

VI. 薬効薬理

1. 作用機序

尿酸は、プリン体の肝臓における生合成と食事からの摂取を介して産生され、その約2/3が腎臓から尿中に排泄され、残り約1/3が腸管から糞中に排泄される²⁶⁾。

腎臓において、尿酸は糸球体で100%ろ過された後、近位尿細管における再吸収、分泌、分泌後再吸収の過程を経て、最終的には糸球体でろ過された尿酸の約10%が尿中に排泄される²⁶⁾。近位尿細管における尿酸輸送はトランスポーターを介して行われ、再吸収にはURAT1²⁷⁾が、分泌にはABCG2²⁸⁾、OAT1²⁹⁾、OAT3³⁰⁾等が関与している。また腸管では、尿酸はABCG2を介して糞中に分泌される³¹⁾。近年、高尿酸血症の病態の背景の1つとして、尿酸の再吸収亢進があることが明らかとなってきた。たとえばメタボリックシンドロームや肥満の患者では、その背景にあるインスリン抵抗性が高インスリン血症を招き、それに伴いURAT1が活性化することで尿酸の再吸収が亢進し、血清尿酸値が上昇していることが考えられる³²⁾。

ドチヌラドは、URAT1を選択的に阻害し、尿酸の再吸収を抑制することにより尿中尿酸排泄量を増加させ、血清尿酸値を低下させる、URAT1選択的な尿酸再吸収阻害薬である。また、URAT1以外のABCG2、OAT1、OAT3に対する阻害作用が弱い^{33,34)}、これらのトランスポーターを介した尿酸の分泌には影響を及ぼさず、効率的に血清尿酸値を低下させることが期待できる。

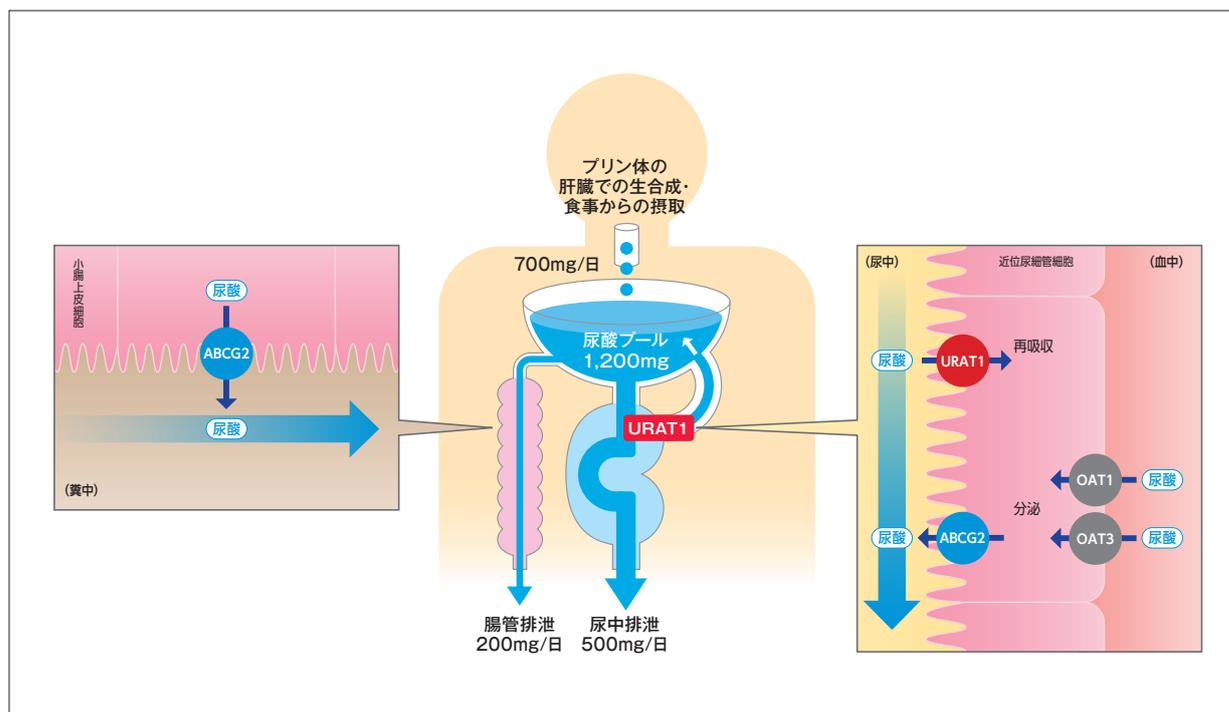
このようにドチヌラドは、URAT1選択性が高いため、ABCG2、OAT1、OAT3を介した尿酸分泌経路は阻害せず、URAT1を介した再吸収経路を阻害する選択的尿酸再吸収阻害薬(SURI)である。

