




TMG

無症候性高尿酸血症・痛風患者への
尿酸生成抑制薬の選択



2020/9/23

TMG 薬剤部

フォーミュラリーWG

TOPICS

1. 概要

- A) 緒言
- B) 治療の必要性
- C) 治療目標値
- D) 薬物治療

2. フォーミュラリー

- A) 検索式
- B) 検索結果（評価論文）
- C) 評価論文の患者背景
- D) 評価論文の結果
 - 1) 有効性
 - 2) 安全性
 - 3) 不足情報
- E) その他の評価項目
- F) 同等量設定
- G) 優先順位

3. 薬物治療管理

- A) フォローアップ・モニタリング項目
- B) 薬物動態情報

4. その他

5. まとめ

6. 参考文献

1. 概要

A) 緒言¹⁾

高尿酸血症は、男女、年齢を問わず血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状態と定義される。高尿酸血症の頻度は全人口の男性で 20%、女性で 5%と報告されている。また、高尿酸血症は動脈硬化、脳卒中、虚血性心臓病、心不全などの臓器障害とも密接な関連を持っている。

痛風関節炎は、高尿酸血症が持続することで関節内などに析出した尿酸一ナトリウム (MSU) 結晶によって引き起こされる急性関節炎である。MSU 結晶を体組織から消失させるためには尿酸の体液中での溶解限界と考えられる 6.4 mg/dL よりも低い 6.0 mg/dL 未満に血清尿酸値を維持することが重要であるとされる。高尿酸血症により引き起こされる痛風の有病率は 1%を超えていると推定され、現在も増加傾向であると考えられている。



B) 治療の必要性¹⁾

1) 無症候性高尿酸血症

薬剤を考慮する前に、アルコールの摂取制限も含めた生活習慣の改善を行う必要がある。生活指導後も血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の無症候性高尿酸血症患者（尿路結石を含む腎障害や心血管病のリスクと考えられる高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの合併症を有する場合は、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上）では、血清尿酸値を低下させるために薬物治療開始を考慮するとされている。ただし、薬物治療による臓器障害の予防効果、痛風関節炎の予防効果は否定的である。

2) 痛風

症状発現時は血清尿酸値を低下させることで痛風結節内の MSU 結晶が減少し、結節の縮小あるいは消失、再発防止が可能であるが、急性期の薬物治療に尿酸生成抑制薬は用いられない。急性期には非ステロイド系抗炎症薬、コルヒチン、グルココルチコイドを使用し、症状が消失後に尿酸生成抑制薬を含む尿酸降下薬を使用する。尿酸生成抑制薬開始後に生じる痛風関節炎の予防のために低用量からはじめ、徐々に増量する。

C) 治療目標値¹⁾

無症候性高尿酸血症：血清尿酸値 7 mg/dL 未満

痛風：血清尿酸値 6 mg/dL 未満

D) 薬物治療

血清尿酸値を低下させる薬物治療は尿酸排泄促進薬、尿酸生成抑制薬、尿酸分解酵素薬があり、尿酸生成抑制薬はアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットが上市されている。

2. フォーミュラリー

尿酸生成抑制薬						Toda Medical Group 戸田中央医科グループ			
推奨順	成分名	規格 (mg)	薬価 (円)	用法用量 (日)	上段;同等量換算表(mg/日) [下段];1日薬価(円)			臨床試験データ	
1	アロプリノール	50 100	6.10 7.80	200-300mg	50-200 (※)		200 (※)/300	<ul style="list-style-type: none"> •無症候性高尿酸血症の患者に対する薬物治療の効果は否定的である。 •臓器障害の予防; アロプリノール、フェブキソスタットともに腎機能の悪化は認められなかった。アロプリノールは腎機能に応じて適切な用量を投与することで、副作用(腎機能低下)はコントロール可能であると思われる。心血管イベント抑制効果は明確に示されていない。トピロキソスタットは該当する報告はなかった。 •痛風関節炎の予防; アロプリノールと比較してフェブキソスタット、トピロキソスタットともに有意な差は認めなかった。 •尿酸値低下作用; 痛風患者または尿酸値 8mg/dL 以上の高尿酸血症患者を対象とした試験であり、主要評価項目とされた尿酸値 6mg/dL 未満への達成率はアロプリノールに比べて有意にフェブキソスタットが低下させていた。アロプリノール 200mg とトピロキソスタット 120mg は血清尿酸値低下度に関して非劣性が認められており、トピロキソスタット 160 mg でも有意差は認められなかった。 •副作用; 心血管イベントは上昇させる可能性がフェブキソスタットに示されたが、優位な上昇は見られなかった。肝機能検査値異常はトピロキソスタットと比較しアロプリノールで多く示された。重篤な副作用については各薬剤で違いは見られなかった。 •同等量設定(1日量); アロプリノール 300 mg (腎機能正常) ≡ フェブキソスタット 40 mg ≡ トピロキソスタット 120-160 mg 	
					CLCr (※腎機能で調整)				60 [144.2]
					<30	30-50	50<		
2	フェブキソスタット	10 20 40	27.40 50.10 94.10	1日1回 開始1回 10mg 維持1回 40mg 最大1回 60mg	10	20	40	<ul style="list-style-type: none"> •副作用; 心血管イベントは上昇させる可能性がフェブキソスタットに示されたが、優位な上昇は見られなかった。肝機能検査値異常はトピロキソスタットと比較しアロプリノールで多く示された。重篤な副作用については各薬剤で違いは見られなかった。 •同等量設定(1日量); アロプリノール 300 mg (腎機能正常) ≡ フェブキソスタット 40 mg ≡ トピロキソスタット 120-160 mg 	
					[27.4]	[50.1]	[94.1]		
					40	80	120-160		
3	トピロキソスタット	20 40 60	17.70 31.40 45.80	1日2回 開始1回 20mg 維持1回 60mg 最大1回 80mg	40	80	120-160	<ul style="list-style-type: none"> •副作用; 心血管イベントは上昇させる可能性がフェブキソスタットに示されたが、優位な上昇は見られなかった。肝機能検査値異常はトピロキソスタットと比較しアロプリノールで多く示された。重篤な副作用については各薬剤で違いは見られなかった。 •同等量設定(1日量); アロプリノール 300 mg (腎機能正常) ≡ フェブキソスタット 40 mg ≡ トピロキソスタット 120-160 mg 	
					[35.4]	[62.8]	[91.6-125.6]		
					40	80	120-160		

2017年5月初版、2020年4月改訂第4版(2020年4月度薬価)

図1 尿酸生成抑制薬のフォーミュラリー

A) 検索式

PubMed

((hyperuricemia[Title/Abstract]) OR (gout[Title/Abstract])) AND ((allopurinol[Title/Abstract]) OR (febuxostat[Title/Abstract]) OR (topiroxostat[Title/Abstract])) AND Clinical Trial[ptyp])

B) 検索結果（評価論文）

検索期間：～2020年2月7日

検索結果：215報

プロトコル、レビュー、腫瘍崩壊症候群、ピラジナミド誘発高尿酸血症患者、費用対効果分析等を除いた文献46報²⁻⁴⁷⁾を評価文献とした。評価文献のうち、無作為化比較試験で心血管イベント、腎機能障害、痛風関節炎、血清尿酸値、血清尿酸値6.0 mg/dL未満達成率の記載があった場合、有効性評価に用いた。

