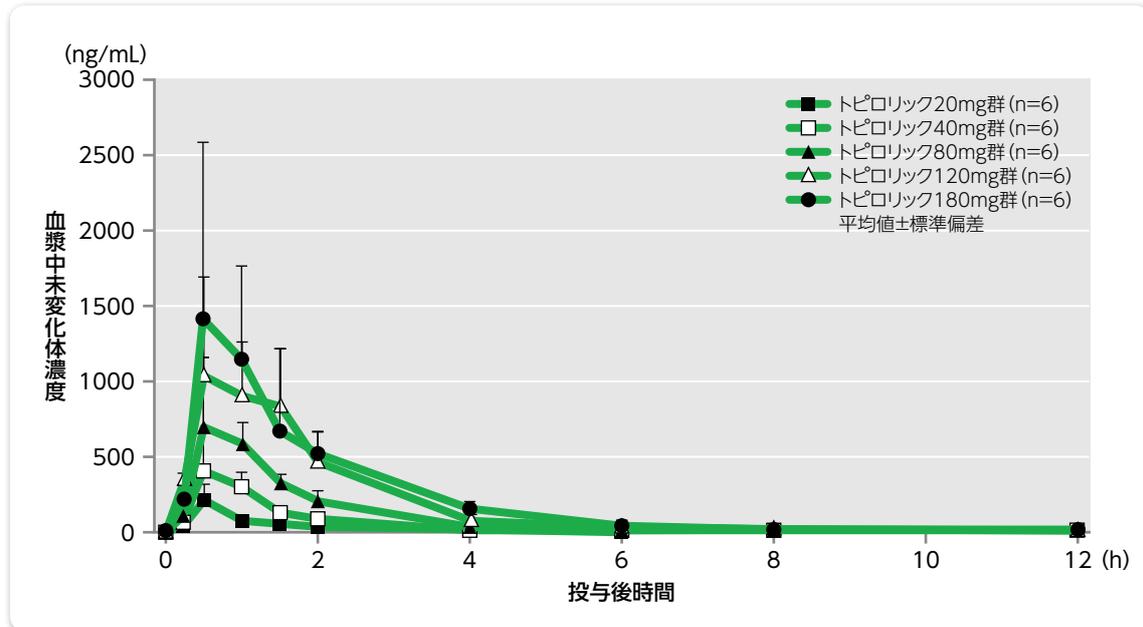


1. 血漿中濃度

(1) 健康成人の血漿中濃度 (単回経口投与)¹³⁾

健康成人男子にトピロリック20、40、80、120、又は180mgを空腹時に単回経口投与したとき、トピロキソスタットは投与後速やかに吸収され、血漿中未変化体濃度は投与0.67～0.92時間後にC_{max}に達し、T_{1/2}は4.56～7.49時間でした。C_{max}及びAUC_{0-∞}は、投与量の増加に伴って増加しました。

● 血漿中トピロキソスタット濃度推移 (単回経口投与、空腹時)



● 薬物動態パラメータ (単回経口投与、空腹時)

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
20mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180mg (n=6)	1773.5±926.6	0.75±0.42	7.11±5.01	2838.2±891.9

平均値±標準偏差

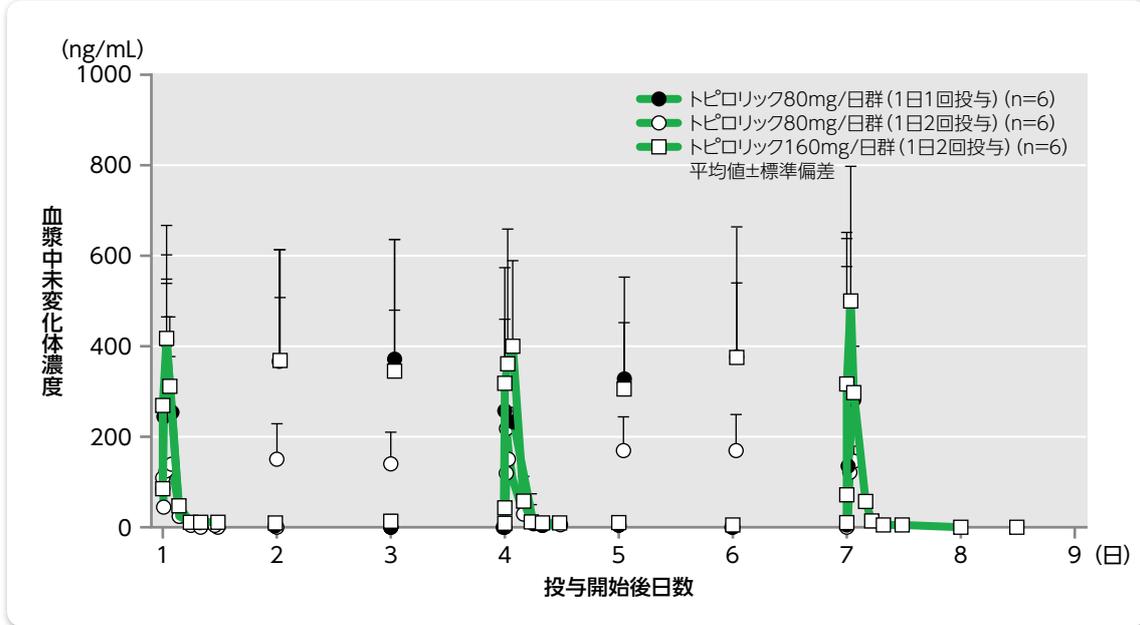
対 象: 健康成人男子 (1用量あたり6例)

