

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤 ー高尿酸血症治療剤ー 薬価基準収載

トピロリック錠 20mg
40mg
60mg

TOPILORIC® 20・40・60 (トピロキソスタット錠)

● 処方箋医薬品:注意ー医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（素錠）
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	トピロリック錠 20mg：1 錠中トピロキソスタット 20mg を含有 トピロリック錠 40mg：1 錠中トピロキソスタット 40mg を含有 トピロリック錠 60mg：1 錠中トピロキソスタット 60mg を含有
一般名	和名：トピロキソスタット (JAN) 洋名：Topiroxostat (JAN, r-INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013 年 6 月 28 日 薬価基準収載年月日：2013 年 8 月 27 日 販売開始年月日：2013 年 9 月 4 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社富士薬品
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター 電話 048-644-3247 FAX 048-644-2241 受付時間 9:00~17:30（土・日・祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fujiyakuhin.co.jp/medicine/

本 IF は 2022 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	8
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 薬理作用	32

VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	37
2. 薬物速度論的パラメータ	40
3. 母集団（ポピュレーション）解析	40
4. 吸収	40
5. 分布	41
6. 代謝	42
7. 排泄	44
8. トランスポーターに関する情報	45
9. 透析等による除去率	45
10. 特定の背景を有する患者	45
11. その他	46
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 警告内容とその理由	47
2. 禁忌内容とその理由	47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	47
5. 重要な基本的注意とその理由	47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47
7. 相互作用	49
8. 副作用	50
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	56
10. 過量投与	56
11. 適用上の注意	56
12. その他の注意	56
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	58
2. 毒性試験	58
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	63
2. 有効期間	63
3. 包装状態での貯法	63
4. 取扱い上の注意	63
5. 患者向け資材	63
6. 同一成分・同効薬	63
7. 国際誕生年月日	63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	63
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	63
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	63
11. 再審査期間	64
12. 投薬期間制限に関する情報	64
13. 各種コード	64

14. 保険給付上の注意	64
XI. 文献	
1. 引用文献	65
2. その他の参考文献	67
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	67
2. 海外における臨床支援情報	67
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	68
2. その他の関連資料	68

略語表

略語	略語内容
ALP、Al-P	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase : アラニン・アミノトランスフェラーゼ
APA	Action potential amplitude : 活動電位振幅
APD ₅₀	Atrial action potential duration at 50% repolarization : 50%再分極持続時間
APD ₉₀	Atrial action potential duration at 90% repolarization : 90%再分極持続時間
AST	Aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	薬物投与開始時から t 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	薬物投与開始時から無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein
BMI	Body mass index : 体格指数[kg/m ²]
Cin	Inulin clearance : イヌリンクリアランス
CK	Creatine kinase : クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic kidney disease : 慢性腎臓病
C _{max}	Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450 : チトクロム P450
ED ₅₀	Half maximal effective dose : 50%有効用量
eGFR	Estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過量[mL/min/1.73m ²]
GABA	γ-Amino butyric acid : γ-アミノ酪酸
γ-GTP	γ-Glutamyl transferase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c : ヘモグロビン A1c
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293 : ヒト胎児腎細胞
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
hERG	Human ether-a-go-go related gene
HPLC	High performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use : 医薬品規制調和国際会議
IUPAC	International union of pure and applied chemistry : 国際純正・応用化学連合
JDS	Japan diabetes society : 一般社団法人 日本糖尿病学会
Ki	Inhibition constant : 阻害定数
LDH	Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LOCF	Last observation carried forward : 欠測した最終観察値を直前の値で補完する方法
MDR1	Multidrug resistance 1 (P 糖蛋白質)
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japan : ICH 国際医薬用語集日本語版
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(reduced form) : ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸還元型

OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PD	Pharmacodynamics : 薬力学
PK	Pharmacokinetics : 薬物動態
PRPP	5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphate : 5-ホスホリボシルピロリン酸
PRPPase	5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphatase : 5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ
PT	Preferred term : 基本語
PTP	Press through package
QT	心室の興奮開始 (Q波) から終了 (T波) までの電氣的収縮時間
QTc	QT interval corrected : 補正 QT 間隔
RH	Relative humidity : 相対湿度
RMP	Resting membrane potential : 静止膜電位
RNA	Ribonucleic acid : リボ核酸
SD	Sprague-Dawley (ラット)
SOC	System organ class : 器官別大分類
$T_{1/2}$	Elimination half-life : 消失半減期
T_{max}	Time to C_{max} : 最高血中濃度到達時間
UGT	UDP glucuronosyltransferase : ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素
V_{max}	Maximum reaction velocity : 最大立ち上がり速度
XOR	Xanthine oxidoreductase : キサンチン酸化還元酵素

I. 概要に関する項目

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高尿酸血症（無症候性高尿酸血症も含む）は、体組織への尿酸塩沈着に基づく諸症状（痛風関節炎や痛風結節）の発症原因であることが広く知られている。また、近年では腎障害や高血圧との関連性が指摘されている他、脳卒中、心血管系疾患といった種々の疾患、尿路結石等との関連も報告され、治療の重要性が高まってきている。

高尿酸血症に使用される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なかった。そこで、血清尿酸値を治療目標値（6.0mg/dL 以下）まで低下させ、かつこれまで薬剤選択の幅が十分でなかった患者層にも新たな選択肢を提供すべく開発に着手した。

トピロリック®錠（一般名：トピロキソスタット）は、キサンチン酸化還元酵素を選択的かつ可逆的に阻害し、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として、株式会社富士薬品において創製された。

トピロリック®錠の臨床試験は 2004 年より開始し、第 I 相試験から後期第 II 相試験までは株式会社富士薬品が、第 III 相試験からは株式会社三和化学研究所と株式会社富士薬品が共同で実施した。その結果、本剤を投与した 826 例の痛風を含む高尿酸血症患者に対する有効性及び安全性が確認され、2013 年 6 月に「痛風、高尿酸血症」の効能又は効果として製造販売承認を取得した。

2022 年 9 月、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 維持用量 120mg 投与により血清尿酸値を 38%低下させた。（「V. 5. (3)2) 第 II 相 (II a) 試験 (12 週間)」の項参照）
- (2) 血漿中尿酸値を 24 時間安定してコントロールした。（「V. 5. (2)2) 反復投与」の項参照）
- (3) 他のプリン・ピリミジン代謝酵素には阻害作用を示さず、キサンチン酸化還元酵素 (XOR) を選択的に阻害する。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (4) 軽度～中等度腎機能障害患者に、通常用量* 投与にて血清尿酸値低下が確認された。（「V. 5. (5) 2) 第 III 相試験」の項参照）

* 維持量 120mg/日、最大 160mg/日

- (5) 重大な副作用として、肝機能障害、多形紅斑があらわれることがある。

また、主な副作用としては、ALT 増加、AST 増加、痛風関節炎、 β -N アセチル D グルコサミンダーゼ増加、 α_1 ミクログロブリン増加等が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名：トピロリック®錠 20mg

トピロリック®錠 40mg

トピロリック®錠 60mg

(2)洋名：TOPILORIC® Tablets 20mg

TOPILORIC® Tablets 40mg

TOPILORIC® Tablets 60mg

(3)名称の由来：Topiroxostat, Lower Uric Acid

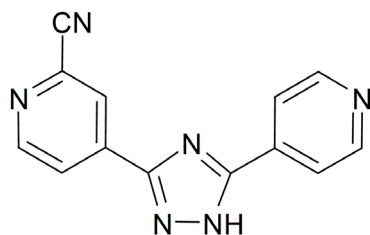
2. 一般名

(1)和名(命名法)：トピロキソスタット (JAN)

(2)洋名(命名法)：Topiroxostat (JAN, r-INN)

(3)ステム (stem)：-stat 酵素阻害剤

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₈N₆

分子量：248.24

5. 化学名(命名法)又は本質

4-[5-(Pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

FYX-051

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	「日局」による溶解性の表現
N,N-ジメチルホルムアミド	49± 0.6mL	やや溶けにくい
0.1mol/L塩酸試液	446± 9.9mL	溶けにくい
メタノール	1767±18.2mL	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	2069±19.0mL	極めて溶けにくい
水	137775±5720.9mL	ほとんど溶けない

(平均値±標準偏差、n=3)

2) 水溶液に対する溶解性 (20±5℃)

溶媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	「日局」による溶解性の表現
溶出試験第1液 (pH1.2)	237± 12.0mL	溶けにくい
Britton-Robinson緩衝液 (pH2.0)	1917± 26.6mL	極めて溶けにくい
Britton-Robinson緩衝液 (pH3.0)	17987±195.6mL	ほとんど溶けない
Britton-Robinson緩衝液 (pH4.0)	87077±3920.1mL	ほとんど溶けない
Britton-Robinson緩衝液 (pH5.0)	150090±13475.9mL	ほとんど溶けない
Britton-Robinson緩衝液 (pH6.0)	141710±6602.5mL	ほとんど溶けない
溶出試験第2液 (pH6.8)	60986±991.8mL	ほとんど溶けない
Britton-Robinson緩衝液 (pH7.0)	52917±735.9mL	ほとんど溶けない
Britton-Robinson緩衝液 (pH8.0)	7971±198.0mL	極めて溶けにくい
Britton-Robinson緩衝液 (pH9.0)	1011± 29.1mL	極めて溶けにくい

(平均値±標準偏差、n=3)

(3) 吸湿性

トピロキソスタットを 25℃で 53～97%RH に調湿した容器中に 14 日間放置し、吸湿性について試験した結果、臨界相対湿度は 25℃で 85%RH 付近であった。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 329°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁：3.88（ピリジル基）、pKa₂：6.97（トリアゾリル基）

(6) 分配係数

トピロキソスタットの 1-オクタノールと各種 pH 緩衝液（Britton-Robinson 緩衝液）間の分配係数（LogP）をフラスコ振とう法により求めた。

トピロキソスタットの分配係数（LogP）

溶媒	LogP
水	1.78±0.095
Britton-Robinson緩衝液（pH2.0）	0.18±0.046
Britton-Robinson緩衝液（pH3.0）	1.15±0.017
Britton-Robinson緩衝液（pH4.0）	1.74±0.102
Britton-Robinson緩衝液（pH5.0）	1.86±0.080
Britton-Robinson緩衝液（pH6.0）	1.79±0.044
Britton-Robinson緩衝液（pH7.0）	1.41±0.015
Britton-Robinson緩衝液（pH8.0）	0.74±0.015
Britton-Robinson緩衝液（pH9.0）	0.11±0.040

（平均値±標準偏差、n=3）

(7) その他の主な示性値

0.1mol/L 塩酸試液溶液（1→125000）及びメタノール溶液（1→125000）における紫外可視吸収スペクトルの極大波長（λ_{max}）、比吸光度（E_{1%^{1cm}}）及びモル吸光係数（ε）を以下に示す。

	0.1mol/L塩酸試液	メタノール
λ _{max} (nm)	279.2±0.12	273.5±0.12
E _{1%^{1cm}}	910.9±2.66	783.2±5.53
ε	22611±65.8	19442±136.8

（平均値±標準偏差、n=3）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	36カ月	ポリエチレン袋＋アルミ袋	規格内
加速試験		40℃、75%RH	6カ月	ポリエチレン袋＋アルミ袋	規格内
苛酷試験	温度	60℃	3カ月	ガラスシャーレ (開放)	規格内
	湿度	40℃、75%RH	3カ月	ガラスシャーレ (開放)	吸湿・結晶形の変化が認められた
	光	25℃、D65光源、 2000lx (総照射量120万lx・h)	/	ガラスシャーレ (開放：曝光)	規格内
				ガラスシャーレ (アルミ箔：遮光)	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量

参考として粉末 X 線回折

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法

定量法：電位差滴定法（非水滴定法）

IV. 製剤に関する項目

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形




(1) 剤形の区別

素錠




(2) 製剤の外観及び性状

1) 外観：




トピロリック錠 20mg

	表	裏	側面
外形			
直径 約 6mm、厚さ 約 2.4mm、重量 約 70mg			

トピロリック錠 40mg

	表	裏	側面
外形			
直径 約 7mm、厚さ 約 3.2mm、重量 約 140mg			

トピロリック錠 60mg

	表	裏	側面
外形			
直径 約 8mm、厚さ 約 3.7mm、重量 約 210mg			

2) 性状：

トピロリック錠 20mg は、白色～淡黄白色の素錠である。

トピロリック錠 40mg は、片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠である。

トピロリック錠 60mg は、片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠である。

(3) 識別コード

トピロリック錠 20mg：FY311（表示部位：PTP 包装、錠剤）

トピロリック錠 40mg：FY312（表示部位：PTP 包装、錠剤）

トピロリック錠 60mg：FY313（表示部位：PTP 包装、錠剤）

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

1) 有効成分の含量

トピロリック錠 20mg : 1錠中トピロキシスタット 20mg を含有

トピロリック錠 40mg : 1錠中トピロキシスタット 40mg を含有

トピロリック錠 60mg : 1錠中トピロキシスタット 60mg を含有

2) 添加剤

乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬の加水分解物及び合成中間体などの類縁物質が混入する可能性がある。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	48カ月	PTP包装	規格内
				バラ包装（プラスチック容器）	規格内
加速試験		40℃、75%RH	6カ月	PTP包装	規格内
				バラ包装（プラスチック容器）	規格内
苛酷試験	温度	60℃	3カ月	ガラスシャーレ（開放）	規格内
	湿度	40℃、75%RH	3カ月	ガラスシャーレ（開放）	規格内
	光	25℃、D65光源、2000lx（総照射量120万lx・h）	/	ガラスシャーレ（開放：曝光）	規格内
				ガラスシャーレ（アルミ箔：遮光）	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

参考として純度試験、質量変化*、硬度*（※：苛酷試験のみ実施）

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
無包装安定性試験	温度	40±2℃	3カ月	瓶（遮光・気密容器）	規格内
	湿度	25±2℃、75±5%RH	3カ月	ガラスシャーレ（遮光・開放）	30%以上の硬度の低下が認められたが規格内であった。
	光	D65光源、2000lx（曝光量120万lx・h）	25日	瓶（気密容器）	規格内

測定項目：性状、溶出性、定量、硬度

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

「日局」溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

トピロリック錠 20mg : 100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50)

トピロリック錠 40mg : 100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50、バラ)

トピロリック錠 60mg : 100錠 (PTP10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<PTP包装>

PTP : ポリプロピレン、アルミニウム

バンディング : ポリプロピレン

個装箱 : 紙

<バラ包装>

キャップ : ポリプロピレン

ボトル : ポリエチレン

詰め物 : ポリエチレン

パッキン : ポリエチレン

個装箱 : 紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

痛風、高尿酸血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン¹⁾を参考に薬物治療が必要とされる患者を適切に選択するために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。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増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

初期投与の用量を1段階、期間を2週間として維持期用量に移行した第Ⅱ相(Ⅱa)試験²⁻⁴⁾では、トピロキソスタット80mg/日群以上の用量では、痛風関節炎の発現率はプラセボ群より高く、160mg/日群では20.0% (5/25例)に達した。

初期投与の用量を2段階、期間を6週間(2週間+4週間)に変更して維持期用量に移行した第Ⅱ相(Ⅱb)試験^{5,6)}及び第Ⅲ相試験⁷⁻¹⁰⁾を集計した発現率は、トピロキソスタット120mg/日群及び160mg/日群において、それぞれ10.1% (14/139例)、10.8% (11/102例)であった。

以上の結果より、痛風関節炎の発現リスクを低減させるためには、トピロキソスタットにおいても高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン¹⁾で提唱されている漸増法を用いることが適切と考え、設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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1回20mgを1日2回から開始し、投与開始から2週間以降に1回40mgを1日2回、投与開始から6週間以降に1回60mgを1日2回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。[8.1、17.1.1、17.1.2、17.1.4参照]

V. 治療に関する項目

(解説)

急激な血清尿酸値の低下は、痛風関節炎を発症させることが知られている。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン¹⁾では、痛風関節炎を誘発させないために、尿酸降下薬は最小量から開始し、1~2カ月ごとに漸増することが推奨されている。また、血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することが望ましいとされている。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧 (評価資料)

	試験名	試験目的	対象	投与期間
生物 薬剤学	最終製剤を用いた臨床薬理試験 ¹¹⁾	食事の影響	健康成人男子 12 例	単回
薬物 動態 (PK)	単回投与による臨床薬理試験 (第I相試験) ¹²⁾	安全性、PK、PD、食事の影響 の検討	健康成人男子 45 例	単回
	7日間反復投与による臨床薬理試験 (第I相試験) ¹³⁾	安全性、PK、PD の検討	健康成人男子 26 例	7 日間
	腎機能低下被験者を対象とした臨床 薬理試験 ¹⁴⁾	腎機能低下者の安全性、PK、 PD の検討	腎機能低下被験者 及び健康成人 18 例	単回
	高齢者を対象とした臨床薬理試験 ¹⁵⁾	高齢者の安全性、PK、PD の検 討	高齢者及び健康成 人 12 例	単回
	高齢者女性を対象とした臨床薬理 試験 ¹⁶⁾	高齢者女性の安全性、PK、PD の検討	高齢者女性 6 例	単回
	ワルファリンとの薬物相互作用試験 ¹⁷⁾	ワルファリン併用時の安全 性、PK、PD の検討	健康成人 12 例	11 日間
薬力学 (PD)	QT/QTc 評価試験 ^{18, 19)}	QT/QTc 間隔への影響	健康成人 48 例	単回
有効性	痛風を含む高尿酸血症を対象とした 探索的試験 (第II相 (IIa) 試験) ^{2, 3)}	有効性、安全性の探索的検討	痛風を含む高尿酸 血症患者 186 例	8 週間
	痛風を含む高尿酸血症を対象とした 探索的試験 2 (第II相 (IIa) 試験) ⁴⁾	有効性、安全性の探索的検討	痛風を含む高尿酸 血症患者 74 例	12 週間
	用量反応性比較検証試験 (第II相 (IIb) 試験) ^{5, 6)}	有効性、安全性の検証	痛風を含む高尿酸 血症患者 157 例	16 週間
	アロプリノールとの二重盲検群間 比較試験 (第III相試験) ^{7, 8)}	有効性、安全性の検証	痛風を含む高尿酸 血症患者 206 例	16 週間
	6カ月投与試験 (第III相試験) ²⁰⁾	長期、有効性、安全性の検証	痛風を含む高尿酸 血症患者 240 例	30 週間
	長期試験 (58 週間) (第III相試験) ^{21, 22)}	長期、有効性、安全性の検証	痛風を含む高尿酸 血症患者 121 例	58 週間
	プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (第III相試験) ^{9, 10)}	中等度腎機能障害患者にお ける有効性、安全性の検証	中等度腎機能障害 を伴う痛風を含む 高尿酸血症患者 123 例	22 週間

国内臨床試験一覧 (参考資料)

	試験名	試験目的	対象	投与期間
薬物 動態 (PK)	高齢男女比較解析	高齢男女の PK・PD 比較解析	—	—

V. 治療に関する項目

海外臨床試験一覧（参考資料）

試験名		試験目的	対象	投与期間
薬物 動態 (PK)	単回投与（欧州）	安全性、PK、PD、食事の影響 の検討	健康成人男子 24 例	単回
	反復投与（欧州）	安全性、PK、PD の検討	健康成人男子 33 例	13 日間
	マスバランス ²³⁾ （欧州）	PK、代謝物、安全性の検討	健康成人男子 6 例	単回

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与¹²⁾

健康成人男子 30 例にトピロキシスタット 20、40、80、120、180mg を絶食下で単回経口投与したとき、副作用は、120mg 群で 1 例 2 件（下痢及び悪心）が、180mg 群で 2 例 2 件（下痢及び悪心）が認められたが、いずれも重症度は軽度であり、忍容性は良好であった。

