

総合製品情報概要

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 ― 薬価基準収載

トピロリック[®]錠 20mg
40mg
60mg

TOPILORIC[®] 20・40・60

(トピロキソスタット錠)

● 処方箋医薬品：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]

目次

● 開発の経緯	3
● 特性	4
● ドラッグ・インフォメーション	5
● 臨床成績	10
1. 第IIa相試験（用量設定試験）	10
2. 第IIb相試験（用量設定試験）	13
3. 第III相試験（アロプリノール非劣性検証試験）	16
4. 第III相試験（単独療法における長期投与試験）	19
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）	25
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）	31
7. 副作用	33
● 薬物動態	36
1. 血漿中濃度	36
2. 吸収	39
3. 分布	39
4. 代謝	40
5. 排泄	41
6. 薬物相互作用	41
● 薬効薬理	42
1. 臨床薬理	42
(1) 第I相試験（単回投与）	42
(2) 第I相試験（反復投与）	43
2. QTc間隔への影響試験	43
3. 作用機序	44
4. 非臨床試験	46
● 一般薬理試験及び毒性試験	50
1. 一般薬理試験	50
2. 毒性試験	50
● 有効成分に関する理化学的知見	54
● 製剤学的事項	55
● 取扱い上の注意・包装・関連情報	56
● 主要文献	58
● 製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む）	59

開発の経緯

高尿酸血症（無症候性高尿酸血症も含む）は、体組織への尿酸塩沈着に基づく諸症状（痛風関節炎や痛風結節）の発症原因であることが広く知られています。また、近年では腎障害や高血圧との関連性が指摘されている他、脳卒中、心血管系疾患といった種々の疾患、尿路結石等との関連も報告され、治療の重要性が高まっています。高尿酸血症に使用される尿酸降下薬の中には、腎機能障害のある患者では使用が制限される場合もあり、高尿酸血症患者にとって薬剤選択の幅は十分とは言えませんでした。そこで、血清尿酸値を治療目標値（6.0mg/dL以下）まで低下させ、かつこれまで薬剤選択の幅が十分でなかった患者層にも新たな選択肢を提供すべく開発に着手しました。

トピロリック®錠（一般名：トピロキソスタット）は、キサンチン酸化還元酵素を選択的かつ可逆的に阻害し、血清尿酸値を低下させる非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤として、株式会社富士薬品（以下、富士薬品）において創製されました。

トピロリック®錠の臨床試験は2004年より開始し、第Ⅰ相試験から後期第Ⅱ相試験までは富士薬品が、第Ⅲ相試験からは株式会社三和化学研究所と富士薬品が共同で実施しました。その結果、本剤を投与した826例の痛風を含む高尿酸血症患者に対する有効性及び安全性が確認され、2013年6月に「痛風、高尿酸血症」を効能・効果として製造販売承認を取得しました。

特性

- 1 維持用量120mg投与により血清尿酸値を38%低下させました (10～12頁)。
- 2 血漿中尿酸値を24時間安定してコントロールしました (43頁)。
- 3 他のプリン・ピリミジン代謝酵素には阻害作用を示さず、キサンチン酸化還元酵素 (XOR)を選択的に阻害します (44～45頁)。
- 4 軽度～中等度腎機能障害患者に、通常用量*投与にて血清尿酸値低下が確認されました (25～30頁)。
*維持量120mg/日、最大160mg/日
- 5 トピロリックの重大な副作用として、肝機能障害、多形紅斑があらわれることがあります。
また、トピロリックの主な副作用としては、ALT増加、AST増加、痛風関節炎、 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等が報告されています。
トピロリックの副作用については、添付文書の副作用及び各臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

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。

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。

ドラッグ・インフォメーション

添付文書（第2版 2022年5月改訂）に基づいて記載

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、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 ^{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	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_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	
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^{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⁾。

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

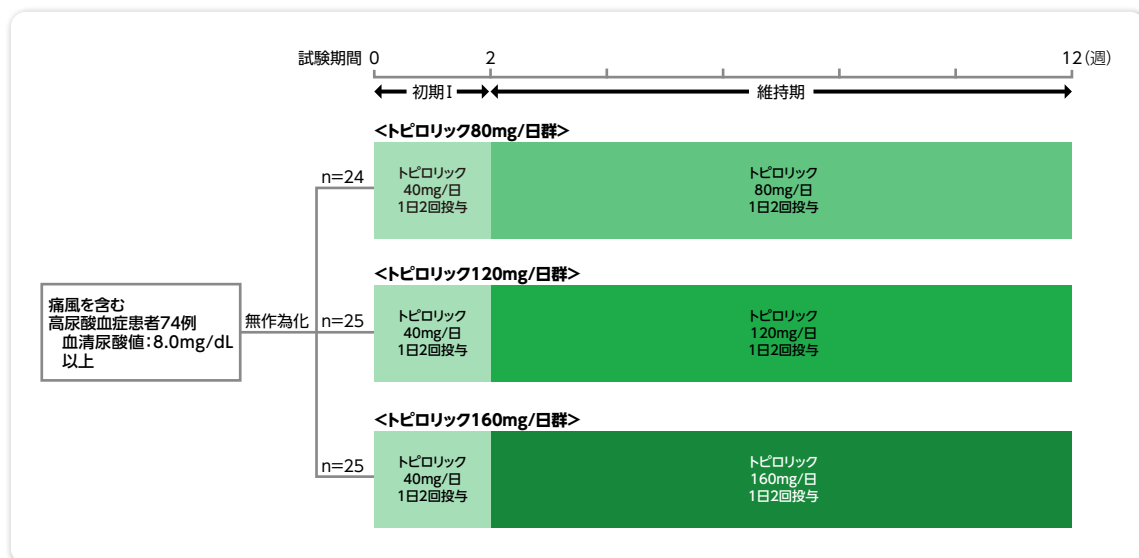
投与方法: トピロリック80mg/日群、120mg/日群及び160mg/日群に無作為化し、トピロリックを1日2回（朝夕食後）、12週間経口投与した。トピロリックは40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、120mg/日又は160mg/日へ増量した。
注) 投与2週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間まで初期用量で投与を継続した。

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。

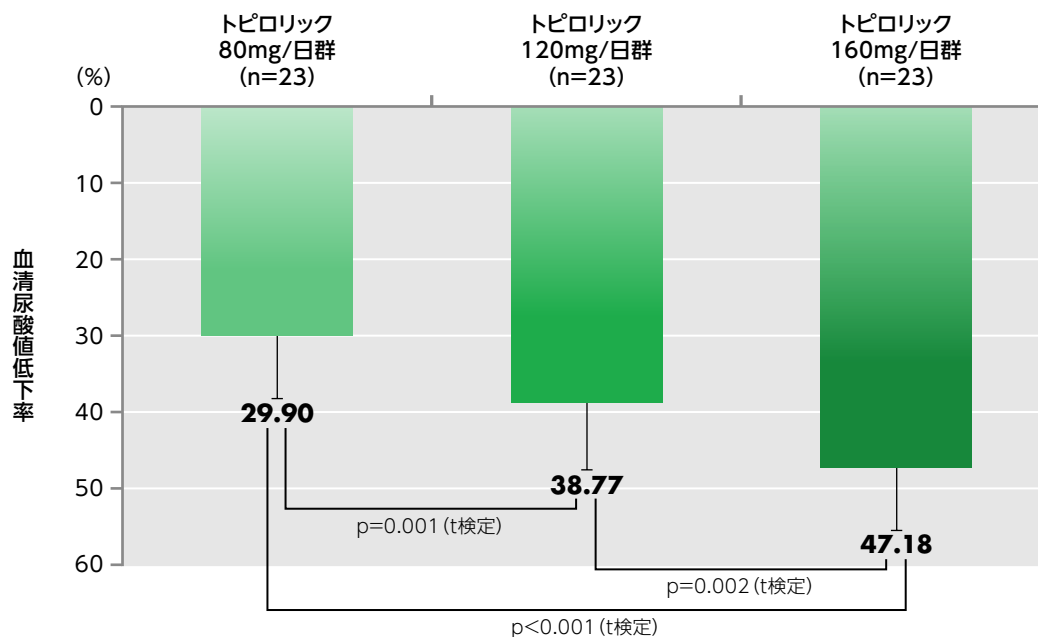
● 試験デザイン



(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

6. 用法及び用量

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。

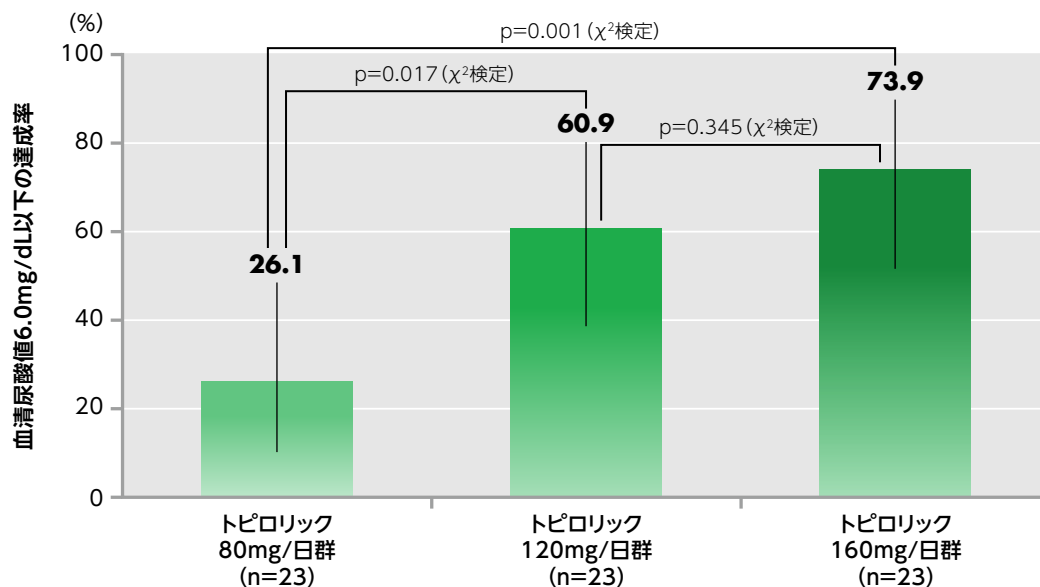
8. 重要な基本的注意

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]

(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)。120mg/日群と160mg/日群の間には有意差は認められませんでした (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、痛風関節炎各4例 (16.7%)、 γ -GTP増加3例 (12.5%)、AST (GOT)増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加各2例 (8.3%)、120mg/日群で痛風関節炎3例 (12.0%)、四肢不快感2例 (8.0%)、160mg/日群で痛風関節炎5例 (20.0%)、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加3例 (12.0%)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例に認められ、内訳は口渴、 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増加各1件でした。なお、本試験において死亡例は認められませんでした。

2. 第Ⅱb相試験 (用量設定試験)^{7)、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。

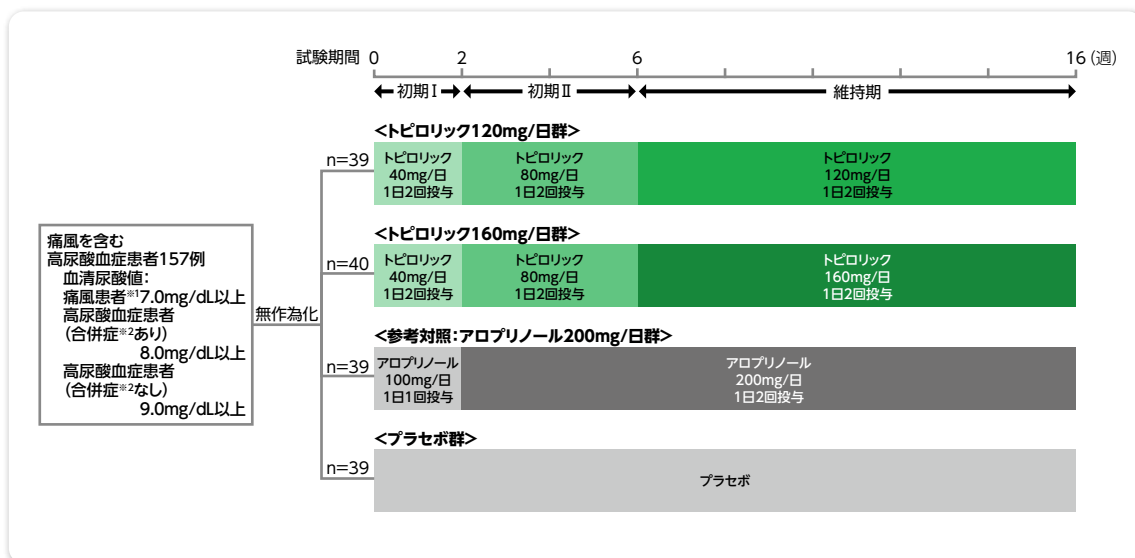
注) 投与2週後、6週後、16週後に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

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 (検証的解析項目)

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)

8) Hosoya T, et al: Clin Rheumatol 36 (3): 649, 2017

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。

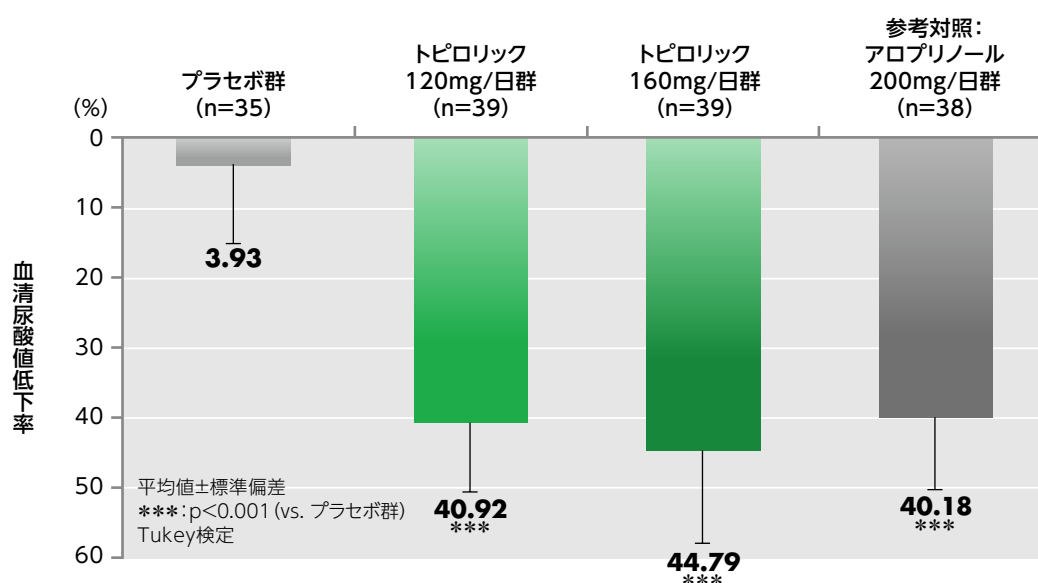
8. 重要な基本的注意

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]

