

新医薬品の「使用上の注意」の解説

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。ご使用前に必ずお読みください。

処方せん医薬品^{注)}

薬価基準収載

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
－高尿酸血症治療剤－

トピロリック[®]錠20mg

トピロリック[®]錠40mg

トピロリック[®]錠60mg

TOPILORIC[®] Tablets 20mg、40mg、60mg

トピロキソスタット錠

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

【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
- (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 [「相互作用」の項参照]

製造販売元



株式会社 **富士薬品**

埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

はじめに

高尿酸血症は、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ます。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ました。

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ませんでした。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、開発に着手しました。

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）において創製されました。

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ました。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ました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目 次

■ 効能・効果	4
■ 用法・用量	5
■ 禁忌（次の患者には投与しないこと）	6
■ 効能・効果に関連する使用上の注意	7
■ 用法・用量に関連する使用上の注意	8
■ 使用上の注意	
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	10
2. 重要な基本的注意	11
3. 相互作用	12
(1) 併用禁忌（併用しないこと）	12
(2) 併用注意（併用に注意すること）	13
4. 副作用	17
(1) 重大な副作用	19
(2) その他の副作用	26
5. 高齢者への投与	27
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	28
7. 小児等への投与	29
8. 適用上の注意	29
9. その他の注意	30

■ 効能・効果

痛風、高尿酸血症

〈解説〉

痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の結果、投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（以下、「尿酸値低下率」という）はプラセボ群が3.93%であったのに対し、本剤120mg/日群、160mg/日群でそれぞれ40.92%、44.79%でした。

また、痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたアロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験の結果、尿酸値低下率は、本剤群が36.28%、アロプリノール群が34.26%であり、本剤のアロプリノール群に対する非劣性が検証されました。投与終了時における血清尿酸値が6.0mg/dL以下に低下した割合（以下、「尿酸値達成率」という）は、本剤群が72.4%、アロプリノール群が73.3%と同程度でした。

以上の結果より、痛風を含む高尿酸血症患者に対する本剤の有効性が確認され、効能・効果を「痛風、高尿酸血症」としました。

■ 用法・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。

〈解説〉

(1) 投与回数について

本剤の1日あたりの投与回数を健康成人男性を対象とした第Ⅰ相反復投与試験において検討した結果、80mg投与群では、80mg 1日1回投与に比べて40mg 1日2回投与の方がより強い尿酸低下作用を示し、日内変動の少ないことが示唆されました。

急激な尿酸値の低下に伴い、痛風関節炎が一過性に発現することが知られています。よって、痛風関節炎の発現を抑えるためには、尿酸値の変動を最小化することが重要と考え、日内変動が少なく、より強い尿酸低下作用を示した1日2回投与を選択しました。

(2) 維持量（臨床推奨用量）について

長期投与試験を除くすべての二重盲検試験を対象に、主要評価項目である尿酸値低下率、並びに治療目標である尿酸値達成率を用いて本剤の用量反応関係、臨床推奨用量を検討しました。その結果、本剤40mg/日から160mg/日の尿酸値低下率は用量依存的に増加しました。

また、痛風を含む高尿酸血症を対象とした後期第Ⅱ相試験において、本剤120mg/日と160mg/日の尿酸値低下率は同等でした。

さらに、痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたアロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験において、本剤120mg/日のアロプリノールに対する非劣性が検証されました。

以上より、本剤の臨床推奨用量は120mg/日（1回60mg、1日2回）と設定しました。

(3) 増量効果について

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に非盲検で本剤を30週間投与した第Ⅲ相試験において、120mg/日から160mg/日へ増量した際の尿酸値達成率は69.2%から76.9%と増加しました。

また、非盲検で本剤を58週間投与した第Ⅲ相試験において、160mg/日までの尿酸値達成率が67.8%であるのに対して、200mg/日以上投与例では71.9%と尿酸値達成率は上乘せされましたが、頭打ち傾向が認められました。

上記2試験の併合解析においても、120mg/日投与開始8週後の血清尿酸値が6.0mg/dL以上であり、次来院日より160mg/日へ増量した症例のうち、投与開始30週間後時点で54.7%が血清尿酸値6.0mg/dL以下を達成しました。

さらに、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とした第Ⅲ相試験では、120mg/日、160mg/日投与後の尿酸値達成率は79.7%、90.0%でした。

以上より、本剤120mg/日から160mg/日への増量効果が認められ、最大臨床推奨用量は160mg/日（1回80mg、1日2回）としました。

■ 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

〈解説〉

一般的な注意事項として設定しました。本剤の有効成分であるトピロキシスタットに対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与すると、再度過敏症を起こす可能性が高いと考えられますので、本剤を投与しないでください。

(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 [[相互作用] の項参照]

〈解説〉

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で知られています。メルカプトプリンの血中濃度が上昇すると、骨髄抑制等の副作用が増強される可能性があります。本剤はキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから、メルカプトプリンの血中濃度が上昇する可能性があること、また、本剤はメルカプトプリン、アザチオプリンとの臨床薬物相互作用試験を実施していないことより、アロプリノールのように具体的な減量の目安を示すことが難しいことから設定しました。

