

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 2013 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・発売年月日	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 発 売 年 月 日 : 2013年9月4日
開 発 ・ 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 TEL : 048-644-3247 FAX : 048-644-2241 医療関係者向けホームページ : http://www.fujiyakuhin.co.jp/

本 IF は 2019 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I F と略す）の位置付け並びに I F 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業の機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は I F 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 I F は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

[I F の様式]

①規格は A 4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② I F 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「I F 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[I F の作成]

① I F は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「I F 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合には I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホーム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」に従って作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F 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、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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

I F を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	9
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	27
2. 薬理作用	27
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	32
2. 薬物速度論的パラメータ	35

3.	吸収	36
4.	分布	37
5.	代謝	38
6.	排泄	40
7.	トランスポーターに関する情報	40
8.	透析等による除去率	40
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	41
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	41
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41
5.	慎重投与内容とその理由	41
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	41
7.	相互作用	42
8.	副作用	43
9.	高齢者への投与	46
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	46
11.	小児等への投与	46
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	46
13.	過量投与	46
14.	適用上の注意	47
15.	その他の注意	47
16.	その他	47
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	48
2.	毒性試験	48
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	53
2.	有効期間又は使用期限	53
3.	貯法・保存条件	53
4.	薬剤取扱い上の注意点	53
5.	承認条件等	53
6.	包装	53
7.	容器の材質	53
8.	同一成分・同効薬	54
9.	国際誕生年月日	54
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	54
11.	薬価基準収載年月日	54
12.	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	54
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	54
14.	再審査期間	54
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	54

16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55
X I. 文献	
1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	57
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	58
2. 海外における臨床支援情報	58
X III. 備考	
その他の関連資料	58

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（以下、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」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 維持用量 120mg 投与により血清尿酸値を 38%低下させた。（「V. 3. (4)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. 3. (3)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. 3. (5)4 ②第 III 相試験」の項参照）
*維持量 120mg/日、最大 160mg/日
- (5) 国内で実施された臨床試験において、826 例中 292 例（35.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎 83 例（10.0%）、ALT (GPT) 増加 62 例（7.5%）、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 58 例（7.0%）、 α 1 ミクログロブリン増加 49 例（5.9%）、AST (GOT) 増加 42 例（5.1%）等であった。〔承認時〕
なお、重大な副作用として肝機能障害（2.9%（重篤な肝機能障害は 0.2%））、多形紅斑（0.5% 未満）があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

注）本剤の承認された用法・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。維持量は通常 1 回 60mg を 1 日 2 回、最大投与量は 1 回 80mg を 1 日 2 回である。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 重度の腎機能障害のある患者〔使用経験がなく安全性が確立していない。〕

II. 名称に関する項目

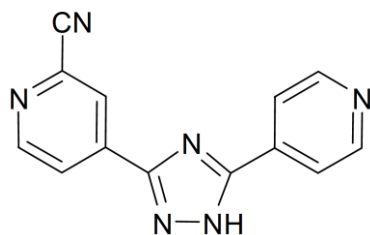
1. 販売名

- (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：-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)

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

7. CAS登録番号

577778-58-6

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
<i>N,N</i> -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。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約329℃ (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)

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°C、60%RH	36カ月	ポリエチレン袋+アルミ袋	変化なし	
加速試験	40°C、75%RH	6カ月	ポリエチレン袋+アルミ袋	変化なし	
苛酷試験	温度	60°C	3カ月	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	湿度	40°C、75%RH	3カ月	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	光	25°C、D65光源、2000lx (総照射量 120万lx・h)	/	ガラスシャーレ (開放: 曝光)	変化なし
				ガラスシャーレ (アルミ箔: 遮光)	変化なし

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

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法 (非水滴定法)

IV. 製剤に関する項目




1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状




1) 区別 : 素錠

2) 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		

3) 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。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

トピロリック錠 20mg : FY311

トピロリック錠 40mg : FY312

トピロリック錠 60mg : FY313

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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

(2) 添加物

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。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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	変化なし
				バラ包装（プラスチック容器）	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	6カ月	PTP包装	変化なし
				バラ包装（プラスチック容器）	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	3カ月	ガラスシャーレ（開放）	変化なし
	湿度	40℃、75%RH	3カ月	ガラスシャーレ（開放）	変化なし
	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）	変化なし
				ガラスシャーレ（アルミ箔：遮光）	変化なし

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）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

「日局」溶出試験法（パドル法）により試験を行う。

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

紫外可視吸光度測定法

11. 力価

該当しない

12. 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。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

痛風、高尿酸血症

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞

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。

2. 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。

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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回投与するなど、徐々に増量すること（「V.3. 臨床成績」の項参照）。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

（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。痛風及び高尿酸血症の治療ガイドラインでは、治療対象を痛風関節炎及び痛風間欠期と無症候性高尿酸血症の病状別治療に分け、痛風関節炎及び痛風間欠期の治療については痛風関節炎寛解約2週間から少量の尿酸低下薬の治療を開始し、3～6カ月かけて徐々に6.0 mg/dLまで下げることが提唱されている。

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^{1,2)}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³⁾及び第Ⅲ相試験⁴⁻⁶⁾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痛風及び高尿酸血症の治療ガイドライン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。

3. 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 ⁷⁾	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) ⁸⁾	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) ⁹⁾	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 ¹⁰⁾	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 ¹¹⁾	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 ¹²⁾	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 ¹³⁾	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 ^{14, 15)}	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） ¹⁾	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） ²⁾	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） ³⁾	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） ⁴⁾	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） ¹⁶⁾	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） ¹⁷⁾	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） ^{5, 6)}	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	—	—

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 ¹⁸⁾ （欧州）	PK、代謝物、安全性の検討	健康成人男子 6 例	単回

(2) 臨床効果

1) 二重盲検比較試験（用量反応性比較検証試験）³⁾

痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。トピロキソスタットを 40mg/日から開始し、投与開始 2 週後に 80mg/日、6 週後に 120mg/日あるいは 160mg/日まで段階的に増量し、16 週間投与した。なお、女性患者はプラセボ群が 0/39 例、トピロキソスタット 120mg/日群が 1/39 例、トピロキソスタット 160mg/日群が 2/40 例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の有害事象発現率は以下のとおりであった。投与終了時の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、プラセボ群が 0.0% (0/35 例)、トピロキソスタット 120mg/日群が 76.9% (30/39 例)、トピロキソスタット 160mg/日群が 76.9% (30/39 例) であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率 (%)

投与群	血清尿酸値低下率 (%)	95%信頼区間 (%)
プラセボ群 (n=35)	3.93	0.02~7.84
トピロキソスタット 120mg/日群 (n=39)	40.92	37.74~44.11
トピロキソスタット 160mg/日群 (n=39)	44.79	40.49~49.09

痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~	2 週超	6 週超	10 週超	14 週超
	2 週以下	6 週以下	10 週以下	14 週以下	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)

3) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱb) 試験)

2) 二重盲検比較試験（実薬対照）⁴⁾

痛風を含む高尿酸血症を対象として、アロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験を行った。トピロキソスタットを 40mg/日から開始し、投与開始 2 週後に 80mg/日、6 週後に 120mg/日へ段階的に増量し、16 週間投与した。なお、女性患者はトピロキソスタット群が 1/98 例、アロプリノール群が 1/105 例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の有害事象発現率は以下のとおりであった。投与終了時の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、トピロキソスタット群が 72.4% (71/98 例)、アロプリノール群が 73.3% (77/105 例) であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率 (%)

投与群	血清尿酸値低下率 (%)	95%信頼区間 (%)
トピロキソスタット 120mg/日群 (n=98)	36.28	33.75~38.82
アロプリノール 200mg/日群 (n=105)	34.26	32.12~36.41

痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~	2 週超	6 週超	10 週超	14 週超
	2 週以下	6 週以下	10 週以下	14 週以下	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)

4) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相アロプリノール比較試験)

3) 長期投与試験¹⁷⁾

痛風を含む高尿酸血症を対象として、長期投与試験を行った。トピロキシスタットを40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日へ段階的に増量した。投与14週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与18週後から160mg/日へ増量、投与26週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与30週後から200mg/日へ増量、投与38週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与42週後から240mg/日へ増量し、投与58週まで維持した。なお、女性患者は4/121例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率は、120mg/日投与群で38.60%、160mg/日投与群で42.60%、200mg/日以上投与群で40.88%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、120mg/日までが57.9% (70/121例)、160mg/日までが67.8% (82/121例)、全投与量が71.9% (87/121例)であった。痛風関節炎の有害事象発現率は9.1%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.2.用法及び用量」の項参照)

17) (株)富士薬品 社内資料(第Ⅲ相長期58週試験)

4) 二重盲検比較試験(腎機能障害患者)^{5,6)}

中等度腎機能障害($30 \leq eGFR < 60$ が3カ月以上持続した者)を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。トピロキシスタットを40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日、14週後に160mg/日へ段階的に増量した。なお、女性患者はトピロキシスタット群が9/62例、プラセボ群が4/60例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率は、トピロキシスタット群で45.38%、プラセボ群で-0.08%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、プラセボ群が0.0% (0/60例)であったのに対して、トピロキシスタット群は90.0% (54/60例)であった。痛風関節炎の有害事象発現率は、トピロキシスタット群で14.5%、プラセボ群で8.3%であった。

5) (株)富士薬品 社内資料(第Ⅲ相CKD試験)

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

(3) 臨床薬理試験

1) 単回投与⁸⁾

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。

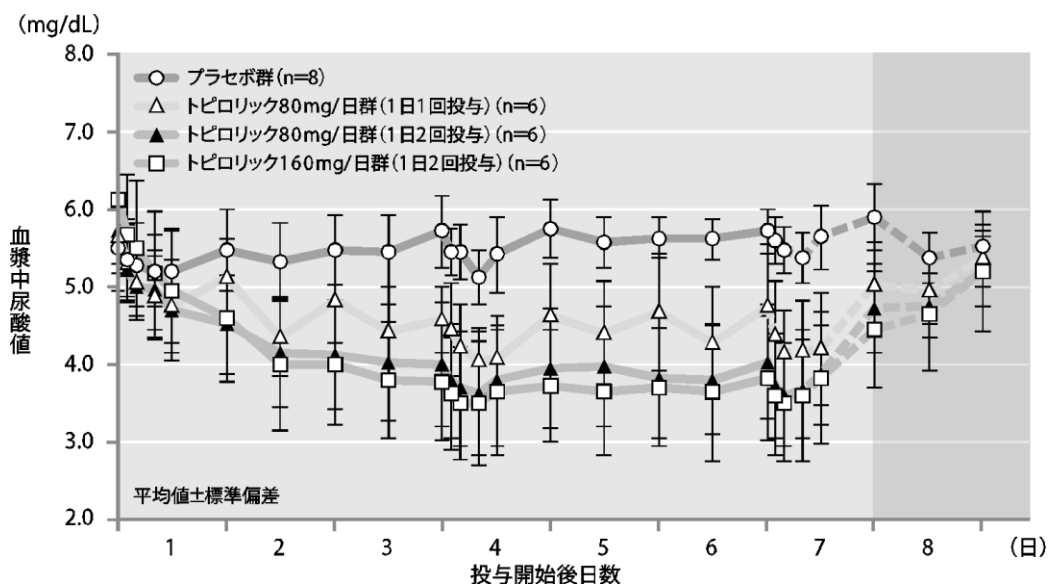
注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキシスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

8) (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⁹⁾

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）

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはトピロキシスタットとして 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。

9) (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^{14, 15)}

試験の目的	健康成人を対象に、トピロキシ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) 治験参加に不適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	トピロキシスタット 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 トピロキシスタット 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)、トピロキシスタット 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、トピロキシスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。(「V.2. 用法及び用量」の項参照)

1 4) (株) 富士薬品 社内資料 (QT/QTc 評価試験)

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

(4) 探索的試験

1) 第 II 相 (IIa) 試験 (8 週間)¹⁾

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症の患者に対し、トピロキシスタットの 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
試験方法	トピロキシスタット 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

結果

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、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)。

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

副次評価
 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(χ²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)。

安全性
 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 (GOT) 増加7.9% (3/38例)、ALT (GPT) 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 (GPT) 増加とAST (GOT) 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 (GPT) 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。

痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)

投与群	0~	2週超	4週超	6週超
	2週以下	4週以下	6週以下	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・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.2.用法及び用量」の項参照)

1) (株)富士薬品 社内資料(第II相(IIa)試験:8週間)

2) 第Ⅱ相 (Ⅱa) 試験 (12 週間) ²⁾

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シスタット 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	トピロキシスタット 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)。																				
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																				
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、トピロキシスタット 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" data-bbox="459 1220 1444 1527"> <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>トピロキシスタット 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>トピロキシスタット 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>トピロキシスタット 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>			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	トピロキシスタット 80mg/日群 (n=23)	29.90±8.35	26.29~33.51	p=0.001 80mg/日 vs 120mg/日	トピロキシスタット 120mg/日群 (n=23)	38.77±8.74	34.99~42.55	p<0.001 80mg/日 vs 160mg/日	トピロキシスタット 160mg/日群 (n=23)	47.18±8.33	43.57~50.78	p=0.002 120mg/日 vs 160mg/日
	投与群	血清尿酸値低下率 (%)			t 検定																
平均値±標準偏差		95%信頼区間																			
トピロキシスタット 80mg/日群 (n=23)	29.90±8.35	26.29~33.51	p=0.001 80mg/日 vs 120mg/日																		
トピロキシスタット 120mg/日群 (n=23)	38.77±8.74	34.99~42.55	p<0.001 80mg/日 vs 160mg/日																		
トピロキシスタット 160mg/日群 (n=23)	47.18±8.33	43.57~50.78	p=0.002 120mg/日 vs 160mg/日																		
	<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、トピロキシスタット 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>																				

