

貯 法：室温保存  
有効期間：4年

|      | 承認番号             | 販売開始    |
|------|------------------|---------|
| 20mg | 22500AMX00987000 | 2013年9月 |
| 40mg | 22500AMX00988000 |         |
| 60mg | 22500AMX00989000 |         |

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤  
－高尿酸血症治療剤－  
トピロキソスタット錠

# トピロリック<sup>®</sup>錠20mg トピロリック<sup>®</sup>錠40mg トピロリック<sup>®</sup>錠60mg

TOPILORIC<sup>®</sup> Tablets

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

## 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<br>トピロキソスタット<br>20mg                                 | 1錠中<br>トピロキソスタット<br>40mg | 1錠中<br>トピロキソスタット<br>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/1.73m<sup>2</sup>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<sup>1)</sup>。
- 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<sup>2)</sup>。
- 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<br>ロイケリン<br>アザチオプリン<br>イムラン、<br>アザニン<br>[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<br>[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。  | 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<br>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 <sub>max</sub> 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、ALP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 <sup>注)</sup>             | 四肢痛、四肢不快感、血中CK増加                                      | 関節痛、関節炎、血中CK減少                               | 筋肉痛         |
| 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ミクログロブリン増加 | 尿中β <sub>2</sub> ミクログロブリン増加、β <sub>2</sub> 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                        |             |
| * 神経系    |                                 |   |  | めまい、しびれ     |
| * その他    |                                 |   | 口渇、血圧上昇、異常感                                  | 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<sup>3, 4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

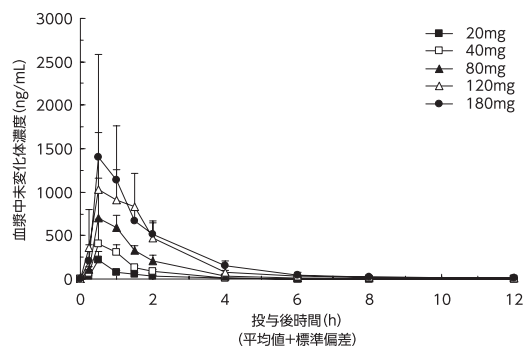
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人男性 (30例) にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す<sup>6)</sup>。

なお、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。



| 投与量         | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(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)

### 16.1.2 反復投与

健康成人男性（12例）にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は3~4日で定常状態に達し、蓄積性は認められなかった<sup>7)</sup>。

| 1日投与量          | 投与日 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-12h</sub><br>(ng・h/mL) | 累積係数        |
|----------------|-----|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------|
| 80mg<br>(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 |
| 160mg<br>(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<sub>0-12h</sub>/投与1日目のAUC<sub>0-12h</sub>]  
(平均値±標準偏差)

### 16.2 吸収

#### 16.2.1 食事の影響

健康成人男性（11例）にトピロキソスタット60mgを摂食下に単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してC<sub>max</sub>は30%減少、AUC<sub>0-∞</sub>は食事の影響を受けなかった<sup>8)</sup>。

| 投与条件          | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) |
|---------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 絶食下<br>(n=11) | 579.3±284.6                 | 0.89±0.51               | 10.89±9.75              | 793.5±139.2                     |
| 摂食下<br>(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)

### 16.3 分布

<sup>14</sup>C-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%であった<sup>9)</sup> (*in vitro*)。

#### 16.4 代謝

トピロキソスタットは主にグルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝には主にUGT1A9が関与していた<sup>10)</sup> (*in vitro*)。

ヒト肝ミクロソームを用いたトピロキソスタットのCYP2C8/9、1A1/2、3A4及び2C19に対するKi値は14.8、21.9、41.6及び54.9μmol/Lで、CYP2A6、2B6、2D6及び2E1に対するIC<sub>50</sub>値は100μmol/L以上であった<sup>11)</sup> (*in vitro*)。また、トピロキソスタットの薬物トランスポーターに対するIC<sub>50</sub>値は、OAT3、OAT1、BCRP及びOATP1B1が1.05、2.85、13.7及び41.7μmol/Lであり、MDR1、OCT2及びOATP1B3が50μmol/L以上であった<sup>12)</sup> (*in vitro*)。

