171110

※2016年５月改訂（第８版、効能追加等に伴う改訂）
2014年９月改訂

令和元年６月26日
令和元年度第４回安全対策調査会
資料１－４

日本		
承認番号	10mg	22300AMX00419000
	20mg	22300AMX00421000
	40mg	22300AMX00420000
薬価収載	2011年3月	
販売開始	2011年5月	
※ 効能追加	2016年5月	
国際誕生	2008年4月	

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

フェブリク®錠10mg
フェブリク®錠20mg
フェブリク®錠40mg

フェブキソスタット製剤

Feburic® Tablets 10mg, 20mg, 40mg

処方箋医薬品[注)]
注）注意ー医師等の処方箋により使用すること

【貯　　法】室温保存
【使用期限】製造後３年（外箱に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
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［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

販売名		フェブリク錠10mg	フェブリク錠20mg	フェブリク錠40mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	フェブキソスタット		
	含量（1錠中）	10mg	20mg	40mg
添加物		乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール		
色調・性状		白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠	
外形	表面	TJN FET	TJN FET	TJN FET
	裏面	10	20	40
	側面			
大きさ	直径	約７mm	約７mm	約９mm
	厚さ	約３mm	約３mm	約４mm
質量		約132mg	約132mg	約261mg
識別コード		TJN FET：10	TJN FET：20	TJN FET：40

※【効能・効果】
1．痛風、高尿酸血症
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症

※ **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**
1．痛風、高尿酸血症
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．がん化学療法に伴う高尿酸血症
⑴本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。
⑵本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。
⑶がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。［使用経験がない。］

※【用法・用量】
1．痛風、高尿酸血症
通常、成人にはフェブキソスタットとして１日10mgより開始し、１日１回経口投与する。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日１回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は１日１回60mgとする。
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症
通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを１日１回経口投与する。

※ **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**
1．痛風、高尿酸血症
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10mg１日１回から開始し、投与開始から２週間以降に20mg１日１回、投与開始から６週間以降に40mg１日１回投与とするなど、徐々に増量すること（「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。
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症
⑴本剤は、がん化学療法開始１～２日前から投与を開始すること。
⑵臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始５日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

【使用上の注意】
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
⑴重度の腎機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］
⑵肝機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］

※ 2．重要な基本的注意
⑴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。痛風、高尿酸血症の治療に際し、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。
⑵本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。

3．相互作用

⑴〔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）	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。

⑵〔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
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。
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Cmax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。

※4．副作用

痛風、高尿酸血症

承認時までの安全性評価対象1,027例中228例（22.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。内訳は、自他覚的副作用が80例（7.8%）、臨床検査値異常が81例（7.9%）、痛風関節炎は105例（10.2%）であった。主な自他覚的副作用は関節痛12例（1.2%）、四肢不快感９例（0.9%）、四肢痛９例（0.9%）、下痢８例（0.8%）、倦怠感５例（0.5%）等であった。副作用とされた臨床検査値の異常は、肝機能検査値異常36例（3.5%）、TSH増加９例（0.9%）、尿中β_2ミクログロブリン増加８例（0.8%）、CK（CPK）増加５例（0.5%）等であった。

がん化学療法に伴う高尿酸血症

承認時までの安全性評価対象49例中１例（2.0%）に副作用が認められた。その副作用は、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加であった。

⑴重大な副作用

1)肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う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し、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。

2)過敏症（頻度不明）：全身性皮疹、発疹などの過敏症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し、適切な処置を行うこと。

※⑵その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	頻度不明注)	1～5％未満	1％未満
血液	血小板数減少、貧血		白血球数減少
内分泌系			TSH増加
神経系	頭痛、味覚異常		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠
心臓	動悸		心電図異常
胃腸			下痢、腹部不快感、悪心、腹痛
肝・胆道系		肝機能検査値異常〔ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加等〕	
皮膚	蕁麻疹、脱毛		発疹、そう痒症、紅斑
筋骨格系		関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK（CPK）増加、筋肉痛
腎及び尿路	尿量減少		β-Nアセチルグルコサミニダーゼ増加、尿中β_2ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、頻尿
その他	浮腫		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP増加、血中カリウム増加

注）国内の臨床試験では認められず、自発報告又は外国において認められている。

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ことが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

⑵授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラットにおける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）の12mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の11.1倍）以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の39.3倍）で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている[1)]。］

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8．適用上の注意

薬剤交付時：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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を誘発することが報告されている。］

※9．その他の注意

⑴げっ歯類を用いた104週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット24mg/kg/日〔60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約25（雄）及び26（雌）倍〕、マウス18.75mg/kg/日〔60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約4（雄）及び12（雌）倍〕）の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの18.75mg/kg/日（雌）及びラットの24mg/kg/日（雄）に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった[2]。

