

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

痛風、高尿酸血症

(解説)

ドチヌラドの臨床試験における有効性評価の対象疾患は、全て「痛風を含む高尿酸血症」とした。第Ⅲ相フェブキソスタット対照二重盲検比較試験^{1, 2)}の結果、投与終了時の血清尿酸値低下率は、ドチヌラド群 41.82%に対し、フェブキソスタット群 44.00%であり、投与群間の平均値の差は-2.17% [95%信頼区間：-5.26%, 0.92%] で、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。また、第Ⅲ相ベンズブロマロン対照二重盲検比較試験^{3, 4)}の結果、投与終了時の血清尿酸値低下率は、ドチヌラド群 45.92%に対し、ベンズブロマロン群 43.87%であり、投与群間の平均値の差は 2.05% [95%信頼区間：-1.27%, 5.37%] で、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、ベンズブ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。

以上の結果より、痛風を含む高尿酸血症患者に対するドチヌラドの有効性が確認され、効能又は効果を「痛風、高尿酸血症」とした（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。

2. 効能又は効果に関連する注意

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]

(解説)

病型と高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン⁵⁾を参考に薬物治療が必要とされる患者を適切に選択するために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 投与回数

健康成人を対象として、単回投与時の用量依存性を検討した臨床薬理試験^{6, 7)}及び反復投与時の蓄積性を検討した臨床薬理試験⁸⁾の結果、ドチヌラドは消失半減期が比較的長く、持続的な血清尿酸値低下作用を有すると考えられた。

またドチヌラド 1 日 1 回投与とした、第Ⅲ相フェブキソスタット対照二重盲検比較試験^{1, 2)}及び第Ⅲ相ベンズブロマロン対照二重盲検比較試験^{3, 4)}では、血清尿酸値低下作用におけるドチヌラドの非劣性がそれぞれ検証され、安全性に関する特記すべき問題は認められなかった。

以上の結果より、ドチヌラドの投与回数は1日1回が適切と考え、設定した（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。

2) 食事の影響

最終製剤の食事の影響を検討した臨床薬理試験⁹⁾の結果、摂食下投与の血漿中ドチヌラド濃度は、絶食下投与と比較して C_{max} のわずかな低下と T_{max} の遅延が認められたものの、 AUC_{0-t} に対する食事の影響は認められず、絶食下、摂食下ともに安全性に関する特記すべき問題は認められなかった。

以上の結果より、食事がドチヌラドの薬物動態に及ぼす影響は少ないと考えられたため、食事についての用法の設定はない（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）。

3) 開始投与量

尿酸排泄促進薬や尿酸生成抑制薬による治療初期には、痛風関節炎（痛風発作）発現のリスクが増し¹⁰⁾、血清尿酸値の低下の程度が大きいほど発現の頻度が増す¹¹⁾。

そのため、ドチヌラドの臨床試験における有効性評価の試験方法は、全て「開始投与量から2段階で増量し、維持量へと移行する2段階漸増法」とした。

開始投与量の異なる2つの第II相プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁻¹⁵⁾と2つの第III相実薬対照二重盲検比較試験¹⁻⁴⁾を検討した結果、ドチヌラド0.5mg/日投与時の血清尿酸値低下率は0.25mg/日投与時よりも高値を示し、安全性は両用量間で同程度と考えられた。

以上の結果より、ドチヌラドの開始投与量は0.5mgが適切と考え、設定した（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。

4) 維持量

2つの第II相プラセボ対照二重盲検比較試験¹²⁻¹⁵⁾の結果、ドチヌラドの血清尿酸値低下率及び血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、用量依存的に増加し、プラセボに比べて有意であると認められた。また2つの第III相実薬対照二重盲検比較試験¹⁻⁴⁾では、両薬群の維持量に対して、ドチヌラド群（2mg/日）の血清尿酸値低下作用が非劣性であることが検証され、安全性に関する特記すべき問題は認められなかった。

以上の結果より、ドチヌラドの維持量は2mgが適切と考え、設定した（「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。

5) 最大投与量

第III相長期投与試験^{16, 17)}では、ドチヌラド2mg/日投与で血清尿酸値6.0mg/dL以下が未達成の患者に対して投与18週後から4mg/日に増量したところ、投与58週後において、投与18週後からの血清尿酸値低下率が29.02%、血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率が100.0%となり、血清尿酸値低下作用の増強が認められた。また4mg/日への増量において安全性に関する特記すべき問題は認められなかった。

以上の結果より、ドチヌラドの最大投与量は4mgが適切と考え、設定した（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）。

4. 用法及び用量に関連する注意

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0.5mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に1mg 1日1回、投与開始から6週間以降に2mg 1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]

(解説)

尿酸降下薬による治療では、血清尿酸値の低下に伴って、関節内に沈着していた尿酸一ナトリウム結晶が変質・剥脱することにより、痛風関節炎が生じることがある。『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版』では、「痛風患者に対する尿酸降下薬の投与は初めて痛風関節炎を起こした患者では関節炎を完全に鎮静化してから開始すべきであり、投与量も血清尿酸値の降下幅をできるだけ小さくするために最小量の投与量で開始し、1~2ヵ月ごとに漸増することが推奨されている。」⁵⁾とされている。

2段階漸増法を用いた、4つの第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験（プラセボ対照2試験¹²⁻¹⁵⁾、フェブキソスタット対照1試験^{1, 2)}、ベンズプロマロン対照1試験^{3, 4)}）の併合解析の結果、痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド群（承認外用量を含む）で21/422例（5.0%）、ドチヌラド群（臨床用量）で17/320例（5.3%）、フェブキソスタット群で5/101例（5.0%）、ベンズプロマロン群で5/99例（5.1%）に認められた。ドチヌラド群の痛風関節炎発現率は両薬群と同程度であった。

以上の結果より、血清尿酸値の急激な低下による痛風関節炎の誘発リスクを低減させるために、ガイドラインで提唱されている漸増法を用いることが適切と考え、設定した（「V.5.(3)用量反応探索試験」、「V.5.(4)検証的試験」の項参照）。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

試験の種類	試験名・試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要	
臨床薬理	第Ⅰ相	最終製剤の臨床薬物動態試験 (FYU-981-016) ⁹⁾	健康成人 12例	—	◎	◎	非盲検、ランダム化、 クロスオーバー試験
	第Ⅰ相	単回投与による臨床薬理試験 (FYU-981-001) ^{6, 7)}	健康成人 54例	—	○	○	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
	第Ⅰ相	7日間反復投与による 臨床薬理試験 (FYU-981-002) ¹⁸⁾	健康成人 18例	—	○	○	単盲検、ランダム化、 プラセボ対照、並行群間 比較試験
	第Ⅲ相	7日間反復投与に よる臨床薬理試験2 (FYU-981-012) ⁸⁾	健康成人 12例	—	◎	◎	単盲検、ランダム化、 プラセボ対照、並行群間 比較試験
	第Ⅱ相	マスバランス試験 (FYU-981-009) ¹⁹⁾	健康成人 6例	—	◎	◎	非盲検試験
	第Ⅱ相	腎機能低下被験者を対象とした 臨床薬理試験 (FYU-981-005) ^{20, 21)}	健康成人 6例 腎機能低下者 12例	—	◎	◎	非盲検試験
	第Ⅰ相	肝機能障害者での 臨床薬物動態試験 (FYU-981-015) ^{22, 23)}	健康成人 6例 肝機能障害者 18例	—	◎	◎	非盲検試験
	第Ⅱ相	高齢者男女を対象とした 臨床薬理試験 (FYU-981-004) ^{24, 25)}	非高齢者男女 12例 高齢者男女 12例	—	○	○	非盲検試験
	第Ⅰ相	オキサプロジンとの 臨床薬物相互作用試験 (FYU-981-017) ^{26, 27)}	健康成人 12例	—	◎	◎	非盲検、2期上乗せ試験
	第Ⅱ相	QT/QTc 評価クロス オーバー試験 (FYU-981-007) ²⁸⁾	健康成人 48例	—	◎	◎	二重盲検、ランダム化、 陽性対照、プラセボ対照、 クロスオーバー試験
	第Ⅱ相	高尿酸血症の 入院患者を対象とした 臨床薬理試験 (FYU-981-008) ^{29, 30)}	高尿酸血症 患者 24例	—	◎	◎	非盲検試験
	第Ⅰ相	痛風を含む高尿酸血症の 外来患者を対象とした 臨床薬理試験 (FYU-981-013) ^{31, 32)}	痛風を含む 高尿酸血症 患者 26例	—	◎	◎	非盲検、用量漸増試験
用量反応探索試験	前期 第Ⅱ相	痛風を含む高尿酸血症を 対象とした探索的試験 (FYU-981-003) ^{12, 13)}	痛風を含む 高尿酸血症 患者 80例	◎	◎	—	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

◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討もしくは評価の対象とせず

試験の種類		試験名・試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
検証的試験	後期第Ⅱ相	痛風を含む高尿酸血症を対象とした検証的試験 (FYU-981-006) ^{14, 15)}	痛風を含む高尿酸血症患者 200 例	◎	◎	—	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
	第Ⅲ相	痛風を含む高尿酸血症を対象としたベンズプロマロンとの二重盲検群間比較試験 (FYU-981-011) ^{3, 4)}	痛風を含む高尿酸血症患者 201 例	◎	◎	—	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
	第Ⅲ相	フェブキソスタット対照非劣性試験 (FYU-981-014) ^{1, 2)}	痛風を含む高尿酸血症患者 201 例	◎	◎	—	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
安全性試験	第Ⅲ相	痛風を含む高尿酸血症を対象とした長期投与試験 (FYU-981-010) ^{16, 17)}	痛風を含む高尿酸血症患者 330 例	◎	◎	—	非盲検、用量漸増試験

◎：評価資料、○：参考資料、—：非検討もしくは評価の対象とせず

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験 [単回投与 (健康成人)] (FYU-981-001) ^{6, 7)}

表 V-2 FYU-981-001 試験の概要と結果

対象・試験方法	健康成人男性 54 例にドチヌラド 0.5、1、2、5、10、20mg 又はプラセボを絶食下で単回経口投与した。
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、尿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ 等
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸排泄量、PD パラメータ
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 16.0) 等
結果	<p>副作用発現状況 (SP 解析対象)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 1/18 例 (5.6%)、ドチヌラド 0.5mg 群で 1/6 例 (16.7%)、20mg 群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。その他のドチヌラド群で発現した副作用はなかった。副作用の内訳として、プラセボ群で尿円柱陽性が 1/18 例 (5.6%)、ドチヌラド 0.5mg 群で尿中白血球陽性が 1/6 例 (16.7%)、20mg 群で血中クレアチニン増加及び尿円柱陽性がそれぞれ 1/6 例 (16.7%) 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及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>本試験におけるドチヌラド群の副作用発現率はプラセボ群と同程度であり、重篤な副作用は認められず、忍容性が確認された。</p>

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。

2) 忍容性試験 [反復投与 (健康成人)] (FYU-981-002) ¹⁸⁾

表V-3 FYU-981-002 試験の概要と結果

対象・試験方法	健康成人男性 18 例にドチヌラド 2mg 又は 5mg あるいはプラセボを 1 日 1 回、摂食下で 7 日間反復経口投与した。
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、尿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ 等
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸排泄量、PD パラメータ
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 16.1) 等
結果	<p>副作用発現状況 (SP 解析対象)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ群で 1/6 例 (16.7%)、ドチヌラド 2mg 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。ドチヌラド 5mg 群で発現した副作用はなかった。副作用の内訳として、プラセボ群で傾眠が 1/6 例 (16.7%)、ドチヌラド 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、尿中蛋白陽性がそれぞれ 1/6 例 (16.7%) 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及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p> <p>本試験におけるドチヌラド群の副作用発現率はプラセボ群と同程度であり、重篤な副作用は認められず、忍容性が確認された。</p>

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) 薬力学的試験 [反復投与 (健康成人)] (FYU-981-012) ⁸⁾

表V-4 FYU-981-012 試験の概要と結果

対象・試験方法	健康成人男性 12 例にドチヌラド 4mg 又はプラセボを 1 日 1 回、摂食下で 7 日間反復経口投与した。
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸濃度、PD パラメータ
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 20.1) 等
結果	<p>血清尿酸値の推移</p> <p>ドチヌラド群の血清尿酸値は投与 1 日目から低下し、投与 3 日目以降はほぼ同程度の値で推移した。投与 8 日目 (最終投与 24 時間後) 以降は徐々に上昇し、投与 10 日目には全例が 4.0mg/dL 以上となった。</p> <p>血清尿酸値の推移 (反復経口投与、摂食下)</p>

結果	安全性	副作用発現状況 (SP 解析対象) 副作用 (臨床検査値異常を含む) は、ドチヌラド群で 1/6 例 (16.7%) に ALT 増加が認められた。プラセボ群で発現した副作用はなかった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。
----	-----	---