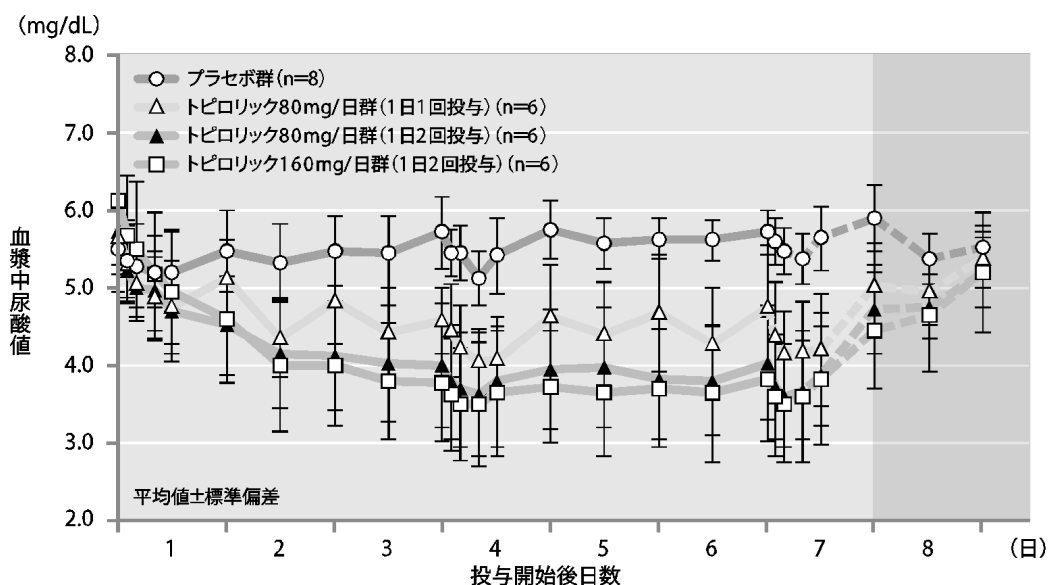
注）本剤の承認された最大投与量は、トピロキシスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

1 2) (株) 富士薬品 社内資料（健康成人における単回投与試験）

2) 反復投与¹³⁾

健康成人男子 26 例（トピロキシスタット群各 6 例、プラセボ群 8 例）にトピロキシスタット 80mg を 1 日 1 回（朝）、1 回 40mg 又は 1 回 80mg を 1 日 2 回（朝夕）、プラセボをそれぞれ摂食下で 7 日間反復経口投与したとき、いずれの投与群においても血漿中尿酸濃度の低下がみられ、投与 3～4 日後には安定した推移を示した。80mg/日群において 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の比較を行ったところ、1 日 2 回投与でより強い血漿中尿酸濃度低下作用が認められ、かつ日内変動が小さいことが示唆された。

副作用は、80mg/日群（1 日 1 回投与）及び 160mg/日群（80mg を 1 日 2 回投与）で 2 例 5 件認められた。その内訳は、80mg/日群（1 日 1 回投与）で 1 例 2 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）、160mg/日群（80mg を 1 日 2 回投与）で 1 例 3 件（熱感、尿中 β_2 ミクログロブリン増加及び β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加）であった。重症度はいずれも軽度であり、忍容性は良好であった。



血漿中尿酸値の推移（7 日間反復投与）

V. 治療に関する項目

注) 本剤の承認された用法及び用量は、通常、成人にはトピロキソスタットとして 1 回 20mg より開始し、1 日 2 回朝夕に経口投与する。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増量する。維持量は通常 1 回 60mg を 1 日 2 回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 回 80mg を 1 日 2 回とする。

1 3) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における反復投与試験)

3) QT/QTc 試験^{18,19)}

試験の目的	健康成人を対象に、トピロキソスタット単回投与時の QT/QTc 間隔に対する影響についてプラセボを対照に比較検討する。
試験デザイン	単施設、二重盲検、無作為化、陽性対照、プラセボ対照、クロスオーバー試験
対象	健康成人 48 例 (男性 24 例、女性 24 例)
主な登録基準	(1) 年齢：20 歳以上 60 歳未満の患者 (2) スクリーニング検査時及び第 I 期投与 2 日前の BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者 (3) スクリーニング検査時及び第 I 期投与 2 日前の体重が 50kg 以上の男性又は 40kg 以上の女性 等
主な除外基準	(1) 治験参加に不相当と考えられる既往歴又は現病歴を有する者 (2) 先天性 QT 延長症候群の既往歴、水泳中に失神発作を起こした経験、あるいは何らかの失神又は意識消失の既往歴がある者 (3) 先天性 QT 延長症候群又は突然死の家族歴がある者 等
試験方法	トピロキソスタット 60mg、180mg 又はプラセボを水 150mL と共に絶食下で単回経口投与する。
評価項目	QT/QTc 間隔 等
結果	有効性 トピロキソスタット 60mg 及び 180mg 投与による QT/QTc 延長作用は陰性であった。
	安全性 副作用の発現率は、プラセボ投与時が 2.1% (1/47例)、トピロキソスタット 60mg 投与時が 2.1% (1/47例)、180mg 投与時が 0.0% (0/47例) であった。

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。(「V. 3. (1)用法及び用量の解説」の項参照)

1 8) (株) 富士薬品 社内資料 (QT/QTc 評価試験)

1 9) Sugiyama A, et al : J Clin Pharmacol 54 (4) : 446, 2014

(3) 用量反応探索試験

1) 第 II 相 (II a) 試験 (8 週間)^{2,3)}

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症の患者に対し、トピロキソスタットの 4 用量 (40、60、80、120mg/日) を用いて、プラセボを対照として有効性及び安全性を探索的に検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化 (動的割付)、二重盲検、並行群間比較試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 186 例 (女性患者は 0/186 例)
主な登録基準	(1) 血清尿酸値：8.0mg/dL 以上の患者 (2) 年齢：20 歳以上 65 歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 治験薬投与開始 14 日前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者 (2) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 (レッシューナイハン症候群、5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ (PRPPase) 亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、血液腫瘍 等) (3) 糖尿病患者 (空腹時血糖値 126mg/dL 以上又は随時血糖値 200mg/dL 以上) (4) 腎機能低下患者 (血清クレアチニン値 1.5mg/dL 以上) 等

V. 治療に関する項目

試験方法	トピロキソスタット 1 回 10mg 又は 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後 (20mg/日又は 40mg/日) から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 20mg/日→40mg/日又は 60mg/日、40mg/日→80mg/日又は 120mg/日まで増量して 6 週間投与した (計 8 週間)。																												
主要評価項目	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率																												
副次評価項目	投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等																												
解析計画	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (主要評価項目) は、Jonckheere-Terpstra 検定により用量反応性を検討する。プラセボ群と各投与群間で t 検定を行う。投与終了時の血清尿酸値について、投与 8 週後の測定値が欠測している場合は、投与 4 週後又は投与 6 週後の測定値のうち、投与終了時に時期に近い測定値を用いる。																												
結果	<p>主要評価</p> <p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、トピロキソスタットの各用量群はプラセボ群と比較して、いずれの群も有意な血清尿酸値の低下作用を認めた (t 検定 : $p < 0.001$)。また、血清尿酸値の低下作用には用量反応性が認められた (Jonckheere-Terpstra 検定 : $p < 0.001$)。</p>																												
		<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">血清尿酸値低下率 (%)</th> <th rowspan="2">t 検定 (vs. プラセボ群)</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=35)</td> <td>-1.62±10.82</td> <td>-5.34~2.10</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 40mg/日群 (n=36)</td> <td>23.52±9.52</td> <td>20.30~26.74</td> <td>$p < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 60mg/日群 (n=37)</td> <td>22.43±10.72</td> <td>18.85~26.00</td> <td>$p < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 80mg/日群 (n=37)</td> <td>30.03±11.95</td> <td>26.04~34.01</td> <td>$p < 0.001$</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群 (n=35)</td> <td>30.77±12.18</td> <td>26.59~34.96</td> <td>$p < 0.001$</td> </tr> </tbody> </table>		投与群	血清尿酸値低下率 (%)		t 検定 (vs. プラセボ群)	平均値±標準偏差	95%信頼区間	プラセボ群 (n=35)	-1.62±10.82	-5.34~2.10	-	トピロキソスタット 40mg/日群 (n=36)	23.52±9.52	20.30~26.74	$p < 0.001$	トピロキソスタット 60mg/日群 (n=37)	22.43±10.72	18.85~26.00	$p < 0.001$	トピロキソスタット 80mg/日群 (n=37)	30.03±11.95	26.04~34.01	$p < 0.001$	トピロキソスタット 120mg/日群 (n=35)	30.77±12.18	26.59~34.96	$p < 0.001$
	投与群	血清尿酸値低下率 (%)			t 検定 (vs. プラセボ群)																								
		平均値±標準偏差	95%信頼区間																										
	プラセボ群 (n=35)	-1.62±10.82	-5.34~2.10	-																									
	トピロキソスタット 40mg/日群 (n=36)	23.52±9.52	20.30~26.74	$p < 0.001$																									
	トピロキソスタット 60mg/日群 (n=37)	22.43±10.72	18.85~26.00	$p < 0.001$																									
トピロキソスタット 80mg/日群 (n=37)	30.03±11.95	26.04~34.01	$p < 0.001$																										
トピロキソスタット 120mg/日群 (n=35)	30.77±12.18	26.59~34.96	$p < 0.001$																										
	<p>副次評価</p> <p>投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、プラセボ群 0.0% (0/35 例) であったのに対し、トピロキソスタット 40、60、80、120mg/日群はそれぞれ、19.4% (7/36 例)、21.6% (8/37 例)、43.2% (16/37 例)、40.0% (14/35 例) であり、プラセボ群と比較していずれの群も有意差を認めた (χ^2 検定 : $p < 0.05$)。また、血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率には用量反応性が認められた (Cochran-Armitage 検定 : $p < 0.001$)。</p>																												

V. 治療に関する項目

安全性	<p>痛風関節炎を除く副作用の発現率は、プラセボ群が27.8% (10/36例)、トピロキソスタットの40mg/日群が31.6% (12/38例)、60mg/日群が29.7% (11/37例)、80mg/日群が15.8% (6/38例)、120mg/日群が13.5% (5/37例)であった。また、痛風関節炎を含む副作用の発現率は、プラセボ群が30.6% (11/36例)、トピロキソスタットの40mg/日群が31.6% (12/38例)、60mg/日群が32.4% (12/37例)、80mg/日群が23.7% (9/38例)、120mg/日群27.0% (10/37例)であった。発現率 5%以上の副作用は、40mg/日群でβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加10.5% (4/38例)、AST増加7.9% (3/38例)、ALT増加とγ-GTP増加が各5.3% (2/38例)、60mg/日群でβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加13.5% (5/37例)、ALT増加とAST増加が各5.4% (2/37例)、80mg/日群で痛風関節炎13.2% (5/38例)、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加5.3% (2/38例)、120mg/日群で痛風関節炎16.2% (6/37例)、ALT増加5.4% (2/37例)であった。本試験で認められた副作用に重篤なものは含まれていなかった。</p>																																	
	<p>痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0～ 2週以下</th> <th>2週超 4週以下</th> <th>4週超 6週以下</th> <th>6週超 8週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.6 (2/36)</td> <td>0.0 (0/35)</td> <td>2.9 (1/35)</td> <td>0.0 (0/35)</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 40mg/日群</td> <td>0.0 (0/38)</td> <td>2.7 (1/37)</td> <td>0.0 (0/36)</td> <td>0.0 (0/36)</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 60mg/日群</td> <td>0.0 (0/37)</td> <td>2.7 (1/37)</td> <td>0.0 (0/37)</td> <td>0.0 (0/37)</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 80mg/日群</td> <td>5.3 (2/38)</td> <td>2.7 (1/37)</td> <td>0.0 (0/37)</td> <td>5.4 (2/37)</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群</td> <td>5.4 (2/37)</td> <td>2.8 (1/36)</td> <td>2.9 (1/35)</td> <td>5.7 (2/35)</td> </tr> </tbody> </table>					投与群	0～ 2週以下	2週超 4週以下	4週超 6週以下	6週超 8週以下	プラセボ群	5.6 (2/36)	0.0 (0/35)	2.9 (1/35)	0.0 (0/35)	トピロキソスタット 40mg/日群	0.0 (0/38)	2.7 (1/37)	0.0 (0/36)	0.0 (0/36)	トピロキソスタット 60mg/日群	0.0 (0/37)	2.7 (1/37)	0.0 (0/37)	0.0 (0/37)	トピロキソスタット 80mg/日群	5.3 (2/38)	2.7 (1/37)	0.0 (0/37)	5.4 (2/37)	トピロキソスタット 120mg/日群	5.4 (2/37)	2.8 (1/36)	2.9 (1/35)
投与群	0～ 2週以下	2週超 4週以下	4週超 6週以下	6週超 8週以下																														
プラセボ群	5.6 (2/36)	0.0 (0/35)	2.9 (1/35)	0.0 (0/35)																														
トピロキソスタット 40mg/日群	0.0 (0/38)	2.7 (1/37)	0.0 (0/36)	0.0 (0/36)																														
トピロキソスタット 60mg/日群	0.0 (0/37)	2.7 (1/37)	0.0 (0/37)	0.0 (0/37)																														
トピロキソスタット 80mg/日群	5.3 (2/38)	2.7 (1/37)	0.0 (0/37)	5.4 (2/37)																														
トピロキソスタット 120mg/日群	5.4 (2/37)	2.8 (1/36)	2.9 (1/35)	5.7 (2/35)																														

注) 本剤の承認された用法及び用量 (初期用量) は、トピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与である。(「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照)

2) (株) 富士薬品 社内資料 (第II相 (IIa) 試験 : 8週間)

3) Hosoya T, et al : J Clin Pharm Ther 41 (3) : 298, 2016

2) 第II相 (IIa) 試験 (12週間) ⁴⁾

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、初期用量としてトピロキソスタット40mg/日、維持期用量として3用量 (80、120、160mg/日) を12週間 (初期 : 2週間、維持期 : 10週間) 経口投与し、安全性及び投与終了時における血清尿酸値低下率を指標に用量反応性及び至適用量の検討を探索的に行う。
試験デザイン	多施設共同、無作為化 (動的割付)、二重盲検、並行群間比較試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者74例 (女性患者は0/74例)
主な登録基準	(1) 血清尿酸値 : 8.0mg/dL以上の患者 (2) 年齢 : 20歳以上65歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 治験薬投与開始14日前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者 (2) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 (レッシューナイハン症候群、5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ (PRPPase) 亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、血液腫瘍 等) (3) 糖尿病患者 (空腹時血糖値126mg/dL以上又は随時血糖値200mg/dL以上) (4) 腎機能低下患者 (血清クレアチニン値1.5mg/dL以上) 等
試験方法	トピロキソスタット1回20mgを1日2回朝夕食後 (40mg/日) から開始し2週間投与、投与開始2週後に1回40、60、80mgを1日2回朝夕食後 (それぞれ80、120、160mg/日) まで増量して10週間投与した (計12週間)。

V. 治療に関する項目

主要評価項目	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率																																										
副次評価項目	投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等																																										
解析計画	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は、Jonckheere-Terpstra 検定により用量反応性を検討する。また、投与群間で t 検定を行う。投与終了時の血清尿酸値について、投与 12 週後の測定値が欠測している場合は、投与 8 週後の測定値を用いる。																																										
結果	<p>主要評価</p> <p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、トピロキソスタット 80、120、160mg/日群でそれぞれ 29.90±8.35%、38.77±8.74%、47.18±8.33%（平均値±標準偏差）であり、用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定：p<0.001）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">血清尿酸値低下率（%）</th> <th rowspan="2">t 検定</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキソスタット 80mg/日群（n=23）</td> <td>29.90±8.35</td> <td>26.29～33.51</td> <td>p=0.001 80mg/日 vs 120mg/日</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群（n=23）</td> <td>38.77±8.74</td> <td>34.99～42.55</td> <td>p<0.001 80mg/日 vs 160mg/日</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 160mg/日群（n=23）</td> <td>47.18±8.33</td> <td>43.57～50.78</td> <td>p=0.002 120mg/日 vs 160mg/日</td> </tr> </tbody> </table> <p>副次評価</p> <p>投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、トピロキソスタット 80、120、160mg/日群でそれぞれ 26.1%（6/23 例）、60.9%（14/23 例）、73.9%（17/23 例）であり、用量反応性が認められた（Cochran-Armitage、p=0.002）。また、80mg/日群と 120mg/日群の間及び 80mg/日群と 160mg/日群の間にはそれぞれ有意差が認められたが、120mg/日群と 160mg/日群の間には有意差は認められなかった（χ^2 検定：それぞれ p=0.017、p=0.001、p=0.345）。</p> <p>安全性</p> <p>痛風関節炎を除く副作用の発現率は、80mg/日群が29.2%（7/24例）、120mg/日群が24.0%（6/25例）、160mg/日群が20.0%（5/25例）であった。また、痛風関節炎を含む副作用の発現率は、80mg/日群が37.5%（9/24例）、120mg/日群が32.0%（8/25例）、160mg群が40.0%（10/25例）であった。発現率 5%以上の副作用は、80mg/日群でALT増加と痛風関節炎が各16.7%（4/24例）、γ-GTP増加12.5%（3/24例）、AST増加と β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が各8.3%（2/24例）、120mg/日群で痛風関節炎12.0%（3/25例）、四肢不快感8.0%（2/25例）、160mg/日群で痛風関節炎20.0%（5/25例）、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加12.0%（3/25例）であった。本試験で認められた副作用に重篤なものは含まれていなかった。</p> <p>痛風関節炎の有害事象発現率（%）（発現例数/対象例数）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th>0～</th> <th>2 週超</th> <th>4 週超</th> <th>8 週超</th> </tr> <tr> <th>2 週以下</th> <th>4 週以下</th> <th>8 週以下</th> <th>12 週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキソスタット 80mg/日群</td> <td>8.3（2/24）</td> <td>0.0（0/23）</td> <td>4.3（1/23）</td> <td>4.3（1/23）</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群</td> <td>4.0（1/25）</td> <td>8.3（2/24）</td> <td>4.3（1/23）</td> <td>4.3（1/23）</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 160mg/日群</td> <td>8.0（2/25）</td> <td>0.0（0/24）</td> <td>4.3（1/23）</td> <td>13.0（3/23）</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	血清尿酸値低下率（%）		t 検定	平均値±標準偏差	95%信頼区間	トピロキソスタット 80mg/日群（n=23）	29.90±8.35	26.29～33.51	p=0.001 80mg/日 vs 120mg/日	トピロキソスタット 120mg/日群（n=23）	38.77±8.74	34.99～42.55	p<0.001 80mg/日 vs 160mg/日	トピロキソスタット 160mg/日群（n=23）	47.18±8.33	43.57～50.78	p=0.002 120mg/日 vs 160mg/日	投与群	0～	2 週超	4 週超	8 週超	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	トピロキソスタット 80mg/日群	8.3（2/24）	0.0（0/23）	4.3（1/23）	4.3（1/23）	トピロキソスタット 120mg/日群	4.0（1/25）	8.3（2/24）	4.3（1/23）	4.3（1/23）	トピロキソスタット 160mg/日群	8.0（2/25）	0.0（0/24）	4.3（1/23）	13.0（3/23）
投与群	血清尿酸値低下率（%）		t 検定																																								
	平均値±標準偏差	95%信頼区間																																									
トピロキソスタット 80mg/日群（n=23）	29.90±8.35	26.29～33.51	p=0.001 80mg/日 vs 120mg/日																																								
トピロキソスタット 120mg/日群（n=23）	38.77±8.74	34.99～42.55	p<0.001 80mg/日 vs 160mg/日																																								
トピロキソスタット 160mg/日群（n=23）	47.18±8.33	43.57～50.78	p=0.002 120mg/日 vs 160mg/日																																								
投与群	0～	2 週超	4 週超	8 週超																																							
	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下																																							
トピロキソスタット 80mg/日群	8.3（2/24）	0.0（0/23）	4.3（1/23）	4.3（1/23）																																							
トピロキソスタット 120mg/日群	4.0（1/25）	8.3（2/24）	4.3（1/23）	4.3（1/23）																																							
トピロキソスタット 160mg/日群	8.0（2/25）	0.0（0/24）	4.3（1/23）	13.0（3/23）																																							
結果	<p>安全性</p> <p>痛風関節炎を除く副作用の発現率は、80mg/日群が29.2%（7/24例）、120mg/日群が24.0%（6/25例）、160mg/日群が20.0%（5/25例）であった。また、痛風関節炎を含む副作用の発現率は、80mg/日群が37.5%（9/24例）、120mg/日群が32.0%（8/25例）、160mg群が40.0%（10/25例）であった。発現率 5%以上の副作用は、80mg/日群でALT増加と痛風関節炎が各16.7%（4/24例）、γ-GTP増加12.5%（3/24例）、AST増加と β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が各8.3%（2/24例）、120mg/日群で痛風関節炎12.0%（3/25例）、四肢不快感8.0%（2/25例）、160mg/日群で痛風関節炎20.0%（5/25例）、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加12.0%（3/25例）であった。本試験で認められた副作用に重篤なものは含まれていなかった。</p> <p>痛風関節炎の有害事象発現率（%）（発現例数/対象例数）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th>0～</th> <th>2 週超</th> <th>4 週超</th> <th>8 週超</th> </tr> <tr> <th>2 週以下</th> <th>4 週以下</th> <th>8 週以下</th> <th>12 週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキソスタット 80mg/日群</td> <td>8.3（2/24）</td> <td>0.0（0/23）</td> <td>4.3（1/23）</td> <td>4.3（1/23）</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群</td> <td>4.0（1/25）</td> <td>8.3（2/24）</td> <td>4.3（1/23）</td> <td>4.3（1/23）</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 160mg/日群</td> <td>8.0（2/25）</td> <td>0.0（0/24）</td> <td>4.3（1/23）</td> <td>13.0（3/23）</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	0～	2 週超	4 週超	8 週超	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下	トピロキソスタット 80mg/日群	8.3（2/24）	0.0（0/23）	4.3（1/23）	4.3（1/23）	トピロキソスタット 120mg/日群	4.0（1/25）	8.3（2/24）	4.3（1/23）	4.3（1/23）	トピロキソスタット 160mg/日群	8.0（2/25）	0.0（0/24）	4.3（1/23）	13.0（3/23）																		
投与群	0～		2 週超	4 週超	8 週超																																						
	2 週以下	4 週以下	8 週以下	12 週以下																																							
トピロキソスタット 80mg/日群	8.3（2/24）	0.0（0/23）	4.3（1/23）	4.3（1/23）																																							
トピロキソスタット 120mg/日群	4.0（1/25）	8.3（2/24）	4.3（1/23）	4.3（1/23）																																							
トピロキソスタット 160mg/日群	8.0（2/25）	0.0（0/24）	4.3（1/23）	13.0（3/23）																																							

