

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)<sup>3)</sup>

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

### ■ 試験概要

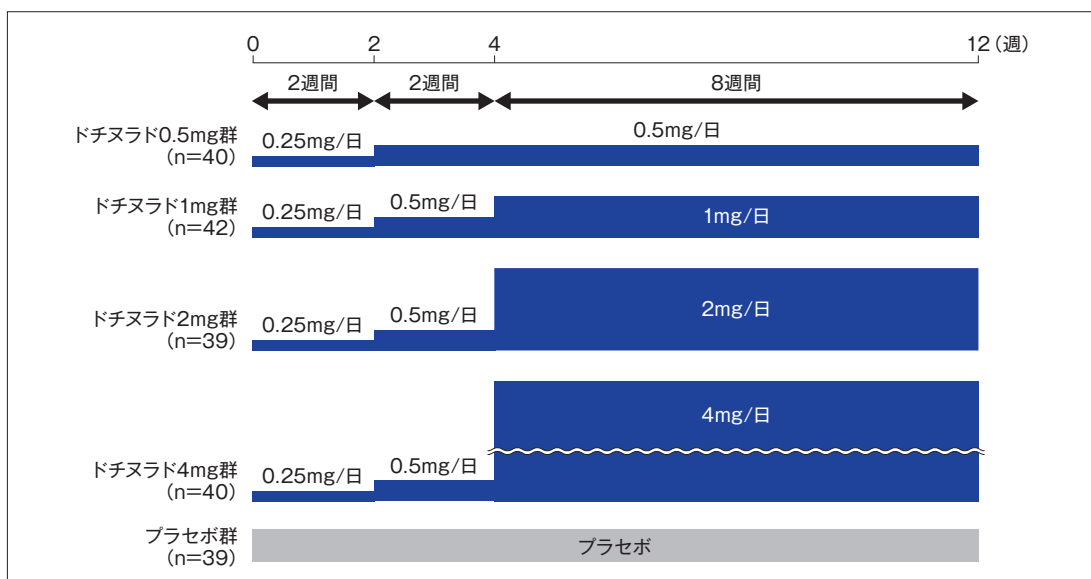
**【目的】** 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの用量反応性の検証及び安全性の検討を行う。

**【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<sup>\*1</sup> (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<sup>\*2</sup>あり) 8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者(合併症<sup>\*2</sup>なし) 9.0mg/dL以上]

<sup>\*1</sup> 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く <sup>\*2</sup> 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 <sup>2</sup> )					
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

