

市販直後調査

令和2年5月～令和2年11月

医薬品リスク管理計画対象製品

URECE

総合製品情報概要

薬価基準収載

選択的尿酸再吸収阻害薬 一高尿酸血症治療剤一



ユリス錠 0.5mg
1mg
2mg

新発売

〔ドチヌラド〕

処方箋医薬品^{注)}

URECE[®] Tablets 0.5mg・1mg・2mg

注) 注意一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)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者



持田製薬株式会社



株式会社 富士薬品

ユリス[®]錠 0.5mg 1mg 2mg

日本標準商品分類番号 873949

薬効分類名 選択的尿酸再吸収阻害薬 —高尿酸血症治療剤—

規制区分 処方箋医薬品^{注)} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

名称 和名：ユリス[®]錠0.5mg/ユリス[®]錠1mg/ユリス[®]錠2mg
洋名：URECE[®] Tablets 0.5mg/URECE[®] Tablets 1mg/
URECE[®] Tablets 2mg

I . 開発の経緯	3
II . 特徴	4
III . 製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
禁忌	5
組成・性状	5
効能又は効果	6
効能又は効果に関連する注意	6
用法及び用量	6
用法及び用量に関連する注意	6
重要な基本的注意	6
特定の背景を有する患者に関する注意	7
相互作用	7
副作用	8
適用上の注意	8
IV . 臨床成績	9
1. 後期第Ⅱ相試験(用量反応検証試験)	9
2. 第Ⅲ相試験(フェブキソスタット対照非劣性試験)	15
3. 第Ⅲ相試験(ベンズプロマロン対照非劣性試験)	21
4. 第Ⅲ相試験(長期投与試験)	27
5. 第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析による患者背景別血清尿酸値低下作用(部分集団解析)	35
V . 薬物動態	45
1. 血漿中濃度	45
2. 吸収率	52
3. 分布	52
4. 代謝	54
5. 排泄	55
6. 薬物相互作用	56
VI . 薬効薬理	57
1. 作用機序	57
2. 非臨床試験	59
3. 臨床薬理試験	63
VII . 安全性薬理試験及び毒性試験	69
1. 安全性薬理試験	69
2. 毒性試験	69
VIII . 有効成分に関する理化学的知見	73
IX . 製剤学的事項	74
X . 取扱い上の注意	75
XI . 包装	75
XII . 関連情報	75
XIII . 主要文献	76
XIV . 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)	77

開発の経緯
特徴
(D ↓) 製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意 包装/関連情報
主要文献
製造販売業者等

I. 開発の経緯

高尿酸血症は持続すると痛風関節炎（痛風）をもたらしてQOLの低下を招きます。また高尿酸血症は、痛風だけでなく腎障害や心血管イベントの発症と関連する可能性も示唆されつつあるため、痛風、高尿酸血症患者における血清尿酸値の低下は重要です。痛風、高尿酸血症の治療においては、生活習慣の是正を原則に、薬物療法もまた重要な位置を占めています。

他方、近年は尿酸の排泄機構、特に尿酸トランスポーターの解明が進み、腎臓の近位尿細管において尿酸の再吸収にはURAT1 (Urate transporter 1) が、分泌にはABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) やOAT1 (Organic anion transporter 1)、OAT3 (Organic anion transporter 3) 等が働いていることが明らかとされました。また、尿酸は腎臓だけでなく腸管からもABCG2を介して分泌されることも示されています。したがって、URAT1阻害作用が強く、かつABCG2、OAT1及びOAT3に対する阻害作用との乖離が大きいURAT1選択的な尿酸再吸収阻害薬を開発することで、効率的に尿酸の排泄を促進し、血中尿酸値を低下させることが期待できます。

ユリス錠（一般名：ドチヌラド）は選択的なURAT1阻害作用を有し、さらに肝障害の原因と考えられるミトコンドリア毒性やCYP2C9阻害による薬物相互作用の少ない薬剤を目指して株式会社富士薬品にて創製された、新規の選択的尿酸再吸収阻害薬(Selective Urate Reabsorption Inhibitor: SURI)です。

ドチヌラドの国内における開発は2009年より進められました。痛風、高尿酸血症患者を対象とした臨床試験は、後期第Ⅱ相試験までは株式会社富士薬品が実施し、第Ⅲ相試験からは株式会社富士薬品と持田製薬株式会社が共同で実施しました。その結果、ドチヌラドの有効性及び安全性が確認されたため、「痛風、高尿酸血症」を効能・効果として製造販売承認申請を行い、2020年1月に製造販売承認を取得しました。

1 腎臓の近位尿細管に存在する尿酸トランスポーター1 (URAT1) を選択的に阻害する (*in vitro*)、選択的尿酸再吸収阻害薬 (SURI) です (57~61頁)。

2 後期第II相試験において、ドチヌラド0.5mg群、1mg群、2mg群、4mg群はプラセボ群に対して血清尿酸値を有意に低下させ ($p < 0.001$ 、Tukey-Kramer検定)、また用量反応性が検証されました ($p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra検定) (9~14頁)。

血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率はプラセボ群0.0% (0/39例)、0.5mg群23.1% (9/39例)、1mg群65.9% (27/41例)、2mg群74.4% (29/39例)及び4mg群100.0% (40/40例)で、ドチヌラドの用量反応性が認められました ($p < 0.001$ 、Cochran-Armitage検定) [後期第II相試験]。

注) 後期第II相試験は、承認用量よりも低用量で投与開始されています。

3 長期投与試験において、投与10週後から投与58週後まで、血清尿酸値低下率の平均値は44.99%~49.71%の間で推移しました (27~34頁)。

4 フェブキソスタットあるいはベンズブロマロンとの第III相非劣性試験において、投与終了時の血清尿酸値低下率 (主要評価項目) にて両薬との非劣性が検証されました (15~26頁)。

5 1日1回服用する錠剤です (6頁)。

6 主な副作用として、痛風関節炎、関節炎、四肢不快感、軟便、 γ -GTP増加、関節痛、腎結石、腎石灰沈着症、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中アルブミン陽性が報告されています。添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

(D) ↓
製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

Ⅲ. 製品情報 (ドラッグインフォメーション)

「禁忌を含む使用上の注意」の改訂に十分ご注意ください。

添付文書[2020年5月改訂(第2版)]に基づき作成

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ユリス錠 0.5mg	ユリス錠 1mg	ユリス錠 2mg
有効成分	1錠中ドチヌラド 0.5mg	1錠中ドチヌラド 1mg	1錠中ドチヌラド 2mg
添加剤	乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、 ヒプロメロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム		乳糖水和物、D-マンニトール、 結晶セルロース、ヒプロメロース、 カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、 三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	ユリス錠 0.5mg	ユリス錠 1mg	ユリス錠 2mg	
剤形	錠剤			
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	ごくうすい紅色、 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6.5mm	約8.0mm	約8.0mm
	厚さ	約2.8mm	約3.8mm	約3.8mm
質量	約100mg	約200mg	約200mg	
識別コード	FY321	FY322	FY323	

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、病型、最新の治療指針等を参考に患者を選択すること。[17.1.1-17.1.3 参照]

6. 用法及び用量

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mg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0.5mg1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に1mg1日1回、投与開始から6週間以降に2mg1日1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、17.1.1-17.1.3 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。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. 参照]
- 8.2 本剤の薬理作用により特に投与初期に尿酸排泄量が増大することから、尿が酸性の場合には、患者に尿路結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こす可能性があるため、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。
- 8.3 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3 参照]

開発の経緯

特徴

(D) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 尿路結石を伴う患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の薬理作用から、尿中尿酸排泄量の増大により、尿路結石の症状を悪化させるおそれがある。

なお、臨床試験では、尿路結石を伴う患者への投与は行われていない。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30mL/min/1.73m²未満）

他剤での治療を考慮すること。本剤は腎近位尿細管において作用するため、腎機能障害の程度に応じて、有効性が減弱する可能性がある。特に、乏尿又は無尿の患者においては、有効性が期待できないことから、本剤の投与は避けること。

なお、臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。

9.3 肝機能障害患者

慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。

なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT100IU/L以上の患者は除外されている。[8.3 参照]

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（ラット及びウサギ）で、臨床曝露量の約1053倍及び約174倍に相当する用量で骨格変異が認められた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、本剤が乳汁中に移行することが報告されている²⁾。

10. 相互作用

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
ピラジナミド	本剤の効果が減弱する可能性がある。	ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。
サリチル酸製剤 アスピリン等		サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。

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。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
胃腸			軟便
肝及び胆道系			γ-GTP増加
筋及び骨格系	痛風関節炎	関節炎、四肢不快感	関節痛
腎及び泌尿器系			腎結石、腎石灰沈着症、尿中β ₂ ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中アルブミン陽性

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。

開発の経緯

特徴

製品情報
(D ↓)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

後期第Ⅱ相試験は一部承認外の成績が含まれますが、用量反応検証試験として実施されたため掲載します。

1. 後期第Ⅱ相試験(用量反応検証試験)^{3,4)}

3) 社内資料：用量反応検証試験・後期第Ⅱ相臨床試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.14、CSR FYU-981-006(資料5.3.5.1-2)](承認時評価資料)

4) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S53-61

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。
著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■ 試験概要

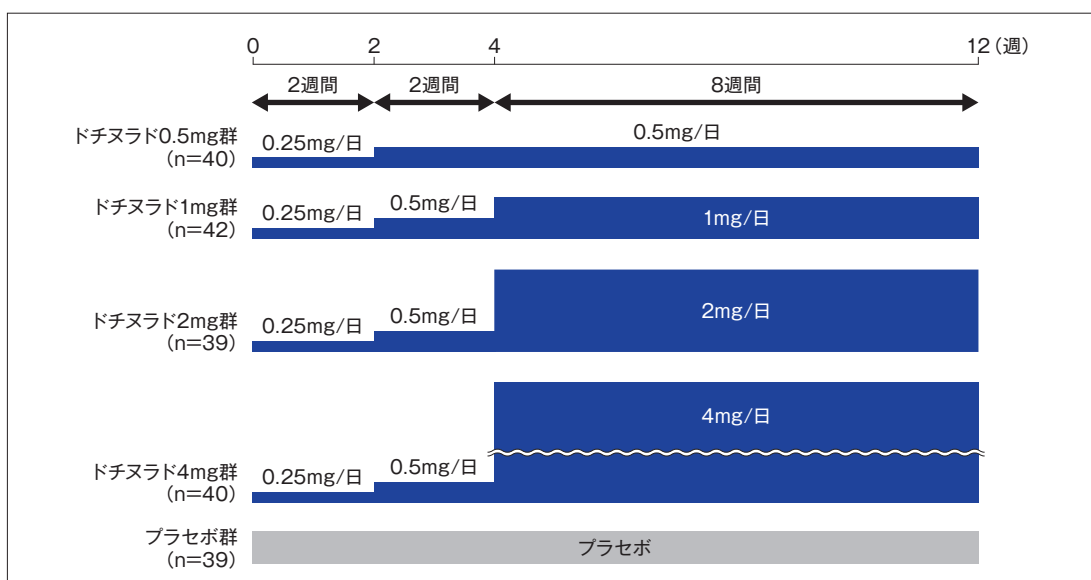
【目的】 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの用量反応性の検証及び安全性の検討を行う。

【試験デザイン】 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増並行群間比較試験

【対象】 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者^{*1} (割付症例数：201、投与症例数：200)
[血清尿酸値：痛風患者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]

^{*1} 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ^{*2} 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム

【方法】 対象患者をドチヌラド4用量群(0.5mg群、1mg群、2mg群、4mg群)又はプラセボ群の計5群にランダムに割り付け、治験薬を1日1回朝食後に経口投与した。ドチヌラド4用量群は0.25mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、0.5mg/日に増量して3週目から4週後まで2週間投与し、さらに0.5mg/日、1mg/日、2mg/日、4mg/日のいずれかに維持又は増量して5週目から12週後まで8週間投与した。



【評価項目】

● 有効性に関する評価項目

【主要評価項目】 投与終了時(投与12週後又は投与中止時)における投与前値からの血清尿酸値低下率
[(投与前値 - 投与終了時の値) / 投与前値 × 100]

【副次評価項目】 各時点(投与2、4、8、12週後)における投与前値からの血清尿酸値低下率、各時点(投与前、投与2、4、8、12週後)及び投与終了時における血清尿酸値、投与終了時における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率[血清尿酸値が6.0mg/dL以下の例数 / 有効性評価対象例数 × 100] など

● 安全性に関する評価項目

有害事象、副作用、痛風関節炎 など

【解析計画】 主要評価項目について、投与終了時の血清尿酸値低下率は、Jonckheere-Terpstra検定を用いた用量反応性の検証(主解析)及びTukey-Kramer検定を用いた群間比較を行った。副次評価項目について、血清尿酸値低下率(各時点)は、投与8週後及び12週後におけるJonckheere-Terpstra検定を用いた用量反応性の検討及びTukey-Kramer検定を用いた群間比較を行った。血清尿酸値(各時点及び投与終了時)は、対応のあるt検定を用いて投与群ごとに投与前後の比較を行った。血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、投与終了時におけるCochran-Armitage検定を用いた用量反応性の検討を行った。

患者背景 (FAS解析対象)

背景因子	プラセボ群 (n=39)	ドチヌラド			
		0.5mg群 (n=39)	1mg群 (n=42)	2mg群 (n=39)	4mg群 (n=40)
性別[例数(%)]					
男性	38(97.4)	39(100.0)	42(100.0)	38(97.4)	39(97.5)
女性	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.6)	1(2.5)
年齢(歳)					
平均値±標準偏差	52.8±11.0	58.5±12.1	57.4±12.4	55.0±13.5	58.0±10.5
eGFR(mL/min/1.73m ²)					
平均値±標準偏差	71.4±13.9	69.2±15.1	71.2±15.5	71.0±15.4	69.8±13.9
血清尿酸値(mg/dL)					
平均値±標準偏差	8.93±1.04	9.02±1.20	8.84±1.07	8.96±1.14	8.94±1.10
病型[例数(%)]					
尿酸排泄低下型	33(84.6)	31(79.5)	39(92.9)	29(74.4)	34(85.0)
混合型又は正常型	6(15.4)	8(20.5)	3(7.1)	10(25.6)	6(15.0)
合併症[例数(%)]					
あり	36(92.3)	36(92.3)	42(100.0)	36(92.3)	38(95.0)
痛風関節炎の既往[例数(%)]					
あり	35(89.7)	31(79.5)	35(83.3)	33(84.6)	30(75.0)
尿路結石の既往[例数(%)]					
あり	2(5.1)	5(12.8)	4(9.5)	4(10.3)	5(12.5)
痛風結節[例数(%)]					
あり	1(2.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.1)	0(0.0)
高尿酸血症の治療歴[例数(%)]					
あり	30(76.9)	32(82.1)	28(66.7)	28(71.8)	29(72.5)

FAS解析対象：治験薬を1回以上投与され、有効性に関する評価項目が投与後に1項目でも測定された症例

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

(D ↓) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

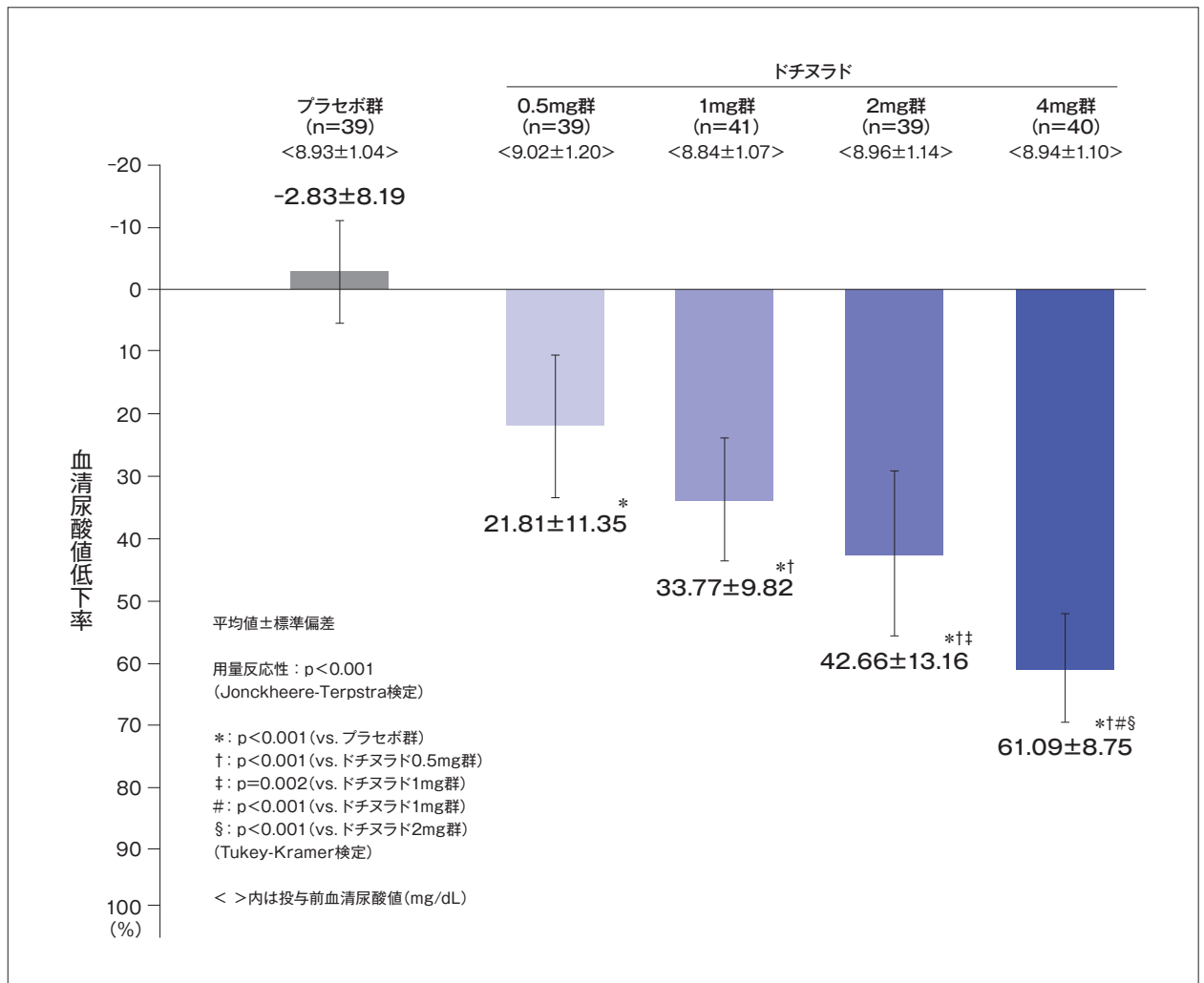
製造販売業者等

結果

●投与終了時の血清尿酸値低下率(主要評価項目；FAS解析対象、LOCF)

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で $-2.83 \pm 8.19\%$ 、ドチヌラド0.5mg群で $21.81 \pm 11.35\%$ 、1mg群で $33.77 \pm 9.82\%$ 、2mg群で $42.66 \pm 13.16\%$ 、4mg群で $61.09 \pm 8.75\%$ であり、ドチヌラドの用量反応性が検証された([主解析] $p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra検定)。また、群間比較では、いずれの群間においても有意差が認められた(ドチヌラド1mg群 vs. 2mg群: $p = 0.002$ 、その他の群間: $p < 0.001$ 、Tukey-Kramer検定)。

血清尿酸値低下率(投与終了時)



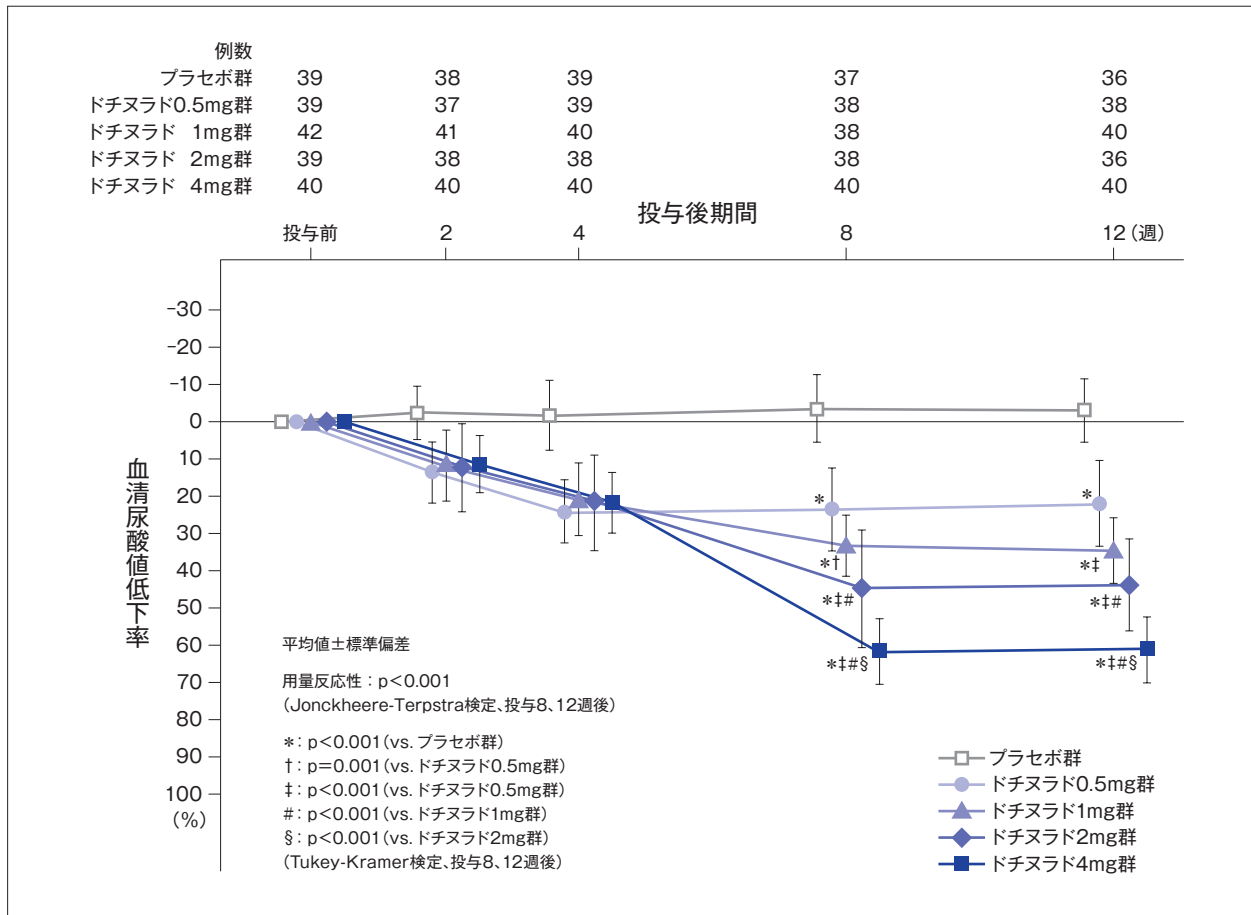
LOCF: 欠測データを最後に観察した値に置き換えて補完する

●各時点の血清尿酸値低下率(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与2、4、8、12週後)における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与12週後では、プラセボ群で-3.01±8.36%、ドチヌラド0.5mg群で21.92±11.48%、1mg群で34.52±8.71%、2mg群で43.86±12.34%、4mg群で61.09±8.75%であった。

投与8、12週後では、ドチヌラドの用量反応性が認められた(p<0.001、Jonckheere-Terpstra検定)。また、投与8週後及び12週後の群間比較では、いずれの群間においても有意差が認められた(投与8週後のドチヌラド0.5mg群 vs. 1mg群：p=0.001、その他の群間：p<0.001、Tukey-Kramer検定)。

血清尿酸値低下率の推移



開発の経緯

特徴

製品情報 (D ↓)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

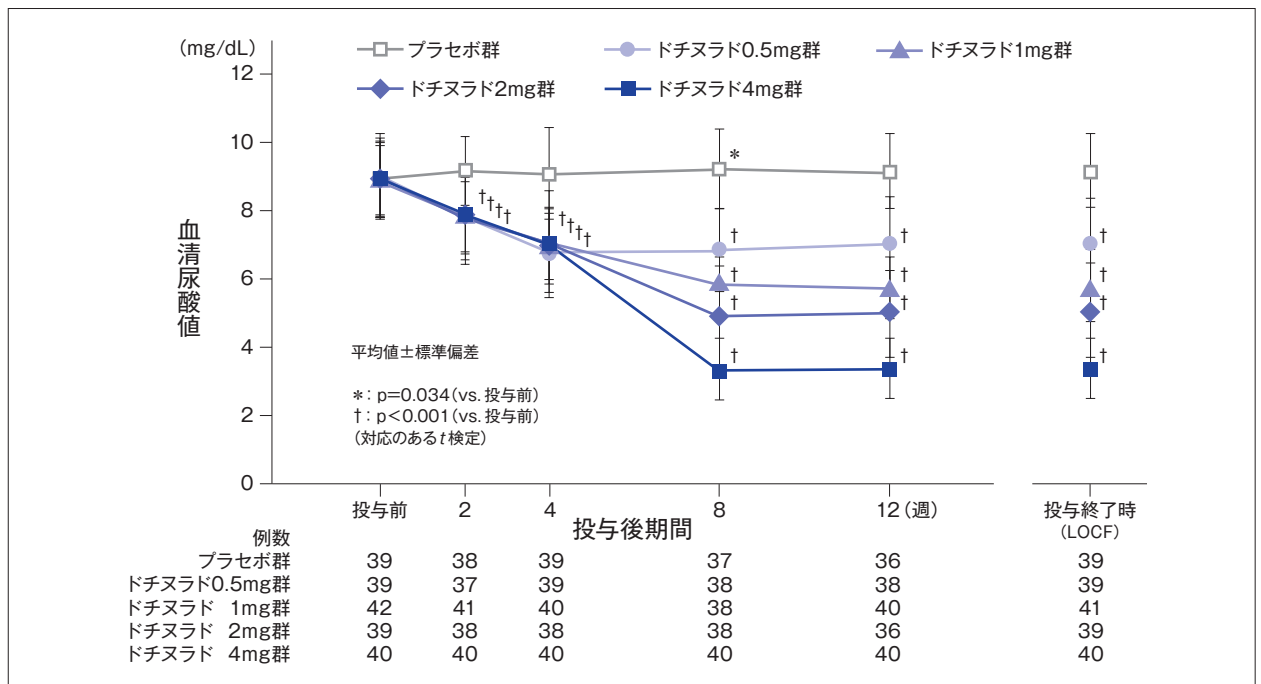
主要文献

製造販売業者等

●各時点及び投与終了時の血清尿酸値(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与前、投与2、4、8、12週後)及び投与終了時における血清尿酸値(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、ドチヌラドのいずれの群においても全時点で投与前との間に有意差が認められた($p < 0.001$ 、対応のある t 検定)。

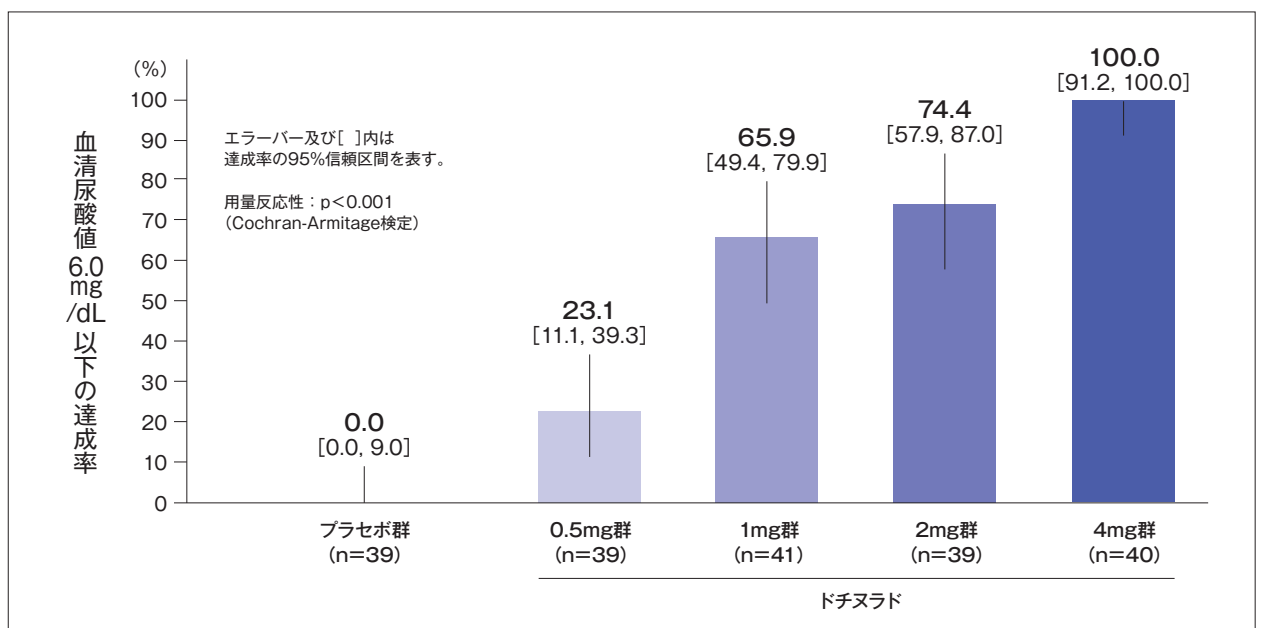
血清尿酸値の推移



●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；FAS解析対象、LOCF)

投与終了時における血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率は、プラセボ群で 0.0%、ドチヌラド 0.5mg 群で 23.1%、1mg 群で 65.9%、2mg 群で 74.4%、4mg 群で 100.0% であり、ドチヌラドの用量反応性が認められた($p < 0.001$ 、Cochran-Armitage 検定)。