有効性評価に用いた文献：38報

安全性評価に用いた文献：46報

C) 評価論文の患者背景

表 1 評価論文の患者背景

筆頭著者名, 発表年	デザイン	薬剤	対象者
Becker MA, 2005-1 ²⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡28日	F, P	年齢±SD (歳) : F40 mg (52.2±14.0)、F80 mg (55.2±13.1)、F120 mg (56.2±10.8)、P (52.4±12.6) M/F (名) : F40 mg (33/4)、F80 mg (38/2)、F120 mg (33/5)、P (32/6) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (9.24±0.94)、F80 mg (9.92±1.30)、F120 mg (9.58±1.11)、P (9.87±1.33)
Becker MA, 2005-2 ³⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡52週	F, A	年齢±SD (歳) : F80 mg (51.8±11.7)、F120 mg (52.0±12.1)、A300 mg (51.6±12.6) M/F (名) : F80 mg (243/13)、F120 mg (243/8)、A300 mg (243/10) UA±SD (mg/dL) : F80 mg (9.80±1.24)、F120 mg (9.84 ± 1.26)、A300 mg (9.90 ± 1.23)
Siu YP, 2006 ⁴⁾	並行群間 無作為化 追跡12か月	A, P	年齢±SD (歳) : A100-200 mg (47.7±12.9)、P (48.8±16.8) M/F (名) : A (8/17)、P (14/12) UA±SD (mg/dL) : A100-200 mg (9.75±1.18)、P (9.92±1.68)
Schumacher HR Jr, 2008-1 ⁵⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡28週	F, A, P	年齢±SD (歳) : F80 mg (51±12)、F120 mg (51±12)、F240 mg (54±13)、A300/100 mg (52±12)、P (52±12) M/F (名) : F80 mg (251/16)、F120 mg (256/13)、F240 mg (126/8)、A300/100 mg (249/19)、P (123/11) UA±SD (mg/dL) : 9.85±1.263 投与量 (腎機能, 名) : A300 mg (Cr < 1.5 mg/dL, 258)、A100 mg (Cr 1.5-2.0 mg/dL, 10)
Schumacher HR Jr, 2008-2 ^{*6)}	単群 非盲検 追跡5年	F	年齢±SD (歳) : F40-120 mg (53.3±12.7) M/F (名) : F40-120 mg (105/11) UA±SD (mg/dL) : F40-120 mg (9.7±1.30)
Becker MA, 2010 ⁷⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡6か月	F, A	年齢±SD (歳) : F40 mg (52.5±11.68)、F80 mg (53.0±11.79)、A300/200 mg (52.9±11.73) M/F (名) : F40 mg (722/35)、F80 mg (710/46)、A300/200 mg (709/47) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (9.6±1.15)、F80 mg (9.6±1.20)、A300/200 mg (9.5±1.19) 投与量 (腎機能, 名) : A300 mg (CLCr ≥ 60 ml/min, 610)、A200 mg (CLCr 30-59 ml/min, 145)
Goicoechea M, 2010 ⁸⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 平均追跡期間23.4か月	A, P	年齢±SD (歳) : A100 mg (72.1±7.9)、P (71.4±9.5) M/F (名) : not reported (A100mg; 57、P; 56) UA±SD (mg/dL) : A100 mg (7.9±2.1)、P (7.3±1.6) (介入基準) eGFR < 60 ml/min
Kamatani N, 2011-1 ⁹⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡8週	F, A	年齢±SD (歳) : F40 mg (51.6±13.1)、A200 mg (52.6±14.0) M/F (名) : F40 mg (119/3)、A200 mg (118/2) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (8.94±1.06)、A200 mg (8.92±0.87)
Kamatani N, 2011-2 ¹⁰⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡8週	F, P	年齢±SD (歳) : F20 mg (50.9±14.0)、F40 mg (43.4±13.6)、P (48.2±13.4) M/F (名) : F20 mg (35/0)、F40 mg (34/0)、P (33/0) UA±SD (mg/dL) : F20 mg (8.83±0.63)、F40 mg (8.84±0.82)、P (8.95±0.99)
Kamatani N, 2011-3 ¹¹⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡16週	F, P	年齢±SD (歳) : F20 mg (52.1±14.0)、F40 mg (54.0±11.8)、F60 mg (51.2±11.9)、F80 mg (49.9±12.8)、P (56.1±13.3) M/F (名) : F20 mg (41/2)、F40 mg (41/0)、F60 mg (35/1)、F80 mg (40/1)、P (37/1) UA±SD (mg/dL) : F20 mg (8.80±1.01)、F40 mg (8.85±0.89)、F60 mg (8.76±0.98)、F80 mg (8.76±1.05)、P (8.84±1.02)
Kamatani N, 2011-4 ¹²⁾	並行群間 無作為化 非盲検 追跡16週	F, A	年齢±SD (歳) : F40 mg (53.3±11.0)、F60 mg (51.3±12.0)、A300 mg (56.0±8.2) M/F (名) : F40 mg (10/0)、F60 mg (9/0)、A300 mg (19/0) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (8.48±1.15)、F60 mg (8.34±1.16)、A300 mg (8.64±0.77)
Kamatani N, 2011-5 ^{*13)}	単群 非盲検 追跡52週	F	年齢±SD (歳) : F40-60 mg (49.5±11.8) M/F (名) : F40-60 mg (163/6、2名不明) UA±SD (mg/dL) : F40-60 mg (9.83±1.22)
Becker MA, 2011 ¹⁴⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡6か月	F, A	65歳未満 : F40 mg (642)、F80 mg (628)、A300/200 mg (624) 65歳以上 : F40 mg (115)、F80 mg (128)、A300/200 mg (131) M/F (名) † : 65歳未満 (1819/76)、65歳以上 (322/52) UA±SD (mg/dL) † : 65歳未満 (9.6)、65歳以上 (9.4) 投与量 (腎機能, 名) : 65歳未満 : A300 mg (CLCr ≥ 60 ml/min, 561)、A200 mg (CLCr 30-59 ml/min, 63) 投与量 (腎機能, 名) : 65歳以上 : A300 mg (CLCr ≥ 60 ml/min, 49)、A100 mg (CLCr 30-59 ml/min, 82)
Jackson RL, 2012 ¹⁵⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡6か月	F, A	年齢±SD (歳) : F40 mg (70.8±5.19)、F80 mg (71.2±5.22)、A200/300 mg (70.1±4.59) M/F (名) : F40 mg (104/11)、F80 mg (109/19)、A200/300 mg (108/23) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (9.4±1.14)、F80 mg (9.5±1.17)、A200/300 mg (9.3±1.04) 投与量 (腎機能, 名) : A300 mg (CLCr ≥ 60 ml/min, 51)、A200 mg (CLCr 30-59 ml/min, 80)
Shi Y, 2012 ¹⁶⁾	並行群間 無作為化 非盲検 追跡6か月	A, P	年齢±SD (歳) : A100-300 mg (39.7±10.0)、P (40.1±10.8) M/F (名) : A100-300 mg (13/8)、P (9/10) UA±SD (mg/dL) : A100-300 mg (7.9±1.1)、P (7.8±1.1)
Sezai A, 2013 ¹⁷⁾	並行群間 無作為化 単盲検 追跡6か月	F, A	年齢±SD (歳) : F10-60 mg (67.4±9.7)、A100-300 mg (66.4±10.8) M/F (名) : F10-60 mg (58/13)、A100-300 mg (57/12) UA±SD (mg/dL) : F10-60 mg (8.61±0.96)、A100-300 mg (8.56±0.98) eGFR ≤ 30 ml/minの最大投与量 : F40 mg、A200 mg

表 1 評価論文の患者背景 (続き)

筆頭著者名, 発表年	デザイン	薬剤	対象者
Becker MA, 2013 ¹⁸⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡6か月	F, A	糖尿病合併: F40 mg (89)、F80 mg (113)、A300/200 mg (110) 年齢±SD (歳): 糖尿病合併 (58.2±11.3) M/F (名): 糖尿病合併 (273/39) UA±SD (mg/dL): 糖尿病合併 (9.6±1.23) 投与量 (腎機能, 名): A300 mg (CLCr 60–89 ml/min, 69)、A200 mg (CLCr 30–59 ml/min, 41)
Hiramitsu S, 2014 ^{* 19)}	単群 非盲検 追跡12-16週	F	年齢±SD (歳): F (68.8±12.4) M/F (名): F (71/29) UA±SD (mg/dL): F (8.1±0.9)
Hosoya T, 2014 ²⁰⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡22週	T, P	年齢±SD (歳): T160 mg (62.5±8.8)、P (64.6±8.1) M/F (名): T160 mg (53/9)、P (56/4) UA±SD (mg/dL) [†] : T160 mg (8.47±1.24)、P (8.47±1.28) (介入基準) $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
Huang X, 2014 ²¹⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡28週	F, A	年齢±SD (歳): F40 mg (46.42±10.90)、F80 mg (47.40±11.18)、A300 mg (46.17±11.56) M/F (名): F40 mg (167/5)、F80 mg (169/3)、A300 mg (168/4) UA±SD (mg/dL): F40 mg (9.89±1.36)、F80 mg (9.98±1.39)、A300 mg (9.95±1.35)
Kim HA, 2014 ²²⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡4週	F, A, P	年齢±SD (歳): F40 mg (49.6±11.9)、F80 mg (49.1±12.4)、F120 mg (51.2±9.9)、A300 mg (48.3±11.8)、P (51.8±12.4) M/F (名): F40 mg (35/0)、F80 mg (35/0)、F120 mg (36/0)、A300 mg (36/0)、P (37/37) UA±SD (mg/dL): F40 mg (9.7±1.1)、F80 mg (9.5±1.3)、F120 mg (9.5±1.0)、A300 mg (9.5±1.0)、P (9.7±1.3)
Becker MA, 2015 ^{* 23)}	単群 非盲検 追跡6か月	A	年齢±SD (歳): A (51.4±11.9) M/F (名): A (1614/118) UA±SD (mg/dL): A (8.8±1.7) 投与量: A 269.5±111.7 mg/day
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	並行群間 無作為化 単盲検 追跡7年	A, P	年齢±SD (歳): A100 mg (72.1±7.9)、P (71.4±9.5) M/F (名): not reported (A100 mg: 57、P: 56) UA±SD (mg/dL): A100 mg (7.9±2.1)、P (7.3±1.6) (介入基準) eGFR < 60 ml/min
Liu P, 2015 ²⁵⁾	並行群間 無作為化 非盲検 追跡3年	A, P	糖尿病合併 年齢±SD (歳): A (50±10)、P (51±11) M/F (名): A (38/44)、P (32/38) UA±SD (mg/dL) [†] : A (7.28±0.18)、P (7.26±0.15)
Sezai A, 2015 ²⁶⁾	並行群間 無作為化 単盲検 追跡6か月	F, A	年齢±SD (歳): F10–60 mg (69.4±10.0)、A100–300 mg (69.1±9.2) M/F (名): F10–60mg (43/13)、A100–300mg (42/11) UA±SD (mg/dL): F10–60 mg (8.73±0.90)、A100–300 mg (8.63±1.00) (介入基準) $20 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min}$
Yamamoto T, 2015 ^{* 27)}	単群 非盲検 追跡12週	F	年齢±SD (歳): 過剰尿酸排泄 (42.1±9.2)、通常尿酸排泄 (46.4±12.1)、尿酸排泄不足 (55.3±14.7) M/F (名): F10-40 mg (89/0) {過剰尿酸排泄 (12)、通常尿酸排泄 (56)、尿酸排泄不足 (21)} UA±SD (mg/dL): 過剰尿酸排泄 (9.3±1.5)、通常尿酸排泄 (8.6±1.2)、尿酸排泄不足 (8.4±1.0)
Xu S, 2015 ²⁸⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡24週	F, A	年齢±SD (歳): F40 mg (45.4±11.9)、F80 mg (48.2±12.0)、A300 mg (46.6±10.7) M/F (名) [†] : F40 mg (158/2)、F80 mg (146/12)、A300 mg (149/10) UA±SD (mg/dL) [†] : F40 mg (9.43±1.23)、F80 mg (9.50±1.27)、A300mg (9.65±1.31)
Tanaka K, 2015 ²⁹⁾	並行群間 無作為化 非盲検 追跡12週	F, C	年齢±SD (歳): F10–40 mg (70.1±9.5)、C (66.1±7.0) M/F (名): F10–40mg (19/2)、C (16/3) UA±SD (mg/dL): F10–40mg (7.75±0.84)、C (8.18±1.11) C: A100 mg (10)、A50 mg (2)、Aなし (7) (介入基準) $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
Sircar D, 2015 ³⁰⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡18か月	F, P	年齢±SD (歳): F40 mg (56.22±10.87)、P (58.42±14.52) M/F (名): F40 mg (29/16)、P (37/11) UA [†] ±SD (mg/dL): F40 mg (9.0±2.0)、P (8.2±1.1) (介入基準) $15 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
Satirapoj B, 2015 ^{* 31)}	単群 非盲検 追跡12週	A	年齢±SD (歳): A50 mg (70.14±8.50) M/F (名): A50 mg (25/19) UA±SD (mg/dL): A50 mg (8.11±2.68)
Yu KH, 2016 ³²⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡12週	F, A	年齢±SD (歳): F80 mg (46.0±11.0)、A300 mg (45.2±12.0) M/F (名): F80 mg (53/1)、A300 mg (53/2) UA $\geq 9 \text{ mg/dL}$ (%): F80 mg (83.3%)、A300 mg (80.0%)
Saag KG, 2016 ³³⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡12か月	F, P	年齢±SD (歳): F30 mg BID (67.3±11.11)、F40/80 mg QD (63.6±8.15)、P (66.3±12.05) M/F (名): F30 mg BID (25/7)、F40/80 mg QD (26/6)、P (26/6) UA±SD (mg/dL): F30 mg BID (10.4±1.43)、Febuxostat 40/80 mg QD (10.4±1.70)、P (10.8±1.96) (介入基準) $15 \leq eGFR < 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡8週	T, P	年齢±SD (歳): T40 mg (45.8±10.9)、T60 mg (45.2±7.9)、T80 mg (44.7±9.7)、T120 mg (46.3±9.0)、P (45.7±9.8) M/F (名): T40 mg (38/0)、T60 mg (37/0)、T80 mg (38/0)、T120 mg (37/0)、P (36/0) UA±SD (mg/dL) [†] : T40 mg (9.27±1.12)、T60 mg (9.23±1.04)、T80 mg (9.25±1.12)、T120 mg (9.15±0.98)、P (9.13±0.94)



