

審議結果報告書

令和元年 12 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ユリス錠0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] ドチヌラド
[申 請 者 名] 株式会社富士薬品
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

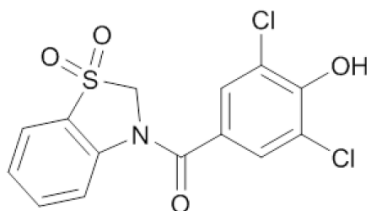
令和元年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ユリス錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] ドチヌラド
[申 請 者] 株式会社富士薬品
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日
[剤形・含量] 1 錠中にドチヌラド 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する錠剤（1 mg 錠及び 2 mg 錠は割線入り）
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₁₄H₉Cl₂NO₄S

分子量：358.20

化学名：

- （日 本 名） (3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)(1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-3*H*-1λ⁶-1,3-ベンゾチアゾール-3-イル)メタノン
（英 名） (3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3*H*-1λ⁶-1,3-benzothiazol-3-yl) methanone (IUPAC)

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

痛風、高尿酸血症

[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。

[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。

審査報告 (1)

令和元年 10 月 2 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 ユリス錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg

〔一 般 名〕 ドチヌラド

〔申 請 者〕 株式会社富士薬品

〔申請年月日〕 平成 30 年 12 月 25 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にドチヌラド 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する錠剤（1 mg 錠及び 2 mg 錠は割線入り）

〔申請時の効能・効果〕

痛風、高尿酸血症

〔申請時の用法・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。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	17
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	60
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	60

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、株式会社富士薬品で創製された腎臓の近位尿細管管腔側に発現する尿酸再吸収に寄与するトランスポーターである URAT1 を選択的に阻害することにより尿酸の再吸収を抑制し、尿酸の尿中排泄を促進することで血清尿酸値を低下させる新規の尿酸排泄促進薬である。

高尿酸血症は、血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えるものと定義されており、高尿酸血症が長期間持続すると関節滑膜に尿酸塩結晶が析出し、この結晶が何らかの原因で関節腔内に剥脱し、白血球が貪食することによって痛風性関節炎が生じる。痛風性関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は生活指導のみでは体内の尿酸蓄積を解消することは困難であることから、薬物治療によって、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持することが望ましいとされている。尿酸降下薬は病型分類（尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型）に応じた選択が望ましいとする治療方針もあるが、本邦においては、高尿酸血症の成因の約 60%が尿酸排泄低下型である一方で、ベンズブロマロン等の尿酸排泄促進薬よりもフェブキシostat等の尿酸生成抑制薬の処方が多数を占めている。この要因の一つとして、本剤と同様に尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンの肝障害の副作用等の懸念が考えられる。以上のような本邦での医療現場の実態等を踏まえ、本剤が新たな尿酸排泄促進薬として痛風、高尿酸血症に対する治療選択肢となることを期待し、本剤の開発が行われた。

今般、申請者は、臨床試験成績等により本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。なお、本剤は国内にて開発され、 年 月

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原藥

原薬であるドチヌラドは、[REDACTED]により MF（MF 登録番号 [REDACTED]）に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は白色～淡黄白色の結晶性粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数、分配係数について検討されている。原薬には[] 2種類の結晶形（[]及び[]）が認められているが、実生産における製造方法では[]が生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV、IR、¹H-及び¹³C-NMR、単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

別添のとおりである。

QbD の手法が利用され、表 1 に示す CQA を特定し、品質リスクアセスメントの検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV、IR)、純度試験 [重金属、類縁物質 (HPLC)]、乾燥減量、強熱残分及び定量法 (電位差滴定法) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重)	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋で室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 0.5 mg、1 mg 又は 2 mg を含有する即放性の錠剤である。製剤には、乳糖水和物、D-マンニトール、結晶セルロース、カルメロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム及び三酸化鉄 (2 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、造粒、乾燥、整粒、混合、打錠、包装・表示・試験からなる工程により製造される。重要工程として、■、■及び■が設定されている。なお、■及び■に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV)、製剤均一性 (含量均一性試験 (UV))、溶出性 (HPLC)、定量法 (UV) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装又は 高密度ポリエチレンボトル (ポリプロピレンキャップ)	30 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）又は高密度ポリエチレンボトル（ポリプロピレンキャップ）（1mg 錠のみ）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

2.R.1 結晶形の管理について

申請者は、原薬の結晶形について、以下のように説明している。■■■■■に各種条件で結晶多形の検討を行ったところ、■■■■■が得られていたが、その後■■■■■、■■■■■であっても■■■■■が得られるようになった。その後、■■■■■を用いて結晶形に関する■■■■■を行ったが、■■■■■と■■■■■（■■■■■、■■■■■等）のみが得られ、■■■■■得られなかった。当該■■■■■は実生産の製造工程中で使用しておらず、また、当該■■■■■は、■■■■■した後に、■■■■■することも確認している。安定性試験においても結晶形が■■■■■しないことを確認している。

■■■■■が得られなくなった原因について各種検討を行ったが、明確な原因を特定するには至らなかった。■■■■■は■■■■■と比較して■■■■■、■■■■■では、■■■■■の実施は困難となったため、より■■■■■を用いた条件に変更した。したがって、現行の■■■■■条件では■■■■■を得ることはできないと考える。原薬の結晶形に関する管理について、実生産においても、原薬の■■■■■の測定を行い、■■■■■を確認する。また、原薬の規格及び試験方法に設定した■■■■■において、■■■■■識別可能である。今後、原薬の製造方法や製造場所等を変更する場合は、■■■■■を行い、結晶形が■■■■■を担保する。

製剤の製造工程又は保存中での結晶転移の可能性について、■■■■■と■■■■■の■■■■■（■■■■■）を踏まえると、■■■■■結晶転移は起こりにくいと考えられる。また、原薬の■■■■■に変化はなく、■■■■■結晶形は変化しないと考えられる。原薬の■■■■■こと及び■■■■■の影響により、■■■■■により■■■■■を確認することはできなかったが、溶出性の検討においては、■■■■■で■■■■■傾向が認められ、異なる結晶形を用いた製剤間で溶出挙動の違いが認められた。製剤の製造工程又は保存中での結晶転移の可能性は低いと考えているものの、今後、製剤の製造方法や製造場所等を変更する場合は、製剤中での原薬の結晶形が■■■■■であることを担保する観点からも、変更内容に応じて変更前後の製剤の溶出挙動の同等性についても確認する。

機構は、以下のように考える。[] 原薬の結晶形として [] が得られるようになった原因は明確にされていない。しかしながら、現在までの製造実績から、現行の原薬の製造条件では [] が一貫して得られていることを踏まえると、変更管理に関する内容も含めて、提示された管理方法により、製品ライフサイクルを通して原薬の結晶形の恒常性を担保することは可能とする申請者の説明に問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において尿酸取込み阻害作用及び *in vivo* において血漿中尿酸値低下作用が検討された。副次的薬理試験として、各種受容体、酵素等に対する結合又は阻害能が検討された。安全性薬理試験について、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響が評価された。薬力学的相互作用試験は実施されなかった。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* における検討

3.1.1.1 ヒト腎刷子縁膜小胞における尿酸取込み阻害作用 (CTD4.2.1.1-1~2)

ヒト腎臓刷子縁膜小胞を用いて、本薬 (0.016~10 $\mu\text{mol/L}$) 及びベンズブロマロン (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の ^{14}C -尿酸取込み阻害が評価された。その結果、本薬及びベンズブロマロンの IC_{50} 値はそれぞれ 0.509 $\mu\text{mol/L}$ 及び 5.98 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.1.2 ヒト URAT1 発現細胞における尿酸取込み阻害作用 (CTD4.2.1.1-3~4)

ヒト URAT1 発現 MDCKII 細胞を用いて、本薬(0.003~3 $\mu\text{mol/L}$)、ベンズブロマロン(0.003~3 $\mu\text{mol/L}$)及びプロベネシド(10~1000 $\mu\text{mol/L}$)の ^{14}C -尿酸取込み阻害が評価された。その結果、本薬は濃度依存的に尿酸取込みを阻害し、その IC_{50} 値は 0.0372 $\mu\text{mol/L}$ であった。ベンズブロマロン及びプロベネシドの IC_{50} 値はそれぞれ 0.190 及び 165 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.1.3 ヒト ABCG2、OAT1 及び OAT3 発現細胞における尿酸取込み阻害作用 (CTD4.2.1.1-5)

ヒト ABCG2、OAT1 又は OAT3 発現 HEK293 細胞を用いて、本薬 (0.3~300 $\mu\text{mol/L}$ 、0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ 又は 0.03~30 $\mu\text{mol/L}$)、ベンズブロマロン (0.003~3 $\mu\text{mol/L}$ 、0.03~30 $\mu\text{mol/L}$ 又は 0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) 及びプロベネシド (3~1000 $\mu\text{mol/L}$ 、0.3~300 $\mu\text{mol/L}$ 又は 0.03~30 $\mu\text{mol/L}$) の ^{14}C -尿酸取込み阻害が評価された。また、URAT1 及び上記各トランスポーターの IC_{50} 値から URAT1 阻害比が算出された。その結果、本薬、ベンズブロマロン及びプロベネシドは各トランスポーターの尿酸取込みを濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 及び URAT1 阻害比は表 4 のとおりであった。

表4 本薬、ベンズブロマロン及びプロベネシドの尿酸取込み阻害 (IC₅₀) 及び URAT1 阻害比^{a)}

		ABCG2	OAT1	OAT3
本薬	IC ₅₀ (μmol/L)	4.16	4.08	1.32
	URAT1 阻害比	112	110	35.5
ベンズプロマロン	IC ₅₀ (μmol/L)	0.289	3.14	0.967
	URAT1 阻害比	1.52	16.5	5.09
プロベネシド	IC ₅₀ (μmol/L)	433	10.9	2.37
	URAT1 阻害比	2.62	0.0661	0.0144

a) ABCG2、OAT1 又は OAT3 の IC₅₀ 値/URAT1 の IC₅₀ 値

3.1.2 in vivo における検討

3.1.2.1 フサオマキザルにおける血漿中尿酸値低下作用（CTD4.2.1.1-6～7）

雄性フサオマキザル（5 例）に、本薬（1、5 又は 30 mg/kg）、ベンズブロマロン（30 mg/kg）及び溶媒¹⁾がそれぞれ単回経口投与され、投与 24 時間後までの血漿中尿酸値及び尿中尿酸値が測定された。血漿中尿酸値の推移及び尿中尿酸排泄率²⁾の推移は、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 本薬、ベンズブロマロン及び溶媒投与 24 時間後までの血漿中尿酸値の推移

	投与前	投与 2 時間後	投与 4 時間後	投与 8 時間後	投与 24 時間後
本薬 1 mg/kg	2.94±0.26	4.57±0.61	4.30±0.42	4.31±0.57	2.25±0.33
本薬 5 mg/kg	2.86±0.58	4.13±0.48	3.71±0.29	3.54±0.76	2.11±0.44
本薬 30 mg/kg	3.00±0.28	3.59±0.45	3.12±0.42	2.86±0.29	1.88±0.31
ベンズブロマロン	3.21±0.68	4.89±1.23	4.56±0.79	4.40±0.56	2.35±0.72
溶媒	2.98±0.43	4.59±0.53	4.67±0.47	4.63±0.87	2.26±0.35

平均値±標準偏差（mg/dL）

表 6 本薬、ベンズブロマロン及び溶媒投与 24 時間後までの尿中尿酸排泄率の推移

	投与 0～4 時間後	投与 4～8 時間後	投与 8～24 時間後
本薬 1 mg/kg	14.1±1.5	7.1±7.4	2.3±3.2
本薬 5 mg/kg	16.5±4.2	13.4±10.4	3.3±3.3
本薬 30 mg/kg	25.2±7.2	24.5±15.6	5.9±5.8
ベンズブロマロン	11.5±7.9	12.5±9.3	2.5±3.3
溶媒	8.9±4.0	8.1±2.6	2.1±2.2

平均値±標準偏差（%）

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素等に対する作用

33 種の受容体、酵素等³⁾に対する本薬（10 µmol/L）の結合又は阻害能が評価された結果、いずれの標的に対しても 50%を超える阻害や結合能はみられなかった。

3.3 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響は、表 7 のとおりであった。

表 7 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬の投与量	投与経路	所見	CTD
中樞神経系	ラット（SD） （雄 6 例/群）	一般状態・神経学的検査	50、150、500 mg/kg	経口	中樞神経系への影響なし	4.2.1.3-1
呼吸系	ラット（SD） （雄 8 例/群）	呼吸数、一回換気量、分時換気量、一般状態	50、150、500 mg/kg	経口	500：呼吸数（投与後 1～4 時間）、一回換気量（投与後 2 及び 4 時間）、分時換気量（投与後 0.5～4 時間）の高値 ^{a)}	4.2.1.3-4
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞 （5 標本）	hERG 電流	10、30、100 µmol/L	—	心血管系への影響なし	4.2.1.3-2
	カニクイザル （雄 4 例/群）	血圧、心電図、心拍数	10、30、100 mg/kg	経口		4.2.1.3-3

a) 500 mg/kg 群の 1 例で投与 2～8 時間に腹臥位及び呼吸促迫、投与後 2 及び 4 時間に歩行異常が観察されたことから、高用量投与に伴う一般状態の変化として呼吸亢進を示したものと判断された。

1) 0.5%メチルセルロース水溶液

2) 血漿中及び尿中の尿酸及びクレアチニン濃度から算出

3) COX-1、MAO_A、MAO_B、iNOS、AChE、XO、L 型 Ca チャネル、K_{ATP} チャネル、NA トランスポーター、セロトニントランスポーター、A₁ 受容体、アドレナリン（α₁、α₂、β₁、β₂、β₃）受容体、CB₁ 受容体、D₁ 受容体、末梢性ベンゾジアゼピン受容体、GABA_B 受容体、グルタミン酸受容体、ヒスタミン（H₁、H₂、H₃）受容体、M 受容体、ニコチン受容体、オピオイド受容体、セロトニン（5-HT_{1A}、5-HT_{2A}、5-HT₃、5-HT₄）受容体、PPARα、PPARγ

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の作用機序について

申請者は、以下のように説明している。ヒトにおいて尿酸はプリン代謝の最終産物であり、主として肝臓及び小腸に発現するキサンチンオキシドレダクターゼによりヒポキサンチンからキサンチンを経て産生され、主に腎臓及び腸管から排泄されるが、尿酸産生量が増加又は尿中への尿酸排泄量が低下した場合、体内に尿酸が蓄積して高尿酸血症を呈する。腎臓で糸球体ろ過された尿酸は近位尿細管に発現するトランスポーターである URAT1 により再吸収される一方で、血中の尿酸は近位尿細管又は小腸に発現するトランスポーターである ABCG2、OAT1 及び OAT3 により尿又は消化管中に分泌される。したがって、ABCG2、OAT1 及び OAT3 に対する阻害が弱い URAT1 選択的な尿酸再吸収阻害作用を有する薬剤は効率的に尿酸の排泄を促進すると考えられる。

in vitro での検討において、本薬は既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン及びプロベネシドに比べて、ABCG2、OAT1 及び OAT3 への阻害活性に対する URAT1 への阻害活性の比が高く、URAT1 選択性が高い結果が得られた。また、*in vivo* においては、フサオマキザルを用いて、本薬の血漿中尿酸値低下作用及び尿酸排泄促進作用を検討した。フサオマキザルは、日内変動又はストレスにより血漿中尿酸値が変動し、例えば、何らかの薬剤等の経口投与の操作を行うことにより血漿中尿酸値は当該操作後 8 時間まで上昇し、24 時間で投与前と同程度まで低下することが報告されている (Jpn J Pharmacol 1992; 58: 443-50)。本検討において、本薬又は溶媒投与後一過性に血漿中尿酸値は上昇したが、投与後 4~24 時間では、本薬は溶媒と比較して用量依存的に血漿中尿酸値を低下させた。また、本薬は溶媒と比較して尿中尿酸排泄率も増加させた。以上の結果より、本薬は、尿酸の排泄を促進することで、血漿中尿酸値を低下させると考えられる。

機構は、提示された資料から、本薬の薬理作用は示されていると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット及びサルに単回静脈内又は単回経口投与したときの薬物動態が検討された。また、本薬をラットに反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血漿中本薬未変化体濃度の測定には、ラットでは LC-MS/MS 法、サルでは HPLC-UV 法が用いられ、定量下限は、LC-MS/MS 法では 1 ng/mL、HPLC-UV 法では 0.03 $\mu\text{g/mL}$ であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又はラジオルミノグラフィー法が用いられた。代謝物の同定には HPLC 法及び LC-多段階 MS 法、定量には HPLC-RAD 法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2-1~2、4.2.2.2-4~6)

雌雄ラット又はサルに絶食又は非絶食下で本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本薬又は本薬の ^{14}C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	投与条件	性別	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)	BA (%)
ラット	経口	1 ^{a)}	絶食	雄	3	$3.15 \pm 0.25^{\text{b)}$	$26.15 \pm 3.05^{\text{c)}$	0.50 ± 0.00	11.36 ± 0.67	38.6 ± 4.8	$106.5^{\text{d)}$
	静脈内	1 ^{a)}		雄	3	$6.66 \pm 0.92^{\text{b), f)}$	$24.55 \pm 2.66^{\text{c)}$	—	12.35 ± 0.65	$41.1 \pm 4.5^{\text{e)}$	—
	経口	0.1	絶食	雄	4	0.34 ± 0.04	1.71 ± 0.29	0.63 ± 0.25	3.05 ± 0.49	59.7 ± 9.4	—
		0.3		雄	4	1.09 ± 0.10	5.74 ± 0.19	0.56 ± 0.31	2.94 ± 0.31	52.3 ± 1.8	86.8
		1		雄	4	3.96 ± 0.57	18.73 ± 2.53	0.44 ± 0.13	3.32 ± 0.39	54.2 ± 8.2	—
		0.3	非絶食	雄	4	0.48 ± 0.07	4.58 ± 0.48	1.88 ± 1.55	3.67 ± 0.24	66.2 ± 7.5	—
		0.3	絶食	雌	4	1.11 ± 0.12	5.43 ± 0.64	0.31 ± 0.13	2.64 ± 0.09	55.8 ± 6.1	—
	静脈内	0.3	絶食	雄	4	$2.40 \pm 0.07^{\text{f)}$	6.62 ± 2.04	—	3.25 ± 0.89	$48.2 \pm 12.4^{\text{e)}$	—
サル	経口	1 ^{a)}	絶食	雄	3	$3.86 \pm 0.55^{\text{b)}$	$36.33 \pm 3.88^{\text{c)}$	0.67 ± 0.29	8.96 ± 0.24	27.8 ± 3.2	$107.5^{\text{d)}$
	静脈内	1 ^{a)}		雄	3	$12.52 \pm 2.06^{\text{b), f)}$	$33.78 \pm 6.00^{\text{c)}$	—	10.72 ± 0.40	$30.3 \pm 5.6^{\text{e)}$	—
	経口	1	絶食	雄	3	3.66 ± 0.93	27.54 ± 3.21	1.83 ± 1.89	3.91 ± 0.52	36.6 ± 4.5	91.0
	静脈内	1		雄	3	$14.88 \pm 1.18^{\text{f)}$	30.29 ± 3.38	—	4.33 ± 0.57	$33.3 \pm 3.9^{\text{e)}$	—

平均値又は平均値 $\pm$ 標準偏差、—：未算出

$C_{\max}$ ：血漿中の最高濃度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ：投与後無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、 $t_{\max}$ ：血漿中の最高濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

a) 本薬の ^{14}C 標識体、b) 単位： $\mu\text{g equiv/mL}$ 、c) 単位： $\mu\text{g equiv}\cdot\text{h/mL}$ 、d) 吸収率、e) 全身クリアランス、f) 静脈内投与時における 0 時間に補外した初期血漿中濃度

4.1.2 反復投与 (CTD4.2.2.2-3)

雄性ラットに本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本薬を 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	例数	測定時点	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
ラット	0.3	4	1 日目	0.52 ± 0.08	4.27 ± 0.67	0.88 ± 0.25	4.03 ± 0.53	71.8 ± 12.5
		4	4 日目	0.48 ± 0.09	4.12 ± 1.19	0.69 ± 0.38	3.52 ± 0.52	77.0 ± 19.1
		4	7 日目	0.53 ± 0.08	4.24 ± 0.54	0.75 ± 0.29	3.86 ± 0.30	71.6 ± 8.7

平均値 $\pm$ 標準偏差

$C_{\max}$ ：血漿中の最高濃度、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ：投与後無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、 $t_{\max}$ ：血漿中の最高濃度到達時間、

$t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス

4.2 分布 (CTD4.2.2.3-1~3、5.3.2.1-1、5.3.2.1-3)

雄性ラット (5 例、1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布を全身オートラジオグラフィ法によって検討した結果、投与後 30 分では小腸内容物、胃内容物、肝臓及び腎臓に、投与後 2 時間では小腸内容物、肝臓、腎臓及び胃内容物に、投与後 8 時間では大腸内容物、肝臓、膀胱内尿及び小腸内容物に、投与後 24 時間では大腸内容物、皮膚、小腸内容物、ハーダー腺、腎臓及び肝臓に、血液と比較して高い放射能が認められたが、その他の組織における放射能は血液より低かった。投与後 72 時間では皮膚、大腸内容物、大腸、腎臓、肝臓及び肺に放射能が認められた。

雄性ラット (15 例、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき (投与後 168 時間まで測定)、前立腺及び大腸の放射能濃度は投与後 8 時間に最高値を示し、その他の組織は投与後 1 時間に最高値を示した。投与後 1 時間における肝臓の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 2.25 倍であり、その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.01~0.79 倍であった。投与後 24 時間におけるハーダー腺、肝臓、腎臓及び大腸の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.20~2.69 倍であり、その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.02~0.61 倍であった。投与後 168 時間における白色脂肪、肝臓、腎臓及び褐色脂肪の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.06~1.30 倍であり、その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の 0.08~0.76 倍で、下垂体及び甲状腺は検出限界未満であった。

雌性ラット (9 例、3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき (投与後 24 時間まで測定)、ハーダー腺及び大腸の放射能濃度は投与後 8 時間に最高値を示し、その他の組織は投与後

1時間に最高値を示した。投与後1時間における肝臓の放射能濃度は血漿中放射能濃度の2.47倍であり、その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.01～1.00倍であった。投与後8時間における肝臓及び腎臓の放射能濃度はそれぞれ血漿中放射能濃度の2.42倍及び1.04倍であり、その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.01～0.97倍であった。投与後24時間におけるハーダー腺、肝臓及び腎臓の放射能濃度は血漿中放射能濃度の1.72～2.79倍であり、その他の組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.02～0.70倍で、下垂体は検出限界未満であった。

雄性有色ラット（18例、3例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき（投与後336時間まで測定）いずれの組織も投与後1時間に最高値を示した。白色皮膚及び有色皮膚の放射能濃度は、いずれの測定時点においても、それぞれ血漿中放射能濃度の0.14～1.51及び0.17～0.82倍であった。また、投与後168時間までの眼球の放射能濃度は血漿中放射能濃度の0.03～0.08倍であった。

妊娠ラット（妊娠19日目、9例、3例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき（投与後24時間まで測定）、胎児全体での放射能濃度は、投与後8時間で母体の血漿中放射能濃度の0.28倍、投与後24時間で0.34倍であり、胎児の各組織（血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓及び消化管）での放射能濃度は、投与後1時間で母体の血漿中放射能濃度の0.03～0.17倍、投与後8時間で0.06～0.33倍、投与後24時間で各組織ともそれぞれの組織における最高濃度の0.3倍以下に低下した。

ラット及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体（0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ ）の血漿タンパク結合率（平均値、限外ろ過法）は、ラットで99.3～99.4%、サルで99.1～99.4%であった。ラット及びサルの本薬の ^{14}C 標識体（0.1～10 $\mu\text{g/mL}$ ）の血球移行率（平均値）は、ラットで0.0%、サルで0.2～2.9%であった。

4.3 代謝（CTD5.3.2.2-1、4.2.2.4-1～2）

ラット及びサルの肝細胞を用いて、本薬の ^{14}C 標識体10 $\mu\text{mol/L}$ の代謝を検討した結果、1時間のインキュベーション後における本薬の ^{14}C 標識体の残存率は、それぞれ83.2及び90.8%であり、本薬の主代謝物はグルクロン酸抱合体（ラット：7.3%、サル：3.8%）及び硫酸抱合体（ラット：3.8%、サル：3.6%）であった。

雄性ラット（3例）⁴⁾に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後1、8及び24時間の血漿中放射能に対する血漿中の本薬未変化体の割合は、それぞれ81.9、71.5及び49.5%、代謝物については、DCHBのメトキシ体はそれぞれ2.8、7.4及び6.9%、6位水酸化体は投与後1及び8時間でそれぞれ1.5及び2.2%、硫酸抱合体は投与後1及び8時間でそれぞれ1.6及び0.8%、DCHBの硫酸抱合体は投与後1時間で1.1%であった。尿中では、投与後48時間までの総排泄率は68.3%であり、尿中放射能に対する尿中の本薬未変化体は2.2%、代謝物については、DCHBの硫酸抱合体は21.9%、DCHBは12.2%、硫酸抱合体は11.7%、グルクロン酸抱合体は8.2%、スルフィン酸体は4.4%、DCHBのメトキシ体は2.1%であった。糞中では、投与後48時間までの総排泄率は22.5%であり、糞中放射能に対する糞中の本薬未変化体は32.1%、代謝物については、6位水酸化体は20.0%、DCHBは2.5%、スルフィン酸体は0.8%であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（3例）⁴⁾に本薬の ^{14}C 標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後48時間までの胆汁中放射能に対する胆汁中の本薬未変化体は0.9%、グルクロン酸抱合体は63.2%、硫酸抱合体は10.0%、DCHBの硫酸抱合体は1.4%であった。

⁴⁾ 本薬未変化体及び本薬の各代謝物について、3例の血漿、尿、糞又は胆汁をあわせた検体で測定された。

雄性サル（3例）⁴⁾に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後1、6及び24時間の血漿中放射能に対する血漿中の本薬未変化体の割合は、それぞれ92.0、86.3及び67.3%であり、代謝物については、DCHBのメトキシ体は0.3～1.8%、硫酸抱合体は1.5%以下、6位水酸化体は0.7%以下、グルクロン酸抱合体は0.4%であった。尿中では、投与後48時間までの総排泄率は82.3%であり、尿中放射能に対する尿中の本薬未変化体は5.0%、代謝物については、グルクロン酸抱合体は37.0%、硫酸抱合体は26.7%、DCHBの硫酸抱合体は11.8%、DCHBは3.1%、スルフィン酸体は1.7%、6位水酸化体は1.5%であった。糞中では、投与後48時間までの総排泄率は5.8%であり、糞中放射能に対する糞中の本薬未変化体は33.3%、代謝物については、DCHBは11.7%、6位水酸化体は11.0%、スルフィン酸体は1.9%であった。

4.4 排泄（CTD4.2.2.2-4、4.2.2.3-4、4.2.2.5-1）

雌雄ラット（各3例）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後24、72及び168時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率（平均値±標準偏差、以下同様）は、雄性ラットでそれぞれ65.9±3.8、68.5±2.9及び68.7±2.9%、雌性ラットでそれぞれ77.8±4.8、80.8±2.1及び81.0±2.0%、糞中の累積排泄率は、雄性ラットでそれぞれ20.1±1.4、22.6±2.2及び22.7±2.1%、雌性ラットでそれぞれ9.0±2.6、11.5±0.7及び11.7±0.5%であった。投与後168時間までの呼気中の累積排泄率は、雄性ラットで4.2±0.6%、雌性ラットで3.9±1.6%であった。

