

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）

2.6.1 緒言

株式会社富士薬品

目次

2.6.1.1	名称及び化学構造式	4
2.6.1.2	作用機序	4
2.6.1.3	予定する効能・効果	4
2.6.1.4	予定する用量・用法	4

## 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
BCRP (ABCG2)	Breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette sub-family G member 2)
INN	医薬品国際一般名称
IUPAC	国際純正・応用化学連合
JAN	日本医薬品一般名称
OAT1 (SLC22A6)	Organic anion transporter 1 (solute carrier family 22 member 6)
OAT3 (SLC22A8)	Organic anion transporter 3 (solute carrier family 22 member 8)
URAT1 (SLC22A12)	Urate transporter 1 (solute carrier family 22 member 12)

### 2.6.1.1 名称及び化学構造式

ドチヌラドの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

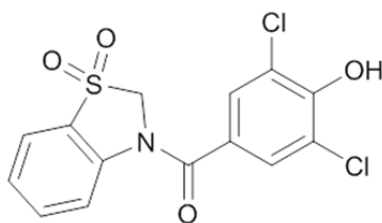
一般名：Dotinurad (INN)

ドチヌラド (JAN)

化学名：(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ<sup>6</sup>-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone (IUPAC)

(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-3H-1λ<sup>6</sup>-1,3-ベンゾチアゾール-3-イル) メタノン (IUPAC)

構造式：



分子式：C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>S

分子量：358.20

### 2.6.1.2 作用機序

ドチヌラドは腎臓の近位尿細管管腔側に発現するトランスポーターである URAT1 (SLC22A12) を介した尿酸の再吸収を阻害し、尿酸の尿中排泄を促進することで、血中尿酸値を低下させる。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と比べて、ドチヌラドは尿酸の分泌に関与するトランスポーターである BCRP (ABCG2)、OAT1 (SLC22A6) 及び OAT3 (SLC22A8) 阻害との乖離が大きい URAT1 選択的な尿酸再吸収阻害薬であるため、効率的に尿酸の排泄を促進し、強力に血中尿酸値を低下させることが期待できる。

### 2.6.1.3 予定する効能・効果

痛風、高尿酸血症

### 2.6.1.4 予定する用量・用法

通常、成人にはドチヌラドとして1日0.5mg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2mg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4mgとする。

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）

2.6.2 薬理試験の概要文

株式会社富士薬品

## 目次

2.6.2.1	まとめ	4
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	5
2.6.2.2.1	ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害試験	5
2.6.2.2.2	ヒト URAT1 発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験	6
2.6.2.2.3	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	7
2.6.2.2.4	フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用	7
2.6.2.3	副次的薬理試験	10
2.6.2.3.1	他の受容体・酵素等に対する作用	10
2.6.2.4	安全性薬理試験	11
2.6.2.4.1	中枢神経系	11
2.6.2.4.1.1	ラットの中枢神経系に対する作用	11
2.6.2.4.2	心血管系	11
2.6.2.4.2.1	hERG 電流に対する作用	11
2.6.2.4.2.2	サルの心血管系に対する作用	12
2.6.2.4.3	呼吸系	12
2.6.2.4.3.1	ラットの呼吸系に対する作用	12
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	12
2.6.2.6	考察及び結論	13
2.6.2.7	図表	15
2.6.2.8	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 <sub>0-24</sub>	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 <sub>0-inf</sub>	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
BCRP (ABCG2)	Breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette sub-family G member 2)
C <sub>ave</sub>	平均臨床曝露量 (臨床曝露量AUC <sub>0-24</sub> を24で除して求めた)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度
E <sub>max</sub>	最大効果
FE <sub>UA</sub>	尿中尿酸排泄率
GABA	Gamma-aminobutyric acid
GLUT9 (SLC2A9)	Glucose transporter type 9 (solute carrier family 2 member 9)
HEK293	Human embryonic kidney cells 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度
LD <sub>50</sub>	50%致死用量
MDCKII	Madin-Darby canine kidney strain II
MRP4 (ABCC4)	Multidrug resistance-associated protein 4 (ATP-binding cassette transporter C4)
NPT4 (SLC17A3)	Sodium-phosphate transporter 4 (solute carrier family 17 member 3)
OAT1 (SLC22A6)	Organic anion transporter 1 (solute carrier family 22 member 6)
OAT3 (SLC22A8)	Organic anion transporter 3 (solute carrier family 22 member 8)
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
SD	Sprague-Dawley (ラット)
SNP	一塩基多型
URAT1 (SLC22A12)	Urate transporter 1 (solute carrier family 22 member 12)

### 2.6.2.1 まとめ

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。腎臓で糸球体濾過された尿酸は近位尿細管に発現する 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 BCRP (ABCG2), OAT1 (SLC22A6) 及び OAT3 (SLC22A8) により尿又は消化管中に分泌される。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り、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。

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 発現細胞を用いた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。

#### 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  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害を評価した。その結果、ドチヌラドの  $\text{IC}_{50}$  値は  $0.509 \mu\text{mol/L}$  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  $\text{IC}_{50}$  値はドチヌラドと比べて 11.7 倍高値であった。ヒト URAT1 発現細胞を用いて  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害を評価した。その結果、ドチヌラドの  $\text{IC}_{50}$  値は  $0.0372 \mu\text{mol/L}$  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  $\text{IC}_{50}$  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。ヒト ABCG2, OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いて  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害を評価した。その結果、ドチヌラドの  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $4.16$ ,  $4.08$  及び  $1.32 \mu\text{mol/L}$  であった。URAT1 の  $\text{IC}_{50}$  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。以上のことから、既存の尿酸排泄促進薬に比べ、ドチヌラドは URAT1 阻害が強く、URAT1 選択性が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の単回経口投与時の血漿中尿酸値低下作用を評価した。その結果、血漿中尿酸値変化量は 5 及び 30 mg/kg 投与群の 4 及び 8 時間後において対照群に比べて低値であり、尿酸の尿中排泄の指標である  $\text{FE}_{\text{UA}}$  (尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス  $\times 100$ ; %) は 30 mg/kg 投与群の 0~4 時間で対照群に比べて増加がみられた。一方、ベンズブロマロンは 30 mg/kg 投与群の 8 時間後において血漿中尿酸値変化量は対照群に比べて低値であり、 $\text{FE}_{\text{UA}}$  は 0~4 時間で対照群に比べて増加傾向であった。また、ドチヌラドの血漿中薬物濃度は用量依存的に増加し、ベンズブロマロンに比べて高値で持続的な推移を示した。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。

