

ユリス錠 0.5 mg

ユリス錠 1 mg

ユリス錠 2 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

株式会社富士薬品

(別紙様式 2)

ユリス錠 0.5 mg、ユリス錠 1 mg、ユリス錠 2 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ユリス錠 0.5 mg ユリス錠 1 mg ユリス錠 2 mg	有効成分	ドチヌラド
製造販売業者	株式会社富士薬品	薬効分類	873949
提出年月日		令和 6 年 7 月 1 日	

1.1 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
痛風関節炎（痛風発作）	肝機能障害	該当なし
尿路結石		
1.2 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

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
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
製造販売後データベース調査（肝機能障害）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：株式会社富士薬品

品目の概要			
承認年月日	2020年1月23日	薬効分類	873949
再審査期間	8年	承認番号	① 30200AMX00020000 ② 30200AMX00021000 ③ 30200AMX00022000
国際誕生日	2020年1月23日		
販売名	① ユリス錠 0.5 mg ② ユリス錠 1 mg ③ ユリス錠 2 mg		
有効成分	ドチヌラド		
含量及び剤形	① 1錠中ドチヌラドを 0.5 mg 含有する素錠 ② 1錠中ドチヌラドを 1 mg 含有する素錠 ③ 1錠中ドチヌラドを 2 mg 含有する素錠		
用法及び用量	通常、成人にはドチヌラドとして1日 0.5 mg 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 2 mg 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 4 mg とする。		
効能又は効果	痛風、高尿酸血症		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和３年２月２６日
変更内容の概要： 「２．医薬品安全性監視計画の概要」製造販売後データベース調査の更新 「５．１ 医薬品安全性監視計画の一覧」追加の医薬品安全性監視活動の製造販売後データベース調査の更新 - 製造販売後データベース調査の実施計画書の作成（添付資料） - 通知に基づく様式変更（軽微な変更）
変更理由： ～３．製造販売後データベース調査の実施計画書を作成し、その内容を反映したため - 記載整備

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 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）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（ベンズブロマロン対照試験、フェブキシソスタット対照試験、長期投与試験）の統合した成績において、本剤群の副作用として「痛風関節炎」が9.6%（51/531例）に認められた。 高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインによると、「尿酸降下薬を開始してから痛風関節炎が生じることがある。尿酸降下薬を投与することで血清尿酸値が低下すると、関節内に付着しているMSU（尿酸-ナトリウム）結晶の表面が変化するか、結晶が関節内に剥脱するために生じる。尿酸降下薬の副作用というよりは、尿酸降下薬本来の作用に伴って見られる現象である。」と記載されている（高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集）。 高尿酸血症の治療目的の一つは痛風関節炎（痛風発作）の発症抑制であるが、尿酸降下薬の性質上、本剤の投与初期に痛風関節炎（痛風発作）の発現リスクがあり、発現が認められた場合には処置が必要なケースもある。急性痛風関節炎の疼痛は強く、患者のQOLを損ない、労働生産性を低下させることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 【選択理由】 尿酸降下薬では治療初期において血中尿酸濃度の低下に伴い、痛風関節炎（痛風発作）が認められることは、高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインにおいても記載されていることから、通常の医薬品安全性監視活動にて情報を収集することとした。
	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「用法及び用量に関連する注意（7.）」「重要な基本的注意（8.1）」「その他の副作用（11.2）」の項に記載して注意喚起をする。 【選択理由】 本剤の投与前及び投与中に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合の投与方法並びに痛風関節炎（痛風発作）を予防するための投与方法（漸増法）に関する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。