■ 効能・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。

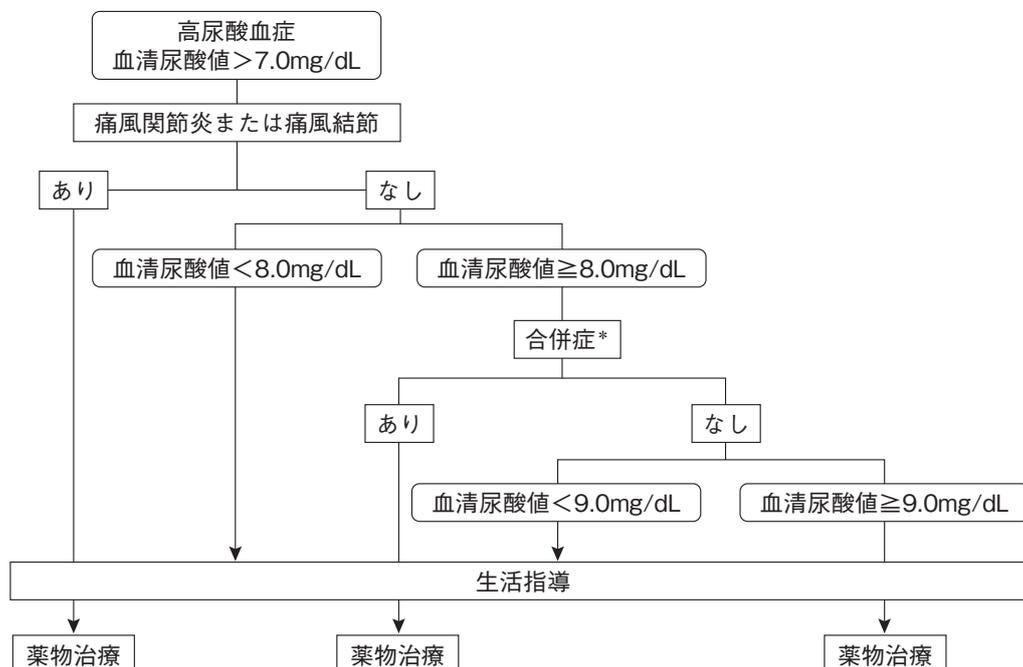
〈解説〉

「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」¹⁾ (以下、「治療ガイドライン」という) には、高尿酸血症の治療指針が掲載されています。これらを参考に薬物治療が必要とされる患者を対象としてください。

〈参考〉

過食、高プリン・高脂肪・高蛋白食嗜好、常習飲酒、運動不足などの生活習慣は高尿酸血症の原因となるばかりでなく、肥満、高血圧、糖・脂質代謝異常、ひいてはメタボリックシンドロームなどの合併とも深く関係する。したがって、これらの生活習慣を是正する食生活の指導が高尿酸血症の治療では最も大切である。痛風関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は生活指導だけでは体内の尿酸蓄積を解消することは難しく、薬物治療によって血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持することが望ましい。

生活習慣の改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0mg/dL以上のいわゆる無症候性高尿酸血症では薬物療法を考慮する。また尿路結石、腎疾患、高血圧などの合併がある場合は、血清尿酸値が8.0mg/dL以上で薬物療法を考慮する。



*：腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなど
(腎障害と尿路結石以外は血清尿酸値を低下させてイベント減少を検討した介入試験は未施行)

〈文献〉

1) 日本痛風・核酸代謝学会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）。メディカルレビュー社、2010

■ 用法・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回投与とするなど、徐々に増量すること（「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〉

痛風関節炎は高尿酸血症が持続している際だけではなく、急激な尿酸値の低下によっても発現することが知られています。これは尿酸低下治療により血中尿酸値が急激に低下していく過程で、関節から関節液中に剥離した尿酸塩を好中球等が異物として貪食する際に誘発される炎症反応によるものと言われています。

「治療ガイドライン」¹⁾では、痛風関節炎時及び痛風間欠期の治療として、痛風関節炎寛解約2週間後から少量の尿酸降下薬による治療を開始し、3～6ヵ月かけて徐々に血清尿酸値を6.0mg/dL以下にすることが提唱されています。

初期用量から1段階で増量し、維持量に移行した前期第Ⅱ相試験において、維持量が80mg/日以上用量群では、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）に達しました。

それに対し、初期用量から2段階で増量し、維持量に移行したプラセボ対照二重盲検並行群間試験（プラセボ対照第Ⅱ相）、アロプリノール対照二重盲検並行群間試験（アロプリノール対照第Ⅲ相）および中等度腎機能障害患者を対象とした第Ⅲ相試験（腎機能障害患者対象第Ⅲ相）の併合解析では痛風関節炎の発現率は、維持量が120mg/日群および160mg/日群において、それぞれ10.1%（14/139例）、10.8%（11/102例）でした。

以上より、痛風関節炎の発現リスクを低減させるためには、本剤においても「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、「用法・用量に関連する使用上の注意」を設定しました。