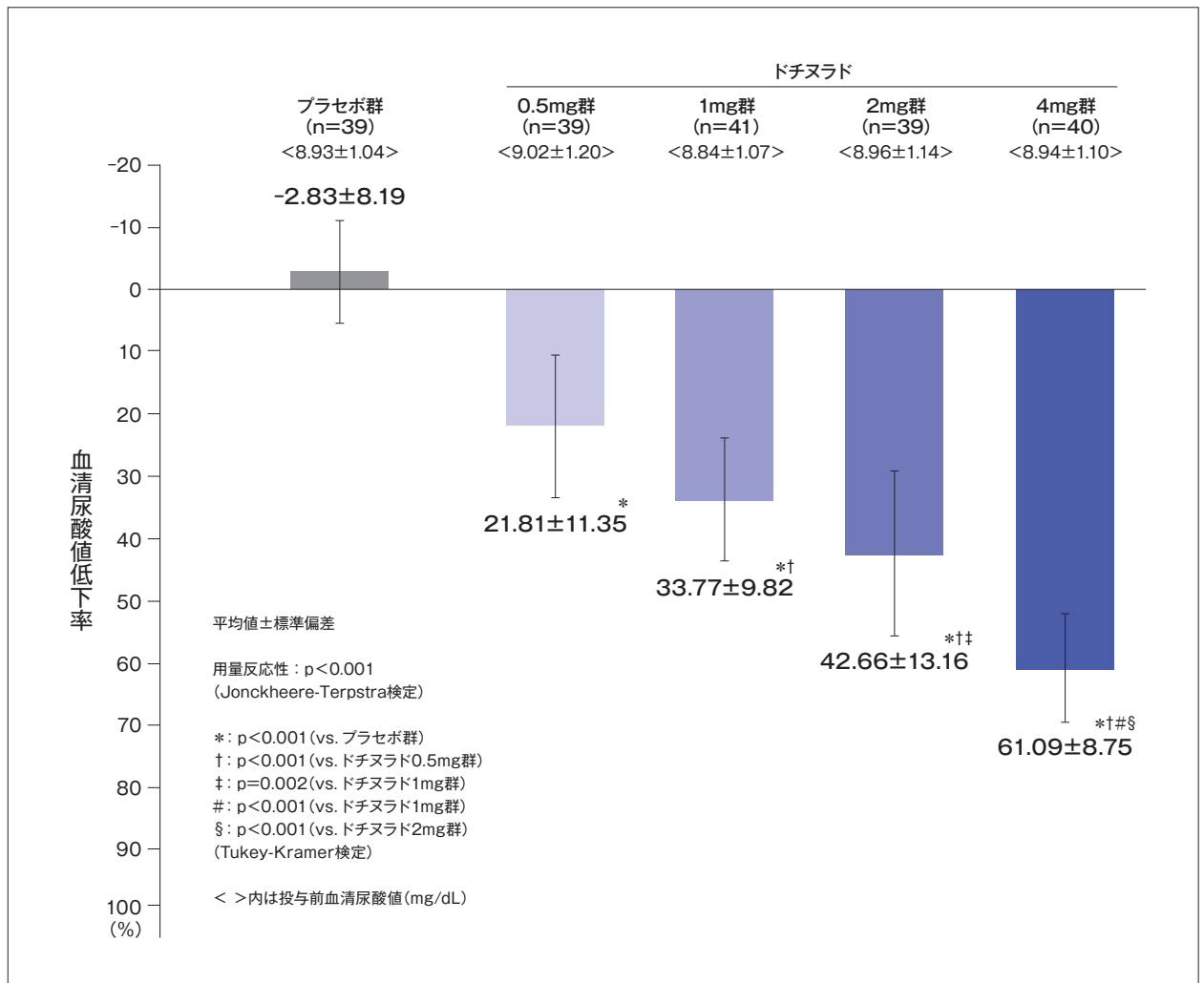
製造販売業者等

## 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)



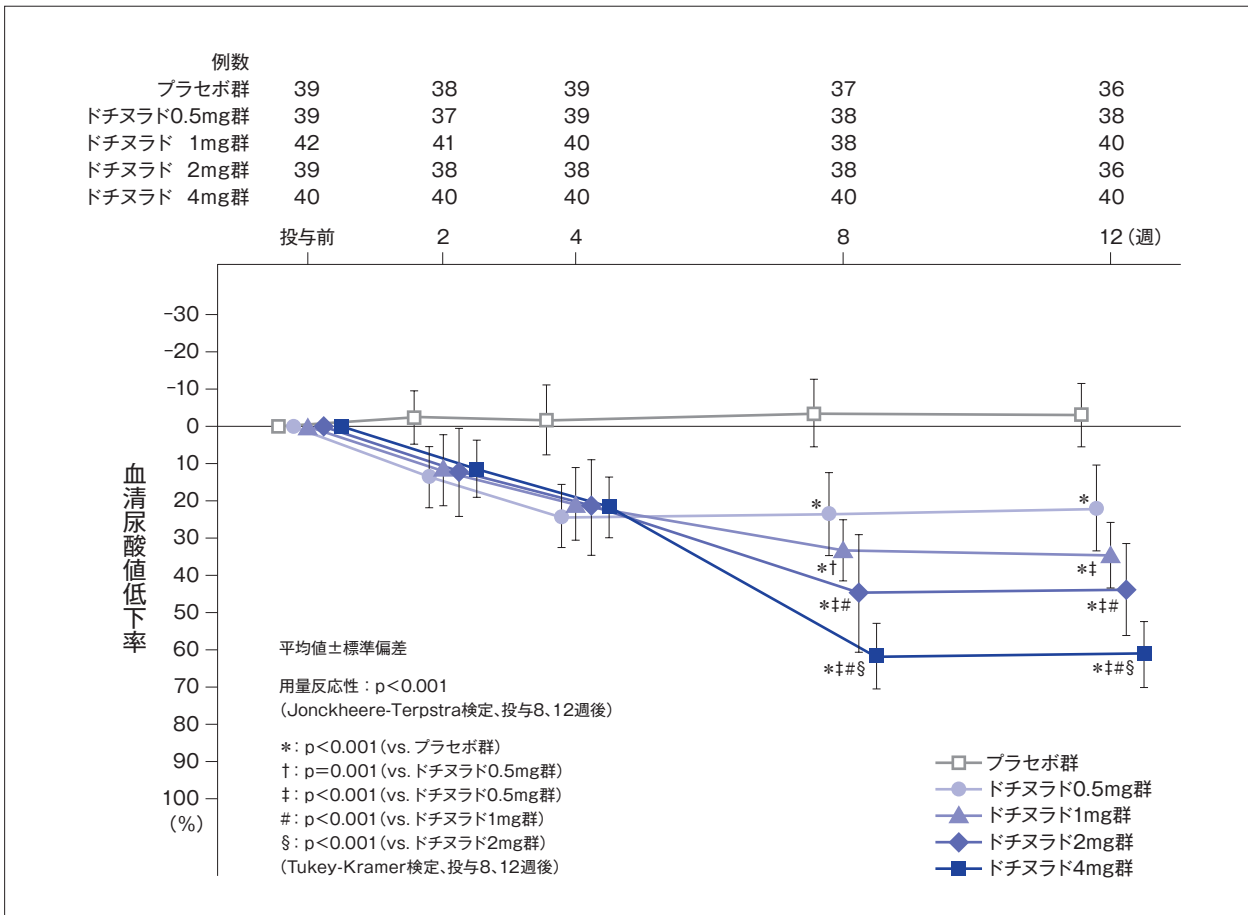
LOCF: 欠測データを最後に観察した値に置き換えて補完する

●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

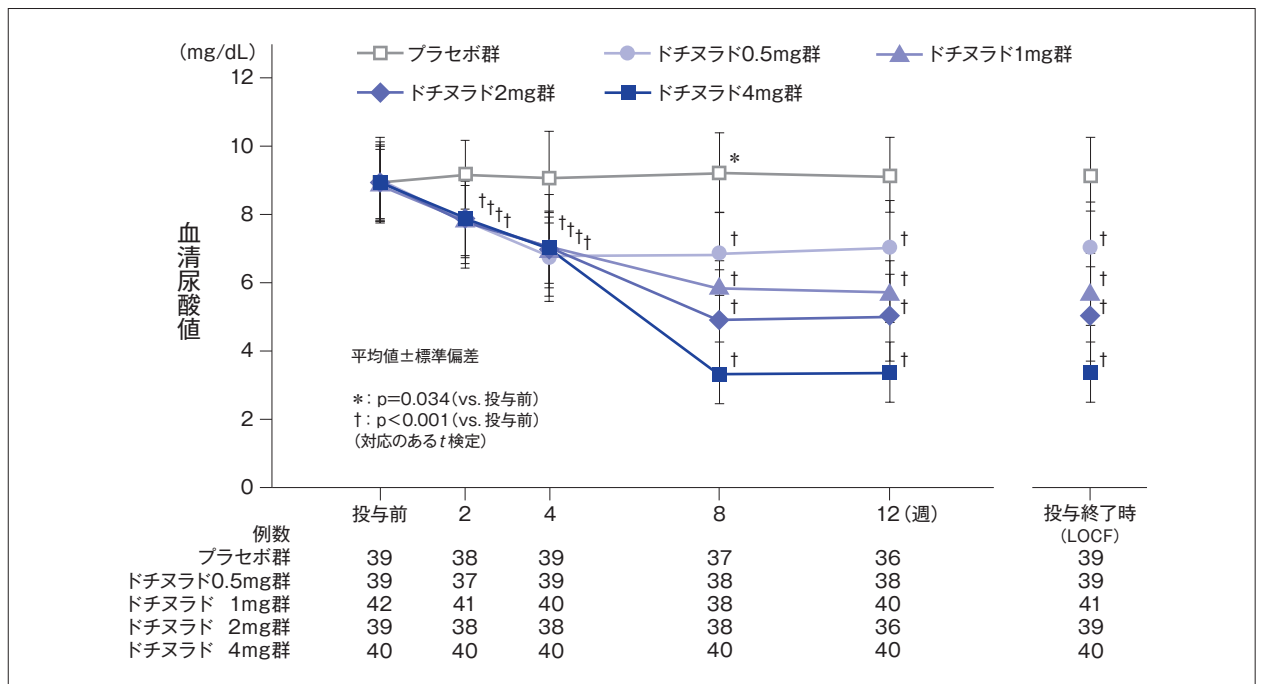
主要文献

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)。

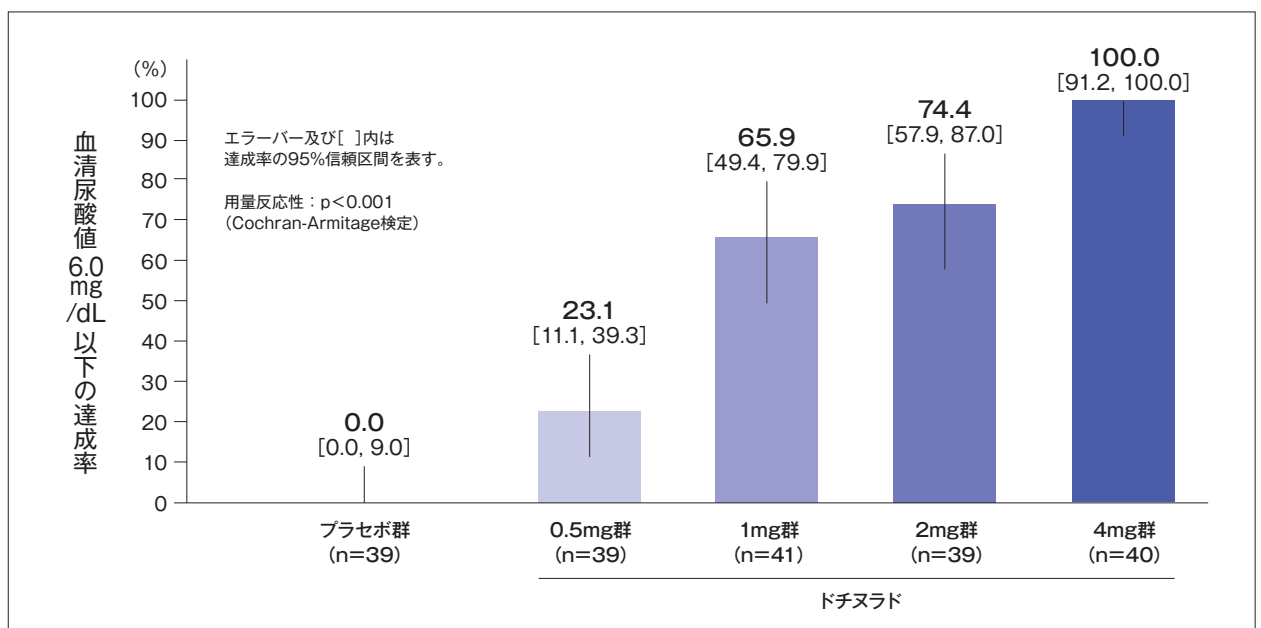
血清尿酸値の推移



●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)<sup>注)</sup>

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 $\beta_2$ ミクログロブリン増加が2/39例(5.1%)、ドチヌラド1mg群で $\beta$ -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 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、 $\beta$ -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 $\beta_2$ ミクログロブリン増加、 $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、 $\alpha_1$ 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、 $\gamma$ -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 $\beta_2$ 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)<sup>注)</sup>

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(SP解析対象)

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] <sup>※</sup>				
	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)<sup>4)</sup>

4)社内資料：第Ⅲ相フェブキソスタット対照試験[CTD 2.7.6.16、CSR FYU-981-014(資料5.3.5.1-4)]  
(承認時評価資料)

### ■試験概要

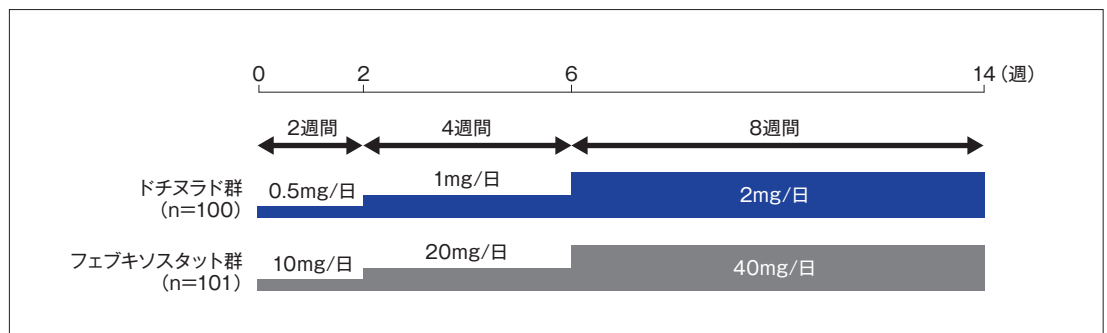
**【目的】** 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドのフェブキソスタットに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う。

**【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<sup>\*1</sup> (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<sup>\*2</sup>あり)8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者(合併症<sup>\*2</sup>なし)9.0mg/dL以上]

<sup>\*1</sup>「尿酸排泄低下型」、「混合型」又は「正常型」 <sup>\*2</sup> 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。フェブキソスタット群は10mg/日を投与開始から2週後まで2週間投与した後、20mg/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40mg/日に増量して7週目から14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14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、6、10、14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、6、10、14週後)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]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 <sup>2</sup> )		
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



