

臨床成績

1. 第IIa相試験 (用量設定試験)⁶⁾

目的: 痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロリックの用量反応性及び至適用量の検討を探索的に行う。

対象: 痛風を含む高尿酸血症患者 (血清尿酸値: 8.0mg/dL以上) 74例 [トピロリック80mg/日群24例、トピロリック120mg/日群25例、トピロリック160mg/日群25例]

試験方法: 多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験

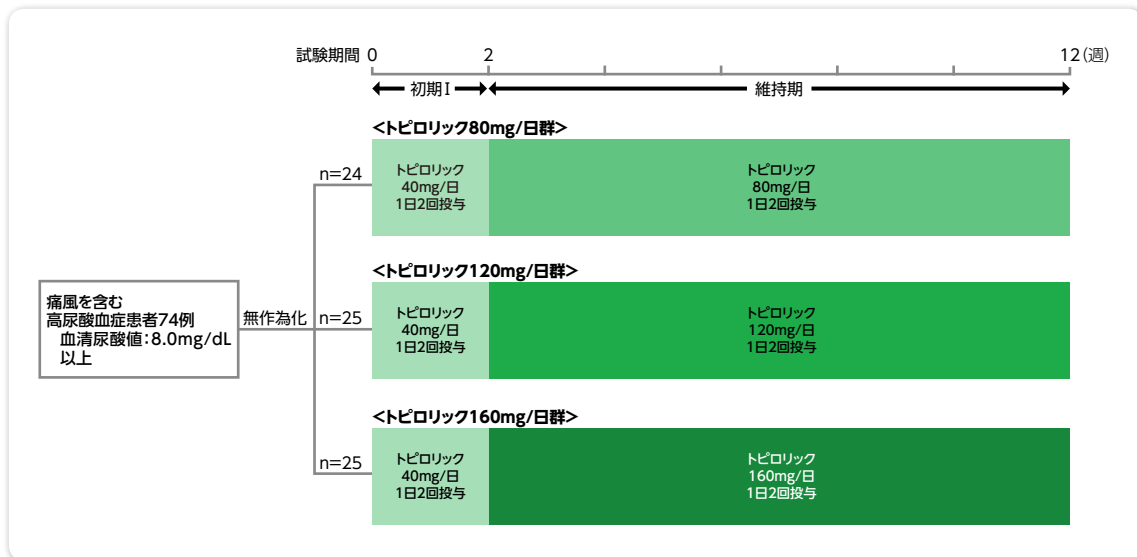
投与方法: トピロリック80mg/日群、120mg/日群及び160mg/日群に無作為化し、トピロリックを1日2回 (朝夕食後)、12週間経口投与した。トピロリックは40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、120mg/日又は160mg/日へ増量した。
(注) 投与2週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間まで初期用量で投与を継続した。

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: 各時点の血清尿酸値変化量、投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、安全性など

解析方法: 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) の主解析として、Jonckheere-Terpstra検定 (有意水準両側5%) により用量反応性を検討した。また、各投与群間でt検定 (有意水準両側5%) を行った。

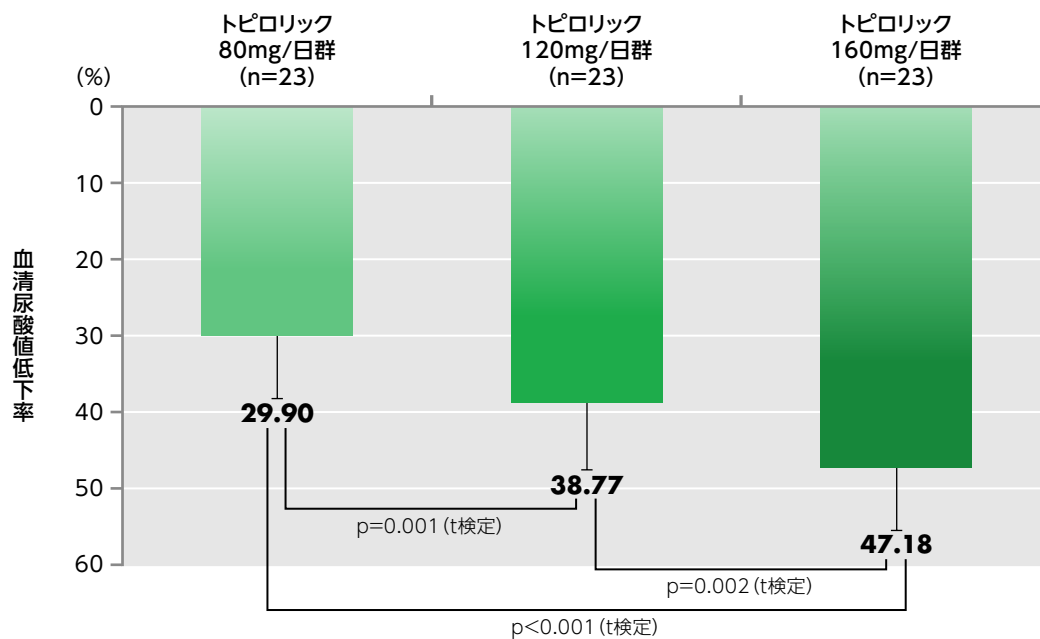
● 試験デザイン



(1) 血清尿酸値に対する効果 [主要評価項目]

投与終了時における投与開始前からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は、トピロリック80mg/日群29.90%、120mg/日群38.77%、160mg/日群47.18%であり、用量反応性が認められました（ $p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra検定）。また、80mg/日群と120mg/日群、80mg/日群と160mg/日群、120mg/日群と160mg/日群の間にはいずれも有意差が認められました（それぞれ $p = 0.001$ 、 $p < 0.001$ 、 $p = 0.002$ 、t検定）。

● 血清尿酸値低下率（投与終了時）



用量反応性 (主解析) : $p < 0.001$ (Jonckheere-Terpstra検定)
平均値±標準偏差

	血清尿酸値 (mg/dL)		
	トピロリック 80mg/日群	トピロリック 120mg/日群	トピロリック 160mg/日群
投与開始前	9.69±1.31	9.53±1.07	9.66±1.43
投与終了時	6.72±1.14	5.86±1.13	5.17±1.36

平均値±標準偏差

【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。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

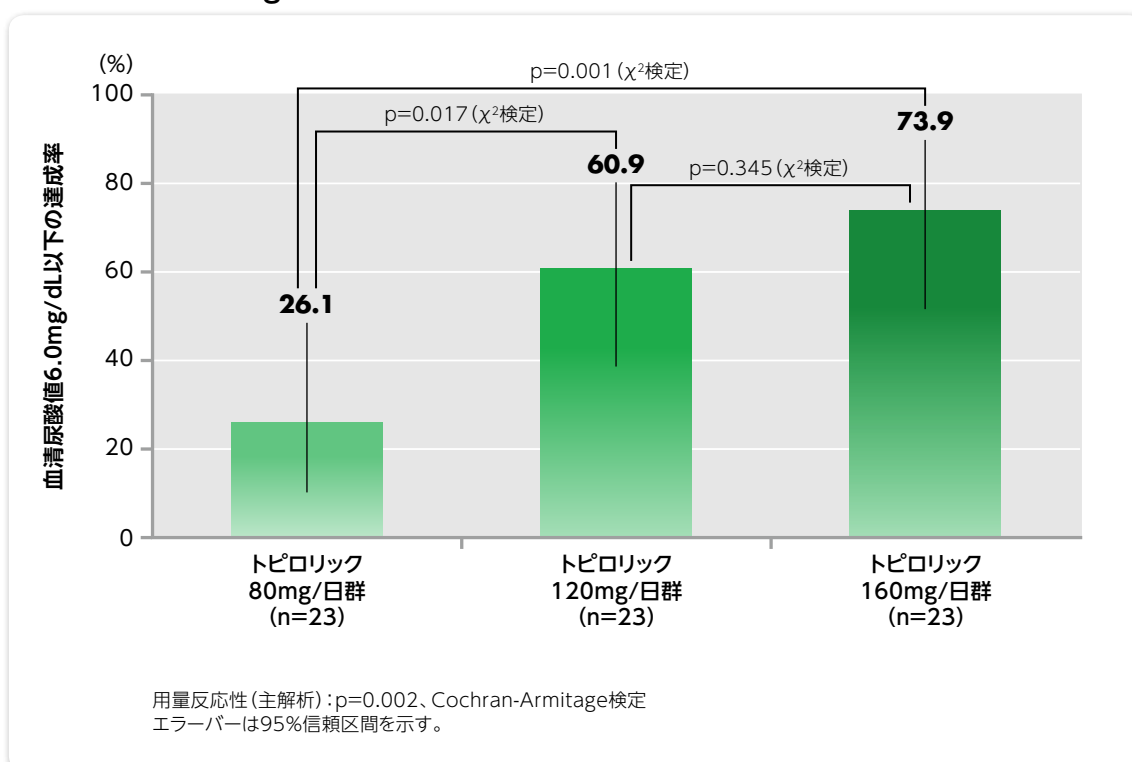
2. 重要な基本的注意

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。

(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 [副次評価項目]

投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率（副次評価項目）は、トピロリック80mg/日群26.1%（6/23例）、120mg/日群60.9%（14/23例）、160mg/日群73.9%（17/23例）であり、用量反応性が認められました（ $p=0.002$ 、Cochran-Armitage検定）。また、80mg/日群と120mg/日群及び160mg/日群との間にはいずれも有意差が認められました（それぞれ $p=0.017$ 及び $p=0.001$ 、 χ^2 検定）。

● 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率（投与終了時）



(3) 安全性

副作用は、トピロリック80mg/日群24例中9例（37.5%）、120mg/日群25例中8例（32.0%）、160mg/日群25例中10例（40.0%）に認められました。

主な副作用（発現率が5%以上）は、トピロリック80mg/日群でALT（GPT）増加、痛風関節炎、 γ -GTP増加、AST（GOT）増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、120mg/日群で痛風関節炎、四肢不快感、160mg/日群で痛風関節炎、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加でした。

本試験において重篤な副作用は認められませんでした。副作用により投与中止にいたった症例は、3例（口渇、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、痛風関節炎、ALT増加、AST増加、LDH増加、 γ -GTP増加、ALP増加）でした。

2. 第Ⅱb相試験 (用量設定試験)⁷⁾

目的: 痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロリックの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参考対照とする。

対象: 痛風を含む高尿酸血症患者 (血清尿酸値: 痛風患者^{*1}7.0mg/dL以上、高尿酸血症患者 (合併症^{*2}あり)8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者 (合併症^{*2}なし)9.0mg/dL以上) 157例 [プラセボ群39例、トピロリック120mg/日群39例、トピロリック160mg/日群40例、参考対照: アロプリノール200mg/日群39例]

※1: 痛風発作の既往又は痛風結節のある患者

※2: 尿路結石、高血圧、高脂血症 (脂質異常症)、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者

試験方法: 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

投与方法: トピロリック120mg/日群、160mg/日群、アロプリノール200mg/日群及びプラセボ群に無作為化し、トピロリック、アロプリノール又はプラセボを16週間経口投与した。トピロリックは40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、投与開始6週後に120mg/日あるいは160mg/日へ段階的に増量し、1日2回 (朝夕食後)投与した。アロプリノールは100mg/日、1日1回 (朝食後)から開始し、投与開始2週後に200mg/日、1日2回 (朝夕食後)に増量した。