〈参考〉

痛風関節炎時は尿酸降下薬を投与せず非ステロイド抗炎症薬（NSAID）パルス療法にて発作の寛解を待つ。寛解約2週間後から、病型に即した尿酸降下薬を選択して、少量で開始し徐々に用量を増加する。（中略）。治療目標値は、尿酸の体液中での溶解限界と考えられる血清尿酸値6.4mg/dLよりも低い6.0mg/dL以下とし、3～6ヵ月かけて低下させる。

また、尿酸降下薬投与時に痛風関節炎が起こった場合は、尿酸降下薬を中止することなく同量を継続して、痛風関節炎の治療に準じてNSAIDパルス療法を併用する。血清尿酸値が目標域に達していない場合は、痛風関節炎が寛解して約2週経過してから同様に尿酸降下薬を徐々に増量し、血清尿酸値を6.0mg/dL以下にする。以後、尿酸降下薬は血清尿酸値が6.0mg/dL以下に安定する用量を続ける。

〈文献〉

1) 日本痛風・核酸代謝学会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）。メディカルレビュー社，2010

〈参考〉

二重盲検試験における痛風関節炎の発現率

発現例数/解析対象例数 (%)

臨床試験名	前期第Ⅱ相			プラセボ対照 第Ⅱ相	アロプリノール 対照第Ⅲ相	腎機能障害 患者対象 第Ⅲ相
投与期間	8週間	12週間		16週間	16週間	22週間
初期投与方法	1段階			2段階：40mg（2週間）→80mg（4週間）		
	20mg （2週間）	40mg（2週間）				
プラセボ群	2/36 (5.6)	—	—	3/39 (7.7)	—	5/60 (8.3)
本 剤 群	40mg/日群	1/38 (2.6)	—	—	—	—
	60mg/日群	1/37 (2.7)	—	—	—	—
	80mg/日群	—	5/38 (13.2)	4/24 (16.7)	—	—
	120mg/日群	—	6/37 (16.2)	3/25 (12.0)	2/39 (5.1)	12/100 (12.0)
	160mg/日群	—	9/62 (14.5)		14/139 (10.1)	
	—	—	5/25 (20.0)	2/40 (5.0)	—	9/62 (14.5)
				11/102 (10.8)		

株式会社富士薬品 社内資料

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。]

〈解説〉

臨床試験では腎機能高度低下又は腎不全の患者の使用経験がなく、安全性が確立していないため、慎重投与と設定しました。

(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〉

臨床試験では一定の肝機能低下者（ALT（GPT）、AST（GOT）：100 IU/L 以上）を除外しており、肝機能障害のある患者の使用経験が少ないこと、また、肝機能低下者を対象とした薬物動態試験を実施していないことより、慎重投与と設定しました。

2. 重要な基本的注意

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〉

「治療ガイドライン」¹⁾を参考に記載しました。

〈参考〉

一般的注意として、痛風発作中はできるだけ患部の安静を保ち、患部を冷却し、禁酒を指示する。痛風発作中に尿酸降下薬の投与を開始すると発作を増悪させるので、投与を開始してはならない。ただし、尿酸降下薬の投与を行っている場合には、原則として投与を中止せずにそのまま服用させ、そこにコルヒチン、NSAID、副腎皮質ステロイドなどを加えて治療する。

〈文献〉

1) 日本痛風・核酸代謝学会編：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）。メディカルレビュー社，2010

3. 相互作用

(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	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〉

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で知られています。

詳細は「禁忌（2）」の項をご参照ください。

(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	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。[[薬物動態]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。

〈解説〉

本剤は、CYP2C8/9、CYP1A1/2、3A4及び2C19に対する阻害を示すため、これらのCYP分子種で主に代謝されるワルファリンとの臨床薬物相互作用試験を行い、影響について評価しました。その結果、本剤は主にCYP2C9にて代謝されるワルファリンS体にわずかに影響を及ぼすことが確認され、本剤とワルファリンを併用投与すると、ワルファリンの単独投与時と比較して、ワルファリンS体のAUCに上昇が認められました。なお、併用時のPT-INRへの影響は認められておりません。

以上の結果から、本剤とワルファリンの併用により、ワルファリンの作用を増強させる可能性が考えられるため、併用注意として設定しました。

〈参考〉

6. 薬物間相互作用

ワルファリン

健康成人男子（12例）にトピロキシスタット1回80mgを1日2回11日間反復経口投与し、6日目にワルファリン5mgを絶食下で単回経口投与したとき、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、1.07及び1.15であり、ワルファリンS体は1.11及び1.47であった。トピロキシスタットの C_{max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均の比（併用投与/トピロキシスタット単独投与）は、1.08及び1.01であった。

トピロリック錠 添付文書、「薬物動態」の項参照

(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
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。