#### 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処置濃度 10  $\mu\text{mol/L}$  で評価した結果，50%を超える阻害や結合能はみられなかった。

### 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。SD ラットに単回経口投与した結果，500 mg/kg まで中枢神経系に及ぼす影響は認められなかった。hERG 導入 HEK293 細胞では 100  $\mu\text{mol/L}$  まで hERG 電流に及ぼす影響は認められなかった。カニクイザルに単回経口投与した結果，100 mg/kg まで心血管系に及ぼす影響は認められなかった。SD 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。

### 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

## 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

### 2.6.2.2.1 ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害試験

[添付資料 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2]

ヒト腎臓より精製した刷子縁膜小胞に交換基質としてピラジンカルボン酸を加え， $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害を評価した。ドチヌラド (0.016~10  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン (1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) を評価した。各濃度における阻害率から最小二乗法により  $\text{IC}_{50}$  値を算出した。

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し，その  $\text{IC}_{50}$  値は 0.509  $\mu\text{mol/L}$  であった (表 2.6.2.2-1)。一方，ベンズブロマロンの  $\text{IC}_{50}$  値は 5.98  $\mu\text{mol/L}$  であり，ドチヌラドと比べて 11.7 倍高値であった。

表 2.6.2.2-1 ヒト腎刷子縁膜小胞を用いたドチヌラド及びベンズブロマロンの  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害

被験物質	濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	阻害率 (%)	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )
ドチヌラド	0.016	10.0	0.509
	0.08	35.1	
	0.4	55.9	
	2	53.8	
	10	63.2	
ベンズブロマロン	1	14.1	5.98
	3	29.9	
	10	65.0	
	30	83.0	
	100	100.0	

阻害率は平均値 (N = 4 - 5) であり，ベンズブロマロンの 100  $\mu\text{mol/L}$  における阻害率を 100% として算出した

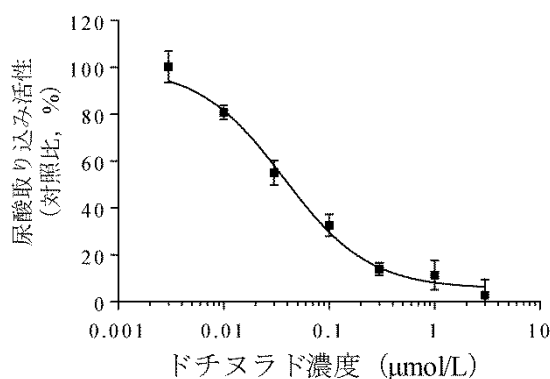
$\text{IC}_{50}$  は最小二乗法により算出した

## 2.6.2.2.2 ヒト URAT1 発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験

[添付資料 4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4]

ヒト URAT1 安定発現 MDCKII 細胞を用いて  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害を評価した。ドチヌラド (0.003~3  $\mu\text{mol/L}$ ) 並びに既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン (0.003~3  $\mu\text{mol/L}$ )、プロベネシド (10~1000  $\mu\text{mol/L}$ ) 及びレシヌラド (0.3~300  $\mu\text{mol/L}$ ) を評価した。各濃度における阻害率から 4パラメータロジスティック回帰により  $\text{IC}_{50}$  値を算出した。

ドチヌラドは濃度依存的に尿酸取り込みを阻害し、その  $\text{IC}_{50}$  値は 0.0372  $\mu\text{mol/L}$  であった (図 2.6.2.2-1, 表 2.6.2.2-2)。一方、ベンズブロマロン、プロベネシド及びレシヌラドの  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ 0.190, 165 及び 30.0  $\mu\text{mol/L}$  であり、ドチヌラドに比べてそれぞれ 5.11, 4440 及び 806 倍高値であった。

図 2.6.2.2-1 ヒト URAT1 発現細胞を用いたドチヌラドの  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害

尿酸取り込み活性=対照 (媒体添加時) の尿酸取り込み活性を100とした時の比率  
各値は平均値±標準偏差 (N=3)

表 2.6.2.2-2 ヒト URAT1 発現細胞を用いたドチヌラド及び既存の尿酸排泄促進薬の  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害

被験物質	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ ) (95%信頼区間)
ドチヌラド	0.0372 (0.0238~0.0581)
ベンズブロマロン	0.190 (0.121~0.299)
プロベネシド	165 (127~215)
レシヌラド	30.0 (21.9~41.1)

各値は阻害率の平均値 (N=3) から4パラメータロジスティック回帰により算出した

## 2.6.2.2.3 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

[添付資料 4.2.1.1-5]

ヒト ABCG2 安定発現 HEK293 細胞由来小胞及びヒト OAT1 又は OAT3 安定発現 HEK293 細胞を用いてドチヌラド並びに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  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害を評価した。各濃度における阻害率から 4 パラメータロジスティック回帰により  $\text{IC}_{50}$  値を算出した。また、各トランスポーターの  $\text{IC}_{50}$  値から URAT1 阻害比 (ABCG2, OAT1 又は OAT3 の  $\text{IC}_{50}$  値 / URAT1 の  $\text{IC}_{50}$  値) を算出した。

ドチヌラドは各トランスポーターの尿酸取り込みを  $0.3\sim 300\ \mu\text{mol/L}$  (ABCG2),  $0.1\sim 100\ \mu\text{mol/L}$  (OAT1) 及び  $0.03\sim 30\ \mu\text{mol/L}$  (OAT3) で濃度依存的に阻害した。その  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $4.16$ ,  $4.08$  及び  $1.32\ \mu\text{mol/L}$  であり (表 2.6.2.2-3), URAT1 阻害比はそれぞれ  $112$ ,  $110$  及び  $35.5$  倍であった (表 2.6.2.2-4)。一方、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  $1.52\sim 16.5$  倍,  $0.0144\sim 2.62$  倍及び  $0.0357\sim 0.880$  倍であった。