4) (株) 富士薬品 社内資料 (第II相 (IIa) 試験: 12週間)

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 第Ⅱ相 (Ⅱb) 試験^{5,6)}

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、初期用量（40mg/日→80mg/日）、維持期用量（120mg/日、160mg/日）を、16週間（初期：6週間、維持期：10週間）経口投与し、安全性及び投与終了時における血清尿酸値低下率を指標に用量反応性及び至適用量を検証する。また、安全性、有効性及び痛風関節炎の発現率についてアロプリノール群を比較参考とする。
試験デザイン	多施設共同、無作為化（動的割付）、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照、検証的試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 157 例（女性患者はプラセボ群：0/39 例、トピロキソスタット 120mg/日群：1/39 例、160mg/日群：2/40 例、アロプリノール群：0/38 例）
主な登録基準	(1) 血清尿酸値 <ul style="list-style-type: none"> ・痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0mg/dL 以上 ・高尿酸血症患者 合併症*あり：8.0mg/dL 以上 合併症*なし：9.0mg/dL 以上 *合併症：尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者 (2) 年齢：20 歳以上 65 歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 治験薬投与開始 14 日前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者 (2) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 （レッシューナイハン症候群、5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ（PRPPase）亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、血液腫瘍 等） (3) HbA1c（JDS 値）が 8.0%以上の患者又は糖尿病治療薬による血糖コントロールが不良な患者 (4) 腎機能低下患者（eGFR 値：50mL/min/1.73m ² 以下） 等
試験方法	トピロキソスタット 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後（40mg/日）から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 40mg を 1 日 2 回朝夕食後（80mg/日）に増量して 4 週間投与、投与開始 6 週後に 1 回 60mg 又は 1 回 80mg を 1 日 2 回朝夕食後（120 又は 160mg/日）まで段階的に増量して 10 週間投与した（計 16 週間）。アロプリノールは 100mg を 1 日 1 回朝食後（100mg/日）から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 100mg を 1 日 2 回朝夕食後（200mg/日）に増量して 14 週間投与した（計 16 週間）。
主要評価項目	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率
副次評価項目	投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等
解析計画	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は、Jonckheere-Terpstra 検定により用量反応性を検討する。プラセボ群と各薬剤投与群の比較は Tukey 検定を用いて検討する。投与終了時の血清尿酸値について、投与 16 週後の測定値が欠測している場合は、投与 14 週後の測定値を用いる。

V. 治療に関する項目

結果	<p>主要評価</p> <p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、プラセボ群、トピロキシスタット 120、160mg/日群でそれぞれ 3.93±11.39%、40.92±9.84%、44.79±13.26% (平均値±標準偏差) であり、トピロキシスタット 120mg/日群と 160mg/日群はプラセボ群と比べて有意な血清尿酸値低下率を示した (Tukey 検定: $p < 0.001$)。また、プラセボ群、トピロキシスタットの 120mg/日群、160mg/日群において血清尿酸値の低下作用には用量反応性が認められた (Jonckheere-Terpstra 検定: $p < 0.001$)。</p> <p>(参考) 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、アロプリノール群で 40.18±10.30% であり、プラセボ群と比べて有意な血清尿酸値低下率を示した (Tukey 検定: $p < 0.001$)。</p>																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">血清尿酸値低下率 (%)</th> <th rowspan="2">Tukey 検定</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (P) (n=35)</td> <td>3.93±11.39</td> <td>0.02~7.84</td> <td>$p < 0.001$ P vs 120mg/日</td> </tr> <tr> <td>トピロキシスタット 120mg/日群 (n=39)</td> <td>40.92±9.84</td> <td>37.74~44.11</td> <td>$p < 0.001$ P vs 160mg/日</td> </tr> <tr> <td>トピロキシスタット 160mg/日群 (n=39)</td> <td>44.79±13.26</td> <td>40.49~49.09</td> <td>$p = 0.431$ 120mg/日 vs 160mg/日</td> </tr> <tr> <td>(参考) アロプリノール群 (A) (n=38)</td> <td>40.18±10.30</td> <td>36.79~43.56</td> <td>$p < 0.001$ P vs A $p = 0.991$ A vs 120mg/日 $p = 0.280$ A vs 160mg/日</td> </tr> </tbody> </table>			投与群	血清尿酸値低下率 (%)		Tukey 検定	平均値±標準偏差	95%信頼区間	プラセボ群 (P) (n=35)	3.93±11.39	0.02~7.84	$p < 0.001$ P vs 120mg/日	トピロキシスタット 120mg/日群 (n=39)	40.92±9.84	37.74~44.11	$p < 0.001$ P vs 160mg/日	トピロキシスタット 160mg/日群 (n=39)	44.79±13.26	40.49~49.09	$p = 0.431$ 120mg/日 vs 160mg/日	(参考) アロプリノール群 (A) (n=38)	40.18±10.30	36.79~43.56	$p < 0.001$ P vs A $p = 0.991$ A vs 120mg/日 $p = 0.280$ A vs 160mg/日
	投与群	血清尿酸値低下率 (%)			Tukey 検定																				
		平均値±標準偏差	95%信頼区間																						
	プラセボ群 (P) (n=35)	3.93±11.39	0.02~7.84	$p < 0.001$ P vs 120mg/日																					
トピロキシスタット 120mg/日群 (n=39)	40.92±9.84	37.74~44.11	$p < 0.001$ P vs 160mg/日																						
トピロキシスタット 160mg/日群 (n=39)	44.79±13.26	40.49~49.09	$p = 0.431$ 120mg/日 vs 160mg/日																						
(参考) アロプリノール群 (A) (n=38)	40.18±10.30	36.79~43.56	$p < 0.001$ P vs A $p = 0.991$ A vs 120mg/日 $p = 0.280$ A vs 160mg/日																						
<p>副次評価</p> <p>投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、プラセボ群、トピロキシスタット 120、160mg/日群でそれぞれ 0.0% (0/35 例)、76.9% (30/39 例)、76.9% (30/39 例) であり、用量反応性が認められた (Cochran-Armitage 検定: $p < 0.001$)。プラセボ群と 120mg/日群、プラセボ群と 160mg/日群の間にはそれぞれ有意差が認められた (χ^2 検定: それぞれ $p < 0.001$) が、120mg/日群と 160mg/日群の間には有意差は認められなかった (χ^2 検定: $p = 1.000$)。</p> <p>(参考) 投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、アロプリノール群で 84.2% (32/38 例) であった。また、プラセボ群とアロプリノール群の間には有意差が認められた (χ^2 検定: $p < 0.001$) が、120mg/日群とアロプリノール群及び 160mg/日群とアロプリノール群の間には有意差は認められなかった (χ^2 検定: それぞれ $p = 0.420$、$p = 0.420$)。</p>																									

V. 治療に関する項目

結果	<p>安全性</p> <p>痛風関節炎を除く副作用の発現率は、プラセボ群が33.3% (13/39例)、120mg/日群が15.4% (6/39例)、160mg/日群が15.0% (6/40例)であった。また、痛風関節炎を含む副作用の発現率は、プラセボ群が38.5% (15/39例)、120mg/日群が20.5% (8/39例)、160mg/日群が17.5% (7/40例)であった。発現率 5%以上の副作用は、120mg/日群で痛風関節炎と四肢不快感が各5.1% (2/39例)、160mg/日群でALT増加とAST増加が各7.5% (3/40例)、痛風関節炎5.0% (2/40例)であった。本試験で認められた副作用に重篤なものは含まれていなかった。</p> <p>(参考) 痛風関節炎を除く副作用の発現率は、アロプリノール群が17.9% (7/39例)であり、痛風関節炎を含む副作用の発現率は、アロプリノール群が25.6% (10/39例)であった。</p>																													
	<p>痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0～ 2週以下</th> <th>2週超 6週以下</th> <th>6週超 10週以下</th> <th>10週超 14週以下</th> <th>14週超 16週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>5.1 (2/39)</td> <td>2.6 (1/39)</td> <td>0.0 (0/37)</td> <td>0.0 (0/36)</td> <td>0.0 (0/34)</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群</td> <td>0.0 (0/39)</td> <td>0.0 (0/39)</td> <td>2.6 (1/39)</td> <td>2.6 (1/39)</td> <td>0.0 (0/39)</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット 160mg/日群</td> <td>0.0 (0/40)</td> <td>0.0 (0/40)</td> <td>2.5 (1/40)</td> <td>2.5 (1/40)</td> <td>0.0 (0/39)</td> </tr> <tr> <td>(参考) アロプリノール群</td> <td>0.0 (0/39)</td> <td>5.1 (2/39)</td> <td>5.1 (2/39)</td> <td>5.3 (2/38)</td> <td>2.6 (1/38)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	0～ 2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 14週以下	14週超 16週以下	プラセボ群	5.1 (2/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/37)	0.0 (0/36)	0.0 (0/34)	トピロキソスタット 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)	トピロキソスタット 160mg/日群	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/39)	(参考) アロプリノール群	0.0 (0/39)	5.1 (2/39)	5.1 (2/39)	5.3 (2/38)
投与群	0～ 2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 14週以下	14週超 16週以下																									
プラセボ群	5.1 (2/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/37)	0.0 (0/36)	0.0 (0/34)																									
トピロキソスタット 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)																									
トピロキソスタット 160mg/日群	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/39)																									
(参考) アロプリノール群	0.0 (0/39)	5.1 (2/39)	5.1 (2/39)	5.3 (2/38)	2.6 (1/38)																									

5) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱb) 試験)

6) Hosoya T, et al: Clin Rheumatol 36 (3): 649, 2017

②第Ⅲ相試験 (アロプリノール対照二重盲検群間比較試験)^{7,8)}

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロキソスタット (初期用量: 40mg/日→80mg/日、維持期用量: 120mg/日) 及びアロプリノール (初期用量: アロプリノール 100mg/日→200mg/日、維持期用量: 200mg/日) を 16 週間 (初期: 2 週間→4 週間、維持期: 10 週間) 経口投与し、トピロキソスタットのアロプリノールに対する非劣性及び優越性を検証する。また、両群間の安全性についても併せて検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、アロプリノール対照二重盲検、漸増法、並行群間比較試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 206 例* (女性患者はトピロキソスタット群: 1/98 例、アロプリノール群: 1/105 例) ※未投与 1 例、未測定 2 例を含む
主な登録基準	<p>(1) 血清尿酸値</p> <ul style="list-style-type: none"> 痛風患者 (痛風発作の既往又は痛風結節のある患者) : 7.0mg/dL 以上 高尿酸血症患者 合併症*あり : 8.0mg/dL 以上 合併症*なし : 9.0mg/dL 以上 <p>※合併症: 尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者</p> <p>(2) 年齢: 20 歳以上 75 歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者</p> <p>(2) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 (レッシューナイハン症候群、ホスホリボシルピロリン酸合成酵素 (PRPPase) 亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、造血器腫瘍 等)</p> <p>(3) HbA1c (JDS 値) が 8.0%以上の患者</p> <p>(4) 腎機能低下患者 (eGFR 値: 50mL/min/1.73m²未満) 等</p>

V. 治療に関する項目

試験方法	トピロキソスタット 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後 (40mg/日) から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 40mg を 1 日 2 回朝夕食後 (80mg/日) に増量して 4 週間投与、投与開始 6 週後に 1 回 60mg を 1 日 2 回朝夕食後 (120mg/日) に増量して 10 週間投与した (計 16 週間)。アロプリノールは 100mg を 1 日 1 回朝食後 (100mg/日) から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 100mg を 1 日 2 回朝夕食後 (200mg/日) に増量して 14 週間投与した (計 16 週間)。														
主要評価項目	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率														
副次評価項目	投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等														
解析計画	<p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (主要評価項目) について、以下の手順で検定を実施し非劣性/優越性の検証を行う。</p> <p>手順 1: トピロキソスタット群の平均値 (%) とアロプリノール群の平均値-8 (%) が等しいという帰無仮説に対して、2 標本 t 検定を行う。</p> <p>手順 2: 手順 1 の検定結果が有意となった場合、トピロキソスタット群の平均値 (%) とアロプリノール群の平均値が等しいという帰無仮説に対して、2 標本 t 検定を行う。</p> <p>投与終了時の血清尿酸値について、投与 16 週間又は中止時の測定値が欠測している場合は、LOCF 法によって補完する。</p>														
結果	<p>主要評価</p> <p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、トピロキソスタット群、アロプリノール群でそれぞれ 36.28±12.65%、34.26±11.08% (平均値±標準偏差) であった。トピロキソスタット群のアロプリノール群に対する平均値の群間差は 2.02% (両側 95%信頼区間: -1.26~5.31%) であり、非劣性マージン (8.0%) を考慮した 2 標本 t 検定では投与群間に有意差が認められ (p<0.0001)、トピロキソスタット群のアロプリノール群に対する非劣性が示された。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">血清尿酸値低下率 (%)</th> <th rowspan="2">2 標本 t 検定</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差 (95%信頼区間)</th> <th>平均値の群間差 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群 (n=98)</td> <td>36.28±12.65 (33.75~38.82)</td> <td rowspan="2">2.02 (-1.26~5.31)</td> <td rowspan="2">p<0.0001 ※</td> </tr> <tr> <td>アロプリノール 200mg/日群 (n=105)</td> <td>34.26±11.08 (32.12~36.41)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※非劣性マージン (8.0%) を考慮した検定</p> <p>副次評価</p> <p>投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、トピロキソスタット群、アロプリノール群でそれぞれ 72.4% (71/98 例)、73.3% (77/105 例) であった。トピロキソスタット群のアロプリノール群に対する達成率の群間差は-0.9% (両側 95%信頼区間: -13.1~11.4%) であり、投与群間に有意差は認められなかった (χ^2 検定: p=0.8873)。</p>			投与群	血清尿酸値低下率 (%)		2 標本 t 検定	平均値±標準偏差 (95%信頼区間)	平均値の群間差 (95%信頼区間)	トピロキソスタット 120mg/日群 (n=98)	36.28±12.65 (33.75~38.82)	2.02 (-1.26~5.31)	p<0.0001 ※	アロプリノール 200mg/日群 (n=105)	34.26±11.08 (32.12~36.41)
投与群	血清尿酸値低下率 (%)		2 標本 t 検定												
	平均値±標準偏差 (95%信頼区間)	平均値の群間差 (95%信頼区間)													
トピロキソスタット 120mg/日群 (n=98)	36.28±12.65 (33.75~38.82)	2.02 (-1.26~5.31)	p<0.0001 ※												
アロプリノール 200mg/日群 (n=105)	34.26±11.08 (32.12~36.41)														

V. 治療に関する項目

結果	安全性 副作用の発現率は、トピロキソスタット群が36.0% (36/100例)、アロプリノール群が27.6% (29/105例) であった。 トピロキソスタット群で最も発現率の高かった副作用は、ALT 増加 12.0% (12/100 例、12 件) であり、その他、発現率 5%以上の副作用は、痛風関節炎 11.0% (11/100 例、17 件)、尿中 α_1 ミクログロブリン増加 8.0% (8/100 例、8 件)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 7.0% (7/100 例、7 件)、AST 増加及び β_2 ミクログロブリン増加が各 6.0% (6/100 例、6 件) であった。アロプリノール群で最も発現率の高かった副作用は、痛風関節炎 6.7% (7/105 例、9 件) であり、その他、発現率 5%以上の副作用は、尿中 α_1 ミクログロブリン増加 5.7% (6/105 例、6 件) であった。本試験で認められた副作用に重篤なものは含まれていなかった。																	
	痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>0～ 2 週以下</th> <th>2 週超 6 週以下</th> <th>6 週超 10 週以下</th> <th>10 週超 14 週以下</th> <th>14 週超 16 週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキソスタット 120mg/日群</td> <td>2.0 (2/100)</td> <td>1.0 (1/98)</td> <td>5.2 (5/96)</td> <td>4.3 (4/94)</td> <td>2.2 (2/92)</td> </tr> <tr> <td>アロプリノール 200mg/日群</td> <td>1.9 (2/105)</td> <td>3.8 (4/105)</td> <td>1.0 (1/100)</td> <td>1.0 (1/98)</td> <td>0.0 (0/96)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	0～ 2 週以下	2 週超 6 週以下	6 週超 10 週以下	10 週超 14 週以下	14 週超 16 週以下	トピロキソスタット 120mg/日群	2.0 (2/100)	1.0 (1/98)	5.2 (5/96)	4.3 (4/94)	2.2 (2/92)	アロプリノール 200mg/日群	1.9 (2/105)	3.8 (4/105)	1.0 (1/100)	1.0 (1/98)
投与群	0～ 2 週以下	2 週超 6 週以下	6 週超 10 週以下	10 週超 14 週以下	14 週超 16 週以下													
トピロキソスタット 120mg/日群	2.0 (2/100)	1.0 (1/98)	5.2 (5/96)	4.3 (4/94)	2.2 (2/92)													
アロプリノール 200mg/日群	1.9 (2/105)	3.8 (4/105)	1.0 (1/100)	1.0 (1/98)	0.0 (0/96)													

7) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相アロプリノール比較試験)

8) Hosoya T, et al : J Clin Pharm Ther 41 (3) : 290, 2016

③第Ⅲ相試験 (中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験)^{9,10)}

「(「V.5.(5)2) 第Ⅲ相試験」の項参照

2) 安全性試験

①長期投与試験 (30 週間)²⁰⁾

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロキソスタット初期用量 (40mg/日→80mg/日)、維持期用量 (120mg/日) を 30 週間 (初期: 6 週間、維持期: 24 週間) 経口投与し、有効性及び安全性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 240 例 (女性患者は 3/240 例)
主な登録基準	(1) 血清尿酸値 ・痛風患者 (痛風発作の既往又は痛風結節のある患者) : 7.0mg/dL 以上 ・高尿酸血症患者 合併症*あり : 8.0mg/dL 以上 合併症*なし : 9.0mg/dL 以上 ※合併症: 尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者 (2) 年齢: 20 歳以上 75 歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 治験薬投与開始 14 日前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者 (2) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 (レッシューナイハン症候群、ホスホリボシルピロリン酸合成酵素 (PRPPase) 亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、造血器腫瘍 等) (3) HbA1c (JDS 値) が 8.0%以上の患者 (4) 腎機能低下患者 (eGFR 値: 30mL/min/1.73m ² 未満) 等