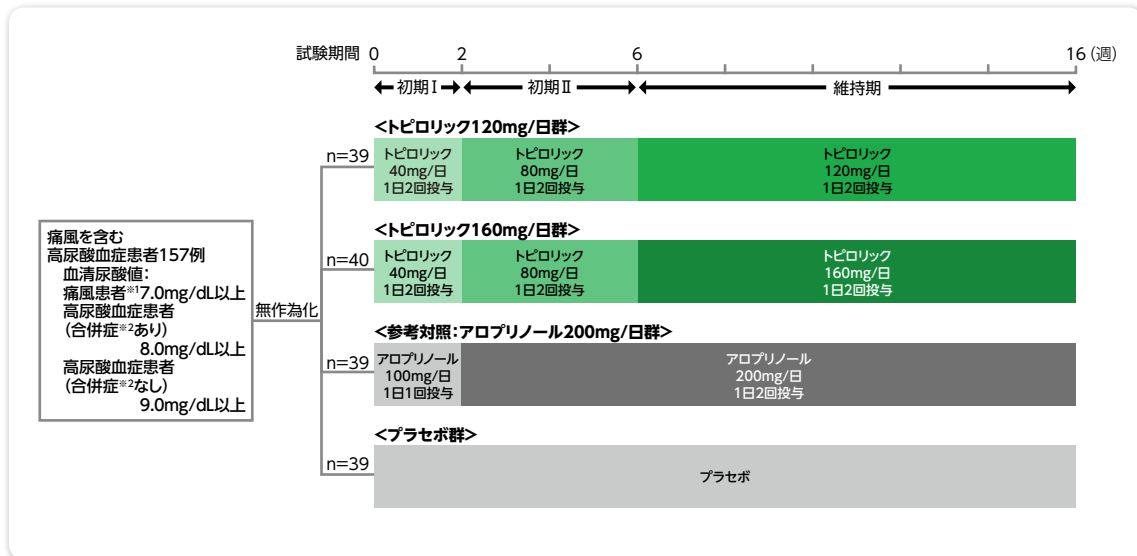
注) 投与2週後、6週後、16週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

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: 各時点の血清尿酸値変化量、投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、安全性など

解析方法: 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)の主解析 (アロプリノール群は除く)として、Jonckheere-Terpstra検定 (有意水準両側5%)により用量反応性を検討した。また、各投与群間でTukey検定 (有意水準両側5%)を行った。

● 試験デザイン



アロプリノールの承認された用法・用量: 通常、成人は1日量アロプリノールとして200~300mgを2~3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

7) (株)富士薬品 社内資料: 第Ⅱ相 (Ⅱb)試験 (承認時評価資料)

【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。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

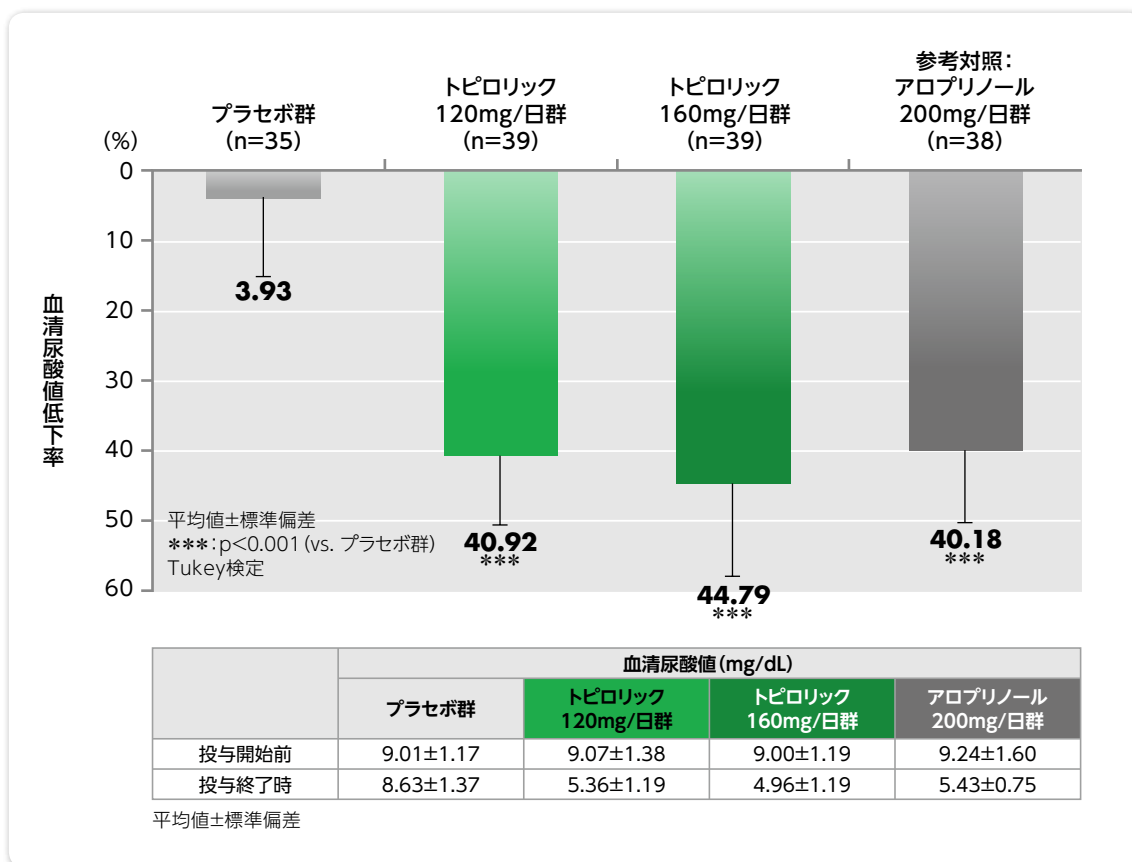
2. 重要な基本的注意

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。

(1) 血清尿酸値に対する効果 [主要評価項目]

投与終了時における投与開始前からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は、トピロリック120mg/日群40.92%、160mg/日群44.79%、アロプリノール200mg/日群（参考対照）40.18%であり、いずれの投与群もプラセボ群3.93%と比較して有意な低下を示し（いずれも $p < 0.001$ 、Tukey検定）、プラセボ群、トピロリック120mg/日群及びトピロリック160mg/日群では用量反応性が認められました（ $p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra検定）。

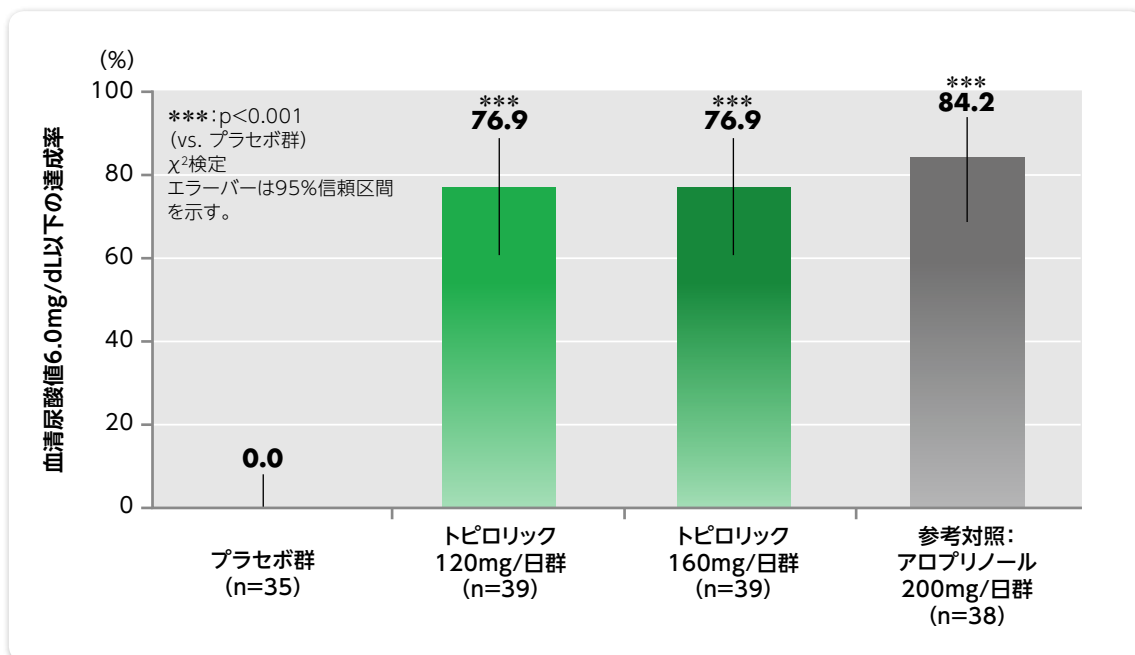
● 血清尿酸値低下率（投与終了時）



(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 [副次評価項目]

投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 (副次評価項目) は、トピロリック120mg/日群 76.9% (30/39例)、160mg/日群76.9% (30/39例)、アロプリノール200mg/日群 (参考対照) 84.2% (32/38例) であり、いずれの投与群もプラセボ群0.0% (0/35例) と比較して有意差が認められました (いずれも $p < 0.001$ 、 χ^2 検定)。

● 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 (投与終了時)



(3) 安全性

副作用は、トピロリック120mg/日群39例中8例 (20.5%)、160mg/日群40例中7例 (17.5%)、アロプリノール200mg/日群 (参考対照) 39例中10例 (25.6%)、プラセボ群39例中15例 (38.5%) に認められました。

主な副作用 (発現率が5%以上) は、トピロリック120mg/日群で四肢不快感、痛風関節炎、160mg/日群でALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、痛風関節炎、アロプリノール200mg/日群 (参考対照) で痛風関節炎、ALT増加、AST増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、プラセボ群は四肢不快感、痛風関節炎、ALT増加、AST増加、血中CPK増加、 γ -GTP増加でした。

本試験において重篤な副作用及び投与中止にいたった副作用は認められませんでした。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

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. 第Ⅲ相試験 (アロプリノール非劣性試験)⁸⁾

目的: 痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロリックのアロプリノールに対する非劣性を検証する。また、両投与群における安全性についても検討する。

対象: 痛風を含む高尿酸血症患者 (血清尿酸値: 痛風患者*1 7.0mg/dL以上、高尿酸血症患者 (合併症*2あり) 8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者 (合併症*2なし) 9.0mg/dL以上) 206例 [トピロリック120mg/日群100例、アロプリノール200mg/日群106例]

※1: 痛風発作の既往又は痛風結節のある患者

※2: 尿路結石、高血圧、高脂血症 (脂質異常症)、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者

試験方法: 多施設共同無作為化アロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験

投与方法: トピロリック120mg/日群及びアロプリノール200mg/日群に無作為化し、トピロリック又はアロプリノールを16週間経口投与した。トピロリックは40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、投与開始6週後に120mg/日へ段階的に増量し、1日2回 (朝夕食後) 投与した。アロプリノールは100mg/日、1日1回 (朝食後) から開始し、投与開始2週後に200mg/日、1日2回 (朝夕食後) に増量した。