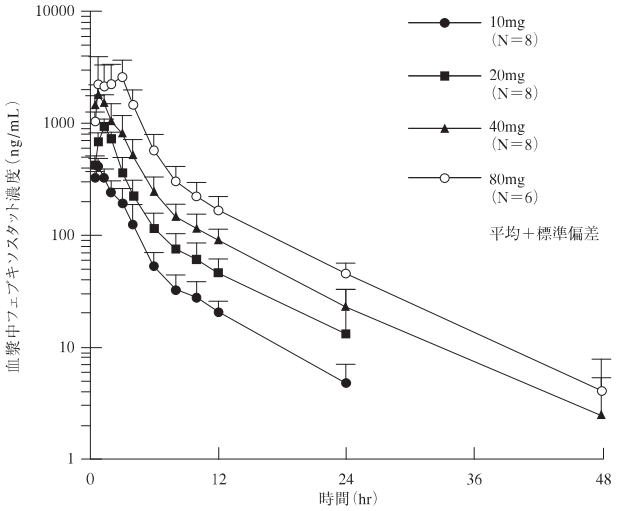
⑵痛風、高尿酸血症の女性患者に対する使用経験は少ない。（【臨床成績】の項参照）

【薬物動態】

1．血漿中濃度

⑴単回投与

健康成人男性30例に、フェブキソスタットとして10、20、40及び80mgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[3),4)]。



用量	薬物動態パラメータ			
	AUC_{inf}（ng·hr/mL）	C_{max}（ng/mL）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）
10mg（N=8）	1537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20mg（N=8）	3296.2±751.9	1088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40mg（N=8）	7085.2±1341.2	2270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80mg（N=6）	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

（平均値±標準偏差）

⑵反復投与

健康成人男性6例に、フェブキソスタットとして40mgを朝食後に1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキソスタット濃度は投与開始後3日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった[5)]。

用量	観察日	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$AUC_{0,24hr}$（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
40mg/日（N=6）	1日目	1019.1±343.2	1.8±0.8	3658.5±625.6	6.3±1.6
	7日目	1299.8±312.6	1.5±0.3	4442.1±729.5	8.8±2.2

（平均値±標準偏差）

⑶反復投与（高尿酸血症患者）

高尿酸血症患者10例にフェブキソスタット10mg/日で2週間、20mg/日を4週間1日1回朝食後に投与したとき、投与開始後6週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6)]。

投与群	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	$AUC_{0,24hr}$（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
20mg（N=10）	541.8±227.8	2.2±1.6	2092.3±463.2	8.2±2.4

（平均値±標準偏差）

⑷食事の影響

健康成人16例に、フェブキソスタット40mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、C_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ28及び18%低下した[3)]。

投与群	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{inf}（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
絶食下投与（N=16）	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
食後投与（N=16）	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5

（平均値±標準偏差）

2．特殊集団における薬物動態

⑴腎機能低下患者

軽度（5例）及び中等度（7例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット20mgを1日1回朝食後に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における軽度腎機能低下群のフェブキソスタットのC_{max}は腎機能正常群（9例）と変わらなかったが、$AUC_{0,24hr}$は腎機能正常群に比較して53%増加した。中等度腎機能低下群のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は腎機能正常群に比較して、それぞれ26及び68%増加した[7)]。

軽度（6例）、中等度（7例）及び重度（7例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日におけるフェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は、腎機能正常群（11例）に比較して軽度、中等度、重度腎機能低下群でそれぞれ41及び48%、2及び48%、4及び76%上昇した（外国人のデータ）[8)]。

⑵肝機能低下患者

軽度（8例）及び中等度（8例）の肝機能低下患者（Child-Pugh A、B）にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は、肝機能正常群（11例）と比較してそれぞれ24及び30%上昇した。また、中等度肝機能低下群のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$はそれぞれ53及び55%上昇した（外国人のデータ）[9)]。

⑶高齢者及び性別の影響

高齢者（65歳以上、24例）と若年者（18～40歳、24例）にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における高齢者のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は若年者に対してそれぞれ1%低下及び12%上昇した。

また、女性被験者群（24例）のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は男性被験者群（24例）に比較してそれぞれ24及び12％高かった（外国人のデータ）[10]。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

3．蛋白結合率

フェブキソスタット（0.4～10μg/mL添加時）のヒト血漿蛋白結合率は97.8～99.0％であり、主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*試験）[11]。

4．代謝・排泄

⑴フェブキソスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された[12]。フェブキソスタットのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4/5に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキソスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40μmol/Lであった（ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験）[11),13]。
フェブキソスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を誘導しなかった（ヒト初代肝細胞を用いた*in vitro*試験）[13]。

⑵健康成人男性24例にフェブキソスタットとして10、20、40mgを絶食下単回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1～3.8％及び2.2～3.9％であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7～49.7％及び49.0～51.6％であった[3]。

⑶健康成人男性６例に^{14}C-フェブキソスタットとして80mgを含有する液剤を、絶食下単回経口投与したとき、投与後４時間までの血漿中総放射能に対するフェブキソスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ83.8～95.8％及び2.3～6.8％であった。投与後48時間までのフェブキソスタットの尿中排泄率（投与量に対する割合、以下同様）は1.1～3.5％、投与後120時間までの糞中排泄率は7.8～15.8％であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後216時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ49.1及び44.9％であった（外国人のデータ）[12]。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