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 (GPT) 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 (GOT) 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 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> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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 8週以下</th> <th>8週超 12週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキシスタット 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>トピロキシスタット 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>トピロキシスタット 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週以下	2週超 4週以下	4週超 8週以下	8週超 12週以下	トピロキシスタット 80mg/日群	8.3 (2/24)	0.0 (0/23)	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)	トピロキシスタット 120mg/日群	4.0 (1/25)	8.3 (2/24)	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)	トピロキシスタット 160mg/日群	8.0 (2/25)	0.0 (0/24)	4.3 (1/23)	13.0 (3/23)
	投与群	0～ 2週以下	2週超 4週以下	4週超 8週以下	8週超 12週以下																
トピロキシスタット 80mg/日群	8.3 (2/24)	0.0 (0/23)	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)																	
トピロキシスタット 120mg/日群	4.0 (1/25)	8.3 (2/24)	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)																	
トピロキシスタット 160mg/日群	8.0 (2/25)	0.0 (0/24)	4.3 (1/23)	13.0 (3/23)																	

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

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

第II相 (IIb) 試験³⁾

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、トピロキシスタット 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	<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 <li style="padding-left: 20px;">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 65 歳未満の患者 等</p>
主な除外基準	<p>(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</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、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)</p> <p>(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</p> <p>(4) 腎機能低下患者 (eGFR 値 : 50mL/min/1.73m²以下) 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 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																						
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、トピロキソスタット 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、トピロキソスタット 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、トピロキソスタットの 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)。(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" data-bbox="456 902 1445 1431"> <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>トピロキソスタット 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>トピロキソスタット 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> <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、トピロキソスタット 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)。(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>	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	トピロキソスタット 120mg/日群 (n=39)	40.92±9.84	37.74~44.11	p<0.001 P vs 160mg/日	トピロキソスタット 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																				
トピロキソスタット 120mg/日群 (n=39)	40.92±9.84	37.74~44.11	p<0.001 P vs 160mg/日																				
トピロキソスタット 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																				

結果	安全性 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 (GPT) 増加とAST (GOT) 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。 (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。																														
	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>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>トピロキシスタット 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>トピロキシスタット 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)	トピロキシスタット 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)	トピロキシスタット 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)
	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)																									
トピロキシスタット 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)																										
トピロキシスタット 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)																										

3) (株) 富士薬品 社内資料 (第II相 (IIb) 試験)

2) 比較試験

① 第III相試験 (アロプリノール対照二重盲検群間比較試験) ⁴⁾

試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロキシスタット (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、トピロキシ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シスタット群: 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	(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) 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: 50mL/min/1.73m ² 未満) 等

試験方法	トピロキシスタット 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																																			
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、トピロキシスタット群、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。トピロキシ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)、トピロキシ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" data-bbox="459 741 1449 1010"> <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>トピロキシスタット 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 ※1)</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>※1) 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、トピロキシスタット群、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。トピロキシ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> <p>安全性</p> <p>副作用の発現率は、トピロキシスタット群が 36.0% (36/100 例)、アロプリノール群が 27.6% (29/105 例) であった。</p> <p>トピロキシスタット群で最も発現率の高かった副作用は、ALT (GPT) 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 α1 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 (GOT) 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 α1 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。</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" data-bbox="459 1816 1449 2040"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th>0~</th> <th>2 週超</th> <th>6 週超</th> <th>10 週超</th> <th>14 週超</th> </tr> <tr> <th>2 週以下</th> <th>6 週以下</th> <th>10 週以下</th> <th>14 週以下</th> <th>16 週以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>トピロキシスタット 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	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)	トピロキシスタット 120mg/日群 (n=98)	36.28±12.65 (33.75~38.82)	2.02 (-1.26~5.31)	p<0.0001 ※1)	アロプリノール 200mg/日群 (n=105)	34.26±11.08 (32.12~36.41)	投与群	0~	2 週超	6 週超	10 週超	14 週超	2 週以下	6 週以下	10 週以下	14 週以下	16 週以下	トピロキシスタット 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)
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)																																		
トピロキシスタット 120mg/日群 (n=98)	36.28±12.65 (33.75~38.82)	2.02 (-1.26~5.31)	p<0.0001 ※1)																																	
アロプリノール 200mg/日群 (n=105)	34.26±11.08 (32.12~36.41)																																			
投与群	0~	2 週超	6 週超	10 週超	14 週超																															
	2 週以下	6 週以下	10 週以下	14 週以下	16 週以下																															
トピロキシスタット 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)																															

4) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相アロプリノール比較試験)

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）^{5,6)}

「V. 3. (5)4) 患者・病態別試験」の項参照

3) 安全性試験

①長期投与試験（30週間）¹⁶⁾

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
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
結果	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、39.23±12.12%（平均値±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）。 副次評価 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。 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。 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。

結果	安全性 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 (GPT) 増加 5.8% (14/240 例) であった。重篤な副作用は 3 例 4 件 (AST (GOT) 増加/ALT (GPT) 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。					
	痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)					
	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)						

1 6) (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) ¹⁷⁾

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
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	(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 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) 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
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	(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 (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

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±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)