注) 投与2週後、6週後、16週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

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

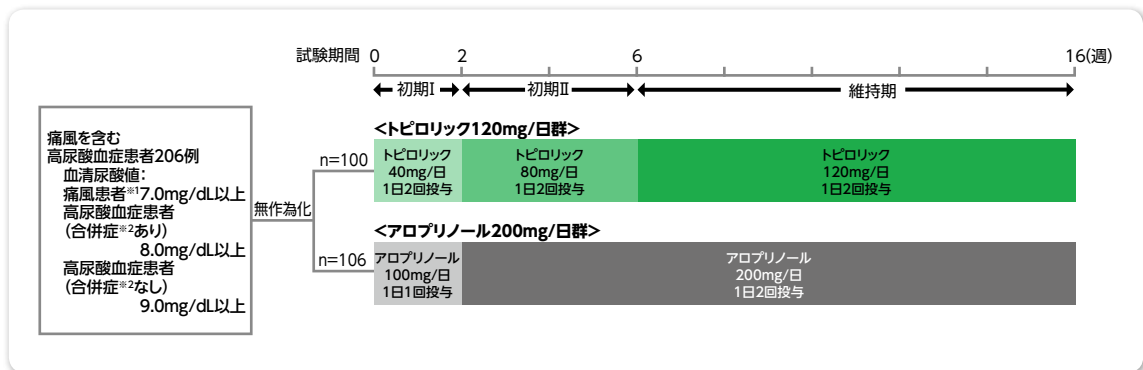
副次評価項目: 各時点の血清尿酸値変化量、投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、安全性など

解析方法: 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (主要評価項目) について、以下の手順で検定を実施し非劣性 (非劣性マージン: 8%) / 優越性の検証を行った。

手順1 (非劣性の検証): トピロリック群の平均値 (%) とアロプリノール群の平均値-8 (%) が等しいという帰無仮説に対して、2標本t検定を行い、血清尿酸値低下率の群間差及びその両側95%信頼区間を算出した。

手順2 (優越性の検証): 手順1の検定結果が有意となった場合、トピロリック群の平均値 (%) とアロプリノール群の平均値が等しいという帰無仮説に対して、2標本t検定を行った。

● 試験デザイン



アロプリノールの承認された用法・用量: 通常、成人は1日量アロプリノールとして200~300mgを2~3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

8) (株) 富士薬品 社内資料: 第Ⅲ相アロプリノール比較試験 (承認時評価資料)

(1) 血清尿酸値に対する効果 [主要評価項目]

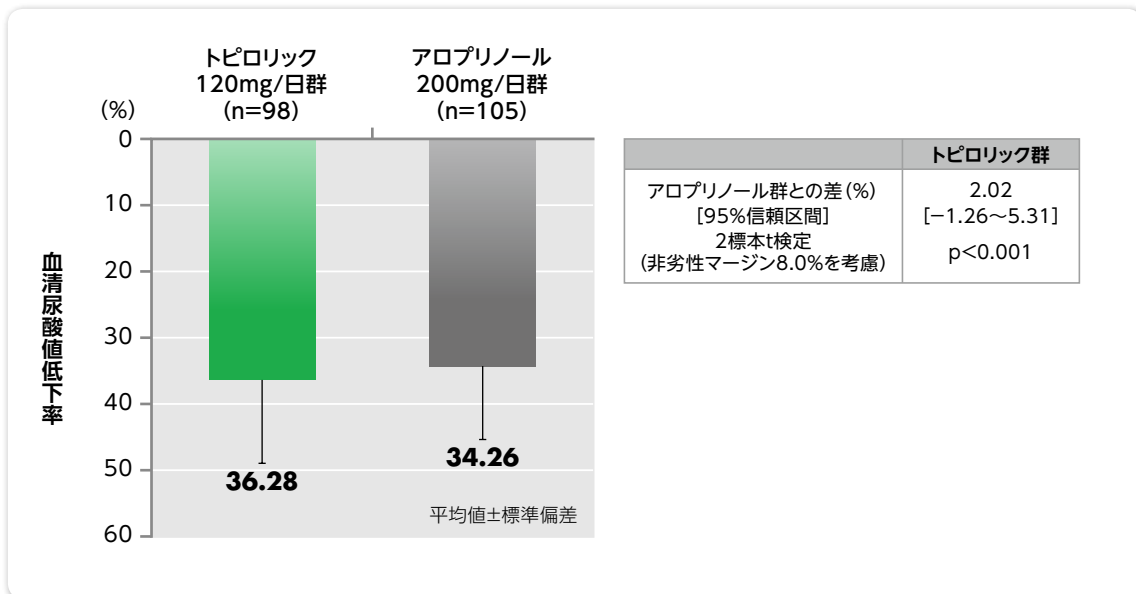
投与終了時における投与開始前からの血清尿酸値低下率 (主要評価項目) は、トピロリック120mg/日群 36.28%、アロプリノール200mg/日群 34.26% で、トピロリック120mg/日群のアロプリノール200mg/日群に対する群間差は2.02%、95%信頼区間は-1.26~5.31で、95%信頼区間の上限が非劣性マージンである8%を下回ったため、対照群に対するトピロリックの非劣性が証明されました。また、対照群に対するトピロリックの優越性は検証されませんでした。投与開始前からの血清尿酸値低下率について、アロプリノール200mg/日群に対するトピロリック120mg/日群の投与群間差は、投与2週後、6週後、10週後、14週後、16週後の時点でそれぞれ3.33%、-3.20%、2.37%、1.70%、2.65%でした。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

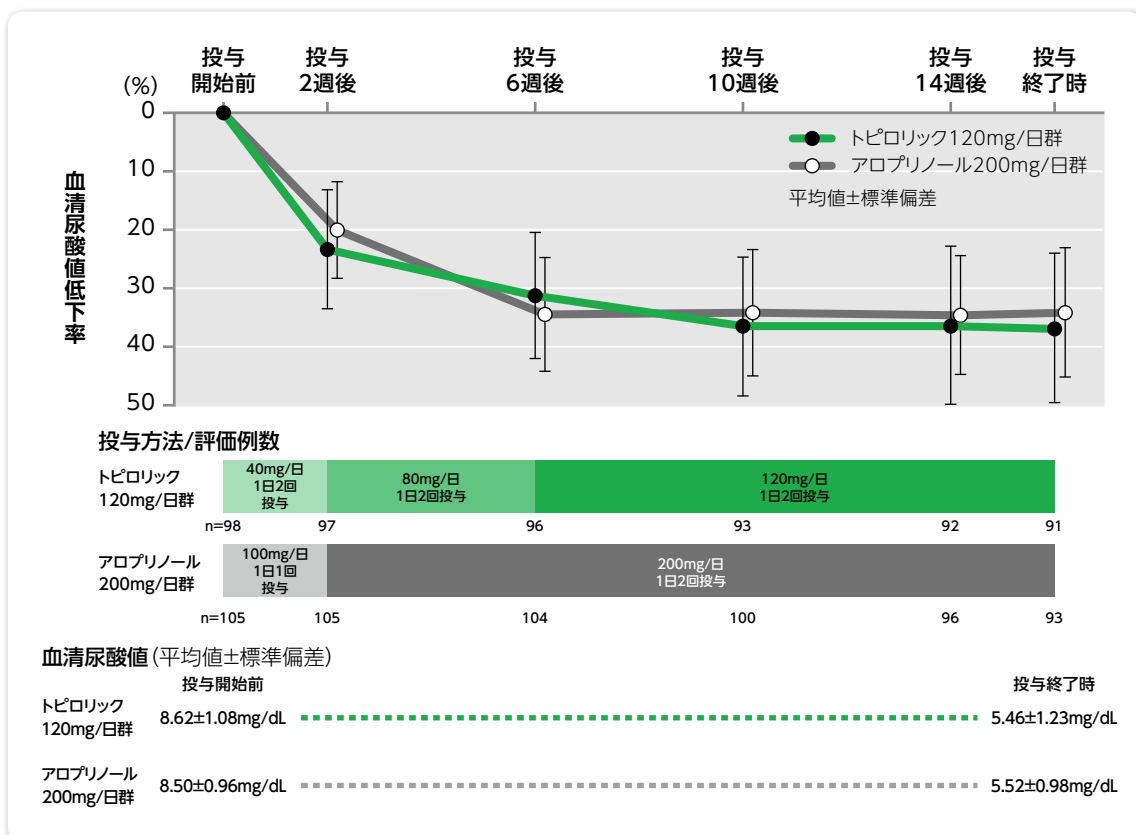
2. 重要な基本的注意

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。

● 血清尿酸値低下率 (投与終了時)



● 血清尿酸値低下率の推移

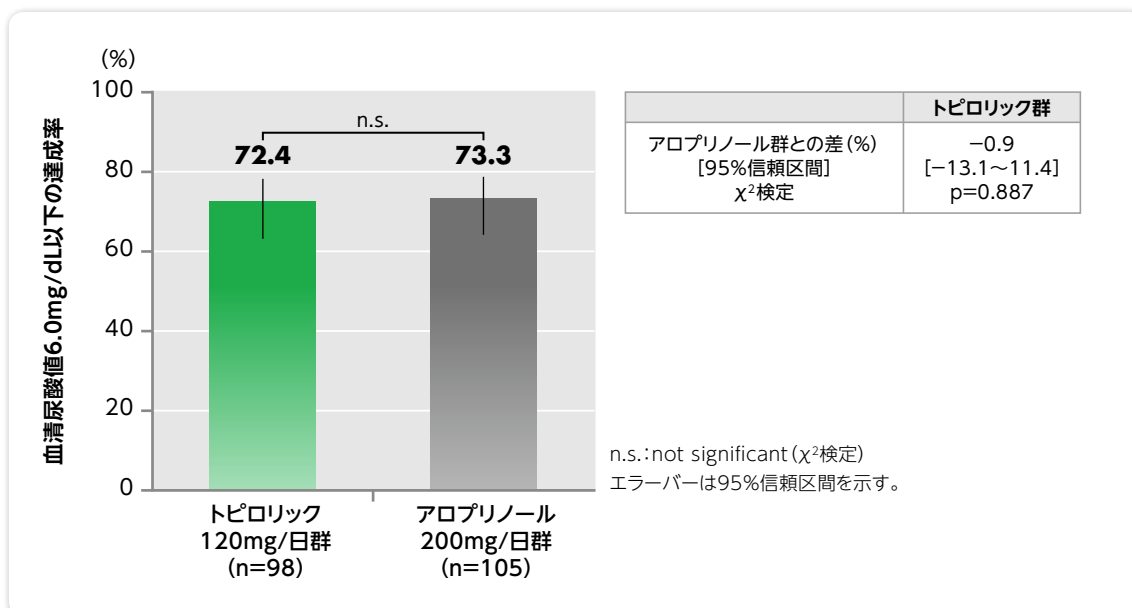


アロプリノールの承認された用法・用量: 通常、成人は1日量アロプリノールとして200~300mgを2~3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 [副次評価項目]

投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 (副次評価項目)は、トピロリック120mg/日群が72.4% (71/98例)、アロプリノール200mg/日群が73.3% (77/105例)でした。投与群間に有意差は認められませんでした (p=0.887、 χ^2 検定)。

● 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 (投与終了時)