5．薬物相互作用

⑴制酸剤の影響
健康成人24例に制酸剤（５mL中に水酸化マグネシウム200mg及び水酸化アルミニウム225mgを含有する配合剤）を単回経口投与後にフェブキソスタット80mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ32及び15％低下した（外国人のデータ）[14]。

⑵コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響
健康成人22例にフェブキソスタット40mgを１日１回７日間反復経口投与し、更に４～７日目にコルヒチンを1.2mg/日で１日２回反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$はそれぞれ12及び７％上昇した（外国人のデータ）[15]。
健康成人26例にフェブキソスタット120mgを１日１回及びコルヒチンを1.2mg/日で１日２回14日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与後もしくは夕食後投与後のC_{max}はそれぞれ12％低下及び２％上昇した。また、$AUC_{0,24hr}$は３％低下した[15]。

⑶インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響
健康成人26例にフェブキソスタット80mgを１日１回及びインドメタシン100mg/日で１日２回５日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}は７％低下し、$AUC_{0,24hr}$は２％上昇した。また、インドメタシンのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$の低下は２％以内であった（外国人のデータ）[16]。

⑷ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響
健康成人25例にフェブキソスタット80mgを１日１回及びナプロキセン1000mg/日を１日２回７日間反復経口投与したとき、ナプロキセンの併用により、フェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$はそれぞれ28及び40％上昇した。一方、フェブキソスタットの併用によるナプロキセンのC_{max}の上昇及び$AUC_{0,24hr}$の低下は１％以内であった（外国人のデータ）[16]。

⑸デシプラミンへの影響
健康成人18例にフェブキソスタット120mgを１日１回９日間反復経口投与し、投与開始後６日にデシプラミン（国内未承認）25mgを単回経口投与したとき、デシプラミンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ16及び22％上昇した（外国人のデータ）[17]。

⑹ワルファリンナトリウムへの影響
健康成人13例にフェブキソスタット120mgとワルファリンナトリウム（国内未承認）（用量はINRを基準に設定）を１日１回14日間反復経口投与したとき、R-及びS-ワルファリンのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$の上昇は５％以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化（INR_{max}の上昇、$INR_{mean,24h}$の低下及び第VII因子活性平均値の上昇）は７％以内であった（外国人のデータ）[18]。
健康成人27例にフェブキソスタット80mgとワルファリンナトリウム（国内未承認）（用量はINRを基準に設定）を１日１回14日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$の低下は２％以内であった。また、S-ワルファリンのC_{max}の低下及び$AUC_{0,24hr}$の上昇は１％以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化（INR_{max}と$INR_{mean,24h}$の低下及び第VII因子活性平均値の上昇）は４％以内であった（外国人のデータ）[18]。

⑺ヒドロクロロチアジドの影響
健康成人33例にフェブキソスタット80mgとヒドロクロロチアジド50mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は４％以内であった（外国人のデータ）[19]。

⑻テオフィリンへの影響
健康成人23例にフェブキソスタット80mgを１日１回７日間反復経口投与し、投与開始後５日にテオフィリン400mgを単回経口投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は５％以内であった（外国人のデータ）[20]。

⑼ロシグリタゾンへの影響
健康成人36例にフェブキソスタット120mgを１日１回９日間反復経口投与し、投与開始後５日にロシグリタゾン（国内未承認）４mgを単回経口投与したとき、ロシグリタゾンのC_{max}の低下及びAUC_{inf}の上昇は６％以内であった[21]。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

※【臨床成績】

1．痛風、高尿酸血症

⑴痛風を含む高尿酸血症患者202例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験を行った。本剤10mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量（20、40、60又は80mg/日）まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは投与開始後２、６及び10週とし、これ以降16週まで用量を維持した。なお、女性患者はプラセボ群1/38例、本剤20mg/日群2/43例、本剤40mg/日群0/41例、本剤60mg/日群1/36例、本剤80mg/日群1/41例であった。投与開始後16週時（各群の維持用量まで用量を段階的に増量した期間を含む）に、血清尿酸値が6.0mg/dL以下に到達した患者の割合（達成率）及び各投与期間での痛風関節炎の発現割合は、下表のとおりであった[22]。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率

投与群	血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率	プラセボ群との差	95%信頼区間（%）
プラセボ（38例）	2.6%	－	－
20mg/日（43例）	46.5%	43.9%	28.1～59.6
40mg/日（41例）	82.9%	80.3%	67.7～92.9
60mg/日（36例）	83.3%	80.7%	67.5～93.9
80mg/日（41例）	87.8%	85.2%	73.9～96.4