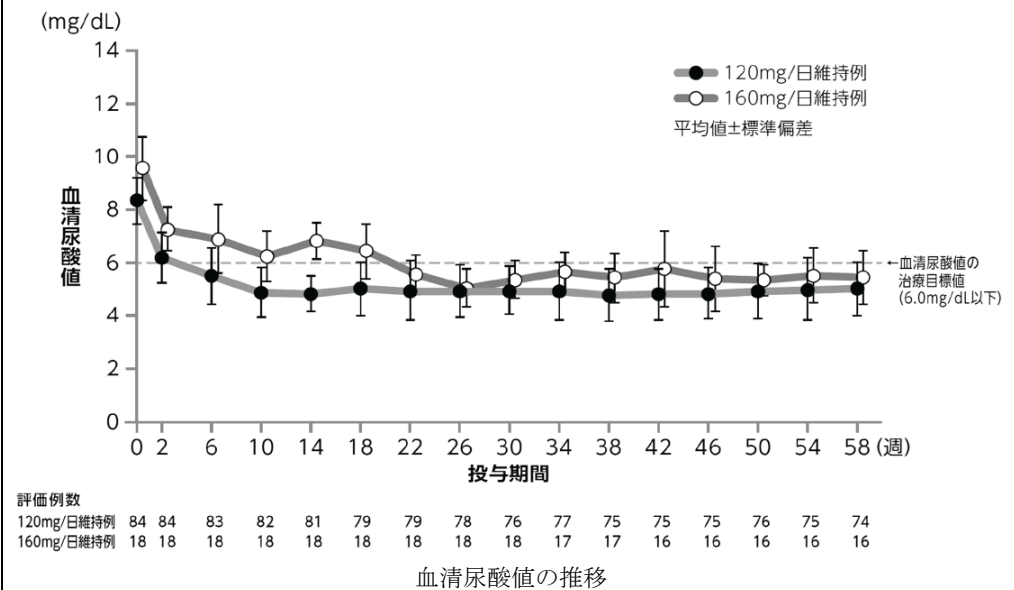
副次評価

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±13.08%、42.60±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±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	
トピロキソスタット 120mg/日群 (n=84)	38.60±13.08	35.76~41.44	p<0.0001
トピロキソスタット 160mg/日群 (n=18)	42.60±12.51	36.38~48.83	p<0.0001
トピロキソスタット 200mg/日以上群 (n=13)	40.88±8.89	35.50~46.25	p<0.0001

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。

結果



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。

安全性

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。

最も発現率の高かった副作用は尿中 α1 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 β2 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 (GPT) 増加 13.2% (16/121 例、18 件)、β2 ミクログロブリン増加 11.6% (14/121 例、25 件)、AST (GOT) 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。

結果	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。
----	--

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.2.用法及び用量」の項参照)

17) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期58週試験)

4) 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—¹⁹⁾

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)
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)

19) (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）^{5,6)}

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 ・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（ $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）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														
結果	<p>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、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" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <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> <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>			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)														

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
トピロキシスタット群 (n=62)	0.63±5.03 (-0.65~1.91)		

副次評価

投与 14 週後における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、トピロキシスタット群、プラセボ群でそれぞれ 79.7% (47/59 例)、3.6% (2/56 例) であった。トピロキシ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: 64.7~87.5%) であり、投与群間に有意差が認められた (χ^2 検定: $p < 0.0001$)。

投与終了時における達成率は、トピロキシスタット群、プラセボ群でそれぞれ 90.0% (54/60 例)、0.0% (0/60 例) であった。トピロキシ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: 82.4~97.6%) であり、投与群間に有意差が認められた (χ^2 検定: $p < 0.0001$)。

安全性

副作用の発現率は、トピロキシスタット群が 40.3% (25/62 例)、プラセボ群が 23.3% (14/60 例) であった。

トピロキシ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 (GPT) 増加 9.7% (6/62 例、6 件)、及び AST (GOT) 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。トピロキシ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。痛風関節炎の有害事象発現率は、トピロキシスタット群が 14.5% (9/62 例)、プラセボ群が 8.3% (5/60 例) であった。

痛風関節炎の有害事象発現率 (%) (発現例数/対象例数)

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)
トピロキシ 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)

結果

5) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相 CKD 試験)

6) 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—²⁰⁾

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、トピロキシスタット投与前の 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)
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)

20) (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・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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、フェブキシostat）

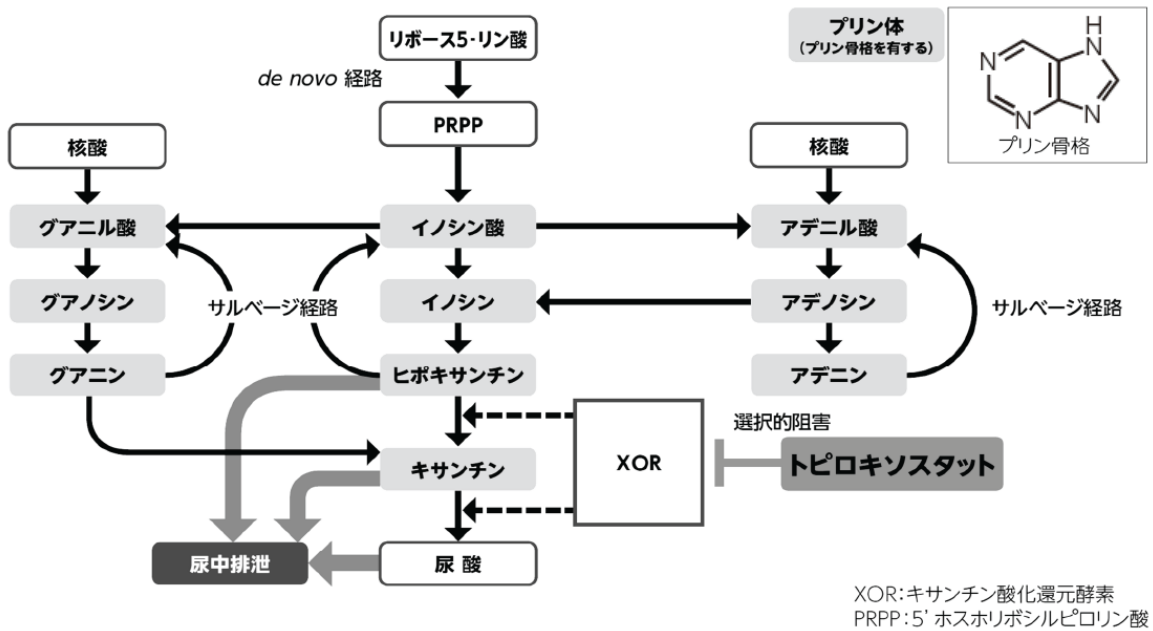
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{21, 22)}