<文献34)の書誌事項及び利益相反>

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

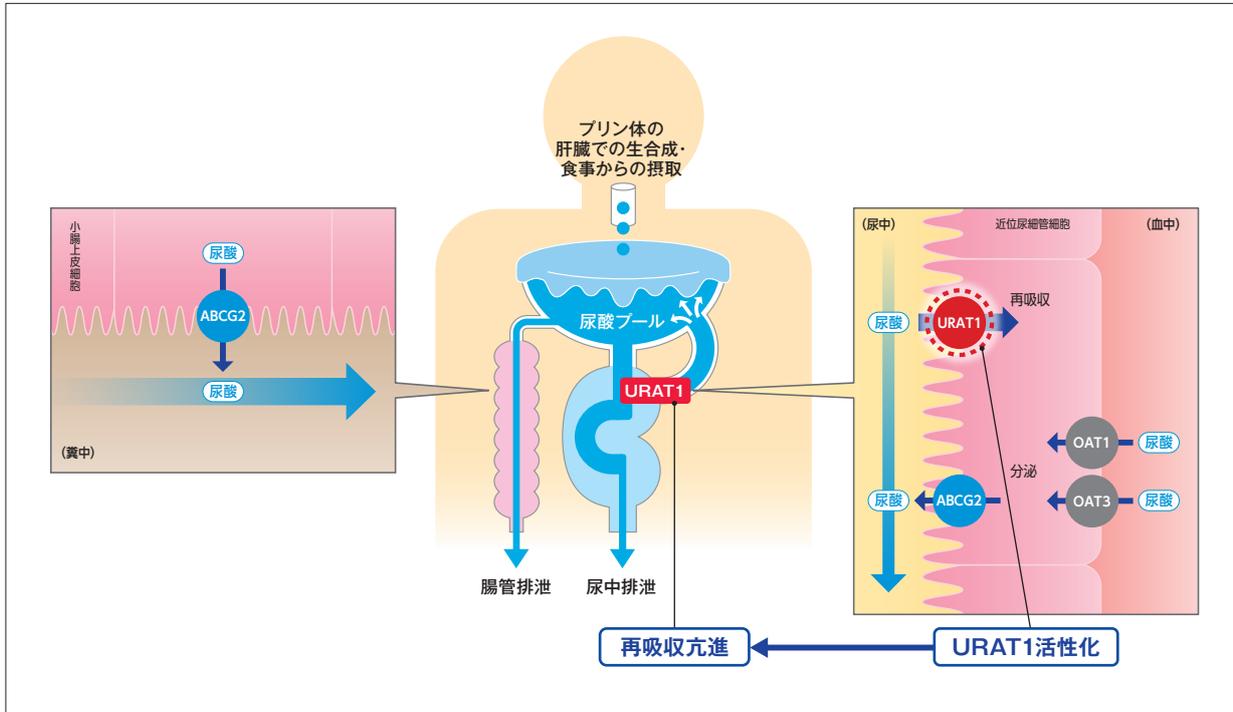
[利益相反]本文献の著者のうち8名は株式会社富士薬品、2名は持田製薬株式会社の社員である。

正常な状態の尿酸の体内動態と尿酸トランスポーターの作用(概念図)



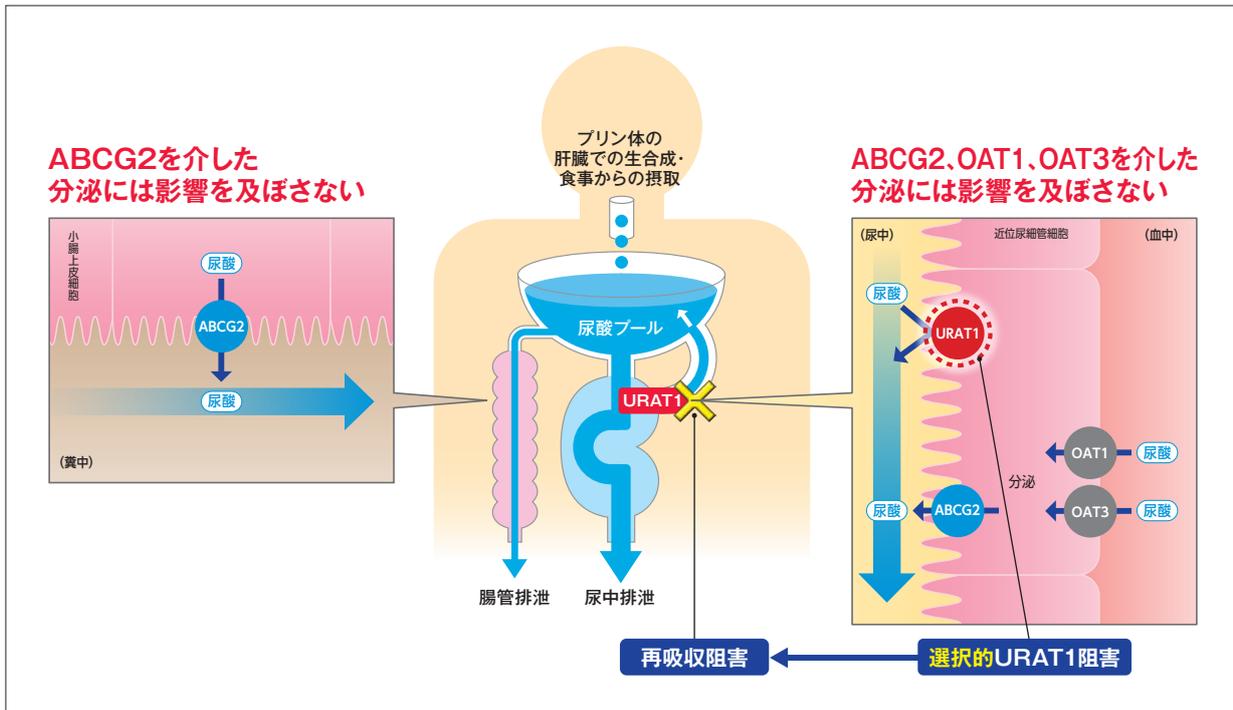
近位尿細管における尿酸の再吸収にはURAT1が、分泌にはABCG2、OAT1、OAT3等が関与している。ABCG2は腸管における尿酸の分泌にも働いている。