(1) 血清尿酸値に対する効果 [主要評価項目] 検証的解析結果

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検証されました（ $p<0.001$ 、Jonckheere-Terpstra検定）。

● 血清尿酸値低下率（投与終了時）



	血清尿酸値 (mg/dL)			
	プラセボ群	トピロリック 120mg/日群	トピロリック 160mg/日群	アロプリノール 200mg/日群
投与開始前	9.01±1.17	9.07±1.38	9.00±1.19	9.24±1.60
投与終了時	8.63±1.37	5.36±1.19	4.96±1.19	5.43±0.75

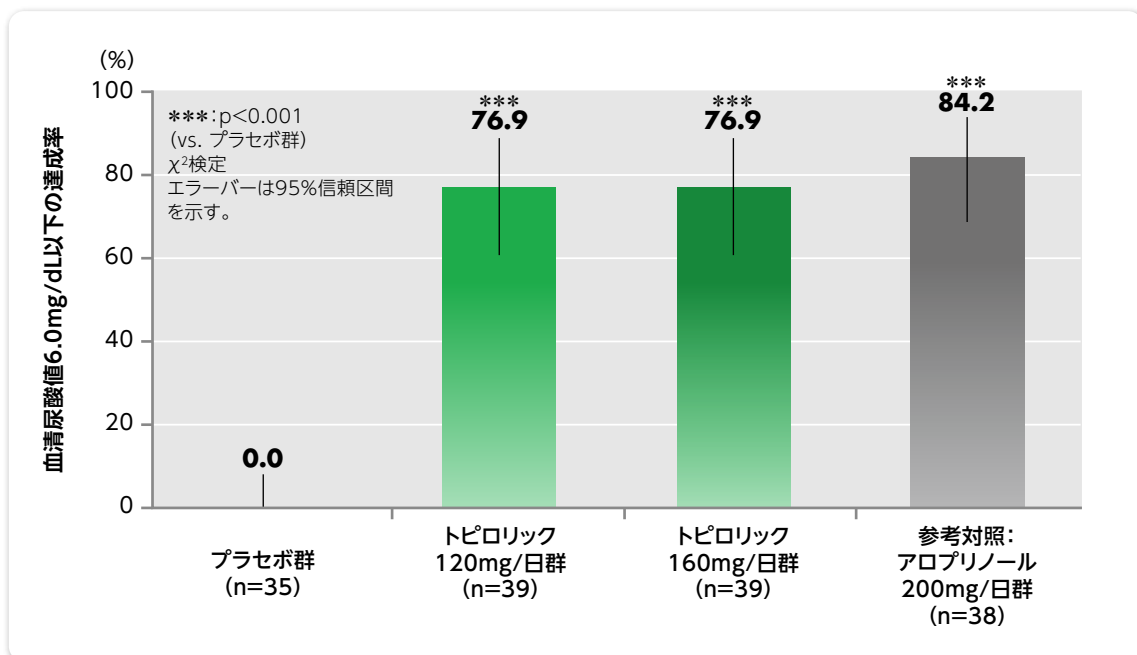
平均値±標準偏差

本結果は参照群と当該薬の比較を示したものではありません。

(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）



本結果は参照群と当該薬の比較を示したものではありません。

(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、痛風関節炎各2例（5.1%）、160mg/日群でALT（GPT）増加、AST（GOT）増加各3例（7.5%）、痛風関節炎2例（5.0%）アロプリノール200mg/日群（参考対照）で痛風関節炎4例（10.3%）、ALT増加3例（7.7%）、AST増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加各2例（5.1%）、プラセボ群は四肢不快感4例（10.3%）、痛風関節炎3例（7.7%）、ALT増加、AST増加、血中CPK増加、 γ -GTP増加各2例（5.1%）でした。

本試験においてトピロリック120mg/日群、160mg/日群、アロプリノール群に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。なお、本試験において死亡例がアロプリノール群に1例認められましたが、治験薬との因果関係はありませんでした。

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〕

3. 第Ⅲ相試験（アロプリノール非劣性検証試験）^{9）、10）}

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（検証的解析項目）

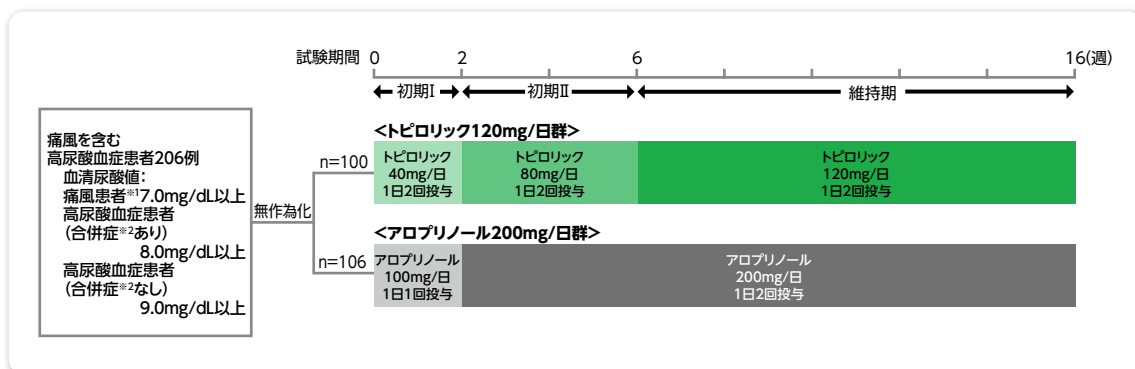
副次評価項目：各時点の血清尿酸値変化量、投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、安全性など

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。

9) (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）

10) Hosoya T, et al: J Clin Pharm Ther 41 (3): 290, 2016

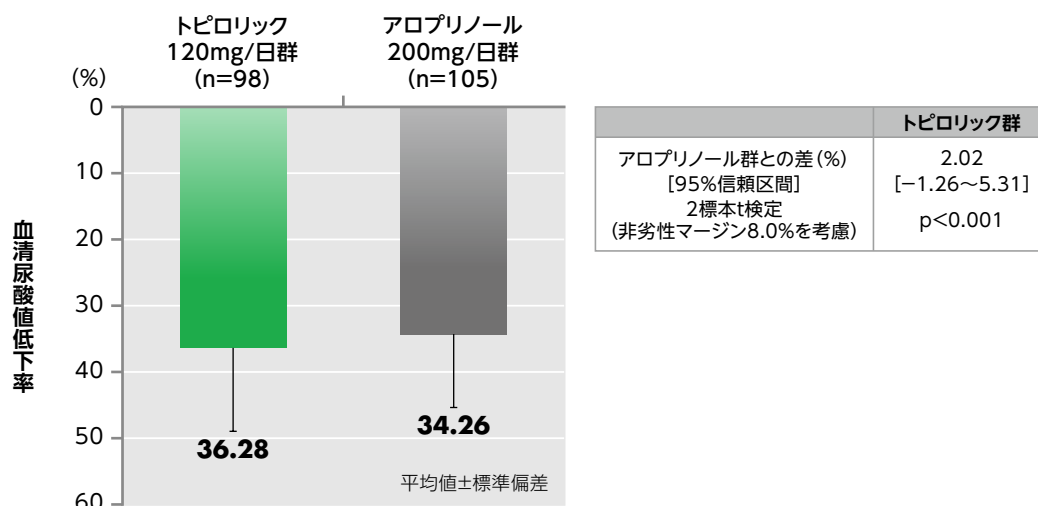
(1) 血清尿酸値に対する効果 [主要評価項目] 検証的解析結果

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。

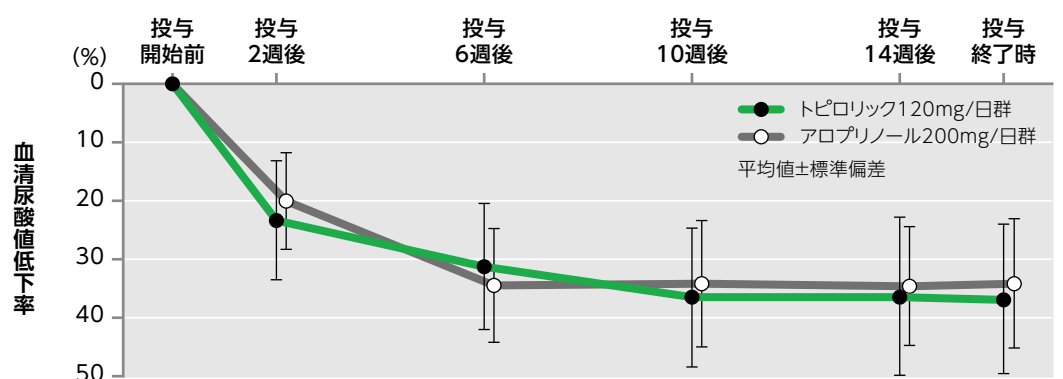
8. 重要な基本的注意

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]

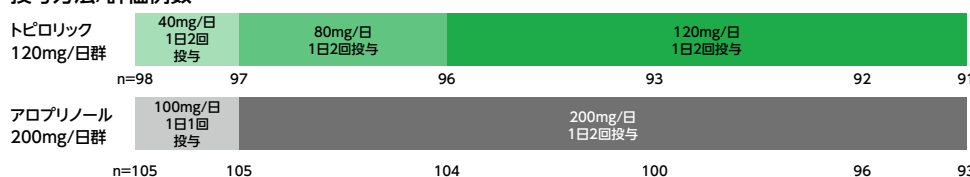
● 血清尿酸値低下率 (投与終了時)



● 血清尿酸値低下率の推移



投与方法/評価例数



血清尿酸値 (平均値±標準偏差)

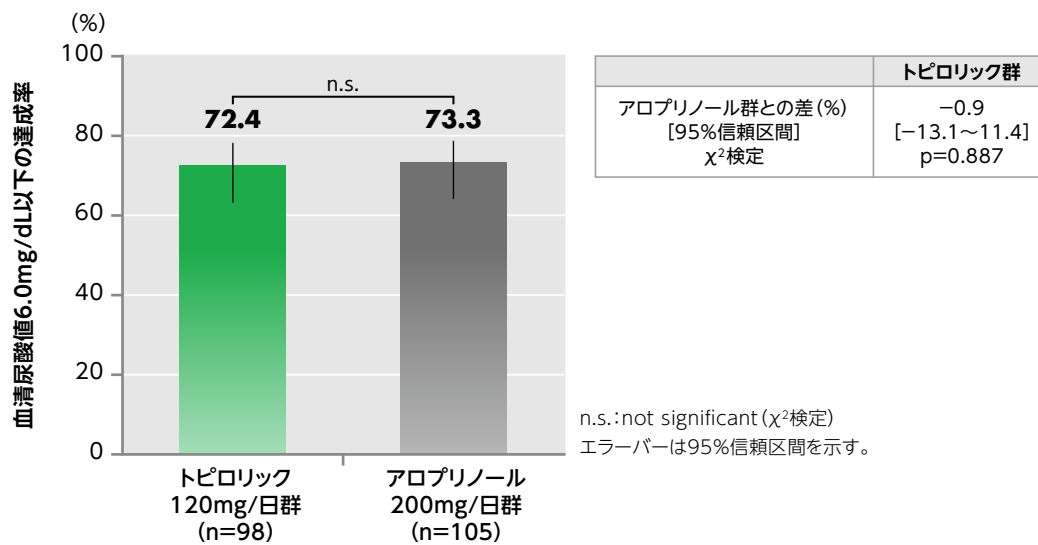


アロプリノールの承認された用法・用量: 通常、成人は1日量アロプリノールとして200~300mgを2~3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(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12例（12.0%）、痛風関節炎11例（11.0%）、尿中 α_1 ミクログロブリン増加8例（8.0%）、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加7例（7.0%）、AST（GOT）増加、 β_2 ミクログロブリン増加各6例（6.0%）、アロプリノール200mg/日群は痛風関節炎7例（6.7%）、 α_1 ミクログロブリン増加6例（5.7%）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、アロプリノール200mg/日群において3例に認められ、内訳は痛風関節炎2例、横紋筋融解症1例でした。なお、本試験において死亡例がアロプリノール群に1例認められましたが、治験薬との因果関係はありませんでした。

4. 第Ⅲ相試験 (単独療法における長期投与試験)^{11)、12)}

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}17.0mg/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。

