

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

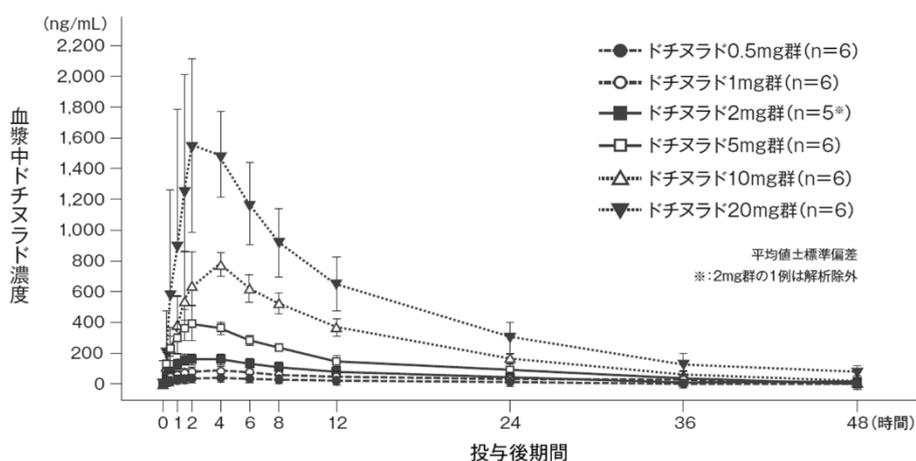
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）^{6, 7)}

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）〕。



図VII-1 血漿中ドチヌラド濃度の推移（単回経口投与、絶食下）

表VII-1 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）

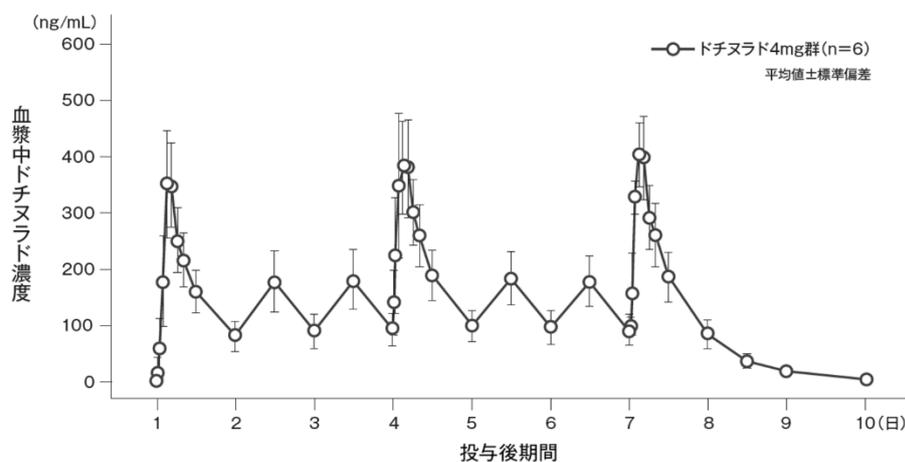
投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng · hr/mL)
0.5mg (n=6)	41.53 ± 4.51	2.67 ± 1.03	9.67 ± 1.77	612.53 ± 134.12
1mg (n=6)	89.18 ± 10.78	3.33 ± 1.03	9.60 ± 1.27	1,276.01 ± 189.17
2mg (n=5*)	175.22 ± 33.01	3.10 ± 1.24	9.53 ± 1.11	2,599.01 ± 381.12
5mg (n=6)	447.82 ± 72.63	2.00 ± 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〕

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) 反復投与 (健康成人) ⁸⁾

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 AUC_{0-24} 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。



図VII-2 血漿中ドチヌラド濃度の推移 (反復経口投与、摂食下)

表VII-2 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 AUC_{0-24} /投与 4 日目の AUC_{0-24}

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) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (健康成人) ⁹⁾

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。

表VII-3 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]

表VII-4 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]