表 2.6.2.2-3 ヒト ABCG2, OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いたドチヌラド及び既存の尿酸排泄促進薬の  $^{14}\text{C}$ -尿酸取り込み阻害

被験物質	$\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{mol/L}$ ) (95%信頼区間)		
	ABCG2	OAT1	OAT3
ドチヌラド	4.16 (1.13~15.29)	4.08 (2.19~7.59)	1.32 (1.12~1.56)
ベンズブロマロン	0.289 (0.154~0.543)	3.14 (1.00~9.82)	0.967 (0.772~1.211)
プロベネシド	433 (140~1343)	10.9 (9.45~12.67)	2.37 (0.933~6.012)
レシヌラド	26.4 (16.7~41.6)	6.99 (3.54~13.78)	1.07 (0.569~2.014)

各値は阻害率の平均値 (N=2-3) から 4 パラメータロジスティック回帰により算出した

表 2.6.2.2-4 ドチヌラド及び既存の尿酸排泄促進薬のヒト ABCG2, OAT1 及び OAT3 に対する作用 (URAT1 阻害比)

被験物質	URAT1	ABCG2	OAT1	OAT3
ドチヌラド	1	112	110	35.5
ベンズブロマロン	1	1.52	16.5	5.09
プロベネシド	1	2.62	0.0661	0.0144
レシヌラド	1	0.880	0.233	0.0357

各値は ABCG2, OAT1 又は OAT3 の  $\text{IC}_{50}$  値を URAT1 の  $\text{IC}_{50}$  値で除して算出した

## 2.6.2.2.4 フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用

[添付資料 4.2.1.1-6 及び 4.2.1.1-7]

尿酸降下薬の薬効をヒトに外挿するために適切な動物種の選定が必要であるが、尿酸動態には種差があり、その要因は複数存在する。ヒトやサルと比べてげっ歯類ではプリン代謝回転が速く、ラットの体重あたりの尿中プリン体代謝産物量はヒトと比べて  $36.6$  倍であることが報告されている<sup>1)</sup>。また、ヒトやチンパンジーなどの類人猿では尿酸がプリン体の最

終代謝産物であるのに対し、その他の哺乳類は尿酸代謝酵素であるウリカーゼを発現しているため<sup>2)</sup>、尿酸はアラントインに代謝されて尿中に排泄される。さらに、ラット URAT1 はヒト URAT1 との遺伝子相同性が 74% と低く、尿酸との親和性は 7 倍低いことが報告されている<sup>3)</sup>。結果として、 $FE_{UA}$  はヒトが 10% 以下と再吸収が優位であるのに対し<sup>4)</sup>、ラット及びマウスではそれぞれ 50% 及び 30% と再吸収の寄与が小さくなっている<sup>5)</sup>。その結果、ヒトやチンパンジーは血中尿酸値が 2~7 mg/dL と高値であるが、その他の哺乳類ではげっ歯類を含めて血中尿酸値は 0.1~0.6 mg/dL と低値である<sup>6)</sup>。一方、フサオマキザルはウリカーゼを発現しているものの、血中尿酸値は 1.5~6 mg/dL と高値であるため、その発現量又は活性は低いと考えられる<sup>7,8)</sup>。また、オマキザル属のサルはヒトと同程度の  $FE_{UA}$  を示し、尿酸再吸収が優位であるため、よりヒトに近い種と考えられている<sup>9)</sup>。これらの報告を踏まえ、フサオマキザルが薬効評価に最適な動物種であると判断し、ドチヌラドの血漿中尿酸値低下作用を評価した。

雄性フサオマキザルに絶食下でドチヌラド (1, 5 及び 30 mg/kg) 及びベンズブロマロン (30 mg/kg) を単回経口投与した。対照群には媒体である 0.5% メチルセルロース水溶液を投与した。投与前、投与 2, 4, 8 及び 24 時間後に採血し、投与 0~4, 4~8 及び 8~24 時間の尿を採取した。フサオマキザル 5 例を用い、対照群、ドチヌラド投与群、ベンズブロマロン投与群のクロスオーバー試験を実施した。血漿中尿酸値は対照群及び各被験物質投与群について、投与前値に対する各時点の変化量 (血漿中尿酸値変化量) を算出した。血漿及び尿中の尿酸及びクレアチニン濃度から  $FE_{UA}$  を算出し、尿酸排泄促進作用の指標とした。また、各時点の血漿中薬物濃度から台形法により、 $AUC_{0-24}$  を求めた。

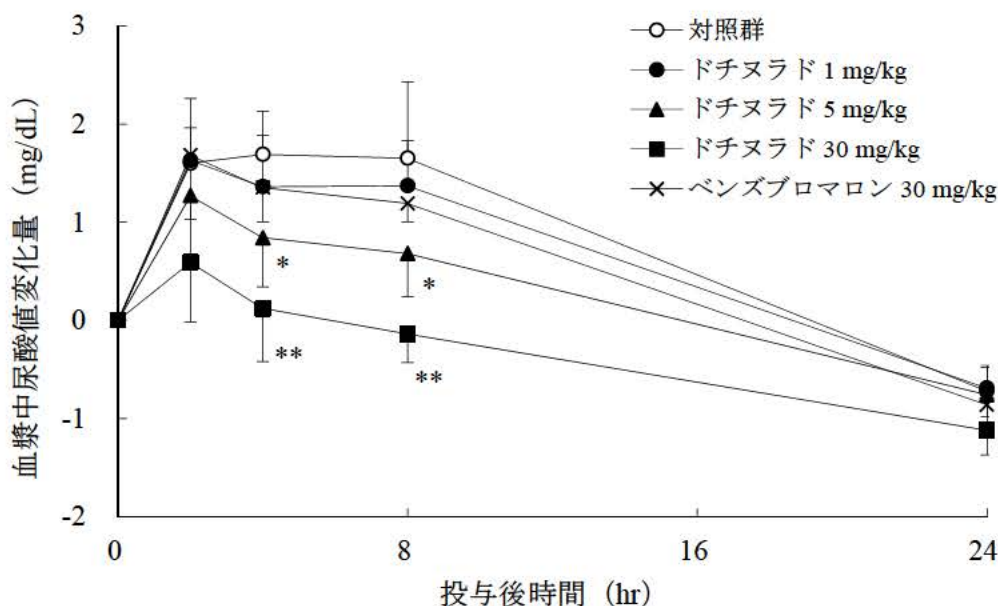
対照群の血漿中尿酸値は投与後 2~8 時間で高値を示し、投与後 24 時間では投与前に比べてやや低値であった。フサオマキザルにおいて血中尿酸値は日内変動又はストレスにより変動することが知られており、経口投与の操作により血中尿酸値は 8 時間まで上昇し、24 時間で投与前と同程度まで低下することが報告されている<sup>10)</sup>。