血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率(投与終了時)



安全性

●痛風関節炎を除く副作用発現状況(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎を除く副作用(臨床検査値異常を含む)は、プラセボ群で6/39例(15.4%)、ドチヌラド0.5mg群で5/40例(12.5%)、1mg群で6/42例(14.3%)、2mg群で6/39例(15.4%)、4mg群で4/40例(10.0%)に認められた。2例以上に発現した副作用は、プラセボ群で尿中 β_2 ミクログロブリン増加が2/39例(5.1%)、ドチヌラド1mg群で β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が3/42例(7.1%)、2mg群で尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、白血球数増加がそれぞれ2/39例(5.1%)、4mg群で尿中 β_2 ミクログロブリン増加、 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がそれぞれ2/40例(5.0%)に認められた。ドチヌラド0.5mg群でみられた副作用は、四肢不快感、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加等でいずれも1/40例(2.5%)に認められた。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。また本試験において投与中止に至った痛風関節炎を除く副作用は、プラセボ群で尿中 β_2 ミクログロブリン増加が1例に認められた。

SP解析対象：治験薬を1回以上投与され、投与後に安全性の評価が可能な情報が得られている症例

●痛風関節炎(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド0.5mg群で1/40例(2.5%)、1mg群で2/42例(4.8%)、2mg群で3/39例(7.7%)及び4mg群で3/40例(7.5%)に認められた。プラセボ群では痛風関節炎の副作用は認められなかった。本試験において投与中止に至った痛風関節炎の副作用は、1mg群で1例に認められた。

投与群ごとの痛風関節炎の時期別発現率は下表のとおりであった。

痛風関節炎の時期別発現率

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] [※]				
	全期間	投与0~2週後	投与3~4週後	投与5~8週後	投与9~12週後
プラセボ群 (n=39)	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	0.0 (0/38)
ドチヌラド0.5mg群 (n=40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)
ドチヌラド1mg群 (n=42)	4.8 (2/42)	2.4 (1/42)	2.4 (1/41)	4.9 (2/41)	0.0 (0/40)
ドチヌラド2mg群 (n=39)	7.7 (3/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	5.3 (2/38)	2.6 (1/38)
ドチヌラド4mg群 (n=40)	7.5 (3/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	5.0 (2/40)

※：各期間で症例の重複あり

注) 本薬の薬理効果により血清尿酸値の急激な変動に伴い痛風関節炎が誘発される可能性があることから、痛風関節炎に関しては他の有害事象と別集計とした。

開発の経緯

特徴

(D ↓) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

2. 第Ⅲ相試験(フェブキソスタット対照非劣性試験)^{5,6)}

5)社内資料：第Ⅲ相フェブキソスタット対照試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.16、CSR FYU-981-014(資料5.3.5.1-4)](承認時評価資料)
6)Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S71-9

[利益相反] 本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち2名は持田製薬株式会社の社員である。
著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

試験概要

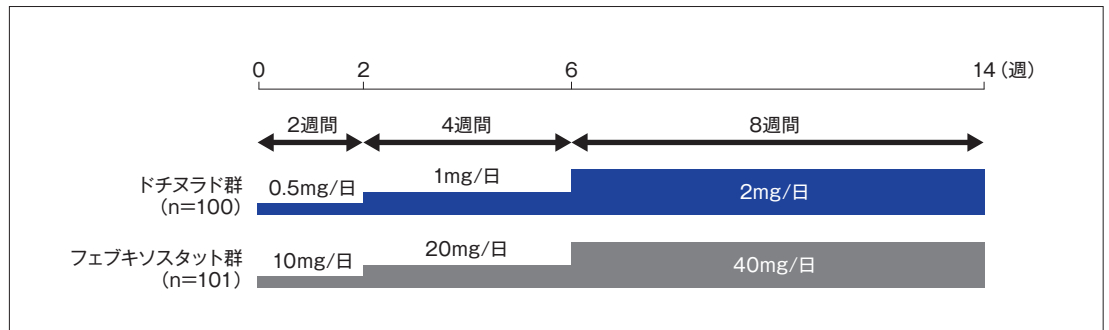
【目的】 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドのフェブキソスタットに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う。

【試験デザイン】 多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、用量漸増並行群間比較試験

【対象】 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者^{*1} (割付症例数：203、投与症例数：201)
[血清尿酸値：痛風患者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]

^{*1}「尿酸排泄低下型」、「混合型」又は「正常型」 ^{*2} 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム

【方法】 対象患者をドチヌラド群又はフェブキソスタット群の2群にランダムに割り付け、治験薬を1日1回朝食後に経口投与した。ドチヌラド群は0.5mg/日を投与開始から2週間まで2週間投与した後、1mg/日に増量して3週目から6週間まで4週間投与し、さらに2mg/日に増量して7週目から14週間まで8週間投与した。フェブキソスタット群は10mg/日を投与開始から2週間まで2週間投与した後、20mg/日に増量して3週目から6週間まで4週間投与し、さらに40mg/日に増量して7週目から14週間まで8週間投与した。



【評価項目】

●有効性に関する評価項目

【主要評価項目】 投与終了時(投与14週間又は投与中止時)における投与前値からの血清尿酸値低下率
[(投与前値-投与終了時の値)/投与前値×100]

【副次評価項目】 各時点(投与2、6、10、14週間)における投与前値からの血清尿酸値低下率、各時点(投与前、投与2、6、10、14週間)及び投与終了時における血清尿酸値、各時点(投与2、6、10、14週間)及び投与終了時における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率[血清尿酸値が6.0mg/dL以下の例数/有効性評価対象例数×100]など

●安全性に関する評価項目

有害事象、副作用、痛風関節炎 など

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

【解析計画】 主要評価項目について、平均値の差の両側95%信頼区間の下限値が非劣性マージン(-10%)を上回った場合を非劣性とした。なお、非劣性マージンを考慮した2標本t検定を用いて非劣性検定を行った。

副次評価項目について、投与群ごとに血清尿酸値低下率(各時点)、血清尿酸値(各時点及び投与終了時)、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率(各時点及び投与終了時)の要約統計量を算出した。

■患者背景 (FAS解析対象)

背景因子	ドチヌラド群 (n=99)	フェブキソスタット群 (n=100)
性別[例数(%)]		
男性	99(100.0)	100(100.0)
女性	0(0.0)	0(0.0)
年齢(歳)		
平均値±標準偏差	55.1±10.8	57.1±10.6
eGFR(mL/min/1.73m ²)		
平均値±標準偏差	70.5±16.2	69.7±15.3
血清尿酸値(mg/dL)		
平均値±標準偏差	8.61±1.05	8.67±1.06
病型[例数(%)]		
尿酸排泄低下型	87(87.9)	89(89.0)
混合型又は正常型	12(12.1)	11(11.0)
合併症[例数(%)]		
あり	95(96.0)	94(94.0)
痛風関節炎の既往[例数(%)]		
あり	74(74.7)	72(72.0)
尿路結石の既往[例数(%)]		
あり	21(21.2)	19(19.0)
痛風結節[例数(%)]		
あり	3(3.0)	1(1.0)
高尿酸血症の治療歴[例数(%)]		
あり	84(84.8)	84(84.0)

開発の経緯

特徴

(D ↓) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

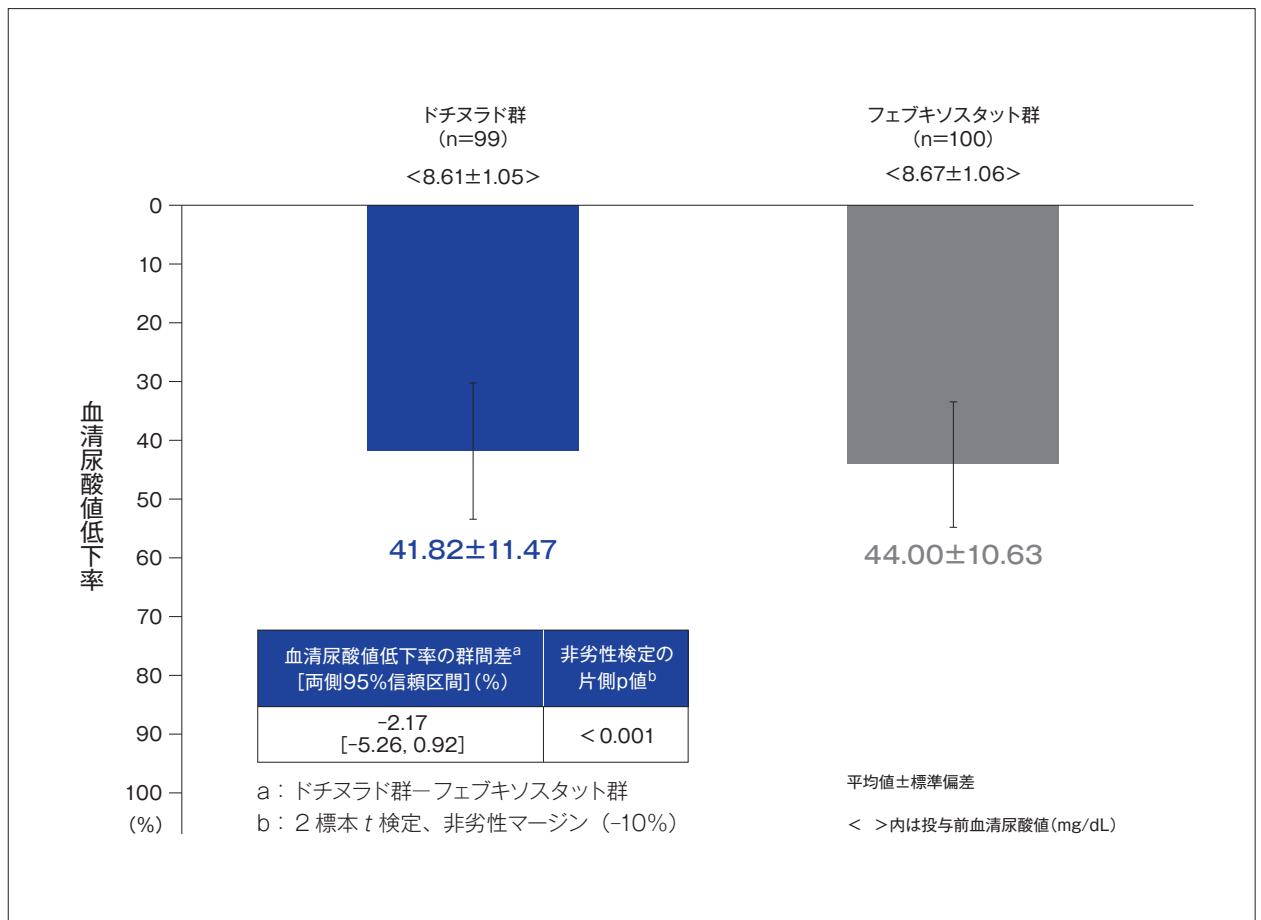
結果

●投与終了時の血清尿酸値低下率(主要評価項目；FAS解析対象、LOCF)

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、ドチヌラド群で41.82±11.47%、フェブキソスタット群で44.00±10.63%であった。

血清尿酸値低下率の投与群間の平均値の差は-2.17% [両側95%信頼区間：-5.26%，0.92%]であり、両側95%信頼区間の下限値が非劣性マージン(-10%)を上回ったため、フェブキソスタット群に対するドチヌラド群の非劣性が検証された。

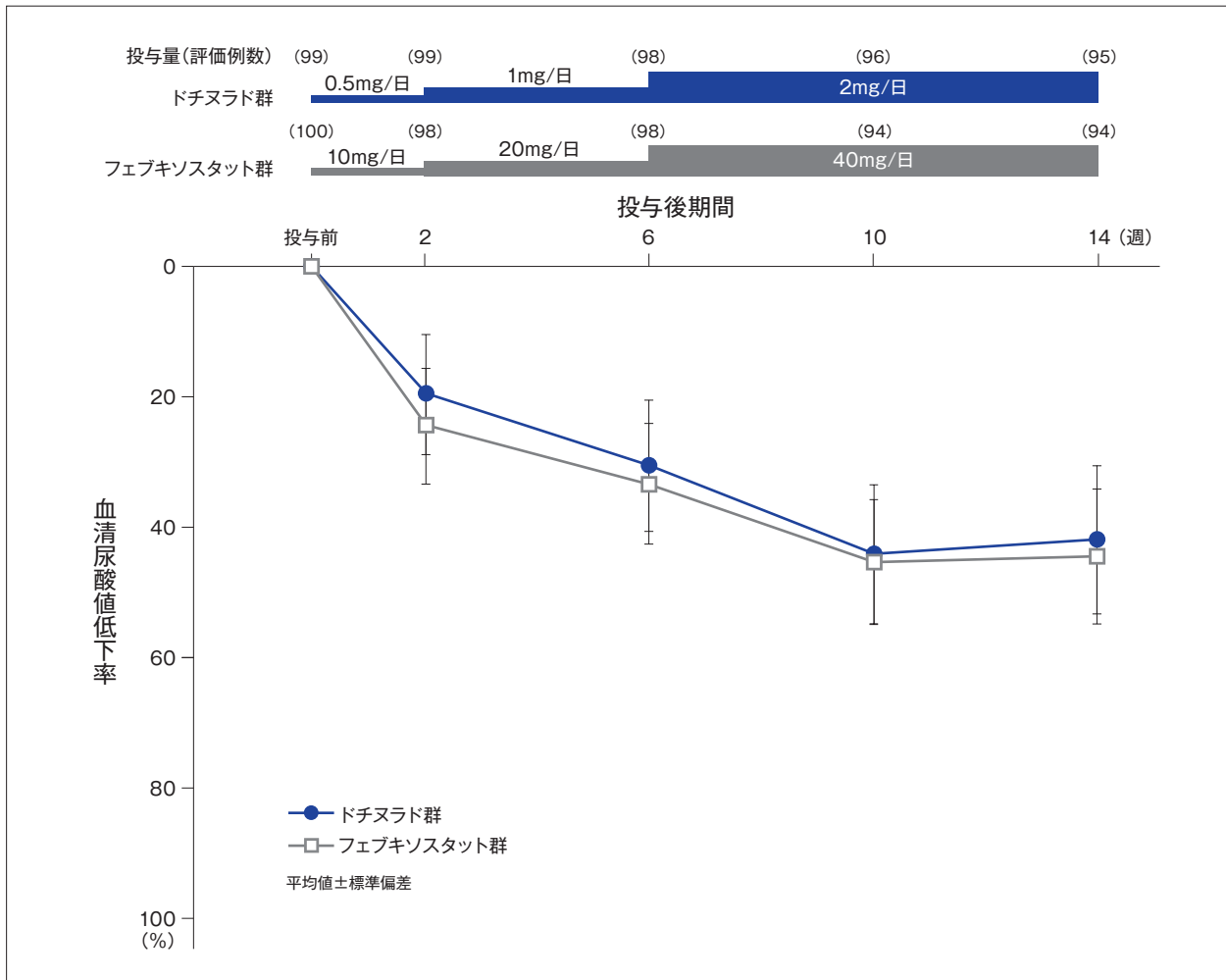
血清尿酸値低下率(投与終了時)



●各時点の血清尿酸値低下率(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与2、6、10、14週後)における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与14週後では、ドチヌラド群で41.93±11.49%、フェブキソスタット群で44.52±10.39%であった。

血清尿酸値低下率の推移

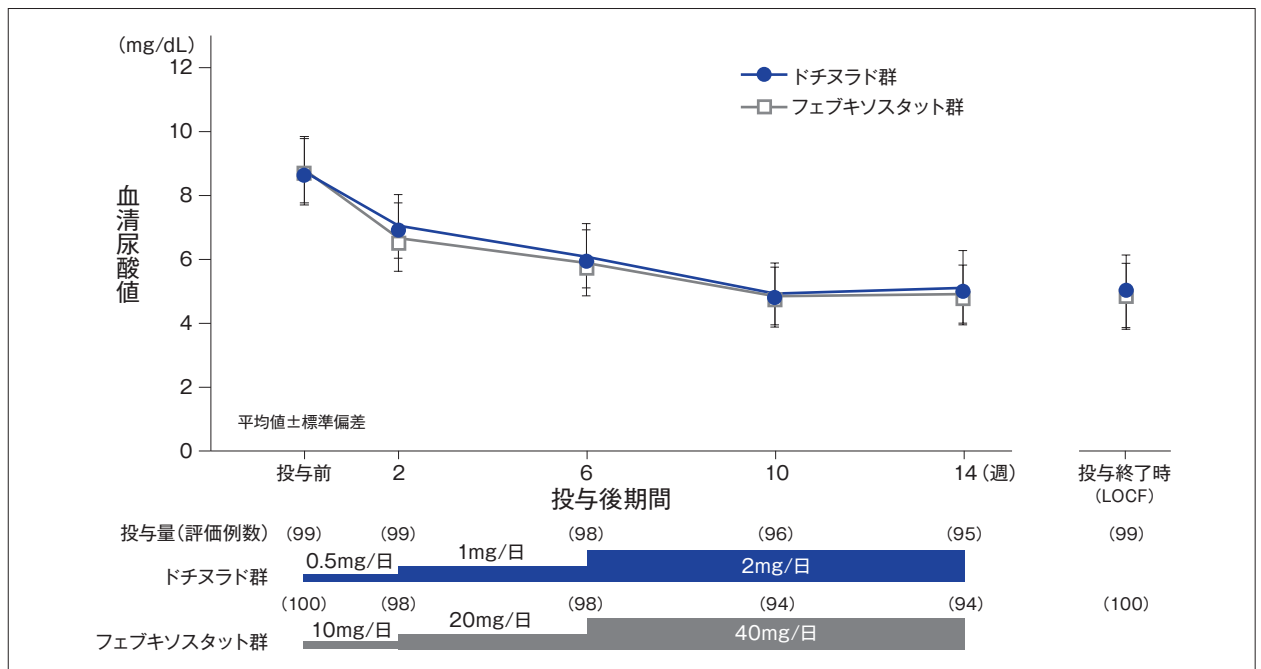


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験
及び毒性試験
- 有効成分に関する
理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意
包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●各時点及び投与終了時の血清尿酸値(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与前、投与2、6、10、14週後)及び投与終了時における血清尿酸値(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与終了時では、ドチヌラド群で5.01±1.15mg/dL、フェブキソスタット群で4.84±1.03mg/dLであった。

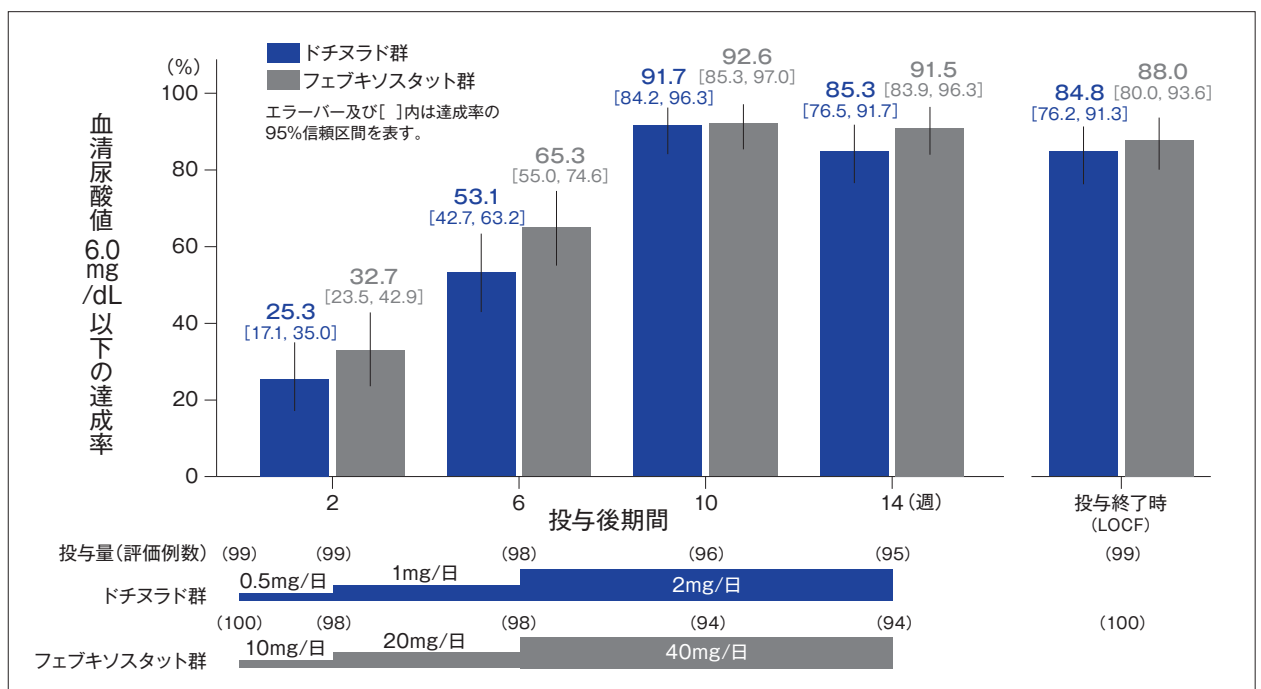
血清尿酸値の推移



●各時点及び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；FAS解析対象)

各時点(投与2、6、10、14週後)及び投与終了時における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、下図のとおりに推移し、投与終了時では、ドチヌラド群で84.8%、フェブキソスタット群で88.0%であった。

血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率の推移



安全性

●痛風関節炎を除く副作用発現状況(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎を除く副作用(臨床検査値異常を含む)は、ドチヌラド群で16/99例(16.2%)、フェブキソスタット群で17/101例(16.8%)に認められた。ドチヌラド群でみられた副作用は、関節炎、四肢不快感等でいずれも1/99例(1.0%)に認められた。フェブキソスタット群で2例以上にみられた副作用は尿中 β_2 ミクログロブリン増加が4/101例(4.0%)、貧血、下痢、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、肝機能検査異常がそれぞれ2/101例(2.0%)に認められた。本試験において、両群ともに死亡例は認められなかった。本試験において、重篤な副作用はドチヌラド群では認められず、フェブキソスタット群で肝障害が1例に認められた。本試験において投与中止に至った痛風関節炎を除く副作用は、ドチヌラド群では認められず、フェブキソスタット群で肝障害及び顔面浮腫がそれぞれ1例に認められた。

●痛風関節炎(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド群で1/99例(1.0%)、フェブキソスタット群で5/101例(5.0%)に認められた。本試験において投与中止に至った痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド群では認められず、フェブキソスタット群で2例に認められた。
投与群ごとの痛風関節炎の時期別発現率は下表のとおりであった。

痛風関節炎の時期別発現率

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] [※]			
	全期間	投与0~2週後	投与3~6週後	投与7~14週後
ドチヌラド群 (n=99)	1.0 (1/99)	0.0 (0/99)	1.0 (1/99)	1.0 (1/97)
フェブキソスタット群 (n=101)	5.0 (5/101)	0.0 (0/101)	3.0 (3/99)	2.1 (2/96)

※：各期間で症例の重複あり

注) 本薬の薬理効果により血清尿酸値の急激な変動に伴い痛風関節炎が誘発される可能性があることから、痛風関節炎に関しては他の有害事象と別集計とした。

開発の経緯

特徴

(D ↓) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

3. 第Ⅲ相試験(ベンズブロマロン対照非劣性試験)^{7,8)}

7)社内資料：第Ⅲ相ベンズブロマロン対照試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.15、CSR FYU-981-011(資料5.3.5.1-3)](承認時評価資料)
8)Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S62-70

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。
著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■試験概要

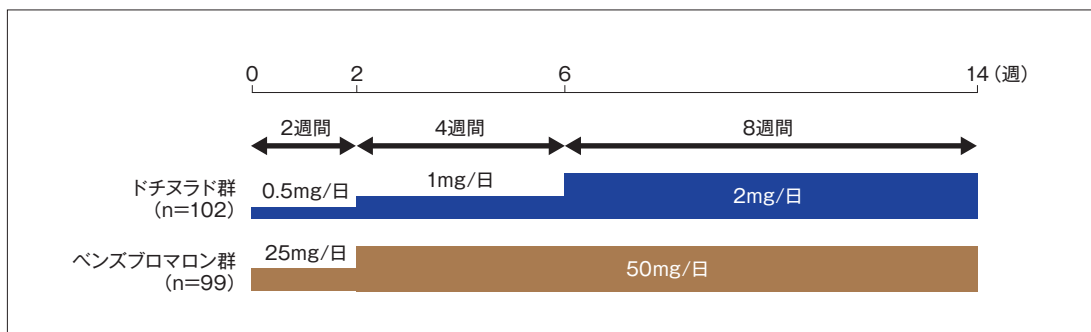
【目的】 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドのベンズブロマロンに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う。

【試験デザイン】 多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、用量漸増並行群間比較試験

【対象】 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者^{*1} (割付症例数：201、投与症例数：201)
[血清尿酸値：痛風患者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]

^{*1}「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ^{*2} 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム

【方法】 対象患者をドチヌラド群又はベンズブロマロン群の2群にランダムに割り付け、治験薬を1日1回朝食後に経口投与した。ドチヌラド群は0.5mg/日を投与開始から2週間まで2週間投与した後、1mg/日に増量して3週目から6週間まで4週間投与し、さらに2mg/日に増量して7週目から14週間まで8週間投与した。ベンズブロマロン群は25mg/日を投与開始から2週間まで2週間投与した後、50mg/日に増量して3週目から14週間まで12週間投与した。



【評価項目】

●有効性に関する評価項目

【主要評価項目】 投与終了時(投与14週間又は投与中止時)における投与前値からの血清尿酸値低下率
[(投与前値 - 投与終了時の値) / 投与前値 × 100]

【副次評価項目】 各時点(投与2、6、10、14週間)における投与前値からの血清尿酸値低下率、各時点(投与前、投与2、6、10、14週間)及び投与終了時における血清尿酸値、各時点(投与2、6、10、14週間)及び投与終了時における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率[血清尿酸値が6.0mg/dL以下の例数 / 有効性評価対象例数 × 100] など

●安全性に関する評価項目

有害事象、副作用、痛風関節炎 など

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

【解析計画】 主要評価項目について、両側95%信頼区間の下限値が非劣性マージン(-10%)を上回った場合を非劣性とした。なお、非劣性マージンを考慮した2標本t検定を用いて非劣性検定を行った。

副次評価項目について、投与群ごとに血清尿酸値低下率(各時点)、血清尿酸値(各時点及び投与終了時)、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率(各時点及び投与終了時)の要約統計量を算出した。

患者背景 (FAS 解析対象)

背景因子	ドチヌラド群 (n=102)	ベンズプロマロン群 (n=98)
性別[例数(%)]		
男性	100(98.0)	98(100.0)
女性	2(2.0)	0(0.0)
年齢(歳)		
平均値±標準偏差	55.0±10.3	54.7±10.4
eGFR(mL/min/1.73m ²)		
平均値±標準偏差	65.3±11.5	66.2±12.1
血清尿酸値(mg/dL)		
平均値±標準偏差	8.90±1.16	8.92±1.28
病型[例数(%)]		
尿酸排泄低下型	91(89.2)	90(91.8)
混合型又は正常型	11(10.8)	8(8.2)
合併症[例数(%)]		
あり	91(89.2)	91(92.9)
痛風関節炎の既往[例数(%)]		
あり	83(81.4)	77(78.6)
尿路結石の既往[例数(%)]		
あり	10(9.8)	15(15.3)
痛風結節[例数(%)]		
あり	1(1.0)	0(0.0)
高尿酸血症の治療歴[例数(%)]		
あり	74(72.5)	75(76.5)

本邦で承認されたベンズプロマロンの効能・効果

下記の場合における高尿酸血症の改善
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

開発の経緯

特徴

(D) ↓
製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

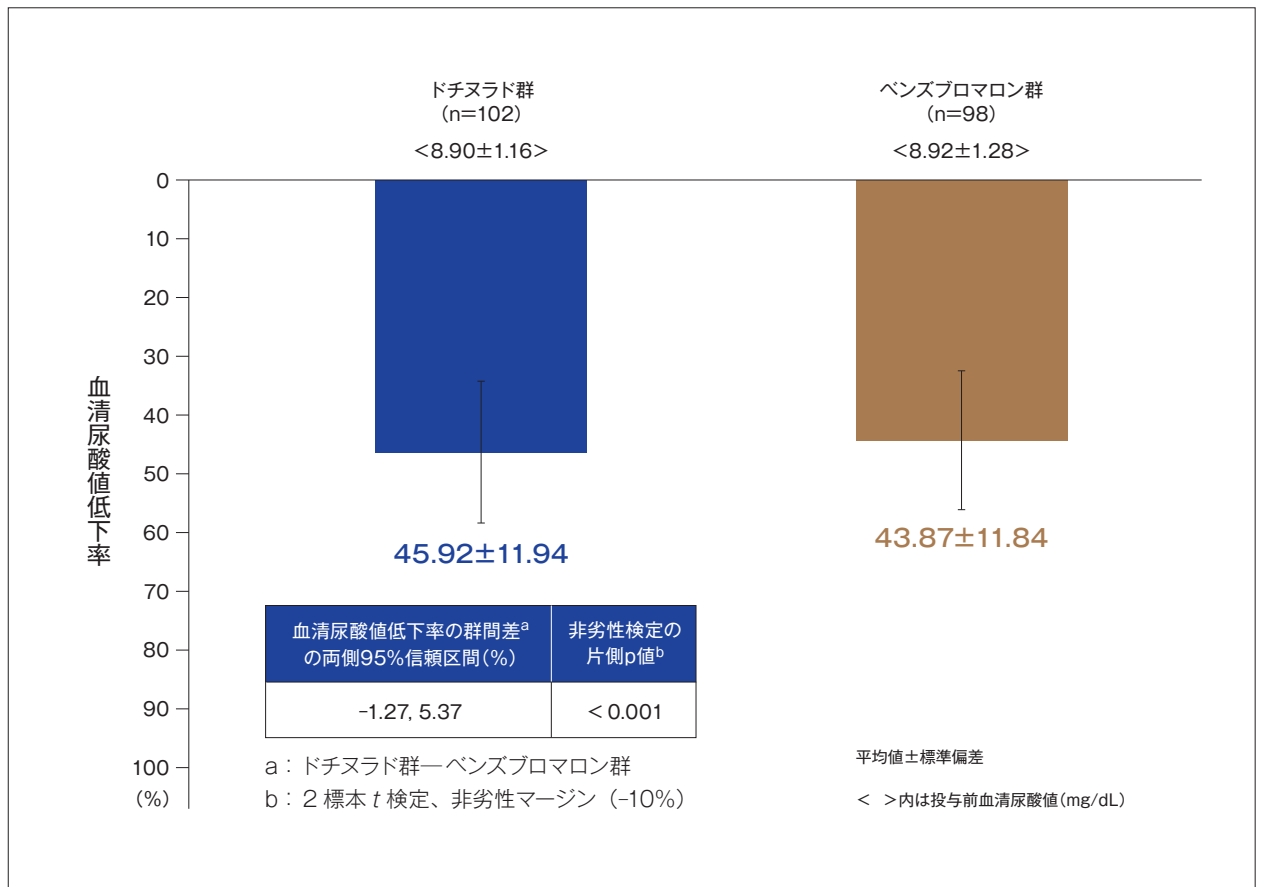
■結果

●投与終了時の血清尿酸値低下率(主要評価項目；FAS解析対象、LOCF)