表 1 評価論文の患者背景 (続き)

筆頭著者名, 発表年	デザイン	薬剤	対象者
Hosoya T, 2016-2 ³⁵⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡16週	T, A	年齢±SD (歳) : T120 mg (52.3±10.9)、A200 mg (53.7±11.9) M/F (名) : T120 mg (97/1)、A200 mg (104/1) UA±SD (mg/dL) † : T120 mg (8.62±1.08)、A200 mg (8.50±0.96)
Jalal DI, 2017 ³⁶⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡12週	A, P	年齢±SD (年) : A (55.9±13.7)、P (58.9±9.3) M/F (名) : A (32/7)、P (32/9) UA±SD (mg/dL) : A (8.3±1.4)、P (8.7±1.6) A (39) : 100 mg (2)、200 mg (2)、300 mg (35) (介入基準) $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
Hosoya T, 2017 ³⁷⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡16週	T, A, P	年齢±SD (歳) : T120 mg (50.7±8.4)、T160 mg (53.2±7.9)、A (52.3±8.4)、P (49.6±8.1) M/F (名) : T120 mg (38/1)、T160 mg (38/2)、A200 mg (38/0)、P (39/0) UA±SD (mg/dL) † : T120 mg (9.07±1.38)、T160 mg (9.00±1.19)、A (9.24±1.60)、P (9.01±1.17)
Stamp LK, 2017 * ³⁸⁾	単群 非盲検 追跡12か月	A	年齢±SD (歳) : A (60.2±12.5) M/F (名) : A (160/23) UA±SD (mg/dL) : A (7.15±1.6)
Sezai A, 2017 ³⁹⁾	クロスオーバー 無作為化 非盲検 追跡各群6か月	F, T	年齢±SD (歳) : 67.9±9.0 M/F (名) : 43/12 UA±SD (mg/dL) : not reported
Golmohammadi S, 2017 ⁴⁰⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡12か月	A, P	年齢±SD (歳) : not reported M/F (名) : A100 mg (53/43)、P (54/46) UA±SD (mg/dL) : 中等度腎機能障害 : A100 mg (7.86±1.36)、P (7.77±1.26) 高度腎機能障害 : A100 mg (7.85±1.41)、P (7.70±0.95) 中等度腎機能障害 : $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 高度腎機能障害 : $15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ Aによる有害事象発生は試験より除外
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡24か月	F, P	年齢±SD (歳) : F40-80 mg (51.4±12.4)、P (50.1±11.7) M/F (名) : F40-80 mg (143/14)、P (145/12) UA±SD (mg/dL) : F40-80 mg (8.7±1.40)、P (8.8±1.33)
Wada T, 2018 ⁴²⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡28週	T, P	年齢±SD (歳) : T160 mg (60.5±10.1)、P (63.0±8.7) M/F (名) : T160 mg (37/6)、P (20/2) UA±SD (mg/dL) : T160 mg (7.25±1.19)、P (7.03±1.13)
White WB, 2018 ⁴³⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 平均追跡期間32か月	F, A	年齢 (範囲) (歳) : F40-80 mg : 64.0 (58-71)、A200-600mg : 65.0 (58-71) M/F (名) : F40-80 mg (2604/494)、A200-600 mg (2592/500) UA±SD (mg/dL) : F40-80 mg (8.7±1.7)、A200-600 mg (8.7±1.7) F : 40 mg (61.0%)、80 mg (39.0%) A : 200 mg (21.8%)、300 mg (44.6%)、400 mg (25.2%)、500 mg (4.3%)、600 mg (4.1%)
Gunawardhana L, 2018 ⁴⁴⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡3か月	F, P	年齢±SD (歳) : F40 mg (61.3±10.1)、F80 mg (63.5±10.3)、P (64.6±12.8) M/F (名) : F40 mg (25/12)、F80 mg (28/9)、P (26/12) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (9.8±1.4)、F80 mg (9.6±1.1)、P (9.7±1.2) (介入基準) $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min}$
Hosoya T, 2018 * ⁴⁵⁾	単群 非盲検 追跡58週	T	年齢±SD (歳) : T120 (-240) mg (53.3±12.2) M/F (名) : T120 (-240) mg (117/4) UA±SD (mg/dL) : T120 (-240) mg (8.71±1.18)
Kimura K, 2018 ⁴⁶⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡108週	F, P	年齢±SD (歳) : F40 mg (65.3±11.8)、P (65.4±12.3) M/F (名) : F40 mg (170/49)、P (171/51) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (7.8±0.9)、P (7.8±0.9) (介入基準) $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
Saag KG, 2019 ⁴⁷⁾	並行群間 無作為化 二重盲検 追跡3か月	F, P	年齢±SD (歳) : F40 mg (55.5±11.1)、F80 mg (54.9±11.3)、P (54.4±11.6) M/F (名) : F40 mg (311/46)、F80 mg (314/43)、P (316/41) UA±SD (mg/dL) : F40 mg (9.6±1.2)、F80 mg (9.6±1.3)、P (9.7±1.4) (介入基準) $eGFR \geq 15 \text{ mL/min}$

*安全性評価のみで使用、† umol/L から mg/dL に変換、‡ 基準値に有意差あり

A : アロプリノール、F : フェブキソスタット、T : トピロキソスタット、P : プラセボ、C : 対照群、M/F : 男性/女性、UA : 血清尿酸値、SD : 標準偏差、Cr : 血清クレアチニン、CLCr : クレアチニンクリアランス、eGFR : 推定糸球体濾過量、QD : 1日1回、BID : 1日2回