痛風関節炎の発現割合

<table>
<tr><th>投与群</th><th>０～２週以下</th><th>２週超６週以下</th><th>６週超10週以下</th><th>10週超16週以下</th></tr>
<tr><td>プラセボ（38例）</td><td>0.0%</td><td>5.3%</td><td>2.6%</td><td>2.7%</td></tr>
<tr><td>20mg/日（43例）</td><td rowspan="4">0.6%
（10mg/日）</td><td rowspan="4">2.5%
（20mg/日）</td><td>4.9%
（20mg/日）</td><td>2.4%
（20mg/日）</td></tr>
<tr><td>40mg/日（41例）</td><td rowspan="3">3.4%
（40mg/日）</td><td>7.5%
（40mg/日）</td></tr>
<tr><td>60mg/日（36例）</td><td>8.8%
（60mg/日）</td></tr>
<tr><td>80mg/日（41例）</td><td>17.9%
（80mg/日）</td></tr>
</table>

（）内は当該時期の本剤の用量

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

⑵痛風を含む高尿酸血症患者244例を対象としたアロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験を行った。本剤10mg/日又はアロプリノール100mg/日を12日間投与し、その後、それぞれ40mg/日又は200mg/日に増量し44日間投与した。なお、女性患者は本剤群3/122例、アロプリノール群3/121例であった。投与開始後８週の血清尿酸値変化率（主要評価項目）において、本剤40mg/日群のアロプリノール200mg/日に対する非劣性が示された（P<0.001：非劣性マージンは５％）。また、投与開始後８週の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率（副次評価項目）は、本剤40mg/日群82.0%、アロプリノール200mg/日群70.0%であった。各投与期間での痛風関節炎の発現割合は下表のとおりであった[23]。

投与開始後８週の血清尿酸値変化率（%）

投与群	血清尿酸初期値（mg/dL） 平均（標準偏差）	血清尿酸値変化率a)（%） 平均（標準偏差）	変化率の群間差［95%信頼区間］（%）	共分散分析
アロプリノール200mg/日（120例）	8.89（1.24）	-35.2（14.7）	-6.24 ［-9.65,-2.84］	P<0.001*
本剤40mg/日（122例）	8.83（1.32）	-41.5（12.1）		

a）血清尿酸初期値（投与開始前の血清尿酸値）に対する投与開始後８週の血清尿酸値の変化率

＊ 非劣性検定におけるP値

痛風関節炎の発現割合

投与群	０～12日以下	12日超６週以下	６週超８週以下
アロプリノール200mg/日（121例）	1.7% （100mg/日）	3.3% （200mg/日）	0.9% （200mg/日）
本剤40mg/日（122例）	1.6% （10mg/日）	5.7% （40mg/日）	3.3% （40mg/日）

（）内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

⑶血清尿酸値9.0mg/dL以上の痛風を含む高尿酸血症患者171例を対象とした長期投与試験を実施した。10mg/日から投与を開始し、投与開始後３週目に20mg/日、投与開始後７週目に40mg/日に増量した。投与開始後10週目の血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与開始後15週目より60mg/日に増量し、血清尿酸値が6.0mg/dL以下の場合は40mg/日を維持した。なお、女性患者は40mg/日群5/131例、60mg/日群1/40例であった。投与開始後18週、26週、52週で血清尿酸値が6.0mg/dL以下に到達した患者の割合（達成率）は、40mg/日群では、それぞれ93.5、91.5、86.4%、また、60mg/日群では、それぞれ74.4、71.4、87.5%であった[24]。

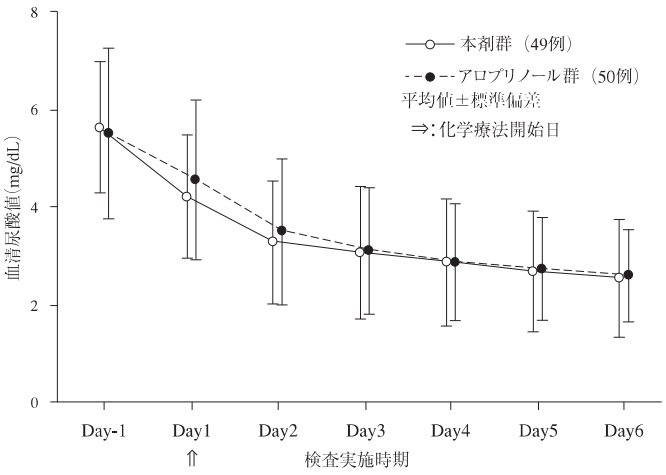
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症

化学療法施行予定の悪性腫瘍患者99例を対象にアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。本剤60mg/日又はアロプリノールは300mg/日〔腎機能障害のある患者（30≦eGFR＜45mL/min/1.73m^2）では200mg/日〕を化学療法施行開始24時間前から６日間投与した。投与開始６日後までの血清尿酸値AUC（主要評価項目）は、アロプリノール群に対する本剤群の非劣性が示された（非劣性マージンは150mg･h/dL）。また、本剤60mg/日の投与により血清尿酸値は投与開始６日後まで経時的に減少した[25]。

