

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成

選択的尿酸再吸収阻害薬 一高尿酸血症治療剤一

ユリス錠 0.5mg
1mg
2mg

〔ドチヌラド〕

URECE® Tablets 0.5mg・1mg・2mg

| | |
|---------------------------------|---|
| 剤形 | 錠剤（素錠） |
| 製剤の規制区分 | 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること） |
| 規格・含量 | ユリス錠 0.5mg：1錠中 ドチヌラド 0.5mg ユリス錠 1mg：1錠中 ドチヌラド 1mg ユリス錠 2mg：1錠中 ドチヌラド 2mg |
| 一般名 | 和名：ドチヌラド（JAN） 洋名：Dotinurad（JAN）、dotinurad（INN） |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2020年1月23日 薬価基準収載年月日：2020年4月22日 販売開始年月日：2020年5月25日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：株式会社富士薬品 販売：持田製薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 株式会社富士薬品 カスタマーサービスセンター TEL 048-644-3247 FAX 048-644-2241 受付時間 9：00～17：30（土・日、祝日、会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.fujiyakuhin.co.jp/medicine/ |

本IFは2020年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等について

は製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

| | |
|----------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 2 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 2 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 2 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 3 |
| 6. RMPの概要 | 3 |
| II. 名称に関する項目 | |
| 1. 販売名 | 4 |
| 2. 一般名 | 4 |
| 3. 構造式又は示性式 | 4 |
| 4. 分子式及び分子量 | 4 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 4 |
| III. 有効成分に関する項目 | |
| 1. 物理化学的性質 | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 7 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 7 |
| IV. 製剤に関する項目 | |
| 1. 剤形 | 8 |
| 2. 製剤の組成 | 9 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 9 |
| 4. 力価 | 9 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 9 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 9 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 10 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 10 |
| 9. 溶出性 | 10 |
| 10. 容器・包装 | 10 |
| 11. 別途提供される資材類 | 10 |
| 12. その他 | 10 |
| V. 治療に関する項目 | |
| 1. 効能又は効果 | 11 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 11 |
| 3. 用法及び用量 | 11 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 13 |
| 5. 臨床成績 | 14 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 51 |
| 2. 薬理作用 | 51 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 1. 血中濃度の推移 | 56 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 60 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 61 |
| 4. 吸収 | 61 |
| 5. 分布 | 61 |
| 6. 代謝 | 63 |
| 7. 排泄 | 65 |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 65 |
| 9. 透析等による除去率 | 65 |
| 10. 特定の背景を有する患者 | 66 |
| 11. その他 | 70 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 1. 警告内容とその理由 | 71 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 71 |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 71 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 71 |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 | 71 |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 72 |
| 7. 相互作用 | 73 |
| 8. 副作用 | 74 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 76 |
| 10. 過量投与 | 76 |
| 11. 適用上の注意 | 76 |
| 12. その他の注意 | 76 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | |
| 1. 薬理試験 | 77 |
| 2. 毒性試験 | 78 |
| X. 管理的事項に関する項目 | |
| 1. 規制区分 | 82 |
| 2. 有効期間 | 82 |
| 3. 包装状態での貯法 | 82 |
| 4. 取扱い上の注意 | 82 |
| 5. 患者向け資材 | 82 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 82 |
| 7. 国際誕生年月日 | 82 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 82 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 | 82 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 82 |
| 11. 再審査期間 | 83 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 | 83 |

| | |
|-----------------|----|
| 13. 各種コード | 83 |
| 14. 保険給付上の注意 | 83 |
| X I. 文献 | |
| 1. 引用文献 | 84 |
| 2. その他の参考文献 | 86 |
| X II. 参考資料 | |
| 1. 主な外国での発売状況 | 87 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 87 |
| X III. 備考 | |
| その他の関連資料 | 88 |

略 語 表

| 略語 | 略語内容 |
|----------------------|--|
| ABCG2 | ATP-binding cassette subfamily G member 2 |
| ALT (GPT) | Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvate transaminase) : アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST (GOT) | Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetate transaminase) : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | Area under the plasma concentration-time curve : 試験薬投与時からの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC ₀₋₂₄ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hour after dosing : 試験薬投与時から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-inf} | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity after dosing : 試験薬投与時から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| AUC _{0-t} | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hour (or the last measurable sample point) after dosing : 試験薬投与時から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| B6C3F1 | C57BL/6NCr1 雌×C3H/HeNCr1 雄の交雑 F1 (マウス) |
| BrdU | 5-bromo-2'-deoxy-uridine : 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン |
| CHL/IU 細胞 | チャイニーズハムスター肺由来細胞株 |
| C _{max} | Maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度 |
| CYP | Cytochrome P450 : シトクローム P450 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate : 糸球体ろ過量の推定値 |
| F344 | Fischer344 (ラット) |
| FAS | Full analysis set : 最大の解析対象集団 |
| γ-GTP | Gamma-glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ |
| HEK293 | Human embryonic kidney cells 293 |
| hERG | Human ether-a-go-go related gene |
| IC ₅₀ | Half maximal (50%) inhibitory concentration : 50%阻害濃度 |
| IL | Interleukin : インターロイキン |
| K _i | Inhibition constant : 阻害定数 |
| LOCF | Last observation carried forward |
| MATE | Multidrug and toxin extrusion |
| MDCK II | Madin-Darby canine kidney strain II |
| MDR1 | Multidrug resistance 1 |
| mRNA | messenger RNA : メッセンジャーRNA |
| NZW | New Zealand White (ウサギ) |
| OAT1 | Organic anion transporter 1 |
| OAT3 | Organic anion transporter 3 |
| OATP | Organic anion transporting polypeptide |
| PD | Pharmacodynamics : 薬力学 |
| PK | Pharmacokinetics : 薬物動態学 |
| PPAR | Peroxisome proliferator-activated receptor |
| QOL | Quality of life : 生活の質 |
| QT | 心室の興奮開始 (Q 波) から終了 (T 波) までの電氣的収縮時間 |
| QTc | QT interval corrected : 補正 QT 間隔 |
| QTcF | QT interval corrected by Fridericia's formula : Fridericia 法による QTc |
| ΔQTcF | Delta QT interval corrected by Fridericia's formula : QTcF の投与前値との差 |
| ΔΔQTcF | Delta delta QT interval corrected by Fridericia's formula : ΔQTcF におけるプラセボとの差 |
| SD | Sprague-Dawley (ラット) |
| SP | Safety population : 安全性解析対象集団 |
| SULT | Sulfotransferase : 硫酸転移酵素 |
| T _{1/2} | Elimination half-life : 消失半減期 |
| THP-1 細胞 | ヒト急性単球性白血病由来細胞株 |
| T _{max} | Time to reach the peak plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間 |
| UGT | Uridine diphosphate glucuronosyltransferase : UDP-グルクロン酸転移酵素 |
| URAT1 | Urate transporter 1 |
| UVA | Ultraviolet A : 長波長紫外線 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高尿酸血症は持続すると痛風関節炎（痛風）をもたらして QOL の低下を招く。また高尿酸血症は、痛風だけでなく腎障害や心血管イベントの発症と関連する可能性も示唆されつつあるため、痛風、高尿酸血症患者における血清尿酸値の低下は重要である。痛風、高尿酸血症の治療においては、生活習慣の是正を原則に、薬物療法もまた重要な位置を占めている。

他方、近年は尿酸の排泄機構、特に尿酸トランスポーターの解明が進み、腎臓の近位尿細管において尿酸の再吸収には URAT1 (Urate transporter 1) が、分泌には ABCG2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2) や OAT1 (Organic anion transporter 1)、OAT3 (Organic anion transporter 3) 等が働いていることが明らかとされた。また、尿酸は腎臓だけでなく腸管からも ABCG2 を介して分泌されることも示されている。したがって、URAT1 阻害作用が強く、かつ ABCG2、OAT1 及び OAT3 に対する阻害作用との乖離が大きい URAT1 選択的な尿酸再吸収阻害薬を開発することで、効率的に尿酸の排泄を促進し、血中尿酸値を低下させることが期待できる。

ユリス錠（一般名：ドチヌラド）は選択的な URAT1 阻害作用を有し、さらに肝障害の原因と考えられるミトコンドリア毒性や CYP2C9 阻害による薬物相互作用の少ない薬剤を目指して株式会社富士薬品にて創製された、新規の選択的尿酸再吸収阻害薬 (Selective Urate Reabsorption Inhibitor : SURI) である。

ドチヌラドの国内における開発は 2009 年より進められた。痛風、高尿酸血症患者を対象とした臨床試験は、後期第Ⅱ相試験までは株式会社富士薬品が実施し、第Ⅲ相試験からは株式会社富士薬品と持田製薬株式会社が共同で実施した。その結果、ドチヌラドの有効性及び安全性が確認されたため、「痛風、高尿酸血症」を効能・効果として製造販売承認申請を行い、2020 年 1 月に製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 腎臓の近位尿細管に存在する尿酸トランスポーター1 (URAT1) を選択的に阻害する (*in vitro*)、選択的尿酸再吸収阻害薬 (SURI) である (「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)。
- (2) 後期第II相試験において、ドチヌラド0.5mg群、1mg群、2mg群、4mg群はプラセボ群に対して血清尿酸値を有意に低下させ ($p < 0.001$ 、Tukey-Kramer検定)、また用量反応性が検証された ($p < 0.001$ 、Jonckheere-Terpstra検定)。
血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率はプラセボ群0.0% (0/39例)、0.5mg群23.1% (9/39例)、1mg群65.9% (27/41例)、2mg群74.4% (29/39例)及び4mg群100.0% (40/40例)で、ドチヌラドの用量反応性が認められた ($p < 0.001$ 、Cochran-Armitage検定) (「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)。

注) 後期第II相試験は、承認用量よりも低用量で投与開始されています。

- (3) 長期投与試験において、投与10週後から投与58週後まで、血清尿酸値低下率の平均値は44.99%~49.71%の間で推移した (「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)。
- (4) フェブキソスタットあるいはベンズブロマロンとの第III相非劣性試験において、投与終了時の血清尿酸値低下率 (主要評価項目) にて両薬との非劣性が検証された (「V. 5. (4)検証的試験」の項参照)。
- (5) 1日1回服用する錠剤である (「V. 3.用法及び用量」の項参照)。
- (6) 主な副作用として、痛風関節炎、関節炎、四肢不快感、軟便、 γ -GTP増加、関節痛、腎結石、腎石灰沈着症、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中アルブミン陽性が報告されている (「VIII. 8.副作用」の項参照)。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回2mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回4mgとする。」である。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「I.6.RMPの概要」の項参照）。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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

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

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名 : ユリス[®]錠 0.5mg

ユリス[®]錠 1mg

ユリス[®]錠 2mg

(2)洋 名 : URECE[®] Tablets 0.5mg

URECE[®] Tablets 1mg

URECE[®] Tablets 2mg

(3)名称の由来 : Urate Reduce

2. 一般名

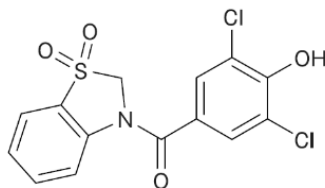
(1)和 名 (命名法) : ドチヌラド (JAN)

(2)洋 名 (命名法) : Dotinurad (JAN)、dotinurad (INN)

(3)ステム : -inurad 尿酸トランスポーター阻害薬

3. 構造式又は示性式

構造式 :



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₉Cl₂NO₄S

分子量 : 358.20

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名 : (3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl) (1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一 般 名 : ドチヌラド

開発記号 : FYU-981、F12981

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

| 溶媒名 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL) | 溶解性 |
|------------------------|----------------------|----------|
| 水 | 238185 ± 5672.5 | ほとんど溶けない |
| エタノール (99.5) | 452 ± 11.1 | 溶けにくい |
| <i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド | <1 | 極めて溶けやすい |
| メタノール | 220 ± 2.5 | 溶けにくい |
| 1-オクタノール | 1790 ± 52.5 | 極めて溶けにくい |
| 0.1mol/L 塩酸試液 | 714286 ± 0.0 | ほとんど溶けない |

平均値±標準偏差

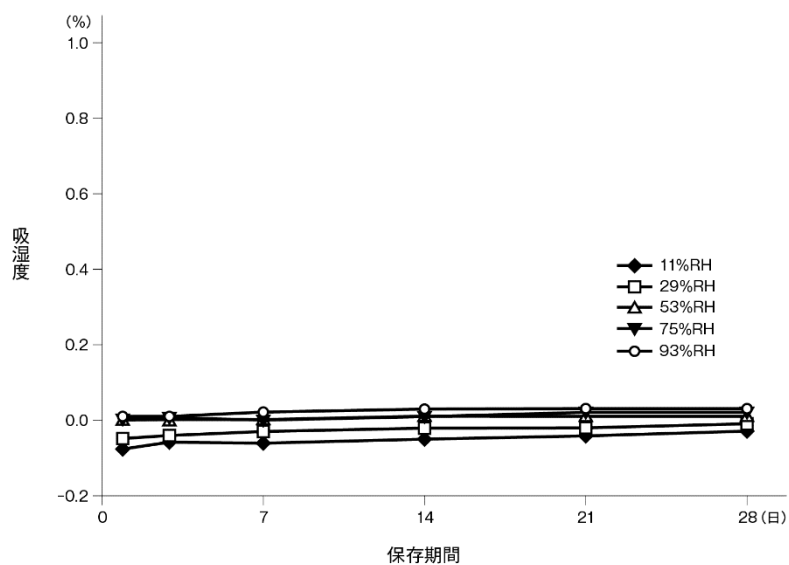
2) 各種 pH 溶媒に対する溶解性

| 溶媒名 | 1g を溶かすのに要する溶媒量 (mL) | 溶解性 |
|---------------------------|----------------------|----------|
| 溶出試験第1液 | 714286 ± 0.0 | ほとんど溶けない |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 2 | 1000000 ± 0.0 | ほとんど溶けない |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 3 | 1000000 ± 0.0 | ほとんど溶けない |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 4 | 833333 ± 0.0 | ほとんど溶けない |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 5 | 265650 ± 8002.1 | ほとんど溶けない |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 6 | 35171 ± 188.8 | ほとんど溶けない |
| 溶出試験第2液 | 4451 ± 46.0 | 極めて溶けにくい |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 7 | 4155 ± 6.0 | 極めて溶けにくい |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 8 | 963 ± 7.0 | 溶けにくい |

平均値±標準偏差

(3) 吸湿性

ドチヌラドを 25°C で相対湿度 11~93%RH に調湿した容器中に 28 日間保存し、吸湿性について試験した結果、吸湿性及び潮解性を示さなかった。



(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 214°C

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.69 (フェノール性水酸基)

(6) 分配係数

ドチヌラドの 1-オクタノールと各種 pH 緩衝液間の分配係数 (Log P) をフラスコ振とう法により求めた。

| 溶媒名 | 分配係数 |
|---------------------------|--------------|
| 水 | 1.50 ± 0.267 |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 2 | 2.78 ± 0.010 |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 3 | 2.70 ± 0.038 |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 4 | 2.60 ± 0.025 |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 5 | 2.05 ± 0.000 |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 6 | 1.26 ± 0.000 |
| Britton-Robinson 緩衝液 pH 7 | 0.40 ± 0.000 |

平均値 ± 標準偏差

(7) その他の主な示性値

ドチヌラドのメタノール溶液及び溶出試験第2液溶液における紫外可視吸収スペクトルの極大波長 (λ_{\max})、比吸光度 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) 及びモル吸光係数 (ϵ) を以下に示す。

| 溶媒 | 波長 (nm) | | 比吸光度 ($E_{1\%}^{1\text{cm}}$) | モル吸光係数 (ϵ) (L/ (mol · cm)) |
|---------|---------|-----|---------------------------------|---|
| | 吸収極大 | 測定 | | |
| メタノール | 274.2 | 274 | 370.7 ± 1.1 | 13278 ± 39 |
| 溶出試験第2液 | 244.5 | 245 | 379.7 ± 1.5 | 13599 ± 57 |
| | 322.9 | 323 | 568.1 ± 1.0 | 20349 ± 36 |

試料濃度：12 μ g/mL (メタノール)、7.2 μ g/mL (溶出試験第2液)。平均値 ± 標準偏差

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験条件 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|----|--------------------------|-----------------|------------------------------------|------|
| 長期保存試験 | | 25°C、60%RH | ポリエチレン袋 (二重) | 36 ヶ月 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40°C、75%RH | ポリエチレン袋 (二重) | 6 ヶ月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | ねじ口褐色瓶 (気密) | 3 ヶ月 | 規格内 |
| | 湿度 | 40°C、75%RH | ガラスシャーレ (開放) | 3 ヶ月 | 規格内 |
| | 光 | D65 蛍光ランプ 2500lx、25°C | ガラスシャーレ (開放) | 総照度 120 万 lx · hr ¹⁾ | 規格内 |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、強熱残分、定量

測定項目のうち、強熱残分は、長期保存試験、加速試験のみ実施した。

1) 総照度 120 万 lx · hr 時点での総近紫外放射エネルギーは 200W · h/m² 以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法

定量法：電位差滴定法 (非水滴定法)