〈解説〉

アロプリノールとビダラビンとの併用により、ビダラビンの作用を増強し、幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告^{2), 3)}があることから、両薬剤については併用注意とされています。これは、ビダラビンの主代謝物であるアラヒポキサンチン（9-β-D-arabinofuranoside Hypoxanthine）の代謝にキサンチンオキシダーゼが関与していることから、キサンチンオキシダーゼを阻害するアロプリノールとの併用によってアラヒポキサンチンの血中濃度が上昇することが原因であると考えられています。

本剤はビダラビンとの臨床薬物相互作用試験を実施しておりませんが、本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから同様の可能性が考えられるため併用注意として設定しました。

〈文献〉

- 2) Quinn, J. P. et al. : Curr. Ther. Res., 41 (5) 706, 1987
3) Friedman, H. M. et al. : N. Engl. J. Med., 304 (7) 423, 1981

(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
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。

〈解説〉

アロプリノールとキサンチン系薬剤（テオフィリン等）との併用により、キサンチン系薬剤（テオフィリン等）の血中濃度および半減期は1.4から2.5倍に上昇し、クリアランスは約30～60%低下するとの報告⁴⁾があることから、両薬剤については併用注意とされています。これは、アロプリノールが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を阻害することが原因であると考えられています。

本剤はキサンチン系薬剤（テオフィリン等）との臨床薬物相互作用試験を実施していませんが、本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから同様の可能性が考えられるため併用注意として設定しました。

〈文献〉

4) 山口辰哉ほか：TDM 研究, 9, 101, 1992

(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
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〉

アロプリノールとジダノシンの併用により、ジダノシンの血中濃度が上昇するとの報告⁵⁾があることから、両薬剤については併用注意とされています。これはアロプリノールがジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害することが原因であると考えられています。

本剤はジダノシンとの臨床薬物相互作用試験を実施しておりませんが、本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから同様の可能性が考えられるため併用注意として設定しました。

〈文献〉

5) Boelaert, J. R. et al. : AIDS, 16(16)2221, 2002

4. 副作用

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〉

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)
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)

副作用の種類	発現例数(%)
【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)

副作用の種類	発現例数(%)
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)
【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)

副作用の種類	発現例数(%)
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) で集計しました。

(1) 重大な副作用

- 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。

〈解説〉

臨床試験において、重篤な副作用として「AST 上昇、ALT 上昇」1例 (症例1)、「薬剤性肝障害」1例 (症例2) 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ました。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ました。

本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置をお願いします。

【頻度記載の基準】

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について (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%) でした。

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

重篤な2例の症例概要、及び頻度の根拠となった臨床検査値異常を含む肝機能障害24症例のラインリストを次ページ以降に示します。

〈症例の概要〉

症例1：「AST上昇、ALT上昇」

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
年齢 性別	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
60代 男性	高尿酸血症 (高脂血症、頸椎症、 肥厚性胃炎、花粉症、 アルコール性肝障害)	40mg 12日間 ↓ 80mg 28日間 ↓ 120mg 84日間 ↓ 160mg 85日間	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇 投与7日前 投与開始日 投与13日目 投与41日目 投与64日目 投与125日目 投与209日目 (投与中止日) 中止21日後 中止58日後	飲酒習慣のある患者。 AST(GOT) 23、ALT(GPT) 24、γ-GTP 105、 LDH 153。 本剤 40mg/日の投与開始。 本剤 80mg/日へ増量。 本剤 120mg/日へ増量。 AST上昇、ALT上昇が発現。 AST(GOT) 58、ALT(GPT) 69、γ-GTP 105、 LDH 174。 本剤 160mg/日へ増量。 AST(GOT) 128、ALT(GPT) 194、γ-GTP 214、 LDH 226。 LDH上昇が発現。治験期間満了により、本剤の 投与を終了。 AST(GOT) 853、ALT(GPT) 1130、γ-GTP 425、 LDH 646。 LDH上昇は回復。 AST(GOT) 155、ALT(GPT) 372、γ-GTP 454、 LDH 223。 治療は実施せず、AST上昇、ALT上昇は回復。 AST(GOT) 20、ALT(GPT) 17、γ-GTP 158。

臨床検査値

検査項目名	単位	投与 7日前	投与 13日目	投与 41日目	投与 64日目	投与 92日目	投与 125日目
AST(GOT)	IU/L	23	25	22	58	54	128
ALT(GPT)	IU/L	24	25	22	69	46	194
γ-GTP	IU/L	105	125	103	105	104	214
ALP	IU/L	191	186	172	183	182	199
LDH	IU/L	153	153	150	174	176	226
総ビリルビン	mg/dL	0.5	0.5	0.5	0.7	0.5	0.6

検査項目名	単位	投与 134日目	投与 148日目	投与 176日目	投与 209日目 (投与中止日)	中止 21日後	中止 58日後
AST(GOT)	IU/L	69	57	107	853	155	20
ALT(GPT)	IU/L	102	69	155	1130	372	17
γ-GTP	IU/L	232	199	135	425	454	158
ALP	IU/L	—	169	159	230	—	—
LDH	IU/L	—	183	210	646	223	—
総ビリルビン	mg/dL	—	0.5	0.5	0.9	—	—