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。

4) 薬力学的試験 [7 日間反復投与 (成人男性入院患者)] (FYU-981-008) ^{29, 30)}

表 V-5 FYU-981-008 試験の概要と結果

対象・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、トピロキシostat 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。									
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、血漿中トピロキシostat濃度、PK パラメータ									
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸濃度、PD パラメータ 等									
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 20.0) 等									
結果	<p>病型別血清尿酸値低下率の推移</p> <p>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。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">投与前血清尿酸値 (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿酸排泄低下型群2</td> <td>尿酸産生過剰型群</td> <td>併用群</td> </tr> <tr> <td>8.72±0.96</td> <td>8.10±0.37</td> <td>8.67±0.66</td> </tr> </tbody> </table> <p>※: 尿酸排泄低下型群1は削除して記載しました。</p> <p>病型別血清尿酸値低下率の推移 (7 日間反復経口投与)</p>	投与前血清尿酸値 (mg/dL)			尿酸排泄低下型群2	尿酸産生過剰型群	併用群	8.72±0.96	8.10±0.37	8.67±0.66
投与前血清尿酸値 (mg/dL)										
尿酸排泄低下型群2	尿酸産生過剰型群	併用群								
8.72±0.96	8.10±0.37	8.67±0.66								

結果	薬力学的検討	<p>病型別尿中尿酸排泄量の推移</p> <p>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、初回投与前日には、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。</p> <p style="text-align: center;">投与後期間</p> <p style="text-align: center;">初回投与前日は投与24時間前から初回投与前日まで、1~7日目は各日において投与0~24時間後まで、8日目は最終投与24~48時間後までの測定値</p> <p style="text-align: center;">※：尿酸排泄低下型群1は削除して記載しました。</p> <p style="text-align: center;">病型別尿中尿酸排泄量の推移（7日間反復経口投与）</p>
	安全性	<p>副作用発現状況（SP解析対象）</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）は、併用群で 1/6 例（16.7%）に ALT 増加が認められた。尿酸排泄低下型群 1 及び 2 並びに尿酸産生過剰型群で発現した副作用はなかった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p>

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。

本邦で承認されているトピロキソスタットの用法及び用量は、「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。」である。

5) 薬力学的試験 [14 週間反復投与（成人男性外来患者）] (FYU-981-013)^{31, 32)}

表 V-6 FYU-981-013 試験の概要と結果

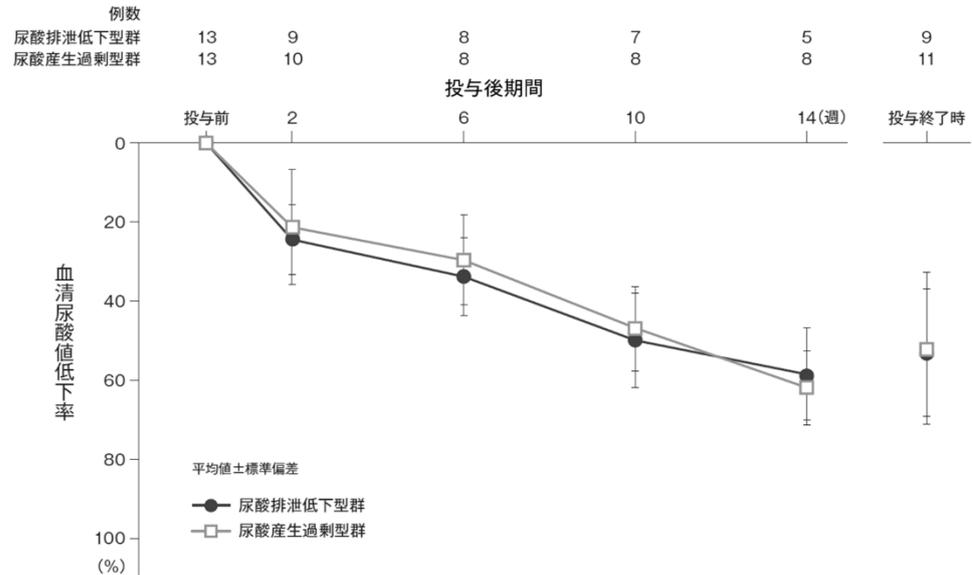
対象・試験方法	<p>痛風を含む高尿酸血症の成人男性外来患者 26 例 [尿酸排泄低下型群 (13 例) 及び尿酸産生過剰型群 (13 例)] に、ドチヌラドを 1 日 1 回朝食後に 14 週間反復経口投与した。ドチヌラドは 0.5mg を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与し、1mg を 3 週目から 6 週間まで 4 週間投与した後、2mg に増量して 7 週目から 10 週間まで 4 週間投与し、さらに 4mg に増量して 11 週目から 14 週間まで 4 週間投与した。血清尿酸値低下率は血清尿酸値を投与前、投与後各時点（投与 2、6、10、14 週後）及び投与終了時に測定して算出した。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。</p>
薬力学評価項目	尿中尿酸排泄量、血清尿酸値 等
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 21.0) 等

結果

薬力学的検討

病型別血清尿酸値低下率の推移

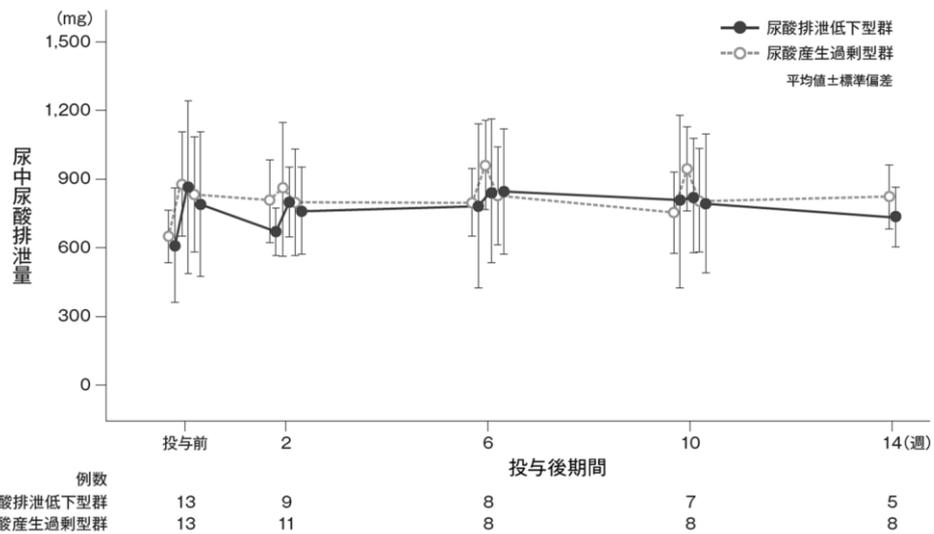
各時点における血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は下図のとおりに推移し、投与 14 週後では、尿酸排泄低下型群で 58.50±11.55%、尿酸産生過剰型群で 61.99±9.35%、投与終了時では、それぞれ 53.09±15.99%、51.85±19.31%であった。



病型別血清尿酸値低下率の推移（14 週間反復経口投与）

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（14 週間反復経口投与）

安全性

副作用発現状況（SP 解析対象）

副作用（臨床検査値異常を含む）は、尿酸排泄低下型群で 2/13 例（15.4%）、尿酸産生過剰型群で 1/13 例（7.7%）に認められた。副作用の内訳として、尿酸排泄低下型群で筋骨格不快感及び末梢性浮腫がそれぞれ 1/13 例（7.7%）、尿酸産生過剰型群で低比重リポ蛋白増加が 1/13 例（7.7%）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及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

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。

6) [参考情報] QT/QTc 評価試験 [単回投与 (健康成人)] (FYU-981-007) ²⁸⁾

表 V-7 FYU-981-007 試験の概要と結果

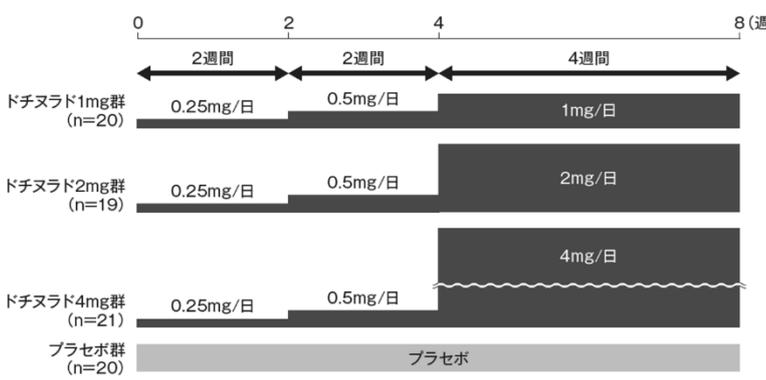
対象・試験方法	健康成人 48 例 (男性 24 例及び女性 24 例) に、ドチヌラド 2mg 又は 10mg、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) あるいはプラセボをクロスオーバー法にて絶食下で単回経口投与した。投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後に心電図を測定し、QT/QTc 間隔を評価した。																																								
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ 等																																								
薬力学評価項目	QT/QTc 間隔 等																																								
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 18.1) 等																																								
結果	<p>QTcF の変化量の差 ($\Delta \Delta$QTcF) の経時推移 ドチヌラド 2mg 又は 10mg 単回投与時の $\Delta \Delta$QTcF[*] (最小二乗平均値 \pm 90% 信頼区間) は下図のとおり推移し、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 $\Delta \Delta$QTcF 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</p> <table border="1"> <caption>Figure 1: $\Delta \Delta$QTcF (ms) over time for different treatment groups.</caption> <thead> <tr> <th>投与後期間 (時間)</th> <th>ドチヌラド 2mg (n=46)</th> <th>ドチヌラド 10mg (n=46)</th> <th>モキシフロキサシン 400mg (n=44)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>24</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>9</td> </tr> </tbody> </table> <p>ドチヌラド 2mg 又は 10mg、モキシフロキサシン 400mg 投与時の $\Delta \Delta$QTcF の経時推移</p>	投与後期間 (時間)	ドチヌラド 2mg (n=46)	ドチヌラド 10mg (n=46)	モキシフロキサシン 400mg (n=44)	0	0	0	0	1	1	1	12	2	0	0	12	3	0	0	13	4	0	0	13	6	0	0	10	8	0	0	12	12	0	0	10	24	0	0	9
	投与後期間 (時間)	ドチヌラド 2mg (n=46)	ドチヌラド 10mg (n=46)	モキシフロキサシン 400mg (n=44)																																					
0	0	0	0																																						
1	1	1	12																																						
2	0	0	12																																						
3	0	0	13																																						
4	0	0	13																																						
6	0	0	10																																						
8	0	0	12																																						
12	0	0	10																																						
24	0	0	9																																						
安全性	<p>副作用発現状況 (SP 解析対象) 副作用 (臨床検査値異常を含む) は、プラセボ投与時に 1/43 例 (2.3%)、ドチヌラド 2mg 投与時に 1/46 例 (2.2%)、10mg 投与時に 5/46 例 (10.9%)、モキシフロキサシン投与時に 6/44 例 (13.6%) に認められた。副作用の内訳として、プラセボ投与時に下痢が 1/43 例 (2.3%)、ドチヌラド 2mg 投与時に下痢が 1/46 例 (2.2%)、10mg 投与時に傾眠、腹部不快感、下痢、軟便、腎機能障害、血中クレアチニン増加がそれぞれ 1/46 例 (2.2%)、モキシフロキサシン投与時に心電図 QT 延長が 4/44 例 (9.1%)、悪心及び軟便がそれぞれ 1/44 例 (2.3%) 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。本試験において投与中止に至った副作用は、ドチヌラド 10mg 投与時に腎機能障害が 1 例に認められた。</p>																																								

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) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相用量探索試験 (FYU-981-003) ^{12, 13)}

表 V-8 FYU-981-003 試験の概要と結果

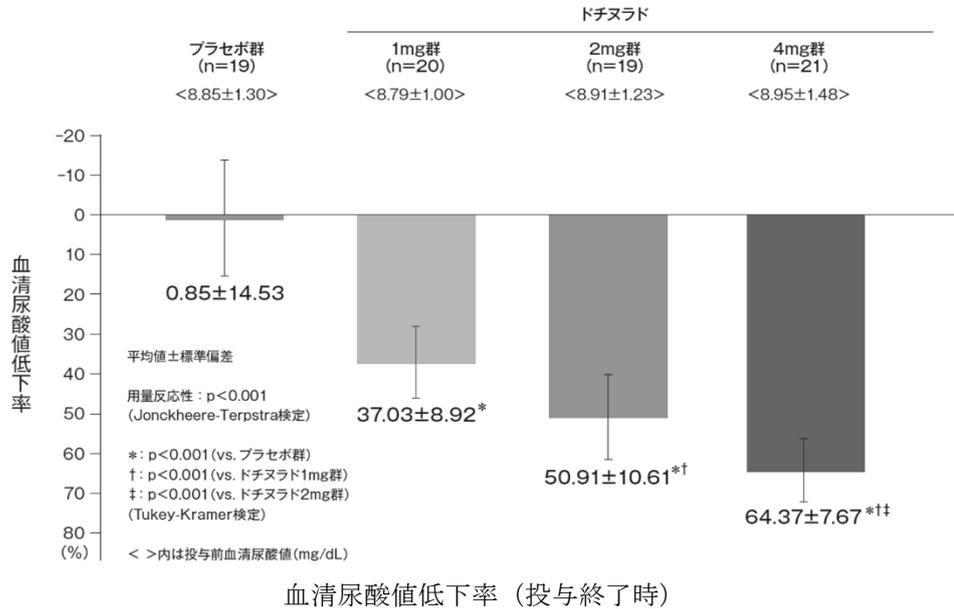
目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの用量反応性と至適用量の探索的検討及び安全性の検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増並行群間比較試験
対象	20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 ^{※1} (割付症例数：80、投与症例数：80) [血清尿酸値：痛風患者 7.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} あり) 8.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} なし) 9.0mg/dL 以上] ※1 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ※2 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」の患者 ・ 割付日 14 日前までに、痛風関節炎が消失していない患者 ・ 腎結石あるいは臨床的な尿路結石 (血尿又は背部痛等) の合併のある患者 ・ 重篤な肝疾患 (非代償性肝硬変等) を有する患者、あるいは AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU/L 以上の患者 ・ 中等度及び重度の腎機能障害患者 (eGFR<60mL/min/1.73m²)
試験方法	<p>対象患者をドチヌラド 3 用量群 (1mg 群、2mg 群、4mg 群) 又はプラセボ群の計 4 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 3 用量群は 0.25mg/日を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与した後、0.5mg/日に増量して 3 週目から 4 週間まで 2 週間投与し、さらに 1mg/日、2mg/日、4mg/日のいずれかに増量して 5 週目から 8 週間まで 4 週間投与した。</p>  <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p>
有効性評価項目	<p>< 主要評価項目 > 投与終了時 (投与 8 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]</p>
	<p>< 副次評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各時点 (投与 2、4、6、8 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、4、6、8 週間) 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] 等
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J ver. 17.0)、痛風関節炎 等