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。

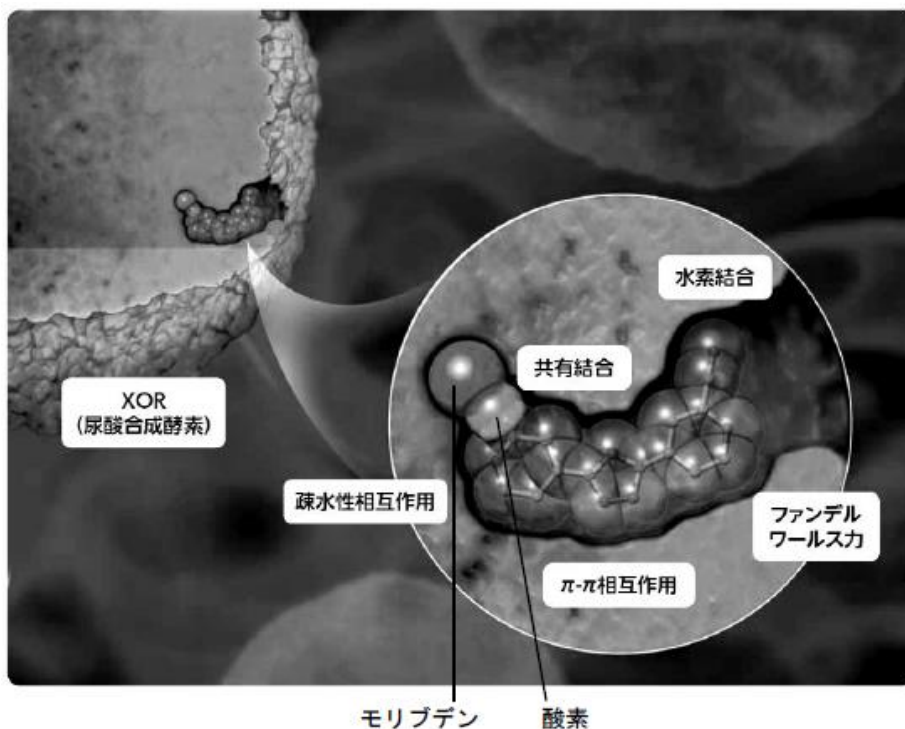
尿酸は、ヒトにおいてプリン体の代謝経路の最終産物として、XOR の作用によりヒポキサンチンからキサンチンを経て産生される。トピロキソスタットは XOR に対し競合的な阻害作用を示し (Ki 値 : 5.1nmol/L) 、内因性の尿酸の生成を抑制する。また、他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、XOR に対する特異的な阻害剤であることが確認されている。

● 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。

●トピロキソスタットの XOR 結合様式²³⁾



(2)薬効を裏付ける試験成績

1) XOR 阻害作用 (*in vitro*)²¹⁾

①XOR 阻害作用

トピロキソ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、トピロキソスタットは 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. 5. (4)代謝物の活性の有無及び比率」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*)²²⁾

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ソスタットの阻害作用を評価したところ、トピロキソスタットは $100 \mu\text{mol/L}$ 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)にトピロキソスタットを加え、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。

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*)²⁴⁾

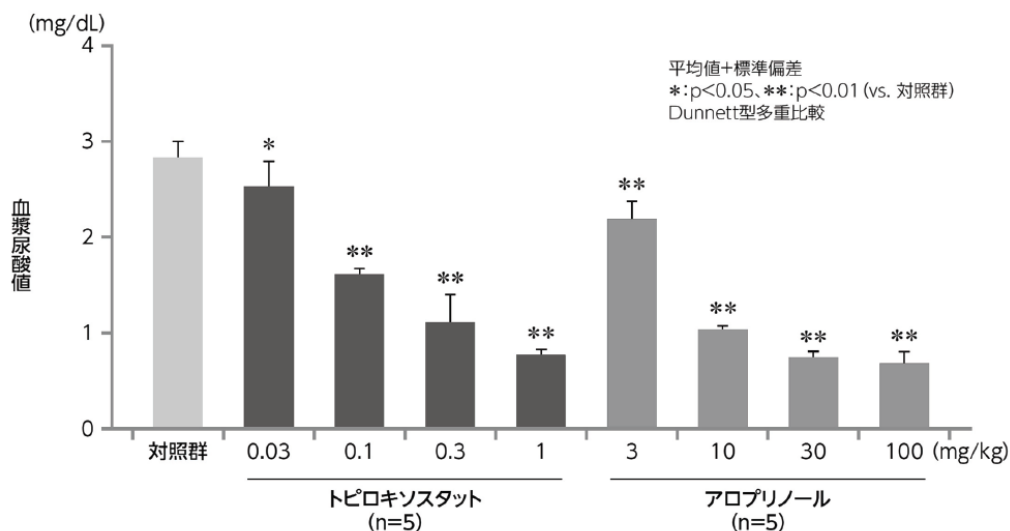
ホスホジエステラーゼ、シクロオキシゲナーゼ、各種ペプチダーゼ等計 30 種の酵素活性に対する影響を検討した結果、トピロキシスタットはホスホジエステラーゼに対して阻害作用を示したものの、その程度は 100 $\mu\text{mol/L}$ で 45%以下と弱かった。その他の酵素に対しては影響がなかった。

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²⁵⁾

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的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

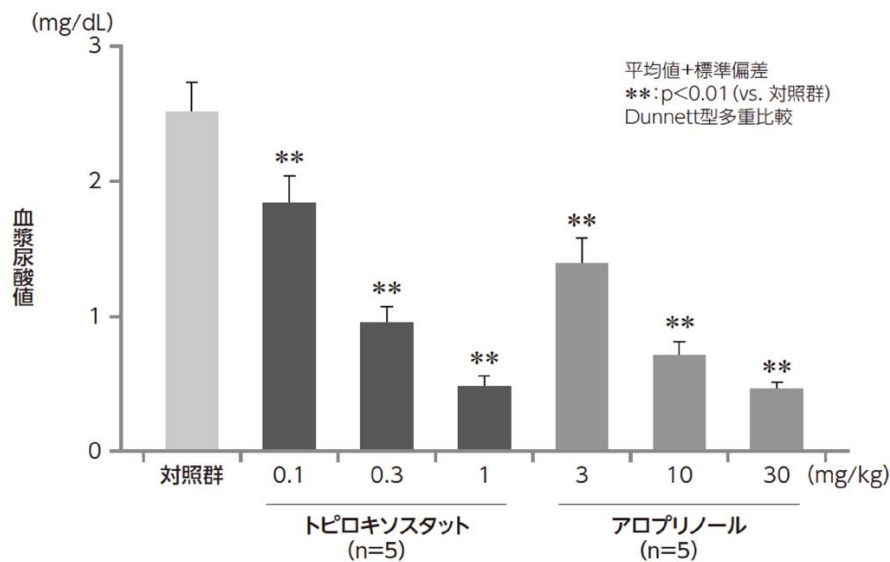
ED₅₀: 50%有効用量

[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。

②マウス²⁶⁾

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

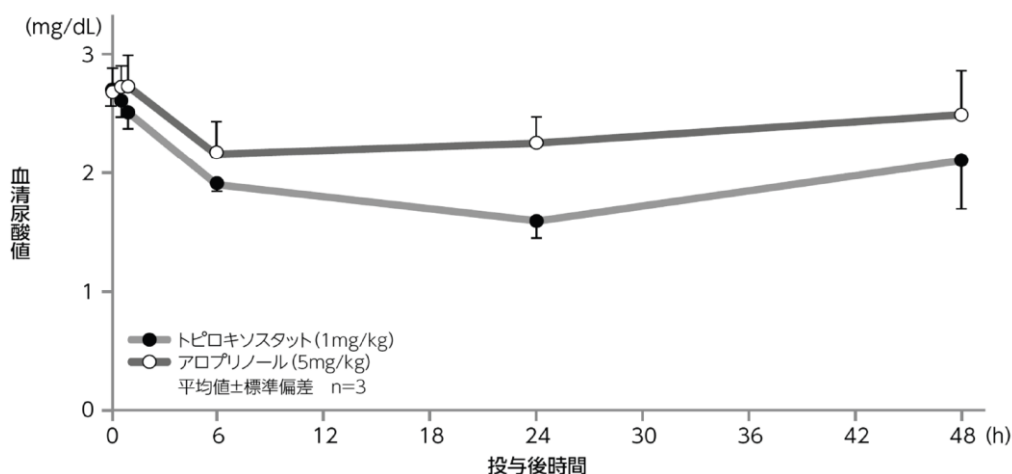
ED₅₀: 50%有効用量

[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。

③チンパンジー²⁷⁾

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、トピロキシ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) ²⁷⁾