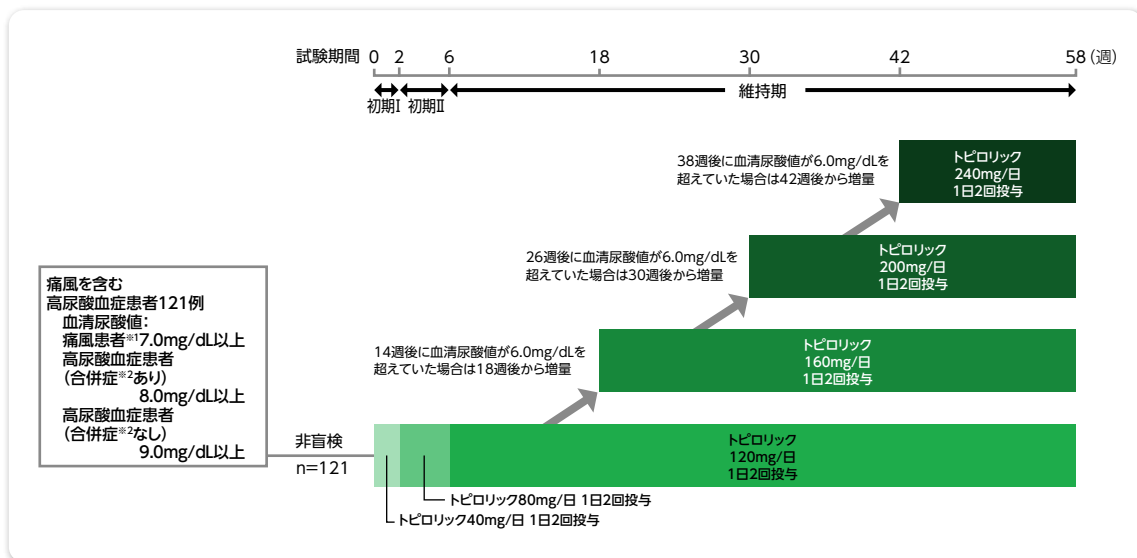
注) 投与2週後、6週後、18週後 (160mg/日へ増量する場合)、30週後 (200mg/日へ増量する場合)、42週後 (240mg/日へ増量する場合)に痛風関節炎が発現していた場合、最大1週間までそれぞれの用量で投与を継続した。

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



11) (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)

12) Hosoya T, et al: Clin Drug Investig 38 (12):1135, 2018

本研究は富士薬品及び三和化学研究所の支援により行われました。

本論文の著者には、富士薬品及び三和化学研究所から支援を受けた者が含まれます。

本論文の著者のうち、2名は富士薬品の社員であり、2名は三和化学研究所の社員です。

6. 用法及び用量

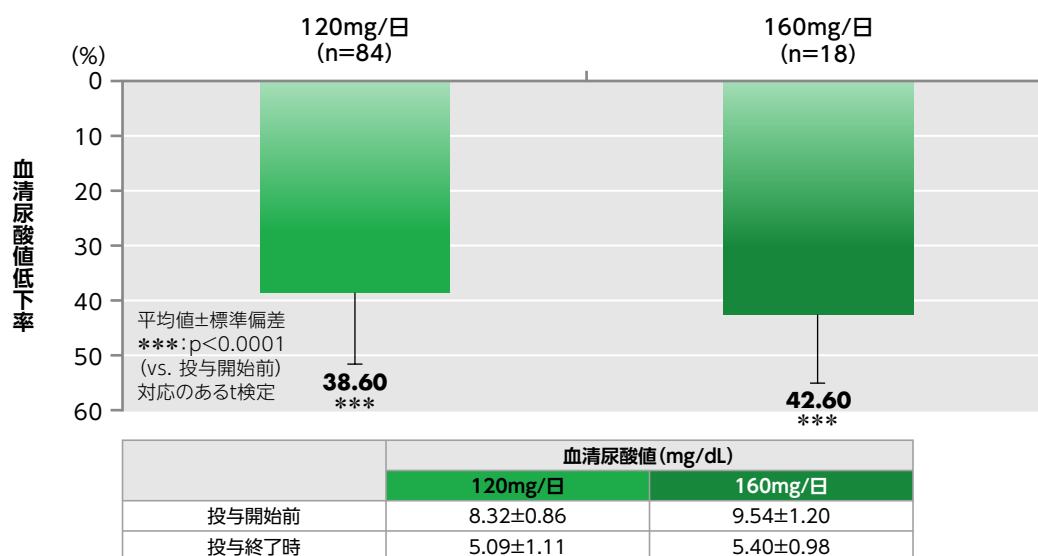
通常、成人にはトピロキシスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

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]

(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）

平均値±標準偏差

注) 200mg/日、240mg/日は本邦承認外の用量であるため、削除しています。

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。

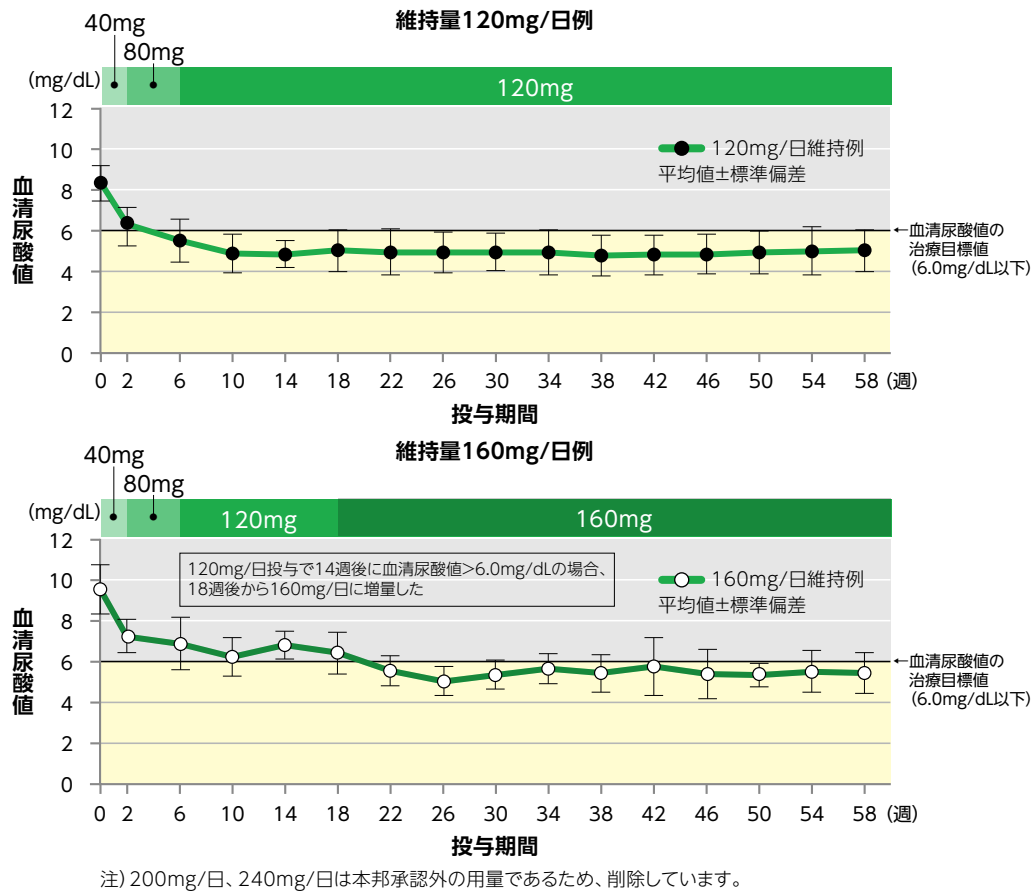
6. 用法及び用量

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。

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]

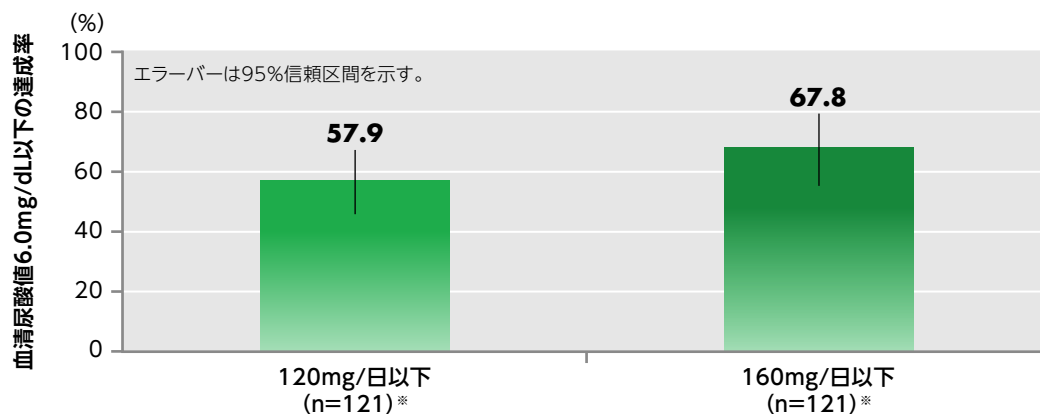
● 血清尿酸値の推移



(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



※本試験における全対象患者数

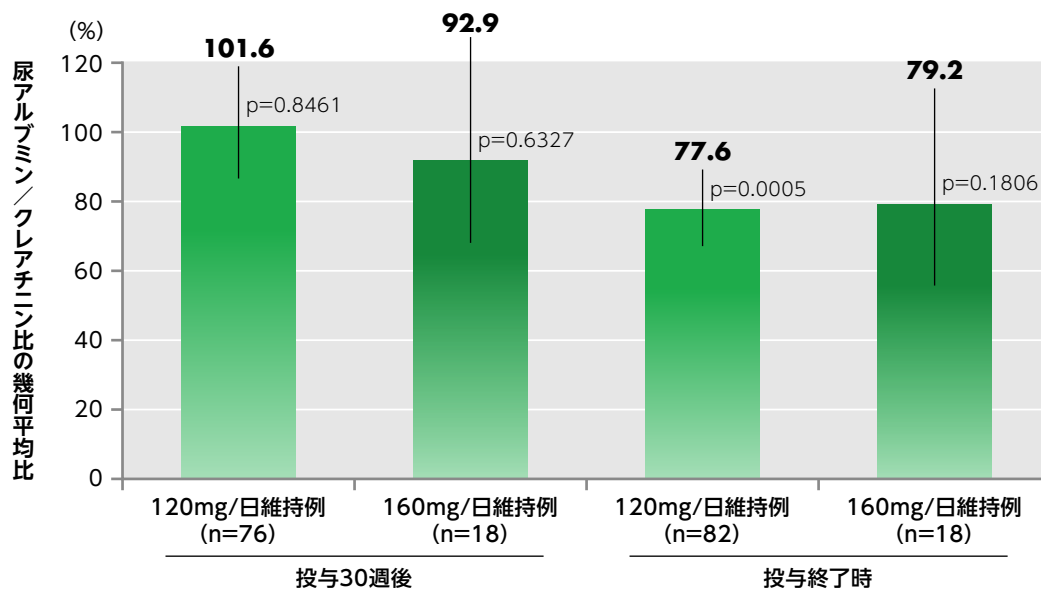
注) 200mg/日、240mg/日は本邦承認外の用量であるため、削除しています。

(3) 参考情報 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)。投与30週後の120mg/日維持例及び160mg/日維持例、投与終了時の160mg/日維持例には有意差は認められませんでした (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



対応のあるt検定 (vs. 投与開始前)
エラーバーは95%信頼区間を示す。

投与開始前の尿アルブミン/クレアチニン比 (単位: mg/g・Cr)

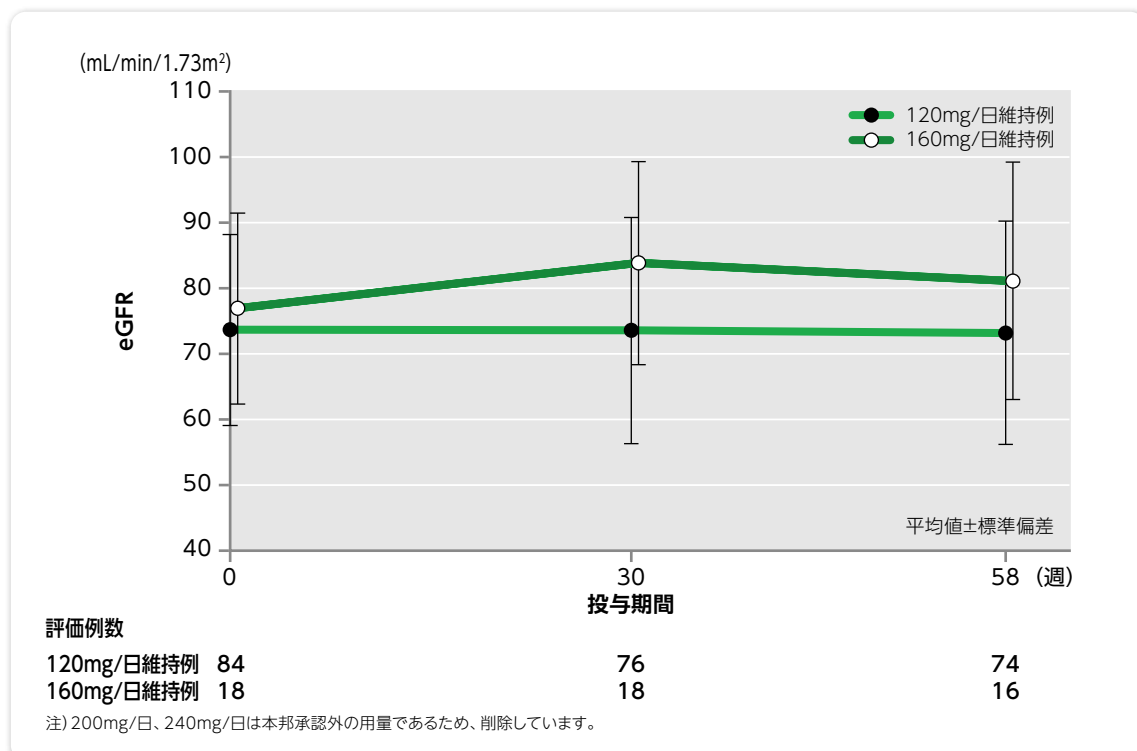
投与群	評価例数	幾何平均	最小値	最大値
120mg/日維持例	84	17.76	4.4	927.2
160mg/日維持例	18	22.02	4.8	2245.4

注) 200mg/日、240mg/日は本邦承認外の用量であるため、削除しています。

(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 ± 17.69 mL/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 ± 16.71 mL/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



6. 用法及び用量

通常、成人にはトピロキシostat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。

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]

