ドチヌラド

ユリス錠0.5 mg

ユリス錠1 mg

ユリス錠2 mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

株式会社富士薬品

目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 4
1.5.1.1　痛風，高尿酸血症の臨床的／病態生理学的側面 4
1.5.1.2　痛風，高尿酸血症治療薬の現状と問題点 7
1.5.2　開発の経緯 10
1.5.2.1　品質に関する試験 10
1.5.2.2　非臨床試験 10
1.5.2.3　臨床試験 12
1.5.2.4　臨床データパッケージ 17
1.5.3　特徴及び有用性 18
1.5.4　効能・効果（案），用法・用量（案） 21
1.5.5　参考文献 22

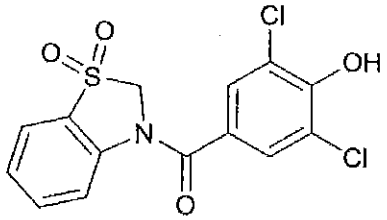
略号及び用語の定義一覧

略号	省略していない名称又は定義
ABCG2	ATP-binding cassette sub-family G member 2
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	治験薬投与時から無限大時間までのAUC
Ccr	クレアチニンクリアランス
CKD	Chronic kidney disease
C_{max}	最高血漿中濃度
CTD	Common technical document
CYP	Cytochrome P450
FDA	Food and drug administration
GFR	糸球体ろ過量
IC_{50}	50%阻害濃度
6-MP	6-Mercaptopurine
OAT	Organic anion transporter
QT	心室の興奮開始（P波）から終了（T波）までの電気的収縮時間
QTc	補正QT間隔
sUA	Serum uric acid：血清尿酸値
URAT1（SLC22A12）	Urate transporter 1（Solute carrier family 22 member 12）
XOR	Xanthine oxidoreductase
未変化体	ドチヌラド（JAN：日本名）

1.5.1　起原又は発見の経緯

ドチヌラドは，株式会社富士薬品で創製された尿酸降下薬であり，腎臓の近位尿細管管腔側に発現するURAT1（SLC22A12）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選択的尿酸再吸収阻害薬である．ドチヌラドの化学構造式を図1.5-1に示した．

図1.5-1　ドチヌラドの化学構造式

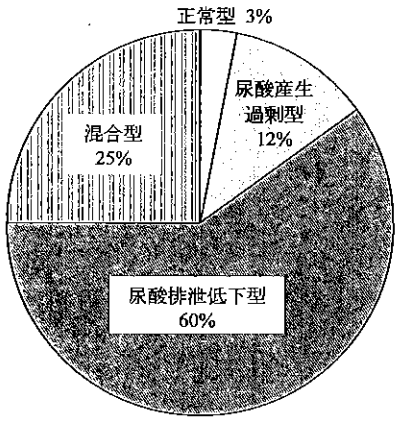


1.5.1.1　痛風，高尿酸血症の臨床的／病態生理学的側面

本邦における高尿酸血症の有病率は，成人男性で約20%，30歳以降では約30%と推定されており，治療を必要とする患者数は相当数に上ると推定される[1, 2]．高尿酸血症患者における男女比は不明であるが，高尿酸血症の発現頻度は，成人男性において20～30%程度であるのに対して，女性は5%未満と報告されている[1]．痛風・高尿酸血症の患者数は現在もなお増加傾向を認め，厚生労働省国民生活基礎調査では，2013年時点の痛風患者数は100万人を超え，高尿酸血症はその10倍の1000万人を超えていると推計されている[3]．

高尿酸血症の成因は，尿酸産生量の増加（尿酸産生過剰型），尿中尿酸排泄能の低下（尿酸排泄低下型）及び両者の混在した混合型に大別され，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いる[4]（図1.5-2）．

図1.5-2　高尿酸血症の病型分類とその構成比



［参考文献[4]より引用作成］

体内の尿酸総量（尿酸プール）は，食事，生体内のプリン体合成や細胞の分解の結果として生ずる尿酸産生と，腎臓及び消化管からの体外への尿酸排泄のバランスにより一定となっているが，産生と排泄のバランスが崩れると高尿酸血症をきたす．

高尿酸血症の定義は血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えるもの（性・年齢不問）とされており，これは，高尿酸血症は尿酸塩沈着症（痛風性関節炎，腎障害など）の病因としてとらえ，体液中での溶解度を超える血清尿酸濃度に基づいている[5, 6, 7]．

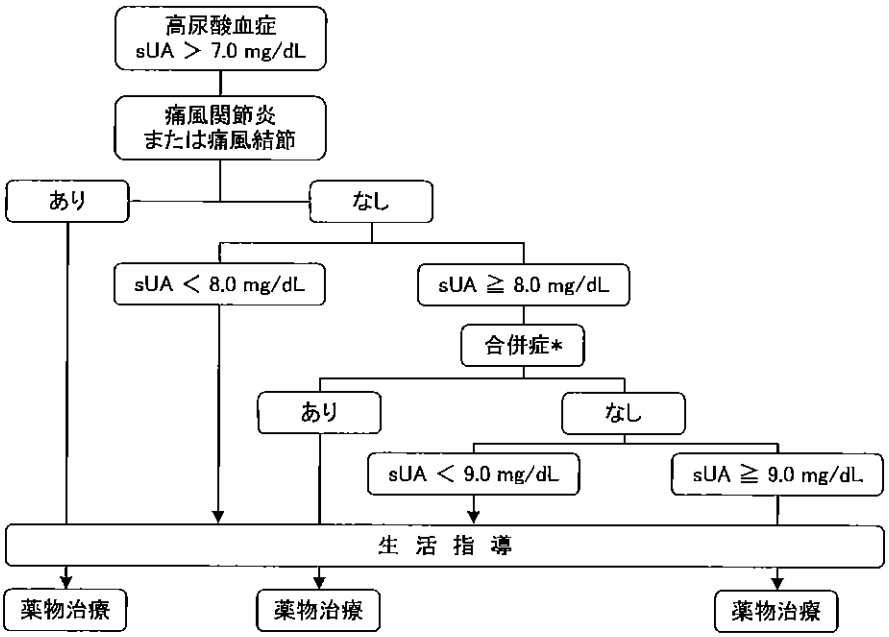
高尿酸血症の持続による尿酸塩結晶沈着の結果として，痛風性関節炎を誘発するリスクが増加することは以前より知られている[8, 9, 10]．また，高尿酸血症の期間が長く，高度であるほど，痛風結節はできやすいことも指摘されている[10]．痛風性関節炎は，高尿酸血症が長期間持続すると関節滑膜に尿酸塩結晶が析出し，この結晶が何らかの原因で関節腔内に剥脱し，白血球が貪食することによって生じる．また，痛風結節は，高尿酸血症を長期間放置し，体内の尿酸プールが増大する結果，過剰な尿酸ナトリウム塩が関節や軟骨の周辺，骨，滑膜，腱及び皮下組織などに沈着して生じる．

近年では，高尿酸血症が腎障害と関連する可能性が一般集団及び CKD 罹患集団の両者において報告されており，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）（以下，治療ガイドライン）においても，一般集団において高尿酸血症は腎不全の危険因子とされている[11, 12, 13, 14, 15, 16]．また，これを支持する報告として，アロプリノールやフェブキソスタットによる介入を行うことで腎機能が保護されうることも報告されている[17, 18, 19, 20]．さらに，高尿酸血症が脳卒中の発症，死亡，冠動脈性心疾患イベントに対する有意な危険因子であることが系統的レビューの中で報告されている[21, 22]．

痛風，高尿酸血症の最終的な治療目標は，心血管イベントのリスクが高い痛風・高尿酸血症の生命予後の改善を図ることであるが，狭義の治療目標は，体組織への尿酸塩沈着を抑制し，それに基づく諸症状（痛風性関節炎や腎障害等）の発現を回避することであり，血清尿酸値に対する治療目標は，尿酸の体液中での溶解限界と考えられる 6.4 mg/dL よりも低い，6.0 mg/dL 以下と定められている[23]．

痛風，高尿酸血症の治療において，最も重要なのは食生活の改善を含めた生活習慣の是正であるが，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だけでは体内の尿酸蓄積を解消することは難しく，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．薬物治療にあたっては，最新の関連ガイドラインに沿って対象患者を選択する必要があり，治療ガイドラインでは，薬物治療の対象を定めた治療指針が公開されている[23]（図 1.5-3）．

図 1.5-3　高尿酸血症の治療方針



*：腎障害，尿路結石，高血圧，虚血性心疾患，糖尿病，メタボリックシンドロームなど（腎障害と尿路結石以外は血清尿酸値を低下させてイベント減少を検討した介入試験は未施行）
［参考文献[23]より引用作成］

血清尿酸値と痛風性関節炎，あるいは痛風結節との関連性は広く知られており，治療ガイドラインでは，痛風性関節炎や痛風結節の既往例に対しては，血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える者を薬物治療の対象と定めている[23]．これは，例えば，血清尿酸値を低く維持するほど痛風結節の縮小速度が速くなる点や，12 箇月以上血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持した者では，膝関節液中の尿酸蓄積が有意に低下し，痛風性関節炎の発症が抑えられるとする報告，痛風性関節炎の再発作症例の血清尿酸値が平均 7.0 mg/dL であったのに対して，再発作のなかった症例の半数の血清尿酸値は 6.0 mg/dL 以下で維持されていたという報告，血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下に維持された者は，有意に発作を起こしにくかったという報告等に基づき設定されている[24, 25, 26, 27]．

また，治療ガイドラインでは，無症候性高尿酸血症（痛風性関節炎や痛風結節を認めないが，持続的に血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える）に対する薬物治療の適応については，腎障害や尿路結石，高血圧，虚血性心疾患等の合併症を有し血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の者，又は，特に合併症がなくとも血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の者を薬物治療の対象と定めている[23]．これは，男性を対象としたコホート研究において，無症候性高尿酸血症のうち，血清尿酸値が 8.0 mg/dL，特に 9.0 mg/dL を超えた者はそれ以下の者と比べて将来の痛風性関節炎の発症率が有意に高いこと等に基づき設定されている[8, 28]．また，治療ガイドラインにおいても，無症候性高尿酸血症の段階から，高尿酸血症を基盤とする痛風性関節炎，痛風結節，腎障害，尿路結石の発症を防ぐために血清尿酸値を低下させることが望ましいとしている[29]．

このように，一定の基準を満たした患者にとって痛風，高尿酸血症に対する薬物療法は重要な位置付けを占めるが，薬物療法（尿酸降下療法）の治療初期には，痛風性関節炎の発現

リスクが一時的に高まることが知られている[30, 31, 32]．これは，尿酸降下に伴い，関節液中の尿酸濃度が低下することで，滑膜などに沈着した尿酸塩結晶が関節液中に崩落することにより誘発されると考えられている[33]．したがって，尿酸降下療法における治療初期の痛風性関節炎の発現増加は避けられない事象として認識されており，抗炎症薬やコルヒチン等を用いた痛みに対する治療，予防を行うことや，血清尿酸値を3～6箇月かけて徐々に低下させて6.0 mg/dL以下とし，その後は6.0 mg/dL以下を維持する用量を続けることが重要とされている[34]．

1.5.1.2　痛風，高尿酸血症治療薬の現状と問題点

高尿酸血症の治療に用いられる尿酸降下薬の種類，投与量及び主な副作用等を表1.5-2に示した．尿酸降下薬には尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン，プロベネシド，ブコローム）と尿酸生成抑制薬（アロプリノール，フェブキソスタット，トピロキソスタット）があり，病型分類（尿酸排泄低下型，尿酸産生過剰型）に応じて薬剤を選択することが，治療ガイドライン上の基本原則とされている[35]（表1.5-1）．

表1.5-1

尿酸排泄促進薬の適応	尿酸生成抑制薬の適応
・尿酸排泄低下型 ・副作用で尿酸生成抑制薬が使用不可	・尿酸産生過剰型 ・尿路結石の既往ないし保有 ・中等度以上（Ccr，推算GFR30 mL/分/1.73m^{2}未満 又は血清クレアチニン値2.0 mg/dL以上）の腎機能障害 ・副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

［参考文献[35]より引用作成］

治療ガイドラインの基本原則に則った薬剤選択が行われているのであれば，全病型の中で最も多い60%を占める尿酸排泄低下型に対する尿酸排泄促進薬の処方割合が最も高くなると考えられる．しかしながら，2017年度の尿酸降下薬の処方割合をみると，尿酸排泄促進薬の中で最も多く使用されているベンズブロマロンの処方割合は全体の8.8%に留まり，フェブキソスタットが51.5%，アロプリノールが39.0%（ベンズブロマロンとアロプリノールは後発品を含む）と尿酸生成抑制薬の処方が大多数を占めている実態があり，実際には，処方のデータから，治療ガイドラインの基本原則とされている病型分類に基づいた薬剤選択とは異なる実態が推測される[36]．

この要因として尿酸排泄促進薬における副作用のリスク及び薬物相互作用への懸念が考えられる．尿酸排泄促進薬の中で最も多く使用されているベンズブロマロンは，尿細管上皮細胞において尿酸再吸収を行うトランスポーターURAT1等を阻害し血清尿酸値を低下させるが，2000年2月，発売後20年間（推定使用患者数：30万人）に8例の劇症肝炎患者が報告されたことで緊急安全性情報が発出され，添付文書には肝障害を有する患者への投薬は禁忌となっており，投与開始後少なくとも6箇月は定期的な検査を行うことが義務付けられている[37]．ベンズブロマロン投与対象患者の約2割が肝機能異常を有する患者であったとの報告があり，尿酸排泄促進薬の適用対象となる高尿酸血症患者において肝障害を合併している患者は多く存在すると推測される[38]．ベンズブロマロンは主にCYP2C9で代謝されるが，CYP2C9には複数の遺伝子変異が存在し代謝活性が変動するリスクがあることが報告されて

おり，ベンズブロマロンの代謝活性化が毒性発現にも関与していることが示唆されている[39, 40, 41]．また，ベンズブロマロンは薬物代謝酵素であるCYP2C9に対する阻害が強く，薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆されており，特に高尿酸血症治療薬と5～6%程度の頻度で併用されることのあるワルファリンカリウムには注意が必要である[42, 43, 44]．さらに，高度の腎機能障害のある患者に対しては薬効の減弱が認められているため，原則として尿酸生成抑制薬を用いることとされている[45]．このような尿酸排泄促進薬の薬剤上の問題点が現状の処方実態につながっていると考えられる．なお，尿酸排泄促進薬はその薬理学的特徴から，尿路結石を誘発するリスクが高まる恐れがあることから，水分摂取による尿量増加を指導するとともに尿アルカリ化薬を併用して尿路結石の防止に努める必要がある[46]．

一方，尿酸生成抑制薬は尿酸生合成の最終段階であるXORを阻害することで血清尿酸値を低下させるが，1968年に承認され40年以上前から使用されているアロプリノールでは，重大な副作用として，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）や中毒性表皮壊死融解症（TEN），過敏性血管炎などの重症薬疹，劇症肝炎等の重篤な肝機能障害が報告されている．新規XOR阻害剤として2011年に承認されたフェブキソスタットの処方が近年増えてきているが，同薬でも重大な副作用として肝機能障害（医薬品医療機器総合機構に2011年度から2017年度までに報告された重篤な副作用件数：81件），過敏症が，2013年に承認されたトピロキソスタットでは重大な副作用として肝機能障害，多形紅斑が報告されている．これらの尿酸生成抑制薬は，いずれも肝機能障害のある患者に対しては慎重投与とされており，相互作用の面ではメルカプトプリン水和物やアザチオプリンが併用禁忌となっている．なお，フェブキソスタットにおいてはFDAより市販後に求められた心関連事象の安全性に係る追加の臨床試験（アロプリノール対照無作為化二重盲検非劣性試験）結果より，主要評価の心血管死，心筋梗塞，脳卒中，不安定狭心症の複合エンドポイントではアロプリノールとの非劣性が認められたが，心血管死及び全死亡（原因を問わない）の発生率はフェブキソスタットにおいて高率であったと報告されており，FDAよりDrug Safety Communicationが発出されている[47, 48]．

以上のように，現在使用されている尿酸降下薬にはいくつかの問題点があり，より多くの患者が有効かつ安全な治療を享受するために更なる選択肢が必要であると考えられた．

表 1.5-2　尿酸降下薬の種類と投与量，副作用，相互作用

分類	一般名	1日投与量	重大な副作用	相互作用のある薬剤等
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	500-2000 mg	溶血性貧血，再生不良性貧血，アナフィラキシー様反応，肝壊死，ネフローゼ症候群	サリチル酸系薬剤，インドメタシン，ナプロキセン，ジドブジン，経口糖尿病用剤，パントテン酸，セファロスポリン系抗生物質，ペニシリン系抗生物質，アシクロビル，バラシクロビル塩酸塩，ザルシタビン，ガチフロキサシン水和物，ジアフェニルスルホン，メトトレキサート，経口抗凝血剤，サルファ剤，ガンシクロビル，ノギテカン塩酸塩
	ブコローム	300-900 mg	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）	クマリン系抗凝血剤：ワルファリンカリウム
	ベンズブロマロン	25-150 mg	重篤な肝障害	クマリン系抗凝血薬，抗結核薬，サリチル酸製剤
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	100-300 mg	中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），剝脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害，過敏性血管炎，薬剤性過敏症症候群，ショック，アナフィラキシー，再生不良性貧血，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，劇症肝炎等の重篤な肝機能障害，黄疸，腎不全，腎不全の増悪，間質性腎炎を含む腎障害，間質性肺炎，横紋筋融解症	メルカプトプリン（6-MP），アザチオプリン，ビダラビン，クマリン系抗凝血剤，クロルプロパミド，シクロホスファミド，シクロスポリン，フェニトイン，キサンチン系薬剤，ジダノシン，ペントスタチン，カプトプリル，ヒドロクロロチアジド，アンピシリン
	フェブキソスタット	10-60 mg	肝機能障害，過敏症	メルカプトプリン水和物，アザチオプリン，ビダラビン，ジダノシン
	トピロキソスタット	40-160 mg	肝機能障害，多形紅斑	メルカプトプリン水和物，アザチオプリン，ワルファリン，ビダラビン，キサンチン系薬剤，ジダノシン

[添付文書[49, 50, 51, 52, 53, 54]より引用作成]

1.5.2　開発の経緯

本薬は，強力かつ選択的な URAT1 阻害作用を有する新規選択的尿酸再吸収阻害薬である．従来の尿酸降下薬に比べ，尿酸の分泌に関与するトランスポーター（ABCG2，OAT1 及び OAT3）に対する阻害活性は低く，尿酸の再吸収を選択的に阻害することから，低用量で効率的な血中尿酸低下作用が期待される．

尿酸降下薬は病型分類（尿酸排泄低下型，尿酸産生過剰型）に応じて薬剤を選択することになっているが，高尿酸血症の成因の 60%が尿酸排泄低下型である一方で，尿酸排泄促進薬よりも尿酸生成抑制薬の処方が大多数を占めている実態があり，治療ガイドラインの基本原則通りの投与がなされていない現状がある．この要因として尿酸排泄促進薬における副作用のリスク及び薬物相互作用への懸念が考えられる．そこで，尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン）の問題点を踏まえ，肝障害発現の懸念が少なく，薬物相互作用を引き起こす可能性の少ない新規尿酸排泄促進薬を目指し検討を行った．また，前述のとおりフェブキソスタット等の尿酸生成抑制薬においても重大な副作用として肝機能障害が報告されており，肝機能障害のある患者に対しては慎重投与である．肝障害発現の懸念が少ないことは，尿酸排泄促進薬のみならず尿酸降下薬全般の懸念を改善することにも繋がると考えた．

ベンズブロマロンによる薬物性肝障害，特に劇症肝炎の発症メカニズムとして複数の原因が提唱されている．当該メカニズムの中でもミトコンドリア毒性及び CYP2C9 阻害に着目し，リスク構造であるビスアリールケトン及び 2-アルキルベンゾフラン構造からの脱却を目指し，N-アシルジヒドロベンゾチアゾールとすることで毒性の回避と活性の保持の両立を図った．その結果，ベンズブロマロンに比し薬理活性が強く，ミトコンドリア毒性及び CYP2C9 阻害作用が著しく軽減された本薬の創製に至った．本薬の開発の経緯図を図 1.5-4 に示す．

1.5.2.1　品質に関する試験

原薬については，[redacted]年より構造決定及び物理的化学的性質の評価を開始し，製造方法，規格及び試験方法，安定性の検討を行った．また，製剤については，[redacted]年より製剤設計，製造方法，規格及び試験方法，安定性等の検討を行った．

原薬の安定性については，[redacted]年[redacted]月より評価を開始し，長期保存試験（25℃／60%RH，24 箇月）及び加速試験（40℃／75%RH，6 箇月）において安定であった．製剤の安定性については，[redacted]年[redacted]月より評価を開始し，長期保存試験（25℃／60%RH，24 箇月）及び加速試験（40℃／75%RH，6 箇月）において安定であった．なお，原薬及び製剤の長期保存試験は 36 箇月まで試験を継続している（2018 年 12 月現在）．

1.5.2.2　非臨床試験

1.5.2.2.1　薬理試験

本薬の薬理試験は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月にかけて実施した．

効力を裏付ける試験として各種 in vitro 及び in vivo 試験を実施し，ドチヌラドの薬理学的特徴を評価した．ヒト腎刷子縁膜小胞を用い，ピラジンカルボン酸を交換基質とした尿酸取り込み阻害を評価した．その結果，ドチヌラドの IC_{50} 値は 0.509 μmol/L であり，既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンの IC_{50} 値はドチヌラドと比べて 11.7 倍高値であった．

このことから，ドチヌラドは腎臓の近位尿細管における主要な尿酸再吸収トランスポーターであるURAT1を強く阻害する可能性が考えられた．そこで，URAT1発現細胞を用い，尿酸取り込み阻害を評価した．その結果，ドチヌラドのIC_{50}値は0.0372 μmol/Lであり，既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン，プロベネシド及びレシヌラドのIC_{50}値はドチヌラドと比べてそれぞれ5.11，4440及び806倍高値であった．また，尿酸分泌に関与するトランスポーターであるABCG2，OAT1及びOAT3発現細胞を用い，尿酸取り込み阻害を評価した．その結果，ドチヌラドのIC_{50}値はそれぞれ4.16，4.08及び1.32 μmol/Lであり，ABCG2，OAT1及びOAT3に対する影響はURAT1と比べて小さいことが示唆された．ドチヌラド，ベンズブロマロン，プロベネシド及びレシヌラドのURAT1阻害比はそれぞれ35.5～112倍，1.52～16.5倍，0.0144～2.62倍及び0.0357～0.880倍であった．フサオマキザルを用い，ドチヌラドの単回経口投与による血漿中尿酸値低下作用を評価した．その結果，ドチヌラドは用量依存的な血漿中尿酸値低下作用及び尿酸排泄促進作用を示した．本検討においてドチヌラドはベンズブロマロンよりも低用量で有意な血漿中尿酸値低下作用がみられた．

以上のことから，ドチヌラドは既存の尿酸排泄促進薬に比べてURAT1阻害が強く，かつURAT1選択性の高い尿酸再吸収阻害薬であり，フサオマキザルにおいて低用量で強力に血漿中尿酸値を低下させる薬剤であることが示され，臨床用量の低減が期待された．

副次的薬理試験として各種酵素活性及び各種受容体等，計33種に対するドチヌラドの作用を評価した．臨床曝露量を上回る濃度で50%を超える阻害や結合能はみられなかったことから，ドチヌラドを臨床使用した際に各種酵素活性及び各種受容体等を介した作用発現の可能性は低いと考えられた．

安全性薬理試験として中枢神経系，心血管系及び呼吸器系に対するドチヌラドの作用を評価した．その結果，最高用量（500及び100 mg/kg）まで中枢神経系及び心血管系に影響はみられなかった．呼吸系に及ぼす影響では500 mg/kgで呼吸数，一回換気量及び分時換気量の高値が認められたが，50及び150 mg/kgでは認められなかった．各試験における無影響量では，臨床曝露量C_{max}との間に461～1291倍の乖離が認められたことから，ドチヌラドを臨床使用した際に問題になる可能性は低いと考えられた．

1.5.2.2.2　薬物動態試験

本薬の薬物動態試験は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月にかけて実施した．

ドチヌラドの薬物動態における特徴を明らかにするため，in vitro及びin vivo試験を実施した．ドチヌラドは動物種に関わらず経口投与後に消化管から速やかにかつ，ほぼ完全に吸収されることが示された．ラットにおいて，評価した範囲内では投与量とC_{max}及び$AUC_{0\text{-}inf}$は線形性を示した．また，血漿中未変化体濃度推移に性差は認められなかったが，食餌の影響が示唆された．反復投与による蓄積性及び消失の亢進は認められなかった．In vitroにおけるラット，サル及びヒトの血漿蛋白結合率は濃度に関係なくほぼ一定の値（99%以上）を示し，かつ結合率に大きな種差は認められなかった．また，ラット，サル及びヒトにおいて，血球へはほとんど移行しなかった（3%以下）．ラットでは，いずれの組織においても放射能濃度は経時的に低下した．有色ラットの結果から，ドチヌラド及びその代謝物はメラニンとの親和性は低いことが示された．また，妊娠及び哺育中ラットの結果から，ドチヌラド及びその代謝物は胎児及び乳汁へ移行することが示唆された．ラット，サル及びヒトの肝細胞

を用いた代謝物評価では，生成する代謝物に種差は認められなかった．^{14}C-ドチヌラド経口投与後のラット及びサルの血漿では未変化体の割合が高く，単独で試料中放射能濃度が10%を超える代謝物はなかった．一方，尿及び糞中では未変化体はわずかで，グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の割合が高かった．ラット及びサルの主排泄経路は尿であった．なお，ラットでは抱合体を介した腸肝循環が認められた．

以上のことから，ドチヌラドの薬物動態に動物種及び性差に大きな差はなく，速やかにかつ，ほぼ完全に吸収された．また，血漿中のドチヌラドは，主に抱合体に代謝された後，主に尿中に排泄されることが示された．

1.5.2.2.3　毒性試験

本薬の毒性試験は[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月にかけて実施した．

ドチヌラドの毒性を単回投与毒性試験，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の成績により評価した．主な毒性試験における無毒性量では，臨床曝露量との間に十分な乖離が認められた．

ドチヌラドを単回経口投与した際の概略の致死量はラットでは雌雄ともに 1000 mg/kg，サルでは雌雄ともに 1000 mg/kg 超と推定された．

反復投与毒性試験では，ラットで貧血及び骨小柱の増加，サルでリンパ組織の増生，骨髄細胞の減少などが認められたが，回復性，種差及び臨床曝露量との乖離を考慮すると，臨床使用した際に問題になる可能性は低いと考えられた．

生殖発生毒性試験では，ラット及びウサギ胎児に骨格変異の増加，ラットの雌出生児に膣開口の遅れ，外陰部正中皮膚の不完全な癒合，交尾率及び受胎率の低値などが認められた．