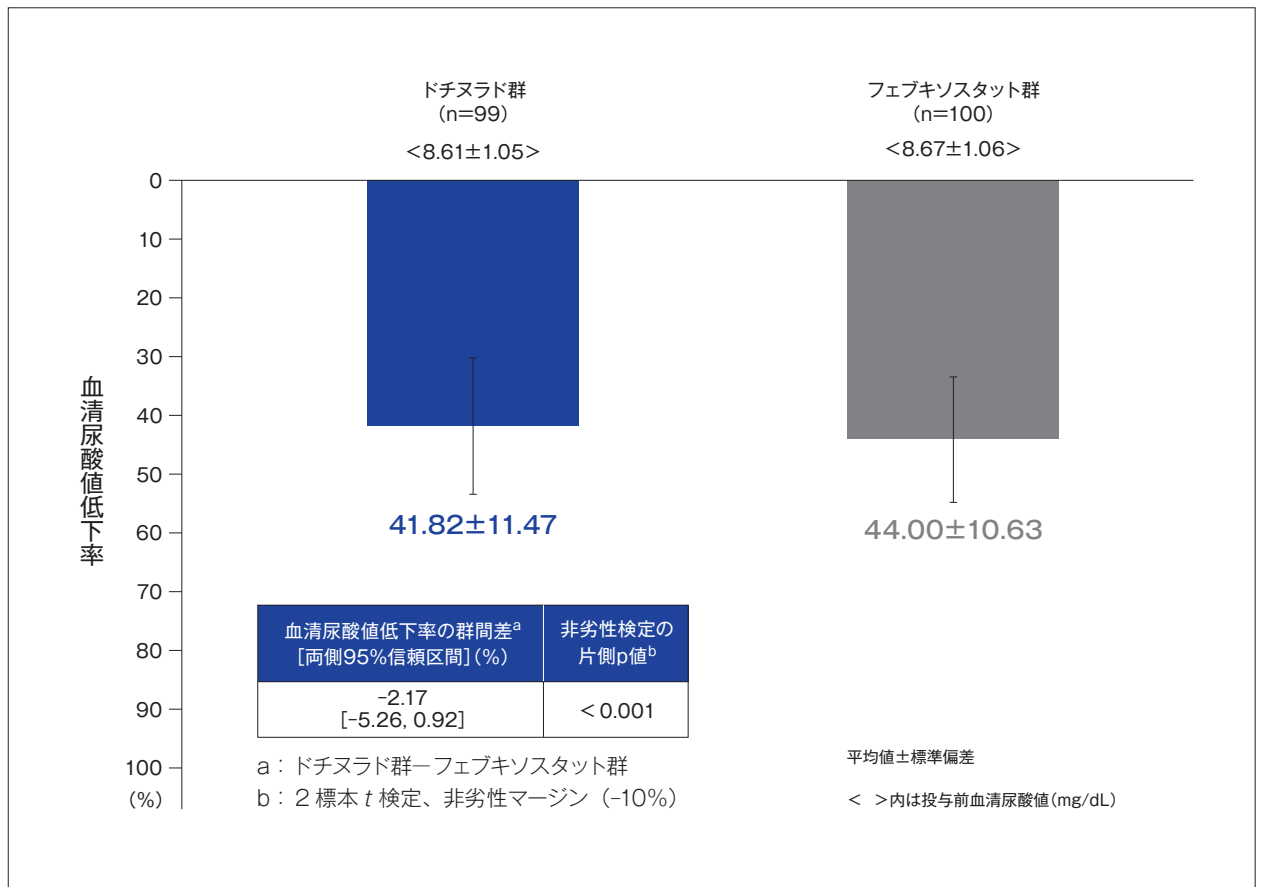
## 結果

### ●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。

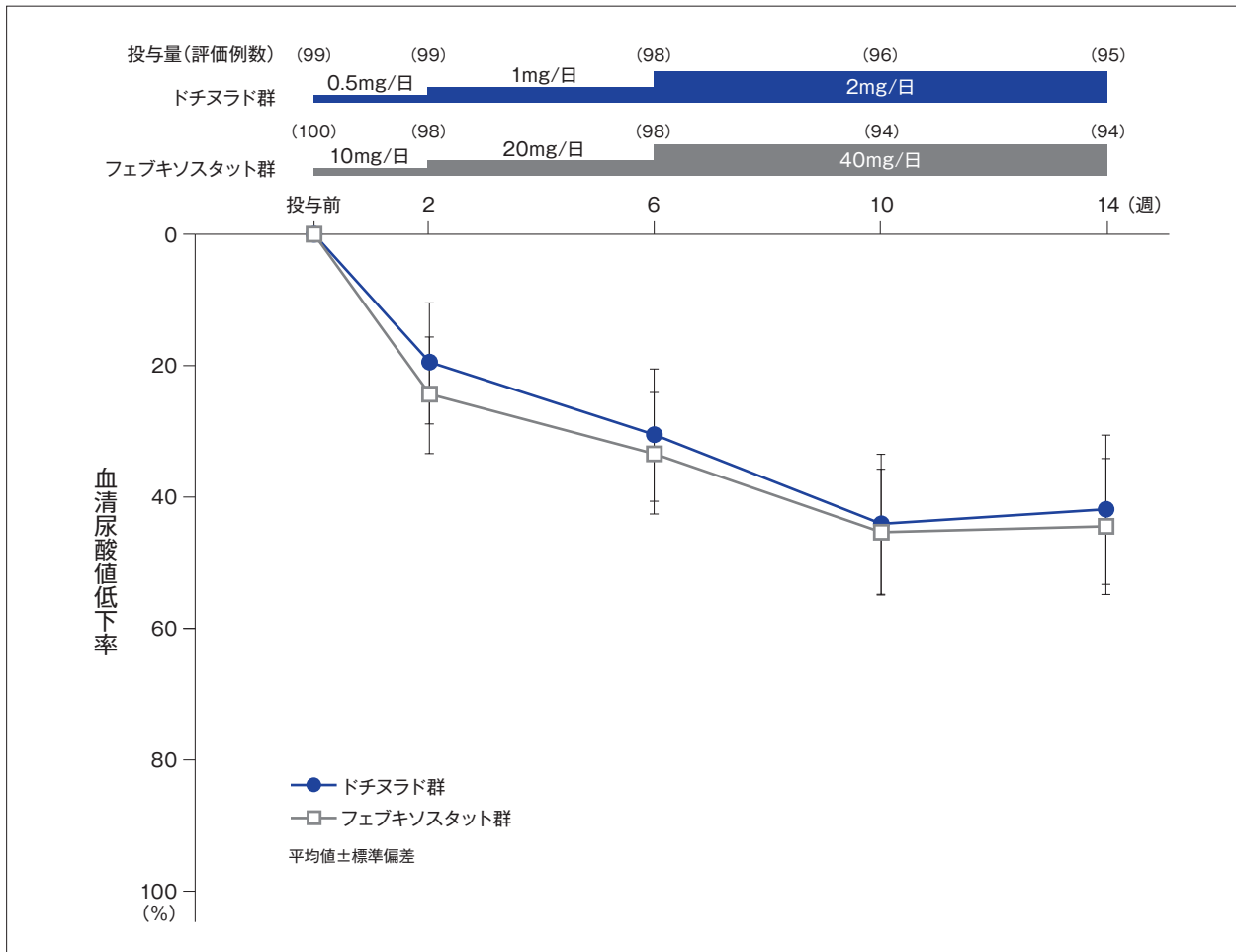
### 血清尿酸値低下率(投与終了時)



●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

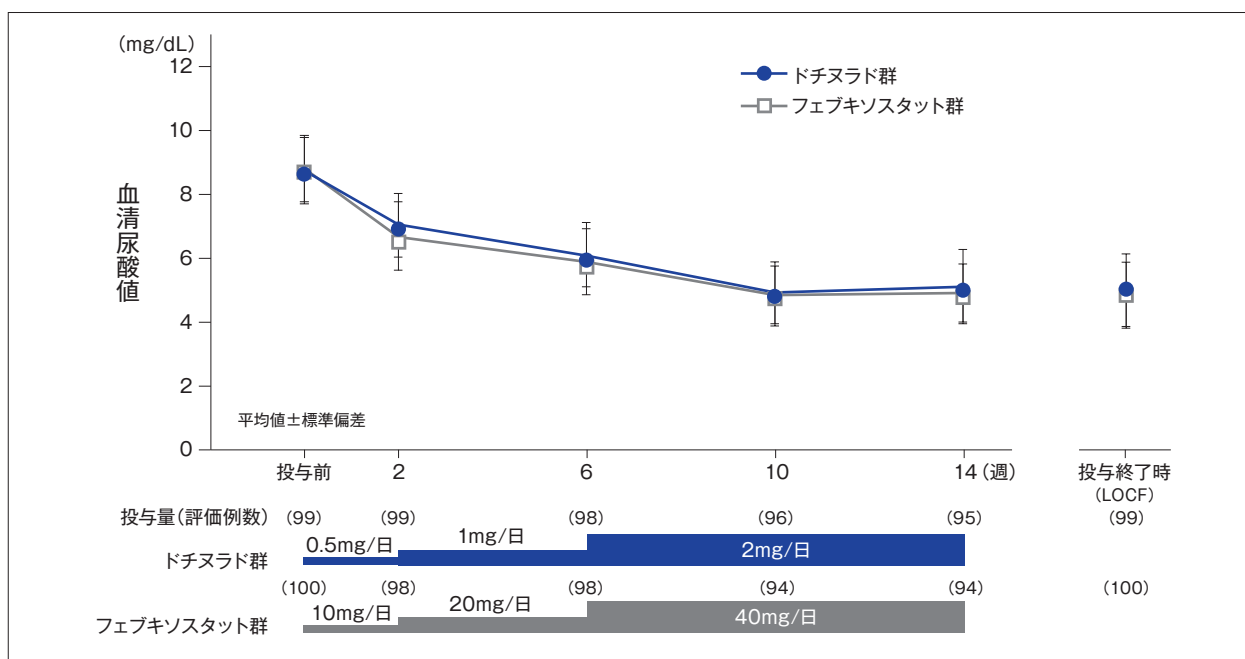


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱上の注意/包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●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。

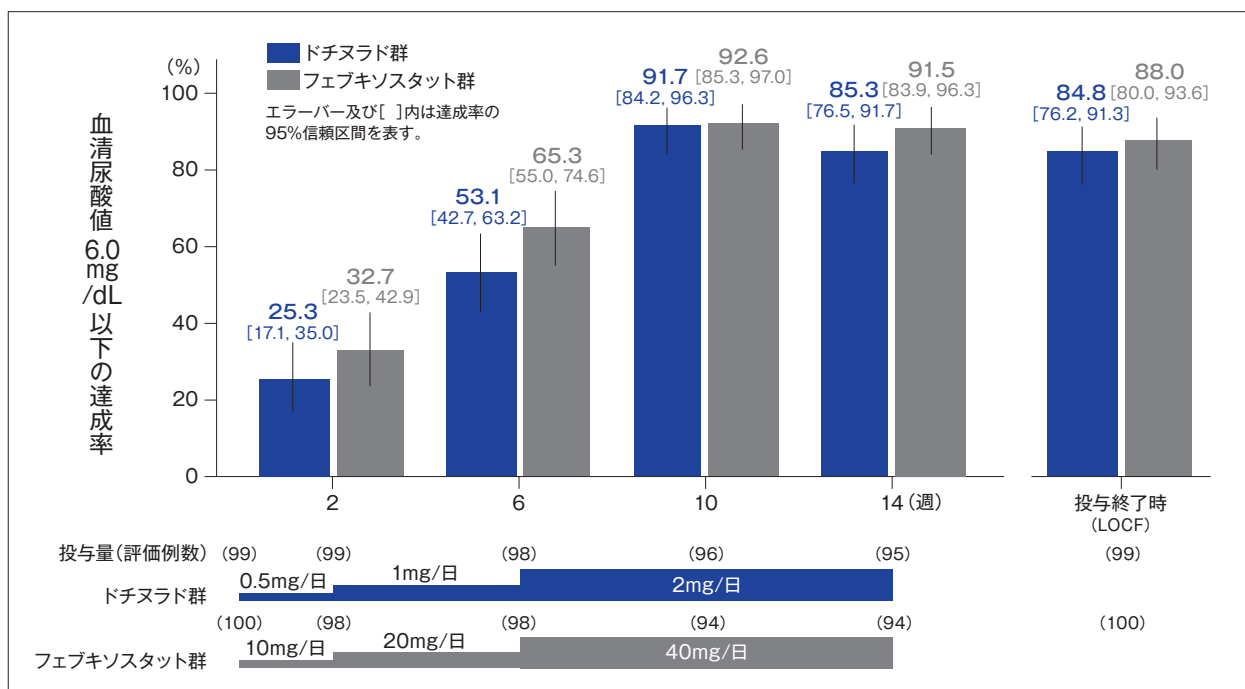
血清尿酸値の推移



●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)<sup>注)</sup>

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 $\beta_2$ ミクログロブリン増加が4/101例(4.0%)、貧血、下痢、 $\beta$ -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)<sup>注)</sup>

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(SP解析対象)

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] <sup>※</sup>			
	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)<sup>5)</sup>

5) 社内資料：第Ⅲ相ベンズブロマロン対照試験[CTD 2.7.6.15、CSR FYU-981-011(資料5.3.5.1-3)]  
(承認時評価資料)

#### ■ 試験概要

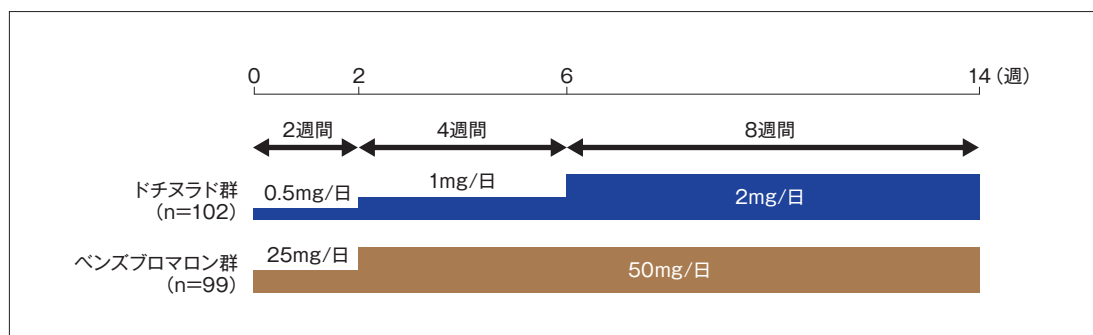
**【目的】** 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドのベンズブロマロンに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う。

**【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<sup>\*1</sup> (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<sup>\*2</sup>あり) 8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者(合併症<sup>\*2</sup>なし) 9.0mg/dL以上]

<sup>\*1</sup> 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く <sup>\*2</sup> 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 <sup>2</sup> )		
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