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

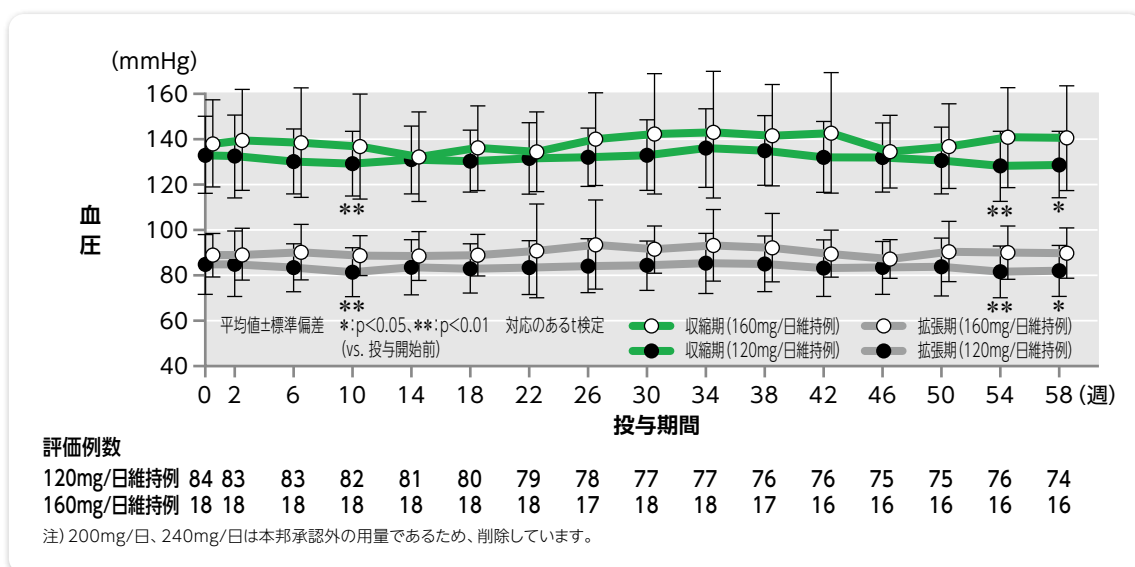
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

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。

(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投与10週後、54週後、58週後に認められましたが (投与10週後及び54週後: $p < 0.01$ 、投与58週後: $p < 0.05$ 、対応のあるt検定)、それ以外の時点で有意な変化は認められませんでした。

● 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、尿中 α_1 ミクログロブリン増加33例 (27.8%)、尿中 β_2 ミクログロブリン増加25例 (20.7%)、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加24例 (19.8%)、ALT (GPT) 増加16例 (13.2%)、 β_2 ミクログロブリン増加14例 (11.6%)、AST (GOT) 増加12例 (9.9%)、血中トリグリセリド増加、 γ -GTP増加各9例 (7.4%)、尿中アルブミン陽性8例 (6.6%)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3件認められ、内訳は大動脈瘤、冠動脈狭窄、うっ血性心不全各1件でした。副作用により投与中止にいたった症例は、7例に認められ、内訳はALT増加3件、大動脈瘤、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、口渴、AST増加各1件でした。なお、本試験において死亡例が1例認められましたが、治験薬との因果関係はありませんでした。

注) 200mg/日、240mg/日は本邦承認外の用量ですが、安全性の観点から記載しています。

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。

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

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）^{13）、14）}

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（検証的解析項目）

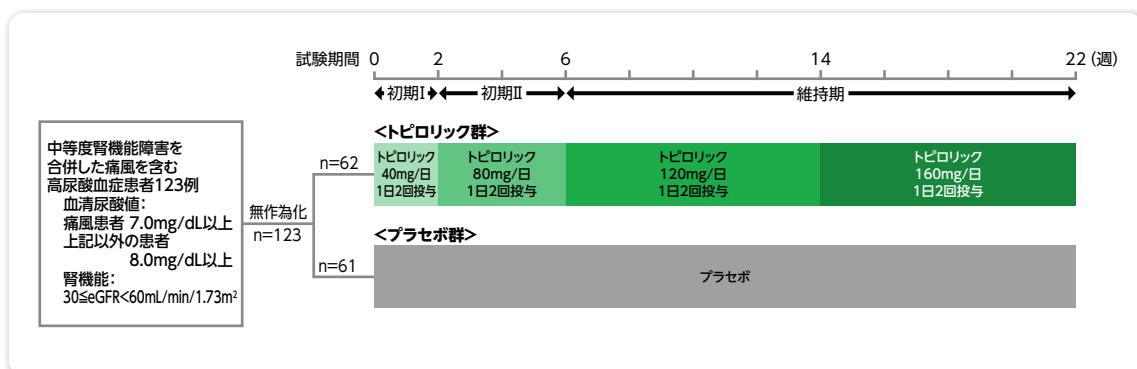
副次評価項目: 各時点の血清尿酸値変化量、尿アルブミン/クレアチニン比、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率、起床時血圧など

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



13) (株) 富士薬品 社内資料：第Ⅲ相CKD試験（承認時評価資料）

14) 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ました。

本論文の著者には三和化学研究所から支援を受けた者が含まれます。

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]

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

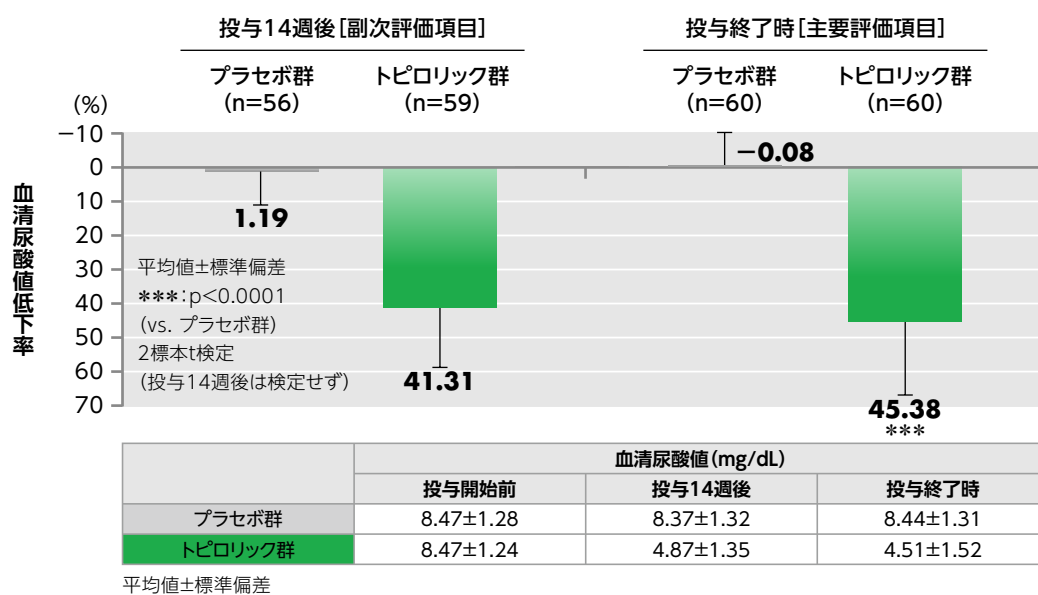
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

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。

(1) 血清尿酸値に対する効果 [投与終了時: 主要評価項目 検証的解析結果]、
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（検証的解析項目）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)。

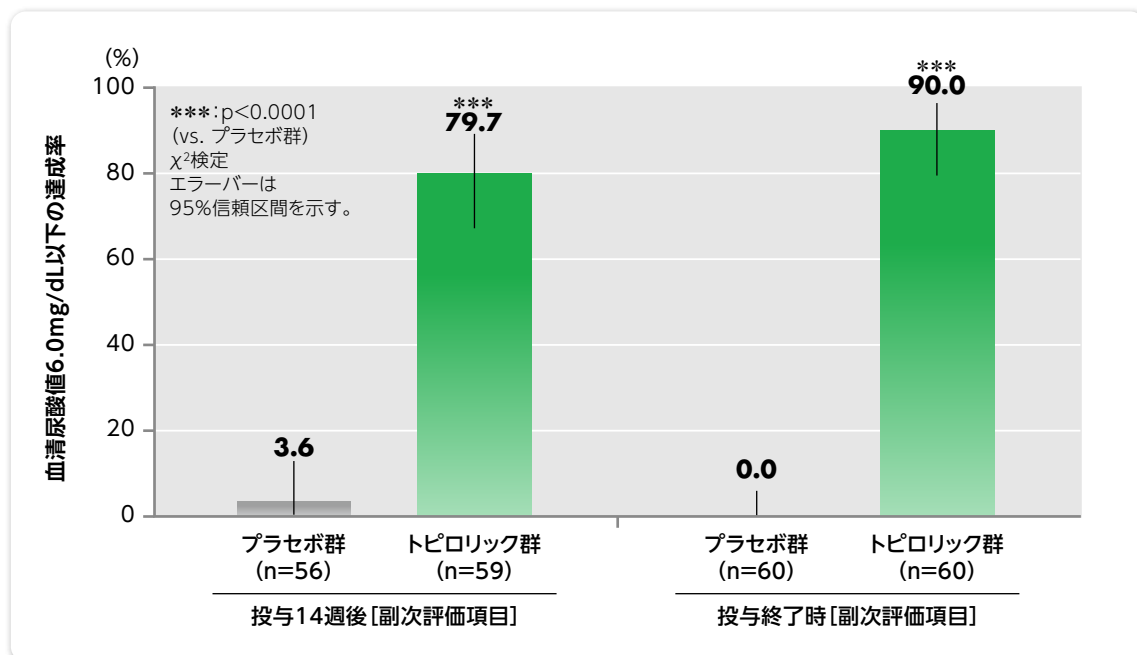
● 血清尿酸値低下率



(2) 血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 [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



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]

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

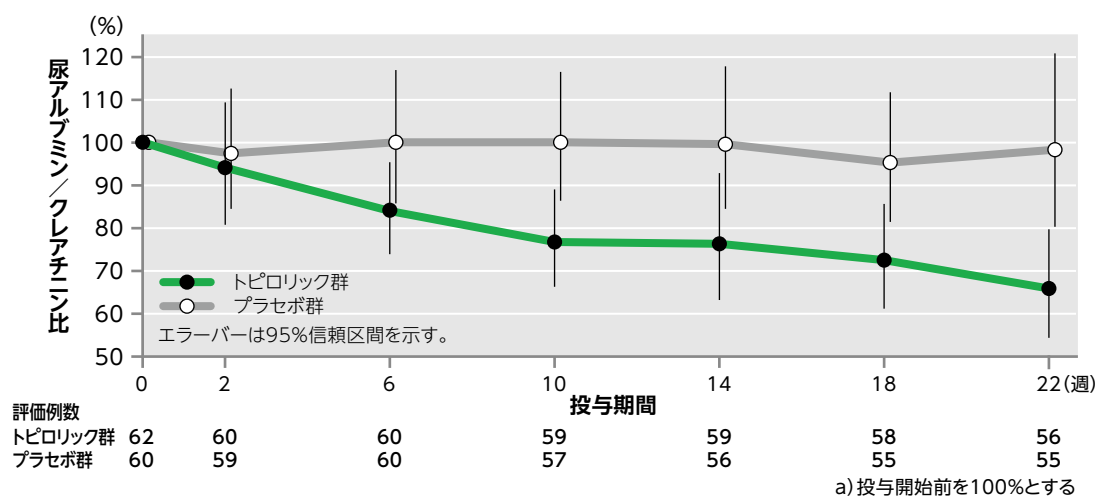
重度の腎機能障害のある患者 (eGFR30mL/min/1.73m²未満) を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(3) 参考情報 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】

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)。

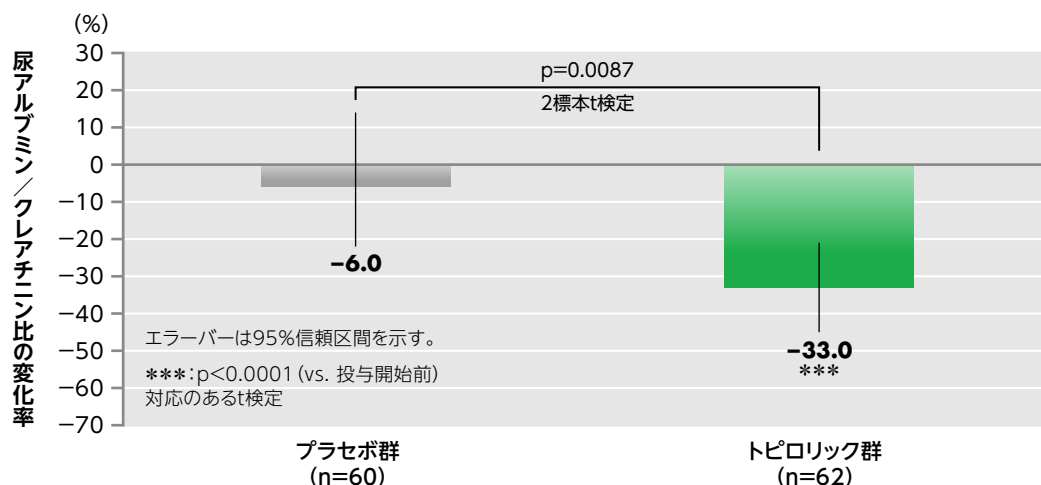
● 尿アルブミン/クレアチニン比 (ACR)^{a)}の推移



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
プラセボ群	60	29.92	3.6	1812.2
トピロリック群	62	41.71	3.3	1105.7