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、ドチヌラド群で45.92±11.94%、ベンズプロマロン群で43.87±11.84%であった。

血清尿酸値低下率の投与群間の平均値の差の両側95%信頼区間は下限値-1.27%、上限値5.37%であり、両側95%信頼区間の下限値が非劣性マージン(-10%)を上回ったため、ベンズプロマロン群に対するドチヌラド群の非劣性が検証された。

血清尿酸値低下率(投与終了時)

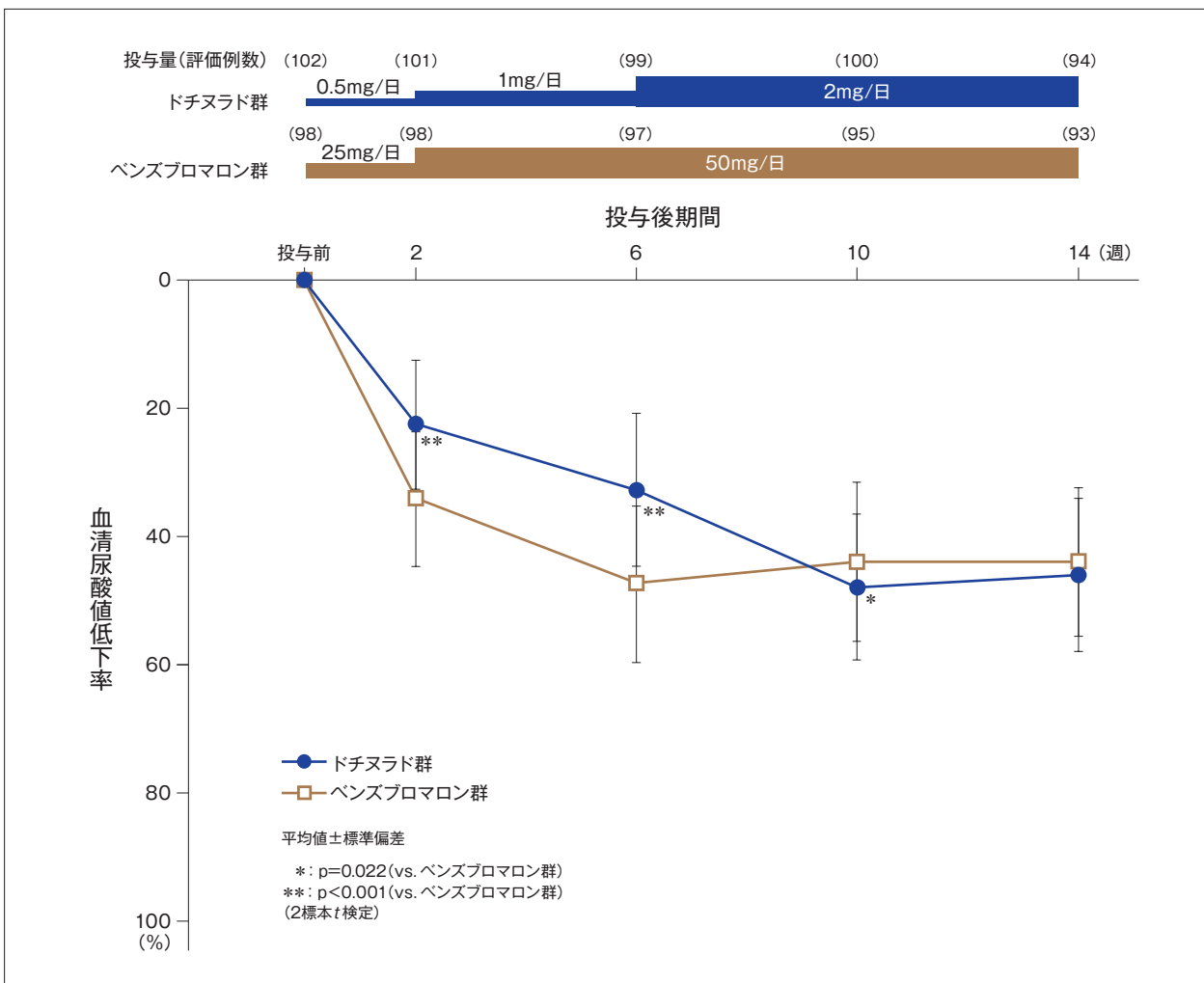


●各時点の血清尿酸値低下率(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与2、6、10、14週後)における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与14週後では、ドチヌラド群で46.21±11.90%、ベンズプロマロン群で44.16±11.66%であった。

投与群間の比較において、投与2、6、10週後では有意差が認められたが[p<0.001(投与2、6週後)、p=0.022(投与10週後)、2標本t検定]、投与14週後では有意差が認められなかった(p=0.236、2標本t検定)。

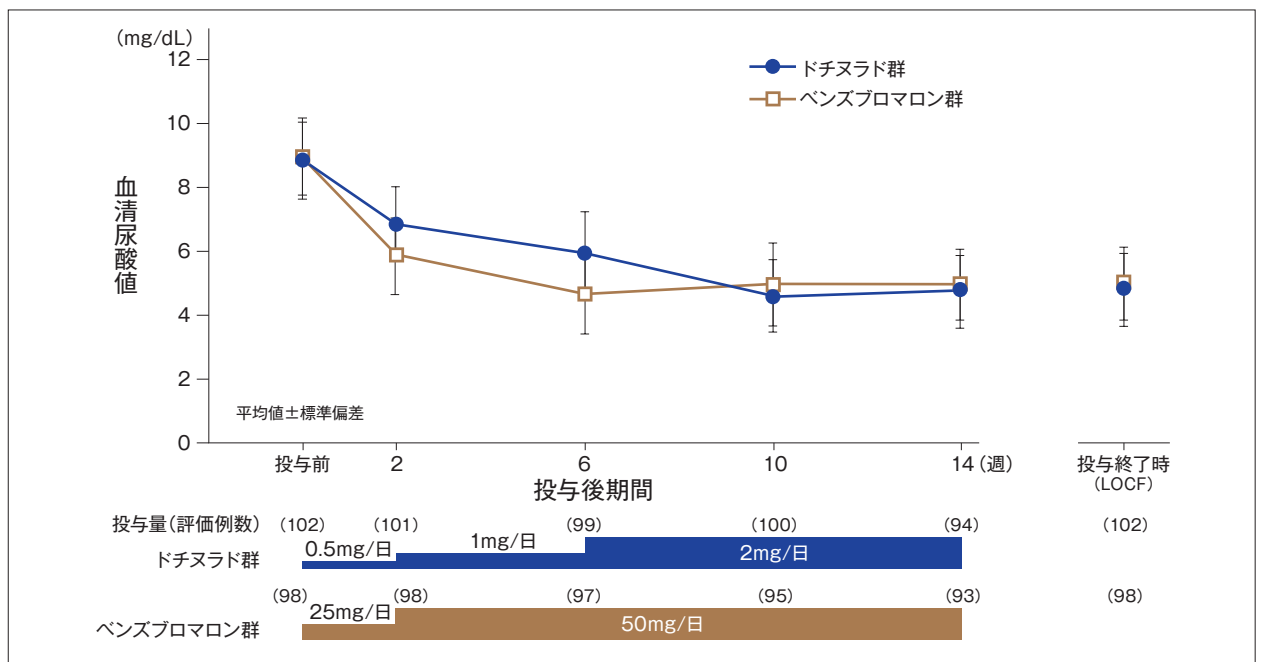
血清尿酸値低下率の推移



●各時点及び投与終了時の血清尿酸値(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与前、投与2、6、10、14週後)及び投与終了時における血清尿酸値(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与終了時では、ドチヌラド群で4.80±1.15mg/dL、ベンズプロマロン群で4.98±1.14mg/dLであった。

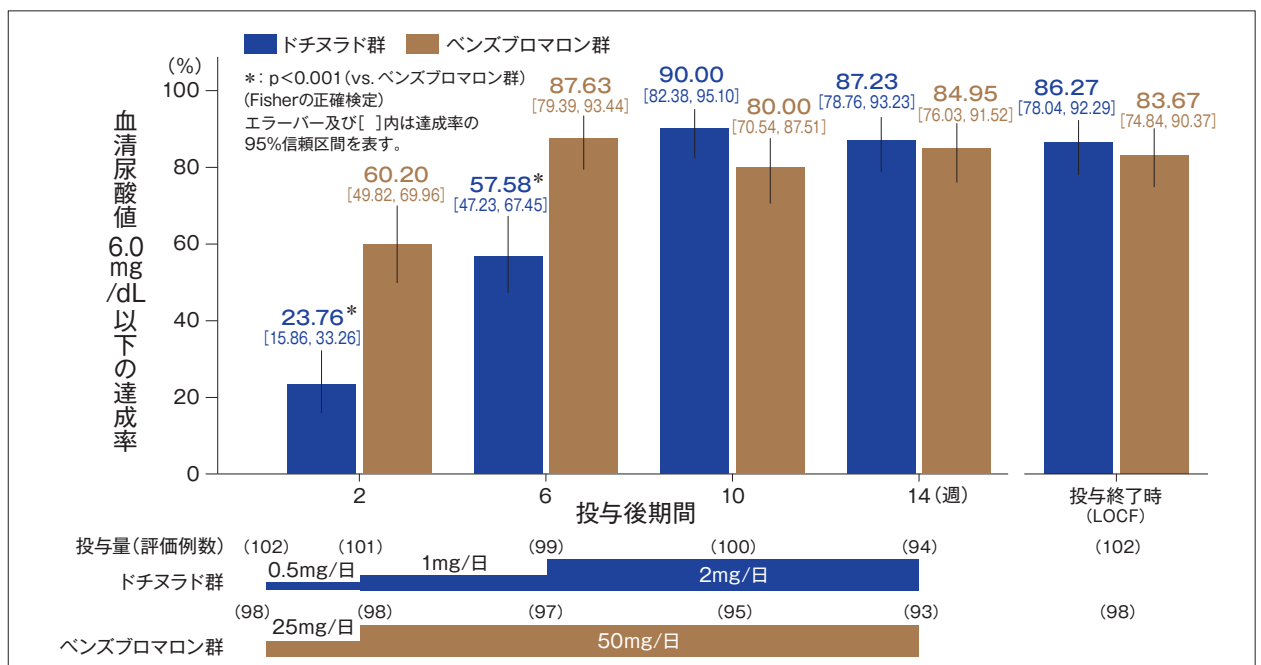
血清尿酸値の推移



●各時点及び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；FAS解析対象)

各時点(投与2、6、10、14週後)及び投与終了時における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、下図のとおりに推移し、投与終了時では、ドチヌラド群で86.27%、ベンズプロマロン群で83.67%であった。投与群間の比較において、投与2、6週後では有意差が認められたが(p<0.001、Fisherの正確検定)、投与10、14週後及び投与終了時では有意差が認められなかった[p=0.069(投与10週後)、p=0.678(投与14週後)、p=0.693(投与終了時)、Fisherの正確検定]。

血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率の推移



安全性

●痛風関節炎を除く副作用発現状況(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎を除く副作用(臨床検査値異常を含む)は、ドチヌラド群で7/102例(6.9%)、ベンズプロマロン群で11/99例(11.1%)に認められた。2例以上に発現した副作用は、ドチヌラド群で関節炎が3/102例(2.9%)、ベンズプロマロン群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ2/99例(2.0%)に認められた。本試験において、両群ともに死亡例を含む重篤な副作用は認められなかった。本試験において投与中止に至った痛風関節炎以外の副作用は、ドチヌラド群で滑液包炎が1例に認められ、ベンズプロマロン群では認められなかった。

●痛風関節炎(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド群で8/102例(7.8%)、ベンズプロマロン群で5/99例(5.1%)に認められた。本試験において投与中止に至った痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド群で1例に認められ、ベンズプロマロン群では認められなかった。

投与群ごとの痛風関節炎の時期別発現率は下表のとおりであった。

痛風関節炎の時期別発現率

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] ^{**}			
	全期間	投与0~2週後	投与3~6週後	投与7~14週後
ドチヌラド群 (n=102)	7.8 (8/102)	1.0 (1/102)	2.9 (3/102)	4.0 (4/100)
ベンズプロマロン群 (n=99)	5.1 (5/99)	0.0 (0/99)	2.0 (2/99)	3.1 (3/98)

※：各期間で症例の重複あり

注) 本薬の薬理効果により血清尿酸値の急激な変動に伴い痛風関節炎が誘発される可能性があることから、痛風関節炎に関しては他の有害事象と別集計とした。

開発の経緯

特徴

(D) ↓
製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

4. 第Ⅲ相試験(長期投与試験)⁹⁻¹¹⁾

9) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.17、CSR FYU-981-010(資料5.3.5.2-1)](承認時評価資料)

10) 社内資料：長期投与試験における臨床最大用量の検討(2020年1月23日承認、CTD 2.7.3.4.2.2)(承認時評価資料)

11) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S80-91

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。

著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

■ 試験概要

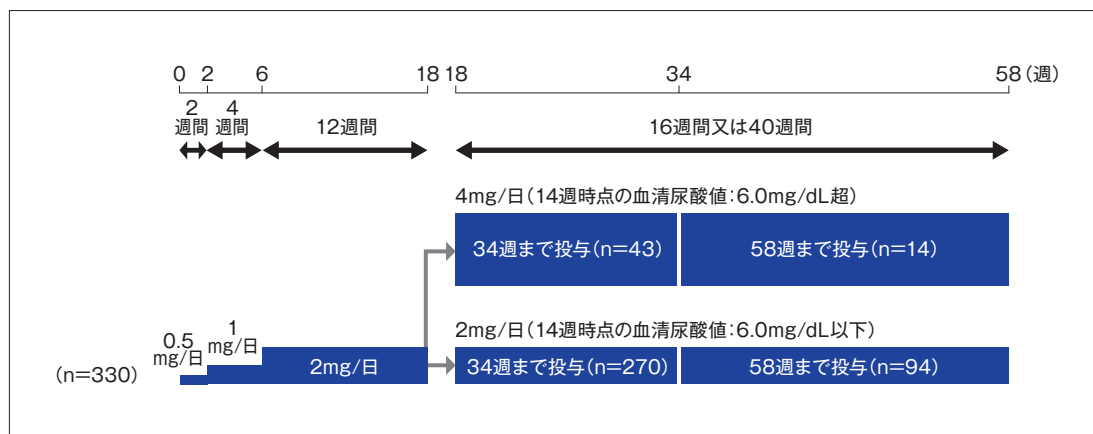
【目的】 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの長期投与における有効性及び安全性の検討を行う。

【試験デザイン】 多施設共同、非盲検、用量漸増試験

【対象】 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者^{*1} (割付症例数：330、投与症例数：330)
[血清尿酸値：痛風患者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]

^{*}1 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ^{*}2 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム

【方法】 対象患者にドチヌラドを1日1回朝食後に経口投与した。ドチヌラドは0.5mg/日を投与開始から2週間まで2週間投与した後、1mg/日に増量して3週目から6週間まで4週間投与し、さらに2mg/日に増量して7週目から18週間まで12週間投与した。投与14週後の血清尿酸値が6.0mg/dL以下の場合、ドチヌラド投与量を2mg/日に維持して19週目から34週間又は58週間まで16週間又は40週間投与した(ドチヌラド2mg投与例)。投与14週後の血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は、ドチヌラド投与量を4mg/日に増量して19週目から34週間又は58週間まで16週間又は40週間投与した(ドチヌラド4mg投与例)。



【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

【評価項目】

●有効性に関する評価項目

[主要評価項目] 各時点(投与2週後以降、58週後まで4週ごと)及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 [(投与前値-投与後値)/投与前値×100]

[副次評価項目] 各時点(投与2週後以降、58週後まで4週ごと)及び投与終了時における血清尿酸値並びに血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率[血清尿酸値が6.0mg/dL以下の例数/有効性評価対象例数×100]

<ドチヌラド4mg投与例での検討>

各時点(投与22週後以降、58週後まで4週ごと)及び投与終了時における投与18週後からの血清尿酸値低下率、投与18週後と投与終了時における血清尿酸値、血清尿酸値低下率、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率 など

●安全性に関する評価項目

有害事象、副作用、痛風関節炎 など

【解析計画】 主要評価項目について、ドチヌラド全体、2mg投与例、4mg投与例ごとの血清尿酸値低下率(各時点及び投与終了時)の要約統計量を算出し、投与前値との比較を行った。

副次評価項目について、各時点及び投与終了時における血清尿酸値、投与18週からの血清尿酸値低下率、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率の要約統計量を算出した。

■患者背景(FAS解析対象)

背景因子	ドチヌラド		
	全体(n=326)	2mg投与例(n=276)	4mg投与例(n=43)
性別[例数(%)]			
男性	324(99.4)	274(99.3)	43(100.0)
女性	2(0.6)	2(0.7)	0(0.0)
年齢(歳)			
平均値±標準偏差	53.9±10.5	54.2±10.4	51.3±10.5
eGFR(mL/min/1.73m ²)			
平均値±標準偏差	69.6±13.2	69.7±12.7	70.0±15.7
血清尿酸値(mg/dL)			
平均値±標準偏差	8.79±1.13	8.63±1.03	9.76±1.25
病型[例数(%)]			
尿酸排泄低下型	279(85.6)	237(85.9)	36(83.7)
混合型又は正常型	47(14.4)	39(14.1)	7(16.3)
合併症[例数(%)]			
あり	284(87.1)	238(86.2)	40(93.0)
痛風関節炎の既往[例数(%)]			
あり	271(83.1)	227(82.2)	37(86.0)
尿路結石の既往[例数(%)]			
あり	35(10.7)	28(10.1)	2(4.7)
痛風結節[例数(%)]			
あり	6(1.8)	4(1.4)	1(2.3)
高尿酸血症の治療歴[例数(%)]			
あり	146(44.8)	120(43.5)	22(51.2)

開発の経緯

特徴

(D ↓) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

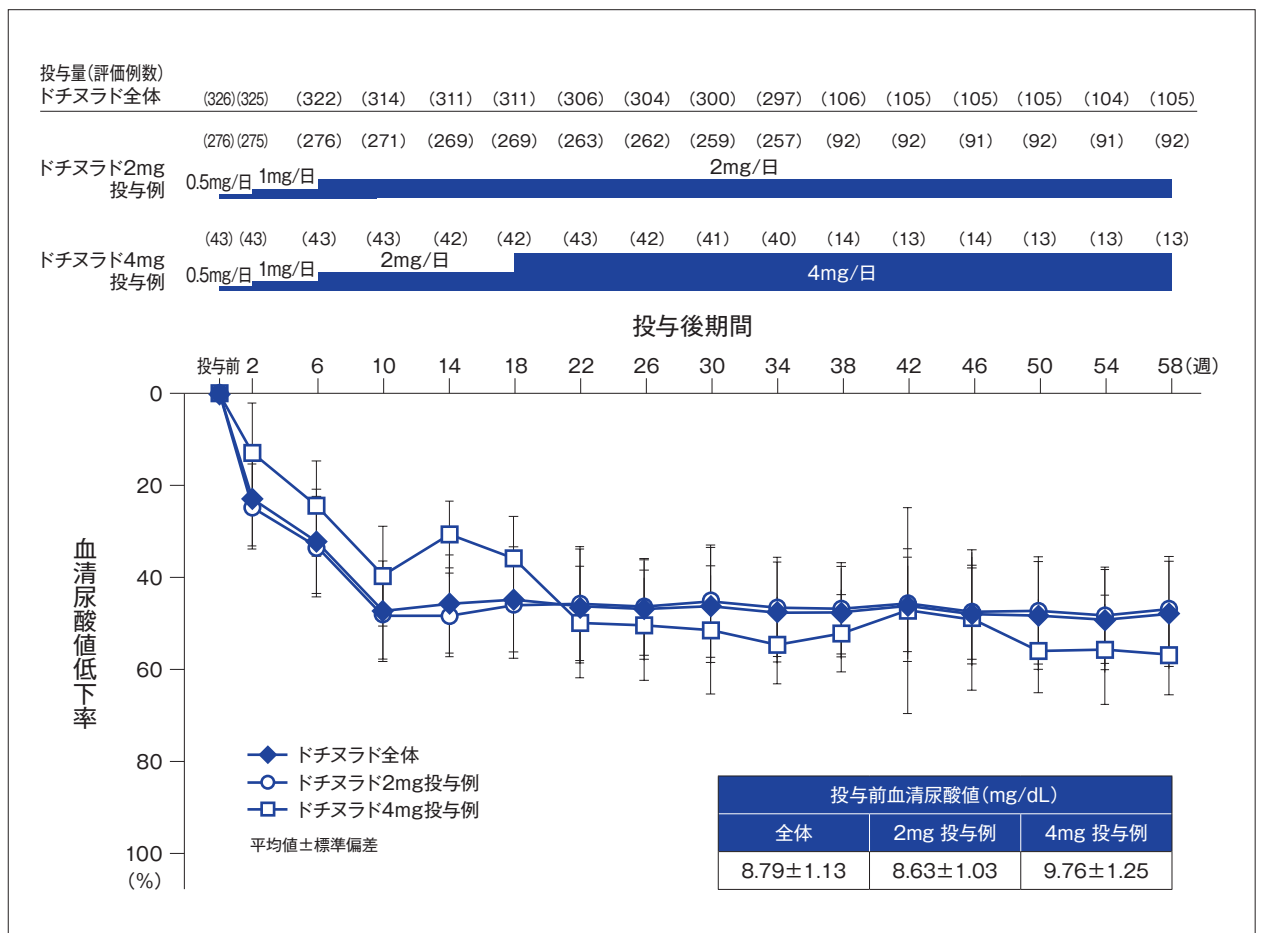
製造販売業者等

結果

●各時点の血清尿酸値低下率(主要評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与2週後以降、58週後まで4週ごと)における投与前値からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与34週後では、ドチヌラド全体で47.83±10.85%、2mg投与例で46.73±10.77%、4mg投与例で54.92±8.58%、投与58週後では、ドチヌラド全体で48.43±11.38%、2mg投与例で47.17±11.18%、4mg投与例で57.35±8.73%であった。投与10週後から投与58週後まで、ドチヌラド全体の血清尿酸値低下率の平均値は44.99%～49.71%の間で推移した。いずれの投与量も、全ての時点で、投与前値との比較において有意差が認められた($p < 0.001$ 、1標本t検定)。

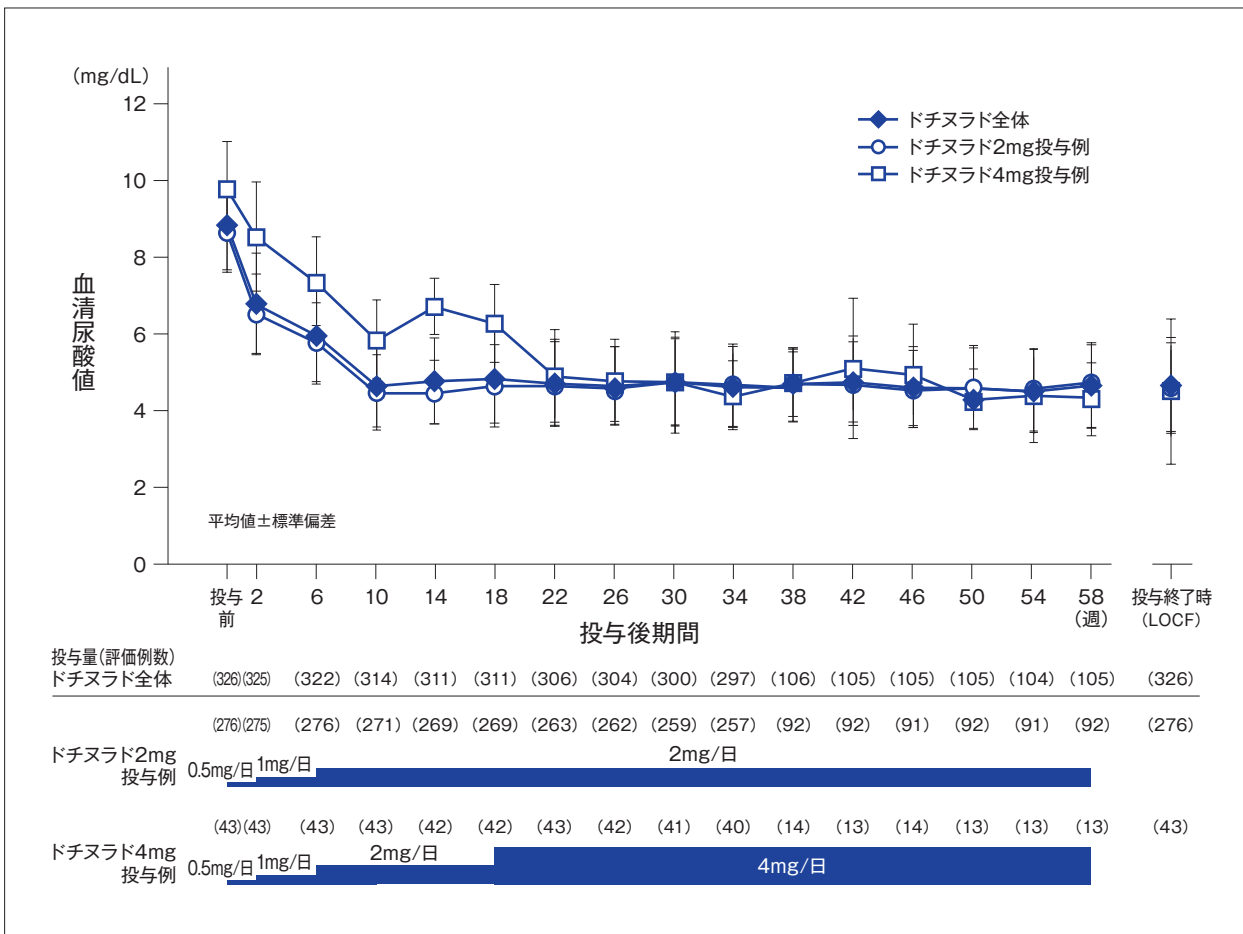
血清尿酸値低下率の推移



●各時点及び投与終了時の血清尿酸値(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与2週後以降、58週後まで4週ごと)及び投与終了時における血清尿酸値(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに推移し、投与34週後では、ドチヌラド全体で4.57±1.06mg/dL、2mg投与例で4.61±1.08mg/dL、4mg投与例で4.35±0.90mg/dL、投与58週後では、ドチヌラド全体で4.55±1.09mg/dL、2mg投与例で4.59±1.10mg/dL、4mg投与例で4.22±0.95mg/dLであった。