V. 治療に関する項目

試験方法	トピロキソスタット 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後 (40mg/日) から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 40mg を 1 日 2 回朝夕食後 (80mg/日) に増量して 4 週間投与、投与開始 6 週後に 1 回 60mg を 1 日 2 回朝夕食後 (120mg/日) に増量して 24 週間投与した (計 30 週間)。ただし、投与開始 14 週後 (維持期 8 週後) の血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下を達成していない場合、投与開始 18 週後 (維持期 12 週後) より 1 回 80mg を 1 日 2 回朝夕食後 (160mg/日) に増量し、6.0mg/dL 以下の場合には 120mg/日を継続投与した。																						
主要評価項目	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率																						
副次評価項目	投与 18 週後及び投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等																						
解析計画	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (主要評価項目) は 1 標本 t 検定を行う。投与終了時の測定値について、投与 30 週後又は中止時の測定値が欠測している場合は、LOCF 法によって補完する。																						
結果	<p>主要評価</p> <p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、$39.23 \pm 12.12\%$ (平均値 \pm 標準偏差) であり、有意差が認められた (1 標本 t 検定: $p < 0.001$)。</p> <p>副次評価</p> <p>投与開始後、投与期間の経過に伴い血清尿酸値の低下が認められた。</p> <p>投与 18 週後 (維持期 12 週後の 120mg/日まで終了時) における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、69.2% (153/221 例) であった。投与 14 週後に血清尿酸値 6.0mg/dL 以下を未達成であった 58 例は、投与 18 週後から 160mg/日に増量し、投与 14 週後に血清尿酸値 6.0mg/dL 以下を達成できた 163 例は、投与 18 週後からも 120mg/日を維持した。</p> <p>投与後中止例も含めた投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、76.9% (183/238 例) であった。投与終了時投与量ごとの投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、120mg/日群が 62.6% (149/238 例)、160mg/日群が 83.2% (198/238 例) であった。</p>																						
結果	<p>安全性</p> <p>痛風関節炎を除く副作用の発現率は、18.3% (44/240 例) であり、また、痛風関節炎を含む副作用の発現率は、26.7% (64/240 例) であった。発現率 5%以上の副作用は、痛風関節炎 12.1% (29/240 例)、ALT 増加 5.8% (14/240 例) であった。重篤な副作用は 3 例 4 件 (AST 増加/ALT 増加、肝障害、多形紅斑) であった。痛風関節炎の有害事象発現率は 12.1% (29/240 例) であった。</p> <p>痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>0~ 2 週以下</th> <th>2 週超 6 週以下</th> <th>6 週超 14 週以下</th> <th colspan="2">14 週超 30 週以下</th> <th rowspan="2">全体</th> </tr> <tr> <th>40mg/日</th> <th>80mg/日</th> <th>120mg/日</th> <th>120mg/日</th> <th>160mg/日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2.9 (7/240)</td> <td>3.8 (9/238)</td> <td>6.1 (14/231)</td> <td>2.5 (4/163)</td> <td>6.9 (4/58)</td> <td rowspan="2">12.1 (29/240)</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">3.6 (8/221)</td> </tr> </tbody> </table>	0~ 2 週以下	2 週超 6 週以下	6 週超 14 週以下	14 週超 30 週以下		全体	40mg/日	80mg/日	120mg/日	120mg/日	160mg/日	2.9 (7/240)	3.8 (9/238)	6.1 (14/231)	2.5 (4/163)	6.9 (4/58)	12.1 (29/240)	3.6 (8/221)				
0~ 2 週以下	2 週超 6 週以下	6 週超 14 週以下	14 週超 30 週以下		全体																		
40mg/日	80mg/日	120mg/日	120mg/日	160mg/日																			
2.9 (7/240)	3.8 (9/238)	6.1 (14/231)	2.5 (4/163)	6.9 (4/58)	12.1 (29/240)																		
3.6 (8/221)																							

20) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期 30 週試験)

②長期投与試験 (58 週間) ^{21,22)}

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、初期用量として 40mg/日を 2 週間及び 80mg/日を 4 週間、維持期用量として 120mg/日を 52 週間経口投与し、有効性及び安全性を検証する。ただし、維持期の用量については、血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下を達成していない場合、忍容性を考慮しながら段階的に増量 (120mg/日→160mg/日→200mg/日→240mg/日) するものとする。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験、漸増法

V. 治療に関する項目

対象	痛風を含む高尿酸血症患者 121 例（女性患者は 4/121 例）
主な登録基準	<p>(1) 血清尿酸値</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0mg/dL 以上 ・高尿酸血症患者 合併症*あり：8.0mg/dL 以上 合併症*なし：9.0mg/dL 以上 <p>※合併症：尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者</p> <p>(2) 年齢：20 歳以上 75 歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(1) 治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者</p> <p>(2) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 （レッシューナイハン症候群、ホスホリボシルピロリン酸合成酵素（PRPPase）亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、造血器腫瘍 等）</p> <p>(3) HbA1c（JDS 値）が 8.0%以上の患者</p> <p>(4) 腎機能低下患者（eGFR 値：30mL/min/1.73m²未満） 等</p>
試験方法	トピロキソスタット 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後（40mg/日）から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 40mg を 1 日 2 回朝夕食後（80mg/日）に増量して 4 週間投与、投与開始 6 週後に 1 回 60mg を 1 日 2 回朝夕食後（120mg/日）に増量して 52 週間投与した（計 58 週間）。ただし、投与開始 14 週後に血清尿酸値が 6.0mg/dL を超えていた場合は投与開始 18 週後から 1 回 80mg を 1 日 2 回朝夕食後（160mg/日）へ増量、投与開始 26 週後に血清尿酸値が 6.0mg/dL を超えていた場合は投与開始 30 週後から 1 回 100mg を 1 日 2 回朝夕食後（200mg/日）へ増量、投与開始 38 週後に血清尿酸値が 6.0mg/dL を超えていた場合は投与開始 42 週後から 1 回 120mg を 1 日 2 回朝夕食後（240mg/日）へ増量し、投与開始 58 週まで維持した。
主要評価項目	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率
副次評価項目	<p>(1) 投与終了時の投与量（120mg/日、160mg/日、200mg/日以上）ごとの投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率</p> <p>(2) 投与 18 週後及び投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等</p>
解析計画	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は対応のある t 検定を行う。投与終了時の測定値について、投与 58 週後又は中止時の測定値が欠測している場合は、LOCF 法によって補完する。

V. 治療に関する項目

主要評価

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は $38.44 \pm 13.34\%$ (平均値±標準偏差) であり、有意差が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。

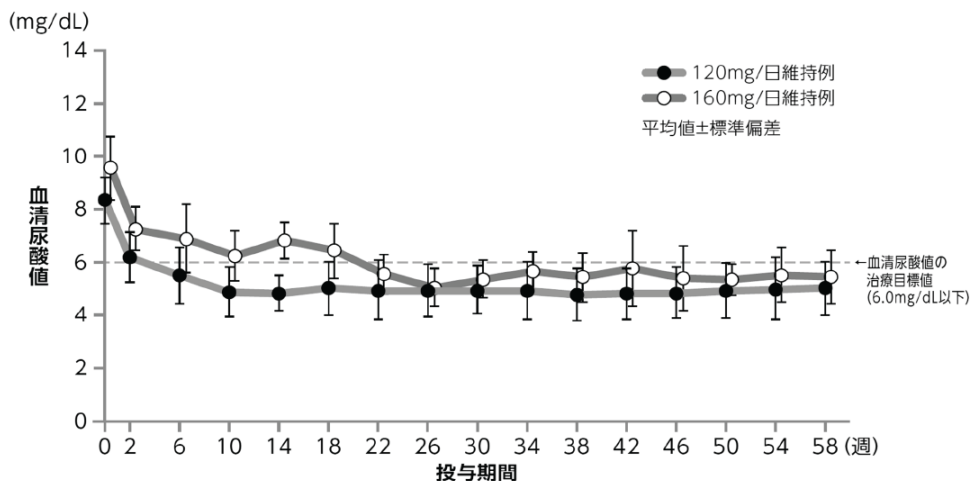
副次評価

投与終了時の治験薬投与量 (120mg/日、160mg/日、200mg/日以上) ごとの、投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、120、160mg/日群でそれぞれ $38.60 \pm 13.08\%$ 、 $42.60 \pm 12.51\%$ であり、いずれも有意差が認められた (対応のある t 検定: いずれも $p < 0.0001$)。また、200mg/日以上群の低下率は $40.88 \pm 8.89\%$ であり、有意差が認められた (対応のある t 検定: $p < 0.0001$)。

投与群	血清尿酸値低下率 (%)		対応のある t 検定
	平均値±標準偏差	95%信頼区間	
トピロキシスタット 120mg/日群 (n=84)	38.60 ± 13.08	35.76~41.44	$p < 0.0001$
トピロキシスタット 160mg/日群 (n=18)	42.60 ± 12.51	36.38~48.83	$p < 0.0001$
トピロキシスタット 200mg/日以上群 (n=13)	40.88 ± 8.89	35.50~46.25	$p < 0.0001$

結果

投与開始後、投与期間の経過に伴い血清尿酸値の低下が認められた。



評価例数

120mg/日維持例	84	84	83	82	81	79	79	78	76	77	75	75	75	76	75	74
160mg/日維持例	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	17	16	16	16	16	16

血清尿酸値の推移

投与 18 週後及び投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、それぞれ 70.0% (77/110 例)、投与終了時の達成率は 71.9% (87/121 例) であった。投与終了時の投与量ごとでは、120mg/日以下、160mg/日以下の累積達成率がそれぞれ 57.9% (70/121 例)、67.8% (82/121 例) であった。

V. 治療に関する項目

	<p>安全性</p> <p>副作用の発現率は67.8% (82/121例) であった。投与終了時の投与量ごとでは、120mg/日で66.7% (56/84例)、160mg/日で72.2% (13/18例)、200mg/日以上で53.8% (7/13例) であった。</p> <p>最も発現率の高かった副作用は尿中α_1ミクログロブリン増加27.3% (33/121例、52件) であり、その他、発現率5%以上の副作用は、尿中β_2ミクログロブリン増加20.7% (25/121例、44件)、β-NアセチルD グルコサミニダーゼ増加19.8% (24/121例、40件)、ALT増加13.2% (16/121例、18件)、β_2ミクログロブリン増加11.6% (14/121例、25件)、AST増加9.9% (12/121例、16件)、血中トリグリセリド増加7.4% (9/121例、14件)、γ-GTP増加7.4% (9/121例、9件) 及び尿中アルブミン陽性6.6% (8/121例、8件) であった。重篤な副作用は2例3件 (大動脈瘤、冠動脈狭窄、うっ血性心不全) であった。</p>
結果	<p>痛風関節炎の有害事象発現率は、9.1% (11/121例) であった。投与終了時の投与量ごとでは、120mg/日で9.5% (8/84例)、160mg/日で5.6% (1/18例)、200mg/日以上で15.4% (2/13例) であった。</p>

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。(「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照)

2 1) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期 58 週試験)

2 2) Hosoya T, et al : Clin Drug Investig 38 (12) : 1135, 2018

(5) 患者・病態別試験

1) 年齢による部分集団の検討—痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析—²⁴⁾

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験 5 試験における投与終了時の血清尿酸値 (低下率、変化量、6.0mg/dL 以下の達成率) について、トピロキソスタット投与前の年齢区分 (高齢: 65 歳以上、非高齢: 65 歳未満) によるサブグループ解析を行った。120mg/日における低下率は 65 歳未満 (n=183) が 35.33%、65 歳以上 (n=16) が 41.84%、変化量はそれぞれ-3.20mg/dL、-3.32mg/dL、達成率はそれぞれ 61.7%、100.0%であった。160mg/日における低下率は 65 歳未満 (n=91) が 43.34%、65 歳以上 (n=33) が 50.54%、変化量はそれぞれ-4.01mg/dL、-4.15mg/dL、達成率はそれぞれ 78.0%、97.0%であった。トピロキソスタットの血清尿酸値に与える作用は、年齢の影響を受けなかった。

無作為化並行群間比較試験における非高齢者、高齢者別の血清尿酸値に与える作用

投与群	年齢	解析対象例数	投与前測定値 (mg/dL)	投与終了時		
				低下率 (%)	変化量 (mg/dL)	6.0mg/dL 以下達成率 (%) ※
プラセボ群	65 歳未満	99	8.91±1.18	1.17±11.22	-0.14±1.03	0.0 (0/99)
	65 歳以上	36	8.50±1.21	-0.45±9.83	0.00±0.82	0.0 (0/36)
トピロキソスタット 40mg/日群	65 歳未満	37	9.31±1.11	23.39±9.42	-2.20±1.00	18.9 (7/37)
	65 歳以上	0	—	—	—	—
トピロキソスタット 60mg/日群	65 歳未満	37	9.22±1.04	22.43±10.72	-2.08±1.02	21.6 (8/37)
	65 歳以上	0	—	—	—	—
トピロキソスタット 80mg/日群	65 歳未満	62	9.42±1.21	30.07±10.48	-2.84±1.04	35.5 (22/62)
	65 歳以上	0	—	—	—	—
トピロキソスタット 120mg/日群	65 歳未満	183	9.01±1.16	35.33±12.85	-3.20±1.26	61.7 (113/183)
	65 歳以上	16	7.91±0.80	41.84±11.57	-3.32±0.99	100.0 (16/16)

V. 治療に関する項目

トピロキソスタット 160mg/日群	65歳未満	91	9.07±1.37	43.34±18.56	-4.01±1.69	78.0 (71/91)
	65歳以上	33	8.20±0.97	50.54±12.38	-4.15±1.12	97.0 (32/33)

※：達成例数/解析対象例数

(平均値±標準偏差)

2 4) (株) 富士薬品 社内資料 (国内臨床試験における層別解析：年齢)

2) 第Ⅲ相試験 (中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験) ^{9,10)}

試験の目的	中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値低下率及び eGFR 変化量を主要評価項目として、プラセボを対照とした無作為二重盲検比較試験により、トピロキソスタットのプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照二重盲検、漸増法、並行群間比較試験
対象	中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症 123 例 [*] (女性患者はトピロキソスタット群：9/62 例、プラセボ群：4/60 例) ※未投与 1 例を含む
主な登録基準	(1) 血清尿酸値 <ul style="list-style-type: none"> ・痛風関節炎の既往又は痛風結節のある患者：7.0mg/dL 以上 ・上記以外の患者：8.0mg/dL 以上 (2) 中等度腎機能障害 (30 ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m ²) のある患者 (3) 年齢：20 歳以上 75 歳未満の患者 等
主な除外基準	(1) 治験薬投与開始 2 週間前から治験薬投与開始日までの間に痛風関節炎を発症している患者 (2) ネフローゼ症候群を呈している患者 (3) 腎結石又は閉塞性尿路疾患に由来する腎障害を合併している患者 (4) 一次性あるいは二次性高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 (レッシューナイハン症候群、ホスホリボシルピロリン酸合成酵素 (PRPPase) 亢進症、先天性筋原性高尿酸血症、造血器腫瘍 等) (5) HbA1c (JDS 値) が 8.0%以上の患者 等
試験方法	トピロキソスタット 1 回 20mg を 1 日 2 回朝夕食後 (40mg/日) から開始し 2 週間投与、投与開始 2 週後に 1 回 40mg を 1 日 2 回朝夕食後 (80mg/日) に増量して 4 週間投与、投与開始 6 週後に 1 回 60mg を 1 日 2 回朝夕食後 (120mg/日) へ増量して 8 週間投与、投与開始 14 週後に 1 回 80mg を 1 日 2 回朝夕食後 (160mg/日) へ増量して 8 週間投与した (計 22 週間)。
主要評価項目	(1) 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (2) 投与終了時における投与前値からの eGFR 変化量
副次評価項目	投与 14 週後及び投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 等
解析計画	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率及び投与終了時における投与前値からの eGFR 変化量 (いずれも主要評価項目) について、以下の手順で群間比較を行う。 手順 1：投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率について、群間比較を 2 標本 t 検定により行う。 手順 2：手順 1 の検定結果が有意となった場合、投与終了時における投与前値からの eGFR 変化量について、群間比較を 2 標本 t 検定により行う。 投与終了時の測定値について、投与 22 週後又は中止時の測定値が欠測している場合は、LOCF 法によって補完する。

V. 治療に関する項目

結果	<p>主要評価</p> <p>投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は、トピロキソスタット群、プラセボ群でそれぞれ $45.38 \pm 21.80\%$、$-0.08 \pm 9.92\%$（平均値±標準偏差）であった。トピロキソスタット群のプラセボ群に対する平均値の群間差は 45.46%（両側 95%信頼区間：$39.33 \sim 51.58\%$）であり、投与群間に有意差が認められた（2 標本 t 検定：$p < 0.0001$）。</p>												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">血清尿酸値低下率 (%)</th> <th rowspan="2">2 標本 t 検定</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差 (95%信頼区間)</th> <th>平均値の群間差 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=60)</td> <td>-0.08 ± 9.92 (-2.64~2.48)</td> <td rowspan="2">45.46 (39.33~51.58)</td> <td rowspan="2">p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット群 (n=60)</td> <td>45.38 ± 21.80 (39.75~51.01)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	血清尿酸値低下率 (%)		2 標本 t 検定	平均値±標準偏差 (95%信頼区間)	平均値の群間差 (95%信頼区間)	プラセボ群 (n=60)	-0.08 ± 9.92 (-2.64~2.48)	45.46 (39.33~51.58)	p<0.0001	トピロキソスタット群 (n=60)	45.38 ± 21.80 (39.75~51.01)
	投与群		血清尿酸値低下率 (%)			2 標本 t 検定							
		平均値±標準偏差 (95%信頼区間)	平均値の群間差 (95%信頼区間)										
プラセボ群 (n=60)	-0.08 ± 9.92 (-2.64~2.48)	45.46 (39.33~51.58)	p<0.0001										
トピロキソスタット群 (n=60)	45.38 ± 21.80 (39.75~51.01)												
<p>投与終了時における投与前値からの eGFR 変化量は、トピロキソスタット群、プラセボ群でそれぞれ $0.63 \pm 5.03 \text{ mL/min/1.73m}^2$、$-0.45 \pm 4.72 \text{ mL/min/1.73m}^2$ であった。トピロキソスタット群のプラセボ群に対する平均値の群間差は $1.08 \text{ mL/min/1.73m}^2$（両側 95%信頼区間：$-0.67 \sim 2.83 \text{ mL/min/1.73m}^2$）であり、投与群間に有意差は認められなかった（2 標本 t 検定：$p = 0.2240$）。</p>													
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th colspan="2">eGFR 変化量 (mL/min/1.73m²)</th> <th rowspan="2">2 標本 t 検定</th> </tr> <tr> <th>平均値±標準偏差 (95%信頼区間)</th> <th>平均値の群間差 (95%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=60)</td> <td>-0.45 ± 4.72 (-1.67~0.77)</td> <td rowspan="2">1.08 (-0.67~2.83)</td> <td rowspan="2">p=0.2240</td> </tr> <tr> <td>トピロキソスタット群 (n=62)</td> <td>0.63 ± 5.03 (-0.65~1.91)</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	eGFR 変化量 (mL/min/1.73m ²)		2 標本 t 検定	平均値±標準偏差 (95%信頼区間)	平均値の群間差 (95%信頼区間)	プラセボ群 (n=60)	-0.45 ± 4.72 (-1.67~0.77)	1.08 (-0.67~2.83)	p=0.2240	トピロキソスタット群 (n=62)	0.63 ± 5.03 (-0.65~1.91)	
投与群		eGFR 変化量 (mL/min/1.73m ²)			2 標本 t 検定								
	平均値±標準偏差 (95%信頼区間)	平均値の群間差 (95%信頼区間)											
プラセボ群 (n=60)	-0.45 ± 4.72 (-1.67~0.77)	1.08 (-0.67~2.83)	p=0.2240										
トピロキソスタット群 (n=62)	0.63 ± 5.03 (-0.65~1.91)												
<p>副次評価</p> <p>投与 14 週後における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、トピロキソスタット群、プラセボ群でそれぞれ 79.7%（47/59 例）、3.6%（2/56 例）であった。トピロキソスタット群のプラセボ群に対する達成率の群間差は 76.1%（両側 95%信頼区間：$64.7 \sim 87.5\%$）であり、投与群間に有意差が認められた（χ^2 検定：$p < 0.0001$）。</p> <p>投与終了時における達成率は、トピロキソスタット群、プラセボ群でそれぞれ 90.0%（54/60 例）、0.0%（0/60 例）であった。トピロキソスタット群のプラセボ群に対する達成率の群間差は 90.0%（両側 95%信頼区間：$82.4 \sim 97.6\%$）であり、投与群間に有意差が認められた（χ^2 検定：$p < 0.0001$）。</p>													

