

I. 概要に関する項目

1. 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 の低下を招く。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ある。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る。

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る。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る。

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) である。

ドチヌラドの国内における開発は 2009 年より進められた。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た。

2. 製品の治療学的特性

- (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) である (「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)。
- (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た ($p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra 検定)。
- 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た ($p < 0.001$ 、Cochran-Armitage 検定) (「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)。
- 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%の間で推移した (「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)。
- (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た (「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)。
- (5) 1 日 1 回服用する錠剤である (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)。
- (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る (「VIII. 8. 副作用」の項参照)。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」である。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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（「I.6.RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】 痛風関節炎（痛風発作） 尿路結石	【重要な潜在的リスク】 肝機能障害	【重要な不足情報】 該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加 of 医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（肝機能障害）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動 ・添付文書による情報提供及び注意喚起
追加 of リスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。