# 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）

## 2.4 非臨床試験の概括評価

株式会社富士薬品

目次

2.4.1　非臨床試験計画概略 ..... 4
2.4.1.1　薬理試験 ..... 4
2.4.1.2　薬物動態試験 ..... 4
2.4.1.3　毒性試験 ..... 5
2.4.2　薬理試験 ..... 6
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 ..... 6
2.4.2.2　副次的薬理試験 ..... 7
2.4.2.3　安全性薬理試験 ..... 7
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 ..... 7
2.4.3　薬物動態試験 ..... 7
2.4.3.1　吸収 ..... 7
2.4.3.2　分布 ..... 8
2.4.3.3　代謝 ..... 8
2.4.3.4　排泄 ..... 9
2.4.3.5　薬物動態学的薬物相互作用試験 ..... 9
2.4.3.6　その他の薬物動態試験 ..... 9
2.4.4　毒性試験 ..... 9
2.4.4.1　単回投与毒性試験 ..... 9
2.4.4.2　反復投与毒性試験 ..... 9
2.4.4.3　遺伝毒性試験 ..... 11
2.4.4.4　がん原性試験 ..... 11
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 ..... 11
2.4.4.6　局所刺激性試験 ..... 12
2.4.4.7　その他の毒性試験 ..... 12
2.4.5　総括及び結論 ..... 13
2.4.6　参考文献 ..... 15

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 |
|---|---|
| AUC | 被験薬投与時からの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-24}$ | 被験薬投与時から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{0-inf}$ | 被験薬投与時から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BA | 生物学的利用率 |
| BCRP (ABCG2) | Breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette sub-family G member 2) |
| $C_{ave}$ | 平均臨床曝露量（臨床曝露量$AUC_{0-24}$を24で除して求めた） |
| CHL/IU細胞 | チャイニーズハムスター肺由来細胞株 |
| $C_{max}$ | 最高血漿中濃度 |
| CYP | シトクロームP450 |
| DCHB | 3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid（3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸） |
| Fa | 吸収率 |
| $FE_{UA}$ | 尿中尿酸排泄率 |
| HEK293 | Human embryonic kidney cells 293 |
| hERG | Human ether-a-go-go related gene |
| $IC_{50}$ | 50%阻害濃度 |
| OAT1 (SLC22A6) | Organic anion transporter 1 (solute carrier family 22 member 6) |
| OAT3 (SLC22A8) | Organic anion transporter 3 (solute carrier family 22 member 8) |
| THP-1細胞 | ヒト急性単球性白血病由来細胞株 |
| TK | トキシコキネティクス |
| $T_{max}$ | 最高血漿中濃度到達時間 |
| URAT1 (SLC22A12) | Urate transporter 1 (solute carrier family 22 member 12) |
| 未変化体 | ドチヌラド（JAN：日本名） |

## 2.4.1　非臨床試験計画概略

本邦では高尿酸血症患者の85%は尿酸排泄低下型の素因を持つことが知られており[1)]，高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは尿酸排泄低下型の高尿酸血症患者には尿酸排泄促進薬の使用が基本原則とされている[2)]．しかし，既存の尿酸排泄促進薬の中で最も使用されているベンズブロマロンは発売からの約20年間に8例の劇症肝炎患者が報告されたことで2000年に緊急安全性情報が発出され，添付文書では肝障害を有する患者への投薬は禁忌とされている[3)]．さらに，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いる[4)]．

生体において尿酸排泄には複数のトランスポーターが関与している[5)]．腎臓で糸球体濾過された尿酸は近位尿細管に発現するトランスポーターであるURAT1（SLC22A12）により再吸収される．一方，血中の尿酸は近位尿細管又は小腸に発現するトランスポーターであるBCRP（ABCG2），OAT1（SLC22A6）及びOAT3（SLC22A8）により尿又は消化管中に分泌される．これら尿酸分泌に関与するトランスポーターの阻害により血中尿酸値が増加する可能性が示されており，例えば，各種尿酸生成抑制薬及び尿酸排泄促進薬がABCG2を強く阻害し，臨床上も尿酸分泌を阻害して血中尿酸値を増加させる可能性があることが報告されている[6)]．URAT1を選択的に阻害する薬剤は近位尿細管における尿酸の再吸収のみを阻害し，尿酸の分泌には影響しないことから，必要最低限の曝露量で効率的に尿酸の排泄を促進し，血中尿酸値を低下させることが期待される．