D) 評価論文の結果

・表の略語

評価論文：筆頭著者名、発表年、A：アロプリノール、F：フェブキソスタット、

T：トピロキソスタット、P：プラセボ、C：対照群、SD：標準偏差、CI：信頼区間、

BID：1日2回、QD：1日1回

1) 有効性

a) 心血管イベント

表2 心血管イベント

心血管イベント			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Goicoechea M, 2010 ⁸⁾	A100 mg : P	7/57 : 15/56	0.29 [0.09, 0.86], 0.026
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	A100 mg : P	16/57 : 23/56	0.43 [0.21, 0.88], 0.02
Sircar D, 2015 ³⁰⁾	F40 mg : P	0/54 : 0/54	— ^{a)}
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F40-80 mg : P	3/157 : 2/157	1.51 [0.30, 7.66], 0.65 ^{b)}
White WB, 2018 ⁴⁵⁾	F40-80 mg : A200-600 mg	335/3098 : 321/3092	1.03 [0.87, 1.23] ^{c)} , 0.66
心血管死			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2010 ⁷⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	0/757 : 0/756 : 2/756	—
White WB, 2018 ⁴⁵⁾	F40-80 mg : A200-600 mg	134/3098 : 100/3092	1.34 [1.03, 1.73], 0.03
非致死性心筋梗塞			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2010 ⁷⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	0/757 : 1/756 : 1/756	—
White WB, 2018 ⁴⁵⁾	F40-80 mg : A200-600 mg	111/3098 : 118/3092	0.93 [0.72, 1.21], 0.61
非致死性脳梗塞			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2010 ⁷⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	0/757 : 2/756 : 0/756	—
White WB, 2018 ⁴⁵⁾	F40-80 mg : A200-600 mg	71/3098 : 70/3092	1.01 [0.73, 1.41], 0.94

a) 血清尿酸値の基準値に有意差あり b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用) c) 97%CI

b) 腎機能障害

表 3 腎機能障害

腎疾患イベント			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	A100 mg : P	—	0.32 [0.15, 0.69], 0.004
透析導入			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Siu YP, 2006 ⁴⁾	A300/100 mg : P	1/25 : 1/26	1.04 [0.10, 10.54], 0.98 ^{b)}
Goicoechea M, 2010 ⁸⁾	A100 mg : P	1/57 : 1/56	0.98 [0.10, 9.64], 0.99 ^{b)}
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	A100 mg : P	7/57 : 13/56	0.46 [0.17, 1.24], 0.13 ^{b)}
Sircar D, 2015 ³⁰⁾	F40 mg : P	0/54 : 0/54	1.00 [0.06, 17.56], 1.00 ^{a, b)}

a) 血清尿酸値の基準値に有意差あり b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用)

c) 痛風関節炎

表 4 痛風関節炎

痛風関節炎			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2005-2 ³⁾	F80 mg : F120 mg : A300/200 mg	147/228 : 150/215 : 150/234	—
Kamatani N, 2011-1 ⁹⁾	F40 mg : A200 mg	11/122 : 7/121	1.61 [0.62, 4.18], 0.34 ^{b)}
Kamatani N, 2011-2 ¹⁰⁾	F20 mg : F40 mg : P	2/35 : 6/34 : 4/33	—
Kamatani N, 2011-3 ¹¹⁾	F20 mg : F40 mg : F60 mg : F80 mg : P	4/43 : 3/41 : 3/38 : 2/42 : 2/38	—
Kamatani N, 2011-4 ¹²⁾	F40 mg : F60 mg : A300 mg	1/10 : 1/10 : 4/20	—
Jackson RL, 2012 ¹⁵⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	9/95 : 7/106 : 1/106	—
Hosoya T, 2014 ²⁰⁾	T160 mg : P	9/62 : 5/61	1.90 [0.62, 5.77], 0.27 ^{b)}
Yu KH, 2016 ³²⁾	F80 mg : A300 mg	22/54 : 19/55	1.30 [0.60, 2.82], 0.50 ^{b)}
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	T40 mg : T60 mg : T80 mg : T120 mg : P	1/38 : 1/37 : 5/38 : 6/38 : 2/36	—
Hosoya T, 2016-2 ³⁵⁾	T120 mg : A200 mg	12/100 : 8/105	1.67 [0.67, 4.17], 0.28 ^{b)}
Jalal DI, 2017 ³⁶⁾	A100—300mg : P	1/39 : 1/41	1.05 [0.11, 10.44], 0.97 ^{b)}
Hosoya T, 2017 ³⁷⁾	T120 mg : T160 mg : A200 mg : P	2/39 : 2/40 : 4/39 : 3/39	—
Wada T, 2018 ⁴²⁾	T160 mg : P	0/43 : 1/22	0.00 [0.00, 1.96], 0.16 ^{b)}
Kimura K, 2018 ⁴⁶⁾	F40 mg : P	2/219 : 13/222	0.15 [0.04, 0.60], 0.004 ^{b)}

b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用)

d) 到達血清尿酸値

表 5 到達血清尿酸値

到達血清尿酸値 (mg/dL)					
筆頭著者名, 発表年	患者数(人)		基準値(SD)	結果	P値
Becker MA, 2005-2 ³⁾	F 80 mg	256	9.80 (1.24)	5.42 (1.87) ^{f)}	<0.001 ^{j)}
	F 120 mg	251	9.84 (1.26)	4.77 (1.96) ^{f)}	<0.001 ^{i,k)}
	A 300/200 mg	253	9.90 (1.23)	6.63 (1.52) ^{f)}	—
Siu YP, 2006 ⁴⁾	A 100–200 mg	25	9.75 (1.18)	5.88 (1.01)	—
	P	26	9.92 (1.68)	10.08 (1.68)	—
Schumacher HR Jr, 2008-1 ⁵⁾	F 80 mg	267	9.85 (1.263)	5.42 ^{f)}	—
	F 120 mg	269		4.73 ^{f)}	—
	F 240 mg	134		3.35 ^{f)}	—
	A 300/100 mg	268		6.5 ^{f)}	—
	P	134		9.55 ^{f)}	—
Goicoechea M, 2010 ⁸⁾	A 100 mg	57	7.9 (2.1)	6.0 (1.2)	0.016 ^{j)}
	P	56	7.3 (1.6)	7.5 (1.7)	—
Kamatani N, 2011-1 ⁹⁾	F 40 mg	122	8.94 (1.06)	5.30 ^{f)}	<0.001 ^{j)}
	A 200 mg	120	8.92 (0.87)	5.85 ^{f)}	—
Kamatani N, 2011-4 ¹²⁾	F 40 mg	10	8.48 (1.15)	4.84 ^{f)}	—
	F 60 mg	10	8.34 (1.16)	3.96 ^{f)}	0.0239 ^{j)}
	A 300 mg	20	8.64 (0.77)	5.48 ^{f)}	—
Shi Y, 2012 ¹⁶⁾	A 100–300 mg	21	7.9 (1.1)	5.7 (0.7)	<0.001 ^{j)}
	P	29	7.8 (1.1)	7.4 (1.5)	—
Hosoya T, 2014 ²⁰⁾	T 160 mg	62	8.47 (1.24) ^{d)}	4.63 ^{f)}	—
	P	61	8.47 (1.28) ^{d)}	9.15 ^{f)}	—
Kim HA, 2014 ²²⁾	F 40 mg	35	9.7 (1.1)	6.52 ^{g)}	—
	F 80 mg	35	9.5 (1.3)	4.89 ^{g)}	—
	F 120 mg	36	9.5 (1.0)	4.26 ^{g)}	—
	A 300 mg	36	9.5 (1.0)	5.74 ^{g)}	—
	P	37	9.7 (1.3)	9.77 ^{g)}	—
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	A 100 mg	57	7.9 (2.1)	6.6 (1.5)	—
	P	56	7.3 (1.6)	7.1 (1.35)	—
Liu P, 2015 ²⁵⁾	A	82	7.28 (0.18) ^{d)}	5.53 (0.30)	—
	P	70	7.26 (0.15) ^{d)}	7.65 (0.20)	—
Sezai A, 2015 ²⁶⁾	F 10–60 mg	56	8.73 (0.90)	5 ^{h)}	—
	A 100–300 mg	53	8.63 (1.00)	6 ^{h)}	—
Tanaka K, 2015 ²⁹⁾	F	21	7.75 (0.84)	5.55	—
	C	19	8.18 (1.11)	7.88	—
Sircar D, 2015 ³⁰⁾	F 40 mg	54	9.0 (2.0)	5.2 (1.5)	<0.001 ^{a,j)}
	P	54	8.2 (1.1)	7.8 (1.0)	—
Saag KG, 2016 ³³⁾	F 30 mg BID	32	10.4 (1.43) ^{e)}	5.39 ^{e,g)}	<0.001 ^{j)}
	F 40/80 mg QD	32	10.4 (1.70) ^{e)}	6.18 ^{e,g)}	<0.001 ^{j)}
	P	32	10.8 (1.96) ^{e)}	10.57 ^{e,g)}	—
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	T 40 mg	38	9.27 (1.12) ^{d)}	7.09 ^{f)}	—
	T 60 mg	37	9.23 (1.04) ^{d)}	7.16 ^{f)}	—
	T 80 mg	38	9.25 (1.12) ^{d)}	6.48 ^{f)}	—
	T 120 mg	38	9.15 (0.98) ^{d)}	6.33 ^{f)}	—
	P	36	9.13 (0.94) ^{d)}	9.28 ^{f)}	—
Hosoya T, 2016-2 ³⁵⁾	T 120 mg	98	8.62 (1.08) ^{d)}	5.49 ^{f)}	0.2264 ^{j)}
	A 200 mg	105	8.50 (0.96) ^{d)}	5.58 ^{f)}	—
Jalal DI, 2017 ³⁶⁾	A 100–300 mg	39	8.3 (1.4)	5.06 ^{g)}	—
	P	41	8.7 (1.6)	8.75 ^{g)}	—
Hosoya T, 2017 ³⁷⁾	T 120 mg	39	9.07 (1.38) ^{d)}	5.36 ^{f)}	<0.001 ^{j)}
	T 160 mg	40	9.00 (1.19) ^{d)}	4.97 ^{f)}	<0.001 ^{j)}
	A 200 mg	39	9.24 (1.60) ^{d)}	5.53 ^{f)}	<0.001 ^{j)}
	P	39	9.01 (1.17) ^{d)}	8.66 ^{f)}	—

表 5 到達血清尿酸値 (続き)