(3) 安全性

副作用は、トピロリック120mg/日群100例中36例 (36.0%)、アロプリノール200mg/日群105例中29例 (27.6%)に認められました。

主な副作用 (発現率が5%以上)は、トピロリック120mg/日群でALT (GPT)増加、痛風関節炎、 α 1ミクログロブリン増加、 β -NアセチルDグルコサミンダーゼ増加、AST (GOT)増加、 β 2ミクログロブリン増加、アロプリノール200mg/日群は痛風関節炎、 α 1ミクログロブリン増加でした。

本試験において重篤な副作用は認められませんでした。副作用により投与中止にいたった症例は、トピロリック120mg/日群において5例 (発疹、薬疹、尿中 β 2ミクログロブリン増加、上腹部痛)、アロプリノール200mg/日群において3例 (横紋筋融解症、痛風関節炎)でした。

4. 第Ⅲ相試験(単独療法における長期投与試験)⁹⁾

目的: 痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、トピロリックの長期投与における有効性及び安全性を検証する。

対象: 痛風を含む高尿酸血症患者(血清尿酸値:痛風患者^{*1}7.0mg/dL以上、高尿酸血症患者(合併症^{*2}あり)8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者(合併症^{*2}なし)9.0mg/dL以上)121例

※1: 痛風発作の既往又は痛風結節のある患者

※2: 尿路結石、高血圧、高脂血症(脂質異常症)、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者

試験方法: 多施設共同非盲検長期試験

投与方法: トピロリックを1日2回(朝夕食後)、58週間経口投与した。なお、トピロリックは40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、投与開始6週後に120mg/日へ段階的に増量した。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240mg/日へ増量し、投与開始58週後まで維持した。

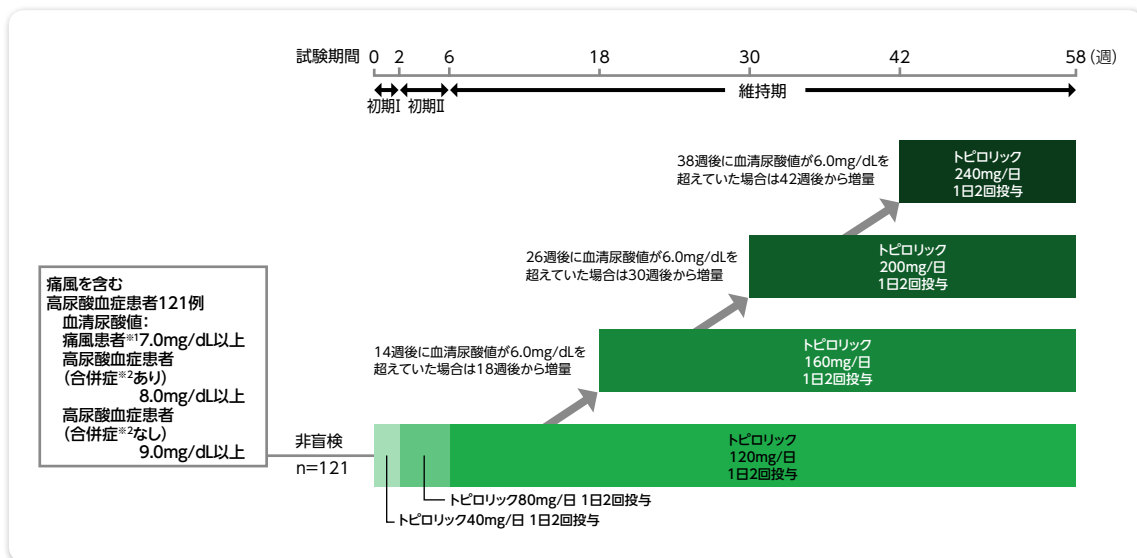
注) 投与2週後、6週後、18週後(160mg/日へ増量する場合)、30週後(200mg/日へ増量する場合)、42週後(240mg/日へ増量する場合)に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

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: 投与量ごとの投与終了時の血清尿酸値低下率、血清尿酸値変化量、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、尿アルブミン/クレアチニン比、推算糸球体濾過量(eGFR)、起床時血圧、安全性など

解析方法: 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率(主要評価項目)について、要約統計量及び平均値の両側95%信頼区間を算出し、対応のあるt検定を行った。

● 試験デザイン



9) (株)富士薬品 社内資料:第Ⅲ相長期58週試験(承認時評価資料)

【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。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

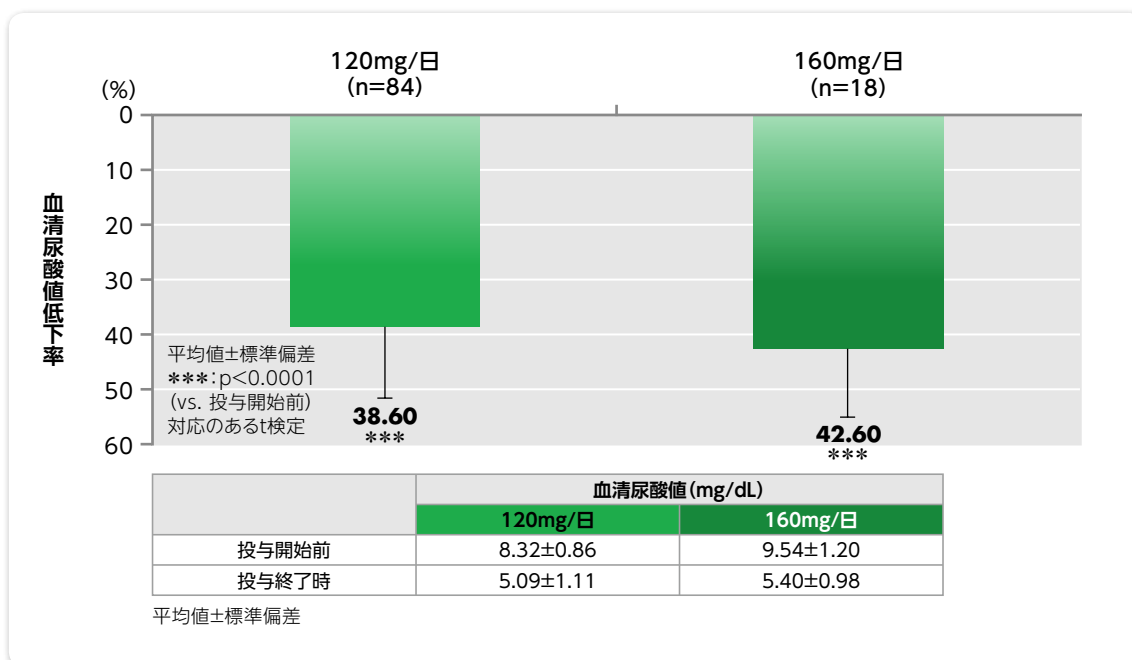
2. 重要な基本的注意

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。

(1) 血清尿酸値に対する効果 [主要評価項目] (用法・用量の範囲内のデータのみ)

投与終了時における投与開始前からの血清尿酸値低下率 (主要評価項目)は、投与終了時の投与量別に120mg/日で38.60%、160mg/日で42.60%となり、いずれも投与開始前と比較して血清尿酸値は有意な低下を示しました (いずれも $p < 0.0001$ 、対応のあるt検定)。

● 血清尿酸値低下率 (投与終了時)



血清尿酸値は、トピロリック120mg/日維持例では投与開始14週後時点で 4.85 ± 0.68 mg/dL (n=81)、投与開始58週後時点で 5.02 ± 1.02 mg/dL (n=74)、トピロリック160mg/日維持例では投与開始26週後時点で 5.04 ± 0.71 mg/dL (n=18)、投与開始58週後時点で 5.46 ± 1.01 mg/dL (n=16)となり、長期にわたり血清尿酸値を6.0mg/dL以下に維持しました。

【用法・用量】

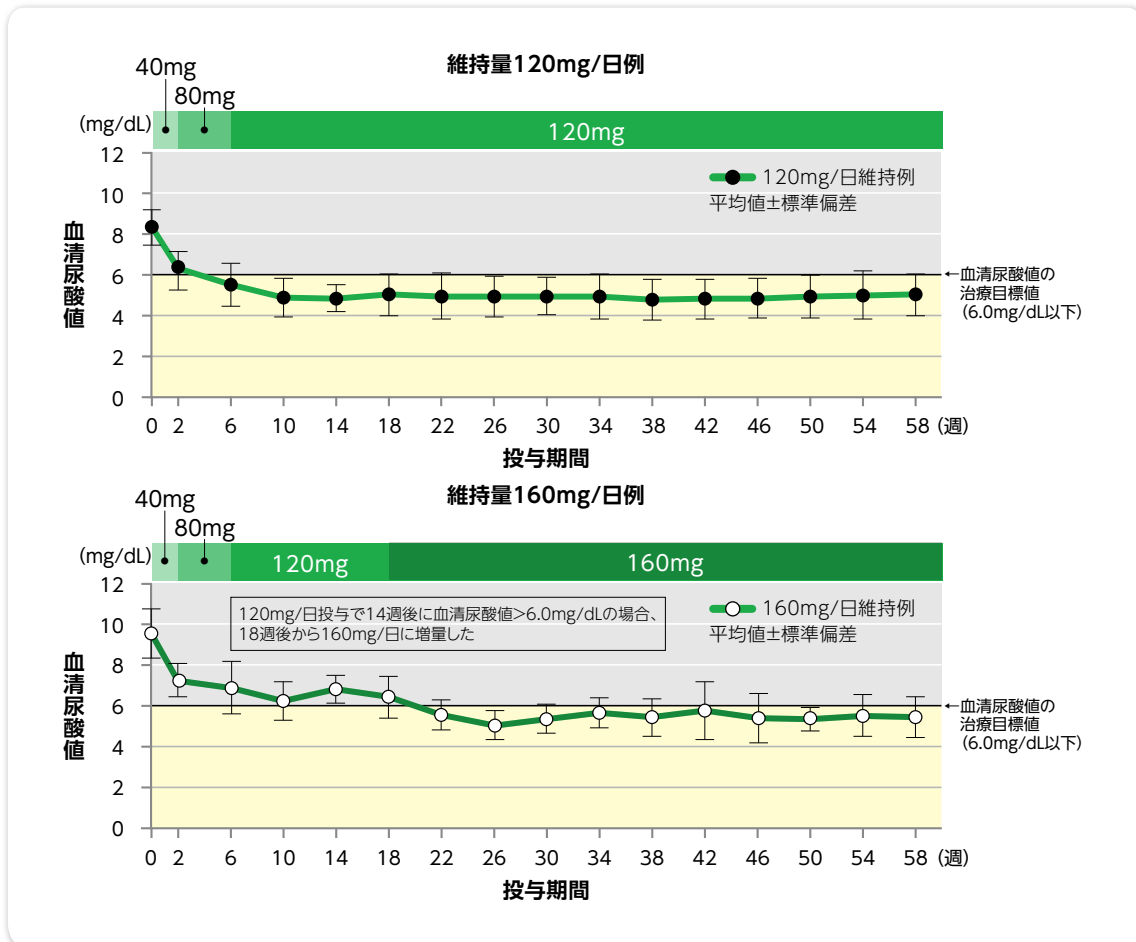
通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