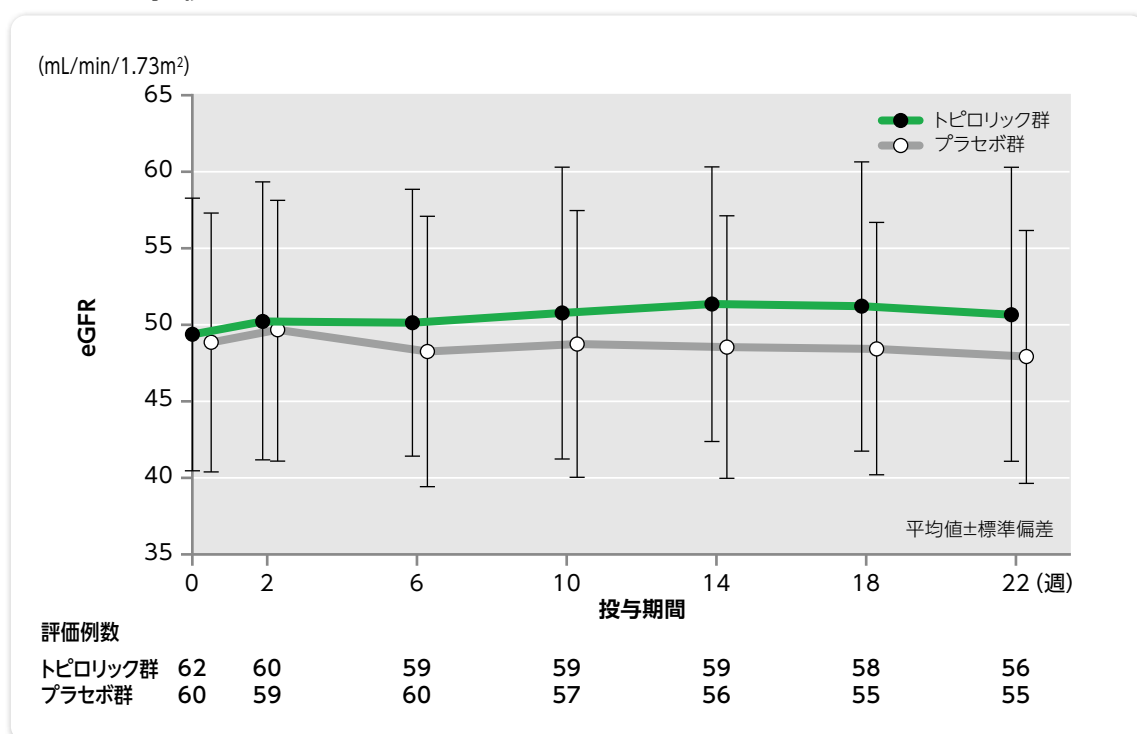
● 尿アルブミン/クレアチニン比 (ACR)の変化率 (投与終了時)



(4) 参考情報 腎機能 (eGFR) への影響 [主要評価項目] 検証的解析結果

eGFR値は、投与開始前ではトピロリック群で $49.40 \pm 8.93 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群で $48.89 \pm 8.51 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、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 $50.17 \sim 51.38 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (平均値、以下同様)、プラセボ群で $47.91 \sim 49.66 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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、検証的解析項目) 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 $1.08 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (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ませんでした ($p=0.2240$ 、2標本t検定)。

● eGFRの推移



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]

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

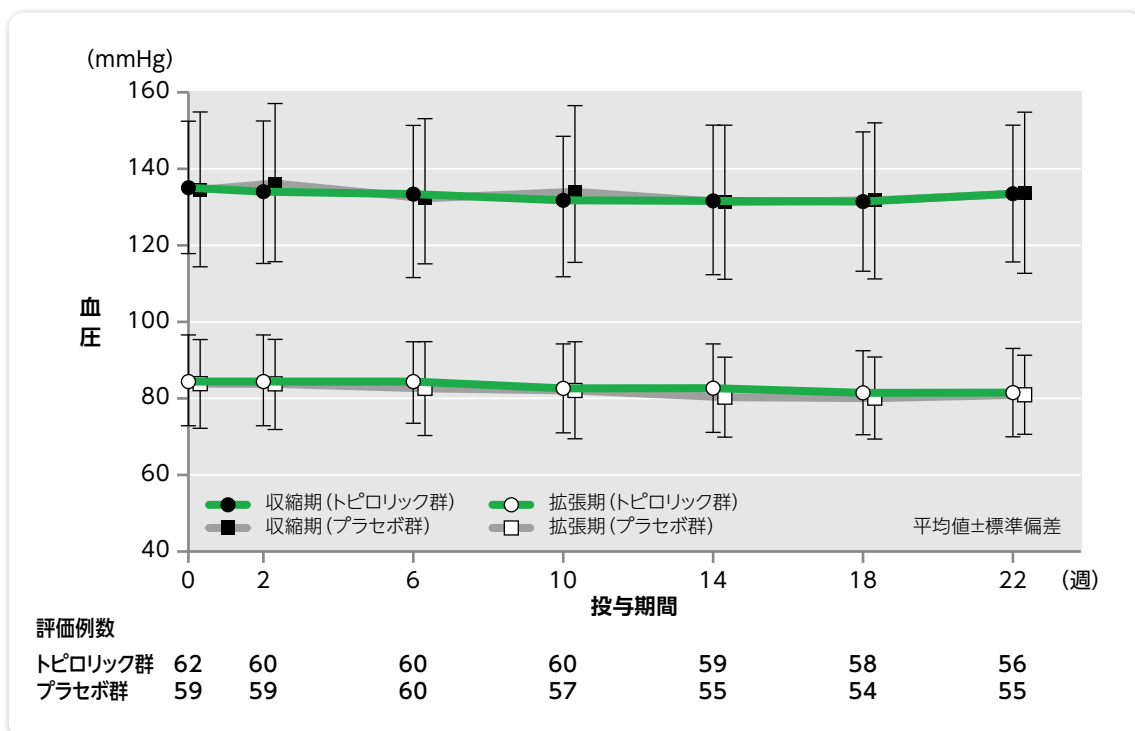
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害のある患者 (eGFR $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 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。

(5) 参考情報 起床時血圧への影響 [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 ± 17.3 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群で 134.6 ± 20.0 mmHg、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 $131.5 \sim 134.2$ mmHg (平均値、以下同様)、プラセボ群で $131.3 \sim 136.3$ 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 ± 11.8 mmHg (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラセボ群で 84.1 ± 11.6 mmHg、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 $81.6 \sim 84.8$ mmHg、プラセボ群で $80.2 \sim 83.7$ mmHgでした。

● 起床時血圧の推移



(6) 安全性

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性関節炎9例 (14.5%)、ALT増加6例 (9.7%)、AST増加5例 (8.1%)、プラセボ群で痛風性関節炎4例 (6.7%)、尿中アルブミン陽性3例 (5.0%) でした。本試験におけるトピロリック群の重篤な副作用は、多発性関節炎1例でした。トピロリック群の投与中止に至った副作用は3例4件認められ、内訳はAST増加、ALT増加、湿疹、多発性関節炎各1件でした。なお、本試験において死亡例は認められませんでした。

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]

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。

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）¹⁵⁾

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： $90 \leq \text{eGFR}$ 、 $60 \leq \text{eGFR} < 90$ 、 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）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

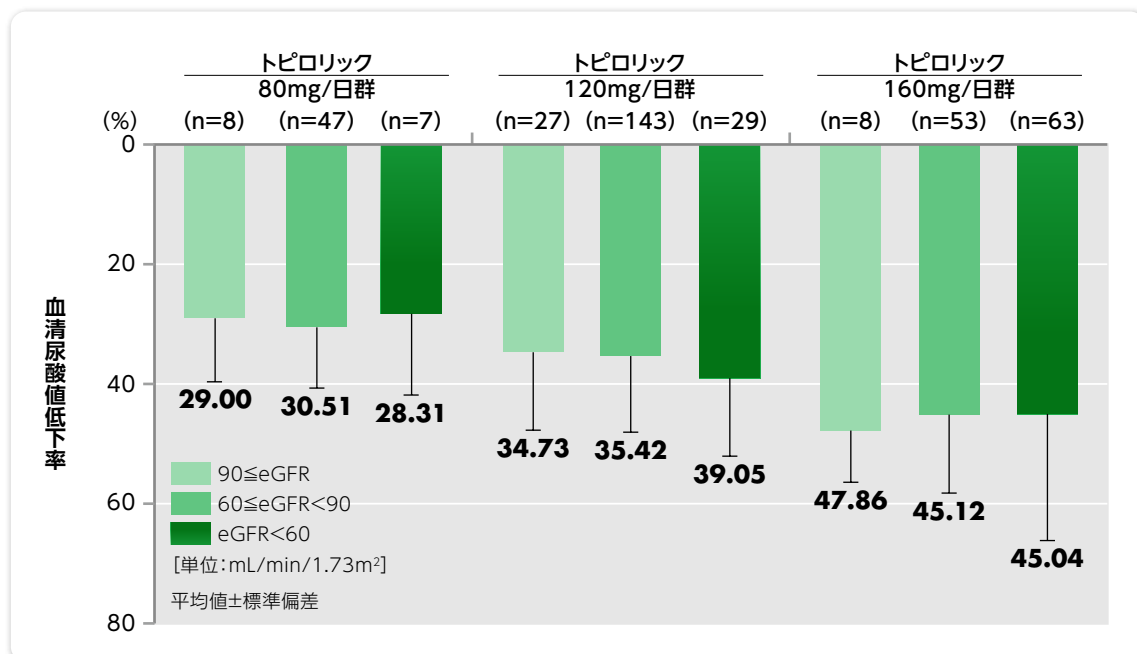
解析計画:事前に規定されていた二重盲検試験5試験の併合解析として、投与前eGFR区分別（ $90 \leq \text{eGFR}$ 、 $60 \leq \text{eGFR} < 90$ 、 $\text{eGFR} < 60$ ）（ mL/min/1.73m^2 ）に投与終了時の血清尿酸値低下率のサブグループ解析を行った。

15) (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、80mg/日において腎機能別（eGFR、単位： mL/min/1.73m^2 ）に $90 \leq \text{eGFR}$ 、 $60 \leq \text{eGFR} < 90$ 、 $\text{eGFR} < 60$ の各群でそれぞれ29.00%、30.51%、28.31%、120mg/日において、それぞれ34.73%、35.42%、39.05%、160mg/日において、それぞれ47.86%、45.12%、45.04%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、120mg/日において腎機能別（eGFR、単位：mL/min/1.73m²）に90≤eGFR、60≤eGFR<90、eGFR<60の各群でそれぞれ63.0%、65.7%、62.1%でした。80mg/日群、160mg/日群は下記の通りでした。

- 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。

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。

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。

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。

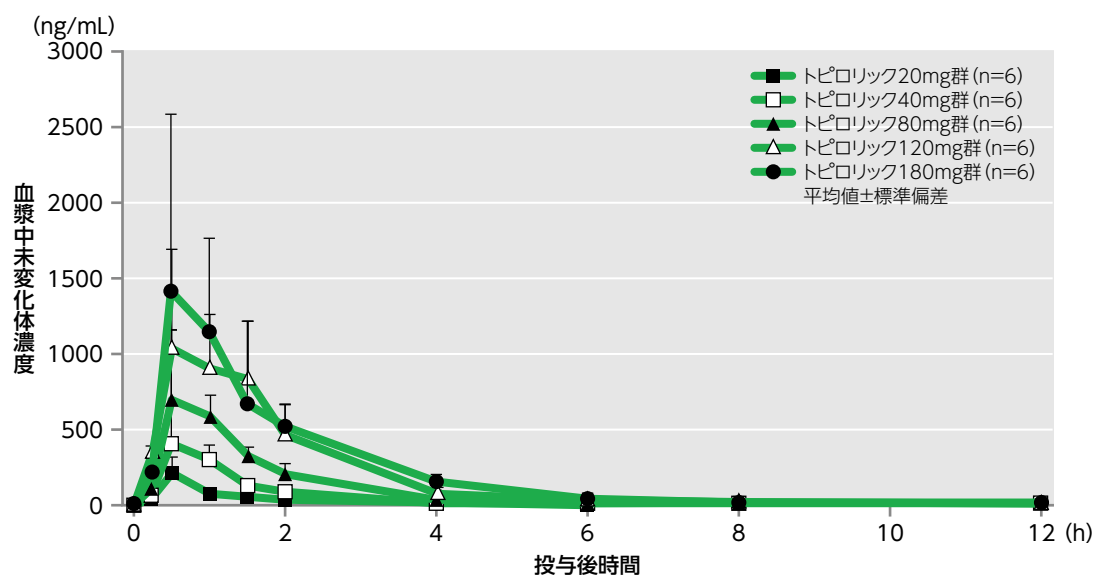
社内資料

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人の血漿中濃度 (単回経口投与)¹⁶⁾

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、トピロキシostatの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。

● 血漿中トピロキシostat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)	$AUC_{0-\infty}$ (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

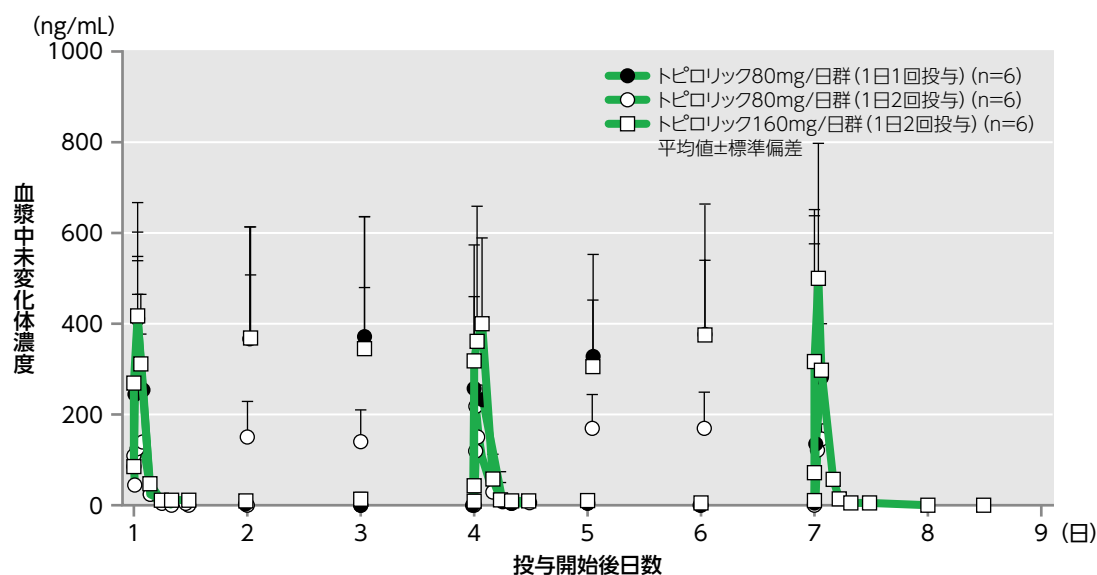
対 象: 健康成人男子 (1用量あたり6例)

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)¹⁷⁾

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。

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。

(3) 食事の影響¹⁸⁾

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、 $AUC_{0-\infty}$ 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)	$AUC_{0-\infty}$ (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^{19)、20)}

