因と病態. 高尿酸血症・痛風の診療. p21-39, メディカルレビュー社. 大阪, 2003 (7) 株式会社三和化学研究所 社内資料: 第III相アロプリノール非劣性試験 (8) 株式会社三和化学研究所 社内資料: 国内臨床試験における層別解析腎機能

**Kenz** **速乾性** **ジェルケアフリー**® 医薬部外品



手に優しい  
ヒアルロン酸配合、  
ゲルタイプの  
手指消毒剤です。

**しっかり  
消毒。  
でも手が  
荒れにくい。**

**ココが違います!**

1. 広い抗微生物スペクトル、迅速な殺菌効果。
2. ゲルタイプなので、液の飛散やこぼれ落ちがありません。
3. 手荒れ防止のため、保湿剤としてヒアルロン酸ナトリウム、グリセリンを配合しています。
4. ベタつきやヨレ(薬剤揮発後の不揮発性成分)が少ない良好な使用感です。
5. 減容ボトル採用によりゴミが削減できます。

火気厳禁

お問合せ先: (株)スズケン ケンツ事業部 TEL052-950-6325