#### 16.5 排泄

健康成人男性（30例）にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後48時間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%であった<sup>6)</sup>。

なお、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。

健康成人男性（12例）にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で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%であった<sup>7)</sup>。

健康成人男性（6例）に<sup>14</sup>C-トピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、尿糞中放射能排泄率は、投与後192時間までに尿中に投与量の76.8%、糞中に26.1%であり、呼気中には排泄されなかった。また、尿中放射能排泄率は、グルクロン酸抱合体が64.0%、N-オキサイド体が5.8%であった<sup>13)</sup> (外国人データ)。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

軽度及び中等度腎機能低下被験者（各6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、腎機能正常被験者と差は認められなかった<sup>14)</sup>。

| 腎機能            | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 正常<br>(n=6)    | 740.3±411.1                 | 0.67±0.26               | 8.44±2.92               | 1161.5±554.2                    |
| 軽度低下<br>(n=5)  | 806.7±452.3<br>[0.89]       | 0.90±0.65               | 6.67±2.26               | 1372.7±659.3<br>[1.17]          |
| 中等度低下<br>(n=6) | 713.2±269.8<br>[0.99]       | 1.00±0.55               | 7.21±2.28               | 1426.6±622.4<br>[1.23]          |

(平均値±標準偏差)

[ ] : 正常に対する幾何平均の比

正常 : Cin ≥ 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>、軽度低下 : 60 ≤ Cin < 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
中等度低下 : 30 ≤ Cin < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> (Cin : イヌリンクリアランス)

### 16.6.2 高齢者

非高齢者男性（20歳以上35歳以下の6例）及び高齢者男性（65歳以上の6例）、高齢者女性（65歳以上の6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>15、16)</sup>。

| 投与群             | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub><br>(h) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 非高齢者男性<br>(n=6) | 969.1±320.3                 | 0.58±0.20               | 7.30±2.55               | 1264.0±190.7                    |
| 高齢者男性<br>(n=6)  | 741.1±570.6                 | 0.92±0.58               | 6.95±0.56               | 1213.8±431.0                    |
| 高齢者女性<br>(n=6)  | 719.0±468.8                 | 0.67±0.26               | 8.16±4.85               | 1523.5±423.3                    |

(平均値±標準偏差)

### 16.7 薬物相互作用

#### ワルファリン

健康成人男性（12例）にトピロキソスタット1回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を絶食下で単回経口投与したとき、ワルファリンR体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-144h</sub>の幾何平均の比（併用投与/ワルファリン単独投与）は、1.07及び1.15であり、ワルファリンS体は1.11及び1.47であった。トピロキソスタットのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-12h</sub>の幾何平均の比（併用投与/トピロキソスタット単独投与）は、1.08及び1.01であった<sup>17)</sup>。[10.2参照]

### 17. 臨床成績

#### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

##### 17.1.1 国内第Ⅱ相（Ⅱb）試験

痛風を含む高尿酸血症患者（157例）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。本剤を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、本剤120mg/日群が1/39例、本剤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）、本剤120mg/日群が76.9%（30/39例）、本剤160mg/日群が76.9%（30/39例）であった<sup>18、19)</sup>。