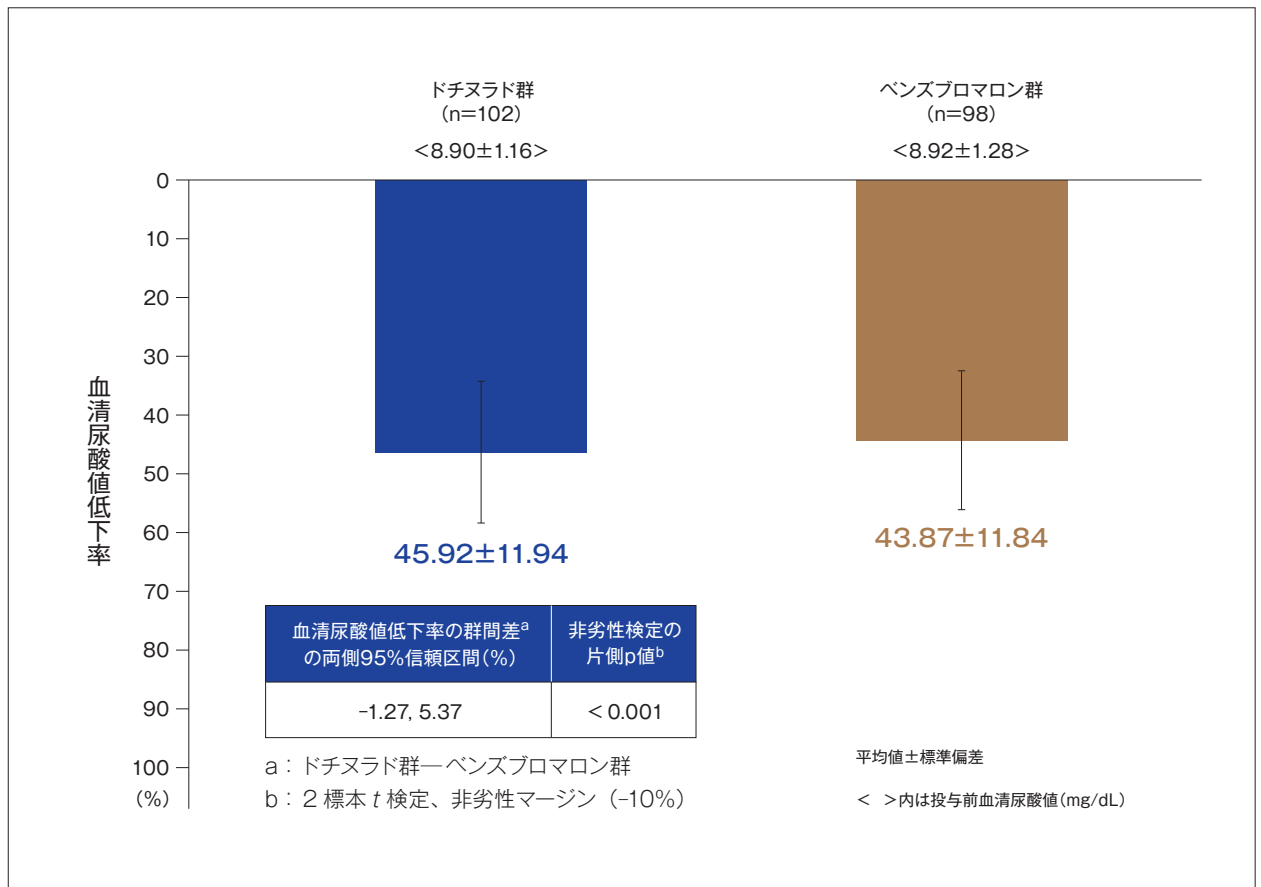
## ■ 結果

### ● 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)

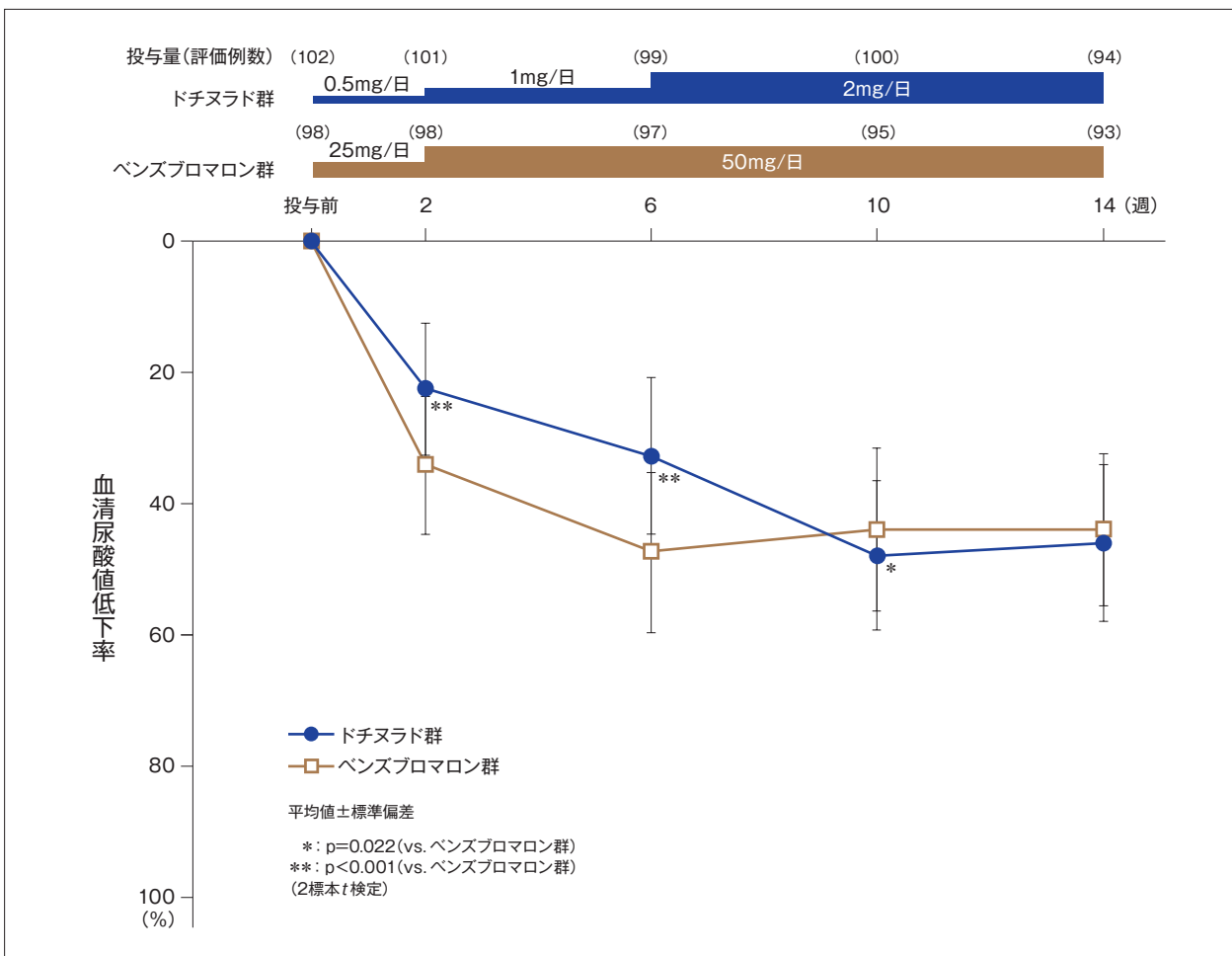


●各時点の血清尿酸値低下率(副次評価項目；FAS解析対象)

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



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

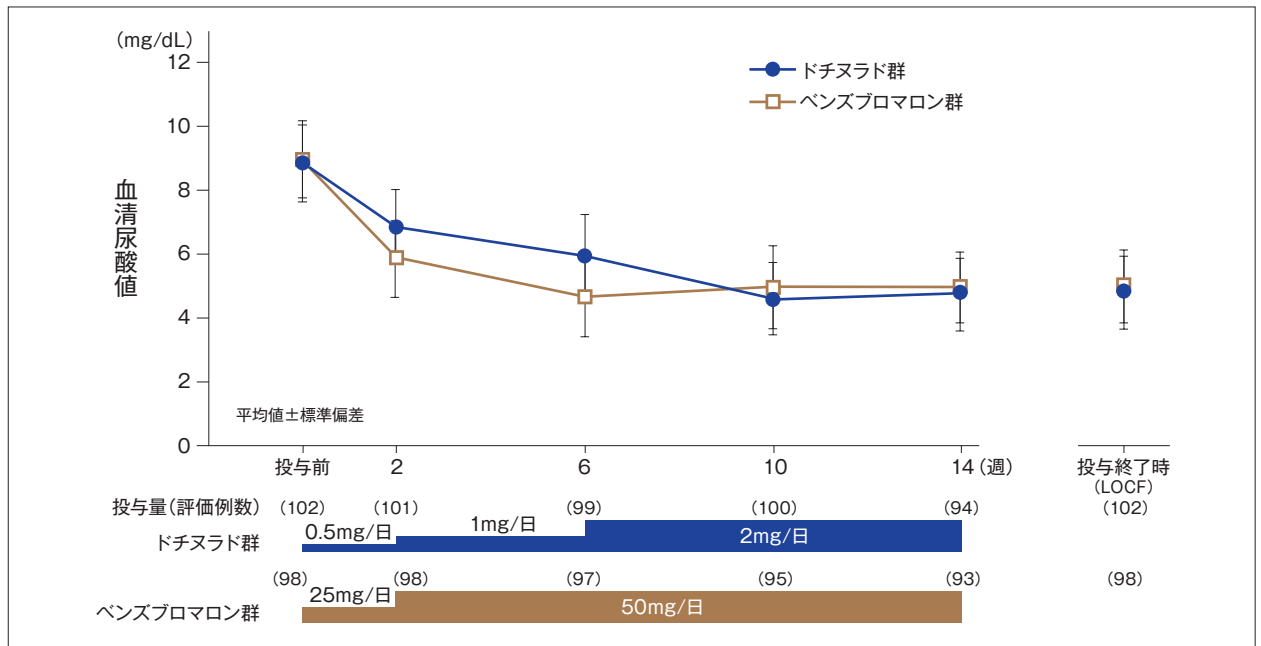
製造販売業者等



●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。

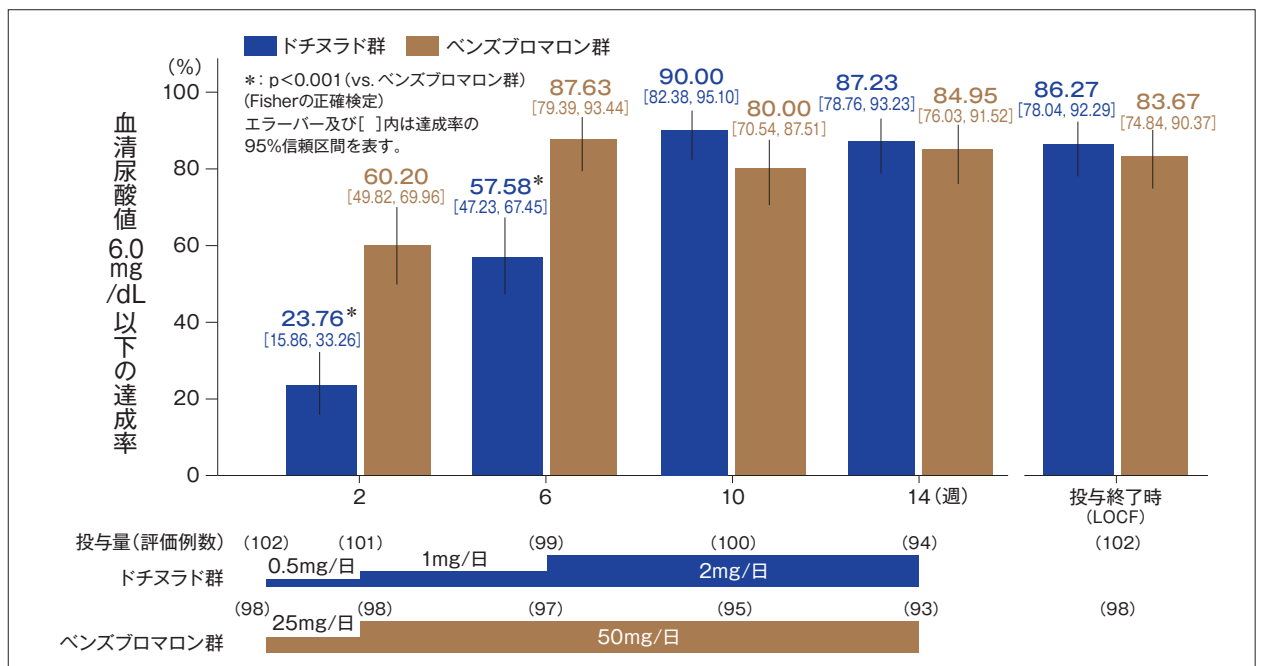
血清尿酸値の推移



●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)<sup>注)</sup>

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)<sup>注)</sup>

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(SP解析対象)