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。

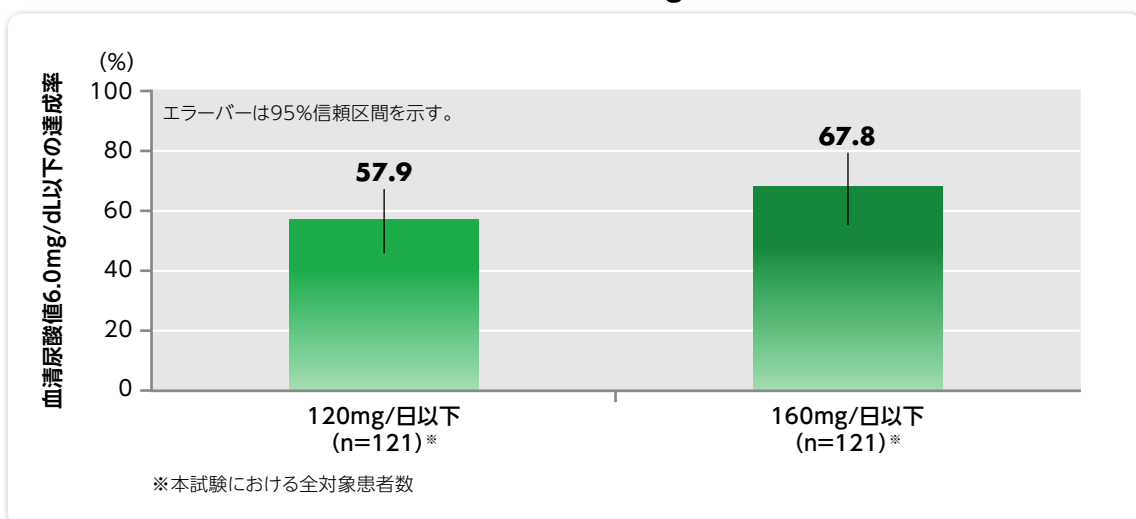
● 血清尿酸値の推移



(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 [副次評価項目] (用法・用量の範囲内のデータのみ)

投与終了時点の投与量が120mg/日以下の患者で、かつ血清尿酸値6.0mg/dL以下を達成した例数は70例であり、本試験における全対象患者121例（投与終了時点の投与量が120mg/日以下に加え、160、200、240mg/日に増量した患者も含む）に対して累積達成率は57.9%でした。投与終了時点の投与量が160mg/日であった患者を含むことにより、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成は121例中82例となり、累積達成率は67.8%でした。

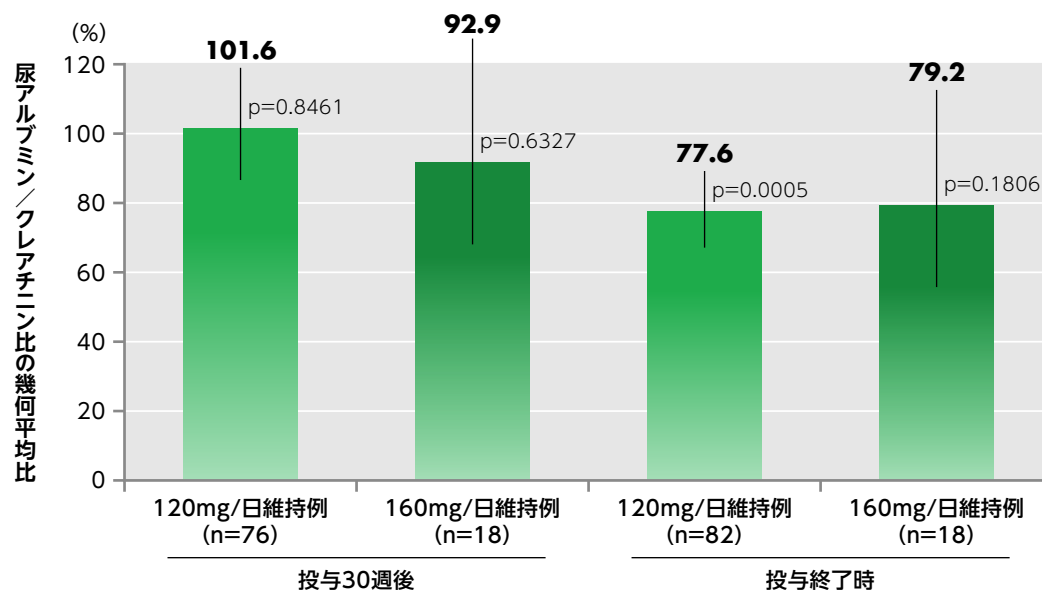
● 投与終了時点における投与量の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率



(3) 参考情報 (post-hoc解析) アルブミン尿 (尿アルブミン/クレアチニン比) への影響 [副次評価項目] (用法・用量の範囲内のデータのみ)

投与開始前に対する投与30週後及び投与終了時の尿アルブミン/クレアチニン比の幾何平均比は、120mg/日維持例においてそれぞれ101.6% (n=76)及び77.6% (n=82)、160mg/日維持例においてそれぞれ92.9% (n=18)及び79.2% (n=18)であり、120mg/日維持例の投与終了時で有意な低下が認められました (p=0.0005、対応のあるt検定)。

● 尿アルブミン/クレアチニン比の幾何平均比



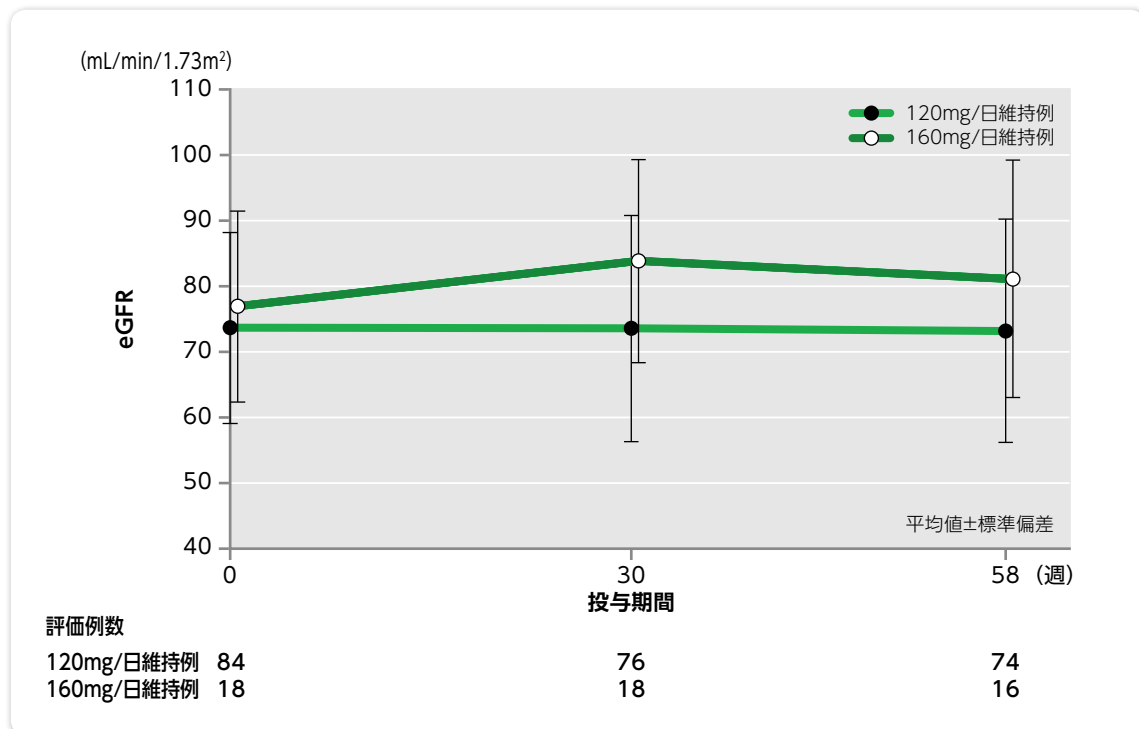
投与開始前の尿アルブミン/クレアチニン比 (単位: mg/g・Cr)

投与群	評価例数	幾何平均	最小値	最大値
120mg/日維持例	84	17.76	4.4	927.2
160mg/日維持例	18	22.02	4.8	2245.4

(4) 参考情報 腎機能 (eGFR) への影響 [副次評価項目] (用法・用量の範囲内のデータのみ)

投与終了時における120mg/日維持例及び160mg/日維持例のeGFR値は、73.21±16.79及び79.67±17.69mL/min/1.73m² (平均値±標準偏差、以下同様)であり、いずれも投与開始前 (73.80±14.50及び77.02±16.71mL/min/1.73m²)からの変化量に有意差は認められませんでした (p=0.6893及びp=0.2501、対応のあるt検定)。

● eGFRの推移



【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。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

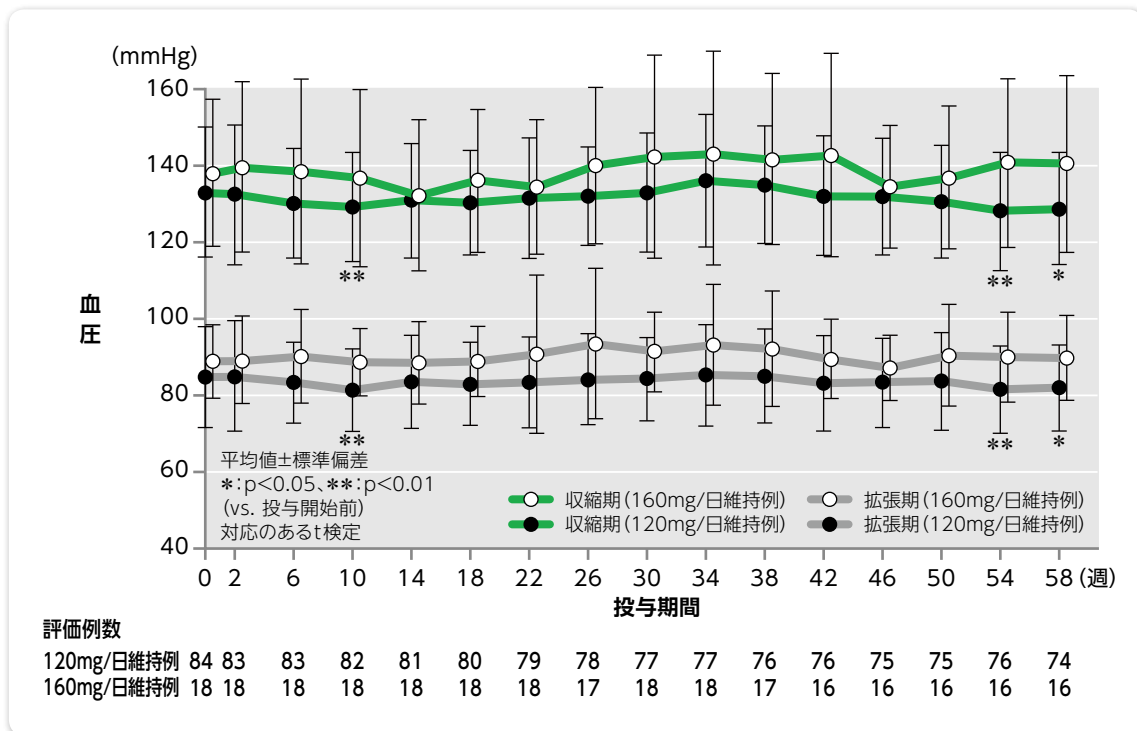
2. 重要な基本的注意

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。

(5) 参考情報 起床時血圧への影響 [副次評価項目] (用法・用量の範囲内のデータのみ)