URAT1 活性化に伴う尿酸の再吸収亢進による血清尿酸値の上昇(概念図)



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

ドチヌラドの作用点(概念図)



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

開発の経緯

特徴

DI

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

2. 非臨床試験

(1) ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害作用 (*in vitro*)³⁵⁾

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀値は0.509 μmol/Lであった。一方、ベンズプロマロンのIC₅₀値は5.98 μmol/Lであり、ドチヌラドに比べて11.7倍高値を示した。

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

被験物質	IC ₅₀ (μmol/L) [*]
ドチヌラド	0.509
ベンズプロマロン	5.98

※：阻害率の平均値(n=4又は5)から最小二乗法により算出

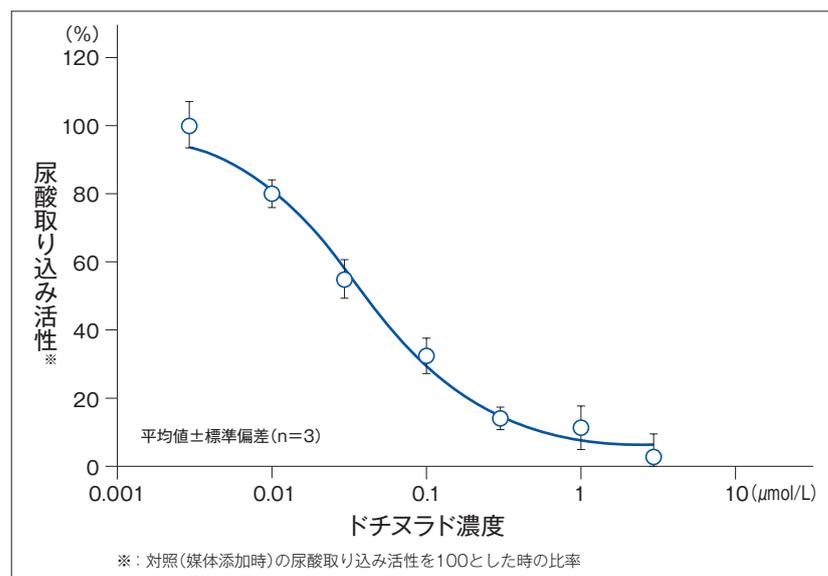
試験方法

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

(2) ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害作用 (*in vitro*)^{34,36)}

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、IC₅₀値は0.0372 μmol/Lであった。一方、ベンズプロマロン及びプロベネシドのIC₅₀値は、それぞれ0.190 μmol/L及び165 μmol/Lであり、ドチヌラドに比べてそれぞれ5.11倍及び4,440倍高値を示した。

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



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

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

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

※：阻害率の平均値(n=3)から4パラメータロジスティック回帰により算出

試験方法

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

注)lesinuradは国内未承認のため、結果の記載を省略した。

(3) URAT1以外の尿酸トランスポーター(ABCG2、OAT1、OAT3)に対する作用(*in vitro*)^{33,34)}

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

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

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

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

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

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

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

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

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

試験方法

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

注)lesinuradは国内未承認のため、結果の記載を省略した。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