V. 治療に関する項目

結果	<p>安全性</p> <p>副作用の発現率は、トピロキソスタット群が40.3% (25/62例)、プラセボ群が23.3% (14/60例) であった。</p> <p>トピロキソスタット群で最も発現率の高かった副作用は、痛風関節炎 14.5% (9/62例、15件) であり、その他、発現率5%以上の副作用は、ALT 増加 9.7% (6/62例、6件)、及びAST 増加 8.1% (5/62例、5件) であった。プラセボ群で最も発現率の高かった副作用は、痛風関節炎 6.7% (4/60例、7件) であり、その他、発現率5%以上の副作用は、尿中アルブミン陽性 5.0% (3/60例、3件) であった。トピロキソスタット群で認められた重篤な副作用は1例1件 (多発性関節炎) であった。</p> <p>痛風関節炎の有害事象発現率は、トピロキソスタット群が14.5% (9/62例)、プラセボ群が8.3% (5/60例) であった。</p> <p style="text-align: center;">痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)</p>							
	投与群	0~2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 14週以下	14週超 18週以下	18週超 22週以下	22週超
	プラセボ群	3.3 (2/60)	1.7 (1/60)	0.0 (0/58)	3.6 (2/56)	0.0 (0/55)	1.8 (1/55)	0.0 (0/55)
	トピロキソスタット群	1.6 (1/62)	0.0 (0/61)	1.7 (1/60)	3.3 (2/60)	6.9 (4/58)	3.5 (2/57)	0.0 (0/56)

9) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相 CKD 試験)

10) Hosoya T, et al : Clin Exp Nephrol 18 (6) : 876, 2014

3) 腎機能による部分集団の検討—痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析—²⁵⁾

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験 5 試験における投与終了時の血清尿酸値 (低下率、変化量、6.0mg/dL 以下の達成率) について、トピロキソスタット投与前の eGFR (60 未満、60 以上 90 未満、90 以上) (mL/min/1.73m²) によるサブグループ解析を行った。120mg/日における低下率は 60 未満 (n=29) が 39.05%、60 以上 90 未満 (n=143) が 35.42%、90 以上 (n=27) が 34.73%、変化量はそれぞれ -3.64mg/dL、-3.15mg/dL、-3.04mg/dL、達成率はそれぞれ 62.1%、65.7%、63.0% であった。160mg/日における低下率は 60 未満 (n=63) が 45.04%、60 以上 90 未満 (n=53) が 45.12%、90 以上 (n=8) が 47.86%、変化量はそれぞれ -3.95mg/dL、-4.12mg/dL、-4.26mg/dL、達成率はそれぞれ 88.9%、75.5%、87.5% であった。

無作為化並行群間比較試験における腎機能別の血清尿酸値に与える作用

投与群	腎機能 (mL/min/ 1.73m ²)	解析 対象 例数	投与前 測定値 (mg/dL)	投与終了時		
				低下率 (%)	変化量 (mg/dL)	6.0mg/dL 以下達成率 (%) ※
プラセボ群	60 未満	67	8.63±1.31	-0.40±9.95	0.00±0.88	0.0 (0/67)
	60 以上 90 未満	51	8.87±1.07	0.82±11.28	-0.10±1.02	0.0 (0/51)
	90 以上	17	9.28±0.99	4.97±12.50	-0.49±1.15	0.0 (0/17)
トピロキソスタット 40mg/日	60 未満	1	9.40 (-)	29.79 (-)	-2.80 (-)	0.0 (0/1)
	60 以上 90 未満	31	9.31±1.15	22.76±9.64	-2.14±1.01	19.4 (6/31)
	90 以上	5	9.26±1.12	25.99±8.92	-2.46±1.11	20.0 (1/5)

V. 治療に関する項目

トピロキソスタット 60mg/日	60 未満	4	9.95±0.73	19.71±4.41	-1.98±0.55	0.0 (0/4)
	60 以上 90 未満	25	9.12±1.06	22.98±10.94	-2.10±1.04	24.0 (6/25)
	90 以上	8	9.16±1.08	22.06±12.90	-2.05±1.22	25.0 (2/8)
トピロキソスタット 80mg/日	60 未満	7	9.39±0.69	28.31±13.54	-2.69±1.38	28.6 (2/7)
	60 以上 90 未満	47	9.43±1.26	30.51±10.18	-2.87±0.97	36.2 (17/47)
	90 以上	8	9.35±1.37	29.00±10.64	-2.80±1.28	37.5 (3/8)
トピロキソスタット 120mg/日	60 未満	29	9.34±1.23	39.05±13.08	-3.64±1.23	62.1 (18/29)
	60 以上 90 未満	143	8.87±1.16	35.42±12.74	-3.15±1.23	65.7 (94/143)
	90 以上	27	8.70±1.06	34.73±13.09	-3.04±1.20	63.0 (17/27)
トピロキソスタット 160mg/日	60 未満	63	8.58±1.25	45.04±21.12	-3.95±1.82	88.9 (56/63)
	60 以上 90 未満	53	9.13±1.44	45.12±13.11	-4.12±1.31	75.5 (40/53)
	90 以上	8	8.94±0.71	47.86±8.61	-4.26±0.74	87.5 (7/8)

※：達成例数/解析対象例数

(平均値±標準偏差)

2 5) (株) 富士薬品 社内資料 (国内臨床試験における層別解析：腎機能)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査²⁶⁾

試験の目的	使用実態下での痛風患者及び高尿酸血症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	痛風関節炎 ^{※1} 、肝機能障害及び皮膚障害の発現状況 高齢者 ^{※2} 、肝機能障害患者 ^{※2} 、腎機能障害患者 ^{※2} 及び女性患者における安全性と有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がない痛風患者及び高尿酸血症患者
目標症例数	1年間 (54週間) の観察症例を 3000 例 (登録症例 4500 例)
実施期間等	実施期間：平成 26 年 4 月から平成 31 年 3 月 観察期間：本剤投与開始から 1 年間 (54 週間)
結果	安全性 安全性解析対象症例における副作用発現割合は 7.0% (301/4329 例)、副作用発現件数は 392 件であった。主な副作用は、肝機能異常 0.9% (39/4329 例)、痛風性関節炎 0.9% (37/4329 例)、そう痒症 0.4% (16/4329 例)、腎機能障害 0.3% (15/4329 例)、肝障害 0.3% (12/4329 例)、発疹 0.2% (10/4329 例) であった。重点調査項目とした副作用の副作用発現割合は肝機能障害 1.7% (75/4329 例)、皮膚障害 0.9% (41/4329 例)、痛風関節炎 ^{※1} 0.9% (37/4329 例) であった。 特定の背景を有する患者集団における副作用発現割合は高齢者 7.1% (169/2364 例)、肝機能障害患者 6.9% (30/434 例)、腎機能障害患者 7.6% (264/3469 例)、女性 7.9% (67/851 例) であった。 再審査申請時点で予測できる重篤な副作用は 47 例 49 件、予測できない重篤な副作用は 81 例 94 件であった。

V. 治療に関する項目

	<p>有効性</p> <p>有効性解析対象症例 4253 例における最終評価時の血清尿酸値の低下率（平均値±標準偏差）は 19.9±23.4%（3706 例）、血清尿酸値 6mg/dL 以下の達成症例割合は 44.5%（1649/3706 例）であった（95%信頼区間：[42.9, 46.1]）。女性における 54 週後の血清尿酸値の低下率（平均値±標準偏差）は 24.7±23.6%（444 例）であった。</p>
--	---

※1：痛風性関節炎、痛風結節、痛風のいずれかに該当する事象

※2：高齢者は 65 歳以上の症例、肝機能障害ありは本剤投与開始時の AST 又は ALT が 50U/L 以上の症例、腎機能障害ありは本剤投与開始時の eGFR が 90mL/分/1.73m²未満の症例とした。

2 6) 再審査報告書：使用成績調査（再審査結果通知：2022 年 9 月 16 日）

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キサンチン酸化還元酵素阻害薬（アロプリノール、フェブキソスタット）
注）関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

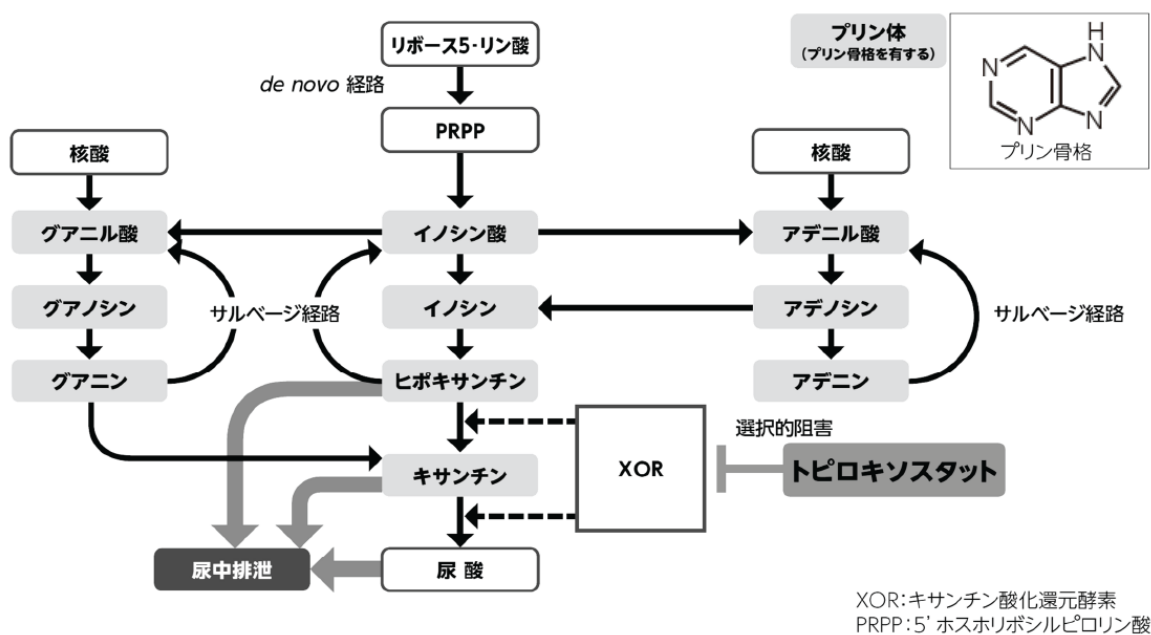
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{27, 28)}

トピロキソスタットはプリン骨格を有さない選択的キサンチン酸化還元酵素 (XOR) 阻害剤である。

尿酸は、ヒトにおいてプリン体の代謝経路の最終産物として、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る。トピロキソスタットは XOR に対し競合的な阻害作用を示し (Ki 値 : 5.1nmol/L)、内因性の尿酸の生成を抑制する。また、他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、XOR に対する特異的な阻害剤であることが確認されている。

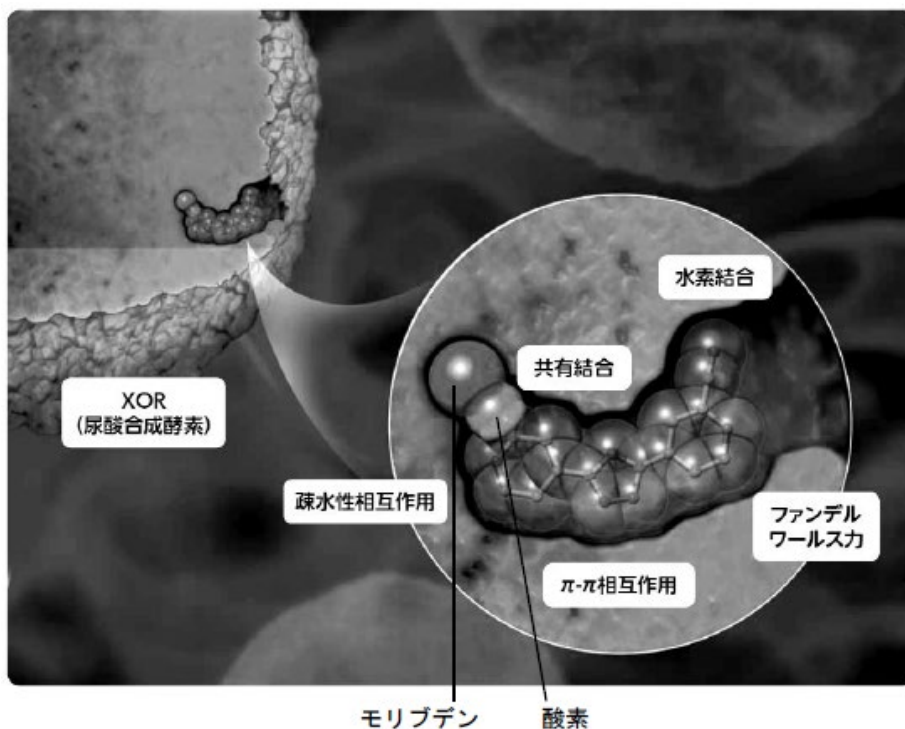
● プリン体代謝経路とトピロキソスタットの作用点



トピロキソスタットは、XOR の反応中心であるモリブデン (IV価) と共有結合を形成すると共に、XOR の複数のアミノ酸残基との相互作用 (複数の水素結合、疎水性相互作用及び芳香環相互作用) によって阻害作用を示す。

VI. 薬効薬理に関する項目

●トピロキシスタットの XOR 結合様式²⁹⁾



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) XOR 阻害作用 (*in vitro*)²⁷⁾

① XOR 阻害作用

トピロキシスタットはウシミルク XOR に対して、時間依存的な阻害を示した。酵素阻害の初期相を用いた Lineweaver-Burk プロットによる解析の結果、トピロキシスタットは XOR に対して競合型の阻害を示し、 K_i 値は 5.1 nmol/L であった。

② 代謝物の XOR 阻害作用

「VII. 6. (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率」の項参照

2) アルデヒドオキシダーゼ、プリン・ピリミジン代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)²⁸⁾

XOR の類縁酵素であるアルデヒドオキシダーゼ及び XOR 以外のプリン・ピリミジン代謝酵素に対するトピロキシスタットの阻害作用を評価したところ、トピロキシスタットは $100 \mu\text{mol/L}$ においていずれの酵素に対しても阻害率が 10% 未満であったことから XOR に対して高い選択性を有することが示された。

アルデヒドオキシダーゼ及びプリン・ピリミジン代謝酵素に対する作用

酵素	100 $\mu\text{mol/L}$ における阻害率(%)
アルデヒドオキシダーゼ	3.4 ± 4.4
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ	8.7 ± 7.2
グアニンデアミナーゼ	7.0 ± 5.4
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	-4.4 ± 1.5
オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ	-3.3 ± 10.4
オロチジン 5' -リン酸デカルボキシラーゼ	-1.7 ± 5.5

(平均値±標準偏差、各 $n=3$)

[試験方法]

各酵素反応の溶液（酵素及び基質を含む）にトピロキシスタットを加え、反応に伴う基質の減少又は生成物の増加を分光学的、又は HPLC 法により測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 種々の酵素及び受容体・チャネルの結合能に対する影響 (*in vitro*)³⁰⁾

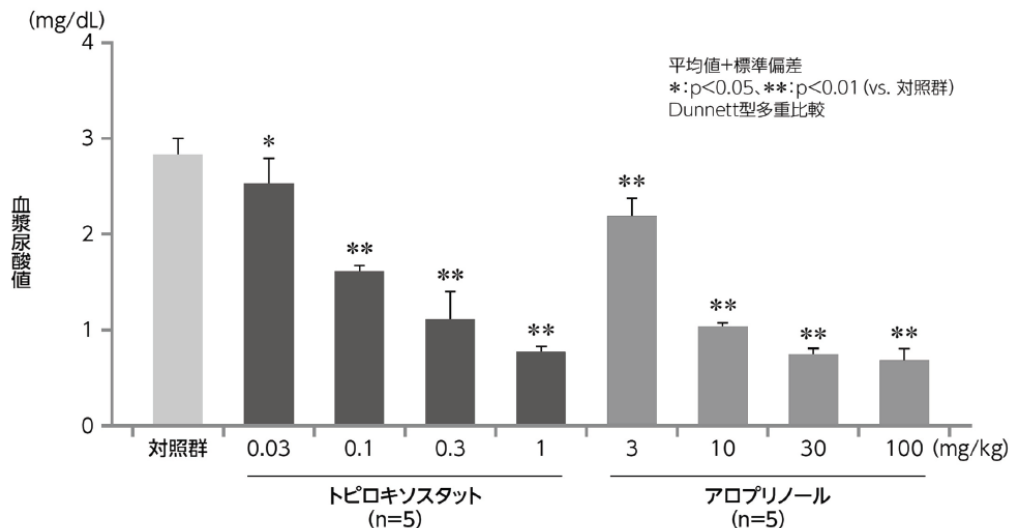
ホスホジエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、各種ペプチダーゼ等計 30 種の酵素活性に対する影響を検討した結果、トピロキシスタットはホスホジエステラーゼに対して阻害作用を示したものの、その程度は 100 μ mol/L で 45%以下と弱かった。その他の酵素に対しては影響がなかった。

また、アドレナリン、ドパミン、ムスカリン、ニコチン、セロトニン、ヒスタミン、オピオイド、GABA、グルタミン酸等の受容体及びカルシウムチャネル、カリウムチャネル、ナトリウムチャネル等計 54 種の受容体・チャネルの結合能に対する影響を検討した結果、トピロキシスタットはいずれに対しても影響を示さなかった。

4) 高尿酸血症モデルにおける血中尿酸低下作用 (ラット、マウス、チンパンジー)

①ラット³¹⁾

オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症ラットを用いて検討したところ、トピロキシスタットは用量依存적で有意な血漿尿酸低下作用を示し、経口投与 1 時間後の ED₅₀ 値は 0.21mg/kg であった。



高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸値 (経口投与 1 時間後)

高尿酸血症ラットにおける尿酸低下作用の ED₅₀ 値

	ED ₅₀ 値 (mg/kg)			
	1 時間後	2 時間後	6 時間後	12 時間後
トピロキシスタット	0.21	0.19	0.28	0.94
アロプリノール	9.4	12	35	>100

ED₅₀: 50%有効用量

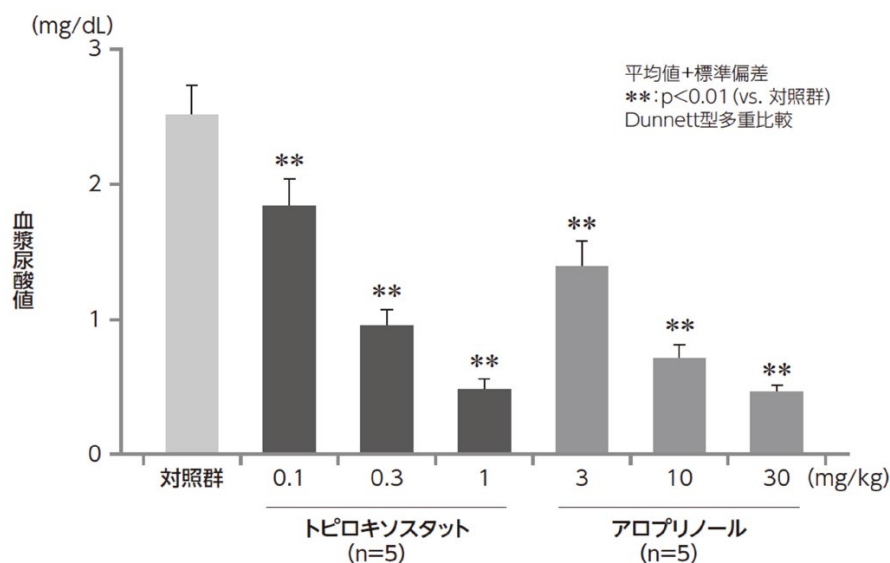
[試験方法]

オキソン酸カリウムを皮下投与し高尿酸血症を誘発したラットに、トピロキシスタット (0.03、0.1、0.3、1mg/kg)、アロプリノール (3、10、30、100mg/kg) 又は対照群として溶媒の 0.5%メチルセルロース溶液を単回経口投与し、投与 1、2、6、12 時間後の血漿尿酸値をリンタンングステン酸法により測定し、ED₅₀ 値をプロビット法により算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

②マウス³²⁾

オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症マウスを用いて検討したところ、トピロキシスタットは用量依存的で有意な血漿尿酸低下作用を示し、経口投与 0.5 時間後の ED₅₀ 値は 0.23mg/kg であった。



高尿酸血症マウスにおける血漿尿酸値 (経口投与 0.5 時間後)