判定：紫外可視吸光度測定法 (波長 244~248nm 及び 324~328nm に吸収の極大を認める)、赤外吸収スペクトル測定法 (参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | | ユリス錠 0.5mg | ユリス錠 1mg | ユリス錠 2mg |
|-------|----|----------------|-------------------------|-------------------------|
| 色調・性状 | | 白色～淡黄白色、 素錠 | 白色～淡黄白色、 片面に割線を有する素錠 | ごくうすい紅色、 片面に割線を有する素錠 |
| 外形 | 表面 | | | |
| | 裏面 | | | |
| | 側面 | | | |
| 大きさ | 直径 | 約 6.5mm | 約 8.0mm | 約 8.0mm |
| | 厚さ | 約 2.8mm | 約 3.8mm | 約 3.8mm |
| 質量 | | 約 100mg | 約 200mg | 約 200mg |

(3) 識別コード

| 販売名 | ユリス錠 0.5mg | ユリス錠 1mg | ユリス錠 2mg |
|-------|------------|----------|----------|
| 識別コード | FY321 | FY322 | FY323 |
| 記載場所 | 錠剤、PTP | 錠剤、PTP | 錠剤、PTP |

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

| 販売名 | ユリス錠 0.5mg | ユリス錠 1mg | ユリス錠 2mg |
|------|--|------------------|--|
| 有効成分 | 1錠中 ドチヌラド 0.5mg | 1錠中 ドチヌラド 1mg | 1錠中 ドチヌラド 2mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム | | 乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、ヒプロメロース、カルメロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄 |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

原薬由来の類縁物質は、製剤中では増加しない。

製剤特有の分解物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験条件 | | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 試験結果 |
|--------|----|--------------------------|-----------------|----------------------------------|------|
| 長期保存試験 | | 25°C、60%RH | PTP バラ | 36 ヶ月 | 規格内 |
| 加速試験 | | 40°C、75%RH | PTP バラ | 6 ヶ月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | PTP | 3 ヶ月 | 規格内 |
| | 湿度 | 25°C、75%RH | ガラスシャーレ (開放) | 3 ヶ月 | 規格内 |
| | 光 | D65 蛍光ランプ 2500lx、25°C | ガラスシャーレ (開放) | 総照度 120 万 lx・hr ¹⁾ | 規格内 |

測定項目：性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量、純度試験

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔

バラ：高密度ポリエチレンボトル+ポリプロピレンキャップ

バラは 1mg のみ試験した。

1) 総照度 120 万 lx・hr 時点での総近紫外放射エネルギーは 200W・h/m² 以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局「溶出試験法第2法（パドル法）」

条件：回転数 50rpm、試験液 水 900mL

結果：

| | 45 分間の溶出率 (%) |
|------------|---------------|
| ユリス錠 0.5mg | 82.6～84.7 |
| ユリス錠 1mg | 82.9～83.9 |
| ユリス錠 2mg | 79.9～81.1 |

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ユリス錠 0.5mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

ユリス錠 1mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

ユリス錠 2mg：100錠 [10錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム・アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

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> <table border="1"> <caption>血清尿酸値の推移 (反復経口投与、摂食下)</caption> <thead> <tr> <th>投与後期間 (日)</th> <th>ドチヌラド群 (n=6) (mg/dL)</th> <th>プラセボ群 (n=6) (mg/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td>6.8</td><td>6.8</td></tr> <tr><td>2</td><td>2.5</td><td>7.0</td></tr> <tr><td>3</td><td>1.8</td><td>7.0</td></tr> <tr><td>4</td><td>1.5</td><td>6.5</td></tr> <tr><td>5</td><td>1.8</td><td>7.0</td></tr> <tr><td>6</td><td>1.8</td><td>7.2</td></tr> <tr><td>7</td><td>1.8</td><td>7.0</td></tr> <tr><td>8</td><td>2.0</td><td>7.2</td></tr> <tr><td>9</td><td>3.5</td><td>7.2</td></tr> <tr><td>10</td><td>5.0</td><td>7.2</td></tr> </tbody> </table> <p>血清尿酸値 (mg/dL)</p> <p>平均値±標準偏差</p> <p>投与後期間 (日)</p> <p>血清尿酸値の推移 (反復経口投与、摂食下)</p> | 投与後期間 (日) | ドチヌラド群 (n=6) (mg/dL) | プラセボ群 (n=6) (mg/dL) | 1 | 6.8 | 6.8 | 2 | 2.5 | 7.0 | 3 | 1.8 | 7.0 | 4 | 1.5 | 6.5 | 5 | 1.8 | 7.0 | 6 | 1.8 | 7.2 | 7 | 1.8 | 7.0 | 8 | 2.0 | 7.2 | 9 | 3.5 | 7.2 | 10 | 5.0 | 7.2 |
| 投与後期間 (日) | ドチヌラド群 (n=6) (mg/dL) | プラセボ群 (n=6) (mg/dL) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 6.8 | 6.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 2.5 | 7.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 1.8 | 7.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 1.5 | 6.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 1.8 | 7.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | 1.8 | 7.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | 1.8 | 7.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | 2.0 | 7.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | 3.5 | 7.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | 5.0 | 7.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|----|-----|---|
| 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 $47.16 \pm 4.76\%$、尿酸産生過剰型群で $47.59 \pm 4.96\%$、併用群で $54.52 \pm 8.88\%$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シostatの用法及び用量は、「通常、成人にはトピロキシostat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

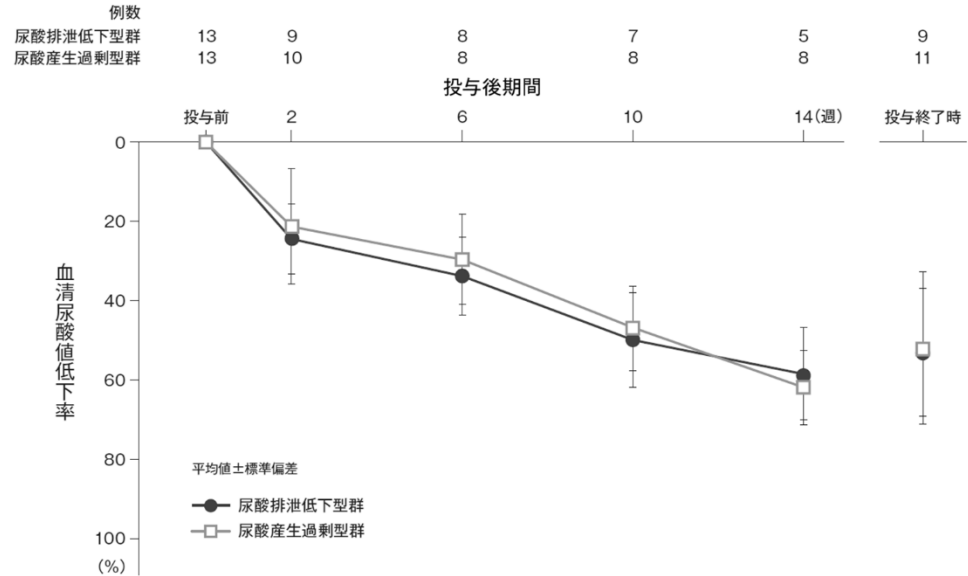
| | |
|---------|---|
| 対象・試験方法 | <p>痛風を含む高尿酸血症の成人男性外来患者 26 例 [尿酸排泄低下型群 (13 例) 及び尿酸産生過剰型群 (13 例)] に、ドチヌラドを 1 日 1 回朝食後に 14 週間反復経口投与した。ドチヌラドは 0.5mg を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与し、1mg を 3 週目から 6 週間まで 4 週間投与した後、2mg に増量して 7 週目から 10 週間まで 4 週間投与し、さらに 4mg に増量して 11 週目から 14 週間まで 4 週間投与した。血清尿酸値低下率は血清尿酸値を投与前、投与後各時点（投与 2、6、10、14 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

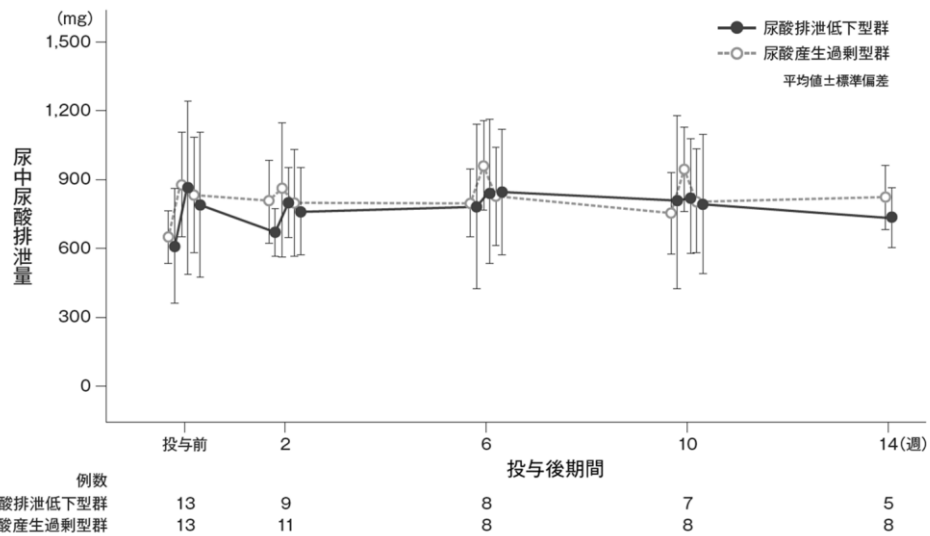
各時点における血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は下図のとおりに推移し、投与14週後では、尿酸排泄低下型群で58.50±11.55%、尿酸産生過剰型群で61.99±9.35%、投与終了時では、それぞれ53.09±15.99%、51.85±19.31%であった。



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

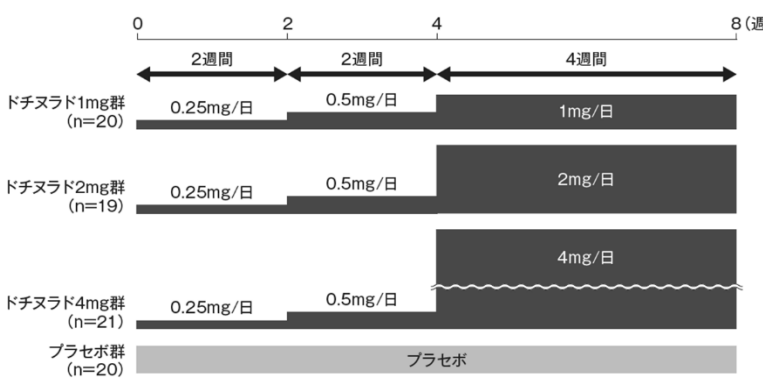
| 対象・試験方法 | 健康成人 48 例 (男性 24 例及び女性 24 例) に、ドチヌラド 2mg 又は 10mg、モキシフロキサシン 400mg (陽性対照) あるいはプラセボをクロスオーバー法にて絶食下で単回経口投与した。投与前、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後に心電図を測定し、QT/QTc 間隔を評価した。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|--|------------------|-------------------|------------------------|------------------------|---|-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

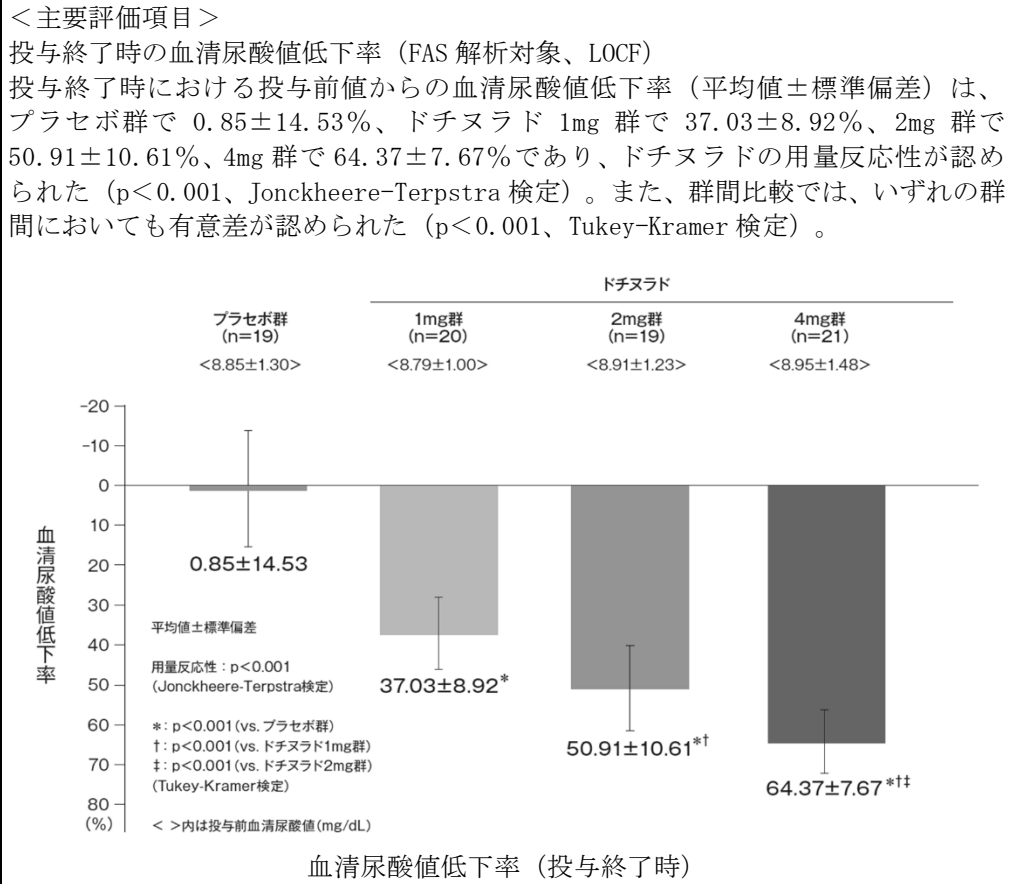
(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相用量探索試験 (FYU-981-003) ^{12, 13)}