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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

注2) 非高齢者男性に対する比

平均値±標準偏差

(5) 腎機能による影響²¹⁾

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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: $90 \leq C_{in}$ 、軽度低下: $60 \leq C_{in} < 90$ 、中等度低下: $30 \leq C_{in} < 60$

2. 吸収 (外国人データ)²²⁾

健康成人男子6例に ^{14}C 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)²³⁾

雄性アルビノラットに ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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*)²⁴⁾

^{14}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%であり、主な結合蛋白はアルブミンでした。

(5)血球移行率 (*in vitro*)²⁴⁾

^{14}C 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。

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。

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。

9.5 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⁾。

9.8 高齢者

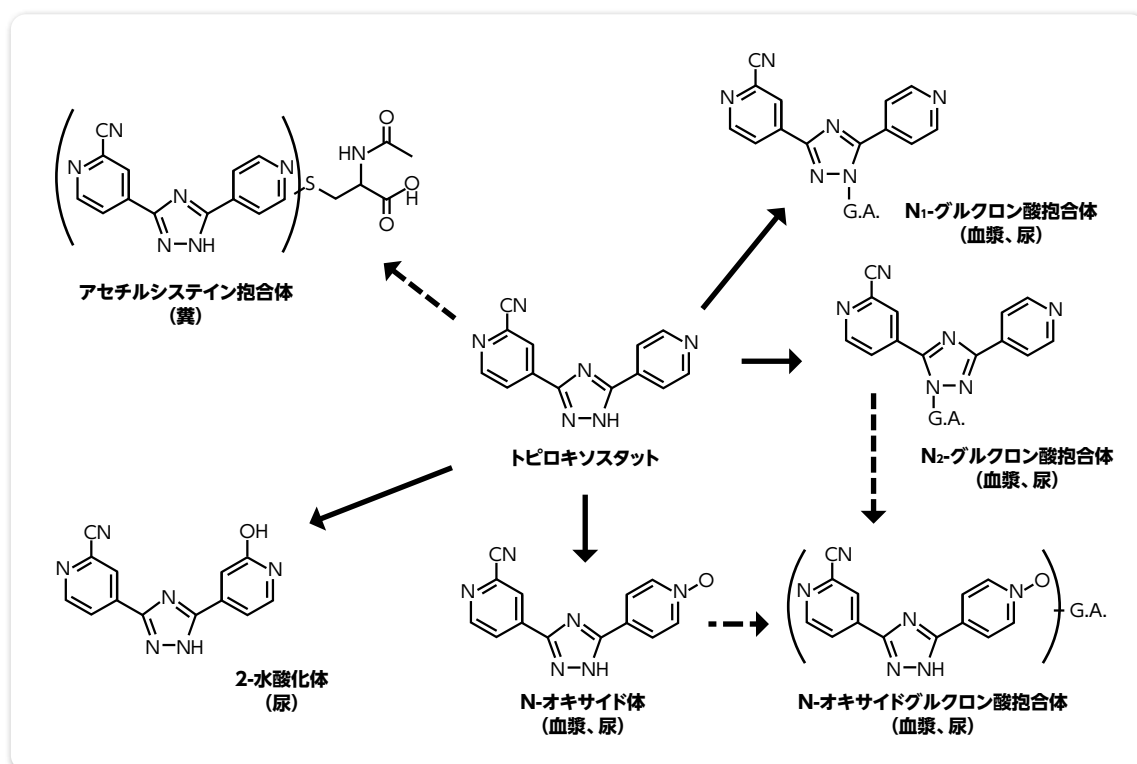
経過を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

4. 代謝

(1) 健康成人 (外国人データ)²²⁾

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、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。

● トピロキソ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*)^{25)、26)}

ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験の結果、トピロキソスタットの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。

ヒト肝ミクロソームを用いたトピロキソスタットの主要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。

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。

5. 排泄

(1) 尿中排泄率^{16)、17)}

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-オキシライド体が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-オキシライド体が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)²²⁾

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-オキシライド体が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)²⁷⁾

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²⁴⁾ (*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、ベザフィブラート、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

1. 臨床薬理

(1) 第I相試験 (単回投与)¹⁶⁾

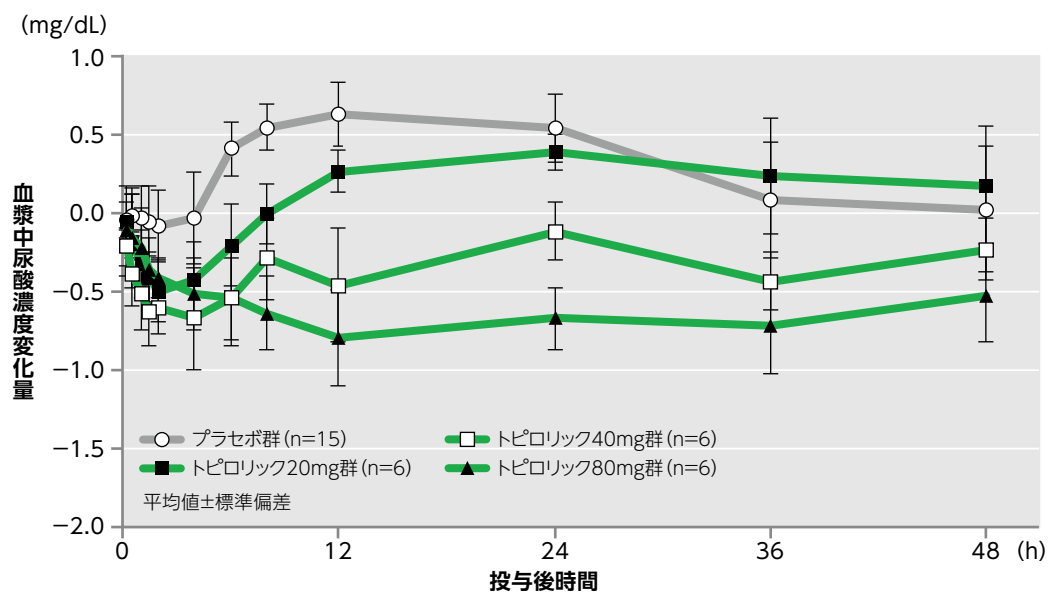
対 象:健康成人男子45例 (トピロリック群1用量あたり6例、プラセボ群15例)

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

評価項目:血漿中尿酸濃度など

トピロリックを単回投与したところ、血漿中尿酸濃度は速やかに低下し、投与開始前からの変化量は投与量の増加に伴う増大が認められました。

● 血漿中尿酸濃度変化量の推移 (単回投与、用法・用量の範囲内のデータのみ)



(2) 第I相試験 (反復投与)¹⁷⁾

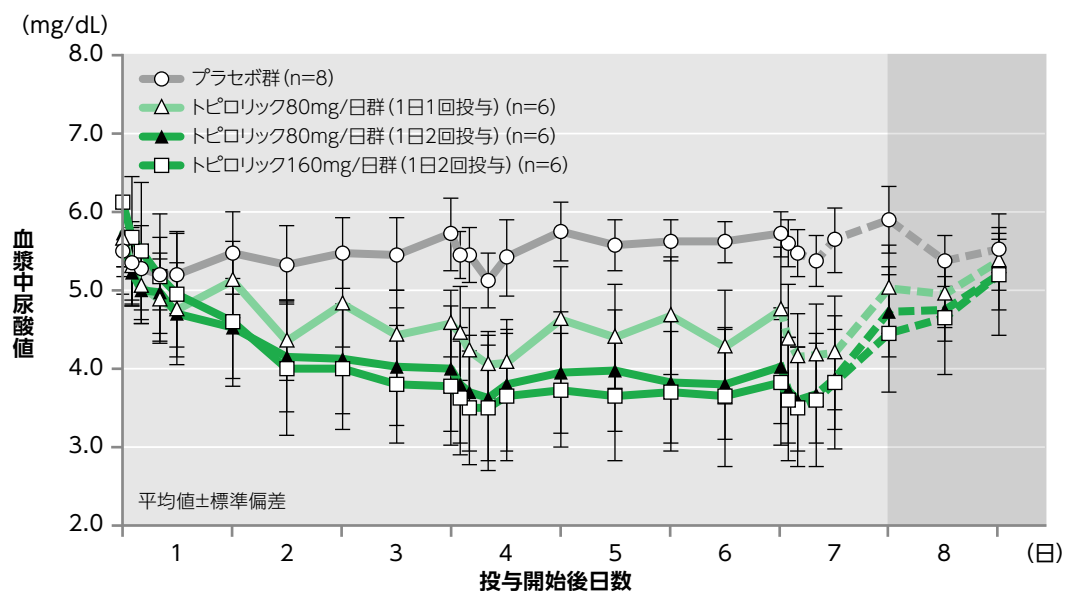
対 象:健康成人男子26例 (トピロリック群1用量あたり6例、プラセボ群8例)

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)、プラセボを7日間反復経口投与した。7日目については両群とも朝食後のみ投与し、その後48時間観察した。

評価項目:血漿中尿酸濃度など

トピロリックを7日間反復投与したところ、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ました。また、トピロリック80mg/日投与群において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回投与では1日1回投与より血漿中尿酸濃度が低下する傾向にあり、かつ日内変動が小さいことが示唆されました。

● 血漿中尿酸値の推移 (7日間反復投与)



2. QTc間隔への影響試験²⁸⁾

健康成人 (男性及び女性各24例) を対象として、トピロリック60mg及び180mgを空腹時に単回経口投与し、心室再分極 (QTc間隔) に対する影響を検討した結果、トピロリック60mg及び180mgはQTc間隔に影響を及ぼしませんでした。

28) Sugiyama A, et al: J Clin Pharmacol 54 (4):446, 2014

本論文の著者には、三和化学研究所から支援を受けた者が含まれます。

本論文の著者のうち、1名是三和化学研究所の社員です。

6. 用法及び用量

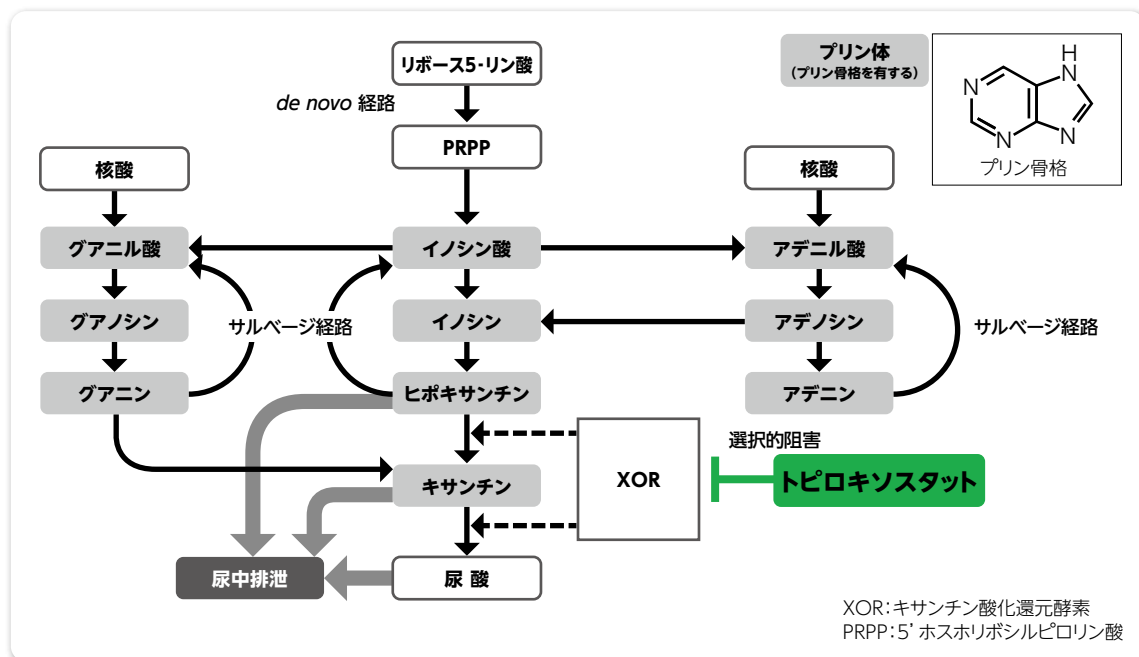
通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

3. 作用機序^{30)、46)}

トピロキソスタットはプリン骨格を有さない選択的キサンチン酸化還元酵素 (XOR) 阻害剤です。

尿酸は、ヒトにおいてプリン体の代謝経路の最終産物として、XORの作用によりヒポキサンチンからキサンチンを経て産生されます。トピロキソスタットはXORに対し競合的な阻害作用を示し (Ki値: 5.1nmol/L)、内因性の尿酸の生成を抑制します。また、他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、XORに対する選択的な阻害剤であることが確認されています。