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

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

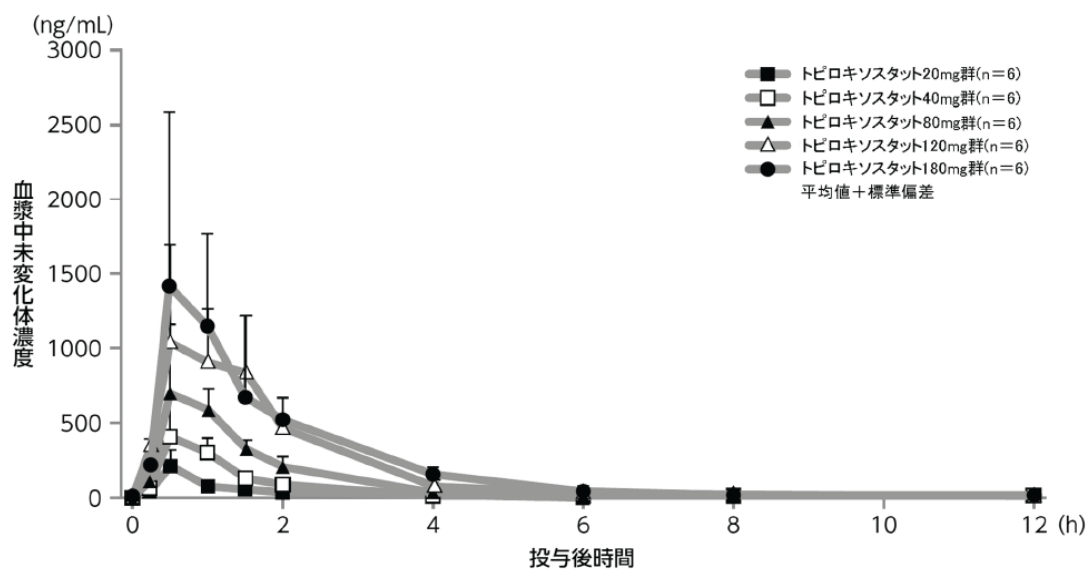
(2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 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）⁸⁾

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

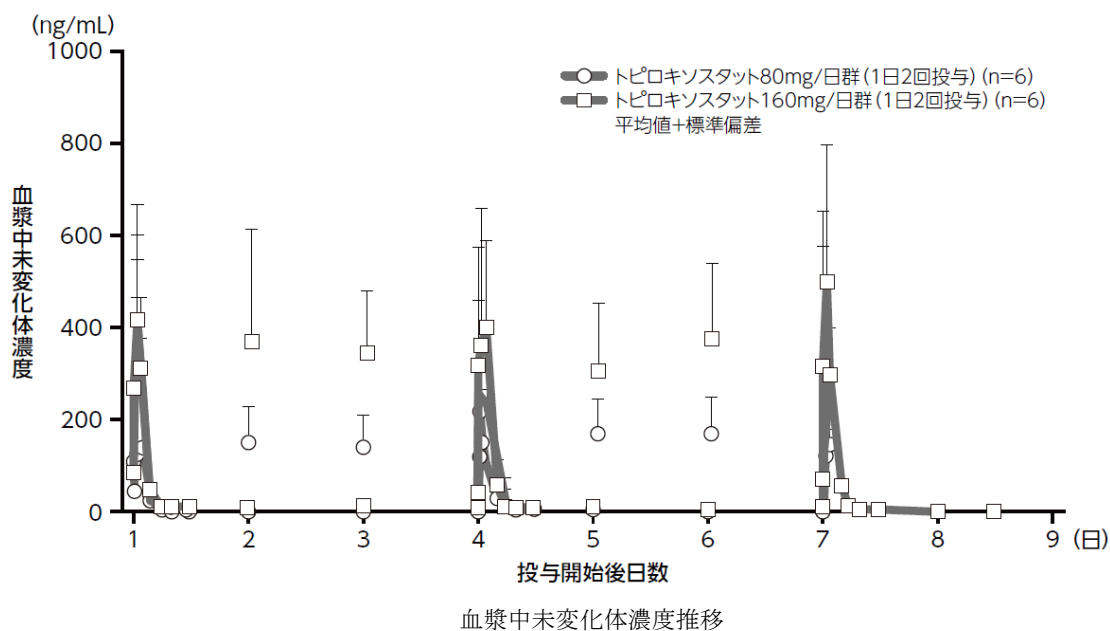
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
20mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180mg (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. 2. 用法及び用量」の項参照）

2) 反復投与 (健康成人男子)⁹⁾

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 (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

(平均値±標準偏差)

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

3) 高齢者における血漿中濃度^{11,12)}

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. 9. 高齢者への投与」の項参照)

4) 腎機能障害患者における血漿中濃度¹⁰⁾

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-∞} (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} ≥ 90mL/min/1.73m²、軽度低下：60 ≤ C_{in} < 90mL/min/1.73m²
 中等度低下：30 ≤ C_{in} < 60mL/min/1.73m² (C_{in}：イヌリンクリアランス)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁷⁾

健康成人男子（11例）にトピロキソスタット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)

2) 併用薬の影響

①ワルファリンとの薬物相互作用¹³⁾

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_{0-14h}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_{0-14h}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_{0-14h}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_{0-14h}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。

血漿中トピロキシスタット濃度

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)
トピロキシ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	25356.80
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.0733 (0.9173~1.2558)	1.1458 (1.0432~1.2585)
	ワルファリン単独投与時	495.34	22129.81
S体	併用投与時	565.23	17687.79
	幾何平均の比 (90%信頼区間)	1.1080 (0.9239~1.3289)	1.4746 (1.3017~1.6705)
	ワルファリン単独投与時	510.13	11995.03

(「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²⁸⁾

<参考: *in vitro*>

ヒト血漿を用いてトピロキシ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、トピロキシ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、トピロキシ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