ドチヌラドは遺伝毒性，がん原性，抗原性及び光毒性を示す可能性は低いと考えられた．

なお，薬物性肝障害の発現機序として挙げられている肝細胞への障害性，胆汁鬱滞，アポトーシスの亢進，共有結合，ミトコンドリア機能の障害及び免疫反応の刺激[55]についても検討した．その結果，最大推奨臨床用量又は臨床曝露量を考慮すると，検討した範囲においては，ドチヌラドによる薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められなかった．

1.5.2.3　臨床試験

国内開発は，[redacted]年より第1相試験が開始され，後期第II相試験までは株式会社富士薬品が実施した．[redacted]年[redacted]月に株式会社富士薬品と持田製薬株式会社の間で共同開発契約が締結され，第III相試験から共同で実施した．計画された全ての臨床試験，非臨床試験が完了したため製造販売承認申請するに至った．

1.5.2.3.1　第1回対面助言（医薬品第I相試験開始前相談）

[redacted]年[redacted]月，[redacted]についての確認を行うことを目的として，医薬品第I相試験開始前相談を行い，主に以下の助言を得た（1.13.2.1 項参照）．

(1) [redacted]被験者の安全性確保の観点から，[redacted]

[redacted]

(2) [redacted]の結果を総合的に判断すると，[redacted]相談者の考えは理解するものの，[redacted]適切と考える．

上記助言結果を受けて，[redacted]することとした．

1.5.2.3.2　第 I 相試験

日本人健康成人男性を対象として，本薬の安全性，薬物動態及び薬力学的効果を，プラセボを対照として評価した．

2013 年 3 月～2013 年 6 月，本薬 0.5，1，2，5，10，20 mg 又はプラセボを用いた第 I 相単回投与試験（FYU-981-001）を実施した．また，2013 年 9 月～2013 年 11 月，本薬 2，5 mg 又はプラセボを 7 日間反復投与する第 1 相反復投与試験（FYU-981-002）を実施した．

1.5.2.3.3　前期第 II 相試験

2014 年 1 月～2014 年[redacted]月，痛風を含む高尿酸血症を対象とした前期第 II 相試験（FYU-981-003）を実施し，本薬の有効性，用量反応性及び安全性を検討した．維持量として本薬 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日又はプラセボを 4 週間投与した（なお，投与開始時より 2 週間（初期 I）は 0.25 mg/日，その後 2 週間（初期 II）は 0.5 mg/日を投与）．

本薬の用量反応性及び問題となる安全性上の事象がないことを確認した．

1.5.2.3.4　後期第 II 相試験

2015 年 5 月～2016 年[redacted]月，痛風を含む高尿酸血症を対象とした後期第 II 相試験（FYU-981-006）を実施し，本薬の有効性，用量反応性及び安全性を検証した．維持量として本薬 0.5 mg/日，1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日又はプラセボを 8 週間投与した（なお，投与開始時より 2 週間（初期 I）は 0.25 mg/日，その後 2 週間（初期 II）は 0.5 mg/日を投与）．

本薬の用量反応性及び問題となる安全性上の事象がないことを確認した．

1.5.2.3.5　第 2 回対面助言（医薬品第 II 相試験終了後相談）

[redacted]年[redacted]月，上述の FYU-981-003，FYU-981-006 試験結果を踏まえて，第 III 相試験への移行の適切性を確認するため，医薬品第 II 相試験終了後相談を実施し，主に以下の助言を得た（I.13.2.2 項参照）．

(1) [redacted]

1) [redacted]とすることを検討すること．なお，[redacted]とすることについて否定するものではないが，[redacted]

[redacted]になることに留意すること．[redacted]の観点も踏まえて判断することになる．

2) [redacted]について，受入れ可能と考える．また，[redacted]について，受入れ可能と考える．

3) [redacted]とすることは受入れ可能と考える．[redacted]とすることが適切と考える．また，当該目的に応じて，設定している[redacted]についても変更する必要がないか再度検討すること．[redacted]は受入れ可能と考える．

(2) [redacted]

1) [redacted]

(3) [redacted]

1) [redacted]は受入れ可能と考える．ただし，[redacted]する観点から，今後計画されている[redacted]試験等においては，[redacted]とすることを検討すること．

上記助言結果を受けて，[redacted]第 III 相試験を実施した．また，[redacted]する観点から[redacted]を実施した．

1.5.2.3.6　第 3 回対面助言（医薬品追加相談）

[redacted]年[redacted]月，[redacted]ために，医薬品追加相談を実施し，主に以下の助言を得た（1.13.2.3 項参照）．

(1) 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」において，[redacted]旨が記載されている．[redacted]とする必要があると考える．

(2) 本薬の[redacted]について，本薬の[redacted]も想定しているのであれば，[redacted]することを検討すること．また，[redacted]を投与した際のデータが必要と考える．

上記助言結果を踏まえ，[redacted]医薬品追加相談を実施することとした．また[redacted]実施した．

1.5.2.3.7　第 4 回対面助言（医薬品追加相談）

[redacted]年[redacted]月，第 3 回対面助言の議論を踏まえ，[redacted]するために，医薬品追加相談を実施し，特段の異論はないとの見解を得て試験を実施することとした（1.13.2.4 項参照）．

1.5.2.3.8　第 III 相試験

第 III 相試験として 3 試験（有効性評価対象試験）を実施した．

2017 年 4 月～2017 年[redacted]月，ベンズブロマロン 50 mg/日を対照に本薬 2 mg/日の非劣性を検証することを目的に，FYU-981-011 試験を実施した．維持量として本薬 2 mg/日を 8 週間投与した（なお，投与開始時より 2 週間（初期 I）は 0.5 mg/日，その後 4 週間（初期 II）は 1 mg/日を投与）．

[redacted]年[redacted]月～2018 年 7 月，フェブキソスタット 40 mg/日を対照に本薬 2 mg/日の非劣性を検証することを目的に，FYU-98I-0I4 試験を実施した．維持量として本薬 2 mg/日を 8 週間投与した（なお，投与開始時より 2 週間（初期 I）は 0.5 mg/日，その後 4 週間（初期 II）は 1 mg/日を投与）．

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）

に基づき，2016年12月～2018年[redacted]月，FYU-981-010試験（34週間投与又は58週間投与）を実施した．なお，血清尿酸値に応じて4 mg/日までの増量を可能とした．

いずれの試験においても，本薬の有効性が確認された．長期投与下においても有効性が持続し，安全に使用できる薬剤であることを確認した．また，本薬2 mg/日から4 mg/日への増量効果を確認した．痛風関節炎の発現割合においては，FYU-981-011試験で本薬及びベンズブロマロンに，FYU-981-014試験で本薬及びフェブキソスタットに有意差が認められないことが確認され，既存の尿酸排泄促進薬及び尿酸生成抑制薬と比べても発現割合が同程度であることから，臨床上許容可能な範囲であると考えられた．

1.5.2.3.9　第5回対面助言（医薬品安全性相談）

[redacted]年[redacted]月，[redacted]について医薬品安全性相談を実施し，主に以下の助言を得た（1.13.2.5項参照）．

ヒトにおける[redacted]していないと考えるため，[redacted]を評価するための[redacted]することは困難と考える．なお，承認申請時において，本剤の[redacted]に留意すること．

[redacted]することについては，特段の異論はない．

上記助言結果を踏まえ，[redacted]した．

1.5.2.4 臨床データパッケージ

本申請資料として提出する臨床試験一覧を表 1.5-3 に示す.

表 1.5-3 臨床試験一覧

試験の種類	試験番号 資料区分	試験目的	対象	投与量：投与例数	投与期間
臨床薬理試験	FYU-981-016 (評価)	最終製剤による食事の影響の検討	健康被験者	FYU-981　4 mg：12例（のべ23例）	単回
	FYU-981-001 (参考※)	単回投与時の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討	健康被験者	FYU-981　0.5 mg：6例 FYU-981　1 mg：6例 FYU-981　2 mg：6例 FYU-981　5 mg：6例（のべ12例） FYU-981　10 mg：6例 FYU-981　20 mg：6例 プラセボ：18例（のべ21例）	単回
	FYU-981-002 (参考※)	反復投与時の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学の検討	健康被験者	FYU-981　2 mg：6例 FYU-981　5 mg：6例 プラセボ：6例	7日間
	FYU-981-012 (評価)	反復投与時の安全性，薬物動態及び薬力学の検討	健康被験者	FYU-981　4 mg：6例 プラセボ：6例	7日間
	FYU-981-009 (評価)	単回経口投与時の薬物動態（吸収，代謝及び排泄）の検討	健康被験者	^{14}C-FYU-981　1 mg：6例	単回
	FYU-981-005 (評価)	腎機能低下者の薬物動態，薬力学及び安全性の検討	腎機能低下者 健康被験者	FYU-981　1 mg：18例	単回
	FYU-981-015 (評価)	肝機能障害者の薬物動態，薬力学及び安全性の検討	肝機能障害者 健康被験者	FYU-981　4 mg：24例	単回
	FYU-981-004 (参考※)	高齢男女の薬物動態，薬力学及び安全性の検討	高齢被験者 健康被験者	FYU-981　1 mg：24例	単回
	FYU-981-017 (評価)	オキサプロジン製剤併用時の薬物動態及び安全性の検討	健康被験者	FYU-981　4 mg→オキサプロジン 600 mg→FYU-981　4 mg＋オキサプロジン　600 mg：12例	単回及び6日間
	FYU-981-007 (評価)	QT/QTc 間隔に対する影響についての検討	健康被験者	FYU-981 2 mg，FYU-981 10 mg，モキシフロキサシン　400 mg，プラセボ：48例	単回×4回
	FYU-981-008 (評価)	反復投与時の薬力学，薬物動態及び安全性の検討	高尿酸血症患者	FYU-981　1 mg：18例 FYU-981　1 mg＋トピロキソスタット　80 mg：6例	7日間
	FYU-981-013 (評価)	14週間経口投与したときの薬力学及び安全性の検討	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981 0.5→1→2→4 mg：26例	14週間
探索的試験	FYU-981-003 (評価)	用量反応性，至適用量及び安全性の検討	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981　0.25→0.5→1 mg：20例 FYU-981　0.25→0.5→2 mg：19例 FYU-981　0.25→0.5→4 mg：21例 プラセボ：20例	8週間

表 1.5-3　臨床試験一覧（続き）

試験の種類	試験番号 資料区分	試験目的	対象	投与量：投与例数	投与 期間
検証的試験	FYU-981-006 （評価）	用量反応性，至適用量及び安全性の検証	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981　0.25→0.5 mg：40例 FYU-981　0.25→0.5→1mg：42例 FYU-981　0.25→0.5→2mg：39例 FYU-981　0.25→0.5→4mg：40例 プラセボ：39例	12週間
	FYU-981-011 （評価）	ベンズブロマロンに対する非劣性の検証及び安全性の検討	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981　0.5→1→2 mg：102例 ベンズブロマロン　25→50 mg：99例	14週間
	FYU-981-014 （評価）	フェブキソスタットに対する非劣性の検証及び安全性の検討	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981　0.5→1→2 mg：100例 フェブキソスタット　10→20→40 mg：101例	14週間
	FYU-981-010 （評価）	長期投与時の有効性及び安全性の検証	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981　0.5→1→2 mg：287例※※ FYU-981　0.5→1→2→4 mg：43例	34週間 又は 58週間

※[redacted]

※※0.5 mg，1 mg投与で中止になった症例を含む

以上の臨床試験の結果より，本薬の有効性及び安全性が確認されたと判断し，製造販売承認申請を行うこととした．

1.5.3　特徴及び有用性

本薬はURAT1阻害作用を有する新規の選択的尿酸再吸収阻害薬で，従来の尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン等）に比べて尿酸トランスポーターに対する選択性に優れている．本薬の特徴を以下に示す．なお，これらの特徴及び有用性の根拠については2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論に示した．

これまでの臨床試験において，ドチヌラドは痛風・高尿酸血症に対し，1日1回，2若しくは4 mgの投与で有効であることが確認され，その効果はベンズブロマロンやフェブキソスタットに対して非劣性であることが確認された．

高尿酸血症治療により血清尿酸値が変動することが引き金となって発現する痛風性関節炎について，ドチヌラド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率が同程度であり，長期投与により発現を軽減させた．また，ドチヌラドを長期投与した際の安全性に関して特に留意すべき事項は認められなかった．さらに，汎用されている尿酸降下薬で認められている肝障害については，ドチヌラドでは認められず，肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験及び腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験の結果から肝障害合併患者及び中等度までの腎機能障害合併患者においては，正常者と比較して薬物動態プロファイルに大きな違いはなく，用量調節の必要はないと考えられた．さらに，ドチヌラドは既存の尿酸降下薬と比べて薬物相互作用を起こす可能性が低いと考えられた．

以上のことから，本薬は，既存の尿酸降下薬の臨床上の問題点である肝障害及び薬物相互作用の懸念を改善し，60%を占める尿酸排泄低下型患者に対して，さらには副作用により尿酸生成抑制薬が使用できない患者に対して，低用量で有効性を発揮し，使用しやすい尿酸降下薬として，治療ガイドラインに従った新たな治療選択肢を医療現場に提供することができると考えられた．

図 1.5-4　開発の経緯図

試験項目		
品質に関する試験	原薬	物理的化学的性質
		規格及び試験方法
		安定性試験
	製剤	製剤検討
		規格及び試験方法
		安定性試験
非臨床試験	薬理	効力を裏付ける試験
		副次的薬理試験
		安全性薬理試験
	薬物動態	分析法及びバリデーション試験
		吸収
		分布
		代謝
		排泄
	毒性	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
		その他の毒性試験
臨床試験	臨床薬理	食事の影響（FYU-981-016）
		単回投与（FYU-981-001）
		反復投与（FYU-981-002，FYU-981-012）
		マスバランス（FYU-981-009）
		腎機能低下者（FYU-981-005）
		肝機能障害者（FYU-981-015）
		高齢男女（FYU-981-004）
		薬物相互作用（FYU-981-017）
		QT/QTc試験（FYU-981-007）
		高尿酸血症患者（FYU-981-008，FYU-981-013）

試験項目			[redacted]
臨床試験	探索的	前期第II相試験（FYU-981-003）	
	検証的	後期第II相試験（FYU-981-006）	
		ベンズブロマロン対照比較試験（FYU-981-011）	
		フェブキソスタット対照比較試験（FYU-981-014）	
		長期投与試験（FYU-981-010）	

試験実施期間を各年次の四半期毎に●印で示した.

1.5.4　効能・効果（案），用法・用量（案）

これまでに得られた試験成績から，以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で製造販売承認申請を行う．

効能・効果（案）：痛風，高尿酸血症

用法・用量（案）：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．

1.5.5 参考文献

1）冨田眞佐子，水野正一．高尿酸血症は増加しているか？―性差を中心に．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 1-5.［5.4.1］

2）藤森新，伊藤洋，加藤敬三，渡辺浩之，松浦久，小片展之ら．わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けていない．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 13-20.［5.4.2］

3）細谷龍男．III．高尿酸血症の臨床　高尿酸血症・痛風の検査・診断・治療　治療　高尿酸血症・痛風の治療の変遷：概論．日本臨牀．2016; 74(9): 193-198.［5.4.3］

4）中村徹，高木和貴，上田孝典．プリン代謝：尿酸代謝に関する基礎理論　尿酸の動力学と輸送・排泄機構　尿酸の動力学．日本臨牀．1996; 54(12): 3230-3236.［5.4.4］

5）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　2010. 30-31.［5.4.5］

6）Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum. 1972; 15(2): 189-192.［5.4.6］

7）Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michigan 1959-1960. Am J Med. 1965; 39: 242-251.［5.4.7］

8）Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am J Med. 1987; 82(3): 421-426.［5.4.8］

9）Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol. 2000; 27(6): 1501-1505.［5.4.9］

10）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　2010. 37-41.［5.4.5］

11）Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. Hypertens Res. 2001; 24(6): 691-697.［5.4.10］

12）Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007; 50(2): 239-247.［5.4.11］

13）Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(6): 1204-1211.［5.4.12］

14）Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis. 2004; 44(4): 642-650.［5.4.13］

15）Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hyperuricemia aeffect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol. 2000; 10(6): 403-409.［5.4.14］

16）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　2010. 42-43.［5.4.5］

17）Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis. 2006; 47(1): 51-59.［5.4.15］

18) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(8): 1388-1393. [5.4.16]
19) Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. J Clin Rheumatol. 2011; 17(1): 7-13. [5.4.17]
20) Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. Hypertens Res. 2014; 37(10): 919-925. [5.4.18]
21) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009; 61(7): 885-892. [5.4.19]
22) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res. 2010; 62(2): 170-180. [5.4.20]
23) 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. 79-82. [5.4.21]
24) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002; 47(4): 356-360. [5.4.22]
25) Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol. 2001; 28(3): 577-580. [5.4.23]
26) Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004; 51(3): 321-325. [5.4.24]
27) Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. J Clin Rheumatol. 2006; 12(2): 61-65. [5.4.25]
28) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. Am J Med. 1967; 42(1): 27-37. [5.4.26]
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2版　2012年追補版　2012. 88-89. [5.4.21]
30) Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol. 1998; 431: 13-18. [5.4.27]
31) Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol. 2004; 31(12): 2429-2432. [5.4.28]
32) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005; 353(23): 2450-2461. [5.4.29]
33) 清水徹. 痛風発作と血清尿酸値の関係. Modern Physician. 2004; 24(8): 1394-1396. [5.4.30]
34) 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. 90-91. [5.4.21]

35）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. 83-87.［5.4.21］
36）P-Marketデータ（(株)JMDC）【データ期間：[redacted]】に基づいた計算値．［5.4.31］
37）緊急安全性情報，尿酸排泄薬ベンズブロマロン（ユリノーム®，ユリノーム®25mg）による劇症肝炎について．2000年2月．［5.4.32］
38）及川寿浩，後藤祐司，佐藤圭司，小嶋知夫，芦澤広．ベンズブロマロン（ユリノーム®錠）の製造販売後調査－使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性および有効性に関連する臨床検査値の推移－．痛風と核酸代謝．2011; 35(1): 19-30.［5.4.33］
39）Uchida S, Shimada K, Misaka S, Imai H, Katoh Y, Inui N, et al. Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes. Drug Metab Pharmacokinet. 2010; 25(6): 605-610.［5.4.34］
40）Iwamura A, Fukami T, Hosomi H, Nakajima M, Yokoi, T. CYP2C9-mediated metabolic activation of losartan detected by a highly sensitive cell-based screening assay. Drug Metab Dispos. 2011; 39(5): 838-846.［5.4.35］
41）McDonald MG, Rettie AE. Sequential metabolism and bioactivation of the hepatotoxin benzbromarone: formation of glutathione adducts from a catechol intermediate. Chem Res Toxicol. 2007; 20(12): 1833-1842.［5.4.36］
42）メディトレンド【データ期間：[redacted]】に基づいた計算値．［5.4.37］
43）国嶋千代子，井上郁夫，及川寿浩，片山茂裕．Benzbromarone（Urinorm®）の代謝・毒性および薬理作用に関する研究．埼玉医科大学雑誌．2003; 30(4): 187-194.［5.4.38］
44）Locuson II CW, Wahlstrom JL, Rock DA, Rock DA, Jones JP. A new class of CYP2C9 inhibitors: probing 2C9 specificity with high-affinity benzbromarone derivatives. Drug Metab Dispos. 2003; 31(7): 967-971.［5.4.39］
45）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. 92-94.［5.4.21］
46）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. 95-97.［5.4.21］
47）White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378(13): 1200-1210.［5.4.40］
48）FDA drug safety communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). 2017.11.15.［5.4.41］
49）ベネシッド®錠 添付文書 2011年7月改訂［5.4.42］
50）パラミヂン®カプセル 添付文書 2017年5月改訂［5.4.43］
51）ユリノーム®錠 添付文書 2011年11月改訂［5.4.44］
52）ザイロリック®錠 添付文書 2017年12月改訂［5.4.45］
53）フェブリク®錠 添付文書 2016年5月改訂［5.4.46］
54）トピロリック®錠 添付文書 2016年6月改訂［5.4.47］
55）Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349: 474-85.［4.3-7］

ドチヌラド

ユリス錠0.5 mg

ユリス錠1 mg

ユリス錠2 mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

株式会社富士薬品

1.6.1　外国における使用状況

本剤は国内にて開発され，[redacted]はない．

ドチヌラド

ユリス錠0.5 mg

ユリス錠1 mg

ユリス錠2 mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

最新の添付文書を参照すること

株式会社富士薬品

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として，フェブキソスタット，ベンズブロマロン，トピロキソスタット，アロプリノール，ブコローム，プロベネシドを表1.7-1に示し，添付文書を別紙とした．

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	ユリス錠 0.5 mg，1 mg，2 mg	フェブリク錠 10 mg，20 mg，40 mg	ユリノーム錠 25 mg，50 mg	トピロリック錠 20 mg，40 mg，60 mg	ザイロリック錠 50，100	パラミヂンカプセル 300 mg	ベネシッド錠 250 mg
一般的名称	ドチヌラド	フェブキソスタット	ベンズブロマロン	トピロキソスタット	アロプリノール	ブコローム	プロベネシド
会社名	株式会社富士薬品	帝人ファーマ株式会社	鳥居薬品株式会社	株式会社富士薬品	グラクソ・スミスクライン株式会社	あすか製薬株式会社	科研製薬株式会社
効能・効果	痛風，高尿酸血症	○痛風，高尿酸血症 ○がん化学療法に伴う高尿酸血症	下記の場合における高尿酸血症の改善 痛風，高尿酸血症を伴う高血圧症	痛風，高尿酸血症	下記の場合における高尿酸血症の是正 痛風，高尿酸血症を伴う高血圧症	○手術後及び外傷後の炎症及び腫脹の緩解 ○下記疾患の消炎，鎮痛，解熱 関節リウマチ，変形性関節症 膀胱炎 多形滲出性紅斑 急性副鼻腔炎，急性中耳炎 子宮付属器炎 ○痛風の高尿酸血症の是正	○痛風 ○ペニシリン，パラアミノサリチル酸の血中濃度維持
添付文書の改訂年月日	-	2019年7月改訂（第9版，薬生安通知に基づく改訂）	2011年11月改訂（第6版）	2019年7月改訂（第6版）	2017年12月改訂（第18版）	2017年5月改訂（第13版）	2011年7月改訂（第7版）

171112

※※2019年7月改訂（第9版、薬生安通知に基づく改訂）
※2016年5月改訂

日本標準商品分類番号	873949

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
高尿酸血症治療剤

フェブリク®錠10mg
フェブリク®錠20mg
フェブリク®錠40mg

フェブキソスタット製剤

Feburic® Tablets 10mg, 20mg, 40mg

承認番号	10mg	22300AMX00419000
	20mg	22300AMX00421000
	40mg	22300AMX00420000
薬価収載	2011年3月	
販売開始	2011年5月	
※効能追加	2016年5月	
国際誕生	2008年4月	

処方箋医薬品[注)]
注）注意一医師等の処方箋により使用すること

【貯　　法】室温保存
【使用期限】製造後3年（外箱に表示）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2．メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【組成・性状】

販売名		フェブリク錠10mg	フェブリク錠20mg	フェブリク錠40mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	フェブキソスタット		
	含量（1錠中）	10mg	20mg	40mg
添加物		乳糖、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール		
色調・性状		白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約7mm	約7mm	約9mm
	厚さ	約3mm	約3mm	約4mm
質量		約132mg	約132mg	約261mg
識別コード		TJN FET：10	TJN FET：20	TJN FET：40

※【効能・効果】
1．痛風、高尿酸血症
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症

※ **＜効能・効果に関連する使用上の注意＞**
1．痛風、高尿酸血症
本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症
(1)本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。
(2)本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。
(3)がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。［使用経験がない。］

※【用法・用量】
1．痛風、高尿酸血症
通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mg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40mg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60mgとする。
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症
通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。

※ **＜用法・用量に関連する使用上の注意＞**
1．痛風、高尿酸血症
尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg1日1回、投与開始から6週間以降に40mg1日1回投与とするなど、徐々に増量すること（「臨床成績」の項参照）。なお、増量後は経過を十分に観察すること。
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症
(1)本剤は、がん化学療法開始1～2日前から投与を開始すること。
(2)臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

【使用上の注意】
1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)重度の腎機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］
(2)肝機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］

※※ ※ **2．重要な基本的注意**
(1)本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがある。痛風、高尿酸血症の治療に際し、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。
(2)本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。

(3)心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること［「その他の注意」の項参照］。

3．相互作用

(1)〔併用禁忌〕（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン)	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2)〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及びHIV患者においてジダノシンのCmax及びAUCが上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

※4．副作用

痛風、高尿酸血症

承認時までの安全性評価対象1,027例中228例（22.2%）に副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。内訳は、自他覚的副作用が80例（7.8%）、臨床検査値異常が81例（7.9%）、痛風関節炎は105例（10.2%）であった。主な自他覚的副作用は関節痛12例（1.2%）、四肢不快感9例（0.9%）、四肢痛9例（0.9%）、下痢8例（0.8%）、倦怠感5例（0.5%）等であった。副作用とされた臨床検査値の異常は、肝機能検査値異常36例（3.5%）、TSH増加9例（0.9%）、尿中β_2ミクログロブリン増加8例（0.8%）、CK（CPK）増加5例（0.5%）等であった。

がん化学療法に伴う高尿酸血症

承認時までの安全性評価対象49例中1例（2.0%）に副作用が認められた。その副作用は、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加であった。

(1)重大な副作用

1)肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)過敏症（頻度不明）：全身性皮疹、発疹などの過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※(2)その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。

種類＼頻度	頻度不明[注]	1～5%未満	1%未満
血液	血小板数減少、貧血		白血球数減少
内分泌系			TSH増加
神経系	頭痛、味覚異常		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠
心臓	動悸		心電図異常
胃腸			下痢、腹部不快感、悪心、腹痛
肝・胆道系		肝機能検査値異常〔ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加等〕	
皮膚	蕁麻疹、脱毛		発疹、そう痒症、紅斑
筋骨格系		関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK（CPK）増加、筋肉痛
腎及び尿路	尿量減少		β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中β_2ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、頻尿
その他	浮腫		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP増加、血中カリウム増加

注）国内の臨床試験では認められず、自発報告又は外国において認められている。

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］

(2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラットにおける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）の12mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の11.1倍）以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の39.3倍）で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている[1]。］

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]

8．適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を誘発することが報告されている。]

※※※ 9．その他の注意

(1)げっ歯類を用いた104週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット24mg/kg/日〔60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約25（雄）及び26（雌）倍〕、マウス18.75mg/kg/日〔60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約4（雄）及び12（雌）倍〕）の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの18.75mg/kg/日（雌）及びラットの24mg/kg/日（雄）に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった[2]。