以上のことから，これらの点を改善した薬剤の開発が求められており，次世代の尿酸降下薬としてドチヌラドの創製に至った．そこで，ドチヌラドの薬理，薬物動態及び毒性を評価するために，以下に示す各種非臨床試験を実施した．

### 2.4.1.1　薬理試験

効力を裏付ける試験として，in vitroではヒト腎刷子縁膜小胞並びにURAT1，ABCG2，OAT1及びOAT3発現細胞を用いて尿酸取り込み阻害を評価した．さらに，URAT1阻害に対するABCG2，OAT1及びOAT3阻害の比を算出することで，URAT1に対する選択性を検討した．In vivoではフサオマキザルを用いて血漿中尿酸値低下作用を評価した．副次的薬理試験として，各種酵素活性及び各種受容体等に対する作用を評価した．安全性薬理試験として，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対する作用を評価した．安全性薬理試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従って実施した．

### 2.4.1.2　薬物動態試験

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，非標識体及び$^{14}$C標識したドチヌラド（$^{14}$C-ドチヌラド）を用い，in vitro並びにin vivo試験を実施した．なお，主として薬理試験及び毒性試験に使用した動物種であるラット及びサルで評価した．

吸収は，血漿中薬物濃度推移から，Fa，用量依存性，性差，食餌及び反復投与の影響を検討した．分布は，in vitroにおける血漿蛋白結合及び血球移行性並びにin vivoでの組織分布，胎児，胎盤移行性及び乳汁移行性を検討した．代謝は，in vitroでは肝細胞，in vivoでは血漿，尿，糞及び胆汁を用いて代謝物を検討した．排泄は，尿，糞，呼気及び胆汁中への排泄を検討した．

### 2.4.1.3　毒性試験

ドチヌラドの安全性を評価するため，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，がん原性試験，生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験，リンパ球幼若化反応の検討，肝薬物代謝酵素誘導作用の検討，光毒性試験，血漿中薬物濃度の検討，薬物性肝障害に関連する各種検討）を実施した（表 2.4.1-1）．全ての重要な試験は GLP に従って実施した．

表 2.4.1-1　毒性試験プログラム

| 試験の種類，投与期間 | 投与経路 | 動物種 |
|---|---|---|
| 単回投与毒性試験 | 強制経口 | ラット，サル[a] |
| 反復投与毒性試験 | | |
| 2週間（用量設定試験） | 強制経口 | ラット[b] |
| 4週間（用量設定試験） | 強制経口 | ラット[b]，サル[c] |
| 13週間 | 強制経口 | ラット，サル[c] |
| 26週間 | 強制経口 | ラット |
| 39週間 | 強制経口 | サル |
| 遺伝毒性試験 | | |
| 復帰突然変異試験 | in vitro | ネズミチフス菌，大腸菌 |
| 染色体異常試験 | in vitro | CHL/IU細胞 |
| 小核試験 | 強制経口 | ラット |
| 不定期DNA合成試験 | 強制経口 | ラット |
| がん原性試験 | | |
| 4週間（用量設定試験） | 強制経口 | マウス[b] |
| 13週間（用量設定試験） | 強制経口 | マウス，ラット |
| 104週間 | 強制経口 | マウス，ラット |
| 生殖発生毒性試験 | | |
| 受胎能及び初期胚発生に関する試験 | 強制経口 | ラット |
| 胚・胎児発生に関する試験（用量設定試験） | 強制経口 | ラット，ウサギ[c] |
| 胚・胎児発生に関する試験 | 強制経口 | ラット，ウサギ |
| 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（用量設定試験） | 強制経口 | ラット[b] |
| 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 | 強制経口 | ラット |