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) 併用薬の影響

①オキサプロジン (健康成人)^{26, 27)}

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。

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代謝酵素 (CYP、UGT) 阻害作用 (*in vitro*)^{48, 49)}

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: $10.4 \mu\text{mol/L}$)、高濃度 ($200 \mu\text{mol/L}$) での CYP3A4 に対する時間依存的阻害作用 (K_i 値: $1,080.00 \mu\text{mol/L}$) 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 $16.6 \mu\text{mol/L}$) 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*)⁴⁸⁾

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*)⁵⁰⁾

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 $100 \mu\text{g/mL}$ (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 $0.1 \sim 10 \mu\text{g/mL}$ 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、ピオグリタゾン、フェブキソスタット、プラノプロフェン、プレドニゾロン、ロスバスタチン、ワルファリン

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{6, 7)}

健康成人男性 (6 例^{*}/群) にドチヌラド (絶食下 : 0.5、1、2、5、10、20mg、摂食下 : 5mg) を単回経口投与し、ノンコンパートメントモデルによるモデル解析の検討を行った。

※ : 2mg 群の 1 例は解析除外

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) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁶⁾

健康成人男性 (5 例) にドチヌラド 2mg を絶食下で単回経口投与した結果、消失速度定数 (平均値 ± 標準偏差) は $0.0736 \pm 0.0100/\text{hr}$ であった。

(4) クリアランス^{6, 7)}

健康成人男性 (5 例) にドチヌラド 2mg を絶食下で単回経口投与した結果、見かけ上の全身クリアランス (平均値 ± 標準偏差) は $0.783 \pm 0.113\text{L/hr}$ であった。

(5) 分布容積⁶⁾

健康成人男性 (5 例) にドチヌラド 2mg 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 $10.66 \pm 1.19\text{L}$ であった。

<参考>¹⁹⁾

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 $14.75 \pm 2.94\text{L}$ であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法

該当資料なし

（2）パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

1) 吸収率（健康成人）¹⁹⁾

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

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) バイオアベイラビリティ（サル）⁵¹⁾

雄サル（3例）にドチヌラド 1mg/kg を絶食下で単回経口投与及び静脈内投与した結果、静脈内投与時との AUC 比から算出した絶対的バイオアベイラビリティは 91.0%であった。

3) 腸肝循環（ラット）⁵²⁾

胆管カニュレーション処置した雄ラットに¹⁴C-ドチヌラド 1mg/kg を絶食下で単回経口投与 8 時間後までに採取した胆汁の一部を、別の胆管カニュレーション処置した雄ラット（3例）の十二指腸内に注入した結果、胆汁中及び尿中には、注入 48 時間後までにそれぞれ注入量の 42.9%及び 39.3%の放射能が排泄され、ドチヌラドは腸肝循環することが示された。

5. 分布

（1）血液－脳関門通過性（ラット）⁵³⁾

雌雄ラット（各 3 例）に¹⁴C-ドチヌラド 1mg/kg を単回経口投与し、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、大脳及び小脳の放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べて、投与 1、8、24 時間後は 0.01～0.03 倍、投与 72 時間後は 0.05～0.07 倍、投与 168 時間後は 0.08～0.12 倍であり、ドチヌラドの脳関門通過性は低いことが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性 (ラット) ⁵⁴⁾

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。

注) 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、妊婦に対して「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 ⁵⁵⁾。」が記載されている。

(3) 乳汁への移行性 (ラット) ⁵⁴⁾

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

注) 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、授乳婦に対して「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 ⁵⁴⁾。」が記載されている。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 臓器・組織への移行性 (ラット) ⁵³⁾