(2)痛風、高尿酸血症の女性患者に対する使用経験は少ない。（【臨床成績】の項参照）

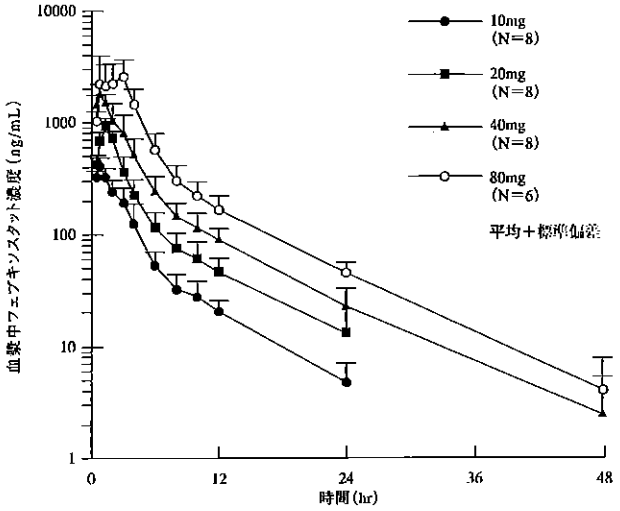
(3)海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象とした二重盲検非劣性試験において、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント）についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ4.3%（134/3,098例）、3.2%（100/3,092例）でありフェブキソスタット群で高かった（ハザード比[95%信頼区間]：1.34 [1.03, 1.73]）。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった（フェブキソスタット群2.7%（83/3,098例）、アロプリノール群1.8%（56/3,092例））。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ7.8%（243/3,098例）、6.4%（199/3,092例）でありフェブキソスタット群で高かった（ハザード比[95%信頼区間]：1.22 [1.01, 1.47]）。

【薬物動態】

1．血漿中濃度

(1)単回投与

健康成人男性30例に、フェブキソスタットとして10、20、40及び80mgを絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[3),4)]。



用量	薬物動態パラメータ			
	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
10mg（N=8）	1537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20mg（N=8）	3296.2±751.9	1088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40mg（N=8）	7085.2±1341.2	2270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80mg（N=6）	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

（平均値±標準偏差）

(2)反復投与

健康成人男性6例に、フェブキソスタットとして40mgを朝食後に1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキソスタット濃度は投与開始後3日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった[5)]。

用量	観察日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0,24hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
40mg/日（N=6）	1日目	1019.1±343.2	1.8±0.8	3658.5±625.6	6.3±1.6
	7日目	1299.8±312.6	1.5±0.3	4442.1±729.5	8.8±2.2

（平均値±標準偏差）

(3)反復投与（高尿酸血症患者）

高尿酸血症患者10例にフェブキソスタット10mg/日で2週間、20mg/日を4週間1日1回朝食後に投与したとき、投与開始後6週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった[6)]。

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0,24hr}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
20mg（N=10）	541.8±227.8	2.2±1.6	2092.3±463.2	8.2±2.4

（平均値±標準偏差）

(4)食事の影響

健康成人16例に、フェブキソスタット40mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、C_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ28及び18%低下した[3)]。

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下投与（N=16）	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
食後投与（N=16）	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5

（平均値±標準偏差）

2．特殊集団における薬物動態

(1)腎機能低下患者

軽度（5例）及び中等度（7例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット20mgを1日1回朝食後に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における軽度腎機能低下群のフェブキソスタットのC_{max}は腎機能正常群（9例）と変わらなかったが、$AUC_{0,24hr}$は腎機能正常群に比較して53%増加した。中等度腎機能低下群のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は腎機能正常群に比較して、それぞれ26及び68%増加した[7]。

軽度（6例）、中等度（7例）及び重度（7例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日におけるフェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は、腎機能正常群（11例）に比較して軽度、中等度、重度腎機能低下群でそれぞれ41及び48%、2及び48%、4及び76%上昇した（外国人のデータ）[8]。

(2)肝機能低下患者

軽度（8例）及び中等度（8例）の肝機能低下患者（Child-Pugh A、B）にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は、肝機能正常群（11例）と比較してそれぞれ24及び30%上昇した。また、中等度肝機能低下群のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$はそれぞれ53及び55%上昇した（外国人のデータ）[9]。

(3)高齢者及び性別の影響

高齢者（65歳以上、24例）と若年者（18～40歳、24例）にフェブキソスタット80mgを1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における高齢者のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は若年者に対してそれぞれ1%低下及び12%上昇した。

また、女性被験者群（24例）のC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$は男性被験者群（24例）に比較してそれぞれ24及び12%高かった（外国人のデータ）[10]。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

3．蛋白結合率

フェブキソスタット（0.4～10μg/mL添加時）のヒト血漿蛋白結合率は97.8～99.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*試験）[11]。

4．代謝・排泄

(1)フェブキソスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された[12]。

フェブキソスタットのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4/5に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキソスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40μmol/Lであった（ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験）[11),13]。

フェブキソスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を誘導しなかった（ヒト初代肝細胞を用いた*in vitro*試験）[13]。

(2)健康成人男性24例にフェブキソスタットとして10、20、40mgを絶食下単回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1～3.8%及び2.2～3.9%であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキソスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7～49.7%及び49.0～51.6%であった[3]。

(3)健康成人男性6例に^{14}C-フェブキソスタットとして80mgを含有する液剤を、絶食下単回経口投与したとき、投与後4時間までの血漿中総放射能に対するフェブキソスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ83.8～95.8%及び2.3～6.8%であった。投与後48時間までのフェブキソスタットの尿中排泄率（投与量に対する割合、以下同様）は1.1～3.5%、投与後120時間までの糞中排泄率は7.8～15.8%であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後216時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ49.1及び44.9%であった（外国人のデータ）[12]。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

5．薬物相互作用

(1)制酸剤の影響

健康成人24例に制酸剤（5mL中に水酸化マグネシウム200mg及び水酸化アルミニウム225mgを含有する配合剤）を単回経口投与後にフェブキソスタット80mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ32及び15%低下した（外国人のデータ）[14]。

(2)コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響

健康成人22例にフェブキソスタット40mgを1日1回7日間反復経口投与し、更に4～7日目にコルヒチンを1.2mg/日で1日2回反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$はそれぞれ12及び7%上昇した（外国人のデータ）[15]。

健康成人26例にフェブキソスタット120mgを1日1回及びコルヒチンを1.2mg/日で1日2回14日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与後もしくは夕食後投与後のC_{max}はそれぞれ12%低下及び2%上昇した。また、$AUC_{0,24hr}$は3%低下した[15]。

(3)インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響

健康成人26例にフェブキソスタット80mgを1日1回及びインドメタシン100mg/日で1日2回5日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}は7%低下し、$AUC_{0,24hr}$は2%上昇した。また、インドメタシンのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$の低下は2%以内であった（外国人のデータ）[16]。

(4)ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響

健康成人25例にフェブキソスタット80mgを1日1回及びナプロキセン1000mg/日を1日2回7日間反復経口投与したとき、ナプロキセンの併用により、フェブキソスタットのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$はそれぞれ28及び40%上昇した。一方、フェブキソスタットの併用によるナプロキセンのC_{max}の上昇及び$AUC_{0,24hr}$の低下は1%以内であった（外国人のデータ）[16]。

(5)デシプラミンへの影響

健康成人18例にフェブキソスタット120mgを1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後6日にデシプラミン（国内未承認）25mgを単回経口投与したとき、デシプラミンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ16及び22%上昇した（外国人のデータ）[17]。

(6)ワルファリンナトリウムへの影響

健康成人13例にフェブキソスタット120mgとワルファリンナトリウム（国内未承認）（用量はINRを基準に設定）を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-及びS-ワルファリンのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$の上昇は5%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化（INR_{max}の上昇、$INR_{mean,24h}$の低下及び第VII因子活性平均値の上昇）は7%以内であった（外国人のデータ）[18]。

健康成人27例にフェブキソスタット80mgとワルファリンナトリウム（国内未承認）(用量はINRを基準に設定）を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンのC_{max}及び$AUC_{0,24hr}$の低下は2％以内であった。また、S-ワルファリンのC_{max}の低下及び$AUC_{0,24hr}$の上昇は1％以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化（INR_{max}と$INR_{mean,24h}$の低下及び第VII因子活性平均値の上昇）は4％以内であった（外国人のデータ）[18]。

(7)ヒドロクロロチアジドの影響

健康成人33例にフェブキソスタット80mgとヒドロクロロチアジド50mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は4％以内であった（外国人のデータ）[19]。

(8)テオフィリンへの影響

健康成人23例にフェブキソスタット80mgを1日1回7日間反復経口投与し、投与開始後5日にテオフィリン400mgを単回経口投与したとき、テオフィリンのC_{max}及びAUC_{inf}の上昇は5％以内であった（外国人のデータ）[20]。

(9)ロシグリタゾンへの影響

健康成人36例にフェブキソスタット120mgを1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後5日にロシグリタゾン（国内未承認）4mgを単回経口投与したとき、ロシグリタゾンのC_{max}の低下及びAUC_{inf}の上昇は6％以内であった[21]。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

※【臨床成績】

1．痛風、高尿酸血症

(1)痛風を含む高尿酸血症患者202例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験を行った。本剤10mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量（20、40、60又は80mg/日）まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは投与開始後2、6及び10週とし、これ以降16週まで用量を維持した。なお、女性患者はプラセボ群1/38例、本剤20mg/日群2/43例、本剤40mg/日群0/41例、本剤60mg/日群1/36例、本剤80mg/日群1/41例であった。投与開始後16週時（各群の維持用量まで用量を段階的に増量した期間を含む）に、血清尿酸値が6.0mg/dL以下に到達した患者の割合（達成率）及び各投与期間での痛風関節炎の発現割合は、下表のとおりであった[22]。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率

投与群	血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率	プラセボ群との差	95%信頼区間（%）
プラセボ（38例）	2.6%	—	—
20mg/日（43例）	46.5%	43.9%	28.1～59.6
40mg/日（41例）	82.9%	80.3%	67.7～92.9
60mg/日（36例）	83.3%	80.7%	67.5～93.9
80mg/日（41例）	87.8%	85.2%	73.9～96.4

痛風関節炎の発現割合

投与群	0～2週以下	2週超6週以下	6週超10週以下	10週超16週以下
プラセボ（38例）	0.0%	5.3%	2.6%	2.7%
20mg/日（43例）	0.6%（10mg/日）	2.5%（20mg/日）	4.9%（20mg/日）	2.4%（20mg/日）
40mg/日（41例）			3.4%（40mg/日）	7.5%（40mg/日）
60mg/日（36例）				8.8%（60mg/日）
80mg/日（41例）				17.9%（80mg/日）

（）内は当該時期の本剤の用量

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60mg/日である。

(2)痛風を含む高尿酸血症患者244例を対象としたアロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験を行った。本剤10mg/日又はアロプリノール100mg/日を12日間投与し、その後、それぞれ40mg/日又は200mg/日に増量し44日間投与した。なお、女性患者は本剤群3/122例、アロプリノール群3/121例であった。投与開始後8週の血清尿酸値変化率（主要評価項目）において、本剤40mg/日群のアロプリノール200mg/日に対する非劣性が示された（P<0.001：非劣性マージンは5％）。また、投与開始後8週の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率（副次評価項目）は、本剤40mg/日群82.0%、アロプリノール200mg/日群70.0%であった。各投与期間での痛風関節炎の発現割合は下表のとおりであった[23]。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率（%）

投与群	血清尿酸初期値（mg/dL）	血清尿酸値変化率a)（%）	変化率の群間差[95%信頼区間]（%）	共分散分析
	平均（標準偏差）	平均（標準偏差）		
アロプリノール200mg/日（120例）	8.89（1.24）	-35.2（14.7）	-6.24 [-9.65,-2.84]	P<0.001*
本剤40mg/日（122例）	8.83（1.32）	-41.5（12.1）		

a）血清尿酸初期値（投与開始前の血清尿酸値）に対する投与開始後8週の血清尿酸値の変化率

＊ 非劣性検定におけるP値

痛風関節炎の発現割合

投与群	0～12日以下	12日超6週以下	6週超8週以下
アロプリノール200mg/日（121例）	1.7%（100mg/日）	3.3%（200mg/日）	0.9%（200mg/日）
本剤40mg/日（122例）	1.6%（10mg/日）	5.7%（40mg/日）	3.3%（40mg/日）

（）内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

(3)血清尿酸値9.0mg/dL以上の痛風を含む高尿酸血症患者171例を対象とした長期投与試験を実施した。10mg/日から投与を開始し、投与開始後3週目に20mg/日、投与開始後7週目に40mg/日に増量した。投与開始後10週目の血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与開始後15週目より60mg/日に増量し、血清尿酸値が6.0mg/dL以下の場合は40mg/日を維持した。なお、女性患者は40mg/日群5/131例、60mg/日群1/40例であった。投与開始後18週、26週、52週で血清尿酸値が6.0mg/dL以下に到達した患者の割合（達成率）は、40mg/日群では、それぞれ93.5、91.5、86.4%、また、60mg/日群では、それぞれ74.4、71.4、87.5%であった[24]。

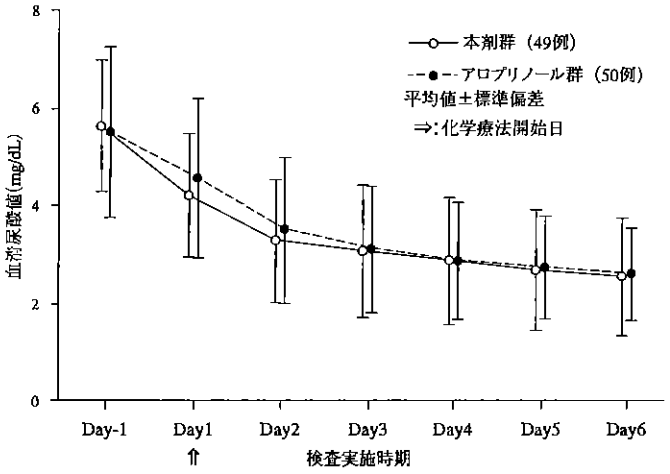
2．がん化学療法に伴う高尿酸血症

化学療法施行予定の悪性腫瘍患者99例を対象にアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。本剤60mg/日又はアロプリノールは300mg/日〔腎機能障害のある患者（$30 \leq eGFR < 45 mL/min/1.73m^2$）では200mg/日〕を化学療法施行開始24時間前から6日間投与した。投与開始6日後までの血清尿酸値AUC（主要評価項目）は、アロプリノール群に対する本剤群の非劣性が示された（非劣性マージンは150mg･h/dL）。また、本剤60mg/日の投与により血清尿酸値は投与開始6日後まで経時的に減少した[25]。

投与開始6日後までの血清尿酸値AUC

投与群	血清尿酸値AUC (mg·h/dL) 最小二乗平均値 ±標準誤差	群間差 [95%信頼区間]
アロプリノール 200～300mg/日 (50例)	513.44±13.13	-33.61 [-70.67,3.45]
本剤 60mg/日 (49例)	479.82±13.26	

群間差：本剤群－アロプリノール群



血清尿酸値の経時推移図

【薬効薬理】

1．作用機序

(1)フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型（Ki値：0.6nmol/L）、還元型（Ki値：3.1nmol/L）をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する（*in vitro*試験）[26]。

(2)フェブキソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する（*in vitro*試験）[26]。

2．薬理作用

(1)血中尿酸低下作用

ラット（正常、高尿酸血症モデル）でフェブキソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた[27]。

(2)尿中尿酸低下作用

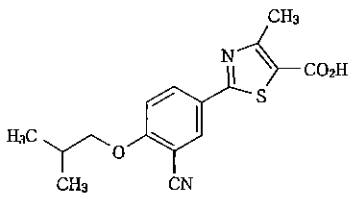
ラットでフェブキソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた[27]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェブキソスタット（Febuxostat）

化学名：2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

化学構造式：



分子式：$C_{16}H_{16}N_2O_3S$

分子量：316.37

融　点：約209℃（分解）

性　状：白色の粉末。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

※【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。

【包　装】

フェブリク錠10mg

PTP：140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）

フェブリク錠20mg

PTP：70錠（14錠×５）、140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）

瓶　：500錠（プラスチック製瓶入り）

フェブリク錠40mg

PTP：140錠（14錠×10）

※【主要文献】

1）社内報告：生殖発生毒性（ラット），2010

2）社内報告：がん原性（マウス、ラット），2010

3）社内報告：血漿中濃度及び排泄（健康成人、単回），2010

4）社内報告：血漿中濃度（健康成人、単回），2010

5）社内報告：血漿中濃度（健康成人、反復），2010

6）社内報告：血漿中濃度（高尿酸血症患者、反復），2010

7）社内報告：血漿中濃度（腎機能低下患者、反復），2010

8）Mayer, M.D.et al.：Am.J.Ther., 12(1)22, 2005

9）Khosravan, R.et al.：J.Clin.Pharmacol., 46(1)88, 2006

10）Khosravan, R.et al.：J.Clin.Pharmacol., 48(9)1014, 2008

11）Mukoyoshi, M.et al.：Xenobiotica., 38(5)496, 2008

12）Grabowski, B.A.et al.：J.Clin.Pharmacol., 51(2)189, 2011

13）社内報告：代謝（ヒト），2010

14）Khosravan, R.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol., 65(3)355, 2008

15）社内報告：薬物相互作用（コルヒチン），2010

16）Khosravan, R.et al.：J.Clin.Pharmacol., 46(8)855, 2006

17）社内報告：薬物相互作用（デシプラミン），2010

18）社内報告：薬物相互作用（ワルファリン），2010

19）Grabowski, B.A.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol., 70(1)57, 2010

20）社内報告：薬物相互作用（テオフィリン），2010

21）社内報告：薬物相互作用（ロシグリタゾン），2010

22）社内報告：プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者），2010

23）社内報告：アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者），2010

24）社内報告：長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者），2010

25）Tamura, K.et al.：Int.J.Clin.Oncol., 21(5)996, 2016

26）Takano, Y.et al.：Life Sci., 76(16)1835, 2005

27）社内報告：血中及び尿中尿酸低下作用（ラット），2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ

〒100-8585　東京都千代田区霞が関３丁目２番１号

フリーダイヤル　0120-189-315

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関３丁目２番１号

＊＊2011年11月改訂(第6版)
＊2010年2月改訂
貯　　法：遮光、気密容器
使用期限：外箱に表示（5年）

＊ 劇薬
処方箋医薬品注)

尿酸排泄薬

ユリノーム®錠50mg
URINORM® Tab.50mg
ユリノーム®錠25mg
URINORM® Tab.25mg

ベンズブロマロン（Benzbromarone）製剤

日本標準商品分類番号
873949

	ユリノーム錠50mg	ユリノーム錠25mg
承認番号	21600AMZ00586000	21600AMZ00587000
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	

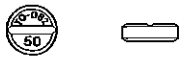
注：ユリノームとして1979年4月販売開始
ユリノーム25mgとして1984年6月販売開始

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

＊＊【警告】
＊＊1.劇症肝炎等の重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現し、死亡等の重篤な転帰に至る例も報告されているので、投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず、定期的に肝機能検査を行うこと。また、患者の状態を十分観察し、肝機能検査値の異常、黄疸が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2.副作用として肝障害が発生する場合があることをあらかじめ患者に説明するとともに、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、腹痛、下痢、発熱、尿濃染、眼球結膜黄染等があらわれた場合には、本剤の服用を中止し、直ちに受診するよう患者に注意を行うこと。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)
1.肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
2.腎結石を伴う患者、高度の腎機能障害のある患者〔尿中尿酸排泄量の増大により、これらの症状を悪化させるおそれがある。また、効果が期待できないことがある。〕
3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
4.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	ユリノーム錠50mg	ユリノーム錠25mg
成分・含量	1錠中(日局)ベンズブロマロン50mg	1錠中(日局)ベンズブロマロン25mg
添加物	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム	乳糖水和物 トウモロコシデンプン ヒドロキシプロピルセルロース タルク ステアリン酸マグネシウム
色・剤形	白色～淡黄色の裸錠 （割線入り）	白色の裸錠 （割線入り）
外形		
大きさ	直径7.5mm、厚さ2.4mm	直径6.5mm、厚さ2.1mm
識別コード	TO-082 50	TO-082 25
重量	150mg	100mg

【効能又は効果】
下記の場合における高尿酸血症の改善
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

【用法及び用量】
1.ユリノーム錠 50mg
(1)痛風
通常成人1日1回1/2錠または1錠（ベンズブロマロンとして25mgまたは50mg）を経口投与し、その後維持量として1回1錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。
(2)高尿酸血症を伴う高血圧症
通常成人1回1錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

2.ユリノーム錠 25mg
(1)痛風
通常成人1日1回1錠または2錠（ベンズブロマロンとして25mgまたは50mg）を経口投与し、その後維持量として1回2錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。
(2)高尿酸血症を伴う高血圧症
通常成人1回2錠を1日1～3回（ベンズブロマロンとして50～150mg）経口投与する。
なお、年令、症状により適宜増減する。

＊＊【使用上の注意】
＊＊1.重要な基本的注意
(1)投与開始前に肝機能検査を実施し、肝障害のないことを確認すること。〔「禁忌」の項参照〕
＊＊(2)本剤の投与にあたっては、重篤な肝障害が主に投与開始6ヶ月以内に発現しているので、投与開始後少なくとも6ヶ月間は必ず定期的な検査を行うこと。また、投与開始後6ヶ月以降も定期的に肝機能検査を行うこと。〔「警告」の項参照〕
(3)急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
(4)本剤の血中尿酸低下作用は著しく、本剤の投与初期に痛風発作を誘発することがある。
(5)尿が酸性の場合、患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こしやすいので、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。
なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

2.相互作用
本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される[1]。また、CYP2C9の阻害作用をもつ[1]。〔「薬物動態」の項参照〕
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 ワルファリン	クマリン系抗凝血薬の作用を増強することがあるので、プロトロンビン時間を測定するなど観察を十分に行い、注意すること。	本剤は、CYP2C9を阻害するため、CYP2C9によって代謝されるクマリン系抗凝血薬の血中濃度を上昇させるなどの機序が考えられる。
抗結核薬 ピラジナミド	本剤の効果が減弱することがある。	ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。
サリチル酸製剤 アスピリン	本剤の効果が減弱することがある。	サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られているため、本剤の効果が減弱することが考えられる。

＊＊3.副作用
総症例5,482例中112例（2.0%）に副作用が認められ、主な副作用は胃部不快感18件（0.33%）、胃腸障害16件(0.29%)、瘙痒感16件(0.29%)、発疹15件(0.27%)、下痢10件（0.18%）であった。(ユリノーム開発時からユリノーム25mg承認時までの調査)

＊＊(1)重大な副作用

重篤な肝障害（頻度不明※）：劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「警告」の項参照〕

なお、使用実態下における安全性および有効性に関する調査において、肝障害（重篤症例）の発現頻度は0.09%であった〔4,659例中4例〕[2]。

(2)その他の副作用

	0.1%以上	0.1%未満	頻度不明※
過敏症注1)	瘙痒感、発疹、蕁麻疹	顔面発赤、紅斑	光線過敏症
肝　臓注2)	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	Al-Pの上昇	黄疸
消化器	胃部不快感、胃腸障害、下痢、軟便、胸やけ	胃痛、腹痛、悪心、口内の荒れ	
その他		浮腫、心窩部不快感、頭痛	

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2)このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「警告」の項参照〕
※自発報告によるものについては頻度不明

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験で催奇形作用が報告されている。〕

(2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

6. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、さらには穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

8. その他の注意

ラットに長期間経口投与〔50mg/kg/day（臨床用量の約17倍）、104週間〕したところ、肝細胞癌が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

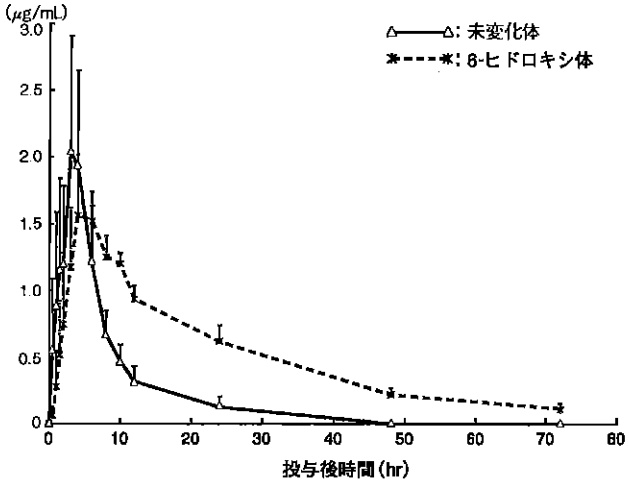
健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠（ベンズブロマロンとして100mg）を空腹時に単回経口投与した時の、薬物動態パラメータならびに未変化体及び6-ヒドロキシ体の血漿中濃度は以下の通りであった[1]。

（注）通常、成人における本剤の1回投与量は25mgまたは50mgである。

健康成人男子(6名)に本剤(50mg錠)2錠を空腹時に単回経口投与した時の未変化体及び6-ヒドロキシ体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC0-∞ (μg·hr/mL)	T1/2 (hr)
未変化体	2.3±0.8	2.7±1.0	15.9±3.3	5.4±1.9
6-ヒドロキシ体	1.7±0.4	4.8±1.3	39.9±4.4	18.0±2.9

(平均値±標準偏差)



健康成人男子(6名)に本剤(50mg錠)2錠を空腹時に単回経口投与した時の未変化体及び6-ヒドロキシ体の血漿中濃度(平均値±標準偏差)

2. 代謝・排泄

(1)ヒトにおける成績

1)健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠（ベンズブロマロンとして100mg）を空腹時に単回経口投与した時の、血漿中及び尿中の主要代謝物は、6-ヒドロキシ体であった[1]。

健康成人男子（6名）に本剤（50mg錠）2錠（ベンズブロマロンとして100mg）を空腹時に単回経口投与した時の、尿中6-ヒドロキシ体濃度は、投与0～24時間で平均約0.54μg/mLであり、投与後72時間までの6-ヒドロキシ体の尿中排泄率は、投与量の約1.2%であった[1]。また、投与後72時間まで、尿中に未変化体はほとんど検出されなかった[1]。

（注）通常、成人における本剤の1回投与量は25mgまたは50mgである。

2)外国人患者にベンズブロマロン製剤100mgを経口投与した結果、胆汁中に2種類のヒドロキシ体が検出されたとの報告がある[3]。

(2) *in vitro* 試験の成績

ヒトP450発現系ミクロゾームを用いた*in vitro*試験において、ベンズブロマロンは主にCYP2C9によって代謝された[1]。

ヒト肝ミクロゾームを用いた*in vitro*阻害実験の結果、ベンズブロマロンは主にCYP2C9を阻害した[1]。

【臨床成績】

疾患別有効率

1日投与量 / 疾患名	有効率※% (有効例/症例数)				
	25mg	50mg	100mg	150mg	計
痛風	75.2 (85/113)	94.3 (100/106)	96.2 (177/184)	76.3 (29/38)	88.7 (391/441)
高血圧症を伴う高尿酸血症	66.7 (30/45)	92.8 (77/83)	92.8 (90/97)	87.8 (43/49)	87.6 (240/274)
計	72.8 (115/158)	93.7 (177/189)	95.0 (267/281)	82.8 (72/87)	88.3 (631/715)

※血清尿酸値正常化率

【薬効薬理】

ベンズブロマロンは、尿細管における尿酸の再吸収を特異的に抑制し、尿酸の尿中への排泄を促進することにより高尿酸血症を改善する。

1. 薬理作用[4)]

