

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

販売名	トピロリック錠20mg	トピロリック錠40mg	トピロリック錠60mg	
成分・含量 (1錠中)	トピロキソスタット20mg	トピロキソスタット40mg	トピロキソスタット60mg	
剤形	錠剤			
性状	素錠	片面に割線を有する素錠	片面に割線を有する素錠	
錠剤の色	白色～淡黄白色	白色～淡黄白色	白色～淡黄白色	
識別コード	FY311	FY312	FY313	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径	約6mm	約7mm	約8mm	
厚さ	約2.4mm	約3.2mm	約3.7mm	
質量	約70mg	約140mg	約210mg	

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。

有効成分に関する理化学的知見

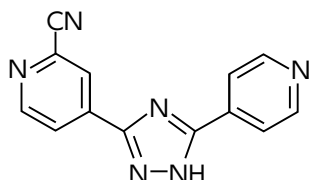
一般名: Topiroxostat トピロキソスタット

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

分子式: C₁₃H₈N₆

分子量: 248.24

構造式:



性状: 白色～淡黄色の結晶性の粉末である。N,N-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、メタノール及びエタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点: 約329°C (分解)

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。

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。
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]

(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	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1)}	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、 α_1 ミクログロブリン増加	尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β_2 ミクログロブリン増加	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性	
皮膚			発疹	
血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加	
その他			口渇、血圧上昇、異常感	めまい、浮腫、倦怠感

注1) 「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¹⁾。]

(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²⁾。]

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³⁾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⁴⁾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⁵⁾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。
- (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%(134/3098例)、3.2%(100/3092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%(83/3098例)、アロプリノール群1.8%(56/3092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%(243/3098例)、6.4%(199/3092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])。