尿路結石	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相試験（長期投与試験）においては、尿路結石関連の副作用として、「腎結石」が1.5%（5/330例）、「腎石灰沈着症」が0.6%（2/330例）に認められたが、いずれも非重篤、重症度は軽度で、臨床症状は伴わず、治験実施計画書に基づいた腹部超音波検査及び腹部単純X線検査によって確認された事象であった。 高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインによると、「高尿酸血症・痛風と尿路結石症には密接な関連があり、高尿酸血症に関係する高尿酸尿（症）や酸性尿は、尿路結石形成に対する危険因子である。」、「高尿酸血症の病型分類として、元来、尿酸排泄低下型が多いため、尿酸排泄促進薬（プロベネシド、ブコローム、ベンズブロマロン）の使用機会が多いと思われる。その薬理作用として、尿中尿酸排泄量を増加させるため、尿アルカリ化やプリン体の摂取制限が不十分な場合、尿酸結石の形成を促進させる。」と記載されている（高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集）。 したがって、尿路結石の発現にはさまざまな要因が考えられるが、作用機序から本剤が尿路結石の発症や悪化に影響する可能性は否定できない。 尿路結石は、結石の発生する場所や大きさによってその症状は異なるが、一般に、疝痛発作や血尿といった症状を伴う。また、1ヵ月以上自然排石されない尿路結石については、腎機能障害や感染併発の危険を回避するために、積極的な結石除去治療の介入を考慮すべきとされていることから、重要な特定されたリスクとした。
	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 【選択理由】 尿路結石は、作用機序から尿酸排泄促進薬のリスクとして既知の事象と考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動にて情報を収集することとした。
	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（8.2）」及び「特定の背景を有する患者に関する注意（9.1.1）」に記載し、「その他の副作用（11.2）」では「腎結石」「腎石灰沈着症」として記載して注意喚起をする。 【選択理由】 尿路結石の予防策及び尿路結石を伴う患者への投与制限に関する情報を添付

	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。
重要な潜在的リスク	
肝機能障害	
	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、ベンズブ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。 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、通常的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。 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。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査（肝機能障害）	
	【実施計画書の表題】 <u>データベース（MID-NET）を使用した痛風・高尿酸血症患者におけるユリス錠又は対照薬投与中の肝機能障害リスク比較のコホートスタディ</u> 【安全性検討事項】 肝機能障害 【目的】 痛風・高尿酸血症患者を対象とし、<u>本剤又は他の高尿酸血症治療薬による治療において、肝機能障害の発現リスクを評価、比較する。</u> 【実施計画】 データベース：MID-NET® データ期間：<u>2019年8月1日～2026年3月31日</u> 調査デザイン：<u>コホートデザイン</u> 対象集団：痛風・高尿酸血症患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：<u>ベンズブロマロン処方患者</u> 想定症例数：<u>曝露群 1,000 例、対照群 1,100 例</u> アウトカム定義に用いるデータ項目： <u>肝機能障害を示す臨床検査値（AST、ALT、ALP、総ビリルビン）</u> <u>バリデーション研究：実施しない</u> 【実施計画の根拠】 調査の方法： 調査目的を踏まえ、評価可能と思われる痛風・高尿酸血症患者及び、肝機能障害の発現を特定するための肝機能検査データが取得可能と想定されるデータベースとして MID-NET®が存在するため、MID-NET®を用いた製造販売後データベース調査を実施する。 調査デザイン： <u>本調査では、診療情報データベースを用いて、痛風・高尿酸血症患者への本剤又は対照薬投与後に生じる肝機能障害の発現率を算出し、発現頻度を考察するため、コホートデザインを選択した。</u>

	<u>バリデーション研究：</u> <u>本調査のアウトカムは、MID-NET®の臨床検査値のみを用いて定義するため、データベースの情報と真の検査結果の間に差異は無いと判断し、実施しない。</u> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、一定の症例数が集積された段階で解析を実施し、報告書を作成する。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書（RMP）の見直しを行う。 ・肝機能障害の発現頻度に変化を認める場合には、リスク最小化策の策定要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供及び注意喚起を行う
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6 ヶ月後	終了	作成済み (2021 年 1 月提出)
製造販売後データベース調査（肝機能障害）	曝露群 1,000 例、対照群 1,100 例	・報告書作成時	実施中	2028 年 3 月予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供及び注意喚起を行う		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヶ月後	終了