雄性サル（3例）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後24、72及び168時間までの投与放射能に対する尿中の累積排泄率はそれぞれ78.4±0.6、83.3±0.7及び83.7±0.8%、糞中の累積排泄率はそれぞれ3.0±0.4、6.4±0.8及び6.7±0.8%であった。投与後168時間までの呼気中の累積排泄率は、7.8±0.9%であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、投与後4、24及び48時間までの投与放射能に対する胆汁中の累積排泄率はそれぞれ23.3±4.3、48.7±9.5及び49.8±8.0%であった。投与後48時間までの尿中、糞中及び消化管内容物中の累積排泄率は、それぞれ36.7±4.2、1.5±2.0%及び6.4±10.9%であった。

胆管カニュレーションを施した雄性ラット（3例）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与し、投与後8時間までに回収された胆汁（10.54 µg equiv./mL/body）を別の雄性ラット（3例）の十二指腸内に投与したとき、投与後48時間までの投与放射能に対する胆汁、尿、糞中及び消化管内容物の累積排泄率は42.9±2.8、39.3±2.9、10.9±0.6及び0.3±0.3%であった。

授乳ラット（分娩後10日目、3例）に本薬の¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度のC_{max}、AUC_{0-inf}、t_{max}及びt_{1/2}は、それぞれ2.81±0.61 µg equiv/mL、46.01±9.35 µg equiv·h/mL、5.33±2.31 h及び7.53±1.32 h、血漿中放射能濃度のC_{max}、AUC_{0-inf}、t_{max}及びt_{1/2}は、それぞれ2.04±0.36 µg equiv/mL、22.99±5.15 µg equiv·h/mL、0.50±0.00 h及び8.79±2.07 hであった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床薬物動態試験成績に基づく薬物動態について、特段の問題はないと判断するが、ヒトでの薬物動態については「6.2 臨床薬理試験」の項で引き続き検討する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、免疫毒性試験、光安全性試験、薬物性肝障害のリスクに関する検討）が実施された。GLP 非適用で実施された試験は、参考資料として提出された。特に記載がない限り、溶媒として 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。なお、一部の非臨床試験では異なる結晶形の本薬が用いられたが、ラット、ウサギ及びサルを用いた単回経口投与試験からは AUC_{0-24h} は各結晶形間で大きく変わらないことが確認されている。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表 10）。概略の致死量はラットに関しては 1000 mg/kg、サルに関しては 1000 mg/kg 超と判断された。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0、500、1000、 2000	死亡：1000（雌 3/5 例、雄 4/5 例）、2000（雌雄各 5/5 例）、腺胃部粘膜の暗赤色巣、肺全葉の散在性暗赤色巣又は気管支の泡沫液貯留 ≥500：流涙、体重の低値又は体重増加抑制傾向 ≥1000：運動性の低下、不規則呼吸、攣縮、腹臥位/横臥位、流涎、あえぎ呼吸/緩徐呼吸又は強直性/間代性攣縮、無糞、被毛の汚れ	1000	4.2.3.1-1
雌雄カニクイザル ^{a)}	経口	0、10、100、300、 1000	≥300：嘔吐	>1000	参考 4.2.3.2-6

a) 4 週間反復投与毒性試験において評価された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びサルを用いた最長 26 週間及び 39 週間の反復投与毒性試験が実施された（表 11）。主な変化として、肝臓重量の増加、肝細胞の肥大又は滑面小胞体の増生、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値、リンパ系細胞の増加に関連すると考えられる大型非染色細胞の増加が認められた。

ラット及びサルに 1 日 1 回、26 週間及び 39 週間投与したときの無毒性量 (60 mg/kg/日及び 12 mg/kg/日) 投与時の本薬の AUC_{0-24h} は 1090 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （雄性ラット）及び 2684 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （雌性ラット）並びに 443 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （雄性サル）及び 87.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （雌性サル）であり、健康成人男性に本剤の最大推奨臨床用量である 4 mg/日を投与したときの AUC_{0-24h} (5.05 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) のそれぞれ約 216 倍及び約 531 倍並びに約 88 倍及び約 17 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、30、 100、300	死亡：300 (雄 1/27 例)、誤嚥 ≥ 100：肝臓の相対重量の高値 ^{b)} 300：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値の低値、 総コレステロールの高値 ^{a)} 、リン脂質及び ALP の高値 (雌) ^{a)} 、 肝臓の実重量の高値 ^{b)} 、肝細胞肥大 ^{b)} 、肝細胞の滑面小胞体の増 生 (雄) ^{b)} 回復性：あり (赤血球数の低値、肝臓の相対重量の高値 (雌) ^{b)} を除く)	100	4.2.3.2-4
雌雄 ラット (SD)	経口	26 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、12、 60、300	死亡：300 (雄 2/30 例)、原因不明 ≥ 12：肝臓の相対重量の高値 (雌) ^{b)} ≥ 60：肝細胞肥大 (雄) ^{b)} 300：体重の低値・体重増加抑制・摂餌量の低値 (雌)、赤血球 数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・血小板数の低値 (雌)、 総コレステロールの高値 ^{a)} 、アルブミン濃度・アルブミン比 率・A/G 比の高値 (雄) ^{a)} 、γ-グロブリン比率の低値 (雄) ^{a)} 、ク レアチニンの高値 (雌) ^{a)} 、肝臓の実重量の高値 ^{b)} 、肝臓の相対 重量の高値 (雄) ^{b)} 、大腿骨の骨小柱の軽度な増加 (雌) 回復性：あり (肝臓の相対重量の高値、大腿骨の骨小柱の増加 (雌)を除く)	60	4.2.3.2-5
雌雄 カニク イザル	経口	13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、10、 30、100	切迫殺：100 (雄 1/5 例)、嘔吐・口腔粘膜蒼白化・運動性の低 下・体重減少・摂餌量減少・無摂餌・骨髓細胞の減少 (骨髓造 血抑制)、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット値・ 白血球数・血小板数の著しい低値、諸臓器の出血・出血関連所 見 ^{a)} 、肝細胞の脂肪変性・壊死 ^{a)} 、AST・ALT の高値 ^{a)} 、副腎皮 質の肥厚 ^{a)} 、リンパ系臓器の萎縮 ^{a)} 、大型非染色細胞数の高値 100：大型非染色細胞数の高値 (雌)、赤血球数・ヘモグロビン 濃度・ヘマトクリット値の低値 (雌)、胸骨・大腿骨の骨髓細 胞の増加 (雌) ^{a)} 回復性：あり	30	4.2.3.2-9 参考 4.2.3.2-10
雌雄 カニク イザル	経口	39 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0、3、12、 50	切迫殺：50 (雄 1/6 例及び雌 1/6 例)、体重減少を伴う摂餌量減 少、運動性の低下、刺激に対する反応性低下・うずくまり状態、 胃粘膜の壊死・出血・水腫・血栓、腹壁漿膜から周辺臓器の漿 膜面における炎症性変化 (雌) ^{b)} 、骨折 (雄) ⁱ⁾ 生存例においては毒性所見なし	12	4.2.3.2-11

a) 肝臓の機能亢進に起因した二次的変化で、毒性学的意義は低い。

b) これらの変化は肝薬物代謝酵素の誘導作用を有する化合物の投与でみられることが知られており、本薬の投与においても肝薬物代謝
酵素 (CYP2B1) の誘導作用が確認されている (CTD 4.2.3.7.3-2～3)。また、肝臓に病理組織学的な傷害性変化は認められていないこ
とから、これらの所見については本薬投与による適応性変化であると判断した。

c) 軽度な変化で腎臓の病理組織学的変化を伴っていないことから毒性学的意義は小さい。

d) 血小板の低値と死戦期の影響による。

e) 貧血による肝血流量の低下による。

f) 全身状態の悪化による。

g) 免疫組織化学的検査において、ミエロペルオキシダーゼ陽性細胞密度の増加・CD3 陽性細胞及び CD20 陽性細胞からなる濾胞形成が
認められた。したがってこれらの臓器では T リンパ球が主に増加している。

h) サルの 13 週間経口反復投与毒性試験では同様の所見が認められていないこと、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がある。

i) 前肢をケージ格子に挟んだことによる。回復の見込みがなかったことから切迫殺とした。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてラット骨髓細胞を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された (表 12)。ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において染色体構造異常細胞出現頻度の増加が認められたものの、ラット骨髓細胞を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において遺伝毒性を示す所見は認められなかったことから、本薬が生体内で遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

表 12 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 又は用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復 帰突然変異試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9－	0、156、313、625、1250、2500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
			S9＋	0、78.1、156、313、625、1250、2500、 5000		
	ほ乳類培養細胞 を用いる染色体 異常試験	チャイニーズハム スター肺由来細胞	S9－ (6 時間)	0、512、640、800、1000	陽性 (640 以上)	4.2.3.3.1-2
			S9＋ (6 時間)	0、328、410、512	陽性 (512)	
			S9－ (24 時間)	0、262、328、410	陰性	
in vivo	げっ歯類を用い る小核試験	雄性ラット (SD) 骨髓		0、250、500、1000 (経口、2 回)	陰性	4.2.3.3.2-1
	不定期 DNA 合成 試験	雄性ラット (SD) 肝細胞		0、500、1000 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-2

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施された (表 13)。本薬はがん原性を示さなかった。

表 13 がん原性試験

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変		性	用量 (mg/kg/日) ^{a)}				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
						0	3	10	30		
雌雄 マウス (B6C3F1/Crl)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性 病変	全身性腫瘍：リンパ腫 (悪性) ^{b)}	雄	2 (5)	0 (1)	4 (5)	4 (8)	30	4.2.3.4.1-3
					雌	12 (15)	9 (9)	7 (9)	16 (17)		
			非腫瘍 性病変	脾臓：腫瘍細胞の浸潤 ^{c)} リンパ節：腫瘍細胞の浸 潤 ^{c)} 肝臓：腫瘍細胞の浸潤 ^{c)}	雄	1 (10)	0 (10)	4 (12)	2 (17)		
					雌	3 (14)	8 (15)	7 (15)	13 (18)		
					雄	1 (10)	0 (10)	4 (12)	3 (17)		
					雌	4 (14)	8 (15)	7 (15)	13 (18)		
					雄	1 (10)	0 (10)	3 (12)	2 (17)		
					雌	3 (14)	4 (15)	6 (15)	11 (18)		
雌雄 ラット (F344)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性 病変	脾臓：LGL 性リンパ腫 ^{d)}	雄	5 (50)	1 (12)	2 (9)	6 (50)	30	4.2.3.4.1-5
					雌	2 (50)	3 (10)	4 (13)	11 (50)		
			非腫瘍 性病変	肝臓：腫瘍細胞の浸潤 ^{c)}	雄	5 (50)	2 (12)	2 (9)	6 (50)		
					雌	3 (50)	3 (10)	5 (13)	11 (50)		
					雌	3 (50)	3 (10)	5 (13)	11 (50)		

発現例数 (検査例数)

a) 各群 50 例

b) 発現割合は試験実施施設の背景データの範囲内であった、また腫瘍発生週の早期化は認められなかった。

c) リンパ腫 (悪性) が認められた個体に主に発現していた。

d) 30 mg/kg/日の雌で発現頻度の高値が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲内であった、また同群の造血器において前腫瘍性病変を示すリンパ球系細胞の増加は認められなかったことから本薬投与の影響ではないと判断した。

e) LGL 性リンパ腫が認められた個体に発現していることから、LGL リンパ腫に関連した変化と判断した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された (表 14)。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、黄体数、着床数及び生存胚数の低値が認められ、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験では骨格変異 (短小過剰肋骨、完全過剰肋骨及び腰椎過剰) の発現頻度の高値が認められ、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では骨格変異 (完全過剰肋骨及び腰椎過剰) の発現頻度の高値が認められ、無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。ラットを用いた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では F1 雌出生児において交尾率及び受胎率の低値が認められた。ラット F1 出生児の発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。なお、ラット及びウサギの 30 mg/kg/日投与群における AUC_{0-24h} (565 μg・h/mL 及び 280 μg・h/mL) は、健康成人男性に本剤の最大推奨臨床用量である 4 mg/日を投与したときの AUC_{0-24h} (5.05 μg・h/mL) の約 112 倍及び約 55 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄性ラット (SD)	経口	交配前 4 週～交配期間及び剖検 (投与 61 又は 62 日目) の前日まで (1 回/日)	0、30、100、300	親動物： 300：摂餌量の低値、体重増加抑制	親動物（一般毒性）： 100 親動物（生殖能）： 100	4.2.3.5.1-1
	雌性ラット (SD)		交配前 2 週～妊娠 7 日 (1 回/日)		親動物： 300：摂餌量の低値、体重増加抑制、体重の低値 (投与 11 日目～妊娠 15 日)、黄体数・着床数・生存胚数の低値 ^{a)}		
胚・胎児発生試験	雌性ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～17 日 (1 回/日)	0、30、100、300	母動物： 300：体重増加抑制、体重及び摂餌量の低値 胎児： 300：骨格変異（短小過剰肋骨、完全過剰肋骨、腰椎過剰）の発現頻度の高値 ^{b)}	親動物（一般毒性）： 100 胚・胎児発生： 100	4.2.3.5.2-2
	雌性ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0、10、30、100、300	母動物： 300：摂餌量の低値、体重増加抑制、便量の減少・無便 胎児： ≥100：骨格変異（完全過剰肋骨、腰椎過剰）の発現頻度の高値又は高値傾向	親動物（一般毒性）： 100 胚・胎児発生： 30	4.2.3.5.2-6
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌性ラット (SD)	経口	母動物： 妊娠 7 日～分娩後 21 日 (1 回/日)	0、30、100、300	母動物： 300：摂餌量及び体重の低値、体重増加抑制、妊娠期間延長 F1 出生児： ≥100：外陰部正中皮膚の不完全な癒合（雌、初回交配開始時点）、交尾率の低値 300：出生率、出生後 0 日の生存率、生存出生児数、出生後 4 日の出生児数の低値、離乳時点（出生後 22 日）の体重の低値傾向、臍開口の遅れ、受胎率の低値、黄体数・着床数・着床率・生存胚数の低値又は低値傾向、着床前死亡率の高値又は高値傾向（妊娠 15 日）	母動物（一般毒性）： 100 F1 出生児の発生： 30	4.2.3.5.3-2

a) 排卵数の低値に起因した変化と考えられた。

b) ラットを用いた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における離乳時剖検では、対照群と 300 mg/kg/日投与群で骨格変異の発現頻度に差は認められなかったため、当該骨格変異は出生後に回復することが示唆された。

5.6 局所刺激性試験

本剤の臨床適用経路は経口投与であるため、局所刺激性試験は実施していない。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 抗原性試験

モルモット、マウス及びラットを用いた抗原性試験が実施された（表 15）。本薬は抗原性を示さなかった。

表 15 抗原性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄性モルモット (Hartley)	経口 ^{a)}	能動感作：3 週間 (5 回/週) 14 日後惹起	0、0.1、1	全身性アナフィラキシー反応は認められなかった。	4.2.3.7.1-1
	皮下 ^{a)}	能動感作：3 週間 (1 回/週) 14 日後惹起	1 ^{b)}		
	皮内 ^{a)}	受動感作：単回 4 時間後惹起	能動感作した動物から採取した血清	同種受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。	
雄性マウス (BALB/c AnNCrCrIj)	経口	能動感作：3 週間 (5 回/週)	0、0.1、1	異種受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった。	4.2.3.7.1-2
	腹腔内	能動感作：3 週間 (1 回/週)	1 ^{c)}		
雄性マウス (C3H/HeNCrI)	経口	能動感作：3 週間 (5 回/週)	0、0.1、1		
	腹腔内	能動感作：3 週間 (1 回/週)	1 ^{c)}		
雄性ラット (SD)	皮内 ^{a)}	受動感作：単回 48 時間後惹起	能動感作した動物から採取した血清		

a) 惹起時は静脈内投与された。

b) フロイント完全アジュバント又はフロイント不完全アジュバントを用いた。

c) 水酸化アルミニウムゲル (アジュバント) を用いた。

5.7.2 免疫毒性試験

サル、ヒト及びラットの全血を用いたリンパ球幼若化反応の検討が実施された (表 16)。本薬はサルのリンパ球に対して幼若化作用を有するが、ヒト及びラットのリンパ球に対しては幼若化作用を示さなかった。

表 16 免疫毒性試験

試験の種類	試験系	濃度 (µg/mL)	主な所見	添付資料 CTD
リンパ球幼若化反応の検討	雄性カニクイザル全血	0、30、100、300	リンパ球の幼若化作用が認められた。	参考 4.2.3.7.2-4
	ヒト 男性全血	0、30、100、300	リンパ球の幼若化作用は認められなかった。	参考 4.2.3.7.2-5
	雄性ラット (SD) 全血	0、100、300、1000	リンパ球の幼若化作用は認められなかった。	参考 4.2.3.7.2-6

5.7.3 光安全性試験

ラットを用いた光毒性試験が実施された (表 17)。本薬はラットにおいて光毒性を示さなかった。

表 17 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雄性ラット (Iar:Long-Evans)	1、10 及び 100 mg/kg/日の用量で本薬を単回経口投与し、投与後 0.5 時間より約 10 J/cm ² の UVA を照射	特になし	4.2.3.7.7-1

5.7.4 薬物性肝障害のリスクに関する検討

本薬の薬物性肝障害のリスクに関する評価のため、ヒト肝細胞に対する本薬の ¹⁴C 標識体の共有結合能の検討、ミトコンドリア呼吸及び酵素複合体に対する影響の検討並びに IL-8 産生を指標とした免疫反応の刺激に関する検討が実施された (表 18)。

表 18 薬物性肝障害の発現機序に関する検討

試験の種類	試験系	濃度 (μmol/L)	主な所見	添付資料 CTD
共有結合能の検討	ヒト肝細胞	10	ヒト肝細胞懸濁液に本薬の ^{14}C 標識体、 ^{14}C -ベンズブロマロン、 ^3H -イミプラミン、 ^{14}C -ジクロフェナク及び ^3H -フルタミドを 10 μmol/L で 2 時間反応したときの共有結存量は、13.8、12.7、5.1、52.5 及び 36.3 pmol/mg protein であった。	参考 4.2.3.7.7-5
ミトコンドリア呼吸に対する影響の検討	ラット肝ミトコンドリア	0、10、30、100	本薬では、濃度依存的に呼吸調節率の抑制がみられた (IC_{50} ; 30 及び 23 μmol/L)。酵素複合体 I~IV 活性については 100 μmol/L でほとんど抑制はみられなかった。ベンズブロマロンでは、濃度依存的に呼吸調節率の抑制がみられた (IC_{50} ; 0.33 及び 0.51 μmol/L)。酵素複合体 I については 100 μmol/L でほとんど抑制はなかったが、酵素複合体 II 及び II/III については濃度依存的な抑制がみられた (IC_{50} ; 4.6 及び 1.6 μmol/L)。酵素複合体 IV については 100 μmol/L で 65.9%の抑制がみられた。本薬でミトコンドリア呼吸の抑制が認められた濃度 (23 及び 30 μmol/L) と本剤の最大推奨臨床用量である 4 mg/日を健康成人に投与したときの平均血漿中濃度 (0.588 μmol/L) との乖離は 39~51 倍に相当した。	参考 4.2.3.7.7-6
ミトコンドリア酵素複合体に対する影響の検討	ウシ心ミトコンドリア	0、100		参考 4.2.3.7.7-7
IL-8 産生を指標にした検討	THP-1 細胞	0、3、10、30、100	本薬又はベンズブロマロンの処置により、30 及び 100 μmol/L 群で IL-8 産生量の増加がみられ、増加の程度は本薬処置群に比較しベンズブロマロン処置群の方が大きかった。本薬で作用が認められた濃度 (30 μmol/L) と本剤の最大推奨臨床用量である 4 mg/日を健康成人に投与したときの平均血漿中濃度 (0.588 μmol/L) との乖離は 51 倍に相当した。	参考 4.2.3.7.7-9

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた骨格変異について

申請者は、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた骨格変異（短小過剰肋骨、完全過剰肋骨及び腰椎過剰）並びにウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた骨格変異（完全過剰肋骨及び腰椎過剰）について、以下のように説明している。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、胎児の骨格変異の発現頻度の高値が認められているものの、骨格異常は認めておらず、骨化数は正常であった。また、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験における無毒性量 (100 mg/kg/日及び 30 mg/kg/日) 投与時における $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (2740 μg・h/mL 及び 280 μg・h/mL) は本剤の最大推奨臨床用量である 4 mg/日を健康成人に投与したときの $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (5.05 μg・h/mL) の約 542 倍及び約 55 倍であることも踏まえると、本所見が臨床的に問題となる可能性は低いと考える。なお、ラットを用いた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において離乳時剖検で骨格検査を実施した結果、対照群と 300 mg/kg/日群の間で骨格変異の発現頻度に差が認められなかったことから、ラット胎児において認められた骨格変異は出生後に回復することが示されている。

機構は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で認められた胎児の骨格変異の発現頻度の高値は臨床的に問題となる可能性は低いとする申請者の説明に大きな問題はないと考えるが、妊婦への本剤の投与にあたって当該試験結果を情報提供することは重要であることから、妊婦への本剤の投与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行う旨の注意喚起を添付文書において記載することが適切と考える。

5.R.2 薬物性肝障害のリスクに関する検討について

申請者は、本薬と同じ尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンは、製造販売後に重篤な肝障害が報告されていることから、本薬の薬物性肝障害のリスクについて、非臨床試験における検討結果を踏まえ、以下のように説明している。

ラット及びサルでの反復投与毒性試験において、肝障害を示唆する病理組織学的変化（肝細胞への傷害性、胆汁うっ滞及びアポトーシスの亢進）は認められていない。また、薬物のタンパクに対する共有結

合、ミトコンドリア機能の障害、免疫反応の刺激等が、薬物性肝障害の発現に寄与する可能性があるとの報告（N Engl J Med 2003; 349: 474-85）を踏まえ、本薬のヒト肝細胞に対する共有結合能、ミトコンドリア機能の障害及び免疫反応の刺激についても検討したが（「5.7.4 薬物性肝障害のリスクに関する検討」の項を参照）、各検討薬剤の臨床最大用量とその際に得られる曝露量との関係を考慮すると、本薬はベンズブロマロンよりも薬物性肝障害のリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。申請者が実施した非臨床試験結果を確認する限りでは、本薬の薬物性肝障害のリスクに関する明らかな懸念は認められていないと考えられるが、薬物性肝障害、特に特異体質性薬物性肝障害について、現時点では当該事象の発現機序は明らかになっていない。また、当該リスクを検討するための非臨床試験系も確立していないことから、実施された非臨床試験結果を以て本薬の薬物性肝障害のリスクの有無を明確に判断することは困難と考える。本薬の薬物性肝障害も含む肝関連事象の発現リスクについては、「7.R.2.3 肝関連の有害事象」の項で引き続き検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤の開発において、主な臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表 19 のとおりであった。なお、以降においては、例えば FYU-981-001 試験を 001 試験と記載するように、試験番号「FYU-981-」を省略して記載する。

表 19 主な臨床試験で用いられた製剤の内訳

製剤の種類	原薬の結晶形	本薬の含量	開発の相（試験番号）
製剤 A	I	0.5、5 mg	国内第 I 相試験（001、002）
製剤 B	I	0.25、1 mg	国内第 I 相試験（004） 国内第 II 相試験（003）
製剤 C	II	0.25、1 mg	国内第 I 相試験（005、007、008、012、015、017） 国内第 II 相試験（006） 国内第 III 相試験（010、011、013、014）
製剤 D ^{a)}	II	0.5、1、2 mg	国内第 I 相試験（016）

a) 申請製剤

ヒト生体試料中の定量には LC-MS/MS 法が用いられ、血漿中の本薬未変化体、本薬の代謝物であるグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体濃度の定量下限はいずれも 1 ng/mL、血漿中の非結合型本薬濃度の定量下限は 0.1 ng/mL であり、尿中の本薬未変化体濃度の定量下限は 1 又は 10 ng/mL、尿中のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体濃度の定量下限はいずれも 10 ng/mL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、最終製剤を用いた食事の影響試験（016 試験）の成績が提出された。なお、申請製剤である製剤 D 1 mg と第 III 相試験等で用いられた製剤 C⁵⁾ 1 mg は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号）別紙 3 に準じた溶出試験により生物学的に同等であることが示されている。

6.1.1 食事の影響試験（CTD5.3.1.1-1：016 試験＜2017 年 11 月～ 月＞）

健康成人男性（目標被験者数 12 例）を対象に、申請製剤（製剤 D）の食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

⁵⁾ 申請製剤と添加剤は同じであるが、処方比が異なる製剤

用法・用量は、各期に製剤 D 4 mg を絶食下又は高脂肪食摂取後 10 分以内に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 7 日以上とされた。

無作為に割り付けられた被験者 12 例全例が安全性及び薬物動態の解析対象集団⁶⁾とされた。

製剤 D の絶食下投与に対する食後投与の血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比(食後/絶食下)とその 90%信頼区間は、0.863 [0.798, 0.933] 及び 0.964 [0.927, 1.003] であった。

安全性について、有害事象の発現状況は、絶食下投与時 33.3% (4/12 例)、食後投与時 9.1% (1/11 例) であった。副作用は、絶食下投与時に 2 例(血中クレアチニン増加 2 例)認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。試験中止に至った有害事象は、絶食下投与時に 1 例(頭痛/嘔吐)認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、8 試験 (005、007、008、009、012、013、015、017 試験)、参考資料として、3 試験 (001、002、004 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 (CTD5.3.2.1-1~3、5.3.2.2-1~12)

ヒトにおける本薬未変化体の ^{14}C 標識体 (0.1、1 又は 10 $\mu\text{g/mL}$) の血漿タンパク結合率(平均値、限外ろ過法)は、それぞれ 99.2、99.4 及び 99.3%であった。

ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク、免疫グロブリン G と本薬未変化体の ^{14}C 標識体 (1 $\mu\text{g/mL}$) の結合率(平均値、限外ろ過法)は、それぞれ 98.8、10.7 及び 14.6%であった。

ヒトにおける本薬未変化体の ^{14}C 標識体 (0.1、1 又は 10 $\mu\text{g/mL}$) の血球移行は、いずれの濃度においても認められなかった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬未変化体の ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{mol/L}$) の代謝を検討した結果、1 時間のインキュベーション後の本薬未変化体の ^{14}C 標識体の残存率(インキュベーション前との比較)は、91.9%であり、本薬の代謝物は、グルクロン酸抱合体 (3.5%)、硫酸抱合体 (1.8%)、6 位水酸化体 (0.5%)、スルフィン酸体 (0.3%)、DCHB (0.3%) 及び DCHB のメトキシ体 (0.1%) であった。

ヒト肝、腎、小腸及び肺ミクロソームと本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションし、グルクロン酸抱合体の生成速度を検討した結果、それぞれ 98.8、23.6、12.6 及び 0.0 $\text{pmol/min/mg protein}$ であった。ヒト肝及び腎ミクロソームと本薬未変化体 (5~500 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションし、グルクロン酸抱合反応の K_m 値及び $V_{\max}$ を算出した結果、ヒト肝ミクロソームでは 105.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 278.3 $\text{pmol/min/mg protein}$ 、ヒト腎ミクロソームでは 504.1 $\mu\text{mol/L}$ 及び 263.4 $\text{pmol/min/mg protein}$ であった。ヒト UGT 発現系 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、2B17) ミクロソームを用いて本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) の代謝活性を検討した結果、UGT1A1、1A3、1A7、1A8、1A9 及び 2B7 でグルクロン酸抱合活性が認められ、本薬未変化体の代謝にはこれらの UGT 分子種が関与していることが示唆された。ヒト肝及び腎ミクロソームを用いて本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) のグルクロン酸抱合活性に対する各 UGT 分子種(ヒト肝ミクロソーム: UGT1A1、1A3、1A4、1A9、2B7、ヒト腎ミクロソーム: UGT1A9、2B7) の阻害剤を添加したときの影響を検討した結果、阻害率はそれぞ

⁶⁾ 第 2 期の治験薬投与前日の飲水量が 1350 mL であり、規定の 1 日あたりの飲水量 (1500~3000 mL) に達しなかった 1 例が第 2 期において逸脱とされた。