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   |
| 本剤<br>120mg/日群 (n=39) | 40.92       | 37.74~44.11 |
| 本剤<br>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~<br>2週以下    | 2週超<br>6週以下   | 6週超<br>10週以下  | 10週超<br>14週以下 | 14週超<br>16週以下 |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| プラセボ群          | 5.1<br>(2/39) | 2.6<br>(1/39) | 0.0<br>(0/37) | 0.0<br>(0/36) | 0.0<br>(0/34) |
| 本剤<br>120mg/日群 | 0.0<br>(0/39) | 0.0<br>(0/39) | 2.6<br>(1/39) | 2.6<br>(1/39) | 0.0<br>(0/39) |
| 本剤<br>160mg/日群 | 0.0<br>(0/40) | 0.0<br>(0/40) | 2.5<br>(1/40) | 2.5<br>(1/40) | 0.0<br>(0/39) |

痛風関節炎を除く副作用発現頻度は120mg/日群で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発現頻度は120mg/日群が20.5%（8/39例）、160mg/日群が17.5%（7/40例）であった。主な副作用は、120mg/日群で痛風関節炎5.1%（2/39例）、四肢不快感5.1%（2/39例）、160mg/日群でALT増加7.5%（3/40例）、AST増加7.5%（3/40例）、痛風関節炎5.0%（2/40例）であった。[7.、15.1.1参照]

##### 17.1.2 国内第Ⅲ相試験（アロプリノール対照）

痛風を含む高尿酸血症患者（206例）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。本剤を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、女性患者は本剤群が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、本剤群が72.4%（71/98例）、アロプリノール群が73.3%（77/105例）であった<sup>20、21)</sup>。

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（%）  |
|-----------------------------|-------------|-------------|
| 本剤<br>120mg/日群 (n=98)       | 36.28       | 33.75~38.82 |
| アロプリノール<br>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～<br>2週以下     | 2週超<br>6週以下    | 6週超<br>10週以下   | 10週超<br>14週以下 | 14週超<br>16週以下 |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| 本剤<br>120mg/日群      | 2.0<br>(2/100) | 1.0<br>(1/98)  | 5.2<br>(5/96)  | 4.3<br>(4/94) | 2.2<br>(2/92) |
| アロプリノール<br>200mg/日群 | 1.9<br>(2/105) | 3.8<br>(4/105) | 1.0<br>(1/100) | 1.0<br>(1/98) | 0.0<br>(0/96) |

副作用発現頻度は36.0% (36/100例)であった。主な副作用は、ALT増加12.0% (12/100例)、痛風関節炎11.0% (11/100例)、尿中α<sub>1</sub>ミクログロブリン増加8.0% (8/100例)、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加7.0% (7/100例)、AST増加6.0% (6/100例)、β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加6.0% (6/100例)であった。[7.、15.1.1参照]

17.1.3 国内第Ⅲ相試験 (長期投与試験)

痛風を含む高尿酸血症患者 (121例)を対象として、長期投与試験 (オープン試験)を行った。本剤を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<sup>22)</sup>。痛風関節炎の有害事象発現率は9.1% (11/121例)であった。

また、副作用発現頻度は67.8% (82/121例)であった。主な副作用は、尿中α<sub>1</sub>ミクログロブリン増加27.3% (33/121例)、尿中β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加20.7% (25/121例)、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加19.8% (24/121例)、ALT増加13.2% (16/121例)、β<sub>2</sub>ミクログロブリン増加11.6% (14/121例)、AST増加9.9% (12/121例)、血中トリグリセリド増加7.4% (9/121例)、γ-GTP増加7.4% (9/121例)、尿中アルブミン陽性6.6% (8/121例)であった。なお、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。[15.1.1参照]

17.1.4 国内第Ⅲ相試験 (CKD患者)

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 (123例)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。本剤を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、女性患者は本剤群が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、本剤群で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、本剤群は90.0% (54/60例)であった<sup>23、24)</sup>。痛風関節炎の有害事象発現率は、本剤群で14.5% (9/62例)、プラセボ群で8.3% (5/60例)であった。