本剤を痛風患者に投与した結果、血清尿酸値の低下と尿酸クリアランスの上昇を認めたが、クレアチニンクリアランスはほとんど変化しなかった。また、血清尿酸値の低下とほぼ平行する尿酸プールの縮小を認めたが、尿酸の一日産生量には著変はなかった。従って、本剤は尿酸の尿中への排泄を選択的に促進するものと考えられる。

2. 作用機序

(1) 本剤を健康成人に投与し、ペニシリン、フェノールスルフォフタレインの尿中排泄及び血中濃度を指標として本剤の尿細管における作用を検討したところ、本剤はこれらの尿中排泄及び血中濃度にはほとんど影響を及ぼさなかったことから、プロベネシドとは異なり尿細管における尿酸の再吸収のみを抑制するものと考えられる[5)]。

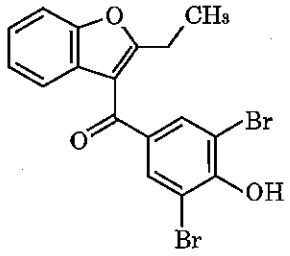
(2) 糸球体で濾過された尿酸は、腎臓近位尿細管管腔側に存在する尿酸トランスポーター（URAT1）によって再吸収される[6)]。

ベンズブロマロン及びベンズブロマロンの主要代謝物である6-ヒドロキシ体は、URAT1による尿酸の取込みを阻害する[6, 7)]（*in vitro*）。

すなわち、ベンズブロマロン及び6-ヒドロキシ体はURAT1による尿酸の再吸収を抑制することにより、尿酸の尿中排泄を促進し、血中尿酸値を低下させるものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



分子式：$C_{17}H_{12}Br_2O_3$（424.08）

一般名：ベンズブロマロン　Benzbromarone（JAN, INN）

化学名：3, 5-Dibromo-4-hydroxyphenyl 2-ethylbenzo[*b*]furan-3-yl ketone

融　点：149～153℃

性　状：本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品は*N*,*N*-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトンに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希水酸化ナトリウム試液に溶ける。

分配係数：1. Britton-Robinsonの広域緩衝液/クロロホルム

pH2, 4, 6, 7.4, 8：0, pH10：0.08, pH11：0.64

2. 0.1mol/L NaOH/クロロホルム＝146.3（pH13）

3. 0.01mol/L NaOH/クロロホルム＝13.0（pH12）

【包装】

ユリノーム錠50mg

PTP包装 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

バラ包装 1,000錠

ユリノーム錠25mg

PTP包装 100錠(10錠×10)、700錠(14錠×50)、1,000錠(10錠×100)

**【主要文献】

1) 及川 寿浩ほか：新薬と臨床, 53(6), 682, 2004

**2) 及川 寿浩ほか：痛風と核酸代謝, 35(1), 19, 2011

3) I. Walter-Sack et al.：Eur. J. Med. Res. 3, 45, 1998

4) 中村　徹ほか：リウマチ, 11(4), 342, 1971

5) G. Politta et al.：Schweiz. Rundschau Med.(Praxis), 62, 1345, 1973

6) A. Enomoto et al.：Nature, 417(6887), 447, 2002

7) 及川 寿浩ほか：新薬と臨床, 54(6), 645, 2005

【文献請求先】

鳥居薬品株式会社　お客様相談室

〒103-8439　東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL 0120-316-834

FAX 03-3231-6890

製造販売元　鳥居薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3-4-1

※※2019年7月改訂（第6版）
※2019年1月改訂

日本標準商品分類番号 873949

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
－高尿酸血症治療剤－

トピロリック®錠20mg
トピロリック®錠40mg
トピロリック®錠60mg

TOPILORIC® Tablets 20mg、40mg、60mg
トピロキソスタット錠

処方箋医薬品注)

承認番号		
	20mg	22500AMX00987000
	40mg	22500AMX00988000
	60mg	22500AMX00989000
薬価収載		2013年8月
販売開始		2013年9月

貯　　法：気密容器・室温保存
使用期限：外装に表示の使用期限内に使用すること

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】
(1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(2)メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

【組 成・性 状】

販売名		トピロリック錠20mg	トピロリック錠40mg	トピロリック錠60mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	トピロキソスタット		
	含量（1錠中）	20mg	40mg	60mg
添加物		乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム		
色調・性状		白色～淡黄白色、素錠	白色～淡黄白色、片面に割線を有する素錠	
外形	表面	FY 311	FY 312	FY 313
	裏面	20	40	60
	側面			
大きさ	直径	約6mm	約7mm	約8mm
	厚さ	約2.4mm	約3.2mm	約3.7mm
質量		約70mg	約140mg	約210mg
識別コード		FY311	FY312	FY313

【効 能・効 果】

痛風、高尿酸血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

【用 法・用 量】

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は1回20mgを1日2回から開始し、投与開始から2週間以降に1回40mgを1日2回、投与開始から6週間以降に1回60mgを1日2回投与とするなど、徐々に増量すること（「臨床成績」の項参照）。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1)重度の腎機能障害のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。］
(2)肝機能障害のある患者［使用経験が少なく安全性が確立していない。］

2．重要な基本的注意
本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがあるため、本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。

3．相互作用
(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 ロイケリン アザチオプリン イムラン、 アザニン	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2)併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。［薬物動態］の項参照］	本剤による肝代謝酵素の阻害作用により、ワルファリンの代謝を抑制し、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤（テオフィリン等）の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	テオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、テオフィリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及びHIV患者においてジダノシンのCmax及びAUCが上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

4．副作用

国内で実施された臨床試験において、826例中292例（35.4%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎83例（10.0%）、ALT（GPT）増加62例（7.5%）、β-Nアセチルグルコサミニダーゼ増加58例（7.0%）、α_1ミクログロブリン増加49例（5.9%）、AST（GOT）増加42例（5.1%）等であった。[承認時]

(1)重大な副作用

1)肝機能障害（2.9%）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害(重篤な肝機能障害は0.2%)があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

2)多形紅斑（0.5%未満）：多形紅斑があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
※胃腸			口内炎	下痢、悪心、腹部不快感
肝及び胆道系	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加	γ-GTP増加	LDH増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加	
代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中K増加、血中リン増加	
筋及び骨格系	痛風関節炎注1)	四肢痛、四肢不快感、血中CK（CPK）増加	関節痛、関節炎、血中CK（CPK）減少	
腎及び泌尿器系	β-Nアセチルグルコサミニダーゼ増加、α_1ミクログロブリン増加	尿中β_2ミクログロブリン増加、β_2ミクログロブリン増加	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性	
皮膚			発疹	
血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加	
※その他			口渇、血圧上昇、異常感	めまい、浮腫、倦怠感

注1)「重要な基本的注意」の項参照

5．高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている[1]。]

(2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている[2]。]

7．小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない)

8．適用上の注意

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

9．その他の注意

(1)2年間のがん原性試験において、ラット[3]ではヒトに1回80mg、1日2回投与時の血漿中曝露量（AUC）の1倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約1.2倍で移行上皮がん、約5倍で腎臓の移行上皮乳頭腫／がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウス[4]では約1.7倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キサンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた。なお、ラットの52週間投与試験[5]ではキサンチン結晶の析出を生じない条件下で、尿路における増殖性病変は認められなかった。

(2)女性患者に対する使用経験は少ない。[「臨床成績」の項参照]

※※(3)海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象としたフェブキソスタットとアロプリノールの二重盲検非劣性試験において、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント）についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ4.3%（134/3,098例）、3.2%（100/3,092例）でありフェブキソスタット群で高かった（ハザード比［95%信頼区間］：1.34［1.03, 1.73］）。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった（フェブキソスタット群2.7%(83/3,098例)、アロプリノール群1.8%(56/3,092例)）。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ7.8%（243/3,098例）、6.4%（199/3,092例）でありフェブキソスタット群で高かった（ハザード比［95%信頼区間］：1.22［1.01, 1.47］）。

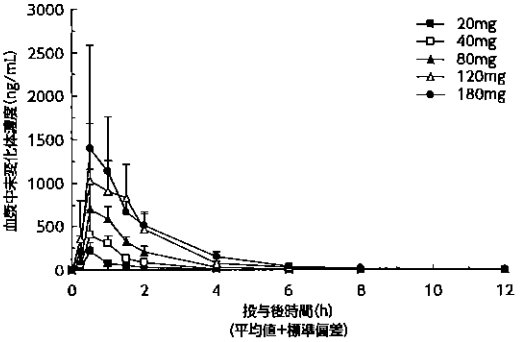
【薬物動態】

1．血漿中濃度

(1)単回投与[6]

健康成人男子（30例）にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。

(注) 本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。(「用法・用量」の項参照)



投与量	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)
20mg (n=6)	229.9±81.6	0.67±0.41	4.97±1.79	225.4±22.5
40mg (n=6)	469.4±246.8	0.83±0.26	7.49±3.57	580.2±109.4
80mg (n=6)	822.3±390.5	0.75±0.27	5.16±1.01	1206.6±257.5
120mg (n=6)	1318.4±371.2	0.92±0.49	4.56±0.73	2366.7±666.7
180mg (n=6)	1773.5±926.6	0.75±0.42	7.11±5.01	2838.2±891.9

(平均値±標準偏差)

(2)反復投与[7]

健康成人男子（12例）にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、血漿中濃度は3～4日で定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

1日投与量	投与日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}12h}$ (ng·h/mL)	累積係数
80mg (n=6)	1	208.7±79.64	1.17±0.68	4.26±3.54	419.8±94.65	-
	7	172.9±42.21	1.42±0.66	6.22±2.51	443.9±86.81	1.087±0.225
160mg (n=6)	1	552.8±233.3	1.17±0.68	5.89±6.77	1044.4±314.1	-
	7	608.5±306.7	1.00±0.55	7.98±3.26	1137.1±267.2	1.130±0.231

累積係数［投与7日目の$AUC_{0\text{-}12h}$/投与1日目の$AUC_{0\text{-}12h}$］

（平均値±標準偏差）

(3)食事の影響[8]

健康成人男子（11例）にトピロキソスタット60mgを摂食下に単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してCmaxは30%減少、$AUC_{0\text{-}\infty}$は食事の影響を受けなかった。

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)
絶食下 (n=11)	579.3±284.6	0.89±0.51	10.89±9.75	793.5±139.2
摂食下 (n=11)	375.8±145.3	2.32±0.84	6.66±2.96	838.8±223.9

（平均値±標準偏差）

2．分布（*in vitro*における成績）[9]

^{14}C-トピロキソスタットを20、200及び2000ng/mLの濃度でヒト血漿に添加したとき、たん白結合率は97.5～98.8%であった。

3．代謝・排泄

(1)(*in vitro*における成績）トピロキソスタットは主にグルクロン酸抱合体に代謝され、その代謝には主にUGT1A9が関与していた[10]。

(2)(*in vitro*における成績）ヒト肝ミクロソームを用いたトピロキソスタットのCYP2C8/9、1A1/2、3A4及び2C19に対するKi値は14.8、21.9、41.6及び54.9μmol/Lで、CYP2A6、2B6、2D6及び2E1に対するIC_{50}値は100μmol/L以上であった[11]。

また、トピロキソスタットの薬物トランスポーターに対するIC_{50}値は、OAT3、OAT1、BCRP及びOATP1B1が1.05、2.85、13.7及び41.7μmol/Lであり、MDR1、OCT2及びOATP1B3が50μmol/L以上であった[12]。

(3)健康成人男子（30例）にトピロキソスタット20、40、80、120、180mgを絶食下で単回経口投与したとき、投与後48時間までの尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が52.3～59.9%、N-オキサイド体が4.5～5.3%であった[6]。

（注）本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。（「用法・用量」の項参照）

(4)健康成人男子（12例）にトピロキソスタット1回40mg又は1回80mgを1日2回、それぞれ摂食下で7日間反復経口投与したとき、投与期間中の尿中排泄率は、未変化体が投与量の0.1%未満、グルクロン酸抱合体が50.0～59.5%、N-オキサイド体が5.0～8.8%であった[7]。

(5)(外国人における成績）健康成人男子（6例）に^{14}C-トピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したとき、尿糞中放射能排泄率は、投与後192時間までに尿中に投与量の76.8%、糞中に26.1%であり、呼気中には排泄されなかった[13]。また、尿中放射能排泄率は、グルクロン酸抱合体が64.0%、N-オキサイド体が5.8%であった。

4．腎機能障害患者

軽度及び中等度腎機能低下被験者（各6例）にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは、腎機能正常被験者と差は認められなかった[14]。

腎機能	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)
正常 (n=6)	740.3±411.1	0.67±0.26	8.44±2.92	1161.5±554.2
軽度低下 (n=5)	806.7±452.3 [0.89]	0.90±0.65	6.67±2.26	1372.7±659.3 [1.17]
中等度低下 (n=6)	713.2±269.8 [0.99]	1.00±0.55	7.21±2.28	1426.6±622.4 [1.23]

（平均値±標準偏差）

［ ］：正常に対する幾何平均の比

正常：Cin≧90mL/min/1.73m^2、軽度低下：60≦Cin<90mL/min/1.73m^2

中等度低下：30≦Cin<60mL/min/1.73m^2（Cin：イヌリンクリアランス）

5．高齢者

非高齢者男性（20歳以上35歳以下の6例）及び高齢者男性（65歳以上の6例）[15]、高齢者女性（65歳以上の6例）[16]にトピロキソスタット80mgを絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与群	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)
非高齢者男性 (n=6)	969.1±320.3	0.58±0.20	7.30±2.55	1264.0±190.7
高齢者男性 (n=6)	741.1±570.6	0.92±0.58	6.95±0.56	1213.8±431.0
高齢者女性 (n=6)	719.0±468.8	0.67±0.26	8.16±4.85	1523.5±423.3

（平均値±標準偏差）

6．薬物間相互作用

ワルファリン[17]

健康成人男子（12例）にトピロキソスタット1回80mgを1日2回11日間反復経口投与し、6日目にワルファリン5mgを絶食下で単回経口投与したとき、ワルファリンR体のCmax及び$AUC_{0\text{-}144h}$の幾何平均の比（併用投与/ワルファリン単独投与）は、1.07及び1.15であり、ワルファリンS体は1.11及び1.47であった。トピロキソスタットのCmax及び$AUC_{0\text{-}12h}$の幾何平均の比（併用投与/トピロキソスタット単独投与）は、1.08及び1.01であった。

【臨床成績】

1．痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日あるいは160mg/日まで段階的に増量し、16週間投与した。なお、女性患者はプラセボ群が0/39例、本剤120mg/日群が1/39例、本剤160mg/日群が2/40例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の発現率は以下のとおりであった[18]。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、プラセボ群が0.0%（0/35例）、本剤120mg/日群が76.9%（30/39例）、本剤160mg/日群が76.9%（30/39例）であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率（%）

投与群	血清尿酸値低下率（%）	95%信頼区間（%）
プラセボ群（n=35）	3.93	0.02～7.84
本剤 120mg/日群（n=39）	40.92	37.74～44.11
本剤 160mg/日群（n=39）	44.79	40.49～49.09

痛風関節炎の発現率（%）（発現例数/対象例数）

投与群	0～2週以下	2週超6週以下	6週超10週以下	10週超14週以下	14週超16週以下
プラセボ群	5.1 (2/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/37)	0.0 (0/36)	0.0 (0/34)
本剤 120mg/日群	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/39)	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)
本剤 160mg/日群	0.0 (0/40)	0.0 (0/40)	2.5 (1/40)	2.5 (1/40)	0.0 (0/39)

2．痛風を含む高尿酸血症を対象として、アロプリノール対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日へ段階的に増量し、16週間投与した。なお、女性患者は本剤群が1/98例、アロプリノール群が1/105例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率及び痛風関節炎の発現率は以下のとおりであった[19]。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、本剤群が72.4%（71/98例）、アロプリノール群が73.3%（77/105例）であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率（%）

投与群	血清尿酸値低下率（%）	95%信頼区間（%）
本剤 120mg/日群（n=98）	36.28	33.75～38.82
アロプリノール 200mg/日群（n=105）	34.26	32.12～36.41

痛風関節炎の発現率（%）（発現例数/対象例数）

投与群	0～2週以下	2週超6週以下	6週超10週以下	10週超14週以下	14週超16週以下
本剤 120mg/日群	2.0 (2/100)	1.0 (1/98)	5.2 (5/96)	4.3 (4/94)	2.2 (2/92)
アロプリノール 200mg/日群	1.9 (2/105)	3.8 (4/105)	1.0 (1/100)	1.0 (1/98)	0.0 (0/96)

3．痛風を含む高尿酸血症を対象として、長期投与試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日へ段階的に増量した。投与14週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与18週後から160mg/日へ増量、投与26週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与30週後から200mg/日へ増量、投与38週後に血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与42週後から240mg/日へ増量し、投与58週まで維持した。なお、女性患者は4/121例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率は、120mg/日投与群で38.60%、160mg/日投与群で42.60%、200mg/日以上投与群で40.88%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、120mg/日までが57.9%（70/121例）、160mg/日までが67.8%（82/121例）、全投与量が71.9%（87/121例）であった。痛風関節炎の発現率は9.1%であった[20]。

（注）本剤の承認された最大投与量は、トピロキソスタットとして1回80mgを1日2回である。（「用法・用量」の項参照）

4．中等度腎機能障害を合併した痛風を含む高尿酸血症を対象として、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を40mg/日から開始し、投与開始2週後に80mg/日、6週後に120mg/日、14週後に160mg/日へ段階的に増量した。なお、女性患者は本剤群が9/62例、プラセボ群が4/60例であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率は、本剤群で45.38%、プラセボ群で-0.08%であった。投与終了時の血清尿酸値6.0mg/dL以下の達成率は、プラセボ群が0.0%（0/60例）であったのに対して、本剤群は90.0%（54/60例）であった。痛風関節炎の発現率は、本剤群で14.5%、プラセボ群で8.3%であった[21]。

【薬効薬理】

1．作用機序

トピロキソスタットは、キサンチン酸化還元酵素に競合的に阻害し（Ki値：5.1nmol/L）、尿酸生成を抑制する。他のプリン・ピリミジン代謝酵素に阻害作用を示さず、キサンチン酸化還元酵素に対して選択的に阻害する[22,23]。

2．薬理作用

(1)血中尿酸低下作用

マウス、ラット及びチンパンジー（高尿酸血症モデル）において、トピロキソスタットは単回経口投与により血中尿酸低下作用を示した[24-26]。

(2)尿中尿酸排泄量低下作用

チンパンジー（高尿酸血症モデル）において、トピロキソスタットは単回経口投与により尿中への尿酸排泄量を低下させた[26]。

【有効成分に関する理化学的知見】

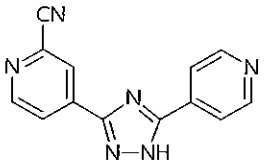
一般名：Topiroxostat　トピロキソスタット

化学名：4-[5-(Pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile

分子式：$C_{13}H_8N_6$

分子量：248.24

構造式：



性　状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、0.1mol/L塩酸試液に溶けにくく、メタノール及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融　点：約329℃（分解）

【包　装】

トピロリック錠20mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50）

トピロリック錠40mg：100錠（PTP10錠×10）、500錠（PTP10錠×50、バラ）

トピロリック錠60mg：100錠（PTP10錠×10）

【主要文献】

1)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおける胎盤通過性の検討）

2)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおける乳汁移行性の検討）

3)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおけるがん原性試験）

4)㈱富士薬品　社内資料（マウスにおけるがん原性試験）

5)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおけるクエン酸塩の影響の検討）

6)㈱富士薬品　社内資料（健康成人における単回投与試験）

7)㈱富士薬品　社内資料（健康成人における反復投与試験）

8)㈱富士薬品　社内資料（健康成人における食事の影響試験）

9)㈱富士薬品　社内資料（ヒト血漿を用いた蛋白結合に関する検討）

10)Omura K, et al：Drug Metab Dispos 35(12)：2143, 2007

11)㈱富士薬品　社内資料（代謝酵素活性に対する阻害作用の検討）

12)㈱富士薬品　社内資料（薬物トランスポーターに対する阻害作用の検討）

13)㈱富士薬品　社内資料（マスバランス試験）

14)㈱富士薬品　社内資料（腎機能低下被験者における薬物動態試験）

15)㈱富士薬品　社内資料（高齢者における薬物動態試験）

16)㈱富士薬品　社内資料（女性高齢者における薬物動態試験）

17)㈱富士薬品　社内資料（ワルファリンとの相互作用試験）

18)㈱富士薬品　社内資料（第Ⅱ相（Ⅱb）試験）

19)㈱富士薬品　社内資料（第Ⅲ相アロプリノール比較試験）

20)㈱富士薬品　社内資料（第Ⅲ相長期58週試験）

21)Hosoya T, et al：Clin Exp Nephrol 18：876, 2014

22)㈱富士薬品　社内資料（キサンチン酸化還元酵素阻害試験）

23)㈱富士薬品　社内資料（アルデヒドオキシダーゼ及びプリン・ピリミジン代謝酵素阻害試験）

24)㈱富士薬品　社内資料（マウスにおける尿酸低下試験）

25)㈱富士薬品　社内資料（ラットにおける尿酸低下試験）

26)㈱富士薬品　社内資料（チンパンジーにおける作用検討試験）

※【文献請求先・製品情報お問合せ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

株式会社富士薬品　カスタマーサービスセンター

〒330-8581　埼玉県さいたま市大宮区桜木町2-292-1

電話　048-644-3247

（受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び当社休日を除く））

FAX　048-644-2241

製造販売元

株式会社富士薬品

埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地

※※2017年12月改訂(第18版) (＿＿：改訂箇所)
※2016年11月改訂(第17版)

規制区分：
処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

貯　　法：室温保存
使用期限：包装に表示

高尿酸血症治療剤
日本薬局方

アロプリノール錠
ザイロリック®錠50
ザイロリック®錠100
Zyloric® Tablets

日本標準商品分類番号
873943

	50mg錠	100mg錠
承認番号	21400AMZ00186	21400AMZ00185
薬価収載	2002年7月	2002年7月
販売開始	2002年7月	1969年1月

【禁　　忌】(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1．組成

販　売　名	ザイロリック錠50	ザイロリック錠100
1錠中の日局アロプリノール含量	50mg	100mg
添　加　物	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、マクロゴール6000	

2．性状

ザイロリック錠50：白色のフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。
ザイロリック錠100：白色の割線つきのフィルムコート錠であり、識別コード及び形状は下記のとおりである。

販　売　名	識別コード	表(直径)	裏	側面(厚さ)	質　量
ザイロリック錠50	GX EJ2	GX EJ2 6.1mm	○	(側面図) 2.9mm	92mg
ザイロリック錠100	GX CM2	GX CM2 7.9mm	○	(側面図) 3.3mm	183mg

【効能・効果】

下記の場合における高尿酸血症の是正
痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

【用法・用量】

通常、成人は1日量アロプリノールとして200～300mgを2～3回に分けて食後に経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1．慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) 肝疾患を有するか、又はその既往歴のある患者[肝障害が発現又は増悪するおそれがあるので、投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること。]
(2) 腎機能障害のある患者[高い血中濃度が持続するので、減量等を考慮すること(「重要な基本的注意」の項参照)。]
(3) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
(4) メルカプトプリン(6-MP)又はアザチオプリンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]
(5) ペントスタチンを投与中の患者[「相互作用」の項参照]

2．重要な基本的注意

(1) 本剤の投与により**皮膚症状又は過敏症状**が発現し、重篤な症状に至ることがあるので、**発熱、発疹等**が認められた場合には**直ちに投与を中止**し、適切な処置を行うこと(「重大な副作用」の項参照)。
(2) **腎機能障害のある患者**では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に**腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されている**ので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること(「慎重投与」の項参照)。
(3) **急性痛風発作**がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
(4) **投与初期**に尿酸の移動により、**痛風発作**の一時的な増強をみることがある。[血中尿酸値を測定しながら投与し、治療初期1週間は1日100mg投与が望ましい。]
(5) 本剤投与中に痛風が増悪した場合にはコルヒチン、インドメタシン等を併用すること。

3．相互作用

併用注意(併用に注意すること)

(1) 次の医薬品の代謝または排泄を阻害するとの報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン(6-MP) アザチオプリン	骨髄抑制等の副作用を増強する。 これらの薬剤の用量を1/3～1/4に減量すること。	本剤がアザチオプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害する。その結果6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。
ビダラビン	ビダラビンの作用を増強し、幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告がある。副作用の発現に注意すること。	本剤がビダラビンの代謝を抑制し、ビダラビンの作用を増強すると報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強するとの報告がある。 凝固能の変動に注意し、クマリン系抗凝血剤の投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	本剤による肝代謝酵素活性の低下作用により、クマリン系抗凝血剤の代謝を阻害するためクマリン系抗凝血剤の半減期が延長すると報告されている。
クロルプロパミド	クロルプロパミドの作用を増強する。血糖値の変動に注意し、クロルプロパミドの投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	尿細管分泌の競合によりクロルプロパミドの半減期が延長すると報告されている。
シクロホスファミド	骨髄抑制が発現したとの報告がある。 定期的に血液検査を行い、白血球減少等の副作用の発現に注意すること。	本剤または本剤の代謝物がシクロホスファミドの肝代謝を阻害する、または、シクロホスファミド腎排泄を競合阻害すると報告されている。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、腎機能低下が発現したとの報告がある。 シクロスポリンの投与量に注意すること。	本剤がシクロスポリンの肝代謝を阻害するためシクロスポリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、嗜眠が発現したとの報告がある。 フェニトインの投与量に注意すること。	本剤がフェニトインの肝代謝を阻害するためフェニトインの血中濃度が上昇すると報告されている。
キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤(テオフィリン等)の血中濃度が上昇する。 キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	本剤がテオフィリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するためテオフィリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
ジダノシン	健康成人及びHIV患者において、ジダノシンのCmax及びAUCが2倍に上昇したとの報告がある。 ジダノシンの投与量に注意すること。 なお、ジダノシンの半減期には影響は見られていない。	本剤がジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害するため、ジダノシンの血中濃度が上昇すると考えられる。

(2) 次の医薬品との併用により過敏反応を発現するとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ペントスタチン	重症の過敏反応(過敏性血管炎)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
カプトプリル	過敏症状(Stevens-Johnson症候群、関節痛等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。特に腎障害のある患者では注意すること。
ヒドロクロロチアジド	重症の過敏反応(悪寒、全身性の皮疹等)が発現したとの報告がある。	機序は不明である。
アンピシリン	発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序は不明であるが、本剤または高尿酸血症によりアンピシリンの過敏反応が増強される可能性が報告されている。

※4. 副作用

調査症例2866例中、118件(4.1%)の副作用が認められた。(承認時～1973年7月までの集計)

なお、本項には頻度が算出できない副作用を含む。

(1) 重大な副作用

1) **中毒性表皮壊死融解症**(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson**症候群**)、**剝脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害**(頻度不明[注1])又は**過敏性血管炎**(頻度不明[注1])があらわれることがある。特に肝障害又は腎機能異常を伴うときは、重篤な転帰をたどることがある。従って、発熱、発疹等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。また、ステロイド剤の投与等適切な処置を行うこと。

