

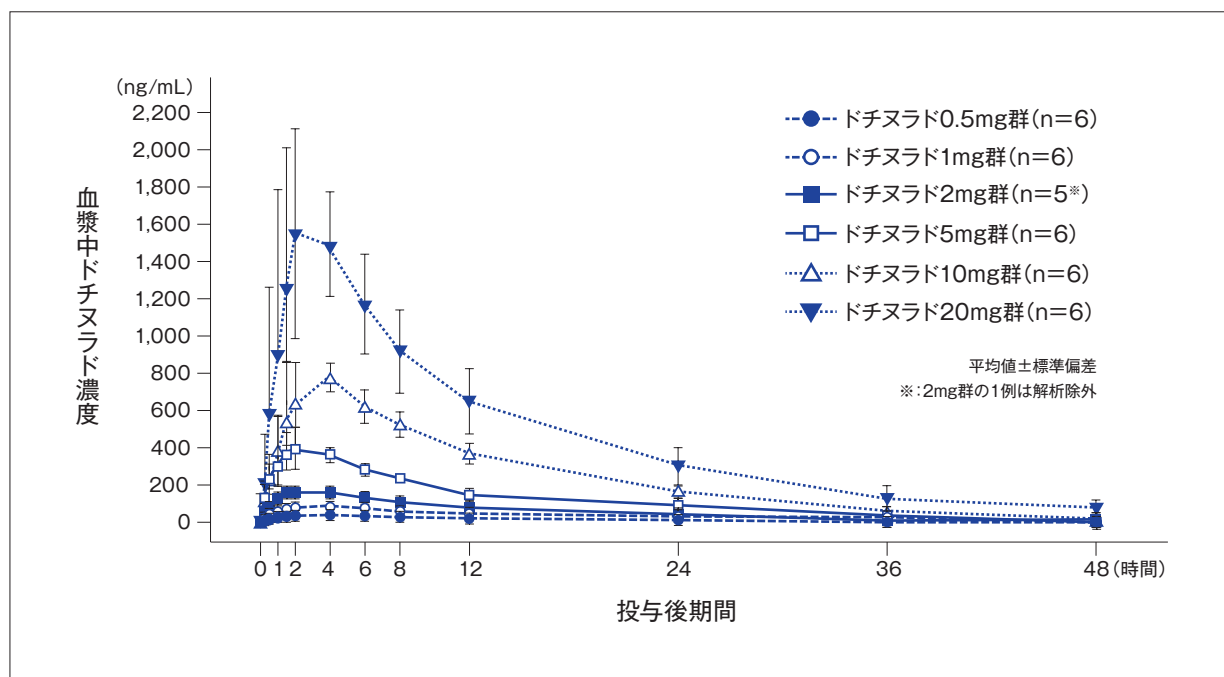
# V. 薬物動態

## 1. 血漿中濃度

### (1) 単回投与(健康成人)<sup>14,15)</sup>

健康成人男性(6例/群)にドチヌラド0.5、1、2、5、10、20mgを絶食下で単回経口投与した結果、血漿中ドチヌラド濃度は投与後2.00～3.33時間でC<sub>max</sub>に達し、T<sub>1/2</sub>は9.27～10.65時間であった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>は用量依存的に増加し、0.5～20mgの範囲で線形性が認められた[パワーモデルを用いた解析(切片及び傾き)]。

#### 血漿中ドチヌラド濃度の推移(単回経口投与、絶食下)



#### 血漿中ドチヌラドの薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

投与量	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
0.5mg(n=6)	41.53±4.51	2.67±1.03	9.67±1.77	612.53±134.12
1mg(n=6)	89.18±10.78	3.33±1.03	9.60±1.27	1,276.01±189.17
2mg(n=5*)	175.22±33.01	3.10±1.24	9.53±1.11	2,599.01±381.12
5mg(n=6)	447.82±72.63	2.00±1.10	9.27±1.10	5,525.68±419.02
10mg(n=6)	858.18±136.26	3.25±1.17	9.87±0.83	12,126.04±1,204.32
20mg(n=6)	1,783.63±351.53	2.25±1.41	10.65±2.85	23,397.97±7,054.80

平均値±標準偏差 ※: 2mg群の1例は解析除外[被験者の都合により投与後に中止]