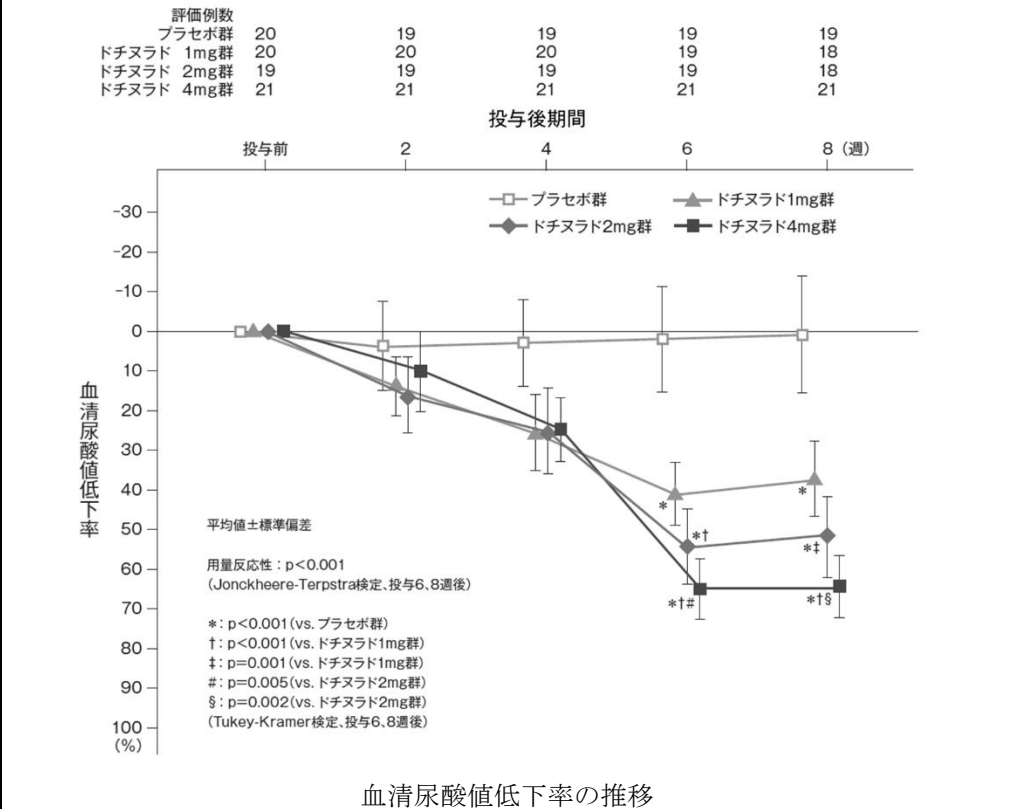
表 V-8 FYU-981-003 試験の概要と結果

| | |
|---------|--|
| 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



<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)。

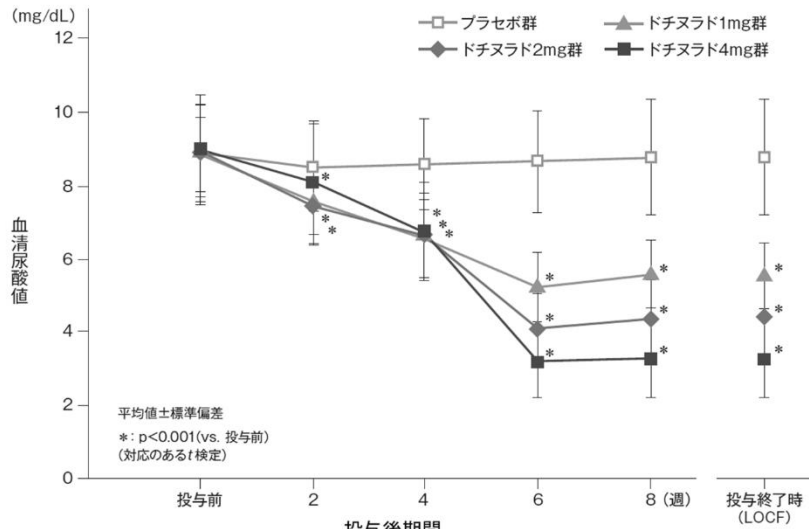


結果
有効性

<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)。



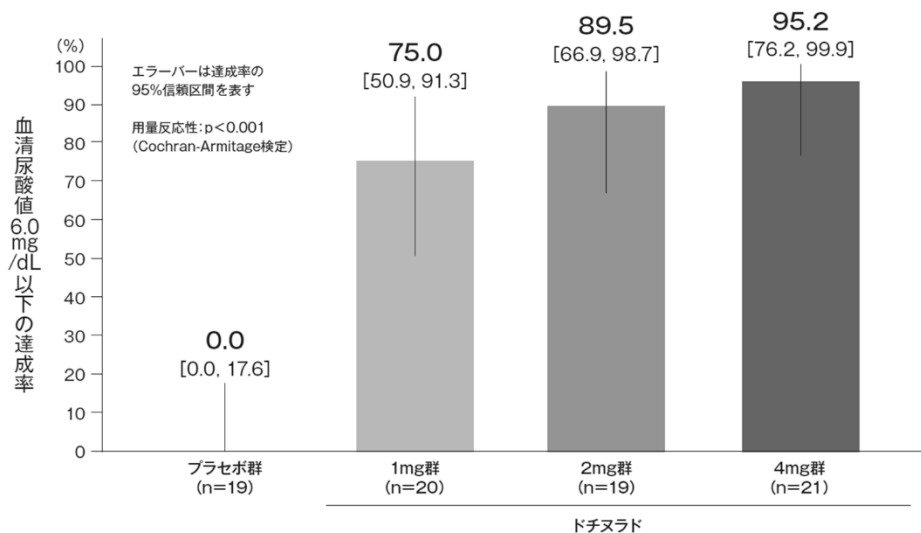
| 評価例数 | 投与前 | 2 | 4 | 6 | 8 (週) | 投与終了時 (LOCF) |
|-------------|-----|----|----|----|-------|--------------|
| プラセボ群 | 20 | 19 | 19 | 19 | 19 | 19 |
| ドチヌラド 1mg 群 | 20 | 20 | 20 | 19 | 18 | 20 |
| ドチヌラド 2mg 群 | 19 | 19 | 19 | 19 | 18 | 19 |
| ドチヌラド 4mg 群 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 |

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">痛風関節炎の発現率 [% (発現例数/対象例数)]</th> </tr> <tr> <th>全期間</th> <th>投与 0~2 週後</th> <th>投与 3~4 週後</th> <th>投与 5~8 週後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">プラセボ群 (n=20)</td> <td>0.0 (0/20)</td> <td>0.0 (0/20)</td> <td>0.0 (0/19)</td> <td>0.0 (0/19)</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">ドチヌラド</td> <td>1mg 群 (n=20)</td> <td>5.0 (1/20)</td> <td>0.0 (0/20)</td> <td>5.0 (1/20)</td> <td>0.0 (0/19)</td> </tr> <tr> <td>2mg 群 (n=19)</td> <td>5.3 (1/19)</td> <td>0.0 (0/19)</td> <td>5.3 (1/19)</td> <td>0.0 (0/19)</td> </tr> <tr> <td>4mg 群 (n=21)</td> <td>4.8 (1/21)</td> <td>0.0 (0/21)</td> <td>0.0 (0/21)</td> <td>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

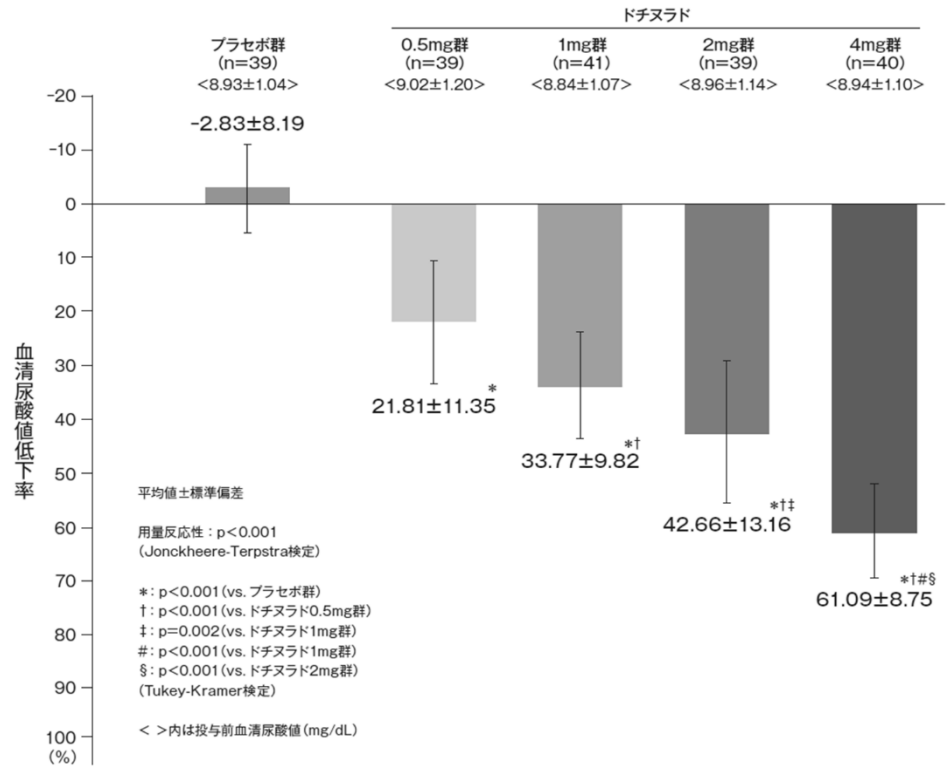
| | |
|---------|--|
| 目的 | 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドの用量反応性の検証及び安全性の検討を行う。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増並行群間比較試験 |
| 対象 | 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 ^{※1} (割付症例数：201、投与症例数：200) [血清尿酸値：痛風患者 7.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} あり) 8.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} なし) 9.0mg/dL 以上] ※1 「尿酸産生過剰型」あるいは「判定不能」を除く ※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

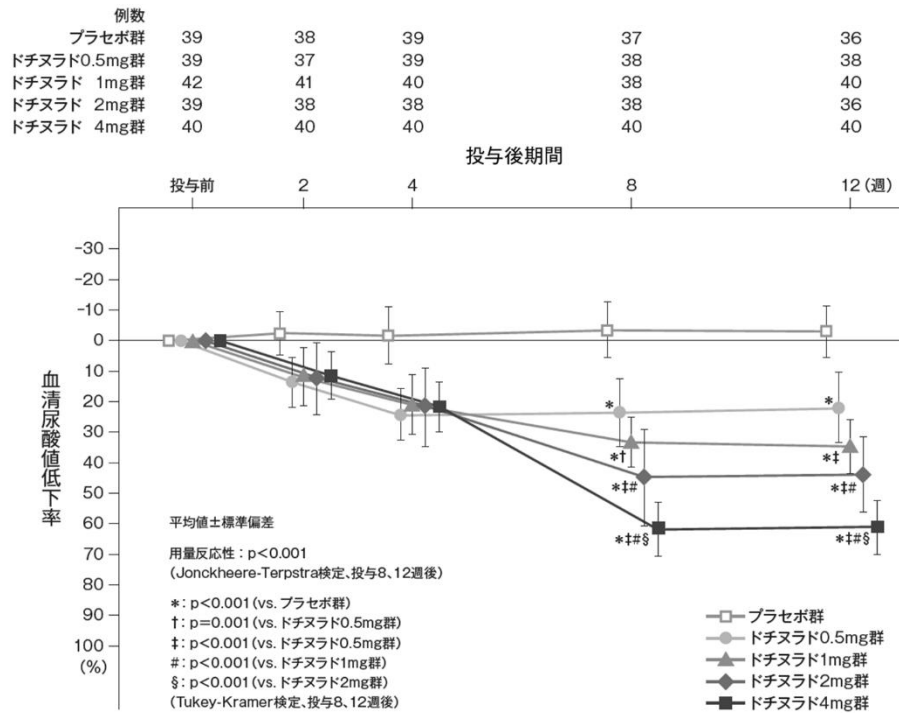


LOCF : 欠測データを最後に観察した値に置き換えて補完する

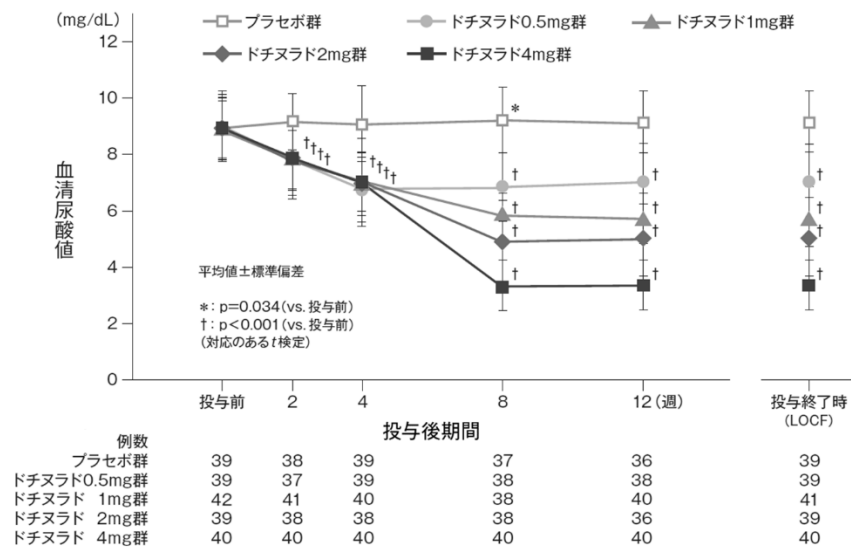
血清尿酸値低下率（投与終了時）

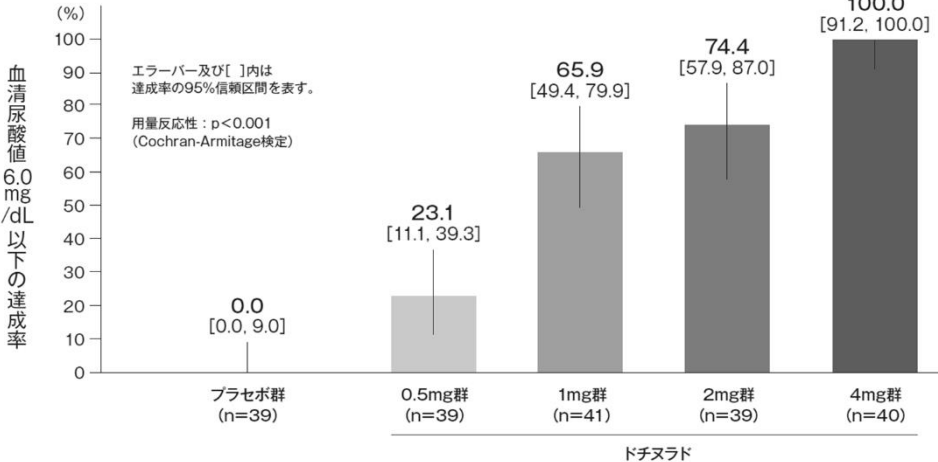
結果
有効性

<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 | <p>有効性</p> <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" data-bbox="454 324 1396 784"> <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>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] | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>安全性</p> <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 | | | | | | |

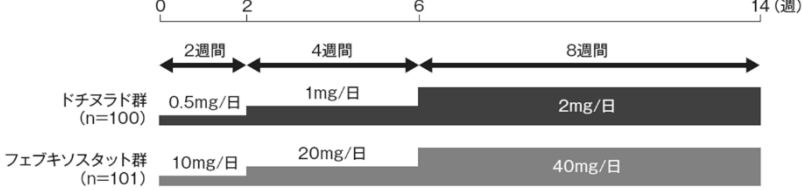
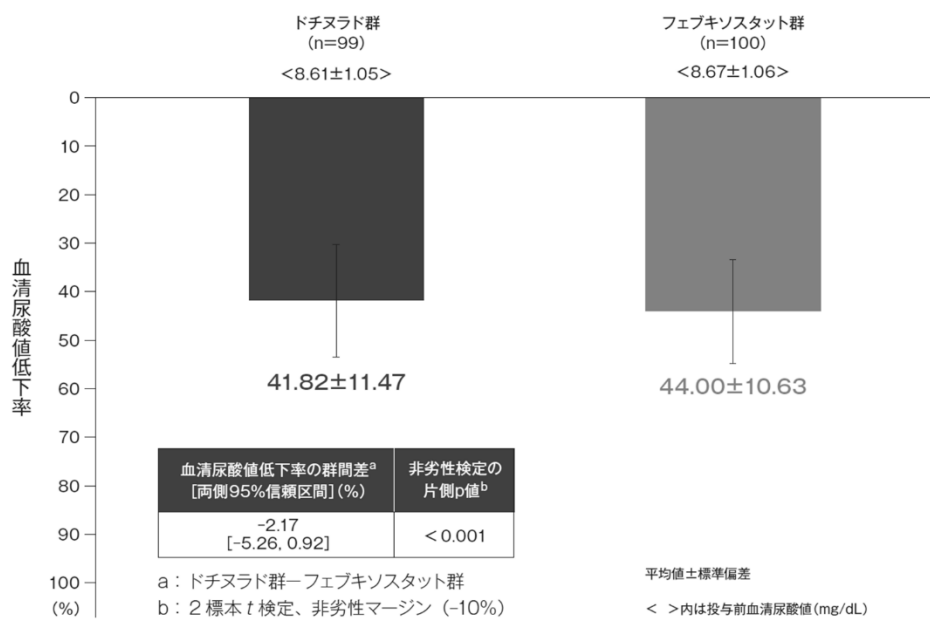
*) ドチヌラドの薬理効果により血清尿酸値の急激な変動に伴い痛風関節炎が誘発される可能性があることから、痛風関節炎に関しては他の有害事象と別集計とした。

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) |

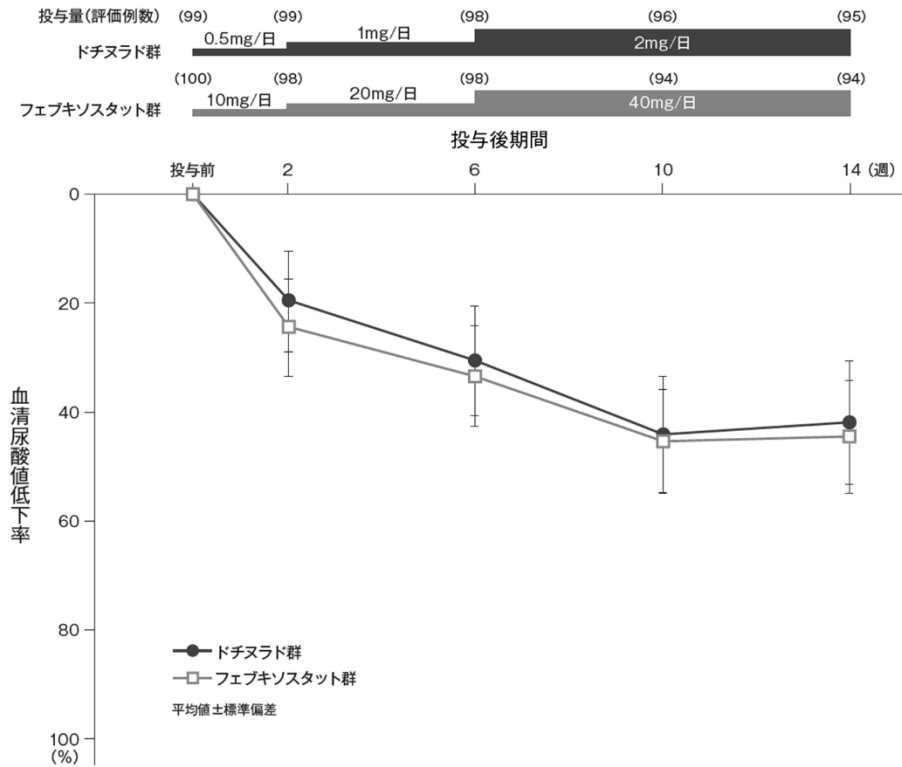
| 試験方法 | <p>対象患者をドチヌラド群又はフェブキソスタット群の 2 群にランダムに割り付け、治験薬を 1 日 1 回朝食後に経口投与した。ドチヌラド群は 0.5mg/日を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与した後、1mg/日に増量して 3 週目から 6 週間まで 4 週間投与し、さらに 2mg/日に増量して 7 週目から 14 週間まで 8 週間投与した。フェブキソスタット群は 10mg/日を投与開始から 2 週間まで 2 週間投与した後、20mg/日に増量して 3 週目から 6 週間まで 4 週間投与し、さらに 40mg/日に増量して 7 週目から 14 週間まで 8 週間投与した。</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" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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 style="text-align: center;">-2.17 [-5.26, 0.92]</td> <td style="text-align: center;">< 0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">血清尿酸値低下率（投与終了時）</p> <p style="font-size: small;">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> | 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。