表 2.4.1-1　毒性試験プログラム（続き）

| 試験の種類，投与期間 | 投与経路 | 動物種 |
|---|---|---|
| その他の毒性試験 | | |
| 抗原性試験（全身性アナフィラキシー反応，同種受身皮膚アナフィラキシー反応） | 強制経口，皮下 | モルモット |
| 抗原性試験（異種受身皮膚アナフィラキシー反応） | 強制経口，腹腔内 | マウス，ラット |
| リンパ球幼若化反応の検討 | in vitro | サル全血[bd]，ヒト全血[bd]，ラット全血[b] |
| 肝薬物代謝酵素誘導の検討 | 強制経口 | ラット[bd] |
| 肝薬物代謝酵素誘導の検討 | in vitro | ラット肝細胞[bd] |
| 光毒性試験 | 強制経口 | ラット |
| 血漿中薬物濃度の検討（結晶形の異なる原薬） | 強制経口 | ラット[bd]，ウサギ[bd]，サル[b] |
| 共有結合能の検討 | in vitro | ヒト肝細胞[bd] |
| ミトコンドリアに対する影響の検討 | in vitro | ラット肝ミトコンドリア[bd]，ウシ心ミトコンドリア[bd] |
| IL-8産生を指標にした検討 | in vitro | THP-1細胞[bd] |

a：サルの4週間投与毒性試験の初回投与時の成績で評価した．
b：GLP不適．
c：サルの4週間投与毒性試験の試料を用いたTK測定試験及び免疫組織染色の検討試験はGLP不適．サルの13週間投与毒性試験の試料を用いた免疫組織染色の検討試験はGLP不適．ウサギの用量設定試験3試験のうち1試験はGLP不適．
d：申請資料の信頼性の基準に準拠した試験．なお，サル全血を用いたリンパ球幼若化反応の検討4試験のうち2試験は申請資料の信頼性の基準に準拠して実施した．

## 2.4.2　薬理試験

### 2.4.2.1　効力を裏付ける試験

ヒト腎刷子縁膜小胞を用いてピラジンカルボン酸を交換基質とした $^{14}$C-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（2.6.2.2.1 項参照）．ヒト URAT1 発現細胞を用いて $^{14}$C-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 5.1I，4440 及び 806 倍高値であった（2.6.2.2.2 項参照）．ヒト ABCG2，OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いて $^{14}$C-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 であった．URAT1 の $IC_{50}$ 値に対するこれらの値の比（URAT1 阻害比）はドチヌラド，ベンズブロマロン，プロベネシド及びレシヌラドでそれぞれ 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（2.6.2.2.3 項参照）．以上のことから，ドチヌラドは 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ることが示された．

フサオマキザルを用いてドチヌラド（1，5 及び 30 mg/kg）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，血漿中尿酸値は 5 及び 30 mg/kg 投与群の 4 及び 8 時間後において有意な低下が認められ，8 時間後における血漿中尿酸値変化量は対照群に比べてそれぞれ 1.0 及び 1.8 mg/dL 低値であった．また，尿中尿酸排泄率（$FE_{UA}$）は 30 mg/kg 投与群の 0～4 時間において 25.2%と対照群（8.9%）に比べ有意な増加が認められ，増加傾

向は8～24時間まで持続した．一方，ベンズブロマロンの30 mg/kg投与群では8時間後における血漿中尿酸値変化量は対照群に比べて0.5 mg/dL低値であり，$FE_{UA}$は0～4時間で11.5%と増加傾向であった（2.6.2.2.4項参照）．以上のことから，ドチヌラドは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た．

#### 2.4.2.2　副次的薬理試験

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，処置濃度10 μmol/Lで50%を超える阻害や結合能はみられなかった（2.6.2.3.1項参照）．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（2.7.6.4項参照）における4 mg投与時の平均臨床曝露量$C_{ave}$との間に乖離（17.0倍）があることから，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．

#### 2.4.2.3　安全性薬理試験

コアバッテリー試験として，中枢神経系，心血管系及び呼吸系に対するドチヌラドの作用を評価した．ラットに単回経口投与した結果，500 mg/kgまで中枢神経系に影響は認められなかった（2.6.2.4.1.1項参照）．hERG発現HEK293細胞では100 μmol/LまでhERG電流に影響は認められなかった（2.6.2.4.2.1項参照）．サルに単回経口投与した結果，100 mg/kgまで心血管系に影響は認められなかった（2.6.2.4.2.2項参照）．ラットに単回経口投与した結果，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（2.6.2.4.3.1項参照）．各試験における無影響量では，臨床曝露量$C_{max}$との間に乖離（461～1291倍）があることから，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．

