

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2部（モジュール2）

CTDの概要（サマリー）

2.2 緒言

株式会社富士薬品

2.2 緒言

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尿酸トランスポーターURAT1を選択的に阻害することにより尿酸の再吸収を抑制し、尿酸の尿中排泄を促進することで血清尿酸値を低下させる新規選択的尿酸再吸収阻害薬である。

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⁾。

高尿酸血症の治療に用いられる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⁵⁾。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⁶⁾。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用いられているベンズブロマロンは、劇症肝炎が報告されており、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いる。また、尿酸生成抑制薬においてはアロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットが用いられているが、アロプリノールは皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）など、フェブキソスタット及びトピロキソスタットは肝機能障害などの重大な副作用が報告されている。

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。本薬の開発においては、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、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。

臨床試験においては、痛風及び高尿酸血症患者を対象とした第 II 相試験（FYU-981-003 試験、006 試験）、第 III 相試験（FYU-981-010 試験、011 試験、014 試験）により本薬の有効性及び安全性が確認された。また、患者対象二重盲検試験の併合解析結果及び長期投与試験

結果から、肝機能検査値（AST、ALT）に特筆すべき変動は認められず、肝関連で特に問題となる事象は認められなかった。さらに肝機能障害患者対象の臨床薬理試験において重度肝機能障害者まで薬物動態が大きく変わらないことを確認した。

また、高齢化社会の到来により複数疾患に対応する多剤併用療法の増加は容易に予想され、実際に高尿酸血症患者において4剤処方が13.3%で最も多く、平均薬剤数は5.9剤、80歳以上では平均8剤を超える場合もあったと報告されている⁷⁾。その治療には薬物相互作用や副作用を十分に考慮して行わねばならないため薬物相互作用の少ない薬剤が望まれるが、本薬はベンズブロマロンで問題となっているCYP2C9を含めて相互作用薬及び被相互作用薬の両面から相互作用の懸念が少ないことを確認した。

以上のことから、本薬は、既存の尿酸降下薬の臨床上的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医療現場に新たな治療選択肢を提供することができると考え、製造販売承認申請に至った。

販売名	ユリス錠0.5 mg, ユリス錠1 mg, ユリス錠2 mg
一般的名称	ドチヌラド
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。

2.2.1 参考文献

- 1) 富田眞佐子, 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 2012年追補版 2012. 83-87. [5.4.21]
- 6) P-Market データ ((株)JMDC) 【データ期間: 2017年4月～2018年3月】に基づいた計算値. [5.4.31]
- 7) 武立啓子, 田中依子, 小杉義幸, 長坂達夫, 栗津荘司. 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. [5.4.49]