(4) 血漿中尿酸値低下作用(サル)^{34,37)}

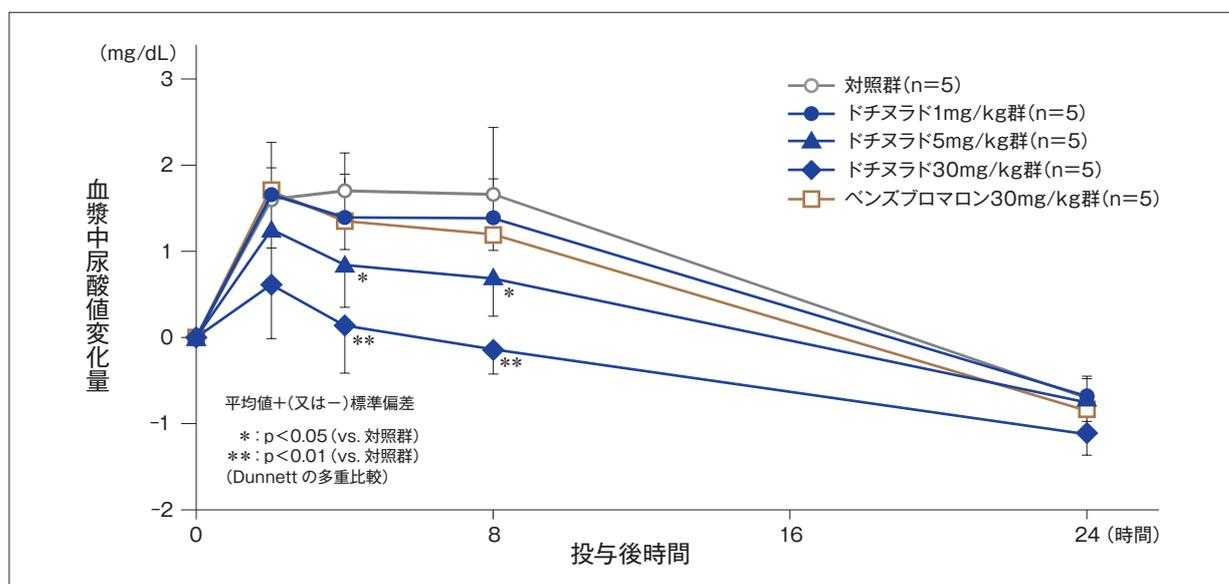
ドチヌラド1mg/kg群、5mg/kg群、30mg/kg群のうち、5mg/kg群及び30mg/kg群における血漿中尿酸値変化量^{*1}は、投与4時間後及び8時間後に対照群に比べて有意差が認められた。5mg/kg群及び30mg/kg群における投与8時間後の血漿中尿酸値変化量は、対照群に比べてそれぞれ1.0mg/dL及び1.8mg/dL低値を示した。

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

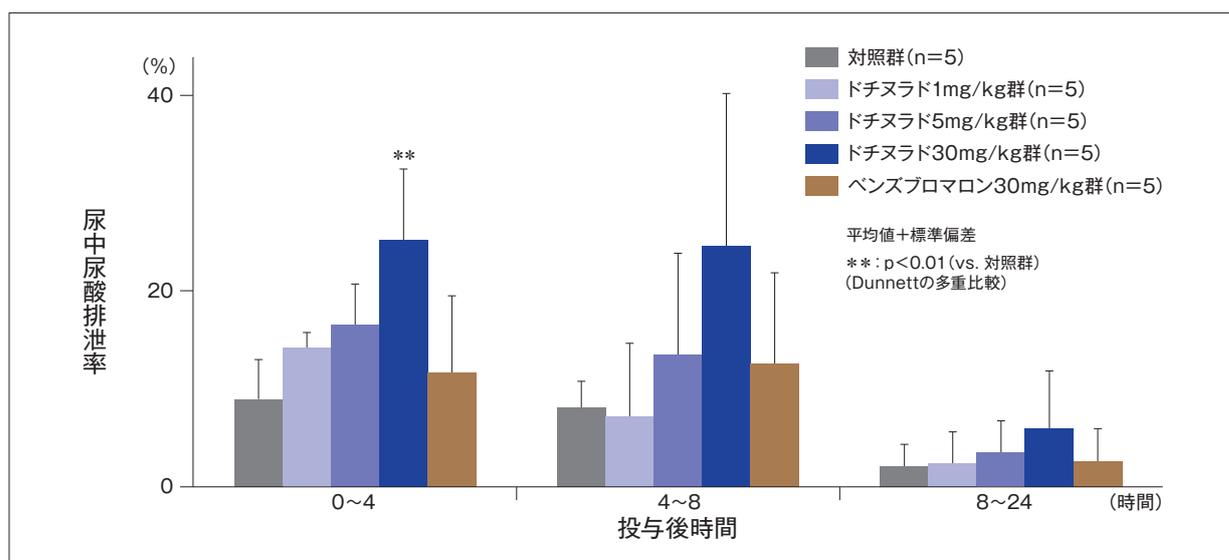
^{*1}：投与群の各時点の尿酸値－投与群の投与前の尿酸値

^{*2}：尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス×100(%)

血漿中尿酸値変化量の推移(フサオマキザル、単回経口投与、絶食下)



尿中尿酸排泄率の推移(フサオマキザル、単回経口投与、絶食下)



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

試験方法

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

(5) **参考情報** 各種酵素、イオンチャンネル、トランスポーター、受容体に及ぼす影響(*in vitro*)³⁸⁾

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

試験方法

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

検討した酵素、イオンチャンネル、トランスポーター、受容体は下記のとおり。

- | | |
|-------------------|---|
| 【酵 素】 | シクロオキシゲナーゼ(COX-1)、モノアミンオキシダーゼ-A(MAO-A)、モノアミンオキシダーゼ-B(MAO-B)、誘導型NO合成酵素(iNOS)、アセチルコリンエステラーゼ、キサンチンオキシダーゼ |
| 【イオンチャンネル】 | カルシウムチャンネル(L型、ジヒドロピリジン結合部位)、ATP感受性K ⁺ チャンネル(K _{ATP}) |
| 【トランスポーター】 | ノルアドレナリントランスポーター、セロトニントランスポーター |
| 【受 容 体】 | アデノシン(A ₁)、アドレナリン(α_1 、 α_2 、 β_1 、 β_2 、 β_3)、カンナビノイド(CB ₁)、ドパミン(D ₁)、末梢性ベンゾジアゼピン、GABA _B 、グルタミン酸、ヒスタミン(H ₁ 、H ₂ 、H ₃)、ムスカリン、ニコチン、オピオイド、セロトニン(5-HT _{1A} 、5-HT _{2A} 、5-HT ₃ 、5-HT ₄)、PPAR(α 、 γ) |