併用薬：セチリジン塩酸塩

〈症例の概要〉

症例 2 : 「薬剤性肝障害」

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
年齢 性別	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
50代 男性	高尿酸血症 (高血圧症、高脂血症、 歯肉炎、 アルコール性肝障害)	40mg 14日間 ↓ 80mg 21日間 ↓ 120mg 74日間	<p>薬剤性肝障害、AST 上昇、ALT 上昇</p> <p>飲酒習慣のある患者。</p> <p>投与 7 日前 投与開始日 AST (GOT) 16、ALT (GPT) 14、γ-GTP 202。 本剤 40mg/日、ベニジピン塩酸塩、オルメサルタンメドキシミルの投与開始。</p> <p>投与15日目 投与36日目 本剤 80mg/日へ増量。 本剤 120mg/日へ増量。</p> <p>投与109日目 (投与中止日) 倦怠感、食欲低下等（発熱は無し）のため、患者の自己判断で本剤、ベニジピン塩酸塩、オルメサルタンメドキシミルの投与を中止。</p> <p>中止 5 日後 他院の救急外来を受診。AST (GOT) 548、ALT (GPT) 168、総ビリルビン 2.4より、薬剤性肝障害の疑いと診断した。ブドウ糖-電解質液 500mL 点滴し、体調は改善した。</p> <p>中止 6 日後 当院を受診。AST (GOT) 388、ALT (GPT) 155、γ-GTP 504と症状（黄疸は無し）より、治験責任医師は薬剤性肝障害の疑いが強く、治験中止と判断した。朝から体調は良かったが、患者希望により、乳酸リンゲル液 500mL 点滴。</p> <p>中止11日後 中止39日後 AST 上昇は回復。AST (GOT) 34、γ-GTP 224。 ALT 上昇、薬剤性肝障害は回復。ALT (GPT) 22。</p>	

臨床検査値

検査項目名	単位	投与 7 日前	投与 15 日目	投与 36 日目	投与 64 日目	投与 92 日目
AST(GOT)	IU/L	16	19	26	22	32
ALT(GPT)	IU/L	14	9	14	14	20
γ-GTP	IU/L	202	98	68	77	199
ALP	IU/L	186	190	216	204	196
LDH	IU/L	139	148	164	155	147
総ビリルビン	mg/dL	0.7	0.7	0.5	0.7	0.7

検査項目名	単位	中止 5 日後	中止 6 日後	中止 11 日後	中止 39 日後
AST(GOT)	IU/L	548	388	34	—
ALT(GPT)	IU/L	168	155	45	22
γ-GTP	IU/L	—	504	224	—
ALP	IU/L	—	281	158	—
LDH	IU/L	—	237	149	—
総ビリルビン	mg/dL	2.4	—	0.3	—

併用薬：ベニジピン塩酸塩、オルメサルタンメドキシミル、ジクロフェナクナトリウム、レバミピド

〈根拠となった24症例のラインリスト〉

症例番号	年齢性別	合併症	1日投与量	発現日	副作用名 (投与前値→最高値)	重篤性	転帰
第Ⅲ相 F-35	60代 男性	〈症例概要〉 症例1 参照					
第Ⅲ相 J-02	50代 男性	〈症例概要〉 症例2 参照					
前期 第Ⅱ相 B-020	30代 男性	無	20mg：14日間 40mg：43日間 合計：57日間	57日目	ALT 値上昇 (74→156) AST 値上昇 (42→86) γ-GTP 値上昇 (153→242)	非重篤	回復
前期 第Ⅱ相 J-06	30代 男性	高脂血症	40mg：9日間 合計：9日間	10日目	ALT 値上昇 (54→298) AST 値上昇 (38→145) LDH 値上昇 (199→267) γ-GTP 値上昇 (228→480) ALP 値上昇 (351→804)	非重篤	回復 ----- 軽快
後期 第Ⅱ相 L-08	40代 女性	高脂血症、脂肪肝 逆流性食道炎 頻尿 アトピー性皮膚炎	40mg：16日間 80mg：19日間 160mg：76日間 合計：111日間	111日目	ALT 上昇 (59→104) AST 上昇 (29→74) γ-GTP 上昇 (95→208)	非重篤	回復 ----- 軽快
後期 第Ⅱ相 Q-03	40代 男性	糖尿病、高脂血症 脂肪肝 慢性扁桃炎	40mg：16日間 80mg：24日間 160mg：73日間 合計：113日間	65日目	ALT 上昇 (38→111) AST 上昇 (22→85)	非重篤	回復
第Ⅲ相 I-08	40代 男性	左変形性膝関節症 高脂血症	40mg：13日間 80mg：28日間 120mg：170日間 合計：211日間	42日目	ALT 上昇 (56→147) AST 上昇 (36→93)	非重篤	回復
第Ⅲ相 O-12	60代 男性	高血圧症 前立腺肥大症	40mg：14日間 80mg：21日間 120mg：159日間 合計：194日間	64日目	ALT 上昇 (49→115) AST 上昇 (32→76)	非重篤	回復
第Ⅲ相 0413	20代 男性	無	40mg：14日間 80mg：21日間 120mg：72日間 合計：107日間	64日目 ----- 107日目	γ-GTP 上昇 (68→110) AST 上昇 (34→53) ALT 上昇 (64→134)	非重篤	回復
第Ⅲ相 0502	40代 男性	高脂血症	40mg：16日間 80mg：26日間 120mg：64日間 合計：106日間	71日目	ALT 上昇 (37→64) ALP 上昇 (287→444)	非重篤	回復
第Ⅲ相 0806	60代 男性	高血圧症、糖尿病 高脂血症、神経痛	40mg：14日間 80mg：21日間 120mg：71日間 合計：106日間	64日目	ALT 増加 (29→139) AST 増加 (25→77)	非重篤	回復
第Ⅲ相 0813	40代 男性	高血圧症 高脂血症 アルコール性肝障害	40mg：14日間 80mg：21日間 120mg：71日間 合計：106日間	92日目	ALT 増加 (52→141)	非重篤	回復
第Ⅲ相 1003	50代 男性	高脂血症、白内障 高血圧症、脂肪肝 胃ポリープ アレルギー性鼻炎 肝嚢胞、腎嚢胞 大腸ポリープ 胆嚢ポリープ 内痔核、胃炎 過敏性大腸症候群	40mg：14日間 80mg：28日間 120mg：71日間 合計：113日間	71日目 ----- 99日目	LDH 上昇 (209→278) γ-GTP 上昇 (50→83)	非重篤	回復