#### <文献15)の書誌事項及び利益相反>

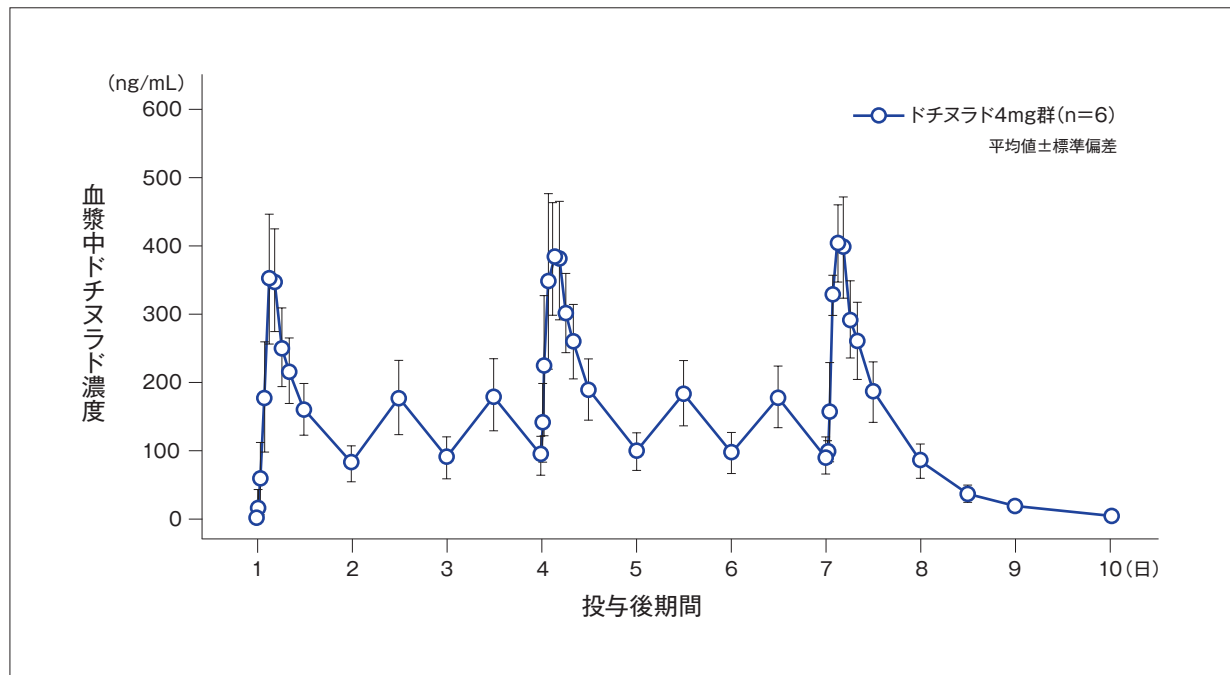
Motoki K, et al. Pharmacol Res Perspect 2019; 7: e00533

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち5名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、株式会社富士薬品よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。

(2) 反復投与(健康成人)<sup>16)</sup>

健康成人男性(6例)にドチヌラド4mgを1日1回、摂食下(朝食摂取後30分以内)で7日間反復経口投与した結果、血漿中ドチヌラド濃度は、投与4日目には定常状態に達した。投与4日目に対する投与7日目のAUC<sub>0-24</sub>を指標とした累積係数(平均値±標準偏差)は0.97±0.07であったことから、反復投与による蓄積性は認められなかった。

血漿中ドチヌラド濃度の推移(反復経口投与、摂食下)



血漿中ドチヌラドの薬物動態パラメータ(反復経口投与、摂食下)

投与後日数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	累積係数 <sup>※</sup>
1(n=6)	366.50±81.19	3.33±0.52	11.14±1.56	4,024.16±758.92	—
4(n=6)	416.33±77.74	2.67±1.21	11.27±1.22	5,052.31±1,073.14	—
7(n=6)	420.67±54.21	3.17±0.75	9.87±1.20	4,871.26±890.21	0.97±0.07

平均値±標準偏差 ※: 投与7日目のAUC<sub>0-24</sub>/投与4日目のAUC<sub>0-24</sub>

【用法及び用量】

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。

開発の経緯

特徴

DI

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意  
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