到達血清尿酸値 (mg/dL)					
筆頭著者名, 発表年	患者数(人)		基準値(SD)	結果	P 値
Golmohammadi S, 2017 ⁴⁰⁾	中等度腎機能障害: $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$				
	A 100 mg	77	7.86 (1.36)	6.16 (1.44)	<0.001 ^{j)}
	P	77	7.77 (1.26)	7.03 (1.28)	—
	高度腎機能障害: $15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$				
	A 100 mg	19	7.85 (1.41)	6.36 (1.34)	0.02 ^{j)}
	P	23	7.70 (0.95)	7.47 (1.45)	—
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F 40-80 mg	157	8.7 (1.40)	5.7	—
	P	157	8.8 (1.33)	8.2	—
Wada T, 2018 ⁴²⁾	T 160 mg	43	7.25 (1.19)	4.31 ^{g)}	—
	P	22	7.03 (1.13)	6.83 ^{g)}	—

a) 血清尿酸値の基準値に有意差あり d) umol/L から mg/dL に変換 e) 最小二乗平均法 f) 基準値 × (1 - 尿酸低下率) により算出 g) 基準値 - 尿酸低下値により算出 h) 著者グラフ読み取りのため参考値 i) アロプリノールとの統計学的検定 j) プラセボとの統計学的検定 k) フェブキソスタット 80 mg との統計学的検定

e) 血清尿酸値 6mg/dL 未満達成率

表 6 血清尿酸値 6mg/dL 未満達成率

血清尿酸値 6 mg/dL 未満達成率 (%)					
筆頭著者名, 発表年	患者数(人)		基準値(SD)	結果	P 値
Becker MA, 2005-1 ²⁾	F 40 mg	34	9.24 (0.94)	56%	<0.001 ^{j)}
	F 80 mg	37	9.92 (1.30)	76%	<0.001 ^{j)}
	F 120 mg	34	9.58 (1.11)	94%	<0.001 ^{j)}
	P	35	9.87 (1.33)	0%	—
Becker MA, 2005-2 ³⁾	F 80 mg	256	9.80 (1.24)	53% (136/255)	<0.001 ^{j)}
	F 120 mg	251	9.84 (1.26)	62% (154/250)	<0.001 ^{j)}
	A 300/200 mg	253	9.90 (1.23)	21% (53/251)	—
Schumacher HR Jr, 2008-1 ⁵⁾	F 80 mg	267	9.85 (1.263)	76% (122/161)	—
	F 120 mg	269		87% (163/188)	—
	F 240 mg	134		94% (78/83)	—
	A 300/100 mg	268		41% (85/208)	—
	P	134		1% (1/99)	—
Becker MA, 2010 ⁷⁾	F 40 mg	757	9.6 (1.15)	45.20%	本文より A と非劣性
	F 80 mg	756	9.6 (1.20)	61.70%	<0.001 ^{r, j)}
	A 300/200 mg	756	9.5 (1.19)	42.1%	—
Kamatani N, 2011-2 ¹⁰⁾	F 20 mg	35	8.83 (0.63)	45.7% (16/35)	0.007 ^{j)}
	F 40 mg	34	8.84 (0.82)	91.2% (31/34)	<0.001 ^{j)}
	P	33	8.95 (0.99)	0% (0/33)	—
Kamatani N, 2011-3 ¹¹⁾	F 20 mg	43	8.80 (1.01)	46.5% (20/43)	<0.001 ^{j)}
	F 40 mg	41	8.85 (0.89)	82.9% (34/41)	<0.001 ^{j)}
	F 60 mg	38	8.76 (0.98)	83.3% (30/36)	<0.001 ^{j)}
	F 80 mg	42	8.76 (1.05)	87.8% (36/41)	<0.001 ^{j)}
	P	38	8.84 (1.02)	2.6% (1/38)	—
Kamatani N, 2011-4 ¹²⁾	F 40 mg	10	8.48 (1.15)	88.9% (8/9)	—
	F 60 mg	10	8.34 (1.16)	100% (8/8)	—
	A 300 mg	20	8.64 (0.77)	68.8% (11/16)	—



表 6 血清尿酸値 6mg/dL 未満達成率 (続き)

血清尿酸値6 mg/dL未満達成率 (%)							
筆頭著者名, 発表年	患者数(人)		基準値(SD)	結果	P値		
Becker MA, 2011 ¹⁴⁾	< 65 years		1895	9.6			
	F 40 mg					42.2% (271/642)	0.69 ⁱ⁾
	F 80 mg					64.0% (402/628)	< 0.001 ^{i, j)}
	A 300/200 mg			41.0% (256/624)	—		
	≥ 65 years		374	9.4			
	F 40 mg						61.7% (71/115)
F 80 mg		82.0% (105/128)					< 0.001 ^{i, j)}
A 300/200 mg			47.3% (62/131)	—			
Jackson RL, 2012 ¹⁵⁾	F 40 mg	115	9.4 (1.14)	61.70%	0.029 ⁱ⁾		
	F 80 mg	128	9.5 (1.17)	82.00%	< 0.0001 ⁱ⁾ , ≤ 0.0001 ^{j)}		
	A 300/200 mg	131	9.3 (1.04)	47.3%	—		
Sezai A, 2013 ¹⁷⁾	F	71	8.61 (0.96)	95.80%	0.0009 ⁱ⁾		
	A	69	8.56 (0.98)	69.6%	—		
Becker MA, 2013 ¹⁸⁾	F 40 mg	312	9.6 (1.23)	38.20%	—		
	F 80 mg			75.20%	< 0.001 ^{i, j)}		
	A 300/200 mg			31.8%	—		
Huang X, 2014 ²¹⁾	F 40 mg	172	9.89 (1.36)	27.33%	0.4584 ⁱ⁾		
	F 80 mg	172	9.98 (1.39)	44.77%	< 0.0001 ⁱ⁾ , 0.0008 ^{j)}		
	A 300 mg	172	9.95 (1.35)	23.84%	—		
Xu S, 2015 ²⁸⁾	F 40 mg	168	9.43 (1.23) ^{d)}	22.5% (36/160)	0.216 ⁱ⁾		
	F 80 mg	168	9.50 (1.27) ^{d)}	33.5% (53/158)	< 0.001 ⁱ⁾		
	A 300 mg	168	9.65 (1.31) ^{d)}	17.0% (27/159)	—		
Tanaka K, 2015 ²⁹⁾	F	21	7.75 (0.84)	86%	—		
	C	19	8.18 (1.11)	0%	—		
Yu KH, 2016 ³²⁾	F 80 mg	54	UA ≥ 9 mg/dL 83.3%	59.3% (32/54)	< 0.001 ⁱ⁾		
	A 300 mg	55	UA ≥ 9 mg/dL 80.0%	11.1% (6/54)	—		
Sezai A, 2017 ³⁹⁾	F 10–60 mg	55	not reported	100% (55/55)	—		
	T 40–160 mg	55		83.6% (46/55)	—		
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F 40–80 mg	157	8.7 (1.40)	62.8%	—		
	P	157	8.8 (1.33)	5.7%	—		
Gunawardhana L, 2018 ⁴⁴⁾	F 40 mg	37	9.8 (1.4)	32.4%	—		
	P	38	9.7 (1.2)	0%	—		
Saag KG, 2019 ⁴⁷⁾	F 40 mg	357	9.6 (1.2)	40.3%	—		
	F 80 mg	357	9.6 (1.3)	57.7%	—		
	P	357	9.7 (1.4)	0.6%	—		

d) umol/L から mg/dL に変換 i) アロプリノールとの統計学的検定 j) プラセボとの統計学的検定 l) フェブキソスタット 40 mg との統計学的検定