症例番号	年齢性別	合併症	1日投与量	発現日	副作用名 (投与前値→最高値)	重篤性	転帰
第Ⅲ相 1016	40代 男性	脂肪肝、不眠症 大腸ポリープ 大腸憩室症 内痔核、肝障害	40mg：16日間 80mg：21日間 120mg：39日間 合計：76日間	17日目	ALT 上昇 (42→104)	非重篤	回復
				71日目	ALP 上昇 (208→510)		
第Ⅲ相 1102	60代 男性	高血圧症 高脂血症 頸肩腕症候群	40mg：14日間 80mg：28日間 120mg：71日間 合計：113日間	71日目	AST 増加 (28→78) ALT 増加 (42→129) LDH 増加 (185→248)	非重篤	回復
第Ⅲ相 5304	30代 男性	糖尿病、高血圧症 脂肪肝、高度肥満 睡眠時無呼吸症候群、 高眼圧症 高脂血症、白癩 左室肥大、脾腫	40mg：14日間 80mg：28日間 120mg：77日間 160mg：281日間 合計：400日間	64日目	AST 上昇 (31→62)	非重篤	回復
				232日目	ALT 上昇 (57→110) AST 上昇 (31→62)		不変 回復
第Ⅲ相 5511	50代 男性	高脂血症、感冒 両上肢冷感	40mg：14日間 80mg：25日間 120mg：200日間 合計：239日間	155日目	ALT 上昇 (22→111)	非重篤	回復
				215日目	AST 上昇 (18→63)		
第Ⅲ相 5608	40代 男性	高脂血症 胆のうポリープ	40mg：14日間 80mg：21日間 120mg：44日間 合計：79日間	71日目	ALT 上昇 (33→101)	非重篤	回復
第Ⅲ相 5609	50代 男性	胆のうポリープ	40mg：14日間 80mg：28日間 120mg：4日間 合計：46日間	43日目	γ-GTP 上昇 (58→124) LDH 上昇 (192→607) AST 上昇 (24→811) ALT 上昇 (16→653)	非重篤	回復
				中止 2日後	総ビリルビン上昇 (0.9→1.6)		
第Ⅲ相 5614	30代 男性	高脂血症	40mg：14日間 80mg：25日間 120mg：159日間 合計：198日間	40日目	ALT 上昇 (75→143)	非重篤	回復
				153日目	γ-GTP 上昇 (67→224) AST 上昇 (49→90) LDH 上昇 (212→283)		
第Ⅲ相 5801	30代 男性	無	40mg：13日間 80mg：22日間 120mg：365日間 合計：400日間	316日目	ALT 上昇 (24→144) AST 上昇 (21→65)	非重篤	回復
				365日目	γ-GTP 上昇 (39→92)		
第Ⅲ相 6003	50代 男性	高脂血症 高血圧症 う歯	40mg：14日間 80mg：21日間 120mg：362日間 合計：397日間	70日目	AST 上昇 (28→94) ALT 上昇 (26→192)	非重篤	回復
第Ⅲ相 11601	40代 男性	腎機能障害 (原因不明) 高脂血症、頭痛 腰椎ヘルニア	40mg：14日間 80mg：28日間 120mg：56日間 160mg：57日間 合計：155日間	155日目	γ-GTP 上昇 (47→184)	非重篤	回復
					ALP 上昇 (283→862)		軽快
第Ⅲ相 12005	60代 男性	腎硬化症 高脂血症 アレルギー性鼻炎 肝障害、高血圧症 アレルギー性結膜炎、 耐糖能障害	40mg：14日間 80mg：28日間 120mg：56日間 160mg：50日間 合計：148日間	71日目	AST 上昇 (22→62) ALT 上昇 (22→121)	非重篤	回復