収縮期及び拡張期血圧の推移は以下の通りでした。投与開始前と比較して投与後に統計学的に有意な変化が散見されましたが、変動幅は小さなものでした。

● 起床時血圧の推移



(6) 安全性

副作用は121例中82例 (67.8%)に認められました。投与終了時における投与量別にみると、120mg/日では84例中56例 (66.7%)、160mg/日では18例中13例 (72.2%)、200mg/日以上では13例中7例 (53.8%)に認められました。主な副作用 (発現率が5%以上)は、 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 -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、ALT (GPT)増加、 β 2ミクログロブリン増加、AST (GOT)増加、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加、尿中アルブミン陽性でした。副作用としての痛風関節炎は5例 (4.1%)に発現し、投与終了時の投与量別では、120mg/日で4例 (4.8%)、160mg/日で0例 (0%)、200mg/日以上で1例 (7.7%)に認められました。なお、発現時期は投与開始から14週未満でした。

本試験において重篤な副作用は、2例 (大動脈瘤、冠動脈狭窄、うっ血性心不全)に認められました。副作用により投与中止にいたった症例は、7例 (大動脈瘤、冠動脈狭窄、うっ血性心不全、口唇炎、舌炎、口腔咽頭不快感、発疹、悪寒、冷汗、顔面浮腫、異常感、倦怠感、口渇、AST増加、ALT増加)でした。

【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。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

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。]

5. 第Ⅲ相試験（中等度腎機能障害合併患者を対象とした二重盲検試験）^{10）、11）}

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、トピロリックの有効性及び安全性についてプラセボを対照として検討する。

対象: 中等度腎機能障害 (CKDステージ3)を合併した痛風を含む高尿酸血症患者 (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) (腎機能: 30≦推算糸球体濾過量 (eGFR)<60mL/min/1.73m²)123例 [プラセボ群61例、トピロリック群62例]

試験方法: 多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験

投与方法: トピロリック群及びプラセボ群に無作為化し、トピロリック又はプラセボを1日2回 (朝夕食後)、22週間経口投与した。トピロリックは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。

注) 投与2週後、6週後、14週後、22週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

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及びeGFRの変化量

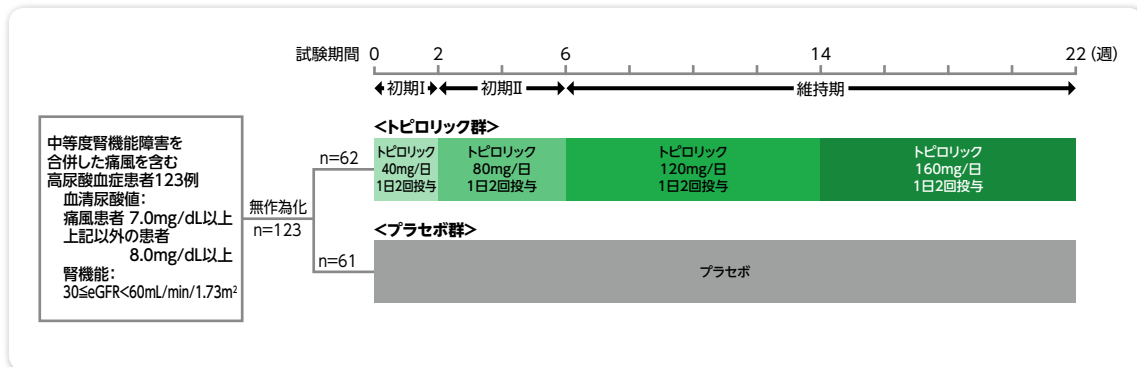
副次評価項目: 各時点の血清尿酸値変化量、尿アルブミン/クレアチニン比、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、起床時血圧など

解析方法: 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率及び投与終了時における投与前値からのeGFR変化量 (ともに主要評価項目)について、以下の手順で群間比較を行った。

手順1: 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率について、群間比較を2標本t検定により行った。

手順2: 手順1の検定結果が有意となった場合、投与終了時における投与前値からのeGFR変化量について、群間比較を2標本t検定により行った。

● 試験デザイン



10) (株)富士薬品 社内資料:第Ⅲ相CKD試験 (承認時評価資料)
 11) Hosoya T. et al : Clin Exp Nephrol 18 (6) : 876, 2014
 本研究は三和化学研究所の支援により行われた。

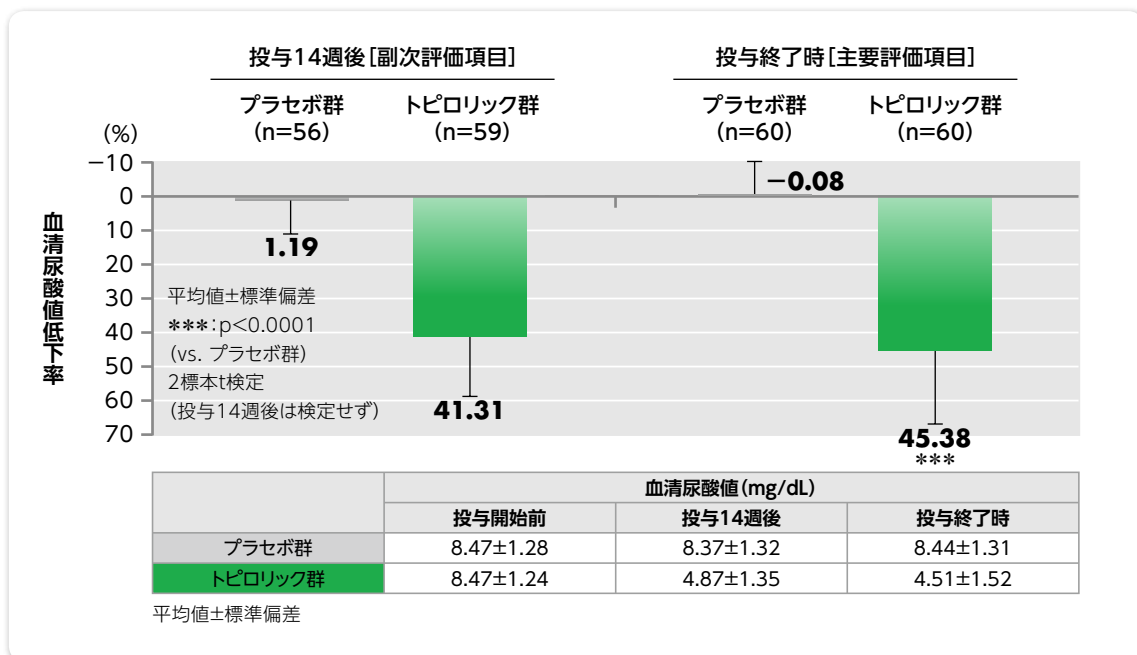
2. 重要な基本的注意

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。

(1) 血清尿酸値に対する効果¹⁰⁾ [投与終了時: 主要評価項目、投与14週後: 副次評価項目]

プラセボ群及びトピロリック群の血清尿酸値低下率は、投与14週後においてそれぞれ1.19%及び41.31%でした。投与終了時における血清尿酸値低下率は、トピロリック群が45.38%であり、プラセボ群の-0.08%と比較して有意差が認められました (p<0.0001、2標本t検定)。

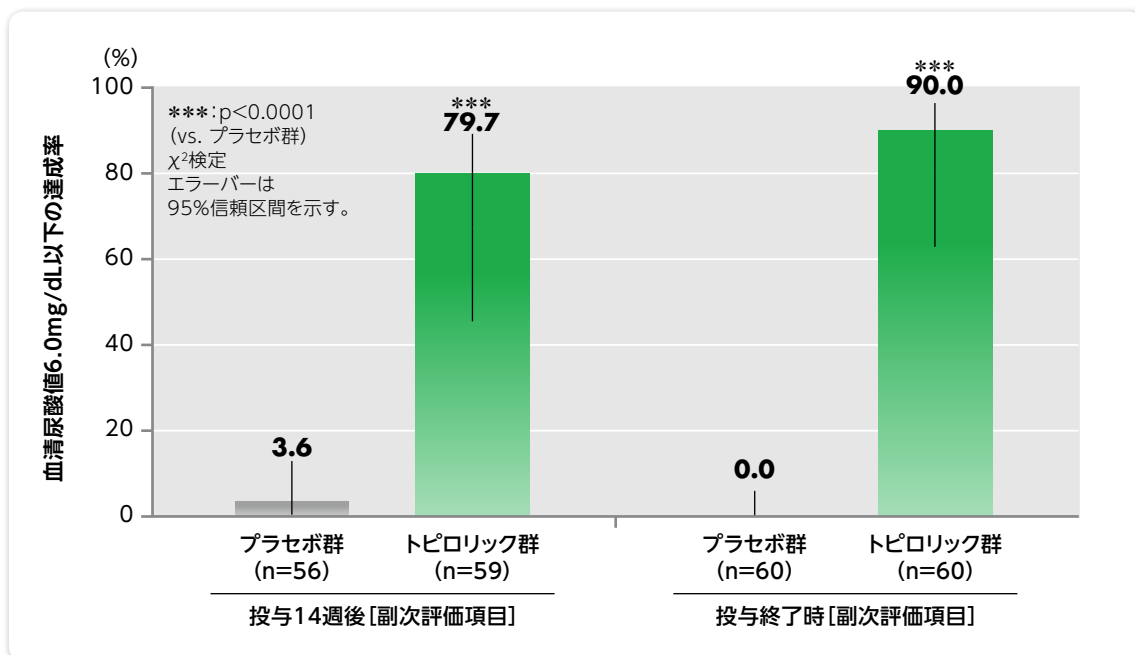
● 血清尿酸値低下率



(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率¹⁰⁾ [副次評価項目]

投与14週後における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、トピロリック群が79.7% (47/59例)であり、プラセボ群の3.6% (2/56例)と比較して有意差が認められました ($p < 0.0001$, χ^2 検定)。また、投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、トピロリック群が90.0% (54/60例)であり、プラセボ群の0.0% (0/60例)と比較して有意差が認められました ($p < 0.0001$, χ^2 検定)。

● 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率



【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

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。]

