

フェブキソスタットの心血管死

今回は高尿酸血症の症例検討会での話題から・・・ある医療機関ではフェブキソスタットを利用して血清尿酸値が7mg/dLを切るようになれば、心血管に及ぼす影響を考慮してアロプリノールへの切替を推奨しているというのです。

1) フェブキソスタット(フェブリク®)の添付文書等を見ると

まだ旧添付文書形式でしたが【使用上の注意】の『2. 重要な基本的注意(3) 心血管疾患を有する痛風患者に対する注意として心血管の増悪や新たな発現に注意すること』とあり、さらに9. その他の注意(3)海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象としたフェブキソスタット(3098例)とアロプリノール(3092例)との二重盲検非劣性試験での結果が以下のように示されています。

- ・主要評価項目(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術)に対してアロプリノール群に対し非劣性が示された。

☛つまりこの項目に関してはフェブキソスタットとアロプリノールに違いは無かった。

- ・副次評価項目の中での心血管死の発現割合と全死亡の発現割合はフェブキソスタットで高かった。

①心血管死の発現割合(アロプリノールに対するハザード比と[95%信頼区間])

フェブキソスタット; 4.3%、アロプリノール; 3.2% ハザード比; 1.34 [1.03、1.73]

- ☛別途資料によるとp値=0.03で、かつ95%信頼区間の比の最小値が1より大きいのでフェブキソスタットはアロプリノールより**1.34倍**心血管死の発現割合が有意に高いと言えます。また両群とも**心突然死**が最も多かったとしています(各々、2.7%、1.8%)

②全死亡の発現割合(アロプリノールに対するハザード比と[95%信頼区間])

フェブキソスタット; 7.8%、アロプリノール; 6.4% ハザード比; 1.22 [1.01、1.47]

- ☛別途資料によるとp値=0.04で、かつ95%信頼区間の比の最小値が1より大きいのでフェブキソスタットはアロプリノールより**1.22倍**全死亡の発現割合が有意に高いと言えます。
- ・上記の報告を裏付けるような副作用があるかを添付文書でみますと、重大な副作用にはなく、**その他の副作用**の心臓の項目で「動悸」、「心電図異常」があり、筋骨格系の項目で「CK増加(ひよつとしたら心筋への影響かもしれません)」、その他の項目で「浮腫」、「血中カリウム増加」(それぞれ心機能悪化による浮腫や、心機能を悪化させた要因かもしれません)などがありました。
- ・PMDAによる審査報告書によると**培養細胞試験**で心筋Kチャネルの1種**hERGチャネル**の電流増強、プルキンエ線維の**APD短縮**など**高濃度の結果でしたが刺激伝導系への悪影響**が見られたため**臨床試験ではアロプリノールとの差は認めないものの市販後調査などで心血管系への影響の情報収集する旨の記載**がありました。致死的不整脈につながるQT延長の記載はありませんでした。

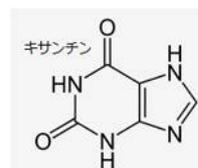
2) トピロキソスタット(ウリアデック/トピロリック)の添付文書等を見ると

フェブキソスタットと同様に非プリン骨格の尿酸合成酵素(キサンチン酸化還元酵素: XOR)阻害剤になります。審査報告書によれば**培養細胞**での**hERGチャネルへの影響は無かった**一方で、高濃度でAPD短縮、イヌへの心拍数増加が見られたものの、**人でのQT延長試験で有意な延長が無かった**ため、

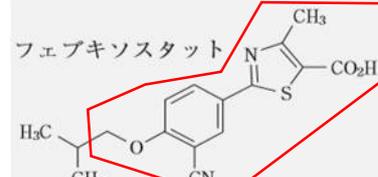
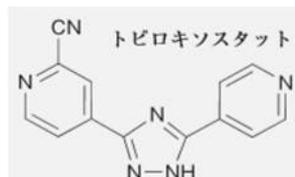
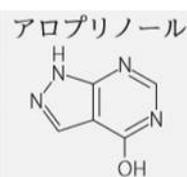
心臓への影響は少ないとされています。トピロキソスタットには今のところ(添付文書を見る限り)心血管への悪影響は無さそうです。つまり副作用の項目に**心臓の項目がありません**でした。ただし、フェブキソスタットで見られた**浮腫**や**血中カリウムの増加**はありました。