また、副作用発現頻度は40.3% (25/62例)であった。主な副作用は、痛風関節炎14.5% (9/62例)、ALT増加9.7% (6/62例)、AST増加8.1% (5/62例)であった。[7.、15.1.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トピロキソスタットは、キサンチン酸化還元酵素に競合的に阻害し (K<sub>i</sub>値: 5.1nmol/L)、尿酸生成を抑制する。他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、キサンチン酸化還元酵素に対して選択的に阻害する<sup>25、26)</sup>。

18.2 血中尿酸低下作用

マウス、ラット及びチンパンジー (高尿酸血症モデル)において、トピロキソスタットは単回経口投与により血中尿酸低下作用を示した<sup>27-29)</sup>。

18.3 尿中尿酸排泄量低下作用

チンパンジー (高尿酸血症モデル)において、トピロキソスタットは単回経口投与により尿中への尿酸排泄量を低下させた<sup>29)</sup>。

19. 有効成分に関する理化学的知見

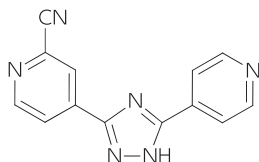
一般的名称: トピロキソスタット (Topiroxostat)

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

分子式: C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>

分子量: 248.24

化学構造式:



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)

22. 包装

〈トピロリック錠20mg〉

100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50)

〈トピロリック錠40mg〉

100錠 (PTP10錠×10)、500錠 (PTP10錠×50、バラ)

〈トピロリック錠60mg〉

100錠 (PTP10錠×10)

23. 主要文献

- 社内資料: ラットにおける胎盤通過性の検討 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.4.4.5)
- 社内資料: ラットにおける乳汁移行性の検討 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.4.6.6)
- 社内資料: ラットにおけるがん原性試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.6.5.4)
- 社内資料: マウスにおけるがん原性試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.6.5.2)
- 社内資料: ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.6.8.7)
- 社内資料: 健康成人における単回投与試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.1)
- 社内資料: 健康成人における反復投与試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.2)
- 社内資料: 健康成人における食事の影響試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.1.1)
- 社内資料: ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.4.4.3)
- Omura K, et al.: Drug Metab Dispos. 2007; 35 (12): 2143-2148
- 社内資料: 代謝酵素活性に対する阻害作用の検討 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.4.7.2)
- 社内資料: 薬物トランスポーターに対する阻害作用の検討 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.4.7.4)
- 社内資料: マスバランス試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.5)
- 社内資料: 腎機能低下被験者における薬物動態試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.6)
- 社内資料: 高齢者における薬物動態試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.7)
- 社内資料: 女性高齢者における薬物動態試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.8)
- 社内資料: ワルファリンとの相互作用試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.3.10)
- Hosoya T, et al.: Clin Rheumatol. 2017; 36 (3): 649-656
- 社内資料: 第Ⅱ相 (Ⅱb)試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.3)
- Hosoya T, et al.: J Clin Pharm Ther. 2016; 41 (3): 290-297
- 社内資料: 第Ⅲ相アロプリノール比較試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.4)
- Hosoya T, et al.: Clin Drug Investig. 2018; 38 (12): 1135-1143
- Hosoya T, et al.: Clin Exp Nephrol. 2014; 18 (6): 876-884
- 社内資料: 第Ⅲ相CKD試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.7.6.5.7)
- 社内資料: キサンチン酸化還元酵素阻害試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.1)
- 社内資料: アルデヒドオキシダーゼ及びプリン・ピリミジン代謝酵素阻害試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.3)
- 社内資料: マウスにおける尿酸低下試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.6)
- 社内資料: ラットにおける尿酸低下試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.5)
- 社内資料: チンパンジーにおける作用検討試験 (承認年月日: 2013年6月28日、CTD 2.6.2.2.7)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター

〒330-8581 埼玉県さいたま市大宮区桜木町2-292-1

電話 048-644-3247

(受付時間 9:00~17:30 (土・日・祝日及び当社休日を除く))

FAX 048-644-2241

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

 **株式会社富士薬品**  
埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地