

キサンチンオキシダーゼ阻害薬のあれこれ

先日、三和化学の方とお話する機会があり、いろいろと質問した中での回答と自分なりに調べてみた結果を報告してみます。

1) キサンチンオキシダーゼ阻害薬一覧

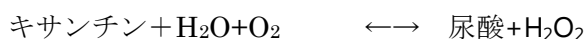
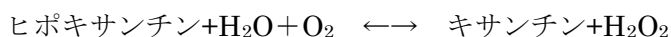
キサンチンオキシダーゼ阻害薬としては現在、アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットの3種類が販売されており、その特徴は次の一覧に示したとおりになります。

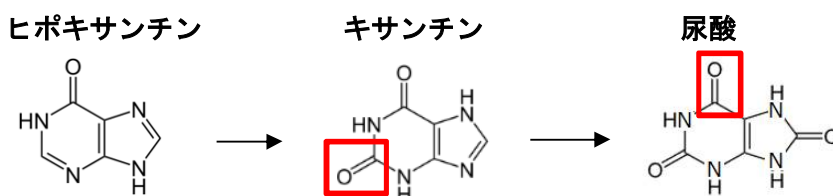
一般名	アロプリノール (活代)オキシプリノール	フェブキソスタット	トピロキソスタット
商品名(先発薬)	ザイロリック	フェブリク	ウリアデック トピロリック
半減期	(未) 1.6 時間 (活代)17.1 時間	6.2~7.3 時間	4.56~7.49h
投与回数	1 日 2 ~ 3 回	1 日 1 回	1 日 2 回朝夕
定常状態有無($\tau/t_{1/2}$)	$8 \div 17.1 = 0.47$: 有り	$24 \div 6.8 = 3.5$: 微妙	$12 \div 6 = 2$: 有り
代謝	全身のキサンチンオキシダーゼによりオキシプリノールになる	複数 CYP 複数 UGT	主に UGT1A9 による グルクロン酸抱合
排泄	腎排泄型	肝消失型	肝消失型
尿中未変化体排泄率	オキシプリノールで 40%排泄	4%未満	0.1%未満
バイオアベイラビリティ	67~90%	吸収率: 84~92%	吸収率: 76.8%以上
分配係数 Po/w	pH1.2 : 0.24 pH6.0 : 0.33 ☐水溶性	pH1.2 : 4.9 pH7.0 : 1.6 ☐脂溶性	pH2.0 : logP=1.18 pH7.0 : logP=1.41 ☐脂溶性
pKa	9.34	記載無し	pKa1 : 3.88(ヒ°リジル基) pKa2 : 6.97(トリアゾ°リル基)
骨格	プリン骨格	非プリン骨格	非プリン骨格
XO 特異性	非選択性	選択性	選択性
阻害形式	記載無し	混合型	競合型
痛風発作誘発 (IF)	0.35%(5.8%,8.3%*)	10.2%	10.0%

*フェブリク、ウリアデックの臨床試験時での対象薬アロプリノールの頻度

2) キサンチンオキシダーゼ (XO) とは

- キサンチン酸化還元酵素(XOR)とも呼ばれる酵素で、条件によって基質を酸化もしくは還元する。
- キサンチンオキシダーゼの分子量は約 30 万と大きく、分子内に 2 個のモリブデン(Mo)原子と 8 個の鉄原子が含まれ**モリブデン原子が酵素活性の中心**となり、鉄原子は電子の移動に関係している。
- キサンチンオキシダーゼは主に肝臓、小腸、**腎臓**および**血管内皮**などの組織に存在する。
- 反応形式は下記のとおりで、各基質の 1 か所の C-H を C=O へと酸化する。また、**酸素**を電子受容体とするため**過酸化**物が産生する。





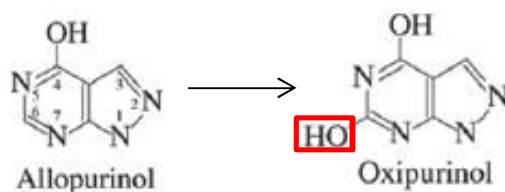
- 過酸化物の存在が組織損傷を引き起こすため、特に血管内皮細胞での**過剰な**キサンチンオキシダーゼ活性の存在は心血管イベントの発生、腎臓でのその存在は腎障害の悪化につながる。
- キサンチンオキシダーゼは酸化型(Mo^{6+})の時にキサンチンと結合し尿酸に変換させ、自らは還元型(Mo^{4+})になり尿酸を離す。やがて酵素は再酸化されて Mo^{6+} に戻り、その酵素の寿命が尽きるまで繰り返し尿酸を合成し続ける。
- キサンチンオキシダーゼの**寿命**は約**36時間**とされている。

3) キサンチンオキシダーゼ阻害薬の特徴

①ザイロリック

【阻害の形式】

アロプリノールは**酸化型キサンチンオキシダーゼ(Mo^{6+})と結合**し、酸化されて**オキシプリノール**に変換されると同時に**還元されたキサンチンオキシダーゼの Mo^{4+} と共有結合**をする。この間、キサンチンはキサンチンオキシダーゼに近づけないため尿酸に変換されない。