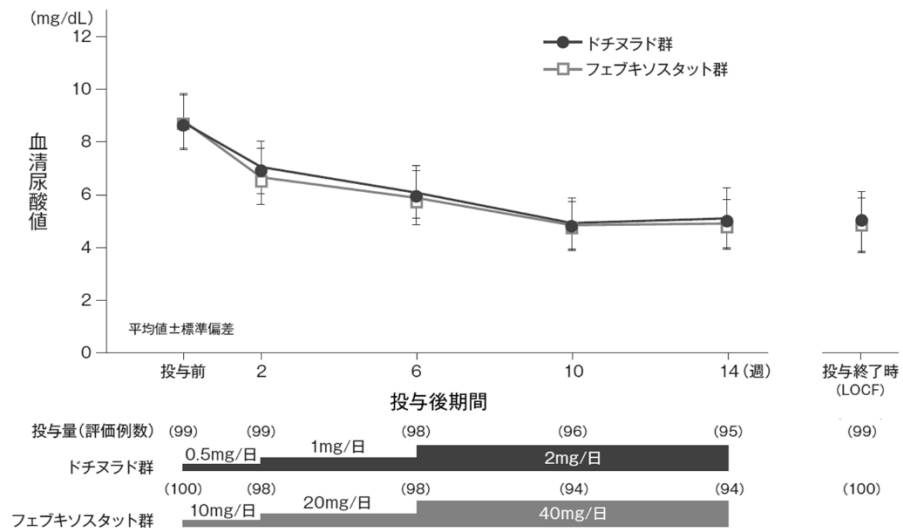


血清尿酸値低下率の推移

< 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 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。

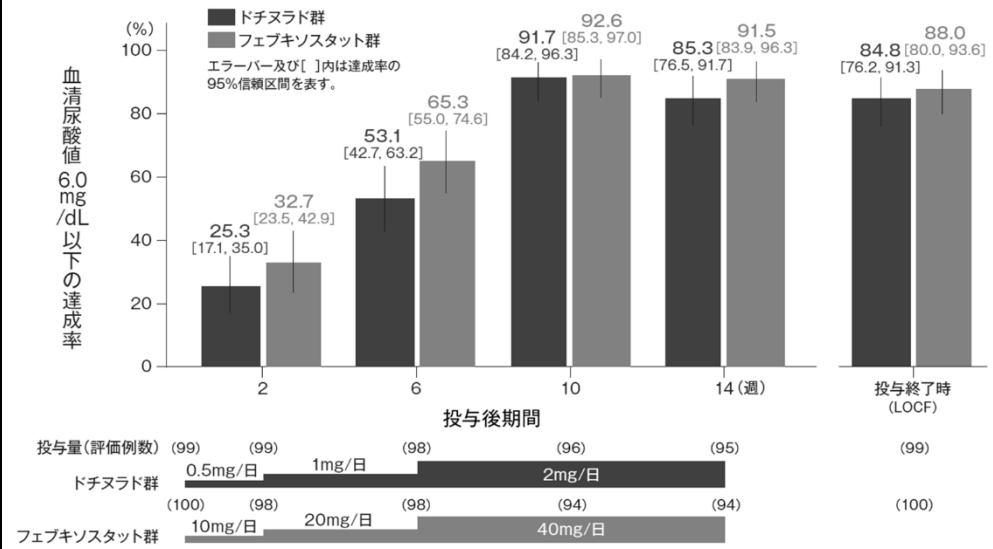


血清尿酸値の推移

<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) |

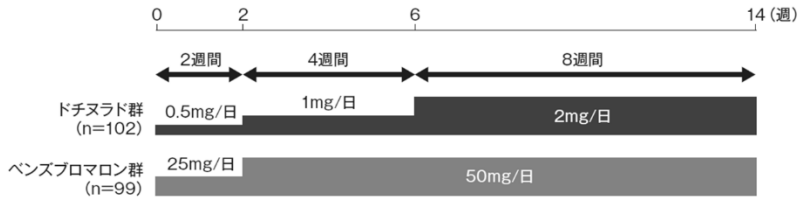
※: 各期間で症例の重複あり

*) 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

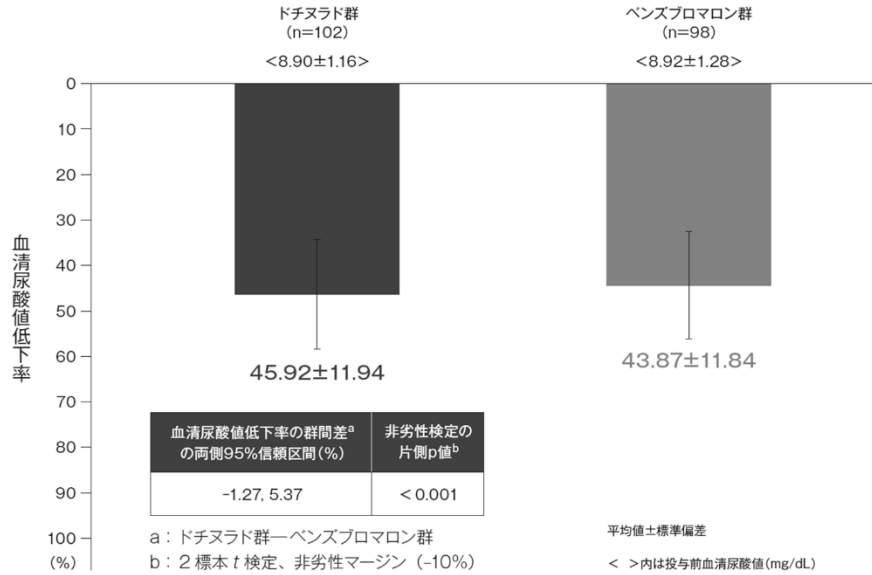
| | |
|---------|--|
| 目的 | 痛風を含む高尿酸血症患者を対象として、ドチヌラドのベンズブロマロンに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、二重盲検、ランダム化、実薬対照、用量漸増並行群間比較試験 |
| 対象 | 20歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 ^{※1} (割付症例数：201、投与症例数：201) [血清尿酸値：痛風患者 7.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} あり) 8.0mg/dL 以上、高尿酸血症患者 (合併症 ^{※2} なし) 9.0mg/dL 以上] ※1 「尿酸産生過剰型」あるいは「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。



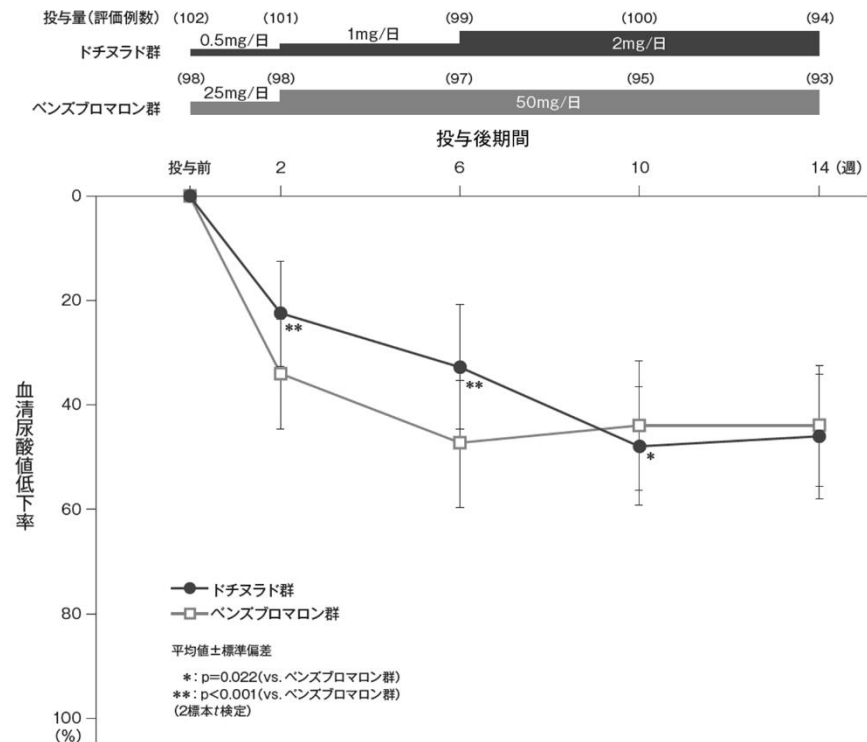
血清尿酸値低下率 (投与終了時)

<副次評価項目>

各時点の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象)

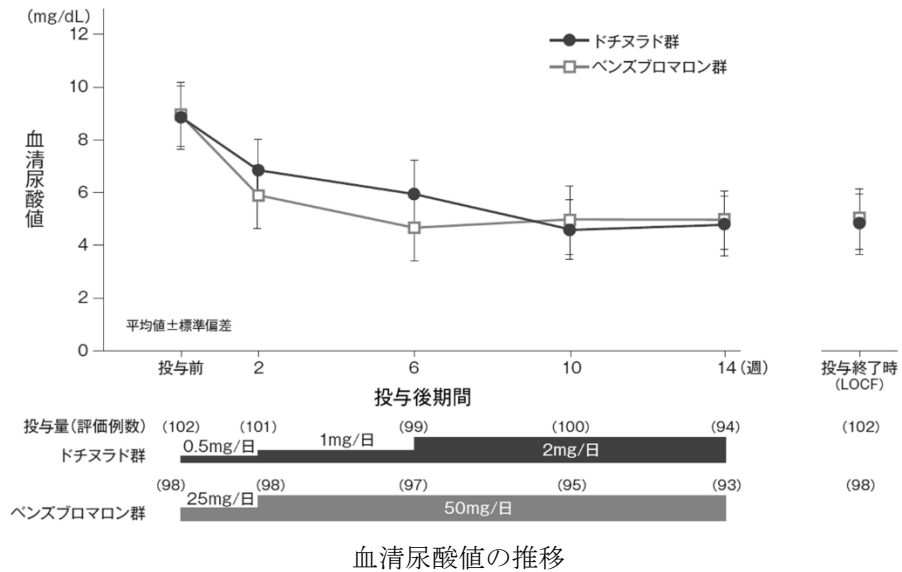
各時点 (投与 2、6、10、14 週後) における投与前値からの血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりに推移し、投与 14 週後では、ドチヌラド群で 46.21±11.90%、ベンズプロマロン群で 44.16±11.66%であった。

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

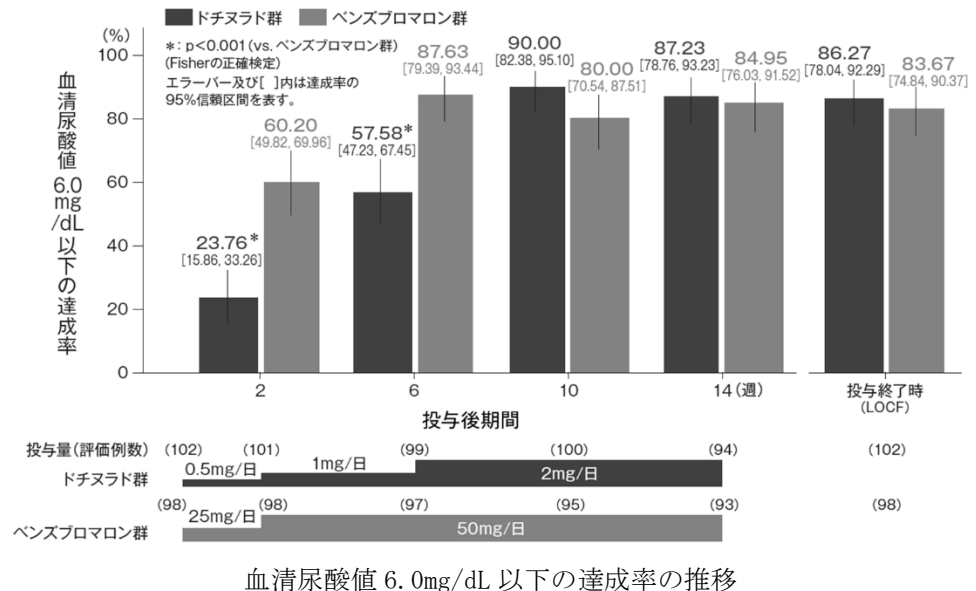
<副次評価項目>
 各時点及び投与終了時の血清尿酸値（FAS 解析対象）
 各時点（投与前、投与 2、6、10、14 週後）及び投与終了時における血清尿酸値（平均値±標準偏差）は、下図のとおりに推移し、投与終了時では、ドチヌラド群で 4.80 ± 1.15mg/dL、ベンズブロマロン群で 4.98 ± 1.14mg/dL であった。



<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。

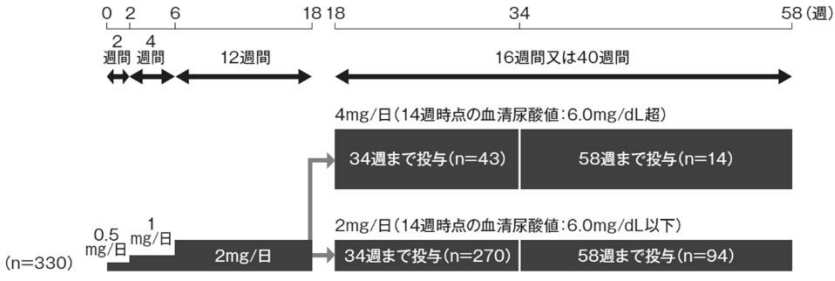
本邦で承認されているベンズブロマロンの効能又は効果は、「痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症における高尿酸血症の改善」である。

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 |

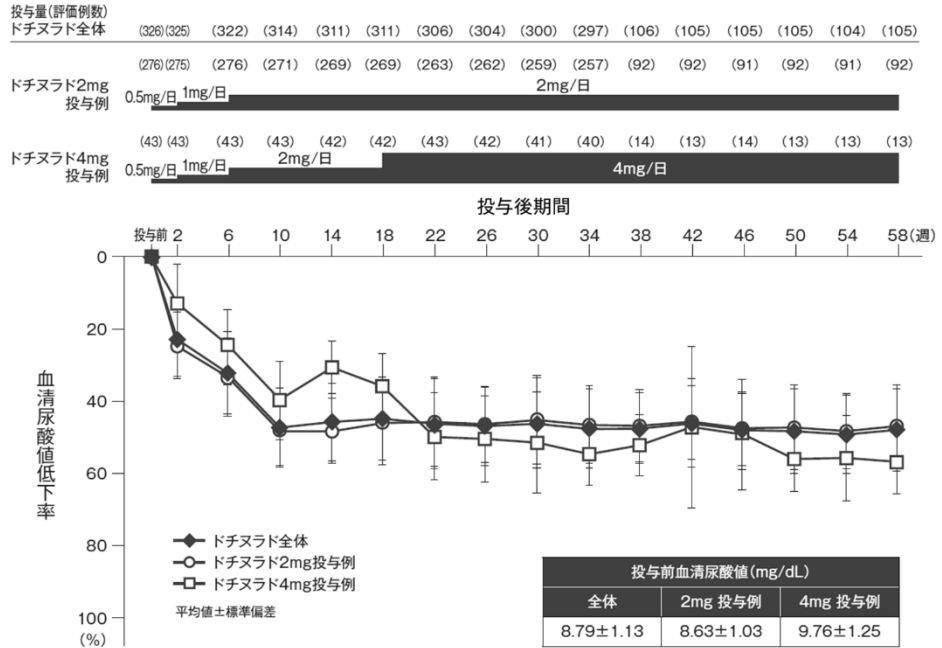
結果

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）。

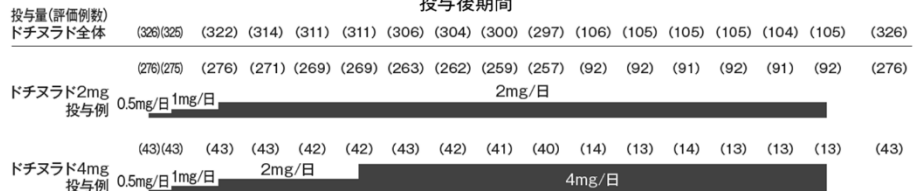
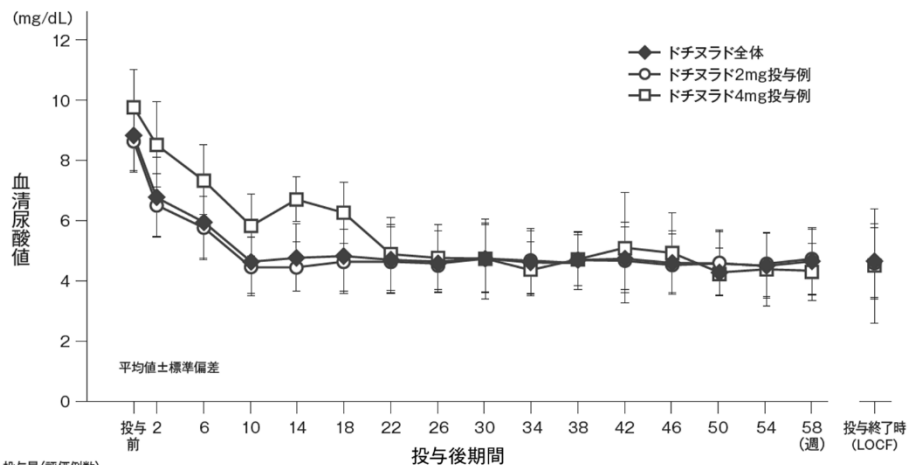