血清尿酸値の推移

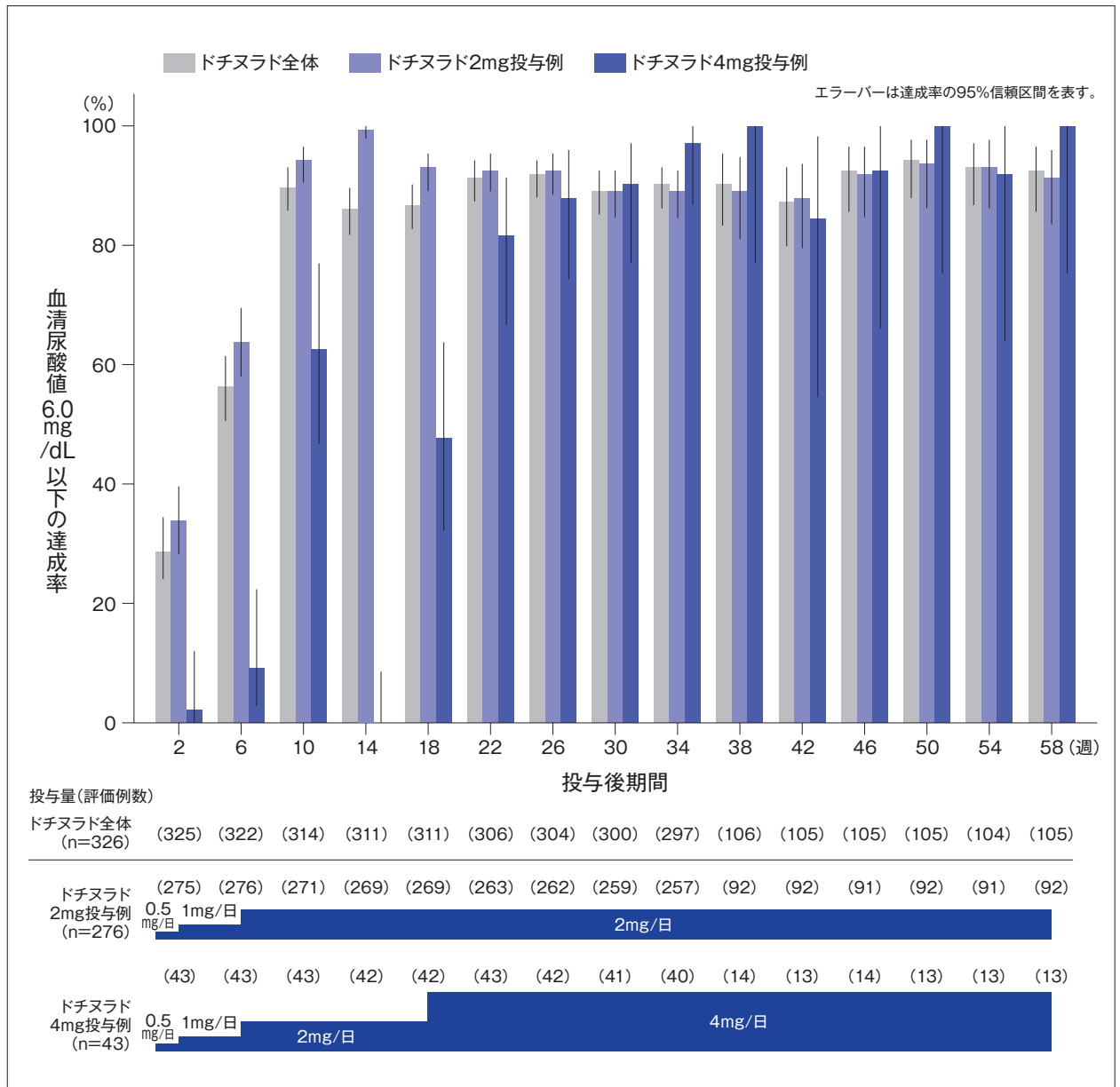


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意 包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●各時点の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率(副次評価項目；FAS解析対象)

各時点(投与2週後以降、58週後まで4週ごと)における血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、下図のとおりに推移し、投与34週後では、ドチヌラド全体で90.24%、2mg投与例で89.11%、4mg投与例で97.50%、投与58週後では、ドチヌラド全体で92.38%、2mg投与例で91.30%、4mg投与例で100.00%であった。

血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率の推移

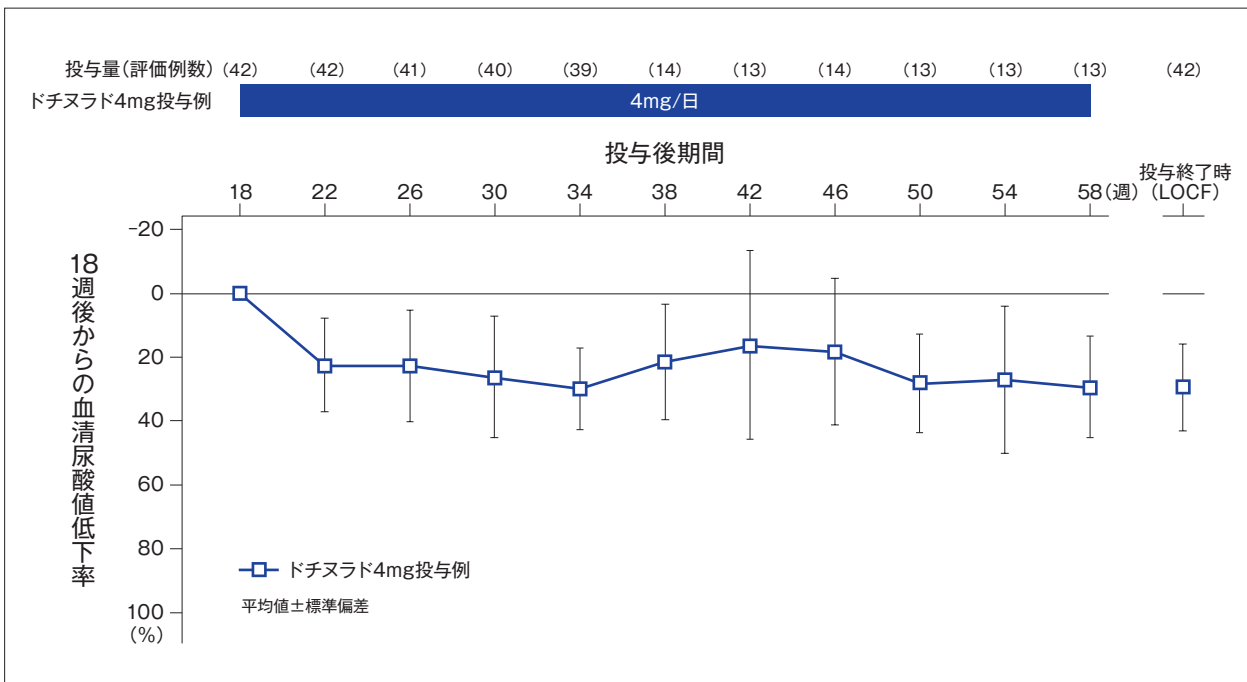


●ドチヌラド4mg投与例における、投与18週後から各時点及び投与終了時の血清尿酸値低下率(副次評価項目；FAS解析対象)

ドチヌラド4mg投与例では、各時点(投与22週後以降、58週後まで4週ごと)及び投与終了時における投与18週後からの血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりに移り、投与58週後では29.02±15.96%であった。

投与18週後との比較において、投与42週後では有意差が認められなかったが(p=0.075、1標本t検定)、その他の時点では有意差が認められた[p=0.011(投与46週後)、p=0.001(投与54週後)、p<0.001(それ以外の時点及び投与終了時)、1標本t検定]。

ドチヌラド4mg投与例における血清尿酸値低下率の推移(投与18週後以降)

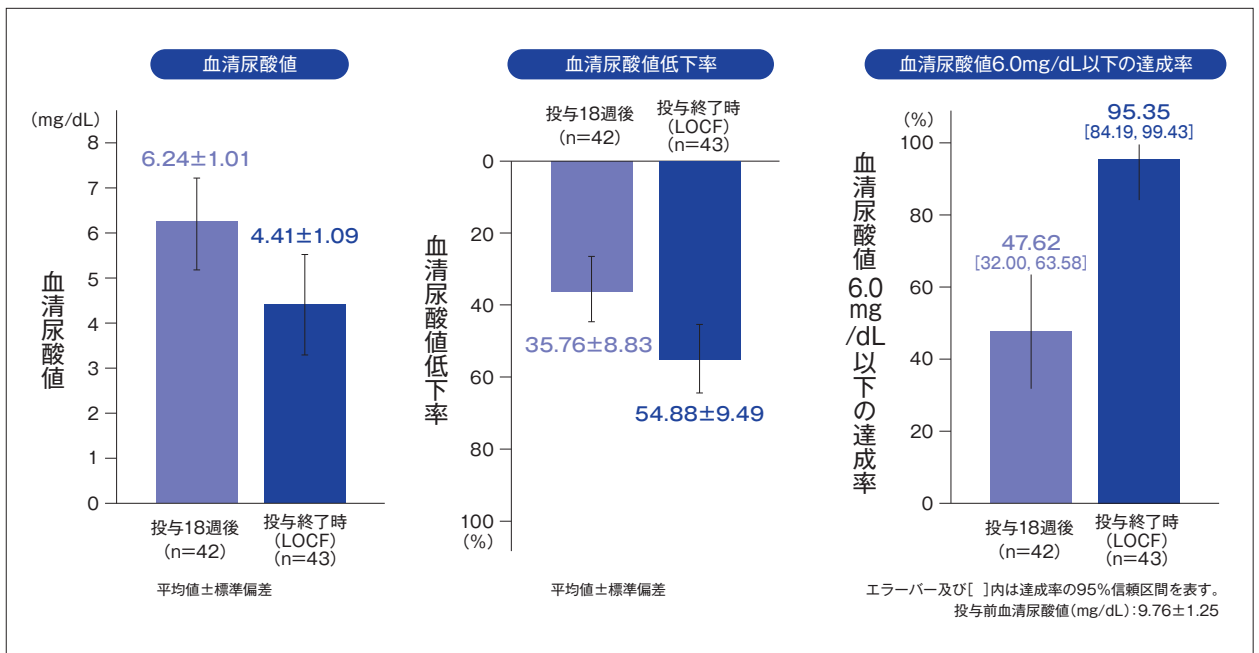


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱上の注意/包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

● ドチヌラド4mg投与例における、投与18週後と投与終了時における血清尿酸値、血清尿酸値低下率、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率(副次評価項目；FAS解析対象)

ドチヌラド4mg投与例において、血清尿酸値(平均値±標準偏差)は投与18週後 6.24 ± 1.01 mg/dLに対して投与終了時 4.41 ± 1.09 mg/dL、血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は投与18週後 35.76 ± 8.83 %に対して投与終了時 54.88 ± 9.49 %、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率[95%信頼区間]は投与18週後47.62% [32.00%, 63.58%]に対して投与終了時95.35% [84.19%, 99.43%]であった。

ドチヌラド4mg投与例における投与18週後と投与終了時の各評価項目



安全性

●痛風関節炎を除く副作用発現状況(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎を除く副作用(臨床検査値異常を含む)は、ドチヌラド2mg投与例で27/277例(9.7%)、4mg投与例で9/43例(20.9%)に認められた。2例以上に発現した副作用は、ドチヌラド2mg投与例で関節炎が7/277例(2.5%)、四肢不快感が3/277例(1.1%)、腎石灰沈着症、腎結石症、血中クレアチニン増加がそれぞれ2/277例(0.7%)、4mg投与例で四肢不快感が4/43例(9.3%)、腎結石症が3/43例(7.0%)、尿中アルブミン/クレアチニン比増加が2/43例(4.7%)に認められた。本試験において、死亡例は認められなかった。本試験において、重篤な副作用はドチヌラド2mg投与時に胃癌第1期が1例に認められた。本試験において投与中止に至った痛風関節炎以外の副作用は、ドチヌラド0.5mg投与時にそう痒症、軟便、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加がそれぞれ1例、1mg投与時にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が1例、2mg投与時に腎結石症が2例及び湿疹が1例、4mg投与時に腎結石症が3例に認められた。

●痛風関節炎(SP解析対象)^{注)}

痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド全体で42/330例(12.7%)に認められた。本試験において投与中止に至った痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド1mg投与時に1例認められた。投与群ごとの痛風関節炎の時期別発現率は下表のとおりであった。

痛風関節炎の時期別発現率

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] ^{※1}					
	全期間	投与0~2週後	投与3~6週後	投与7~18週後	投与19~34週後	投与35~58週後
ドチヌラド 2mg 投与例	12.7 (42/330)	1.2 (4/330)	2.1 (7/328)	6.9 (22/320)	5.6 (15/270)	2.1 (2/94)
ドチヌラド 4mg 投与例 ^{※2}					7.0 (3/43)	0.0 (0/14)

※1：各期間で症例の重複あり
 ※2：投与19週目に4mgへ増量

注) 本薬の薬理効果により血清尿酸値の急激な変動に伴い痛風関節炎が誘発される可能性があることから、痛風関節炎に関しては他の有害事象と別集計とした。

開発の経緯

特徴

(D ↓) 製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

併合解析には一部承認外の成績が含まれますが、承認時に評価された資料であるため掲載します。

5. 第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析による患者背景別血清尿酸値低下作用(部分集団解析)^{12,13)}

12) 社内資料：第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析による患者背景別血清尿酸値低下作用(部分集団解析)
(2020年1月23日承認、CTD 2.7.3.3.3)(承認時評価資料)

13) 社内資料：臨床試験(二重盲検試験の併合)の有害事象の解析(2020年1月23日承認、CTD 2.7.4.2.1)(承認時評価資料)

■ 試験概要

【目的】 承認時まで実施した、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした4つの二重盲検試験^{注)}(プラセボ対照2試験、ベンズプロマロン対照1試験、フェブキソスタット対照1試験)を併合解析し、ドチヌラドの患者背景別の血清尿酸値低下作用の検討を行う。

【試験デザイン】 4つのランダム化、二重盲検、並行群間、用量漸増、群間比較試験^{注)}の併合解析

【対象】 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者

【投与方法】 ドチヌラドを1日1回朝食後に経口投与した。

0.5mg群はドチヌラド0.25mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、0.5mg/日に増量して3週目から12週後まで10週間投与した。

1mg群はドチヌラド0.25mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、0.5mg/日に増量して3週目から4週後まで2週間投与し、さらに1mg/日に増量して5週目から8週後又は12週後まで4週間又は8週間投与した。

2mg群はドチヌラド0.25mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、0.5mg/日に増量して3週目から4週後まで2週間投与し、さらに2mg/日に増量して5週目から8週後又は12週後まで4週間又は8週間投与するか、もしくは0.5mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、1mg/日に増量して3週目から6週後まで4週間投与し、さらに2mg/日に増量して7週目から14週後まで8週間投与した。

4mg群はドチヌラド0.25mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、0.5mg/日に増量して3週目から4週後まで2週間投与し、さらに4mg/日に増量して5週目から8週後又は12週後まで4週間又は8週間投与した。

プラセボ群はプラセボを投与開始から8週後又は12週後まで投与した。

注) 併合解析に含まれた4試験のうち、前期第Ⅱ相試験(用量設定試験)は本資料中では紹介していません。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

【評価項目】

●有効性に関する評価項目

下記患者背景区分別の血清尿酸値低下率[(投与前値-投与終了時の値) / 投与前値×100]

【患者背景区分】

- 年齢区分：非高齢(65歳未満)、高齢(65歳以上)
- BMI区分：25.0kg/m²未満、25.0kg/m²以上
- 臨床診断名：痛風又は痛風結節、高尿酸血症
- 病型分類：尿酸排泄低下型、混合型又は正常型
- 投与前eGFR (mL/min/1.73m²)区分：60未満(中等度腎機能低下)、60以上90未満(軽度腎機能低下)、90以上(腎機能正常)
- 尿路結石の既往の有無：あり、なし
- 肝疾患合併症の有無：あり、なし
- 投与前肝機能検査値異常(AST、ALT)の有無：あり、なし など

●安全性に関する評価項目

有害事象、副作用 など

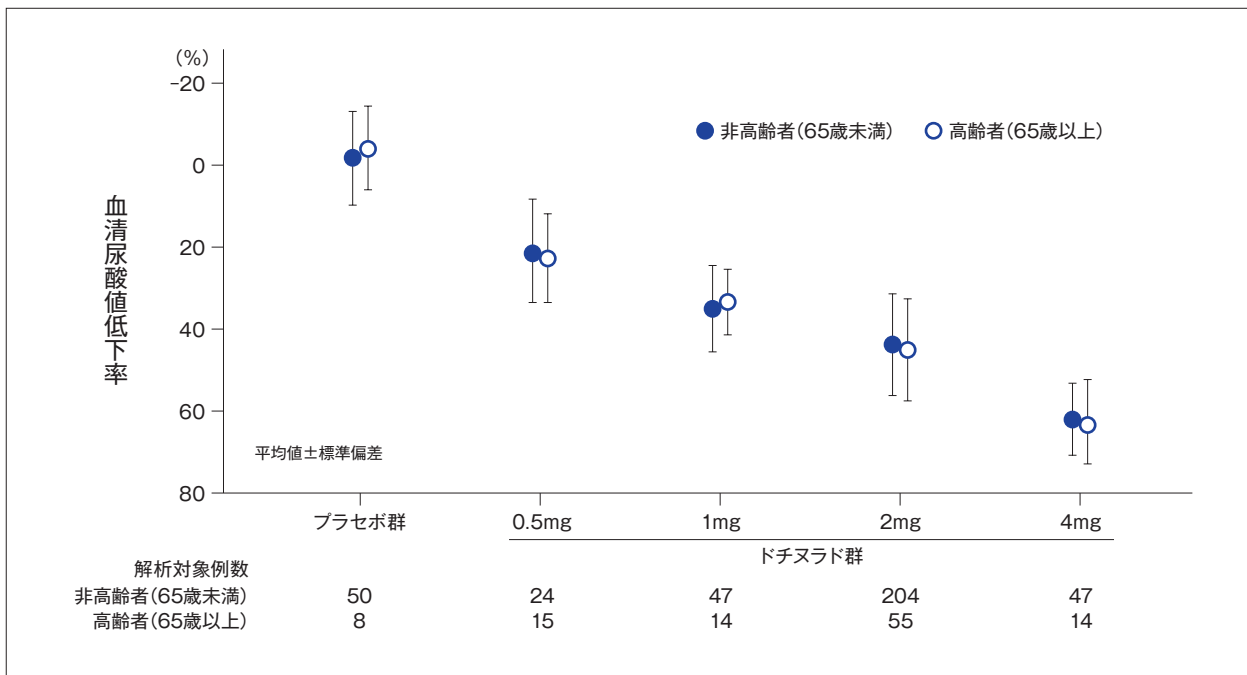
【解析計画】 投与群ごとの血清尿酸値低下率について、患者背景区分別に部分集団解析を行った。

■結果

●【年齢区分別】投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる年齢区分別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では非高齢者で-1.28±10.89%、高齢者で-3.78±9.79%であり、それぞれ0.5mg群では21.02±12.17%、23.06±10.18%、1mg群では35.17±10.18%、33.73±7.48%、2mg群では43.94±12.12%、45.30±12.02%、4mg群では62.08±8.15%、62.67±9.80%であった。

年齢区分別の血清尿酸値低下率



開発の経緯

特徴

製品情報 (D ↓)

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

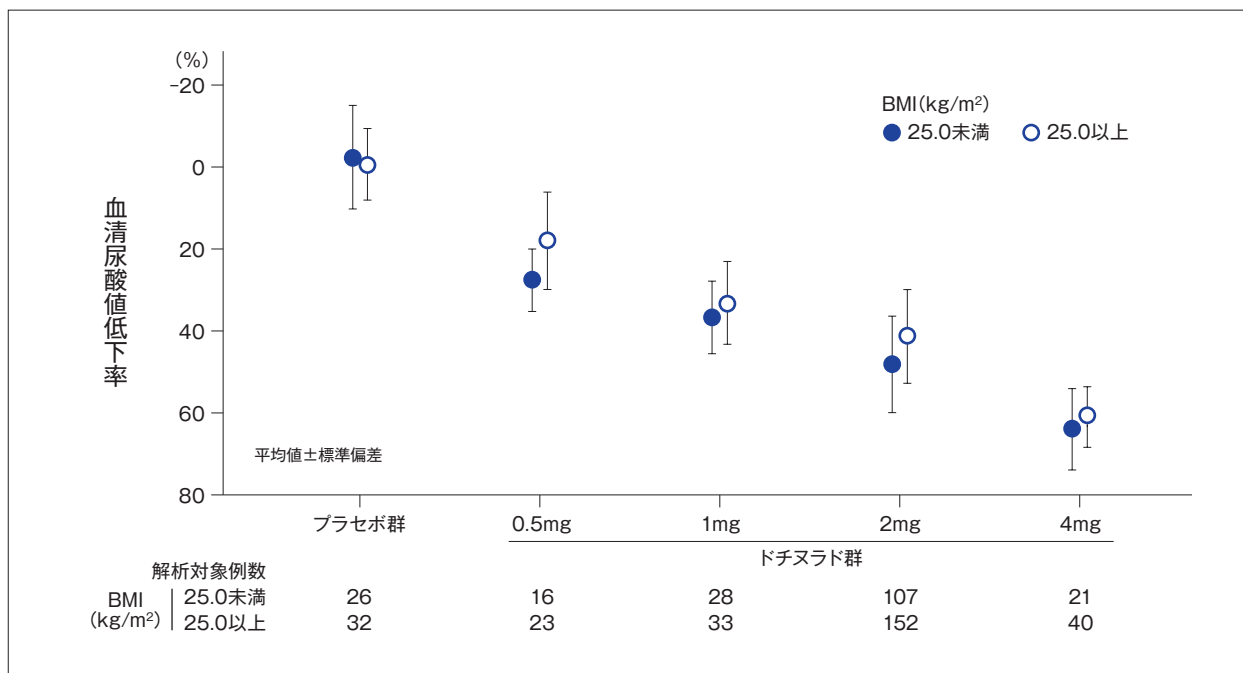
主要文献

製造販売業者等

●[BMI区分別]投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによるBMI区分別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では25.0kg/m²未満で-2.77±12.79%、25.0kg/m²以上で-0.70±8.75%であり、それぞれ0.5mg群では27.45±7.52%、17.88±12.03%、1mg群では36.83±8.85%、33.16±10.00%、2mg群では48.37±11.80%、41.31±11.46%、4mg群では64.15±10.07%、61.20±7.45%であった。

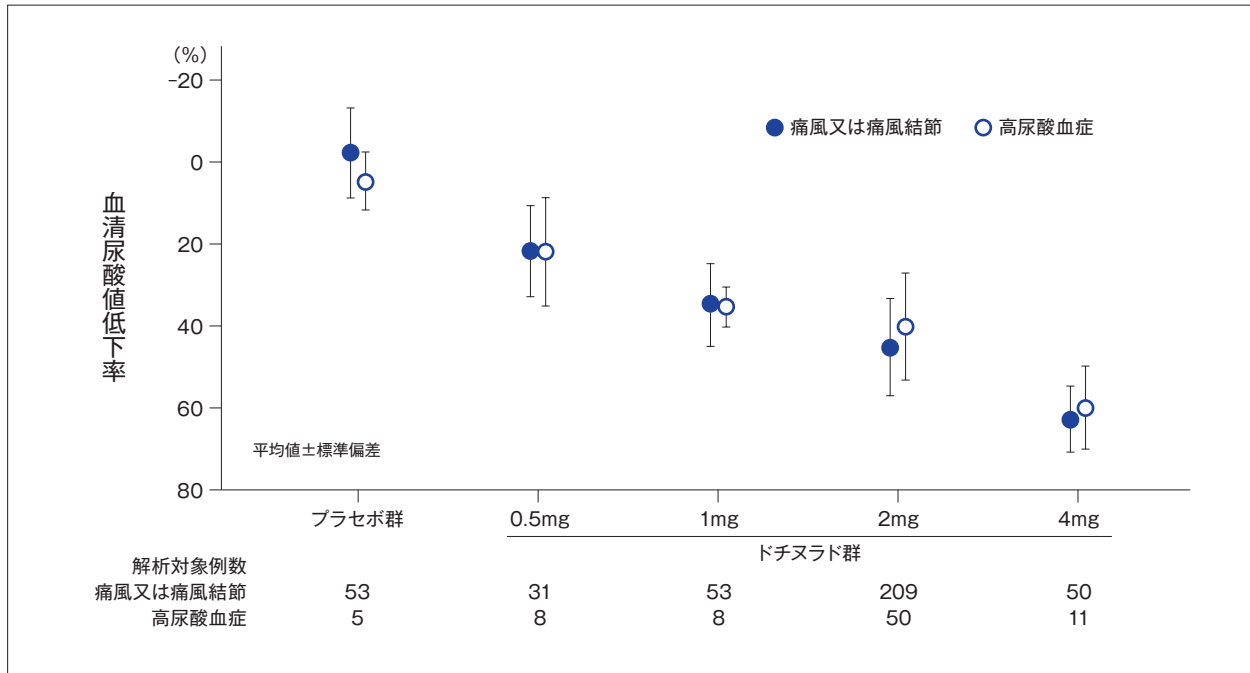
BMI区分別の血清尿酸値低下率



● [臨床診断名別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる臨床診断名別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では痛風又は痛風結節で-2.22±10.84%、高尿酸血症で4.69±7.11%であり、それぞれ0.5mg群では21.79±11.09%、21.85±13.13%、1mg群では34.75±10.14%、35.41±4.93%、2mg群では45.20±11.71%、40.17±12.89%、4mg群では62.72±8.11%、59.93±10.09%であった。

臨床診断名別の血清尿酸値低下率

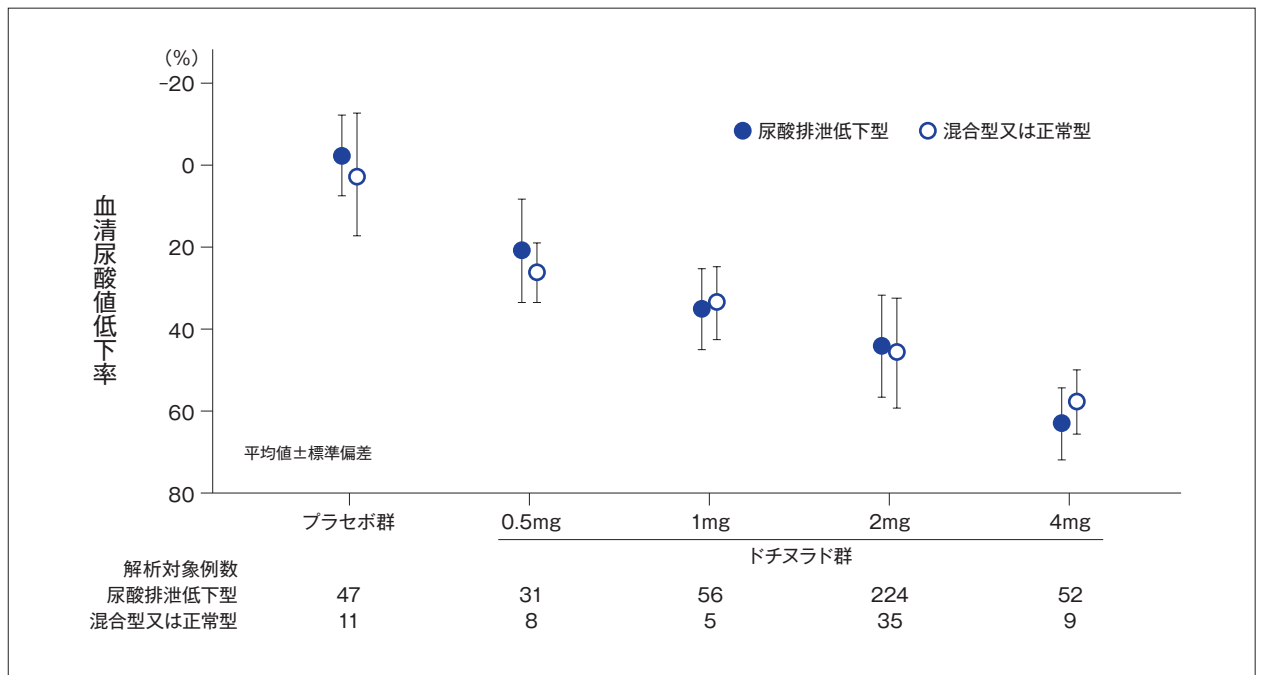


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱上の注意 包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●[病型分類別]投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる病型分類別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では尿酸排泄低下型で $-2.56 \pm 9.56\%$ 、混合型又は正常型で $2.35 \pm 14.51\%$ であり、それぞれ0.5mg群では $20.75 \pm 12.12\%$ 、 $25.90 \pm 6.73\%$ 、1mg群では $34.99 \pm 9.73\%$ 、 $33.22 \pm 8.58\%$ 、2mg群では $44.01 \pm 11.96\%$ 、 $45.62 \pm 12.97\%$ 、4mg群では $63.05 \pm 8.43\%$ 、 $57.39 \pm 7.41\%$ であった。

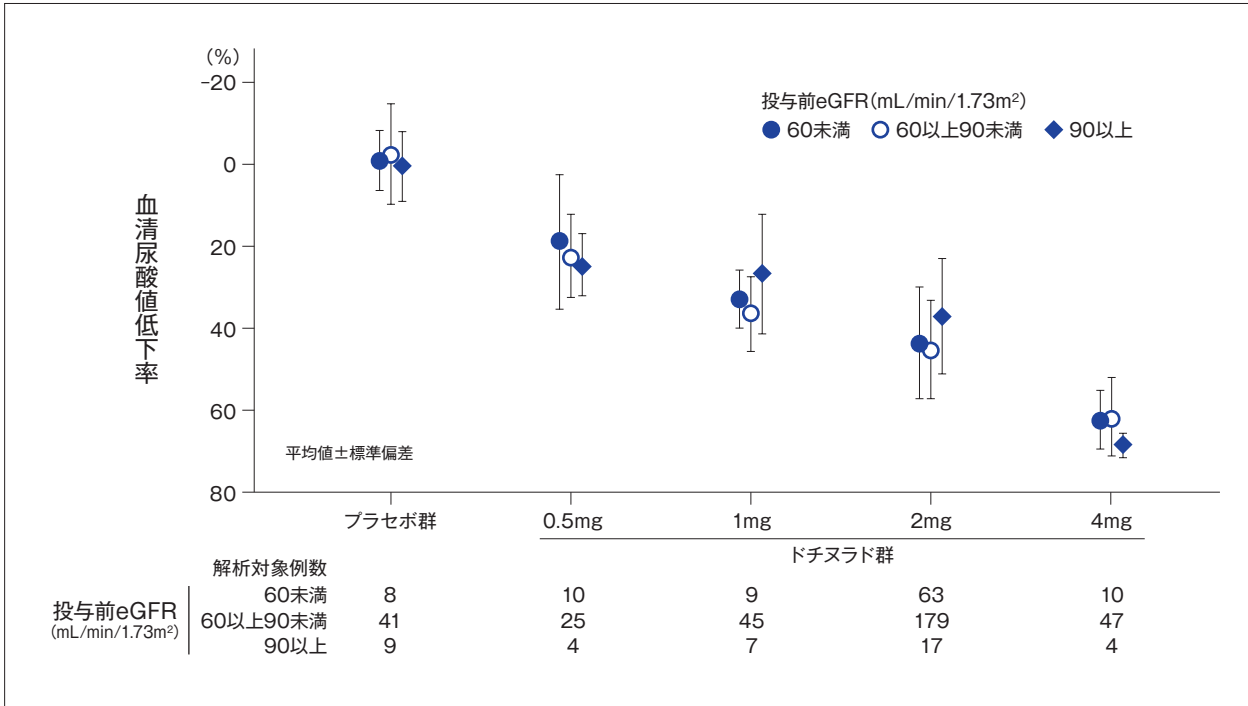
病型分類別の血清尿酸値低下率



● [投与前eGFR区分別]投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる投与前eGFR区分別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では-2.34%~0.73%(平均値、以降同様)、0.5mg群では19.01%~24.62%、1mg群では26.86%~36.46%、2mg群では37.03%~45.13%、4mg群では61.67%~68.47%であった。