投与開始６日後までの血清尿酸値AUC

投与群	血清尿酸値AUC（mg･h/dL） 最小二乗平均値±標準誤差	群間差［95%信頼区間］
アロプリノール200～300mg/日（50例）	513.44±13.13	-33.61 ［-70.67,3.45］
本剤60mg/日（49例）	479.82±13.26	

群間差：本剤群－アロプリノール群



血清尿酸値の経時推移図

【薬効薬理】

1．作用機序

⑴フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型（Ki値：0.6nmol/L）、還元型（Ki値：3.1nmol/L）をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する（*in vitro*試験）[26]。

⑵フェブキソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する（*in vitro*試験）[26]。

2．薬理作用

⑴血中尿酸低下作用

ラット（正常、高尿酸血症モデル）でフェブキソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた[27]。

⑵尿中尿酸低下作用

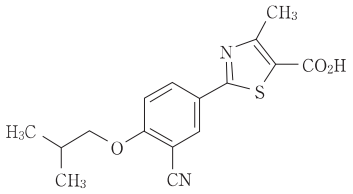
ラットでフェブキソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた[27]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェブキソスタット（Febuxostat）

化学名：2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

化学構造式：



分子式：$C_{16}H_{16}N_2O_3S$

分子量：316.37

融　点：約209℃（分解）

性　状：白色の粉末。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

※【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

フェブリク錠10mg

PTP：140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）

フェブリク錠20mg

PTP：70錠（14錠×５）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）

瓶　：500錠（プラスチック製瓶入り）

フェブリク錠40mg

PTP：140錠（14錠×10）

※【主要文献】

1）社内報告：生殖発生毒性（ラット），2010
2）社内報告：がん原性（マウス、ラット），2010
3）社内報告：血漿中濃度及び排泄（健康成人、単回），2010
4）社内報告：血漿中濃度（健康成人、単回），2010
5）社内報告：血漿中濃度（健康成人、反復），2010
6）社内報告：血漿中濃度（高尿酸血症患者、反復），2010
7）社内報告：血漿中濃度（腎機能低下患者、反復），2010
8）Mayer, M.D.et al.：Am.J.Ther., 12(1)22, 2005
9）Khosravan, R.et al.：J.Clin.Pharmacol., 46(1)88, 2006
10）Khosravan, R.et al.：J.Clin.Pharmacol., 48(9)1014, 2008
11）Mukoyoshi, M.et al.：Xenobiotica., 38(5)496, 2008
12）Grabowski, B.A.et al.：J.Clin.Pharmacol., 51(2)189, 2011
13）社内報告：代謝（ヒト），2010
14）Khosravan, R.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol., 65(3)355, 2008
15）社内報告：薬物相互作用（コルヒチン），2010
16）Khosravan, R.et al.：J.Clin.Pharmacol., 46(8)855, 2006
17）社内報告：薬物相互作用（デシプラミン），2010
18）社内報告：薬物相互作用（ワルファリン），2010
19）Grabowski, B.A.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol., 70(1)57, 2010
20）社内報告：薬物相互作用（テオフィリン），2010
21）社内報告：薬物相互作用（ロシグリタゾン），2010
22）社内報告：プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者），2010
23）社内報告：アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者），2010
24）社内報告：長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者），2010
25）Tamura, K.et al.：Int.J.Clin.Oncol., 2016 Mar 26.［Epub ahead of print］（doi：10. 1007/s10147-016-0971-3）
26）Takano, Y.et al.：Life Sci., 76(16)1835, 2005
27）社内報告：血中及び尿中尿酸低下作用（ラット），2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報部

〒100-8585　東京都千代田区霞が関３丁目２番１号

フリーダイヤル　0120-189-315

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関３丁目２番１号

※※2019年１月改訂（第４版、使用上の注意等の改訂）
※2014年９月改訂
■貯　　法■：気密容器・室温保存
■使用期限■：外装に表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号	873949

承認番号	錠20mg	22500AMX00990000
	錠40mg	22500AMX00991000
	錠60mg	22500AMX00992000
薬　価　収　載		2013年8月
販　売　開　始		2013年9月

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－
●処方箋医薬品注）

ウリアデック®錠20mg
ウリアデック®錠40mg
ウリアデック®錠60mg
URIADEC®
（トピロキソスタット錠）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

■禁忌（次の患者には投与しないこと）■
⑴本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
⑵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［「相互作用」の項参照］

■組成・性状■

1.組成
ウリアデック錠は、下記の成分・分量を含有する製剤である。

商　品　名		トピロキソスタット
ウリアデック錠20mg	1錠中	20mg
ウリアデック錠40mg	1錠中	40mg
ウリアデック錠60mg	1錠中	60mg

添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースNa、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸Mgを含有する。

2.製剤の性状
⑴ウリアデック錠20mgは、白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側　面
外　形	Sc 341	20	
識別コード	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
Sc341	約6	約2.4	約70