#### 2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的相互作用試験は実施していない．

### 2.4.3　薬物動態試験

#### 2.4.3.1　吸収

雄性ラット及びサルに$^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与時の血漿中放射能濃度は，投与後0.5～1時間で$T_{max}$を示しており，同試験におけるFaはそれぞれ106.5及び107.5%であった（2.6.4.3.1.1項，2.6.4.3.3.1項参照）．また，ラット及びサルにドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与時のBAは，86.8及び91.0%であった（2.6.4.3.1.2項，2.6.4.3.3.2項参照）．

雄性ラットにドチヌラド（0.1，0.3及び1 mg/kg）を単回経口投与時の$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$は線形性を示した．雌雄ラットにドチヌラド（0.3 mg/kg）を単回経口投与時の血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータに性差は認められなかった．また，非絶食下で雄性ラットにドチヌラド（0.3 mg/kg）を単回経口投与時の血漿中未変化体濃度は，絶食時と比較して$C_{max}$及びAUCが低下し，食餌の影響が示唆された（2.6.4.3.1.2項参照）．

雄性ラットにドチヌラド（0.3 mg/kg）を7日間反復投与時の血漿中未変化体濃度推移は単回投与時と同様の推移を示し，薬物動態パラメータも殆ど差はみられず，蓄積性及び消失の亢進は認められなかった（2.6.4.3.2 項参照）．

以上のことから，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．

### 2.4.3.2　分布

血漿蛋白結合率は，ラット，サル及びヒトの in vitro における $^{14}$C-ドチヌラド 0.1～10 μg/mL の濃度範囲では濃度に関係なくほぼ一定の値（99%以上）を示した（2.6.4.4.1 項参照）．また，血球移行性は，ラット，サル及びヒトの in vitro における 0.1～10 μg/mL の濃度範囲で，いずれの濃度においてもほとんど示さなかった（3%以下）（2.6.4.4.2 項参照）．

雄性ラットに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与時の組織中放射能濃度は，血漿中濃度に比べて1時間後では肝臓で，24 時間後ではハーダー腺，肝臓，腎臓及び大腸で高かった．一方，その他の組織では低く，特に中枢神経系（大脳，小脳及び脊髄）及び眼球では低かった．なお，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．雄性有色ラットに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与時の白色皮膚と有色皮膚の各血漿中放射能濃度比に差はみられず，眼球の血漿中放射能濃度比はアルビノラットと差はみられないことから，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（2.6.4.4.3 項，2.6.4.4.4 項参照）．

妊娠 19 日目のラットに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与した結果，胎児への放射能の移行は認められたものの、胎児組織の放射能濃度はいずれも母体の血漿中放射能濃度の 0.34 倍以下で，胎児への放射能の移行性は低かった．一方，分娩後 10 日目の哺育中ラットに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与した結果，乳汁中放射能濃度は投与後2時間以降において血漿中放射能濃度より高いものの，血漿と同様の消失半減期を示した（2.6.4.4.5 項参照）．

### 2.4.3.3　代謝

ラット，サル及びヒトの肝細胞を用いて $^{14}$C-ドチヌラドの代謝物を評価した．その結果，いずれの動物種においても，主代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であった（2.6.4.5.2 項参照）．

ラット及びサルに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与時の代謝を検討した．その結果，血漿中ではラット及びサルのいずれも未変化体の割合が高かった．その他に複数の代謝物が認められたが，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，尿及び糞中ではラット及びサルのいずれも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．その他に，DCHB の硫酸抱合体，DCHB，スルフィン酸体及び6位水酸化体など，酸化的な代謝物及びその二次代謝物が認められた（2.6.4.5.3 項，2.6.4.5.4 項参照）．

以上のことから，ドチヌラドは主に代謝を受けて消失することが示唆された．

2.4.3.4 排泄

雄性ラット及びサルに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与後 48 時間までに，約 95%が尿，糞及び呼気中に排泄され，残留性が低いことが示唆された（2.6.4.6.1 項，2.6.4.6.2 項参照）．なお，いずれの種においても主排泄経路は尿であった．また，雄性ラットに $^{14}$C-ドチヌラド（1 mg/kg）を単回経口投与後に採取した胆汁を，別の胆管カニュレーション処置した雄性ラットの十二指腸内に注入した．その結果，注入後 48 時間までの胆汁及び尿中にそれぞれ注入量の 42.9 及び 39.3%の放射能が排泄され，腸肝循環が認められた（2.6.4.6.1 項参照）．