結果
有効性

<主要評価項目>

投与終了時の血清尿酸値低下率 (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 0.85±14.53%、ドチヌラド 1mg 群で 37.03±8.92%、2mg 群で 50.91±10.61%、4mg 群で 64.37±7.67%であり、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、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 (p<0.001、Tukey-Kramer 検定)。

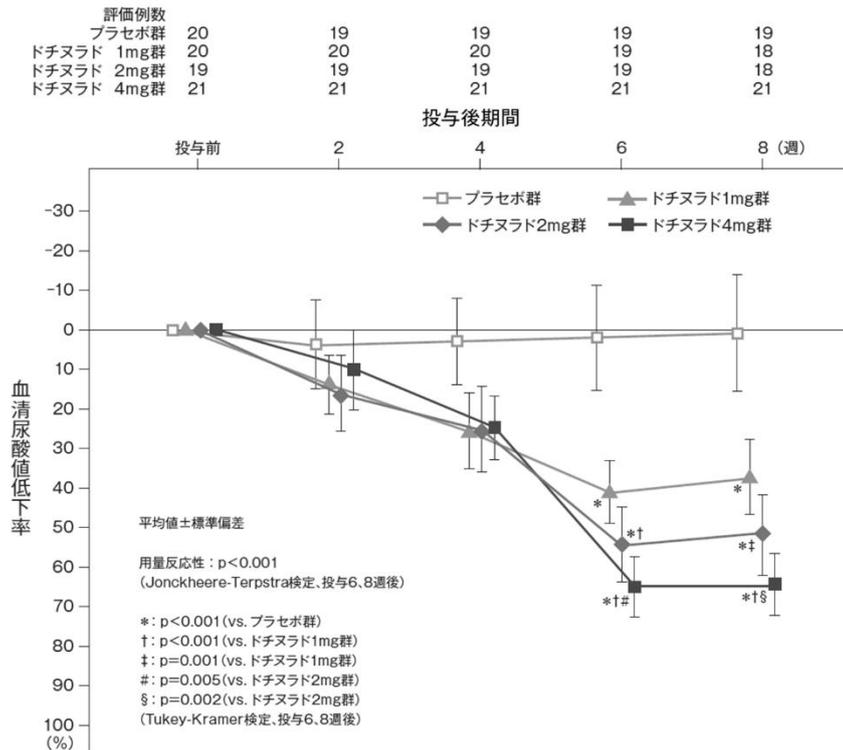


<副次評価項目>

各時点の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象)

各時点 (投与 2、4、6、8 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、下図のとおりに移り、投与 8 週後では、プラセボ群で 0.85±14.53%、ドチヌラド 1mg 群で 37.14±9.39%、2mg 群で 51.23±10.83%、4mg 群で 64.37±7.67%であった。

投与 6 週後及び 8 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 6 週後及び 8 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 (Tukey-Kramer 検定)。

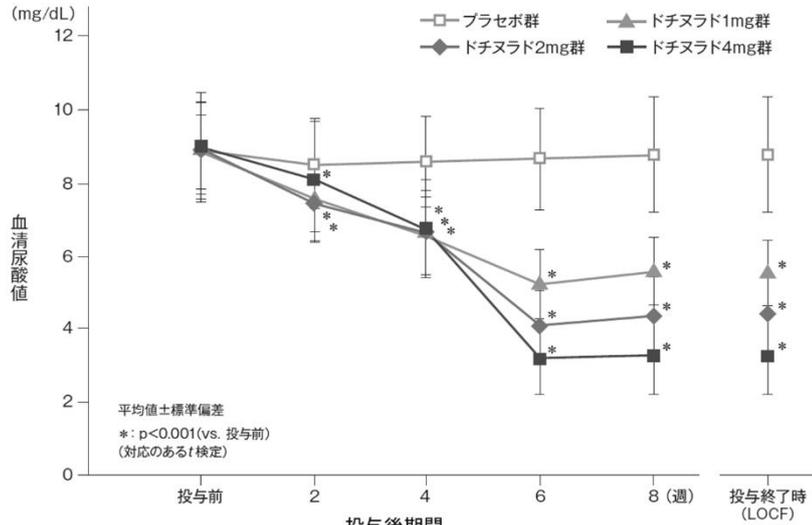


結果
有効性

<副次評価項目>

各時点及び投与終了時の血清尿酸値 (FAS 解析対象)

各時点 (投与前、投与 2、4、6、8 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、プラセボ群で 8.73±1.54mg/dL、ドチヌラド 1mg 群で 5.52±0.90mg/dL、2mg 群で 4.36±1.05mg/dL、4mg 群で 3.24±1.07mg/dL であった。いずれのドチヌラド群も、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、対応のある t 検定)。



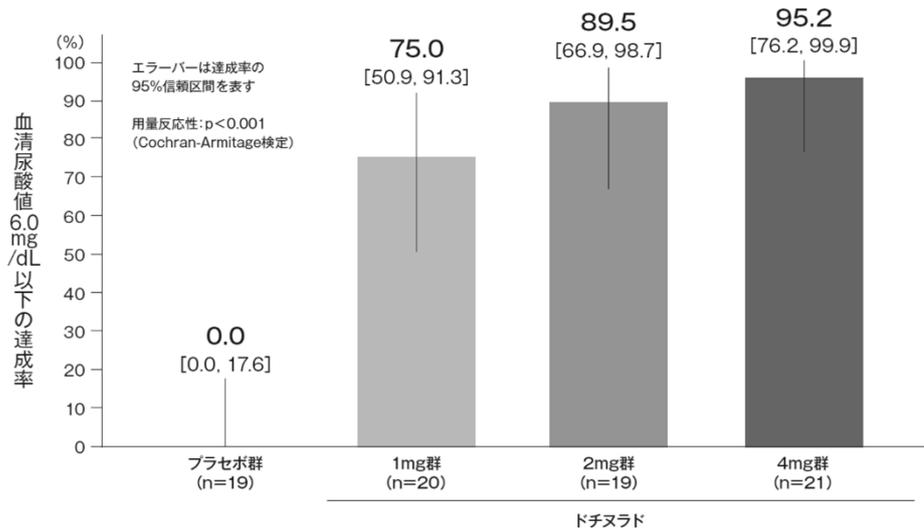
評価例数	投与前	2	4	6	8 (週)	投与終了時 (LOCF)
プラセボ群	20	19	19	19	19	19
ドチヌラド 1mg 群	20	20	20	19	18	20
ドチヌラド 2mg 群	19	19	19	19	18	19
ドチヌラド 4mg 群	21	21	21	21	21	21

血清尿酸値の推移

<副次評価項目>

投与終了時の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 (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 1mg 群で 75.0%、2mg 群で 89.5%、4mg 群で 95.2% 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)

結果	安全性	<p>痛風関節炎を除く副作用発現状況 (SP 解析対象) *)</p> <p>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 3/20 例(15.0%)、ドチヌラド 1mg 群で 2/20 例 (10.0%)、2mg 群で 5/19 例 (26.3%)、4mg 群で 1/21 例 (4.8%) に認められた。2 例以上に発現した副作用は、ドチヌラド 1mg 群で四肢不快感が 2/20 例 (10.0%)、2mg 群で四肢不快感が 2/19 例 (10.5%) に認められた。プラセボ群でみられた副作用は、消化不良、四肢不快感、尿中 β_2ミクログロブリン増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加でいずれも 1/20 例 (5.0%) に認められた。またドチヌラド 4mg 群でみられた副作用は、好中球数増加及び白血球数増加でいずれも 1/21 例 (4.8%) 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。本試験において投与中止に至った副作用は、ドチヌラド 2mg 群で腹部不快感が 1 例に認められた。</p>																														
		<p>痛風関節炎 (SP 解析対象) *)</p> <p>痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド 1mg 群で 1/20 例 (5.0%)、2mg 群で 1/19 例 (5.3%)、4mg 群で 1/21 例 (4.8%) 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認められなかった。</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">痛風関節炎の時期別発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4" style="text-align: center;">痛風関節炎の発現率 [% (発現例数/対象例数)]</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">全期間</th> <th style="text-align: center;">投与 0~2 週後</th> <th style="text-align: center;">投与 3~4 週後</th> <th style="text-align: center;">投与 5~8 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">プラセボ群 (n=20)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/20)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/20)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/19)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/19)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="text-align: center; vertical-align: middle;">ド チ ヌ ラ ド</td> <td style="text-align: center;">1mg 群 (n=20)</td> <td style="text-align: center;">5.0 (1/20)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/20)</td> <td style="text-align: center;">5.0 (1/20)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/19)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2mg 群 (n=19)</td> <td style="text-align: center;">5.3 (1/19)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/19)</td> <td style="text-align: center;">5.3 (1/19)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/19)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4mg 群 (n=21)</td> <td style="text-align: center;">4.8 (1/21)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/21)</td> <td style="text-align: center;">0.0 (0/21)</td> <td style="text-align: center;">4.8 (1/21)</td> </tr> </tbody> </table>			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	プラセボ群 (n=20)		0.0 (0/20)	0.0 (0/20)	0.0 (0/19)	0.0 (0/19)	ド チ ヌ ラ ド	1mg 群 (n=20)	5.0 (1/20)	0.0 (0/20)	5.0 (1/20)	0.0 (0/19)	2mg 群 (n=19)	5.3 (1/19)	0.0 (0/19)	5.3 (1/19)	0.0 (0/19)	4mg 群 (n=21)	4.8 (1/21)	0.0 (0/21)
		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																											
プラセボ群 (n=20)		0.0 (0/20)	0.0 (0/20)	0.0 (0/19)	0.0 (0/19)																											
ド チ ヌ ラ ド	1mg 群 (n=20)	5.0 (1/20)	0.0 (0/20)	5.0 (1/20)	0.0 (0/19)																											
	2mg 群 (n=19)	5.3 (1/19)	0.0 (0/19)	5.3 (1/19)	0.0 (0/19)																											
	4mg 群 (n=21)	4.8 (1/21)	0.0 (0/21)	0.0 (0/21)	4.8 (1/21)																											

*) ドチヌラド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。

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①後期第Ⅱ相用量反応検証試験 (FYU-981-006) ^{14, 15)}

表V-9 FYU-981-006 試験の概要と結果

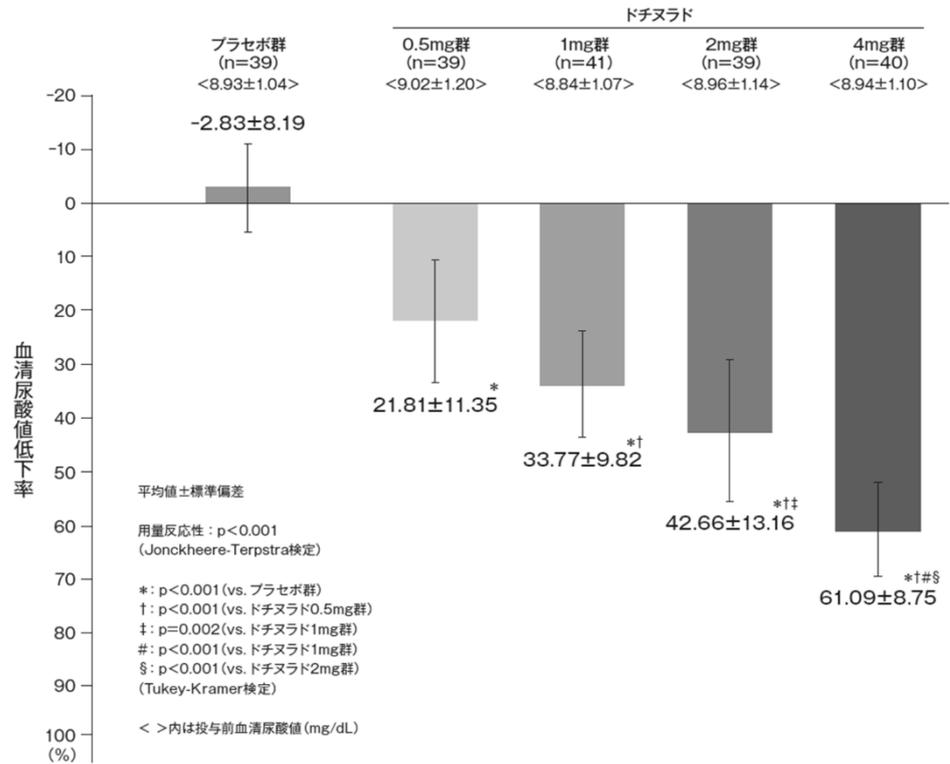
目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの用量反応性の検証及び安全性の検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増並行群間比較試験
対象	20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 ^{※1} (割付症例数：201、投与症例数：200) [血清尿酸値：痛風患者 7.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} あり) 8.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} なし) 9.0mg/dL 以上] ※1 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ※2 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」の患者 ・ 割付日 14 日前までに、痛風関節炎が消失していない患者 ・ 腎結石あるいは臨床的な尿路結石 (血尿又は背部痛等) の合併のある患者 ・ 重篤な肝疾患 (非代償性肝硬変等) を有する患者、あるいは AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU/L 以上の患者 ・ 重度の腎機能障害患者 (eGFR<30mL/min/1.73m²)
試験方法	<p>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。</p> <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p>
有効性評価項目	<p><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]</p>
	<p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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] 等
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J ver. 19.0)、痛風関節炎 等

