

再審査報告書

令和4年8月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① トピロリック錠 20 mg ② トピロリック錠 40 mg ③ トピロリック錠 60 mg ④ ウリアデック錠 20 mg ⑤ ウリアデック錠 40 mg ⑥ ウリアデック錠 60 mg
有 効 成 分 名	トピロキソスタット
申 請 者 名	①～③ 株式会社富士薬品 ④～⑥ 株式会社三和化学研究所
承 認 の 効 能 ・ 効 果	痛風、高尿酸血症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはトピロキソスタットとして1回 20 mg 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 60 mg 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 80 mg を1日2回とする。
承 認 年 月 日	平成 25 年 6 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

トピロリック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg、ウリアデック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

なお、本再審査報告書では、トピロリック錠及びウリアデック錠の結果を合算したデータとして記載している。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下での痛風患者及び高尿酸血症患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	痛風関節炎、肝機能障害及び皮膚障害の発現状況、高齢者、肝機能障害患者、腎機能障害患者及び女性患者における安全性と有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の使用経験がない痛風患者及び高尿酸血症患者
実施期間	平成 26 年 4 月から平成 31 年 3 月
目標症例数	1 年間（54 週間）の観察症例を 3,000 例（登録症例 4,500 例）
観察期間	本剤投与開始から 1 年間（54 週間）
実施施設数	722 施設*
収集症例数	4,491 症例
安全性解析対象症例数	4,329 症例
有効性解析対象症例数	4,253 症例
備考	* 同一施設で診療科が異なった場合、診療科単位で集計した。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 7.0%（301/4,329 例）、副作用発現件数は 392 件であった。国内第 I 相試験を除く承認時までのすべての国内臨床試験¹⁾の本剤投与集団における副作用発現割合 35.4%（292/826 例）を上回ることとはなく、また、副作用の種類に著しい違いは認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

¹⁾ 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（前期第 II 相試験の 2 試験、後期第 II 相試験、第 III 相試験（アロプリノールとの二重盲検並行群間比較試験）、第 III 相試験（6 カ月投与試験）及び第 III 相試験（58 週間長期投与試験））及び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とした第 III 相試験（プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験）

なお、本調査における主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

表 2 使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
肝胆道系障害	56	(1.3)
肝機能異常	39	(0.9)
肝障害	12	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	41	(0.9)
そう痒症	16	(0.4)
発疹	10	(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	45	(1.0)
痛風性関節炎	37	(0.9)
腎および尿路障害	27	(0.6)
腎機能障害	15	(0.3)

MedDRA/J version 23.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用及び特定の背景を有する患者集団における副作用発現割合は表 3 及び表 4 のとおりであった。重点調査項目とした各副作用の発現割合は、承認時までの国内臨床試験の発現割合を上回るものはなく、また、特定の背景を有する患者集団についても副作用発現割合に大きな差は認められなかったことから、新たな対応は不要と判断した。

表 3 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目	発現症例数	発現割合%
痛風関節炎※ ¹	37	(0.9)
肝機能障害※ ²	75	(1.7)
皮膚障害※ ³	41	(0.9)

MedDRA/J version 23.1

各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQと略す。

※¹：PT 痛風性関節炎、痛風結節、痛風のいずれかに該当する事象

※²：SOC「肝胆道系障害」又はSOC「臨床検査」のうちSMQ「肝臓関連臨床検査、徴候及び症状」に該当する事象

※³：SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象

表 4 特定の背景を有する患者集団における副作用の発現状況

特定の背景を有する患者	副作用発現症例数	発現割合%
高齢者※ (2,364 例)	169	(7.1)
非高齢者 (1,965 例)	132	(6.7)
肝機能障害あり※ (434 例)	30	(6.9)
肝機能障害なし (3,137 例)	238	(7.6)
腎機能障害あり※ (3,469 例)	264	(7.6)
腎機能障害なし (257 例)	19	(7.4)
男性 (3,478 例)	234	(6.7)
女性 (851 例)	67	(7.9)

※ 高齢者は 65 歳以上の症例、肝機能障害ありは本剤投与開始時の AST 又は ALT が 50 U/L 以上の症例、腎機能障害ありは本剤投与開始時の eGFR が 90 mL/分/1.73m² 未満の症例とした。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予

測できる重篤な副作用は 47 例 49 件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は 81 例 94 件、未知の非重篤な副作用は 285 例 329 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA PT 別で総数 10 件以上の副作用は表 5 のとおりであった。再審査期間中に筋肉痛（12 例 12 件）、感覚鈍麻（しびれ）関連副作用（16 例 17 件、感覚鈍麻 10 例 10 件の他、口の感覚鈍麻 2 例 3 件、口の錯感覚及び錯感覚 各 2 例 2 件を含む）が収集されたため、筋肉痛及びしびれについて、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に「使用上の注意」の改訂相談を行い、令和 4 年 5 月に改訂した。その他の副作用については、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表 5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数※	症例数	件数※	症例数	件数※
合計	361	423	81	94	285	329
神経系障害	41	42	8	8	33	34
感覚鈍麻	10	10	0	0	10	10
筋骨格系および結合組織障害	33	34	6	7	27	27
筋肉痛	12	12	1	1	11	11
腎および尿路障害	57	57	10	10	47	47
腎機能障害	23	23	3	3	20	20

MedDRA/J version 24.0

※同一症例において基本語が同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例 4,253 例における血清尿酸値の低下率及び血清尿酸値 6 mg/dL 以下の達成症例割合の推移は表 6 のとおりであった。承認時までの 58 週間投与試験におけるベースラインからの血清尿酸値の低下率（平均値±標準偏差）は 38.4±13.3%であり、本調査の結果はこれを下回った。この理由としては、患者背景等が異なることに加え、当該試験では本剤の 1 日投与量は 120 mg/日又は 160 mg/日が維持されるのに対し、本調査における平均 1 日投与量は 50.6 mg/日と低かったことも大きな要因と考えるが、本調査においても一定の有効性が認められていると考えた。以上から、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

表 6 血清尿酸値の低下率及び血清尿酸値 6 mg/dL 以下の達成症例割合の推移

評価時期	症例数	血清尿酸値		血清尿酸値 6 mg/dL 以下の達成症例割合			
		測定値※1	低下率%※1	症例数※2	達成症例数	達成割合%	[95%信頼区間]
投与開始時	4,011	8.11±1.46	—	4,011	344	8.6	[7.7, 9.5]
18 週後	2,639	—	19.0±23.9	2,639	1,155	43.8	[41.9, 45.7]
54 週後	2,191	—	21.2±22.1	2,191	1,055	48.2	[46.0, 50.3]
最終評価時	3,706	—	19.9±23.4	3,706	1,649	44.5	[42.9, 46.1]

※1 平均値±標準偏差

※2 投与開始時及び投与後の各時期の両方の検査値が揃っている症例を対象とした。

なお、本調査において、女性患者における血清尿酸値の低下率は、18 週後では $23.5 \pm 24.0\%$ (549 例)、54 週後では $24.7 \pm 23.6\%$ (444 例) であり、本調査の全体集団の低下率を下回るものではなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。また、再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上