れ、45.5、22.3、3.5、22.2、2.3、61.1 及び 17.5%であり、本薬未変化体のグルクロン酸抱合反応には主に UGT1A1、1A3、1A9 及び 2B7 が関与していることが示唆された。

ヒト肝、腎、小腸及び肺サイトゾルと本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションし、硫酸抱合体の生成速度を検討した結果、それぞれ 7.5、0.5、29.0 及び 1.5 $\text{pmol/min/mg protein}$ であった。ヒト肝及び小腸サイトゾルと本薬未変化体 (5~500 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベーションし、硫酸抱合体の K_m 値及び V_{max} を算出した結果、ヒト肝サイトゾルでは 65.8 $\mu\text{mol/L}$ 及び 20.7 $\text{pmol/min/mg protein}$ 、ヒト小腸サイトゾルでは 306.4 $\mu\text{mol/L}$ 及び 124.9 $\text{pmol/min/mg protein}$ であった。ヒト SULT 発現系 (SULT1A1、1A2、1A3、1B1、1C2、1C4、1E1、2A1) を用いて本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) の代謝活性を検討した結果、SULT1A1、1A2、1A3、1B1、1C2、1C4、1E1 及び 2A1 のいずれも硫酸抱合体活性が認められ、本薬未変化体の代謝にはこれらの SULT 分子種が関与していることが示唆された。また、ヒト肝及び小腸サイトゾルを用いて本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) の硫酸抱合活性に対する各 SULT 分子種 (ヒト肝サイトゾル: SULT1B1、ヒト小腸サイトゾル: SULT1B1、1A3) の阻害剤を添加したときの影響を検討した結果、阻害率はそれぞれ、15.3%、6.6%及び 68.4%であり、本薬未変化体の硫酸抱合反応には主に SULT1B1、1A3 が関与していることが示唆された。

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬未変化体の ^{14}C 標識体 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用を検討した結果、CYP2C9 活性に対する本薬未変化体の K_i 値は 10.4 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の分子種の活性に対する本薬未変化体の IC_{50} は 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。ヒト肝ミクロソームを用いて本薬未変化体の各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する時間依存的阻害作用を検討した結果、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 において時間依存的阻害は認められなかったが、CYP3A4 において本薬未変化体による時間依存的阻害作用が認められた。

ヒト UGT 発現ミクロソームを用いて本薬未変化体 (1~50 $\mu\text{mol/L}$) の各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) に対する阻害作用を検討した結果、UGT1A1 及び 2B15 活性に対する本薬未変化体の K_i 値はそれぞれ 10.0 及び 16.6 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他の分子種の活性に対する本薬未変化体の IC_{50} は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝細胞を用いて、本薬未変化体 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対する誘導作用を検討した結果、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は認められなかった。

MDR1、ABCG2、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の発現細胞を用いて、本薬未変化体 (0.5~200 $\mu\text{mol/L}$) の各トランスポーターに対する阻害作用を検討した結果、ABCG2、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 に対する IC_{50} はそれぞれ、74.7、1.87、2.61 及び 11.5 $\mu\text{mol/L}$ であり、OCT2、MATE1 及び MATE2-K では 20.0 $\mu\text{mol/L}$ 超、MDR1 及び OATP1B3 では 200 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、本剤との併用の可能性がある薬剤⁷⁾による本薬未変化体 (50 $\mu\text{mol/L}$) からのグルクロン酸抱合代謝に対する阻害作用を検討した結果、オキサプロジンにおいて最も阻害が強く、57.9%であった。また、テルミサルタン、ナプロキセン及びフェブキソスタットが次いで阻害が強く、それぞれ 21.8、17.8 及び 11.8%であった。本薬未変化体からのグルクロン酸抱合体の生成速度に対する

⁷⁾ インドメタシン、ナプロキセン、オキサプロジン、ブラノプロフェン、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ロキソプロフェン Trans-OH、セレコキシブ、アロプリノール、オキシブリンノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット、カンデサルタン、テルミサルタン、カルベジロール、ロスバスタチン、アトルバスタチン、フェノフィブラート、シタグリブチン、グリメピリド、ミチグリニド

オキサプロジン (350 $\mu\text{mol/L}$) の K_i は 230.3 $\mu\text{mol/L}$ であった。

ヒトにおける本薬未変化体 (1 $\mu\text{g/mL}$) の血漿タンパク結合について、本剤との併用の可能性がある薬剤⁸⁾による影響を検討した結果、本薬未変化体の非結合型画分の変化率 (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様) は、検討した併用薬のうち、ナプロキセン (30、100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$) でそれぞれ 108.3 $\pm$ 3.0、118.2 $\pm$ 2.4 及び 217.2 $\pm$ 1.6%、オキサプロジン (30、100 及び 300 $\mu\text{g/mL}$) でそれぞれ 107.8 $\pm$ 3.4、135.1 $\pm$ 3.6 及び 228.6 $\pm$ 5.6%であり、ナプロキセン及びオキサプロジンの臨床用量において本薬未変化体の血漿タンパク結合に影響を及ぼすことが示唆された。また、ナプロキセン及びオキサプロジン以外の薬剤による本薬未変化体の非結合型画分の変化率は 92.1~117.9%であり、本薬未変化体の非結合型画分に大きな影響を及ぼさなかった。

ヒトにおける本剤との併用の可能性がある代表的な薬剤⁸⁾の血漿タンパク結合に及ぼす本薬未変化体 (0.1~10 $\mu\text{g/mL}$) の影響を検討した結果、各検討薬剤の非結合型画分の変化率は 82.0~110.6%であり、本薬未変化体は各薬剤の非結合型画分に大きな影響を及ぼさなかった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 国内第 I 相単回投与試験 (CTD5.3.3.1-1 : 001 試験<2013 年 3 月~ 月>参考資料)

健康成人男性 (目標被験者数 72 例) を対象に、本剤を単回経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 5 mg を絶食下又は食後、本剤 0.5、1、2、10、20 若しくは 40 mg を絶食下に単回経口投与とされたが、治験依頼者が設置する治験薬安全性検討委員会の判定により 40 mg への漸増はされなかった⁹⁾。

無作為に割り付けられた被験者 63 例 (プラセボ群 (絶食) 18 例、プラセボ群 (食後) 3 例、0.5 mg 群 (絶食) 6 例、1 mg 群 (絶食) 6 例、2 mg 群 (絶食) 6 例、5 mg 群 (絶食) 6 例、5 mg 群 (食後) 6 例、10 mg 群 (絶食) 6 例、20 mg 群 (絶食) 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、被験者の都合により投与後に中止となった 1 例 (2 mg 群) を除く 62 例が薬力学解析対象集団、そのうち、本剤が投与された 41 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤を単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	$\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ (ng $\cdot$ h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	$\text{Fe}_{0-24\text{h}}$ (%)	CL_R (mL/min)
0.5 mg	絶食	6	41.53 $\pm$ 4.51	584.21 $\pm$ 114.96	2.00 [2.0, 4.0]	9.67 $\pm$ 1.77	0.848 $\pm$ 0.176	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
1 mg	絶食	6	89.18 $\pm$ 10.78	1227.79 $\pm$ 166.63	4.00 [2.0, 4.0]	9.60 $\pm$ 1.27	0.801 $\pm$ 0.144	0.302 $\pm$ 0.242	0.047 $\pm$ 0.038
2 mg	絶食	5	175.22 $\pm$ 33.01	2503.00 $\pm$ 345.24	4.00 [1.5, 4.0]	9.53 $\pm$ 1.11	0.783 $\pm$ 0.113	0.659 $\pm$ 0.312 ^{a)}	0.108 $\pm$ 0.056 ^{a)}
5 mg	絶食	6	447.82 $\pm$ 72.63	5345.09 $\pm$ 371.96	2.00 [1.0, 4.0]	9.27 $\pm$ 1.10	0.910 $\pm$ 0.077	0.813 $\pm$ 0.275	0.148 $\pm$ 0.045
5 mg	食後	6	373.75 $\pm$ 40.70	5086.47 $\pm$ 464.76	4.00 [2.0, 4.0]	9.42 $\pm$ 1.03	0.957 $\pm$ 0.097	0.857 $\pm$ 0.350	0.167 $\pm$ 0.065
10 mg	絶食	6	858.18 $\pm$ 136.26	11664.20 $\pm$ 1092.06	4.00 [1.5, 4.0]	9.87 $\pm$ 0.83	0.831 $\pm$ 0.079	0.760 $\pm$ 0.143	0.131 $\pm$ 0.024
20 mg	絶食	6	1783.63 $\pm$ 351.53	22163.54 $\pm$ 6058.02	1.75 [1.0, 4.0]	10.65 $\pm$ 2.85	0.927 $\pm$ 0.291	0.623 $\pm$ 0.181	0.118 $\pm$ 0.045

平均値 $\pm$ 標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$: 投与後 48 時間までの濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス、 $\text{Fe}_{0-24\text{h}}$: 投与後 24 時間までの尿中本薬未変化体排泄率、 CL_R : 腎クリアランス

a) 4 例

⁸⁾ トピロキソスタット、フェブキソスタット、インドメタシン、ナプロキセン、オキサプロジン、プラノプロフェン、プレドニゾン、バルサルタン、アムロジピン、カルベジロール、ロスバスタチン、アトルバスタチン、ピオグリタゾン、グリメピリド、ワルファリン

⁹⁾ 血清尿酸値が 1.0 mg/dL 以下を示した症例が 6/9 例以上であった場合は次のステップには移行しないことと規定しており、20 mg の投与において安全性上の問題はなく、血清尿酸値が 1.0 mg/dL 以下を示した症例は 1 例であったものの、その他の症例についても血清尿酸値が 1.0 mg/dL 付近となった症例が複数認められたこと等から、40 mg への用量漸増は「否」とされた。

本剤を単回経口投与したときの本薬の代謝物の薬物動態パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤を単回経口投与したときの本薬の代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	用量	投与条件	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Fe _{0-24h} (%)
グルク ロン酸 抱合体	0.5 mg	絶食	6	—	—	—	—	—	23.38±3.66
	1 mg	絶食	6	1.10±0.08 ^{a)}	2.94±2.36 ^{a)}	3.00 [1.5, 6.0] ^{a)}	—	—	25.24±4.78
	2 mg	絶食	5	1.86±0.30	12.02±2.92	4.00 [1.5, 4.0]	8.99±2.41 ^{b)}	73.12±2.75 ^{b)}	27.92±8.85 ^{a)}
	5 mg	絶食	6	6.08±2.43	43.46±19.80	1.75 [1.0, 4.0]	6.98±1.51 ^{c)}	88.88±20.53 ^{c)}	29.92±6.59
	5 mg	食後	6	5.20±1.80	38.77±11.05	4.00 [4.0, 6.0]	6.40±1.25	86.07±17.10	30.77±6.29
	10 mg	絶食	6	10.60±3.33	118.62±41.66	3.00 [1.5, 4.0]	8.02±1.07	79.97±22.65	28.02±4.06
	20 mg	絶食	6	24.18±5.06	292.66±99.77	1.75 [1.0, 4.0]	9.18±2.46	68.66±18.14	39.91±16.67
硫酸 抱合体	0.5 mg	絶食	6	1.46±0.40 ^{c)}	3.22±1.59 ^{c)}	4.00 [1.0, 6.0] ^{c)}	—	—	23.98±5.68
	1 mg	絶食	6	2.97±0.96	18.45±5.26	3.00 [2.0, 4.0]	7.20±1.10 ^{c)}	32.66±4.60 ^{c)}	17.21±5.50
	2 mg	絶食	5	3.98±1.33	32.91±13.29	4.00 [1.0, 6.0]	10.36±4.79 ^{a)}	34.24±7.32 ^{a)}	13.72±6.97 ^{a)}
	5 mg	絶食	6	18.35±4.83	185.99±41.49	1.75 [0.5, 6.0]	9.92±2.29	25.31±4.92	20.89±5.00
	5 mg	食後	6	11.92±2.80	132.33±24.54	4.00 [2.0, 6.0]	7.53±0.93	33.98±6.73	21.46±5.71
	10 mg	絶食	6	33.53±10.13	419.96±74.36	4.00 [1.5, 6.0]	10.30±1.16	23.47±4.31	19.40±7.18
	20 mg	絶食	6	63.97±26.83	712.18±341.70	3.00 [0.5, 4.0]	9.63±2.63	33.90±21.03	19.31±5.01

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、—：未算出

C_{max}：最高血漿中代謝物濃度、AUC₀₋₄：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中代謝物濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、Fe_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中代謝物排泄率

a) 4 例、b) 3 例、c) 5 例

プラセボ又は本剤を単回経口投与したときの薬力学パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 プラセボ又は本剤を単回経口投与したときの薬力学パラメータ

	投与条件	例数	ΔEC _{max} (mg/dL)	ΔAUEC _{0-48h} (mg・h/dL)	CL _R (mL/min)	Ae _{0-24h-0} (mg)	Ae _{0-24h} (mg)
プラセボ	絶食	18	-0.18±0.17	3.48±8.78	6.96±1.31	609.57±98.48	561.03±88.38
プラセボ	食後	3	-0.37±0.06	-3.33±4.69	6.77±0.67	581.19±38.20	610.42±40.24
本剤 0.5 mg	絶食	6	-1.63±0.37	-57.60±13.80	12.09±2.85	555.86±89.67	868.90±146.86
本剤 1 mg	絶食	6	-2.23±0.27	-81.75±14.41	15.21±3.55	506.24±40.16	904.79±152.03
本剤 2 mg	絶食	5	-3.20±0.60	-127.08±25.32	25.36±6.64 ^{a)}	569.61±164.06	1055.88±420.46 ^{a)}
本剤 5 mg	絶食	6	-4.03±0.65	-161.42±28.52	37.62±6.00	631.97±83.74	1458.24±184.31
本剤 5 mg	食後	6	-3.87±0.42	-148.86±18.68	39.48±4.71	619.75±80.00	1425.44±162.81
本剤 10 mg	絶食	6	-4.17±0.81	-170.13±32.79	42.56±4.71	504.99±94.05	1407.61±298.87
本剤 20 mg	絶食	6	-4.15±0.38	-170.28±16.91	47.94±11.38	587.52±74.45	1426.57±159.98

平均値±標準偏差

ΔEC_{max}：投与前値と投与後血清中尿酸濃度の差の最大値、

ΔAUEC_{0-48h}：投与後 48 時間までの血清中尿酸濃度－時間曲線下面積の投与前値との差、CL_R：尿酸腎クリアランス、Ae_{0-24h-0}：投与前 24 時間の尿中尿酸排泄量、Ae_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量

a) 4 例

安全性について、有害事象の発現状況は、プラセボ投与時 38.9% (7/21 例)、0.5 mg 投与時 50% (3/6 例)、1 mg 投与時 16.7% (1/6 例)、2 mg 投与時 16.7% (1/6 例)、5 mg 絶食下投与時 50% (3/6 例)、5 mg 食後投与時 33.3% (2/6 例)、10 mg 投与時 33.3% (2/6 例)、20 mg 投与時 50% (3/6 例) であった。副作用は、プラセボ投与時 1 例 (尿円柱陽性)、0.5 mg 投与時 1 例 (尿中白血球陽性)、20 mg 投与時 2 例 (血中クレアチニン増加、尿円柱陽性、各 1 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2.2 国内第 I 相反復投与試験 (CTD5.3.3.1-3 : 012 試験< 年 月 月 >)

健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤を反復経口投与したときの安全性、薬物動態及び薬力学を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 4 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 12 例全例が安全性及び薬力学解析対象集団とされ、そのうち、本剤が投与された 6 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。

表 23 本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	例数	測定時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24 h} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
本剤 4 mg	6	1 日目	366.50±81.19	4024.16±758.92	3.00 [3.0, 4.0]	11.14±1.56	0.79±0.22
		4 日目	416.33±77.74	5052.31±1073.14	2.50 [1.0, 4.0]	11.27±1.22	0.63±0.18
		7 日目	420.67±54.21	4871.26±890.21	3.00 [2.0, 4.0]	9.87±1.20	0.69±0.18

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス

プラセボ又は本剤を反復経口投与したときの薬力学パラメータは、表 24 のとおりであった。

表 24 プラセボ又は本剤を反復経口投与したときの薬力学パラメータ

	例数	測定時点	AUEC _{0-24 h} (mg·h/dL)	ΔAUEC _{0-24 h} (mg·h/dL)	CL _R (mL/min)	Ae _{0-24 h} (mg)	Fe _{0-24 h} (%)	ΔEC _{max} (mg/dL)
プラセボ	6	投与前	164.40±10.71	—	4.32±1.41	427.42±150.80	3.12±0.91	-0.85±0.46
		1 日目	166.65±8.52	2.25±5.04	4.01±1.07	401.54±114.55	—	
		4 日目	159.12±8.33	-5.28±7.16	2.65±0.86	251.88±79.56	2.03±0.58	
		7 日目	166.67±9.38	2.27±9.43	3.88±0.91	386.94±85.72	2.98±0.52	
本剤 4 mg	6	投与前	162.40±11.43	—	4.39±1.06	431.16±122.82	3.77±0.81	-5.57±0.35
		1 日目	79.43±7.27	-82.97±4.65	17.10±4.77	805.08±180.98	—	
		4 日目	39.57±5.46	-122.83±7.23	11.38±0.84	270.78±46.03	8.91±1.29	
		7 日目	40.33±4.02	-122.07±7.81	17.49±5.64	414.95±114.53	14.77±2.25	

平均値±標準偏差、—：該当せず

AUEC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの血清中尿酸濃度－時間曲線下面積、

ΔAUEC_{0-24 h}：投与後 24 時間までの血清中尿酸濃度－時間曲線下面積の投与前値との差、CL_R：尿酸腎クリアランス、

Ae_{0-24 h}：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量、Fe_{0-24 h}：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄率、

ΔEC_{max}：投与前値と投与後血清中尿酸濃度の差の最大値

安全性について、有害事象の発現状況は、プラセボ群 0% (0/6 例)、4 mg 群 16.7% (1/6 例) であった。副作用は、4 mg 群の 1 例 (ALT 増加) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.2.3 ヒトマスバランス試験 (CTD5.3.3.1-4 : 009 試験<2016 年 9 月～12 月>)

健康成人男性 (目標被験者数 6 例) を対象に、本薬の ¹⁴C 標識体を単回経口投与したときの体内動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体 1 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された被験者 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。血漿中の総放射能濃度の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は 109.87±6.80 ng·eq/mL、AUC_{0-t} は 1524.25±244.16 ng·eq·h/mL、t_{1/2} は 14.85±0.34 h、CL/F は 0.688±0.125 L/h、t_{max} (中央値〔範囲〕) は 1.00 [0.5, 1.5] h であった。投与後 72 時間までの総放射能の尿中、糞中及び呼気中排泄量 (平均値±標準偏差) の合計は投与放射能の 96.43±3.65% であり、その内訳は尿中、糞中及び呼気中で 85.53±2.14、5.88±3.78 及び 5.02±1.51% であった。

安全性について、有害事象は 16.7% (1/6 例) に認められ、副作用は認められなかった。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 高尿酸血症患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（CTD5.3.4.2-1：008 試験＜2016年7月～ 月＞）

成人高尿酸血症患者（目標被験者数 24 例（治験実施計画書改訂後））を対象に、本剤を反復投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の高尿酸血症患者のうち、「尿酸産生過剰型」又は「尿酸排泄低下型」に病型分類された患者¹⁰⁾とされた。スクリーニング検査日の 14 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等は除外された。

本試験は、スクリーニング検査（治験薬投与前 28 日以内）、前観察期間（4 日間）、治験薬投与期間（7 日間）、後観察期間（2 日間）から構成された。また、本試験では試験開始後に治験実施計画書が改訂され、前観察期間が 4 日間であった尿酸排泄低下型群とは異なる新たな投与群として、前観察期間が 1 日間の尿酸排泄低下型群が設けられた¹¹⁾。なお、治験実施計画書改訂前に本剤が投与された被験者は尿酸排泄低下型の被験者のみであった。

用法・用量は、本剤 1 mg を単独又はトピロキソスタット 80 mg 併用下で 1 日 1 回朝食後に 7 日間経口投与とされた。

治験薬が投与された被験者 24 例（尿酸排泄低下型群（前観察期間 4 日間）6 例、尿酸排泄低下型群（前観察期間 1 日間）6 例、尿酸産生過剰型群 6 例、尿酸産生過剰型群（トピロキソスタット併用）6 例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 25 のとおりであった。

表 25 本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	例数	測定 時点	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
尿酸排泄低下型群 (前観察期間 4 日間)	6	1 日目	103.98±17.16	1158.96±212.69	4.00 [3.0, 4.0]	11.73±1.47	0.65±0.14
		7 日目	127.48±24.96 ^{a)}	1546.78±271.28 ^{a)}	4.00 [4.0, 4.0] ^{a)}	11.86±0.93 ^{a)}	0.47±0.08 ^{a)}
尿酸排泄低下型群 (前観察期間 1 日間)	6	1 日目	83.80±9.77	957.07±114.12	4.00 [4.0, 4.0]	10.24±1.32	0.83±0.14
		7 日目	101.20±18.28	1193.53±166.49	3.50 [2.0, 4.0]	10.44±0.66	0.66±0.11
尿酸産生過剰型群	6	1 日目	78.68±14.92	933.38±284.39	3.50 [3.0, 4.0]	11.67±1.92	0.86±0.24
		7 日目	102.90±21.43	1209.40±365.96	4.00 [3.0, 4.0]	11.49±1.49	0.64±0.17
尿酸産生過剰型群 (トピロキソスタット併用)	6	1 日目	83.28±10.22	965.61±76.58	3.00 [3.0, 4.0]	11.37±2.23	0.79±0.10
		7 日目	108.33±15.49	1257.48±210.14	4.00 [3.0, 4.0]	10.83±0.96	0.61±0.13

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC_{0-24h}：投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス

a) 5 例

¹⁰⁾ 病型は、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）に基づき、尿中尿酸排泄量（尿中尿酸濃度より算出）及び尿酸クリアランス（尿中尿酸濃度及び血清尿酸濃度より算出）から分類し、尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型、正常型に分類した。

¹¹⁾ 尿酸産生過剰型患者（尿酸産生過剰型群及びトピロキソスタット併用群）については、初回投与前の入院中における食事の影響により初回投与前日の病型がスクリーニング時から変化したことから、1 例も組み入れることができなかった。そのため、高尿酸血症患者の日常生活を維持した状態の病型で試験を実施するために初回投与前の入院期間を短縮する計画に変更することとした。治験計画変更に伴い、すでに実施済みであった尿酸排泄低下型群についても同一の試験計画下で検討する必要があると判断し、前観察期間を 1 日間とする新たな尿酸排泄低下型群を追加することとした。

本剤を反復経口投与したときの薬力学パラメータは、表 26 のとおりであった。

表 26 本剤を反復経口投与したときの薬力学パラメータ

投与群	例数	測定時点	$\Delta AUEC_{0-24h}$ (mg・h/dL)	CL_R (mL/min)	Ae_{0-24h} (mg)	Fe_{0-24h} (%)	ΔEC_{max} (mg/dL)
尿酸排泄低下型群 (前観察期間 4 日間)	6	投与前	—	4.65 ± 0.58	547.45 ± 103.09	3.71 ± 0.43	-4.75 ± 0.54
		1 日目	-50.62 ± 8.43	12.13 ± 2.14	1054.00 ± 228.88	—	
		4 日目	$-106.18 \pm 9.92^a)$	$12.33 \pm 1.08^a)$	$674.38 \pm 111.70^a)$	$9.88 \pm 1.73^a)$	
		7 日目	$-108.39 \pm 9.91^a)$	$11.95 \pm 1.40^a)$	638.16 ± 110.98	$9.58 \pm 1.54^a)$	
尿酸排泄低下型群 (前観察期間 1 日間)	6	投与前	—	4.14 ± 0.68	516.25 ± 76.62	3.57 ± 0.64	-4.83 ± 0.35
		1 日目	-51.93 ± 7.38	$12.50 \pm 3.18^a)$	$1132.30 \pm 104.21^a)$	—	
		4 日目	-105.69 ± 7.10	13.33 ± 1.75	816.02 ± 98.22	11.04 ± 2.26	
		7 日目	-107.37 ± 9.38	12.60 ± 1.36	760.50 ± 82.88	10.26 ± 1.51	
尿酸産生過剰型群	6	投与前	—	5.77 ± 0.64	673.40 ± 85.52	4.77 ± 0.89	-4.60 ± 0.53
		1 日目	-52.90 ± 9.71	15.34 ± 2.21	1289.33 ± 126.45	—	
		4 日目	-99.36 ± 11.20	14.92 ± 2.03	838.15 ± 48.69	12.29 ± 2.04	
		7 日目	-99.73 ± 8.70	14.13 ± 2.23	790.30 ± 58.99	11.76 ± 1.68	
尿酸産生過剰型群 (トピロキソスタット併用)	6	投与前	—	6.96 ± 1.33	858.92 ± 108.63	4.93 ± 1.08	-5.88 ± 0.50
		1 日目	-71.72 ± 16.46	15.25 ± 4.93	1187.77 ± 104.29	—	
		4 日目	-129.05 ± 12.91	13.86 ± 3.80	616.40 ± 62.45	10.35 ± 2.10	
		7 日目	-127.98 ± 16.55	13.60 ± 3.53	621.88 ± 92.18	10.25 ± 2.33	

平均値±標準偏差、—：該当せず

$\Delta AUEC_{0-24h}$ ：投与後 24 時間までの血清中尿酸濃度—時間曲線下面積の投与前値との差、 CL_R ：尿酸腎クリアランス、

Ae_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量、 Fe_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄率、

ΔEC_{max} ：投与前値と投与後血清中尿酸濃度の差の最大値

a) 5 例

安全性について、有害事象の発現状況は、尿酸排泄低下型群（前観察期間 4 日間）16.7%（1/6 例）、尿酸排泄低下型群（前観察期間 1 日間）33.3%（2/6 例）、尿酸産生過剰型群 0%（0/6 例）、尿酸産生過剰型群（トピロキソスタット併用）16.7%（1/6 例）であった。副作用は、尿酸産生過剰型群（トピロキソスタット併用）の 1 例（ALT 増加）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

6.2.3.2 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした国内第 I 相試験（CTD5.3.4.2-2：013 試験＜2018 年 1 月～6 月＞）

痛風を含む成人高尿酸血症患者（目標被験者数 24 例、各群 12 例）を対象に、本剤を反復投与したときの薬力学及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の痛風患者¹²⁾又は高尿酸血症患者¹³⁾で、「尿酸産生過剰型」又は「尿酸排泄低下型」に分類された患者¹⁰⁾とされた。前観察開始日の 28 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等は除外された。

本試験は、前観察期間（4～14 日間）、初期 I（2 週間）、初期 II（4 週間）、維持期 I（4 週間）及び維持期 II（4 週間）から構成された。

用法は、治験薬投与期間の各期に本剤を 1 日 1 回朝食後に 14 週間経口投与とされた。本剤の投与量について、初期 I では 0.5 mg、初期 II では 1 mg、維持期 I では 2 mg、維持期 II では 4 mg を投与とされた。

治験薬が投与された被験者 26 例（尿酸排泄低下型群 13 例、尿酸産生過剰型群 13 例）全例が薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

12) 痛風発作の既往又は痛風結節のある患者

13) 合併症ありの場合は、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上、合併症なしの場合は、血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上