<主要評価項目>

投与終了時の血清尿酸値低下率 (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)。

結果
有効性

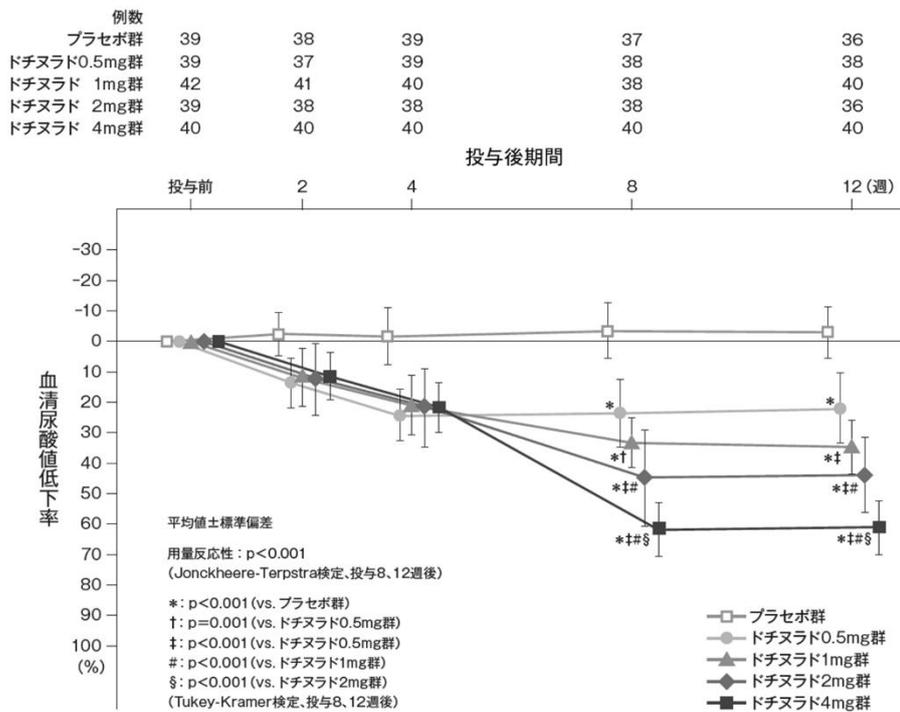


LOCF : 欠測データを最後に観察した値に置き換えて補完する

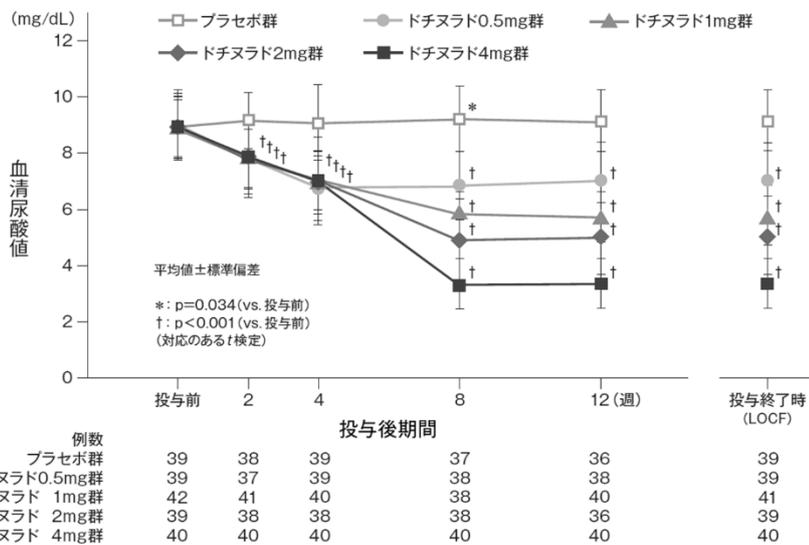
血清尿酸値低下率 (投与終了時)

結果
有効性

<副次評価項目>
各時点の血清尿酸値低下率 (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 $-3.01 \pm 8.36\%$ 、ドチヌラド 0.5mg 群で $21.92 \pm 11.48\%$ 、1mg 群で $34.52 \pm 8.71\%$ 、2mg 群で $43.86 \pm 12.34\%$ 、4mg 群で $61.09 \pm 8.75\%$ 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)。



<副次評価項目>
各時点及び投与終了時の血清尿酸値 (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)。



結果	有効性	<p><副次評価項目> 投与終了時の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 (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)。</p> <table border="1"> <caption>血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 (投与終了時)</caption> <thead> <tr> <th>ドチヌラド</th> <th>達成率 (%)</th> <th>95% 信頼区間 (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群 (n=39)</td> <td>0.0</td> <td>[0.0, 9.0]</td> </tr> <tr> <td>0.5mg 群 (n=39)</td> <td>23.1</td> <td>[11.1, 39.3]</td> </tr> <tr> <td>1mg 群 (n=41)</td> <td>65.9</td> <td>[49.4, 79.9]</td> </tr> <tr> <td>2mg 群 (n=39)</td> <td>74.4</td> <td>[57.9, 87.0]</td> </tr> <tr> <td>4mg 群 (n=40)</td> <td>100.0</td> <td>[91.2, 100.0]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 (投与終了時)</p>	ドチヌラド	達成率 (%)	95% 信頼区間 (%)	プラセボ群 (n=39)	0.0	[0.0, 9.0]	0.5mg 群 (n=39)	23.1	[11.1, 39.3]	1mg 群 (n=41)	65.9	[49.4, 79.9]	2mg 群 (n=39)	74.4	[57.9, 87.0]	4mg 群 (n=40)	100.0	[91.2, 100.0]
	ドチヌラド	達成率 (%)	95% 信頼区間 (%)																	
プラセボ群 (n=39)	0.0	[0.0, 9.0]																		
0.5mg 群 (n=39)	23.1	[11.1, 39.3]																		
1mg 群 (n=41)	65.9	[49.4, 79.9]																		
2mg 群 (n=39)	74.4	[57.9, 87.0]																		
4mg 群 (n=40)	100.0	[91.2, 100.0]																		
安全性	<p>痛風関節炎を除く副作用発現状況 (SP 解析対象) *) 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-GTP 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。</p> <p>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</p>																			

結果	安全性	痛風関節炎 (SP 解析対象) *)				
		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)
	1mg 群 (n=42)	4.8 (2/42)	2.4 (1/42)	2.4 (1/41)	4.9 (2/41)	0.0 (0/40)
	2mg 群 (n=39)	7.7 (3/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	5.3 (2/38)	2.6 (1/38)
	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						

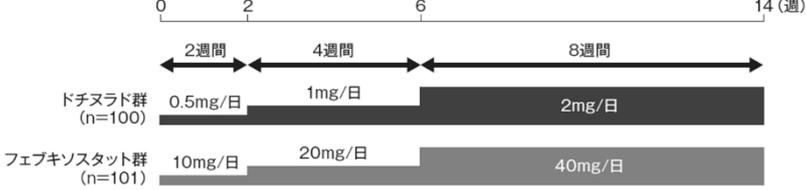
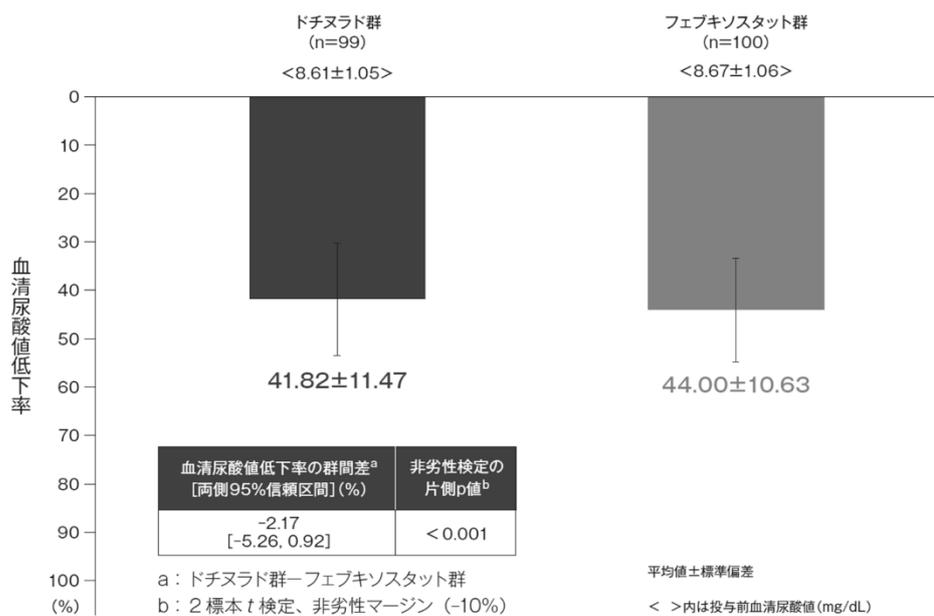
*) ドチヌラドの薬理効果により血清尿酸値の急激な変動に伴い痛風関節炎が誘発される可能性があることから、痛風関節炎に関しては他の有害事象と別集計とした。

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。

②第Ⅲ相フェブキソスタット対照二重盲検比較試験 (FYU-981-014) ^{1, 2)}

表 V-10 FYU-981-014 試験の概要と結果

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
主な 除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 割付日 14 日前までに、痛風関節炎が消失していない患者 ・ 腎結石あるいは臨床的な尿路結石 (血尿又は背部痛等) の合併のある患者 ・ 重篤な心、肝、腎、血液、内分泌疾患等の合併症を有する患者 ・ AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU/L 以上の患者 ・ 重度の腎機能障害患者 (eGFR<30mL/min/1.73m²)

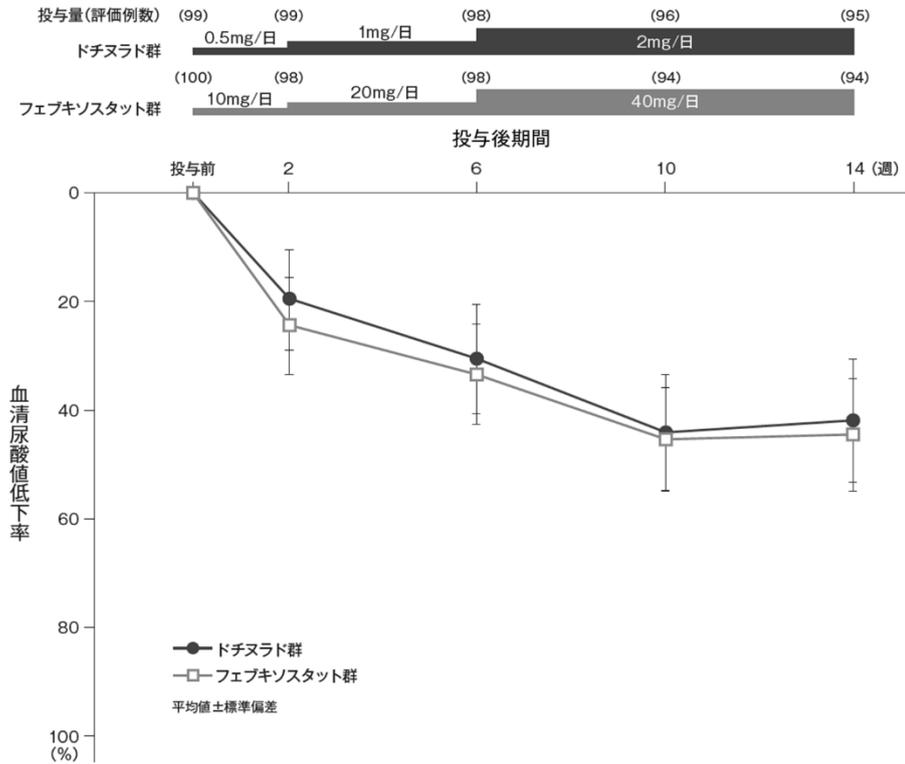
試験方法	<p>対象患者をドチヌラド群又はフェブキソスタット群の 2 群にランダムに割り付け、治験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。ドチヌラド群は 0.5mg/日を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与した後、1mg/日に増量して 3 週目から 6 週間まで 4 週間投与し、さらに 2mg/日に増量して 7 週目から 14 週間まで 8 週間投与した。フェブキソスタット群は 10mg/日を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与した後、20mg/日に増量して 3 週目から 6 週間まで 4 週間投与し、さらに 40mg/日に増量して 7 週目から 14 週間まで 8 週間投与した。</p>  <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p>				
有効性 評価項目	<p>< 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]</p> <p>< 副次評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> 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] 等 				
安全性 評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 21.0)、痛風関節炎 等				
結果	<p>< 主要評価項目 > 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。</p>  <table border="1" data-bbox="606 1792 965 1892"> <thead> <tr> <th>血清尿酸値低下率の群間差^a [両側 95% 信頼区間] (%)</th> <th>非劣性検定の 片側 p 値^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-2.17 [-5.26, 0.92]</td> <td>< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: ドチヌラド群 - フェブキソスタット群 b: 2 標本 t 検定、非劣性マージン (-10%) 平均値 ± 標準偏差 < > 内は投与前血清尿酸値 (mg/dL)</p> <p style="text-align: center;">血清尿酸値低下率 (投与終了時)</p>	血清尿酸値低下率の群間差 ^a [両側 95% 信頼区間] (%)	非劣性検定の 片側 p 値 ^b	-2.17 [-5.26, 0.92]	< 0.001
血清尿酸値低下率の群間差 ^a [両側 95% 信頼区間] (%)	非劣性検定の 片側 p 値 ^b				
-2.17 [-5.26, 0.92]	< 0.001				