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

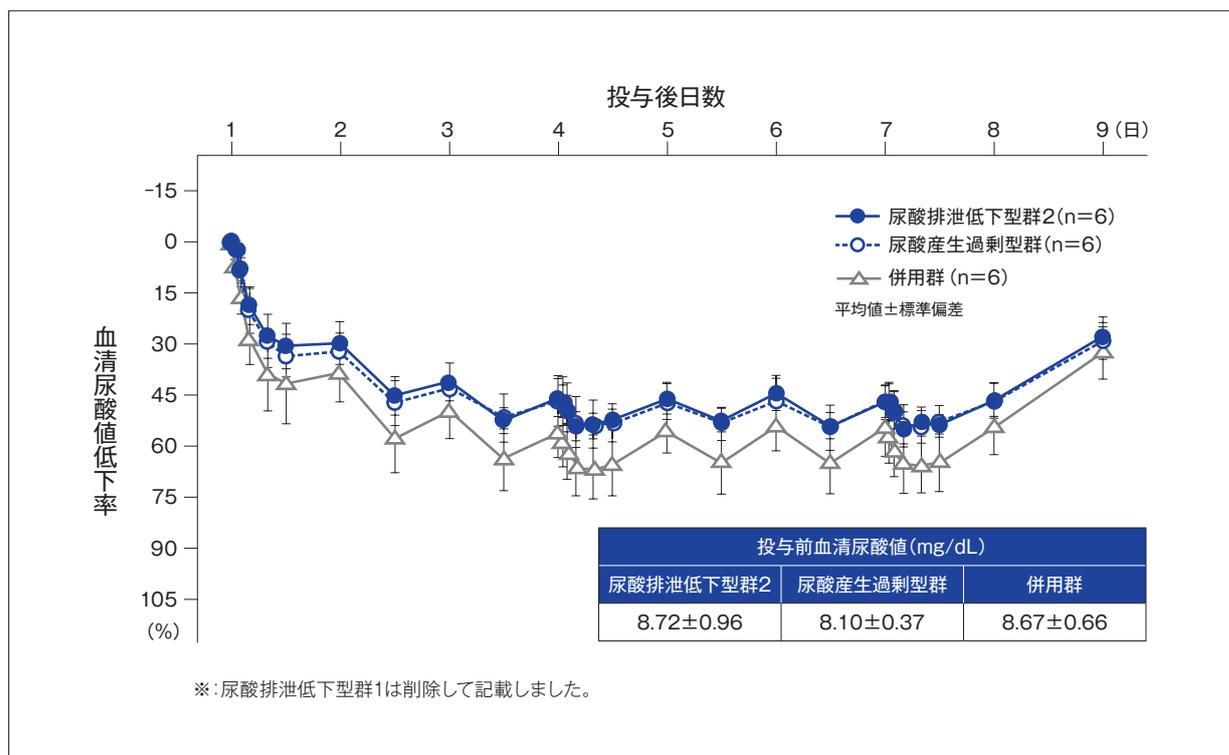
3. 臨床薬理試験

(1) 病型別薬力学試験(第Ⅱ相試験；成人男性患者、入院管理、7日間反復投与)¹⁶⁾

■ 病型別血清尿酸値低下率の推移

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

病型別血清尿酸値低下率の推移



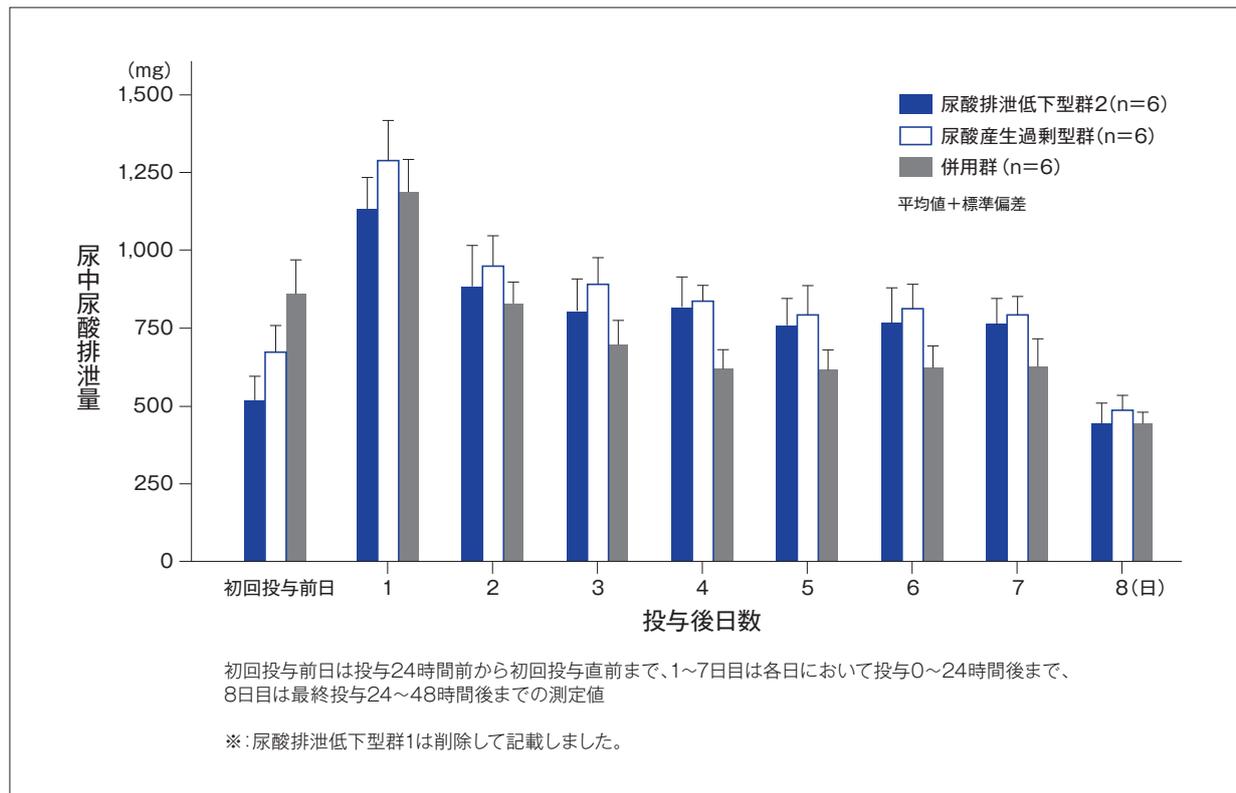
本邦で承認されたトピロキソスタットの用法・用量

通常、成人にはトピロキソスタットとして1回20mgより開始し、1日2回朝夕に経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1回60mgを1日2回とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1回80mgを1日2回とする。

■ 病型別尿中尿酸排泄量の推移

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

病型別尿中尿酸排泄量の推移



試験方法

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

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

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回2mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回4mgとする。

開発の経緯

特徴

D I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び
毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱
上の注意
／
関連情報

