

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。

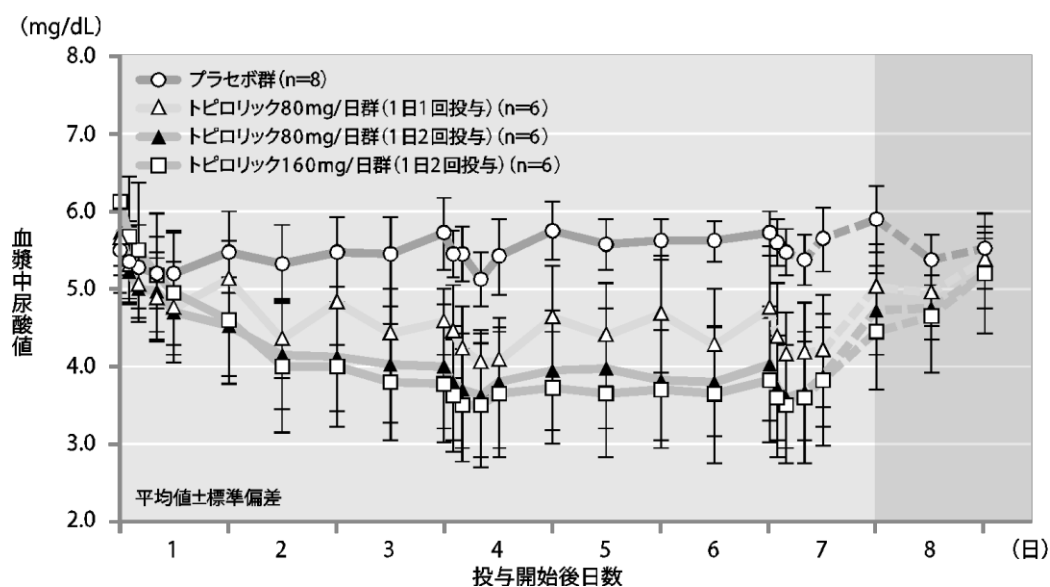
注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキシスタットとして 1 回 80mg を 1 日 2 回である。（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

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 (II a) 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 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"> <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> <p>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、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>			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																		

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)					
	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 1445 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 1445 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)

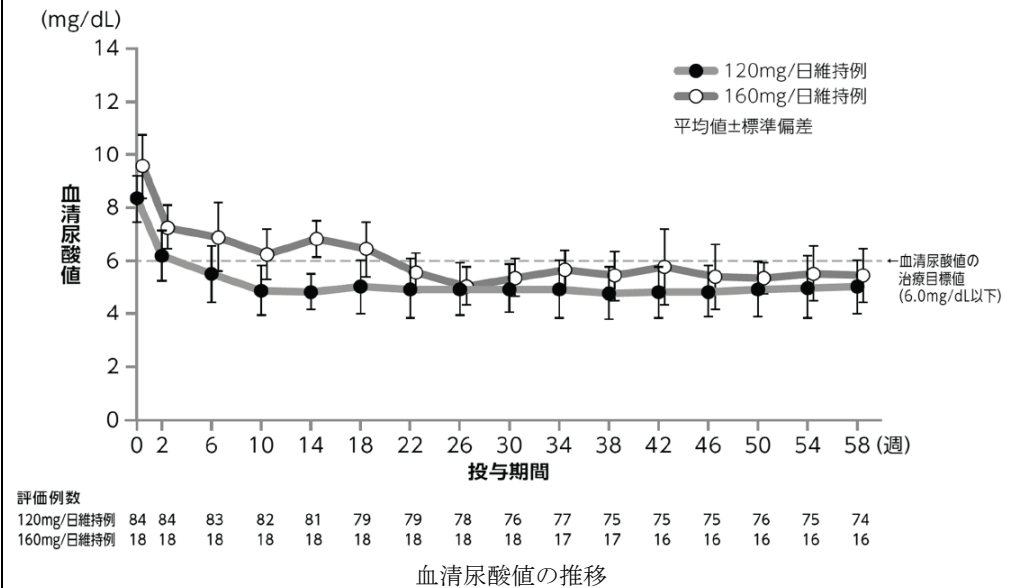
副次評価

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"> <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
トピロキソスタット群 (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、トピロキソスタット群、プラセボ群でそれぞれ 79.7% (47/59 例)、3.6% (2/56 例) であった。トピロキソ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、トピロキソスタット群、プラセボ群でそれぞれ 90.0% (54/60 例)、0.0% (0/60 例) であった。トピロキソ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、トピロキソスタット群が40.3% (25/62例)、プラセボ群が23.3% (14/60例) であった。
 トピロキソ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。トピロキソ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、トピロキソスタット群が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)
トピロキソ 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、トピロキソスタット投与前の 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