

# がん化学療法に伴う高尿酸血症 フェブキソスタット錠「ニプロ」

## 投与ガイド

フェブキソスタット錠「ニプロ」の「効能・効果」は、

- 痛風、高尿酸血症
  - がん化学療法に伴う高尿酸血症
- です。

本ガイドでは、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」を目的とした使用に関する情報をまとめています。

ニプロ株式会社

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤  
高尿酸血症治療剤  
処方箋医薬品<sup>①</sup>

**フェブキソスタット錠10mg 「ニプロ」**

**フェブキソスタット錠20mg 「ニプロ」**

**フェブキソスタット錠40mg 「ニプロ」**

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者 [10.1 参照]

# フェブキソstatt錠「ニプロ」の効能・効果、用法・用量

フェブキソstatt錠「ニプロ」には2つの効能・効果があります。効能・効果に応じて、用法・用量が異なりますのでご留意ください。

	痛風、高尿酸血症	がん化学療法に伴う高尿酸血症
効能・効果	<p>4. 効能・効果 ○痛風、高尿酸血症</p> <p>5. 効能・効果に関する注意 5.1 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。</p>	<p>4. 効能・効果 ○がん化学療法に伴う高尿酸血症</p> <p>5. 効能・効果に関する注意 5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。</p> <p>5.3 本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。</p> <p>5.4 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</p>
用法・用量	<p>6. 用法・用量 通常、成人にはフェブキソstattとして1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に增量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。</p> <p>7. 用法・用量に関する注意 7.1 尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎(痛風発作)が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg1日1回、投与開始から6週間以降に40mg1日1回投与とするなど、徐々に增量すること。なお、增量後は経過を十分に観察すること。[8.4.17.1.1-17.1.3参照]</p> <p><b>Point</b> 血中尿酸値を目標値まで ゆっくり、しっかり下げる</p> <p>投与開始 6週間以降*</p> <p>維持用量 40mg/日 (適宜増減)</p> <p>最大用量 60mg/日</p> <p>開始用量 10mg/日</p> <p>投与開始 2週間以降</p> <p>※血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に增量してください。</p>	<p>6. 用法・用量 通常、成人にはフェブキソstattとして60mgを1日1回経口投与する。</p> <p>7. 用法・用量に関する注意 7.2 本剤は、がん化学療法開始1~2日前から投与を開始すること。 7.3 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。</p> <p>がん化学療法開始</p> <p>がん化学療法開始 1~2日前から 投与開始</p> <p>2日前 1日前 1日目 2日目 3日目 4日目 5日目 6日目以降</p> <p>1日1回 60mg 1日1回 60mg 1日1回 60mg 1日1回 60mg 1日1回 60mg 1日1回 60mg 1日1回 60mg</p> <p>患者の状態に応じて投与期間を適宜延長</p>

# フェブキソスタット錠「ニプロ」の投与の流れとポイント

## 投与前にご注意いただきたい事項

### 4. 効能・効果(抜粋)

がん化学療法に伴う高尿酸血症

### 5. 効能・効果に関する注意(抜粋)

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。

5.3 本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。

5.4 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

\* 最新の治療指針(「腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版」(日本臨床腫瘍学会編))等を参考にしてください。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

### 2. 禁忌、9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)、

#### 10.1 併用禁忌、10.2 併用注意

2. 禁忌	2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者
	2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者[10.1 参照]
9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)	9.2.1 重度の腎機能障害患者 9.3 肝機能障害患者
10.1 併用禁忌	メルカプトプリン水和物(ロイケリン)[2.2 参照] アザチオプリン(イムラン、アザニン)[2.2 参照]
10.2 併用注意	ビダラビン(ビダラビンの副作用増強の可能性) ジダノシン(ジダノシンの血中濃度上昇の可能性)

詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

## 用法・用量

### 6. 用法・用量(抜粋)

通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。

### 7. 用法・用量に関する注意(抜粋)

7.2 本剤は、がん化学療法開始1~2日前から投与を開始すること。

7.3 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。



## 投与中にご注意いただきたい事項

### ● 肝機能障害、過敏症、甲状腺関連所見

十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置や検査を行ってください。

### ● 併用薬

メルカプトプリン水和物、アザチオプリンを併用しないでください。  
ビダラビン、ジダノシンは併用に注意してください。

### ● フェブキソスタット錠「ニプロ」

#### 投与中に痛風関節炎が発現した場合

用量を変更せず投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用してください。

### ● 心血管疾患

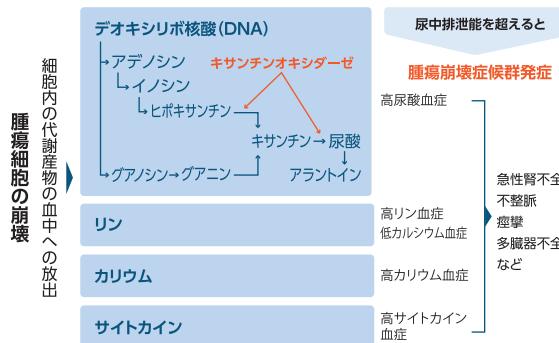
心血管疾患の増悪や新たな発現に注意してください。

# 腫瘍崩壊症候群(TLS)とは

## 腫瘍崩壊症候群(tumor lysis syndrome: TLS)とは

- 腫瘍細胞の急速な崩壊により、細胞内の代謝産物である核酸、蛋白、リン、カリウムなどが血中へ大量に放出されることによって引き起こされる代謝異常の総称。
- 尿中排泄能を超えた大量の代謝産物が急激に血中へ放出されることになり、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症・低カルシウム血症、高サイトカイン血症となって、急性腎不全、不整脈、痙攣、多臓器不全などの病態が引き起こされる。

### ■ TLSの病態



Howard SC, et al. : N Engl J Med. 2011;364(19):1844-1854より作図

## TLSの予防的重要性

- Clinical TLSを併発すると厳重な管理と集中的な治療が必要となり、本来のがん治療継続が困難となる事態も予測されるため、その発症予防が重要である。
- TLSのリスク評価は、Laboratory TLSの有無(P.6)、疾患によるTLSリスク分類(P.9~11)、腎機能によるTLSリスク調整(P.8)の3ステップで実施され、決定されたリスク(低、中間、高)に応じた予防処置(P.12~14)を考慮する。

### 5. 効能・効果に関する注意(抜粋)

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。

# TLSの診断規準と頻度

## TLSの診断規準(定義)

- TLSは、
- 臨床検査値異常に基づき診断される Laboratory TLS (LTLS)
  - LTLSに臨床症状を加味して診断される Clinical TLS (CTLS)に分類される。

### ■ TLS診断規準 (2010, TLS panel consensus)

LTLS	CTLS
下記の臨床検査値異常のうち2個以上が化学療法開始3日前から開始7日後までに認められる	LTLSに加えて下記のいずれかの臨床症状を伴う
高尿酸血症： 基準値上限を超える	腎機能： 血清クレアチニン $\geq 1.5 \times$ 基準値上限
高カリウム血症： 基準値上限を超える	不整脈、突然死
高リン血症： 基準値上限を超える	痙攣

Cairo MS, et al. : Br J Haematol. 2010;149(4):578-586より作表

## TLSの出現が認められる疾患

- 造血器腫瘍(悪性リンパ腫、急性白血病など)
- 固形腫瘍(腫瘍量が多い、あるいは化学療法や放射線療法に対する感受性が高い場合)

参考>腫瘍崩壊症候群を生じ得る腫瘍の種類と頻度の報告

がん、腫瘍の種類	頻度
急性骨髓性白血病(AML)	3.4~17%
急性リンパ性白血病(ALL)	4.4~26.4% (小児では63%)
慢性リンパ性白血病(CLL)	0.42%
悪性リンパ腫	低リスク疾患から高リスク疾患まで様々
多発性骨髓腫	0~3.9%、平均1.4%
固形がん	1~5%、平均3.6%

重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群 (厚生労働省編)、(平成30年6月改訂): 11.