2) **薬剤性過敏症症候群**[1]：初期症状として発疹、発熱がみられ、更にリンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現、肝機能障害等の臓器障害を伴う遅発性の重篤な過敏症状(頻度不明[注1])があらわれることがある。また、1型糖尿病(劇症1型糖尿病を含む)を発症し、ケトアシドーシスに至った例も報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6(HHV-6)等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化したり、脳炎等の中枢神経症状があらわれたりすることがあるので注意すること。

3) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明[注1])があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

4) **再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少**(頻度不明[注1])があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

5) **劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸**(頻度不明[注1])があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

6) 腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害(頻度不明[注1])があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

7) 間質性肺炎(頻度不明[注1])があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部X線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

8) 横紋筋融解症(頻度不明[注1])があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明[注1]
過敏症[注2]	発疹		瘙痒、関節痛
血液[注2]		貧血	白血球減少、紫斑、好酸球増多、リンパ節症
腎臓[注2]			腎機能異常
消化器	食欲不振、胃部不快感、軟便、下痢		口内炎
全身症状	全身倦怠感	浮腫	脱力感
その他	脱毛		CK(CPK)上昇、味覚障害、女性化乳房、末梢神経障害

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

本剤の主代謝物は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[動物実験(マウス)の妊娠10日目又は13日目に50及び100mg/kgを腹腔内投与したところ、胎児に催奇形作用が認められたと報告されている[2]。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。
[ヒト母乳中へ本剤及びその代謝物が移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

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

※9. その他の注意

(1) 使用中は摂水量を多くし、1日の尿量を2L以上とすることが望ましい。

(2) 外国における疫学調査報告で、本剤の投与により白内障があらわれたとの報告がある[3]。

(3) 動物実験において、鉄剤と併用した場合に、本剤の大量投与により、肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。

(4) 漢民族(Han-Chinese)を対象としたレトロスペクティブな研究において、アロプリノールによる中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)及び皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)等の重症薬疹発症例のHLA型を解析した結果、51例中全ての症例が*HLA-B*5801*保有者であったとの報告がある[4]。また、別の研究では、アロプリノールにより中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群を発症した日本人及びヨーロッパ人において、それぞれ10例中4例(40%)、27例中15例(55%)が*HLA-B*5801*保有者であったとの報告もある[5,6]。なお、*HLA-B*5801*の保有率は漢民族では20-30%に対し、日本人及びヨーロッパ人では1-2%である。

【薬物動態】

1. 吸収

健康成人に本剤(アロプリノールとして200mg)を単回経口投与したとき、未変化体であるアロプリノールは、約2.1時間後に最高血中濃度が平均1.48μg/mLに達し、半減期は約1.6時間であった。
一方、主代謝物であるオキシプリノールは、約4.6時間後に最高血中濃度が平均4.10μg/mLに達し、半減期は約17.1時間であった。

2. 代謝・排泄[注]

アロプリノールはキサンチンオキシダーゼにより酸化されて、大部分オキシプリノールとなる[7]。
^{14}C-アロプリノール169mgを単回経口投与した場合、一部は未変化のまま尿中に排泄され、残りの大部分はオキシプリノールに代謝されて、48時間で投与量の約40%が尿中に排泄される。また、投与量の20%が未吸収のまま48時間で糞便中に排泄される[8]。

注) 外国人における成績である。

【臨床成績】

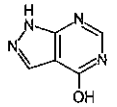
国内延べ15施設において343例について実施された臨床試験で、痛風、高血圧症を伴う高尿酸血症に対する有効率は、それぞれ88.0%(146/166)、86.4%(153/177)であった[9,10]。

【薬 効 薬 理】

アロプリノールは、キサンチンオキシダーゼに対して、ヒポキサンチン及びキサンチンと拮抗することによって尿酸の生合成を抑制し、その結果血中尿酸値及び尿中尿酸値を低下させる[11)~14)]。
また、アロプリノールの主代謝物であるオキシプリノールもキサンチンオキシダーゼ抑制作用を有する[15)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アロプリノール(Allopurinol)
化学名：1*H*-Pyrazolo[3, 4-*d*]pyrimidin-4-ol
分子式：$C_5H_4N_4O$
分子量：136.11
構造式：



性　状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。*N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けにくく、水に極めて溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。
融　点：320℃以上(分解)

【包　　装】

ザイロリック錠50　：100錠(10錠×10)PTP
ザイロリック錠100：100錠(10錠×10)PTP,
140錠(14錠×10)PTP,
500錠 瓶,
1000錠(10錠×100)PTP

※【主 要 文 献】

1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
2) Fujii T, et al.：Jpn J Pharmacol, **22**, 201-206(1972)
3) Garbe E, et al.：Arch Ophthalmol, **116**, 1652-1656(1998)
4) Hung S I, et al.：Proceeding of the National Academy of Science (PNAS), **102**, 4134-4139(2005)
5) Kaniwa N, et al.：Pharmacogenomics, **9**, 1617-1622(2008)
6) Lonjou C, et al.：Pharmacogenetics and Genomics, **18**, 99-107(2008)
7) Elion GB, et al.：Am J Med, **45**, 69-77(1968)
8) Elion GB, et al.：Biochem Pharmacol, **15**, 863-880(1966)
9) 塩　　宏ほか：臨床と研究, **55**, 1885-1889(1978)
10) 大谷麗二：臨床と研究, **56**, 2677-2681(1979)
11) Elion GB：Ann Rheum Dis, **25**, 608-614(1966)
12) 伊佐真之ほか：日本薬理学雑誌, **64**, 108-122(1968)
13) Rundles RW, et al.：Trans Assoc Am Physicians, **76**, 126-140(1963)
14) 大島良雄ほか：リウマチ, **8**, 349-370(1968)
15) Rundles RW：Ann Rheum Dis, **25**, 615-620(1966)

※※【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047(24時間受付)

※※グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂 1－8－1
http://jp.gsk.com

®登録商標

ASKA

＊2017年5月改訂（第13版）
2014年12月改訂

日本標準商品分類番号 871149

承認番号	22000AMX01827
薬価収載	2008年12月
販売開始	1989年1月
再評価結果	1977年7月

非ステロイド性抗炎症・痛風治療剤

劇薬
処方箋医薬品注)

パラミヂン®カプセル300mg

PARAMIDIN® CAPSULES

ブコロームカプセル

貯　法：室温保存
使用期限：外箱等に表示

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁　忌】（次の患者には投与しないこと）
1. 消化性潰瘍のある患者
［症状を悪化させるおそれがある.］
2. 重篤な血液の異常のある患者
［血液障害が報告されており,血液異常を悪化させるおそれがある.］
3. 重篤な肝障害のある患者
［肝障害を悪化させるおそれがある.］
4. 重篤な腎障害のある患者
［腎障害を悪化させるおそれがある.］
5. 本剤の成分に対し過敏症の患者
6. アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者
［重症喘息発作を誘発する.］

【組成・性状】

販売名	パラミヂンカプセル300mg
成分・含量	1カプセル中 ブコローム 300mg
添加物	カルメロースカルシウム,ショ糖脂肪酸エステル,ステアリン酸マグネシウム,タルク,乳糖水和物 カプセル本体：酸化チタン,ゼラチン,ラウリル硫酸ナトリウム
剤形	白色の粉末を含む白色～黄白色の硬カプセル剤(1号)
外形	G153 051
	全長 約19.2mm
重量	約477mg
識別コード	G153

【効能・効果】
- 手術後及び外傷後の炎症及び腫脹の緩解
- 下記疾患の消炎，鎮痛，解熱
  関節リウマチ，変形性関節症
  膀胱炎
  多形滲出性紅斑
  急性副鼻腔炎，急性中耳炎
  子宮付属器炎
- 痛風の高尿酸血症の是正

【用法・用量】
ブコロームとして，通常成人1日600～1,200mg（2～4カプセル）を2～4回に分割経口投与する．ただし，リウマチ疾患には1日900～1,200mg（3～4カプセル），痛風の高尿酸血症の是正には1日300～900mg（1～3カプセル）とする．
なお，年齢，症状により適宜増減する．

【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 血液の異常又はその既往歴のある患者
［血液異常の悪化あるいは再発させるおそれがある.］
(2) 過敏症の既往歴のある患者
(3) 気管支喘息の患者
［喘息発作があらわれることがある.］
(4) 潰瘍性大腸炎の患者
［症状を悪化させるおそれがある.］
(5) クローン病の患者
［症状を悪化させるおそれがある.］
(6) 高齢者（「重要な基本的注意」,「高齢者への投与」の項参照）
2. 重要な基本的注意
(1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること．
(2) 慢性疾患（関節リウマチ，変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には，次の事項を考慮すること．
1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査，血液検査及び肝機能検査等）を行うこと．また，異常が認められた場合には，減量，休薬等の適切な措置を講ずること．
2) 薬物療法以外の療法も考慮すること．
(3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には，次の事項を考慮すること．
1) 急性炎症，疼痛及び発熱の程度を考慮し，投与すること．
2) 原則として同一薬剤の長期投与を避けること．
3) 原因療法があればこれを行うこと．
(4) 患者の状態を十分観察し，副作用の発現に留意すること．
(5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので，感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し，観察を十分行い慎重に投与すること．
(6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい．
(7) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し，必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること．
（「高齢者への投与」,「小児等への投与」の項参照）
3. 相互作用
［併用注意］（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	併用が必要な場合，本剤の投与量を減らすこと．	抗凝血剤の作用を増強することがある．

4. 副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため，発現頻度については文献，自発報告等を参考に集計した．
総症例4,890例中，副作用が報告されたのは356例（7.3%）であった（再評価結果）．
(1) 重大な副作用
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと．

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
血液[注]	白血球減少，出血傾向	血小板減少	貧血
肝臓[注]			肝機能検査値異常〔AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，ALP上昇等〕
過敏症[注]	発疹		
消化器	悪心，下痢，食欲不振，胃痛，腹痛，胃部不快感	嘔吐，軟便，腹部不快感，口内炎，口渇	
精神神経系	眠気	頭痛，ふらつき感	
その他		発熱，胸部灼熱感	

注）発現した場合には投与を中止すること．

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用があらわれやすいので，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．

［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない．］

(2) 妊娠末期の女性には投与しないことが望ましい．

［実験的高ビリルビン血症ラットで脳の限局性黄染を認めたとの報告がある．］

(3) 妊娠末期のラットに投与した実験で，弱い胎児の動脈管収縮が報告されている．

7. 小児等への投与

(1) 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）．

(2) 新生児・低出生体重児には投与しないことが望ましい．

［実験的高ビリルビン血症ラットで脳の限局性黄染を認めたとの報告がある．］

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）．

9. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において，一時的な不妊が認められたとの報告がある．

【薬物動態】[1)]

1. 血中濃度

健康成人（4例）に本剤1～2カプセル（ブコロームとして300～600mg）を経口投与した場合，4～6時間後に最高血中濃度に達した．

2. 尿中排泄

尿中への排泄はゆるやかで，健康成人（2例）に1回300～600mgを経口投与した場合，投与200時間後までに投与量の約50%が未変化体及び代謝物として排泄される．

【臨床成績】[2,3)]

一般臨床試験において，手術後及び外傷後の腫脹，痛風の高尿酸血症に対する有用性が認められている．

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用[4,5)]

(1) ラットにおけるブラディキニン，カラゲニン等の起炎物質による後肢急性浮腫・持続性浮腫・腹膜炎の抑制作用，肉芽小嚢法による抗滲出作用及びウサギにおける実験的眼内炎抑制作用等，各種実験的急・慢性炎症に対して抗炎症・抗腫脹作用が認められている．

(2) カラゲニン浮腫抑制作用は副腎摘出ラットでも認められ，この作用は下垂体－副腎系を介さないことが示唆されている．

(3) 抗セロトニン・抗ヒスタミン作用は弱く，抗炎症作用は炎症のmediatorに対する直接の拮抗作用によるものではないと考えられている（マウス，モルモット）．

2. 毛細血管透過性抑制作用[4)]

種々の起炎物質による組織透過性の亢進を抑制し，炎症の初期段階としての透過性亢進を抑制する（マウス，ラット，ウサギ）．

3. 蛋白変性抑制作用[4)]

牛血清及び卵白アルブミンの熱凝固抑制作用が認められている（*in vitro*）．

4. 尿酸排泄作用[3)]

痛風患者で血清尿酸値の低下が認められている．

【有効成分に関する理化学的知見】

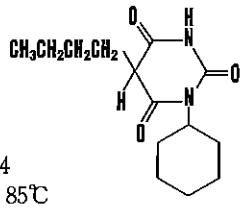
一般名：ブコローム

Bucolome［JAN］

化学名：5-n-Butyl-1-cyclohexyl-2,4,6-trioxoperhydropyrimidine

分子式：$C_{14}H_{22}N_2O_3$

化学構造式：



分子量：266.34

融　点：81～85℃

性　状：白色の結晶性の粉末で，においはなく，味は苦い．メタノール，エタノール，アセトン，ピリジン，クロロホルム又はジメチルホルムアミドに溶けやすく，水にほとんど溶けない．

*【包　　装】

パラミヂンカプセル300mg：100カプセル(10カプセル×10)

【主要文献】

1) 矢敷孝司　：武田研究所報，30：801，1971
2) 小谷　勉他：中部整災誌，9：494，1966
3) 大島良雄他：リウマチ，7：358，1967
4) 藤村　一他：日本薬理学雑誌，63：43，1967
5) 浅山亮二他：日本眼科紀要，17：89，1966

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

あすか製薬株式会社　くすり相談室
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号

KF

TB-G1

※※2011年7月改訂(第7版)
※2007年12月改訂

日本標準商品分類番号
873942

痛風治療剤
日本薬局方 プロベネシド錠

販売名 **ベネシッド®錠250mg** ※

BENECID®

規制区分
処方せん医薬品 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示

※		ベネシッド錠250mg
※	承認番号	21900AMX01176000
※	薬価収載	2007年12月
	販売開始	1956年10月
	再評価結果	1975年6月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】
1. 腎臓結石症又は高度の腎障害のある患者
[尿中尿酸排泄量の増大によりこれらの症状を悪化させるおそれがある。なお、本剤は慢性腎不全(特に糸球体濾過値30mL/分以下)の患者には無効とされている。]
2. 血液障害のある患者
[血液障害が悪化するおそれがある。]
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 2歳未満の乳児
[安全性が確立していない。]

※【組成・性状】

有効成分	1錠中に日本薬局方プロベネシド250mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000
性状	白色～帯黄白色のフィルムコーティング錠で、におい及び味はない。

外形			サイズ 重量	識別コード
表面	裏面	側面		
KC 16			直径 10.1mm 厚さ 5.8mm 重量 0.385g	KC16

【効能・効果】
1. 痛風
2. ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持

【用法・用量】
1. 痛風
プロベネシドとして、通常、成人1日0.5～2g(2～8錠)を分割経口投与し、その後維持量として1日1～2g(4～8錠)を2～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持
プロベネシドとして、通常、成人1日1～2g(4～8錠)を4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
消化性潰瘍の既往歴のある患者
[消化性潰瘍が再発するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意
(1) 急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
(2) 投与初期に尿酸の移動により痛風発作の一時的な増強をみることがある。
(3) 本剤投与中に痛風が増悪した場合には、コルヒチン、インドメタシン等を併用すること。
(4) 尿が酸性の場合、痛風患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛、肋骨脊椎痛等の症状を起こしやすいので、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
サリチル酸系薬剤 アスピリン等	本剤の尿酸排泄作用に拮抗する。	機序は不明であるが、腎尿細管分泌部位での阻害、血漿アルブミンの結合部位の競合によると考えられている。
インドメタシン ナプロキセン	これら薬剤の半減期の延長、AUCの増加等の報告があるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	本剤が併用薬の腎尿細管からの分泌、胆汁中への排泄を抑制するためと考えられている。
ジドブジン		本剤がジドブジンのグルクロン酸抱合を阻害し、また、抱合体の腎排泄を抑制するためと考えられている。
※ 経口糖尿病用剤 スルホニルウレア系 スルホニルアミド系 パントテン酸 セファロスポリン系抗生物質 ペニシリン系抗生物質 アンピシリン水和物等 アシクロビル バラシクロビル塩酸塩 ザルシタビン ガチフロキサシン水和物 ジアフェニルスルホン		本剤がこれら薬剤の腎尿細管分泌を阻害し、尿中排泄を低下させるためと考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの中毒症状(口内炎、汎血球減少)があらわれたとの報告があるので、併用する場合には減量するなど注意すること。	
経口抗凝血剤 ワルファリン サルファ剤	これら薬剤の作用を増強するおそれがある。	
ガンシクロビル	ガンシクロビルの半減期が延長し、AUCが増加するおそれがある。	
※ ノギテカン塩酸塩	ノギテカン塩酸塩の腎クリアランスが低下するおそれがある。	動物実験において、ノギテカン塩酸塩の腎排泄に有機アニオントランスポーターが関与していることが示唆されているため。

4. 副作用
総症例237例中、副作用が認められたのは16例(6.75%)20件で、その主な副作用は食欲不振5件(2.11%)、胃部不快感4件(1.69%)、皮膚炎4件(1.69%)等であった。
(再評価結果時)

(1)重大な副作用

1)溶血性貧血、再生不良性貧血

溶血性貧血、再生不良性貧血(頻度不明*)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)アナフィラキシー様反応

アナフィラキシー様反応(頻度不明*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)肝壊死

肝壊死(頻度不明*)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群(頻度不明*)があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

分類＼頻度	0.1～5%未満	頻度不明*
血　液**		貧血
過敏症**	皮膚炎	発熱、そう痒
消化器	食欲不振、胃部不快感	悪心・嘔吐
その他	頭痛	めまい、頻尿、歯肉痛、潮紅

*：自発報告による副作用のため頻度不明。

**：発現した場合には投与を中止すること。

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2)本剤投与中は授乳を中止させること。

[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

7.臨床検査結果に及ぼす影響

(1)ベネディクト試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがある。

(2)次の化合物の尿中排泄を抑制することがある。

パラアミノ馬尿酸、フェノールスルホンフタレイン、17-ケトステロイド

(3)スルホブロモフタレインの肝及び腎からの排泄を抑制することがある。

8.過量投与

本剤の過量投与により、昏睡や中枢神経系が刺激され痙攣、呼吸不全を引き起こすことがある。

9.適用上の注意

薬剤交付時

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

【薬物動態】

1.血中濃度[1]

(外国人のデータ)

健常成人6人にプロベネシド2gを朝食2時間後に経口投与した場合、吸収は速やかで最高血漿中濃度に達する時間は1～5時間である。更に、健常成人3人にプロベネシド2gを経口投与した場合、血漿中半減期は6～12時間である。

2.排　泄[2]

(外国人のデータ)

健常成人2人に^{14}C-標識プロベネシド2gを経口投与した場合、投与48時間以内で投与量の約40%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄され、未変化体の排泄は少ない(＜4%)。他の代謝物は、n-プロピル側鎖の2位(7.2～12.5%)及び末端(1.6～3.7%)が水酸化された誘導体、及びカルボキシ体(6.2～9.2%)、N-脱プロピル体(4.6～8.0%)であり、これらは大部分が遊離の形で排泄される。

(注)本剤の承認された用量は、次のとおりである。

①痛風の場合

プロベネシドとして1日0.5～2gを分割経口投与し、その後維持量として1日1～2gを2～4回に分割経口投与する。

②ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持の場合

プロベネシドとして1日1～2gを4回に分割経口投与する。

【薬効薬理】

1.尿酸排泄作用[3~5]

本剤は腎尿細管における尿酸の再吸収を抑制してその尿中排泄を促進し、血清尿酸値を低下させることが認められている。

2.ペニシリン、パラアミノサリチル酸の血中濃度維持[6,7]

本剤はペニシリン、パラアミノサリチル酸の腎尿細管における排泄を抑制し、これらの高い血中濃度を持続することが認められている。

【有効成分に関する理化学的知見】

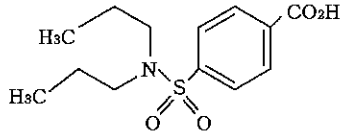
一般名：Probenecid(プロベネシド)

化学名：4-(Dipropylaminosulfonyl)benzoic acid

分子式：$C_{13}H_{19}NO_4S$

分子量：285.36

構造式：



※※性　状：日本薬局方プロベネシドは白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は初めわずかに苦く、後に不快な苦みになる。

エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

水酸化ナトリウム試液又はアンモニア試液に溶ける。

融点：198～200℃

【包　装】

(ＰＴＰ)500錠

(ビン入り)100錠

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

1) Dayton, P. G. et al.：J. Pharmacol. Exp. Ther., **140**, 278～286 (1963)

2) Perel, J. M. et al.：Life Sci., **9**(1), 1337～1343(1970)

3) Sirota, J. H. et al.：J. Clin. Invest., **31**, 692～701(1952)

4) Pitts, F. W. et al.：U. S. Armed Forces Med. J., **3**(8), 1219～1224(1952)

5) Bartels, E. C.：Med. Clin. N. Amer., **44**, 453～463(1960)

6) Boger, W. P. et al.：Ann. Int. Med., **33**, 18～31(1950)

7) 上田　泰　他：化学療法, **12**, 5～7(1957)

※<文献請求先>

科研製薬株式会社　医薬品情報サービス室

〒113-8650　東京都文京区本駒込2丁目28-8

電話　0120-519-874

製造販売元

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8

ドチヌラド

ユリス錠0.5 mg

ユリス錠1 mg

ユリス錠2 mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

株式会社富士薬品

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 添付文書（案） 3
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1 効能・効果（案） 8
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠 8
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠 9
1.8.3.1 用法・用量（案） 9
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠 9
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠 11
1.8.5 参考文献 13

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

添付文書（案）を4頁から7頁に示す.

最新の添付文書を参照すること

日本標準商品分類番号
873949

20YY年M月作成（第1版）

貯　法　：室温保存
有効期間：3年

選択的尿酸再吸収阻害薬
－高尿酸血症治療剤－
ドチヌラド

	承認番号	販売開始
0.5 mg		－
1 mg		
2 mg		

規制区分
処方箋医薬品[注)]

ユリス®錠0.5 mg
ユリス®錠1 mg
ユリス®錠2 mg

URECE® Tablets 0.5 mg、1 mg、2 mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名		ユリス錠0.5 mg	ユリス錠1 mg	ユリス錠2 mg
剤形		錠剤		
色調・性状		白色～淡黄白色、素錠	白色～淡黄白色、片面に割線を有する素錠	ごくうすい紅色、片面に割線を有する素錠
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約 6.5 mm	約 8.0 mm	約 8.0 mm
	厚さ	約 2.8 mm	約 3.8 mm	約 3.8 mm
質量		約 100 mg	約 200 mg	約 200 mg
識別コード		FY321	FY322	FY323

4. 効能又は効果
痛風、高尿酸血症

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤の適用にあたっては、病型、最新の治療指針等を参考に患者を選択すること。［17.1.1-17.1.3参照］

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意
尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は0.5 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2mg1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。[8.1、17.1.1-17.1.3参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがある。本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。［7参照］
8.2 本剤の薬理作用により特に投与初期に尿酸排泄量が増大することから、尿が酸性の場合には、患者に尿路結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こす可能性があるので、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。
8.3 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［9.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 尿路結石を伴う患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。本剤の薬理作用から、尿中尿酸排泄量の増大により、尿路結石の症状を悪化させるおそれがある。
なお、臨床試験では、尿路結石を伴う患者への投与は行われていない。
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満）
他剤での治療を考慮すること。本剤は腎近位尿細管において作用するため、腎機能障害の程度に応じて、有効性が減弱する可能性がある。特に、乏尿又は無尿の患者においては、有効性が期待できないことから、本剤の投与は避けること。
なお、臨床試験では、eGFRが30 mL/min/1.73 m²未満の患者は除外されている。
9.3 肝機能障害患者
慎重な経過観察を行うこと。他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている。
なお、臨床試験では、重篤な肝疾患を有する患者、AST又はALT 100 IU/L以上の患者は除外されている。［8.3参照］

9.5 妊婦
妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験(ラット及びウサギ)で、臨床曝露量の約1053倍及び約174倍に相当する用量で骨格変異が認められた[1]。]

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、本剤が乳汁中に移行することが報告されている[2]。

10. 相互作用
10.2 併用注意(併用に注意すること)

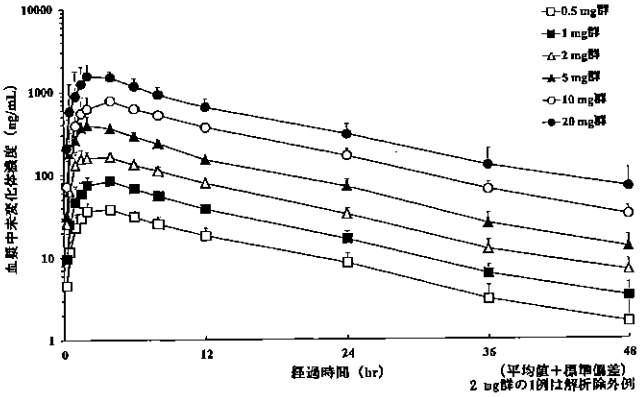
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ピラジナミド	本剤の効果が減弱する可能性がある。	ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。
サリチル酸製剤 アスピリン等		サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られており、本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある。

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

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

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

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 単回投与
健康成人男性(36例)にドチヌラド0.5、1、2、5、10、20 mgを絶食下で単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態学的パラメータを以下に示す。C_{max}及びAUC_{0-inf}は用量依存的に増加し、線形性が認められた[3]。
なお、本剤の承認された最大投与量は、ドチヌラドとして1回4 mgを1日1回である。



(平均値+標準偏差)
2 mg群の1例は解析除外例

投与量	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
0.5 mg (n=6)	41.53±4.51	2.67±1.03	9.67±1.77	612.53±134.12
1 mg (n=6)	89.18±10.78	3.33±1.03	9.60±1.27	1276.01±189.17
2 mg (n=5)	175.22±33.01	3.10±1.24	9.53±1.11	2599.01±381.12
5 mg (n=6)	447.82±72.63	2.00±1.10	9.27±1.10	5525.68±419.02
10 mg (n=6)	858.18±136.26	3.25±1.17	9.87±0.83	12126.04±1204.32
20 mg (n=6)	1783.63±351.53	2.25±1.41	10.65±2.85	23397.97±7054.80

(平均値±標準偏差)
2 mg群の1例は解析除外例

16.1.2 反復投与
健康成人男性(6例)にドチヌラド1回4 mgを1日1回、摂食下で7日間反復経口投与したときの薬物動態学的パラメータを以下に示す。血漿中未変化体濃度は投与4日目には定常状態に達し、蓄積性は認められなかった[4]。

投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-24\ hr}$ (ng·hr/mL)	累積係数
1	366.50 ±81.19	3.33 ±0.52	11.14 ±1.56	4024.16 ±758.92	-
4	416.33 ±77.74	2.67 ±1.21	11.27 ±1.22	5052.31 ±1073.14	-
7	420.67 ±54.21	3.17 ±0.75	9.87 ±1.20	4871.26 ±890.21	0.97 ±0.07

累積係数[投与7日目の$AUC_{0-24\ hr}$/投与4日目の$AUC_{0-24\ hr}$]
(平均値±標準偏差)