腎機能別の血清尿酸値低下率



【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)

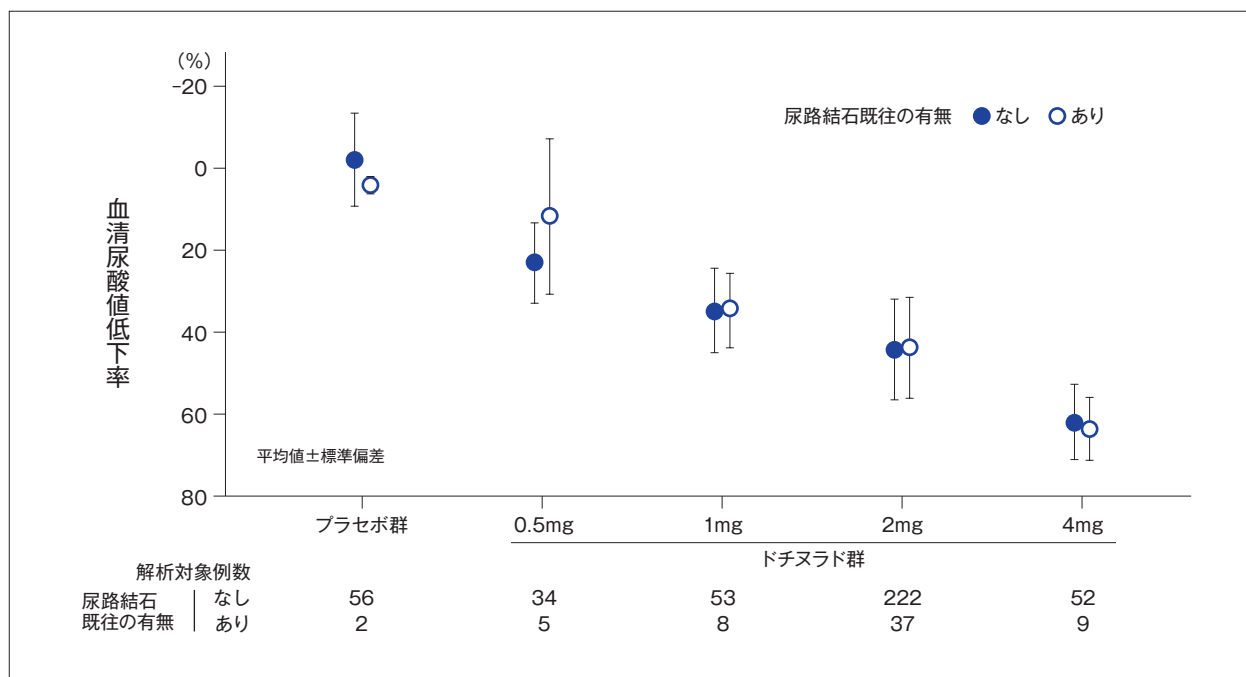
他剤での治療を考慮すること。本剤は腎近位尿管において作用するため、腎機能障害の程度に応じて、有効性が減弱する可能性がある。特に、乏尿又は無尿の患者においては、有効性が期待できないことから、本剤の投与は避けること。なお、臨床試験では、eGFRが30mL/min/1.73m²未満の患者は除外されている。

- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意/包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●【尿路結石の既往の有無別】投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる尿路結石の既往の有無別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では既往なしで-1.84±10.83%、既往ありで4.29±1.30%であり、それぞれ0.5mg群では23.27±9.53%、11.85±18.22%、1mg群では34.86±9.82%、34.69±8.46%、2mg群では44.32±12.15%、43.70±11.87%、4mg群では61.97±8.71%、63.65±7.22%であった。

尿路結石の既往の有無別の血清尿酸値低下率



【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 尿路結石を伴う患者

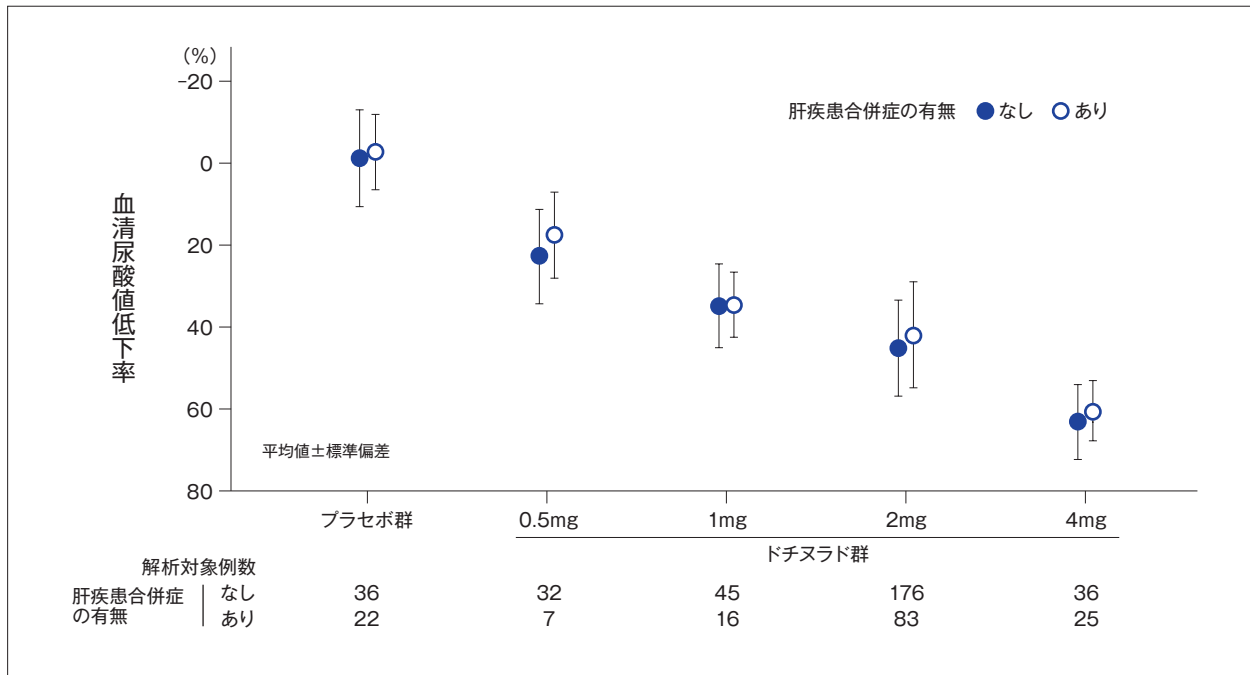
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の薬理作用から、尿中尿酸排泄量の増大により、尿路結石の症状を悪化させるおそれがある。

なお、臨床試験では、尿路結石を伴う患者への投与は行われていない。

●【肝疾患合併症の有無別】投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる肝疾患合併症の有無別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では合併症なしで $-0.95 \pm 11.58\%$ 、合併症ありで $-2.73 \pm 9.24\%$ であり、それぞれ0.5mg群では $22.72 \pm 11.49\%$ 、 $17.63 \pm 10.42\%$ 、1mg群では $34.93 \pm 10.21\%$ 、 $34.59 \pm 7.87\%$ 、2mg群では $45.21 \pm 11.66\%$ 、 $42.14 \pm 12.78\%$ 、4mg群では $63.31 \pm 9.04\%$ 、 $60.64 \pm 7.49\%$ であった。

肝疾患合併症の有無別の血清尿酸値低下率



【重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.3 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3参照]

【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

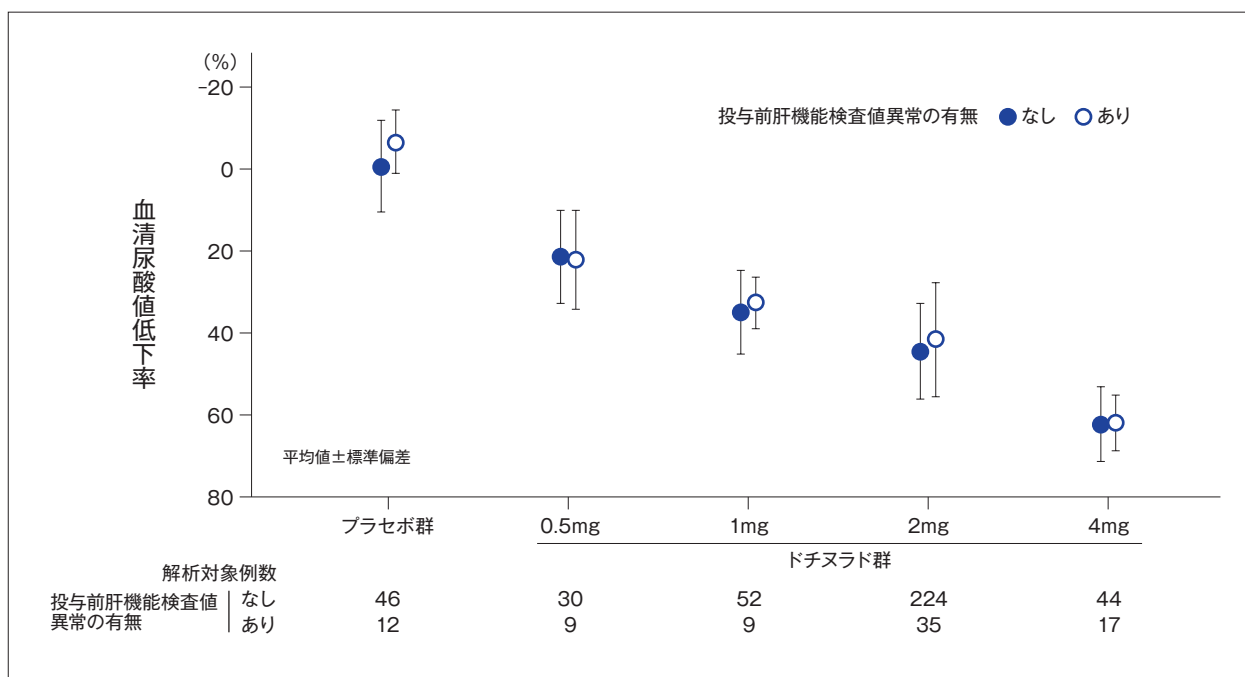
9.3 肝機能障害患者

慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT100IU/L以上の患者は除外されている。[8.3参照]

●【投与前肝機能検査値異常の有無別】投与終了時の血清尿酸値低下率(FAS解析対象、部分集団解析、LOCF)

ドチヌラドによる投与前肝機能検査値異常の有無別の血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は、下図のとおりで、プラセボ群では異常なしで-0.41±11.10%、異常ありで-6.30±7.70%であり、それぞれ0.5mg群では21.65±11.36%、22.32±12.00%、1mg群では35.20±10.04%、32.74±6.42%、2mg群では44.62±11.77%、41.70±13.88%、4mg群では62.30±9.17%、61.99±6.57%であった。

投与前肝機能検査値異常の有無別の血清尿酸値低下率



【重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.3 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3参照]

【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

9.3 肝機能障害患者

慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT100IU/L以上の患者は除外されている。[8.3参照]

■安全性

●副作用発現状況

本剤投与群(0.5mg群、1mg群、2mg群、4mg群)において副作用は、70/422例(16.6%)に認められた。いずれかの投与群において発現率2%以上かつ発現例数2例以上に認められた副作用は、痛風関節炎[0.5mg群：1/40例(2.5%)、1mg群：3/62例(4.8%)、2mg群：13/259例(5.0%)、4mg群：4/61例(6.6%)]、四肢不快感[0.5mg群：1/40例(2.5%)、1mg群：2/62例(3.2%)、2mg群：4/259例(1.5%)]、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加[1mg群：3/62例(4.8%)、2mg群：3/259例(1.2%)、4mg群：2/61例(3.3%)]、尿中 β_2 ミクログロブリン増加[2mg群：3/259例(1.2%)、4mg群：2/61例(3.3%)]、 α_1 ミクログロブリン増加[2mg群：1/259例(0.4%)、4mg群：2/61例(3.3%)]であった。本試験の本剤投与群において死亡例及び重篤な副作用は認められなかった。本試験の本剤投与群において中止に至った副作用は、1mg群に痛風関節炎が1例、2mg群に腹部不快感、滑液包炎、痛風関節炎がそれぞれ1例に認められた。

開発の経緯
特徴
(D ↓) 製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者等

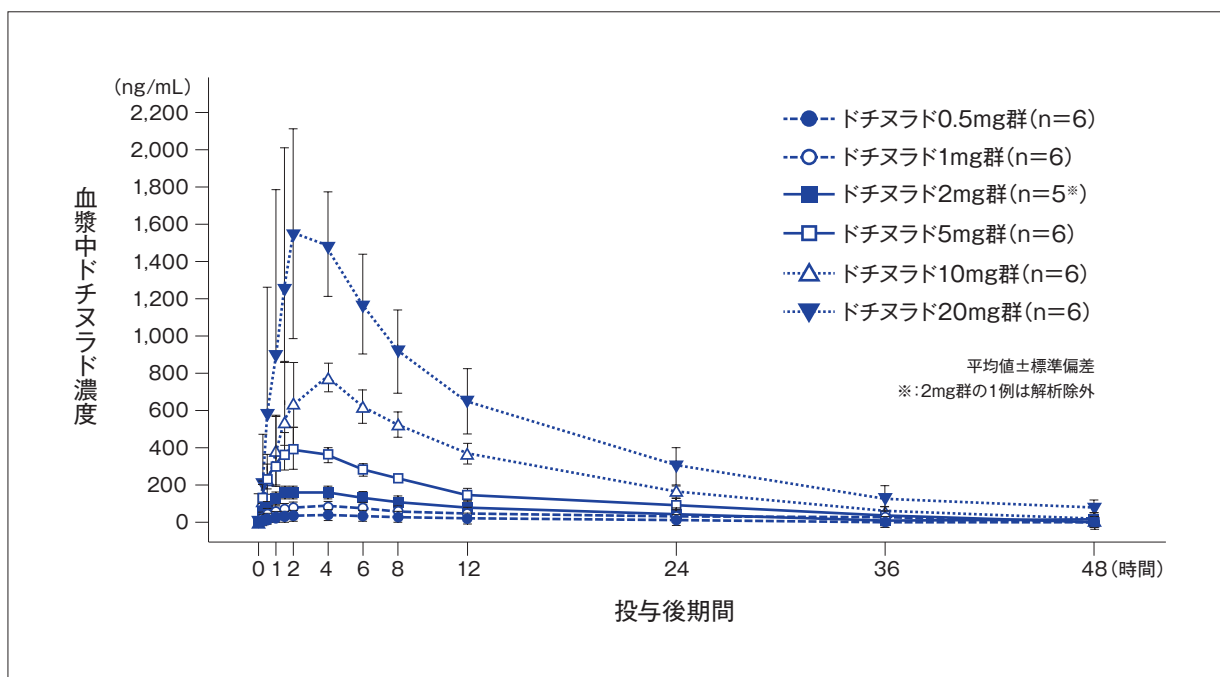
V. 薬物動態

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与(健康成人)^{14,15)}

健康成人男性(6例/群)にドチヌラド0.5、1、2、5、10、20mgを絶食下で単回経口投与した結果、血漿中ドチヌラド濃度は投与後2.00～3.33時間でC_{max}に達し、T_{1/2}は9.27～10.65時間であった。C_{max}及びAUC_{0-inf}は用量依存的に増加し、0.5～20mgの範囲で線形性が認められた[パワーモデルを用いた解析(切片及び傾き)]。

血漿中ドチヌラド濃度の推移(単回経口投与、絶食下)



血漿中ドチヌラドの薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

投与量	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)
0.5mg(n=6)	41.53±4.51	2.67±1.03	9.67±1.77	612.53±134.12
1mg(n=6)	89.18±10.78	3.33±1.03	9.60±1.27	1,276.01±189.17
2mg(n=5*)	175.22±33.01	3.10±1.24	9.53±1.11	2,599.01±381.12
5mg(n=6)	447.82±72.63	2.00±1.10	9.27±1.10	5,525.68±419.02
10mg(n=6)	858.18±136.26	3.25±1.17	9.87±0.83	12,126.04±1,204.32
20mg(n=6)	1,783.63±351.53	2.25±1.41	10.65±2.85	23,397.97±7,054.80

平均値±標準偏差 ※: 2mg群の1例は解析除外[被験者の都合により投与後に中止]

<文献15)の書誌事項及び利益相反>

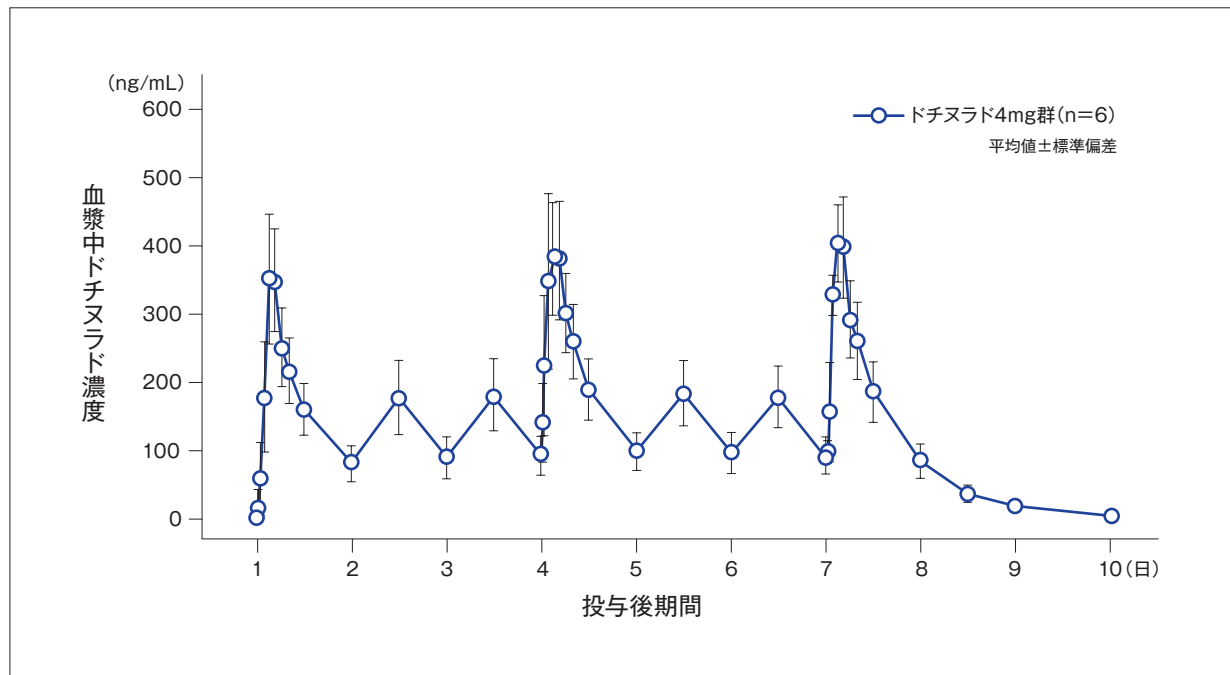
Motoki K, et al. Pharmacol Res Perspect 2019; 7: e00533

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち5名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、株式会社富士薬品よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。

(2) 反復投与(健康成人)¹⁶⁾

健康成人男性(6例)にドチヌラド4mgを1日1回、摂食下(朝食摂取後30分以内)で7日間反復経口投与した結果、血漿中ドチヌラド濃度は、投与4日目には定常状態に達した。投与4日目に対する投与7日目のAUC₀₋₂₄を指標とした累積係数(平均値±標準偏差)は0.97±0.07であったことから、反復投与による蓄積性は認められなかった。

血漿中ドチヌラド濃度の推移(反復経口投与、摂食下)



血漿中ドチヌラドの薬物動態パラメータ(反復経口投与、摂食下)

投与後日数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	累積係数 [※]
1 (n=6)	366.50±81.19	3.33±0.52	11.14±1.56	4,024.16±758.92	—
4 (n=6)	416.33±77.74	2.67±1.21	11.27±1.22	5,052.31±1,073.14	—
7 (n=6)	420.67±54.21	3.17±0.75	9.87±1.20	4,871.26±890.21	0.97±0.07

平均値±標準偏差 ※：投与7日目のAUC₀₋₂₄/投与4日目のAUC₀₋₂₄

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

(3) 食事の影響(健康成人)¹⁷⁾

健康成人男性(12例)にドチヌラド4mgを絶食下又は摂食下(朝食摂取後10分)でクロスオーバー法にて単回経口投与した結果、摂食下投与の絶食下投与に対する C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均比[90%信頼区間]は、それぞれ0.863 [0.798, 0.933]及び0.964 [0.927, 1.003]であった。

血漿中ドチヌラドの薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下又は摂食下)

投与条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)
絶食下(n=12)	296.48±37.26	2.58±0.87	9.35±0.89	3,722.65±654.35
摂食下(n=11 [※])	261.59±52.19	3.91±1.51	9.05±1.09	3,672.00±689.34

平均値±標準偏差 ※: 摂食下の1例は解析除外[有害事象が発現し、治療継続が困難と治療責任(分担)医師が判断]

血漿中ドチヌラドの摂食下投与の絶食下投与に対する薬物動態パラメータの幾何平均比

	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)
摂食下 vs. 絶食下	0.863[0.798, 0.933]	0.964[0.927, 1.003]

幾何平均比[90%信頼区間]

(4) 年齢及び性別の影響(健康成人)^{18,19)}

非高齢者男性(20歳以上35歳以下、6例)、高齢者男性(65歳以上、6例)、非高齢者女性(20歳以上35歳以下、6例)、高齢者女性(65歳以上、6例)にドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、高齢者の非高齢者に対する C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比[90%信頼区間]は、男性で0.93 [0.76, 1.15]及び0.84 [0.67, 1.06]、女性で0.98 [0.80, 1.21]及び0.98 [0.80, 1.21]であった。男性の女性に対する C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均比[90%信頼区間]は、非高齢者で0.87 [0.68, 1.13]及び0.78 [0.63, 0.96]、高齢者で0.83 [0.71, 0.96]及び0.67 [0.53, 0.84]であり、体重補正(各パラメータに体重を乗じた補正)後の幾何平均比[90%信頼区間]は非高齢者で1.14 [0.98, 1.33]及び1.02 [0.91, 1.14]、高齢者で0.91 [0.76, 1.10]及び0.73 [0.57, 0.95]であった。

血漿中ドチヌラドの年齢及び性別の薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)
非高齢者男性群(n=6)	100.92±21.20	2.17±0.75	10.31±1.27	1,424.76±242.34
高齢者男性群(n=6)	93.30±16.07	2.00±0.63	9.28±1.05	1,209.38±290.88
非高齢者女性群(n=6)	116.15±26.67	2.83±0.98	10.47±0.31	1,832.67±345.74
高齢者女性群(n=6)	112.07±12.66	2.17±0.75	10.92±1.19	1,797.95±357.84

平均値±標準偏差

血漿中ドチヌラドの高齢者の非高齢者に対する薬物動態パラメータの幾何平均比(男性、女性別)

高齢者 vs. 非高齢者	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)
男性	0.93[0.76, 1.15]	0.84[0.67, 1.06]
女性	0.98[0.80, 1.21]	0.98[0.80, 1.21]

幾何平均比[90%信頼区間]

血漿中ドチヌラドの男性の女性に対する薬物動態パラメータの幾何平均比(非高齢者、高齢者別)

男性 vs. 女性	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)
非高齢者	0.87[0.68, 1.13] (1.14[0.98, 1.33])*	0.78[0.63, 0.96] (1.02[0.91, 1.14])*
高齢者	0.83[0.71, 0.96] (0.91[0.76, 1.10])*	0.67[0.53, 0.84] (0.73[0.57, 0.95])*

幾何平均比[90%信頼区間] ※: 体重補正(各パラメータに体重を乗じた補正)後の値

<文献19)の書誌事項及び利益相反>

Nakatani H, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S8-16

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、株式会社富士薬品より原稿料を受領している者が含まれる。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装
関連情報

主要文献

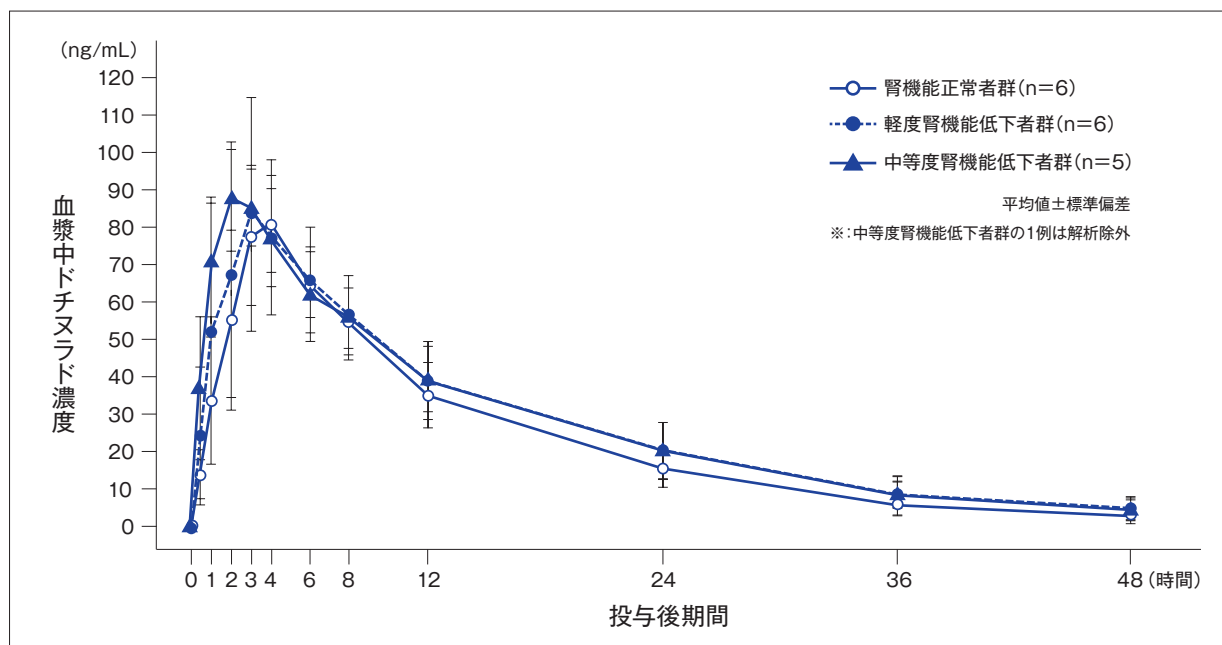
製造販売業者等

(5) 腎機能による影響(腎機能低下者)^{20,21)}

腎機能正常者(6例)又は軽度(6例)及び中等度(6例)の腎機能低下者にドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、腎機能低下者群の腎機能正常者群に対するC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均比[90%信頼区間]は、軽度腎機能低下者群で1.01 [0.79, 1.28]及び1.15 [0.84, 1.59]、中等度腎機能低下者群で1.03 [0.87, 1.21]及び1.22 [0.90, 1.66]であった。

腎機能正常者：eGFR \geq 90mL/min/1.73m²、軽度腎機能低下者：60 \leq eGFR<90mL/min/1.73m²、中等度腎機能低下者：30 \leq eGFR<60mL/min/1.73m²

血漿中ドチヌラド濃度の腎機能別推移(単回経口投与、絶食下)



血漿中ドチヌラドの腎機能別薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)
腎機能正常者群 (n=6)	85.67 ± 10.65	3.50 ± 0.55	8.75 ± 1.80	1,157.32 ± 269.46
軽度腎機能低下者群 (n=6)	88.73 ± 22.74 (p=0.931)	3.00 ± 1.67 (p=0.655)	10.29 ± 1.50 (p=0.274)	1,366.57 ± 427.94 (p=0.524)
中等度腎機能低下者群 (n=5*)	88.38 ± 14.39 (p=0.951)	2.60 ± 0.55 (p=0.324)	10.95 ± 2.17 (p=0.116)	1,428.54 ± 379.58 (p=0.389)

平均値±標準偏差 p値：腎機能正常者群を基準としたDunnettの多重比較

※：中等度腎機能低下者群の1例は解析除外[逸脱症例]

血漿中ドチヌラドの腎機能低下者群の腎機能正常者群に対する薬物動態パラメータの幾何平均比

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng · hr/mL)
軽度腎機能低下者群 vs. 腎機能正常者群	1.01 [0.79, 1.28]	1.15 [0.84, 1.59]
中等度腎機能低下者群 vs. 腎機能正常者群	1.03 [0.87, 1.21]	1.22 [0.90, 1.66]

幾何平均比[90%信頼区間]

<文献21)の書誌事項及び利益相反>

Fukase H, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S17-24

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者と、本研究の責任者であり原稿料を受領している者が含まれる。