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。

2) 血球への移行性 (*in vitro*) ⁵⁶⁾

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。

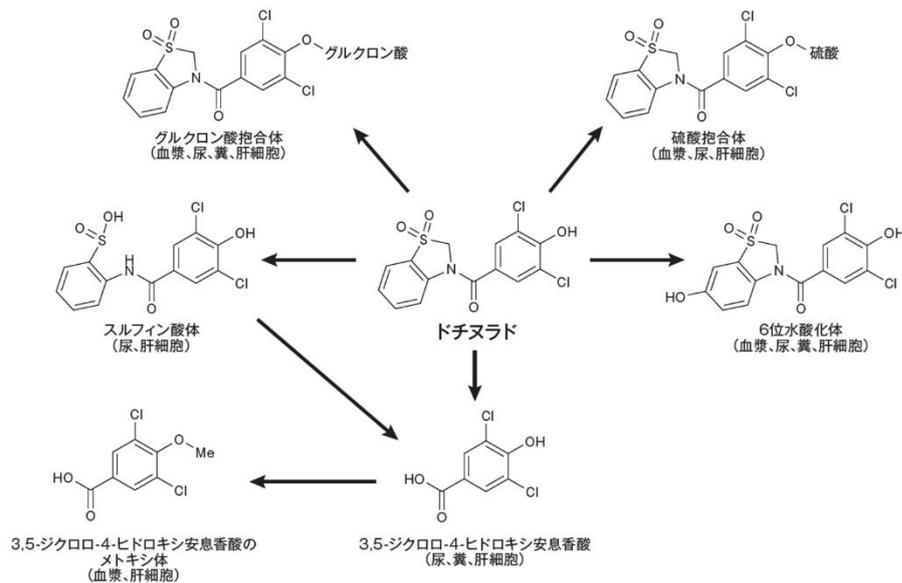
(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*) ⁵⁶⁾

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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 ⁵⁷⁾

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。



図VII-3 ヒトにおける推定代謝経路

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) 代謝に関与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率 (*in vitro*)⁵⁸⁾

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。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 (ラット、サル)^{51, 59)}

雄ラット (3例) 及び雄サル (3例) に¹⁴C-ドチヌラド 1mg/kg を絶食下で単回経口投与及び静脈内投与した結果、静脈内投与時とのAUC比から算出した吸収率は、それぞれ106.5%及び107.5%であった。また、雄ラット (4例) にドチヌラド 0.3mg/kg、雄サル (3例) にドチヌラド 1mg/kg を絶食下で単回経口投与及び静脈内投与した結果、静脈内投与時とのAUC比から算出した絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ86.8%及び91.0%であり、ドチヌラドの初回通過効果は小さいことが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率¹⁹⁾

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。

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。

7. 排泄¹⁹⁾

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±標準偏差）は、投与 168 時間後までにそれぞれ 86.38±1.83%、7.93±2.48%、5.02±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

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。

8. トランスポーターに関する情報 (*in vitro*)⁶⁰⁾

ヒト薬物トランスポーター (MDR1、ABCG2、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K) 発現細胞を用いて、各トランスポーターの典型的基質の輸送活性に対する阻害作用を検討した結果、ドチヌラドは、ABCG2、OAT1、OAT3、OATP1B1 の典型的基質の輸送活性に対して濃度依存的な阻害作用 (IC₅₀ 値 : 74.7 μmol/L、1.87 μmol/L、2.61 μmol/L、11.5 μmol/L) を示したが、MDR1、OCT2、OATP1B3、MATE1、MATE2-K に対しては、最高濃度においても 50%以上の阻害作用は認められなかった。

ドチヌラドが阻害作用を示した ABCG2、OAT1、OAT3、OATP1B1 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。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 高齢者男女における薬物動態^{24, 25)}

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。

表VII-5 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

表VII-6 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]