ドチヌラド投与群で血漿中尿酸値は用量依存的に低下し、5 及び 30 mg/kg 投与群の 4 及び 8 時間後においては対照群に比べ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 (図 2.6.2.2-2)。一方、ベンズブロマロンの 30 mg/kg 投与群では統計学的有意差はみられなかったが、血漿中尿酸値変化量は対照群に比べて低値で推移し、8 時間後では 0.5 mg/dL 低値であった。また、ドチヌラド投与群では用量依存的に  $FE_{UA}$  が増加し、30 mg/kg 投与群の 0~4 時間では 25.2% と対照群 (8.9%) に比べ有意に増加し、その傾向は投与 8~24 時間まで持続した (図 2.6.2.2-3)。一方、ベンズブロマロンの 30 mg/kg 投与群では 0~4 時間の  $FE_{UA}$  は 11.5% と対照群に比べて増加傾向であった。ドチヌラドは用量依存的で持続的な血漿中薬物濃度推移を示し、30 mg/kg 投与群の  $C_{max}$  は  $107.20 \pm 21.78 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24}$  は  $780.07 \pm 265.04 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった (表 2.6.2.2-5)。一方、ベンズブロマロンの 30 mg/kg 投与群の  $C_{max}$  は  $20.87 \pm 8.96 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24}$  は  $95.24 \pm 28.12 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった。

ベンズブロマロンの薬効が弱かった要因の一つとして、ベンズブロマロンのフサオマキザルでの体重換算した投与量における曝露量がヒト (100 mg 投与時の  $AUC_{0-inf}$ :  $15.9 \pm 3.3 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ ) に比べて低いことが考えられた<sup>11)</sup>。また、Ahn らはフサオマキザルを用いてベンズブロマロンの尿酸排泄促進作用を報告しており、ベンズブロマロンは URAT1 選択性が低く、

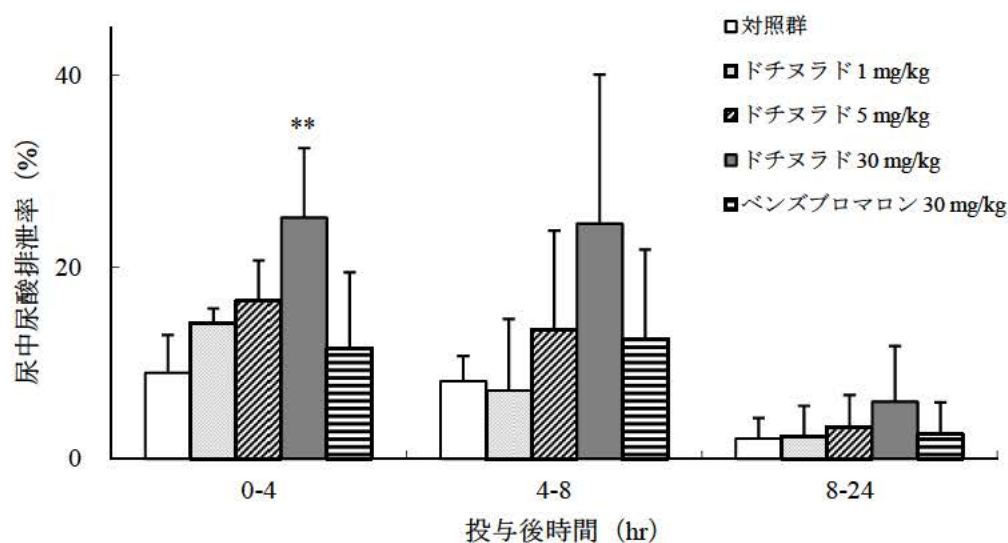
尿酸分泌に関与する OAT1 及び OAT3 を阻害するために薬効が弱いと考察している<sup>12)</sup>。さらに、フサオマキザルはヒトに近いモデルではあるものの、ある程度のウリカーゼは存在していることや尿酸生成速度がヒトと比べると速いことから、尿酸動態に対する URAT1 の寄与がヒトと比べて小さい可能性を考察している。この文献において、尿酸排泄促進薬の3日間反復経口投与による影響を評価しており、血中尿酸値低下作用は投与初日に比べて3日目で増強されることが示されている。ヒトにおいても同様の現象が観察されており、健康成人男性を対象とした FYU-981 の7日間反復投与による臨床薬理試験 2 (2.7.6.4 項参照) では反復投与により血中尿酸値低下作用が増強され、投与後3日目以降で安定した血中尿酸値推移を示すことが明らかとなっている。これらより、ベンズブロマロンの30 mg/kg の単回投与は血中尿酸値低下作用を示すには不十分であったと推察された。なお、雄性ラットにおけるベンズブロマロン経口投与の LD<sub>50</sub> が 328 mg/kg であることから<sup>11)</sup>、30 mg/kg を超える用量では動物の状態悪化による尿酸代謝への影響が懸念されたため、高用量での検討は行わなかった。

図 2.6.2-2 フサオマキザルにドチヌラド及びベンズブロマロン投与時の血漿中尿酸値変化量の推移



血漿中尿酸値変化量 = 投与群の各時点の尿酸値 - 投与前の尿酸値  
各値は平均値 + (又は-) 標準偏差 (N = 5), \*, \*\*, p < 0.05, 0.01 対照群と比べ有意差あり (Dunnettの多重比較)

図 2.6.2.2-3 フサオマキザルにおけるドチヌラド及びベンズブロマロンの尿酸排泄促進作用



各値は平均値±標準偏差 (N=4-5) , \*\*, p<0.01 対照群と比べ有意差あり (Dunnettの多重比較)