結果
有効性

< 副次評価項目 >

各時点の血清尿酸値低下率 (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、下図のとおりに移り、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。

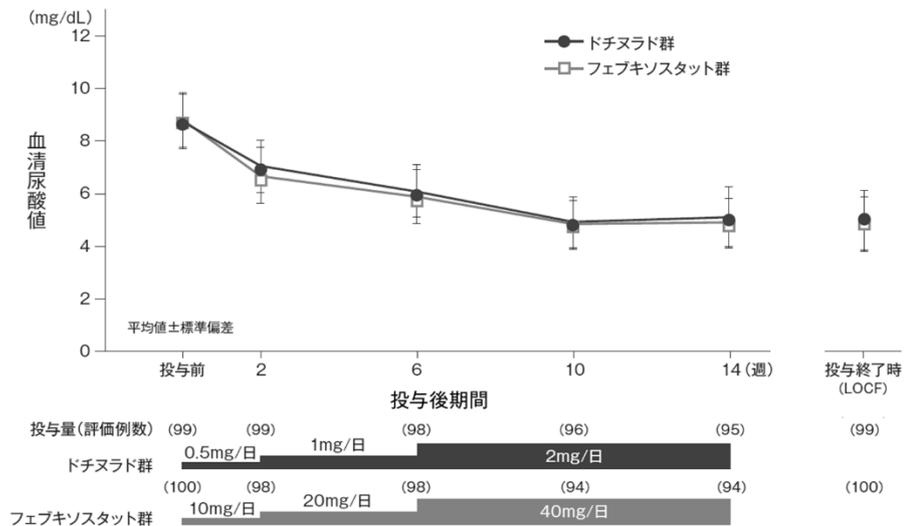


血清尿酸値低下率の推移

< 副次評価項目 >

各時点及び投与終了時の血清尿酸値 (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、下図のとおりに移り、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。

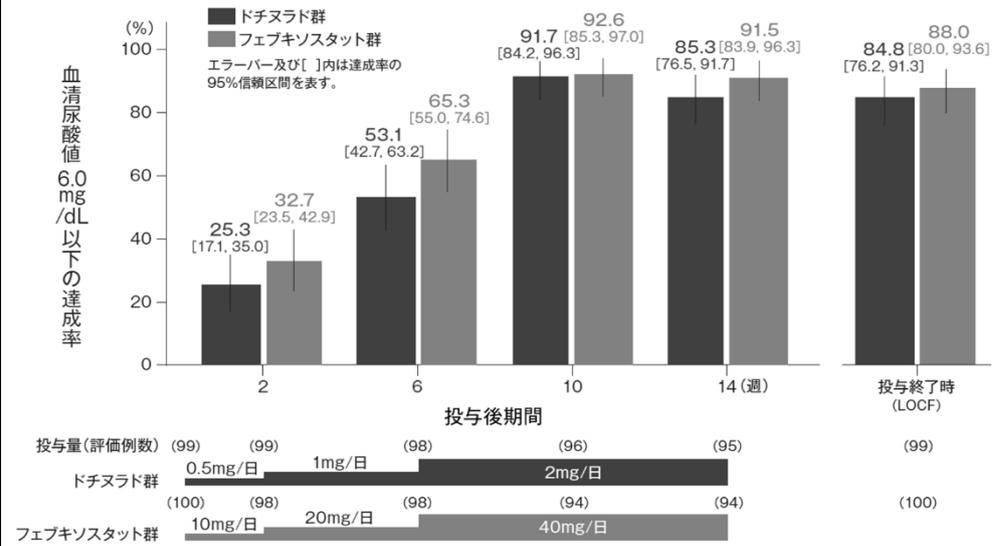


血清尿酸値の推移

<副次評価項目>

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 (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

結果

痛風関節炎を除く副作用発現状況 (SP 解析対象) *)

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 グルコサミンダーゼ増加、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。

安全性

痛風関節炎 (SP 解析対象) *)

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

*) ドチヌラド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。

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第Ⅲ相ベンズブロマロン対照二重盲検比較試験 (FYU-981-011) ^{3, 4)}

表 V-11 FYU-981-011 試験の概要と結果

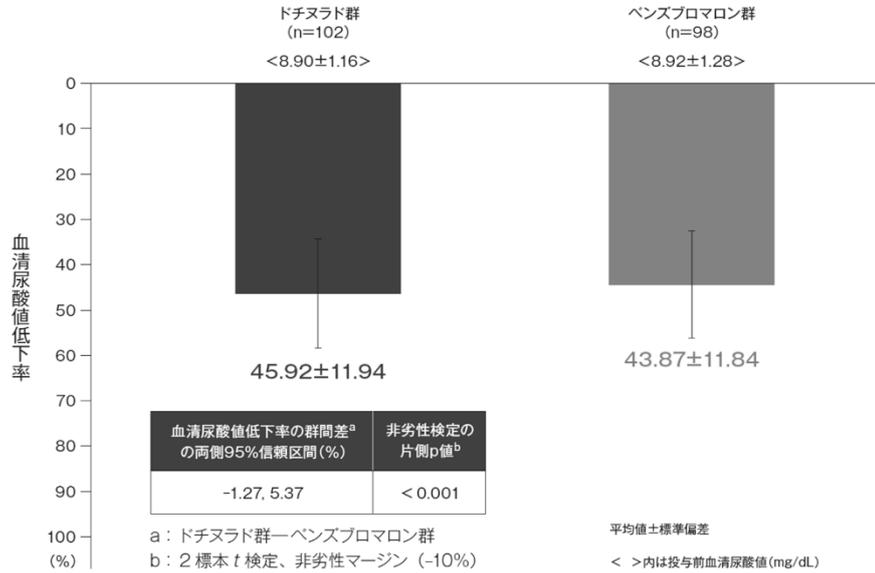
目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドのベンズブロマロンに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、用量漸増並行群間比較試験
対象	20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 ^{※1} (割付症例数: 201、投与症例数: 201) [血清尿酸値: 痛風患者 7.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} あり) 8.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} なし) 9.0mg/dL 以上] ※1 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ※2 高血圧、糖尿病、メタボリックシンドローム
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」の患者 ・ 割付日 14 日前までに、痛風関節炎が消失していない患者 ・ 腎結石あるいは臨床的な尿路結石 (血尿又は背部痛等) の合併のある患者 ・ 肝障害患者 (「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」グレード 2 に相当)、あるいは AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU/L 以上の患者 ・ 重度の腎機能障害患者 (eGFR < 30mL/min/1.73m²)
試験方法	<p>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 週間後まで 4 週間投与し、さらに 2mg/日に増量して 7 週目から 14 週間後まで 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 週間後まで 2 週間投与した後、50mg/日に増量して 3 週目から 14 週間後まで 12 週間投与した。</p> <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p>
有効性評価項目	<p>< 主要評価項目 > 投与終了時 (投与 14 週間後又は投与中止時) 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]</p>
	<p>< 副次評価項目 ></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各時点 (投与 2、6、10、14 週間後) 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、6、10、14 週間後) 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 [血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下の例数 / 有効性評価対象例数 × 100] 等
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J Ver. 20.1)、痛風関節炎 等

結果
有効性

<主要評価項目>

投与終了時の血清尿酸値低下率 (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。



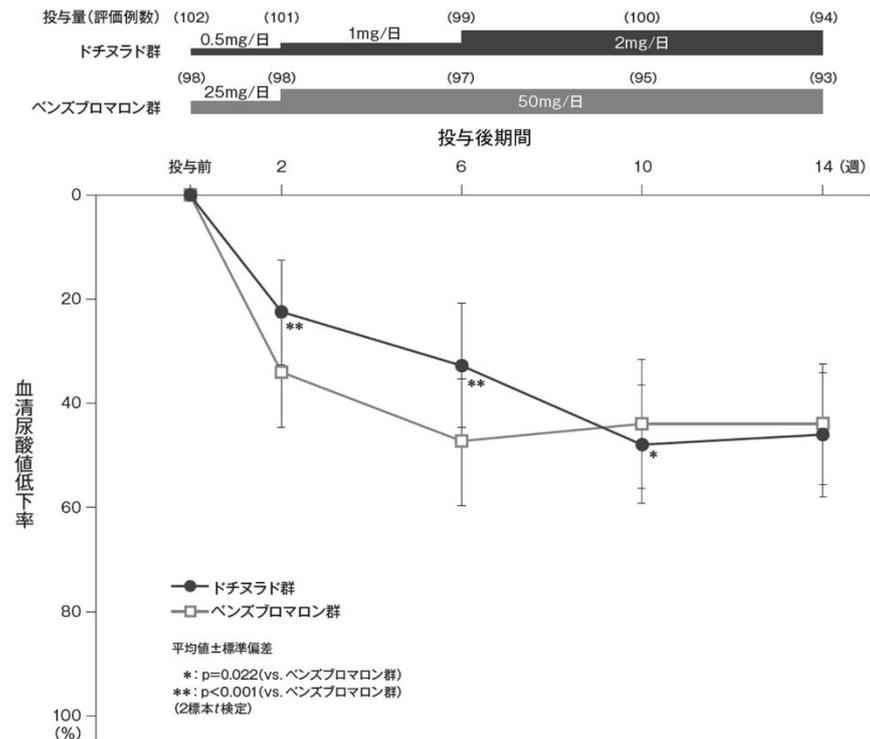
血清尿酸値低下率 (投与終了時)

<副次評価項目>

各時点の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象)

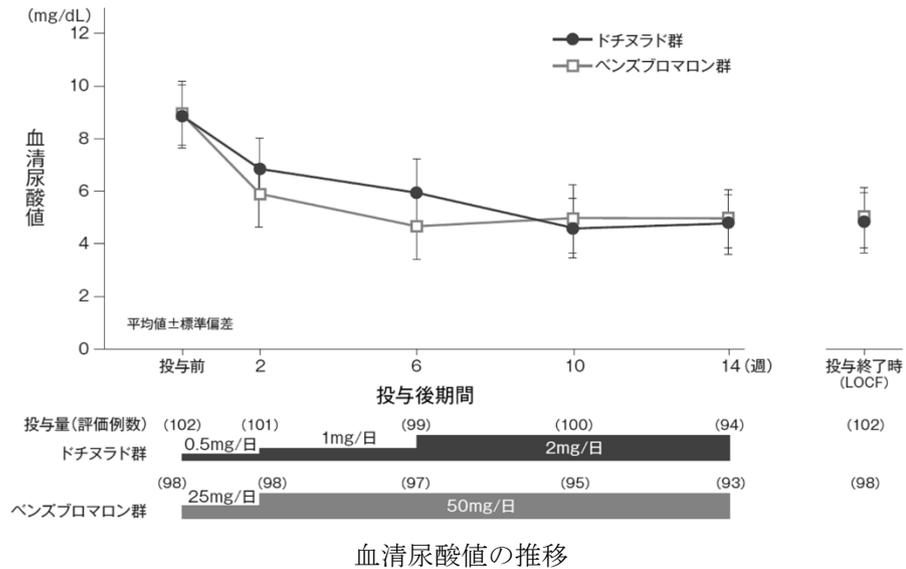
各時点 (投与 2、6、10、14 週後) における投与前値からの血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりに推移し、投与 14 週後では、ドチヌラド群で 46.21±11.90%、ベンズプロマロン群で 44.16±11.66%であった。