⑵ウリアデック錠40mgは、片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側　面
外　形	Sc 342	40	
識別コード	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
Sc342	約7	約3.2	約140

⑶ウリアデック錠60mgは、片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠である。

	表	裏	側　面
外　形	Sc 343	60	
識別コード	直径（mm）	厚さ（mm）	重量（mg）
Sc343	約8	約3.7	約210

■効能・効果■
痛風、高尿酸血症

＜効能・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。

■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。

＜用法・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回投与とするなど、徐々に増量すること（「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。

■使用上の注意■

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
⑴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。］
⑵肝機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］

2.重要な基本的注意
本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。

3.相互作用
⑴**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	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。

⑵**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	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。

4.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%)、α1ミクログロブリン増加49例(5.9%)、AST(GOT)増加42例(5.1%)等であった。[承認時]

⑴**重大な副作用**

1)**肝機能障害**(2.9%)：AST(GOT)、ALT(GPT)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し、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。

2)**多形紅斑**(0.5%未満)：多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

⑵**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(GPT)増加、AST(GOT)増加	γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、Al-P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1)	四肢痛、四肢不快感、血中CK(CPK)増加	関節痛、関節炎、血中CK(CPK)減少	
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、α1ミクログロブリン増加	尿中β2ミクログロブリン増加、β2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	
※※ その他			口渇、血圧上昇、異常感	めまい、浮腫、倦怠感

注1)「重要な基本的注意」の項参照

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。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で胎児への移行が報告されている[1)]。]

⑵授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[2)]。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

8.適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている)

9.その他の注意

⑴2年間のがん原性試験において、ラット[3)]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[4)]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。なお、ラットの52週間投与試験[5)]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。

⑵女性患者に対する使用経験は少ない。[「臨床成績」の項参照]

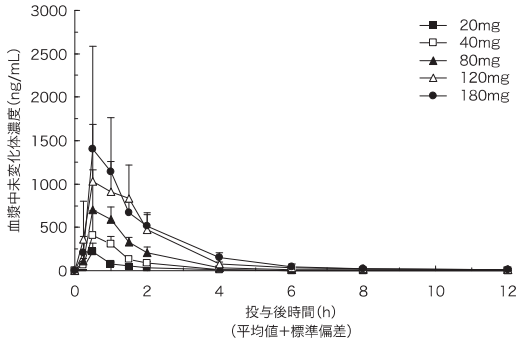
■薬　物　動　態■

1.血漿中濃度

⑴単回投与[6)]

健康成人男子(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。

(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。(「用法・用量」の項参照)



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)

(2)反復投与[7]

健康成人男子(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。

1日投与量	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng・h/mL)	累積係数
80mg (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 (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}/投与1日目のAUC_{0-12h}]

(平均値±標準偏差)

(3)食事の影響[8]

健康成人男子(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_{max}は30%減少、$AUC_{0-\infty}$は食事の影響を受けなかった。

投与条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
絶食下(n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2
摂食下(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)

2.分布(*in vitro*における成績)[9]

^{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、たん白結合率は97.5～98.8%であった。

3.代謝・排泄

(1)(*in vitro*における成績)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[10]。

(2)(*in vitro*における成績)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_{50}値は100μmol/L以上であった[11]。

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_{50}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[12]。

(3)健康成人男子(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[6]。

(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。(「用法・用量」の項参照)

(4)健康成人男子(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[7]。

(5)(外国人における成績)健康成人男子(6例)に^{14}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[13]。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。

4.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[14]。

腎機能	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3 [0.89]	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3 [1.17]
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8 [0.99]	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4 [1.23]

(平均値±標準偏差)

[ ]:正常に対する幾何平均の比

正常:C_{in}≧90mL/min/1.73m^2、軽度低下:60≦C_{in}<90mL/min/1.73m^2

中等度低下:30≦C_{in}<60mL/min/1.73m^2(C_{in}:イヌリンクリアランス)

5.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)[15]、高齢者女性(65歳以上の6例)[16]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。

投与群	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
高齢者女性 (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)

6.薬物間相互作用

ワルファリン[17]

健康成人男子(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_{max}及びAUC_{0-144h}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_{max}及びAUC_{0-12h}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。

■臨　床　成　績■

1.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。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[18]。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。

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 120mg/日群(n=39)	40.92	37.74～44.11
本剤 160mg/日群(n=39)	44.79	40.49～49.09

痛風関節炎の発現率(%)(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)
本剤 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)
本剤 160mg/日群	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/39)

2.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。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[19]。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。

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 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
本剤 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)

3.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。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。痛風関節炎の発現率は9.1%であった[20]。

(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。(「用法・用量」の項参照)

4.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。痛風関節炎の発現率は、本剤群で14.5%、プラセボ群で8.3%であった[21)]。

■薬　効　薬　理■

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(Ki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[22,23)]。