本剤を反復経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量は、表 27 のとおりであった。

表 27 本剤を反復経口投与したときの投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量

投与時期	測定時点	Ae _{0-24h} (mg)	
		尿酸排泄低下型群	尿酸産生過剰型群
初期 I	投与前	609.58±244.36 (13 例)	648.84±111.84 (13 例)
	1 日目	864.21±371.25 (13 例)	874.12±222.98 (13 例)
	2 日目	788.88±310.64 (13 例)	829.48±246.84 (13 例)
初期 II	投与前	669.13±99.44 (9 例)	801.65±177.50 (11 例)
	1 日目	798.77±149.10 (9 例)	855.10±290.36 (11 例)
	2 日目	761.02±186.76 (9 例)	798.82±229.25 (11 例)
維持期 I	投与前	778.68±354.69 (8 例)	796.61±143.45 (8 例)
	1 日目	843.11±309.42 (8 例)	959.53±190.56 (8 例)
	2 日目	843.79±269.59 (8 例)	825.84±211.81 (8 例)
維持期 II	投与前	801.60±374.43 (7 例)	752.63±174.31 (8 例)
	1 日目	826.63±248.06 (7 例)	941.95±180.68 (8 例)
	2 日目	793.29±303.07 (7 例)	803.94±222.57 (8 例)
	投与終了時	729.68±124.60 (5 例)	820.33±135.34 (8 例)

平均値±標準偏差 (評価例数)

Ae_{0-24h} : 投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量

また、本剤を反復経口投与したときの尿酸排泄低下型群及び尿酸産生過剰型群における血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) は、0.5 mg 投与 2 週時では、24.34±8.86 及び 21.52±14.62%、1 mg 投与 4 週時では、33.88±10.03 及び 29.47±11.41%、2 mg 投与 4 週時では、50.01±11.88 及び 46.96±10.65%、4 mg 投与 4 週時では、58.50±11.55 及び 61.99±9.35%、4 mg 投与 4 週時又は投与中止時では、53.09±15.99 及び 51.85±19.31%であった。

安全性について、有害事象の発現状況は、尿酸排泄低下型群 38.5% (5/13 例)、尿酸産生過剰型群 15.4% (2/13 例) であり、いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象はなかった。副作用は、尿酸排泄低下型群 2 例 (筋骨格不快感、末梢性浮腫、各 1 例)、尿酸産生過剰型群 1 例 (低比重リポ蛋白増加) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-1 : 005 試験<2015 年 1 月～ 月>)

腎機能正常者及び腎機能障害者 (目標被験者数 18 例) を対象に、本剤を投与したときの腎機能障害の程度別 (eGFR (mL/min/1.73 m²) が正常 : 90 以上、軽度 : 60 以上 90 未満、中等度 : 30 以上 60 未満) の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された被験者 18 例 (腎機能正常者 6 例、軽度腎機能障害者 6 例、中等度腎機能障害者 6 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、除外基準に抵触していたことが判明した中等度腎機能障害者 1 例を除く 17 例が薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

本剤を単回経口投与したときの腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害者における本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 28 のとおりであった。腎機能正常者に対する軽度及び中等度腎機能障害者の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.01 [0.79, 1.28] 及び 1.03 [0.87, 1.21]、AUC₀₋₄ の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、1.13 [0.83, 1.55] 及び 1.19 [0.89, 1.59] であった。

表 28 腎機能正常者及び腎機能障害者における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Fe _{0-24 h} (%)
腎機能正常者	6	85.67±10.65	1121.15±250.65	3.50 [3.0, 4.0]	8.75±1.80	0.911±0.251	0.966±0.347
軽度腎機能障害者	6	88.73±22.74	1294.43±389.71	3.00 [1.0, 6.0]	10.29±1.50	0.813±0.331	0.880±0.323
中等度腎機能障害者	5	88.38±14.39	1343.24±337.09	3.00 [2.0, 3.0]	10.95±2.17	0.752±0.251	0.523±0.163

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]

C_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC₀₋₁: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}: 半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、Fe_{0-24 h}: 投与後 24 時間までの尿中本薬未変化体排泄率

本剤を単回経口投与したときの腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害者における本薬の代謝物の薬物動態パラメータは、表 29 のとおりであった。

表 29 腎機能正常者及び腎機能障害者における本薬の代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁ (ng・h/mL)	t _{max} (h)	Fe _{0-24 h} (%)
グルクロン酸抱合体	腎機能正常者	6	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}	27.80±1.30
	軽度腎機能障害者	6	1.23±0.15 ^{b)}	4.27±2.75 ^{b)}	2.00 [1.0, 3.0] ^{b)}	25.29±4.05
	中等度腎機能障害者	5	1.75±0.48 ^{b)}	12.53±14.71 ^{b)}	2.50 [2.0, 3.0] ^{b)}	19.06±3.81
硫酸抱合体	腎機能正常者	6	2.48±0.80	11.63±6.18	4.00 [3.0, 4.0]	19.45±5.85
	軽度腎機能障害者	6	2.57±0.71	11.58±7.12	2.50 [1.0, 8.0]	12.78±5.84
	中等度腎機能障害者	5	3.16±1.20	22.30±6.71	4.00 [2.0, 8.0]	11.53±7.06

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値 [範囲]、—: 未算出

C_{max}: 最高血漿中代謝物濃度、AUC₀₋₁: 濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中代謝物濃度到達時間、t_{1/2}: 半減期、CL/F: 見かけの全身クリアランス、Fe_{0-24 h}: 投与後 24 時間までの尿中代謝物排泄率

a) 半数以上が算出できなかったため未算出、b) 4 例

本剤を単回経口投与したときの腎機能正常者、軽度及び中等度腎機能障害者における薬力学パラメータは表 30 のとおりであった。

表 30 腎機能正常者及び腎機能障害者における薬力学パラメータ

投与群	例数	ΔEC _{max} (mg/dL)	ΔAUEC _{0-48 h} (mg・h/dL)	CL _R (mL/min)	Ae _{0-24 h-0} (mg)	Ae _{0-24 h} (mg)	Fe _{0-24 h} (%)
腎機能正常者	6	-2.07±0.34	-73.41±12.99	16.05±2.92	478.15±105.50	980.67±131.71	13.30±2.67
軽度腎機能障害者	6	-2.07±0.53	-79.12±27.23	15.80±4.38	527.27±77.76	982.83±100.22	16.10±6.44
中等度腎機能障害者	5	-1.42±0.43	-49.49±14.59	9.96±3.86	428.91±74.58	811.75±81.23	14.17±5.63

平均値±標準偏差

ΔEC_{max}: 投与前値と投与後血清中尿酸濃度の差の最大値、

ΔAUEC_{0-48 h}: 投与後 48 時間までの血清中尿酸濃度-時間曲線下面積の投与前値との差、CL_R: 腎クリアランス、

Ae_{0-24 h-0}: 投与前 24 時間の尿中尿酸排泄量、Ae_{0-24 h}: 投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量、Fe_{0-24 h}: 投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄率

安全性について、有害事象の発現状況は、腎機能正常者群 0% (0/6 例)、軽度腎機能障害者群 0% (0/6 例)、中等度腎機能障害者群 33.3% (2/6 例) であった。副作用は、中等度腎機能障害者群 1 例 (痛風性関節炎) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3-2: 015 試験<2017 年 月~2018 年 6 月>

肝機能正常者及び肝機能障害者 (目標被験者数 24 例) を対象に、本剤を投与したときの肝機能障害の程度別 (Child-Pugh スコアによる肝機能障害の分類がスコア 5~6: 軽度、スコア 7~9: 中等度、スコア 10~15: 重度) の薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 4 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された被験者 24 例 (肝機能正常者 6 例、軽度肝機能障害者 6 例、中等度肝機能障害者 9 例、重度肝機能障害者 3 例) 全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

本剤を単回経口投与したときの肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者における本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機

能障害者の血漿中本薬未変化体濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.840 [0.674, 1.047]、0.798 [0.653, 0.976] 及び 0.747 [0.570, 0.979]、 AUC_{0-48h} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.869 [0.693, 1.091]、0.875 [0.711, 1.077] 及び 0.765 [0.579, 1.011] であった。

表 31 肝機能正常者及び肝機能障害者における本薬の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48h} (ng・h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
肝機能正常者	6	339.15±28.57	4541.72±343.39	2.00 [2.0, 4.0]	10.80±0.55	0.844±0.066
軽度肝機能障害者	6	289.88±65.03	4013.66±823.02	2.00 [1.0, 4.0]	10.50±2.42	0.989±0.240
中等度肝機能障害者	9	280.34±87.91	4095.91±1133.49	2.00 [1.0, 4.0]	10.75±2.28	0.991±0.262
重度肝機能障害者	3	255.23±46.06	3592.84±1173.52	1.00 [1.0, 2.0]	9.82±2.47	1.159±0.404

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]

C_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度、 AUC_{0-48h} : 投与後 48 時間までの濃度-時間曲線下面積、 t_{max} : 最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 半減期、CL/F : 見かけの全身クリアランス

本剤を単回経口投与したときの本薬の代謝物であるグルクロン酸抱合体の投与後 24 時間までの尿中排泄率 (平均値±標準偏差、以下同様) は、肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者でそれぞれ、30.90±3.99、29.30±9.26、29.69±6.47 及び 32.10±7.01%、本薬の代謝物である硫酸抱合体の投与後 24 時間までの尿中排泄率は、肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者でそれぞれ、14.18±3.26、12.90±5.61、6.57±4.18 及び 13.18±9.62%であった。

本剤を単回経口投与したときの肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者における薬力学パラメータは表 32 のとおりであった。

表 32 肝機能正常者及び肝機能障害者における薬力学パラメータ

投与群	例数	ΔEC_{max} (mg/dL)	$\Delta AUEC_{0-48h}$ (mg・h/dL)	CL_{R0-24h} (mL/min)	Ae_{0-24h} (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	Fe_{0-24h} (%)
肝機能正常者	6	-3.52±0.74	-135.01±29.77	17.62±1.97	612.23±178.69	1329.76±275.20	16.19±2.93
軽度肝機能障害者	6	-3.08±0.37	-118.79±21.12	14.25±5.93	455.06±227.28	1090.59±283.40	14.51±2.10
中等度肝機能障害者	9	-3.66±0.97	-143.48±39.32	12.24±5.42	354.25±98.29	1094.95±182.08	13.12±3.10
重度肝機能障害者	3	-2.27±0.93	-86.23±37.31	14.05±7.39	458.93±183.74	765.15±126.12	12.75±8.22

平均値±標準偏差

ΔEC_{max} : 投与前値と投与後血清中尿酸濃度の差の最大値、

$\Delta AUEC_{0-48h}$: 投与後 48 時間までの血清中尿酸濃度-時間曲線下面積の投与前値との差、 CL_{R0-24h} : 投与後 24 時間までの尿酸の腎クリアランス、 Ae_{0-24h} : 投与前 24 時間の尿中尿酸排泄量、 Ae_{0-24h} : 投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量、 Fe_{0-24h} : 投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄率

肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者における血漿タンパク結合率は、99.28、99.30、98.98 及び 98.77%であった。また、血清中アルブミン濃度は、それぞれ 4.13±0.19、3.87±0.36、3.02±0.32 及び 2.60±0.26 g/dL であった。

安全性について、有害事象の発現状況は、肝機能正常者群 0% (0/6 例)、軽度肝機能障害者群 0% (0/6 例)、中等度肝機能障害者群 22.2% (2/9 例)、重度肝機能障害者群 0% (0/3 例) であった。副作用は、中等度肝機能障害者群 2 例 (腎機能障害、腹痛、各 1 例) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.4.3 高齢者における薬物動態試験 (CTD5.3.3.3 : 004 試験<2014 年 5 月～ 月>)

高齢者¹⁴⁾及び非高齢者¹⁵⁾ (目標被験者数 24 例) を対象に、高齢者における薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

¹⁴⁾ 65 歳以上

¹⁵⁾ 20 歳以上 35 歳以下

用法・用量は、本剤 1 mg を絶食下に単回経口投与とされた。

治験薬が投与された被験者 24 例（高齢男性 6 例、高齢女性 6 例、非高齢男性 6 例、非高齢女性 6 例）全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

本剤を単回経口投与したときの高齢者及び非高齢者における本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。

表 33 高齢者及び非高齢者における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Fe _{0-24h} (%)
高齢男性	6	93.30±16.07	1170.41±277.44	2.00 [1.0, 3.0]	9.28±1.05	0.870±0.220	0.88±0.33
高齢女性	6	112.07±12.66	1703.20±320.14	2.00 [1.0, 3.0]	10.92±1.19	0.574±0.112	0.67±0.14
非高齢男性	6	100.92±21.20	1365.15±232.50	2.00 [1.0, 3.0]	10.31±1.27	0.723±0.152	1.33±0.32
非高齢女性	6	116.15±26.67	1750.33±328.96	2.50 [2.0, 4.0]	10.47±0.31	0.565±0.125	0.93±0.35

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕

C_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度、AUC₀₋₄：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中本薬未変化体濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、Fe_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中本薬未変化体排泄率

本剤を単回経口投与したときの高齢者及び非高齢者における本薬の代謝物の薬物動態パラメータは、表 34 のとおりであった。

表 34 高齢者及び非高齢者における本薬の代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	投与群	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	Fe _{0-24h} (%)
グルクロン酸抱合体	高齢者男性	6	1.64±0.33 ^{a)}	7.48±2.84 ^{a)}	2.00 [1.0, 3.0] ^{a)}	11.76±3.72 ^{b)}	39.44±4.18 ^{b)}	27.54±5.49
	高齢者女性	6	1.48±0.25	8.16±4.45	2.00 [1.0, 3.0]	11.47±3.40 ^{a)}	39.68±11.16 ^{a)}	27.59±2.54
	非高齢者男性	6	—	—	—	—	—	33.63±3.35
	非高齢者女性	6	—	—	—	—	—	26.78±4.17
硫酸抱合体	高齢者男性	6	2.37±0.84	13.68±7.88	3.00 [1.0, 4.0]	7.53±1.87 ^{b)}	33.96±8.00 ^{b)}	13.12±2.47
	高齢者女性	6	2.65±0.82	17.55±6.89	2.00 [1.0, 6.0]	10.38±10.03 ^{a)}	33.48±13.58 ^{a)}	11.03±2.89
	非高齢者男性	6	1.83±0.45	7.73±4.14	2.00 [1.0, 3.0]	11.22±8.15 ^{b)}	45.82±18.74 ^{b)}	12.52±3.49
	非高齢者女性	6	1.95±0.65	11.58±4.49	2.50 [1.0, 3.0]	7.36±4.20 ^{a)}	44.22±11.95 ^{a)}	10.12±1.55

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値〔範囲〕、—：未算出

C_{max}：最高血漿中代謝物濃度、AUC₀₋₄：濃度測定が可能な最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積、

t_{max}：最高血漿中代謝物濃度到達時間、t_{1/2}：半減期、CL/F：見かけの全身クリアランス、Fe_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中代謝物排泄率

a) 5 例、b) 4 例

本剤を単回経口投与したときの高齢者及び非高齢者における薬力学パラメータは表 35 のとおりであった。

表 35 高齢者及び非高齢者における薬力学パラメータ

投与群	例数	ΔEC _{max} (mg/dL)	ΔAUEC _{0-48h} (mg・h/dL)	CL _R (mL/min)	Ae _{-24h-0} (mg)	Ae _{0-24h} (mg)	Fe _{0-24h} (%)
高齢者男性	6	−1.47±0.49	−56.98±22.30	14.32±2.20	489.58±103.70	849.77±118.02	14.00±1.48
高齢者女性	6	−1.57±0.34	−56.27±13.75	16.46±3.12	391.84±66.16	745.67±71.38	15.11±2.47
非高齢者男性	6	−2.13±0.49	−76.40±23.57	17.35±2.59	507.32±72.37	1058.84±68.56	13.07±2.52
非高齢者女性	6	−1.77±0.34	−68.15±13.49	18.49±1.90	385.16±75.58	768.89±106.12	14.85±1.85

平均値±標準偏差

ΔEC_{max}：投与前値と投与後血清中尿酸濃度の差の最大値、

ΔAUEC_{0-48h}：投与後 48 時間までの血清中尿酸濃度－時間曲線下面積の投与前値との差、CL_R：腎クリアランス、

Ae_{-24h-0}：投与前 24 時間の尿中尿酸排泄量、Ae_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量、

Fe_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄率

安全性について、有害事象の発現状況は、高齢者男性 50%（3/6 例）、高齢者女性 50%（3/6 例）、非高齢者男性 50%（3/6 例）、非高齢者女性 83.3%（5/6 例）であった。副作用は、高齢者男性の 1 例（尿円柱陽性）、高齢者女性の 2 例（上室性期外収縮、硬便、各 1 例）、非高齢者女性の 3 例（尿中白血球陽性/尿沈渣陽性、尿中白血球陽性/尿中白血球陽性/細菌検査陽性/尿沈渣陽性、尿中白血球陽性、各 1 例）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.5 薬物相互作用の検討

6.2.5.1 薬物相互作用試験 (CTD5.3.3.4-1 : 017 試験<2017 年 11 月～12 月>)

健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、オキサプロジン¹⁶⁾が本剤の薬物動態及び安全性に及ぼす影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、第Ⅰ期では、本剤 4 mg を食後に単回経口投与され、続く第Ⅱ期では、オキサプロジン 600 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与、投与開始 6 日目に本剤 4 mg 及びオキサプロジン 600 mg を食後に経口投与とされた。

本試験に組み入れられた被験者 12 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。そのうち、有害事象により投与中止に至った 1 例は第Ⅱ期において本剤 4 mg は投与されなかった。

本剤 4 mg 単独投与時に対するオキサプロジン併用投与時の血漿中本薬未変化体濃度における C_{max} 及び AUC_{0-4} の比の幾何平均値とその 90%信頼区間は、0.982 [0.945, 1.021] 及び 1.129 [1.079, 1.182] であった。本剤 4 mg 単独投与時に対するオキサプロジン併用投与時の尿中本薬グルクロン酸抱合体排泄量及び硫酸抱合体排泄量の比の幾何平均値とその 90%信頼区間は、0.657 [0.624, 0.692] 及び 0.968 [0.900, 1.041] であった。本剤 4 mg 単独投与時に対するオキサプロジン併用投与時の本薬の血漿中タンパク非結合型分率の比の幾何平均値とその 90%信頼区間は、 t_{max} 時¹⁷⁾において 1.615 [1.454, 1.794]、低濃度時¹⁸⁾において 1.365 [1.213, 1.536] であった。

安全性について、有害事象の発現状況は、本剤 4 mg 単独投与時 16.7% (2/12 例)、オキサプロジン単独投与時 8.3% (1/12 例)、オキサプロジン併用投与時 0% (0/11 例) であり、副作用は認められなかった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、オキサプロジン単独投与時の 1 例 (扁桃周囲膿瘍) に認められ、当該事象の発現により投与中止に至ったが、治験薬との因果関係は否定された。その他の投与中止に至った有害事象は、上記の重篤な有害事象が認められた症例の本剤単独投与時に認められた咽頭炎 1 例であった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QT/QTc 評価試験 (CTD5.3.4.1-1 : 007 試験<2015 年 〇月～〇月>)

健康成人 (目標被験者数 48 例) を対象に、本剤単回経口投与時の QTc 間隔に対する影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各期にプラセボ、本剤 2 mg、10 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 4 日以上とされた。

¹⁶⁾ 本薬の血漿タンパク結合に影響を及ぼすことが示唆されたオキサプロジン及びナプロキセンのうち、オキサプロジンがナプロキセンに比べて本薬の血漿タンパク結合への影響が大きく、また、オキサプロジンはグルクロン酸抱合体生成に対する阻害作用が強かったことから、オキサプロジンが用いられた。

¹⁷⁾ 投与後 2 時間又は 4 時間

¹⁸⁾ 投与後 8 時間又は 12 時間

無作為に割り付けられた 48 例全例が安全性、薬物動態及び心電図の解析対象集団¹⁹⁾とされた。

本剤 2 mg 又は 10 mg を単回経口投与したときの血漿中の C_{max} (平均値±標準偏差、以下同様) は、 180.22 ± 25.63 及び 854.05 ± 104.28 ng/mL、 AUC_{0-24h} は、 2099.35 ± 338.17 及び 9692.03 ± 1347.22 ng・h/mL、 t_{max} (中央値 [範囲]) は、3.00 [2.0, 6.0] 及び 2.00 [1.0, 6.0] h であった。

心電図について、QTcF²⁰⁾間隔のベースラインからの変化量の推定値におけるプラセボ投与時との差の調整済み平均値²¹⁾とその 90%信頼区間は、本剤 2 mg 投与時では投与後 8 時間で最大値となり、1.5 [−0.9, 3.8] ms、本剤 10 mg 投与時では投与後 1 時間で最大値となり、1.5 [−0.8, 3.9] ms であり、90%信頼区間の上限は 10 ms を下回った。モキシフロキサシン投与時では、投与後 4 時間で最大値となり、13.2 [10.9, 15.6] ms であり、90%信頼区間の下限が 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象の発現状況は、プラセボ投与時 16.3% (7/43 例)、本剤 2 mg 投与時 23.9% (11/46 例)、本剤 10 mg 投与時 26.1% (12/46 例)、モキシフロキサシン 400 mg 投与時 40.9% (18/44 例) であった。副作用は、プラセボ投与時 1 例 (下痢)、本剤 2 mg 投与時 1 例 (下痢)、本剤 10 mg 投与時 5 例 (軟便、血中クレアチニン増加、腹部不快感/腎機能障害、傾眠、下痢、各 1 例)、モキシフロキサシン 400 mg 投与時 6 例 (心電図 QT 延長 4 例、軟便、悪心、各 1 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 10 mg 投与時に 1 例 (腎機能障害) 認められ、副作用と判断された。

臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある変動は認められなかった。12 誘導心電図については、本剤 10 mg 投与時の 1 例、モキシフロキサシン 400 mg 投与時の 4 例に心電図 QT 延長が認められたが、いずれの事象も軽度であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 腎機能障害者における薬物動態及び薬力学について

機構は、腎機能障害者における本薬の薬物動態及び薬力学について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の軽度及び中等度の腎機能障害者における薬物動態及び薬力学を検討した 005 試験において、腎機能障害の程度に応じて本薬未変化体の AUC が増加する傾向が認められた (表 28)。当該要因の一つとして、本薬の主代謝物であるグルクロン酸抱合体は、肝臓、腎臓及び小腸で、硫酸抱合体は肝臓、腎臓、小腸及び肺で生成されることから、腎代謝の低下により本薬の代謝が低下し、腎機能障害の程度に応じて本薬未変化体の AUC が増加する傾向が認められたと考えられた。しかしながら、各組織画分での生成活性は、グルクロン酸抱合体では腎臓と比較し肝臓で約 4.2 倍、硫酸抱合体では腎臓と比較して小腸で約 60 倍であり、さらに、組織重量は肝臓及び小腸ともに腎臓よりも大きいことから、各代謝物の生成における腎臓の寄与は大きくないと考えられた。一方で、本薬は、ヒトにおける腸肝循環の有無及びその程度は明らかではないものの、ラットにおいて腸肝循環する可能性が示唆されたことから、腎機能障害により、抱合体の尿中排泄速度が低下し、胆汁中に排泄される割合が増えることで腸肝循環の割合が増えた可能性についても、腎機能障害の程度に応じて本薬未変化体

¹⁹⁾ 無作為に割り付けられた 48 例のうち試験開始後に同意撤回 3 例、有害事象 (腎機能障害) 1 例、中止基準とされた QT 間隔又は QTcF 間隔の 500 ms を超える延長若しくはベースライン (各期の投与直前の値) からの 60 ms を超える延長が当該投与期内で 2 回以上認められた 1 例が試験を中止し、1 例が感冒のため中断したため、プラセボ、本剤 2 mg、10 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg 投与の安全性、薬物動態及び心電図解析対象集団は、それぞれ 43 例、46 例、46 例及び 44 例であった。

²⁰⁾ Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔

²¹⁾ 薬剤、時期、投与順序、時点、薬剤と時点の交互作用を固定効果、被験者を変量効果、各投与期の治験薬投与前 QTcF 測定値を共変量とする線形混合モデル

の AUC が増加した一因と考えられた。なお、ヒトにおいて尿中に排泄されたグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の割合はそれぞれ 44.3 及び 20.0%、ラットにおいて尿中に排泄されたグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の割合は 5.6 及び 8.0%であり、ラットと比較し、ヒトではグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の尿中に排泄される割合は高いことから、ヒトにおいて腸肝循環がある場合でも、腸肝循環する本薬の割合はラットよりも低いことが推察される。

また、腎機能正常者と比較して中等度腎機能障害者では薬力学的作用が減弱する傾向が認められた(表 30)。当該要因として、本薬の標的部位は糸球体ろ過後の近位尿細管管腔側と想定していることから、糸球体ろ過能の低下により、作用部位に到達する薬物濃度が低下することが考えられた。実際に、中等度腎機能障害者における本薬投与後 24 時間までの尿中本薬未変化体排泄率は、腎機能正常者と比較して低値であった。また、糸球体ろ過される尿酸量の減少により尿酸の再吸収量自体が低下し、URAT1 阻害時に尿中尿酸排泄量の増加の程度が小さくなると考えられる。

以上を踏まえると、軽度及び中等度腎機能障害者では腎機能障害の程度に応じて本薬未変化体の AUC が増加する傾向が認められたことから、重度腎機能障害患者では血漿中本薬未変化体濃度はより増加する可能性があるものの、想定しうる血漿中本薬未変化体濃度を増加させる要因を考えると、腎機能障害の程度が及ぼす血漿中本薬未変化体濃度への影響は小さいと考えられる。また、腎機能障害の程度に応じて薬力学的作用が減弱する可能性があるものの、本薬は低用量から治療を開始し、患者の血清尿酸値の程度に応じて増量しながら使用することから、重度腎機能障害患者においても適切な用量まで増量しながら投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。薬物動態について、腎機能障害の程度が及ぼす血漿中本薬未変化体濃度への影響は小さいとする申請者の説明について一定の理解はできる。ただし、腎機能障害者においては、腎機能正常者に比較して血漿中本薬未変化体濃度は増加する傾向がある一方で糸球体ろ過能の低下に伴う作用部位に到達する本薬未変化体の薬物濃度の低下等により薬力学的作用が減弱する可能性もあることから、特に重度腎機能障害患者に対する注意喚起の要否については、腎機能障害を有する患者における本剤の有効性及び安全性に関する結果も踏まえ、「7.R.6.1 腎機能障害患者」の項において引き続き検討する。

6.R.2 肝機能障害者における薬物動態及び薬力学について

機構は、本薬の薬物動態学的特徴も踏まえ、肝機能障害者における薬物動態及び薬力学について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、主に肝で代謝されるが、001 試験における見かけの全身クリアランスは約 0.9 L/h であるため、本薬の肝クリアランスは肝血流律速ではない。したがって、肝機能障害時の肝血流量低下による薬物動態への影響はほとんど受けないと推察される。代謝酵素活性について、本薬は主にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合によって代謝されるが、当該抱合酵素の活性は、肝機能障害時において変化しにくいと報告されている(薬物代謝学(第2版)東京化学同人 2000; 131-5)。また、肝機能障害に伴い尿酸生成酵素の活性が変動することもあると考えられるが、本薬の作用部位及び作用機序を踏まえると、本薬の薬力学的作用に影響はないと考えられる。

本薬の軽度、中等度及び重度の肝機能障害者における薬物動態及び薬力学を検討した 015 試験において、薬物動態について、肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者の血漿中本薬濃度の C_{max} の幾何平均値の比とその 90%信頼区間は、0.840 [0.674, 1.047]、0.798 [0.653, 0.976] 及び 0.747