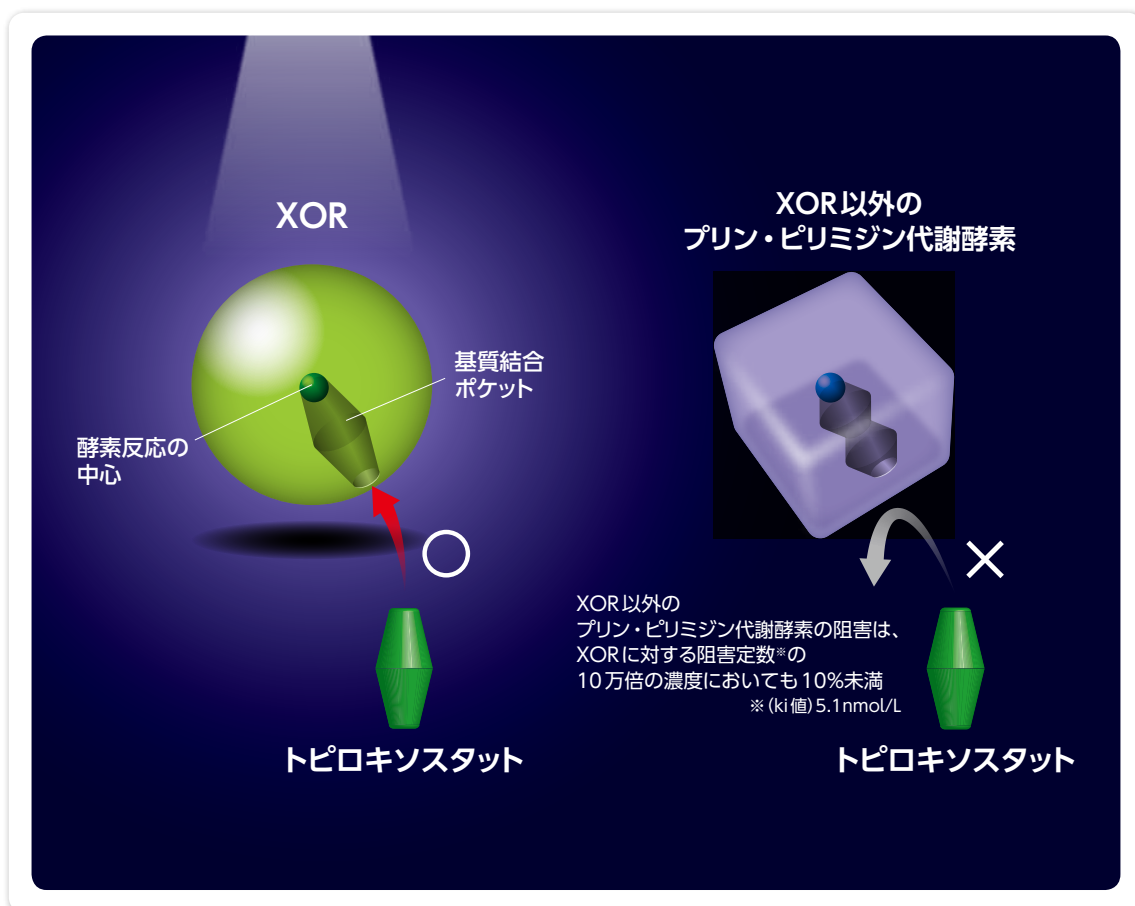
● プリン体代謝経路とトピロキソスタットの作用点



トピロキソスタットは、反応機構による結合と、構造に基づく結合の両方によって、XORを選択的に阻害します。

- ・XORに対する阻害定数 (k_i 値)は5.1nmol/L
- ・トピロキソスタット 1×10^5 nmol/Lにおける、XOR以外のプリン・ピリミジン代謝酵素の阻害率は10%未満

● XOR選択的阻害のイメージ図^{29~31)}



29) (株)富士薬品 社内資料:キサンチン酸化還元酵素阻害試験 (承認時評価資料)

30) (株)富士薬品 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 (承認時評価資料)

31) Okamoto K, et al: Proc Natl Acad Sci USA 101 (21):7931, 2004

本論文の著者のうち、1名は富士薬品の社員です。

4. 非臨床試験

(1) 酵素阻害活性 (*in vitro*)²⁹⁾

ウシミルクXORを用いて、トピロキソスタットのXOR阻害活性及び阻害様式を検討しました。その結果、トピロキソスタットはウシミルクXORに対して時間依存的な阻害を示しました。酵素阻害の初期相を用いたLineweaver-Burkプロット解析から、阻害様式は競合的な阻害であり、 K_i 値は 5.1 nmol/L であることが示されました。このとき、対照薬であるアロプリノールの K_i 値は 560 nmol/L でした。

(2) 酵素選択性 (*in vitro*)³⁰⁾

XORの類縁酵素であるアルデヒドオキシダーゼ及びXOR以外のプリン・ピリミジン代謝酵素に対するトピロキソスタットの阻害作用を評価したところ、トピロキソスタットは $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ においていずれの酵素に対しても阻害率が10%未満でした。したがって、トピロキソスタットがXORに対して選択性を有することが示されました。

● 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に対する阻害作用

酵素	阻害率 (%) ($100\text{ }\mu\text{mol/L}$)
アルデヒドオキシダーゼ	3.4 ± 4.4
プリンヌクレオシドホスホリラーゼ (PNP)	8.7 ± 7.2
グアニンデアミナーゼ	7.0 ± 5.4
ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT)	-4.4 ± 1.5
オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (OPRT)	-3.3 ± 10.4
オロチジン5'-リン酸デカルボキシラーゼ (OMPDC)	-1.7 ± 5.5

平均値±標準偏差 $n=3$

方 法: トピロキソスタット、各基質及び各酵素を混和し、反応させた後、生成した物質量を分光学的、又はHPLC法により測定した。

(3) トピロキソスタットとその代謝物のXOR阻害作用 (*in vitro*)²⁹⁾

ヒトにおけるトピロキソスタットの主要な代謝物について、粗精製ウシミルクXORに対する阻害活性を検討したところ、 N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体の IC_{50} 値は $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ より大きく、 N -オキサイド体の IC_{50} 値は $13\text{ }\mu\text{mol/L}$ でした。

● トピロキソスタットとその代謝物のXORに対する IC_{50} 値

	IC_{50} 値
N_1 -グルクロン酸抱合体	$>100\text{ }\mu\text{mol/L}$
N_2 -グルクロン酸抱合体	$>100\text{ }\mu\text{mol/L}$
N -オキサイド体	$13\text{ }\mu\text{mol/L}$
トピロキソスタット	$0.069\text{ }\mu\text{mol/L}$

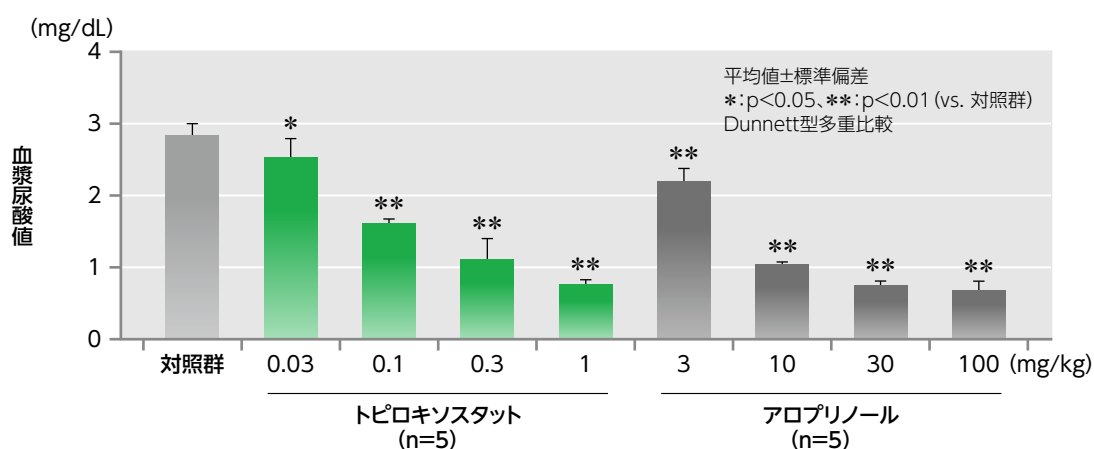
IC_{50} : 50%阻害濃度

方 法: $100\text{ }\mu\text{mol/L}$ キサンチン、 0.2 mmol/L EDTAを含む 100 mmol/L ピロリン酸ナトリウム緩衝液 (pH8.5) に種々の濃度のトピロキソスタットあるいはその代謝物を加え 25°C で5分間インキュベートした後、 3.2 mU/mL のXORを添加して反応を開始した。 295 nm の吸光度変化の初速を反応の指標とし、 IC_{50} 値はプロビット法により算出した。

(4) 高尿酸血症モデルにおける血中尿酸低下作用 (ラット³²⁾、チンパンジー³³⁾)

オキソソ酸カリウム誘発高尿酸血症ラットを用いて、トピロキソスタットの血中尿酸低下作用を検討したところ、トピロキソスタットは用量依存的な血中尿酸低下作用を示し、経口投与1時間後のED₅₀値は0.21mg/kgでした。また、酵母RNA負荷により血中尿酸濃度を高めたチンパンジーにおいて、トピロキソスタットは持続的な血中尿酸低下作用を示し、投与前に対する投与6時間後及び24時間後における尿酸低下率は30%及び41%でした。

● 高尿酸血症を誘発したラット (各群5例) における血漿尿酸値 (経口投与1時間後)



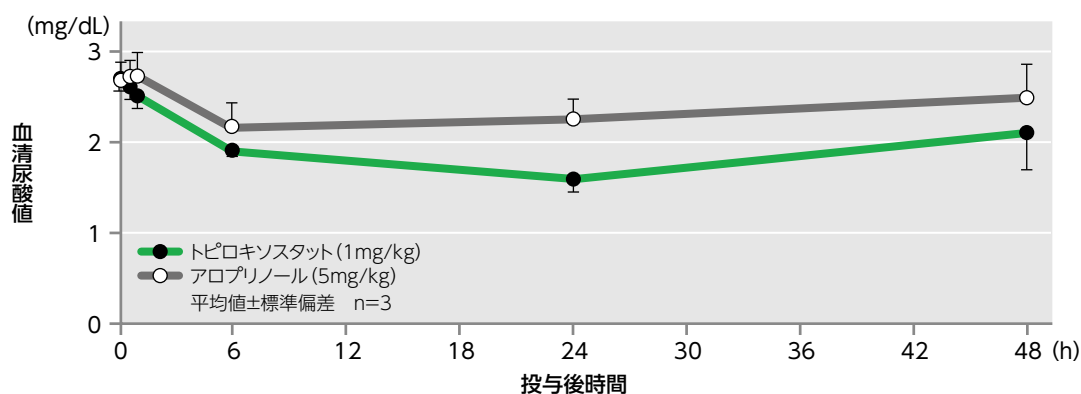
● 高尿酸血症ラットにおける尿酸低下作用のED₅₀値

薬剤	ED ₅₀ 値 (mg/kg)			
	1時間後	2時間後	6時間後	12時間後
トピロキソスタット	0.21	0.19	0.28	0.94
アロプリノール	9.4	12	35	>100

ED₅₀: 50%有効用量

方 法: オキソソ酸カリウムを皮下投与し高尿酸血症を誘発したラットに、トピロキソスタット (0.03、0.1、0.3、1mg/kg)、アロプリノール (3、10、30、100mg/kg)、又は対照群として溶媒の0.5%メチルセルロース溶液を経口投与し、投与1、2、6、12時間後の血漿中尿酸値をリンタングステン酸法により測定した。ED₅₀値はプロビット法により算出した。

● 酵母RNAを負荷したチンパンジーにおける血清尿酸値の低下作用



方 法: 酵母RNAを混餌投与し高尿酸血症を誘発させたチンパンジーに、トピロキソスタット (1mg/kg) 又はアロプリノール (5mg/kg) を経口投与し、投与0~48時間後の血清尿酸値をウリカーゼ法により測定した。

(5) 高尿酸血症モデルにおける尿中尿酸排泄量低下作用 (チンパンジー)³³⁾

酵母RNA負荷により血中尿酸濃度を高めたチンパンジーを用いて、トピロキソスタットの尿中尿酸排泄量低下作用を検討しました。その結果、トピロキソスタット投与による0～24時間及び24～48時間の尿中尿酸排泄量の低下率はそれぞれ24.8%、31.7%でした。

● 酵母RNAを負荷したチンパンジーにおける尿中尿酸排泄量低下作用

薬剤	投与前24時間の尿酸排泄量に対する低下率 (%)	
	0～24時間	24～48時間
トピロキソスタット (1mg/kg)	24.8±15.8	31.7±9.5
アロプリノール (5mg/kg)	9.0±4.6	4.5±29.2

平均値±標準偏差 n=3

方 法: 酵母RNAを混餌投与し高尿酸血症を誘発させたチンパンジーに、トピロキソスタット (1mg/kg) 又はアロプリノール (5mg/kg) を経口投与し、投与時点を0時間として、-24～0時間 (投与前24時間)、0～24時間及び24～48時間の各24時間の尿中尿酸値をウリカーゼ法により測定し、尿中尿酸排泄量を算出した。尿中尿酸排泄量の低下率として、投与前24時間の尿中尿酸排泄量に対する0～24時間及び24～48時間の排泄量の低下率を算出した。

一般薬理試験及び毒性試験

1. 一般薬理試験³⁴⁾

試験項目	動物種 (性、動物数)	投与経路 投与量	主な結果・評価
中枢神経系			
一般状態、体温及び 自発運動量に及ぼす作用 (Irwin法)	ラット (雄、4)	経口、単回 30、100、300mg/kg	影響なし
心臓系			
hERG電流に及ぼす作用 (ホールセルパッチクランプ法)	hERG発現 ヒト胎児腎細胞株 HEK293	<i>in vitro</i> 4、20、100μmol/L	影響なし
心筋活動電位持続時間に 及ぼす作用	モルモット 摘出乳頭筋標本 (雄、6)	<i>in vitro</i> 4、20、100μmol/L	4、20μmol/L：影響なし 100μmol/L：RMP及びAPAが わずかに減少し、APD ₅₀ 及び APD ₉₀ が短縮。 V _{max} には影響なし。
血圧、心拍数及び心電図に 及ぼす作用 (覚醒下テレメトリー法)	ビーグル犬 (雌雄各2)	経口、単回 3、10、30mg/kg	3、10mg/kg：影響なし 30mg/kg：投与0～2時間後 にごく軽度な心拍数増加。 血圧及び心電図(QT、QTc 間隔)には影響なし。
呼吸器系			
呼吸数、1回換気量及び 分時呼吸量に及ぼす作用 (全身プレスチモグラフィ法)	ラット (雄、8)	経口、単回 30、100、300mg/kg	30、100mg/kg：影響なし 300mg/kg：投与150分後に 分時呼吸量が増加。 呼吸数及び1回換気量に影響 なし。

RMP：静止膜電位、APA：活動電位振幅、APD₅₀：50%再分極時活動電位持続時間、APD₉₀：90%再分極時活動電位持続時間、
V_{max}：最大立ち上がり速度

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット、イヌ、サル)³⁵⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	2000	雌雄：>2000
	腹腔内	300	雌雄：300
ラット	経口	750	雌雄：>750
	腹腔内	500、600	雌雄：500～600
イヌ	経口	500、1000、2000	雌雄：>2000
サル	経口	500、1000、2000	雌雄：>2000