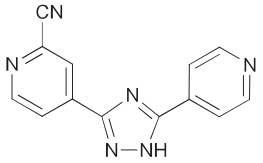
2.薬理作用

⑴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[24-26)]。

⑵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[26)]。

■有効成分に関する理化学的知見■

一般名:Topiroxostat　トピロキソスタット
化学名:4-[5-(Pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile
分子式:$C_{13}H_8N_6$
分子量:248.24
構造式:



性状:　トピロキソスタットは白色〜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℃(分解)

■包　　装■

ウリアデック錠20mg:100錠(PTP10錠×10)、500錠(PTP10錠×50)
ウリアデック錠40mg:100錠(PTP10錠×10)、
500錠(PTP10錠×50、バラ)
ウリアデック錠60mg:100錠(PTP10錠×10)

■主　要　文　献■

1)(株)三和化学研究所　社内資料(ラットにおける胎盤通過性の検討)
2)(株)三和化学研究所　社内資料(ラットにおける乳汁移行性の検討)
3)(株)三和化学研究所　社内資料(ラットにおけるがん原性試験)
4)(株)三和化学研究所　社内資料(マウスにおけるがん原性試験)
5)(株)三和化学研究所　社内資料(ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討)
6)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における単回投与試験)
7)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における反復投与試験)
8)(株)三和化学研究所　社内資料(健康成人における食事の影響試験)
9)(株)三和化学研究所　社内資料(ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討)
10)Omura K ,et al:Drug Metab Dispos 35(12):2143, 2007
11)(株)三和化学研究所　社内資料(代謝酵素活性に対する阻害作用の検討)
12)(株)三和化学研究所　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)
13)(株)三和化学研究所　社内資料(マスバランス試験)
14)(株)三和化学研究所　社内資料(腎機能低下被験者における薬物動態試験)
15)(株)三和化学研究所　社内資料(高齢者における薬物動態試験)
16)(株)三和化学研究所　社内資料(女性高齢者における薬物動態試験)
17)(株)三和化学研究所　社内資料(ワルファリンとの相互作用試験)
18)(株)三和化学研究所　社内資料(第Ⅱ相(Ⅱb)試験)
19)(株)三和化学研究所　社内資料(第Ⅲ相アロプリノール比較試験)
20)(株)三和化学研究所　社内資料(第Ⅲ相長期58週試験)
※※,※21)Hosoya T ,et al:Clin Exp Nephrol 18(6):876, 2014
22)(株)三和化学研究所　社内資料(キサンチン酸化還元酵素阻害試験)
23)(株)三和化学研究所　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)
24)(株)三和化学研究所　社内資料(マウスにおける尿酸低下試験)
25)(株)三和化学研究所　社内資料(ラットにおける尿酸低下試験)
26)(株)三和化学研究所　社内資料(チンパンジーにおける作用検討試験)

■文 献 請 求 先■

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社三和化学研究所　コンタクトセンター
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町35番地
TEL 0120-19-8130　FAX(052)950-1305

製造販売元
株式会社 三和化学研究所
SKK 名古屋市東区東外堀町35番地 〒461-8631

※※2019年１月改訂（第5版）
※2016年６月改訂

日本標準商品分類番号	873949

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－

トピロリック®錠20mg
トピロリック®錠40mg
トピロリック®錠60mg

TOPILORIC® Tablets 20mg、40mg、60mg
トピロキソスタット錠

処方箋医薬品注)

承認番号	20mg	22500AMX00987000
	40mg	22500AMX00988000
	60mg	22500AMX00989000
薬価収載		2013年８月
販売開始		2013年９月

貯　　法：気密容器・室温保存
使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(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［「相互作用」の項参照］

【組 成・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		
有効成分	名称	トピロキソスタット		
	含量（1錠中）	20mg	40mg	60mg
添加物		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		
色調・性状		白色～淡黄白色、素錠	白色～淡黄白色、片面に割線を有する素錠	
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

【効 能・効 果】

痛風、高尿酸血症

＜効能・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。

【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。

＜用法・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回投与とするなど、徐々に増量すること（「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。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)重度の腎機能障害のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。］
(2)肝機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］

2．重要な基本的注意
本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。

3．相互作用
(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	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。

(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	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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Cmax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。

4．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％）等であった。[承認時]

⑴重大な副作用

1）肝機能障害（2.9％）：AST（GOT）、ALT（GPT）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し、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。

2）多形紅斑（0.5％未満）：多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。

⑵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（GPT）増加、AST（GOT）増加	γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、Al-P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1)	四肢痛、四肢不快感、血中CK（CPK）増加	関節痛、関節炎、血中CK（CPK）減少	
	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	
※※	その他			口渇、血圧上昇、異常感	めまい、浮腫、倦怠感

注1)「重要な基本的注意」の項参照

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。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

⑴妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている[1]。]

⑵授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[2]。]

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

8．適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている）

9．その他の注意

⑴2年間のがん原性試験において、ラット[3]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[4]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。なお、ラットの52週間投与試験[5]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。

⑵女性患者に対する使用経験は少ない。[「臨床成績」の項参照]