### 5. 効能・効果に関する注意(抜粋)

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

5.3 本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。

5.4 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

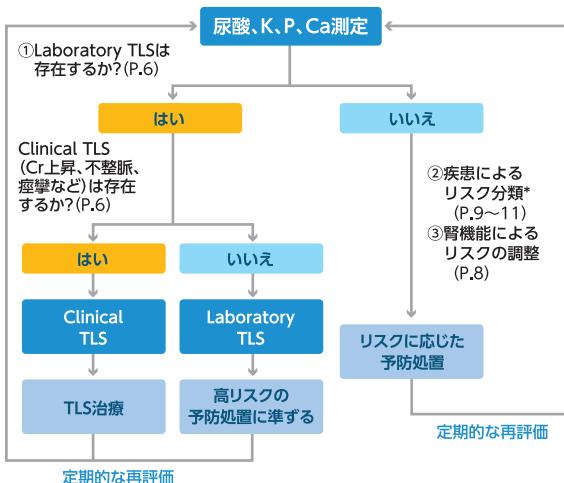
# TLSリスク評価の流れ

## TLSリスク評価

TLSのリスク評価は、

- ① Laboratory TLSの有無 (P.6)
  - ② 疾患によるTLSリスク分類\* (P.9~11)
  - ③ 腎機能によるTLSリスク調整 (P.8)
- の3つのステップで実施される。

### ■ TLSリスク評価の手順



腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版(日本臨床腫瘍学会編),金原出版, 2021: 9-10.

\*疾患によるTLSリスク分類：予想されるTLS発症率

- 低リスク疾患：TLS発症率が1%未満
- 中間リスク疾患：TLS発症率が1～5%未満
- 高リスク疾患：TLS発症率が5%以上

### 5. 効能・効果に関する注意(抜粋)

（がん化学療法に伴う高尿酸血症）

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。

## 腎機能、腎浸潤によるTLSリスク調整

## TLSリスク調整

TLSリスク評価では、疾患によるリスク分類(P.9~11)の後、腎機能の状態に応じてリスク調整を実施する。

- 白血病(P.10)、悪性リンパ腫(P.11)：腎機能によるTLSリスク調整を実施し、最終的にリスクを決定する。
- 固形腫瘍(P.9)、多発性骨髓腫(P.9)：腎機能によるTLSリスク調整は実施しない。

### ■ 腎機能、腎浸潤によるTLSリスク調整

#### <低リスク疾患>

腎機能障害*あり 腫瘍の腎浸潤あり	中間リスク
腎機能正常	低リスク

#### <中間リスク疾患>

腎機能障害*あり 腫瘍の腎浸潤あり	高リスク
腎機能正常	尿酸値>正常 リン値>正常 カリウム値>正常
	尿酸値:正常 リン値:正常 カリウム値:正常

\*腎機能障害:クレアチニン>基準値

Cairo MS, et al. : Br J Haematol. 2010;149(4):578-586より作表

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

#### 9.2 腎機能障害患者

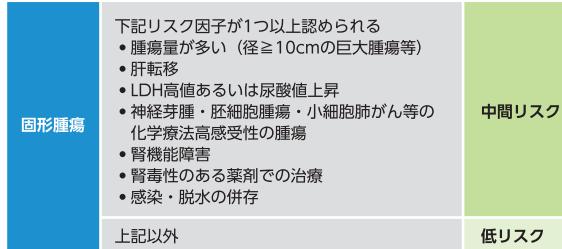
##### 9.2.1 重度の腎機能障害患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。  
[16.6.1参照]