(1) 重大な副作用

- 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〉

臨床試験において、重篤な副作用として「多形滲出性紅斑」1例が報告されていること、及び類薬で過敏症（全身性皮疹、発疹など）、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎、過敏症症候群等の重篤な皮膚障害、過敏性血管炎の報告があることより、重大な副作用として記載しました。本剤投与中は、患者さんの状態を十分に観察し、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うようお願いします。

〈症例の概要〉

「多形滲出性紅斑」

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
年齢 性別	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
50代 男性	高尿酸血症 (高脂血症、 不眠症、肩こり、 慢性胃炎)	40mg 14日間 ↓ 80mg 28日間 ↓ 120mg 84日間 ↓ 160mg 85日間	多形滲出性紅斑	<p>1日3回以上のシャワー浴、スポンジでの摩擦の強い洗浄、スポーツジムでの全身の消毒、頻回の飲酒習慣のある患者。</p> <p>投与開始日 本剤 40mg/日の投与開始。 投与15日目 本剤 80mg/日へ増量。 投与43日目 本剤 120mg/日へ増量。 投与127日目 本剤 160mg/日へ増量。 投与180日目 両上腕の皮疹が発現。 投与183日目 ジフェンヒドラミンクリームによる治療を開始。 投与211日目 治験期間満了により、本剤の投与を終了。皮疹が体幹部まで認められたため、他院Aを紹介受診。蕁麻疹、中毒疹の疑い。蕁麻疹の反応は強く、四肢を中心に高度な乾燥。ジフェンヒドラミンクリームによる治療を終了し、生活指導、ステロイド、保湿剤外用、抗アレルギー剤内服等（薬剤名不明）で治療。</p> <p>中止3日後 目の周りのはれが発現。皮膚生検のため、他院Bを紹介受診。中毒疹の疑い。体幹、四肢に浮腫性紅斑膿疱、丘疹混在。顔面は腫脹し、浸潤性紅斑を認める。入院を勧めるが、患者同意せず。フェキソフェナジン塩酸塩120mg/日、<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩4mg/日、ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリーム、ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏、ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルローションによる治療を開始。数日で軽快しない時は入院治療を開始することとした。</p> <p>中止5日後 右前腕の膿疱を伴う紅色局所より皮膚生検を施行。 【病理所見】角層直下から表皮内に好中球の浸潤した巨大な膿疱、周囲の有棘層の壊死を認めた。膿疱下の真皮は、繊維化と血管周囲にリンパ球、好中球浸潤を認めた。</p> <p>中止7日後 プレドニゾロン40mg/日、レボフロキサシン水和物500mg/日による治療を開始。 他院B入院。レボフロキサシン水和物による治療を終了。</p> <p>中止10日後 フェキソフェナジン塩酸塩、<i>d</i>-クロルフェニラミンマレイン酸塩による治療を終了。</p> <p>中止11日後 他院B退院。プレドニゾロン30mg/日に減量。</p> <p>中止17日後 プレドニゾロン20mg/日に減量。</p> <p>中止19日後 ジフルコルトロン吉草酸エステルユニバーサルクリーム、ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏による治療を終了。</p> <p>中止20日後 リン屑体紅斑を認めたが、全体に軽快。プレドニゾロン15mg/日に減量。ヘパリン類似物質ローションによる治療を開始。</p> <p>中止27日後 プレドニゾロン10mg/日に減量。 中止31日後 プレドニゾロン5mg/日に減量。 中止33日後 他院Bより、中毒疹との診断。 中止34日後 プレドニゾロンによる治療を終了。 中止35日後 皮疹は軽快。フェキソフェナジン塩酸塩120mg/日による治療を開始。</p> <p>中止103日後 皮疹症状は改善しているが、消失はしていない。 中止227日後 これまでの経過より多形滲出性紅斑と最終診断。</p>
併用薬：イコサペント酸エチル、トリアゾラム、葛根湯、安中散				

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸			口内炎
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、AI-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 グルコサミニダーゼ増加、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

注) 「重要な基本的注意」の項参照

〈解説〉

本剤の承認時までの国内の臨床試験（合計826例）において報告された臨床検査値異常を含む副作用について、発現例数が3例以上の副作用を記載しました。

なお、以下につきましては、類似の副作用を併合して頻度を算出し、記載しました。

〈胃腸〉

口内炎：口内炎、口唇炎、舌炎

〈皮膚〉

発疹：発疹、薬疹、湿疹

〈その他〉

血圧上昇：血圧上昇、高血圧

副作用として、痛風関節炎（10.0%）が最も多く発現しておりますが、本剤の薬理作用に基づく血中尿酸値の急激な変動が要因と考えられています。詳細は「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項をご参照ください。

5. 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ため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

〈解説〉

高齢者では代謝機能や排泄機能などの生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的な注意として設定しました。

〈参考〉

臨床試験において、副作用の発現率は非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）でそれぞれ35.0%（242/691例）、37.0%（50/135例）であり、両集団の間で大きな差は認められなかった。