[0.570, 0.979]、 AUC_{0-48h} の幾何平均値の比[90%信頼区間]は、0.869 [0.693, 1.091]、0.875 [0.711, 1.077]及び0.765 [0.579, 1.011]であり、血漿中本薬濃度は肝機能障害の程度に応じて低値を示した。当該要因について、 C_{max} 及び AUC_{0-48h} を体重で補正したときの、肝機能正常者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者の幾何平均値の比とその90%信頼区間は、 C_{max} ではそれぞれ0.908 [0.720, 1.147]、0.792 [0.640, 0.980]及び0.869 [0.653, 1.155]、 AUC_{0-48h} ではそれぞれ0.940 [0.710, 1.245]、0.868 [0.672, 1.122]及び0.889 [0.630, 1.255]であり、体重が C_{max} 及び AUC_{0-48h} の結果に影響していると考えられた。本剤4mgを重度肝機能障害者に投与したときの本薬代謝物の尿中排泄率は、肝機能正常者と同程度であった（「6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。肝機能障害によりアルブミン産生量は低下し、重度肝機能障害者において血漿中タンパク結合率が低下したことから（「6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）、分布容積の増加が懸念されたが、肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者における見かけの分布容積（平均値±標準偏差）は、それぞれ13.16±1.19、14.52±2.36、14.99±3.69及び15.51±1.97 Lであり、大きな違いは認められなかった。一方、肝機能正常者と比較して軽度及び中等度肝機能障害者では薬力学的作用に大きな違いは認められていないが、重度肝機能障害者では薬力学的作用の減弱が認められた（表32）。当該要因について、肝機能正常者、軽度、中等度及び重度肝機能障害者における $AUEC_{-24-0h}$ （治験薬投与前24時間から投与時までの血清中尿酸濃度－時間曲線下面積、平均値±標準偏差）は、それぞれ142.80±32.08、141.60±30.21、170.93±57.27及び106.40±44.66 mg・h/dLであり、投与前における血清尿酸値が肝機能正常者と比較して重度肝機能障害者では低値であったことが影響していると考えられた。

以上より、肝機能障害の程度が薬物動態及び薬力学へ及ぼす影響は大きくないと考えられる。

機構は、以下のように考える。薬物動態について、肝機能障害の程度に応じて血漿中本薬濃度が低くなる傾向が認められたものの、当該要因の一つは体重の違いであること、また、肝機能正常者と比較し重度肝機能障害者では薬力学的作用の減弱が認められたものの、当該要因の一つは投与前における血清尿酸値の違いであること等を踏まえ、肝機能障害の程度が薬物動態及び薬力学へ及ぼす影響は大きくないとする申請者の説明を了承するが、肝機能障害を有する患者における本剤の有効性及び安全性、並びに注意喚起の必要性については、「7.R.6.2 肝機能障害患者」の項において引き続き検討する。

6.R.3 薬物相互作用について

機構は、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の結果から、本薬のヒト血漿タンパク結合率は99%以上であり、また、血漿タンパクと強く結合する薬剤が本薬の血漿タンパク結合に影響を及ぼすことが示唆されたことから（「6.2.1 ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）、本剤と血漿タンパクと強く結合する薬剤との併用投与時における、血漿中非結合型本薬濃度の上昇が及ぼす安全性及び有効性への影響について、薬物相互作用試験（017試験）及び臨床試験成績を踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験の結果から本薬の血漿タンパク結合に影響を及ぼすことが示唆されたオキサプロジンを用いて検討された薬物相互作用試験（017試験）において、本剤4mg単独投与時に対するオキサプロジン併用投与時の血漿中本薬未変化体濃度における C_{max} 及び AUC_{0-t} の比の幾何平均値とその90%信頼区間は、0.982 [0.945, 1.021]及び1.129 [1.079, 1.182]であった。また、本剤4mg単独投与時に対するオキサプロジン併用投与時の本薬の血漿中タンパク非結合型分率の比の幾何平均値とその90%信頼区間は、 t_{max} 時¹⁷⁾において1.615 [1.454, 1.794]、低濃度時¹⁸⁾において1.365 [1.213, 1.536]であり、オキサプロジン併用投与時において、本薬の血漿中タンパク

非結合型分率が大きく上昇することはなかった。痛風及び高尿酸血症患者を対象に実施した4つの二重盲検試験（003試験、006試験、011試験及び014試験）の併合解析結果において、併用されていた薬剤のうち高タンパク結合率（血漿タンパク結合率が99%以上）の薬剤の「併用あり」と「併用なし」の症例での有害事象の発現状況は、それぞれ51.0%（98/192例）及び46.5%（107/230例）であり、高タンパク結合率の薬剤の併用の有無で有害事象の発現割合に大きな違いは認められず、「併用あり」で発現割合が大きく増加している事象も認められなかった。重篤な有害事象は、「併用あり」で3.1%（6/192例）、「併用なし」で0%（0/230例）であり、「併用あり」のみに重篤な有害事象が認められたが、いずれの事象も因果関係は否定された。長期投与試験（010試験）においては、「併用あり」と「併用なし」の症例での有害事象の発現状況は、それぞれ81.9%（104/127例）及び54.7%（111/203例）であり、「併用なし」と比較して「併用あり」の症例で有害事象の発現割合は高値であった。しかしながら、「併用あり」の症例において、高タンパク結合率の薬剤を併用中に発現した有害事象の発現状況は62.2%（79/127例）であり、「併用なし」であった症例での有害事象の発現割合と大きな違いはなかった。「併用あり」の症例で「併用なし」の症例に比較して発現割合が高かった主な事象は、上咽頭炎（併用なし12.8%（26/203例）、併用あり26.0%（33/127例））、痛風性関節炎（併用なし9.9%（20/203例）、併用あり18.1%（23/127例））であり、「併用あり」の症例で認められた痛風性関節炎について、高タンパク結合率の薬剤を併用中に発現した事象は9.4%（12/127例）で、「併用なし」での症例での発現割合と大きな違いはなかった。重篤な有害事象は、「併用あり」で5.5%（7/127例）、「併用なし」で1.0%（2/203例）であり、「併用あり」の症例で多く認められたが、因果関係が認められた事象は「併用あり」の1例（胃癌第1期）のみであった。また、二重盲検試験（003試験、006試験、011試験及び014試験）の併合解析結果において、併用されていた薬剤のうち高タンパク結合率の薬剤の「併用あり」と「併用なし」別の投与終了時の血清尿酸値の低下率（平均値±標準偏差、以下同様）は、「併用あり」で42.74±15.48%、「併用なし」で43.94±14.98%、長期投与試験（010試験）において、「併用あり」と「併用なし」別の投与終了時の血清尿酸値の低下率は、「併用あり」で46.08±12.41%、「併用なし」で49.01±12.80%であり、高タンパク結合率の薬剤の「併用あり」と「併用なし」別で血清尿酸値低下作用に大きな差はなかった。

以上より、血漿タンパクと強く結合する薬剤との併用投与に安全性及び有効性における大きな違いはないと判断し、血漿タンパクと強く結合する薬剤との併用について特段の注意喚起は必要ないと考えた。

機構は、上記の患者対象の臨床試験における併合解析結果等を踏まえた血漿タンパクと強く結合する薬剤と本剤の併用投与による安全性及び有効性への影響に関する申請者の考察について大きな問題はないと考えるが、オキサプロジンとの併用による薬物相互作用試験の結果については、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、第 II 相試験及び第 III 相試験の合計 5 試験の成績が提出された（表 36）。

表 36 有効性及び安全性に関する主な臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	投与被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	003	II	痛風を含む高尿酸血症患者	80	本剤（0.25 mg を 2 週間、0.5 mg を 2 週間、以降は 1 mg、2 mg 又は 4 mg）又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	006	II	痛風を含む高尿酸血症患者	200	本剤（0.25 mg を 2 週間、0.5 mg を 2 週間、以降は 0.5 mg、1 mg、2 mg 又は 4 mg）又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	011	III	痛風を含む高尿酸血症患者	201	本剤（0.5 mg を 2 週間、1 mg を 4 週間、以降は 2 mg）又はベンズプロマロン（25 mg を 2 週間、以降は 50 mg）を 1 日 1 回朝食後に 14 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	014	III	痛風を含む高尿酸血症患者	201	本剤（0.5 mg を 2 週間、1 mg を 4 週間、以降は 2 mg）又はフェブキシソスタット（10 mg を 2 週間、20 mg を 4 週間、以降は 40 mg）を 1 日 1 回朝食後に 14 週間経口投与	有効性 安全性
	国内	010	III	痛風を含む高尿酸血症患者	330	本剤（0.5 mg を 2 週間、1 mg を 4 週間、以降は 2 mg とし、投与開始 18 週以降は 4 mg への増量を許容）を 1 日 1 回朝食後に 34 週間又は 58 週間経口投与	有効性 安全性

以下に、各試験の成績を記述する。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 国内第 II 相試験（CTD5.3.5.1-1：003 試験＜2014 年 1 月～ 月＞）

痛風を含む成人高尿酸血症患者（目標被験者数 80 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を探索的に検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の痛風患者¹²⁾又は高尿酸血症患者¹³⁾とされた。前観察期間において、「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」に病型分類された患者¹⁰⁾、重篤な肝疾患又は AST 若しくは ALT が 100 IU/L 以上、腎結石又は臨床的な尿路結石（血尿、背部痛等）、eGFR が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者、前観察開始日の 14 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等は除外された。

本試験は、初期 I（2 週間）、初期 II（2 週間）及び維持期（4 週間）から構成された。

用法は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回朝食後に 8 週間経口投与とされた。本剤の投与量について、初期 I では 0.25 mg、初期 II では 0.5 mg、維持期では 1 mg、2 mg 又は 4 mg を投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 80 例（プラセボ群 20 例、本剤 1 mg 群 20 例、本剤 2 mg 群 19 例、本剤 4 mg 群 21 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 4 例であり、その内訳は、プラセボ群 1 例（中止基準に抵触）、本剤 1 mg 群 2 例（有害事象、治験参加辞退、各 1 例）、本剤 2 mg 群 1 例（有害事象）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率は、表 37 のとおりであり、群間で有意な用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定：p < 0.001）。

表 37 ベースラインから投与終了時 (LOCF) までの血清尿酸値低下率 (003 試験、FAS)

	プラセボ群 (20 例)	本剤 1 mg 群 (20 例)	本剤 2 mg 群 (19 例)	本剤 4 mg 群 (21 例)
ベースライン (mg/dL)	8.85±1.30	8.79±1.00	8.91±1.23	8.95±1.48
投与終了時 (mg/dL)	8.73±1.54 ^{a)}	5.52±0.90	4.36±1.05	3.24±1.07
ベースラインから投与終了時までの 血清尿酸値低下率 (%)	0.85±14.53 ^{a)}	37.03±8.92	50.91±10.61	64.37±7.67

平均値±標準偏差

a) 投与後のデータがない 1 例を除外

主な副次評価項目の結果は、表 38 のとおりであった。

表 38 主な副次評価項目の結果 (003 試験、FAS)

評価項目	プラセボ群 (19 例 ^{a)})	本剤 1 mg 群 (20 例)	本剤 2 mg 群 (19 例)	本剤 4 mg 群 (21 例)
投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の 達成率 (%) [95%信頼区間]	0 [0.0, 17.6] (0/19 例)	75.0 [50.9, 91.3] (15/20 例)	89.5 [66.9, 98.7] (17/19 例)	95.2 [76.2, 99.9] (20/21 例)
投与終了時における血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	-0.13±1.29	-3.27±0.93	-4.55±1.19	-5.70±0.77

a) 平均値±標準偏差

b) 投与後のデータがない 1 例を除外

安全性について、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (003 試験、安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (20 例)		本剤 1 mg 群 (20 例)		本剤 2 mg 群 (19 例)		本剤 4 mg 群 (21 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	35.0 (7)	15.0 (3)	30.0 (6)	15.0 (3)	63.2 (12)	26.3 (5)	52.4 (11)	9.5 (2)
NAG 増加	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	5.3 (1)	4.8 (1)	0 (0)
鼻咽頭炎	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.8 (3)	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)
四肢不快感	5.0 (1)	5.0 (1)	10.0 (2)	10.0 (2)	10.5 (2)	10.5 (2)	0 (0)	0 (0)
α1MG 増加	5.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.3 (1)	5.3 (1)	9.5 (2)	0 (0)
尿中 β2MG 増加	10.0 (2)	5.0 (1)	5.0 (1)	0 (0)	5.3 (1)	0 (0)	0.0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver.17.0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤 2 mg 群 1 例 (腹部不快感) 及び本剤 1 mg 群 1 例 (傾眠) に認められ、このうち本剤 2 mg 群 1 例 (腹部不快感) は副作用と判断された。

痛風性関節炎の発現状況は、表 40 のとおりであった。

表 40 投与時期別の痛風性関節炎の発現状況 (003 試験、安全性解析対象集団)

投与時期	プラセボ群	本剤 1mg 群	本剤 2mg 群	本剤 4mg 群
初期 I (投与 2 週時)	0 (0/20)	0 (0/20)	0 (0/19)	0 (0/21)
初期 II (投与 4 週時)	0 (0/19)	5.0 (1/20)	5.3 (1/19)	0 (0/21)
維持期 (投与 8 週時)	0 (0/19)	0 (0/19)	0 (0/19)	4.8 (1/21)

発現割合% (発現例数/評価例数)

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.1.2 国内第 II 相試験 (CTD5.3.5.1-2 : 006 試験<2015 年 5 月~2016 年 12 月>)

痛風を含む成人高尿酸血症患者 (目標被験者数 200 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の痛風患者¹²⁾又は高尿酸血症患者¹³⁾とされた。前観察期間において、「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」に病型分類された患者¹⁰⁾、重篤な肝疾患又は AST 若しくは ALT が 100 IU/L 以上、腎結石又は臨床的な尿路結石 (血尿、背部痛等)、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、前観察開始日の 14 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等

は除外された。

本試験は、初期 I（2 週間）、初期 II（2 週間）及び維持期（8 週間）から構成された。

用法は、プラセボ又は本剤を 1 日 1 回朝食後に 12 週間経口投与とされた。本剤の投与量について、初期 I では 0.25 mg、初期 II では 0.5 mg、維持期では 0.5 mg、1 mg、2 mg 又は 4 mg を投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 201 例（プラセボ群 39 例、本剤 0.5 mg 群 41 例、本剤 1 mg 群 42 例、本剤 2 mg 群 39 例、本剤 4 mg 群 40 例）のうち未投与例 1 例（本剤 0.5 mg 群）を除いた 200 例が安全性解析対象集団とされ、そのうち治験実施計画書からの逸脱例 1 例（本剤 0.5 mg 群）を除いた 199 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例であり、その内訳は、プラセボ群 2 例（治験参加辞退、有害事象、各 1 例）、本剤 1 mg 群 2 例（治験参加辞退、有害事象、各 1 例）、本剤 2 mg 群 1 例（治験参加辞退）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率は、表 41 のとおりであり、群間で有意な用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra 検定： $p < 0.001$ ）。

表 41 ベースラインから投与終了時（LOCF）までの血清尿酸値低下率（006 試験、FAS）

	プラセボ群 (39 例)	本剤 0.5 mg 群 (41 例)	本剤 1 mg 群 (42 例)	本剤 2 mg 群 (39 例)	本剤 4 mg 群 (40 例)
ベースライン (mg/dL)	8.93±1.04	9.02±1.20	8.84±1.07	8.96±1.14	8.94±1.10
投与終了時 (mg/dL)	9.16±1.06	7.04±1.34	5.87±1.05 ^{a)}	5.14±1.35	3.48±0.88
ベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率 (%)	-2.83±8.19	21.81±11.35	33.77±9.82 ^{a)}	42.66±13.16	61.09±8.75

平均値±標準偏差

a) 投与後のデータがない 1 例を除外

主な副次評価項目の結果は、表 42 のとおりであった。

表 42 主な副次評価項目の結果（006 試験、FAS）

評価項目	プラセボ群 (39 例)	本剤 0.5 mg 群 (39 例)	本剤 1 mg 群 (42 例)	本剤 2 mg 群 (39 例)	本剤 4 mg 群 (40 例)
投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95%信頼区間]	0 [0.0, 9.0] (0/39 例)	23.1 [11.1, 39.3] (9/39 例)	65.9 [49.4, 79.9] (27/41 例) ^{b)}	74.4 [57.9, 87.0] (29/39 例)	100 [91.2, 100.0] (40/40 例)
投与終了時における血清尿酸値 変化量 (mg/dL) ^{a)}	0.23±0.75	-1.98±1.11	-3.01±1.00 ^{b)}	-3.82±1.29	-5.47±1.03

a) 平均値±標準偏差

b) 投与後のデータがない 1 例を除外

安全性について、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 43 のとおりであった。

表 43 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (006 試験、安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (39 例)		本剤 0.5 mg 群 (40 例)		本剤 1 mg 群 (42 例)		本剤 2 mg 群 (39 例)		本剤 4 mg 群 (40 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての有害事象	51.3 (20)	15.4 (6)	60.0 (24)	15.0 (6)	50.0 (21)	19.0 (8)	51.3 (20)	17.9 (7)	32.5 (13)	17.5 (7)
鼻咽頭炎	20.5 (8)	0 (0)	15.0 (6)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)	20.5 (8)	0 (0)	12.5 (5)	0 (0)
NAG 増加	2.6 (1)	2.6 (1)	5.0 (2)	0 (0)	7.1 (3)	7.1 (3)	10.3 (4)	5.1 (2)	5.0 (2)	5.0 (2)
尿中 β 2MG 増加	5.1 (2)	5.1 (2)	7.5 (3)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)	7.7 (3)	5.1 (2)	10.0 (4)	5.0 (2)
痛風性関節炎	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	2.5 (1)	4.8 (2)	4.8 (2)	7.7 (3)	7.7 (3)	7.5 (3)	7.5 (3)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	2.5 (1)	2.4 (1)	0 (0)	5.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)	4.8 (2)	2.4 (1)	5.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
γ -GTP 増加	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	2.5 (1)	2.4 (1)	2.4 (1)	5.1 (2)	0.0 (0)	5.0 (2)	0 (0)
白血球数増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	2.4 (1)	5.1 (2)	5.1 (2)	0 (0)	0 (0)
α 1MG 増加	2.6 (1)	2.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	0 (0)	5.0 (2)	5.0 (2)
血中 TG 増加	5.1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	2.6 (1)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 CPK 増加	2.6 (1)	0 (0)	7.5 (3)	2.5 (1)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)
腹部不快感	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	0 (0)	0 (0)	2.5 (1)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
四肢痛	0 (0)	0 (0)	5.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.19.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群 2 例 (結腸癌、出血性腸憩室、各 1 例) 及び本剤 2 mg 群 1 例 (前立腺癌) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2 例 (尿中 β 2MG 増加、胃腸炎、各 1 例)、本剤 1 mg 群 1 例 (出血性腸憩室)、本剤 2 mg 群 1 例 (坐骨神経痛) に認められ、このうちプラセボ群 1 例 (尿中 β 2MG 増加) は副作用と判断された。

痛風性関節炎の発現状況は、表 44 のとおりであった。

表 44 投与時期別の痛風性関節炎の発現状況 (006 試験、安全性解析対象集団)

投与時期	プラセボ群	本剤 0.5 mg 群	本剤 1 mg 群	本剤 2 mg 群	本剤 4 mg 群	本剤群全体
初期 I (投与 2 週時)	0 (0/39)	0 (0/40)	2.4 (1/42)	0 (0/39)	2.5 (1/40)	1.2 (2/161)
初期 II (投与 4 週時)	0 (0/39)	2.5 (1/40)	2.4 (1/41)	2.6 (1/39)	0 (0/40)	1.9 (3/160)
維持期 (投与 12 週時)	0 (0/39)	0 (0/40)	4.9 (2/41)	7.9 (3/38)	7.5 (3/40)	5.0 (8/159)

発現割合% (発現例数/評価例数)

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 国内第 III 相ベンズブロマロン対照比較試験 (CTD5.3.5.1-3 : 011 試験<2017 年 4 月～ 月>)

痛風を含む成人高尿酸血症患者 (目標被験者数 200 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、ベンズブロマロンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の痛風患者¹²⁾又は高尿酸血症患者¹³⁾とされた。前観察期間において、「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」に病型分類された患者¹⁰⁾、肝障害又は AST 若しくは ALT が 100 IU/L 以上、腎結石又は臨床的な尿路結石 (血尿、背部痛等)、eGFR が 30mL/min/1.73 m² 未満の患者、前観察開始日の 14 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等は除外された。なお、本試験では治験実施医療機関、投与前の血清尿酸値及び eGFR を割付因子とした動的割付が実施された。

本試験は、初期 I (2 週間)、初期 II (4 週間) 及び維持期 (8 週間) から構成された。

用法は、ベンズブロマロン又は本剤を 1 日 1 回朝食後に 14 週間経口投与とされた。本剤及びベンズブロマロンの投与量について、本剤は、初期 I では 0.5 mg、初期 II では 1 mg、維持期では 2 mg 投与と

された。ベンズブロマロンは、初期 I では 25 mg、初期 II 及び維持期では 50 mg 投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 201 例（本剤群 102 例、ベンズブロマロン群 99 例）全例が安全性解析対象集団とされ、そのうち除外基準に抵触した 1 例（ベンズブロマロン群）を除いた 200 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 6 例であり、その内訳は、本剤群 3 例（有害事象 2 例、治験参加辞退 1 例）、ベンズブロマロン群 3 例（治験参加辞退 2 例、有害事象 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率は、表 45 のとおりであり、本剤 2 mg 群とベンズブロマロン群の群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性マージン（-10%）²²⁾を上回ったことから、本剤 2 mg 群のベンズブロマロン群に対する非劣性が示された。

表 45 ベースラインから投与終了時（LOCF）までの血清尿酸値低下率（011 試験、FAS）

投与群	ベースライン (mg/dL) ^{a)}	投与終了時 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
本剤 2 mg 群 (102 例)	8.90±1.16	4.80±1.15	45.92±11.94	2.05 [-1.27, 5.37]
ベンズブロマロン群 (98 例)	8.92±1.28	4.98±1.14	43.87±11.84	

a) 平均値±標準偏差

b) 本剤 2 mg 群－ベンズブロマロン群

主な副次評価項目の結果は、表 46 のとおりであった。

表 46 主な副次評価項目の結果（011 試験、FAS）

評価項目	本剤 2 mg 群 (102 例)	ベンズブロマロン群 (98 例)
投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の 達成率 (%) [95%信頼区間]	86.27 [78.04, 92.29] (88/102 例)	83.67 [74.84, 90.37] (82/98 例)
投与終了時における血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	-4.10±1.25	-3.94±1.30

a) 平均値±標準偏差

安全性について、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（011 試験、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 2 mg 群 (102 例)		ベンズブロマロン群 (99 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	45.1 (46)	14.7 (15)	40.4 (40)	15.2 (15)
上咽頭炎	12.7 (13)	0 (0)	7.1 (7)	0 (0)
痛風性関節炎	7.8 (8)	7.8 (8)	5.1 (5)	5.1 (5)
関節炎	3.9 (4)	2.9 (3)	2.0 (2)	1.0 (1)
咽頭炎	2.0 (2)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
上気道感染	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
湿疹	2.0 (2)	0 (0)	3.0 (3)	0 (0)
関節痛	2.0 (2)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
血中 CPK 増加	2.0 (2)	0 (0)	3.0 (3)	1.0 (1)
血中クレアチニン増加	2.0 (2)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)
ALT 増加	1.0 (1)	0 (0)	2.0 (2)	2.0 (2)
AST 増加	1.0 (1)	0 (0)	2.0 (2)	2.0 (2)
筋骨格不快感	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)	1.0 (1)
尿中 β2MG 増加	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)	1.0 (1)
血中尿素増加	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)
創傷	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.20.1

²²⁾ ベンズブロマロンの製造販売後調査結果に基づき、ベンズブロマロン 50 mg/日を投与した際の血清尿酸値低下率を 37%、本剤の第 II 相試験結果に基づき、プラセボ投与による血清尿酸値低下率を 0%と仮定し、ベンズブロマロンとプラセボの効果の差の 1/3 以下となる 10%を非劣性マージンとして設定した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、ベンズプロマロン群 1 例（胃癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤 2 mg 群 2 例（痛風性関節炎、滑液包炎、各 1 例）、ベンズプロマロン群 1 例（血中クレアチニン増加/血中尿素増加/ヘモグロビン減少/赤血球数減少/ヘマトクリット減少）に認められ、このうち本剤 2 mg 群 2 例（痛風性関節炎、滑液包炎、各 1 例）は副作用と判断された。

痛風性関節炎の発現状況は、表 48 のとおりであった。

表 48 投与時期別の痛風性関節炎の発現状況（011 試験、安全性解析対象集団）

投与時期	本剤 2 mg 群	ベンズプロマロン群
初期 I（投与 2 週時）	1.0 (1/102)	0 (0/99)
初期 II（投与 6 週時）	2.9 (3/102)	2.0 (2/99)
維持期（投与 14 週時）	4.0 (4/100)	3.1 (3/98)

発現割合%（発現例数/評価例数）

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.2.2 国内第 III 相フェブキソスタット対照比較試験（CTD5.3.5.1-4：014 試験< 年 月～2018 年 7 月>）

痛風を含む成人高尿酸血症患者（目標被験者数 200 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、フェブキソスタットを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の痛風患者¹²⁾又は高尿酸血症患者¹³⁾とされた。前観察期の病型分類において、「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」に病型分類された患者¹⁰⁾、重篤な肝障害又は AST 若しくは ALT が 100 IU/L 以上、腎結石又は臨床的な尿路結石（血尿、背部痛等）、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、前観察開始日の 14 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等は除外された。なお、本試験では投与前の血清尿酸値及び eGFR を割付因子とした動的割付が実施された。

本試験は、初期 I（2 週間）、初期 II（4 週間）及び維持期（8 週間）から構成された。

用法は、フェブキソスタット又は本剤を 1 日 1 回朝食後に 14 週間経口投与とされた。本剤及びフェブキソスタットの投与量について、本剤は、初期 I では 0.5 mg、初期 II では 1 mg、維持期では 2 mg 投与とされた。フェブキソスタットは、初期 I では 10 mg、初期 II では 20 mg、維持期では 40 mg 投与とされた。

無作為に割り付けられた被験者 203 例（本剤群 102 例、フェブキソスタット群 101 例）のうち、3 例（治験薬未投与 2 例及び安全性評価のデータが全く得られなかった 1 例、いずれも本剤群）を除いた 200 例が安全性解析対象集団とされ、このうち有効性評価のデータが全く得られなかった 1 例（フェブキソスタット群）を除いた 199 例（本剤群 99 例、フェブキソスタット群 100 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 14 例であり、その内訳は、本剤群 7 例（被験者都合 4 例、有害事象 2 例、痛風性関節炎²³⁾1 例）、フェブキソスタット群 7 例（有害事象 4 例、被験者都合 2 例、痛風性関節炎²³⁾1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率は、表 49 のとおりであり、本剤 2 mg 群とフェブキソスタット群の群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定

²³⁾ 割付日から最初の服薬前に痛風性関節炎を発症していた場合、又は投与 2 週若しくは 6 週に痛風性関節炎を発症しており、かつ規定来院日より最大 1 週間で消失しない場合は中止することとされた。