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響
健康成人男性(12例)にドチヌラド4 mgを摂食下で単回経口投与したとき、絶食下投与と比較してC_{max}は僅かに減少、T_{max}は延長したが、AUC_{0-t}は食事の影響を受けなかった[5]。

投与条件	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)
絶食下 (n=12)	296.48±37.26	2.58±0.87	9.35±0.89	3722.65±654.35
摂食下 (n=12)	261.59±52.19	3.91±1.51	9.05±1.09	3672.00±689.34

(平均値±標準偏差)

16.3 分布
16.3.1 分布容積
健康成人男性(6例)に^{14}C-ドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの分布容積は14.75 Lであった[6]。

16.3.2 蛋白結合率
ドチヌラドのヒト血漿蛋白結合率は99.2～99.4%、ヒト血球移行は認められなかった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝
ドチヌラドは主にUGT及びSULTによりグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体に代謝された。
健康成人男性(6例)に^{14}C-ドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの主な代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった[6]。
グルクロン酸抱合体生成にはUGT1A1、1A3、1A9及び2B7など、硫酸抱合体生成にはSULT1B1及び1A3など、それぞれ複数の分子種の関与が認められた[8](*in vitro*)。
ドチヌラドはCYP2C9に対し阻害作用を示した(Ki値10.4 μmol/L)が、それ以外の分子種(CYP1A1、2A6、2B6、2C19、2D6、2E1及び3A4)はいずれも阻害しなかった(IC_{50}>100 μmol/L)[9]。また、UGT1A1及び2B15に対し、阻害作用を示した(Ki値10.0及び16.6 μmol/L)が、その他の分子種(UGT1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10及び2B17)はいずれも阻害しなかった(IC_{50}>50 μmol/L)[10](*in vitro*)。ドチヌラドはヒト肝細胞においてCYP2B6に対しmRNA発現誘導作用を示したが、CYP1A2及び3A4には誘導作用は示さなかった[9](*in vitro*)。これらの作用はいずれも臨床用量において相互作用が生じる可能性は低い。

16.5 排泄
健康成人男性(6例)に^{14}C-ドチヌラド1 mgを絶食下で単回経口投与したときの尿糞呼気中放射能排泄率は、投与後168時間までに

尿中に投与量の 86.38%、糞中に 7.93%、投与後 72 時間までに呼気中に 5.02%であった[6]。
ドチヌラドは BCRP（ABCG2）、OAT1、OAT3 及び OATP1B1 で阻害作用を示し、IC_{50}値はそれぞれ、74.7、1.87、2.61 及び 11.5 μmol/L であったが、MDR1、OCT2、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K は阻害しなかった。いずれもドチヌラドの臨床用量において薬物トランスポーターに影響する可能性は低い[11]（*in vitro*）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

軽度及び中等度腎機能障害被験者（各 6 例）及び腎機能正常被験者（6 例）にドチヌラド 1 mg を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[12]。

腎機能	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
正常 (n=6)	85.67±10.65	3.50±0.55	8.75±1.80	1157.32±269.46
軽度障害 (n=6)	88.73±22.74 [1.01; 0.79～1.28]	3.00±1.67	10.29±1.50	1366.57±427.94 [1.15; 0.84～1.59]
中等度障害 (n=5)	88.38±14.39 [1.03; 0.87～1.21]	2.60±0.55	10.95±2.17	1428.54±379.58 [1.22; 0.90～1.66]

（平均値±標準偏差）
［ ］：正常に対する幾何平均比及び 90%信頼区間
中等度障害の 1 例は解析除外例

正常：eGFR≧90 mL/min/1.73 m²、軽度障害：60≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m²、中等度障害：30≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m²

16.6.2 肝機能障害者

軽度（6 例）、中等度（9 例）及び重度（3 例）肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者（6 例）にドチヌラド 4 mg を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13]。

肝機能	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
正常 (n=6)	339.15±28.57	2.67±1.03	10.80±0.55	4761.81±369.35
軽度障害 (n=6)	289.88±65.03 [0.840; 0.674～1.047]	2.17±1.17	10.50±2.42	4234.01±950.16 [0.872; 0.684～1.112]
中等度障害 (n=9)	280.34±87.91 [0.798; 0.653～0.976]	2.44±1.01	10.75±2.28	4327.09±1249.48 [0.879; 0.704～1.098]
重度障害 (n=3)	255.23±46.06 [0.747; 0.570～0.979]	1.33±0.58	9.82±2.47	3757.37±1343.74 [0.758; 0.704～1.098]

（平均値±標準偏差）
［ ］：正常に対する幾何平均比及び 90%信頼区間
軽度障害：Child-Pugh 分類 A（Child-Pugh スコア 5～6）、中等度障害：Child-Pugh 分類 B（Child-Pugh スコア 7～9）、重度障害：Child-Pugh 分類 C（Child-Pugh スコア 10～15）

16.6.3 高齢者

非高齢者男性（20 歳以上 35 歳以下の 6 例）及び高齢者男性（65 歳以上の 6 例）、非高齢者女性（20 歳以上 35 歳以下の 6 例）及び高齢者女性（65 歳以上の 6 例）にドチヌラド 1 mg を絶食下で単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[14]。

投与群		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
男性	高齢者 (n=6)	93.30±16.07 [0.93; 0.76～1.15]	2.00±0.63	9.28±1.05	1209.38±290.88 [0.84; 0.67～1.06]
	非高齢者 (n=6)	100.92±21.20	2.17±0.75	10.31±1.27	1424.76±242.34
女性	高齢者 (n=6)	112.07±12.66 [0.98; 0.80～1.21]	2.17±0.75	10.92±1.19	1797.95±357.84 [0.98; 0.80～1.21]
	非高齢者 (n=6)	116.15±26.67	2.83±0.98	10.47±0.31	1832.67±345.74

（平均値±標準偏差）
［ ］：幾何平均比（高齢者男女/非高齢者男女）及び 90%信頼区間

16.7 薬物相互作用

健康成人男性（12 例）にドチヌラド 4 mg を摂食下で単回経口投与したとき、及びオキサプロジン 600 mg を 1 日 1 回、摂食下で 5 日間反復経口投与後、6 日目にオキサプロジン 600 mg 及びドチヌラド 4 mg を摂食下で経口併用投与したときのドチヌラドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった[15]。

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)
ドチヌラド単独 (n=12)	270.77±26.61	3.67±0.78	9.85±1.06	3845.95±578.70
オキサプロジン併用 (n=11)	266.11±27.01 [0.982; 0.945～1.021]	3.64±0.81	11.89±1.33	4487.36±480.21 [1.165; 1.114～1.219]

（平均値±標準偏差）
［ ］：ドチヌラド単独投与に対する比の幾何平均及び 90%信頼区間
併用の 1 例は中止例

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相試験（ベンズブロマロン対照）

痛風を含む高尿酸血症患者（尿酸産生過剰型を除く）201 例を対象として、ベンズブロマロン対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を 0.5 mg/日から開始し、投与開始 2 週後に 1 mg/日、6 週後に 2 mg/日へ段階的に増量し、以降、14 週後まで用量を維持した。ベンズブロマロンは 25 mg/日から開始し、投与開始 2 週後に 50 mg/日へ増量し、14 週後まで用量を維持した。
投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は下表のとおりであった。投与終了時の血清尿酸値低下率において、本剤 2 mg/日群のベンズブロマロン 50 mg/日に対する非劣性が示された（非劣性マージンは-10%）。投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（副次評価項目）は、本剤群が 86.27%(88/102 例）、ベンズブロマロン群が 83.67%（82/98 例）であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率（%）

投与群	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値低下率（%）	低下率の群間差 [95%信頼区間]（%）
本剤 2 mg/日 (n=102)	8.90 ±1.16	45.92 ±11.94	2.05 [-1.27～5.37]
ベンズブロマロン 50 mg/日 (n=98)	8.92 ±1.28	43.87 ±11.84	

（平均値±標準偏差）
ベンズブロマロン群の 1 例は解析除外例

副作用の発現頻度は本剤群で 14.7%（15/102 例）、ベンズブロマロン群で 15.2%（15/99 例）であった。主な副作用は、本剤群では痛風関節炎 7.8%（8/102 例）、関節炎 2.9%（3/102 例）、ベンズブロマロン群では痛風関節炎 5.1%（5/99 例）、AST 増加 2.0%（2/99 例）及び ALT 増加 2.0%（2/99 例）であった。各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった[16]。

痛風関節炎の発現率（%）（発現例数/対象例数）

投与群	0～2 週 以下	2 週超 6 週以下	6 週超 14 週以下
本剤 2 mg/日	1.0 (1/102) (0.5 mg/日)	2.9 (3/102) (1 mg/日)	4.0 (4/100) (2 mg/日)
ベンズブロマロン 50 mg/日	0.0 (0/99) (25 mg/日)	2.0 (2/99) (50 mg/日)	3.1 (3/98) (50 mg/日)

17.1.2 国内第 III 相試験（フェブキソスタット対照）

痛風を含む高尿酸血症患者（尿酸産生過剰型を除く）201 例を対象として、フェブキソスタット対照二重盲検並行群間比較試験を行った。本剤を 0.5 mg/日から開始し、投与開始 2 週後に 1 mg/日、6 週後に 2 mg/日へ段階的に増量し、以降、14 週後まで用量を維持した。フェブキソスタットは 10 mg/日から開始し、投与開始 2 週後に 20 mg/日、6 週後に 40 mg/日へ増量し、14 週後まで用量を維持した。
投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（主要評価項目）は下表のとおりであった。投与終了時の血清尿酸値低下率において、本剤 2 mg/日群のフェブキソスタット 40 mg/日に対する非劣性が示された（非劣性マージンは-10%）。投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（副次評価項目）は、本剤群が 84.8%（84/99 例）、フェブキソスタット群が 88.0%（88/100 例）であった。

投与終了時の血清尿酸値低下率（%）

投与群	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値低下率 (%)	低下率の群間差 [95%信頼区間] (%)
本剤 2 mg/日 (n=99)	8.61 ±1.05	41.82 ±11.47	-2.17 [-5.26～0.92]
フェブキソスタット 40 mg/日 (n=100)	8.67 ±1.06	44.00 ±10.63	

（平均値±標準偏差）

本剤群の1例、フェブキソスタット群の1例は解析除外例

副作用の発現頻度は本剤群で17.2%（17/99例）、フェブキソスタット群で19.8%（20/101例）であった。主な副作用は、フェブキソスタット群では痛風関節炎5.0%（5/101例）、尿中β_2ミクログロブリン増加4.0%（4/101例）であった。なお、本剤群では、1%（1/99例）以下の副作用のみであった。各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった[17]。

痛風関節炎の発現率（%）（発現例数/対象例数）

投与群	0～2週以下	2週超6週以下	6週超14週以下
本剤 2 mg/日	0.0 (0/99) (0.5 mg/日)	1.0 (1/99) (1 mg/日)	1.0 (1/97) (2 mg/日)
フェブキソスタット 40 mg/日	0.0 (0/101) (10 mg/日)	3.0 (3/99) (20 mg/日)	2.1 (2/96) (40 mg/日)

17.1.3 国内第III相長期投与試験

痛風を含む高尿酸血症患者（尿酸産生過剰型を除く）330例を対象として、長期投与試験を行った。本剤を0.5 mg/日から開始し、投与開始2週後に1 mg/日、6週後に2 mg/日へ段階的に増量した。投与開始14週後に血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与開始18週後から4 mg/日へ増量し、以降34週後又は58週後まで用量を維持した。

投与前値からの血清尿酸値低下率は、34週間投与では2 mg/日で46.73%、4 mg/日で54.92%、58週間投与では2 mg/日で47.17%、4 mg/日で57.35%であった。血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は、34週間投与では2 mg/日で89.11%（229/257例）、4 mg/日で97.50%（39/40例）、58週間投与では2 mg/日で91.30%（84/92例）、4 mg/日で100.00%（13/13例）であった。

副作用の発現頻度は21.8%（72/330例）であった。主な副作用は痛風関節炎12.7%（42/330例）、関節炎2.1%（7/330例）及び四肢不快感2.1%（7/330例）であった[18]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ドチヌラドは腎臓における尿酸再吸収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、糸球体でろ過された尿酸の尿中排泄を促進し、血中尿酸値を低下させる。

18.2 URAT1阻害作用

ドチヌラドはヒトURAT1発現細胞において尿酸取り込みを阻害し、そのIC_{50}値は0.0372 μmol/Lであった[19]。また、血液中から消化管や尿細管への尿酸の分泌に関与するトランスポーターであるBCRP（ABCG2）、OAT1及びOAT3に対する阻害作用について、ヒトABCG2、OAT1及びOAT3発現細胞を用いて検討した結果、IC_{50}値はそれぞれ4.16、4.08及び1.32 μmol/Lであり、ドチヌラドはURAT1に対する選択性の高い尿酸再吸収阻害薬であることが示唆された[20]（*in vitro*）。

18.3 血中尿酸値低下作用

フサオマキザルにドチヌラドを1、5及び30 mg/kg単回経口投与した結果、用量依存的に血漿中尿酸値が低下し、尿中尿酸排泄率が増加した[21]（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

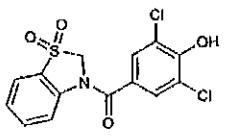
一般的名称：ドチヌラド（Dotinurad）

化学名：(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3*H*-1λ^6-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone

分子式：$C_{14}H_9Cl_2NO_4S$

分子量：358.20

化学構造式：



性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。本品はエタノール（99.5）又はメタノールに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

融点：約214°C

22. 包装

〈ユリス錠0.5 mg〉　100錠［10錠（PTP）×10］
〈ユリス錠1 mg〉　100錠［10錠（PTP）×10］
〈ユリス錠2 mg〉　100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1）社内資料：生殖発生毒性試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.6.6.6）
2）社内資料：妊娠動物の組織分布（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.6.4.4）
3）社内資料：健康成人における単回投与試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.2）
4）社内資料：健康成人における反復投与試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.4）
5）社内資料：健康成人における食事の影響試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.1）
6）社内資料：マスバランス試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.5）
7）社内資料：血漿蛋白結合率及び血球移行性（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.2.2）
8）社内資料：UGT及びSULT分子種による代謝試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.2.2）
9）社内資料：CYP阻害及び誘導作用（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.2.2）
10）社内資料：UGT阻害作用（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.2.2）
11）社内資料：薬物トランスポーター阻害作用（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.2.2）
12）社内資料：腎機能障害者における臨床薬理試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.6）
13）社内資料：肝機能障害者における臨床薬理試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.7）
14）社内資料：高齢者男女における臨床薬理試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.8）
15）社内資料：健康成人における薬物相互作用試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.9）
16）社内資料：第III相ベンズブロマロン対照試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.15）
17）社内資料：第III相フェブキソスタット対照試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.16）
18）社内資料：第III相長期投与試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD 2.7.6.17）
19）社内資料：ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD M2.6.2.2）
20）社内資料：ヒトABCG2、OAT1及びOAT3発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験（20XX年YY月ZZ日承認，CTD M2.6.2.2）
21）社内資料：フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用（20XX年YY月ZZ日承認，CTD M2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

株式会社富士薬品
埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目393番地

26.2 販売

持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

痛風，高尿酸血症

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

本薬の臨床試験における有効性評価の対象疾患は，全て「痛風を含む高尿酸血症」とした．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）[1)]において薬物治療が推奨されている血清尿酸値 7.0 mg/dL を超える痛風患者（痛風性関節炎又は痛風結節），血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上の合併症を伴う高尿酸血症患者，及び血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の合併症を伴わない高尿酸血症患者を参考とし，臨床試験の対象患者を設定した．

ベンズブロマロン 50 mg の血清尿酸値低下作用に対する本薬 2 mg の非劣性を検証する第 III 相試験（FYU-981-011）を実施した結果，主要評価項目である投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率は，本薬群が 45.92%，ベンズブロマロン群が 43.87%であり本薬のベンズブロマロンに対する非劣性が証明された（非劣性マージン 10%）．副次評価項目である投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下に低下した割合（達成率）は，本薬群が 86.27%，ベンズブロマロン群が 83.67%であった（2.7.3.2.3 項参照）．

フェブキソスタット 40 mg の血清尿酸値低下作用に対する本薬 2 mg の非劣性を検証する第 III 相試験（FYU-981-014）を実施した結果，血清尿酸値低下率は，本薬群が 41.82%，フェブキソスタット群が 44.00%であり，本薬のフェブキソスタットに対する非劣性が証明された（非劣性マージン 10%）．血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下に低下した割合（達成率）は，本薬群が 84.8%，フェブキソスタット群が 88.0%であった（2.7.3.2.4 項参照）．

また，第 II 相試験（FYU-981-003，FYU-981-006）及び第 III 相試験（FYU-981-011，FYU-981-014）の併合解析における部分集団解析結果においても本薬の有効性は診断名（痛風，高尿酸血症）の影響を受けなかった（2.7.3.3.3.4 項参照）．

以上の結果より，痛風を含む高尿酸血症患者に対する本薬の有効性が確認され，効能・効果を「痛風，高尿酸血症」とした．

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

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．

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

1.8.3.2.1 用法（案）の設定根拠

(1) 投与回数

第 I 相単回投与試験（FYU-981-001）又は第 I 相反復投与試験（FYU-981-002）の結果から，本薬は消失半減期が比較的長く，持続的な血清尿酸値低下作用を有すると考えられたことから 1 日 1 回投与を選択した．また，1 日 1 回投与として実施した第 III 相試験（FYU-981-011 又は FYU-981-014）では，各対照薬（ベンズブロマロン又はフェブキソスタット）の血清尿酸値低下作用に対する本薬の非劣性が証明され，安全性に関する特記すべき問題も認められなかった．以上の結果より本薬の投与回数は 1 日 1 回が妥当であると考えた（2.5.4.5.1.1 項参照）．

(2) 食事の影響

最終製剤を用いた臨床薬理試験（FYU-981-016）の結果から，摂食下投与時の血漿中未変化体濃度は，絶食下と比較して C_{max} のわずかな低下と T_{max} の遅延が認められたものの，AUC_{0-t} に対する食事の影響は認められず，薬物動態に及ぼす食事の影響は少ないものと考えた（2.5.2.2 項参照）．また安全性についても絶食下及び摂食下ともに，大きな問題は認められなかったため（2.5.5.7.2（1）項参照），食事に関する用法の制限は不要と判断した．

1.8.3.2.2 用量（案）の設定根拠

(1) 維持量

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした第 II 相試験（FYU-981-003，FYU-981-006）において，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 以下達成率は用量依存的に増加し，プラセボに比して有意差が認められた．

前期第 II 相試験（FYU-981-003），後期第 II 相試験（FYU-981-006），第 III 相ベンズブロマロン対照試験（FYU-981-011），第 III 相フェブキソスタット対照試験（FYU-981-014）の併合解析において，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は，2 mg で 84.2%であった．これは，痛風・高尿酸血症治療薬として最も汎用されているフェブキソスタットの維持量における達成率（40 mg：82.9%）と同程度であった[2)]．また，第 III 相試験（FYU-981-011，FYU-981-014）において，2 mg の血清尿酸値低下作用は現在臨床で汎用されている尿酸降下薬（ベンズブロマロン，フェブキソスタット）と非劣性であることが証明され，安全性に関する特記すべき問題は認められなかった．これらの治療効果は臨床上必要かつ十分であると考えられたことから，通常用量としては 2 mg が妥当であると判断した（2.5.4.5.1.2（1）項参照）．

(2) 臨床最大用量

長期投与試験（FYU-981-010）において，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 へ増量することにより，血清尿酸値低下作用の増強及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の上乗せが認められ，増量効果が期待できると考えられた．また，4 mg へ増量しても安全性に問題は認められなかったことから，臨床最大用量を 4 mg とした（2.5.4.5.1.2（2）項参照）．

(3) 開始用量

急激な血清尿酸値の低下は，痛風性関節炎を発症させることが知られている[3]．近年，痛風・高尿酸血症治療薬として承認された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，2 段階漸増法で承認されており，本薬においても 2 段階漸増法を採用して第 II 相試験（FYU-981-003，FYU-981-006）及び第 III 相試験（FYU-981-011，FYU-981-014）を実施した．

開始用量について，開始用量（初期 I）を 0.25 mg/日（FYU-981-003，FYU-981-006）として設定した臨床試験と 0.5 mg/日（FYU-981-011，FYU-981-014）と設定した臨床試験において検討した．

0.5 mg 投与時の血清尿酸値低下率は 0.25 mg 投与時よりも高値を示し，副作用及び痛風性関節炎発現率は 0.25 mg 投与時と同程度であった．安全性は両用量間で同程度と考えられるため，より有効性の高い用量である 0.5 mg を開始用量とした（2.5.4.5.1.3 項参照）．

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） **2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合，過敏症を起こす可能性が高いため設定した.
5. 効能又は効果に関連する注意 本剤の適用にあたっては，病型，最新の治療指針等を参考に，患者を選択すること.	薬物治療が必要とされる患者を適切に選択するために設定した.
7. 用法及び用量に関連する注意 尿酸降下薬による治療初期には，血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので，本剤の投与は0.5 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．なお，増量後は経過を十分に観察すること．［8.1，17.1.1-17.1.3参照］	高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインにおいて，高尿酸血症の薬物療法は血清尿酸値を3~6箇月かけて徐々に低下させ，6.0 mg/dL 以下にし，その後は6.0 mg/dL 以下に安定する用量を続けるとされている．尿酸降下薬による血清尿酸値の急激な低下は痛風関節炎を誘発することがあり，痛風関節炎の誘発リスクを低減させるためにガイドラインで提唱されている漸増法を用いることが適切と考え設定した.
8. 重要な基本的注意 **8.1** 本剤は尿酸降下薬であり，痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがある．本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は，症状がおさまるまで，本剤の投与を開始しないこと. また，本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には，本剤の用量を変更することなく投与を継続し，症状によりコルヒチン，非ステロイド性抗炎症剤，副腎皮質ステロイド等を併用すること.［7参照］ **8.2** 本剤の薬理作用により特に投与初期に尿酸排泄量が増大することから，尿が酸性の場合には，患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿，腎仙痛等の症状を起こす可能性があるので，これを防止するため，水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること. なお，この場合には，患者の酸・塩基平衡に注意すること. **8.3** 他の尿酸排泄促進薬において重篤な肝障害が報告されていることから，本剤投与中は，定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．［9.3参照］	**8.1，8.2** 同種同効薬の重要な基本的注意や，高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインを参考に設定した. 8.3 他の尿酸排泄促進薬において注意喚起されているため設定した.
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	**9.1.1** 本剤の薬理作用から，尿中尿

9.1 合併症・既往歴等のある患者 **9.1.1 尿路結石を伴う患者** 治療上やむを得ないと判断される場合を除き，投与しないこと．本剤の薬理作用から，尿中尿酸排泄量の増大により，尿路結石の症状を悪化させるおそれがある． なお，臨床試験では，尿路結石を伴う患者への投与は行われていない． **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重度の腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73m^{2}未満）** 他剤での治療を考慮すること．本剤は腎近位尿細管において作用するため，腎機能障害の程度に応じて，有効性が減弱する可能性がある．特に，乏尿又は無尿の患者においては，有効性が期待できないことから，本剤の投与は避けること． なお，臨床試験では，eGFRが30 mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外されている． **9.3 肝機能障害患者** 慎重な経過観察を行うこと．他の尿酸排泄促進薬では重篤な肝障害が認められている． なお，臨床試験では，重篤な肝疾患を有する患者，AST又はALT 100 IU/L以上の患者は除外されている．［8.3参照］ **9.5 妊婦** 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．［動物実験（ラット及びウサギ）で，臨床曝露量の約1053倍及び約174倍に相当する用量で骨格変異が認められた．］ **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し，授乳の継続又は中止を検討すること．動物実験（ラット）で，本剤が乳汁中に移行することが報告されている．	酸排泄量の増大により，腎結石の症状を悪化させるおそれがあるため設定した． **9.2.1** 本剤の臨床試験において，一般的な被験者への安全への配慮から，重篤な腎疾患を有する患者及び投与前eGFRが30 mL/min/1.73m^{2}未満の患者は除外され，使用経験がないため設定した． **9.6** ラットを用いた非臨床試験において，本剤の乳汁中への移行が認められているため設定した．
10. 相互作用 **10.2 併用注意（併用に注意すること）** 薬剤名等：ピラジナミド 臨床症状・措置方法：本剤の効果が減弱する可能性がある． 機序・危険因子：ピラジナミドが腎尿細管における尿酸の分泌を抑制することが知られており，	**10.2** 同種同効薬の使用上の注意を参考に設定した． なお，本剤は薬物相互作用ガイドラインに基づき各種in vitro試験及び臨床薬物相互作用試験を実施し，薬物相互作用の懸念は認められていない．

		本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある.	
サリチル酸製剤 アスピリン等		サリチル酸製剤は尿酸の排泄を抑制することが知られており，本剤の尿酸排泄促進に拮抗する可能性がある.	

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

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

11.2 有効性及び安全性の検討を目的とし，申請予定の用法・用量にて実施した主要な臨床試験（FYU-981-010，FYU-981-011，FYU-981-014）において，発現例数が2例以上の副作用を記載した.

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1 平成8年3月27日付日薬連発第240号（PTPの誤飲対策について）により設定した.

1.8.5 参考文献

1）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）：79-82.

2）医療用医薬品添付文書，フェブリク®錠，改訂第8版，帝人ファーマ株式会社 (2016).

3）Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol 1998; 431: 13-18.

ドチヌラド

ユリス錠0.5 mg

ユリス錠1 mg

ユリス錠2 mg

第1部（モジュール1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

株式会社富士薬品

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　JAN

平成 30 年 4 月 10 日付　薬生薬審発 0410 第 12 号により以下のとおり通知された.