表 2.6.2.2-5 フサオマキザルにおけるドチヌラド及びベンズブロマロンの血漿中薬物濃度推移

被験物質	用量 (mg/kg)	血漿中薬物濃度 (µg/mL)				AUC <sub>0-24</sub> (µg·hr/mL)
		2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	
ドチヌラド	1	2.06 ± 0.61	2.09 ± 0.78	0.80 ± 0.41	0.24 ± 0.15	20.30 ± 8.55
	5	11.43 ± 4.81	11.13 ± 4.75	4.33 ± 2.47	1.13 ± 0.66	108.55 ± 52.94
	30	107.20 ± 21.78	83.46 ± 23.18	26.04 ± 11.96	6.87 ± 4.94	780.07 ± 265.04
ベンズブロマロン	30	20.87 ± 8.96	9.18 ± 3.28	2.09 ± 2.41	0.64 ± 1.07	95.24 ± 28.12

各値は平均値±標準偏差 (N=5) , AUC<sub>0-24</sub>は台形法により算出した

### 2.6.2.3 副次的薬理試験

#### 2.6.2.3.1 他の受容体・酵素等に対する作用

[添付資料 4.2.1.2-1]

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処置濃度 10 µmol/L (N=2) で評価した (表 2.6.2.3-1 及び表 2.6.2.3-2) .

いずれの標的に対しても, 50%を超える阻害や結合能はみられなかった.

表 2.6.2.3-1 評価した各種酵素, イオンチャネル, トランスポーター

シクロオキシゲナーゼ (COX-1)	キサンチンオキシダーゼ
モノアミンオキシダーゼ-A (MAO-A)	カルシウムチャネル (L型, ジヒドロピリジン結合部位)
モノアミンオキシダーゼ-B (MAO-B)	ATP感受性K <sup>+</sup> チャネル (K <sub>ATP</sub> )
NO合成酵素, 誘導型 (iNOS)	ノルアドレナリントランスポーター
アセチルコリンエステラーゼ	セロトニントランスポーター

表 2.6.2.3-2 評価した各種受容体

アデノシン (A <sub>1</sub> )	末梢性ベンゾジアゼピン	オピオイド (非選択的)
アドレナリン (α <sub>1</sub> , 非選択的)	GABA <sub>B</sub> (非選択的)	セロトニン (5-HT <sub>1A</sub> )
アドレナリン (α <sub>2</sub> , 非選択的)	グルタミン酸 (非選択的)	セロトニン (5-HT <sub>2A</sub> )
アドレナリン (β <sub>1</sub> )	ヒスタミン (H <sub>1</sub> )	セロトニン (5-HT <sub>3</sub> )
アドレナリン (β <sub>2</sub> )	ヒスタミン (H <sub>2</sub> )	セロトニン (5-HT <sub>4</sub> )
アドレナリン (β <sub>3</sub> )	ヒスタミン (H <sub>3</sub> )	PPARα
カンナビノイド (CB <sub>1</sub> )	ムスカリン (非選択的)	PPARγ
ドパミン (D <sub>1</sub> )	ニコチン	

## 2.6.2.4 安全性薬理試験

### 2.6.2.4.1 中枢神経系

#### 2.6.2.4.1.1 ラットの中枢神経系に対する作用

[添付資料 4.2.1.3-1]

1群6例の雄性SDラットにドチヌラドを単回経口投与し, 中枢神経系に及ぼす影響を機能観察総合評価(FOB)法により評価した。ドチヌラドの用量は50, 150及び500 mg/kgとし, 対照群には媒体である0.5%メチルセルロース水溶液を投与した。投与前, 投与後0.5, 1, 2, 4, 8及び24時間に, ケージ内の観察, ハンドリング観察, オープンフィールド観察並びに感覚機能及び反射の観察により, 一般症状及び行動に対する影響を評価した。

いずれの用量においても, 各観察項目にドチヌラド投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

以上のことから, ドチヌラドは500 mg/kgまで経口投与しても中枢神経系に影響を及ぼさないものと考えられた。

### 2.6.2.4.2 心血管系

#### 2.6.2.4.2.1 hERG 電流に対する作用

[添付資料 4.2.1.3-2]

hERG導入HEK293細胞(N=5)を用いて, ドチヌラドのhERG電流に及ぼす影響をホールセルパッチクランプ法により評価した。ドチヌラドの処置濃度は10, 30及び100 μmol/Lとし, 対照群には媒体である0.1%ジメチルスルホキシド(DMSO)を用いた。被験物質適用前に対する適用10分後のテールピーク電流の抑制率(%)をhERG電流に及ぼす影響の指標とした。

対照群における抑制率は3.7%であるのに対し, ドチヌラド群における抑制率は10, 30及び100 μmol/Lにおいてそれぞれ10.1, 11.4及び13.6%であった。100 μmol/L群の抑制率は対

照群と比較して有意な高値を示したが、試験施設の背景値における対照群（0.1%DMSO）の抑制率（平均値±標準偏差；12.6±5.9%）と差はなく、ドチヌラドの作用に起因するものではないと判断された。

以上のことから、ドチヌラドは100 µmol/LまでhERG電流に影響を及ぼさないものと考えられた。

#### 2.6.2.4.2.2 サルの心血管系に対する作用

[添付資料 4.2.1.3-3]

4例の雄性カニクイザルにドチヌラドを単回経口投与し、心血管系に及ぼす影響を無麻酔・無拘束下のテレメトリー法により評価した。ドチヌラドの用量は10、30及び100 mg/kgとし、対照群には媒体である0.5%メチルセルロース水溶液を投与した。投与はラテン方格法を用いて7日間間隔で計4回実施した。投与前、投与後1、2、4、8及び24時間に、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心電図の各パラメータ〔PR間隔、QRS時間、QT間隔及びQTc（Bazettの補正式で補正）〕を記録した。

いずれの用量においても、血圧、心拍数及び心電図パラメータにドチヌラド投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。

以上のことから、ドチヌラドは100 mg/kgまで経口投与しても心血管系に影響を及ぼさないものと考えられた。

#### 2.6.2.4.3 呼吸系

##### 2.6.2.4.3.1 ラットの呼吸系に対する作用

[添付資料 4.2.1.3-4]