高尿酸血症マウスにおける尿酸低下作用の ED₅₀ 値

	ED ₅₀ 値 (mg/kg)	
	0.5 時間後	2 時間後
トピロキシスタット	0.23	2.6
アロプリノール	3.7	12

ED₅₀: 50%有効用量

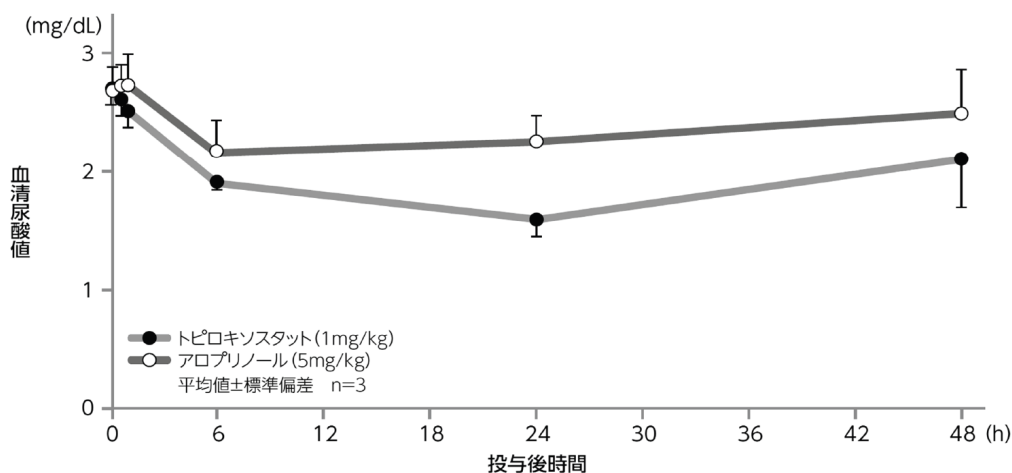
[試験方法]

オキソン酸カリウムを皮下投与し高尿酸血症を誘発したマウスに、トピロキシスタット、アロプリノール (3、10、30mg/kg) 又は対照群として溶媒の 0.5%メチルセルロース溶液を単回経口投与し、投与 0.5、2 時間後の血漿尿酸値をリンタングステン酸法により測定し、ED₅₀ 値をプロビット法により算出した。トピロキシスタット投与 0.5 時間後の ED₅₀ 値を算出する実験においては、0.1、0.3、1mg/kg の用量で、2 時間後においては 0.3、1、3 及び 10mg/kg の用量で検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③チンパンジー³³⁾

酵母 RNA 負荷高尿酸血症チンパンジーを用いて検討したところ、トピロキソスタットは投与後持続的な血清尿酸低下作用を示し、投与前に対する投与後 6 及び 24 時間における尿酸低下率は 30 及び 41%であった。



高尿酸血症チンパンジーにおける血清尿酸値

[試験方法]

チンパンジーに酵母 RNA を 120~480mg/kg/日の用量で化合物投与前 8~18 日間、投与日及び投与翌日の計 10~20 日間混餌投与し、高尿酸血症を誘発させた。トピロキソスタット (1mg/kg) 及びアロプリノール (5mg/kg) を単回経口投与し、投与 0、0.5、1、6、24 及び 48 時間後の血清尿酸値をウリカーゼ法により測定した。

5) 高尿酸血症モデルにおける尿中尿酸排泄量低下作用 (チンパンジー) ³³⁾

酵母 RNA 負荷高尿酸血症チンパンジーを用いて、尿中尿酸排泄量に対する作用を検討したところ、トピロキソスタットは投与 0~24 及び 24~48 時間の尿中への尿酸排泄量を低下させた。

高尿酸血症チンパンジーにおける尿中尿酸排泄量に対する影響

	投与前 24 時間の尿酸排泄量に対する低下率 (%)	
	0~24 時間	24~48 時間
トピロキソスタット (1mg/kg)	24.8 ± 15.8	31.7 ± 9.5
アロプリノール (5mg/kg)	9.0 ± 4.6	4.5 ± 29.2

(平均値 ± 標準偏差、n=3)

[試験方法]

チンパンジーに酵母 RNA を 120~480mg/kg/日の用量で化合物投与前 8~18 日間、投与日及び投与翌日の計 10~20 日間混餌投与し、高尿酸血症を誘発させた。トピロキソスタット (1mg/kg) 及びアロプリノール (5mg/kg) を単回経口投与し、投与時点を 0 時間として、-24~0 時間 (投与前 24 時間)、0~24 時間及び 24~48 時間の各 24 時間で蓄尿した。尿中尿酸値をウリカーゼ法により測定し、尿中尿酸排泄量を求めた。投与前 24 時間の尿中尿酸排泄量に対する 0~24 時間及び 24~48 時間の排泄量の低下率を算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

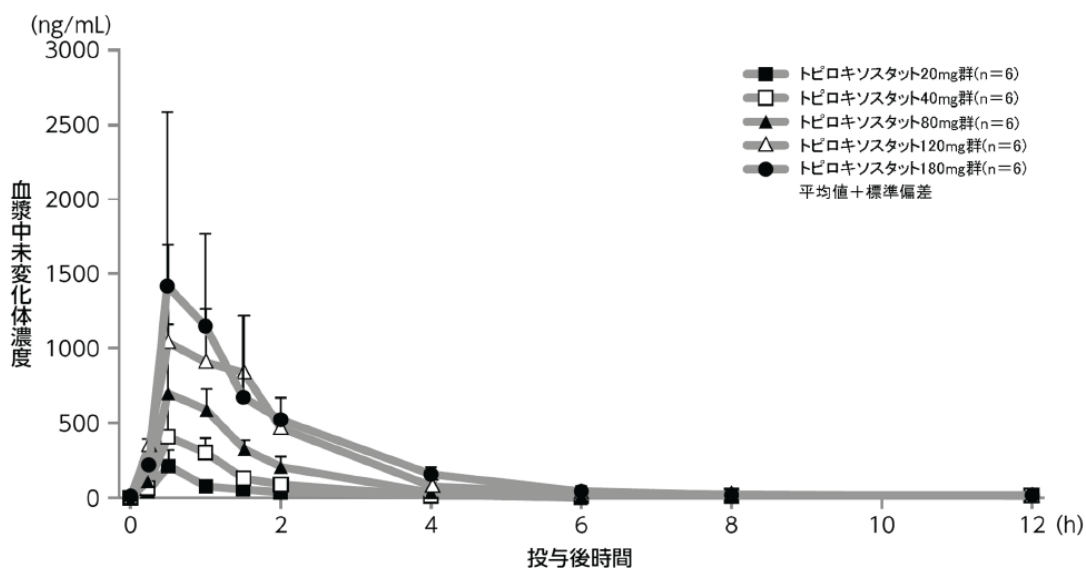
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人男子）¹²⁾

健康成人男子（30例）を対象にトピロキシスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与した。トピロキシスタットは投与後速やかに吸収され、投与後0.67～0.92時間で C_{max} に達し、半減期は4.56～7.49時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴って増加した。



血漿中未変化体濃度推移

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
20mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180mg (n=6)	1773.5±926.6	0.75±0.42	7.11±5.01	2838.2±891.9

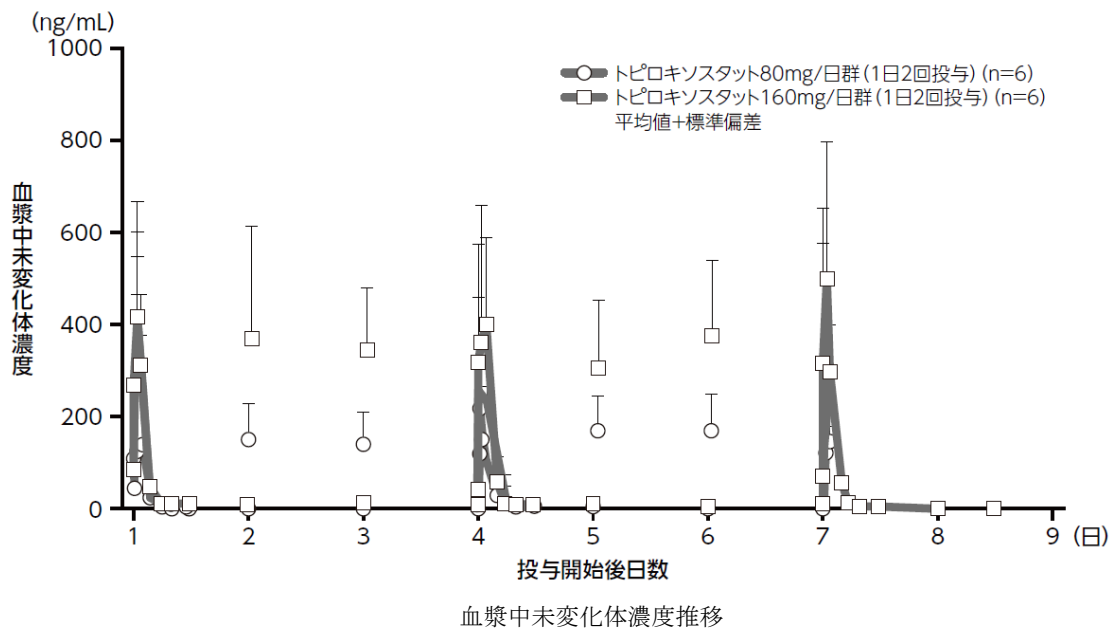
(平均値±標準偏差)

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキシスタットとして1回80mgを1日2回である。（「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照）

VII. 薬物動態に関する項目

2) 反復投与 (健康成人男子) ¹³⁾

健康成人男子 (12例) にトピロキシスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回 (朝夕食後)、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は投与3~4日で定常状態に達した。80及び160mg/日群のAUC_{0-12h}の累積係数はそれぞれ1.087及び1.130であり、蓄積性は認められなかった。



1日 投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	累積係数
80mg (n=6)	1	208.7±79.64	1.17±0.68	4.26±3.54	419.8±94.65	—
	7	172.9±42.21	1.42±0.66	6.22±2.51	443.9±86.81	1.087±0.225
160mg (n=6)	1	552.8±233.3	1.17±0.68	5.89±6.77	1044.4±314.1	—
	7	608.5±306.7	1.00±0.55	7.98±3.26	1137.1±267.2	1.130±0.231

累積係数 [投与7日目のAUC_{0-12h}/投与1日目のAUC_{0-12h}]

(平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 ¹¹⁾

健康成人男子 (11例) にトピロキシスタット60mgを摂食下に単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してT_{max}が約2.6倍遅延し、C_{max}は約30%減少したが、AUC_{0-∞}は食事の影響を受けなかった。

投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
摂食下 (n=11)	375.8±145.3	2.32±0.84	6.66±2.96	838.8±223.9
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.704 (0.517~0.960)	—	—	1.040 (0.908~1.192)
絶食下 (n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2

(平均値±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

2) 併用薬の影響

① ワルファリンとの薬物相互作用¹⁷⁾

健康成人男子（12例）に、トピロキソスタット1回80mgを1日2回朝夕食後に11日間反復経口投与し、6日目にワルファリンカリウム5mgを絶食下で単回経口投与した。ワルファリンR体の C_{max} 及び AUC_{0-144h} の幾何平均の比（併用投与/ワルファリン単独投与）は、それぞれ1.0733及び1.1458であり、ワルファリンR体はトピロキソスタットとの併用投与による C_{max} への影響はなく、 AUC_{0-144h} の軽微な増加が認められた。ワルファリンS体の C_{max} 及び AUC_{0-144h} の幾何平均の比は、それぞれ1.1080及び1.4746であり、ワルファリンS体はトピロキソスタットとの併用投与による C_{max} への影響はなく、 AUC_{0-144h} の増加が認められた。トピロキソスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均の比（併用投与/トピロキソスタット単独投与）は、それぞれ1.0764及び1.0097であり、ワルファリンはトピロキソスタットの動態に影響を及ぼさないことが示唆された。

血漿中トピロキソスタット濃度

投与群	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)
併用投与時	931.73	1682.90
幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.0764 (0.7533~1.5380)	1.0097 (0.7996~1.2751)
トピロキソスタット単独投与時	865.60	1666.71

(幾何平均、n=12)

血漿中ワルファリン濃度

投与群	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-144h} (ng・h/mL)
R体	併用投与時	531.65
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.0733 (0.9173~1.2558)
	ワルファリン単独投与時	495.34
S体	併用投与時	565.23
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.1080 (0.9239~1.3289)
	ワルファリン単独投与時	510.13

(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

(幾何平均、n=12)

② 蛋白結合における相互作用³⁴⁾

<参考: *in vitro*>

ヒト血漿を用いてトピロキソスタットと併用の可能性のある代表的な薬剤との血漿蛋白結合率への影響を評価した。その結果、トピロキソスタットはこれらの薬剤の血漿蛋白結合率にほとんど影響を与えなかった。また、トピロキソスタットの血漿蛋白結合率はこれらの薬剤によりほとんど影響を受けなかった。

評価した薬剤（一般名）

アムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリル活性代謝物（エナラプリラート）、バルサルタン、ドキサゾシンメシル酸塩、ベザフィブラート、グリベンクラミド、ベンズプロマロン、プロベネシド、ロキソプロフェンナトリウム及びその活性代謝物（ロキソプロフェン *trans*-OH 体）、インドメタシン、セレコキシブ、ワルファリン

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹²⁾

健康成人男子にトピロキソスタット（絶食下：20、40、80、120、180mg、摂食下：40、80mg）を各6例に単回経口投与し、コンパートメントモデルによるモデル解析の検討を行った。トピロキソスタットは2-コンパートメントモデル解析において、良好なフィッティングを示し、 C_{max} 、 T_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ の各パラメータはノンコンパートメントモデル解析のそれらの値と比較的良好な一致が見られた。

注）本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。（「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹²⁾

健康成人男子（6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、未変化体の消失速度定数はそれぞれ $0.13829 \pm 0.02495h^{-1}$ （平均値±標準偏差）であった。

(4) クリアランス¹²⁾

健康成人男子（6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、未変化体の見かけ上の全身クリアランスはそれぞれ $69.525 \pm 18.292L/h$ （平均値±標準偏差）であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<参考：外国人データ>²³⁾

健康成人男子（6例）に¹⁴C-トピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後192時間までの尿中放射能排泄率は76.8%であったことより、トピロキソスタットの吸収率は76.8%以上と推察される。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：動物試験データ ラット>³⁵⁾

雄性ラットの消化管を結紮して作成したループ内に¹⁴C-トピロキシスタットを0.6mg/loopの用量で注入した際、注入後1時間までの各消化管部位からの吸収率は、胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸で、それぞれ注入量の23.5、47.5、60.1、45.0及び25.0%であった。以上の結果より、トピロキシスタットは主に小腸上部で吸収されるものと考えられた。

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、サル>³⁵⁾

経口投与(1mg/kg)及び静脈投与(1mg/kg)時のAUCから求めたバイオアベイラビリティは、雄性ラットで69.6%、雌性ラットで66.9%、雄性イヌで59.6%、雄性サルで79.6%であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁶⁾

ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキシスタットを1mg/kgの用量で経口投与後の大脳中放射能濃度は、血漿中放射能濃度に対して投与後30分、2時間及び6時間では0.02~0.04倍であり、投与後24時間では検出限界未満であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁷⁾

妊娠19日目ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキシスタットを1mg/kgの用量で経口投与後30分、6時間及び24時間の胎盤通過性を評価した。ほとんどの組織は投与後最初の測定時点である30分にそれぞれ最高濃度を示したが、胎児消化管(内容物を含む)のみ投与後24時間に最高濃度を示した。胎児中放射能濃度は投与後30分に308.7ng eq./g(母体血漿中放射能濃度の0.25倍)を示した後、投与後6時間にはその42%、24時間には8%にまで減少し、胎児1匹当たりの放射能分布率は、投与後30分では投与量の0.20%、6時間では0.09%、24時間では0.03%であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁸⁾

授乳中(分娩後8~10日)のラットに¹⁴C-トピロキシスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与時の乳汁中及び血漿中の放射能濃度を経時的に測定した。乳汁中の放射能は投与後3.3時間に C_{max} 3594.8ng eq./mLを示した後、24時間まで半減期が10.4時間で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は64730ng eq.·h/mLであった。同時に測定した血漿中放射能濃度は、投与後1.0時間に C_{max} 555.6ng eq./mLを示した後、24時間まで半減期が4.71時間で消失し、 $AUC_{0-\infty}$ は4293ng eq.·h/mLであった。以上の結果から、乳汁中からの放射能の消失は血漿に比べやや緩徐ではあるものの、経時的に減少した。

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>³⁹⁾

雄性ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、多くの組織で投与後30分に最高濃度を示した。組織中放射能濃度は、腎臓、副腎、肝臓で高く、その他の多くの臓器・組織は血漿中放射能濃度より低値を示し、特に中枢神経系や眼球では極めて低濃度であった。各組織とも最高濃度に達した後、血漿中放射能濃度の低下に伴い減少し、投与後168時間ではいずれの組織も各組織の最高濃度に対し、1%未満又は検出限界未満となった。

雌性ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、雄性ラットと近似した濃度推移を示し、また、卵巣及び子宮などの生殖器に高濃度の放射能の移行や滞留は見られなかった。

雄性有色ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキソスタットを1mg/kgの用量で単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、眼球では白色ラットに比べ放射能濃度が高く、有色ラットの有色皮膚の放射能濃度も同個体の白色皮膚に比べその消失は緩やかであった。

雄性ラットに¹⁴C-トピロキソスタットを0.3mg/kgの用量で1日1回14日間反復経口投与したとき、ほとんどの組織は投与7日目ではほぼ定常状態に達しているものと推測された。14日目投与後の肝臓、骨格筋及び皮膚に高い放射能の移行性が認められた。

<参考：in vitro>³⁴⁾

成人男子より絶食下で採取した血液を用いた¹⁴C-トピロキソスタット 20~2000ng/mLの血球移行率は、6.7~12.8%であった。濃度による移行率の差は見られなかった。

(6) 血漿蛋白結合率

<参考：in vitro>³⁴⁾

¹⁴C-トピロキソスタットのヒト血漿における蛋白結合率は、97.5~98.8%であった（添加濃度 20、200 及び 2000ng/mL）。また、血清アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白及び γ -グロブリンにおけるトピロキソスタットの結合率は、それぞれ 92.3~93.2%、12.3~16.8%及び 34.7~40.4%であった（添加濃度 0.1、1 及び 10 μ g/mL）。

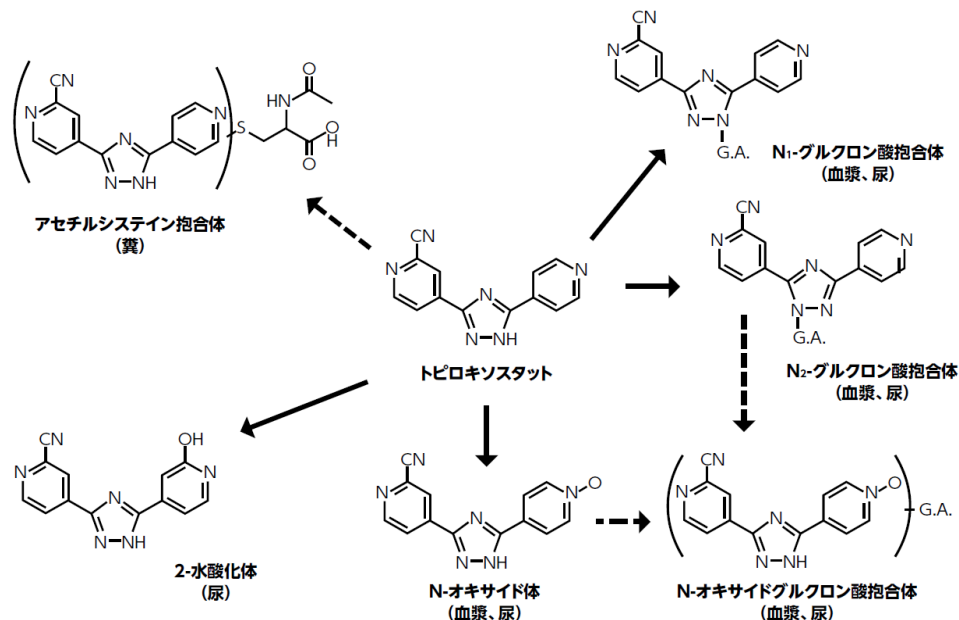
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人データ>²³⁾