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

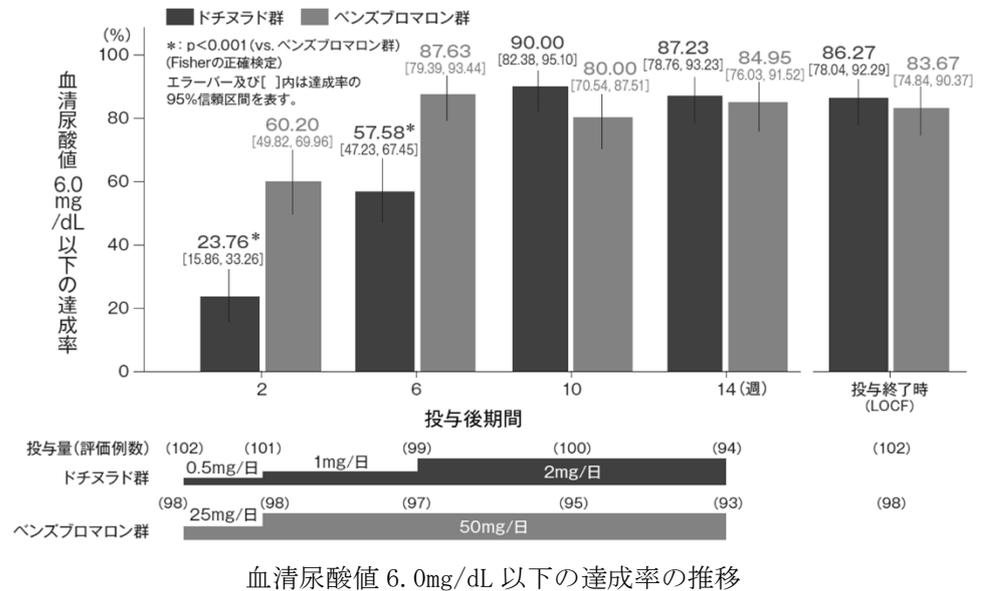
<副次評価項目>
 各時点及び投与終了時の血清尿酸値 (FAS 解析対象)
 各時点 (投与前、投与 2、6、10、14 週後) 及び投与終了時における血清尿酸値 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりに推移し、投与終了時では、ドチヌラド群で 4.80 ±1.15mg/dL、ベンズブロマロン群で 4.98±1.14mg/dL であった。



<副次評価項目>
 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 (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%、ベンズブロマロン群で 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]。

有効性

結果



痛風関節炎を除く副作用発現状況 (SP 解析対象) *)
 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%)、ベンズブロマロン群で 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%)、ベンズブロマロン群で ALT 増加及び AST 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、ベンズブロマロン群では認められなかった。

安全性

結果	安全性	痛風関節炎 (SP 解析対象) *)			
		痛風関節炎の副作用は、ドチヌラド群で 8/102 例 (7.8%)、ベンズブロマロン群で 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、ベンズブ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)
	ベンズブロマロン群 (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				

*) ドチヌラド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。

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。

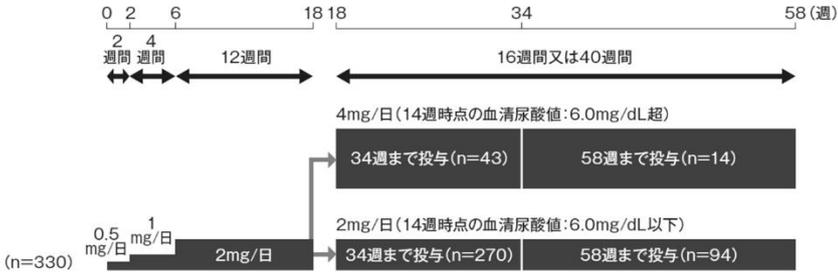
本邦で承認されているベンズブロマロンの効能又は効果は、「痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の改善」である。

2) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験 (FYU-981-010) ^{16, 17, 33)}

表 V-12 FYU-981-010 試験の概要と結果

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
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」の患者 ・ 割付日 14 日前までに、痛風関節炎が消失していない患者 ・ 腎結石あるいは臨床的な尿路結石 (血尿又は背部痛等) の合併のある患者 ・ 重篤な肝障害 (非代償性肝硬変等) を有する患者、あるいは AST (GOT) 又は ALT (GPT) が 100IU/L 以上の患者 ・ 重度の腎機能障害患者 (eGFR<30mL/min/1.73m²)

試験方法	<p>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）。</p>  <p style="text-align: center;">投与スケジュール</p>
有効性評価項目	<p><主要評価項目> 各時点（投与2週間以降、58週間まで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]</p> <p><副次評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> 各時点（投与2週間以降、58週間まで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 <ul style="list-style-type: none"> 各時点（投与22週間以降、58週間まで4週ごと）及び投与終了時における投与18週間からの血清尿酸値低下率、投与18週間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以下の達成率等
安全性評価項目	有害事象、副作用（MedDRA/J Ver. 21.0）、痛風関節炎 等

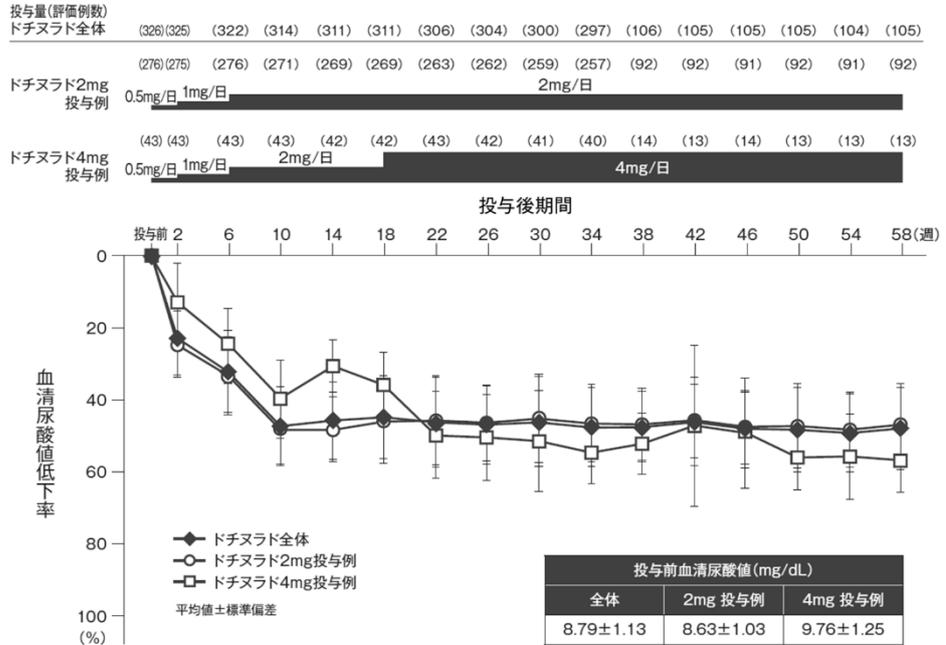
結果

有効性

<主要評価項目>

各時点の血清尿酸値低下率（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）。

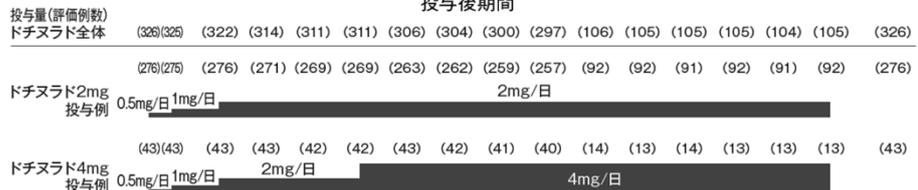
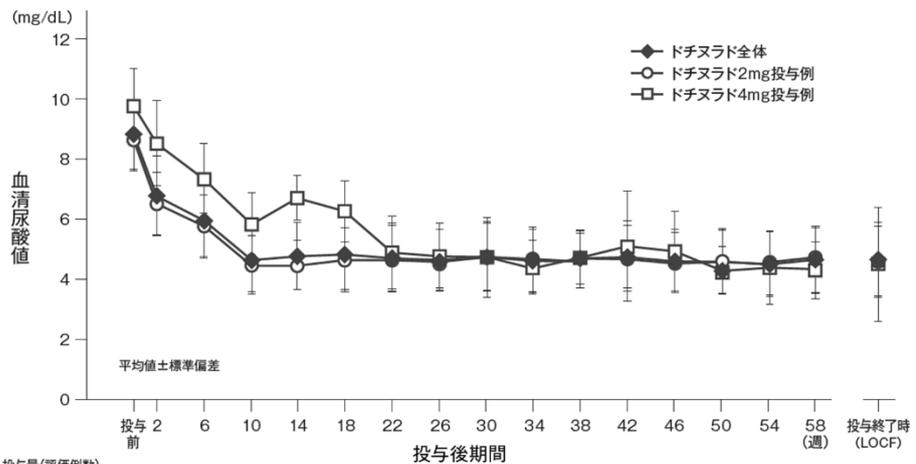


血清尿酸値低下率の推移

<副次評価項目>

各時点及び投与終了時の血清尿酸値（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。



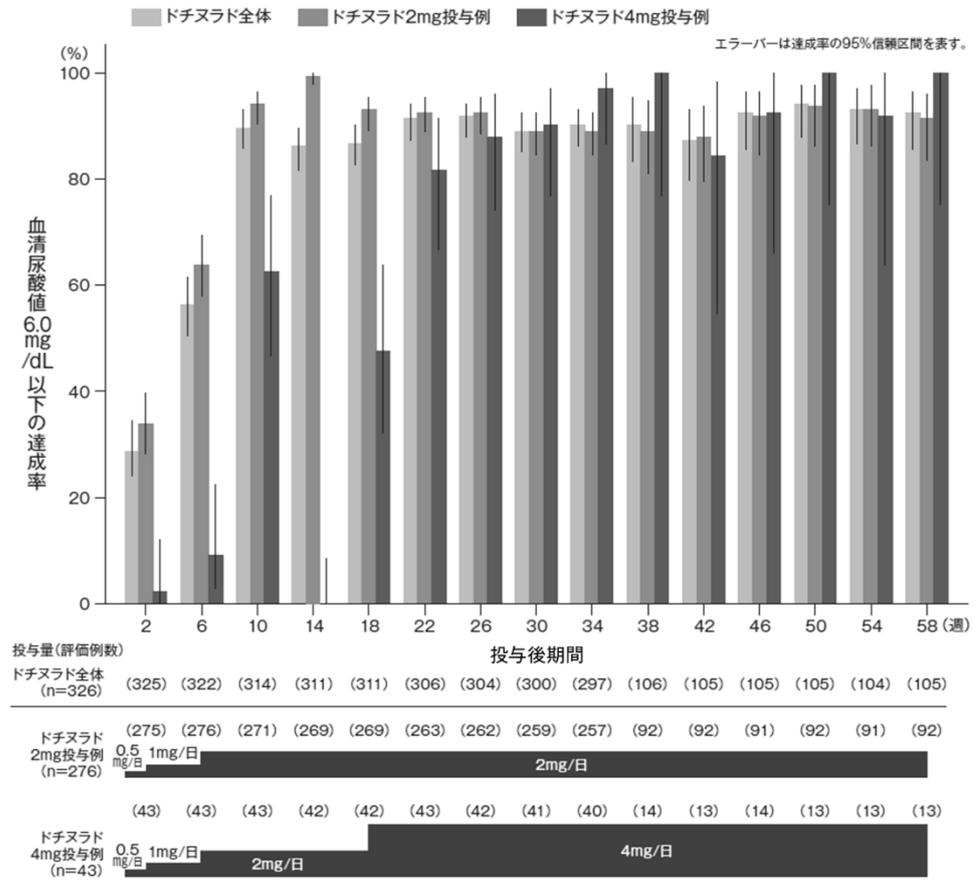
血清尿酸値の推移

結果
有効性

<副次評価項目>

各時点の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下の達成率 (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

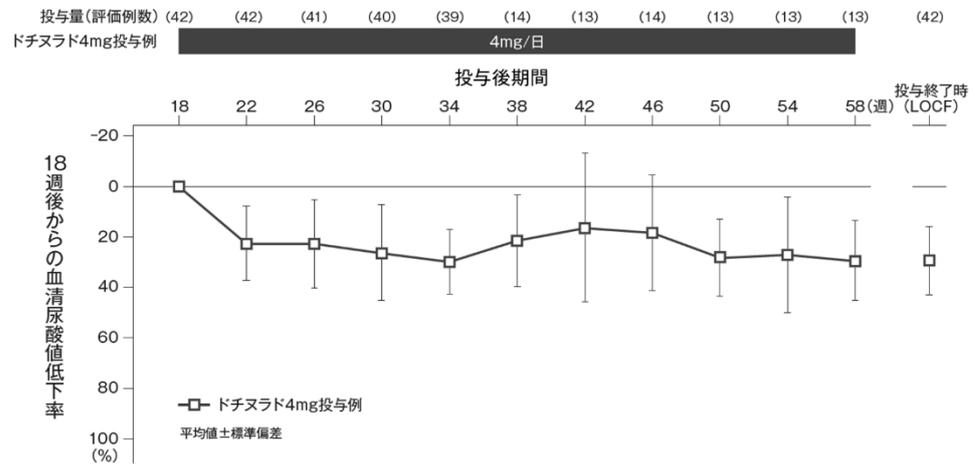
結果
有効性

<副次評価項目>

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 (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、下図のとおりに推移し、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]。