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用試験

薬物動態学的薬物相互作用試験は実施していない．

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施していない．

## 2.4.4 毒性試験

### 2.4.4.1 単回投与毒性試験

ラットの単回経口投与毒性試験（0，500，1000 及び 2000 mg/kg）では，1000 及び 2000 mg/kg 群の雌雄で投与当日又は投与翌日に死亡が認められ，一般状態の変化として運動性の低下，不規則呼吸，攣縮，腹臥位/横臥位，流涎，流涙，あえぎ呼吸/緩徐呼吸，強直性/間代性痙攣などが認められた．ラットにドチヌラドを単回経口投与した際の概略の致死量は雌雄ともに 1000 mg/kg と推定された（2.6.6.2.1 項参照）．

サルの単回経口投与毒性試験は実施していないが，サルの 4 週間経口投与毒性試験（用量設定試験）（0，10，100，300 及び 1000 mg/kg/日）の投与 1 日の情報で急性毒性を評価した．死亡は認められず，300 及び 1000 mg/kg 群の雌雄で投与 1 日に嘔吐が認められた．サルにドチヌラドを単回経口投与した際の概略の致死量は雌雄ともに 1000 mg/kg 超と推定された（2.6.6.2.2 項参照）．

### 2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラットの 13 週間経口投与毒性試験（0，30，100 及び 300 mg/kg/日）では，300 mg/kg/日群の雌で体重の低値が認められ，300 mg/kg/日群の雌雄で赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値が認められた．いずれの変化も休薬により回復性が示された．なお，100 及び 300 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の高値，300 mg/kg/日群の雌雄で軽度な肝細胞肥大，300 mg/kg/日群の雄で肝細胞の滑面小胞体の増生が認められたが，肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連した適応性変化と考えられた（2.4.4.7 項参照）．無毒性量は 100 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.4 項参照）．

ラットの 26 週間経口投与毒性試験（0，12，60 及び 300 mg/kg/日）では，300 mg/kg/日群の毒性試験群の雄 1 例及びサテライト群の雄 1 例が死亡した．300 mg/kg/日群の雌で体重の低値，体重増加抑制及び摂餌量の低値並びに赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値及び血小板数の低値が認められた．いずれの変化も休薬により回復性が示された．また，

大腿骨に骨小柱の増加が認められた．なお，12及び60 mg/kg/日群の雌並びに300 mg/kg/日群の雌雄で肝臓重量の高値，60 mg/kg/日群の雄及び300 mg/kg/日群の雌雄で肝細胞肥大が認められたが，肝薬物代謝酵素の誘導作用に関連した適応性変化と考えられた（2.4.4.7項参照）．無毒性量は60 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.5項参照）．

サルの13週間経口投与毒性試験（0，10，30及び100 mg/kg/日）では，100 mg/kg/日群の雄1例を全身状態悪化のため投与71日に切迫殺に供した．本例では病理組織学的検査で骨髄細胞の減少が認められ，赤血球数，ヘモグロビン濃度，ヘマトクリット値，白血球数及び血小板数の著しい低値などの変化が認められた．また，本例では投与4週の血液学的検査でヘモグロビン濃度の低値及び大型非染色細胞数の高値が認められた．生存例では，100 mg/kg/日群の雌で投与4週に大型非染色細胞数の高値が認められた．100 mg/kg/日群の雌1例では投与13週に赤血球数，ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の低値が認められ，この例を含む100 mg/kg/日群の雌2例で胸骨及び大腿骨の骨髄細胞の増加が認められた．いずれの変化も休薬により回復性が示された．免疫組織化学的検査では，骨髄細胞の増加が認められた2例でTリンパ球からなる濾胞形成が認められた．無毒性量は30 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.7項参照）．

サルの39週間経口投与毒性試験（0，3，12及び50 mg/kg/日）では，50 mg/kg/日群の雌1例を全身状態悪化のため投与84日に切迫殺に供した．病理組織学的検査では，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が認められた．本例で認められた胃の病変は背景疾患が明らかではないことから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/日）及び本試験の50 mg/kg/日群の他の動物で同様の所見が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．また，50 mg/kg/日群の雄1例を事故による前腕の骨折のため投与85日に切迫殺に供した．無毒性量は12 mg/kg/日と推定された（2.6.6.3.8項参照）．