重度の腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m²未満)は、他剤での治療を考慮すること。詳細はDI(7頁)をご参照ください。

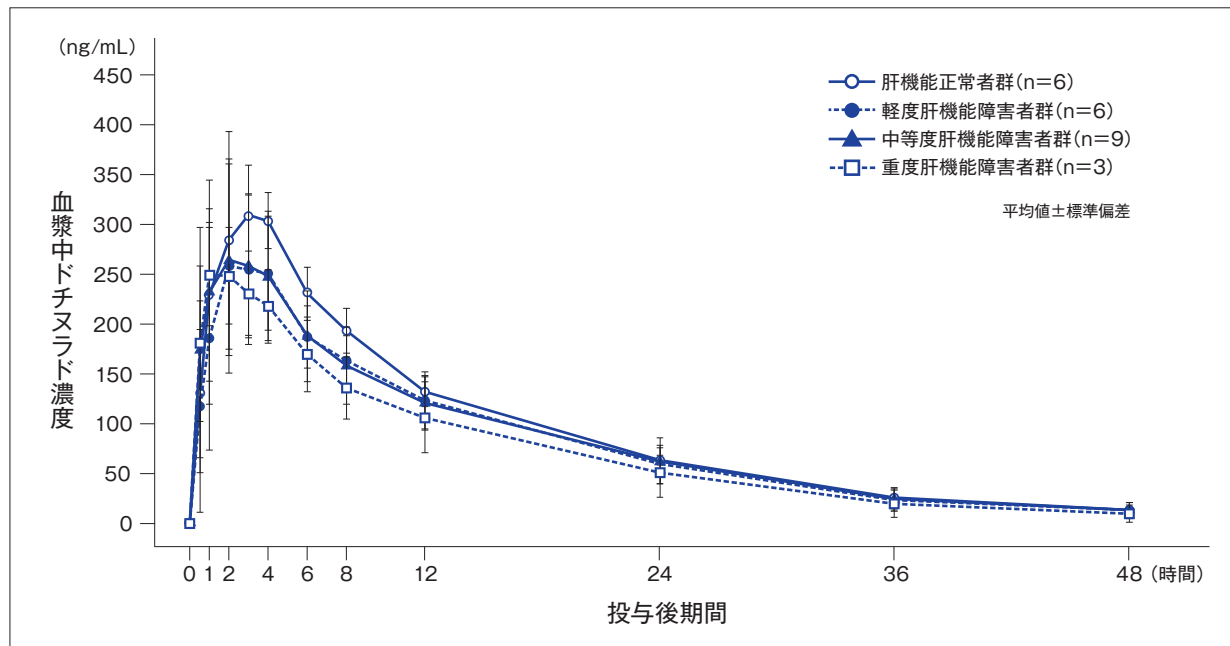
本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、肝機能障害患者は、慎重な経過観察を行うこと。詳細はDI(6~7頁)をご参照ください。

(6) 肝機能による影響(肝機能障害者)^{22,23)}

肝機能正常者(6例)又は軽度(6例)、中等度(9例)、重度(3例)の肝機能障害者に、ドチヌラド4mgを絶食下で単回経口投与した結果、肝機能障害者群の肝機能正常者群に対するC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均比[90%信頼区間]は、軽度肝機能障害者群で0.840 [0.674, 1.047]及び0.872 [0.684, 1.112]、中等度肝機能障害者群で0.798 [0.653, 0.976]及び0.879 [0.704, 1.098]、重度肝機能障害者群で0.747 [0.570, 0.979]及び0.758 [0.563, 1.021]であった。

軽度肝機能障害者：Child-Pugh分類A(Child-Pughスコア5~6)、中等度肝機能障害者：Child-Pugh分類B(Child-Pughスコア7~9)、重度肝機能障害者：Child-Pugh分類C(Child-Pughスコア10~15)

血漿中ドチヌラド濃度の肝機能別推移(単回経口投与、絶食下)



血漿中ドチヌラドの肝機能別薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)
肝機能正常者群(n=6)	339.15±28.57	2.67±1.03	10.80±0.55	4,761.81±369.35
軽度肝機能障害者群(n=6)	289.88±65.03	2.17±1.17	10.50±2.42	4,234.01±950.16
中等度肝機能障害者群(n=9)	280.34±87.91	2.44±1.01	10.75±2.28	4,327.09±1,249.48
重度肝機能障害者群(n=3)	255.23±46.06	1.33±0.58	9.82±2.47	3,757.37±1,343.74

平均値±標準偏差

血漿中ドチヌラドの肝機能障害者群の肝機能正常者群に対する薬物動態パラメータの幾何平均比

	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng・hr/mL)
軽度肝機能障害者群 vs. 肝機能正常者群	0.840 [0.674, 1.047]	0.872 [0.684, 1.112]
中等度肝機能障害者群 vs. 肝機能正常者群	0.798 [0.653, 0.976]	0.879 [0.704, 1.098]
重度肝機能障害者群 vs. 肝機能正常者群	0.747 [0.570, 0.979]	0.758 [0.563, 1.021]

幾何平均比[90%信頼区間]

<文献23)の書誌事項及び利益相反>

Kumagai Y, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S25-35

[利益相反] 本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち3名は持田製薬株式会社の社員である。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

DI

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

(7) 病型による影響^{24,25)}

尿酸産生過剰型の高尿酸血症男性患者6例にドチヌラド1mg、尿酸排泄低下型の高尿酸血症男性患者6例にドチヌラド1mg、尿酸産生過剰型の高尿酸血症男性患者6例にトピロキソスタット80mg及びドチヌラド1mgを入院摂食下で7日間経口投与した結果、投与1日目において、C_{max}(平均値±標準偏差)はそれぞれ、78.68±14.92、83.80±9.77、83.28±10.22ng/mL、AUC₀₋₂₄はそれぞれ、933.38±284.39、957.07±114.12、965.61±76.58ng・hr/mLであった。また、投与7日目において、C_{max}はそれぞれ、102.90±21.43、101.20±18.28、108.33±15.49ng/mL、AUC₀₋₂₄はそれぞれ、1,209.40±365.96、1,193.53±166.49、1,257.48±210.14ng・hr/mLであった。

血漿中ドチヌラドの病型別薬物動態パラメータ(反復経口投与、摂食下)

投与群	投与後日数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)
<尿酸産生過剰型> ドチヌラド(n=6)	1	78.68±14.92	3.50±0.55	933.38±284.39
	7	102.90±21.43	3.67±0.52	1,209.40±365.96
<尿酸排泄低下型> ドチヌラド(n=6)	1	83.80±9.77	4.00±0.00	957.07±114.12
	7	101.20±18.28	3.17±0.98	1,193.53±166.49
<尿酸産生過剰型> トピロキソスタット +ドチヌラド(n=6)	1	83.28±10.22	3.17±0.41	965.61±76.58
	7	108.33±15.49	3.67±0.52	1,257.48±210.14

平均値±標準偏差

<文献25)の書誌事項及び利益相反>

Okui D, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S92-102

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者は全員株式会社富士薬品の社員である。

本邦で承認されたトピロキソスタットの用法・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。

本邦で承認されたトピロキソスタットの用法・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。

2. 吸収率(健康成人)²⁶⁾

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、尿及び呼気中への累積排泄率(平均値±標準偏差)^{*}は91.42±2.47%であったことから、投与量の91.42%が吸収されたと推定された。

^{*}: 尿は投与168時間後、呼気は投与72時間後までの累積値

3. 分布

(1) 分布容積(健康成人)²⁶⁾

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、分布容積(平均値±標準偏差)は14.75±2.94Lであった。

(2) 蛋白結合率(*in vitro*)²⁷⁾

健康成人男性(3例)から採取した血漿に、¹⁴C-ドチヌラドを0.1、1、10 μ g/mLの濃度となるよう添加し、限外ろ過法により評価した結果、ドチヌラドのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ99.2%、99.4%、99.3%であった。また、主な結合蛋白はアルブミンと推定された。

(3) 血球移行性(*in vitro*)²⁷⁾

健康成人男性(3例)から採取した血液に、¹⁴C-ドチヌラドを0.1、1、10 μ g/mLの濃度となるよう添加して評価した結果、ドチヌラドのヒト血液中における血球移行率はいずれの濃度においても0%であり、ドチヌラドは血球には移行しないことが示唆された。

(4) 組織分布(ラット)²⁸⁾

雌雄ラット(各3例)に¹⁴C-ドチヌラド1mg/kgを絶食下で単回経口投与し、投与1、8、24、72、168時間後(72時間後及び168時間後は雄のみ)の放射能の組織分布について検討した結果、血漿中放射能濃度に比べて、投与1時間後では肝臓で、投与24時間後ではハーダー腺、肝臓、腎臓及び大腸で高かった。一方、その他の組織では低く、特に中枢神経系(大脳、小脳及び脊髄)及び眼球では低かった。組織内放射能濃度は経時的に低下する傾向を示した。

また、雄有色ラット(3例)に¹⁴C-ドチヌラド1mg/kgを絶食下で単回経口投与し、投与1、8、24、72、168、336時間後の放射能の組織分布について検討した結果、白色皮膚及び有色皮膚の放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べて、0.14～1.51倍及び0.17～0.82倍であり、また投与168時間後までの眼球の放射能組織濃度は0.03～0.08倍であった。これらのことから、ドチヌラド及びその代謝物はメラニンとの親和性が低いことが示唆された。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

(5) 胎盤通過性(ラット)²⁾

妊娠19日目の雌ラット(3例)に¹⁴C-ドチヌラド1mg/kgを単回経口投与し、投与1、8、24時間後の放射能の組織分布について検討した結果、胎児組織(血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、消化管)の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度に比べて、投与1時間後は0.03~0.17倍、投与8時間後は0.06~0.33倍、投与24時間後は最高濃度の0.30倍以下であり、ドチヌラドの胎盤通過性は低いことが示唆された。

(6) 乳汁移行性(ラット)²⁾

分娩後10日目の哺育中雌ラット(3例)に¹⁴C-ドチヌラド1mg/kgを単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)は、 C_{max} が $2,807.9 \pm 609.7$ ng eq./mL、 T_{max} が 5.33 ± 2.31 hr、 $T_{1/2}^{*}$ が 7.53 ± 1.32 hr、 AUC_{0-inf} が $46,005.2 \pm 9,354.5$ ng eq. · hr/mLであった。一方、血漿中放射能濃度は、 C_{max} が $2,044.1 \pm 362.9$ ng eq./mL、 T_{max} が 0.50 ± 0.00 hr、 $T_{1/2}^{*}$ が 8.79 ± 2.07 hr、 AUC_{0-inf} が $22,993.5 \pm 5,145.1$ ng eq. · hr/mLであった。また、乳汁中放射能濃度は投与2時間後以降において血漿中放射能濃度より高値を示した。これらのことから、ドチヌラドには乳汁移行性があるものの、血漿と同様の消失半減期を示した。

※：投与8~48時間の放射能濃度をもとに算出

【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

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(ラット及びウサギ)で、臨床曝露量の約1053倍及び約174倍に相当する用量で骨格変異が認められた。

9.6 授乳婦

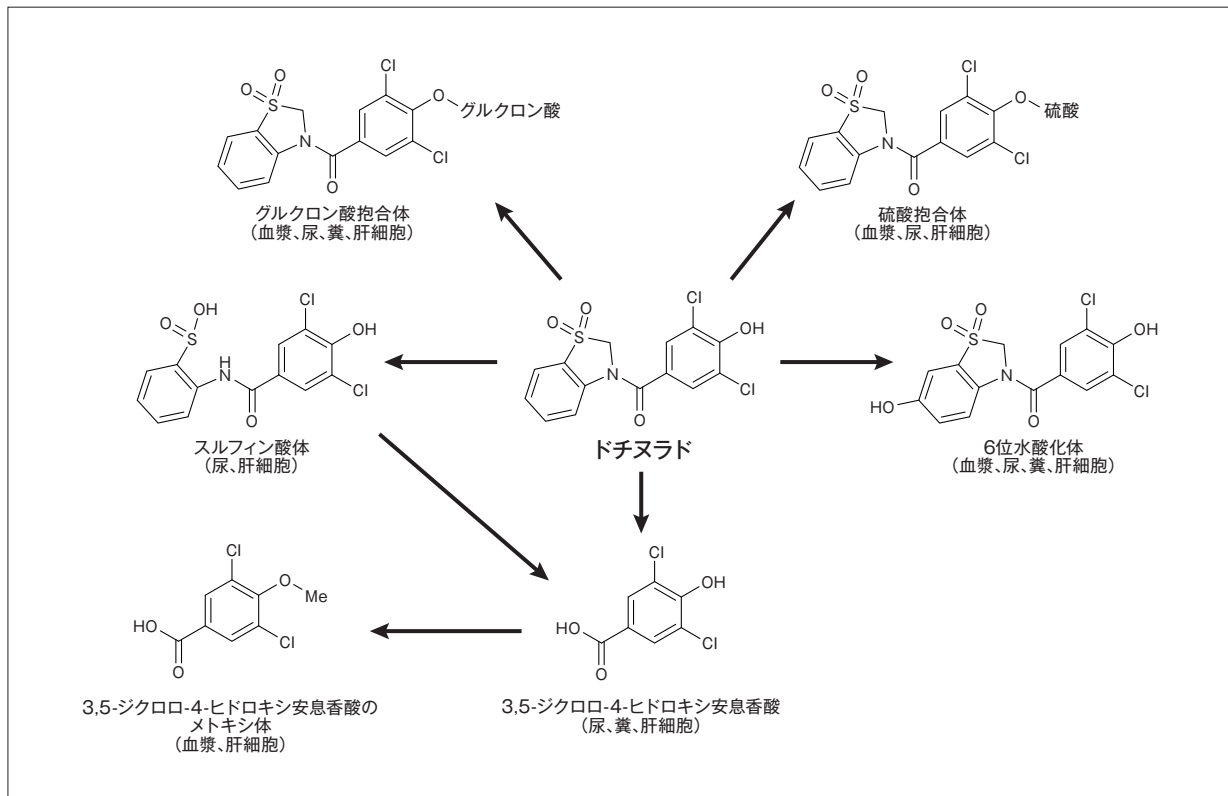
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、本剤が乳汁中に移行することが報告されている。

4. 代謝

(1) 代謝経路²⁹⁾

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与したマスバランス試験及びヒト肝細胞懸濁液に¹⁴C-ドチヌラド10 μ mol/Lを添加して1時間反応させた代謝試験の結果、ドチヌラドは主にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝されると推定された。

ヒトにおける推定代謝経路



開発の経緯

特徴

D I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

(2) 代謝物の割合 (健康成人)²⁶⁾

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、投与0～72時間後の代謝物の組成は、血漿中において、未変化体が試料中の80.9%、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸のメトキシ体が5.1%、硫酸抱合体が1.8%、6位水酸化体が1.7%であり、その他の代謝物は各1.1%以下であった。尿中において、未変化体が投与量の1.1%、グルクロン酸抱合体が44.3%、硫酸抱合体が20.0%であり、その他の代謝物は各5.8%以下であった。また糞中において、未変化体が投与量の0.5%、6位水酸化体及び3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸が1.0%、スルホン酸体が0.7%であり、その他の代謝物は各0.1%以下であった。

(3) 肝薬物代謝酵素 (*in vitro*)³⁰⁾

ヒト各種組織(肝臓、腎臓、小腸、肺)由来ミクロソーム及びヒトUGT(UDP-グルクロン酸転移酵素)発現ミクロソームにドチヌラド50 μ mol/Lを添加し、ドチヌラドの代謝に関与するUGTの分子種について検討した結果、グルクロン酸抱合体生成にはUGT1A1、1A3、1A9、2B7等の複数の分子種が関与していることが示唆された。

また、ヒト各種組織(肝臓、腎臓、小腸、肺)由来サイトゾル及びヒトSULT(硫酸転移酵素)発現サイトゾルにドチヌラド50 μ mol/Lを添加し、ドチヌラドの代謝に関与するSULTの分子種について検討した結果、硫酸抱合体生成にはSULT1B1及び1A3等の複数の分子種が関与していることが示唆された。

5. 排泄 (健康成人)²⁶⁾

健康成人男性(6例)に¹⁴C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、尿、糞、呼気への累積放射能排泄率(平均値 \pm 標準偏差)は、投与168時間後までにそれぞれ86.38 \pm 1.83%、7.93 \pm 2.48%、5.02 \pm 1.51%^{*}であり、ドチヌラドは主に腎から排泄されることが示唆された。

^{*}: 呼気のみ投与72時間後までの累積値

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

6. 薬物相互作用

(1) オキサプロジン(健康成人)^{31,32)}

オキサプロジンは、非臨床試験において血漿蛋白結合率及びグルクロン酸抱合体生成に対する影響が大きいと考えられたことから、臨床薬物相互作用試験を行った。

健康成人男性(12例)に第1期としてドチヌラド4mgを単回経口投与し、その8日後から第2期としてオキサプロジン600mgを5日間(第2期1～5日目)反復経口投与し、その翌日(第2期6日目)にドチヌラド4mg及びオキサプロジン600mgを同時に単回経口投与した。その結果、血漿中ドチヌラド濃度のC_{max}及びAUC_{0-inf}(平均値±標準偏差)はドチヌラド単独投与時270.77±26.61ng/mL及び3,845.95±578.70ng・hr/mL、オキサプロジン併用時266.11±27.01ng/mL及び4,487.36±480.21ng・hr/mLであり、併用時の単独投与時に対するC_{max}及びAUC_{0-inf}の幾何平均比[90%信頼区間]は、0.982[0.945, 1.021]及び1.165[1.114, 1.219]であった。

これらを薬物相互作用ガイドラインの基準により評価したところ、両薬物間の薬物動態学的な相互作用はないと判断された。

(2) 代謝酵素(CYP、UGT)阻害作用(*in vitro*)^{33,34)}

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種CYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4)に対する阻害作用を検討した結果、ドチヌラドはCYP2C9に対する可逆的阻害作用(K_i値：10.4μmol/L)、高濃度(200μmol/L)でのCYP3A4に対する時間依存的阻害作用(K_i値：1,080.00μmol/L)を示した。

またヒトUGT発現ミクロソームを用いて、各種UGT分子種(UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、2B17)に対する阻害作用を検討した結果、ドチヌラドはUGT1A1及び2B15に対する可逆的阻害作用(K_i値：10.0及び16.6μmol/L)を示した。

これらを薬物相互作用ガイドラインの基準により評価したところ、臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断された。

(3) 代謝酵素(CYP)誘導作用(*in vitro*)³³⁾

ヒト肝細胞を用いて、各種CYP分子種(CYP1A2、2B6、3A4)に対する誘導作用を、各分子種のmRNA発現量を測定することにより検討した結果、ドチヌラドはCYP2B6に対して検討した3ロット中1ロットの肝細胞において濃度依存的なmRNA発現誘導作用を示したが、CYP1A2及び3A4に対しては濃度依存的なmRNA発現誘導作用は認められなかった。

(4) 血漿蛋白結合における予想併用薬との相互作用(*in vitro*)³⁵⁾

ドチヌラドとの併用が予想される各種薬剤について、ヒト血漿を用いて限外ろ過法により評価した結果、ドチヌラドの蛋白結合率は、ナプロキセン又はオキサプロジン100μg/mL(臨床最大用量のC_{max}に相当)以上の添加によって非結合型画分の割合が増加した。一方、その他の薬剤の蛋白結合率はドチヌラド0.1～10μg/mLの濃度範囲での添加によってほとんど変化しなかった。

この結果から、ナプロキセン及びオキサプロジンは臨床用量においてドチヌラドの血漿蛋白結合置換作用を介して体内動態に影響する可能性があると考えられた。

<検討に用いた薬剤>

アトルバスタチン、アムロジピン、インドメタシン、オキサプロジン、カルベジロール、グリメピリド、トピロキソスタット、ナプロキセン、バルサルタン、ヒオグリタゾン、フェブキソスタット、プラノプロフェン、ブレドニゾロン、ロスバスタチン、ワルファリン

<文献32)の書誌事項及び利益相反>

Furihata K, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S36-43

[利益相反] 本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち2名は持田製薬株式会社の社員である。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

VI. 薬効薬理

1. 作用機序

尿酸は、プリン体の肝臓における生合成と食事からの摂取を介して産生され、その約2/3が腎臓から尿中に排泄され、残り約1/3が腸管から糞中に排泄される³⁶⁾。

腎臓において、尿酸は糸球体で100%ろ過された後、近位尿細管における再吸収、分泌、分泌後再吸収の過程を経て、最終的には糸球体でろ過された尿酸の約10%が尿中に排泄される³⁶⁾。近位尿細管における尿酸輸送はトランスポーターを介して行われ、再吸収にはURAT1³⁷⁾が、分泌にはABCG2³⁸⁾、OAT1³⁹⁾、OAT3⁴⁰⁾等が関与している。また腸管では、尿酸はABCG2を介して糞中に分泌される⁴¹⁾。近年、高尿酸血症の病態の背景の1つとして、尿酸の再吸収亢進があることが明らかとなってきた。たとえばメタボリックシンドロームや肥満の患者では、その背景にあるインスリン抵抗性が高インスリン血症を招き、それに伴いURAT1が活性化することで尿酸の再吸収が亢進し、血清尿酸値が上昇していることが考えられる⁴²⁾。

ドチヌラドは、URAT1を選択的に阻害し、尿酸の再吸収を抑制することにより尿中尿酸排泄量を増加させ、血清尿酸値を低下させる、URAT1選択的な尿酸再吸収阻害薬である。また、URAT1以外のABCG2、OAT1、OAT3に対する阻害作用が弱い^{43,44)}、これらのトランスポーターを介した尿酸の分泌には影響を及ぼさず、効率的に血清尿酸値を低下させることが期待できる。

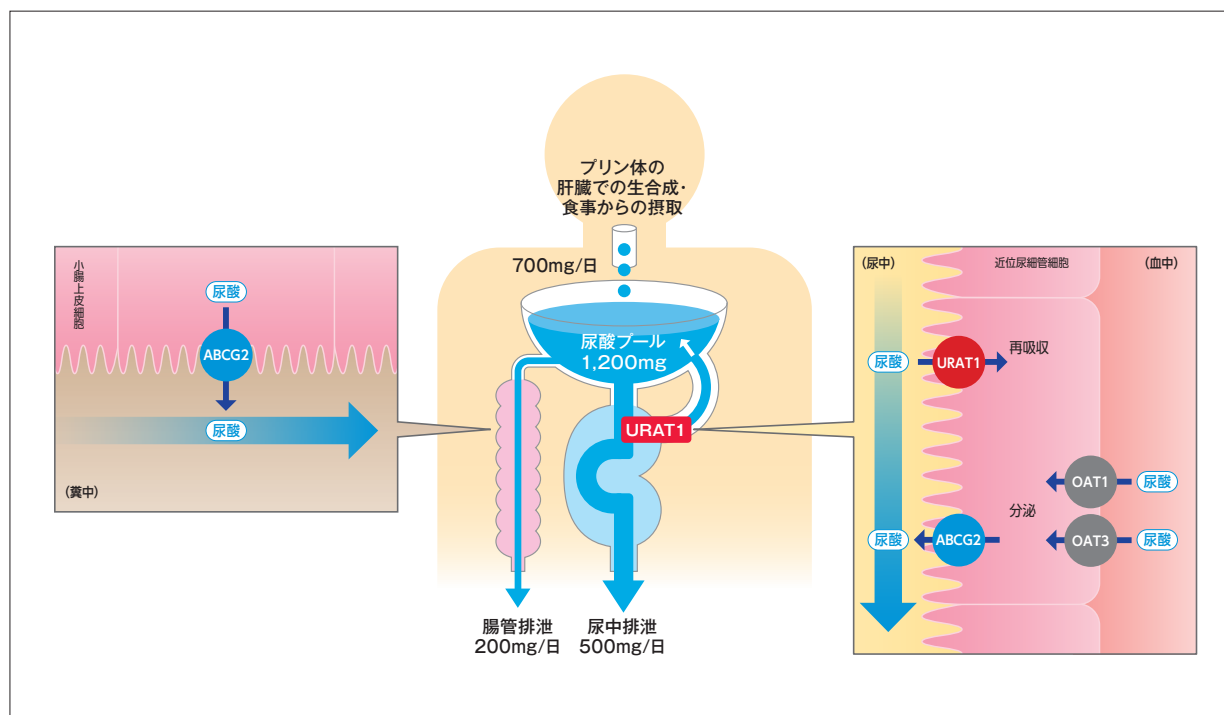
このようにドチヌラドは、URAT1選択性が高いため、ABCG2、OAT1、OAT3を介した尿酸分泌経路は阻害せず、URAT1を介した再吸収経路を阻害する選択的尿酸再吸収阻害薬(SURI)である。

<文献44)の書誌事項及び利益相反>

Taniguchi T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019; 371: 162-70

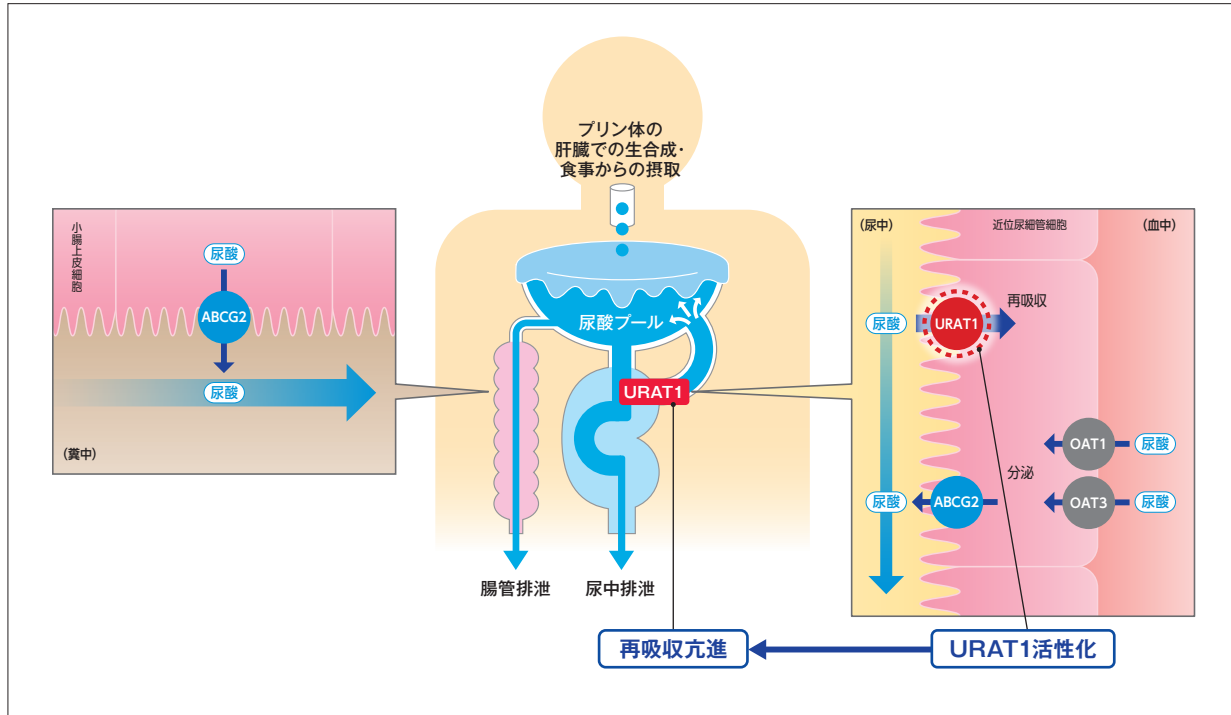
[利益相反]本文献の著者のうち8名は株式会社富士薬品、2名は持田製薬株式会社の社員である。

正常な状態の尿酸の体内動態と尿酸トランスポーターの作用(概念図)



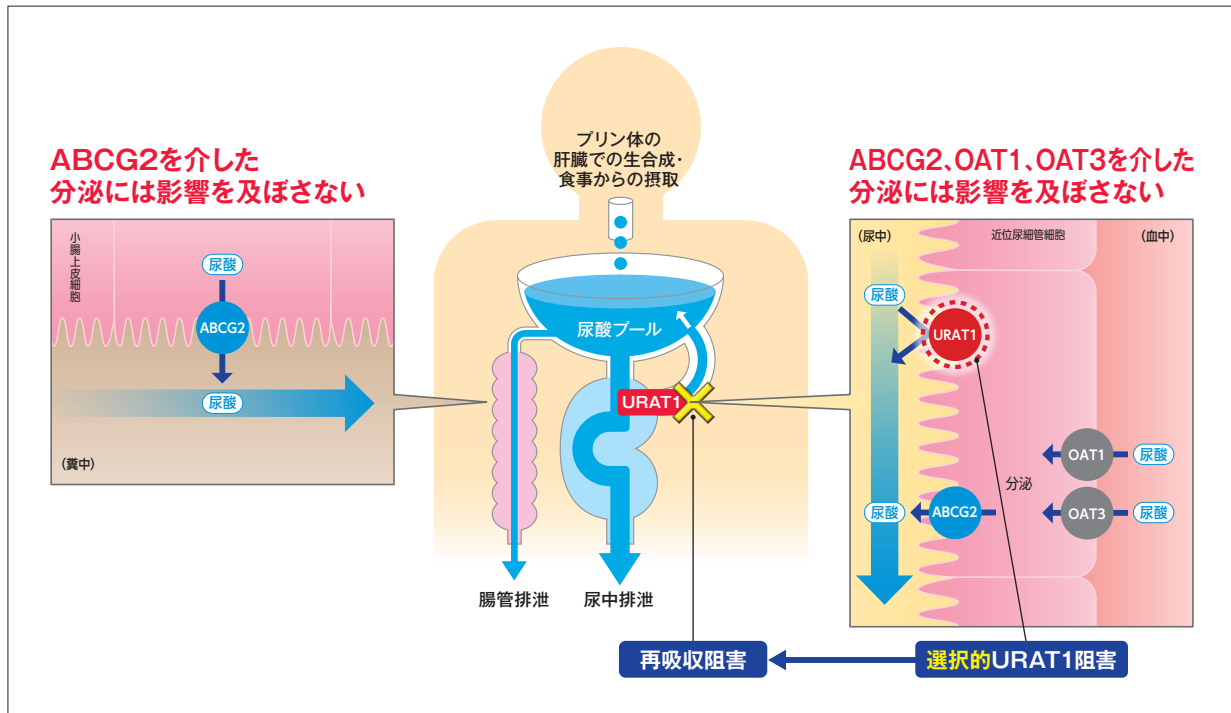
近位尿細管における尿酸の再吸収にはURAT1が、分泌にはABCG2、OAT1、OAT3等が関与している。ABCG2は腸管における尿酸の分泌にも働いている。