しかし、 Mo^{4+} は**3時間程度**で半分が Mo^{6+} へと**再酸化**される(半減期2~3時間)。**オキシプリノール**は酸化型の Mo^{6+} とは結合できないため**キサンチンオキシダーゼから離れて**しまう。一旦、酵素から離れたオキシプリノールは再酸化されたキサンチンオキシダーゼ(Mo^{6+})とは結合できなくなる。

その結果、オキシプリノールの血中濃度半減期は**17時間**と長いが、酵素と離れてしまったオキシプリノールは血中にどれだけ残っていても効果はないことになる。

アロプリノールの効果は**オキシプリノールとキサンチンオキシダーゼが結合している時間**に相關するため、**1日2~3回**の頻度で薬を**補給しつづけないと効果が維持できない**わけである。

ときおり、1日1回の処方もみられるが同じ1日量であれば少なくとも1日2回投与にした方が効果的かもしれない(臨床データは検索していない)。

【副作用関連】

アロプリノールが核酸のプリン骨格を有しているため、免疫系細胞の核酸代謝に何らかの影響を及ぼし、スティーブンジョンソン症候群のような重篤な皮膚障害、肝障害、血小板減少症を引き起こすとされています。

プリン代謝酵素はキサンチンオキシダーゼばかりではなくグアニンデアミナーゼ、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)及びプリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)などがあり、アロプリノールはこれらの酵素を広く阻害する可能性があるため副作用の範囲も広がり、**非選択性**として分類されています。

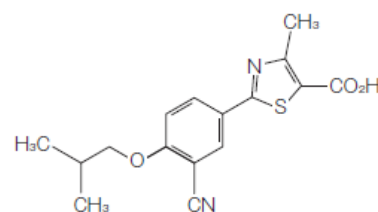
重大な副作用：中毒性表皮壊死融解症(TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、剝脱性皮膚炎等の**重篤な皮膚障害**、**過敏性血管炎**、**ショック**、**アナフィラキシー**、**再生不良性貧血**、**汎血球減少**、**無顆粒球症**、**血小板減少症**、**劇症肝炎等の重篤肝障害**、**黄疸**、**腎不全**、**腎不全増悪**、**間質性腎炎**、**間質性肺炎**、**横紋筋融解症**と発売されて長い歴史がある以上に**重大な副作用が多い**ように感じられます。

②フェブリク

【阻害形式】

キサンチンオキシダーゼの**活性中心部分のポケット状の部分**に、すっぽりと入り込み基質のキサンチンが入り込むのを邪魔する。

フェブリクは活性中心の**モリブデン(Mo)**と**共有結合はせず**、酵素の活性中心周辺にあるアミノ酸との**水素結合、疎水結合、 π - π 相互作用**などにより**酵素と強力に結合**している。したがって酵素の酸化型(Mo⁶⁺)、還元型(Mo⁴⁺)にかかわらず**常に強く結合**している。



その結果、フェブリクはキサンチンオキシダーゼが**分解するまで効果が続く**と考えられている。**キサンチンオキシダーゼが分解される時間**はおよそ**36時間**とされているので、半減期7時間と短く定常状態がほぼ無いタイプの薬ですが**1日1回投与**でも十分に効果が期待できるようです。

IFによると混合型阻害とあるので、基質と酵素の結合形式が、「フェブリク-XO」と「フェブリク-キサンチン-XO」の2種類があり、それぞれが一定の率で解離している。その解離率が小さいため阻害作用も強くなっている。

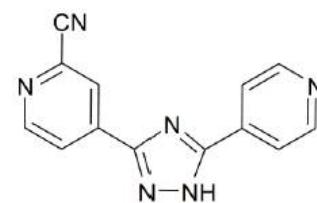
【副作用関連】

重大な副作用：肝機能障害(肝消失型薬剤のため、肝機能障害を起こす可能性がある)、**全身性皮膚**などの過敏症

③ウリアデック/トピロリック

【阻害形式】

フェブリクと同様にキサンチンオキシダーゼの**活性中心のポケット**に入り込み、基質キサンチンの侵入を阻止する。活性中心に存在する複数のアミノ酸残基と**水素結合、疎水結合、 π - π 相互作用、ファンデルワース力**などにより結合すると共に、アロプリノールと同様に活性中心の**Mo⁴⁺と共有結合**をするため、阻害形式はアロプリノールとフェブリクを合せたような形式になる(ハイブリット型とも呼ばれている)。