ラットでは13及び26週間経口投与毒性試験において赤血球系パラメータの低値が認められたが，骨髄の病理組織学的変化を伴わない軽度な変化で回復性があり，無毒性量における曝露量$AUC_{0\text{-}24}$と臨床曝露量$AUC_{0\text{-}24}$の乖離（216倍）が大きいことから，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．サルでは4週間経口投与毒性試験（用量設定試験）において300及び1000 mg/kg/日群又は1000 mg/kg/日群でリンパ組織の増生（骨髄，脾臓，胸腺及びリンパ節のリンパ球増生，胚中心の輪郭不明瞭，肝臓及び肺のリンパ球集簇），骨髄細胞の密度低下，赤血球系パラメータの低値，髄外造血及び網赤血球比率の高値などが認められている（2.6.6.3.6項参照）．また，サルの13週間経口投与毒性試験において100 mg/kg/日群で赤血球系パラメータの低値及び骨髄細胞の増加が認められ，切迫殺例で赤血球系パラメータ，網赤血球比率，白血球数及び血小板数の著しい低値並びに骨髄細胞の減少などが認められた．これらの所見の特徴や発現時期から，両試験ともにリンパ組織の増生，骨髄細胞の減少，造血抑制，代償性造血の順に発生したと考えられた．なお，サルの39週間経口投与毒性試験では，50 mg/kg/日まで骨髄に病理組織学的な変化はみられなかった．リンパ組織の増生及びそれに関連した変化については，無毒性量における曝露量$AUC_{0\text{-}24}$と臨床曝露量$AUC_{0\text{-}24}$の乖離（182倍）が大きいこと及び回復性があること，さらに，ドチヌラドのリンパ球幼若化作用には種差が示唆される（2.4.4.7項参照）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．その他の所見についても無毒性量における曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ と臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ の乖離（17～216 倍）があることから，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．なお，ラット及びサルの反復投与毒性試験では，肝臓及び腎臓の病理組織学的検査で変性や壊死などの傷害性を示唆する組織学的変化は認められなかった．また，肝臓に胆汁鬱滞又はアポトーシスの亢進を示唆する組織学的変化も認められなかった．

### 2.4.4.3　遺伝毒性試験

遺伝毒性試験では，細菌を用いた復帰突然変異試験（0，8.19～5000 μg/plate）において遺伝子突然変異誘発作用は認められなかった．ほ乳類培養細胞を用いた in vitro の染色体異常試験（0，262～800 μg/mL）において高い処理濃度で染色体構造異常が認められた．しかし，ラットの小核試験（0，250，500 及び 1000 mg/kg/日）では小核誘発作用は認められず，ラットの不定期 DNA 合成試験（0，500 及び 1000 mg/kg）でも肝細胞における不定期 DNA 合成の誘発作用は認められなかった．以上の結果から，ドチヌラドが生体内で遺伝毒性を発現する可能性は低いと考えられた（2.6.6.4.1 項，2.6.6.4.2 項，2.6.6.4.3 項，2.6.6.4.4 項参照）．

### 2.4.4.4　がん原性試験

マウス及びラットの 104 週間経口投与がん原性試験（0，3，10 及び 30 mg/kg/日）では，被験物質投与に関連したと考えられる腫瘍性病変及び非腫瘍性病変の発生は認められなかった．以上の結果から，ドチヌラドにがん原性の懸念はないと考えられた（2.6.6.5.3 項，2.6.6.5.5 項参照）．マウス及びラットの最高用量における曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ と臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ の乖離はそれぞれ 45～101 倍及び 99～143 倍に相当した．

### 2.4.4.5　生殖発生毒性試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（0，30，100 及び 300 mg/kg/日）では，300 mg/kg/日群の雌雄の親動物で摂餌量の低値，体重増加抑制あるいは体重の低値が認められた．また，300 mg/kg/日群で黄体数，着床数及び生存胚数の低値が認められた．雌雄の親動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.1.1 項参照）．