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] <sup>**</sup>			
	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)<sup>6,7)</sup>

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

7) 社内資料：長期投与試験における臨床最大用量の検討(CTD 2.7.3.4.2.2)(承認時評価資料)

### ■ 試験概要

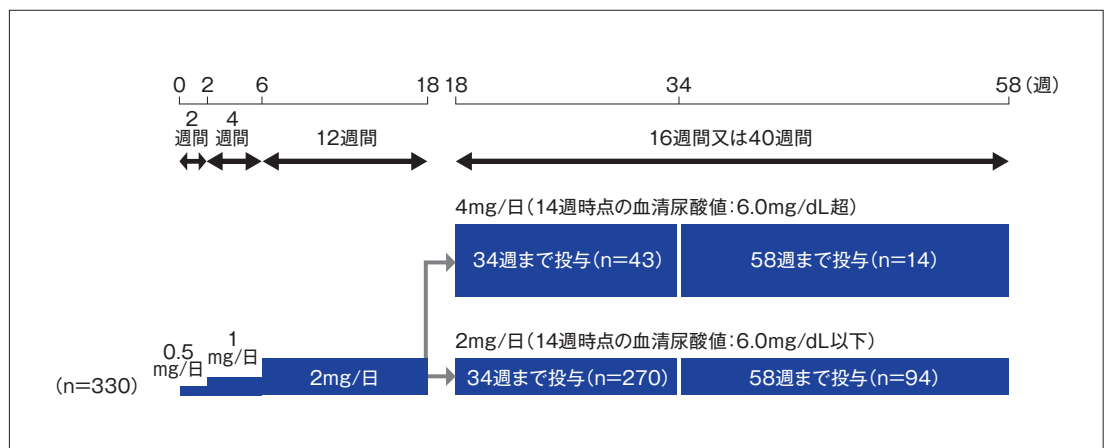
**【目的】** 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの長期投与における有効性及び安全性の検討を行う。

**【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<sup>\*1</sup> (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<sup>\*2</sup>あり) 8.0mg/dL以上、高尿酸血症患者(合併症<sup>\*2</sup>なし) 9.0mg/dL以上]

<sup>\*1</sup> 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く <sup>\*2</sup> 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]

## &lt;ドチヌラド4mg投与例での検討&gt;

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 <sup>2</sup> )			
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