## 疾患によるTLSリスク分類 **固形腫瘍**

**固形腫瘍** →低リスク、または中間リスク

#### ■ 固形腫瘍におけるTLSリスク分類

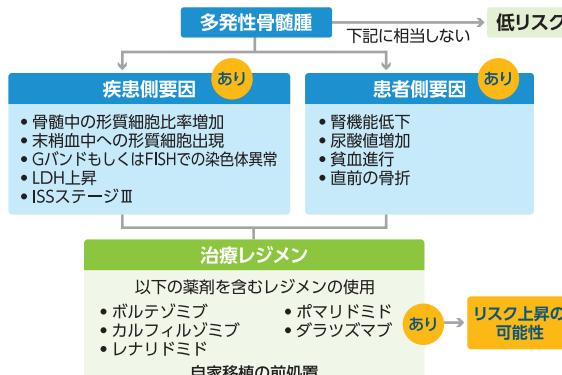


Cairo MS,et al. : Br J Haematol. 2010;149(4):578-586より作表  
※腎機能によるTISリスク調整は実施しない

## 疾患によるTLSリスク分類 多発性骨髓腫

**多発性骨髓腫** →低リスク、ときにリスク上昇

## ■ 多発性骨髓腫におけるTLSリスク評価

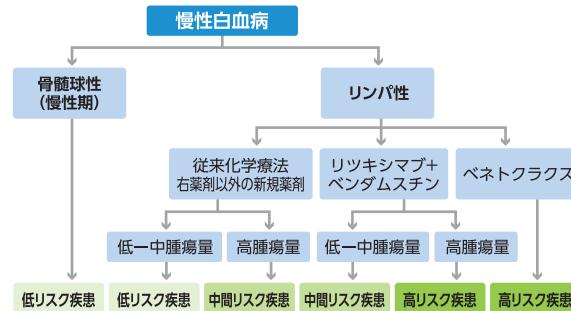


腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版(日本臨床腫瘍学会編), 金原出版, 2021: 18  
※緊急時にドロドリソフ酸調整は実施しない

# 疾患によるTLSリスク分類 慢性白血病

**慢性白血病** →低リスク疾患、中間リスク疾患、または高リスク疾患、病気のタイプや使用薬剤により異なります。

## ■ 慢性白血病におけるTLSリスク分類



<sup>※</sup>腎機能によるTLSリスク調整を実施し、最終的にリスクを決定する(P.8)。

## 疾患によるTLSリスク分類 **急性白血病**

**急性白血病** →低リスク疾患、中間リスク疾患、または高リスク疾患  
病気のタイプや条件により異なります。

#### ■ 急性白血病におけるTLSリスク分類

急性白血病	白血球数	LDH<基準値の2倍	低リスク疾患
		LDH≥基準値の2倍	中間リスク疾患
急性骨髄性白血病	白血球数 ≥25,000/ $\mu$ L <100,000/ $\mu$ L		
	白血球数 ≥100,000/ $\mu$ L		高リスク疾患
急性リンパ性白血病	白血球数 <100,000/ $\mu$ L		中間リスク疾患
	白血球数 ≥100,000/ $\mu$ L		高リスク疾患
バーキット白血病		高リスク疾患	

Cairo MS, et al. : Br J Haematol. 2010;149(4):578-586より作表  
 ※腎機能によるTLSIifik調整を実施し、最終的にifikを決定する(P-8)

# 疾患によるTLSリスク分類 悪性リンパ腫

**悪性リンパ腫** →低リスク疾患、中間リスク疾患、または高リスク疾患  
病気のタイプや条件により異なります。

## ■ 悪性リンパ腫(成人)のTLSリスク分類

ホジキンリンパ腫	LDH ≤基準値上限	低リスク 疾患
小リンパ球性リンパ腫		
濾胞性リンパ腫		
MALTリンパ腫		
マントル細胞リンパ腫		
皮膚T細胞リンパ腫		
未分化大細胞リンパ腫		
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	LDH >基準値上限	中間リスク 疾患
未梢性T細胞リンパ腫		
成人T細胞リンパ腫		
形質転換濾胞性リンパ腫		
マントル細胞リンパ腫 (blastic variant)		高リスク 疾患
バーキットリンパ腫	限定期*2	中間リスク 疾患
リンパ芽球性リンパ腫		
		高リスク 疾患
	進行期*3	

\* 1 bulky病変：腫瘍径>10cm

\* 2 限定期：臨床病期Ⅰ、Ⅱ期

\* 3 進行期：臨床病期Ⅲ、Ⅳ期

Cairo MS,et al.: Br J Haematol. 2010;149(4):578-586より作表  
※腎機能によるTLSリスク調整を実施し、最終的にリスクを決定する(P.8)。