1群8例の雄性SDラットにドチヌラドを単回経口投与し、呼吸系に及ぼす影響を全身プレチスモグラフィ法により評価した。ドチヌラドの用量は50、150及び500 mg/kgとし、対照群には媒体である0.5%メチルセルロース水溶液を投与した。投与前、投与後0.5、1、2、4、8及び22時間に、呼吸数、一回換気量及び分時換気量を記録した。

50及び150 mg/kgではドチヌラド投与に関連すると考えられる変化はみられなかった。500 mg/kgでは、呼吸数が投与後1～4時間、一回換気量が投与後2及び4時間、分時換気量が投与後0.5～4時間に高値を示し、分時換気量については投与後8時間にも高値傾向が認められた。投与後22時間ではいずれのパラメータについても対照群と差はなかった。また、一般状態の変化として、500 mg/kg群の1例で投与2～8時間に腹臥位及び呼吸促迫、投与後2及び4時間に歩行異常が観察された。このため、高用量投与に伴う一般状態の変化として呼吸亢進を示したものと考えられた。

以上のことから、ドチヌラドは500 mg/kgを経口投与した際に呼吸数、一回換気量及び分時換気量が高値を示したが、150 mg/kgを経口投与しても呼吸系パラメータに影響はなかった。このため、ドチヌラドの呼吸系に対する無影響量は150 mg/kgと考えられた。

#### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

### 2.6.2.6 考察及び結論

#### 効力を裏付ける試験

ヒトにおいて尿酸はプリン代謝の最終産物であり、主として肝臓及び小腸に発現するキサンチンオキシドレダクターゼによりヒポキサンチンからキサンチンを経て産生され、腎臓及び腎外（主に腸管）から排泄される。健康な成人男性では、体内の尿酸プールは約 1200 mg あり、1日あたり約 700 mg が産生され、ほぼ同量が排泄されることで体内の尿酸プールは一定に保たれている<sup>13)</sup>。尿酸の約 2/3 は腎臓から排泄され、残りのほとんどは腸管から排泄される<sup>14)</sup>。しかし、尿酸の産生量が増加（尿酸産生過剰型）又は尿中への尿酸排泄量が低下（尿酸排泄低下型）した場合、体内に尿酸が溜まって高尿酸血症を呈する。高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が沈着した結果として、痛風関節炎・痛風結節を発症する。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<sup>15)</sup>、従来、尿酸産生過剰型に分類されていた高尿酸血症患者には腎外排泄低下型が含まれることが報告されている<sup>16)</sup>。

腎臓の近位尿細管において複数のトランスポーターが尿酸輸送に関与することが報告されている。刷子縁膜側の URAT1 及び基底膜側の GLUT9 (SLC2A9) の SNP 患者では血中尿酸値が 1 mg/dL 未満になることから、これらは尿酸再吸収に重要な役割を担うトランスポーターとして位置付けられている<sup>17,18)</sup>。この他に尿酸分泌に関与するトランスポーターがあり、刷子縁膜側には NPT4 (SLC17A3)、MRP4 (ABCC4) 及び ABCG2、基底膜側には OAT1 及び OAT3 が発現している<sup>19)</sup>。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いる。例えば、OAT1 又は OAT3 のノックアウトマウスは尿酸の尿中排泄が低下しており、OAT3 ノックアウトマウスに非特異的な OAT 阻害作用を示すプロベネシドを投与すると血中尿酸値が増加することが示されている<sup>20)</sup>。さらに、オキソソルホン酸カリウムを投与したラットにプロベネシドを投与した検討において、血漿中尿酸値が増加することが報告されている<sup>21)</sup>。また、痛風患者において ABCG2 機能低下の割合が多いことが報告されている<sup>22)</sup>。ABCG2 ノックアウトマウスを用いた検討において、小腸における尿酸排泄が低下しており、血中尿酸値が増加することから、小腸の ABCG2 が尿酸排泄を担うと考えられている<sup>16)</sup>。さらに、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、臨床上也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<sup>23)</sup>。以上より、ABCG2、OAT1 及び OAT3 に対する阻害が弱い URAT1 選択的な尿酸再吸収阻害薬は効率的に尿酸の排泄を促進すると考えられる。

ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた検討で、ドチヌラドはピラジンカルボン酸を交換基質とした<sup>14</sup>C-尿酸輸送を 0.509  $\mu\text{mol/L}$  ( $\text{IC}_{50}$  値) で阻害した。既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロンの  $\text{IC}_{50}$  値はドチヌラドに比べて 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 発現細胞を用いた検討を実施したところ、ドチヌラドは<sup>14</sup>C-尿酸輸送を 0.0372  $\mu\text{mol/L}$  ( $\text{IC}_{50}$  値) と低濃度で阻害した。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  $\text{IC}_{50}$  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、ABCG2、OAT1 及び OAT3 発現細胞を用いた検討で、ドチヌラドは<sup>14</sup>C-尿酸輸送をそれぞれ 4.16、4.08 及び 1.32  $\mu\text{mol/L}$  ( $\text{IC}_{50}$  値) と URAT1 に比べて高濃度で阻害した。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。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 選択性が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 URAT1 選択性の異なる 2 つの尿酸排泄促進薬を比較した報告がある<sup>12)</sup>。すなわち, ベンズブロマロンと UR-1102 は URAT1 阻害の強さは同程度であるが, OAT1 及び OAT3 との選択性が異なり, ベンズブロマロンの URAT1 阻害比はそれぞれ 4.2 倍及び 2.1 倍であるのに対し, UR-1102 ではそれぞれ 130 倍及び 42 倍であった。FE<sub>UA</sub> の推算 E<sub>max</sub> はベンズブロマロンが 23.4% であるのに対し, UR-1102 は 46.3% と約 2 倍高値であり, 著者らはこの推算 E<sub>max</sub> の差は URAT1 選択性の高さによると考察している。フサオマキザルを用いた検討で, ドチヌラド (1, 5 及び 30 mg/kg) 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。本検討においてベンズブロマロン (30 mg/kg) の血漿中尿酸値低下作用及び尿酸排泄促進作用は軽微であった。ドチヌラドはベンズブロマロンに比べて URAT1 阻害が強く, かつ URAT1 選択性が高い尿酸再吸収阻害薬であり, 尿酸の分泌には影響しないことから, 効率的に尿酸の排泄を促進し, 強力に血中尿酸値を低下させると考えられた。さらに, ドチヌラドはベンズブロマロンと比べて C<sub>max</sub> が高値で, 持続的な血中薬物濃度推移を示すことも有効性に寄与していると考えられた。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, 臨床用量の低減が期待された。