血清尿酸値低下率の推移

<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。



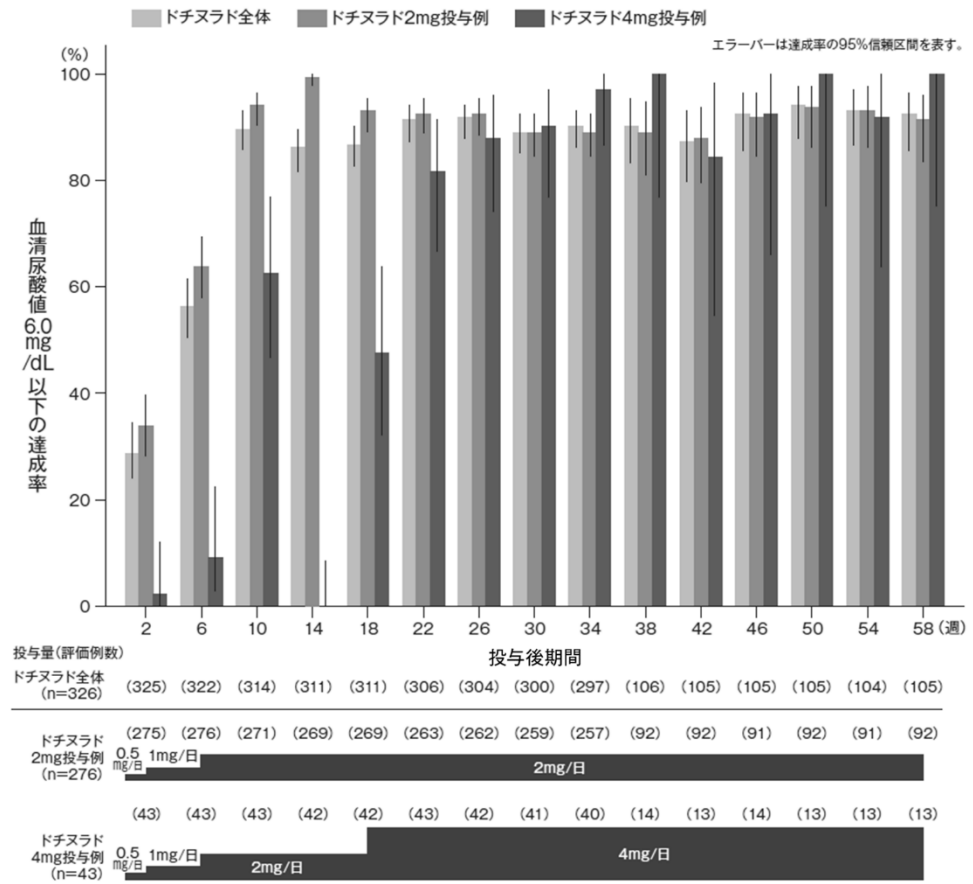
血清尿酸値の推移

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

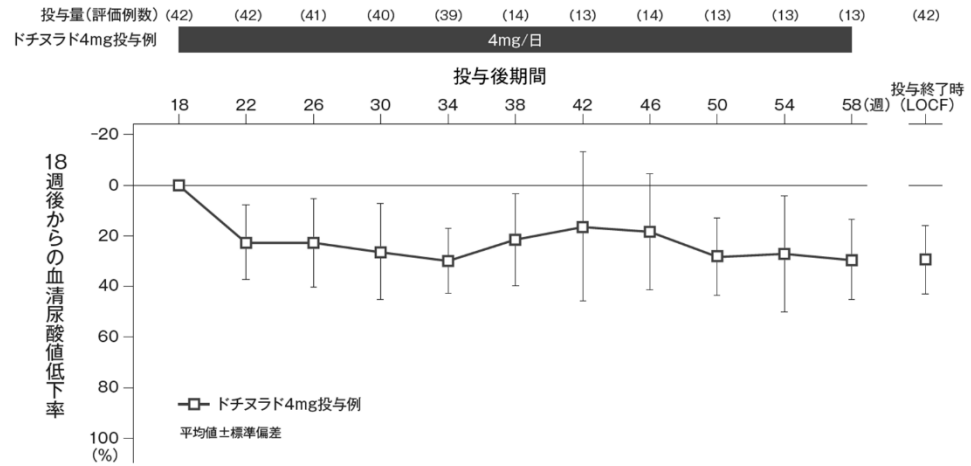
結果
有効性

<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]。

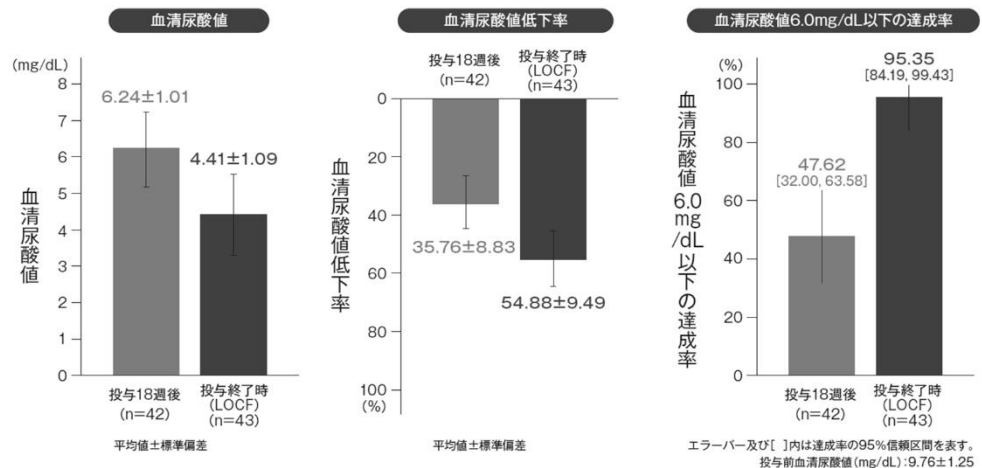


ドチヌラド 4mg 投与例における血清尿酸値低下率の推移 (投与 18 週後以降)

<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> <p>血清尿酸値低下率の推移 (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、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 ≥ 90mL/min/1.73m ² ^{※2} : 軽度腎機能低下者: 60 ≤ eGFR < 90mL/min/1.73m ² ^{※3} : 中等度腎機能低下者: 30 ≤ 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

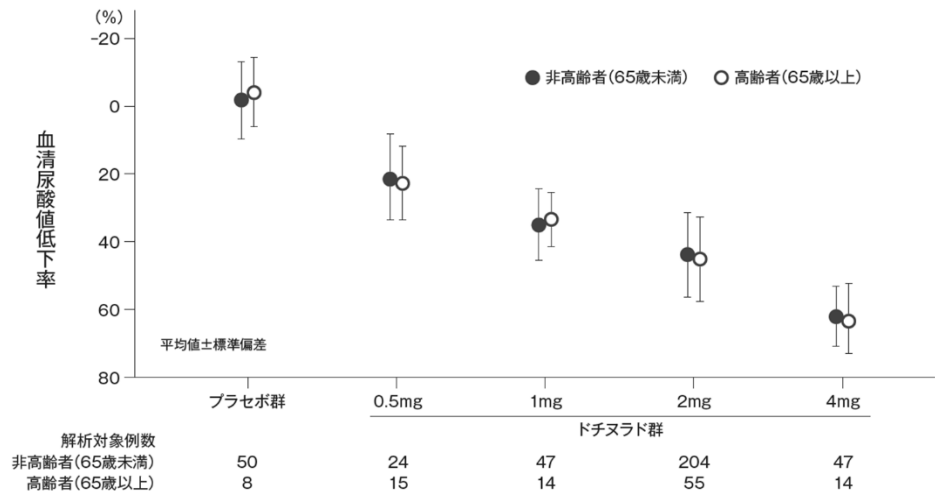
第Ⅱ相及び第Ⅲ相二重盲検試験の併合解析 (FYU-981-003、FYU-981-006、FYU-981-014、FYU-981-011) ^{34, 35)}

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 週間投与した後、0.5mg/日に増量して 3 週目から 12 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 週間投与した後、0.5mg/日に増量して 3 週目から 4 週間投与し、さらに 1mg/日に増量して 5 週目から 8 週間又は 12 週間まで 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 週間投与した後、0.5mg/日に増量して 3 週目から 4 週間投与し、さらに 2mg/日に増量して 5 週目から 8 週間又は 12 週間まで 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。 4mg 群はドチヌラド 0.25mg/日を投与開始から 2 週間投与した後、0.5mg/日に増量して 3 週目から 4 週間投与し、さらに 4mg/日に増量して 5 週目から 8 週間又は 12 週間まで 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 週間又は 12 週間まで投与した。 |
| 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 |

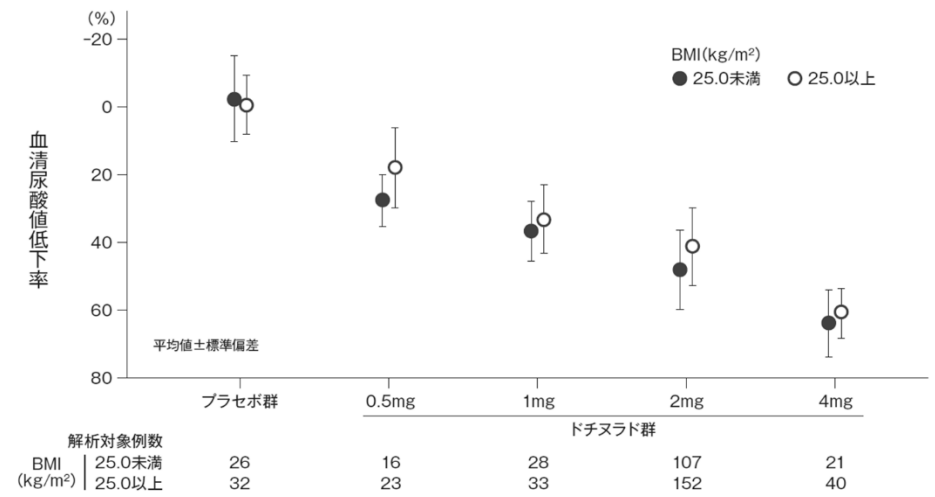
結果
有効性

[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

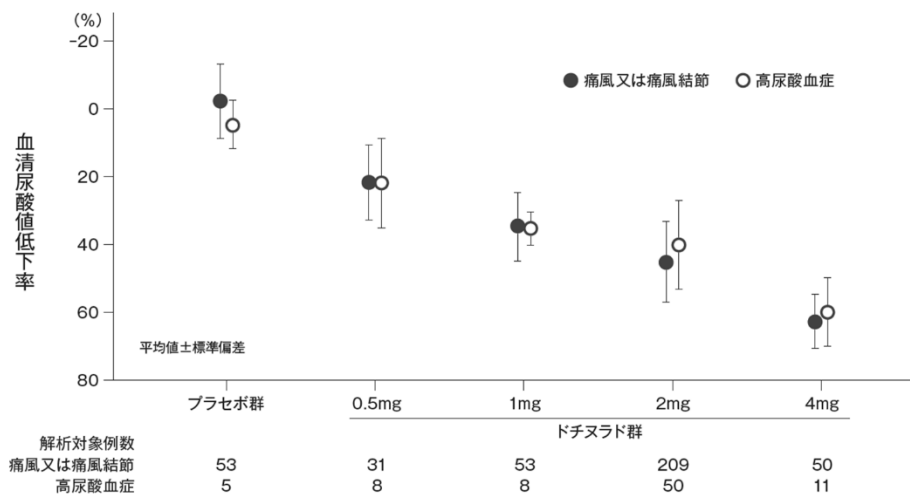
[BMI 区分別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象、部分集団解析、LOCF) ドチヌラドによる BMI 区分別の血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりで、プラセボ群では 25.0kg/m^2 未満で $-2.77 \pm 12.79\%$ 、 25.0kg/m^2 以上で $-0.70 \pm 8.75\%$ であり、それぞれ0.5mg 群では $27.45 \pm 7.52\%$ 、 $17.88 \pm 12.03\%$ 、1mg 群では $36.83 \pm 8.85\%$ 、 $33.16 \pm 10.00\%$ 、2mg 群では $48.37 \pm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

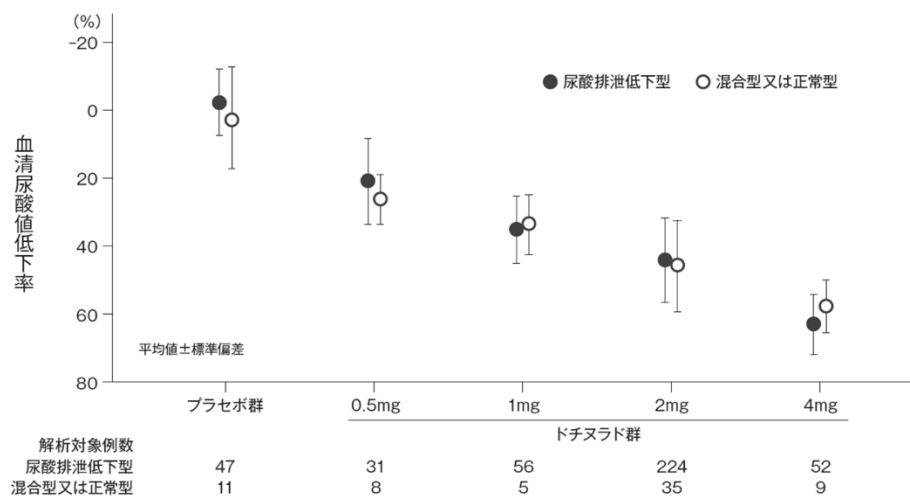
結果
有効性

[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。

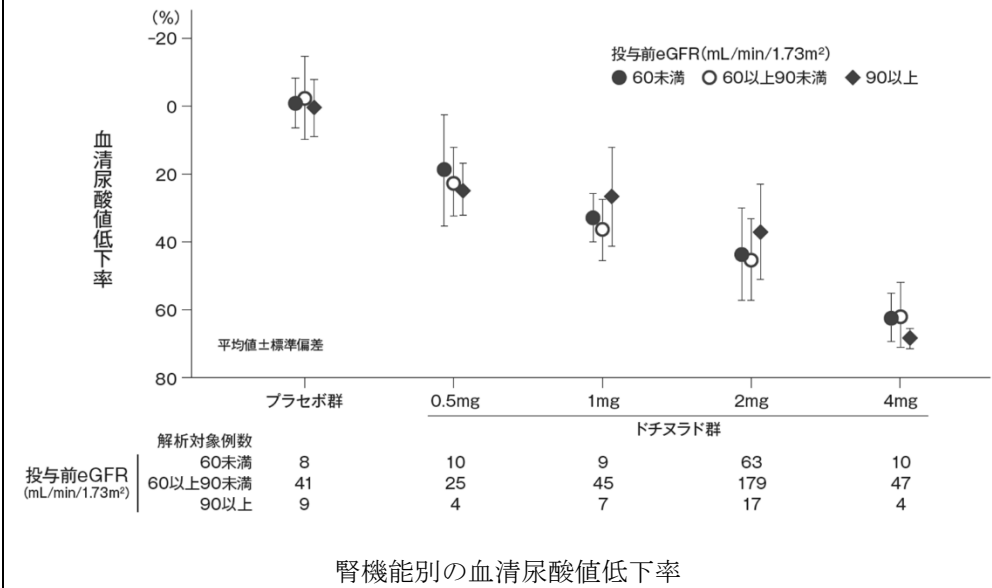


病型分類別の血清尿酸値低下率

結果
有効性

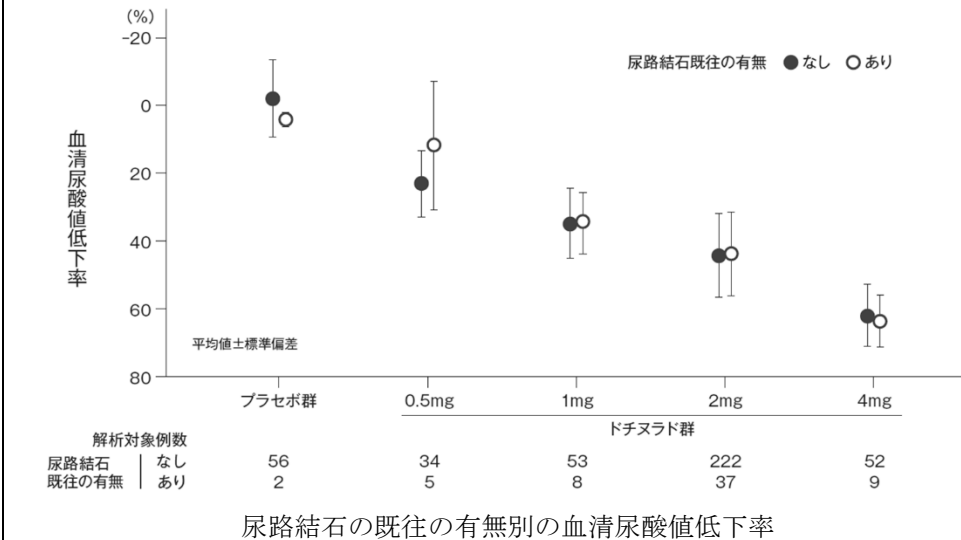
[投与前 eGFR 区分別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象、部分集団解析、LOCF)