# TLS予防処置 低リスクの場合

① TLSおよびその合併症発症について治療開始後、

最終の化学療法薬投与24時間後まで1日1回モニタリング

- ・血清検査項目：尿酸、リン、カリウム、クレアチニン、

カルシウム、LDH

- ・水分In/Out量

② 通常量の補液

③ 高尿酸血症に対する予防投与は不要

- ・ただし、尿酸値上昇傾向がある場合、巨大腫瘍、かつ/または進行病期、かつ/または増殖の強い腫瘍の場合にはフェブキソスタット、アロプリノールの投与が推奨される。

腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版(日本臨床腫瘍学会編), 金原出版, 2021: 39.

※承認外の内容が一部に含まれます。掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

5. 効能・効果に関連する注意（抜粋）

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。

# 中間リスクの場合

① TLSおよびその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで8~12時間毎にモニタリング

- ・血清検査項目：尿酸、リン、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH
- ・水分In/Out量

②大量補液

(2,500~3,000mL/m<sup>2</sup>/日、(体重≤10kg:200mL/kg/日))

③ フェブキソスタットの投与(1日1回60mg)あるいはアロプリノールの投与(300mg/m<sup>2</sup>/日(10mg/kg/日)分3内服)

・化学療法の1~2日前から開始し、臨床症状及び血中尿酸値を確認しながら、化学療法開始5日目まで投与する。なお、患者の状態に応じ投与期間を延長、終了後3~7日目まで継続することも考慮する。

④ラスブリカーゼ投与

・コンセンサスはないが、フェブキソスタット、アロプリノールによる予防にも関わらず尿酸値が持続的に上昇する場合、診断時すでに高尿酸血症が認められる場合にはラスブリカーゼ投与を考慮する。

⑤アルカリ化は不要

・代謝性アシドーシスがある場合は、炭酸水素ナトリウム投与を考慮する。

腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版(日本臨床腫瘍学会編), 金原出版, 2021: 39-40. 一部改変

※承認外の内容が一部に含まれます。掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

5. 効能・効果に関連する注意(抜粋)

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。

6. 用法・用量(抜粋)

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意(抜粋)

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

7.2 本剤は、がん化学療法開始1~2日前から投与を開始すること。

7.3 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

# 高リスクの場合

①集中治療室(ICU)もしくはそれに準じた環境での治療が望ましい。

② TLSおよびその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで頻回に(4~6時間毎)モニタリング

- ・血清検査項目：尿酸、リン、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH

・水分In/Out量

・心電図モニタリングも行う。

治療開始後2日間にTLSが発症しない場合は、ほぼTLSは回避できていると考えられる。

③大量補液

(2,500~3,000mL/m<sup>2</sup>/日、(体重≤10kg:200mL/kg/日))

④ラスブリカーゼ(0.1~0.2mg/kg/回)を投与、臨床的に必要であれば繰り返す(承認用法および用量は、0.2mg/kgを1日1回、最大7日間)。

・グルコース-6-リン酸脱水素酶(G6PD)欠損症患者に対しラスブリカーゼは禁忌である。その際はフェブキソスタットあるいはアロプリノールを投与する。

・高リスク群における高尿酸血症の管理は、減弱した化学療法など急激な腫瘍崩壊が起こらないような治療を計画している場合、尿酸生成阻害薬による管理で十分行える場合もあり、治療計画と総合して使用する薬剤を選択することも可能である。

⑤アルカリ化は不要

・代謝性アシドーシスがある場合は、炭酸水素ナトリウム投与を考慮する。

⑥高カリウム血症かつ/または高リン血症に対する管理を各施設基準またはTLSの治療法に基づいて施行する。

⑦腫瘍量軽減のための治療の考慮

⑧Hyperleukocytosis(白血球增多症)を認める場合には、Leukocytapheresis/Exchange transfusionを考慮

腫瘍崩壊症候群(TLS)診療ガイドライン 第2版(日本臨床腫瘍学会編), 金原出版, 2021: 40. 一部改変

※承認外の内容が一部に含まれます。掲載されている薬剤の使用にあたっては各薬剤の電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

5. 効能・効果に関連する注意(抜粋)

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。