方 法: トピロリック20、40、80、120、又は180mgを空腹時に単回経口投与した。

(2) 健康成人の血漿中濃度 (反復経口投与)¹⁴⁾

健康成人男子にトピロリック80mgを1日1回 (朝食後)、40mg又は80mgを1日2回 (朝夕食後)、7日間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は3~4日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められませんでした。

● 血漿中トピロキソスタット濃度推移 (反復経口投与)



● 薬物動態パラメータ (反復経口投与)

投与群	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	累積係数
80mg 1日1回 (n=6)	1	466.8±194.9	1.08±0.49	6.93±6.48	—	944.3±362.1	—
	7	501.9±224.4	1.33±0.75	6.94±3.31	—	964.3±364.3	1.026±0.126
40mg 1日2回 (n=6)	1	208.7±79.64	1.17±0.68	4.26±3.54	419.8±94.65	—	—
	7	172.9±42.21	1.42±0.66	6.22±2.51	443.9±86.81	—	1.087±0.225
80mg 1日2回 (n=6)	1	552.8±233.3	1.17±0.68	5.89±6.77	1044.4±314.1	—	—
	7	608.5±306.7	1.00±0.55	7.98±3.26	1137.1±267.2	—	1.130±0.231

累積係数 [投与7日目のAUC_{0-12h}又は AUC_{0-24h}/投与1日目のAUC_{0-12h}又は AUC_{0-24h}]
 平均値±標準偏差

対 象: 健康成人男子 (1用量あたり6例)

方 法: トピロリック80mgを1日1回 (朝食後)、40mg又は80mgを1日2回 (朝夕食後)7日間反復経口投与した。

【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。

(3) 食事の影響¹⁵⁾

健康成人男子11例にトピロリック60mgを食後又は空腹時に単回経口投与したとき、空腹時と比較して食後にはC_{max}が約30%減少しましたが、AUC_{0-∞}に変化は認められませんでした。

● 薬物動態パラメータ

投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
空腹時 (n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2
食後 (n=11)	375.8±145.3	2.32±0.84	6.66±2.96	838.8±223.9

平均値±標準偏差

(4) 年齢及び性別による影響^{16)、17)}

非高齢者男性 (20歳以上35歳以下)6例及び高齢者男性 (65歳以上)6例にトピロリック80mgを空腹時、単回経口投与したとき、薬物動態パラメータに有意差は認められませんでした (p>0.05、t検定)。また、高齢者女性 (65歳以上)6例にトピロリック80mgを空腹時、単回経口投与したとき、薬物動態パラメータは非高齢者男性と比較して有意差は認められませんでした (p>0.05、t検定)。

● 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)
高齢者女性 ^{注1)} (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3
幾何平均の比 ^{注2)} (90%信頼区間)	0.6637 (0.3883~1.1343)	—	—	1.1843 (0.9436~1.4863)
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
幾何平均の比 ^{注2)} (90%信頼区間)	0.6528 (0.3693~1.1537)	—	—	0.9323 (0.7256~1.1978)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7

注1) 高齢者男性及び非高齢者男性を対象とした試験とは別の試験

平均値±標準偏差

注2) 非高齢者男性に対する比

(5) 腎機能による影響¹⁸⁾

腎機能軽度低下例*、中等度低下例*、及び腎機能正常例*にトピロリック80mgを空腹時に単回経口投与したところ、腎機能低下例の薬物動態パラメータは腎機能正常例との間に有意差は認められませんでした (正常群を対照群とするDunnett比較：全てのPKパラメータで有意差なし)。

● 薬物動態パラメータ

腎機能	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3
幾何平均の比 ^{注)} (90%信頼区間)	0.8921 (0.3764~2.1146)	—	—	1.1700 (0.6491~2.1092)
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4
幾何平均の比 ^{注)} (90%信頼区間)	0.9910 (0.6488~1.5135)	—	—	1.2316 (0.7175~2.1139)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2