JAN：
（日本名）ドチヌラド
（英　名）Dotinurad

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*-1λ^6-1,3-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*-1λ^6-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone

1.9.2　INN

Recommended INN List78,WHO Drug Information,Vol.31,No.3,2017 に以下のとおり収載された.

r-INN：dotinurad

薬生薬審発 0410 第 12 号
平 成 30 年 4 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

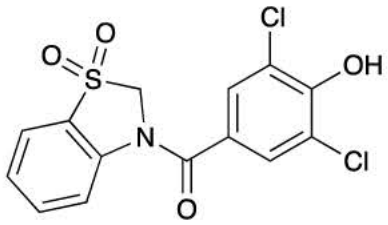
標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号　29-5-B1

JAN（日本名）：ドチヌラド

JAN（英　名）：Dotinurad



$C_{14}H_9Cl_2NO_4S$

(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*-1λ^6-1,3-ベンゾチアゾール-3-イル)メタノン

(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3*H*-1λ^6-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 78

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 78

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 78

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

dorzagliatinum
dorzagliatin

(2*S*)-2-[4-(2-chlorophenoxy)-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropy]-1*H*-pyrazol-3-yl}-4-methylpentanamide

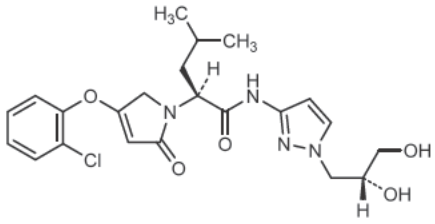
dorzagliatine

(2*S*)-2-[4-(2-chlorophénoxy)-2-oxo-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-yl]-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihydroxypropy]-1*H*-pyrazol-3-yl}-4-méthylpentanamide

dorzagliatina

(2*S*)-2-[4-(2-clorofenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-1*H*-pirrol-1-il]-*N*-{1-[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]-1*H*-pirazol-3-il}-4-metilpentanamida

$C_{22}H_{27}ClN_4O_5$



dotinuradum
dotinurad

(3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3*H*-1λ^6-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone

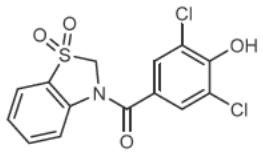
dotinurad

(3,5-dichloro-4-hydroxyphényl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3*H*-1λ^6-1,3-benzothiazol-3-yl)méthanone

dotinurad

(3,5-dicloro-4-hidroxifenil)(1,1-dioxo-1,2-dihidro-3*H*-1λ^6-1,3-benzotiazol-3-il)metanona

$C_{14}H_9Cl_2NO_4S$



duvortuxizumabum #
duvortuxizumab

immunoglobulin G1 scFv-h-CH2-CH3(_scFv)_h-CH2-CH3, bispecific, anti-[*Homo sapiens* CD19 (B lymphocyte surface antigen B4, Leu-12)] and anti-[*Homo sapiens* CD3 epsilon (CD3E, Leu-4)], humanized and chimeric monoclonal antibody;

ドチヌラド

ユリス錠 0.5 mg

ユリス錠 1 mg

ユリス錠 2 mg

第 1 部（モジュール 1）

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

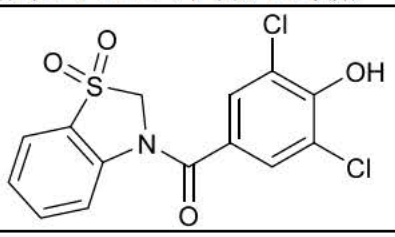
1.10 毒薬･劇薬等の指定審査資料のまとめ

株式会社富士薬品

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

「新医薬品の毒薬及び劇薬の指定に関する資料の提出について」（H10.3.18 医薬審第 268 号）に従い表 1.10-1 に示した.

表 1.10-1　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(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*-1λ^6-1,3-ベンゾチアゾール-3-イル)メタノン（別名：ドチヌラド）及びその製剤
構造式	
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.
劇薬等の指定	-
市販名及び有効成分・分量	原体：ドチヌラド 製剤：ユリス錠 0.5 mg （1 錠中ドチヌラドとして 0.5 mg 含有） ユリス錠 1 mg （1 錠中ドチヌラドとして 1 mg 含有） ユリス錠 2 mg （1 錠中ドチヌラドとして 2 mg 含有）
毒性	単回投与毒性 動物種：ラット♂♀経口／概略の致死量（mg/kg）：1000 動物種：サル♂♀経口[a]／概略の致死量（mg/kg）：1000 超 a：サルの 4 週間経口投与毒性試験（用量設定試験）の投与 1 日の情報 反復投与毒性（重要な試験以外の試験）

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	2 週	経口	30，100，300	求めず	特になし.
ラット	4 週	経口	10，30，100，300	求めず	特になし.
ラット	4 週	経口	500，1000	求めず	1000 mg/kg 群の雌で死亡．500 及び 1000 mg/kg 群の雌で体重の低値，雄で低値傾向.
サル	4 週	経口	10，100，300，1000	求めず	1000 mg/kg 群で体重の減少または減少傾向，摂餌量の低値．300 及び 1000 mg/kg 群で嘔吐，赤血球パラメータの低値，単球数及び大型非染色細胞数の高値．300 あるいは 1000 mg/kg 群で骨髄，脾臓，胸腺及びリンパ節のリンパ球増生，肝臓のクッパー細胞肥大，骨髄細胞の密度低下.

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
ラット	13 週	経口	30，100，300	100	300 mg/kg 群の雌で体重の低値，雌雄で赤血球パラメータの低値.
ラット	26 週	経口	12，60，300	60	300 mg/kg 群の雄で死亡，雌で体重の低値，摂餌量の低値，赤血球パラメータ及び血小板数の低値，大腿骨の骨小柱の増加.
サル	13 週	経口	10，30，100	30	100 mg/kg 群の雄 1 例を投与 71 日に切迫殺．切迫殺例で骨髄細胞の減少，赤血球パラメータ，白血球数及び血小板数の著しい低値．100 mg/kg 群の生存例の雌で赤血球系パラメータの低値，胸骨及び大腿骨の骨髄細胞の増加．生存例，切迫殺例ともに投与 4 週に大型非染色細胞数の高値.
サル	39 週	経口	3，12，50	12	50 mg/kg 群の雌 1 例を投与 84 日に切迫殺．切迫殺例で胃粘膜の壊死，出血，水腫及び血栓，腹壁漿膜から周辺臓器の漿膜面の炎症性変化．胃の病変については背景疾患が明らかでないため被験物質投与の影響が完全には否定できないものの，サルの 13 週間経口投与毒性試験（最高用量 100 mg/kg）及び本試験の 50 mg/kg 群の他の例で認められていないこと，急性の転帰を示す自然発生性の胃の梗塞と所見が類似していることから自然発生病変である可能性も考えられた．50 mg/kg 群の雄 1 例を事故による骨折のため投与 85 日に切迫殺.

副作用

副作用発現率（臨床検査異常を含む）
104例／531例＝19.6%

副作用の種類	例数
痛風性関節炎	51 例
関節炎	11 例
四肢不快感	8 例
腎結石症	5 例
軟便	3 例
関節痛	3 例　等

臨床検査異常発現率
18例／531例＝3.4%

臨床検査異常の種類	例数
尿中 β2 ミクログロブリン増加	3 例
尿中アルブミン陽性	2 例
血中クレアチニン増加	2 例
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 例
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2 例　等

会社　株式会社富士薬品　　製剤：製造

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬（ドチヌラド, [redacted]）

CTD No.-資料番号	試験番号	表 題	評価／参考の別
3.2.S.1 一般情報（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.1.1	—	名称	評価
3.2.S.1.2	—	構造	評価
3.2.S.1.3	—	一般特性	評価
3.2.S.2 製造（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.2.1	—	製造業者	評価
3.2.S.2.2	—	製造方法及びプロセス・コントロール	評価
3.2.S.2.3	—	原材料の管理	評価
3.2.S.2.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	評価
3.2.S.2.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	評価
3.2.S.2.6	—	製造工程の開発の経緯	評価
3.2.S.3 特性（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.3.1	—	構造その他の特性の解明	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ドチヌラド, [redacted]）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.S.3.2	—	不純物	評価
3.2.S.4　原薬の管理（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.4.1	—	規格及び試験方法	評価
3.2.S.4.2	—	試験方法（分析方法）	評価
3.2.S.4.3-1	FC0219	FYU-981の規格及び試験方法の設定	評価
3.2.S.4.3-2	FC0290	ドチヌラドの構造決定（赤外吸収スペクトル）	評価
3.2.S.4.3-3	FC0214	FYU-981の純度試験（重金属）の分析法バリデーション	評価
3.2.S.4.3-4	FC0213	FYU-981の純度試験（類縁物質）の分析法バリデーション	評価
3.2.S.4.3-5	FC0207	FYU-981の乾燥減量の検討	評価
3.2.S.4.3-6	FC0205	FYU-981の定量法の分析法バリデーション	評価
3.2.S.4.3-7	FC0196	FYU-981の純度試験（残留溶媒1）の分析法バリデーション	評価
3.2.S.4.3-8	FC0197	FYU-981の純度試験（残留溶媒2）の分析法バリデーション	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ドチヌラド, [redacted]）

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
3.2.S.4.3-9	FC0250	FYU-981の純度試験（残留溶媒1）の分析法バリデーション2	評価
3.2.S.4.3-10	FC0251	FYU-981の純度試験（残留溶媒2）の分析法バリデーション2	評価
3.2.S.4.4	－	ロット分析	評価
3.2.S.4.5-1	FC0219	FYU-981の規格及び試験方法の設定	評価
3.2.S.4.5-2	FC0257	FYU-981の規格及び試験方法の設定（残留溶媒）	評価
3.2.S.5　標準品又は標準物質（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.5	－	標準品又は標準物質	評価
3.2.S.6　容器及び施栓系（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.6	－	容器及び施栓系	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.S 原薬（ドチヌラド, [redacted]）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.S.7　安定性（ドチヌラド, [redacted]）			
3.2.S.7.1	—	安定性のまとめ及び結論	評価
3.2.S.7.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	評価
3.2.S.7.3-1	FC0220	FYU-981の長期保存試験（25℃/60%RH）	評価
3.2.S.7.3-2	FC0221	FYU-981の加速試験（40℃/75%RH）	評価
3.2.S.7.3-3	FC0259	FYU-981の苛酷試験（光）	評価
3.2.S.7.3-4	FC0260	FYU-981の苛酷試験（温度）	評価
3.2.S.7.3-5	FC0261	FYU-981の苛酷試験（湿度）	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ユリス錠，錠剤）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.P.1　製剤及び処方（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.1	—	製剤及び処方	評価
3.2.P.2　製剤開発の経緯（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.2.1	—	製剤成分	評価
3.2.P.2.2	—	製剤	評価
3.2.P.2.3	—	製造工程の開発の経緯	評価
3.2.P.2.4	—	容器及び施栓系	評価
3.2.P.2.5	—	微生物学的観点からみた特徴	評価
3.2.P.2.6	—	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	評価
3.2.P.3　製造（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.3.1	—	製造者	評価
3.2.P.3.2	—	製造処方	評価
3.2.P.3.3	—	製造工程及びプロセス・コントロール	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ユリス錠，錠剤）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.P.3.4	—	重要工程及び重要中間体の管理	評価
3.2.P.3.5	—	プロセス・バリデーション／プロセス評価	評価
3.2.P.4　添加剤の管理（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.4.1	—	規格及び試験方法	評価
3.2.P.4.2	—	試験方法（分析方法）	評価
3.2.P.4.3	—	試験方法（分析方法）のバリデーション	評価
3.2.P.4.4	—	規格及び試験方法の妥当性	評価
3.2.P.4.5	—	ヒト又は動物起源の添加剤	評価
3.2.P.4.6	—	新規添加剤	評価
3.2.P.5　製剤の管理（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.5.1	—	規格及び試験方法	評価
3.2.P.5.2	—	試験方法（分析方法）	評価
3.2.P.5.3-1	FC0224	FYU-981錠0.5mg，1mg及び2mgの製剤均一性試験の分析法バリデーション	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ユリス錠，錠剤）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3-2	FC0249	FYU-981錠0.5 mg，1 mg及び2 mgの溶出試験の分析法バリデーション	評価
3.2.P.5.3-3	FC0225	FYU-981錠0.5mg，1mg及び2mgの定量法の分析法バリデーション	評価
3.2.P.5.3-4	FC0248	FYU-981錠0.5mg，1mg及び2mgの純度試験（類縁物質）の分析法バリデーション	評価
3.2.P.5.3-5	CC0001	FYU-981錠0.5 mg，1 mg及び2 mgの純度試験（元素不純物）の分析法バリデーション	評価
3.2.P.5.4	—	ロット分析	評価
3.2.P.5.5	—	不純物の特性	評価
3.2.P.5.6-1	FC0230	FYU-981錠0.5 mgの規格及び試験方法の設定	評価
3.2.P.5.6-2	FC0231	FYU-981錠1 mgの規格及び試験方法の設定	評価
3.2.P.5.6-3	FC0232	FYU-981錠2 mgの規格及び試験方法の設定	評価
3.2.P.5.6-4	CC0002	FYU-981錠0.5 mgの規格及び試験方法の設定（元素不純物）	評価
3.2.P.5.6-5	CC0003	FYU-981錠1 mgの規格及び試験方法の設定（元素不純物）	評価
3.2.P.5.6-6	CC0004	FYU-981錠2 mgの規格及び試験方法の設定（元素不純物）	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.P 製剤（ユリス錠，錠剤）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
3.2.P.6　標準品又は標準物質（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.6	—	標準品又は標準物質	評価
3.2.P.7　容器及び施栓系（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.7	—	容器及び施栓系	評価
3.2.P.8　安定性（ユリス錠，錠剤）			
3.2.P.8.1	—	安定性のまとめ及び結論	評価
3.2.P.8.2	—	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	評価
3.2.P.8.3-1	FC0233	FYU-981錠0.5 mgの長期保存試験	評価
3.2.P.8.3-2	FC0234	FYU-981錠1 mgの長期保存試験	評価
3.2.P.8.3-3	FC0235	FYU-981錠2 mgの長期保存試験	評価
3.2.P.8.3-4	FC0236	FYU-981錠0.5 mgの加速試験	評価
3.2.P.8.3-5	FC0237	FYU-981錠1 mgの加速試験	評価
3.2.P.8.3-6	FC0238	FYU-981錠2 mgの加速試験	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.P 製剤（ユリス錠，錠剤）

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
3.2.P.8.3-7	FC0265	FYU-981錠0.5 mgの苛酷試験（温度）	評価
3.2.P.8.3-8	FC0266	FYU-981錠1 mgの苛酷試験（温度）	評価
3.2.P.8.3-9	FC0267	FYU-981錠2 mgの苛酷試験（温度）	評価
3.2.P.8.3-10	FC0268	FYU-981錠0.5 mgの苛酷試験（光）	評価
3.2.P.8.3-11	FC0269	FYU-981錠1 mgの苛酷試験（光）	評価
3.2.P.8.3-12	FC0270	FYU-981錠2 mgの苛酷試験（光）	評価
3.2.P.8.3-13	FC0271	FYU-981錠0.5 mgの苛酷試験（湿度）	評価
3.2.P.8.3-14	FC0272	FYU-981錠1 mgの苛酷試験（湿度）	評価
3.2.P.8.3-15	FC0273	FYU-981錠2 mgの苛酷試験（湿度）	評価

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
3.2.A.1	—	製造施設及び設備	評価
3.2.A.2	—	外来性感染性物質の安全性評価	評価
3.2.A.3	—	添加剤	評価

3.2.R 各極の要求資料

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
		該当資料なし	

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
—	—

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
4.2.1.1　効力を裏付ける試験			
4.2.1.1-1	FB0030	ヒト腎ベシクルの調製	評価
4.2.1.1-2	[redacted]950[redacted]	ヒト腎ベシクルの尿酸取込みに対するF12981の評価試験	評価
4.2.1.1-3	[redacted]57[redacted]	In vitro interaction studies of one selected test article with human URAT1 uptake transporter	評価
4.2.1.1-4	[redacted]99-2[redacted]	In vitro interaction studies of probenecid and lesinurad with human URAT1 uptake transporter, IC50 determination	評価
4.2.1.1-5	[redacted]94[redacted]	In vitro interaction studies of one TA with human BCRP efflux (ABC) transporter, and with human OAT1 and OAT3 uptake transporters	評価
4.2.1.1-6	[redacted]014	フサオマキザルの血漿及び尿中尿酸値に対するF12981の作用検討試験	評価
4.2.1.1-7	F1234	フサオマキザルの血漿及び尿中尿酸値に対するF12981の作用検討試験（本試験）	評価
4.2.1.2　副次的薬理試験			
4.2.1.2-1	[redacted]0568	An investigation of F12981 on enzyme and receptor binding assays	評価

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.1 薬理試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.1.3　安全性薬理試験			
4.2.1.3-1	[redacted]252	F12981の安全性薬理試験　-ラット中枢神経系-	評価
4.2.1.3-2	[redacted]254	F12981の安全性薬理試験　-hERG電流に対する影響-	評価
4.2.1.3-3	[redacted]026	F12981の無麻酔サルを用いた心血管系に及ぼす影響	評価
4.2.1.3-4	[redacted]253	F12981の安全性薬理試験　-ラット呼吸系-	評価
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験			
		該当資料なし	

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1-1	[redacted]873	[carbonyl-^{14}C]F12981の合成	評価
4.2.2.1-2	[redacted]5885[redacted]	標識被験物質の純度検定	評価
4.2.2.1-3	FB0007	F12981溶液及びF12994溶液の安定性試験	評価
4.2.2.1-4	[redacted]134 [redacted]070)	高速液体クロマトグラフシステムによるラットおよびマウス血漿中FYU-981の濃度測定法バリデーション[2]	評価
4.2.2.1-5	FB0008	ラット血漿中F12981濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-6	[redacted]247	HPLC-UV法によるラット血漿中F12981の濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.1-7	[redacted]032	HPLC-UV法を用いたラット血漿中FYU-981濃度分析法バリデーション	評価
4.2.2.1-8	[redacted]033	HPLC-UV法を用いたウサギ血漿中FYU-981濃度分析法バリデーション	評価
4.2.2.1-9	FB0025	イヌ及びサル血漿中F12981濃度測定法バリデーション試験	評価

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.2.1-10	[redacted]024	HPLC-UV法を用いたサル血漿中F12981濃度測定法バリデーション試験	評価
4.2.2.2　吸収			
4.2.2.2-1	[redacted]6887[redacted]	ラットにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の血漿中放射能濃度	評価
4.2.2.2-2	FB0042	ラットにおけるFYU-981単回投与時の血漿中濃度試験	評価
4.2.2.2-3	FB0060	ラットにおけるFYU-981を7日間反復経口投与時の血漿中濃度試験	評価
4.2.2.2-4	[redacted]6894[redacted]	サルにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の血漿中放射能濃度及び尿，糞，呼気中排泄	評価
4.2.2.2-5	FB0033	サルにおけるF12981単回投与時の血漿中濃度試験	評価
4.2.2.2-6	[redacted]6897[redacted]	サルにおけるF12981単回投与時の血漿採取	評価
4.2.2.3　分布			
4.2.2.3-1	[redacted]6889[redacted]	ラットにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の組織内分布	評価

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
4.2.2.3-2	[redacted]7689[redacted]	有色ラットにおける^{14}C-FYU-981 単回投与時の分布	評価
4.2.2.3-3	[redacted]5890[redacted]	ラットにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の胎盤通過性	評価
4.2.2.3-4	[redacted]5891[redacted]	ラットにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の乳汁移行性	評価
4.2.2.4　代謝			
4.2.2.4-1	[redacted]5895[redacted]	ラットにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の代謝物分析	評価
4.2.2.4-2	[redacted]5896[redacted]	サルにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の代謝物分析	評価
4.2.2.5　排泄			
4.2.2.5-1	[redacted]5888[redacted]	ラットにおける[carbonyl-^{14}C]F12981単回投与時の排泄	評価
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
		該当資料なし	

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.2.7　その他の薬物動態試験			
		該当資料なし	

第4部（モジュール4） 4.2 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表 題	評価／参考の別
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1-1	[redacted]248	F12981のラットにおける単回経口投与毒性試験	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2-1	F1149	F12981のラットを用いた14日間反復経口投与毒性試験	参考
4.2.3.2-2	F1178	F12981のラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験	参考
4.2.3.2-3	F1269	F12981のラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験（高用量追加検討）	参考
4.2.3.2-4	[redacted]249	F12981のラットにおける13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	評価
4.2.3.2-5	[redacted]042	FYU-981のラットにおける26週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	評価
4.2.3.2-6	[redacted]016	F12981のカニクイザルにおける28日間反復経口投与毒性試験	参考
4.2.3.2-7	F1236（TK）	F1236試験 カニクイザル血漿試料中のF12981濃度測定	参考

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
4.2.3.2-8	F1236-1	F12981のカニクイザルにおける4週間反復経口投与毒性試験の胸腺，脾臓，リンパ節（下顎），骨髄（胸骨）及び肝臓のホルマリン固定標本を用いた免疫組織化学染色による予備的評価	参考
4.2.3.2-9	[redacted]025	F12981のカニクイザルにおける13週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	評価
4.2.3.2-10	[redacted]027	FYU-981を13週間反復経口投与したカニクイザルの骨髄における組織化学的検討	参考
4.2.3.2-11	[redacted]041	FYU-981のカニクイザルにおける39週間反復経口投与毒性試験及び4週間回復性試験	評価
4.2.3.3　遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1-1	[redacted]570 [redacted]056)	細菌を用いるF12981の復帰突然変異試験	評価
4.2.3.3.1-2	[redacted]571 [redacted]057)	ほ乳類培養細胞を用いるF12981の染色体異常試験	評価
4.2.3.3.2-1	[redacted]572 [redacted]058)	ラットを用いるF12981の小核試験	評価
4.2.3.3.2-2	[redacted]573 [redacted]059)	ラット肝細胞を用いるF12981のin vivo不定期DNA合成（UDS）試験	評価

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
4.2.3.4　がん原性試験			
4.2.3.4.1-1	FB0104	FYU-981のマウスを用いた単回及び28日間反復経口投与による癌原性試験予備試験	参考
4.2.3.4.1-2	[redacted]783 [redacted]069)	FYU-981のマウスを用いる13週間反復経口投与毒性試験　-がん原性用量設定試験-	参考
4.2.3.4.1-3	[redacted]343 [redacted]072)	FYU-981のマウスにおける2年間経口投与がん原性試験	評価
4.2.3.4.1-4	[redacted]782 [redacted]068)	FYU-981のラットを用いる13週間反復経口投与毒性試験　-がん原性用量設定試験-	参考
4.2.3.4.1-5	[redacted]342 [redacted]071)	FYU-981のラットにおける2年間経口投与がん原性試験	評価
4.2.3.5　生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1-1	[redacted]040	FYU-981のラットにおける経口投与による受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	評価
4.2.3.5.2-1	[redacted]250	F12981のラットにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験の投与量設定試験	参考
4.2.3.5.2-2	[redacted]038	FYU-981のラットにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験	評価

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.3.5.2-3	[redacted]287	F12981のウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（非妊娠ウサギによる投与量設定試験）	参考
4.2.3.5.2-4	[redacted]251	F12981のウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験の投与量設定試験	参考
4.2.3.5.2-5	[redacted]115	FYU-981のウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与試験の投与量設定試験（追加試験）	参考
4.2.3.5.2-6	[redacted]037	FYU-981のウサギにおける経口投与による胚・胎児発生への影響に関する試験	評価
4.2.3.5.3-1	FB0081	FYU-981のラットにおける経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験の用量設定試験	参考
4.2.3.5.3-2	[redacted]039	FYU-981のラットにおける経口投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験	評価
4.2.3.6　局所刺激性試験			
		該当資料なし	

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.-資料番号	試験番号	表　題	評価／参考の別
4.2.3.7　その他の毒性試験			
4.2.3.7.1-1	[redacted]043	FYU-981のモルモットにおける抗原性試験	評価
4.2.3.7.1-2	[redacted]044	FYU-981のマウス-ラットにおける抗原性試験	評価
4.2.3.7.2-1	[redacted]017	カニクイザル全血を用いたF12981のリンパ球幼若化試験	参考
4.2.3.7.2-2	[redacted]020	カニクイザル全血を用いたF12981のリンパ球幼若化試験（確認試験）	参考
4.2.3.7.2-3	[redacted]021	カニクイザル全血を用いたF12981のリンパ球幼若化試験（確認試験2）	参考
4.2.3.7.2-4	[redacted]022	カニクイザル全血を用いたF12981のリンパ球幼若化試験（本試験）	参考
4.2.3.7.2-5	[redacted]018	ヒト全血を用いたF12981のリンパ球幼若化試験	参考
4.2.3.7.2-6	[redacted]019	ラット全血を用いたF12981のリンパ球幼若化試験	参考
4.2.3.7.3-1	FB0155	ラットにFYU-981を7日間反復投与時における肝薬物代謝酵素誘導評価	参考

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.3.7.3-2	FB0267	FYU-981をラットに14日間反復経口投与時に肝薬物代謝酵素に与える影響	参考
4.2.3.7.3-3	FB0204	ラット凍結肝細胞を用いたFYU-981のCYP誘導評価	参考
4.2.3.7.7-1	[redacted]028	FYU-981の有色ラットにおける光毒性試験	評価
4.2.3.7.7-2	FB0124	ラットを用いた結晶形の異なるFYU-981の吸収比較試験	参考
4.2.3.7.7-3	FB0140	ウサギを用いた結晶形の異なるFYU-981の吸収評価試験	参考
4.2.3.7.7-4	[redacted]034	カニクイザルを用いた結晶形の異なるFYU-981の暴露量確認試験	参考
4.2.3.7.7-5	[redacted]142[redacted]	ヒト肝細胞を用いた14C-FYU-981の共有結合評価試験	参考
4.2.3.7.7-6	FB0270	FYU-981のラット肝ミトコンドリア呼吸に及ぼす影響	参考
4.2.3.7.7-7	FB0275	FYU-981のミトコンドリア酵素複合体に及ぼす影響	参考

第4部（モジュール4）　4.2 非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	試験番号	表　題	評価／ 参考の別
4.2.3.7.7-8	FB0139	THP-1細胞を用いるIL-8産生量を指標とした肝毒性リスク評価系の検討	参考
4.2.3.7.7-9	FB0142	FYU-981のTHP-1細胞におけるIL-8産生量を指標とした肝毒性リスク評価検討	参考

第4部（モジュール4）　4.3 参考文献　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-1	中村徹．高尿酸血症の成因と病態：高尿酸血症・痛風の診療．大阪：メディカルレビュー；2003．p.21-39.
4.3-2	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）．大阪：メディカルレビュー；2010．p.83-6.
4.3-3	緊急安全性情報，尿酸排泄薬ベンズブロマロン（ユリノーム®，ユリノーム®25mg）による劇症肝炎について．2000年2月．
4.3-4	ユリノーム®錠50mg，ユリノーム®錠25mg　医薬品インタビューフォーム2011年11月改訂（第4版）．
4.3-5	Ishikawa T, Aw W, Kaneko K. Metabolic interactions of purine derivatives with human ABC transporter ABCG2: genetic testing to assess gout risk. Pharmaceuticals (Basel). 2013;6(11):1347-60.
4.3-6	Miyata H, Takada T, Toyoda Y, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H. Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: potential applications and risks in clinical situations. Front Pharmacol. 2016;7:518.
4.3-7	Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349:474-85.
4.3-8	Shimo T, Ashizawa N, Moto M, Matsumoto K, Iwanaga T, Nagata O. FYX-051, a xanthine oxidoreductase inhibitor, induces nephropathy in rats, but not in monkeys. Toxicol Pathol. 2009;37(4):438-45.
4.3-9	Friedman TB, Polanco GE, Appold JC, Mayle JE. On the loss of uricolytic activity during primate evolution-I. Silencing of urate oxidase in a hominoid ancestor. Comp Biochem Physiol B. 1985;81(3):653-9.
4.3-10	Tan PK, Liu S, Gunic E, Miner JN. Discovery and characterization of verinurad, a potent and specific inhibitor of URAT1 for the treatment of hyperuricemia and gout. Sci Rep. 2017;7(1):665.