ラットの胚・胎児発生に関する試験（0，30，100 及び 300 mg/kg/日）では，300 mg/kg/日群の母動物で摂餌量の低値，体重増加抑制及び体重の低値が認められた．また，300 mg/kg/日群の胎児で骨格変異（短小過剰肋骨，完全過剰肋骨，腰椎過剰）の発現頻度の高値が認められた．母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.2.2 項参照）．

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（0，10，30，100 及び 300 mg/kg/日）では，300 mg/kg/日群の母動物で摂餌量の低値，体重増加抑制，便量の減少及び無便が認められた．また，100 及び 300 mg/kg/日群の胎児で骨格変異（完全過剰肋骨，腰椎過剰）の発現頻度の高値又は高値傾向が認められた．母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日，胚・胎児発生に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.2.6 項参照）．

ラットの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（0，30，100及び300 mg/kg/日）では，300 mg/kg/日群の母動物で摂餌量の低値，体重増加抑制，体重の低値及び妊娠期間の延長，離乳前の出生児で出生率，出生後0日の生存率，出生児数，出生後4日生存児数及び離乳時体重の低値又は低値傾向が認められた．離乳後では，300 mg/kg/日群の雌出生児で膣開口の遅れ，100及び300 mg/kg/日群で初回生殖能検査時に雌出生児の外陰部正中皮膚の不完全な癒合が認められた．生殖能検査用の雌雄出生児を用いた初回生殖能検査において，100及び300 mg/kg/日群で交尾率の低値，300 mg/kg/日群で受胎率の低値が認められた．生殖能検査用の雄出生児と無処置の雌動物を用いた追加生殖能検査及び無処置の雄動物と行動検査用の雌出生児を用いた追加生殖能検査の結果から，交尾率及び受胎率の低値は雌出生児に起因した変化と考えられた．母動物の一般毒性及び生殖機能に対する無毒性量は100 mg/kg/日，出生児に対する無毒性量は30 mg/kg/日と推定された（2.6.6.6.3.2項参照）．

生殖発生毒性試験の無毒性量における曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ と臨床曝露量 $AUC_{0\text{-}24}$ との乖離は55～542倍であることから，生殖発生毒性試験で認められた所見については，臨床使用にあたって懸念はほとんどないと考えられた．

### 2.4.4.6　局所刺激性試験

本剤の臨床適用経路は経口投与であるため，局所刺激性試験は実施していない．

### 2.4.4.7　その他の毒性試験

モルモットを能動感作及び受身感作した抗原性試験では全身性アナフィラキシー反応及び同種受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった．また，2系統のマウスを能動感作後にラットを受身感作した抗原性試験では異種受身皮膚アナフィラキシー反応は認められなかった．したがって，ドチヌラドに抗原性の懸念はないと考えられた（2.6.6.8.1.1項，2.6.6.8.1.2項参照）．

サルの4週間経口投与毒性試験（用量設定試験）でリンパ球増生が認められたことに関連して，無処置サルの全血を用いてリンパ球幼若化作用を検討した結果，300 μg/mLでリンパ球幼若化作用が認められた．また，同条件でヒト全血及びラット全血を用いて検討したところ，それぞれの最高濃度300及び1000 μg/mLでリンパ球幼若化作用は認められず，ドチヌラドのリンパ球幼若化作用には種差があることが示唆された（2.6.6.8.2.1項，2.6.6.8.2.2項，2.6.6.8.2.3項，2.6.6.8.2.4項，2.6.6.8.2.5項，2.6.6.8.2.6項参照）．

ラットの13週間及び26週間経口投与毒性試験並びに2週間及び4週間経口投与毒性試験（用量設定試験）で，肝臓重量の増加，肝細胞の肥大あるいは滑面小胞体の増生が認められたことに関連して，ラットの肝薬物代謝酵素誘導に関するin vitro及びin vivoの検討を実施した．ラット肝細胞を用いた検討では100及び300 μmol/L曝露によりCYP2B1のmRNA発現量の増加が認められた．一方，1～30 μmol/L曝露ではこの変化は認められなかった．また，ラットに300 mg/kg/日の用量で14日間経口投与した際には，肝臓重量及びミクロソーム蛋白含量の増加並びに薬物代謝酵素の増加傾向が認められ，CYP2B1のmRNA発現量の増加も認められた．同試験の30 mg/kg/日群ではこれらの変化は認められなかった．これらのことから，肝臓重量増加はCYP2B1などの肝薬物代謝酵素誘導に伴って発現したと考えられた．したがって，ラットの反復投与毒性試験で認められた肝臓重量の増加，肝細胞の肥大及