した非劣性マージン（－10%）²⁴⁾を上回ったことから、本剤 2 mg 群のフェブキソスタット群に対する非劣性が示された。

表 49 ベースラインから投与終了時（LOCF）までの血清尿酸値低下率（014 試験、FAS）

投与群	ベースライン (mg/dL) ^{a)}	投与終了時 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	群間差 ^{b)} [95%信頼区間]
本剤 2 mg 群 (99 例)	8.61±1.05	5.01±1.15	41.82±11.47	－2.17 [－5.26, 0.92]
フェブキソスタット群 (100 例)	8.67±1.06	4.84±1.03	44.00±10.63	

a) 平均値±標準偏差

b) 本剤 2 mg 群－フェブキソスタット群

主な副次評価項目の結果は、表 50 のとおりであった。

表 50 主な副次評価項目の結果（014 試験、FAS）

評価項目	本剤 2 mg 群 (99 例)	フェブキソスタット群 (100 例)
投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の 達成率 (%) [95%信頼区間]	84.8 [76.2, 91.3] (84/99 例)	88.0 [80.0, 93.6] (88/100 例)
投与終了時における血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	－3.61±1.12	－3.83±1.10

a) 平均値±標準偏差

安全性について、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 51 のとおりであった。

表 51 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況（014 試験、安全性解析対象集団）

事象名	本剤 2 mg 群 (99 例)		フェブキソスタット群 (101 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	52.5 (52)	17.2 (17)	51.5 (52)	19.8 (20)
上咽頭炎	10.1 (10)	0 (0)	4.0 (4)	0 (0)
胃腸炎	4.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
痛風性関節炎	3.0 (3)	1.0 (1)	5.9 (6)	5.0 (5)
上気道の炎症	2.0 (2)	0 (0)	5.9 (6)	0 (0)
腹部不快感	2.0 (2)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
下痢	2.0 (2)	1.0 (1)	2.0 (2)	2.0 (2)
慢性胃炎	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
湿疹	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
過角化	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)
関節炎	2.0 (2)	1.0 (1)	3.0 (3)	1.0 (1)
背部痛	2.0 (2)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)
γ-GTP 増加	2.0 (2)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)
インフルエンザ	1.0 (1)	0 (0)	3.0 (3)	0 (0)
尿中 β2MG 増加	1.0 (1)	1.0 (1)	5.0 (5)	4.0 (4)
尿中蛋白陽性	1.0 (1)	1.0 (1)	3.0 (3)	1.0 (1)
肝機能検査異常	1.0 (1)	0 (0)	2.0 (2)	2.0 (2)
貧血	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)	2.0 (2)
NAG 増加	0 (0)	0 (0)	3.0 (3)	2.0 (2)
α1MG 増加	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	1.0 (1)
足骨折	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、フェブキソスタット群 2 例（肝障害、結腸腺癌、各 1 例）、本剤 2 mg 群 3 例（結腸癌、悪性新生物、胃癌、各 1 例）に認められ、このうち、フェブキソスタット群 1 例（肝障害）が副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、フェブキソスタット群 5 例（痛風性関節炎 2 例、肝障害、胆道疝痛、顔面浮腫、各 1 例）、本剤 2 mg 群 2 例（悪性新生物、胃癌、各 1 例）に認められ、このうち、フェブキソスタット群 4 例（痛風性関節炎 2 例、肝障害、顔面浮

²⁴⁾ フェブキソスタットの第 II 相試験結果に基づき、フェブキソスタット 40 mg/日投与群の血清尿酸値低下率は 39.81%、本剤の第 II 相試験結果に基づき、プラセボ投与による血清尿酸値低下率は 0%と仮定し、フェブキソスタットとプラセボの効果の差の 1/3 以下となる 10%を非劣性マージンとして設定した。

腫各 1 例) が副作用と判断された。

痛風性関節炎の発現状況は、表 52 のとおりであった。

表 52 投与時期別の痛風性関節炎の発現状況 (014 試験、安全性解析対象集団)

投与時期	本剤 2 mg 群	フェブキソスタット群
初期 I (投与 2 週時)	0 (0/99)	0 (0/101)
初期 II (投与 6 週時)	1.0 (1/99)	3.0 (3/99)
維持期 (投与 14 週時)	3.1 (3/97)	3.1 (3/96)

発現割合% (発現例数/評価例数)

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.2.3 国内第 III 相長期投与試験 (CTD5.3.5.2-1 : 010 試験<2016 年 12 月～2018 年 12 月>)

痛風を含む成人高尿酸血症患者 (目標被験者数 330 例 : 34 週投与例として 330 例、うち 58 週投与例として 120 例) を対象に、本剤を長期投与したときの有効性及び安全性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、血清尿酸値 7.0 mg/dL 以上の痛風患者¹²⁾又は高尿酸血症患者¹³⁾とされた。前観察期間において、「尿酸産生過剰型」又は「判定不能」に病型分類された患者¹⁰⁾、重篤な肝障害又は AST 若しくは ALT が 100 IU/L 以上、腎結石又は臨床的な尿路結石 (血尿、背部痛等)、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者、前観察開始日の 14 日前から効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した患者等は除外された。

本試験は、初期 I (2 週間)、初期 II (4 週間)、維持期 I (12 週間) 及び維持期 II (16 週又は 40 週) から構成された。

用法は、本剤を 1 日 1 回朝食後に 34 週間又は 58 週間経口投与とされた。本剤の投与量について、初期 I では 0.5 mg、初期 II では 1 mg、維持期 I 及び維持期 II では 2 mg 投与とされた。ただし、維持期 II においては、維持期 I の 8 週時の血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えていた場合には、維持期 II では 4 mg 投与とされ、最終投与時まで維持された。

治験薬が投与された 330 例 (本剤投与終了時²⁵⁾の投与量別で 2 mg 投与例 277 例、4 mg 投与例 43 例、0.5 mg 又は 1 mg 投与例 10 例) が安全性解析対象集団とされ、このうち選択基準から逸脱又は除外基準に抵触 3 例及び有効性評価のデータが全く得られなかった 1 例を除く 326 例 (本剤投与終了時の投与量別では 2 mg 投与例 276 例、4 mg 投与例 43 例、0.5 mg 又は 1 mg 投与例 7 例) が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、治験薬投与開始後の治験中止例は 34 例 (本剤投与終了時の投与量別では 2 mg 投与例 19 例、4 mg 投与例 5 例、0.5 mg 又は 1 mg 投与例 10 例) であり、その内訳は、有害事象 13 例、治験参加辞退 9 例、血清尿酸値が 2.0 mg/dL 以下 7 例、選択基準から逸脱・除外基準に抵触 2 例、途中来院せず 1 例、規定来院日を 1 週間延期しても痛風性関節炎が消失しなかった 1 例、腎結石が発現 1 例、その他 5 例であった (中止理由に重複あり)。

有効性について、主要評価項目であるベースラインからの血清尿酸値低下率は、投与 34 週時、投与 58 週時及び投与終了時でそれぞれ表 53 のとおりであった。

²⁵⁾ 34 週間投与された被験者においては投与 34 週後、58 週間投与された被験者においては投与 58 週後、又は治験終了時

表 53 ベースラインから投与終了時（LOCF）までの血清尿酸値低下率（010 試験、FAS）

評価項目	評価時点	本剤投与全集団	本剤 2 mg 投与例	本剤 4 mg 投与例
血清尿酸値 (mg/dL)	ベースライン	8.79±1.13 (326 例) ^{a)}	8.63±1.03 (276 例)	9.76±1.25 (43 例)
	投与 34 週時	4.57±1.06 (297 例)	4.61±1.08 (257 例)	4.35±0.90 (40 例)
	投与 58 週時	4.55±1.09 (105 例)	4.59±1.10 (92 例)	4.22±0.95 (13 例)
	投与終了時	4.58±1.25 (326 例) ^{a)}	4.53±1.16 (276 例)	4.41±1.09 (43 例)
ベースラインからの 血清尿酸値低下率 (%)	投与 34 週時	47.83±10.85 (297 例)	46.73±10.77 (257 例)	54.92±8.58 (40 例)
	投与 58 週時	48.43±11.38 (105 例)	47.17±11.18 (92 例)	57.35±8.73 (13 例)
	投与終了時	47.89±12.72 (326 例) ^{a)}	47.52±11.99 (276 例)	54.88±9.49 (43 例)

平均値±標準偏差（評価例数）

a) 0.5 mg 投与及び 1 mg 投与で中止になった症例を含む

主な副次評価項目である各評価時点の血清尿酸値の推移及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は図 1 及び表 54 のとおりであった。

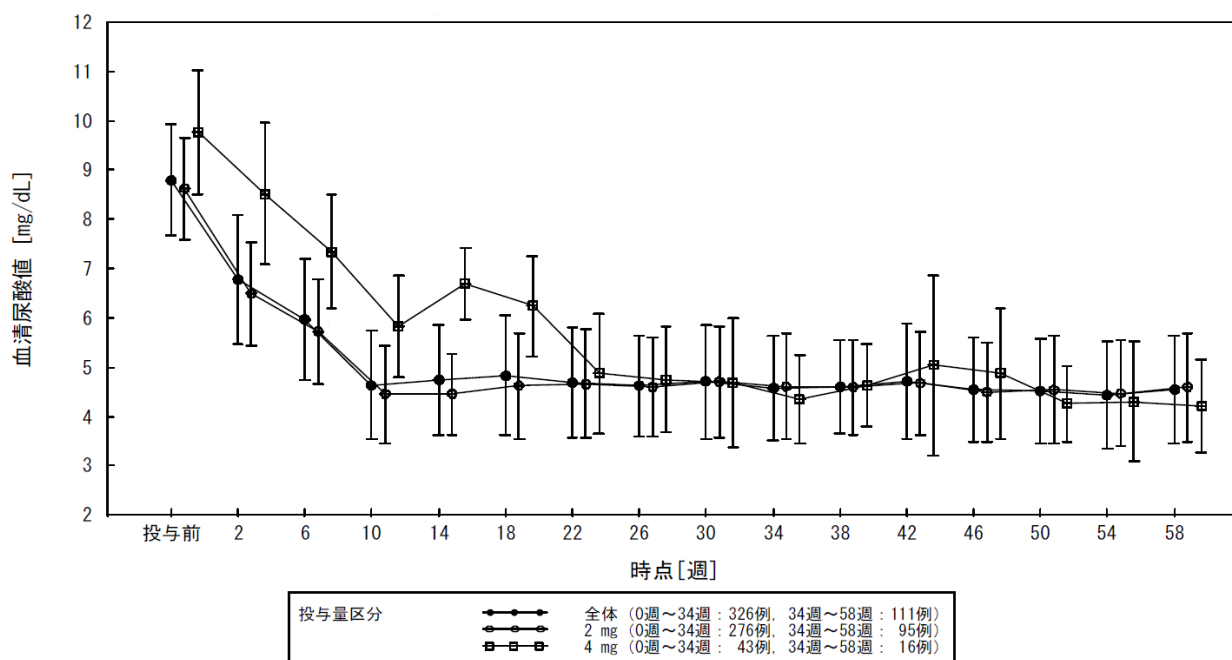


図 1 ベースラインから投与終了時までの血清尿酸値の推移（010 試験、FAS、平均値±標準偏差）

表 54 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（010 試験、FAS）

評価時点	本剤投与全集団	本剤 2 mg 投与例	本剤 4 mg 投与例
投与 34 週時	90.24 [86.28, 93.36] (268/297 例)	89.11 [84.64, 92.64] (229/257 例)	97.50 [86.84, 99.94] (39/40 例)
投与 58 週時	92.38 [85.54, 96.65] (97/105 例)	91.30 [83.58, 96.17] (84/92 例)	100 [75.29, 100] (13/13 例)
投与終了時	88.96 [85.04, 92.14] (290/326 例)	89.86 [85.67, 93.15] (248/276 例)	95.35 [84.19, 99.43] (41/43 例)

割合% [95%信頼区間]（達成例数/評価例数）

安全性について、いずれかの集団で 2%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの集団で 2%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況 (010 試験、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与全集団 (330 例)		本剤 2 mg 投与例 (277 例)		本剤 4 mg 投与例 (43 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	65.2 (215)	21.8 (72)	64.6 (179)	18.8 (52)	69.8 (30)	34.9 (15)
上咽頭炎	17.9 (59)	0 (0)	17.7 (49)	0 (0)	23.3 (10)	0 (0)
痛風性関節炎	13 (43)	12.7 (42)	11.2 (31)	10.8 (30)	20.9 (9)	20.9 (9)
関節痛	4.8 (16)	0.6 (2)	5.1 (14)	0.4 (1)	4.7 (2)	2.3 (1)
血中 CPK 増加	4.8 (16)	0 (0)	5.8 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
関節炎	4.5 (15)	2.1 (7)	5.1 (14)	2.5 (7)	2.3 (1)	0 (0)
背部痛	3.9 (13)	0 (0)	4.7 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	3.3 (11)	0.3 (1)	2.5 (7)	0 (0)	7.0 (3)	0 (0)
インフルエンザ	2.7 (9)	0 (0)	2.5 (7)	0 (0)	4.7 (2)	0 (0)
四肢不快感	2.7 (9)	2.1 (7)	1.8 (5)	1.1 (3)	9.3 (4)	9.3 (4)
AST 増加	2.7 (9)	0.3 (1)	2.2 (6)	0 (0)	4.7 (2)	0 (0)
γ-GTP 増加	2.7 (9)	0.6 (2)	2.5 (7)	0.4 (1)	2.3 (1)	0 (0)
白血球数増加	2.4 (8)	0 (0)	2.2 (6)	0 (0)	4.7 (2)	0 (0)
尿中 Alb/Cr 比増加	2.4 (8)	0.6 (2)	1.8 (5)	0 (0)	7.0 (3)	4.7 (2)
尿中 β2MG 増加	2.1 (7)	0.6 (2)	2.2 (6)	0.4 (1)	0 (0)	0 (0)
血中 TG 増加	2.1 (7)	0 (0)	2.2 (6)	0 (0)	2.3 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J ver.21.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、全集団で 9 例であり、その内訳は本剤 2 mg 投与時で 8 例 (消化管間質性腫瘍、膀胱癌、橈骨骨折、狭心症、急性胆嚢炎、慢性副鼻腔炎、胃癌第 1 期、憩室炎、各 1 例)、本剤 4 mg 投与時で 1 例 (エナメル上皮腫) に認められ、このうち、1 例 (胃癌第 I 期) は副作用と判断された。

投与中止に至った有害事象は、全集団で 15 例であり、その内訳は、本剤 1 mg 投与時で 4 例 (そう痒症/軟便、尿中 β2MG 増加、AST 増加/ALT 増加/γ-GTP 増加、痛風性関節炎、各 1 例)、本剤 2 mg 投与時で 8 例 (腎結石症 2 例、消化管間質系腫瘍、膀胱癌、コントロール不良の糖尿病、湿疹、急性胆管炎、憩室炎、各 1 例)、本剤 4 mg 投与時で 3 例 (腎結石症 3 例) に認められ、このうち、10 例 (腎結石症 5 例、そう痒症/軟便、尿中 β2MG 増加、AST 増加/ALT 増加/γ-GTP 増加、痛風性関節炎、湿疹) は副作用と判断された。

痛風性関節炎の発現状況は、表 56 のとおりであった。

表 56 投与時期別の痛風性関節炎の発現状況 (010 試験、安全性解析対象集団)

投与時期	評価時点	本剤投与全集団 (330 例)	本剤 2 mg 投与例 (277 例)	本剤 4 mg 投与例 (43 例)
初期 I	投与 2 週時	1.2 (4/330)	0.4 (1/227)	4.7 (2/43)
初期 II	投与 6 週時	2.4 (8/328)	1.1 (3/227)	7.0 (3/43)
維持期	投与 10 週時	3.4 (11/320)	3.6 (10/277)	2.3 (1/43)
	投与 14 週時	1.3 (4/317)	0.4 (1/274)	7.0 (3/43)
	投与 18 週時	2.2 (7/315)	2.6 (7/272)	0 (0/43)
	投与 22 週時	3.8 (12/313)	3.7 (10/270)	4.7 (2/43)
	投与 26 週時	1.6 (5/308)	1.9 (5/265)	0 (0/43)
	投与 30 週時	0.3 (1/305)	0.4 (1/263)	0 (0/42)
	投与 34 週時	1.0 (3/303)	0.8 (2/262)	2.4 (1/41)
	投与 38 週時	0 (0/108)	0 (0/94)	0 (0/14)
	投与 42 週時	0 (0/107)	0 (0/93)	0 (0/14)
	投与 46 週時	0.9 (1/107)	1.1 (1/93)	0 (0/14)
	投与 50 週時	0 (0/106)	0 (0/92)	0 (0/14)
	投与 54 週時	1.0 (1/105)	1.1 (1/92)	0 (0/13)
	投与 58 週時	1.0 (1/105)	1.1 (1/92)	0 (0/13)

発現割合% (発現例数/評価例数)

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。ベンズブロマロンを対照とした第 III 相試験（011 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率について、本剤 2 mg 群のベンズブロマロン群に対する非劣性が示されている（表 45）。また、副次評価項目とされた投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率及び血清尿酸値変化量についても、本剤群と対照群とで同程度の結果であった（表 46）。さらに、フェブキソスタットを対照とした第 III 相試験（014 試験）においても、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率について、本剤 2 mg 群のフェブキソスタット群に対する非劣性が示され（表 49）、011 試験と同様に設定された副次評価項目についても、本剤群と対照群とで同程度の結果であった（表 50）。本剤の病型分類別の有効性については、4 つの二重盲検試験（003 試験、006 試験、011 試験及び 014 試験）を併合して評価した。二重盲検試験（併合データ）における病型分類別（尿酸排泄低下型、混合型又は正常型）でのベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率等の結果は表 57 のとおりであり、病型の違いは本剤の血清尿酸値に対する低下作用に特段の影響は及ぼさないと考えられた。

表 57 病型分類別の各評価項目の結果（二重盲検試験（併合データ））

投与群	病型分類	投与終了時における 血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95%信頼区間]
プラセボ群	尿酸排泄低下型 (48 例)	-2.56±9.56 ^{b)}	0.20±0.81 ^{b)}	0 [0.0, 7.5] ^{b)}
	混合型又は正常型 (11 例)	2.35±14.51	-0.27±1.45	0 [0.0, 28.5]
本剤 0.5 mg 群	尿酸排泄低下型 (31 例)	20.75±12.12	-1.87±1.14	22.6 [9.6, 41.1]
	混合型又は正常型 (8 例)	25.90±6.73	-2.41±0.94	25.0 [3.2, 65.1]
本剤 1 mg 群	尿酸排泄低下型 (57 例)	34.49±9.73 ^{c)}	-3.10±1.0 ^{c)}	69.6 [55.9, 81.2] ^{c)}
	混合型又は正常型 (5 例)	33.22±8.58	-3.06±0.78	60.0 [14.7, 94.7]
本剤 2 mg 群	尿酸排泄低下型 (224 例)	44.01±11.96	-3.86±1.21	84.8 [79.4, 89.3]
	混合型又は正常型 (35 例)	45.62±12.97	-4.19±1.35	80.0 [63.1, 91.6]
本剤 4 mg 群	尿酸排泄低下型 (52 例)	63.05±8.43	-5.56±0.95	100 [93.2, 100.0]
	混合型又は正常型 (9 例)	57.39±7.41	-5.48±1.04	88.9 [51.8, 99.7]

a) 平均値±標準偏差、b) 47 例、c) 56 例

また、臨床診断名別（痛風又は痛風結節、高尿酸血症）の有効性については、また、臨床診断名別（痛風又は痛風結節、高尿酸血症）でベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率等の結果については、表 58 のとおりであり、痛風又は痛風結節患者、高尿酸血症患者で本剤の血清尿酸値に対する低下作用に特段の差異は認められなかった。

表 58 臨床診断名別の各評価項目の結果（二重盲検試験（併合データ））

投与群	臨床診断名	投与終了時における 血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95%信頼区間]
プラセボ群	痛風又は痛風結節 (54 例)	-2.22±10.84 ^{b)}	0.16±0.98 ^{b)}	0 [0.0, 6.7] ^{b)}
	高尿酸血症 (5 例)	4.69±7.11	-0.40±0.58	0 [0.0, 52.2]
本剤 0.5 mg 群	痛風又は痛風結節 (31 例)	21.79±11.09	-1.94±1.04	25.8 [11.9, 44.6]
	高尿酸血症 (8 例)	21.85±13.13	-2.15±1.44	12.5 [0.3, 52.7]
本剤 1 mg 群	痛風又は痛風結節 (54 例)	34.75±10.14 ^{b)}	-3.10±1.03 ^{b)}	66.0 [51.7, 78.5] ^{b)}
	高尿酸血症 (8 例)	35.41±4.93	-3.06±0.52	87.5 [47.3, 99.7]
本剤 2 mg 群	痛風又は痛風結節 (209 例)	45.20±11.71	-3.98±1.22	85.6 [80.1, 90.1]
	高尿酸血症 (50 例)	40.17±12.89	-3.59±1.25	78.0 [64.0, 88.5]
本剤 4 mg 群	痛風又は痛風結節 (50 例)	62.72±8.11	-5.58±0.92	98.0 [89.4, 99.9]
	高尿酸血症 (11 例)	59.93±10.09	-5.42±1.11	100.0 [71.5, 100.0]

a) 平均値±標準偏差、b) 53 例

投与前血清尿酸値別（8.0 mg/dL 未満、8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満、9.0 mg/dL 以上）でのベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率等の結果については、表 59 のとおりであった。投与前血清尿酸値が高い区分になるにつれて血清尿酸値変化量が大きくなる傾向及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率が低くなる傾向が認められたが、血清尿酸値低下率において同様の傾向は認められず、各区分で同程度の値を示した。

表 59 投与前血清尿酸値別での各評価項目の結果（二重盲検試験（併合データ））

投与群	投与前血清尿酸値	投与終了時における血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95%信頼区間]
プラセボ群	8.0 mg/dL 未満 (12 例)	-9.28±8.44	0.70±0.63	0 [0.0, 26.5]
	8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満 (22 例)	0.31±11.76 ^{b)}	-0.02±1.00 ^{b)}	0 [0.0, 16.1] ^{b)}
	9.0 mg/dL 以上 (25 例)	0.42±9.34	-0.06±0.98	0 [0.0, 13.7]
本剤 0.5 mg 群	8.0 mg/dL 未満 (7 例)	19.58±6.26	-1.44±0.52	71.4 [29.0, 96.3]
	8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満 (13 例)	24.83±9.87	-2.11±0.82	30.8 [9.1, 61.4]
	9.0 mg/dL 以上 (19 例)	20.56±13.56	-2.09±1.40	0 [0.0, 17.6]
本剤 1 mg 群	8.0 mg/dL 未満 (12 例)	33.83±13.60 ^{c)}	-2.60±1.09 ^{c)}	90.9 [58.7, 99.8] ^{c)}
	8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満 (23 例)	34.64±6.79	-2.88±0.58	82.6 [61.2, 95.0]
	9.0 mg/dL 以上 (27 例)	35.42±10.06	-3.48±1.08	48.1 [28.7, 68.1]
本剤 2 mg 群	8.0 mg/dL 未満 (52 例)	47.43±11.89	-3.56±0.94	96.2 [86.8, 99.5]
	8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満 (108 例)	41.75±10.99	-3.52±0.94	88.9 [81.4, 94.1]
	9.0 mg/dL 以上 (99 例)	45.25±12.89	-4.50±1.40	72.7 [62.9, 81.2]
本剤 4 mg 群	8.0 mg/dL 未満 (11 例)	62.40±11.19	-4.69±0.87	100 [71.5, 100.0]
	8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満 (23 例)	63.92±8.33	-5.33±0.70	100 [85.2, 100.0]
	9.0 mg/dL 以上 (27 例)	60.69±7.34	-6.08±0.86	96.3 [81.0, 99.9]

a) 平均値±標準偏差、b) 21 例、c) 11 例

長期投与試験（010 試験）では、本剤 2 mg 維持例（投与終了時まで本剤 2 mg が投与された患者）及び本剤 4 mg 維持例（本剤 4 mg へ増量し、投与終了時まで本剤 4 mg が投与された患者）のいずれにおいても、血清尿酸値は図 1 のとおり安定して推移し、本剤の長期投与による血清尿酸値低下作用が確認された。本剤 4 mg 維持例において、増量前後（投与開始 18 週後及び投与終了時）の平均血清尿酸値低下率（平均値）は、それぞれ 35.76%及び 54.88%であり、増量した患者の 95.35%（41/43 例）が血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した。

機構は、以下のように考える。ベンズブロマロンを対照とした第 III 相試験（011 試験）において、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率について、本剤群のベンズブロマロン群に対する非劣性が示されており、副次評価項目とされた投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率等の結果も踏まえると、本剤の有効性は示されており、010 試験結果から、長期投与時においても本剤の有効性は維持されていると判断する。また、本剤は尿酸排泄促進作用を有する薬剤であることを踏まえ、尿酸排泄低下型と混合型又は正常型に関する病型別の有効性を検討したところ、混合型又は正常型の患者数は限られる点に留意する必要があるが、病型別で大きな違いは認められていないことを確認した。また、臨床診断名別及び投与前血清尿酸値別の有効性についても、臨床的に問題となるような結果ではないことを確認した。

7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。本剤の安全性について、4 つの二重盲検試験（003 試験、006 試験、011 試験及び 014 試験）を併合して評価した。

二重盲検試験（併合データ）における各群の有害事象及び副作用の発現状況は表 60 のとおりであり、各群間で大きな違いは認められなかった。

表 60 各群の有害事象及び副作用の発現状況（二重盲検試験（併合データ）、安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (59 例)	本剤群全体 (422 例) ^{a)}	ベンズブロマロン群 (99 例)	フェブキソスタット群 (101 例)
有害事象	45.8 (27)	48.6 (205)	40.4 (40)	51.5 (52)
副作用	15.3 (9)	16.6 (70)	15.2 (15)	19.8 (20)
重篤な有害事象	0 (0)	1.4 (6)	1.0 (1)	2.0 (2)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	3.4 (2)	2.4 (10) ^{b)}	1.0 (1)	5.0 (5)
投与中止に至った副作用	1.7 (1)	0.9 (4)	0 (0)	4.0 (4)

発現割合%（発現例数）

a) 用量を問わず本剤群に割り付けられた被験者

b) 003 試験において有害事象発現後に被験者による治験参加辞退の申し出により中止に至った湿疹 1 例、006 試験において有害事象（痛風性関節炎）により中止に至った 1 例を含む。

死亡例はいずれの群も認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群全体 6 例（結腸癌 2 例、出血性腸憩室、前立腺癌、悪性新生物、胃癌、各 1 例）、ベンズブロマロン群 1 例（胃癌）、フェブキソスタット群 2 例（肝障害、結腸腺癌、各 1 例）であり、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象のうち、フェブキソスタット群の 1 例（肝障害）が副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、本剤群全体 10 例（痛風性関節炎 2 例、湿疹、腹部不快感、傾眠、出血性腸憩室、坐骨神経痛、滑液包炎、悪性新生物、胃癌、各 1 例）、プラセボ群 2 例（尿中 β 2MG 増加、胃腸炎、各 1 例）、ベンズブロマロン群 1 例（血中クレアチニン増加/血中尿素増加/ヘモグロビン減少/赤血球数減少/ヘマトクリット減少）、フェブキソスタット群 5 例（痛風性関節炎 2 例、肝障害、胆道仙痛、顔面浮腫、各 1 例）に認められ、このうち、本剤群全体 4 例（痛風性関節炎 2 例、腹部不快感、滑液包炎、各 1 例）、フェブキソスタット群 4 例（痛風性関節炎 2 例、肝障害、顔面浮腫、各 1 例）、プラセボ群 1 例（尿中 β 2MG 増加）が副作用と判断された。

いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は表 61 及び表 62 のとおりであった。ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群と本剤群全体で大きな違いは認められなかった。