URAT1 活性化に伴う尿酸の再吸収亢進による血清尿酸値の上昇(概念図)



メタボリックシンドロームや肥満では、その背景にあるインスリン抵抗性が高インスリン血症を招いている。それに伴いURAT1が活性化することで尿酸の再吸収が亢進し、血清尿酸値が上昇する。

ドチヌラドの作用点(概念図)



ドチヌラドはURAT1 選択性が高く、ABCG2、OAT1、OAT3を介した尿酸分泌経路は阻害せず、URAT1 を介した再吸収経路を阻害する選択的尿酸再吸収阻害薬(SURI)である。

開発の経緯
特徴
D I
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱上の注意 包装/関連情報
主要文献
製造販売業者等

2. 非臨床試験

(1) ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害作用 (*in vitro*)⁴⁵⁾

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀値は0.509 μmol/Lであった。一方、ベンズブロマロンのIC₅₀値は5.98 μmol/Lであった。

ドチヌラド及びベンズブロマロンの¹⁴C-尿酸取り込み阻害(ヒト腎刷子縁膜小胞、*in vitro*)

被験物質	IC ₅₀ (μmol/L)*
ドチヌラド	0.509
ベンズブロマロン	5.98

*: 阻害率の平均値(n=4又は5)から最小二乗法により算出

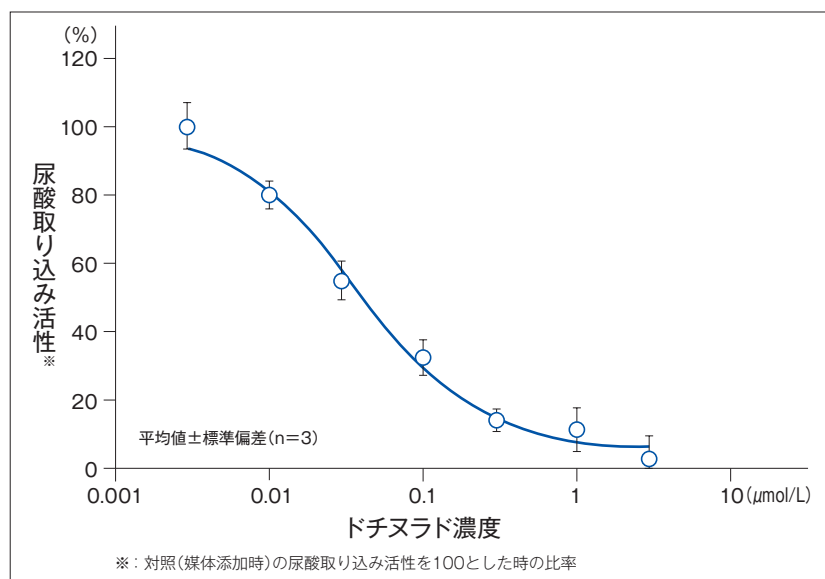
試験方法

ヒト腎刷子縁膜小胞に交換基質としてピラジンカルボン酸を加え、ドチヌラド0.016~10 μmol/L及びベンズブロマロン1~100 μmol/Lの¹⁴C-尿酸取り込み阻害を評価した。

(2) ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害作用 (*in vitro*)^{44,46)}

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀値は0.0372 μmol/Lであった。一方、ベンズブロマロン及びプロベネシドのIC₅₀値は、それぞれ0.190 μmol/L及び165 μmol/Lであった。

濃度別ドチヌラドの¹⁴C-尿酸取り込み阻害(ヒトURAT1発現細胞、*in vitro*)



Reprinted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp.162-170. [利益相反]本文献の著者のうち8名は株式会社富士薬品、2名は持田製薬株式会社の社員である。

ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬の¹⁴C-尿酸取り込み阻害(ヒトURAT1発現細胞、*in vitro*)

被験物質	IC ₅₀ [95%信頼区間] (μmol/L)*
ドチヌラド	0.0372 [0.0238, 0.0581]
ベンズブロマロン	0.190 [0.121, 0.299]
プロベネシド	165 [127, 215]

*: 阻害率の平均値(n=3)から4パラメータロジスティック回帰により算出

試験方法

ヒトURAT1安定発現MDCK II細胞を用いて、ドチヌラド0.003~3 μmol/L、ベンズブロマロン0.003~3 μmol/L、プロベネシド10~1,000 μmol/L、lesinurad(国内未承認)0.3~300 μmol/Lの¹⁴C-尿酸取り込み阻害を評価した。

注)lesinuradは国内未承認のため、結果の記載を省略した。

(3) URAT1以外の尿酸トランスポーター(ABCG2、OAT1、OAT3)に対する作用(*in vitro*)^{43,44)}

ドチヌラドは濃度依存的にABCG2、OAT1、OAT3の尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀値はそれぞれ4.16μmol/L、4.08μmol/L、1.32μmol/Lであった。URAT1阻害比はそれぞれ112倍、110倍、35.5倍であった。

一方、ベンズブロマロン及びプロベネシドのURAT1阻害比は、それぞれ1.52～16.5倍及び0.0144～2.62倍であった。

ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬の¹⁴C-尿酸取り込み阻害(ヒトABCG2、OAT1、OAT3発現細胞、*in vitro*)

被験物質	IC ₅₀ [95%信頼区間](μmol/L) [※]		
	ABCG2	OAT1	OAT3
ドチヌラド	4.16 [1.13, 15.29]	4.08 [2.19, 7.59]	1.32 [1.12, 1.56]
ベンズブロマロン	0.289 [0.154, 0.543]	3.14 [1.00, 9.82]	0.967 [0.772, 1.211]
プロベネシド	433 [140, 1,343]	10.9 [9.45, 12.67]	2.37 [0.933, 6.012]

※：阻害率の平均値(n=2又は3)から4パラメータロジスティック回帰により算出

ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬のURAT1阻害比(ヒトABCG2、OAT1、OAT3発現細胞、*in vitro*)

被験物質	URAT1	ABCG2 [※]	OAT1 [※]	OAT3 [※]
ドチヌラド	1	112	110	35.5
ベンズブロマロン	1	1.52	16.5	5.09
プロベネシド	1	2.62	0.0661	0.0144

※：(ABCG2、OAT1、OAT3のIC₅₀値/URAT1のIC₅₀値)により算出

Adapted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp.162-170.
[利益相反]本文献の著者のうち8名は株式会社富士薬品、2名は持田製薬株式会社の社員である。

試験方法

ヒトABCG2安定発現HEK293細胞由来小胞及びヒトOAT1又はOAT3安定発現HEK293細胞を用いて、ドチヌラド、ベンズブロマロン、プロベネシド、lesinurad(国内未承認)の¹⁴C-尿酸取り込み阻害を評価した。また、各トランスポーターのIC₅₀値からURAT1阻害比を評価した。

注)lesinuradは国内未承認のため、結果の記載を省略した。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

(4) 血漿中尿酸値低下作用(サル)^{44,47)}

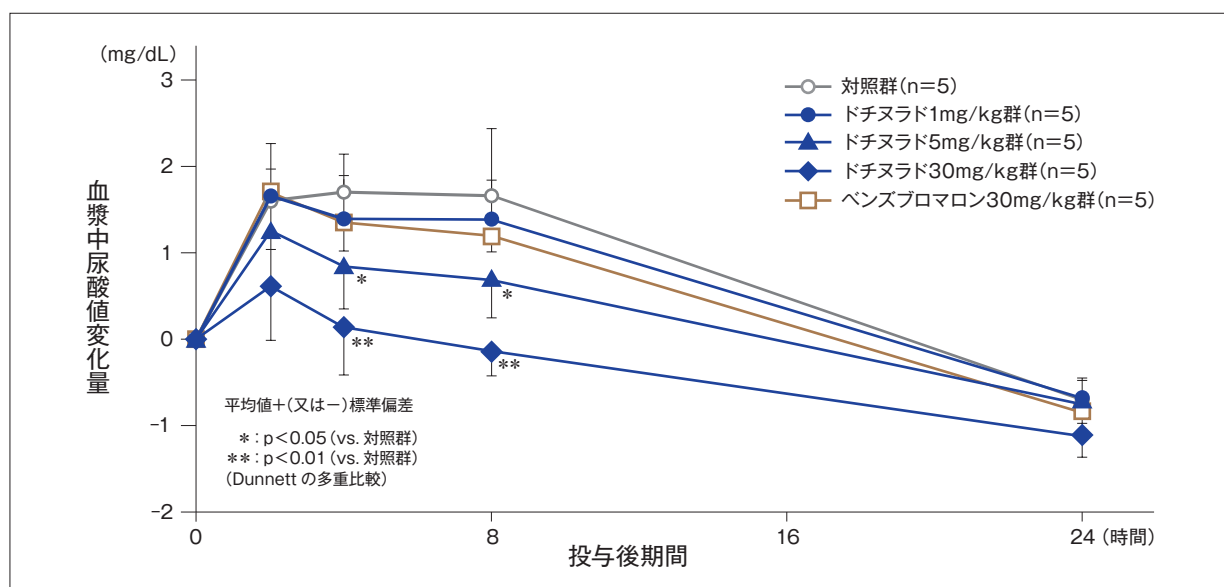
ドチヌラド1mg/kg群、5mg/kg群、30mg/kg群のうち、5mg/kg群及び30mg/kg群における血漿中尿酸値変化量^{*1}は、投与4時間後及び8時間後に対照群に比べて有意差が認められた。5mg/kg群及び30mg/kg群における投与8時間後の血漿中尿酸値変化量は、対照群に比べてそれぞれ1.0mg/dL及び1.8mg/dL低値を示した。

また、30mg/kg群における尿中尿酸排泄率^{*2}は、投与0～4時間に対照群に比べて有意差が認められた(30mg/kg群25.2%、対照群8.9%)。

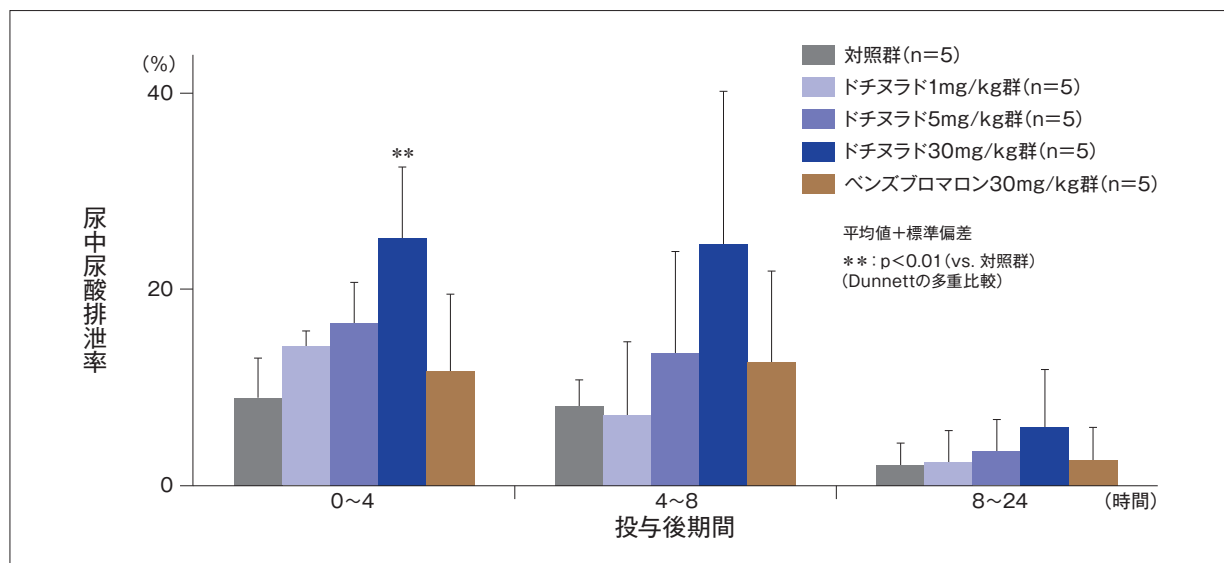
^{*1}：投与群の各時点の尿酸値－投与群の投与前の尿酸値

^{*2}：尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス×100(%)

血漿中尿酸値変化量の推移(フサオマキザル、単回経口投与、絶食下)



尿中尿酸排泄率の推移(フサオマキザル、単回経口投与、絶食下)



Reprinted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp.162-170.
[利益相反]本文の著者のうち8名は株式会社富士薬品、2名は持田製薬株式会社の社員である。

試験方法

雄フサオマキザル(5例/群)に、ドチヌラド1、5、30mg/kg、ベンズプロマロン30mg/kg又は媒体のみ(対照群)を絶食下でクロスオーバー法にて単回経口投与した。投与前、投与2、4、8、24時間後に採血して血漿中尿酸値変化量を算出した。また、投与0～4、4～8、8～24時間の尿を採取して尿中尿酸排泄率を算出した。

(5) **参考情報** 各種酵素、イオンチャンネル、トランスポーター、受容体に及ぼす影響(*in vitro*)⁴⁸⁾

各種酵素、イオンチャンネル、トランスポーター、受容体に対するドチヌラドの影響を処置濃度10 μ mol/Lで評価した結果、いずれの標的にも影響(50%を超える阻害や結合)しなかった。

試験方法

計33種の各種酵素、イオンチャンネル、トランスポーター、受容体に対するドチヌラドの影響を処置濃度10 μ mol/L (n=2)で評価した。

検討した酵素、イオンチャンネル、トランスポーター、受容体は下記のとおり。

- 【酵 素】** シクロオキシゲナーゼ(COX-1)、モノアミンオキシダーゼ-A(MAO-A)、モノアミンオキシダーゼ-B(MAO-B)、誘導型NO合成酵素(iNOS)、アセチルコリンエステラーゼ、キサンチンオキシダーゼ
- 【イオンチャンネル】** カルシウムチャンネル(L型、ジヒドロピリジン結合部位)、ATP感受性K⁺チャンネル(K_{ATP})
- 【トランスポーター】** ノルアドレナリントランスポーター、セロトニントランスポーター
- 【受 容 体】** アデノシン(A₁)、アドレナリン(α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、カンナビノイド(CB₁)、ドパミン(D₁)、末梢性ベンゾジアゼピン、GABA_B、グルタミン酸、ヒスタミン(H₁、H₂、H₃)、ムスカリン、ニコチン、オピオイド、セロトニン(5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT₃、5-HT₄)、PPAR(α 、 γ)

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

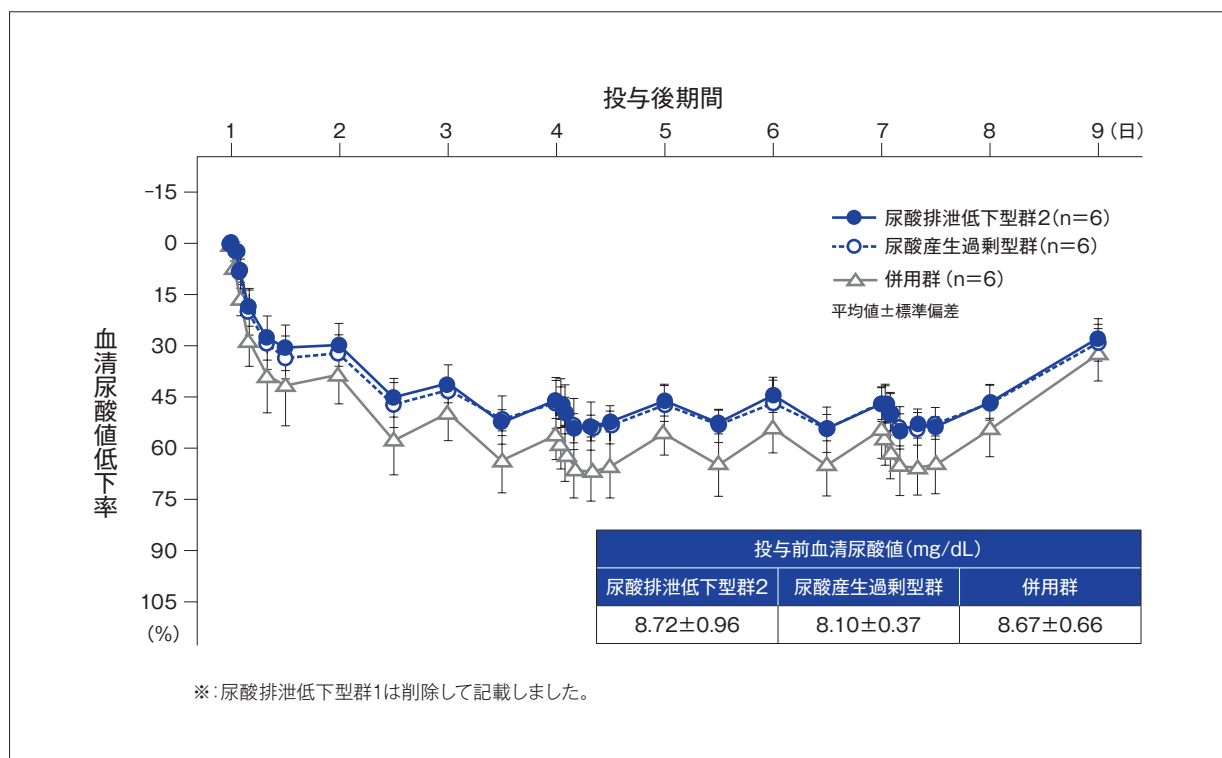
3. 臨床薬理試験

(1) 病型別薬力学試験(第Ⅱ相試験；成人男性患者、入院管理、7日間反復投与)^{24,25)}

■ 病型別血清尿酸値低下率の推移

各時点における血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は下図のとおりに推移し、投与7日目の投与前では、尿酸排泄低下型群2で47.16±4.76%、尿酸産生過剰型群で47.59±4.96%、併用群で54.52±8.88%であった。

病型別血清尿酸値低下率の推移



<文献25)の書誌事項及び利益相反>

Okui D, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S92-102

[利益相反]本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者は全員株式会社富士薬品の社員である。

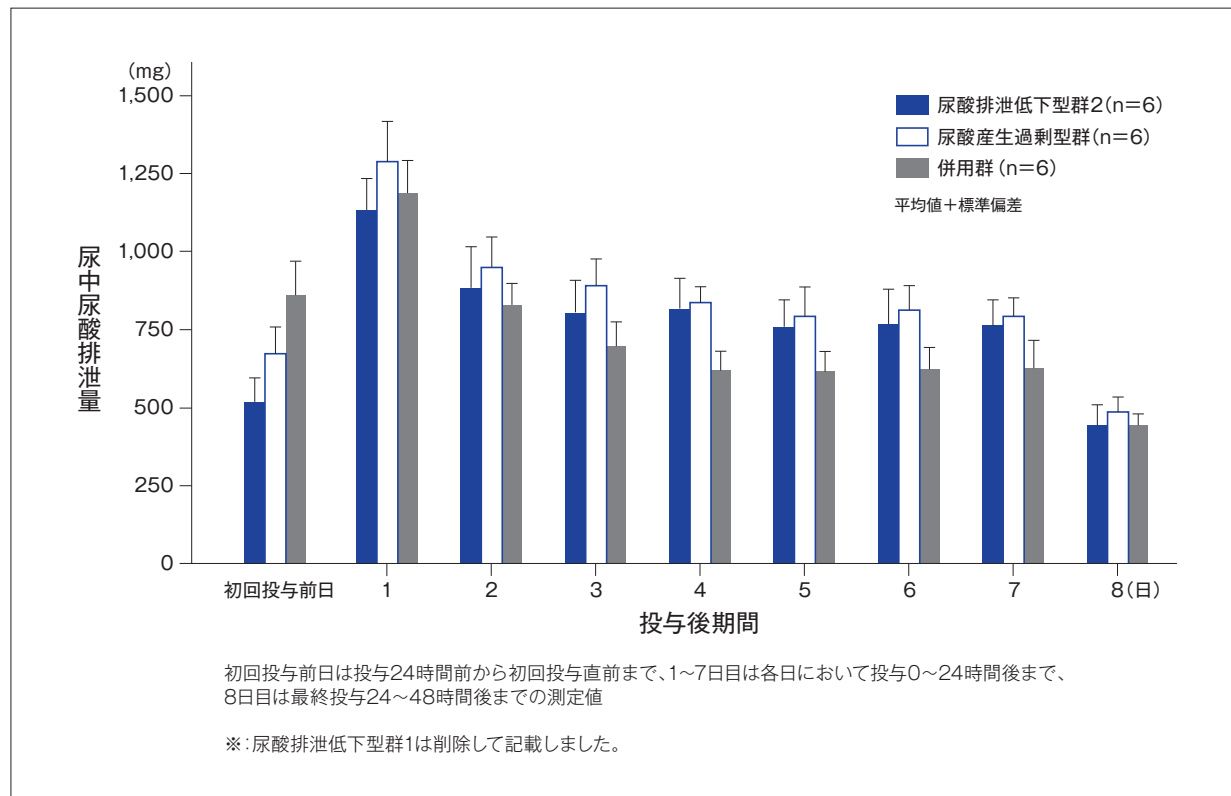
本邦で承認されたトピロキソスタットの用法・用量

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。

■ 病型別尿中尿酸排泄量の推移

各時点における尿中尿酸排泄量(平均値±標準偏差)は下図のとおりに推移し、初回投与前日では、尿酸排泄低下型群2で516.25±76.62mg、尿酸産生過剰型群で673.40±85.52mg、併用群で858.92±108.63mg、投与1日目の投与前では、それぞれ1,132.30±104.21mg、1,289.33±126.45mg、1,187.77±104.29mg、投与2日目の投与前では、それぞれ882.17±132.88mg、951.45±95.98mg、829.33±66.85mgであった。

病型別尿中尿酸排泄量の推移



試験方法

高尿酸血症の成人男性入院患者24例^{注)}[尿酸排泄低下型群1(6例)、尿酸排泄低下型群2(6例)、尿酸産生過剰型群(6例)、併用群(6例)]に、ドチヌラド1mgを1日1回朝食後に7日間反復経口投与した。併用群は尿酸産生過剰型の患者とし、トピロキソスタット80mgを1日1回朝食後に併用投与するものとした。血清尿酸値低下率は血清尿酸値を投与1~9日目に測定して算出し、尿中尿酸排泄量は尿中尿酸濃度及び尿量を初回投与前日~投与8日目に測定して算出した。なお、いずれの群においても、尿アルカリ化薬及びコルヒチンを併用投与した。

注)本試験は、当初の治験計画では尿酸産生過剰型患者(尿酸産生過剰型群及び併用群)の病型が初回投与前日までに変化して組み入れることができなかったため、治験計画を変更して行われた(初回投与前入院期間の短縮)。そこで尿酸排泄低下型群は、当初の治験計画で行われたものを「尿酸排泄低下型群1」、変更後の治験計画で行われたものを「尿酸排泄低下型群2」とした。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

D.I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

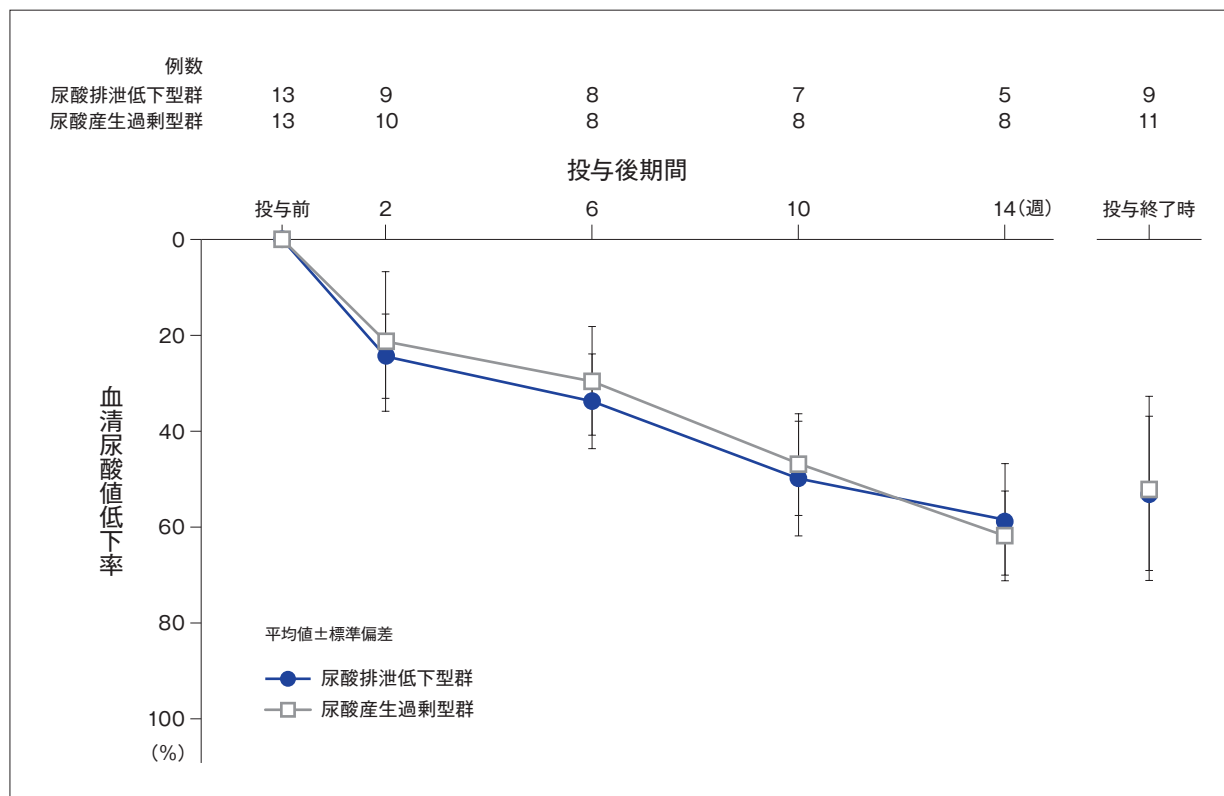
製造販売業者等

(2) 病型別薬力学試験(第I相試験；成人男性患者、外来管理、14週間反復投与)^{49,50)}

■ 病型別血清尿酸値低下率の推移

各時点における血清尿酸値低下率(平均値±標準偏差)は下図のとおりに推移し、投与14週後では、尿酸排泄低下型群で58.50±11.55%、尿酸産生過剰型群で61.99±9.35%、投与終了時では、それぞれ53.09±15.99%、51.85±19.31%であった。

病型別血清尿酸値低下率の推移



<文献50)の書誌事項及び利益相反>

Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S103-11

[利益相反] 本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち2名は持田製薬株式会社の社員である。著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者が含まれる。

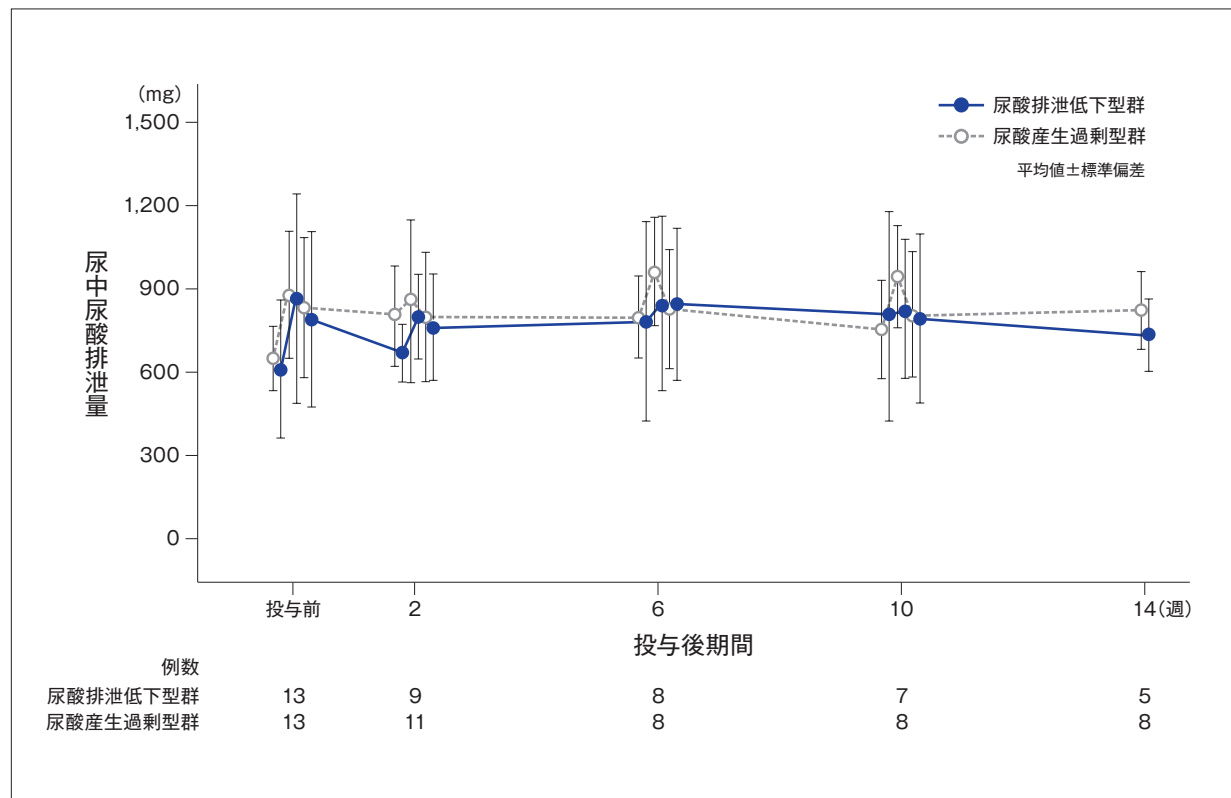
【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