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法⁸⁾

健康成人男子にトピロキシスタット (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。トピロキシスタットは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、トピロキシスタットとして1回80mgを1日2回である。

(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット、イヌ、サル>²⁹⁾

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。

(4) 消失速度定数⁸⁾

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 $0.13829 \pm 0.02495 \text{h}^{-1}$ (平均値±標準偏差) であった。

(5) クリアランス⁸⁾

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 $69.525 \pm 18.292 \text{L/h}$ (平均値±標準偏差) であった。

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率²⁸⁾

<参考：in vitro>

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 $\mu\text{g/mL}$)。

3. 吸収

<参考：外国人データ>¹⁸⁾

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。

<参考：動物試験データ ラット>²⁹⁾

雄性ラットの消化管を結紮して作成したループ内に ¹⁴C-トピロキソスタットを 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、トピロキソ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。

4. 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>³⁰⁾

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>³¹⁾

妊娠19日目ラットに絶食下で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>³²⁾

授乳中（分娩後8～10日）のラットに¹⁴C-トピロキソスタットを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。

(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>³³⁾

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-トピロキシスタットを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-トピロキシスタットを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-トピロキシスタットを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>²⁸⁾

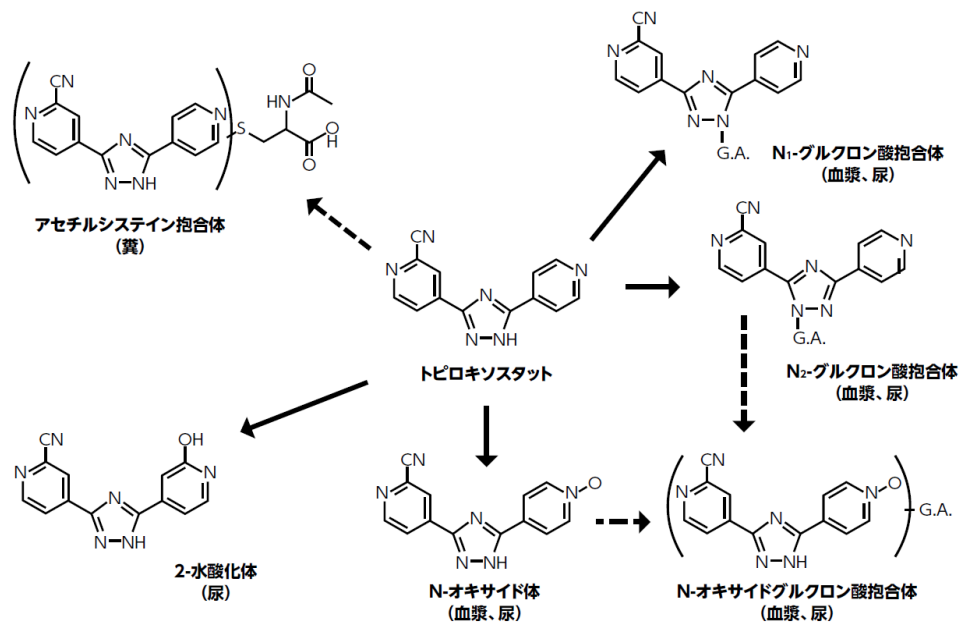
成人男子より絶食下で採取した血液を用いた ¹⁴C-トピロキシスタット 20～2000ng/mL の血球移行率は、6.7～12.8%であった。濃度による移行率の差は見られなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

<参考：外国人データ>¹⁸⁾

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、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。



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>³⁴⁾

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 (CYP450 等) の分子種

1)肝薬物代謝酵素の阻害作用

<参考: *in vitro*>³⁵⁾

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-オキサイド体による主要 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 Ki 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-オキサイド体ではすべての分子種に対して IC₅₀ 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>³⁶⁾

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-エトキシクマリンO-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

<参考: 動物試験データ ラット>²⁹⁾

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-トピロキシスタットを用いた 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シスタットはおよそ 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比率

<参考: *in vitro*>²¹⁾

ヒトにおけるトピロキシ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、トピロキシスタットに比べ 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。

トピロキシ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 $\mu\text{mol/L}$
N ₂ -グルクロン酸抱合体	>100 $\mu\text{mol/L}$
N-オキサイド体	13 $\mu\text{mol/L}$
トピロキシスタット	0.069 $\mu\text{mol/L}$

IC₅₀:50%阻害濃度

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路¹⁸⁾

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⁸⁾。

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⁹⁾。

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. 2. 用法及び用量」の項参照)

<参考：外国人データ>¹⁸⁾

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、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、呼気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>³⁷⁾

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-トピロキソスタットを 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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

<参考：in vitro>³⁸⁾

トピロキソ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。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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 [「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照]

(解説)

- (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) 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使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 重度の腎機能障害のある患者 [使用経験がなく安全性が確立していない。]
- (2) 肝機能障害のある患者 [使用経験が少なく安全性が確立していない。]

(解説)

- (1) 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。
- (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. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

(解説)

痛風及び高尿酸血症の治療ガイドラインを参考に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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	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。

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。[「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照]	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. (5) 2 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

(1) 副作用の概要

国内で実施された臨床試験において、826 例中 292 例 (35.4%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎 83 例 (10.0%)、ALT (GPT) 増加 62 例 (7.5%)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 58 例 (7.0%)、 α 1 ミクログロブリン増加 49 例 (5.9%)、AST (GOT) 増加 42 例 (5.1%) 等であった。[承認時]

(解説)

本剤の国内臨床試験成績に基づき設定した。主な副作用については、国内で実施された臨床試験において 5%以上認められたものを記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **肝機能障害** (2.9%) : AST (GOT)、ALT (GPT) 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し、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。
- 2) **多形紅斑** (0.5%未満) : 多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

(解説)

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 (GOT)、ALT (GPT) 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 (GPT) : 100IU/L 以上、②AST (GOT) : 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

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。

(3) 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 (GPT) 増加、AST (GOT) 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 (CPK) 増加	関節痛、関節炎、血中CK (CPK) 減少	
腎及び泌尿器系	β-NアセチルDグルコサミンダーゼ増加、α1ミクログロブリン増加	尿中β2ミクログロブリン増加、β2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	
その他			口渇、血圧上昇、異常感	めまい、浮腫、倦怠感

注) 「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

(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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧

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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
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)
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)

副作用の種類	発現例数 (%)
【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グルコサミナーゼ増加	58(7.0)
α1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β2ミクログロブリン増加	37(4.5)
β2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)
赤血球数減少	1(0.1)
尿中白血球陽性	1(0.1)

副作用の種類	発現例数 (%)
【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)

(承認時)

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。

(5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

その他の副作用

皮膚：発疹（1%未満）

9. 高齢者への投与

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

(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。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。³¹⁾

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。³²⁾

(解説)