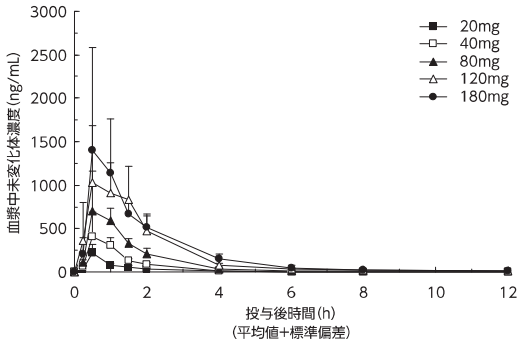
【薬物動態】

1．血漿中濃度

⑴単回投与[6]

健康成人男子（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。

（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。（「用法・用量」の項参照）



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (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）

⑵反復投与[7]

健康成人男子（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。

1日投与量	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12h} (ng･h/mL)	累積係数
80mg (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 (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}/投与1日目のAUC_{0-12h}］

（平均値±標準偏差）

⑶食事の影響[8]

健康成人男子（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Cmaxは30％減少、$AUC_{0-\infty}$は食事の影響を受けなかった。

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
絶食下 (n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2
摂食下 (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）

2．分布（*in vitro*における成績）[9]

^{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、たん白結合率は97.5～98.8%であった。

3．代謝・排泄

⑴（*in vitro*における成績）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[10]。

⑵（*in vitro*における成績）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_{50}値は100μmol/L以上であった[11]。

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_{50}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[12]。

⑶健康成人男子（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[6]。

（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。（「用法・用量」の項参照）

⑷健康成人男子（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[7]。

⑸（外国人における成績）健康成人男子（6例）に^{14}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[13]。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。

4．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[14]。

腎機能	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3 [0.89]	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3 [1.17]
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8 [0.99]	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4 [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^2、軽度低下：60≦Cin＜90mL/min/1.73m^2
中等度低下：30≦Cin＜60mL/min/1.73m^2（Cin：イヌリンクリアランス）

5．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）[15]、高齢者女性（65歳以上の6例）[16] 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。

投与群	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
高齢者女性 (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）

6．薬物間相互作用

ワルファリン[17]

健康成人男子（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Cmax及びAUC_{0-144h}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Cmax及びAUC_{0-12h}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。

【臨床成績】

1．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。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[18]。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。

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 120mg/日群（n=39）	40.92	37.74～44.11
本剤 160mg/日群（n=39）	44.79	40.49～49.09

痛風関節炎の発現率（%）（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)
本剤 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)
本剤 160mg/日群	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/39)

2．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。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[19]。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。

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 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
本剤 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)

3．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。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。痛風関節炎の発現率は9.1%であった[20]。

（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。（「用法・用量」の項参照）

4．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。痛風関節炎の発現率は、本剤群で14.5%、プラセボ群で8.3%であった[21]。

【薬効薬理】

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（Ki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[22,23]。

2．薬理作用

⑴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[24-26]。

⑵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[26]。

【有効成分に関する理化学的知見】

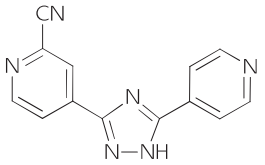
一般名：Topiroxostat　トピロキソスタット

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

分子式：$C_{13}H_8N_6$

分子量：248.24

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℃（分解）

【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）

【主要文献】

1)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおける胎盤通過性の検討）

2)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおける乳汁移行性の検討）

3)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおけるがん原性試験）

4)㈱富士薬品　社内資料（マウスにおけるがん原性試験）

5)㈱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）

6)㈱富士薬品　社内資料（健康成人における単回投与試験）

7)㈱富士薬品　社内資料（健康成人における反復投与試験）

8)㈱富士薬品　社内資料（健康成人における食事の影響試験）

9)㈱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）

10)Omura K, et al：Drug Metab Dispos 35(12)：2143, 2007

11)㈱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）

12)㈱富士薬品　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）

13)㈱富士薬品　社内資料（マスバランス試験）

14)㈱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）

15)㈱富士薬品　社内資料（高齢者における薬物動態試験）

16)㈱富士薬品　社内資料（女性高齢者における薬物動態試験）

17)㈱富士薬品　社内資料（ワルファリンとの相互作用試験）

18)㈱富士薬品　社内資料（第Ⅱ相（Ⅱb）試験）

19)㈱富士薬品　社内資料（第Ⅲ相アロプリノール比較試験）

20)㈱富士薬品　社内資料（第Ⅲ相長期58週試験）

※21)Hosoya T, et al：Clin Exp Nephrol 18：876, 2014

22)㈱富士薬品　社内資料（キサンチン酸化還元酵素阻害試験）

23)㈱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）

24)㈱富士薬品　社内資料（マウスにおける尿酸低下試験）

25)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおける尿酸低下試験）

26)㈱富士薬品　社内資料（チンパンジーにおける作用検討試験）

※※※【文献請求先・製品情報お問合せ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

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