注) 正常に対する比

平均値±標準偏差

対 象: 軽度、中等度腎機能低下例 (各6例) 及び腎機能正常例 (6例)

方 法: トピロリック80mgを空腹時に単回経口投与

※腎機能はイヌリンクリアランス (C_{in}, mL/min/1.73m²) を指標として評価
腎機能正常: 90≦C_{in}、軽度低下: 60≦C_{in}<90、中等度低下: 30≦C_{in}<60

2. 吸収 (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人男子6例に [¹⁴C]トピロキソスタット80mgを空腹時単回経口投与したとき、総放射能の尿中排泄率からトピロキソスタットの吸収率は76.8%以上と見積もられました。

3. 分布

(1) 組織分布 (ラット)²⁰⁾

雄性アルビノラットに [¹⁴C]トピロキソスタットを1mg/kgで単回経口投与したとき、組織中放射能濃度は多くの組織で投与30分後に最高濃度を示し、特に腎臓、副腎、肝臓で高値を示しました。各組織に移行した放射能は、投与168時間後では最高濃度の1%未満又は検出限界未満となりました。雌性アルビノラットにおいては雄性ラットと近似した組織中放射能濃度推移を示し、また、卵巣及び子宮などの生殖器に高濃度の放射能の移行や滞留はみられませんでした。

雄性有色ラットに [¹⁴C]トピロキソスタットを1mg/kgで単回経口投与したとき、眼球の放射能濃度はアルビノラットと比較して高く、また有色皮膚の放射能濃度は同個体の白色皮膚に比べ消失が緩やかでした。

(2) 胎盤通過性 (ラット)¹⁾

妊娠ラットに [¹⁴C]トピロキソスタットを1mg/kgで単回経口投与したとき、胎児中放射能濃度は投与30分後に最高濃度を示し、その濃度は母体血漿中濃度の1/4程度でした。その後、胎児中放射能濃度は経時的に消失し、6及び24時間後では最高濃度の42及び8%まで低下しました。

(3) 乳汁中への移行 (ラット)²⁾

授乳中ラットに [¹⁴C]トピロキソスタットを1mg/kgで単回経口投与したとき、乳汁中の放射能は血漿中と比較して C_{max} が約6.5倍、 $AUC_{0-\infty}$ が約15倍高く、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ました。

(4) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)²¹⁾

[¹⁴C]トピロキソスタットを20、200及び2000ng/mLの濃度でヒト血漿に添加したとき、蛋白結合率は97.5～98.8%であり、主な結合蛋白はアルブミンでした。

(5) 血球移行率 (*in vitro*)²¹⁾

[¹⁴C]トピロキソスタットを20、200及び2000ng/mLの濃度でヒト血液に添加したとき、血球移行率は6.7～12.8%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. 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ので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