主要文献

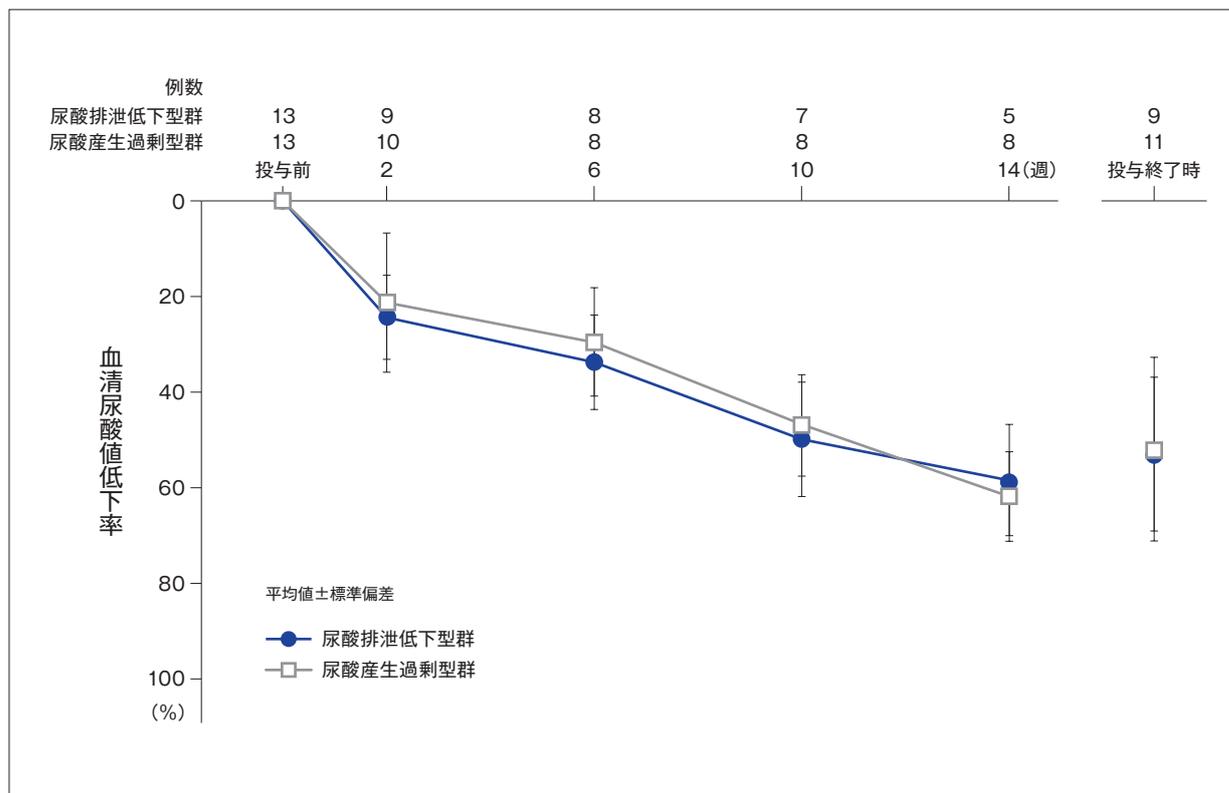
製造販売業者等

(2) 病型別薬力学試験(第I相試験;成人男性患者、外来管理、14週間反復投与)³⁹⁾

■ 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



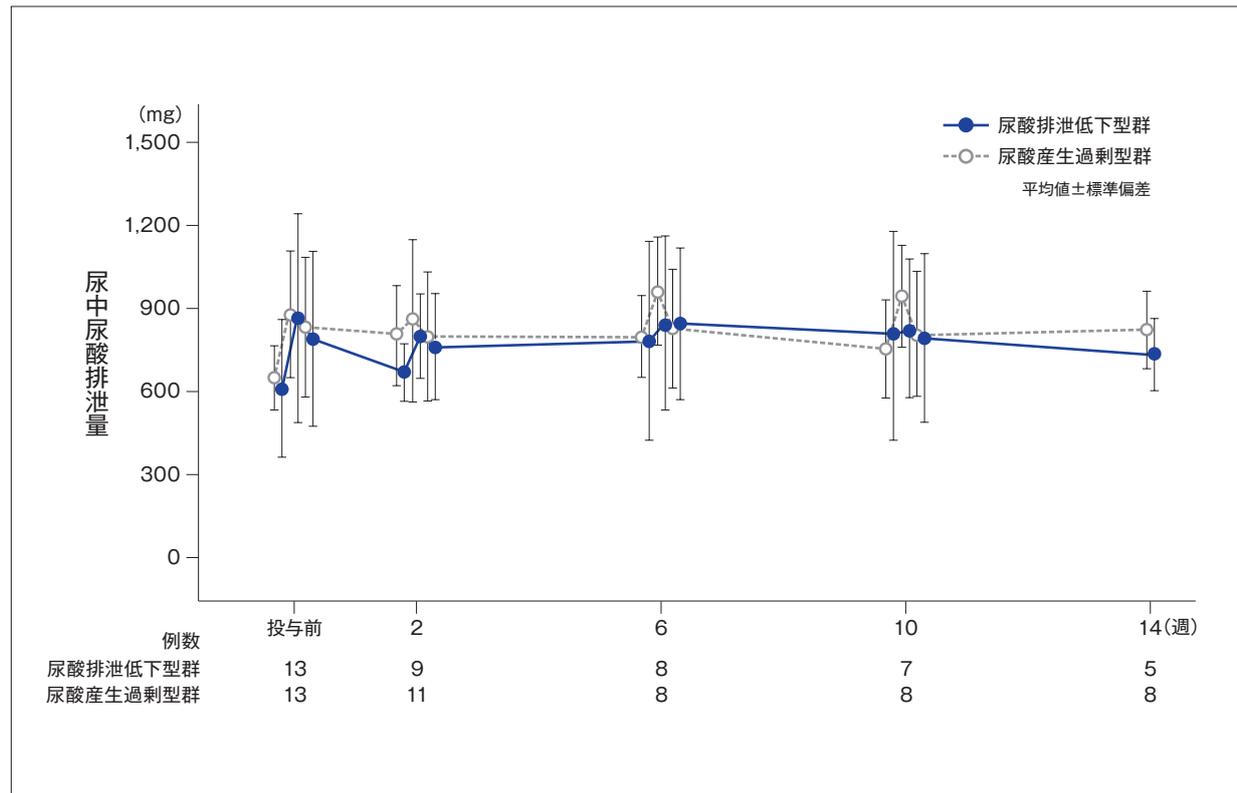
【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回2mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回4mgとする。