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)

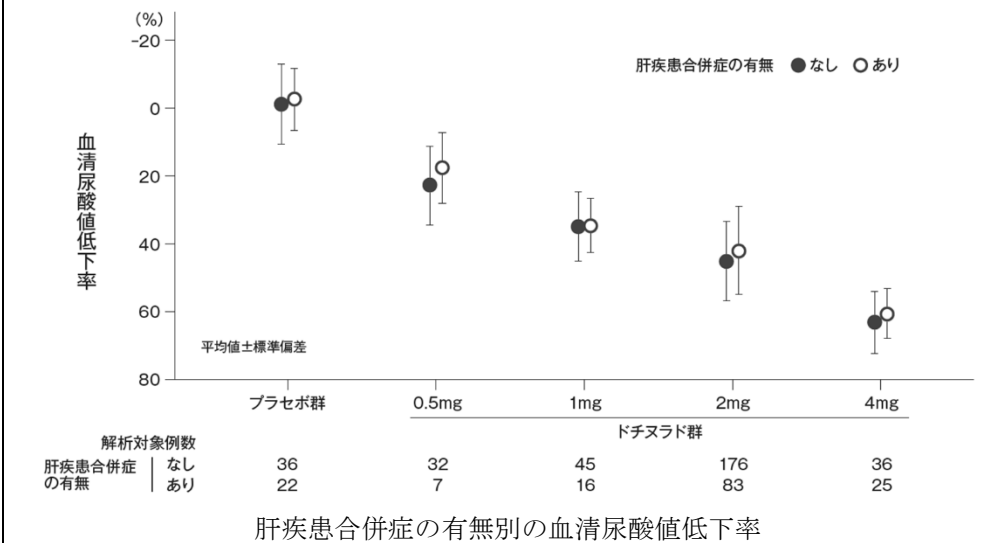
ドチヌラドによる尿路結石の既往の有無別の血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、下図のとおりで、プラセボ群では既往なしで-1.84±10.83%、既往ありで4.29±1.30%であり、それぞれ0.5mg 群では23.27±9.53%、11.85±18.22%、1mg 群では34.86±9.82%、34.69±8.46%、2mg 群では44.32±12.15%、43.70±11.87%、4mg 群では61.97±8.71%、63.65±7.22%であった。



結果
有効性

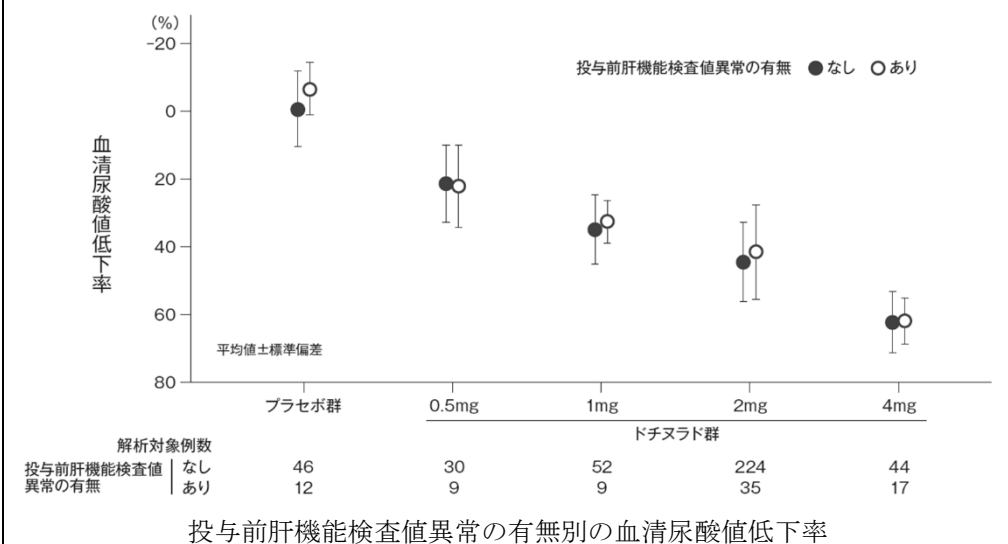
[肝疾患合併症の有無別] 投与終了時の血清尿酸値低下率 (FAS 解析対象、部分集団解析、LOCF)

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。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

尿酸排泄薬

一般名：ベンズブロマロン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

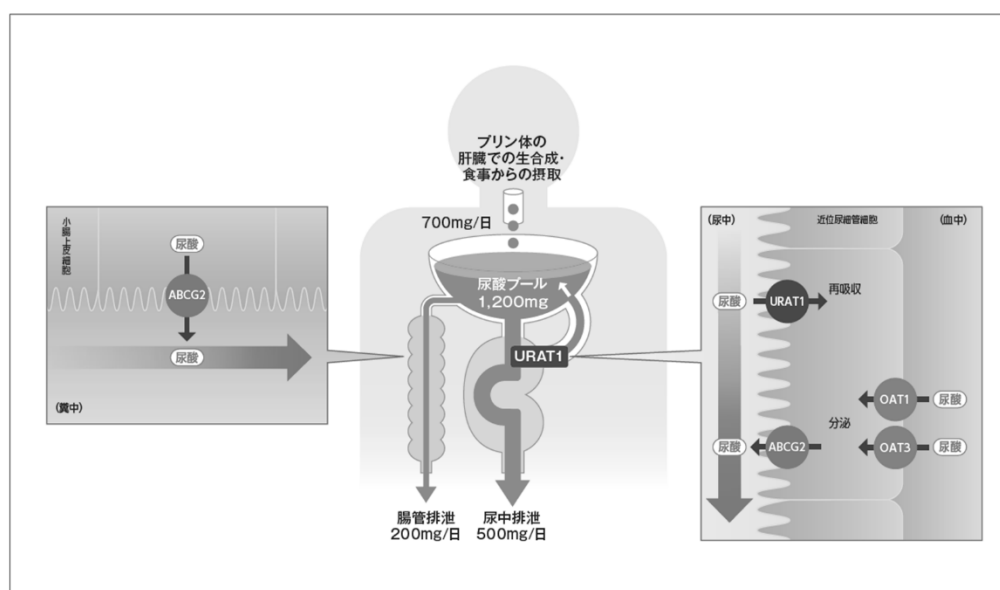
(1) 作用部位・作用機序

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³⁶⁾。

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³⁶⁾。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 URAT1³⁷⁾が、分泌には ABCG2³⁸⁾、OAT1³⁹⁾、OAT3⁴⁰⁾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⁴¹⁾。

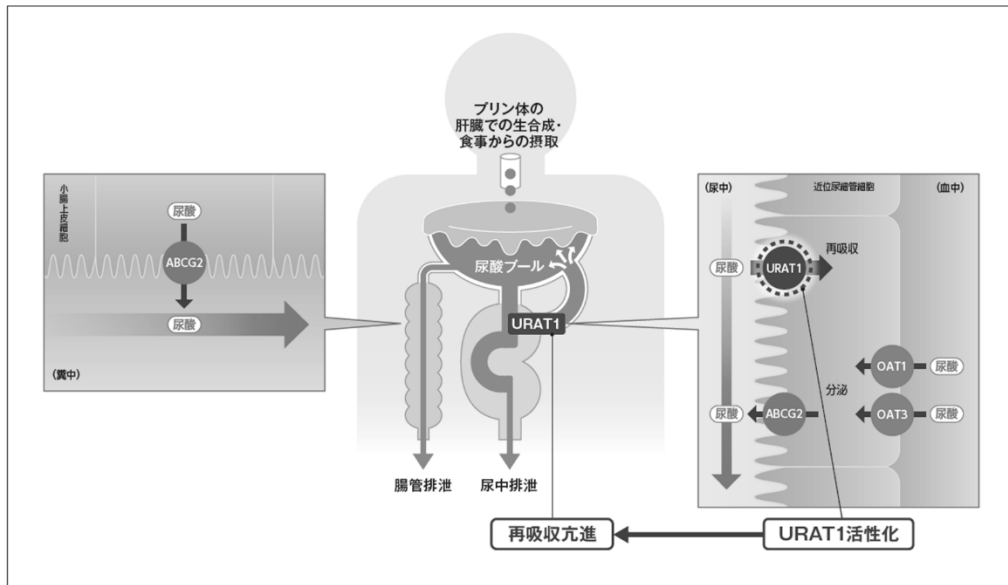
近年、高尿酸血症の病態の背景の 1 つとして、尿酸の再吸収亢進があることが明らかとなってきた。たとえばメタボリックシンドロームや肥満の患者では、その背景にあるインスリン抵抗性が高インスリン血症を招き、それに伴い URAT1 が活性化することで尿酸の再吸収が亢進し、血清尿酸値が上昇していることが考えられる⁴²⁾。

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^{43, 44)}、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。



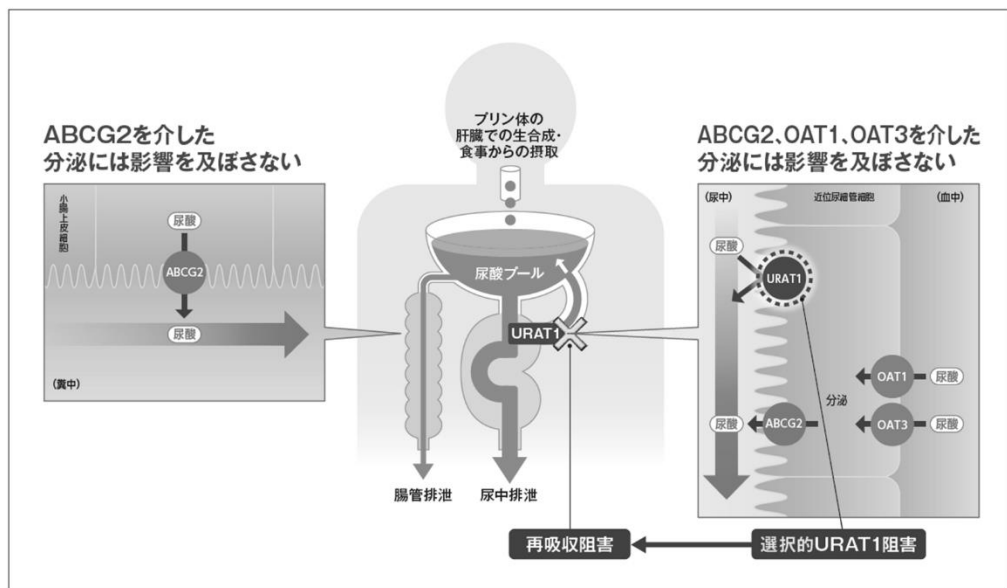
近位尿細管における尿酸の再吸収にはURAT1が、分泌にはABCG2、OAT1、OAT3等が関与している。ABCG2は腸管における尿酸の分泌にも働いている。

図VI-1 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)



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。

図VI-2 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）



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。

図VI-3 ドチヌラドの作用点（概念図）

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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*)⁴⁵⁾

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、ベンズブロマロンの IC₅₀ 値は 5.98 μmol/L であった。

表VI-1 ドチヌラド及びベンズブロマロンの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 |
| ベンズブロマロン | 5.98 |

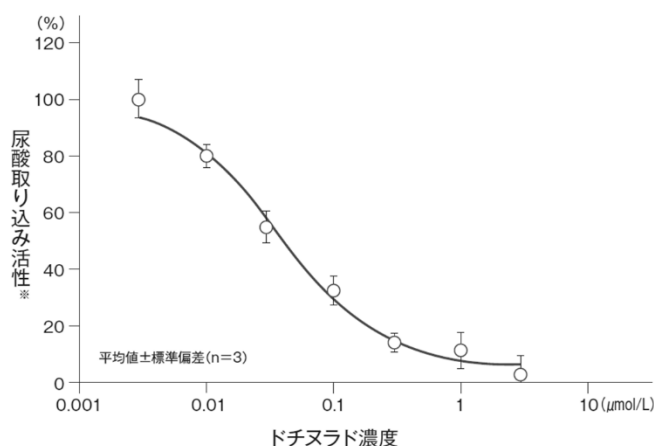
※：阻害率の平均値 (n=4 又は 5) から最小二乗法により算出

[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 及びベンズブロマロン 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*)^{44, 46)}

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、ベンズブ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 であった。



※：対照(媒体添加時)の尿酸取り込み活性を100とした時の比率

Reprinted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp. 162-170.

図VI-4 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*)

表VI-2 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] |
| ベンズブロマロン | 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 MDCK II 細胞を用いて、ドチヌラド 0.003~3 $\mu\text{mol/L}$ 、ベンズブロマロン 0.003~3 $\mu\text{mol/L}$ 、プロベネシド 10~1,000 $\mu\text{mol/L}$ 、lesinurad (国内未承認) 0.3~300 $\mu\text{mol/L}$ の ^{14}C -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*)^{43, 44)}

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、 IC_{50} 値はそれぞれ 4.16 $\mu\text{mol/L}$ 、4.08 $\mu\text{mol/L}$ 、1.32 $\mu\text{mol/L}$ 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。

表VI-3 ドチヌラド及びその他の尿酸排泄促進薬の ^{14}C -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] ($\mu\text{mol/L}$) [*] | | |
|----------|---|-----------------------|-------------------------|
| | 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

表VI-4 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 IC_{50} 値/URAT1 の IC_{50} 値) により算出

Adapted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp. 162-170.

[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 ^{14}C -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 IC_{50} 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。

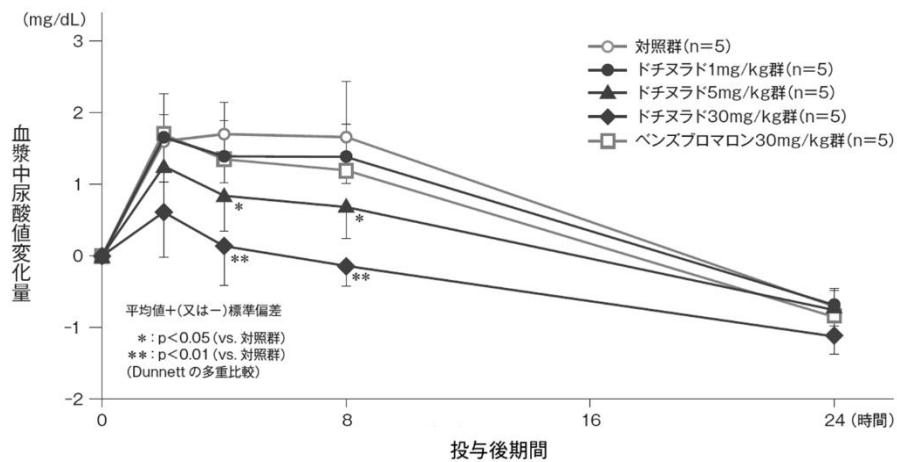
4) 血漿中尿酸値低下作用 (サル) ^{44, 47)}

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。

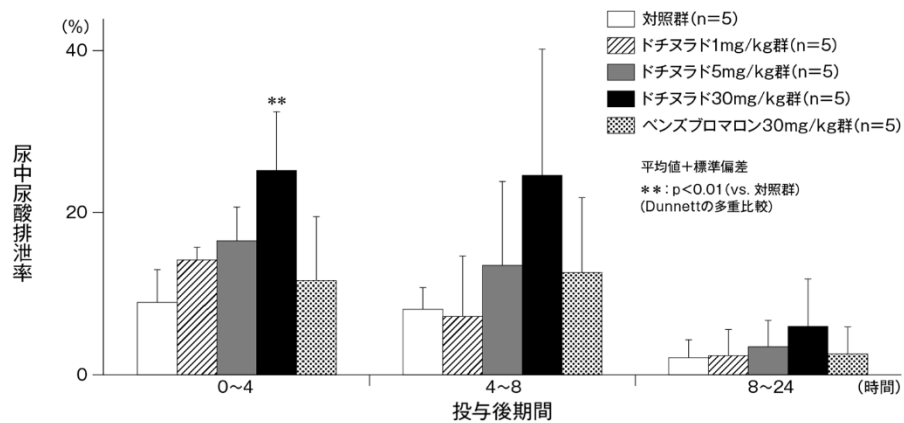
また、30mg/kg 群における尿中尿酸排泄率^{※2}は、投与 0~4 時間に対照群に比べて有意差が認められた (30mg/kg 群 25.2%、対照群 8.9%)。

※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 (%)



図VI-5 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)



Reprinted from J Pharmacol Exp Ther., Taniguchi T, et al., 2019, 371(1), pp. 162-170.