2) 安全性

a) 肝機能障害

表 7 肝機能障害

肝機能異常			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数	リスク比 [95%CI], P値	
Becker MA, 2005-1 ²⁾	F40 mg : F80 mg : F120 mg : P	5/37 : 3/40 : 3/38 : 0/38	—
Becker MA, 2005-2 ³⁾	F80 mg : F120 mg : A300/200 mg	9/256 : 13/251 : 11/253	—
Schumacher HR Jr, 2008-1 ⁵⁾	F80 mg : F120 mg : F240 mg : A300/100 mg : P	17/267 : 10/269 : 6/134 : 15/268 : 3/134	—
Schumacher HR Jr, 2008-2 ⁶⁾	F40—120 mg	15/116	—
Becker MA, 2010 ⁷⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	63/757 : 52/756 : 50/756	—
Goicoechea M, 2010 ⁸⁾	A100 mg : P	7/57 : 記載なし	—
Huang X, 2014 ²¹⁾	F40 mg : F80 mg : A300 mg	5/172 : 2/172 : 6/172	—
Becker MA, 2015 ²³⁾	A269.5±111.7 mg	19/1732	—
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	A100 mg	0/57	—
Liu P, 2015 ²⁵⁾	A	3/82	—
Yamamoto T, 2015 ²⁷⁾	F10—40 mg	1/89	—
Xu S, 2015 ²⁸⁾	F40 mg : F80 mg : A300 mg	17/168 : 22/168 : 18/168	—
Tanaka K, 2015 ²⁹⁾	F	0/21	—
Satirapoi B, 2015 ³¹⁾	A50 mg	0/44	—
Yu KH, 2016 ³²⁾	F80 mg : A300 mg	7/54 : 6/55	1.22 [0.40, 3.72], 0.74 ^{b)}
Saag KG, 2016 ³³⁾	F30 mg BID : F40/80 mg QD : P	3/32 : 1/32 : 0/32	—
Jalal DI, 2017 ³⁶⁾	A100—300 mg : P	0/39 : 2/41	0.00 [0.00, 2.01], 0.49 ^{b)}
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F40—80 mg : P	21/157 : 15/157	1.46 [0.73, 2.92], 0.29 ^{b)}
Kimura K, 2018 ⁴⁶⁾	F40 mg : P	4/219 : 9/222	0.44 [0.14, 1.37], 0.17 ^{b)}
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 上昇			
評価論文	結果, 事象発生者数/総数	リスク比 [95%CI], P値	
Kamatani N, 2011-1 ⁹⁾	F40 mg : A200 mg	3/122 : 7/121	0.41 [0.11, 1.50], 0.19 ^{b)}
Kamatani N, 2011-2 ¹⁰⁾	F20 mg : F40 mg : P	2/35 : 3/34 : 2/33	—
Hosoya T, 2014 ²⁰⁾	T160 mg : P	6/62 : 2/61	3.16 [0.69, 14.22], 0.15 ^{b)}
Becker MA, 2015 ²³⁾	A269.5±111.7 mg	23/1732	—
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	T40 mg : T60 mg : T80 mg : T120 mg : P	3/38 : 2/37 : 2/38 : 2/38 : 0/36	—
Hosoya T, 2016-2 ³⁵⁾	T120 mg : A200 mg	12/100 : 24/106	0.47 [0.22, 0.98], 0.04 ^{b)}
Wada T, 2018 ⁴³⁾	T160 mg : P	1/43 : 0/22	1.59 [0.12, 19.85], 0.78 ^{b)}
Hosoya T, 2018 ⁴⁵⁾	T120—240 mg	12/121	—
Saag KG, 2019 ⁴⁷⁾	F40 mg : F80 mg : P	3/357 : 3/357 : 3/357	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数	リスク比 [95%CI], P値	
Kamatani N, 2011-2 ¹⁰⁾	F20 mg : F40 mg : P	3/35 : 2/34 : 4/33	—
Hosoya T, 2014 ²⁰⁾	T160 mg : P	8/62 : 0/61	19.18 [1.84, 195.23], 0.006 ^{b)}
Becker MA, 2015 ²³⁾	A269.5±111.7 mg	38/1732	—
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	T40 mg : T60 mg : T80 mg : T120 mg : P	2/38 : 3/37 : 3/38 : 3/38 : 2/36	—
Hosoya T, 2016-2 ³⁵⁾	T120 mg : A200 mg	8/100 : 24/106	0.30 [0.13, 0.69], 0.004 ^{b)}
Wada T, 2018 ⁴²⁾	T160 mg : P	1/43 : 0/22	1.59 [0.12, 19.85], 0.78 ^{b)}
Hosoya T, 2018 ⁴⁵⁾	T120—240 mg	16/121	—
Saag KG, 2019 ⁴⁷⁾	F40 mg : F80 mg : P	7/357 : 2/357 : 6/357	—

b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用)

b) 皮膚障害

表 8 皮膚障害

皮膚障害			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Schumacher HR Jr, 2008-2 ⁶⁾	F40-120 mg	13/116	—
Stamp LK, 2017 ³⁸⁾	A50-100 mg	3/183	—
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F40-80 mg : P	8/157 : 4/157	2.05 [0.64, 6.55], 0.24 ^{b)}

b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用)

c) 関節障害

表 9 関節障害

痛風関節炎			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Kamatani N, 2011-5 ¹³⁾	F40-60 mg	37/171	—
Yamamoto T, 2015 ²⁷⁾	F10-40 mg	22/89	—
Hosoya T, 2018 ⁴⁵⁾	T120-240 mg	5/121	—
関節症状			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2005-2 ³⁾	F80 mg : F120 mg : A300/200 mg	2/256 : 6/251 : 6/253	—
Schumacher HR Jr, 2008-1 ⁵⁾	F80 mg : F120 mg : F240 mg : A300/100 mg : P	17/267 : 23/269 : 7/134 : 20/268 : 7/134	—
Schumacher HR Jr, 2008-2 ⁶⁾	F40-120 mg	33/116	—
Jackson RL, 2012 ¹⁵⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	8/115 : 1/128 : 1/131	—
Saag KG, 2016 ³³⁾	F30 mg BID : F40/80 mg QD : P	3/32 : 3/32 : 3/32	—
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F40-80 mg : P	11/157 : 15/157	0.71 [0.32, 1.58], 0.41 ^{b)}

b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用)

d) 筋肉障害

表 10 筋肉障害

筋・結合組織症状			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2005-2 ³⁾	F80 mg : F120 mg : A300/200 mg	5/256 : 3/241 : 5/253	—
Schumacher HR Jr, 2008-1 ⁵⁾	F80 mg : F120 mg : F240 mg : A300/100 mg : P	3/267 : 2/269 : 2/134 : 1/268 : 7/134	—
Schumacher HR Jr, 2008-2 ⁶⁾	F40-120 mg	42/116	—
Becker MA, 2010 ⁷⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	43/757 : 38/756 : 32/756	—
Kamatani N, 2011-1 ⁹⁾	F40 mg : A200 mg	4/122 : 4/121	0.99 [0.26, 3.71], 0.99 ^{b)}
Jackson RL, 2012 ¹⁵⁾	F40 mg : F80 mg : A300/200 mg	14/115 : 12/128 : 10/131	—
Xu S, 2015 ²⁸⁾	F40 mg : F80 mg : A300 mg	2/168 : 4/168 : 0/168	—
Saag KG, 2016 ³³⁾	F30 mg BID : F40/80 mg QD : P	5/32 : 4/32 : 3/32	—
Dalbeth N, 2017 ⁴¹⁾	F40-80 mg : P	25/157 : 21/157	1.23 [0.66, 2.28], 0.52 ^{b)}
Hosoya T, 2018 ⁴⁵⁾	T120-240 mg	9/121	—
Kimura K, 2018 ⁴⁶⁾	F40 mg : P	34/219 : 37/222	0.92 [0.56, 1.52], 0.74 ^{b)}
クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 上昇			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Becker MA, 2015 ²³⁾	A269.5±111.7 mg	48/1732	—
Hosoya T, 2016-2 ³⁵⁾	T120 mg : A200 mg	17/100 : 16/106	1.15 [0.55, 2.40], 0.71 ^{b)}

b) 著者計算値のため参考値 (P値はピアソンのカイ二乗検定を使用)

e) 甲状腺機能亢進症

表 11 甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Huang X, 2014 ²¹⁾	F40 mg : F80 mg : A300 mg	1/172 : 0/172 : 0/172	—

f) 血液障害

表 12 血液障害

白血球減少			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	T40 mg : T60 mg : T80 mg : T120 mg : P	2/38 : 1/37 : 2/38 : 1/38 : 0/36	—
血小板減少			
筆頭著者名, 発表年	結果, 事象発生者数/総数		リスク比 [95%CI], P値
Hosoya T, 2016-1 ³⁴⁾	T40 mg : T60 mg : T80 mg : T120 mg : P	0/38 : 1/37 : 2/38 : 0/38 : 0/36	—

g) 腎機能悪化

表 13 腎機能悪化

推算糸球体濾過量 (eGFR) 変化					
筆頭著者名, 発表年	患者数(人)	基準値 (SD)	結果	P 値	
Goicoechea M, 2010 ⁸⁾	A 100 mg	57	40.8 (11.2)	42.2 (13.2)	<0.001 ^{j)}
	P	56	39.5 (12.4)	35.9 (12.3)	—
Shi Y, 2012 ¹⁶⁾	A 100–300 mg	21	69.5 (26.5)	73.2 (34.8)	—
	P	29	63.6 (27.5)	68.9 (36.6)	—
Hosoya T, 2014 ²⁰⁾	T 160 mg	62	49.40 (8.93)	50.04 ^{m)}	0.2038 ^{j)}
	P	60	48.89 (8.51)	48.43 ^{m)}	—
Satirapoj B, 2015 ²³⁾	A 50 mg	44	43.22 (14.44)	45.34 (16.09)	—
Goicoechea M, 2015 ²⁴⁾	A 100 mg	57	40.8 (11.2)	34.3 ⁿ⁾	0.178 ^{j)}
	P	56	39.5 (12.4)	26.2 ⁿ⁾	—
Liu P, 2015 ²⁵⁾	A	82	90.1 (17.5)	89.3 (17.8)	—
	P	70	90.1 (18.4)	85.2 (18.8)	—
Sircar D, 2015 ³⁰⁾	F 40 mg	54	31.5 (13.6)	34.7 (18.1)	0.05 ^{a, j)}
	P	54	32.6 (11.6)	28.2 (11.5)	—
Saag KG, 2016 ³³⁾	F 30 mg BID	32	34.14 ^{e)}	34.47 ^{e)}	0.162 ^{j)}
	F 40/80 mg QD	32	34.08 ^{e)}	33.22 ^{e)}	0.485 ^{j)}
	P	32	29.31 ^{e)}	27.26 ^{e)}	—
Golmohammadi S, 2017 ⁴⁰⁾	中等度腎機能障害: $30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$				
	A 100 mg	77	50.37 (11.26)	56.82 (16.53)	0.08 ^{j)}
	P	77	50.38 (13.22)	51.99 (15.28)	—
	高度腎機能障害: $15 \leq \text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$				
Wada T, 2018 ⁴²⁾	T 160 mg	43	66.3 (17.6)	66.1	0.0303 ^{j)}
	P	22	68.3 (21.7)	64.3	—
Kimura K, 2018 ⁴⁶⁾	F 40 mg	219	45.2 (1.4)	45.1 (1.4)	0.3 ^{j)}
	P	222	44.9 (1.4)	42.8 (1.5)	—
血清クレアチニン変化					
筆頭著者名, 発表年	患者数(人)	基準値 (SD)	結果	P 値	
Siu YP, 2006 ⁴⁾	A 100–200 mg	25	1.64 (0.63)	1.99 (0.92)	—
	P	26	1.86 (0.69)	2.89 (0.96)	—
Kim HA, 2014 ²²⁾	F 40 mg	35	1.2 (0.1)	1.18 ⁿ⁾	—
	F 80 mg	35	1.2 (0.1)	1.18 ⁿ⁾	—
	F 120 mg	36	1.2 (0.1)	1.16 ⁿ⁾	—
	A 300 mg	36	1.2 (0.1)	1.202 ⁿ⁾	—
	P	37	1.2 (0.1)	1.22 ⁿ⁾	—
Satirapoj B, 2015 ²³⁾	A 50 mg	44	1.54 (0.65)	1.49 (0.65)	—
Liu P, 2015 ²⁵⁾	A	82	0.855 (0.124)	0.846 (0.130)	0.075 ^{j)}
	P	70	0.848 (0.123)	0.887 (0.145)	—
Saag KG, 2016 ³³⁾	F 30 mg BID	32	2.10 ^{e)}	2.19 ^{e, o)}	0.459 ^{j)}
	F 40/80 mg QD	32	2.22 ^{e)}	2.45 ^{e, o)}	0.789 ^{j)}
	P	32	2.52 ^{e)}	2.71 ^{e, o)}	—
Golmohammadi S, 2017 ⁴⁰⁾	・ mild GFR impairment				
	A 100 mg	77	1.66 (0.30)	1.68 (0.37)	0.09 ^{j)}
	P	77	1.68 (0.37)	1.66 (0.41)	—
	・ severe GFR impairment				
A 100 mg	19	3.40 (0.95)	3.28 (1.51)	0.29 ^{j)}	
	P	23	2.89 (0.56)	2.81 (0.91)	—