3) 3種類のXOR阻害薬の特徴とは

アロプリノール(下図左)は尿酸と同様にプリン骨格をもち、それが故に尿酸の前駆体である**キサンチン**(右図)などと競合性をもち、**XOR阻害薬**としてこれまでも利用されてきました。最近出てきた他の非プリン骨格系より歴史も長いからこそ、**重大な副作用**も色々と知られています。プリン骨格はつまり核酸類似骨格であり、それが様々な体の部位での**核酸代謝に影響を与える可能性が示唆**されており、特にアレルギー性副作用の出現率が高いとされています。たとえばスティーブンソン症候群を始めとする重篤な皮膚障害、薬剤性過敏症候群、アナフィラキシーショック、劇症肝炎、血小板減少症など。



2剤の非プリン骨格系薬(右図中と右)はプリン骨格ではないため、XORの構造特異的に作用すると言われてい



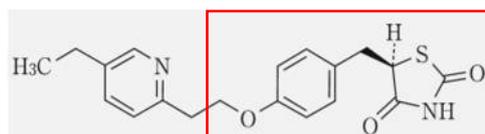
ます。つまり**他の核酸代謝に関与する酵素系には影響を及ぼしにくく**、アロプリノールが有する非特異的な副作用を起こしにくいと考えられます。

トピロキソスタットの構造はNが多くて何となくアロプリノールに似た印象もありますが、やはり別物になります。しかし、ある程度似通っているのでアロプリノールの活性代謝物**オキシプリノール**と同様にXORの活性中心**Mo⁴⁺(モリブデン)**と**共有結合**をします。さらにアロプリノールと異なり**活性中心付近のアミノ酸**とも水素結合等の**非共有結合**をして強力に酵素阻害作用を發揮します。

フェブキソスタットは構造が更にばらけた感じになっていますが、**活性中心付近のアミノ酸に非共有結合**をして強力に酵素阻害作用を示します。しかし活性中心にある**Mo**とは**共有結合**しません。構造的には、よりXOR専用作用するとも言えますが、逆に**他の組織の特定の部位にも作用する可能性**を否定できず本剤の心血管系への悪影響はその一つなのかもしれません。

4) 心臓へ悪影響を与える薬で思い出すのは

今回の心突然死とは直接関わりはないかもしれませんが、心臓への悪影響から**心不全**、**浮腫**を連想しますと、インスリン抵抗性改善薬**ピオグリタゾン**(**アクトス®**)に行き着きます。



ピオグリタゾンは腎尿細管の核内受容体**PPARγ**に作用して**Na再吸収輸送体**を発現して**浮腫**を起こす説があります。構造式は上図になります。形は若干違いますが、赤線で囲んだ部分がフェブキソスタットの赤線枠部分と似ているような似ていないような・・・(左の**O**から右端**C**迄の距離が両者ともS経由で8原子、N経由で9原子と距離はほぼ共通していますので浮腫や心不全を起こしうる??)。

結局、前項迄の話は、この私の**空想話**に落とし込むための前振りだったという訳です。

5) フェブキソスタットからアロプリノールへの変更は有用なのか?

とりあえず以上から、**尿酸値が下がったのでより心臓へのリスクが少なくなるように変更**するには3つの方法があるようです。①**重大な副作用の多い腎排泄型のアロプリノールに変更**する。②副次的な薬理作用の軽減目的で肝消失型の**フェブキソスタットを減量**する。③添付文書を見る限り、今の所、心臓へのリスクが少なさそうな肝消失型の**トピロキソスタットに変更**する。3つの選択肢があるので患者個別対応にして一律に一つの変更にこだわるのは適切ではないかもしれません。(終わり)