表VII-7 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]) ※

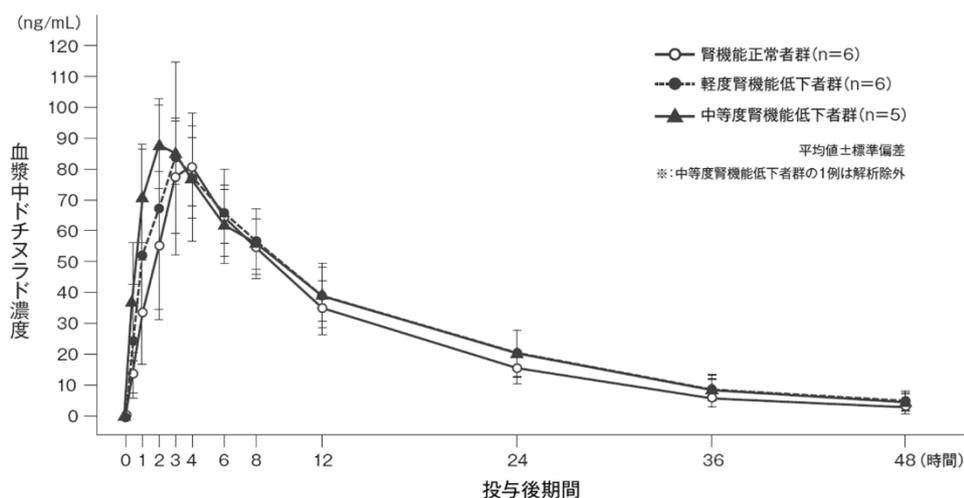
幾何平均比 [90%信頼区間] ※：体重補正（各パラメータに体重を乗じた補正）後の値

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) 腎機能低下者における薬物動態^{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: $eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、軽度腎機能低下者: $60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、
中等度腎機能低下者: $30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$



図VII-4 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)

表VII-8 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]

表VII-9 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]

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

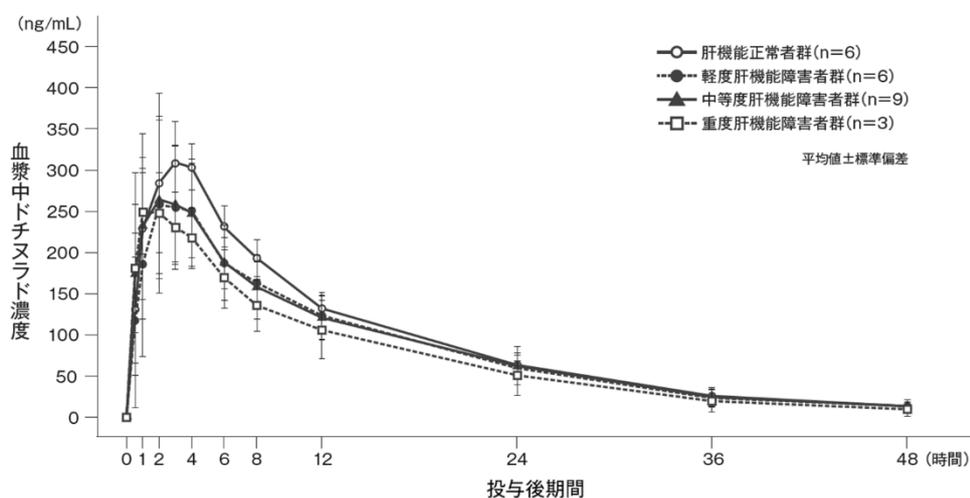
「他剤での治療を考慮すること。本剤は腎近位尿細管において作用するため、腎機能障害の程度に応じて、有効性が減弱する可能性がある。特に、乏尿又は無尿の患者においては、有効性が期待できないことから、本剤の投与は避けること。

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) 肝機能障害者における薬物動態^{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)



図VII-5 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)

表VII-10 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

表VII-11 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]

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。[9.3参照]」が記載されている。

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、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ALT 100IU/L以上の患者は除外されている。[8.3参照]

が記載されている。

4) 病型別の薬物動態^{29, 30)}

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。

表VII-12 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> トピロキシスタット +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

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シスタットの用法及び用量は、「通常、成人にはトピロキシスタットとして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。

11. その他

該当資料なし