IFでは競合型阻害とあるので、基質と酵素の結合形式が「ウリアデック-XO」で、一定の率で解離しており、その解離率が小さいため阻害作用も強い。

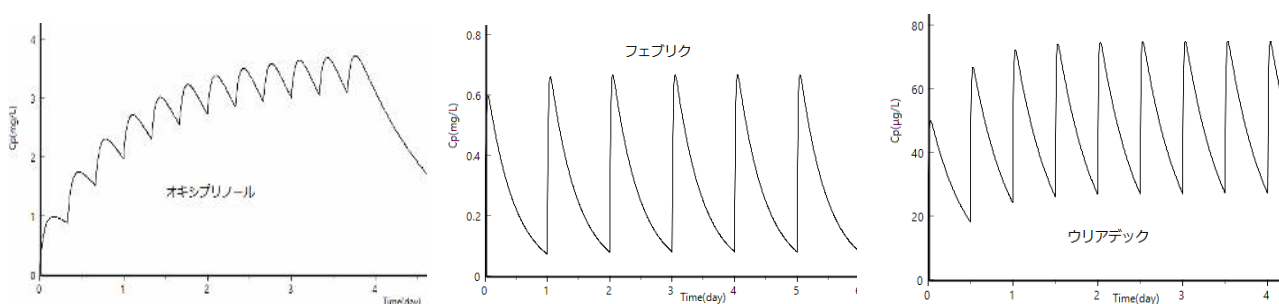
一方、酵素の残存活性から求めた**解離半減期は約20時間**との報告があるため、キサンチンキナーゼの寿命に効果時間を依存するフェブリクと比べると、ウリアデックはキサンチンオキシダーゼから**若干離れやすい**可能性が示唆されます。また臨床試験から1日1回投与より**1日2回の投与の方が効果が高い**とされているのもフェブリクより酵素から若干離れやすそうなところに関係しているかもしれない。

【副作用関連】

重大な副作用：肝機能障害(肝消失型薬剤のため、肝機能障害を起こす可能性がある)、**多形紅斑**

4) キサンチンオキシダーゼ阻害薬の血中濃度パターン(シミュレーション)

各薬剤の血中濃度パターンを示すと下記ようになります。



ザイロリックの活性代謝物オキシプリノールは1日3回とすると**3日後に定常状態**となる。フェブリクは1日1回で**定常状態がなく**、ウリアデックは1日2回で**1日半後に定常状態**となる。

これらの薬が**血中濃度と薬効が相関する薬**と考えるとザイロリックは3日後に安定した効果が出て血中濃度の振れ幅も少ないので効果も安定する。フェブリクは定常状態がないので、その日の内から効果が出るが血中濃度の振れ幅が大きいので効果に日内変動がある。一方のウリアデックは多少なりとも定常状態が存在し血中濃度の振れ幅もフェブリクより少ないためより安定した効果が期待できるという話となる。

しかし、前項までの考察では、これらの薬剤の本来の薬理作用であるキサンチンオキシダーゼの**阻害作用は酵素の活性中心との結合力と酵素の寿命（36時間）に依存するため、必ずしも血中濃度に依存しないと**考えられます。

ただ、次々と新たに生合成されてくるであろうキサンチンオキシダーゼへの阻害を考えると、この血中濃度のパターンにも意味があると思われ、その結果としてフェブリクは血清尿酸値の変動幅が大きく、アロプリノールとウリアデックは血清尿酸値の変動幅が小さくなる傾向がでてくるのではないかと予想できます。

血清尿酸値の大きな変動は関節に沈着した尿酸結晶が剥がれて反って**痛風発作を誘発**することが知られているので、痛風発作誘発はフェブリク>ウリアデック>ザイロリックと予測されますが、インタビューフォーム等の痛風発作誘発報告を見る限り、フェブリク≒ウリアデック>ザイロリックとなっていました(1pの表参照)ので、フェブリクとウリアデック間での血中濃度の変動幅の差の影響は無いと考えられます。

また、これらの薬に血中濃度依存性の**副次的な作用**があるならば、それによる副作用が上記の下線部の要領で発現するでしょう。

5) キサンチンオキシダーゼ阻害薬の臓器保護効果とは

近年、キサンチンオキシダーゼ阻害薬の臓器保護作用が報告されているので、最後にそれについて概略を示しておきます。

冠動脈疾患時にキサンチンオキシダーゼ活性の上昇、腎機能障害を伴う高血圧の心血管イベントをアロプリノールが抑制傾向をしめすという報告があり、さらにトピロキソスタットが腎障害時のアルブミン尿を抑制するなど、単に尿酸値を下げるだけではない他の臨床効果が指摘されています。

その効果はおそらくキサンチンオキシダーゼの反応によって産生される過酸化物による**酸化ストレス**をアロプリノールなどのキサンチンオキシダーゼ阻害薬が抑制するためだろうと推測されています。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬やACE阻害薬ならびにスタチン系薬で心血管イベントを十分に抑制しているにも関わらず、イベントを抑制できない事例も発生しており、その際には何らかのリスクが残されている(これを**残余リスク**とよぶ)のではないかとされていますが、この原因の一つにキサンチンオキシダーゼ活性の亢進による酸化ストレスの上昇が上げられています。

血管内皮細胞や腎臓でのキサンチンオキシダーゼ活性を抑制することが重要とされ、今後のキサンチンオキシダーゼ阻害薬の付加的な効果が期待されているようです。

(終わり)

【参考資料など】

山本雄一郎：薬局で使える実践薬学、日経BP社(2017年)

各薬剤のインタビューフォーム(IF)および審査報告書申請資料概要

三和化学情報担当者

岡本研ら：蛋白質核酸酵素、Vol49.625~633(2004年)

Terawaki H, et al. Clin Exp Nephrol. 2013;17:549-553.