取扱以上の注意  
包装/関連情報

主要文献

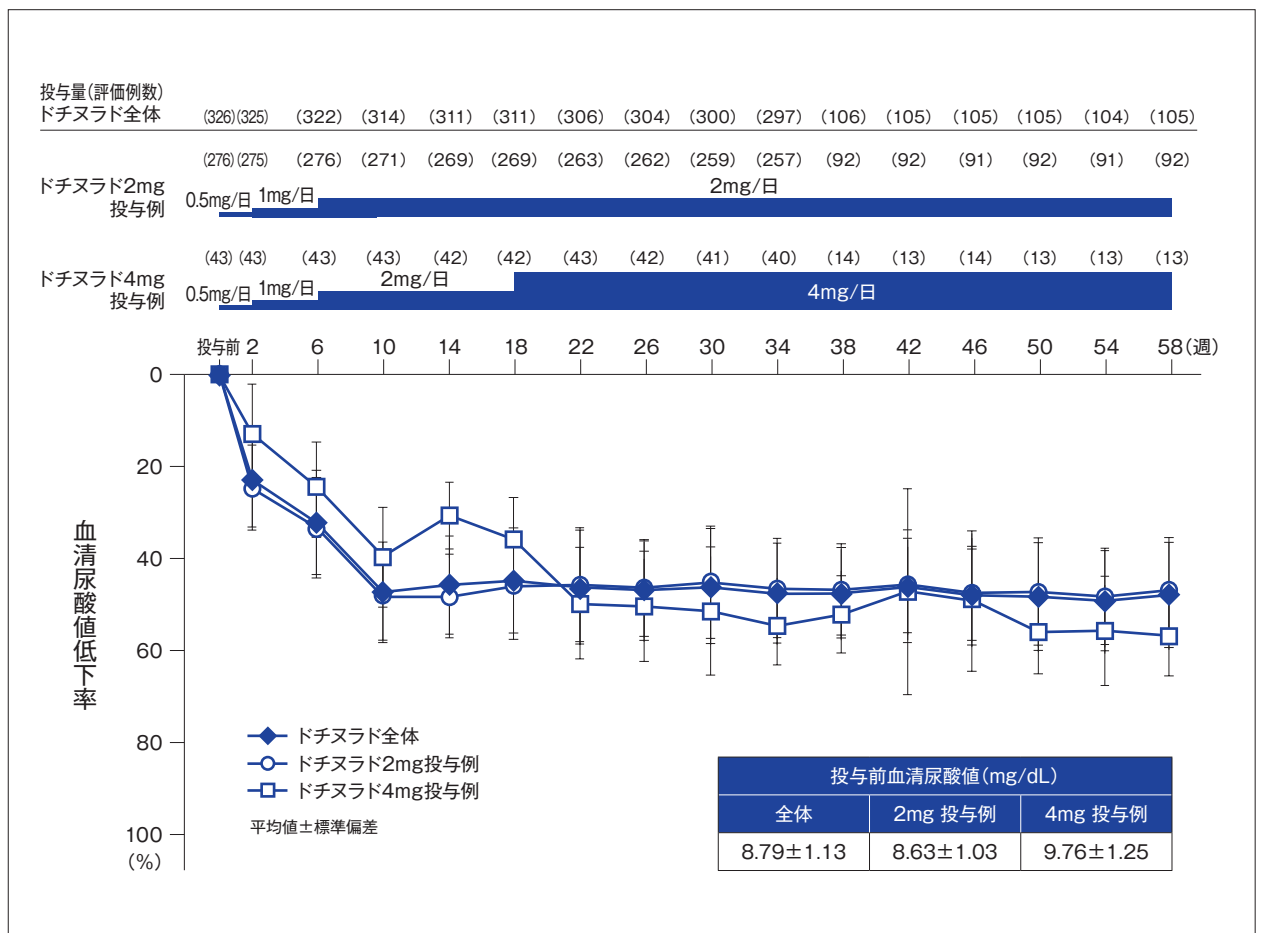
製造販売業者等

## 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)。

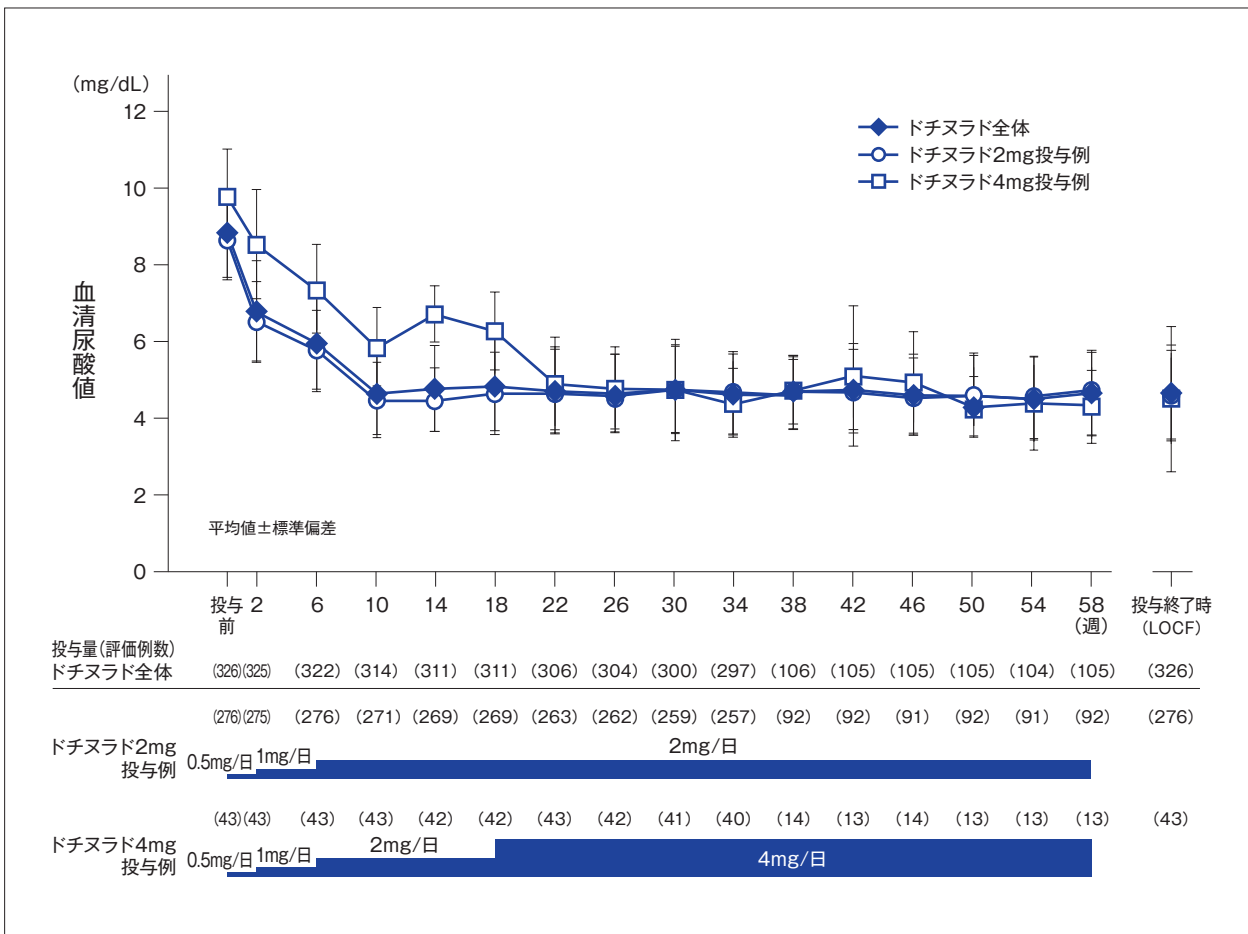
### 血清尿酸値低下率の推移



●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

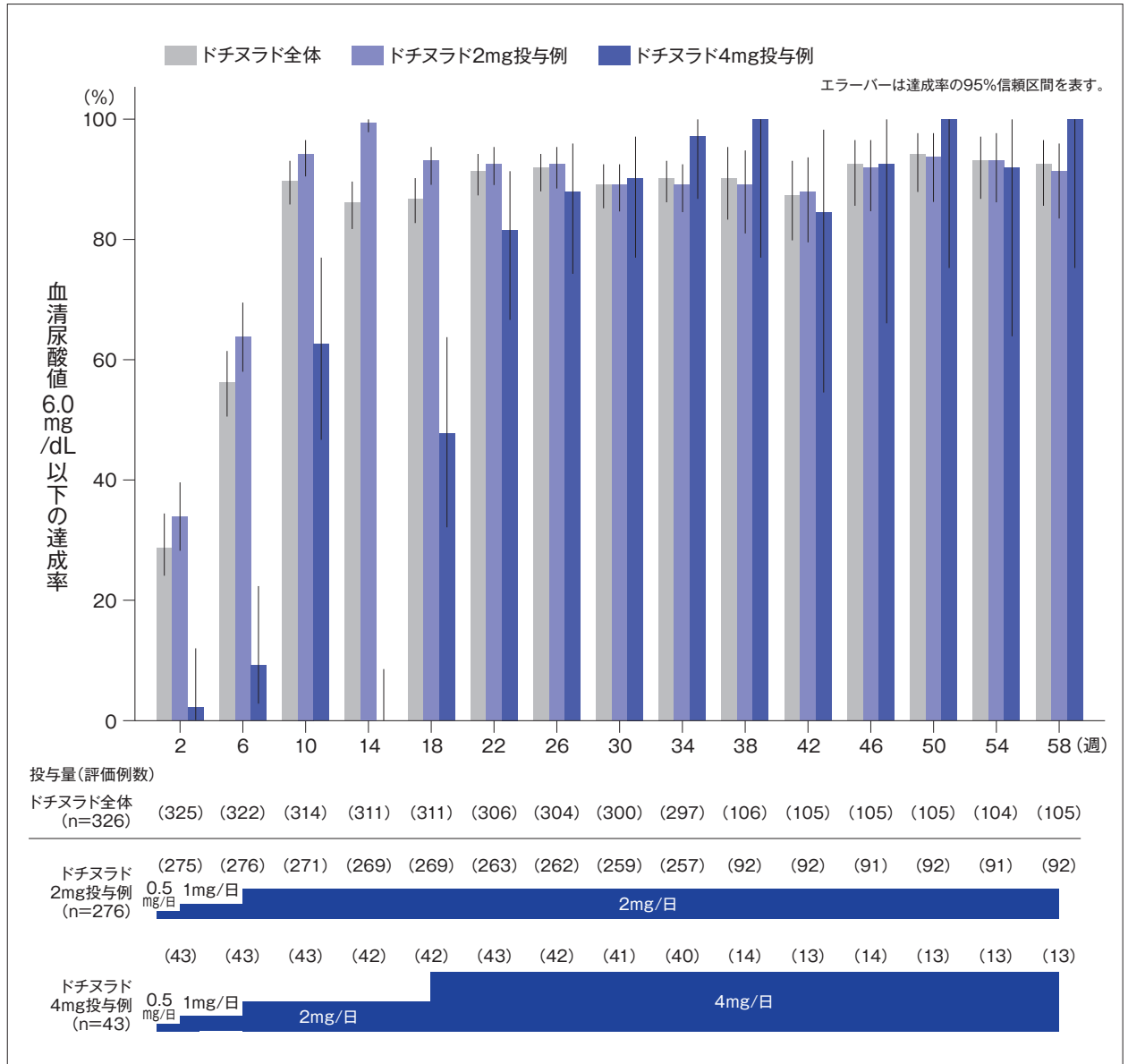


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意/包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●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

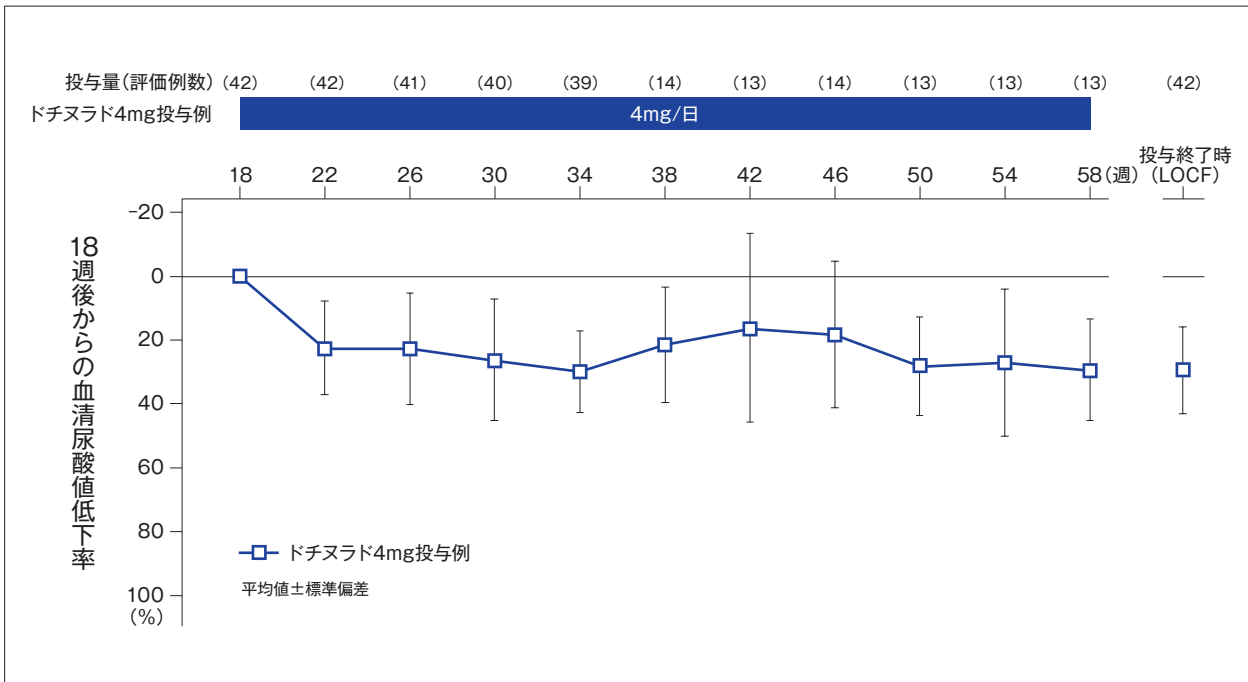


●ドチヌラド4mg投与例における、投与18週後から各時点及び投与終了時の血清尿酸値低下率(副次評価項目；FAS解析対象)

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)



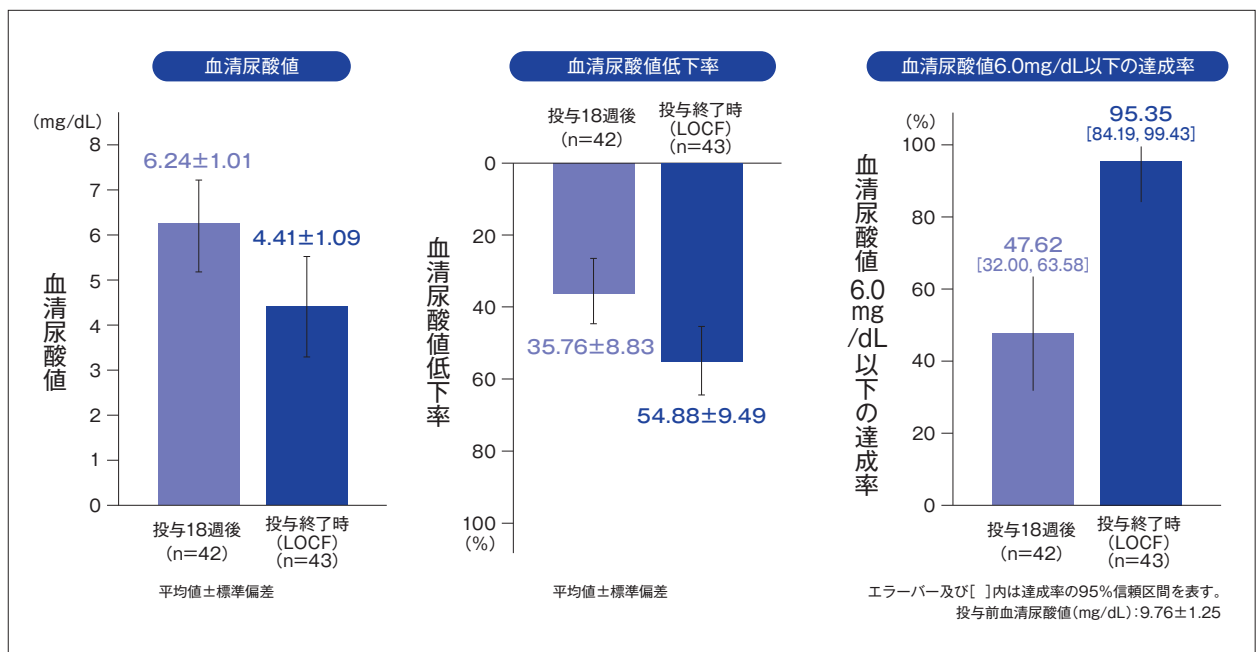
- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱上の注意/包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等



●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±1.01mg/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



## 安全性

### ●痛風関節炎を除く副作用発現状況(SP解析対象)<sup>注)</sup>

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 $\beta_2$ 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、 $\gamma$ -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)<sup>注)</sup>

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(SP解析対象)

	痛風関節炎の発現率[% (発現例数/対象例数)] <sup>※1</sup>					
	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 <sup>※2</sup>					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)<sup>8,9)</sup>

8) 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)(CTD 2.7.3.3.3)(承認時評価資料)

9) 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(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<sup>注)</sup>(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<sup>注)</sup>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/日を投与開始から投与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/m<sup>2</sup>未満、25.0kg/m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>)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

