

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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
有効成分	1錠中トピロキソスタット 20mg	1錠中トピロキソスタット 40mg	1錠中トピロキソスタット 60mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム		

3.2 製剤の性状

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
剤形		錠剤		
色調・性状		白色～淡黄白色の素錠	片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	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
識別コード		FY311	FY312	FY313

4. 効能又は効果

痛風、高尿酸血症

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は1回20mgを1日2回から開始し、投与開始から2週間以降に1回40mgを1日2回、投与開始から6週間以降に1回60mgを1日2回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。[8.1、17.1.1、17.1.2、17.1.4参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。[7.、11.2参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

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

9.5 妊婦

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

動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている¹⁾。

9.6 授乳婦

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

動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている²⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

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

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン [16.7参照]	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。 [「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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害 (2.9%)

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

[8.2参照]

11.1.2 多形紅斑 (0.5%未満)

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
胃腸			口内炎	下痢、悪心、腹部不快感
肝及び胆道系	ALT増加、AST増加	γ -GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加	
代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中K増加、血中リン増加	
筋及び骨格系	痛風関節炎 ^{注)}	四肢痛、四肢不快感、血中CK増加	関節痛、関節炎、血中CK減少	
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) [8.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象としたフェブキソスタットとアロプリノールの二重盲検非劣性試験において、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント）についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ4.3%（134/3,098例）、3.2%（100/3,092例）でありフェブキソスタット群で高かった（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]）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

2年間のがん原性試験において、ラットではヒトに1回80mg、1日2回投与時の血漿中曝露量（AUC）の1倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約1.2倍で移行上皮がん、約5倍で腎臓の移行上皮乳頭腫／がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウスでは約1.7倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キサンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた^{3,4)}。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⁵⁾。