a) 血清尿酸値の基準値に有意差あり e) 最小二乗平均法 j) プラセボとの統計学的検定 m) 基準値 × (1 - eGFR 変化率) により算出
n) 基準値 - eGFR 低下値により算出 o) 基準値 + クレアチニン変化量により算出

3) 不足情報

18歳未満・90歳以上、妊婦・授乳婦、高度腎機能障害、透析、肝機能障害、腫瘍崩壊症候群等の二次性高尿酸血症

E) その他の評価項目

1) 高齢者への投与¹⁴⁾

65歳未満ではアロプリノールとフェブキソスタット 40 mg の血清尿酸値 6.0 mg/dL 未満達成率は統計学的に差は認めなかった ($P=0.69$) が、65歳以上ではフェブキソスタット 40 mg で血清尿酸値 6.0 mg/dL 未満達成率は有意に高値だった ($P<0.029$)。また、安全性評価項目では薬剤間に臨床的な差異はなかった。

F) 同等量設定^{7, 9, 12, 21, 28, 34, 37)}

アロプリノール 300 mg (腎機能正常)

⇨ フェブキソスタット 40 mg

⇨ トピロキソスタット 120 - 160 mg

・同程度効果マージン⁴⁸⁾

心血管イベントハザード比 1.3 未満

尿酸値低下率の差 8%未満 (尿酸値の差が ± 0.7 mg/dL 以内)

尿酸値 6.0mg/dL 未満の達成率 $\pm 10\%$ 以内

G) 優先順位

1) 有効性

- ① 心血管イベント抑制効果；アロプリノール≒フェブキソスタット
(心血管死；アロプリノール<フェブキソスタット)
- ② 痛風関節炎の予防効果；アロプリノール≒フェブキソスタット
- ③ 到達血清尿酸値；フェブキソスタット
- ④ 血清尿酸値 6.0mg/dL 未満達成率；フェブキソスタット
- ⑤ 安全性；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

2) 外挿性

無症候性高尿酸血症、痛風

3) 薬価

アロプリノール 300 mg (腎機能正常) < トピロキソスタット 120 mg

< フェブキソスタット 40 mg < トピロキソスタット 160 mg

3. 薬物治療管理

A) フォローアップ・モニタリング項目

1) 効果

血清尿酸値

2) 安全性

心血管イベント、腎機能障害、肝機能障害、皮膚障害、関節障害、筋肉障害、
甲状腺機能異常、血液障害

B) 薬物動態情報

表 14 薬物動態情報

薬剤	バイオアベイラビリティ (%)	尿中排泄率 (%)	全身クリアランス	分布容積	蛋白結合率 (%)	半減期 (h)	ピーク時間 (h)	最高血中濃度 (μg/mL)	情報源
アロプリノール	53 ± 13	12	9.9 ± 2.4 mL/min/kg	0.87 ± 0.13 L/kg	—	1.2 ± 0.3	1.7 ± 1.0 [§]	1.4 ± 0.5 [§]	参考文献49
オキシブリノール	—	70	—	—	—	24 ± 4.5	4.1 ± 1.4 [§]	6.4 ± 0.8 [§]	参考文献49
フェブキソスタット	84–94 ^①	1.1–3.5 ^①	CL/F 9.3–2.53 L/h (80mg) ^②	Vss/F 441 ± 16.0 L/kg ^②	97.8–99.0 ^③	6.1 ± 1.57 (80mg) ^②	2 ± 1.28 (80mg) ^②	2.9 ± 1.44 (80mg) ^②	①参考文献50 ②参考文献51 ③審査報告書 ⁵²⁾
トピロキソスタット	—	0.1%未満	CL/F 69.5–89.5 L/h (20–80mg)	—	97.5–98.8	5.0–7.5 (20–80mg)	0.67–0.83 (20–80mg)	229.9–822.3 ng/mL (20–80mg)	審査報告書 ⁵³⁾

§アロプリノール 300mg を投与したとき

4. その他

本邦では尿酸生成抑制薬の適応は痛風に加え、高尿酸血症の記載があるが、フェブキシソスタットは米国、欧州、韓国では「痛風患者における高尿酸血症」、カナダでは「痛風患者における血清尿酸値の低下」の効能・効果で承認を得ている⁵⁴⁾。

表 15 承認国における承認内容の概略⁵⁴⁾

承認国名	欧州	米国	韓国	カナダ
販売承認取得者	Ipsen Manufacturing Ireland Ltd. ^{a)}	TAP Pharmaceutical Products Inc. ^{b)}	SK Chemicals Co. Ltd.	Takeda Canada, Inc.
販売名	ADENURIC	ULORIC	FEBURIC	ULORIC
販売許可年月日	2008年4月21日	2009年2月13日	2009年6月25日	2010年9月22日
剤型・含量	錠剤・80mg、120mg	錠剤・40 mg、80 mg	錠剤・80 mg	錠剤・80mg
効能・効果	尿酸析出がある患者（痛風結節、痛風関節炎、又はそれらの既往を含む）の慢性高尿酸血症の治療	痛風患者における高尿酸血症の長期にわたる管理 無症候性の高尿酸血症の治療には推奨されない。	痛風患者における慢性高尿酸血症の治療	痛風患者における血清尿酸値の低下

a) 現 MAH : Menarini International Operations Luxembourg S.A.

b) 現 MAH : Takeda Pharmaceuticals North America

5. まとめ

血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の無症候性高尿酸血症患者、急性期を除く痛風の既往がある患者に薬剤の投与が必要と判断される場合、尿酸生成抑制薬の選択はアロプリノールを優先的に検討してください。ただし、透析や重度腎機能障害があり、アロプリノールの投与量調節では忍容性がないと判断される場合やリスクが高い場合は、他の薬剤も考慮して検討してください。

6. 参考文献

1. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版（2019年改訂）、日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改定委員会編集
2. Becker MA, Schumacher HR, Wortmann RL, et al. Febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: A twenty-eight-day, multicenter, phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response clinical trial examining safety and efficacy in patients with gout. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(3):916-923. doi:[10.1002/art.20935](https://doi.org/10.1002/art.20935)
3. Becker MA, MacDonald PA, Streit J. Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricemia and Gout. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2450-2461. doi:[10.1056/NEJMoa050373](https://doi.org/10.1056/NEJMoa050373).
4. Siu Y-P, Leung K-T, Tong MK-H, Kwan T-H. Use of Allopurinol in Slowing the Progression of Renal Disease Through Its Ability to Lower Serum Uric Acid Level. *American Journal of Kidney Diseases*. 2006;47(1):51-59. doi:[10.1053/j.ajkd.2005.10.006](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.10.006)
5. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;59(11):1540-1548. doi:[10.1002/art.24209](https://doi.org/10.1002/art.24209)
6. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology*. 2008;48(2):188-194. doi:[10.1093/rheumatology/ken457](https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken457)
7. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(2):R63. doi:[10.1186/ar2978](https://doi.org/10.1186/ar2978)
8. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of Allopurinol in Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Risk. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*.