び滑面小胞体の増生は被験物質投与による適応性変化と考えられ，毒性学的意義はないと考えられた（2.6.6.8.3.1 項，2.6.6.8.3.2 項，2.6.6.8.3.3 項参照）．

光毒性試験では有色ラットの皮膚，耳介及び眼球に光毒性を示唆する変化は認められなかった．したがって，ドチヌラドに光毒性の懸念はないと考えられた（2.6.6.8.7.1 項参照）．

ドチヌラド原薬の結晶形が[redacted]から[redacted]に変更された（2.6.7.4 項参照）ことに伴って，ラット，ウサギ及びサルを用いて，両結晶形の原薬を経口投与した際の血漿中薬物濃度を比較検討した．その結果，[redacted]原薬投与時の血漿中薬物濃度に対する[redacted]原薬投与時の血漿中薬物濃度の比率は，$C_{max}$ で 62～103%，$AUC_{0\text{-}24}$ で 86～115%であり，$AUC_{0\text{-}24}$ は大きく変わらないことが示された（2.6.6.8.7.2 項，2.6.6.8.7.3 項，2.6.6.8.7.4 項参照）．

ラット及びサルの反復経口投与毒性試験では肝細胞への傷害性，胆汁鬱滞及びアポトーシスの亢進は認められていない．これらとともに薬物性肝障害の発現機序として挙げられている，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[7)]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（2.6.6.8.7.5 項，2.6.6.8.7.6 項，2.6.6.8.7.7 項参照）．

## 2.4.5　総括及び結論

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．

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．

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（表 2.4.5-1）．

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傷害性，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[7]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．

表 2.4.5-1　ドチヌラドの主な毒性試験における曝露量と臨床曝露量との乖離

| 動物種 | 試験 | 用量<br>(mg/kg/日) | 性 | $AUC_{0\text{-}24}$[a]<br>(μg·hr/mL) | 臨床曝露量<br>との乖離 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット | 13週間投与毒性試験 | 無毒性量：100 | 雄<br>雌 | 1850<br>3570 | 366<br>707 |
| ラット | 26週間投与毒性試験 | 無毒性量：60 | 雄<br>雌 | 1090<br>2684 | 216<br>531 |
| ラット | 小核／UDS試験 | 最高用量：1000 | 雄 | 13100[b] | 2593 |
| ラット | がん原性試験 | 最高用量：30 | 雄<br>雌 | 499<br>722 | 99<br>143 |
| ラット | 受胎能試験 | 無毒性量：100 | 雄<br>雌 | 1850[c]<br>2740[d] | 366<br>542 |
| ラット | 胚・胎児試験 | 無毒性量：100 | 雌 | 2740[d] | 542 |
| ラット | 出生前後試験 | 無毒性量：30 | 雌 | 565[d] | 112 |
| サル | 13週間投与毒性試験 | 無毒性量：30 | 雄<br>雌 | 988<br>917 | 196<br>182 |
| サル | 39週間投与毒性試験 | 無毒性量：12 | 雄<br>雌 | 443<br>87.6 | 88<br>17 |
| マウス | がん原性試験 | 最高用量：30 | 雄<br>雌 | 227<br>508 | 45<br>101 |
| ウサギ | 胚・胎児試験 | 無毒性量：30 | 雌 | 280 | 55 |
| ヒト | 反復投与臨床薬理試験2 | 最大推奨臨床用量：4 mg/日 | 男性 | 5.05231[e] | |

a：最終投与日．がん原性試験では投与52週．
b：ラット単回投与毒性試験の成績を利用．
c：ラット13週間投与毒性試験の投与13週の成績を利用．
d：ラット13週間投与毒性試験の投与4週の成績を利用．
e：投与4日（投与1，4及び7日の測定結果のなかの最大値，2.7.6.4項参照）

## 2.4.6　参考文献

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.

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.

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）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）．

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.

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.
7) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003;349:474-85.