表 61 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象の発現状況（二重盲検試験（併合データ）、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (59 例)	本剤群全体 ^{a)} (422 例)	ベンズプロマロン群 (99 例)	フェブキソスタット群 (101 例)
すべての有害事象	45.8 (27)	48.6 (205)	40.4 (40)	51.5 (52)
上咽頭炎	15.3 (9)	11.6 (49)	7.1 (7)	4.0 (4)
痛風性関節炎	0 (0)	5.5 (23)	5.1 (5)	5.9 (6)
尿中 β 2MG 増加	6.8 (4)	3.6 (15)	3.0 (3)	5.0 (5)
NAG 増加	3.4 (2)	3.6 (15)	0 (0)	3.0 (3)
γ -GTP 増加	0 (0)	2.1 (9)	0 (0)	1.0 (1)
四肢不快感	3.4 (2)	1.9 (8)	1.0 (1)	0 (0)
血中 CPK 増加	3.4 (2)	1.9 (8)	3.0 (3)	0 (0)
ALT 増加	0 (0)	1.9 (8)	2.0 (2)	0 (0)
AST 増加	0 (0)	1.9 (8)	2.0 (2)	0 (0)
α 1MG 増加	3.4 (2)	1.4 (6)	0.0 (0)	2.0 (2)
関節炎	0.0 (0)	1.4 (6)	2.0 (2)	3.0 (3)
湿疹	1.7 (1)	1.2 (5)	3.0 (3)	0.0 (0)
血中 TG 増加	3.4 (2)	0.9 (4)	0 (0)	0 (0)
関節痛	0.0 (0)	0.9 (4)	2.0 (2)	1.0 (1)
上気道の炎症	0 (0)	0.7 (3)	1.0 (1)	5.9 (6)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0.7 (3)	0.0 (0)	3.0 (3)
インフルエンザ	0 (0)	0.5 (2)	0.0 (0)	3.0 (3)
筋骨格不快感	0 (0)	0.2 (1)	3.0 (3)	0 (0)
貧血	0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	3.0 (3)
血中尿素増加	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)
創傷	0 (0)	0 (0)	2.0 (2)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J Ver.21.0

a) 用量を問わず本剤群に割り付けられた被験者

表 62 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用の発現状況（二重盲検試験（併合データ）、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (59 例)	本剤群全体 ^{a)} (422 例)	ベンズプロマロン群 (99 例)	フェブキソスタット群 (101 例)
すべての副作用	15.3 (9)	16.6 (70)	15.2 (15)	19.8 (20)
痛風性関節炎	0 (0)	5.0 (21)	5.1 (5)	5.0 (5)
四肢不快感	3.4 (2)	1.7 (7)	1.0 (1)	0 (0)
尿中 β 2MG 増加	5.1 (3)	1.2 (5)	1.0 (1)	4.0 (4)
ALT 増加	0 (0)	0.2 (1)	2.0 (2)	0 (0)
AST 増加	0 (0)	0.2 (1)	2.0 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J Ver.21.0

a) 用量を問わず本剤群に割り付けられた被験者

本剤の用量別の安全性について、二重盲検試験（併合データ）における本剤の用量群別の有害事象及び副作用の発現状況は表 63 のとおりであり、本剤の用量増加に伴って有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 63 本剤の用量群別の有害事象及び副作用の発現状況（二重盲検試験（併合データ）、安全性解析対象集団）

	本剤 0.5 mg 群 (40 例)	本剤 1 mg 群 (62 例)	本剤 2 mg 群 (259 例)	本剤 4 mg 群 (61 例)
有害事象	60.0 (24)	43.5 (27)	50.2 (130)	39.3 (24)
副作用	15.0 (6)	17.7 (11)	17.0 (44)	14.8 (9)
重篤な有害事象	0 (0)	3.2 (2)	1.5 (4)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	6.5 (4)	2.3 (6)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0 (0)	1.6 (1)	1.2 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

本剤のいずれかの用量群で発現割合が 2%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象及び副作用の発現状況は、表 64 及び表 65 のとおりであった。有害事象のうち、痛風性関節炎及び α 1MG 増加は、本剤の用量の増加に伴って発現割合が高くなる傾向がみられた。しかしながら、4 mg 群における有害事象の発現割合が、その他の用量群と比べて著しく上昇する事象は認められなかった。

表 64 いずれかの用量群で 2%以上かつ 2 例以上に認められた有害事象の発現状況
(二重盲検試験 (併合データ)、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 0.5 mg 群 (40 例)	本剤 1 mg 群 (62 例)	本剤 2 mg 群 (259 例)	本剤 4 mg 群 (61 例)
すべての有害事象	60.0 (24)	43.5 (27)	50.2 (130)	39.3 (24)
上咽頭炎	15.0 (6)	3.2 (2)	13.1 (34)	11.5 (7)
痛風性関節炎	2.5 (1)	4.8 (3)	5.8 (15)	6.6 (4)
NAG 増加	5.0 (2)	4.8 (3)	2.7 (7)	4.9 (3)
関節炎	0.0 (0)	0.0 (0)	2.3 (6)	0 (0)
尿中 β 2MG 増加	7.5 (3)	4.8 (3)	1.9 (5)	6.6 (4)
四肢不快感	2.5 (1)	3.2 (2)	1.9 (5)	0 (0)
γ -GTP 増加	5.0 (2)	1.6 (1)	1.5 (4)	3.3 (2)
AST 増加	2.5 (1)	3.2 (2)	1.5 (4)	1.6 (1)
ALT 増加	5.0 (2)	1.6 (1)	1.5 (4)	1.6 (1)
血中 CPK 増加	7.5 (3)	1.6 (1)	1.2 (3)	1.6 (1)
背部痛	2.5 (1)	3.2 (2)	1.2 (3)	0 (0)
腹部不快感	5.0 (2)	1.6 (1)	1.2 (3)	0 (0)
α 1MG 増加	0 (0)	0 (0)	0.8 (2)	6.6 (4)
上気道感染	5.0 (2)	3.2 (2)	0.8 (2)	0 (0)
血中 TG 増加	0.0 (0)	3.2 (2)	0.4 (1)	1.6 (1)
四肢痛	5.0 (2)	0.0 (0)	0.4 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.21.0

表 65 いずれかの用量群で 2%以上かつ 2 例以上に認められた副作用の発現状況
(二重盲検試験 (併合データ)、安全性解析対象集団)

事象名	本剤 0.5 mg 群 (40 例)	本剤 1 mg 群 (62 例)	本剤 2 mg 群 (259 例)	本剤 4 mg 群 (61 例)
すべての副作用	15.0 (6)	17.7 (11)	17.0 (44)	14.8 (9)
痛風性関節炎	2.5 (1)	4.8 (3)	5.0 (13)	6.6 (4)
四肢不快感	2.5 (1)	3.2 (2)	1.5 (4)	0 (0)
NAG 増加	0 (0)	4.8 (3)	1.2 (3)	3.3 (2)
尿中 β 2MG 増加	0 (0)	0 (0)	1.2 (3)	3.3 (2)
α 1MG 増加	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	3.3 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J Ver.21.0

長期投与時の安全性について、長期投与試験 (010 試験) における本剤投与例の有害事象及び副作用の発現状況は、有害事象 65.2% (215/330 例)、副作用 21.8% (72/330 例)、重篤な有害事象 2.7% (9/330 例)、重篤な副作用 0.3% (1/330 例)、投与中止に至った有害事象 4.5% (15/330 例)、投与中止に至った副作用 3.0% (10/330 例) であった。死亡例は認められなかった (長期投与試験 (010 試験) における本剤 2 mg 又は 4 mg 投与例別での有害事象の発現状況等については「7.2.3 国内第 III 相長期投与試験」の項を参照)。投与時期別の有害事象及び副作用の発現状況は表 66 のとおりであり、本剤の長期投与により、発現割合が明らかに上昇する等の一定の傾向は認められなかった。また、本剤を長期投与することによって、発現割合が明らかに上昇する特定の有害事象は認められなかった。

表 66 投与時期別の有害事象の発現状況 (010 試験、安全性解析対象集団)

投与期	初期Ⅰ	初期Ⅱ	維持期													全体
週数	≤2	2< ≤6	6< ≤10	10< ≤14	14< ≤18	18< ≤22	22< ≤26	26< ≤30	30< ≤34	34< ≤38	38< ≤42	42< ≤46	46< ≤50	50< ≤54	54< ≤58	≤58
投与例数	330	328	320	317	315	313	308	305	303	108	107	107	106	105	105	330
有害事象	11.5 (38)	15.9 (52)	18.4 (59)	13.9 (44)	12.7 (40)	15.0 (47)	12.0 (37)	11.8 (36)	14.5 (44)	15.7 (17)	9.3 (10)	12.1 (13)	17.9 (19)	13.3 (14)	6.7 (7)	65.2 (215)
重篤な 有害事象	0 (0)	0 (0)	0.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.3 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	2.7 (9)
投与中止 に至った 有害事象	0.9 (3)	0.6 (2)	1.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.3 (4)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.5 (15)

発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。実施された臨床試験成績からは、対照群とされたベンズブロマロン群

及びフェブキソスタット群と比較し、有害事象の発現状況は同程度であり、認められた事象も含め、有害事象の発現傾向に大きな違いは認められていない。また、本剤 4mg までの投与では、用量増加に伴って有害事象の発現割合が大きく増加する傾向も認められていない。本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与時に注目すべき有害事象に関しては以下に個別に検討したが、以下の検討を踏まえて安全性に係る注意喚起等が適切に対応されることを前提とすれば、本剤の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 痛風性関節炎

申請者は、以下のように説明している。二重盲検試験（併合データ）における本剤群全体及び本剤 2mg 群又は 4mg 群における痛風性関節炎の有害事象の発現状況は、5.5%（23/422 例）及び 5.9%（19/320 例）であり、ベンズブロマロン群の 5.1%（5/99 例）及びフェブキソスタット群の 5.9%（6/101 例）と同程度であった。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。痛風性関節炎による中止は、本剤群で 2 例、フェブキソスタット群で 2 例認められ、いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与中止後に消失した。また、本剤の投与初期における痛風性関節炎の発現状況はベンズブロマロン及びフェブキソスタットと比較して大きく異なることはなかった（表 48 及び表 52）。なお、二重盲検試験（併合データ）において、プラセボ群では痛風性関節炎は認められなかった。長期投与試験（010 試験）における投与量及び投与時期別の痛風性関節炎の発現状況は、表 56 のとおりであり、維持期の後半で発現割合が低くなる傾向が認められた。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であった。痛風性関節炎による中止は 1 例認められ、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止後に消失した。

以上、本剤の投与による尿酸降下作用によって投与初期に痛風性関節炎が発現する可能性があるが、その頻度は既承認薬と同程度であった。尿酸降下薬が投与されずに高尿酸血症が持続された場合でも痛風性関節炎が発現する可能性があること及び本剤の長期投与により尿酸値が低下した状態を維持することで痛風性関節炎の発現が抑制される可能性があることも踏まえると、本剤の投与による痛風性関節炎の発現リスクは臨床上許容可能と考えた。なお、投与初期の痛風性関節炎の発症を避けるための処置としては、設定した漸増法による用法・用量に従うことが必要である。

機構は、以下のように考える。本剤の投与による尿酸値の低下に伴って特に投与初期に痛風性関節炎が誘発されうるとは、本剤に限らず尿酸降下薬に共通した課題である。高尿酸血症の治療の目的の一つは痛風性関節炎の発症抑制であることを踏まえると、プラセボ群と比べて本剤投与により痛風性関節炎の発現割合が増加したことには留意する必要があるが、ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群と比較すると、本剤群で痛風性関節炎の発現割合等は大きく異ならなかった。以上より、本剤の痛風性関節炎のリスクは許容可能と考えるが、現時点では、尿酸降下薬投与による特に投与初期の痛風性関節炎の発現に対する対処法としては、投与薬剤の漸増投与以外に特段の手段はないため、本剤の投与初期の漸増投与に関する注意喚起を行うとともに、医療機関へも当該投与方法を周知徹底する必要がある。

7.R.2.2 尿路結石

申請者は、以下のように説明している。本剤は尿酸排泄促進作用を有する薬剤であるため、尿中への尿酸排泄に伴い、尿酸結石を始めとする尿路結石を誘発する可能性がある。各試験実施時点における最新版の治療ガイドライン²⁶⁾において、尿酸排泄促進薬を投与する場合には、酸性尿は尿路結石の危険因

²⁶⁾ 日本痛風・核酸代謝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 2 版 2012 年追補版 2012.

子であり、尿路結石予防のため尿 pH を 6.0～7.0 に維持することを目標とすること、及び尿路結石の既往のある患者では尿 pH に留意して慎重に投与することが記載されていたことから、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（003 試験、006 試験、011 試験、014 試験及び 010 試験）においては、被験者の安全性を考慮し、尿路結石の既往歴のある患者又は同意取得後以降の臨床検査で尿 pH が 6.0 未満の患者は、尿アルカリ化剤（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤）を併用投与することとした。また、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（013 試験）では、医師が投与を不要と判断した場合を除き、治験薬の投与期間中は尿アルカリ化剤（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤）を併用投与することを規定した。個々の試験での各群における、尿アルカリ化剤（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物）が併用されていた症例の割合は、69.7～100%であった。

本剤投与による尿路結石の発現状況については、安全性の評価項目として腹部超音波検査及び腹部単純 X 線検査が実施された第Ⅲ相試験（014 試験、010 試験）及び臨床薬理試験（013 試験）における尿路結石の有害事象²⁷⁾を検討した。長期投与試験（010 試験）における尿路結石の発現状況は、2.1%（7/330 例）であった。発現した事象は、腎結石症 1.5%（5/330 例）、腎石灰沈着症 0.6%（2/330 例）であった。発現時（検査時）の用量は、7 例中 4 例が 2 mg、3 例が 4 mg であった。いずれの事象も臨床症状はなく、非重篤であり、重症度は軽度であったが、全て副作用と判断された。7 例中 5 例は有害事象の発現前から尿アルカリ化剤を服用していた。014 試験及び 013 試験においては、尿路結石の有害事象は認められなかった。

その他の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした試験（003 試験、006 試験及び 011 試験）では、医師の診察（自他覚所見）等による調査を実施したが、尿路結石の有害事象の発現は認められなかった。

本剤の薬理作用により尿酸結石等が発現する可能性が否定できないことから、添付文書において、本剤の薬理作用により一時的に尿酸排泄量が増大することから、尿が酸性の場合には、患者に尿酸結石が生じる可能性がある旨、及びこれを防止するために、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化を図る旨を注意喚起する。

なお、本剤は尿酸の再吸収を阻害する薬剤であることから、尿中への尿酸排泄を増加させるため、腎結石を伴う患者においては、尿中尿酸排泄量の増大により腎結石の症状を悪化させるリスクがある。したがって、基本的には当該患者に対しては本剤の投与は避けるべきであり、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項において、腎結石を伴う患者については治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。各臨床試験において認められた尿路結石の発現状況からは、本剤の尿路結石の発現リスクは許容可能と考える。ただし、各第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では多くの症例で尿アルカリ化剤が併用されていたこと、及び本剤が尿中尿酸排泄量を増大させる薬理作用を有することを踏まえると、本剤投与による尿酸結石等が発現する可能性は否定できないことから、添付文書において、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化を図る旨を注意喚起するとする申請者の対応は適切と考える。また、申請者は腎結石を有する患者に対して、尿中への尿酸排泄量の増大により尿酸結石が増悪する可能性があるとして注意喚起する旨説明しているが、腎結石に限らず尿路結石を伴う患者に対しては基本的には本剤の投与は避けることが適切であり、添付文書においても尿路結石を有する患者を対象に

²⁷⁾ PT の膀胱結石、前立腺結石、尿道結石、尿路結石、尿管結石症、腎石灰沈着症、腎結石症、鹿角状結石に該当する事象

注意喚起することが必要と考える。

7.R.2.3 肝関連の有害事象

本剤と同様の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンは、製造販売後に重篤な肝障害の発現が報告されていることから、本剤投与による肝障害のリスクについて検討した。

二重盲検試験（併合データ）における投与群別の肝関連の有害事象²⁸⁾の発現状況は、表67のとおりであった。このうち、重篤な有害事象はフェブキソスタット群の1例（肝障害）のみであり、本剤投与例では認められなかった。また、重症度が高度であった事象は、本剤群の1例（ALT増加）、フェブキソスタット群の1例（肝障害）であり、その他はいずれも軽度であった。

表67 投与群別の肝関連の有害事象の発現状況（二重盲検試験（併合データ）、安全性解析対象集団）

事象名	プラセボ群 (59例)	本剤群全体 ^{a)} (422例)	ベンズブロマロン群 (99例)	フェブキソスタット群 (101例)
全体	0 (0)	4.5 (19)	2.0 (2)	6.9 (7)
γ-GTP増加	0 (0)	2.1 (9)	0 (0)	1.0 (1)
AST増加	0 (0)	1.9 (8)	2.0 (2)	0 (0)
ALT増加	0 (0)	1.9 (8)	2.0 (2)	0 (0)
血中ビリルビン増加	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)
肝機能検査異常	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	2.0 (2)
脂肪肝	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	1.0 (1)
血中ALP増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
肝障害	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 用量を問わず本剤群に割り付けられた被験者

また、二重盲検試験（併合データ）における本剤の用量別の肝関連の有害事象の発現状況は、表68のとおりであり、肝関連の有害事象全体及び事象毎のいずれにおいても、本剤の用量の増加に伴って発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表68 本剤の用量別の肝関連の有害事象の発現状況（二重盲検試験（併合データ）、安全性解析対象集団）

	本剤 0.5 mg 群 (40例)	本剤 1 mg 群 (62例)	本剤 2 mg 群 (259例)	本剤 4 mg 群 (61例)
全体	10.0 (4)	3.2 (2)	3.5 (9)	6.6 (4)
γ-GTP増加	5.0 (2)	1.6 (1)	1.5 (4)	3.3 (2)
ALT増加	5.0 (2)	1.6 (1)	1.5 (4)	1.6 (1)
AST増加	2.5 (1)	3.2 (2)	1.5 (4)	1.6 (1)
血中ビリルビン増加	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	1.6 (1)
肝機能検査異常	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)
脂肪肝	0 (0)	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

長期投与試験（010試験）における肝関連の有害事象の発現状況は6.7%（22/330例）であり、認められた事象は、ALT増加3.3%（11/330例）、AST増加2.7%（9/330例）、γ-GTP増加2.7%（9/330例）、血中ビリルビン増加0.6%（2/330例）、尿中ウロビリノーゲン増加0.3%（1/330例）、脂肪肝0.3%（1/330例）であった。重篤な有害事象はなく、重症度が高度であった事象は、本剤1 mg群の1例（ALT増加）であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

また、二重盲検試験（併合データ）及び長期投与試験（010試験）での肝関連の臨床検査値の解析の結果、治験薬投与後の基準値逸脱例の割合は治験薬投与前と大きく異なることはなく、個々の被験者における変化について、海外の指針（Guidance for industry, drug-induced liver injury: premarketing

²⁸⁾ SMQ の肝障害に該当する事象

clinical evaluation, July 2009) を参考に Hy's Law として提唱される3つの要素 (①AST又はALTが基準値上限3倍以上に増加、②血中ビリルビンが基準値上限2倍以上に増加し、ALP増加を伴わない、③AST又はALT及び総ビリルビンが共に増加する原因が他に認められない) の全てに該当する症例は、本剤群及び対照群のいずれにもなかった。

以上より、本剤の投与によって重篤な肝障害又は肝関連の有害事象が誘発される可能性や、顕著な肝機能検査値異常を引き起こすリスクは低いと考えられた。

機構は、以下のように考える。非臨床試験での検討結果 (「5.R.2 薬物性肝障害のリスクに関する検討について」の項を参照) に加え、ベンズブロマロンで懸念される劇症肝炎等の重篤な肝障害の発現頻度の低さを考慮すると、提出された非臨床試験及び臨床試験の各情報から本剤における重篤な肝障害のリスクの有無を明確に判断することには限界がある。一方で、現時点で得られている臨床試験成績からは、本剤投与時の肝機能検査値異常等の肝関連の有害事象の発現割合について、本剤の用量の増加に伴って発現割合が高くなる明確な傾向は認められなかったが、対照薬とされたベンズブロマロン又はフェブキソスタットと比べるとその発現割合に大きな差はなかった。以上の臨床試験における肝機能検査値異常等の肝関連の有害事象の結果を踏まえると、各対照薬と同様に、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察することが適切であり、その旨を注意喚起する必要があると考える。また、本剤の製造販売後においても、本剤の肝障害に関するリスクについて引き続き検討する必要があると考える。以上については、専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。日本人における高尿酸血症の病型頻度は、尿酸産生過剰型 12%、尿酸排泄低下型 60%、混合型 25%であると報告されており (日本臨牀 1996; 54: 3230-36)、本邦の治療ガイドライン²⁶⁾では、病型に応じて治療薬を選択することが推奨されていた。しかしながら、2017年度の尿酸降下薬の処方割合では、フェブキソスタットが 51.5%、アロプリノール (後発品を含む) が 39.0%と尿酸生成抑制薬が大多数を占め、尿酸排泄促進薬の中で最も使用されているベンズブロマロン (後発品を含む) は全体の 8.8%であった。この要因として、既承認の尿酸排泄促進薬における副作用のリスクが考えられる。

本剤は URAT1 を阻害して尿酸の再吸収を阻害する作用を有する新規の尿酸排泄促進薬であり、非臨床試験の結果から、ベンズブロマロン等の従来の尿酸排泄促進薬に比べて URAT1 に対する選択性に優れると考えられる。また、本剤の有効性について、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検比較試験において、ベンズブロマロン及びフェブキソスタットに対する非劣性が示され、また、尿酸降下薬の投与で誘発される痛風性関節炎について、本剤は、ベンズブロマロンやフェブキソスタットと比べて発現割合は同程度であった。また、本剤を長期投与した際の安全性に関して特に懸念すべき事項は認められなかった。

以上より、本剤は、主に尿酸排泄低下型患者に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供することができると考えた。

機構は、以下のように考える。本剤は、既承認の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンに対して非劣性が示されており、安全性についても許容可能である (「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照)。本邦の医療現場では、高尿酸血症患者の過半数を占める尿酸排泄低下型患者

に対しても尿酸生成抑制薬が使用されている実態も踏まえると、本剤は尿酸排泄促進薬として、新たな治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、本剤の第Ⅲ相試験では尿酸産生過剰型を除いた患者を対象とされていたことを踏まえ、痛風及び高尿酸血症患者のうち、本剤の投与対象として適切と考えられる患者集団について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の臨床データパッケージについては、各試験実施時における最新の治療ガイドライン²⁶⁾を参考に、当該治療ガイドラインでは病型分類（尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型）に応じた薬剤選択をすることが基本原則とされていること、尿中尿酸排泄量の増加による尿路結石形成リスクの観点から尿中尿酸排泄量の多い尿酸産生過剰型患者に対しては尿酸生成抑制薬の選択が推奨されていることを踏まえ、主に尿酸産生過剰型を除いた患者において有効性及び安全性を検討した。

尿酸産生過剰型に対しては、治療ガイドライン²⁶⁾の基本原則に基づくと尿酸生成抑制薬が選択されるものと考えるが、ベンズプロマロンの製造販売後調査において医療現場における病型分類の実施率は35.6%であると報告されており（痛風と核酸代謝 2011; 35: 19-30）、多くの患者は病型を特定しないまま薬剤治療を受けていることが推察される。また、治療中に病型が変化することもある。

本剤は、腎臓における尿酸の再吸収を抑制し尿中に尿酸を排泄して血清尿酸値を低下させる薬剤であることから、尿酸排泄低下型患者と比較し、尿酸産生過剰型患者に本剤を投与された場合のリスクとして尿中の尿酸排泄量増加による尿路結石の形成が考えられる。両病型（尿酸産生過剰型と尿酸排泄低下型）の高尿酸血症患者に本剤 1 mg を 7 日間反復投与した臨床薬理試験（008 試験）及び両病型の高尿酸血症外来患者に 0.5 mg から 4 mg まで漸増にて 14 週間投与した臨床薬理試験（013 試験）において、尿中尿酸排泄量はいずれの病型も投与後に一時的に増加するものの投与を継続することにより低下し、その増加の程度も両病型で大きく異なるものではなかった。したがって、尿酸産生過剰型患者に本剤を投与した際の尿路結石のリスクは、尿酸排泄低下型患者と比べて高いものではないと考える。また、上記試験では、少数例の試験結果ではあるが尿酸産生過剰型と尿酸排泄低下型患者において、有害事象の発現状況に大きな違いはなく、安全性における大きな問題は認められなかった。有効性についても、尿酸産生過剰型患者でも尿酸排泄低下型患者と同程度の血清尿酸値の低下が認められた（「6.2.3.1 高尿酸血症患者を対象とした国内第Ⅰ相試験」及び「6.2.3.2 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした国内第Ⅰ相試験」の項を参照）。

以上より、尿酸産生過剰型の患者においても本剤の投与を特段制限する必要性は低いと考えるため、本剤の主な投与対象は薬物治療が必要とされる痛風を含む高尿酸血症の患者であると考ええる。

なお、2018 年に改訂された最新の治療ガイドライン²⁹⁾では、高尿酸血症の病型分類に沿って治療薬を選択するという考え方が今後流動的となる可能性があるとされている。

機構は、以下のように考える。痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験において本剤の有効性及び安全性を評価した結果、本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と考える（「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項を参照）。また、本剤は尿酸排泄促進作用を有する薬剤で

²⁹⁾ 日本痛風・核酸代謝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 2018.