図VI-6 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)

[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。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

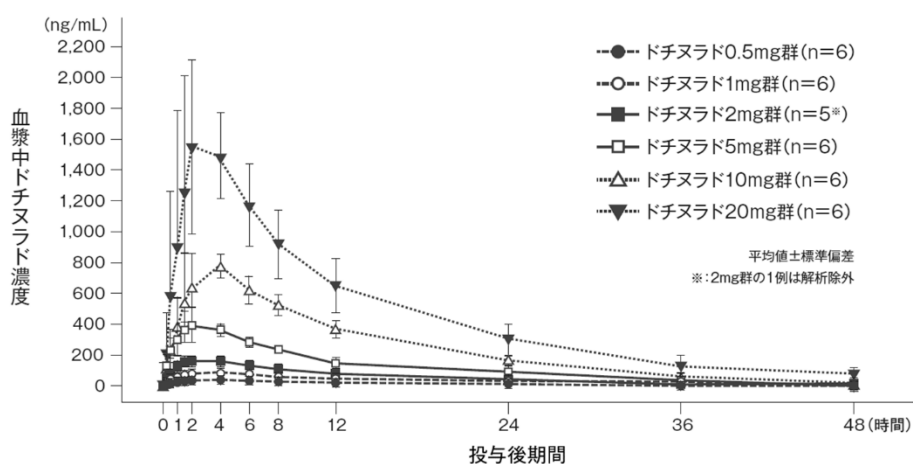
(1) 治療上有効な血中濃度

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）

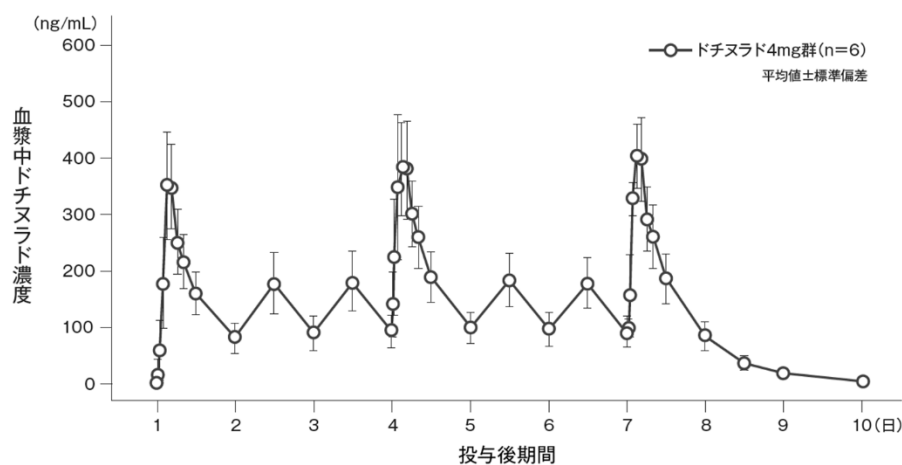
| 投与量 | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | AUC_{0-inf} (ng・hr/mL) |
|-------------|-------------------|----------------|----------------|--------------------------|
| 0.5mg (n=6) | 41.53 ± 4.51 | 2.67 ± 1.03 | 9.67 ± 1.77 | 612.53 ± 134.12 |
| 1mg (n=6) | 89.18 ± 10.78 | 3.33 ± 1.03 | 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。

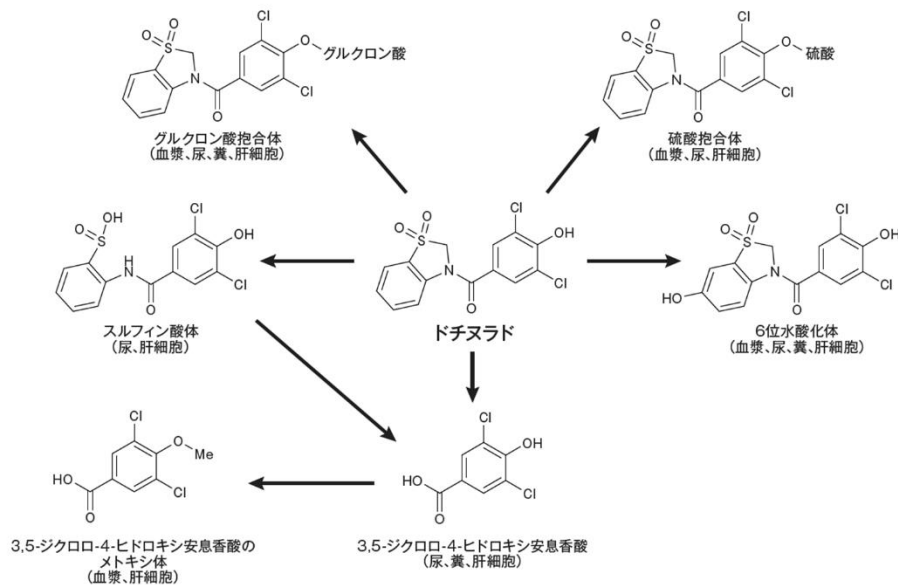
(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*) ⁵⁶⁾

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 $\mu\text{mol/L}$ 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 $\mu\text{mol/L}$ 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]) ※ |

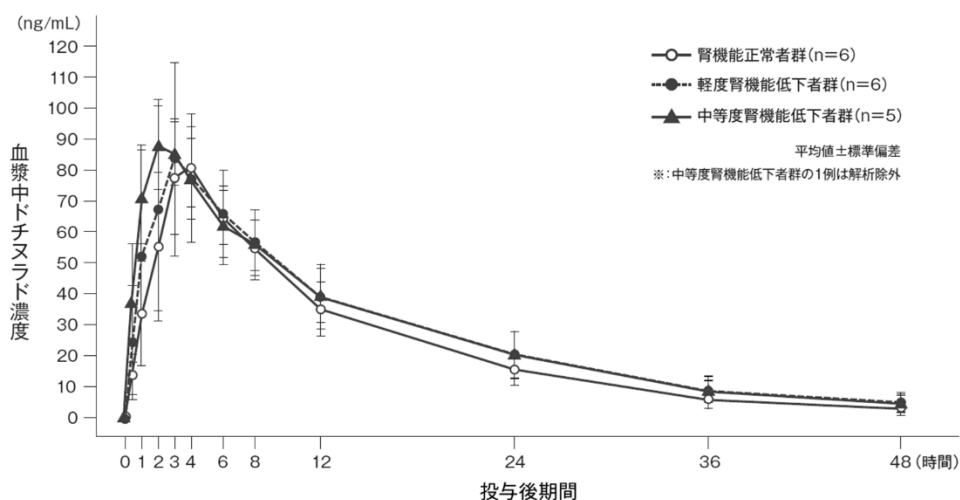
幾何平均比 [90%信頼区間] ※：体重補正（各パラメータに体重を乗じた補正）後の値

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

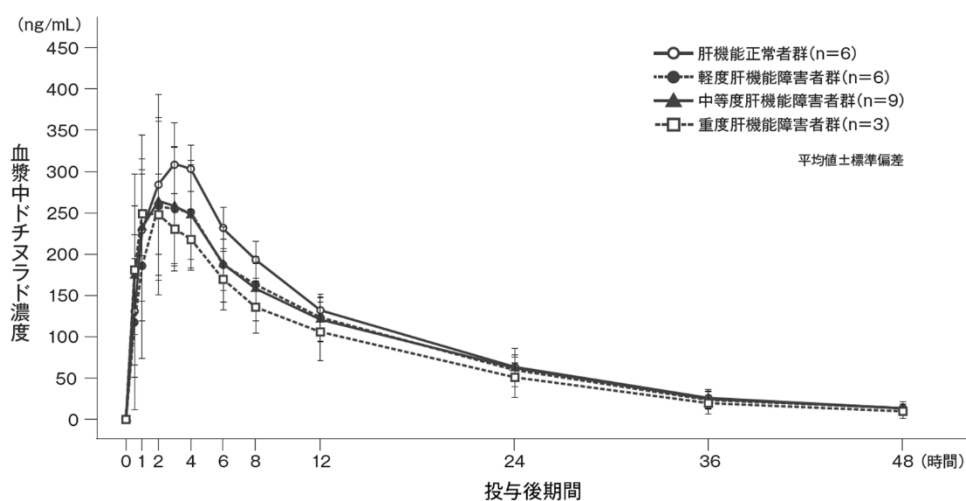
「他剤での治療を考慮すること。本剤は腎近位尿細管において作用するため、腎機能障害の程度に応じて、有効性が減弱する可能性がある。特に、乏尿又は無尿の患者においては、有効性が期待できないことから、本剤の投与は避けること。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の成分であるドチヌラドに対し、過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性が高いため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがある。本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。

また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。[7. 参照]

8.2 本剤の薬理作用により特に投与初期に尿酸排泄量が増大することから、尿が酸性の場合には、患者に尿路結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こす可能性があるため、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

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]

（解説）

同種同効薬の重要な基本的注意や、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン⁵⁾を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

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ため設定した。なお、本剤の臨床試験^{1-4, 12-17)}において、尿路結石を伴う患者への投与は行われていない。

(2) 腎機能障害患者

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/1.73m² 未満)

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。

(解説)

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り、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。本剤の臨床試験^{1-4, 12-17)}において、一般的な被験者への安全への配慮から、重篤な腎疾患を有する患者及び投与前 eGFR が 30mL/min/1.73m² 未満の患者は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。

(3) 肝機能障害患者

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 ALT 100IU/L 以上の患者は除外されている。[8.3 参照]

(解説)

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。本剤の臨床試験^{1-4, 12-17)}において、一般的な被験者への安全への配慮から、重篤な肝疾患を有する患者及び投与前 AST 又は ALT が 100IU/L 以上の患者は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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⁾。

(解説)

ラット及びウサギを用いた非臨床試験⁵⁵⁾において、臨床曝露量の約 1053 倍及び約 174 倍に相当する用量ではあるが、骨格変異が認められているため設定した（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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⁾。

(解説)

ラットを用いた非臨床試験⁵⁴⁾において、本剤の乳汁中への移行が認められているため設定した（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性（ラット）」の項参照）。

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------|-------------------|--|
| ピラジナミド | 本剤の効果が減弱する可能性がある。 | ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。 |
| サリチル酸製剤 アスピリン等 | | サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。 |

(解説)

同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した。なお、本剤は『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』に基づき、各種 *in vitro* 試験⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 及び臨床薬物相互作用試験^{26, 27)} を実施し、薬物相互作用の懸念は認められていない(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない。

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 | | | |
|--------------|-------|-----------|---|
| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
| 胃腸 | | | 軟便 |
| 肝及び胆道系 | | | γ -GTP 増加 |
| 筋及び骨格系 | 痛風関節炎 | 関節炎、四肢不快感 | 関節痛 |
| 腎及び泌尿器系 | | | 腎結石、腎石灰沈着症、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中アルブミン陽性 |

(解説)

有効性及び安全性の検討を目的とし、承認された用法・用量にて実施した主要な臨床試験〔(第III相フェブキソスタット対照二重盲検比較試験^{1, 2)}、第III相ベンズプロマロン対照二重盲検比較試験^{3, 4)}、第III相長期投与試験^{16, 17)}〕、合計531例〕において、発現例数が2例以上の副作用(臨床検査値異常を含む)を記載した(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)。

◆副作用頻度一覧表等

表Ⅷ-1 副作用発現状況一覧

| | |
|----------|-----------|
| 安全性評価例数 | 531 |
| 発現例数 (%) | 104(19.6) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|----------------------------------|-----------|
| 【良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)】 | 1 (0.2) |
| 胃癌第1期 | 1 (0.2) |
| 【神経系障害】 | 2 (0.4) |
| 頭痛 | 1 (0.2) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.2) |
| 【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 | 1 (0.2) |
| 肺腫瘍 | 1 (0.2) |
| 【胃腸障害】 | 7 (1.3) |
| 軟便 | 3 (0.6) |
| 下腹部痛 | 1 (0.2) |
| 慢性胃炎 | 1 (0.2) |
| 下痢 | 1 (0.2) |
| 食道不快感 | 1 (0.2) |
| 【肝胆道系障害】 | 1 (0.2) |
| 脂肪肝 | 1 (0.2) |
| 【皮膚および皮下組織障害】 | 4 (0.8) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) |
| 湿疹 | 1 (0.2) |
| 過角化 | 1 (0.2) |
| そう痒症 | 1 (0.2) |
| 【筋骨格系および結合組織障害】 | 72 (13.6) |
| 痛風性関節炎 | 51 (9.6) |
| 関節炎 | 11 (2.1) |
| 四肢不快感 | 8 (1.5) |
| 関節痛 | 3 (0.6) |
| 滑液包炎 | 1 (0.2) |
| 関節腫脹 | 1 (0.2) |
| 四肢痛 | 1 (0.2) |
| 関節周囲炎 | 1 (0.2) |
| 多発性関節炎 | 1 (0.2) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|-----------------------------|----------|
| 腱炎 | 1 (0.2) |
| 【腎および尿路障害】 | 8 (1.5) |
| 腎結石症 | 5 (0.9) |
| 腎石灰沈着症 | 2 (0.4) |
| 血尿 | 1 (0.2) |
| 尿道痛 | 1 (0.2) |
| 【生殖系および乳房障害】 | 1 (0.2) |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.2) |
| 【臨床検査】 | 18 (3.4) |
| 尿中β ₂ ミクログロブリン増加 | 3 (0.6) |
| 尿中アルブミン陽性 | 2 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (0.4) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.4) |
| 尿中アルブミン/クレアチニン比増加 | 2 (0.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.2) |
| 尿中結晶陽性 | 1 (0.2) |
| 好酸球数増加 | 1 (0.2) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.2) |
| リンパ球数減少 | 1 (0.2) |
| 好中球数増加 | 1 (0.2) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.2) |
| 心電図PR延長 | 1 (0.2) |

(MedDRA/J ver. 21.0)

(承認時までの臨床試験成績の集計、第Ⅲ相フェブキシソスタット対照二重盲検比較試験^{1, 2)}、第Ⅲ相ベズブロン対照二重盲検比較試験^{3, 4)}、第Ⅲ相長期投与試験^{16, 17)}を併合)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付「PTP の誤飲対策について」）に基づき、PTP 包装を飲み込むことのリスクに関して注意喚起するために設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験^{61, 62)}

| 試験項目 | | 使用動物等 | 例数 /群 | 投与 経路 | 投与量 (mg/kg) ※1 | 結果 |
|-----------------|----------------------------------|----------------------|----------|-----------------|-------------------|---|
| 中枢神経系に 及ぼす影響 | 一般症状 及び行動 | SD ラット | 雄 6 | 単回 経口 | 0、50、 150、500 | ・無影響量：500mg/kg ・ヒト全身曝露量に対す る比率※2：1, 291 |
| 心血管系に 及ぼす影響 | hERG 電流 | hERG 導入 HEK293 細胞 | 5 | <i>in vitro</i> | 0、10、 30、100 | ・無影響量：100mg/kg ・ヒト全身曝露量に対す る比率※3：740 |
| | 血圧、心拍 数、心電図 | カニクイ ザル | 雄 4 | 単回 経口 | 0、10、 30、100 | |
| 呼吸系に 及ぼす影響 | 呼吸数、 一回換気量、 分時換気量、 一般状態 | SD ラット | 雄 8 | 単回 経口 | 0、50、 150、500 | ・無影響量：150mg/kg ・ヒト全身曝露量に対す る比率※4：461 |

※1： HEK293 細胞における投与量の単位は $\mu\text{mol/L}$

※2： ラット単回投与毒性試験における 500mg/kg 投与群の C_{max} ($543 \mu\text{g/mL}$) と、ヒトでの C_{max} (420.67ng/mL) *との比率

※3： サル 13 週間経口投与毒性試験における 100mg/kg/日投与群の投与 1 日目の C_{max} ($311.5 \mu\text{g/mL}$) と、ヒトでの C_{max} (420.67ng/mL) *との比率

※4： ラット 13 週間経口投与毒性試験における 100mg/kg/日投与群の投与 1 日目の C_{max} ($194 \mu\text{g/mL}$) と、ヒトでの C_{max} (420.67ng/mL) *との比率 (ラット 150mg/kg 投与時の血漿中薬物濃度がないため、近傍の用量群の成績で算出)

*： 健康成人男性にドチヌラド 4mg を 1 日 1 回、7 日間反復投与したときの投与 7 日目の C_{max} (「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) その他の薬理試験

[参考情報] 各種酵素、イオンチャネル、トランスポーター、受容体に及ぼす影響 (*in vitro*)⁶³⁾

各種酵素、イオンチャネル、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 $10 \mu\text{mol/L}$ 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 $10 \mu\text{mol/L}$ ($n=2$) で評価した。

検討した酵素、イオンチャネル、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)、モノアミノオキシダーゼ-A (MAO-A)、モノアミノオキシダーゼ-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
- ・ イオンチャネル：カルシウムチャネル(L型、ジヒドロピリジン結合部位)、ATP 感受性 K^+ チャネル (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-HT₃、5-HT₄)、PPAR (α 、 γ)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{64, 65)}

| 使用動物 | 例数/群 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 概略の致死量 (mg/kg) |
|---------------------|-------|------|------------------------|---|
| SD ラット | 雌雄各 5 | 経口 | 0, 500, 1,000, 2,000 | 1,000 |
| カニクイザル [*] | 雌雄各 1 | 経口 | 0, 10, 100, 300, 1,000 | >1,000 (300mg/kg, 1,000mg/kg で嘔吐がみられた) |

※：4週間経口投与毒性試験の投与1日目の一般状態及び血漿中ドチヌラド濃度測定により、急性毒性を評価

(2) 反復投与毒性試験⁶⁶⁾

1) SD ラットの13週間経口投与毒性試験 (雌雄各10例/群、投与量：0、30、100、300mg/kg/日) 300mg/kg/日群の雌で体重の減少、300mg/kg/日群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復性が示された。なお、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の増加、300mg/kg/日群の雌雄で軽度な肝細胞肥大、300mg/kg/日群の雄で肝細胞の滑面小胞体の増生が認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連した適応性変化と考えられた。無毒性量は100mg/kg/日と推定された。