病型別尿中尿酸排泄量の推移

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

病型別尿中尿酸排泄量の推移



試験方法

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

開発の経緯

特徴

DI

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

包装/取り扱い上の注意
関連情報

主要文献

製造販売業者等

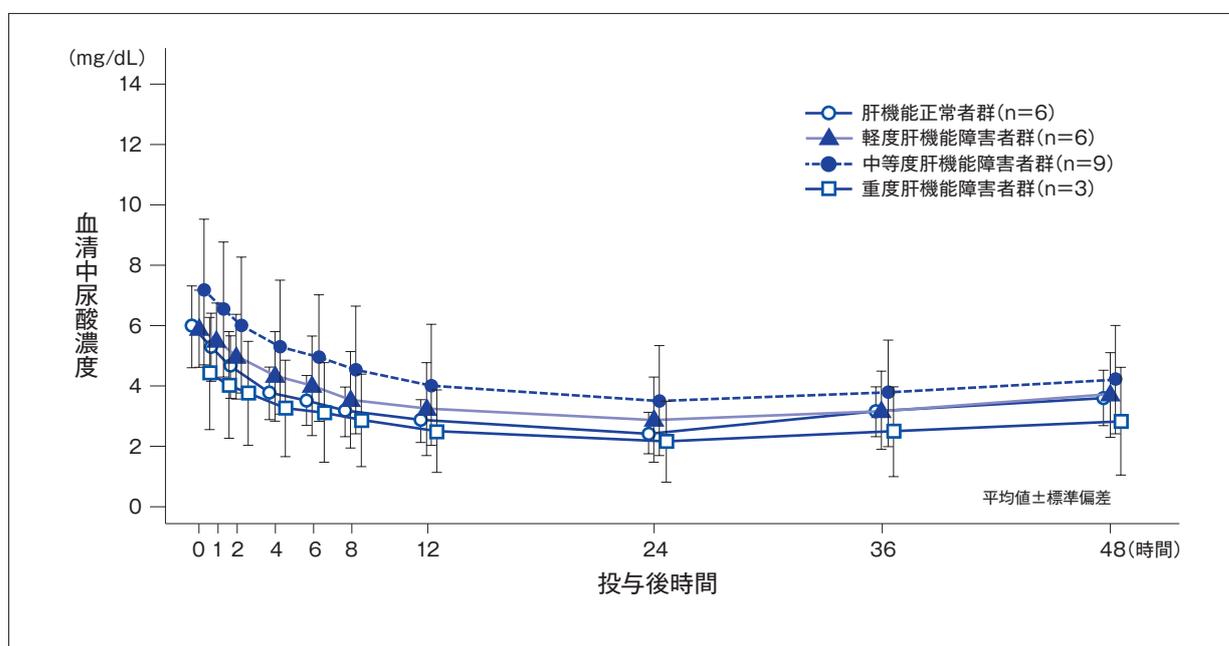
(3) 肝機能障害者での臨床薬物動態試験(第I相試験；肝機能障害者、単回投与)¹⁵⁾

■ 血清中尿酸濃度の推移

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

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

肝機能別血清中尿酸濃度の推移



試験方法

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

【重要な基本的注意】(一部抜粋)

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

【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

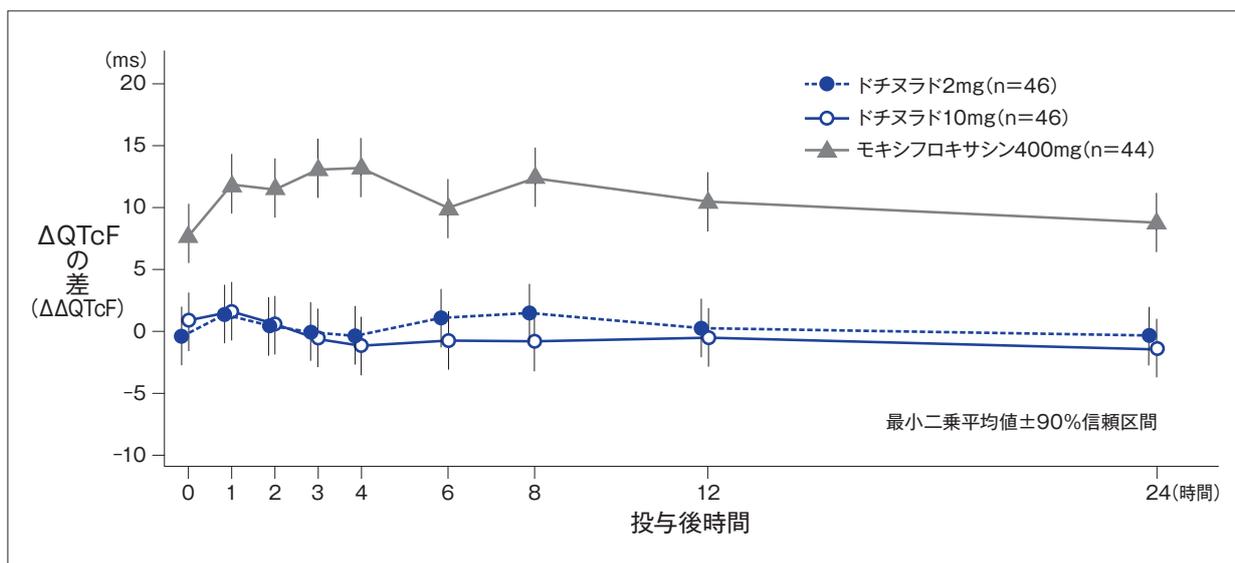
9.3 肝機能障害患者

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

(4) 参考情報 QT/QTc評価クロスオーバー試験(第Ⅱ相試験；健康成人、単回投与)⁴⁰⁾■ 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±90%信頼区間)は下図のとおりに推移し、いずれの時点においても両側90%信頼区間の上限値は10msを超えていなかった。なお本試験の分析感度を確認するための陽性対照としてモキシフロキサシンを用いた。モキシフロキサシン400mg投与時の $\Delta\Delta$ 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 Δ QTcF(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 Δ QTcFとの差

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

試験方法

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

【用法及び用量】

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回2mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回4mgとする。

開発の経緯

特徴

D
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

包装/関連情報
取扱上の注意

主要文献

製造販売業者等