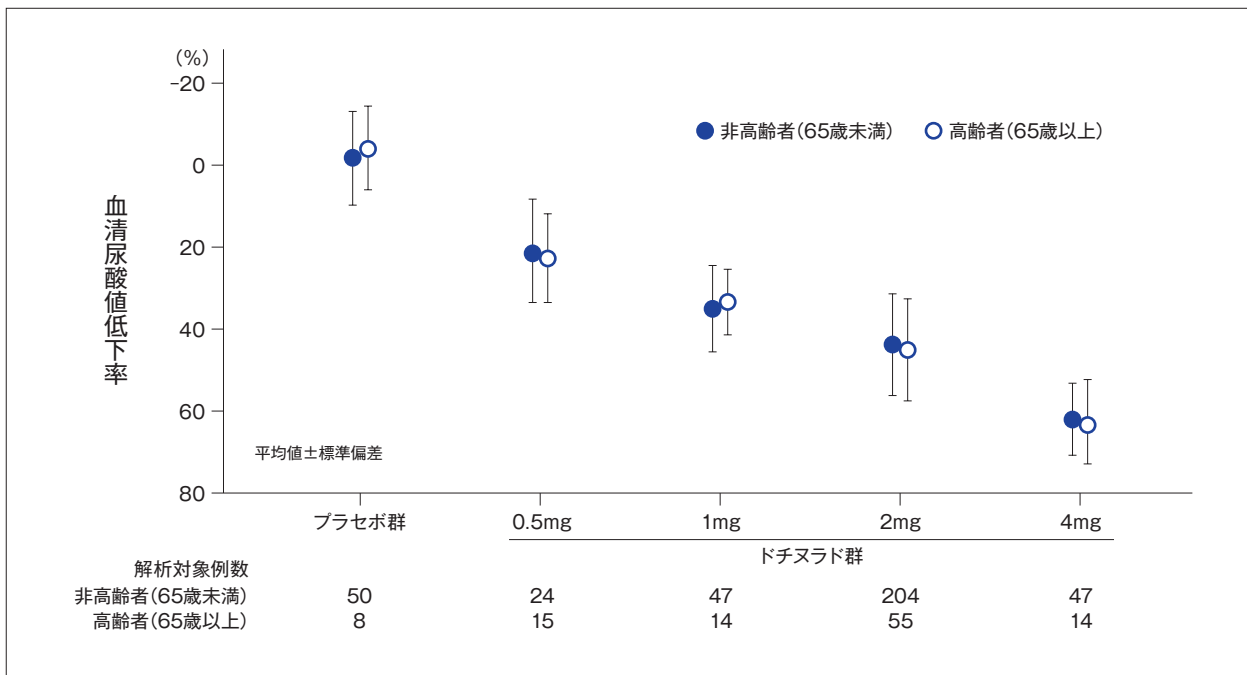
【解析計画】 投与群ごとの血清尿酸値低下率について、患者背景区分別に部分集団解析を行った。

■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(部分集団解析)



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

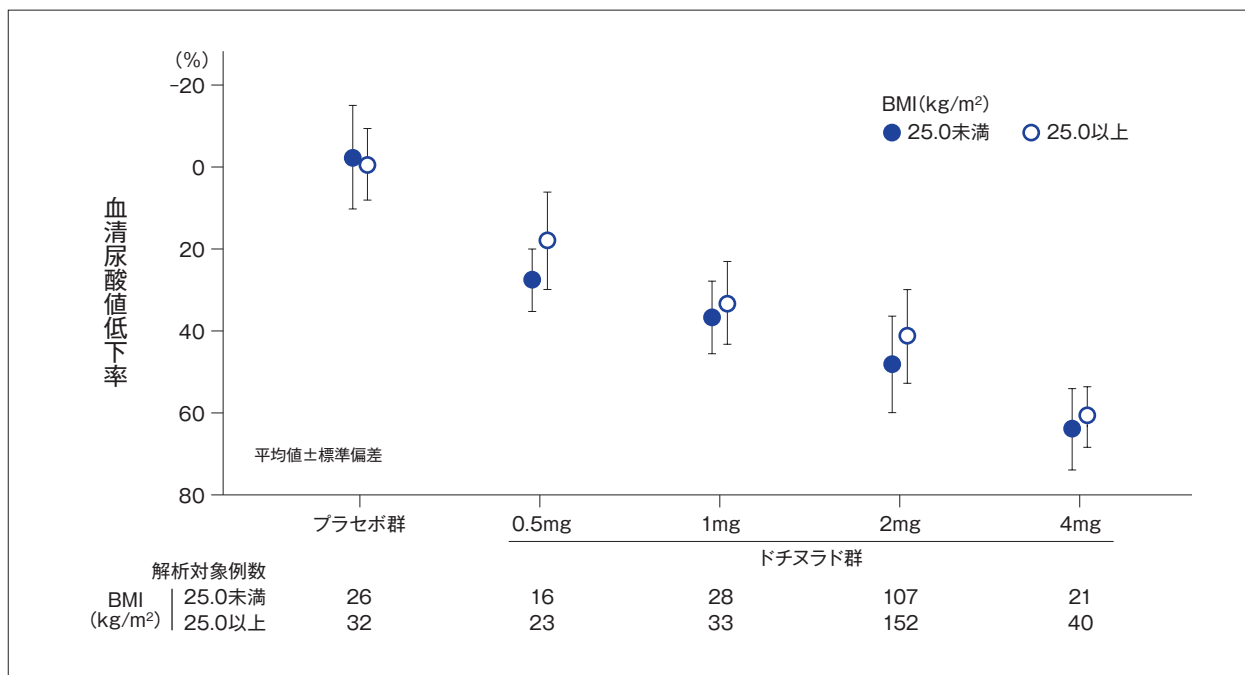
主要文献

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/m<sup>2</sup>未満で-2.77±12.79%、25.0kg/m<sup>2</sup>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。

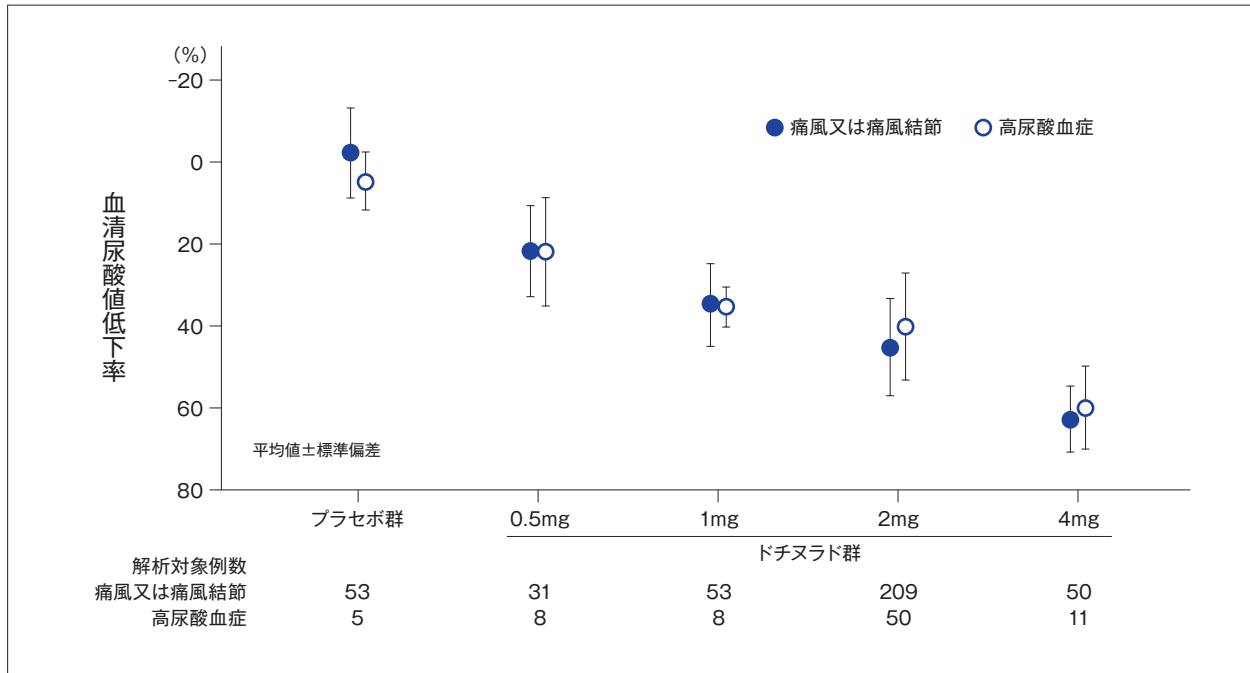
BMI区分別の血清尿酸値低下率(部分集団解析)



● [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(部分集団解析)

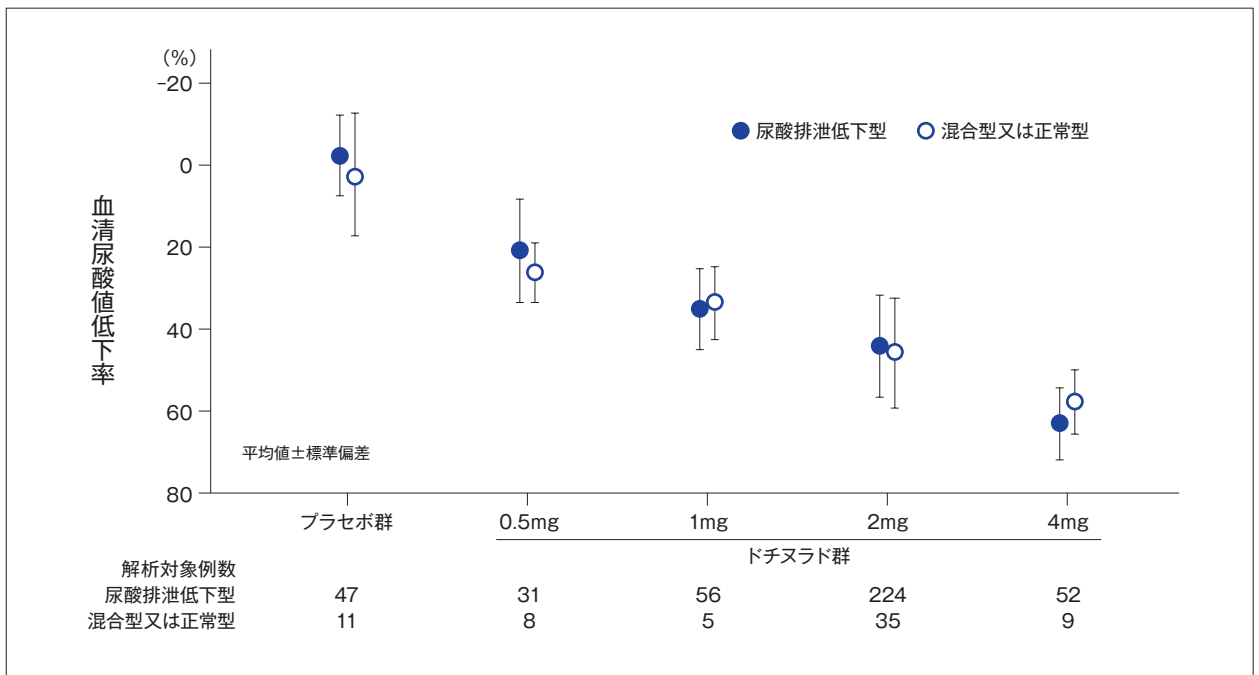


- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱上の注意 包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等