2) SD ラットの26週間経口投与毒性試験 (雌雄各12例/群、投与量：0、12、60、300mg/kg/日) 300mg/kg/日群の毒性試験群の雄1例及びサテライト群^{*}の雄1例が死亡した。300mg/kg/日群の雌で体重の減少、体重増加抑制、摂餌量の減少並びに赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、血小板数の減少が認められたが、いずれの変化も休薬により回復性が示された。また、大腿骨に骨小柱の増加が認められた。なお、12mg/kg/日群及び60mg/kg/日群の雌並びに300mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の増加、60mg/kg/日群の雄及び300mg/kg/日群の雌雄で肝細胞肥大が認められたが、肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連した適応性変化と考えられた。無毒性量は60mg/kg/日と推定された。

※：血漿中薬物濃度測定を目的とした群 (対照群：雌雄各4例/群、ドチヌラド投与群：雌雄各12例/群)

3) カニクイザルの13週間経口投与毒性試験 (雌雄各3例/群、投与量：0、10、30、100mg/kg/日) 100mg/kg/日群の雄1例を全身状態悪化のため投与71日目に切迫殺に供した。本例では、病理組織学的検査で骨髄細胞の減少が認められ、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数の著しい減少等の変化が認められた。また、投与4週目の血液学的検査でヘモグロビン濃度の減少及び大型非染色細胞数の増加が認められた。生存例では、100mg/kg/日群の雌で大型非染色細胞数の増加が認められた。100mg/kg/日群の雌1例では投与13週目に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少が認められ、本例を含む雌2例で胸骨及び大腿骨の骨髄細胞の増加が認められた。いずれの変化も休薬により回復性が示された。免疫組織化学的検査では、骨髄細胞の増加が認められた2例でTリンパ球からなる濾胞形成が認められた。無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

4) カニクイザルの 39 週間経口投与毒性試験（雌雄各 4 例/群、投与量：0、3、12、50mg/kg/日）
50mg/kg/日群の雌 1 例を全身状態悪化のため投与 84 日目に切迫殺に供した。本例では、病理組織学的検査で胃粘膜の壊死、出血、水腫、血栓、腹壁漿膜から周辺臓器の漿膜面の炎症性変化が認められた。なお、本例で認められた胃の病変は背景疾患が明らかではないことから被験物質投与の影響が完全には否定できないものの、サル 13 週間経口投与毒性試験（最高用量 100mg/kg/日）及び本試験の 50mg/kg/日群の他の動物で同様の所見が認められていないこと、急性の転帰を示す自然発生性の胃の梗塞と所見が類似していることから、自然発生病変である可能性も考えられた。また、50mg/kg/日群の雄 1 例を事故による骨折のため投与 85 日目に切迫殺に供した。無毒性量は 12mg/kg/日と推定された。

(3) 遺伝毒性試験⁶⁷⁾

ネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、ドチヌラドによる遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

CHL/IU 細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系の存在下及び非存在下で、陽性判断基準（10%以上）を超える染色体構造異常細胞の出現頻度の増加が認められ、ドチヌラドが CHL/IU 細胞に対して染色体異常を誘発することが示された。

ラットを用いた小核試験（*in vivo*）及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験では、それぞれドチヌラドによる小核赤血球誘発性及び DNA 損傷誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁶⁸⁾

雌雄 B6C3F1 マウス（各 50 例/群）及び雌雄 F344 ラット（各 50 例/群）に、ドチヌラド 0、3、10、30mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与した結果、ドチヌラド投与に関連した生存率の変化並びに腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の増加は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）⁶⁹⁾

雌雄 SD ラット（各 20 例/群）にドチヌラド 0、30、100、300mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与した（投与期間はそれぞれ、雄：交配前 4 週間から解剖検査前日まで、雌：交配前 2 週間から妊娠 7 日まで）結果、300mg/kg/日群の雌雄の親動物で、摂餌量の減少及び体重増加抑制、雌の親動物で体重の減少並びに黄体数、着床数、生存胚数の減少が認められた。雌雄の親動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに初期胚発生に対する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）⁷⁰⁾

妊娠 SD ラット（19 又は 20 例/群）にドチヌラド 0、30、100、300mg/kg/日を妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回経口投与した結果、300mg/kg/日群の母動物で、摂餌量の減少、体重増加抑制、体重の減少が認められ、300mg/kg/日群の胎児で、骨格変異（短小過剰肋骨、完全過剰肋骨、腰椎過剰）の発現頻度の増加が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに胚・胎児発生に対する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/日と推定された。

妊娠 NZW ウサギ（19 又は 20 例/群）にドチヌラド 0、10、30、100、300mg/kg/日を妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回経口投与した結果、300mg/kg/日群の母動物で、摂餌量の減少、

体重増加抑制、便量の減少、無便が認められ、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群の胎児で、骨格変異（完全過剰肋骨及び腰椎過剰）の発現頻度の増加又は増加傾向が認められた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は100mg/kg/日、胚・胎児発生に対する無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）⁷¹⁾

妊娠SDラット（20例/群）にドチヌラド0、30、100、300mg/kg/日を妊娠7日から分娩後21日まで1日1回経口投与した結果、300mg/kg/日群の母動物で、摂餌量の減少、体重増加抑制、体重の減少、妊娠期間の延長が認められた。300mg/kg/日群の離乳前の出生児で、出生率、出生後0日の生存率、生存出生児数、出生後4日の生存児数の減少並びに離乳時点の体重の減少傾向が認められ、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群の離乳後の出生児で、雌出生児の外陰部正中皮膚の不完全な癒合、300mg/kg/日群の離乳後の出生児で、雌出生児の膣開口の遅れが認められた。雌雄出生児を交配させた生殖能検査（初回交配）では、100mg/kg/日群及び300mg/kg/日群で交尾率の減少、300mg/kg/日群で受胎率の減少が認められた。生殖能検査用雄出生児と無処置雌動物及び無処置雄動物と行動検査用雌出生児の生殖能検査（追加交配）から、交尾率及び受胎率の減少は雌出生児に起因した変化と考えられた。母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は100mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は30mg/kg/日と推定された。

(6) 局所刺激性試験

該当しない

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験（モルモット、マウス）⁷²⁾

雄Hartleyモルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー反応（5例/群）及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応（5例/群）を検討した結果、いずれも陰性であり、雄BALB/cマウス（6例/群）及び雄C3Hマウス（6例/群）を用いて異種受身皮膚アナフィラキシー反応を検討した結果、いずれも陰性であった。これらのことから、ドチヌラドはモルモット及びマウスに対して抗原性を示さないと考えられた。

2) 免疫毒性試験（*in vitro*）⁷³⁾

無処置雄カニクイザル（5例）から採取した全血をドチヌラドとIL-2（最終濃度30U/mL）添加培地で約72時間インキュベート後、BrdUの細胞への取り込みを測定し、陽性細胞の比率をリンパ球幼若化の指標として評価した結果、300 μ g/mLでリンパ球幼若化作用が認められたことから、ドチヌラドはサルのリンパ球に対して幼若化作用を有することが確認された。また、同条件で無処置の日本人男性（5例）及び雄SDラット（3例）から採取した全血を用いて検討した結果、それぞれの最高濃度300 μ g/mL及び1,000 μ g/mLでリンパ球幼若化作用は認められず、ドチヌラドのリンパ球幼若化作用には種差があることが示唆された。

3) 肝薬物代謝酵素誘導の検討 (*in vitro*、ラット) ⁷⁴⁾

雌SDラット(5例/群)に、ドチヌラド1、3、10mg/kg/日を1日1回7日間経口投与した結果、ドチヌラドはラットに対して、1~10mg/kg/日の用量では肝薬物代謝酵素を誘導しないことが示された。また、雌SDラット(5例/群)に、ドチヌラド30mg/kg/日及び300mg/kg/日を1日1回14日間経口投与した結果、ドチヌラドはラットに対して、300mg/kg/日の用量では肝薬物代謝酵素を誘導することが示された。

ラット肝細胞を用いて、ドチヌラド濃度1、3、10、30、100、300 μ mol/LでのCYP2B1及びCYP3A1に対する誘導作用を検討した結果、ドチヌラドはラット肝細胞においてCYP2B1の誘導作用を示したと考えられた。なおCYP3A1については、陽性対照(フェノバルビタール1,000 μ mol/L)で明確な誘導作用がみられず、試験の妥当性が担保されなかったため評価できなかった。

4) 光毒性試験(ラット) ⁷⁵⁾

雄Long-Evansラット(5例/群)に、ドチヌラド0、1、10、100mg/kgを単回経口投与し、UVAを照射した結果、ドチヌラド投与に関連した皮膚の肉眼的観察、耳介厚の測定、眼科学的検査並びに病理組織学的検査における変化はみられず、ドチヌラドはLong-Evansラットに対して光毒性を示さないと考えられた。

5) ミトコンドリアに対する影響の検討 (*in vitro*) ⁷⁶⁾

無処置ラットの肝臓からミトコンドリア懸濁液を調製し、酸素消費測定システムを用いてミトコンドリアの呼吸を測定し、またMitoCheck® Complex Activity Assay Kit(ウシ心ミトコンドリア)を用いてミトコンドリア酵素複合体の活性を測定した結果、ドチヌラドによるミトコンドリア機能の障害を介した薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった。

6) 共有結合能の検討 (*in vitro*) ⁷⁷⁾

ヒト肝細胞懸濁液に¹⁴C-ドチヌラド(最終濃度10 μ mol/L)を添加して2時間インキュベート後、肝細胞の放射能を測定し、共有結合量を評価した結果、ドチヌラドによる肝細胞への共有結合を介した薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった。

7) IL-8産生を指標とした検討 (*in vitro*) ⁷⁸⁾

THP-1細胞(ヒト急性単球性白血病由来細胞株)にドチヌラドを3、10、30、100 μ mol/Lの濃度で添加してヒト肝マイクロソーム存在下で24時間培養後、上清中のIL-8濃度及び細胞生存率を評価した結果、ドチヌラドによる免疫反応の刺激を介した薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ユリス錠 0.5mg・1mg・2mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ドチヌラド 該当しない

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：トピロキソスタット、フェブキソスタット、アロプリノール、ベンズブロマロン

先発医薬品：該当しない

一物二名称：該当しない

7. 国際誕生年月日

2020年1月23日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|---------------|------------|------------------|------------|------------|
| ユリス錠 0.5mg | 2020年1月23日 | 30200AMX00020000 | 2020年4月22日 | 2020年5月25日 |
| ユリス錠 1mg | | 30200AMX00021000 | | |
| ユリス錠 2mg | | 30200AMX00022000 | | |

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

1 1. 再審査期間

8年：2020年1月23日～2028年1月22日

1 2. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2021年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

1 3. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード | 個別医薬品 コード (YJコード) | HOT (9桁) 番号 | レセプト電算 処理システム用 コード |
|------------|---------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------|
| ユリス錠 0.5mg | 3949005F1022 | 3949005F1022 | 127036501 | 622703601 |
| ユリス錠 1mg | 3949005F2029 | 3949005F2029 | 127037201 | 622703701 |
| ユリス錠 2mg | 3949005F3025 | 3949005F3025 | 127038901 | 622703801 |

1 4. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：第Ⅲ相フェブキソスタット対照試験 [2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.16、CSR FYU-981-014 (資料5.3.5.1-4)]
- 2) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S71-9 (PMID: 31970593)
- 3) 社内資料：第Ⅲ相ベンズブロマロン対照試験 [2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.15、CSR FYU-981-011 (資料5.3.5.1-3)]
- 4) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S62-70 (PMID: 31980978)
- 5) 日本痛風・尿酸核酸学会ガイドライン改訂委員会 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版 診断と治療社 2018: 114-7
- 6) 社内資料：健康成人における単回投与試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.2)
- 7) Motoki K, et al. PharmacolRes Perspect2019 ; 7 : e00533 (PMID: 31788318)
- 8) 社内資料：健康成人における反復投与試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.4)
- 9) 社内資料：健康成人における食事の影響試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.1)
- 10) Neogi T. N Engl J Med 2011; 364: 443-52 (PMID: 21288096)
- 11) Wortmann RL, et al. Clin Ther 2010; 32: 2386-97 (PMID: 21353107)
- 12) 社内資料：用量設定試験・前期第Ⅱ相試験 [2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.13、CSR FYU-981-003 (資料5.3.5.1-1)]
- 13) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S44-52 (PMID: 31754882)
- 14) 社内資料：用量反応検証試験・後期第Ⅱ相臨床試験 [2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.14、CSR FYU-981-006 (資料5.3.5.1-2)]
- 15) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S53-61 (PMID: 31792640)
- 16) 社内資料：第Ⅲ相長期投与試験 [2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.17、CSR FYU-981-010 (資料5.3.5.2-1)]
- 17) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S80-91 (PMID: 31875931)
- 18) 社内資料：健康成人における反復投与試験・第Ⅰ相試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.3)
- 19) 社内資料：マスバランス試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.5)
- 20) 社内資料：腎機能障害者における臨床薬理試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.6)
- 21) Fukase H, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S17-24 (PMID: 31823130)
- 22) 社内資料：肝機能障害者における臨床薬理試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.7)
- 23) Kumagai Y, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S25-35 (PMID: 31760530)
- 24) 社内資料：高齢者男女における臨床薬理試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.8)
- 25) Nakatani H, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S8-16 (PMID: 31889230)
- 26) 社内資料：健康成人における薬物相互作用 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.9)
- 27) Furihata K, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S36-43 (PMID: 32076889)
- 28) 社内資料：QT/QTc 評価クロスオーバー試験・第Ⅱ相試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.10)
- 29) 社内資料：病型別薬力学試験・第Ⅱ相試験 (2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.11)
- 30) Okui D, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S92-102 (PMID: 31734820)

- 3 1) 社内資料：病型別薬力学試験・第Ⅰ相試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.6.12）
- 3 2) Hosoya T, et al. Clin Exp Nephrol 2020 ; 24 : S103-11 (PMID: 32067130)
- 3 3) 社内資料：長期投与試験における臨床最大用量の検討（2020年1月23日承認、CTD 2.7.3.4.2.2）
- 3 4) 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）（2020年1月23日承認、CTD 2.7.3.3.3）
- 3 5) 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（2020年1月23日承認、CTD 2.7.4.2.1）
- 3 6) Sica DA, et al. The Kidney 6th ed. 2000; 680-700
- 3 7) Enomoto A, et al. Nature 2002; 417: 447-52 (PMID: 12024214)
- 3 8) Woodward OM, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 10338-42 (PMID: 19506252)
- 3 9) Hosoyamada M, et al. Am J Physiol 1999; 276: F122-8 (PMID: 9887087)
- 4 0) 木村弘章, 他 痛風と核酸代謝 2000; 24: 115-21
- 4 1) Matsuo H, et al. Sci Transl Med 2009; 1: 5ra11 (PMID: 20368174)
- 4 2) Kakutani-Hatayama M, et al. Am J Lifestyle Med 2015; 11: 321-9 (PMID: 30202351)
- 4 3) 社内資料：ヒト ABCG2、OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2）
- 4 4) Taniguchi T, et al. J Pharmacol Exp Ther 2019; 371: 162-70 (PMID: 31371478)
- 4 5) 社内資料：ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 4 6) 社内資料：ヒト URAT1 発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2）
- 4 7) 社内資料：フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.2）
- 4 8) 社内資料：CYP 阻害及び誘導作用（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4）
- 4 9) 社内資料：UGT 阻害作用（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4.2）
- 5 0) 社内資料：血漿蛋白結合における薬物相互作用（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4.6）
- 5 1) 社内資料：サルにおける吸収（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.3.3）
- 5 2) 社内資料：ラットにおける排泄（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.6.1）
- 5 3) 社内資料：組織分布（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.4.4）
- 5 4) 社内資料：妊娠動物の組織分布（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.4.5）
- 5 5) 社内資料：生殖発生毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6）
- 5 6) 社内資料：血漿蛋白結合率及び血球移行性（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2）
- 5 7) 社内資料：代謝経路（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.3）
- 5 8) 社内資料：UGT 及び SULT 分子種による代謝試験（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2）
- 5 9) 社内資料：ラットにおける吸収（2020年1月23日承認、CTD 2.6.4.3.1）
- 6 0) 社内資料：薬物トランスポーター阻害作用（2020年1月23日承認、CTD 2.7.2.2.1.4.4）
- 6 1) 社内資料：安全性薬理試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.4）
- 6 2) 社内資料：薬理試験の考察及び結論（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.6）
- 6 3) 社内資料：副次的薬理試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.2.3）
- 6 4) 社内資料：ラットの単回経口投与毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.2.1）

- 6 5) 社内資料：サルの4週間経口投与毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.2.2)
- 6 6) 社内資料：反復投与毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.4.4.2)
- 6 7) 社内資料：遺伝毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.4)
- 6 8) 社内資料：がん原性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.5)
- 6 9) 社内資料：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6.1)
- 7 0) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6.2)
- 7 1) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.6.3)
- 7 2) 社内資料：抗原性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.1)
- 7 3) 社内資料：免疫毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 7 4) 社内資料：肝薬物代謝酵素誘導の検討（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.3)
- 7 5) 社内資料：ラットの光毒性試験（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.1)
- 7 6) 社内資料：ミトコンドリアに対する影響の検討（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.6)
- 7 7) 社内資料：共有結合能の検討（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.5)
- 7 8) 社内資料：IL-8産生を指標とした検討（2020年1月23日承認、CTD 2.6.6.8.7.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同一成分を含有する製剤は外国で発売されていない（2020年5月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