#### 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。

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<sub>ave</sub> [0.588 µmol/L ; 臨床曝露量 AUC<sub>0-24</sub>

(5052.31 ng·hr/mL, 投与 4 日目 : 投与 1, 4 及び 7 日目の最大値) /24 (時間) ] 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。

#### 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作用を評価した。

SD ラットにドチヌラド (50~500 mg/kg) を単回経口投与し, 中枢神経系に及ぼす影響を機能観察総合評価法により検討した結果, 500 mg/kg で影響は認められなかった。

hERG 導入 HEK293 細胞にドチヌラド (10~100 µmol/L) を適用し, hERG 電流に及ぼす影響をホールセルパッチクランプ法により検討した結果, 100 µmol/L で影響は認められなかった。カニクイザルにドチヌラド (10~100 mg/kg) を単回経口投与し, 心血管系に及ぼす影響をテレメトリー法により検討した結果, 100 mg/kg で影響は認められなかった。

SD ラットにドチヌラド (50~500 mg/kg) を単回経口投与し, 呼吸系に及ぼす影響を全身プレチスモグラフィ法により検討した結果, 最高用量の 500 mg/kg で呼吸数, 一回換気量及び分時換気量が高値を示したが, 150 mg/kg では影響は認められなかった。この試験では, 500 mg/kg 群の 1 例で一般状態の変化として, 腹臥位, 呼吸促迫及び歩行異常が観察された。

このため、高用量投与に伴う一般状態の変化として呼吸亢進が認められたものと考えられた。なお、ドチヌラドのラットにおける単回経口投与毒性試験では、500 mg/kg で全身性の一般症状の変化はみられていないが、1000 mg/kg で運動性低下、腹臥位/横臥位、不規則呼吸、攣縮、痙攣などが観察されている（2.6.6.2.1項参照）。呼吸系に対する安全性薬理試験では500 mg/kg 群の少数例でこれらの症状が軽度に発現したものと考えられた。

各試験の無影響量における全身曝露量として毒性試験のトキシコキネティクス成績を参照したところ、臨床曝露量との間に460倍以上の乖離があることが示された（表2.6.2.6-1）。このため、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。

表 2.6.2.6-1 安全性薬理試験における曝露量と臨床曝露量との乖離

試験種	無影響量 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	ヒト全身曝露量に対する比率 <sup>d</sup>
ラット中枢神経系	500	543 <sup>a</sup>	1291
サル心血管系	100	311.5 <sup>b</sup>	740
ラット呼吸系	150	194 <sup>c</sup>	461

a：ラット単回投与毒性試験（2.6.7.5項参照）の500 mg/kg群の雄

b：サル13週間経口投与毒性試験（2.6.7.7C項参照）の100 mg/kg/日群の雄，投与1日

c：ラット13週間経口投与毒性試験（2.6.7.7.A項参照）の100 mg/kg/日群の雄，投与1日

〔ラットに150 mg/kgを経口投与した際の血漿中薬物濃度がないため、近傍の用量群の成績で算出〕

d：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C<sub>max</sub>（420.67 ng/mL，投与7日目：投与1，4及び7日目の最大値）との比率

### 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

### 2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

### 2.6.2.8 参考文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.

- 6) Sato S, Tatsumi K, Nishino T. A novel xanthine dehydrogenase inhibitor (BOF-4272). *Adv Exp Med Biol.* 1991;309A:135-8.
- 7) Fanelli GM, Bohn DL, Russo HF. Renal clearance of uric acid in nonhuman primates. *Comp Biochem Physiol.* 1970;33(2):459-64.
- 8) 大多和威行, 佐藤啓造, 藤城雅也, 入野野晋, 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. *昭和医学会誌.* 2010年;第70巻3号:263-71.
- 9) Skeith MD, Healey LA. Urate clearance in Cebus monkeys. *Am J Physiol.* 1968;214(3):582-584.
- 10) 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.
- 11) 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) .
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) Sorensen LB, Levinson DJ. Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron.* 1975;14(1):7-20.
- 15) 中村徹. 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Dinour D, Gray NK, Campbell S, Shu X, Sawyer L, Richardson W, et al. Homozygous SLC22A9 mutations cause severe renal hypouricemia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):64-72.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.

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）

2.6.3 薬理試験の概要表

株式会社富士薬品

目次

2.6.3.1	薬理試験一覧表	4
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	5
2.6.3.3	副次的薬理試験	6
2.6.3.4	安全性薬理試験	7
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	8

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
BCRP (ABCG2)	Breast cancer resistance protein (ATP-binding cassette sub-family G member 2)
HEK293	Human embryonic kidney cells 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene
IC <sub>50</sub>	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)
SD	Sprague-Dawley (ラット)
URAT1 (SLC22A12)	Urate transporter 1 (solute carrier family 22 member 12)

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質名：ドチヌラド

試験の種類	動物種/系統	投与方法	実施施設	試験番号	CTD記載箇所
効力を裏付ける試験					
ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害試験	ヒト腎刷子縁膜小胞	in vitro	富士薬品	FB0030 0950	4.2.1.1-1 4.2.1.1-2
ヒトURAT1発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験	ヒトURAT1安定発現MDCKII細胞	in vitro		57- 99-2-	4.2.1.1-3 4.2.1.1-4
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	ヒトABCG2安定発現HEK293細胞由来小胞及びヒトOAT1又はOAT3安定発現HEK293細胞	in vitro		94-	4.2.1.1-5
フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用	サル/フサオマキ	強制経口	富士薬品	014 F1234	4.2.1.1-6 4.2.1.1-7
副次的薬理試験					
他の受容体・酵素等に対する作用	各種酵素, 受容体, イオンチャネル及びトランスポーター (計33種)	in vitro		0568	4.2.1.2-1
安全性薬理試験					
中枢神経系に対する作用 <sup>a</sup>	ラット/SD	強制経口		252	4.2.1.3-1
hERG電流に対する作用 <sup>a</sup>	hERG導入HEK293細胞	in vitro		254	4.2.1.3-2
心血管系に対する作用 <sup>a</sup>	サル/カニクイ	強制経口		026	4.2.1.3-3
呼吸系に対する作用 <sup>a</sup>	ラット/SD	強制経口		1253	4.2.1.3-4
薬力学的薬物相互作用試験					
なし					