健康成人男子（6例）に¹⁴C-トピロキソスタット 80mgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中には主代謝物としてN₁-グルクロン酸抱合体が認められた。未変化体及びN₁-グルクロン酸抱合体のAUC_{0-∞}はそれぞれ1645及び2173ng eq.・h/mLであった。血漿中にはその他の代謝物として、N-オキサイド体、N₂-グルクロン酸抱合体及び未同定の代謝物1種類が認められ、AUC_{0-t}はそれぞれ4.94、267及び186ng eq.・h/mLであった。

VII. 薬物動態に関する項目



トピロキシスタットのヒトにおける推定代謝経路

<参考：in vitro>⁴⁰⁾

トピロキシスタットは主にグルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝には主に UGT1A9 が関与していた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 肝薬物代謝酵素の阻害作用

<参考：in vitro>⁴¹⁾

ヒト肝ミクロソームを用いてトピロキシスタット及び N-オキシド体による主要 CYP 分子種 (CYP1A1/2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) の代謝活性に及ぼす影響を検討した。トピロキシスタットの CYP2C8/9、1A1/2、3A4 及び 2C19 に対する K_i 値は 14.8、21.9、41.6 及び $54.9 \mu\text{mol/L}$ であり、トピロキシスタットは CYP2A6、2B6、2D6 及び 2E1 に対して、N-オキシド体ではすべての分子種に対して IC_{50} 値は $100 \mu\text{mol/L}$ 以上であった。

2) 肝薬物代謝酵素の誘導作用

<参考：動物試験データ ラット>⁴²⁾

雌性ラットにトピロキシスタットを1、3及び10mg/kgの用量で1日1回7日間反復経口投与時の肝薬物代謝酵素に及ぼす影響を検討した。媒体対照群 (0.5%メチルセルロースを1日1回7日間経口投与)、陽性対照群 (フェノバルビタール・ナトリウムを80mg/kgの用量で1日1回3日間反復腹腔内投与) とし、トピロキシスタット投与群はいずれの用量においても媒体対照群と有意な差は見られず、すべての評価項目*で誘導作用を示さなかった。

*評価項目：ミクロソーム蛋白含量、チトクロムP450含量、チトクロムb5含量及び各種酵素活性 (NADPH-チトクロムc還元酵素活性、アニリンp-水酸化活性、7-エトキシマリノ-脱エチル化活性、アミノピリンN-脱メチル化活性)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：動物試験データ ラット>³⁵⁾

経口投与 (1mg/kg) 及び静脈投与 (1mg/kg) 時の AUC から求めたバイオアベイラビリティは、雄性ラットで 69.6%であった。¹⁴C-トピロキソスタットを用いた 1mg/kg における見かけの吸収率が 102%であったことより、経口投与後のトピロキソスタットはおよそ 30%程度が初回通過効果を受けていることが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

<参考：in vitro>²⁷⁾

ヒトにおけるトピロキソスタットの主要な代謝物 (N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N-オキサイド体) について、粗精製ウシミルク XOR に対する阻害活性を検討したところ、トピロキソスタットに比べ N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体は 1000 倍以上、N-オキサイド体は約 200 倍弱かった。

トピロキソスタットとその代謝物の XOR 阻害作用

	IC ₅₀ 値
N ₁ -グルクロン酸抱合体	>100 μmol/L
N ₂ -グルクロン酸抱合体	>100 μmol/L
N-オキサイド体	13 μmol/L
トピロキソスタット	0.069 μmol/L

IC₅₀:50%阻害濃度

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²³⁾

尿中、糞中

(2) 排泄率

健康成人男子 (30 例) にトピロキソスタット 20、40、80、120、180mg を絶食下で単回経口投与したとき、投与後 48 時間までの尿中排泄率は、未変化体が投与量の 0.1%未満、グルクロン酸抱合体が 52.3~59.9%、N-オキサイド体が 4.5~5.3%であった¹²⁾。

健康成人男子 (12 例) にトピロキソスタット 1 回 40mg 又は 1 回 80mg を 1 日 2 回、それぞれ摂食下で 7 日間反復経口投与したとき、投与期間中の未変化体の尿中排泄率は、未変化体が投与量の 0.1%未満、グルクロン酸抱合体が 50.0~59.5%、N-オキサイド体が 5.0~8.8%であった¹³⁾。

注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。(「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

<参考：外国人データ>²³⁾

健康成人男子（6例）に¹⁴C-トピロキシスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したとき、尿糞中放射能排泄率は、投与後 192 時間までに尿中に投与量の 76.8%、糞中に 26.1%であり、呼吸中には排泄されなかった。また、代謝物の尿糞中放射能排泄率は、投与後 48 時間までに尿中でグルクロン酸抱合体が 64.0%、N-オキサイド体が 5.8%、投与後 96 時間までに糞中で未変化体が 1.9%であった。

<参考：動物試験データ ラット>⁴³⁾

胆管カニュレーション処置した雄性ラットに絶食下で¹⁴C-トピロキシスタットを 1mg/kg の用量で経口投与し、投与後 12 時間までに採取した胆汁の一部を別の胆管カニュレーション処置した雄性ラットの十二指腸内に注入したときの放射能の排泄を検討した。その結果、胆汁中及び尿中には投与後 48 時間までに注入量の 43.1%及び 11.1%の放射能が排泄され、同時に採取した糞中には 40.8%の放射能が排泄された。

8. トランスポーターに関する情報

<参考：in vitro>⁴⁴⁾

トピロキシスタットの薬物トランスポーターに対する IC₅₀ 値は、OAT3、OAT1、BCRP 及び OATP1B1 が 1.05、2.85、13.7 及び 41.7 μmol/L であり、MDR1、OCT2 及び OATP1B3 が 50 μmol/L 以上であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 高齢者における血漿中濃度^{15, 16)}

非高齢者男性（20 歳以上 35 歳以下の 6 例）及び高齢者男性（65 歳以上の 6 例）、高齢者女性（65 歳以上の 6 例）にトピロキシスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
高齢者女性 ^{注)} (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.6637 (0.3883~1.1343)	—	—	1.1843 (0.9436~1.4863)
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.6528 (0.3693~1.1537)	—	—	0.9323 (0.7256~1.1978)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7

(平均値±標準偏差)

注) 高齢者男性及び非高齢者男性を対象とした試験とは別の試験
(「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 腎機能障害患者における血漿中濃度¹⁴⁾

腎機能軽度低下被験者、腎機能中等度低下被験者及び対象として腎機能正常被験者(各6例)にトピロキソスタット 80mg を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは腎機能正常被験者と差は認められなかった(Dunnett 比較、有意水準: 両側 5%)。なお、腎機能軽度低下被験者 6 例のうち 1 例は、除外基準に抵触することが判明したことから解析より除外した。

腎機能	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.8921 (0.3764~2.1146)	—	—	1.1700 (0.6491~2.1092)
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4
幾何平均の比 (90%信頼区間)	0.9910 (0.6488~1.5135)	—	—	1.2316 (0.7175~2.1139)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2

(平均値±標準偏差)

正常: $C_{in} \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、軽度低下: $60 \leq C_{in} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$
 中等度低下: $30 \leq C_{in} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (C_{in} : イヌリンクリアランス)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため設定した。

2.2 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。（「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤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、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、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すること。[7.、11.2 参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1 参照]

(解説)

8.1 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン¹⁾を参考に設定した。

8.2 肝機能障害のある患者での使用経験が少ないため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者（eGFR30mL/min/1.73m²未満）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

重度の腎機能障害のある患者での使用経験がないため設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者（ALT 又は AST100IU/L 以上）を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

肝機能障害のある患者での使用経験が少ないため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている³⁷⁾。

(解説)

ラットを用いた非臨床試験において本剤の胎児への移行が報告されていること、及び妊婦に使用した経験がなく、妊婦に対する安全性は確立していないことから設定した。（「VII. 5. (2) 血液—胎盤関門通過性」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている³⁸⁾。

(解説)

ラットを用いた非臨床試験において本剤の乳汁中への移行が報告されていることから設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

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。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした試験を実施していないことから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

経過を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に投与する場合の一般的注意として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 ロイケリン アザチオプリン イムラン、アザニン [2.2 参照]	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(解説)

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [16.7 参照]	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。	本剤による肝代謝酵素の阻害作用により、ワルファリンの代謝を抑制し、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤（テオフィリン等）の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	テオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、テオフィリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの C_{max} 及び AUC が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(解説)

ワルファリン

ワルファリンとの薬物相互作用試験において、本剤とワルファリンを併用投与したとき、単独投与時と比較してワルファリン S 体の AUC に上昇が認められたため設定した。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

ビダラビン、キサンチン系薬剤及びジダノシン

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害 (2.9%)

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害（重篤な肝機能障害は 0.2%）があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.2 多形紅斑 (0.5%未満)

(解説)

11.1.1 臨床試験において、重篤な副作用として「ALT 上昇、AST 上昇」1 例、「薬剤性肝障害」1 例が報告されていることから、重大な副作用として肝機能障害を記載した。また、非重篤な副作用として、AST、ALT 等の臨床検査値異常が報告されていることから、肝機能障害の頻度を記載した。

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」を参照し、肝機能検査値異常を含む肝臓関連の副作用症例のうち、下記のいずれかに該当する症例を抽出すると 24 例（2.9%）であった。

- ①ALT：100IU/L 以上、②AST：100IU/L 以上、
③ALP：正常値上限の 2.5 倍以上、④総ビリルビン：3.0mg/dL 以上

11.1.2 臨床試験において重篤な多形紅斑が 1 例認められていること、類薬で重篤な皮膚障害が注意喚起されていることより、設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸			口内炎	下痢、悪心、腹部不快感
肝及び胆道系	ALT 増加、AST 増加	γ -GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加	
代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中K 増加、血中リン増加	
筋及び骨格系	痛風関節炎 ^{注)}	四肢痛、四肢不快感、血中CK 増加	関節痛、関節炎、血中CK 減少	筋肉痛
腎及び泌尿器系	β -N アセチルD グルコサミニダーゼ増加、 α_1 ミクログロブリン増加	尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β_2 ミクログロブリン増加	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性	
皮膚			発疹	
血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加	
神経系				めまい、しびれ
その他			口渇、血圧上昇、異常感	浮腫、倦怠感

注) [8.1 参照]

(解説)

発現頻度は国内臨床試験成績に基づき算出した。

なお、自発報告において認められているものを含む副作用は頻度不明とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現状況一覧（承認時）

対象症例数	826例
副作用発現症例数	292例(35.4%)

副作用の種類	発現例数 (%)
【心臓障害】	2(0.2)
うっ血性心不全	1(0.1)
冠動脈狭窄	1(0.1)
【内分泌障害】	1(0.1)
甲状腺腫	1(0.1)
【眼障害】	2(0.2)
結膜出血	1(0.1)
眼瞼浮腫	1(0.1)
【胃腸障害】	12(1.5)
口内炎	2(0.2)
腹部不快感	1(0.1)
上腹部痛	1(0.1)
口唇炎	1(0.1)
大腸炎	1(0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
下痢	1(0.1)
消化不良	1(0.1)
鼓腸	1(0.1)
胃炎	1(0.1)
歯肉出血	1(0.1)
舌炎	1(0.1)
口腔内痛	1(0.1)
歯周炎	1(0.1)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	7(0.8)
口渇	4(0.5)
異常感	3(0.4)
悪寒	1(0.1)
顔面浮腫	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
倦怠感	1(0.1)
【肝胆道系障害】	3(0.4)
胆石症	1(0.1)
肝機能異常	1(0.1)
肝障害	1(0.1)
【臨床検査】	195(23.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	62(7.5)
β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	58(7.0)
α ₁ ミクログロブリン増加	49(5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42(5.1)
尿中β ₂ ミクログロブリン増加	37(4.5)
β ₂ ミクログロブリン増加	22(2.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22(2.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12(1.5)
血中トリグリセリド増加	9(1.1)
尿中アルブミン陽性	8(1.0)
血中クレアチニン増加	8(1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	8(1.0)
尿中血陽性	7(0.8)
血中アミラーゼ増加	6(0.7)
血中ビリルビン増加	6(0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	5(0.6)
単球百分率増加	5(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3(0.4)
血中リン増加	3(0.4)
血中カリウム増加	3(0.4)
血圧上昇	3(0.4)
尿中蛋白陽性	3(0.4)
尿中赤血球陽性	3(0.4)
白血球数減少	3(0.4)
白血球数増加	3(0.4)
血中尿素増加	2(0.2)
尿中結晶陽性	2(0.2)
好酸球数増加	2(0.2)
好塩基球百分率増加	1(0.1)
血中クロール減少	1(0.1)
血中コレステロール増加	1(0.1)
血中クレアチニン減少	1(0.1)
血中リン減少	1(0.1)
血圧低下	1(0.1)
血中ナトリウム減少	1(0.1)
血中トリグリセリド減少	1(0.1)
C-反応性蛋白増加	1(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1(0.1)
ヘマトクリット減少	1(0.1)
ヘモグロビン減少	1(0.1)
リンパ球百分率減少	1(0.1)
リンパ球百分率増加	1(0.1)
単球百分率減少	1(0.1)
好中球百分率減少	1(0.1)
血小板数増加	1(0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
赤血球数減少	1(0.1)
尿中白血球陽性	1(0.1)
【代謝および栄養障害】	1(0.1)
高脂血症	1(0.1)
【筋骨格系および結合組織障害】	105(12.7)
痛風性関節炎	83(10.0)
四肢不快感	10(1.2)
四肢痛	10(1.2)
関節痛	6(0.7)
関節炎	4(0.5)
痛風結節	1(0.1)
椎間板変性症	1(0.1)
関節腫脹	1(0.1)
筋骨格不快感	1(0.1)
筋肉痛	1(0.1)
多発性関節炎	1(0.1)
関節リウマチ	1(0.1)
腱痛	1(0.1)
【神経系障害】	6(0.7)
錯感覚	2(0.2)
浮動性めまい	1(0.1)
頭痛	1(0.1)
感覚鈍麻	1(0.1)
傾眠	1(0.1)
【腎および尿路障害】	6(0.7)
頻尿	4(0.5)
尿管結石	1(0.1)
腎結石症	1(0.1)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	1(0.1)
口腔咽頭不快感	1(0.1)
【皮膚および皮下組織障害】	13(1.6)
発疹	4(0.5)
薬疹	2(0.2)
湿疹	2(0.2)
蕁麻疹	2(0.2)
冷汗	1(0.1)
皮膚炎	1(0.1)
紅斑	1(0.1)
多形紅斑	1(0.1)
コリン性蕁麻疹	1(0.1)
【血管障害】	2(0.2)
大動脈瘤	1(0.1)
高血圧	1(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 14. 1）の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）で集計した。

以下の7試験の結果を集計した。

- ・ 国内第Ⅱ相（Ⅱa）試験（8週間）[詳細は p14 参照]
- ・ 国内第Ⅱ相（Ⅱa）試験（12週間）[詳細は p16 参照]
- ・ 国内第Ⅱ相（Ⅱb）試験 [詳細は p18 参照]
- ・ 国内第Ⅲ相試験（アロプリノール対照二重盲検群間比較試験）[詳細は p20 参照]
- ・ 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）（30週間）[詳細は p22 参照]
- ・ 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）（58週間）[詳細は p23 参照]
- ・ 国内第Ⅲ相試験（中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験）[詳細は p27 参照]

2) 副作用発現状況一覧（使用成績調査）

安全性解析対象症例数	4329例
副作用等の発現症例数	301例(6.95%)

副作用の種類	発現例数 (%)
【感染症および寄生虫症】	11(0.25)
急性副鼻腔炎	1(0.02)
憩室炎	1(0.02)
带状疱疹	1(0.02)
インフルエンザ	1(0.02)
口腔カンジダ症	1(0.02)
急性中耳炎	1(0.02)
肺炎	3(0.07)
腎盂腎炎	1(0.02)
急性腎盂腎炎	1(0.02)
扁桃炎	1(0.02)
尿路感染	1(0.02)
【良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）】	8(0.18)
結腸癌	2(0.05)
肺腺癌	1(0.02)
腎盂の悪性新生物	1(0.02)
膝癌	1(0.02)
形質細胞性骨髄腫	1(0.02)
肝細胞癌	2(0.05)
【血液およびリンパ系障害】	5(0.12)
貧血	2(0.05)
鉄欠乏性貧血	3(0.07)
【内分泌障害】	3(0.07)
バセドウ病	1(0.02)
甲状腺機能亢進症	1(0.02)
甲状腺機能低下症	1(0.02)
【代謝および栄養障害】	24(0.55)
脱水	1(0.02)
糖尿病	3(0.07)
高リン酸塩血症	1(0.02)
高トリグリセリド血症	7(0.16)
高尿酸血症	2(0.05)
低ナトリウム血症	1(0.02)

副作用の種類	発現例数 (%)
マラスムス	1(0.02)
代謝性アシドーシス	1(0.02)
脂質異常症	2(0.05)
食欲減退	1(0.02)
高脂血症	4(0.09)
2型糖尿病	1(0.02)
【精神障害】	3(0.07)
抑うつ気分	1(0.02)
不眠症	2(0.05)
【神経系障害】	11(0.25)
脳出血	2(0.05)
脳梗塞	2(0.05)
浮動性めまい	2(0.05)
頭痛	2(0.05)
感覚鈍麻	2(0.05)
意識消失	1(0.02)
正常圧水頭症	1(0.02)
【耳および迷路障害】	3(0.07)
回転性めまい	1(0.02)
突発性難聴	2(0.05)
【心臓障害】	10(0.23)
急性心筋梗塞	1(0.02)
狭心症	1(0.02)
冠動脈硬化症	1(0.02)
心房細動	2(0.05)
完全房室ブロック	1(0.02)
心不全	1(0.02)
洞性頻脈	1(0.02)
頻脈	1(0.02)
心臓弁膜疾患	1(0.02)
【血管障害】	5(0.12)
高血圧	3(0.07)
末梢動脈閉塞性疾患	1(0.02)
顕微鏡的多発血管炎	1(0.02)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数 (%)
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	5(0.12)
喘息	2(0.05)
無気肺	1(0.02)
喀痰増加	1(0.02)
上気道の炎症	1(0.02)
【胃腸障害】	22(0.51)
上腹部痛	1(0.02)
口唇炎	1(0.02)
虚血性大腸炎	1(0.02)
便秘	2(0.05)
下痢	6(0.14)
十二指腸潰瘍	1(0.02)
胃炎	1(0.02)
胃食道逆流性疾患	3(0.07)
胃腸出血	2(0.05)
悪心	3(0.07)
急性膵炎	1(0.02)
軟便	1(0.02)
【肝胆道系障害】	56(1.29)
慢性肝炎	1(0.02)
肝硬変	1(0.02)
肝機能異常	39(0.90)
脂肪肝	2(0.05)
高ビリルビン血症	1(0.02)
肝障害	12(0.28)
【皮膚および皮下組織障害】	41(0.95)
脱毛症	1(0.02)
薬疹	7(0.16)
湿疹	2(0.05)
紅斑	2(0.05)
そう痒症	16(0.37)
発疹	10(0.23)
そう痒性皮疹	1(0.02)
蕁麻疹	2(0.05)
中毒性皮疹	2(0.05)
【筋骨格系および結合組織障害】	45(1.04)
背部痛	2(0.05)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	2(0.05)
痛風性関節炎	37(0.85)
痛風結節	1(0.02)
筋痙縮	1(0.02)
筋肉痛	1(0.02)
変形性関節症	1(0.02)
四肢不快感	1(0.02)
【腎および尿路障害】	27(0.62)
アルブミン尿	1(0.02)
尿路結石	1(0.02)
出血性膀胱炎	1(0.02)
尿意切迫	1(0.02)
夜間頻尿	1(0.02)
蛋白尿	1(0.02)
腎障害	1(0.02)
腎不全	2(0.05)
糖尿病性腎症	1(0.02)
腎機能障害	15(0.35)
慢性腎臓病	2(0.05)