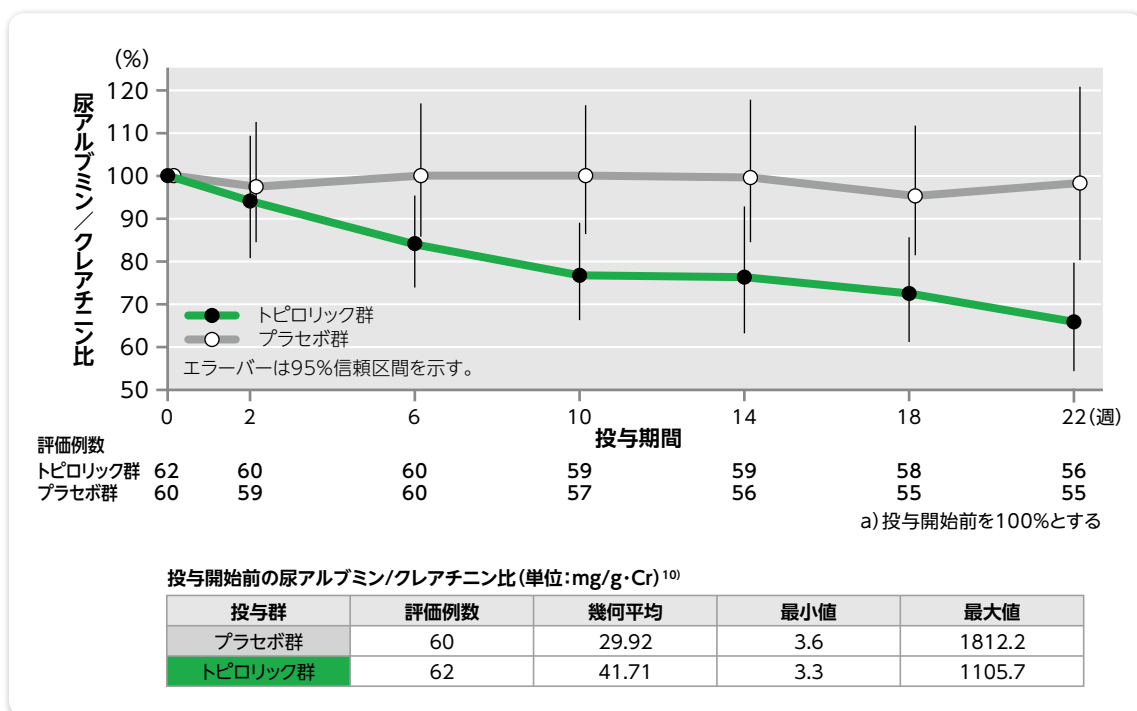
2. 重要な基本的注意

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。

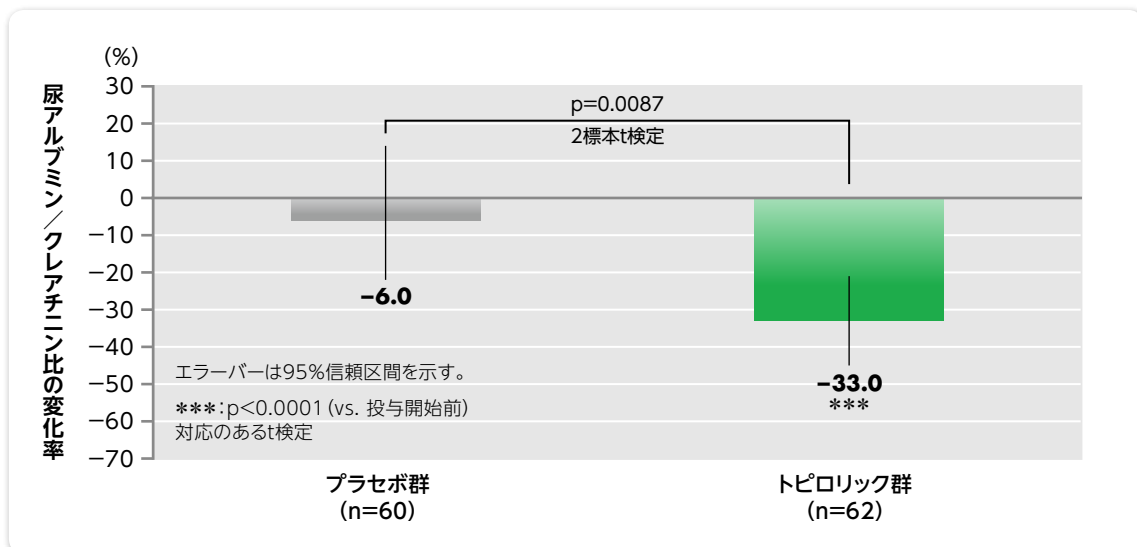
(3) 参考情報 (post-hoc解析) アルブミン尿 (尿アルブミン/クレアチニン比) への影響¹⁰⁾ [副次評価項目]

尿アルブミン/クレアチニン比は、プラセボ群では変化が認められなかったのに対し、トピロリック群では投与後に低下しました。投与開始前の尿アルブミン/クレアチニン比を100%とした場合、トピロリック群では投与6、10、14、18、22週後で84.1% (両側95%信頼区間: 74.1~95.5)、76.9% (同: 66.5~89.0)、76.7% (同: 63.3~92.9)、72.6% (同: 61.4~86.0)、66.1% (同: 54.6~80.0)でした。投与終了時における投与開始前からの尿アルブミン/クレアチニン比の幾何平均比の変化率はトピロリック群-33.0% (同: -45.0~-20.0)、プラセボ群-6.0% (同: -22.0~14.0)であり、トピロリック群では、プラセボ群と比較して有意差が認められ (p=0.0087、2標本t検定)、また投与開始前との比較でも有意な低下を示しました (p<0.0001、対応のあるt検定)。

● 尿アルブミン/クレアチニン比 (ACR)^{a)}の推移



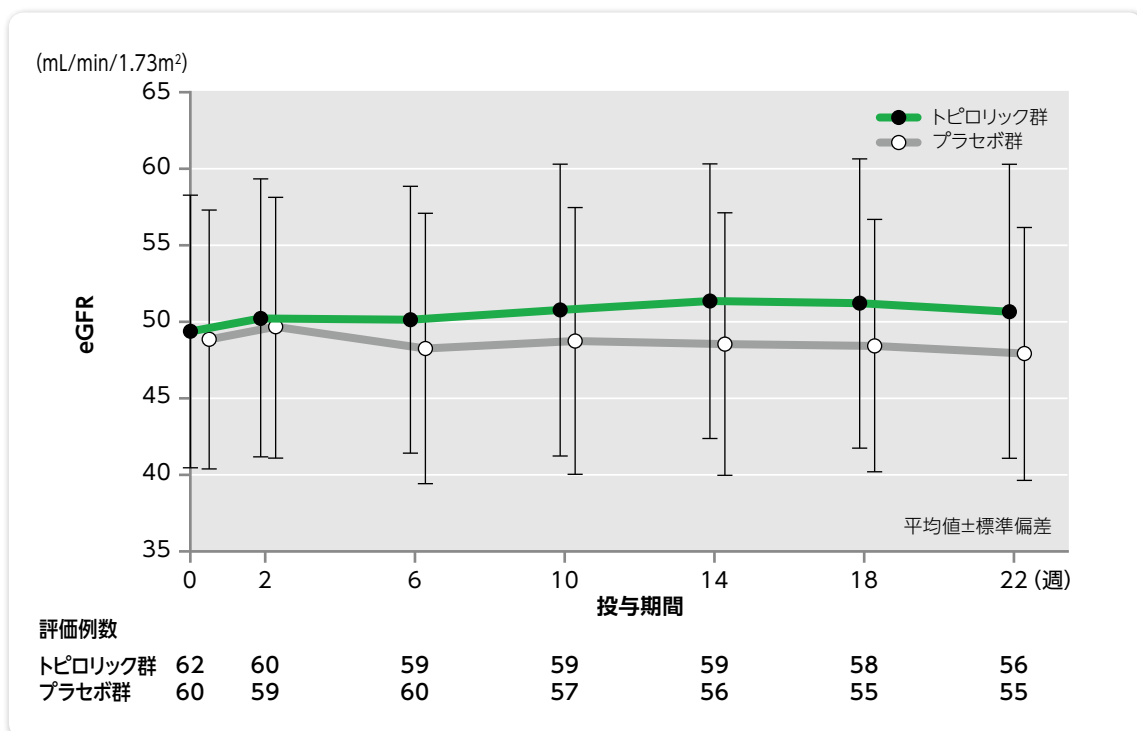
● 尿アルブミン/クレアチニン比 (ACR)の変化率 (投与終了時)



(4) 参考情報 腎機能 (eGFR) への影響¹⁰⁾ [主要評価項目]

eGFR値は、投与開始前ではトピロリック群で49.40±8.93mL/min/1.73m² (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群で48.89±8.51mL/min/1.73m²、投与開始後各時点 (投与2、6、10、14、18、22週後) では、トピロリック群で50.17~51.38mL/min/1.73m² (平均値、以下同様)、プラセボ群で47.91~49.66mL/min/1.73m²でした。また、投与終了時における投与開始前からのeGFR変化量 (主要評価項目) について、トピロリック群のプラセボ群に対する平均値の群間差は1.08mL/min/1.73m² (両側95%信頼区間: -0.67~2.83mL/min/1.73m²) であり、投与群間に有意差は認められませんでした (p=0.2240、2標本t検定)。

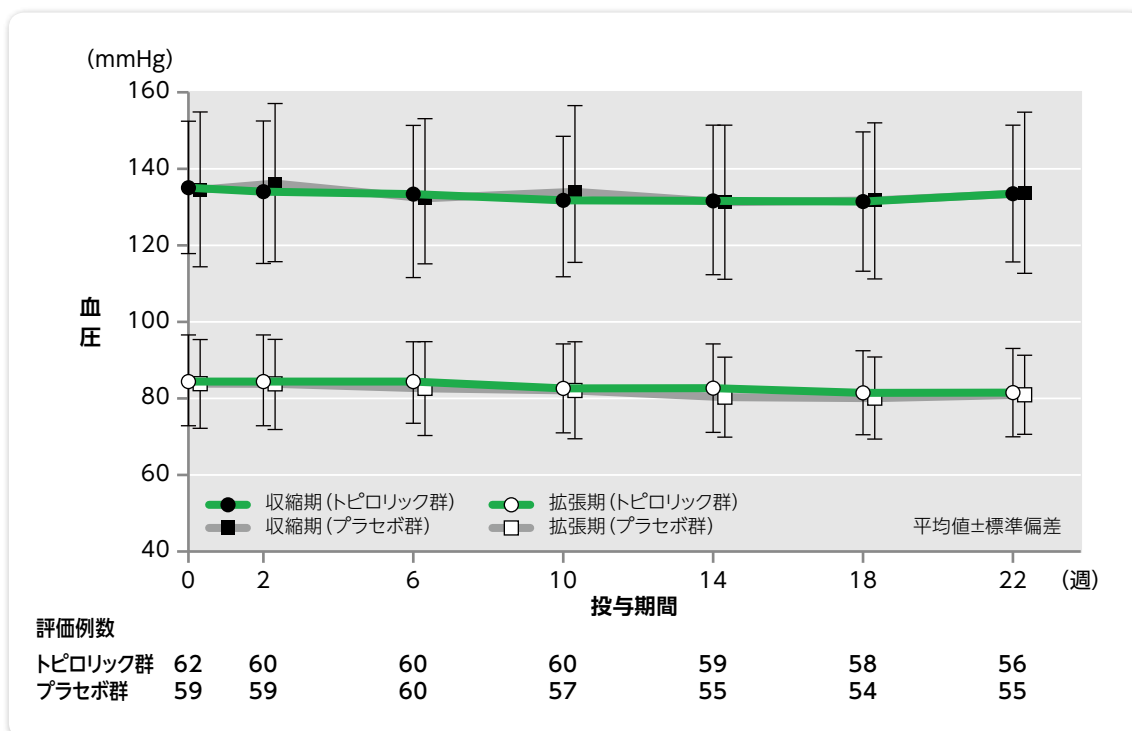
● eGFRの推移



(5) 参考情報 起床時血圧への影響¹⁰⁾ [副次評価項目]