第4部（モジュール4） 4.3 参考文献 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-11	宇治康明，柏崎禎夫，段孝，酒井雅宏，深沢宣，折笠祐子ら．健常成人男子におけるAA-193連続経口投与時の安全性，薬物動態および薬力学的検討．臨床医薬．1994；10：1057-76.
4.3-12	Dan T, Koga H, Onuma E, Tanaka H, Sato H, Aoki B. The activity of AA-193, a new uricosuric agent, in animals. Adv Exp Med Biol. 1989;253A:301-8.
4.3-13	Sato S, Tatsumi K, Nishino T. A novel xanthine dehydrogenase inhibitor (BOF-4272). Adv Exp Med Biol. 1991;309A:135-8.
4.3-14	Fanelli GM, Bohn DL, Russo HF. Renal clearance of uric acid in nonhuman primates. Comp Biochem Physiol. 1970;33(2):459-64.
4.3-15	大多和威行，佐藤啓造，藤城雅也，入戸野晋，加藤晶人，ララティら．血漿中アラントイン／尿酸比からみた霊長類のプリン代謝に関する研究．昭和医会誌．2010年；第70巻3号：263-71.
4.3-16	Skeith MD, Healey LA. Urate clearance in Cebus monkeys. Am J Physiol. 1968;214(3):582-4.
4.3-17	Shinosaki T, Inagaki H, Nakai T, Yamashita T, Yonetani Y. Circadian rhythm of plasma uric acid and handling stress-induced hyperuricemia in conscious cebus monkeys. Jpn J Pharmacol. 1992;58(4):443-50.
4.3-18	Ahn SO, Ohtomo S, Kiyokawa J, Nakagawa T, Yamane M, Lee KJ, et al. Stronger uricosuric effects of the novel selective URAT1 inhibitor UR-1102 lowered plasma urate in tufted Capuchin monkeys to a greater extent than benzbromarone. J Pharmacol Exp Ther. 2016;357(1):157-66.
4.3-19	Scott JT, Holloway VP, Glass HI, Arnot RN. Studies of uric acid pool size and turnover rate. Ann Rheum. Dis. 1969;28(4):366-73.

第4部（モジュール4） 4.3 参考文献 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-20	Sorensen LB, Levinson DJ. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. Nephron. 1975;14(1):7-20.
4.3-21	Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. 2012;3:764.
4.3-22	Ichida K, Hosoyamada M, Kamatani N, Kamitsuji S, Hisatome I, Shibasaki T, et al. Age and origin of the G774A mutation in SLC22A12 causing renal hypouricemia in Japanese. Clin Genet. 2008;74(3):243-51.
4.3-23	Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, Sawyer L, Richardson W, et al. Homozygous SLC2A9 mutations cause severe renal hypouricemia. J Am Soc Nephrol. 2010;21(1):64-72.
4.3-24	Wu W, Bush KT, Nigam SK. Key role for the organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in the in vivo handling of uremic toxins and solutes. Sci Rep. 2017;7(1):4939.
4.3-25	Yonetani Y, Ishii M, Iwaki K. Hyperuricemia induced by some antihypertensives and uricosuric drugs in oxonate-treated rats. Jpn J Pharmacol. 1980;30(6):829-40.
4.3-26	Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. Sci Transl Med. 2009;1(5):5-11.
4.3-27	Chiesara E, Clementi F, Conti F, Meldolesi J. The induction of drug-metabolizing enzymes in rat liver during growth and regeneration. A biochemical and ultrastructural study. Lab Invest. 1967;16(2):254-67.
4.3-28	Crampton RF, Gray TJB, Grasso P, Parke DV. Long-term studies on chemically induced liver enlargement in the rat I. Sustained induction of microsomal enzymes with absence of liver damage on feeding phenobarbitone or butylated hydroxytoluene. Toxicology. 1977;7(3):289-306.

第4部（モジュール4） 4.3 参考文献 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.-資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-29	Greaves P. Liver and Pancreas. In: Histopathology of preclinical toxicity studies; Interpretation and relevance in drug safety evaluation. 3rd ed. New York: Elsevier; 2007. p.470-2.
4.3-30	Herdson PB, Garvin PJ, Jennings RB. Fine structural changes in rat liver induced by phenobarbital. Lab Invest. 1964;13(9):1032-7.
4.3-31	Owen NV, Griffing WJ, Hoffman DG, Gibson WR, Anderson RC. Effects of dietary administration of 5-(3, 4-Dichloro-phenyl)-5-ethylbarbituric acid (dichlorophenobarbital) to rats: Emphasis on hepatic drug-metabolizing enzymes and morphology. Toxicol Appl Pharmacol. 1971;18(3):720-33.
4.3-32	奈良間功，望月泰男，佐野正樹，波多野宗利．Benzbromarone (L-2214) の安全性に関する研究（ラットによる慢性毒性実験）．診療と新薬. 1977;14(12):3121-73.
4.3-33	Fikes JD, O'Sullivan MG, Bain FT, Jayo MJ, Harber ES, Carlson CS. Gastric infarction in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis). Vet Pathol. 1996;33(2):171-5.
4.3-34	Rebelatto MC. Large granular lymphocytic leukemia. In: Suttie AW ed. Boorman's pathology of the rat; Reference and atlas. 2nd ed. London: Academic Press; 2018. p.475-7.
4.3-35	田村一利，大町康，渋谷一元，久田茂，細川暁，松本清司．造血系．日本毒性病理学会編．新毒性病理組織学. 東京：西村書店；2017．p.438-9.
4.3-36	Greaves P. Lymphoreticular neoplasms. In: Histopathology of preclinical toxicity studies; Interpretation and relevance in drug safety evaluation. 4th ed. London: Academic Press; 2012. p.128-39.
4.3-37	Caldwell DJ. Review of mononuclear cell leukemia in F-344 rat bioassays and its significance to human cancer risk: A case study using alkyl phthalates. Regul Toxicol Pharmacol. 1999;30:45-53.

第4部（モジュール4） 4.3 参考文献 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-38	池田敏彦．特異体質性薬物毒性の発現メカニズムに関する最近の知見．Yakugaku Zasshi. 2015;135(4)567-78.
4.3-39	Nakayama S, Atsumi R, Takakusa H, Kobayashi Y, Kurihara A, Nagai Y, et al. A zone classification system for risk assessment of idiosyncratic drug toxicity using daily dose and covalent binding. Drug Metab Dispos. 2009;37(9):1970-7.
4.3-40	Kaufmann P, Torok M, Hanni A, Roberts P, Gasser R, Krahenbuhl S. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. Hepatology. 2005;41(4):925-35.
4.3-41	Li J, Zhu X, Liu F, Cai P, Sanders C, Lee WM, et al. Cytokine and autoantibody patterns in acute liver failure. J Immunotoxicol. 2010;7(3):157-64.
4.3-42	Edling Y, Sivertsson LK, Butura A, Ingelman-Sundberg M, Ek M. Increased sensitivity for troglitazone-induced cytotoxicity using a human in vitro co-culture model. Toxicol In Vitro. 2009;23(7):1387-95.
4.3-43	Endo S, Toyoda Y, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Stimulation of human monocytic THP-1 cells by metabolic activation of hepatotoxic drugs. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(6):621-30.
4.3-44	Mizuno K, Fukami T, Toyoda Y, Nakajima M, Yokoi T. Terbinafine stimulates the pro-inflammatory responses in human monocytic THP-1 cells through an ERK signaling pathway. Life Sci. 2010;87(17-18):537-44.
4.3-45	Edling Y, Sivertsson L, Andersson TB, Porsmyr-Palmertz M, Ingelman-Sundberg M. Pro-inflammatory response and adverse drug reactions: Mechanisms of action of ximelagatran on chemokine and cytokine activation in a monocyte in vitro model. Toxicol In Vitro. 2008;22(6):1588-94.
4.3-46	Guidance for Industry; Reproductive and developmental toxicities -Integrating study results to assess concerns. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. September 2011.

第4部（モジュール4）　4.3 参考文献　添付資料一覧

4.3　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
4.3-47	ICH-S5：「医薬品の生殖発生毒性試験ガイドライン」の改訂（案）に関するご意見・情報の募集について．厚生労働省 医薬・生活衛生局 医薬品審査管理課．2017年9月6日．

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.2　臨床試験一覧表

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.2	—	臨床試験一覧表	—

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.1-1	FYU-981-016	FYU-981最終製剤の臨床薬物動態試験	評価
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
		該当資料なし	
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書			
		該当資料なし	
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4-1	FC0258	ユリノーム錠とベンズブロマロンカプセル（治験実施計画書番号FYU-981-011用）の同等性検討	評価
5.3.1.4-2	FC0262	ベンズブロマロンカプセルの溶出試験の分析法バリデーション	評価
5.3.1.4-3	FC0274	フェブキソスタットカプセルの同等性試験	評価
5.3.1.4-4	FC0275	フェブキソスタットカプセルの溶出試験の分析法バリデーション	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.3.1.4-5	FG0088	FYU-981のヒト血漿中及び尿中未変化体濃度測定法バリデーション試験	評価
5.3.1.4-6	FG0089	FYU-981の臨床第I相試験（単回；FYU-981-001試験）における血漿中及び尿中未変化体濃度測定試験	評価
5.3.1.4-7	FG0101	高尿酸血症男性患者を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験（FYU-981-008試験）における血漿中FYU-981濃度測定試験	評価
5.3.1.4-8	[redacted]	FYU-981のヒト血漿中濃度測定法のバリデーション試験	評価
5.3.1.4-9	[redacted]	FYU-981のヒト血漿限外ろ過ろ液中濃度測定法のバリデーション試験	評価
5.3.1.4-10	FB0071	ヒト血漿及び尿中FYU-981のグルクロン酸抱合体並びに硫酸抱合体濃度測定法バリデーション試験	評価
5.3.1.4-11	FB0072	ヒト血漿及び尿中FYU-981のグルクロン酸抱合体並びに硫酸抱合体濃度測定法バリデーション試験（長期保存安定性試験）	評価
5.3.1.4-12	FG0090	FYU-981のヒト尿中未変化体濃度測定法バリデーション試験-2	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.-資料番号	試験番号	表 題	評価／参考の別
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書			
5.3.2.1-1	[redacted]	In vitroにおける[carbonyl-^{14}C]F12981の蛋白結合	評価
5.3.2.1-2	FB0097	ヒト血漿蛋白結合におけるFYU-981と予想併用薬の薬物相互作用の検討	評価
5.3.2.1-3	[redacted]	In vitroにおける[carbonyl-^{14}C]F12981の血球移行性	評価
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
5.3.2.2-1	[redacted]	凍結肝細胞を用いた[carbonyl-^{14}C]F12981のin vitro比較代謝試験	評価
5.3.2.2-2	FB0096	FYU-981によるヒト肝主要P450分子種の代謝酵素活性に対する阻害作用の評価	評価
5.3.2.2-3	FB0246	FYU-981のシトクロムP450に対する時間依存的阻害作用の評価	評価
5.3.2.2-4	FB0085	ヒト凍結肝細胞を用いたFYU-981のCYP誘導評価	評価
5.3.2.2-5	[redacted]	ヒト凍結肝細胞を用いたFYU-981のCYP誘導評価におけるmRNA測定試験	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.3.2.2-6	FB0229	FYU-981代謝に関わるヒトUGT及びSULT分子種の同定	評価
5.3.2.2-7	FB0206	FYU-981によるヒトUGT分子種の代謝酵素活性に対する阻害作用の評価	評価
5.3.2.2-8	FB0264	FYU-981グルクロン酸抱合代謝に及ぼす予想併用薬の影響	評価
5.3.2.2-9	[redacted]007[redacted]	F12981の各種Transporter発現細胞を用いた基質取込みに対する阻害試験	評価
5.3.2.2-10	[redacted]491[redacted]	FYU-981及びグルクロン酸抱合体のMATE1及びMATE2-K発現細胞を用いた基質取込みに対する阻害試験	評価
5.3.2.2-11	FB0284	ドチヌラドによる併用薬の薬物動態に及ぼす影響に関する評価	評価
5.3.2.2-12	FB0285	併用薬によるドチヌラドの薬物動態に及ぼす影響に関する評価	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.2.3-1	[redacted]754[redacted]	ヒトにおける[^{14}C]FYU-981の代謝物分析	評価
5.3.2.3-2	[redacted]755[redacted]	ヒトにおける[^{14}C]FYU-981代謝物の構造推定	評価
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1-1	FYU-981-001	健康成人男性を対象としたFYU-981の単回投与による臨床薬理試験（第I相試験）	参考
5.3.3.1-2	FYU-981-002	健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験（第I相試験）	参考
5.3.3.1-3	FYU-981-012	健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験2	評価
5.3.3.1-4	FYU-981-009	健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験	評価
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
		該当資料なし	

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3-1	FYU-981-005	腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験	評価
5.3.3.3-2	FYU-981-015	FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験	評価
5.3.3.3-3	FYU-981-004	高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験	参考
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4-1	FYU-981-017	FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験	評価
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書			
		該当資料なし	

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.-資料番号	試験番号	表 題	評価／参考の別
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.1-1	FYU-981-007	健康成人男女を対象としたFYU-981のQT/QTc評価クロスオーバー試験	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.2-1	FYU-981-008	高尿酸血症男性患者を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験	評価
5.3.4.2-2	FYU-981-013	FYU-981 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	評価
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1-1	FYU-981-003	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の探索的試験（第II相（IIa）試験）	評価
5.3.5.1-2	FYU-981-006	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の検証的試験（第II相（PIIb）試験）	評価
5.3.5.1-3	FYU-981-011	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981のベンズブロマロンとの二重盲検群間比較試験（第III相試験）	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.- 資料番号	試験番号	表 題	評価／ 参考の別
5.3.5.1-4	FYU-981-014	FYU-981 フェブキソスタット対照非劣性試験	評価
5.3.5.2　非対照試験報告書			
5.3.5.2-1	FYU-981-010	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験（第III相試験）	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3-1	—	FYU-981 CTD併合解析	評価
5.3.5.4　その他の試験報告書			
		該当資料なし	
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書			
		該当資料なし	

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.3 試験報告書及び関連情報

CTD No.-資料番号	試験番号	表 題	評価／参考の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表			
5.3.7.1	—	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	評価
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2	—	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	評価
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3	—	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	評価
5.3.7.4 臨床検査値異常変動一覧表			
5.3.7.4	—	臨床検査値異常変動一覧表	評価
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図			
5.3.7.5	—	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.1	冨田眞佐子，水野正一．高尿酸血症は増加しているか？—性差を中心に．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 1-5.
5.4.2	藤森新，伊藤洋，加藤敬三，渡辺浩之，松浦久，小片展之ら．わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けていない．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 13-20.
5.4.3	細谷龍男．III．高尿酸血症の臨床　高尿酸血症・痛風の検査・診断・治療　治療　高尿酸血症・痛風の治療の変遷：概論．日本臨牀．2016; 74(9): 193-198.
5.4.4	中村徹，高木和貴，上田孝典．プリン代謝：尿酸代謝に関する基礎理論　尿酸の動力学と輸送・排泄機構　尿酸の動力学．日本臨牀．1996; 54(12): 3230-3236.
5.4.5	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　2010.
5.4.6	Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. Arthritis Rheum. 1972; 15(2): 189-192.
5.4.7	Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michigan 1959-1960. Am J Med. 1965; 39: 242-251.
5.4.8	Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. Am J Med. 1987; 82(3): 421-426.
5.4.9	Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol. 2000; 27(6): 1501-1505.
5.4.10	Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. Hypertens Res. 2001; 24(6): 691-697.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.11	Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007; 50(2): 239-247.
5.4.12	Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(6): 1204-1211.
5.4.13	Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis. 2004; 44(4): 642-650.
5.4.14	Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hyperuricemia aeffect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. J Epidemiol. 2000; 10(6): 403-409.
5.4.15	Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis. 2006; 47(1): 51-59.
5.4.16	Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(8): 1388-1393.
5.4.17	Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. J Clin Rheumatol. 2011; 17(1): 7-13.
5.4.18	Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. Hypertens Res. 2014; 37(10): 919-925.
5.4.19	Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009; 61(7): 885-892.
5.4.20	Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res. 2010; 62(2): 170-180.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.21	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.
5.4.22	Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. Arthritis Rheum. 2002; 47(4): 356-360.
5.4.23	Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol. 2001; 28(3): 577-580.
5.4.24	Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004; 51(3): 321-325.
5.4.25	Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. J Clin Rheumatol. 2006; 12(2): 61-65.
5.4.26	Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. Am J Med. 1967; 42(1): 27-37.
5.4.27	Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol. 1998; 431: 13-18.
5.4.28	Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. J Rheumatol. 2004; 31(12): 2429-2432.
5.4.29	Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. N Engl J Med. 2005; 353(23): 2450-2461.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.30	清水徹. 痛風発作と血清尿酸値の関係. Modern Physician. 2004; 24(8): 1394-1396.
5.4.31	P-Marketデータ((株)JMDC)【データ期間[redacted]】に基づいた計算値.
5.4.32	緊急安全性情報，尿酸排泄薬ベンズブロマロン(ユリノーム®，ユリノーム®25mg)による劇症肝炎について. 2000年2月.
5.4.33	及川寿浩，後藤祐司，佐藤圭司，小嶋知夫，芦澤広. ベンズブロマロン(ユリノーム®錠)の製造販売後調査－使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性および有効性に関連する臨床検査値の推移－. 痛風と核酸代謝. 2011; 35(1): 19-30.
5.4.34	Uchida S, Shimada K, Misaka S, Imai H, Katoh Y, Inui N, et al. Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes. Drug Metab Pharmacokinet. 2010; 25(6): 605-610.
5.4.35	Iwamura A, Fukami T, Hosomi H, Nakajima M, Yokoi, T. CYP2C9-mediated metabolic activation of losartan detected by a highly sensitive cell-based screening assay. Drug Metab Dispos. 2011; 39(5): 838-846.
5.4.36	McDonald MG, Rettie AE. Sequential metabolism and bioactivation of the hepatotoxin benzbromarone: formation of glutathione adducts from a catechol intermediate. Chem Res Toxicol. 2007; 20(12): 1833-1842.
5.4.37	メディトレンド【データ期間[redacted]】に基づいた計算値.
5.4.38	国嶋千代子，井上郁夫，及川寿浩，片山茂裕. Benzbromarone (Urinorm®)の代謝・毒性および薬理作用に関する研究. 埼玉医科大学雑誌. 2003; 30(4): 187-194.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.39	Locuson II CW, Wahlstrom JL, Rock DA, Rock DA, Jones JP. A new class of CYP2C9 inhibitors: probing 2C9 specificity with high-affinity benzbromarone derivatives. Drug Metab Dispos. 2003; 31(7): 967-971.
5.4.40	White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018; 378(13): 1200-1210.
5.4.41	FDA drug safety communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). 2017.11.15.
5.4.42	ベネシッド®錠 添付文書 2011年7月改訂
5.4.43	パラミヂン®カプセル 添付文書 2017年5月改訂
5.4.44	ユリノーム®錠 添付文書 2011年11月改訂
5.4.45	ザイロリック®錠 添付文書 2017年12月改訂
5.4.46	フェブリク®錠 添付文書 2016年5月改訂
5.4.47	トピロリック®錠 添付文書 2016年6月改訂

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.48	Stepan AF, Walker DP, Bauman J, Price DA, Baillie TA, Kalgutkar AS, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. Chem Res Toxicol. 2011; 24(9): 1345-1410.
5.4.49	武立啓子，田中依子，小杉義幸，長坂達夫，粟津荘司．処方箋データベースを活用した高尿酸血症治療薬の処方実態調査—薬剤の適正使用に関する考察—．病院薬学．2000; 26(6): 632-641.
5.4.50	村主教行，石川英司，大河内一宏，山原弘，田村繁樹，濱浦健司ら．開発段階における経口固形製剤（通常製剤）の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について．医薬品研究．2006; 37(6): 381-391.
5.4.51	土橋卓也．尿酸排泄促進薬の位置付けと展望．痛風と核酸代謝．2015; 39(2): 162.
5.4.52	Gutman AB, Yü TF. Uric acid nephrolithiasis. Am J Med. 1968; 45(5): 756-779.
5.4.53	後藤祐司，及川寿浩，芦澤広．ベンズブロマロン（ユリノーム®錠）の製造販売後調査（第二報）—使用実態下における投与量および腎機能と血清尿酸値との関連について—．痛風と核酸代謝．2012; 36(1): 23-31.
5.4.54	Miyata H, Takada T, Toyoda Y, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H. Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: potential applications and risks in clinical situations. Front Pharmacol. 2016; 7: 518.
5.4.55	U.S. Department of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER) center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry, drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, July 2009.
5.4.56	日本痛風・核酸代謝学会．腎性低尿酸血症診療ガイドライン第1版 2017.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.57	Kaufmann P, Török M, Hänni A, Roberts P, Gasser R, Krähenbühl S. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. Hepatology. 2005; 41(4): 925-935.
5.4.58	Spaniol M, Bracher R, Ha HR, Follath F, Krähenbühl S. Toxicity of amiodarone and amiodarone analogues on isolated rat liver mitochondria. J Hepatol. 2001; 35(5): 628-636.
5.4.59	Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349(5): 474-485.
5.4.60	細谷龍男，鎌谷直之，谷口敦夫．臨床医における尿酸降下薬の使用実態調査研究．痛風と核酸代謝．2018; 42(1): 23-29.
5.4.61	Sica DA, Schoolwerth AC. Renal handling of organic anions and cations: excretion of uric acid. In: Brenner BM, editor. The Kidney 6th ed. Philadelphia: Sanuders; 2000; 680-700.
5.4.62	Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. Nature 2002; 417(6887): 447-452.
5.4.63	Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Köttgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009; 106(25): 10338-10342.
5.4.64	Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y, Endou H. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. Am J Physiol. 1999; 276: F122-128.
5.4.65	木村弘章，市田公美，細山田真，大野岩男，遠藤仁，細谷龍男．有機陰イオントランスポーターhOAT3における尿酸輸送の解析．痛風と核酸代謝．2000; 24(2): 115-121.

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.66	Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a japanese population. Sci Transl Med. 2009; 1(5): 5ra11.
5.4.67	Ahn SO, Ohtomo S, Kiyokawa J, Nakagawa T, Yamane M, Lee KJ, et al. Stronger uricosuric effects of the novel selective URAT1 inhibitor UR-1102 lowered plasma urate in tufted capuchin monkeys to a greater extent than benzbromarone. J Pharmacol Exp Ther. 2016; 357(1): 157-166.
5.4.68	Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. Nat Commun. 2012; 3: 764.
5.4.69	Tsuruya Y, Kato K, Sano Y, Imamura Y, Maeda K, Kumagai Y, et al. Investigation of endogenous compounds applicable to drug-drug interaction studies involving the renal organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in humans. Drug Metab Dispos. 2016; 44(12): 1925-1933.
5.4.70	Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC, Coughtrie MW. Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT "pie". Drug Metab Dispos. 2009; 37(11): 2255-2261.
5.4.71	Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim HK, Ling KH, et al. The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the pharmaceutical research and manufacturers of America. Drug Metab Dispos. 2009; 37(7): 1355-1370.
5.4.72	医薬品インタビューフォーム. トピロリック®錠20mg, 40mg, 60mg. 株式会社富士薬品. 2013年9月改訂（第2版）.
5.4.73	医薬品インタビューフォーム. フェブリク®錠10 mg, フェブリク®錠20 mg, フェブリク®錠40 mg. 帝人ファーマ株式会社. 2012年8月（改訂第4版）.
5.4.74	医薬品インタビューフォーム. インテバン®SP 25, インテバン®SP 37.5. 大日本住友製薬株式会社. 2013年4月（改訂第4版）.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.75	医薬品インタビューフォーム．ナイキサン®錠100 mg．田辺三菱製薬株式会社．2013年1月改訂（第11版）．
5.4.76	医薬品インタビューフォーム．アルボ®錠100 mg，アルボ®錠200 mg．大正製薬株式会社．2011年11月（新様式改訂第3版）．
5.4.77	医薬品インタビューフォーム．ニフラン®錠75 mg．田辺三菱製薬株式会社．2013年8月改訂（第8版）．
5.4.78	医薬品インタビューフォーム．プレドニン®錠5 mg．塩野義製薬株式会社．2013年5月改訂（改訂第12版）．
5.4.79	医薬品インタビューフォーム．ディオバン®錠20 mg，ディオバン®錠40 mg，ディオバン®錠80 mg，ディオバン®錠160 mg，ディオバン®OD錠20 mg，ディオバン®OD錠40 mg，ディオバン®OD錠80 mg，ディオバン®OD錠160 mg．ノバルティスファーマ株式会社．2013年7月（改訂第17版）．
5.4.80	医薬品インタビューフォーム．ノルバスク®錠2.5 mg，ノルバスク®錠5 mg，ノルバスク®錠10 mg，ノルバスク®OD錠2.5 mg，ノルバスク®OD錠5 mg，ノルバスク®OD錠10 mg．ファイザー株式会社．2012年12月（改訂第15版）．
5.4.81	医薬品インタビューフォーム．アーチスト®錠1.25 mg，アーチスト®錠2.5 mg，アーチスト®錠10 mg，アーチスト®錠20 mg．第一三共株式会社．2011年11月改訂（第12版）．
5.4.82	医薬品インタビューフォーム．クレストール®錠2.5 mg，クレストール®錠5 mg．アストラゼネカ株式会社．2013年3月（改訂第11版）．
5.4.83	医薬品インタビューフォーム．リピトール®錠5 mg，リピトール®錠10 mg．アステラス製薬株式会社．2013年4月（改訂第22版）．

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.84	医薬品インタビューフォーム. アクトス®錠15・30, アクトス®OD錠15・30. 武田薬品工業株式会社. 2013年4月改訂（改訂第12版）.
5.4.85	医薬品インタビューフォーム. アマリール®0.5 mg錠, 1 mg錠, 3 mg錠, アマリール®OD錠0.5 mg, OD錠1 mg, OD錠3 mg. サノフィ株式会社. 2013年1月改訂（改訂第20版）.
5.4.86	医薬品インタビューフォーム. ワーファリン錠0.5 mg, ワーファリン錠1 mg, ワーファリン錠5 mg, ワーファリン顆粒0.2%. エーザイ株式会社. 2013年5月改訂（改訂第17版）.
5.4.87	アベロックス®錠400mg添付文書2018年10月改訂
5.4.88	Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in Japan: late phase 2 clinical study. J Clin Rheumatol. 2011; 17(4): S35-43.
5.4.89	トピロリック®錠申請資料概要. 2.7.3.3.2.2.項.
5.4.90	トピロリック®錠申請資料概要. 2.7.4.2.1.5.(2)5)項.
5.4.91	日本化学療法学会. 抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準. Chemotherapy. 1991; 39(7): 687-689.
5.4.92	日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013　2013. 前文xiii.

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

5.4　参考文献

CTD No.- 資料番号	著者，文献名，発行年，巻（号），頁
5.4.93	近藤幸子，小椋盛孝，瀬戸米蔵，千田正樹，青木敏郎，山本勇ら．臨床検査値における異常変動の把握についての1考察．臨床薬理．1999;30(1):177-178.
5.4.94	熊谷雄治，尾崎真智子，大内浩子，蓮沼智子，飯島肇，安野智子ら．健常成人における心電図QT間隔の個体間，個体内変動．日本薬理学雑誌．2004; 123(1): 32.
5.4.95	油野友二．I尿検査　B尿の一般性状検査法　1尿量．奥村伸生，戸塚実，矢冨裕編．臨床検査法提要（改訂第34版）．東京：金原出版株式会社；2015.p.125-126.