●[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。

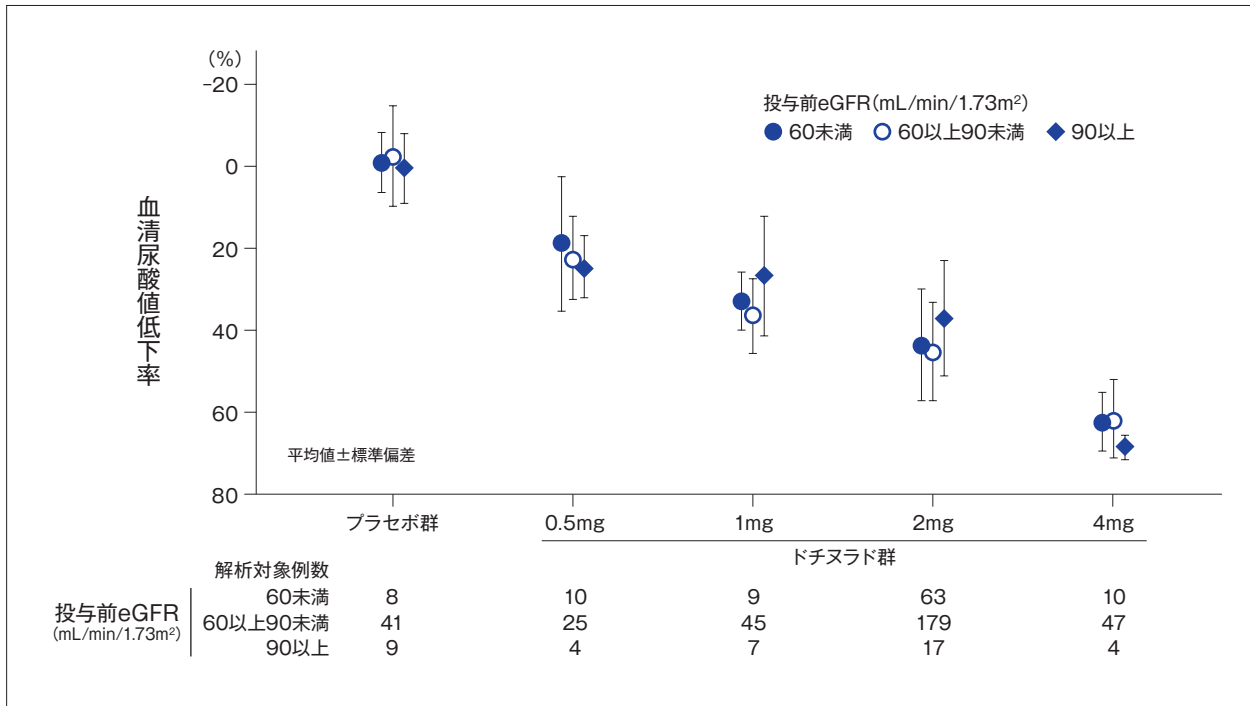
病型分類別の血清尿酸値低下率(部分集団解析)



● [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(部分集団解析)



【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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>未満の患者は除外されている。

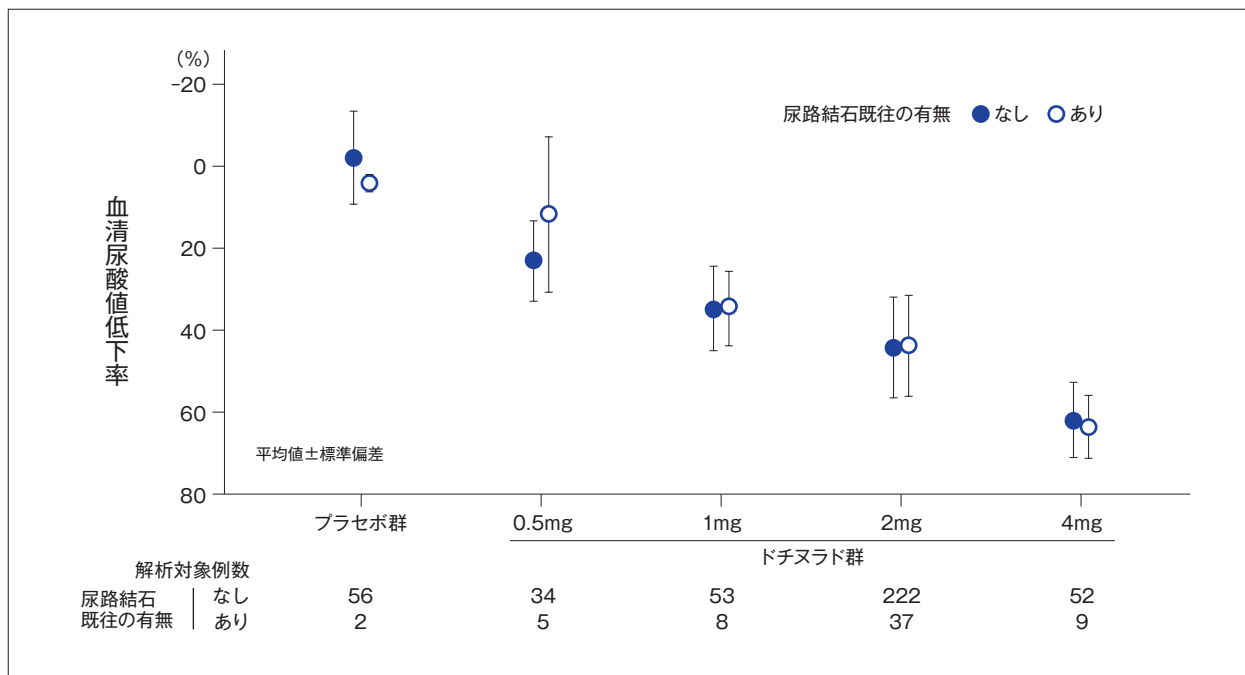
- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報 (D ↓)
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見
- 製剤学的事項
- 取扱い上の注意/包装/関連情報
- 主要文献
- 製造販売業者等



●【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(部分集団解析)



【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

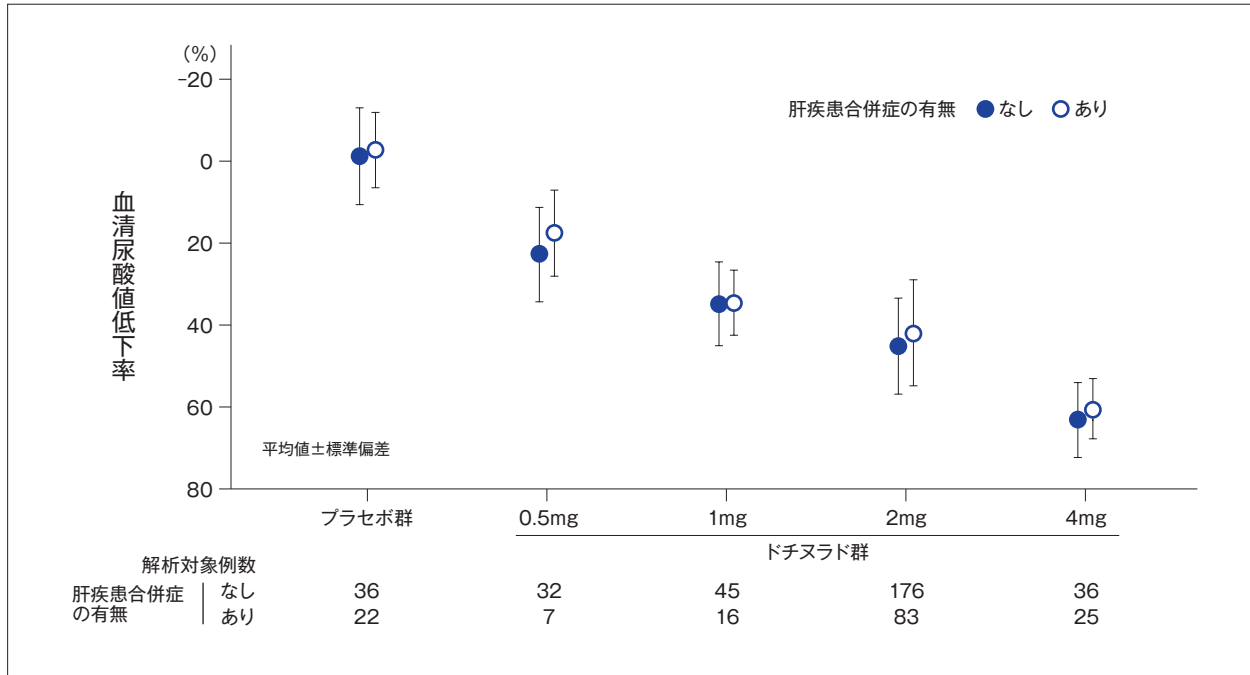
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の薬理作用から、尿中尿酸排泄量の増大により、尿路結石の症状を悪化させるおそれがある。

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±11.58%、合併症ありで-2.73±9.24%であり、それぞれ0.5mg群では22.72±11.49%、17.63±10.42%、1mg群では34.93±10.21%、34.59±7.87%、2mg群では45.21±11.66%、42.14±12.78%、4mg群では63.31±9.04%、60.64±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(部分集団解析)



【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

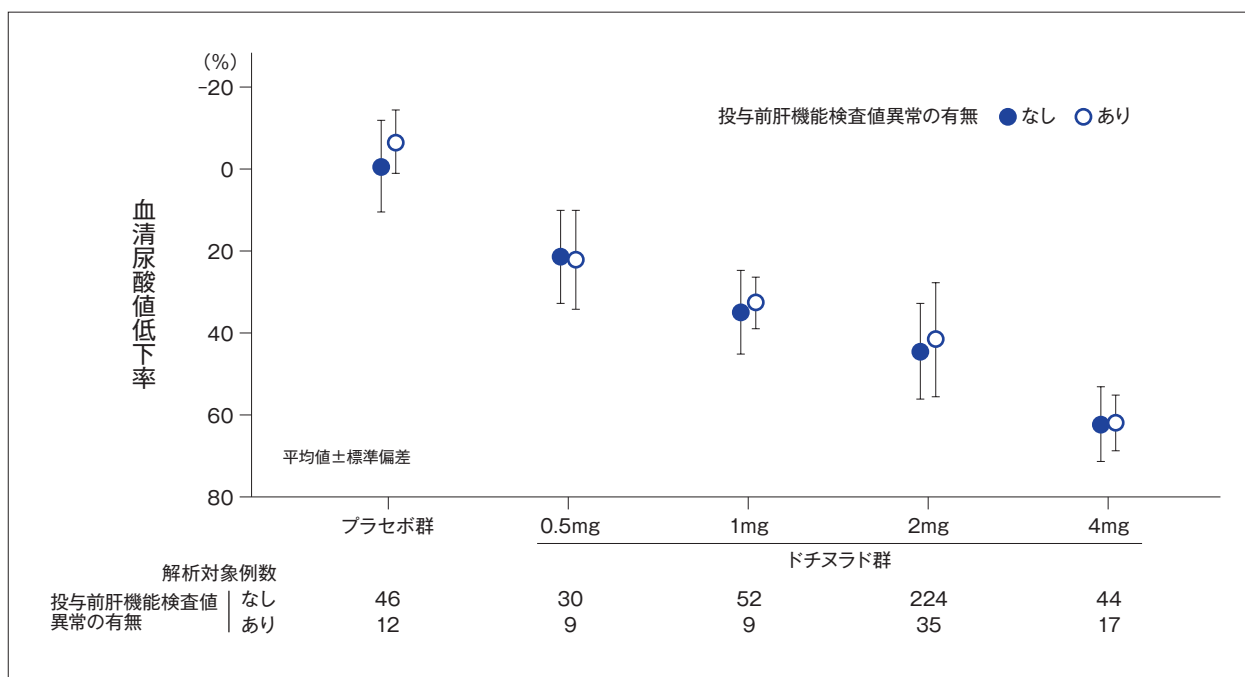
慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT100IU/L以上の患者は除外されている。[8.3参照]

- 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

●【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(部分集団解析)



【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%)]、 $\beta$ -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 $\beta_2$ ミクログロブリン増加[2mg群：3/259例(1.2%)、4mg群：2/61例(3.3%)]、 $\alpha_1$ 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投与群に痛風関節炎が1例、2mg投与群に腹部不快感、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