

2021年1月

医師・薬剤師の先生方へ

株式会社富士薬品
安全管理責任者選択的尿酸再吸収阻害薬
－高尿酸血症治療剤－
ドチヌラドユリス錠[®] 0.5 mg
ユリス錠[®] 1 mg
ユリス錠[®] 2 mg
URECE[®] Tablets 0.5 mg・1 mg・2 mg

処方箋医薬品

市販直後調査期間中の副作用最終集計結果のご報告

謹啓

先生方におかれましては、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。
平素は格別のご厚誼にあずかり、厚く御礼申し上げます。

さて、弊社の高尿酸血症治療剤「ユリス錠」につきましては、令和2年5月25日の発売開始以来、新医薬品の市販直後の安全性確保を目的とした「市販直後調査」を実施し、先生方に本調査へのご協力をお願いして参りました。先生方におかれましては、本調査に対しまして多大なるご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、本調査期間中にご報告いただきました情報等を踏まえ、市販直後調査の結果をとりまとめましたので、その概要をご報告申し上げます。

今後とも本剤の適正な使用を賜りますとともに、副作用等をご経験の際には、速やかに弊社医薬情報担当者（MR）までご連絡賜りますようお願い申し上げます。

謹白

【市販直後調査の概要】

調査期間：令和2年5月25日～令和2年11月24日

調査対象医療機関数：5326施設

推定患者数：約58,400人



販売
持田製薬株式会社
MOCHIDA 東京都新宿区四谷1丁目7番地

製造販売元
**株式会社富士薬品**
〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

【副作用の発現状況】

市販直後調査期間の6ヶ月間（令和2年5月25日～令和2年11月24日）に78例96件の副作用が収集されました（表1）。そのうち重篤な副作用は、「高脂血症」「肝機能異常」各1件（同一症例で発現）でした（表2）。

本剤の「使用上の注意」の「8. 重要な基本的注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、「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」旨を記載しております（3ページ参照）。また、本剤の医薬品リスク管理計画書では、「肝機能障害」を「重要な潜在的リスク」とし、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施しております（3ページ参照）。

市販直後調査期間において、重篤な「肝機能異常」1例1件の報告がありました。「肝機能障害」は、本剤の「重要な潜在的リスク」であることから、引き続き医薬品リスク管理計画書に基づき医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を継続致します。「肝機能障害」等の発現がありましたら担当MRまでご報告いただきますようお願い致します。

表1. 副作用発現状況一覧（78例）

副作用の種類	発現件数			副作用の種類	発現件数		
	重篤	非重篤	計		重篤	非重篤	計
代謝および栄養障害				皮膚および皮下組織障害			
脱水	0	1	1	薬疹	0	2	2
痛風	0	12	12	湿疹	0	2	2
高脂血症	1	0	1	そう痒症	0	2	2
精神障害				紫斑	0	1	1
抜毛癖	0	1	1	発疹	0	3	3
神経系障害				筋骨格系および結合組織障害			
浮動性めまい	0	1	1	関節痛	0	5	5
感覚鈍麻	0	1	1	関節炎	0	2	2
眼障害				痛風性関節炎	0	12	12
眼の異常感	0	1	1	四肢痛	0	1	1
眼脂	0	1	1	腎および尿路障害			
視力低下	0	1	1	排尿困難	0	1	1
耳および迷路障害				頻尿	0	2	2
突発性難聴	0	1	1	腎機能障害	0	3	3
血管障害				一般・全身障害および投与部位の状態			
高血圧	0	1	1	倦怠感	0	4	4
胃腸障害				末梢性浮腫	0	1	1
腹部膨満	0	2	2	疼痛	0	1	1
下腹部痛	0	1	1	臨床検査			
上腹部痛	0	1	1	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
便秘	0	1	1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	1
下痢	0	2	2	血中カルシウム減少	0	2	2
鼓腸	0	2	2	血中クレアチニン増加	0	3	3
悪心	0	2	2	血中ブドウ糖増加	0	1	1
肝胆道系障害				血中尿酸増加	0	2	2
肝機能異常	1	4	5	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	2	2
				肝機能検査異常	0	1	1
				尿pH低下	0	1	1
				肝機能検査値上昇	0	2	2

- 副作用名はICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver. 23.1）の器官別大分類（SOC）および基本語（PT）で示しています。なお、PTは発現件数を集計しています。
- 現在調査中の症例も集計しており、副作用名、重篤性、本剤との因果関係が確定されていない症例も含まれております。
- 自発報告のため、頻度は算出できません。

表2. 重篤な副作用症例

性別	年齢	患者背景	副作用	発現日	転帰	臨床検査値 (最悪値→転帰時)	治療・処置
男性	70歳代	飲酒有 (機会飲酒)	肝機能異常 (重篤：入院) 高脂血症 (重篤：入院)	39日目 不明	回復 回復	<AST> 279 U/L→33 U/L <ALT> 216 U/L→28 U/L <γ-GTP> 845 U/L→179 U/L <TG> 986 mg/dL→82 mg/dL	1日目：本剤投与開始。 39日目：肝機能異常、高脂血症が発現し、入院。本剤投与中断。肝庇護剤等の投与。 49日目：退院。 61日目：肝機能異常、高脂血症は回復。

- 副作用名はICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver. 23.1) の基本語 (PT) で示しています。
- 2020年10月の中間報告で提示した症例の再掲となります。

使用上の注意「肝機能障害」関連記載状況 (抜粋)
<p>8. 重要な基本的注意 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。</p>
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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。</p>
<p>11. 副作用 11.2 その他の副作用 肝及び胆道系 (1%未満) : γ-GTP増加</p>

医薬品リスク管理計画書「肝機能障害」関連記載状況 (抜粋)
重要な潜在的リスク
肝機能障害
<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内臨床試験においては、患者対象二重盲検試験の併合解析結果及び第Ⅲ相試験 (長期投与試験) 結果から、肝機能検査値 (AST、ALT) に特筆すべき変動は認められず、肝関連の副作用で特に問題となる事象も認められず、本剤投与群における肝関連の副作用の発現率は、ベンズプロマロン群及びフェブキソスタット群より低い傾向が認められた。さらに、本剤投与群において、薬物性肝障害の指標の一つである Hy's Law に該当する症例、重篤な肝関連の有害事象は認められなかった。 一方、他の尿酸排泄促進薬にて重篤な肝障害の発現が認められているが、本剤は肝障害のリスク構造を回避して開発された薬剤であり、非臨床毒性試験においても肝障害性を示唆する所見は認められていない。 上記より、本剤において肝障害に関する懸念はないと考えられるが、肝機能障害は他の高尿酸血症治療薬において発現が報告されており、その発生機序は必ずしも明らかになっていないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を行う 【選択理由】 他の高尿酸血症治療薬による重篤な肝障害の発生頻度は低く、本剤の国内臨床試験でも重篤な肝関連の有害事象は認められていないことから、肝機能に関する臨床検査値に着目した検討を行うため、通常の安全性監視活動の他に製造販売後データベース調査を計画し、本剤による肝機能障害のリスクについて他の高尿酸血症治療薬と比較して検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意 (8.3)」「特定の背景を有する患者に関する注意 (9.3)」に記載し、注意喚起をする。 【選択理由】 本剤投与中における患者状態の観察及び肝機能障害患者における経過観察を行う旨の情報を添付文書にて医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>