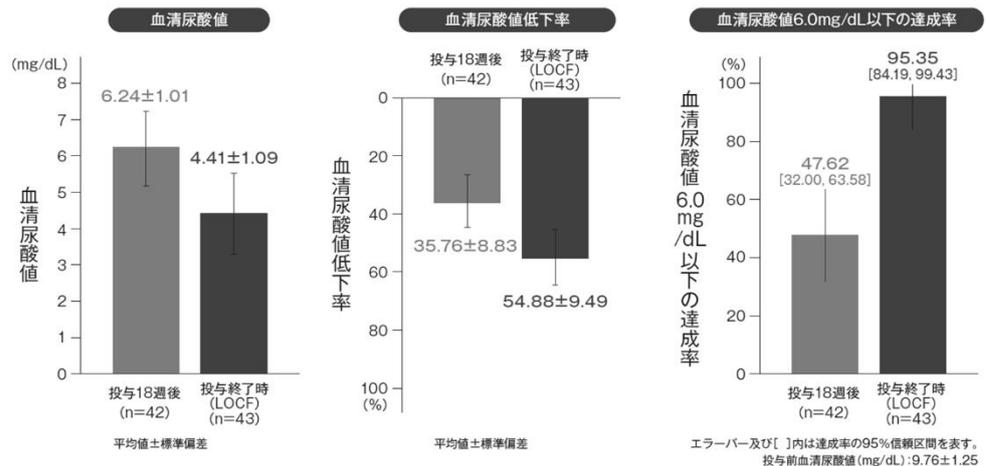


ドチヌラド 4mg 投与例における血清尿酸値低下率の推移 (投与 18 週後以降)

<副次評価項目>

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 (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±1.01mg/dL に対して投与終了時 4.41±1.09mg/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

結果	安全性	<p>痛風関節炎を除く副作用発現状況 (SP 解析対象) *)</p> <p>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、ALT 増加、γ-GTP 増加がそれぞれ 1 例、1mg 投与時に AST 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。</p>																									
		<p>痛風関節炎 (SP 解析対象) *)</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">痛風関節炎の時期別発現率</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="6">痛風関節炎の発現率 [% (発現例数/対象例数)] *1</th> </tr> <tr> <th>全期間</th> <th>投与 0～ 2 週後</th> <th>投与 3～ 6 週後</th> <th>投与 7～ 18 週後</th> <th>投与 19～ 34 週後</th> <th>投与 35～ 58 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ドチヌラド 2mg 投与例</td> <td>12.7 (42/330)</td> <td>1.2 (4/330)</td> <td>2.1 (7/328)</td> <td>6.9 (22/320)</td> <td>5.6 (15/270)</td> <td>2.1 (2/94)</td> </tr> <tr> <td>ドチヌラド 4mg 投与例*2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>7.0 (3/43)</td> <td>0.0 (0/14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1: 各期間で症例の重複あり *2: 投与 19 週目に 4mg へ増量</p>		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				
	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)																					

*) ドチヌラド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。

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。

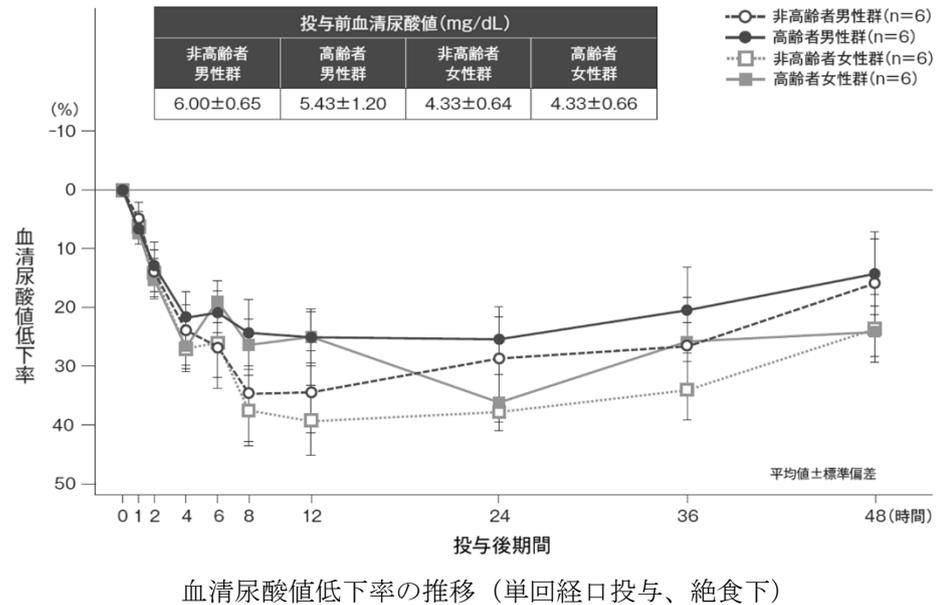
(5) 患者・病態別試験

①第 II 相試験 [高齢者男女を対象とした臨床薬理試験] (FYU-981-004) ^{24, 25)}

表 V-13 FYU-981-004 試験の概要と結果

対象・方法	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。
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、尿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸濃度、PD パラメータ
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J ver. 17.0) 等

結果	薬力学的検討	<p>血清尿酸値低下率の推移</p> <p>投与 24 時間後の血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、非高齢者男性群で 28.67±8.71%、高齢者男性群で 25.43±3.81%、非高齢者女性群で 37.94±1.63%、高齢者女性群で 36.16±4.73%であり、投与 48 時間後では、それぞれ 15.91±7.56%、14.24±7.02%、23.57±5.81%、24.12±4.30%であった。</p>
	安全性	<p>副作用発現状況 (SP 解析対象)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) は、高齢者男性群で 1/6 例 (16.7%)、非高齢者女性群で 3/6 例 (50.0%)、高齢者女性群で 2/6 例 (33.3%) に認められた。非高齢者男性群で発現した副作用はなかった。副作用の内訳として、高齢者男性群で尿円柱陽性が 1/6 例 (16.7%)、非高齢者女性群で尿中白血球陽性が 3/6 例 (50.0%)、尿沈渣陽性が 2/6 例 (33.3%)、細菌検査陽性が 1/6 例 (16.7%)、高齢者女性群で上室性期外収縮及び硬便がそれぞれ 1/6 例 (16.7%) 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及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p>



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。

②第Ⅱ相試験 [腎機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験] (FYU-981-005) ^{20, 21)}

表 V-14 FYU-981-005 試験の概要と結果

対象・方法	腎機能正常者 ^{※1} (6 例) 又は軽度 ^{※2} (6 例) 及び中等度 ^{※3} (6 例) の腎機能低下者 (男性) にドチヌラド 1mg を絶食下で単回経口投与した。 ^{※1} : 腎機能正常者: eGFR \geq 90mL/min/1.73m ² ^{※2} : 軽度腎機能低下者: 60 \leq eGFR<90mL/min/1.73m ² ^{※3} : 中等度腎機能低下者: 30 \leq eGFR<60mL/min/1.73m ²
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、尿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸濃度、PD パラメータ
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J ver. 17.1) 等

結果	薬力学的検討	<p>血清尿酸値低下率の推移</p> <p>投与 24 時間後の血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、腎機能正常者群で 30.59 ± 7.68%、軽度腎機能低下者群で 33.94 ± 6.05%、中等度腎機能低下者群で 20.94 ± 10.88% であり、投与 48 時間後では、それぞれ 16.31 ± 5.37%、20.42 ± 5.97%、11.56 ± 8.12% であった。</p> <table border="1" style="margin: 10px auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">投与前血清尿酸値 (mg/dL)</th> </tr> <tr> <th>腎機能正常者群</th> <th>軽度腎機能低下者群</th> <th>中等度腎機能低下者群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5.92±0.44</td> <td>6.20±1.74</td> <td>7.36±2.24</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">血清尿酸値低下率の推移 (単回経口投与、絶食下)</p>	投与前血清尿酸値 (mg/dL)			腎機能正常者群	軽度腎機能低下者群	中等度腎機能低下者群	5.92±0.44	6.20±1.74	7.36±2.24
	投与前血清尿酸値 (mg/dL)										
腎機能正常者群	軽度腎機能低下者群	中等度腎機能低下者群									
5.92±0.44	6.20±1.74	7.36±2.24									
安全性	<p>副作用発現状況 (SP 解析対象)</p> <p>副作用 (臨床検査値異常を含む) は、中等度腎機能低下者群で 1/6 例 (16.7%) に痛風関節炎が認められた。腎機能正常者群及び軽度腎機能低下者群で発現した副作用はなかった。本試験において、死亡例を含む重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p>										

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。

本剤の特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋) として、重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満) に対して「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。」が記載されている。

③第 I 相試験 [肝機能障害者での臨床薬物動態試験] (FYU-981-015) ^{22, 23)}

表 V-15 FYU-981-015 試験の概要と結果

対象・方法	<p>肝機能正常者 (6 例) 又は軽度^{※1} (6 例)、中等度^{※2} (9 例)、重度^{※3} (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。</p> <p>※1: 軽度肝機能障害者: Child-Pugh 分類 A (Child-Pugh スコア 5~6)</p> <p>※2: 中等度肝機能障害者: Child-Pugh 分類 B (Child-Pugh スコア 7~9)</p> <p>※3: 重度肝機能障害者: Child-Pugh 分類 C (Child-Pugh スコア 10~15)</p>
薬物動態評価項目	血漿中ドチヌラド濃度、PK パラメータ 等
薬力学評価項目	血清尿酸値、尿中尿酸濃度、PD パラメータ
安全性評価項目	有害事象、副作用 (MedDRA/J ver. 21.0) 等

結果	薬力学的検討	<p>血清尿酸値の推移</p> <p>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。</p> <p style="text-align: center;">血清尿酸値の推移（単回経口投与、絶食下）</p>
	安全性	<p>副作用発現状況（SP 解析対象）</p> <p>副作用（臨床検査値異常を含む）は、中等度肝機能障害者群で 2/9 例（22.2%）に認められた。肝機能正常者群、軽度肝機能障害者群、重度肝機能障害者群で発現した副作用はなかった。副作用の内訳として、中等度肝機能障害者群で腹痛及び腎機能障害がそれぞれ 1/9 例（11.1%）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及び投与中止に至った副作用は認められなかった。</p>

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。

本剤の重要な基本的注意（一部抜粋）として、「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。」が記載されている。

また、特定の背景を有する患者に関する注意（一部抜粋）として、肝機能障害患者に対して「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。」が記載されている。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後データベース調査

痛風・高尿酸血症患者を対象とし、使用実態下における本剤投与による肝機能障害の発現リスクを確認することを目的とする。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

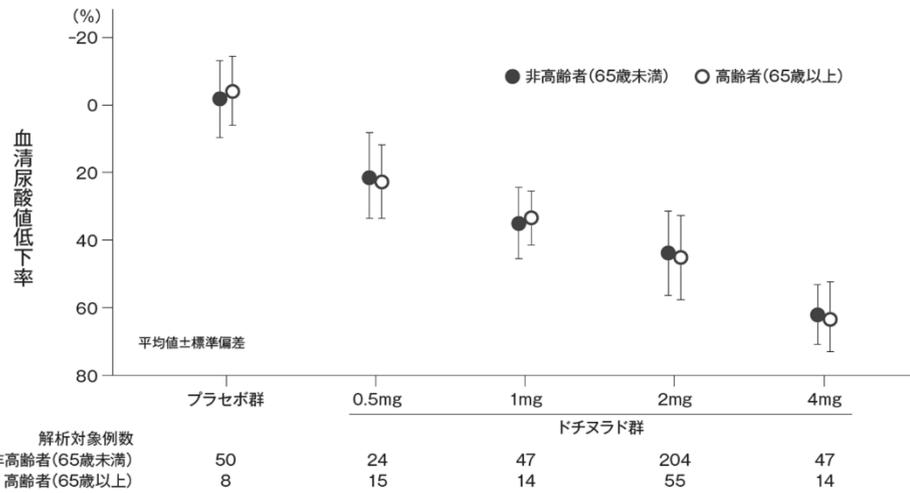
第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析 (FYU-981-003、FYU-981-006、FYU-981-014、FYU-981-011) ^{34, 35)}

表V-16 第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析の概要と結果

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 (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。
有効性評価項目	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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、なし等
安全性評価項目	有害事象、副作用 等

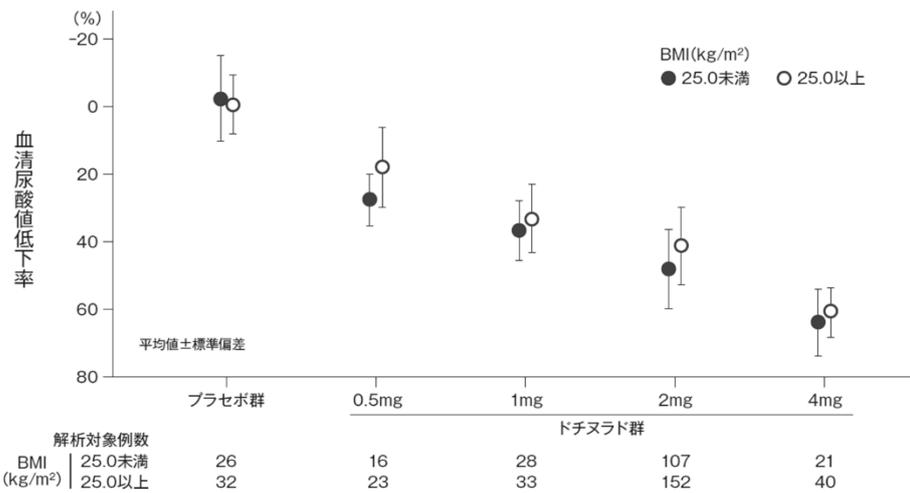
結果
有効性

[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 $-1.28 \pm 10.89\%$ 、高齢者で $-3.78 \pm 9.79\%$ であり、それぞれ0.5mg 群では $21.02 \pm 12.17\%$ 、 $23.06 \pm 10.18\%$ 、1mg 群では $35.17 \pm 10.18\%$ 、 $33.73 \pm 7.48\%$ 、2mg 群では $43.94 \pm 12.12\%$ 、 $45.30 \pm 12.02\%$ 、4mg 群では $62.08 \pm 8.15\%$ 、 $62.67 \pm 9.80\%$ であった。