あり、本剤の第 III 相試験では尿酸産生過剰型を除いた患者を対象に有効性及び安全性が検討されていたことを踏まえると、本剤の適用は基本的には尿酸産生過剰型を除いた患者で検討されるものと考えられるが、尿酸産生過剰型患者及び尿酸排泄低下型患者の両病型を対象とした 013 試験においては、症例数は限られるものの、尿酸産生過剰型患者に対する本剤の有用性を否定するまでの結果は得られていない。さらに、各第 III 相試験が開始された時期における治療ガイドライン²⁶⁾では病型分類（尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型）に応じた薬剤選択をすることが基本原則とされていたものの、医療現場における病型分類の実施率は高くはなく、現時点における最新の治療ガイドライン²⁹⁾では、高尿酸血症の病型分類に沿って治療薬を選択するという考え方が今後流動的となる可能性がある旨が記載されている点も考慮する必要がある。

以上を踏まえると、本剤の効能・効果は「痛風、高尿酸血症」とし、本剤の第 III 相試験で有効性及び安全性が検討された対象患者に関する情報提供と共に、本剤の適用にあたっては最新の治療指針等を参考に患者を選択する旨の注意喚起を行うことが適切と考える。以上については、専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の用法・用量として、以下の 7.R.5.1 及び 7.R.5.2 項に示す理由から「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。」と設定することが適切と考えた。

7.R.5.1 用法について

申請者は、以下のように説明している。投与回数について、第 I 相単回投与試験（001 試験）等の結果から、本剤は消失半減期が長く、持続的な血清尿酸値低下作用を有するため、以降の臨床試験では 1 日 1 回投与を選択した。1 日 1 回投与で実施した第 III 相試験（011 試験及び 014 試験）において、各対照薬（ベンズブロマロン及びフェブキソスタット）の血清尿酸値低下率に対する本剤の非劣性が示され、安全性に関する特記すべき問題も認められなかった。食事に関する規定については、食事の影響を検討した臨床薬理試験（016 試験）の結果から、食後投与時の血漿中未変化体濃度は、絶食下と比較して軽度の C_{max} 低下と t_{max} の遅延³⁰⁾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、安全性に関する特記すべき問題も認められなかった。したがって、本剤の薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響は少ないと考え、食事に関する規定は不要と判断した。以上より、本剤の投与回数は 1 日 1 回とし、食事に関しては特段の規定をしないことが適切であると考えた。

7.R.5.2 用量について

7.R.5.2.1 投与開始時に漸増投与することについて

申請者は、以下のように説明している。急激な血清尿酸値の低下は、痛風性関節炎の発症を誘発することが知られている。痛風・高尿酸血症治療薬として承認されているフェブキソスタットやトピロキソスタットは、急激な血清尿酸値低下による痛風性関節炎誘発リスクを回避するため、維持量に到達するために 2 段階の漸増による用法・用量が承認されている。以上を踏まえ、本剤も 2 段階の漸増期間を投

³⁰⁾ 絶食下投与時：2.583 時間、食事下投与時：3.915 時間

と初期に設定することを前提として開発を進めた。漸増方法を用いて検討された3つの第III相試験（011試験、014試験及び010試験）を併合して評価した結果、本剤群における時期別（初期I（0.5 mg 投与、2週間）、初期II（1 mg 投与、4週間）、維持期（2 mg 又は4 mg 投与））の痛風性関節炎の発現状況は各対照群（ベンズプロマロン、フェブキソスタット）と同程度であった（表69）。

表69 投与時期別の痛風性関節炎の発現状況（011試験、014試験及び010試験の併合）

投与時期	本剤群	ベンズプロマロン群	フェブキソスタット群
初期I	0.9 (5/531)	0 (0/99)	0 (0/101)
	24.3 [5]	0 [0]	0 [0]
初期II	2.3 (12/529)	2.0 (2/99)	3.0 (3/99)
	29.4 [12]	25.9 [2]	52.0 [4]
維持期	7.9 (41/517)	3.1 (3/98)	3.1 (3/96)
	22.5 [57]	18.8 [3]	26.4 [4]

上段：発現割合%（発現例数/評価例数）、下段：100人・年あたりの発現件数 [発現件数]

以上より、本剤の投与開始時に漸増投与することによって、痛風性関節炎の発現割合を既承認薬と同程度かつ臨床上許容できる程度に抑制することができると考えられた。なお、用法・用量に関連する使用上の注意の項に、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性関節炎が誘発されることがあるため漸増投与が必要であること等を注意喚起する予定である。

7.R.5.2.2 本剤の開始用量、維持用量、最大用量について

申請者は、以下のように説明している。本剤の開始用量について、第II相試験（003試験及び006試験）においては開始用量（初期I：2週間）を0.25 mg/日としたが、その結果、0.25 mg/日投与時の有効性が類薬における初期用量での有効性と比較して低かったこと、及び0.5 mg/日投与時の安全性は許容可能と考えたことから、第III相試験においては開始用量（初期I：2週間）を0.5 mg/日として実施した。開始用量を0.25 mg/日とした第II相試験（003試験及び006試験）及び開始用量を0.5 mg/日とした第III相試験（011試験及び014試験）を比較検討した結果、開始用量として0.5 mg 投与時の有害事象及び痛風性関節炎の発現状況は0.25 mg 投与時と同程度であったが、血清尿酸値低下率は、0.25 mg 投与時よりも高かった（表70）。

表70 本剤の開始用量別の血清尿酸値低下率、有害事象及び痛風性関節炎の発現状況（初期I）

	開始用量			
	0.25 mg		0.5 mg	
	003 試験	006 試験	011 試験	014 試験
血清尿酸値低下率 ^{a)}	13.24±9.16 (60 例)	12.28±9.34 (156 例)	22.55±10.17 (101 例)	19.59±9.30 (99 例)
有害事象 ^{b)}	16.7 (10/60)	20.5 (33/161)	10.8 (11/102)	21.2 (21/99)
痛風性関節炎 ^{b)}	0 (0/60)	1.2 (2/161)	1.0 (1/102)	0 (0/99)

a) 平均値±標準偏差（評価例数）

b) 発現割合%（発現例数/評価例数）

また、上記第III相試験と同様に開始用量を0.5 mg/日とした長期投与試験（010試験）においては、血清尿酸低下率（平均値±標準偏差（評価例数））は22.93±10.21%（325 例）、有害事象発現割合は11.5%（38/330 例）、痛風性関節炎発現割合は1.2%（4/330 例）であった。以上の結果から、より有効性の高い用量である0.5 mg を本剤の開始用量とした。

なお、開始用量を0.5 mg/日としたいずれの試験においても、初期IIでの用量は1 mg/日を4週間と設定されており、用法・用量に関連する注意の項において、本剤の投与は0.5 mg1 日1 回から開始し、投与開始から2週間以降に1 mg1 日1 回、投与開始から6週間以降に2 mg1 日1 回投与とするなど、徐々に増量することを注意喚起する予定である。

維持用量については、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした第 II 相試験（003 試験及び 006 試験）において、本剤 0.5 mg から 4 mg の血清尿酸値低下率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は用量依存的に増加し、プラセボに対して高かった。006 試験においては、本剤 0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群で、投与終了時の血清尿酸値の低下率（平均値）は、それぞれ 21.81、33.77、42.66、61.09%であり、安全性についてはいずれの群についても問題となる事象は認められなかった。ベンズブロマロンの製造販売後調査においては、90%以上の患者で 25～50 mg/日が投与されており、25～50 mg/日投与時の血清尿酸値低下率は 37%と報告されていること（痛風と核酸代謝 2011; 35: 19-30）等から、同程度の効果を有すると考えられる本剤 2 mg が維持用量として妥当と判断し、第 III 相試験を実施した。その結果第 III 相試験（011 試験及び 014 試験）において、2 mg の血清尿酸値低下作用はベンズブロマロン及びフェキソスタットに対する非劣性が示され、安全性に関する特記すべき問題は認められなかった。以上より、本剤の維持用量として 2 mg が適切であると判断した。

最大用量について、長期投与試験（010 試験）においては、2 mg で治療目標（血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下）を達成できなかった患者に対して、4 mg へ増量することとした。その結果、330 例中 43 例が増量され、4 mg へ増量された症例での増量前後（投与開始 18 週後及び投与終了時）の平均血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差（評価例数））は、それぞれ 35.76±8.83%（42 例）及び 54.88±9.49%（43 例）であり、増量した患者の 95.35%（41/43 例）が血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成し、安全性にも大きな問題は認められなかった。以上より、本剤の最大用量は 4 mg とすることが適切と判断した。

機構は、7.R.5.1 及び 7.R.5.2 項における申請者の説明を踏まえ、本剤の用法・用量について、以下のよう考える。第 III 相試験（011 試験及び 014 試験）においては、いずれも開始用量として 0.5 mg、維持用量として 2 mg を 1 日 1 回投与とされ、当該用法・用量において本剤の既承認薬に対する非劣性が示され、痛風性関節炎を含む安全性についても特段の懸念は認められていない。尿酸降下薬による治療初期の痛風性関節炎の発症リスクを避けるため、低用量から漸増することは適切と考えることから、第 III 相試験成績を踏まえ、本剤の開始用量を 0.5 mg/日とし、維持用量を 2 mg/日とすることは適切と考える。また、痛風性関節炎の発症を防ぐために本剤は徐々に漸増する必要があること、及び第 II 相試験（003 試験及び 006 試験）においては、本剤 0.5 mg/日又は本剤 1 mg/日の投与であっても血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者が一定程度存在したことから、漸増方法に関して、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旨を用法・用量として規定し、第 III 相試験で具体的に設定された漸増方法（本剤の投与は 0.5 mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 1 mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 2 mg 1 日 1 回投与）を用法・用量に関連する注意の項において注意喚起することが適切と考える。

最大用量を 4 mg/日とすることについては、第 II 相試験（003 試験及び 006 試験）において本剤の用量として 0.5～4 mg まで複数の用量を検討した結果、血清尿酸値低下率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は 4 mg まで用量依存的に高くなる傾向が認められている。また、非盲検下での前後比較による結果であるためその解釈には注意を要するものの、長期投与試験（010 試験）において 2 mg での効果不十分例に対して 4 mg に増量した結果、増量後に血清尿酸値の更なる低下が認められたこと（図 1）、安全性についても 4 mg 投与時に特段の懸念は認められていないこと（「7.R.2 安全性について」の項を参照）を踏まえると、最大用量を 4 mg/日とすることは可能と考える。なお、用法に関して、第 III 相試験では食後投与で検討されたものの、食事の影響を検討した臨床薬理試験（016 試験）の結果、食事の薬

物動態に対する大きな影響は認められなかったことから、用法・用量として食事に関する規定をしないことは可能と考える。

7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

7.R.6.1 腎機能障害患者

申請者は、腎機能障害を有する患者における本剤投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

有効性について、二重盲検試験（併合データ）における投与前の eGFR（mL/min/1.73 m²）別（正常：90 以上、軽度：60 以上 90 未満、中等度：60 未満）の用量別部分集団解析結果は表 71 のとおりであり、本剤 2 mg 群及び本剤 4 mg 群の結果において、一定の傾向は見いだせず、投与前の eGFR 値は、本剤の有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

表 71 投与前の eGFR 別の投与終了時の各評価項目の結果（二重盲検試験（併合データ））

投与群	投与前の eGFR (mL/min/1.73 m ²)	投与終了時における 血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95%信頼区間]
プラセボ群	90 以上 (10 例)	0.73±7.85 ^{b)}	-0.07±0.67 ^{b)}	0 [0.0, 33.6] ^{b)}
	60 以上 90 未満 (41 例)	-2.34±11.84	0.17±1.06	0 [0.0, 8.6]
	60 未満 (8 例)	-0.64±7.02	-0.01±0.77	0 [0.0, 36.9]
本剤 0.5 mg 群	90 以上 (4 例)	24.62±6.94	-2.33±1.01	25.0 [0.6, 80.6]
	60 以上 90 未満 (25 例)	22.47±9.88	-1.97±0.88	28.0 [12.1, 49.4]
	60 未満 (10 例)	19.01±15.94	-1.87±1.66	10.0 [0.3, 44.5]
本剤 1 mg 群	90 以上 (7 例)	26.86±14.26	-2.33±1.61	85.7 [42.1, 99.6]
	60 以上 90 未満 (46 例)	36.46±8.75 ^{c)}	-3.24±0.86 ^{c)}	71.1 [55.7, 83.6] ^{c)}
	60 未満 (9 例)	32.98±6.47	-2.99±0.72	44.4 [13.7, 78.8]
本剤 2mg 群	90 以上 (17 例)	37.03±13.71	-3.21±1.30	64.7 [38.3, 85.8]
	60 以上 90 未満 (179 例)	45.13±11.44	-3.97±1.18	88.8 [83.3, 93.0]
	60 未満 (63 例)	43.63±12.91	-3.90±1.30	76.2 [63.8, 86.0]
本剤 4mg 群	90 以上 (4 例)	68.47±2.56	-7.05±0.78	100.0 [39.8, 100.0]
	60 以上 90 未満 (47 例)	61.67±9.01	-5.40±0.87	97.9 [88.7, 99.9]
	60 未満 (10 例)	62.30±6.52	-5.66±0.91	100 [69.2, 100.0]

a) 平均値±標準偏差、b) 9 例、c) 45 例

安全性について、二重盲検試験（併合データ）における投与前の eGFR 別の有害事象の発現状況は表 72 のとおりであり、腎機能別で有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。また、二重盲検試験（併合データ）においてみられた個別の有害事象及び副作用について、腎機能低下に伴って発現割合が明らかに上昇する事象はみられなかった。以上より、軽度又は中等度の腎機能低下が本剤の安全性へ大きな影響を及ぼす可能性は低く、中等度までの腎機能低下に対しては、用量調節を行う必要はないと考えられた。

表 72 投与前の eGFR（mL/min/1.73 m²）別の有害事象の発現状況（二重盲検試験（併合データ））

	プラセボ群			本剤群全体 ^{a)}		
	90 以上 (10 例)	60 以上 90 未満 (41 例)	60 未満 (8 例)	90 以上 (32 例)	60 以上 90 未満 (298 例)	60 未満 (92 例)
有害事象	20.0 (2)	51.2 (21)	50.0 (4)	53.1 (17)	47.0 (140)	52.2 (48)
副作用	0 (0)	19.5 (8)	12.5 (1)	28.1 (9)	15.4 (46)	16.3 (15)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.1 (1)	1.3 (4)	1.1 (1)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	2.4 (1)	12.5 (1)	3.1 (1)	2.7 (8)	1.1 (1)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	3.1 (1)	1.0 (3)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

a) 用量を問わず本剤群に割り付けられた被験者

なお、本剤の有効性及び安全性を検討した臨床試験では、eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満の患者は除

外されていたが、本剤は低用量から投与を開始し、患者の血清尿酸値の程度に応じて増量しながら使用するため、重度腎機能障害を有する患者にも本剤は投与可能であると考ええる。ただし、添付文書においては、重度腎機能障害を有する患者に対する臨床試験は実施していない旨を記載して特定の背景を有する患者に関する注意として注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。二重盲検試験（併合データ）の結果からは、軽度又は中等度の腎機能障害患者において、本剤の有効性が減弱する明確な傾向は認められておらず、安全性についても、腎機能障害の程度別の検討で特段の問題は認められていない。腎機能障害者における本剤の薬物動態の検討から若干の曝露量の上昇はあるものの（「6.2.4.1 腎機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）、これらの患者への本剤の投与に際して特段の注意喚起は不要と考える。一方で、重度の腎機能障害を有する患者については、臨床試験において本剤の有効性及び安全性は検討されていない。本剤は、腎臓の近位尿細管において作用する尿酸排泄促進薬であり、糸球体ろ過量が低下している重度の腎機能障害を有する患者においては有効性が減弱する可能性があり、実際に腎機能障害者における本剤の薬物動態及び薬力学を検討した 005 試験では、腎機能正常者と比較して中等度腎機能障害者では尿中尿酸排泄能が減弱する傾向が認められている（「6.R.1 腎機能障害者における薬物動態及び薬力学について」の項を参照）。以上を踏まえ、重度腎機能障害を有する患者に対しては、特定の背景を有する患者に関する注意として、上記重度腎機能障害を有する患者に対する臨床試験は実施されていない旨、当該患者において有効性が減弱する可能性があることから他剤での治療を考慮する旨等を注意喚起することが適切と考える。

7.R.6.2 肝機能障害患者

申請者は、肝機能障害を有する患者における本剤投与時の有効性及び安全性について、以下のように説明している。

有効性について、二重盲検試験（併合データ）における投与前の肝機能検査値異常³¹⁾の有無別の用量別部分集団解析結果は表 73 のとおりであり、本剤 2 mg 群における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は「投与前肝機能検査値異常あり」で低くなる傾向が認められたものの、血清尿酸値低下率は同程度であり、本剤 4 mg 群ではいずれの評価項目においても区分間で大きな違いは認められなかった。以上より、肝機能障害の有無は本剤の有効性に影響を及ぼさないと考えられた。

表 73 投与前の肝機能検査値異常の有無別の投与終了時の各評価項目の結果（二重盲検試験（併合データ））

投与群	投与前肝機能検査値異常の有無	投与終了時における血清尿酸値低下率 (%) ^{a)}	血清尿酸値変化量 (mg/dL) ^{a)}	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95%信頼区間]
プラセボ群	なし (47 例)	-0.41±11.10 ^{b)}	0.00±1.01 ^{b)}	0 [0.0, 7.7] ^{b)}
	あり (12 例)	-6.30±7.70	0.53±0.63	0 [0.0, 26.5]
本剤 0.5 mg 群	なし (30 例)	21.65±11.36	-1.93±1.10	26.7 [12.3, 45.9]
	あり (9 例)	22.32±12.00	-2.16±1.22	11.1 [0.3, 48.2]
本剤 1 mg 群	なし (53 例)	35.20±10.04 ^{c)}	-3.12±1.03 ^{c)}	71.2 [56.9, 82.9] ^{c)}
	あり (9 例)	32.74±6.42	-2.94±0.60	55.6 [21.2, 86.3]
本剤 2 mg 群	なし (224 例)	44.62±11.77	-3.90±1.18	86.2 [80.9, 90.4]
	あり (35 例)	41.70±13.88	-3.90±1.52	71.4 [53.7, 85.4]
本剤 4 mg 群	なし (44 例)	62.30±9.17	-5.40±0.95	100.0 [92.0, 100.0]
	あり (17 例)	61.99±6.57	-5.93±0.88	94.1 [71.3, 99.9]

a) 平均値±標準偏差、b) 46 例、c) 52 例

³¹⁾ ALT 又は AST いずれか一つでも基準値上限を超えている症例

安全性について、二重盲検試験（併合データ）における投与前の肝機能検査値異常の有無別の有害事象の発現状況は表 74 のとおりであり、肝機能検査値異常の有無別で有害事象の発現傾向に大きな違いは認められなかった。また、二重盲検試験（併合データ）においてみられた個別の有害事象及び副作用について、投与前の肝機能検査値異常を有する患者で発現割合が明らかに上昇する事象はみられなかった。以上より、肝機能の低下が本剤の安全性へ大きな影響を及ぼす可能性は低く、肝機能障害を有する患者に対して特段の注意喚起は不要と考える。

表 74 投与前の肝機能検査値異常の有無別の有害事象の発現状況（二重盲検試験（併合データ））

	プラセボ群		本剤群全体 ^{a)}	
	投与前肝機能検査値異常なし（47 例）	投与前肝機能検査値異常あり（12 例）	投与前肝機能検査値異常なし（352 例）	投与前肝機能検査値異常あり（70 例）
有害事象	46.8 (22)	41.7 (5)	48.6 (171)	48.6 (34)
副作用	14.9 (7)	16.7 (2)	15.9 (56)	20.0 (14)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	1.7 (6)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	2.1 (1)	8.3 (1)	2.3 (8)	2.9 (2)
投与中止に至った副作用	0 (0)	8.3 (1)	0.9 (3)	1.4 (1)

発現割合%（発現例数）

a) 用量を問わず本剤群に割り付けられた被験者

機構は、以下のように考える。二重盲検試験（併合データ）の解析において、投与前の肝機能検査値異常の有無で、有害事象の発現傾向に大きな違いは認められず、肝機能障害患者を対象とした 015 試験からは、肝機能障害者において本剤の曝露量が増加する傾向は認められていない（「6.2.4.2 肝機能障害者における薬物動態試験」の項を参照）。また、有効性については、015 試験においては重度肝機能障害を有する患者では、それ以外の患者に比較して薬力学的作用が減弱する傾向が認められたものの（「6.R.2 肝機能障害者における薬物動態及び薬力学について」の項を参照）、二重盲検試験（併合データ）の解析において、投与前の肝機能検査値異常を有する患者で有効性が減弱する傾向は認められていない。一方で、実施された第 II 相及び第 III 相試験では、主に重篤な肝疾患を有する患者若しくは AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者が除外されていた。したがって、上記の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験は限られている点に留意が必要であり、さらに、類薬であるベンズブロマロンでは重篤な肝障害の発現が懸念されている状況であること、及び本剤投与時の肝機能検査値異常等の肝関連の有害事象の発現状況（「7.R.2.3 肝関連の有害事象」の項を参照）を踏まえると、肝機能障害を有する患者への投与については、特定の背景を有する患者に関する注意として注意喚起を行うことが適切と考える。以上については、専門協議での議論も踏まえた上で最終的に判断したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。類薬であるベンズブロマロンで製造販売後に重篤な肝障害が報告されているものの、本薬の非臨床毒性試験においては肝障害を示唆する所見は認められなかった。また、実施した臨床試験においては、肝機能検査値に特筆すべき変動は認められず、肝関連の事象で大きく問題となる事象も認められなかったことから、現時点では、本剤はベンズブロマロンの臨床上の問題点である重篤な肝障害に関する大きな懸念はないと考えている。一方で、肝機能障害はベンズブロマロン等の既存の高尿酸血症治療薬においても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、本剤が薬物性肝障害等の肝機能障害の発現の懸念が低いことを確認するために追加の医薬品安全性監視活動を実施することとした。追加の医薬品安全性監視活動としては、ベンズブ

ロマロン等との比較が必要と考えることから、対照群の設定が可能な製造販売後データベース調査を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。製造販売後において本剤の肝障害のリスクに着目することは適切であり、調査方法として比較対照が設定可能な製造販売後データベース調査を選択することは適切と考える。製造販売後調査の計画については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-2、CTD5.3.5.1-3、CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は尿酸排泄促進作用を有する新たな薬剤であり、痛風を含む高尿酸血症における新たな治療の選択肢を提供するものとして、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ユリス錠 0.5 mg、同錠 1 mg、同錠 2 mg
[一 般 名] ドチヌラド
[申 請 者] 株式会社富士薬品
[申請年月日] 平成 30 年 12 月 25 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。本剤と同じ作用機序を有するベンズブロマロンを対照とした第 III 相試験(011 試験)において、主要評価項目であるベースラインから投与終了時までの血清尿酸値低下率について、本剤群のベンズブロマロン群に対する非劣性が示されている。また、副次評価項目とされた投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率等の結果も踏まえると、本剤の有効性は示されているものと判断した。なお、フェブキソスタットを対照とした第 III 相試験(014 試験)も実施されているものの、基本的には本剤と同じ作用機序を有するベンズブロマロンを対照とした第 III 相試験(011 試験)に基づき本剤の有効性を評価することが適切と判断した。また、010 試験結果から、長期投与時においても本剤の有効性は維持されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。本剤の作用機序、臨床試験成績等を踏まえ、本剤投与時に注目すべき有害事象として、痛風性関節炎、尿路結石及び肝関連の有害事象について、安全性に係る注意喚起等の適切な対応が必要であるが、以下の点等を踏まえると、本剤の安全性は許容可能と判断した。

- ・実施された臨床試験成績からは、対照群とされたベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群と比較し、有害事象の発現状況は同程度であり、認められた事象も含め、有害事象の発現傾向に大きな違いは認められていないこと
- ・本剤 4 mg までの投与では、用量増加に伴って有害事象の発現割合が大きく増加する傾向も認められていないこと

専門協議において、専門委員より尿路結石に関する以下の意見が出された上で、添付文書の特定の背景を有する患者に関する注意の項において尿路結石を伴う患者に対する注意喚起を行うことが適切とする機構の判断は支持された。

- ・医療現場では尿のアルカリ化や尿量維持がおろそかになるケースもあると予測されること、及び高尿酸血症患者では、主として尿酸からなる結石の発現頻度は高くはなく、多くは尿酸結晶（尿酸結石）が核となることで他の結晶成分が析出しやすくなることにより種々の尿路結石のリスクが高くなると考えられており、尿酸結石に限らずシュウ酸カルシウム結石等の一般的な尿路結石の発現頻度が増加していることから、基本的には尿路結石のある患者への投与は避けるべきと考える。

また、本剤投与による肝障害のリスクについて、審査報告（1）「7.R.2.3 肝関連の有害事象」の項に記載したとおり、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察する旨を注意喚起する方針も含め、本剤の安全性に関する機構の判断は、専門委員より支持された。

1.3 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下のように考えた。痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験において本剤の有効性及び安全性を評価した結果、本剤の有効性は示され、安全性は許容可能である。本邦の医療現場では、高尿酸血症患者の過半数を占める尿酸排泄低下型患者に対しても尿酸生成抑制薬が使用されている実態も踏まえると、本剤は尿酸排泄促進薬として、新たな治療選択肢の一つになると考える。

また、本剤は尿酸排泄促進作用を有する薬剤であることに加え、本剤の第 III 相試験では尿酸産生過剰型を除いた患者を対象に有効性及び安全性が検討されていたことを踏まえると、本剤の適用の適否は基本的には尿酸産生過剰型を除く患者で検討されるものと考えられる。一方、尿酸産生過剰型患者及び尿酸排泄低下型患者を対象とした 013 試験結果に加えて高尿酸血症の病型分類に沿って治療薬を選択するという考え方は流動的とする最新の治療ガイドライン²⁹⁾の記載も考慮し、本剤の効能・効果は、承認申請どおり「痛風、高尿酸血症」とし、添付文書の効能・効果に関連する注意の項において最新の治療指針等を参考に患者を選択する旨の注意喚起を行うとともに、第 III 相試験で有効性及び安全性が検討された対象集団について情報提供することが適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は概ね支持されたが、専門委員より以下の意見も出された。

- ・尿酸産生過剰の程度が高度な場合等の尿酸塩プールが膨大な患者に対して尿酸排泄促進薬を投与した場合、尿中尿酸排泄の亢進した状態が長期間持続すると考えられる。このような場合、尿路結石、腎障害が増加する可能性が考えられることから、添付文書の効能・効果に関連する注意の項においては、例えば、病型等の本剤の適用にあたって留意すべき内容を、可能な範囲で具体的に記載することが望ましいと考える。

以上の専門協議での議論も踏まえ、機構は、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において、病型についても考慮の上で患者を選択する旨の注意喚起をすることを申請者に求め、申請者は了解し、機構は適切な対応がなされたことを確認した。

1.4 用法・用量について

機構は、第 III 相試験（011 試験及び 014 試験）結果等を踏まえ、本剤の開始用量を 0.5 mg/日、維持用量を 2 mg/日として漸増し、最大用量を 4 mg/日とすること、及び治療初期の痛風性関節炎の発症リスク

を回避するために低用量からの漸増方法を用法・用量に関連する注意の項に記載することは適切と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5 特別な背景を有する患者集団について

1.5.1 腎機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。軽度又は中等度の腎機能障害患者について、腎機能障害者における本剤の薬物動態及び薬力学を検討した 005 試験では、腎機能正常者と比較して中等度腎機能障害者では尿中尿酸排泄能が減弱する傾向が認められているものの、実施された第 II 相及び第 III 相試験の結果からは、本剤の有効性が減弱する明確な傾向は認められておらず、安全性についても、腎機能障害の程度別の検討で特段の問題は認められていないこと等から、これらの患者への本剤の投与に際して特段の注意喚起は不要と考える。一方で、重度の腎機能障害を有する患者については、臨床試験に組み入れられていない。また、本剤は腎臓の近位尿細管において作用するという機序を考慮すると腎機能障害を有する患者では有効性が減弱する可能性があり、実際に 005 試験においてはそのような傾向が認められていることも踏まえると、重度腎機能障害を有する患者に対しては、特定の背景を有する患者に関する注意として重度腎機能障害を有する患者に対する臨床試験は実施していない旨を情報提供するとともに他剤での治療を考慮する旨を注意喚起することが適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.5.2 肝機能障害患者について

機構は、以下のように考えた。実施された第 II 相及び第 III 相試験の結果からは、投与前の肝機能検査値異常の有無で、有害事象の発現傾向に大きな違いは認められておらず、肝機能障害患者を対象とした 015 試験からは、肝機能障害者において本剤の曝露量が増加する傾向は認められていない。また、有効性については、015 試験においては重度肝機能障害を有する患者では、それ以外の患者に比較して薬力学的作用が減弱する傾向が認められたものの、第 II 相及び第 III 相試験の結果からは、投与前の肝機能検査値異常を有する患者で有効性が減弱する傾向は認められていない。一方、第 II 相及び第 III 相試験では、主に重篤な肝疾患を有する患者若しくは AST 又は ALT が 100 IU/L 以上の患者が除外されており、上記の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与経験は限られていることに加え、類薬であるベンズブロマロンでは重篤な肝障害の発現が懸念されている状況であること等を踏まえると、特定の背景を有する患者に関する注意として、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ことから慎重な経過観察を行う旨、及び臨床試験では重篤な肝疾患を有する患者等は除外されていた旨を注意喚起することが適切と考える。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

1.6 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 75 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 76 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 75 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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） ・尿路結石	・肝機能障害	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 76 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・製造販売後データベース調査（肝機能障害）	・市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

痛風、高尿酸血症

[用法・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。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABCG2	ATP-binding cassette sub-family G member 2	ATP 結合カセットスーパーファミリーG メンバー2
Ae	Cumulative amount of uric acid excreted into the urine	累積尿中排泄量
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate transaminase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUEC	Area under the effect-time curve	効果－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	生物学的利用率
CI	Confidence interval	信頼区間
CD	Cluster of differentiation	－（該当なし）
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高血中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
DCHB	3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid	3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HEK293	Human embryonic kidney cells 293	ヒト胎児腎細胞 293
hERG	human Ether-a-go-go Related Gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HLGT	High Level Group Term	高位グループ語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% Inhibition Concentration	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン	－（該当なし）	安定性データの評価に関するガイドライン(平成 15 年 6 月 3 日 医 薬 審 発 第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IL-8	Interleukin-8	インターロイキン-8
Ki	Inhibitory constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LC-多段階 MS	－（該当なし）	液体クロマトグラフィー/多段階質量分析
LGL	Large granular lymphocytic	大顆粒リンパ球性

LOCF	Last Observation Carried Forward	－（該当なし）
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	－（該当なし）
MF	Master file	原薬等登録原簿
MDCKII	Madin-Darby canine kidney strain II	イヌ腎臓尿細管上皮
MDR	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク
MS	Mass spectrometry	質量分析
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイต์
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred terms	基本語
PTP	Press through packaging	ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔
QbD	Quality by design	クオリティー・バイ・デザイン
SD	Sprague-Dawley	スプラグドローリー
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
SULT	Sulfotransferase	硫酸転移酵素
t _{1/2}	Elimination half life	終末相半減期
TG	Triglyceride	トリグリセリド
THP-1 細胞	Human acute monocytic leukemia cell	ヒト急性単球性白血病由来細胞
t _{max}	Time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中濃度到達時間
URAT1	Urate transporter 1	尿酸トランスポーター
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視吸収スペクトル
UVA	Ultraviolet A	波長が 320~400 nm の紫外線
α1MG	α1microglobulin	α1 ミクログロブリン
β2MG	β2microglobulin	β2 ミクログロブリン
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	ユリス錠
本薬	－（該当なし）	ドチヌラド