副作用の種類	発現例数 (%)
急性腎障害	1(0.02)
【生殖系および乳房障害】	1(0.02)
良性前立腺肥大症	1(0.02)
【一般・全身障害および投与部位の状態】	7(0.16)
死亡	1(0.02)
倦怠感	3(0.07)
末梢性浮腫	2(0.05)
体調不良	1(0.02)
【臨床検査】	65(1.50)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	1(0.02)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7(0.16)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1(0.02)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4(0.09)
血中ビリルビン増加	1(0.02)
血中コレステロール増加	2(0.05)
血中クレアチニン異常	1(0.02)
血中クレアチニン増加	7(0.16)
血圧低下	1(0.02)
血圧上昇	5(0.12)
血中トリグリセリド異常	2(0.05)
血中トリグリセリド増加	8(0.18)
血中尿素増加	6(0.14)
血中尿酸減少	1(0.02)
血中尿酸増加	1(0.02)
C-反応性蛋白増加	1(0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1(0.02)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5(0.12)
グリコヘモグロビン増加	2(0.05)
ヘモグロビン異常	1(0.02)
心拍数増加	1(0.02)
低比重リポ蛋白増加	4(0.09)
血小板数減少	1(0.02)
尿蛋白	1(0.02)
プロトロンビン時間延長	1(0.02)
脈拍異常	1(0.02)
白血球数増加	1(0.02)
尿潜血陽性	5(0.12)
尿中蛋白陽性	6(0.14)
尿中アルブミン/クレアチニン比増加	2(0.05)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.02)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(0.07)
肝酵素上昇	1(0.02)
【傷害、中毒および処置合併症】	3(0.07)
脊椎圧迫骨折	1(0.02)
硬膜下血腫	2(0.05)
【外科および内科処置】	2(0.05)
血液透析	2(0.05)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名は、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号（PTP の誤飲対策について）により設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 女性患者に対する使用経験は少ない。[17.1.1-17.1.4 参照]。

15.1.2 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とアロプリノールの二重盲検非劣性試験において、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント）についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ 4.3%（134/3,098 例）、3.2%（100/3,092 例）でありフェブキソスタット群が高かった（ハザード比 [95%信頼区間]：1.34 [1.03, 1.73]）。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった（フェブキソスタット群 2.7%（83/3,098 例）、アロプリノール群 1.8%（56/3,092 例））。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ 7.8%（243/3,098 例）、6.4%（199/3,092 例）でありフェブキソスタット群が高かった（ハザード比 [95%信頼区間]：1.22 [1.01, 1.47]）。

（解説）

15.1.1 臨床試験では、女性患者に対する使用経験が 20 例と少ないため設定した。

15.1.2 類薬であるフェブキソスタット（販売名：フェブリク錠）の海外で実施された臨床試験の結果について記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

2年間のがん原性試験において、ラットではヒトに1回80mg、1日2回投与時の血漿中曝露量（AUC）の1倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約1.2倍で移行上皮がん、約5倍で腎臓の移行上皮乳頭腫／がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウスでは約1.7倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キサンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた^{45,46)}。なお、ラットの52週間投与試験ではキサンチン結晶の析出を生じない条件下で、尿路における増殖性病変は認められなかった⁴⁷⁾。

(解説)

ラット及びマウスのがん原性試験に基づき記載した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁸⁾

試験項目		動物種/系統 (例数)	投与経路 投与量	特記すべき所見
中枢 神経系	一般状態、体温及び自発運動 量に及ぼす作用 (Irwin 法)	ラット/ Wistar (雄、4)	経口 30、100、 300mg/kg	影響なし
心血管系	hERG 電流に及ぼす作用	hERG 発現 HEK293 細胞 (5)	<i>in vitro</i> 4、20、100 $\mu\text{mol/L}$	影響なし
	心筋活動電位持続時間に 及ぼす作用	モルモット 摘出乳頭筋/ Hartley (雄、6)	<i>in vitro</i> 4、20、100 $\mu\text{mol/L}$	4、20 $\mu\text{mol/L}$: 影響なし 100 $\mu\text{mol/L}$: APD ₅₀ 及び APD ₉₀ が短縮、RMP 及び APA がわずかに減少 V _{max} には影響なし
	血圧、心拍数及び 心電図に及ぼす作用 (QT、QTc 間隔)	イヌ/ビーグル (雌雄、各 2)	経口 3、10、30mg/kg	3、10mg/kg: 影響なし 30mg/kg: 投与後 0~2 時 間にごく軽度な心拍数 増加 血圧及び心電図には影 響なし
呼吸系	呼吸数、1 回換気量 及び分時呼吸量 に及ぼす作用	ラット/ Wistar (雄、8)	経口 30、100、 300mg/kg	30、100mg/kg: 影響なし 300mg/kg: 投与後 150 分 においてのみ分時呼吸 量が増加したが、呼吸 数及び 1 回換気量には 影響なし

APD₅₀: 50%再分極持続時間、APD₉₀: 90%再分極持続時間、RMP: 静止膜電位、APA: 活動電位振幅、
V_{max}: 最大立ち上がり速度

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁹⁾

動物種/系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	概略の致死量 (mg/kg)
マウス/CD-1	経口	2000	雌雄: 各 5	>2000
	腹腔内	300	雌雄: 各 5	300
ラット/SD	経口	750	雌雄: 各 5	>750
	腹腔内	500、600	雌雄: 各 5	500~600
イヌ/ビーグル	経口	500、1000、2000	雌雄: 各 1	>2000
サル/カニクイザル	経口	0、500、1000、 2000	雌雄: 各 1	>2000

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁵⁰⁾

動物種 /系統	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット /SD	4週 経口	0.3、1、3	無毒性量は 求めず	1mg/kg/日以上：尿量の増加、尿細管又は集合管の好塩基性変化又は拡張、乳頭部の間質性細胞浸潤又は結合組織増生、乳頭部又は腎盂上皮の増生 3mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量低下、削瘦、立毛、円背姿勢、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿比重の低下、尿沈さ中の上皮細胞、腎臓において重量増加、腫大又は腫脹、顆粒状変化、白色変化、肝臓においてグリコーゲン量の減少に伴う肝細胞の変化
	13週 経口	0.3、1、3	雌雄：0.3	1mg/kg/日以上：キサンチン結晶の析出による腎臓の白色巣、表面粗造、腎臓断面の黄白色顆粒物質、膀胱内に黄白色顆粒物質、間質性腎炎、尿細管あるいは集合管の好塩基性変化、拡張、間質性細胞浸潤・組織増生、乳頭部上皮の増生 3mg/kg/日群の雄：一過性の体重増加抑制、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加
	26週 経口	0.04、0.2、 1	雌雄：0.2	0.2mg/kg/日以上：用量依存的な尿沈さ中の黄色顆粒状物質、腎臓断面の黄白色顆粒物質 1mg/kg/日群の雄：1例の死亡、体重増加抑制、尿量の増加と尿比重、浸透圧の低下、尿沈さ中の白血球、血中尿素窒素及びクレアチニンの増加 1mg/kg/日群の雌雄：キサンチン結晶の析出による腎変化
イヌ /ビーグル	4週 経口	3、10、30	無毒性量は 求めず	10mg/kg/日以上：若干例で腎に線状の癒痕病変の頻度及び程度（軽度から中等度）の増加、微小な腎盂結石（炎症、出血、上皮の壊死/増生などの局所反応は伴わないキサンチン結石）
	13週 経口	10、30、100	雌雄：10	10mg/kg/日以上：尿沈さ中にキサンチン結晶と考えられる微小な黄色顆粒状物質 30mg/kg/日以上：便色の異常（黄白色あるいは白色物質の混在）、腎盂腔内の異物（キサンチン結石）及びその物理的刺激による用量依存的な乳頭部上皮の増生 100mg/kg/日群：腎臓の黄白色顆粒物質 100mg/kg/日の雌1例：左側腎の腎盂腔内に大きなキサンチン結石及びその物理的刺激による腎乳頭の単細胞壊死、腎盂周囲軟組織の出血・炎症性細胞浸潤、皮質・髄質の出血、同例で血中クレアチニン高値傾向、遠位尿細管の拡張、遠位尿細管上皮の限局性変性・壊死
サル /カニクイ ザル	13週 経口	10、30、100	雌雄：100	異常は認められなかった。
	52週 経口	30、100、 300	雌雄：300	異常は認められなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)⁵¹⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下にて8.19～5000 μ g/プレートの用量範囲で実施した。いずれの用量でも代謝活性化系の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下にて621、1241及び2482 μ g/mLの用量範囲で実施した。いずれの用量でも代謝活性化系の有無にかかわらず、染色体の異常は認められなかった。

雄ラットに200、400及び800mg/kg/日を1日1回2日間経口投与し、小核試験を実施した。いずれの投与量でも小核誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス⁴⁶⁾ にトピロキソスタット0.3、1及び3mg/kg/日を104週間反復経口投与したがん原性試験において、3mg/kg/日群の雌で乳腺の腺がんの増加が認められた。また、ラット⁴⁵⁾ にトピロキソスタット0.3、1及び3mg/kg/日を104週間反復経口投与したがん原性試験において、0.3mg/kg/日以上群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫、1mg/kg群/日以上群の雄で膀胱の移行上皮がん、3mg/kg/日群の雌雄で腎臓の乳頭部血管肉腫、雄で腎臓の移行上皮がん及び甲状腺濾胞細胞腺腫、雌で尿管の移行上皮がん及び腎細胞がんが認められた。ラットなどのげっ歯類では、結晶・結石などによる物理的刺戟が長時間持続することにより、膀胱腫瘍などの泌尿器の移行上皮腫瘍が誘発されることが知られている⁵³⁻⁵⁶⁾。今回認められた泌尿器の移行上皮腫瘍がトピロキソスタットの薬理作用に基づくキサンチン結石による物理的刺戟によることを実証するため、ラットにトピロキソスタットの3mg/kg/日とクエン酸塩の52週間反復併用経口投与による腎障害抑制試験を実施した⁴⁷⁾。その結果、クエン酸塩併用群では、トピロキソスタット単独群で認められたキサンチン析出による間質性腎炎、腎臓及び尿管におけるキサンチン結石、移行上皮過形成、膀胱におけるキサンチン結石、移行上皮の単純性又は乳頭状過形成は認められなかった。また、キサンチン結晶・結石が生じないサル⁴⁹⁾の52週間反復投与毒性試験においても腎臓、尿管、膀胱に異常はみられなかった。よって、泌尿器の移行上皮腫瘍は、種特異的で、非遺伝毒性機序による発がんとして解釈され、ヒトで発生する可能性は極めて低いと考えられた。その他の腫瘍(ラットでの腎細胞がん、腎乳頭部血管肉腫、甲状腺濾胞細胞腺腫、マウスでの乳腺の腺がん)についても、キサンチン結晶/結石による腎組織損傷、慢性腎障害及びそれに伴う全身状態の悪化・機能低下(マウス乳腺腫瘍ウイルス感染を併発)により誘発された二次的变化で、ヒトへの外挿性の低い所見と考えられた。(「Ⅷ. 12. その他の注意」の項参照)

なお、臨床試験において尿中結晶陽性の発現率はプラセボと同等であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験⁵²⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

ラットの雌雄にトピロキソスタットを1, 3及び10mg/kg/日の投与量で雄では交配前28日から解剖前日、雌では交配前2週間から妊娠6日まで経口投与した。受胎能及び初期胚発生にトピロキソスタット投与による影響は認められなかった。雄では1mg/kg/日群で腎臓の白色巣及び表面粗造などが認められ、3mg/kg/日群で2例、10mg/kg/日群で6例の死亡がみられた。3mg/kg/日以上群で体重増加抑制、自発運動低下、粗毛、赤色鼻汁痕、10mg/kg/日群では削瘦、立毛などがみられた。雌でも1mg/kg/日以上群で腎変化が認められ、10mg/kg/日群では体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。親動物の一般毒性学的無毒性量は1mg/kg/日未満、生殖に対する無毒性量は10mg/kg/日、次世代の発生に対する無毒性量は10mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

①ラット

ラットにトピロキソスタットを3, 10及び30mg/kg/日の投与量で妊娠6～17日まで経口投与した。いずれの用量でも胚・胎児への影響は認められなかった。母動物では3mg/kg/日以上群で腎臓の白色巣、10mg/kg/日以上群で体重増加抑制、腎臓の表面粗造、腎盂及び腎臓断面の黄白色顆粒物質が認められた。30mg/kg/日群で2例の死亡がみられた。母動物の一般毒性学的無毒性量は3mg/kg/日未満、生殖に対する無毒性量は30mg/kg/日、次世代に関する無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

②ウサギ

ウサギにトピロキソスタットを3, 10及び30mg/kg/日の投与量で妊娠6～18日まで経口投与した。30mg/kg/日群まで胚・胎児への影響はみられず、母動物の一般毒性学的影響も認められなかった。母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、次世代に対する無毒性量は共に30mg/kg/日と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

ラットにトピロキソスタットを0.3, 1及び3mg/kg/日の投与量で妊娠6日～分娩後21日まで経口投与した。1mg/kg/日以上群で母動物に腎の黄白色変化、体重増加抑制、3mg/kg/日群で1例の分娩中の死亡、2例の哺育行動の放棄がみられ、出生児の哺育期間中の体重増加抑制が認められた。母動物の一般毒性学的無毒性量は0.3mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は1mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は1mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験 (モルモット、マウス)⁵⁷⁾

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応、マウスを用いたラット異種受身皮膚アナフィラキシー反応を実施した結果、いずれも陰性であり、抗原性は示さないと考えられた。

2) 光毒性試験 (ラット)⁵⁸⁾

有色ラットにトピロキシスタット30、100及び300mg/kgを単回経口投与し、投与後0.5時間より長波長紫外線を照射(約10J/cm²)したところ、異常は認められず、光毒性は示さないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：トピロリック錠 20mg、トピロリック錠 40mg、トピロリック錠 60mg

処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分：トピロキシスタット 該当しない

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

患者用使用説明書：患者指導箋を用意している。

6. 同一成分・同効薬

一物二名称：ウリアデック錠 20mg、ウリアデック錠 40mg、ウリアデック錠 60mg

7. 国際誕生年月日

2013年6月28日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2013年6月28日

承認番号：トピロリック錠 20mg：22500AMX00987000

トピロリック錠 40mg：22500AMX00988000

トピロリック錠 60mg：22500AMX00989000

薬価基準収載年月日：2013年8月27日

販売開始年月日：2013年9月4日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<再審査結果>

再審査結果通知年月日：2022年9月16日

内容：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号(承認拒否事由)イからハマまでのいずれにも該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

1 1. 再審査期間

8年：2013年6月28日～2021年6月27日（終了）

1 2. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

1 3. 各種コード

販売名	規格・容量	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT(13桁) 番号	レセプト電算 処理システム 用コード
日本標準商品 番号 873949 トピロリック 錠 20mg	100錠 (PTP10錠× 10)	3949004F1036	3949004F1036	1226621010101	622266201
	500錠 (PTP10錠× 50)	3949004F1036	3949004F1036	1226621010102	622266201
日本標準商品 番号 873949 トピロリック 錠 40mg	100錠 (PTP10錠× 10)	3949004F2032	3949004F2032	1226638010101	622266301
	500錠 (PTP10錠× 50)	3949004F2032	3949004F2032	1226638010102	622266301
	500錠 ポリボトル (バラ)	3949004F2032	3949004F2032	1226638010201	622266301
日本標準商品 番号 873949 トピロリック 錠 60mg	100錠 (PTP10錠× 10)	3949004F3039	3949004F3039	1226645010101	622266401

1 4. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会 編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版 診断と治療社：2018
- 2) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱa) 試験：8週間)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.1)
- 3) Hosoya T, et al : J Clin Pharm Ther 41 (3) : 298, 2016 PMID : 27079434
- 4) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱa) 試験：12週間)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.2)
- 5) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱb) 試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.3)
- 6) Hosoya T, et al : Clin Rheumatol 36 (3) : 649, 2017 PMID:27832384
- 7) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相アロプリノール比較試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.4)
- 8) Hosoya T, et al : J Clin Pharm Ther 41 (3) : 290, 2016 PMID:27109450
- 9) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相CKD試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.7)
- 10) Hosoya T, et al : Clin Exp Nephrol 18 (6) : 876, 2014 PMID:24448692
- 11) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における食事の影響試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.1.1)
- 12) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における単回投与試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.1)
- 13) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における反復投与試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.2)
- 14) (株) 富士薬品 社内資料 (腎機能低下被験者における薬物動態試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.6)
- 15) (株) 富士薬品 社内資料 (高齢者における薬物動態試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.7)
- 16) (株) 富士薬品 社内資料 (女性高齢者における薬物動態試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.8)
- 17) (株) 富士薬品 社内資料 (ワルファリンとの相互作用試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.10)
- 18) (株) 富士薬品 社内資料 (QT/QTc 評価試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.4.1)
- 19) Sugiyama A, et al : J Clin Pharmacol 54 (4) : 446, 2014 PMID:24214189
- 20) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期30週試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.5)
- 21) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期58週試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.6)
- 22) Hosoya T, et al : Clin Drug Investig 38 (12) : 1135, 2018 PMID:30219951
- 23) (株) 富士薬品 社内資料 (マスバランス試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.5)

XI. 文献

- 2 4) (株) 富士薬品 社内資料 (国内臨床試験における層別解析：年齢)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.3.3.3.2)
- 2 5) (株) 富士薬品 社内資料 (国内臨床試験における層別解析：腎機能)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.7.3.3.3.8)
- 2 6) 再審査報告書：使用成績調査 (再審査結果通知：2022年9月16日)
- 2 7) (株) 富士薬品 社内資料 (キサンチン酸化還元酵素阻害試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.1)
- 2 8) (株) 富士薬品 社内資料 (アルデヒドオキシダーゼ及びプリン・ピリミジン代謝酵素阻害試験) (承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.3)
- 2 9) Okamoto K, et al : Proc Natl Acad Sci USA 101 (21) : 7931, 2004 PMID:15148401
- 3 0) (株) 富士薬品 社内資料 (種々の酵素及び受容体・チャネルの結合能に対する影響)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.4)
- 3 1) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける尿酸低下試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.5)
- 3 2) (株) 富士薬品 社内資料 (マウスにおける尿酸低下試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.6)
- 3 3) (株) 富士薬品 社内資料 (チンパンジーにおける作用検討試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.7)
- 3 4) (株) 富士薬品 社内資料 (ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.4.3)
- 3 5) (株) 富士薬品 社内資料 (非臨床試験—薬物動態試験：吸収)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.1.1)
- 3 6) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける血液—脳関門通過性の検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.4.2)
- 3 7) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける胎盤通過性の検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.4.5)
- 3 8) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける乳汁移行性の検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.6.6)
- 3 9) (株) 富士薬品 社内資料 (非臨床試験—薬物動態試験：分布)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.1.2)
- 4 0) Omura K, et al : Drug Metab Dispos 35 (12) : 2143, 2007 PMID:17761779
- 4 1) (株) 富士薬品 社内資料 (代謝酵素活性に対する阻害作用の検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.7.2)
- 4 2) (株) 富士薬品 社内資料 (代謝酵素活性に対する誘導作用の検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.7.1)
- 4 3) (株) 富士薬品 社内資料 (非臨床試験—薬物動態試験：排泄)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.1.4)
- 4 4) (株) 富士薬品 社内資料 (薬物トランスポーターに対する阻害作用の検討)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.4.7.4)
- 4 5) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおけるがん原性試験)
(承認年月日：2013年6月28日、CTD 2.6.6.5.4)

XI. 文献

- 4 6) (株) 富士薬品 社内資料 (マウスにおけるがん原性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.5.2)
- 4 7) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.8.7)
- 4 8) (株) 富士薬品 社内資料 (安全性薬理試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.2.4.1~2.6.2.4.3)
- 4 9) (株) 富士薬品 社内資料 (単回投与毒性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.2.1~2.6.6.2.6)
- 5 0) (株) 富士薬品 社内資料 (反復投与毒性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.3.1~2.6.6.3.7)
- 5 1) (株) 富士薬品 社内資料 (遺伝毒性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.4.1~2.6.6.4.3)
- 5 2) (株) 富士薬品 社内資料 (生殖発生毒性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.6.1~2.6.6.6.4)
- 5 3) Fukushima S, et al: Cancer Res 52 (7): 1675, 1992 PMID:1551098
- 5 4) Shirai T, et al: Cancer Res 46 (4 Pt 2): 2062, 1986 PMID:3948181
- 5 5) Masui T, et al: Toxicol Lett 40 (2): 119, 1988 PMID:3341053
- 5 6) Okumura M, et al: Carcinogenesis 13 (6): 1043, 1992 PMID:1600609
- 5 7) (株) 富士薬品 社内資料 (抗原性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.8.1~2.6.6.8.2)
- 5 8) (株) 富士薬品 社内資料 (光毒性試験)
(承認年月日: 2013 年 6 月 28 日、CTD 2.6.6.8.3)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口にて個別に照会すること

2. その他の関連資料

該当資料なし