2010;5(8):1388-1393. doi:[10.2215/CJN.01580210](https://doi.org/10.2215/CJN.01580210)

9. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al. An allopurinol-controlled, randomized, double-dummy, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S13-18. doi:[10.1097/RHU.0b013e31821d36cc](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821d36cc)
10. Kamatani N, Naoyuki K, Fujimori S, et al. Placebo-controlled, double-blind study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor Febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 3 clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S19-26. doi:[10.1097/RHU.0b013e31821d36de](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821d36de)
11. Kamatani N, Naoyuki K, Fujimori S, et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in japan: late phase 2 clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S35-43. doi:[10.1097/RHU.0b013e31821d351d](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821d351d)
12. Kamatani N, Naoyuki K, Fujimori S, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S44-49. doi:[10.1097/RHU.0b013e31821d352f](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31821d352f)
13. Kamatani N, Fujimori S, Hada T, et al. Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(4 Suppl 2):S50-56. doi:[10.1097/RHU.0b013e31822541d0](https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31822541d0)
14. Becker MA, MacDonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1011-1017. doi:[10.1080/15257770.2011.603715](https://doi.org/10.1080/15257770.2011.603715)



15. Jackson RL, Hunt B, MacDonald PA. The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age. *BMC Geriatrics*. 2012;12(1). doi:[10.1186/1471-2318-12-11](https://doi.org/10.1186/1471-2318-12-11)
16. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical Outcome of Hyperuricemia in IgA Nephropathy: A Retrospective Cohort Study and Randomized Controlled Trial. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2012;35(3):153-160. doi:[10.1159/000331453](https://doi.org/10.1159/000331453)
17. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of Febuxostat and Allopurinol for Hyperuricemia in Cardiac Surgery Patients (NU-FLASH Trial). *Circulation Journal*. 2013;77(8):2043-2049. doi:[10.1253/circj.CJ-13-0082](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-13-0082)
18. Becker MA, MacDonald PA, Hunt BJ, Jackson RL. Diabetes and gout: efficacy and safety of febuxostat and allopurinol. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(11):1049-1055. doi:[10.1111/dom.12135](https://doi.org/10.1111/dom.12135)
19. Hiramitsu S, Ishiguro Y, Matsuyama H, et al. Febuxostat (Feburic tablet) in the management of hyperuricemia in a general practice cohort of Japanese patients with a high prevalence of cardiovascular problems. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2014;36(6):433-440. doi:[10.3109/10641963.2013.846358](https://doi.org/10.3109/10641963.2013.846358)
20. Hosoya T, Ohno I, Nomura S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2014;18(6):876-884. doi:[10.1007/s10157-014-0935-8](https://doi.org/10.1007/s10157-014-0935-8)
21. Huang X, Du H, Gu J, et al. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, double-blind, parallel between-group, comparative study of febuxostat in Chinese patients with gout and hyperuricemia. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;17(6):679-686. doi:[10.1111/1756-185X.12266](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12266)
22. Kim HA, Seo Y-I, Song YW. Four-Week Effects of Allopurinol and Febuxostat Treatments on Blood Pressure and Serum Creatinine Level in Gouty Men. *Journal of Korean Medical Science*. 2014;29(8):1077. doi:[10.3346/jkms.2014.29.8.1077](https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.8.1077)



23. Becker MA, Fitz-Patrick D, Choi HK, et al. An open-label, 6-month study of allopurinol safety in gout: The LASSO study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;45(2):174-183. doi:[10.1016/j.semarthrit.2015.05.005](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.05.005)
24. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, et al. Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(4):543-549. doi:[10.1053/j.ajkd.2014.11.016](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.016)
25. Liu P, Chen Y, Wang B, Zhang F, Wang D, Wang Y. Allopurinol treatment improves renal function in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: 3-year randomized parallel-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(4):475-482. doi:[10.1111/cen.12673](https://doi.org/10.1111/cen.12673)
26. Sezai A, Soma M, Nakata K, et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). *Journal of Cardiology*. 2015;66(4):298-303. doi:[10.1016/j.jjcc.2014.12.017](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2014.12.017)
27. Yamamoto T, Hidaka Y, Inaba M, et al. Effects of febuxostat on serum urate level in Japanese hyperuricemia patients. *Modern Rheumatology*. 2015;25(5):779-783. doi:[10.3109/14397595.2015.1016257](https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1016257)
28. Xu S, Liu X, Ming J, et al. A phase 3, multicenter, randomized, allopurinol-controlled study assessing the safety and efficacy of oral febuxostat in Chinese gout patients with hyperuricemia. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2015;18(6):669-678. doi:[10.1111/1756-185X.12648](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12648)
29. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2015;19(6):1044-1053. doi:[10.1007/s10157-015-1095-1](https://doi.org/10.1007/s10157-015-1095-1)
30. Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;66(6):945-950.



doi:[10.1053/j.ajkd.2015.05.017](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.05.017)

31. Satirapoj B, Wirajit O, Burata A, Supasyndh O, Ruangkanhasetr P. Benefits of Allopurinol Treatment on Blood Pressure and Renal Function in Patients with Early Stage of Chronic Kidney Disease. 2015;98(12):8.
32. Yu K-H, Lai J-H, Hsu P-N, Chen D-Y, Chen C-J, Lin H-Y. Safety and efficacy of oral febuxostat for treatment of HLA-B*5801-negative gout: a randomized, open-label, multicentre, allopurinol-controlled study. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(4):304-311. doi:[10.3109/03009742.2015.1099729](https://doi.org/10.3109/03009742.2015.1099729)
33. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of Febuxostat on Renal Function in Gout Patients With Moderate-to-Severe Renal Impairment: FEBUXOSTAT IN PATIENTS WITH RENAL IMPAIRMENT. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(8):2035-2043. doi:[10.1002/art.39654](https://doi.org/10.1002/art.39654)
34. Hosoya T, Sasaki T, Hashimoto H, Sakamoto R, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese male hyperuricemic patients with or without gout: an exploratory, phase 2a, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(3):298-305. doi:[10.1111/jcpt.12392](https://doi.org/10.1111/jcpt.12392)
35. Hosoya T, Ogawa Y, Hashimoto H, Ohashi T, Sakamoto R. Comparison of topiroxostat and allopurinol in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a phase 3, multicentre, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2016;41(3):290-297. doi:[10.1111/jcpt.12391](https://doi.org/10.1111/jcpt.12391)
36. Jalal DI, Decker E, Perrenoud L, et al. Vascular Function and Uric Acid-Lowering in Stage 3 CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(3):943-952. doi:[10.1681/ASN.2016050521](https://doi.org/10.1681/ASN.2016050521)
37. Hosoya T, Sasaki T, Ohashi T. Clinical efficacy and safety of topiroxostat in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: a randomized, double-blinded, controlled phase 2b study. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(3):649-656. doi:[10.1007/s10067-016-3474-8](https://doi.org/10.1007/s10067-016-3474-8)



38. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1522-1528. doi:[10.1136/annrheumdis-2016-210872](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210872)
39. Sezai A, Obata K, Abe K, Kanno S, Sekino H. Cross-Over Trial of Febuxostat and Topiroxostat for Hyperuricemia With Cardiovascular Disease (TROFEO Trial). *Circ J.* 2017;81(11):1707-1712. doi:[10.1253/circj.CJ-17-0438](https://doi.org/10.1253/circj.CJ-17-0438)
40. Golmohammadi S, Almasi A, Manouchehri M, Omrani HR, Zandkarimi MR. Allopurinol Against Progression of Chronic Kidney Disease. 2017;11(4):8.
41. Dalbeth N, Saag KG, Palmer WE, et al. Effects of Febuxostat in Early Gout: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology.* 2017;69(12):2386-2395. doi:[10.1002/art.40233](https://doi.org/10.1002/art.40233)
42. Wada T, Hosoya T, Honda D, et al. Uric acid-lowering and renoprotective effects of topiroxostat, a selective xanthine oxidoreductase inhibitor, in patients with diabetic nephropathy and hyperuricemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study (UPWARD study). *Clinical and Experimental Nephrology.* 2018;22(4):860-870. doi:[10.1007/s10157-018-1530-1](https://doi.org/10.1007/s10157-018-1530-1)
43. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *New England Journal of Medicine.* 2018;378(13):1200-1210. doi:[10.1056/NEJMoa1710895](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710895)
44. Gunawardhana L, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Saag K. Efficacy and safety of febuxostat extended release and immediate release in patients with gout and moderate renal impairment: phase II placebo-controlled study. *Arthritis Research & Therapy.* 2018;20(1). doi:[10.1186/s13075-018-1593-0](https://doi.org/10.1186/s13075-018-1593-0)
45. Hosoya T, Ishikawa T, Ogawa Y, Sakamoto R, Ohashi T. Multicenter, Open-Label Study of Long-Term Topiroxostat (FYX-051) Administration in Japanese Hyperuricemic Patients with or Without



Gout. *Clinical Drug Investigation*. 2018;38(12):1135-1143. doi:[10.1007/s40261-018-0699-0](https://doi.org/10.1007/s40261-018-0699-0)

46. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(6):798-810. doi:[10.1053/j.ajkd.2018.06.028](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.028)
47. Saag KG, Becker MA, Whelton A, et al. Efficacy and Safety of Febuxostat Extended and Immediate Release in Patients With Gout and Renal Impairment: A Phase III Placebo-Controlled Study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(1):143-153. doi:[10.1002/art.40685](https://doi.org/10.1002/art.40685)
48. 金井紀仁、鈴木義人、系統的論文調査による回復期患者における尿酸生成抑制薬に関するフォーミュラリの構築、アプライド・セラピューティクス Vol. 10, pp 26-46, 2018
49. ルイス・S . グッドマン、グッドマン・ギルマン薬理書（下巻） 第11版 薬物治療の基礎と臨床、2007.
50. Grabowski BA, Khosravan R, Vernillet L, Mulford DJ. Metabolism and excretion of [14C] febuxostat, a novel nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase, in healthy male subjects. *J Clin Pharmacol*, 2011 ; 51 :189-201.
51. Grabowski B, Khosravan R, Wu JT, Vernillet L, Lademacher C. Effect of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase. *Br J Clin Pharmacol*, 2010 ; 70 : 57-64.
52. フェブキシostat 審査報告書
53. トピロキシostat 審査報告書
54. フェブキシostat 申請資料概要