富士薬品：(株)富士薬品

a: GLPに適合した試験

## 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質名：ドチヌラド

試験の種類	動物種/系統	投与方法	適用濃度 (μmol/L) 投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	試験番号 CTD記載箇所																				
ヒト腎刷子縁膜小胞を用いた尿酸取り込み阻害試験	ヒト腎刷子縁膜小胞	in vitro	ドチヌラド：0.016~10 ベンズプロマロン：1~100	5 4	IC <sub>50</sub> 値を以下に示す。 ドチヌラド：0.509 μmol/L ベンズプロマロン：5.98 μmol/L	FB0030 4.2.1.1-1 0950 4.2.1.1-2																				
ヒト URAT1 発現細胞を用いた尿酸取り込み阻害試験	ヒト URAT1 安定発現 MDCKII細胞	in vitro	ドチヌラド：0.003~3 ベンズプロマロン：0.003~3 プロベネシド：10~1000 レシヌラド：0.3~300	3	IC <sub>50</sub> 値を以下に示す。 ドチヌラド：0.0372 μmol/L ベンズプロマロン：0.190 μmol/L プロベネシド：165 μmol/L レシヌラド：30.0 μmol/L	57- 4.2.1.1-3 99-2- 4.2.1.1-4																				
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	ヒト ABCG2 安定発現 HEK293細胞由来小胞及びヒト OAT1 又は OAT3 安定発現 HEK293細胞	in vitro	ドチヌラド：0.3~300 (ABCG2), 0.1~100 (OAT1), 0.03~30 (OAT3) ベンズプロマロン：0.003~3 (ABCG2), 0.03~30 (OAT1 及び OAT3) プロベネシド：3~1000 (ABCG2), 0.3~300 (OAT1), 0.03~30 (OAT3) レシヌラド：1~1000 (ABCG2), 0.1~100 (OAT1), 0.01~10 (OAT3)	2-3	IC <sub>50</sub> 値 (μmol/L) を下表に示す。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>被験物質</th> <th>ABCG2</th> <th>OAT1</th> <th>OAT3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ドチヌラド</td> <td>4.16</td> <td>4.08</td> <td>1.32</td> </tr> <tr> <td>ベンズプロマロン</td> <td>0.289</td> <td>3.14</td> <td>0.967</td> </tr> <tr> <td>プロベネシド</td> <td>433</td> <td>10.9</td> <td>2.37</td> </tr> <tr> <td>レシヌラド</td> <td>26.4</td> <td>6.99</td> <td>1.07</td> </tr> </tbody> </table>	被験物質	ABCG2	OAT1	OAT3	ドチヌラド	4.16	4.08	1.32	ベンズプロマロン	0.289	3.14	0.967	プロベネシド	433	10.9	2.37	レシヌラド	26.4	6.99	1.07	94- 4.2.1.1-5
被験物質	ABCG2	OAT1	OAT3																							
ドチヌラド	4.16	4.08	1.32																							
ベンズプロマロン	0.289	3.14	0.967																							
プロベネシド	433	10.9	2.37																							
レシヌラド	26.4	6.99	1.07																							
フサオマキザルを用いた血漿中尿酸値低下作用	サル/フサオマキ	強制経口	ドチヌラド：0, 1, 5, 30 ベンズプロマロン：30	雄5	血漿中尿酸値はドチヌラドの5及び30 mg/kg投与群の4及び8時間後で対照群に比べて低値であった。尿中尿酸排泄率はドチヌラドの30 mg/kg投与群の0~4時間で対照群に比べて増加が認められた。また、ドチヌラドは用量依存的で持続的な血漿中薬物濃度推移を示した。	014 4.2.1.1-6 F1234 4.2.1.1-7																				

## 2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質名：ドチヌラド

試験の種類	動物種／系統	投与方法	適用濃度 (μmol/L)	性別及び動物数／群	特記すべき所見	試験番号 CTD記載 箇所
他の受容体・酵素等に対する作用	各種酵素, 受容体, イオンチャネル及びトランスポーター (計33種)	in vitro	10	2	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検討し, 50%を超える阻害や結合能はみられなかった。	10568 4.2.1.2-1

## 2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質名：ドチヌラド

試験の種類	動物種/系統	投与方法	適用濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ ) 投与量 (mg/kg)	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適応	試験番号 CTD記載 箇所
中枢神経系に対する作用	ラット/ CrI:CD(SD)	強制経口 (単回)	0, 50, 150, 500	雄6	ケージ内観察, ハンドリング観察, オープンフィールド観察, 感覚機能及び反射の観察: 500 mg/kgまでドチヌラド投与に関連した変化なし.	適	252 4.2.1.3-1
hERG電流に対する作用	hERG導入 HEK293細胞	in vitro	0, 10, 30, 100	5	hERG電流の抑制率: 100 $\mu\text{mol/L}$ までドチヌラド投与に関連した変化なし.	適	254 4.2.1.3-2
心血管系に対する作用	サル/カニクイ	強制経口 (単回)	0, 10, 30, 100	雄4	血圧, 心拍数, 心電図パラメータ: 100 mg/kgまでドチヌラド投与に関連した変化なし.	適	026 4.2.1.3-3
呼吸系に対する作用	ラット/ CrI:CD(SD)	強制経口 (単回)	0, 50, 150, 500	雄8	呼吸数: 500 mg/kgで投与後1~4時間に高値を示した. 一回換気量: 500 mg/kgで投与後2及び4時間に高値を示した. 分時換気量: 500 mg/kgで投与後0.5~4時間に高値, 投与後8時間に高値傾向を示した. 一般状態: 500 mg/kgの1例で, 腹臥位 (投与後2~8時間), 呼吸促迫 (投与後2~8時間) と歩行異常 (投与後2~4時間) がみられた. 50及び150 mg/kgではドチヌラド投与に関連した変化なし.	適	253 4.2.1.3-4

### 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。

被験物質名：ドチヌラド