臨床試験における非高齢者、高齢者別の副作用発現例数

年齢（歳）	65歳未満	65歳以上
解析対象例数	691	135
副作用発現例数（%）	242（35.0）	50（37.0）

株式会社富士薬品 社内資料

〈参考〉

5. 高齢者

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。

高齢者を対象とした臨床薬理試験における非高齢者、高齢者の薬物動態パラメータ

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
高齢者女性 (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3

(平均値±標準偏差)

トピロリック錠 添付文書、「薬物動態」の項参照

6. 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。]

〈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ました。

〈参考〉

妊娠（19日目）ラットに¹⁴C-トピロキソスタットを1 mg/kgで単回経口投与したとき、胎児中放射能濃度は投与30分後に母体血漿中放射能濃度の0.25倍を示し、投与6時間後にはその42%、24時間後には8%まで減少した。胎児1匹当たりの放射能分布率は、投与30分後には投与量の0.20%、6時間後に0.09%、24時間後に0.03%であった。

株式会社富士薬品 社内資料

- (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。]

〈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ました。

〈参考〉

授乳中ラットに¹⁴C-トピロキソスタットを1 mg/kgで単回経口投与したとき、乳汁中放射能は、血漿中に比べ C_{max} が約6.5倍、 AUC_{0-inf} が約15倍程度高値を示した。乳汁からの放射能の消失は血漿に比べて緩徐であるものの、経時的に消失した。

株式会社富士薬品 社内資料

7. 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〉

臨床試験では、小児等を対象とした試験は実施しておらず、本剤の安全性が確立していないことから設定しました。

8. 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〉

PTP包装の薬剤に共通の注意事項です。誤飲防止のため日本製薬団体連合会加盟各社の自主申し合わせ事項(日薬連発第240号、平成8年3月27日付)に基づき記載しました。

9. その他の注意

- (1) 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。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。

〈解説〉

ラット及びマウスを用いた2年間のがん原性試験において、膀胱、腎臓、甲状腺（以上、ラット）及び乳腺（マウス）に腫瘍性病変が認められましたが、これらの腫瘍はプリン代謝産物であるキサンチンの腎臓または膀胱内での結晶析出を伴っていたことから、キサンチン結晶/結石の物理的刺激及びこれに起因する慢性腎不全や全身状態の悪化により発生したと考えられました。

また、健常成人男性に対し最大臨床推奨用量である160mg/日（1回80mg、1日2回）を7日間反復経口投与した第I相反復投与試験では、尿中キサンチン濃度は尿中キサンチン溶解度の約1/10倍であり、尿沈渣検査でキサンチン結晶は認められませんでした。

以上より、ヒトで尿中キサンチン結晶が析出する可能性は低く、げっ歯類でみられたこれらの腫瘍性変化がヒトで誘発される可能性は低いと考えています。

- (2) 女性患者に対する使用経験は少ない。〔「臨床成績」の項参照〕

〈解説〉

臨床試験では女性患者の使用経験が20例と少ないことから、上記の注意を設定しました。

トピロリック錠

20mg
40mg
60mg

TOPILORIC® 20・40・60 (トピロキソスタット錠)

● 処方せん医薬品：注意一医師等の処方せんにより使用すること

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご留意ください。

日本標準品分類番号	873949	薬価収載	2013年8月
承認番号	錠20mg	22500AMX00987000	販売開始
	錠40mg	22500AMX00988000	再審査期間
	錠60mg	22500AMX00989000	2021年6月

貯法：気密容器・室温保存 使用期限：製造後3年(外装に表示の使用期限内に使用すること)

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
 (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〔相互作用〕の項参照

組成・性状

1. 組成
トピロリック錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商品名	トピロキソスタット
トピロリック錠20mg	1錠中 20mg
トピロリック錠40mg	1錠中 40mg
トピロリック錠60mg	1錠中 60mg

添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースNa、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mgを含有する。

2. 製剤の性状

(1) トピロリック錠20mgは、白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
FY311	約6	約2.4	約70

(2) 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。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
FY312	約7	約3.2	約140

(3) 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。

	表	裏	側面
外形			
識別コード	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
FY313	約8	約3.7	約210

効能・効果

痛風、高尿酸血症

<効能・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。

用法・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・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回投与とすること、徐々に増量すること(「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。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 (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。〕

2. 重要な基本的注意
 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。

3. 相互作用
 (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	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。

(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	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。〔「薬物動態」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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

4. 副作用
 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グルコサミンダーゼ増加58例(7.0%)、α1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〕

(1) 重大な副作用
 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。

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
胃腸			口内炎
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、ALP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

注)「重要な基本的注意」の項参照

5. 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ため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

6. 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。〕
 (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。〕

7. 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)

8. 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)

9. その他の注意
 (1) 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。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。
 (2) 女性患者に対する使用経験は少ない。〔「臨床成績」の項参照〕

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)

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、平成26年8月末日までは1回14日分を限度として投薬すること。

● 詳細は添付文書をご参照ください。