(2) 反復投与毒性試験 (ラット、イヌ、サル)³⁶⁾

動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4週 経口	0.3、1、3	無毒性量は 求めず	1mg/kg/日以上：尿量の増加、尿細管又は集合管の好塩基性変化又は拡張、乳頭部の間質性細胞浸潤又は結合組織増生、乳頭部又は腎盂上皮の増生 3mg/kg/日：体重増加抑制、摂餌量低下、消瘦、立毛、円背姿勢、血中の尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿比重の低下、尿沈渣中の上皮細胞、腎臓において重量増加、腫大又は腫脹、顆粒状変化、白色変化、肝臓においてグリコーゲン量の減少に伴う肝細胞の変化
	13週 経口	0.3、1、3	雌雄：0.3	1mg/kg/日以上：キサンチン結晶の析出による腎臓の白色巣、表面粗造、腎臓断面の黄白色顆粒物質、膀胱内に黄白色顆粒物質、間質性腎炎、尿細管あるいは集合管の好塩基性変化、拡張、間質性細胞浸潤・組織増生、乳頭部上皮の増生 3mg/kg/日群の雄：一過性の体重増加抑制、血中の尿素窒素及びクレアチニンの増加
	26週 経口	0.04、0.2、1	雌雄：0.2	0.2mg/kg/日以上：用量依存的な尿沈渣中の黄色顆粒状物質、腎臓断面の黄白色顆粒物質 1mg/kg/日群の雄：1例の死亡、体重増加抑制、尿量の増加と尿比重、浸透圧の低下、尿沈渣中の白血球、血中の尿素窒素及びクレアチニンの増加 1mg/kg/日群の雌雄：キサンチン結晶の析出による腎変化
イヌ	4週 経口	3、10、30	無毒性量は 求めず	10mg/kg/日以上：若干例で腎に線状の瘢痕病変の頻度及び程度（軽度から中等度）の増加、微小な腎盂結石（炎症、出血、上皮の壊死/増生などの局所反応を伴わないキサンチン結石）
	13週 経口	10、30、100	雌雄：10	10mg/kg/日以上：尿沈渣中にキサンチン結晶と考えられる微小な黄色顆粒状物質 30mg/kg/日以上：便色の異常（黄白色あるいは白色物質の混在）、腎盂腔内の異物（キサンチン結石）及びその物理的刺激による用量依存的な乳頭部上皮の増生 100mg/kg/日群：腎臓の黄白色顆粒物質 100mg/kg/日の雌1例：左側腎の腎盂腔内に大きなキサンチン結石、及びその物理的刺激による腎乳頭の単細胞壊死、腎盂周囲軟組織の出血・炎症性細胞浸潤、皮質・髄質の出血、血中クレアチニン高値傾向、遠位尿細管の拡張、遠位尿細管上皮の限局性変性・壊死
サル	13週 経口	10、30、100	雌雄：100	異常は認められなかった。
	52週 経口	30、100、300	雌雄：300	異常は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験³⁷⁾

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

トピロキソスタット1、3及び10mg/kg/日を雄には交配前28日から解剖前日まで、雌には交配前2週間から妊娠6日まで経口投与したところ、受胎能及び初期胚発生にトピロキソスタット投与による影響は認められませんでした。雄では1mg/kg/日群で腎臓の白色巣及び表面粗造などが認められ、3mg/kg/日群及び10mg/kg/日群で死亡がみられました。3mg/kg/日以上群で体重増加抑制、自発運動低下、粗毛、赤色鼻汁痕、10mg/kg/日群では消瘦、立毛などがみられました。雌でも1mg/kg/日以上群で腎変化が認められ、10mg/kg/日群では体重増加抑制及び摂餌量低下が認められました。親動物の一般毒性学的無毒性量は1mg/kg/日未満、生殖に対する無毒性量は10mg/kg/日、次世代の発生に対する無毒性量は10mg/kg/日と推定されました。

2) 胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

① ラット

ラットにトピロキソスタットを3、10及び30mg/kg/日の投与量で妊娠6～17日まで経口投与したところ、いずれの用量でも胚・胎児への影響は認められませんでした。母動物では3mg/kg/日以上群で腎臓の白色巣、10mg/kg/日以上群で体重増加抑制、腎臓の表面粗造、腎盂及び腎断面の黄白色顆粒物質が認められました。30mg/kg/日群で死亡がみられ、母動物の一般毒性学的無毒性量は3mg/kg/日未満、生殖に対する無毒性量は30mg/kg/日、次世代に関する無毒性量は30mg/kg/日と推定されました。

② ウサギ

ウサギにトピロキソスタットを3、10及び30mg/kg/日の投与量で妊娠6～18日まで経口投与したところ、30mg/kg/日群まで胚・胎児への影響はみられず、母動物の一般毒性学的影響も認められませんでした。母動物の一般毒性学的及び生殖に対する無毒性量、次世代に対する無毒性量は共に30mg/kg/日と推定されました。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット)

ラットにトピロキソスタットを0.3、1及び3mg/kg/日の投与量で妊娠6日～分娩後21日まで経口投与したところ、1mg/kg/日以上群で母動物に腎の黄白色変化、体重増加抑制、3mg/kg/日群で1例の分娩中の死亡、2例の哺育行動の放棄がみられ、出生児の哺育期間中の体重増加抑制が認められました。母動物の一般毒性学的無毒性量は0.3mg/kg/日、生殖機能に対する無毒性量は1mg/kg/日、次世代に対する無毒性量は1mg/kg/日と推定されました。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験 (マウス、モルモット)³⁸⁾

モルモットを用いた全身性アナフィラキシー反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応、マウスを用いたラット異種受身皮膚アナフィラキシー反応により検討した結果、いずれも陰性であり、抗原性は示さないと考えられました。

2) 光毒性試験 (有色ラット)³⁹⁾

有色ラットにトピロキソスタットを30、100及び300mg/kgの投与量で単回経口投与し、投与0.5時間後より長波長紫外線を照射 (約10J/cm²) しました。皮膚の肉眼的観察、耳介厚の測定、眼科的検査及び病理組織学的検査において異常は認められず、トピロキソスタットは有色ラットにおいて光毒性を示さないと考えられました。

3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)⁴⁰⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (いずれも*in vitro*試験)において、代謝活性化系の有無にかかわらず遺伝子突然変異誘発性及び染色体異常は認められませんでした。また、ラットを用いた小核試験 (*in vivo*試験)においても小核誘発性は認められず、したがってトピロキソスタットが生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられました。

4) がん原性試験 (マウス、ラット)^{3)、4)}

マウス及びラットを用いた2年間がん原性試験 (いずれも投与量0.3、1及び3mg/kg/日)を実施し、トピロキソスタットのがん原性を検討しました。

マウスでは3mg/kg/日の雌で乳腺の腺がんの増加が認められました。ラットでは0.3mg/kg/日以上雄で膀胱の移行上皮乳頭腫、1mg/kg/日以上雄で膀胱の移行上皮がん、3mg/kg/日で腎臓の乳頭部血管肉腫、雄で腎臓の移行上皮がん及び甲状腺濾胞細胞腺腫、雌で尿管の移行上皮がん及び腎細胞がんが認められました。

げっ歯類では、長時間にわたる結晶・結石などの機械的刺激の持続により、膀胱腫瘍など泌尿器の移行上皮腫瘍が誘発されることが知られています^{41)~44)}。キサンチン結晶・結石が生成しない条件下 (クエン酸塩の併用)で実施したラット52週間反復経口投与試験⁵⁾では、腎臓及び膀胱に変化は認められず、また、キサンチン結晶・結石を生成しないサルの52週間反復投与試験³⁶⁾においても同様の所見は認められませんでした。したがって、がん原性試験において認められた腫瘍発生は、げっ歯類における尿中キサンチンの析出に伴う二次的な影響と考えられました。

有効成分に関する理化学的知見

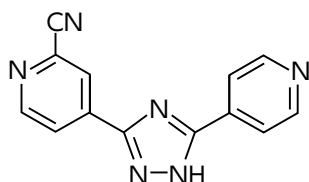
一般的名称: トピロキソスタット (Tapiroxostat)

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

分子式: $C_{13}H_8N_6$

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)

製剤学的事項

製剤学的事項

製剤の安定性⁴⁵⁾

試験項目		保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験		25℃、60% RH	48カ月	PTP包装	変化なし
				バラ包装 (プラスチック容器)	変化なし
加速試験		40℃、75% RH	6カ月	PTP包装	変化なし
				バラ包装 (プラスチック容器)	変化なし
苛酷試験	温度	60℃	3カ月	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	湿度	40℃、75% RH	3カ月	ガラスシャーレ (開放)	変化なし
	光	25℃、D65光源、 2000lx (総照射量 120万lx・h)		ガラスシャーレ (開放：曝光)	変化なし
				ガラスシャーレ (アルミ箔：遮光)	変化なし

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量

参考として純度試験、質量変化*、硬度* (※：苛酷試験のみ実施)

取扱い上の注意・包装・関連情報

取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存

有効期間：4年

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）

関連情報

承認番号：トピロリック錠20mg [22500AMX00987000]

トピロリック錠40mg [22500AMX00988000]

トピロリック錠60mg [22500AMX00989000]

承認年月：2013年6月

国際誕生年月：2013年6月

薬価基準収載年月：2013年8月

販売開始年月：2013年9月

再審査期間満了年月：2021年6月（8年）

製剤写真

■トピロリック®錠20mg(実物大)



■トピロリック®錠40mg(実物大)



■トピロリック®錠60mg(実物大)



■トピロリック®錠20mg
(53%縮小)



■トピロリック®錠40mg
(53%縮小)



■トピロリック®錠60mg
(53%縮小)



■製品ラインナップ



主要文献

- 1) (株)富士薬品 社内資料：ラットにおける胎盤通過性の検討（承認時評価資料）
- 2) (株)富士薬品 社内資料：ラットにおける乳汁移行性の検討（承認時評価資料）
- 3) (株)富士薬品 社内資料：ラットにおけるがん原性試験（承認時評価資料）
- 4) (株)富士薬品 社内資料：マウスにおけるがん原性試験（承認時評価資料）
- 5) (株)富士薬品 社内資料：ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討（承認時評価資料）
- 6) (株)富士薬品 社内資料：第Ⅱ相（Ⅱa）試験（12週間）（承認時評価資料）
- 7) (株)富士薬品 社内資料：第Ⅱ相（Ⅱb）試験（承認時評価資料）
- 8) Hosoya T, et al : Clin Rheumatol 36 (3) : 649, 2017
- 9) (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）
- 10) Hosoya T, et al : J Clin Pharm Ther 41 (3) : 290, 2016
- 11) (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）
- 12) Hosoya T, et al : Clin Drug Investig 38 (12) : 1135, 2018
- 13) (株)富士薬品 社内資料：第Ⅲ相CKD試験（承認時評価資料）
- 14) Hosoya T, et al : Clin Exp Nephrol 18 (6) : 876, 2014
- 15) (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）
- 16) (株)富士薬品 社内資料：健康成人における単回投与試験（承認時評価資料）
- 17) (株)富士薬品 社内資料：健康成人における反復投与試験（承認時評価資料）
- 18) (株)富士薬品 社内資料：健康成人における食事の影響試験（承認時評価資料）
- 19) (株)富士薬品 社内資料：高齢者における薬物動態試験（承認時評価資料）
- 20) (株)富士薬品 社内資料：女性高齢者における薬物動態試験（承認時評価資料）
- 21) (株)富士薬品 社内資料：腎機能低下被験者における薬物動態試験（承認時評価資料）
- 22) (株)富士薬品 社内資料：マスバランス試験（承認時評価資料）
- 23) (株)富士薬品 社内資料：非臨床試験—薬物動態試験（分布）（承認時評価資料）
- 24) (株)富士薬品 社内資料：ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討（承認時評価資料）
- 25) Omura K, et al : Drug Metab Dispos 35 (12) : 2143, 2007
- 26) (株)富士薬品 社内資料：代謝酵素活性に対する阻害作用の検討（承認時評価資料）
- 27) (株)富士薬品 社内資料：ワルファリンとの相互作用試験（承認時評価資料）
- 28) Sugiyama A, et al : J Clin Pharmacol 54 (4) : 446, 2014
- 29) (株)富士薬品 社内資料：キサンチン酸化還元酵素阻害試験（承認時評価資料）
- 30) (株)富士薬品 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（承認時評価資料）
- 31) Okamoto K, et al : Proc Natl Acad Sci USA 101 (21) : 7931, 2004
- 32) (株)富士薬品 社内資料：ラットにおける尿酸低下試験（承認時評価資料）
- 33) (株)富士薬品 社内資料：チンパンジーにおける作用検討試験（承認時評価資料）
- 34) (株)富士薬品 社内資料：安全性薬理試験（承認時評価資料）
- 35) (株)富士薬品 社内資料：単回投与毒性試験（承認時評価資料）
- 36) (株)富士薬品 社内資料：反復投与毒性試験（承認時評価資料）
- 37) (株)富士薬品 社内資料：生殖発生毒性試験（承認時評価資料）
- 38) (株)富士薬品 社内資料：抗原性試験（承認時評価資料）
- 39) (株)富士薬品 社内資料：光毒性試験（承認時評価資料）
- 40) (株)富士薬品 社内資料：遺伝毒性試験（承認時評価資料）
- 41) Fukushima S, et al : Cancer Res 52 (7) : 1675, 1992
- 42) Shirai T, et al : Cancer Res 46 (4 Pt 2) : 2062, 1986
- 43) Masui T, et al : Toxicol Lett 40 (2) : 119, 1988
- 44) Okumura M, et al : Carcinogenesis 13 (6) : 1043, 1992
- 45) (株)富士薬品 社内資料：安定性試験（承認時評価資料）
- 46) (株)富士薬品 社内資料：XOR阻害作用（承認時評価資料）

製造販売元

株式会社富士薬品

〒330-9508

埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

問い合わせ窓口

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

TEL：048-644-3247



TOPILORIC

製造販売元
 **株式会社 富士薬品**
〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

TPR10004G