(1) 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. 4. (2) 血液—胎盤関門通過性」の項参照）

(2) 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. 4. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

(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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

(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。

15. その他の注意

(1)2年間のがん原性試験において、ラット³⁹⁾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⁴⁰⁾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。なお、ラットの52週間投与試験⁴¹⁾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。

(2)女性患者に対する使用経験は少ない。[「V.3.臨床成績」の項参照]

(3)海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象としたフェブキソスタット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で高かった(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で高かった(ハザード比[95%信頼区間]:1.22[1.01, 1.47])。

(解説)

(1)ラット及びマウスのがん原性試験に基づき記載した。

(2)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。

(3)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。

16. その他

該当資料なし

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」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁴²⁾

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 μ 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 μ mol/L	4、20 μ mol/L : 影響なし 100 μ 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

(4) 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⁴³⁾

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

(2) 反復投与毒性試験⁴⁴⁾

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瘢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。

(3) 生殖発生毒性試験⁴⁵⁾

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。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*)⁴⁶⁾

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 µg/プレート⁴⁷⁾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 µg/mL⁴⁸⁾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。

2) がん原性試験 (マウス、ラット)

マウス⁴⁹⁾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³⁹⁾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/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激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⁴⁷⁻⁵⁰⁾。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激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⁴¹⁾。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⁵¹⁾の52週間反復投与毒性試験⁴⁴⁾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⁵²⁾と解釈され、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変化で、ヒトへの外挿性の低い所見と考えられた。(「VIII. 15. 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。

3) 抗原性試験 (モルモット、マウス) ⁵¹⁾

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。

4) 光毒性試験 (ラット) ⁵²⁾

有色ラットにトピロキソスタット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

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：トピロキソスタット 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 4 年 (外装に表示の使用期限内に使用すること)

3. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)

薬剤交付時：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報告されている)

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。

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 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)

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ウリアデック錠 20mg、ウリアデック錠 40mg、ウリアデック錠 60mg

同 効 薬：アロプリノール、フェブキシostat、ベンズブロマロン、プロベネシド、プロ
ローム

9. 国際誕生年月日

2013年6月28日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

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

11. 薬価基準収載年月日

2013年8月27日

12. 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

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年：2013年6月28日～2021年6月27日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

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揭示事項等（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。

16. 各種コード

販売名	規格・容量	JAN コード	標準医薬品マ スター基準番 号 (HOT 番号)	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	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)	4987524700226	1226621010101	3949004F1036	622266201
	500 錠 (PTP10 錠×50)	4987524700233	1226621010102	3949004F1036	622266201
日本標準商品 番号 873949 トピロリック 錠 40mg	100 錠 (PTP10 錠×10)	4987524700325	1226638010101	3949004F2032	622266301
	500 錠 (PTP10 錠×50)	4987524700332	1226638010102	3949004F2032	622266301
	500 錠 ポリボトル (ハﾟラ)	4987524700356	1226638010201	3949004F2032	622266301
日本標準商品 番号 873949 トピロリック 錠 60mg	100 錠 (PTP10 錠×10)	4987524700424	1226645010101	3949004F3039	622266401

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱa) 試験 : 8 週間)
- 2) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱa) 試験 : 12 週間)
- 3) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅱ相 (Ⅱb) 試験)
- 4) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相アロプリノール比較試験)
- 5) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相 CKD 試験)
- 6) Hosoya T ,et al : Clin Exp Nephrol 18(6) : 876, 2014
- 7) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における食事の影響試験)
- 8) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における単回投与試験)
- 9) (株) 富士薬品 社内資料 (健康成人における反復投与試験)
- 1 0) (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)
- 1 1) (株) 富士薬品 社内資料 (高齢者における薬物動態試験)
- 1 2) (株) 富士薬品 社内資料 (女性高齢者における薬物動態試験)
- 1 3) (株) 富士薬品 社内資料 (ワルファリンとの相互作用試験)
- 1 4) (株) 富士薬品 社内資料 (QT/QTc 評価試験)
- 1 5) Sugiyama A ,et al : J Clin Pharmacol 54(4) : 446, 2014
- 1 6) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期 30 週試験)
- 1 7) (株) 富士薬品 社内資料 (第Ⅲ相長期 58 週試験)
- 1 8) (株) 富士薬品 社内資料 (マスバランス試験)
- 1 9) (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 0) (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)
- 2 1) (株) 富士薬品 社内資料 (キサンチン酸化還元酵素阻害試験)
- 2 2) (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)
- 2 3) Okamoto K ,et al : Proc Natl Acad Sci USA 101(21) : 7931, 2004
- 2 4) (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)
- 2 5) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける尿酸低下試験)
- 2 6) (株) 富士薬品 社内資料 (マウスにおける尿酸低下試験)
- 2 7) (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)
- 2 8) (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)
- 2 9) (株) 富士薬品 社内資料 (非臨床試験—薬物動態試験 : 吸収)
- 3 0) (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)
- 3 1) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける胎盤通過性の検討)
- 3 2) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおける乳汁移行性の検討)
- 3 3) (株) 富士薬品 社内資料 (非臨床試験—薬物動態試験 : 分布)
- 3 4) Omura K ,et al : Drug Metab Dispos 35(12) : 2143, 2007
- 3 5) (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)
- 3 6) (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)
- 3 7) (株) 富士薬品 社内資料 (非臨床試験—薬物動態試験 : 排泄)
- 3 8) (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)

- 3 9) (株) 富士薬品 社内資料 (ラットにおけるがん原性試験)
- 4 0) (株) 富士薬品 社内資料 (マウスにおけるがん原性試験)
- 4 1) (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)
- 4 2) (株) 富士薬品 社内資料 (安全性薬理試験)
- 4 3) (株) 富士薬品 社内資料 (単回投与毒性試験)
- 4 4) (株) 富士薬品 社内資料 (反復投与毒性試験)
- 4 5) (株) 富士薬品 社内資料 (生殖発生毒性試験)
- 4 6) (株) 富士薬品 社内資料 (遺伝毒性試験)
- 4 7) Fukushima S ,et al : Cancer Res 52(7) : 1675, 1992
- 4 8) Shirai T ,et al : Cancer Res 46(4 Pt 2) : 2062, 1986
- 4 9) Masui T ,et al : Toxicol Lett 40(2) : 119, 1988
- 5 0) Okumura M ,et al : Carcinogenesis 13(6) : 1043, 1992
- 5 1) (株) 富士薬品 社内資料 (抗原性試験)
- 5 2) (株) 富士薬品 社内資料 (光毒性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 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

X III. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター
〒330-8581 埼玉県さいたま市大宮区桜木町 2-292-1

FAX 048-644-2241

電話 048-644-3247

(受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日及び当社休日を除く))

製造販売元

株式会社富士薬品

〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