収縮期血圧は、投与開始前ではトピロリック群で135.2±17.3mmHg (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群で134.6±20.0mmHg、投与開始後各時点 (2、6、10、14、18、22週後) ではトピロリック群で131.5~134.2mmHg (平均値、以下同様)、プラセボ群で131.3~136.3 mmHgでした。拡張期血圧は、投与開始前ではトピロリック群で84.8±11.8mmHg (平均値±標準偏差、以下同様)、プラセボ群で84.1±11.6mmHg、投与開始後各時点 (2、6、10、14、18、22週後) ではトピロリック群で81.6~84.8mmHg、プラセボ群で80.2~83.7mmHgでした。

● 起床時血圧の推移



(6) 安全性¹⁰⁾

副作用は、トピロリック群62例中25例 (40.3%)、プラセボ群60例中14例 (23.3%)に認められました。主な副作用 (発現率が5%以上)は、トピロリック群で痛風関節炎、ALT (GPT)増加、AST (GOT)増加、プラセボ群は痛風関節炎、尿中アルブミン陽性でした。

本試験において重篤な副作用は、1例 (多発性関節炎)に認められました。副作用により投与中止にいたった症例は、3例 (AST増加、ALT増加、湿疹、多発性関節炎)でした。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

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. 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。

6. 第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析（腎機能低下患者における尿酸低下作用）¹²⁾

目的:承認時までに実施した痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした5つの国内無作為化二重盲検並行群間比較試験（第Ⅱ相試験3試験及び第Ⅲ相試験2試験）の結果より、推算糸球体濾過量（eGFR）を指標とした腎機能の程度別に血清尿酸値低下作用を比較する。

対象:痛風を含む高尿酸血症患者（腎機能:90≤eGFR、60≤eGFR<90、eGFR<60mL/min/1.73m²）391例 [80mg/日群62例、120mg/日群202例、160mg/日群127例]

試験方法:5つの多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験結果の併合解析に基づく

投与方法:トピロリックを1日2回（朝夕食後）、8、12、16又は22週間経口投与した。投与期間8週及び12週の試験では40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日～160mg/日へ、投与期間16週の試験では、40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日又は160mg/日へ、投与期間22週の試験では、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/日へ増量した。

評価項目:腎機能別の血清尿酸値低下率、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、安全性など

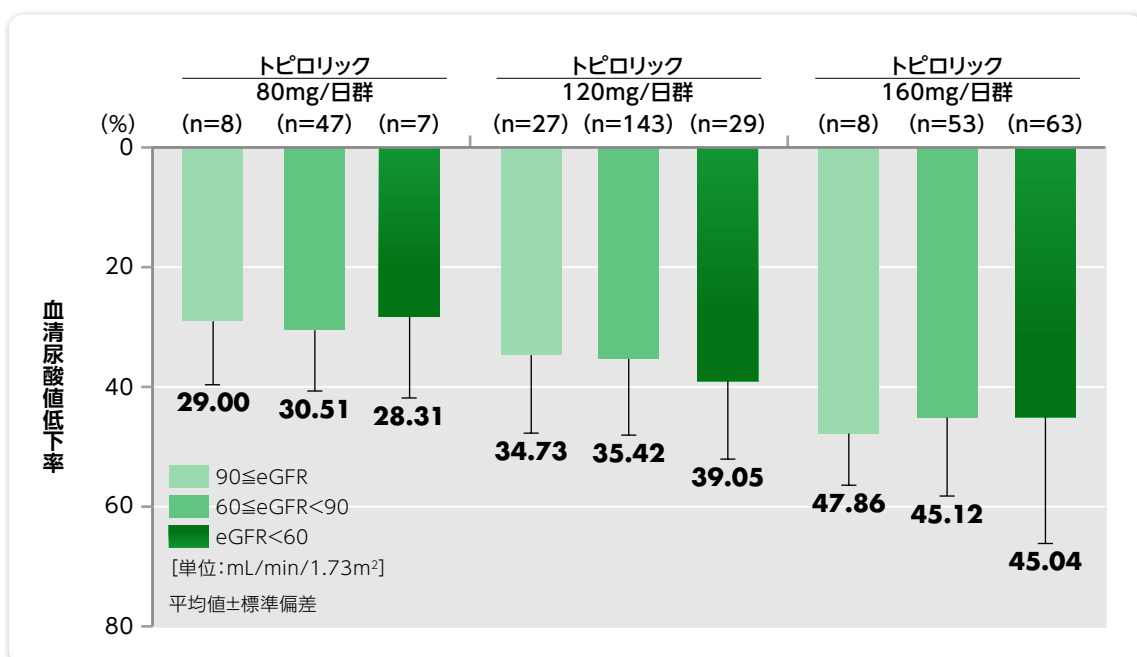
解析計画:事前に規定されていた二重盲検試験5試験の併合解析として、投与前eGFR区分別（90≤eGFR、60≤eGFR<90、eGFR<60）(mL/min/1.73m²)に投与終了時の血清尿酸値低下率のサブグループ解析を行った。

12) (株)富士薬品 社内資料:国内臨床試験における層別解析 腎機能 (承認時評価資料)

(1) 血清尿酸値に対する効果 [評価項目]

投与終了時における血清尿酸値低下率は、腎機能の程度による有意差は認められませんでした。

● 無作為化二重盲検並行群間比較試験5試験における腎機能別の血清尿酸値低下率



(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 [評価項目]

投与終了時における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、腎機能の程度による有意差は認められませんでした。

● 無作為化二重盲検並行群間比較試験5試験における腎機能別の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率

腎機能	血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 (%)		
	トピロリック 80mg/日群	トピロリック 120mg/日群	トピロリック 160mg/日群
90 ≤ eGFR	[3/8例]	63.0 [17/27例]	[7/8例]
95%信頼区間	—	42.4~80.6	—
60 ≤ eGFR < 90	36.2 [17/47例]	65.7 [94/143例]	75.5 [40/53例]
95%信頼区間	22.7~51.5	57.3~73.5	61.7~86.2
eGFR < 60	[2/7例]	62.1 [18/29例]	88.9 [56/63例]
95%信頼区間	—	42.3~79.3	78.4~95.4

注) eGFRの単位: mL/min/1.73m²

(3) 安全性

副作用の発現率は、腎機能 (eGFR、単位: mL/min/1.73m²) 別に90 ≤ eGFRで44例中15例 (34.1%)、60 ≤ eGFR < 90で245例中69例 (28.2%)、eGFR < 60で101例中38例 (37.6%) でした。

【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。

【使用上の注意】 — 一部抜粋 —

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。]

7. 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ました。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%)等でした。[承認時]

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
【心臓障害】	2 (0.2)	【臨床検査】	195 (23.6)
うっ血性心不全	1 (0.1)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	62 (7.5)
冠動脈狭窄	1 (0.1)	β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加	58 (7.0)
【内分泌障害】	1 (0.1)	α 1ミクログロブリン増加	49 (5.9)
甲状腺腫	1 (0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (5.1)
【眼障害】	2 (0.2)	尿中 β 2ミクログロブリン増加	37 (4.5)
結膜出血	1 (0.1)	β 2ミクログロブリン増加	22 (2.7)
眼瞼浮腫	1 (0.1)	γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (2.7)
【胃腸障害】	12 (1.5)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (1.5)
口内炎	2 (0.2)	血中トリグリセリド増加	9 (1.1)
腹部不快感	1 (0.1)	尿中アルブミン陽性	8 (1.0)
上腹部痛	1 (0.1)	血中クレアチニン増加	8 (1.0)
口唇炎	1 (0.1)	血中乳酸脱水素酵素増加	8 (1.0)
大腸炎	1 (0.1)	尿中血陽性	7 (0.8)
下痢	1 (0.1)	血中アミラーゼ増加	6 (0.7)
消化不良	1 (0.1)	血中ビリルビン増加	6 (0.7)
鼓腸	1 (0.1)	血中アルカリホスファターゼ増加	5 (0.6)
胃炎	1 (0.1)	単球百分率増加	5 (0.6)
歯肉出血	1 (0.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3 (0.4)
舌炎	1 (0.1)	血中リン増加	3 (0.4)
口腔内痛	1 (0.1)	血中カリウム増加	3 (0.4)
歯周炎	1 (0.1)	血圧上昇	3 (0.4)
【一般・全身障害及び投与部位の状態】	7 (0.8)	尿中蛋白陽性	3 (0.4)
口渇	4 (0.5)	尿中赤血球陽性	3 (0.4)
異常感	3 (0.4)	白血球数減少	3 (0.4)
悪寒	1 (0.1)	白血球数増加	3 (0.4)
顔面浮腫	1 (0.1)	血中尿素増加	2 (0.2)
倦怠感	1 (0.1)	尿中結晶陽性	2 (0.2)
【肝胆道系障害】	3 (0.4)	好酸球数増加	2 (0.2)
胆石症	1 (0.1)	好塩基球百分率増加	1 (0.1)
肝機能異常	1 (0.1)	血中クロール減少	1 (0.1)
肝障害	1 (0.1)		

臨床成績

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
血中コレステロール増加	1 (0.1)	筋肉痛	1 (0.1)
血中クレアチニン減少	1 (0.1)	多発性関節炎	1 (0.1)
血中リン減少	1 (0.1)	関節リウマチ	1 (0.1)
血圧低下	1 (0.1)	腱痛	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	【神経系障害】	6 (0.7)
血中トリグリセリド減少	1 (0.1)	錯感覚	2 (0.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.1)	浮動性めまい	1 (0.1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.1)	頭痛	1 (0.1)
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	感覚鈍麻	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	傾眠	1 (0.1)
リンパ球百分率減少	1 (0.1)	【腎及び尿路障害】	6 (0.7)
リンパ球百分率増加	1 (0.1)	頻尿	4 (0.5)
単球百分率減少	1 (0.1)	尿管結石	1 (0.1)
好中球百分率減少	1 (0.1)	腎結石症	1 (0.1)
血小板数増加	1 (0.1)	【呼吸器、胸郭及び縦隔障害】	1 (0.1)
赤血球数減少	1 (0.1)	口腔咽頭不快感	1 (0.1)
尿中白血球陽性	1 (0.1)	【皮膚及び皮下組織障害】	13 (1.6)
【代謝及び栄養障害】	1 (0.1)	発疹	4 (0.5)
高脂血症	1 (0.1)	薬疹	2 (0.2)
【筋骨格系及び結合組織障害】	105 (12.7)	湿疹	2 (0.2)
痛風性関節炎	83 (10.0)	蕁麻疹	2 (0.2)
四肢不快感	10 (1.2)	冷汗	1 (0.1)
四肢痛	10 (1.2)	皮膚炎	1 (0.1)
関節痛	6 (0.7)	紅斑	1 (0.1)
関節炎	4 (0.5)	多形紅斑	1 (0.1)
痛風結節	1 (0.1)	コリン性蕁麻疹	1 (0.1)
椎間板変性症	1 (0.1)	【血管障害】	2 (0.2)
関節腫脹	1 (0.1)	大動脈瘤	1 (0.1)
筋骨格不快感	1 (0.1)	高血圧	1 (0.1)

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)及び基本語 (PT)で集計しました。

社内資料