年齢区分別の血清尿酸値低下率

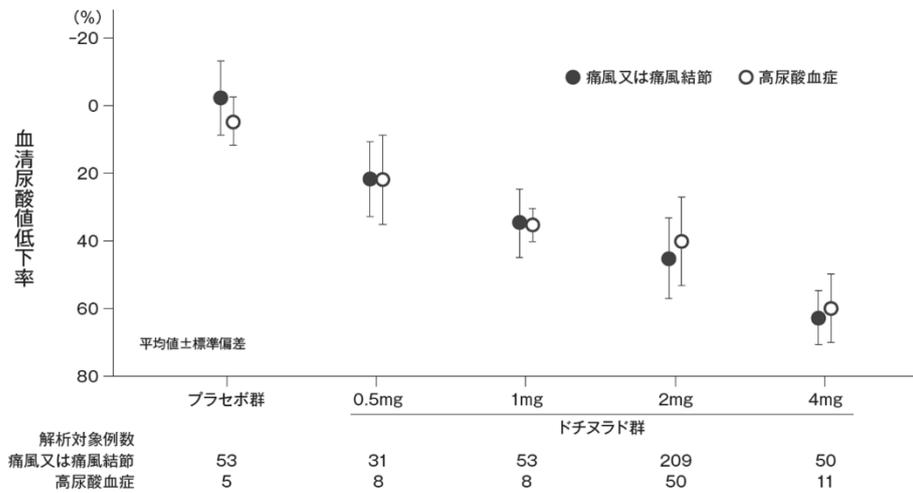
[BMI 区分別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象、部分集団解析、LOCF) ドチヌラドによる BMI 区分別の血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりで、プラセボ群では 25.0kg/m^2 未満で $-2.77 \pm 12.79\%$ 、 25.0kg/m^2 以上で $-0.70 \pm 8.75\%$ であり、それぞれ0.5mg 群では $27.45 \pm 7.52\%$ 、 $17.88 \pm 12.03\%$ 、1mg 群では $36.83 \pm 8.85\%$ 、 $33.16 \pm 10.00\%$ 、2mg 群では $48.37 \pm 11.80\%$ 、 $41.31 \pm 11.46\%$ 、4mg 群では $64.15 \pm 10.07\%$ 、 $61.20 \pm 7.45\%$ であった。



BMI 区分別の血清尿酸値低下率

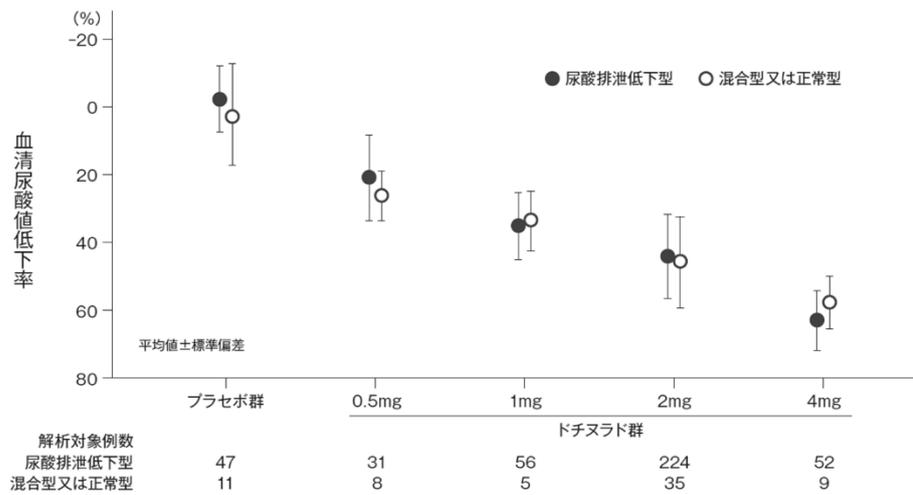
結果
有効性

[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 $-2.22 \pm 10.84\%$ 、高尿酸血症で $4.69 \pm 7.11\%$ であり、それぞれ 0.5mg 群では $21.79 \pm 11.09\%$ 、 $21.85 \pm 13.13\%$ 、1mg 群では $34.75 \pm 10.14\%$ 、 $35.41 \pm 4.93\%$ 、2mg 群では $45.20 \pm 11.71\%$ 、 $40.17 \pm 12.89\%$ 、4mg 群では $62.72 \pm 8.11\%$ 、 $59.93 \pm 10.09\%$ であった。



臨床診断名別の血清尿酸値低下率

[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。

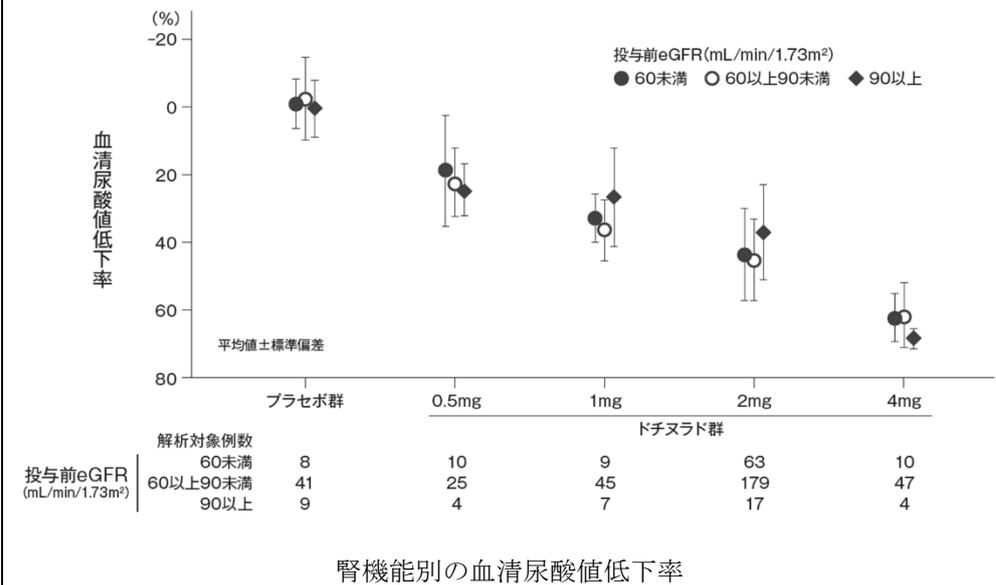


病型分類別の血清尿酸値低下率

結果
有効性

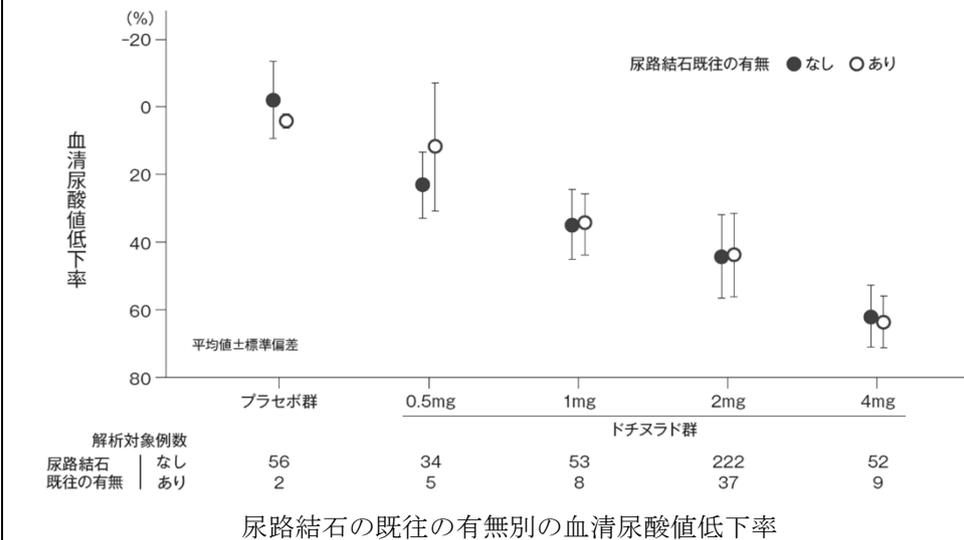
[投与前 eGFR 区分別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象、部分集団解析、LOCF)

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。



[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)

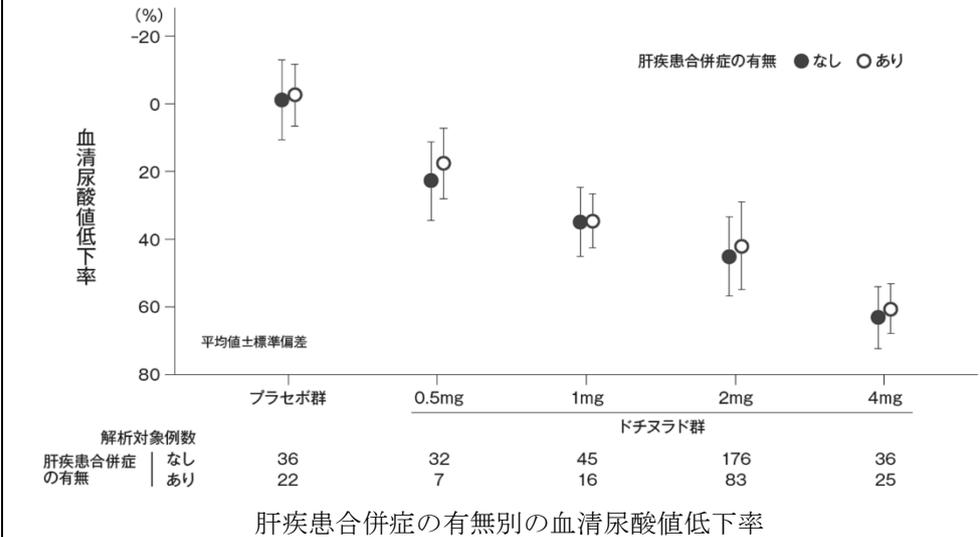
ドチヌラドによる尿路結石の既往の有無別の血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりで、プラセボ群では既往なしで-1.84±10.83%、既往ありで4.29±1.30%であり、それぞれ0.5mg 群では23.27±9.53%、11.85±18.22%、1mg 群では34.86±9.82%、34.69±8.46%、2mg 群では44.32±12.15%、43.70±11.87%、4mg 群では61.97±8.71%、63.65±7.22%であった。



結果
有効性

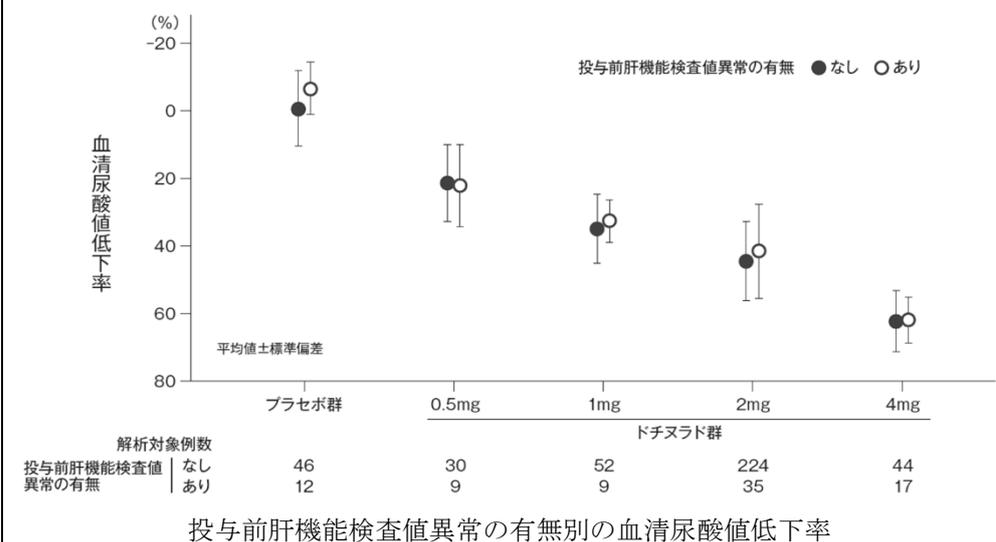
[肝疾患合併症の有無別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象、部分集団解析、LOCF)

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。



[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 $-0.41 \pm 11.10\%$ 、異常ありで $-6.30 \pm 7.70\%$ であり、それぞれ 0.5mg 群では $21.65 \pm 11.36\%$ 、 $22.32 \pm 12.00\%$ 、1mg 群では $35.20 \pm 10.04\%$ 、 $32.74 \pm 6.42\%$ 、2mg 群では $44.62 \pm 11.77\%$ 、 $41.70 \pm 13.88\%$ 、4mg 群では $62.30 \pm 9.17\%$ 、 $61.99 \pm 6.57\%$ であった。



結果	<p>安全性</p> <p>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。</p>
----	---

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。

本剤の重要な基本的注意 (一部抜粋) として、「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。」が記載されている。

また、特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋) として、
尿路結石を伴う患者に対して
「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。」が、
重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満) に対して
「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。」が、
肝機能障害患者に対して
「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。」
が記載されている。