病型別尿中尿酸排泄量の推移

各時点における尿中尿酸排泄量(平均値±標準偏差)は下図のとおりに推移し、投与前では、尿酸排泄低下型群で609.58±244.36mg、尿酸産生過剰型群で648.84±111.84mg、投与14週後では、それぞれ729.68±124.60mg、820.33±135.34mgであった。

病型別尿中尿酸排泄量の推移



試験方法

痛風を含む高尿酸血症の成人男性外来患者26例[尿酸排泄低下型群(13例)及び尿酸産生過剰型群(13例)]に、ドチヌラドを1日1回朝食後に14週間反復経口投与した。ドチヌラドは0.5mgを投与開始から2週後まで2週間投与し、1mgを3週目から6週後まで4週間投与した後、2mgに増量して7週目から10週後まで4週間投与し、さらに4mgに増量して11週目から14週後まで4週間投与した。血清尿酸値低下率は血清尿酸値を投与前、投与後各時点(投与2、6、10、14週後)及び投与終了時に測定して算出した。尿中尿酸排泄量は尿中尿酸濃度及び尿量を投与前、投与後各時点(投与2、6、10、14週後)及び投与終了時に測定して算出した。

開発の経緯

特徴

D I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

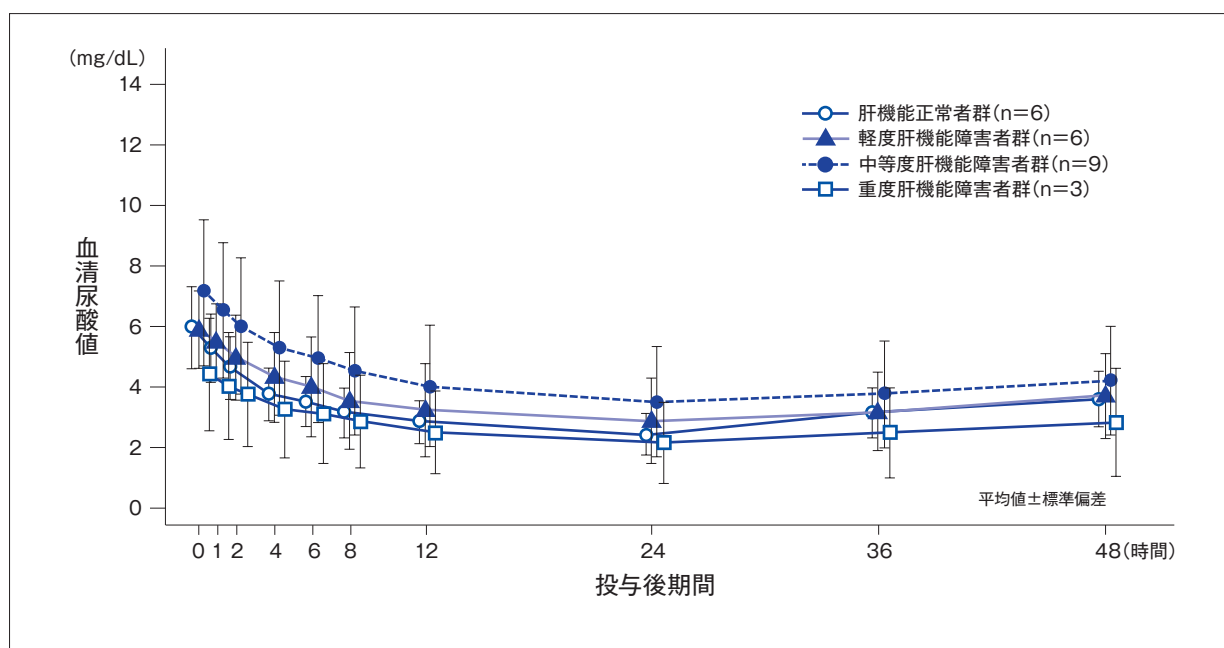
(3) 肝機能障害者での臨床薬物動態試験(第I相試験; 肝機能障害者、単回投与)^{22,23)}

■ 血清尿酸値の推移

投与前の血清尿酸値(平均値±標準偏差)は、肝機能正常者群で5.95±1.34mg/dL、軽度肝機能障害者群で5.90±1.26mg/dL、中等度肝機能障害者群で7.12±2.39mg/dL、重度肝機能障害者群で4.43±1.86mg/dLであった。投与24時間後では、それぞれ2.43±0.69mg/dL、2.88±1.41mg/dL、3.52±1.80mg/dL、2.17±1.33mg/dLであり、投与48時間後では、それぞれ3.60±0.91mg/dL、3.73±1.39mg/dL、4.22±1.78mg/dL、2.83±1.80mg/dLであった。

軽度肝機能障害者: Child-Pugh分類A (Child-Pughスコア5~6)、中等度肝機能障害者: Child-Pugh分類B (Child-Pughスコア7~9)、重度肝機能障害者: Child-Pugh分類C (Child-Pughスコア10~15)

肝機能別血清尿酸値の推移



試験方法

肝機能正常者(6例)又は軽度(6例)、中等度(9例)、重度(3例)の肝機能障害者に、ドチヌラド4mgを絶食下で単回経口投与し、投与48時間後までの血清尿酸値を測定した。

<文献23)の書誌事項及び利益相反>

Kumagai Y, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S25-35

[利益相反]本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち3名は持田製薬株式会社の社員である。

【重要な基本的注意】(一部抜粋)

8.3 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3参照]

【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

9.3 肝機能障害患者

慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。

なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT100IU/L以上の患者は除外されている。[8.3参照]

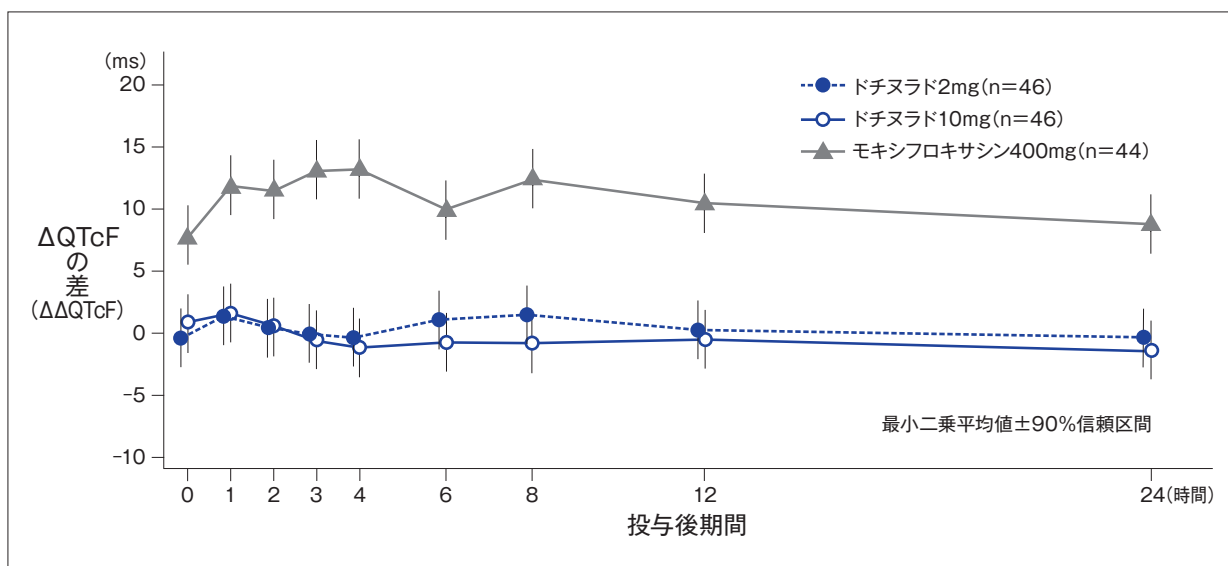
(4) 参考情報 QT/QTc評価クロスオーバー試験(第Ⅱ相試験；健康成人、単回投与)⁵¹⁾

■ QTcFの変化量の差(ΔΔQTcF)の経時推移

ドチヌラド2mg又は10mg単回投与時のΔΔQTcF*(最小二乗平均値±90%信頼区間)は下図のとおりに推移し、いずれの時点においても両側90%信頼区間の上限値は10msを超えていなかった。なお本試験の分析感度を確認するための陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた。モキシフロキサシン400mg投与時のΔΔQTcFは投与4時間後に両側90%信頼区間の下限値が5msを超えていた。

*：ドチヌラド投与時のΔQTcF(投与後の各時点における投与前からのQTcF間隔の変化量)と同一時点で測定されたプラセボ投与時のΔQTcFとの差

ドチヌラド2mg又は10mg、モキシフロキサシン400mg投与時のΔΔQTcFの経時推移



試験方法

健康成人48例(男性24例及び女性24例)に、ドチヌラド2mg又は10mg、モキシフロキサシン400mg(陽性対照)あるいはプラセボをクロスオーバー法にて絶食下で単回経口投与した。投与前、投与0.5、1、2、3、4、6、8、12、24時間後に心電図を測定し、QT/QTc間隔を評価した。

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

包装/関連情報
取扱上の注意

主要文献

製造販売業者等

Ⅶ. 安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験^{52,53)}

試験項目		使用動物等	例数 / 群	投与経路	投与量(mg/kg) ^{※1}	結果
中枢神経系に及ぼす影響	一般症状及び行動	SDラット	雄6	単回経口	0、50、150、500	・無影響量：500mg/kg ・ヒト全身曝露量に対する比率 ^{※2} ：1,291
心血管系に及ぼす影響	hERG電流	hERG導入HEK293細胞	5	<i>in vitro</i>	0、10、30、100	・無影響量：100mg/kg ・ヒト全身曝露量に対する比率 ^{※3} ：740
	血圧、心拍数、心電図	カニクイザル	雄4	単回経口	0、10、30、100	
呼吸系に及ぼす影響	呼吸数、一回換気量、分時換気量、一般状態	SDラット	雄8	単回経口	0、50、150、500	・無影響量：150mg/kg ・ヒト全身曝露量に対する比率 ^{※4} ：461

※1：HEK293細胞における投与量の単位は $\mu\text{mol/L}$

※2：ラット単回投与毒性試験における500mg/kg投与群の C_{max} (543 $\mu\text{g/mL}$)と、ヒトでの C_{max} (420.67ng/mL)^{*}との比率

※3：サル13週間経口投与毒性試験における100mg/kg/日投与群の投与1日目の C_{max} (311.5 $\mu\text{g/mL}$)と、ヒトでの C_{max} (420.67ng/mL)^{*}との比率

※4：ラット13週間経口投与毒性試験における100mg/kg/日投与群の投与1日目の C_{max} (194 $\mu\text{g/mL}$)と、ヒトでの C_{max} (420.67ng/mL)^{*}との比率
(ラット150mg/kg投与時の血漿中薬物濃度が不明のため、近傍の用量群の成績で算出)

*：健康成人男性にドチヌラド4mgを1日1回、7日間反復投与したときの投与7日目の C_{max} (46頁参照)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{54,55)}

使用動物	例数 / 群	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
SDラット	雌雄各5	経口	0、500、1,000、2,000	1,000
カニクイザル [*]	雌雄各1	経口	0、10、100、300、1,000	>1,000 (300mg/kg、1,000mg/kgで嘔吐がみられた)

*：4週間経口投与毒性試験の投与1日目の一般状態及び血漿中ドチヌラド濃度測定により、急性毒性を評価

(2) 反復投与毒性試験⁵⁶⁾

1) SDラットの13週間経口投与毒性試験

(雌雄各10例/群、投与量：0、30、100、300mg/kg/日)

300mg/kg/日群の雌で体重の減少、300mg/kg/日群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復性が示された。なお、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の増加、300mg/kg/日群の雌雄で軽度な肝細胞肥大、300mg/kg/日群の雄で肝細胞の滑面小胞体の増生が認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連した適応性変化と考えられた。無毒性量は100mg/kg/日と推定された。

2) SDラットの26週間経口投与毒性試験

(雌雄各12例/群、投与量：0、12、60、300mg/kg/日)

300mg/kg/日群の毒性試験群の雄1例及びサテライト群^{*}の雄1例が死亡した。300mg/kg/日群の雌で体重の減少、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復性が示された。また、大腿骨に骨小柱の増加が認められた。なお、12mg/kg/日群及び60mg/kg/日群の雌並びに300mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の増加、60mg/kg/日群の雄及び300mg/kg/日群の雌雄で肝細胞肥大が認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連した適応性変化と考えられた。無毒性量は60mg/kg/日と推定された。

*：血漿中薬物濃度測定を目的とした群(対照群：雌雄各4例/群、ドチヌラド投与群：雌雄各12例/群)

3) カニクイザルの13週間経口投与毒性試験

(雌雄各3例/群、投与量:0、10、30、100mg/kg/日)

100mg/kg/日群の雄1例を全身状態悪化のため投与71日目に切迫殺に供した。本例では、病理組織学的検査で骨髄細胞の減少が認められ、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数の著しい減少等の変化が認められた。また、投与4週目の血液学的検査でヘモグロビン濃度の減少及び大型非染色細胞数の増加が認められた。生存例では、100mg/kg/日群の雌で大型非染色細胞数の増加が認められた。100mg/kg/日群の雌1例では投与13週目に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が認められ、本例を含む雌2例で胸骨及び大腿骨の骨髄細胞の増加が認められた。いずれの変化も休薬により回復性が示された。免疫組織化学的検査では、骨髄細胞の増加が認められた2例でTリンパ球からなる濾胞形成が認められた。無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

4) カニクイザルの39週間経口投与毒性試験

(雌雄各4例/群、投与量:0、3、12、50mg/kg/日)

50mg/kg/日群の雌1例を全身状態悪化のため投与84日目に切迫殺に供した。本例では、病理組織学的検査で胃粘膜の壊死、出血、水腫、血栓、腹壁漿膜から周辺臓器の漿膜面の炎症性変化が認められた。なお、本例で認められた胃の病変は背景疾患が明らかではないことから被験物質投与の影響が完全には否定できないものの、サルの13週間経口投与毒性試験(最高用量100mg/kg/日)及び本試験の50mg/kg/日群の他の動物で同様の所見が認められていないこと、急性の転帰を示す自然発生性の胃の梗塞と所見が類似していることから、自然発生病変である可能性も考えられた。また、50mg/kg/日群の雄1例を事故による骨折のため投与85日目に切迫殺に供した。無毒性量は12mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験(*in vitro*、ラット)⁵⁷⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ドチヌラドによる遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

CHL/IU細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、陽性判断基準(10%以上)を超える染色体構造異常細胞の出現頻度の増加が認められ、ドチヌラドがCHL/IU細胞に対して染色体異常を誘発することが示された。

ラットを用いた小核試験(*in vivo*)及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験では、それぞれドチヌラドによる小核赤血球誘発性及びDNA損傷誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験(マウス、ラット)⁵⁸⁾

雌雄B6C3F1マウス(各50例/群)及び雌雄F344ラット(各50例/群)に、ドチヌラド0、3、10、30mg/kg/日を1日1回104週間経口投与した結果、ドチヌラド投与に関連した生存率の変化並びに腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

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)⁵⁹⁾

雌雄SDラット(各20例/群)にドチヌラド0、30、100、300mg/kg/日を1日1回経口投与した(投与期間はそれぞれ、雄:交配前4週間から解剖検査前日まで、雌:交配前2週間から妊娠7日まで)結果、300mg/kg/日群の雌雄の親動物で、摂餌量の減少及び体重増加抑制、雌の親動物で体重の減少並びに黄体数、着床数、生存胚数の減少が認められた。雌雄の親動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも100mg/kg/日と推定された。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)⁶⁰⁾

妊娠SDラット(19又は20例/群)にドチヌラド0、30、100、300mg/kg/日を妊娠7日から17日まで1日1回経口投与した結果、300mg/kg/日群の母動物で、摂餌量の減少、体重増加抑制、体重の減少が認められ、300mg/kg/日群の胎児で、骨格変異(短小過剰肋骨、完全過剰肋骨、腰椎過剰)の発現頻度の増加が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも100mg/kg/日と推定された。

妊娠NZWウサギ(19又は20例/群)にドチヌラド0、10、30、100、300mg/kg/日を妊娠6日から18日まで1日1回経口投与した結果、300mg/kg/日群の母動物で、摂餌量の減少、体重増加抑制、便量の減少、無便が認められ、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群の胎児で、骨格変異(完全過剰肋骨及び腰椎過剰)の発現頻度の増加又は増加傾向が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は100mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

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)⁶¹⁾

妊娠SDラット(20例/群)にドチヌラド0、30、100、300mg/kg/日を妊娠7日から分娩後21日まで1日1回経口投与した結果、300mg/kg/日群の母動物で、摂餌量の減少、体重増加抑制、体重の減少、妊娠期間の延長が認められた。300mg/kg/日群の離乳前の出生児で、出生率、出生後0日の生存率、生存出生児数、出生後4日の生存児数の減少並びに離乳時点の体重の減少傾向が認められ、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群の離乳後の出生児で、雌出生児の外陰部正中皮膚の不完全な癒合、300mg/kg/日群の離乳後の出生児で、雌出生児の膈開口の遅れが認められた。雌雄出生児を交配させた生殖能検査(初回交配)では、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群で交尾率の減少、300mg/kg/日群で受胎率の減少が認められた。生殖能検査用雄出生児と無処置雌動物及び無処置雄動物と行動検査用雌出生児の生殖能検査(追加交配)から、交尾率及び受胎率の減少は雌出生児に起因した変化と考えられた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は100mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験(モルモット、マウス)⁶²⁾

雄Hartleyモルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー反応(5例/群)及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応(5例/群)を検討した結果、いずれも陰性であり、雄BALB/cマウス(6例/群)及び雄C3Hマウス(6例/群)を用いて異種受身皮膚アナフィラキシー反応を検討した結果、いずれも陰性であった。これらのことから、ドチヌラドはモルモット及びマウスに対して抗原性を示さないと考えられた。

2) 免疫毒性試験(*in vitro*)⁶³⁾

無処置雄カニクイザル(5例)から採取した全血をドチヌラドとIL-2(最終濃度30U/mL)添加培地で約72時間インキュベート後、BrdUの細胞への取り込みを測定し、陽性細胞の比率をリンパ球幼若化の指標として評価した結果、300µg/mLでリンパ球幼若化作用が認められたことから、ドチヌラドはサルのリンパ球に対して幼若化作用を有することが確認された。また、同条件で無処置の日本人男性(5例)及び雄SDラット(3例)から採取した全血を用いて検討した結果、それぞれの最高濃度300µg/mL及び1,000µg/mLでリンパ球幼若化作用は認められず、ドチヌラドのリンパ球幼若化作用には種差があることが示唆された。

3) 肝薬物代謝酵素誘導の検討 (*in vitro*、ラット)⁶⁴⁾

雌SDラット(5例/群)に、ドチヌラド1、3、10mg/kg/日を1日1回7日間経口投与した結果、ドチヌラドはラットに対して、1～10mg/kg/日の用量では肝薬物代謝酵素を誘導しないことが示された。また、雌SDラット(5例/群)に、ドチヌラド30mg/kg/日及び300mg/kg/日を1日1回14日間経口投与した結果、ドチヌラドはラットに対して、300mg/kg/日の用量では肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。

ラット肝細胞を用いて、ドチヌラド濃度1、3、10、30、100、300 μ mol/LでのCYP2B1及びCYP3A1に対する誘導作用を検討した結果、ドチヌラドはラット肝細胞においてCYP2B1の誘導作用を示したと考えられた。なおCYP3A1については、陽性対照(フェノバルビタール1,000 μ mol/L)で明確な誘導作用がみられず、試験の妥当性が担保されなかったため評価できなかった。

4) 光毒性試験 (ラット)⁶⁵⁾

雄Long-Evansラット(5例/群)に、ドチヌラド0、1、10、100mg/kgを単回経口投与し、UVAを照射した結果、ドチヌラド投与に関連した皮膚の肉眼的観察、耳介厚の測定、眼科学的検査並びに病理組織学的検査における変化はみられず、ドチヌラドはLong-Evansラットに対して光毒性を示さないと考えられた。

5) ミトコンドリアに対する影響の検討 (*in vitro*)⁶⁶⁾

無処置ラットの肝臓からミトコンドリア懸濁液を調製し、酸素消費測定システムを用いてミトコンドリアの呼吸を測定し、またMitoCheck® Complex Activity Assay Kit (ウシ心ミトコンドリア)を用いてミトコンドリア酵素複合体の活性を測定した結果、ドチヌラドによるミトコンドリア機能の障害を介した薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった。

6) 共有結合能の検討 (*in vitro*)⁶⁷⁾

ヒト肝細胞懸濁液に¹⁴C-ドチヌラド(最終濃度10 μ mol/L)を添加して2時間インキュベート後、肝細胞の放射能を測定し、共有結合量を評価した結果、ドチヌラドによる肝細胞への共有結合を介した薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった。

7) IL-8産生を指標とした検討 (*in vitro*)⁶⁸⁾

THP-1細胞(ヒト急性単球性白血病由来細胞株)にドチヌラドを3、10、30、100 μ mol/Lの濃度で添加してヒト肝ミクロソーム存在下で24時間培養後、上清中のIL-8濃度及び細胞生存率を評価した結果、ドチヌラドによる免疫反応の刺激を介した薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装
／
関連情報

主要文献

製造販売業者等

Ⅷ. 有効成分に関する理化学的知見

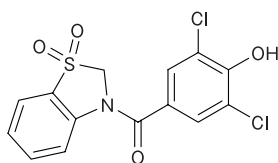
■ 一般的名称 ドチヌラド (Dotinurad)

■ 化学名 (3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)
(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ⁶-1,3-benzothiazol-3-yl)
methanone

■ 分子式 C₁₄H₉Cl₂NO₄S

■ 分子量 358.20

■ 化学構造式



■ 性状 白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。本品はエタノール (99.5) 又はメタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

■ 融点 約 214°C

■ 製剤の安定性

試験条件		保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験		25℃、60%RH	PTP バラ	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃、75%RH	PTP バラ	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	PTP	3ヵ月	規格内
	湿度	25℃、75%RH	ガラスシャーレ (開放)	3ヵ月	規格内
	光	D65蛍光ランプ 2,500lx、25℃	ガラスシャーレ (開放)	総照度 120万lx・hr ¹⁾	規格内

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量、純度試験

P T P：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔

バ ラ：高密度ポリエチレンボトル＋ポリプロピレンキャップ

バラは1mgのみ試験した。

1) 総照度120万lx・hr時点での総近紫外放射エネルギーは200W・h/m²以上

開発の経緯

特徴

D I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装／関連情報

主要文献

製造販売業者等

取扱い上の注意

規制区分: 処方箋医薬品^{注)} 注) 注意一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: 3年

包 装

ユリス錠0.5mg : 100錠 [10錠(PTP) × 10]

ユリス錠1mg : 100錠 [10錠(PTP) × 10]

ユリス錠2mg : 100錠 [10錠(PTP) × 10]

関連情報

承認番号: ユリス錠0.5mg [30200AMX00020000]

ユリス錠1mg [30200AMX00021000]

ユリス錠2mg [30200AMX00022000]

承認年月: 2020年1月

薬価基準収載年月: 2020年4月

販売開始年月: 2020年5月

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。

「保険給付上の注意」に関する情報: 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2021年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

再審査期間満了年月: 2028年1月(8年)

主要文献

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6)
- 2) 社内資料：妊娠動物の組織分布(2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.4.5)
- 3) 社内資料：用量反応検証試験・後期第Ⅱ相臨床試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.14、CSR FYU-981-006(資料5.3.5.1-2)](承認時評価資料)
- 4) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S53-61
- 5) 社内資料：第Ⅲ相フェブキソスタット対照試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.16、CSR FYU-981-014(資料5.3.5.1-4)](承認時評価資料)
- 6) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S71-9
- 7) 社内資料：第Ⅲ相ベンスプロマロン対照試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.15、CSR FYU-981-011(資料5.3.5.1-3)](承認時評価資料)
- 8) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S62-70
- 9) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験[2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.17、CSR FYU-981-010(資料5.3.5.2-1)](承認時評価資料)
- 10) 社内資料：長期投与試験における臨床最大用量の検討(2020年1月23日承認、CTD 2.7.3.4.2.2)(承認時評価資料)
- 11) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S80-91
- 12) 社内資料：第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析による患者背景別血清尿酸値低下作用(部分集団解析)(2020年1月23日承認、CTD 2.7.3.3.3)(承認時評価資料)
- 13) 社内資料：臨床試験(二重盲検試験の併合)の有害事象の解析(2020年1月23日承認、CTD 2.7.4.2.1)(承認時評価資料)
- 14) 社内資料：健康成人における単回投与試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.2)
- 15) Motoki K, et al. Pharmacol Res Perspect 2019; 7: e00533
- 16) 社内資料：健康成人における反復投与試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.4)(承認時評価資料)
- 17) 社内資料：健康成人における食事の影響試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.1)(承認時評価資料)
- 18) 社内資料：高齢者男女における臨床薬理試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.8)
- 19) Nakatani H, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S8-16
- 20) 社内資料：腎機能障害者における臨床薬理試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.6)(承認時評価資料)
- 21) Fukase H, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S17-24
- 22) 社内資料：肝機能障害者における臨床薬理試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.7)(承認時評価資料)
- 23) Kumagai Y, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S25-35
- 24) 社内資料：病型別薬力学試験・第Ⅱ相試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.11)(承認時評価資料)
- 25) Okui D, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S92-102
- 26) 社内資料：マスバランス試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.5)(承認時評価資料)
- 27) 社内資料：血漿蛋白結合率及び血球移行性(2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2)
- 28) 社内資料：組織分布(2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.4.4)
- 29) 社内資料：代謝経路(2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.3)
- 30) 社内資料：UGT及びSULT分子種による代謝試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2)
- 31) 社内資料：健康成人における薬物相互作用(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.9)(承認時評価資料)
- 32) Furihata K, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S36-43
- 33) 社内資料：CYP阻害及び誘導作用(2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4)
- 34) 社内資料：UGT阻害作用(2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4.2)
- 35) 社内資料：血漿蛋白結合における薬物相互作用(2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4.6)
- 36) Sica DA, et al. The Kidney 6th ed. 2000: 680-700
- 37) Enomoto A, et al. Nature 2002; 417: 447-52
- 38) Woodward OM, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 10338-42
- 39) Hosoyamada M, et al. Am J Physiol 1999; 276: F122-8
- 40) 木村弘章, 他. 痛風と核酸代謝 2000; 24: 115-21
- 41) Matsuo H, et al. Sci Transl Med 2009; 1: 5ra11
- 42) Kakutani-Hatayama M, et al. Am J Lifestyle Med 2015; 11: 321-9
- 43) 社内資料：ヒトABC2、OAT1及びOAT3発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2)
- 44) Taniguchi T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019; 371: 162-70
- 45) 社内資料：ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 46) 社内資料：ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2)
- 47) 社内資料：フサオマキサルを用いた血漿中尿酸値低下作用(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2)
- 48) 社内資料：副次的薬理試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.3)
- 49) 社内資料：病型別薬力学試験・第Ⅰ相試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.12)(承認時評価資料)
- 50) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S103-11
- 51) 社内資料：QT/QTc評価クロスオーバー試験・第Ⅱ相試験(2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.10)(承認時評価資料)
- 52) 社内資料：安全性薬理試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.4)
- 53) 社内資料：薬理試験の考察及び結論(2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.6)
- 54) 社内資料：ラットの単回経口投与毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.2.1)
- 55) 社内資料：サル4週間経口投与毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.2.2)
- 56) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.4.4.2)
- 57) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.4)
- 58) 社内資料：がん原性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.5)
- 59) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6.1)
- 60) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6.2)
- 61) 社内資料：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(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6.3)
- 62) 社内資料：抗原性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.1)
- 63) 社内資料：免疫毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 64) 社内資料：肝薬物代謝酵素誘導の検討(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.3)
- 65) 社内資料：ラットの光毒性試験(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.1)
- 66) 社内資料：ミトコンドリアに対する影響の検討(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.6)
- 67) 社内資料：共有結合能の検討(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.5)
- 68) 社内資料：IL-8産生を指標とした検討(2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.7)

開発の経緯
特徴
D.I
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験及び毒性試験
有効成分に関する理化学的知見
製剤学的事項
包装/関連情報
主要文献
製造販売業者等

XV. 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)

■ 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

■ 販 売 持田製薬株式会社

〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番地

文献請求先・問い合わせ先

株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター

TEL : 048-644-3247

FAX : 048-644-2241

持田製薬株式会社 くすり相談窓口

TEL : 0120-189-522 03-5229-3906

FAX : 03-5229-3955

開発の経緯
特徴
D I
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験 及び毒性試験
有効成分に関する 理化学的知見
製剤学的事項
取扱い上の注意 包装／関連情報
主要文献
製造販売業者等



MOCHIDA

販売

持田製薬株式会社

東京都新宿区四谷1丁目7番地

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