9. その他の注意

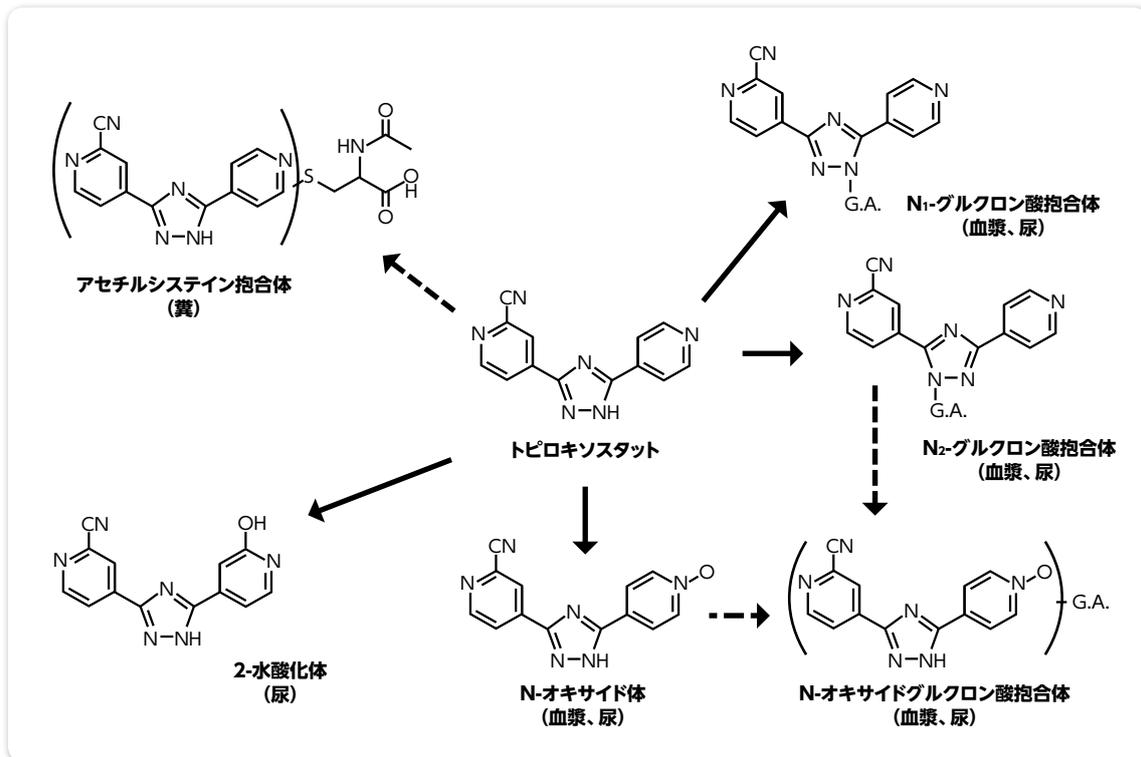
(2) 女性患者に対する使用経験は少ない。

4. 代謝

(1) 健康成人 (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人男子6例に [¹⁴C]トピロキシスタット80mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中には主代謝物としてN₁-グルクロン酸抱合体が認められました。未変化体及びN₁-グルクロン酸抱合体のAUC_{0-∞}は、それぞれ1645及び2173ng eq.・h/mLでした。血漿中にはその他の代謝物としてN-オキサイド体、N₂-グルクロン酸抱合体及び未同定の代謝物1種類が認められ、AUC_{0-t}はそれぞれ4.94、267及び186ng eq.・h/mLでした。

● トピロキシスタットのヒトにおける推定代謝経路



(2) 肝薬物代謝酵素 (*in vitro*)^{22)、23)}

ヒト肝マイクロソームを用いた代謝試験の結果、トピロキシスタットのN₁-及びN₂-グルクロン酸抱合体への代謝には主にUGT1A9が関与することが示唆されました。

ヒト肝マイクロソームを用いたトピロキシスタットの主要CYP分子種の代謝活性に及ぼす影響を検討した結果、CYP2C8/9、1A1/2、3A4及び2C19に対するK_i値は14.8、21.9、41.6及び54.9μmol/Lであり、CYP2A6、2B6、2D6及び2E1に対するIC₅₀値は100μmol/L以上でした。

【用法・用量】

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。

5. 排泄

(1) 尿中排泄率^{13)、14)}

健康成人男子30例にトピロリック20、40、80、120、180mgを空腹時単回経口投与したとき、投与48時間後までの尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が52.3~59.9%、N-オキサイド体が4.5~5.3%でした。

また、健康成人男子12例にトピロリック40mg又は80mgを1日2回、7日間反復経口投与したとき、投与期間中の尿中排泄率は未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が50.0~59.5%、N-オキサイド体が5.0~8.8%でした。なお、反復投与による排泄率の変化は認められませんでした。

(2) 尿中及び糞中排泄率 (外国人データ)¹⁹⁾

健康成人男子6例に [¹⁴C]トピロキソスタット80mgを空腹時単回経口投与したとき、投与192時間後までに総放射能の76.8%が尿中に、26.1%が糞中に排泄され、呼気中には排泄されませんでした。尿中には投与48時間後までにグルクロン酸抱合体が投与量の64.0%、N-オキサイド体が5.8%排泄され、未変化体は検出されませんでした。糞中には投与96時間後までに未変化体が投与量の1.9%排泄されました。

6. 薬物相互作用

(1) ワルファリン (健康成人男子)²⁴⁾

健康成人男子12例にトピロリック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を空腹時に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、それぞれ1.07及び1.15、ワルファリンS体は1.11及び1.47でした。トピロキソスタットのC_{max}及びAUC_{0-12h}の幾何平均の比 (併用投与/トピロリック単独投与)は、それぞれ1.08及び1.01でした。

(2) 蛋白結合に起因する薬物相互作用²¹⁾ (*in vitro*)

トピロリックと併用の可能性のある代表的な薬剤について、トピロキソスタットによる併用薬のヒト血漿蛋白結合率への影響、及び併用薬によるトピロキソスタットの血漿蛋白結合率への影響を評価しました。その結果、トピロキソスタットはこれらの薬剤の血漿蛋白結合率にほとんど影響を与えず、またトピロキソスタットの血漿蛋白結合率はこれらの薬剤による影響をほとんど受けませんでした。

評価した薬剤 (一般名) : アムロジピンベシル酸塩、ベラパミル塩酸塩、エナラプリル活性代謝物 (エナラプリラート)、バルサルタン、ドキサゾシンメシル酸塩、バザフィブラート、グリベンクラミド、ベンズブロマロン、プロベネシド、ロキソプロフェンナトリウム及びその活性代謝物 (trans-OH体)、インドメタシン、セレコキシブ、ワルファリン