### (3) 食事の影響(健康成人)<sup>17)</sup>

健康成人男性(12例)にドチヌラド4mgを絶食下又は摂食下(朝食摂取後10分)でクロスオーバー法にて単回経口投与した結果、摂食下投与の絶食下投与に対するC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>の幾何平均比[90%信頼区間]は、それぞれ0.863 [0.798, 0.933]及び0.964 [0.927, 1.003]であった。

#### 血漿中ドチヌラドの薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下又は摂食下)

投与条件	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-t</sub> (ng · hr/mL)
絶食下(n=12)	296.48±37.26	2.58±0.87	9.35±0.89	3,722.65±654.35
摂食下(n=11 <sup>※</sup> )	261.59±52.19	3.91±1.51	9.05±1.09	3,672.00±689.34

平均値±標準偏差 ※: 摂食下の1例は解析除外[有害事象が発現し、治療継続が困難と治療責任(分担)医師が判断]

#### 血漿中ドチヌラドの摂食下投与の絶食下投与に対する薬物動態パラメータの幾何平均比

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (ng · hr/mL)
摂食下 vs. 絶食下	0.863[0.798, 0.933]	0.964[0.927, 1.003]

幾何平均比[90%信頼区間]

**(4) 年齢及び性別の影響(健康成人)<sup>18,19)</sup>**

非高齢者男性(20歳以上35歳以下、6例)、高齢者男性(65歳以上、6例)、非高齢者女性(20歳以上35歳以下、6例)、高齢者女性(65歳以上、6例)にドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、高齢者の非高齢者に対する $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ の幾何平均比[90%信頼区間]は、男性で0.93 [0.76, 1.15]及び0.84 [0.67, 1.06]、女性で0.98 [0.80, 1.21]及び0.98 [0.80, 1.21]であった。男性の女性に対する $C_{max}$ 及び $AUC_{0-inf}$ の幾何平均比[90%信頼区間]は、非高齢者で0.87 [0.68, 1.13]及び0.78 [0.63, 0.96]、高齢者で0.83 [0.71, 0.96]及び0.67 [0.53, 0.84]であり、体重補正(各パラメータに体重を乗じた補正)後の幾何平均比[90%信頼区間]は非高齢者で1.14 [0.98, 1.33]及び1.02 [0.91, 1.14]、高齢者で0.91 [0.76, 1.10]及び0.73 [0.57, 0.95]であった。

**血漿中ドチヌラドの年齢及び性別の薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)**

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL)
非高齢者男性群(n=6)	100.92±21.20	2.17±0.75	10.31±1.27	1,424.76±242.34
高齢者男性群(n=6)	93.30±16.07	2.00±0.63	9.28±1.05	1,209.38±290.88
非高齢者女性群(n=6)	116.15±26.67	2.83±0.98	10.47±0.31	1,832.67±345.74
高齢者女性群(n=6)	112.07±12.66	2.17±0.75	10.92±1.19	1,797.95±357.84

平均値±標準偏差

**血漿中ドチヌラドの高齢者の非高齢者に対する薬物動態パラメータの幾何平均比(男性、女性別)**

高齢者 vs. 非高齢者	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL)
男性	0.93[0.76, 1.15]	0.84[0.67, 1.06]
女性	0.98[0.80, 1.21]	0.98[0.80, 1.21]

幾何平均比[90%信頼区間]

**血漿中ドチヌラドの男性の女性に対する薬物動態パラメータの幾何平均比(非高齢者、高齢者別)**

男性 vs. 女性	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL)
非高齢者	0.87[0.68, 1.13] (1.14[0.98, 1.33])*	0.78[0.63, 0.96] (1.02[0.91, 1.14])*
高齢者	0.83[0.71, 0.96] (0.91[0.76, 1.10])*	0.67[0.53, 0.84] (0.73[0.57, 0.95])*

幾何平均比[90%信頼区間] ※: 体重補正(各パラメータに体重を乗じた補正)後の値

## &lt;文献19)の書誌事項及び利益相反&gt;

Nakatani H, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S8-16

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、株式会社富士薬品より原稿料を受領している者が含まれる。

**【用法及び用量】**

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。

開発の経緯

特徴

D  
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の注意  
包装/関連情報

主要文献

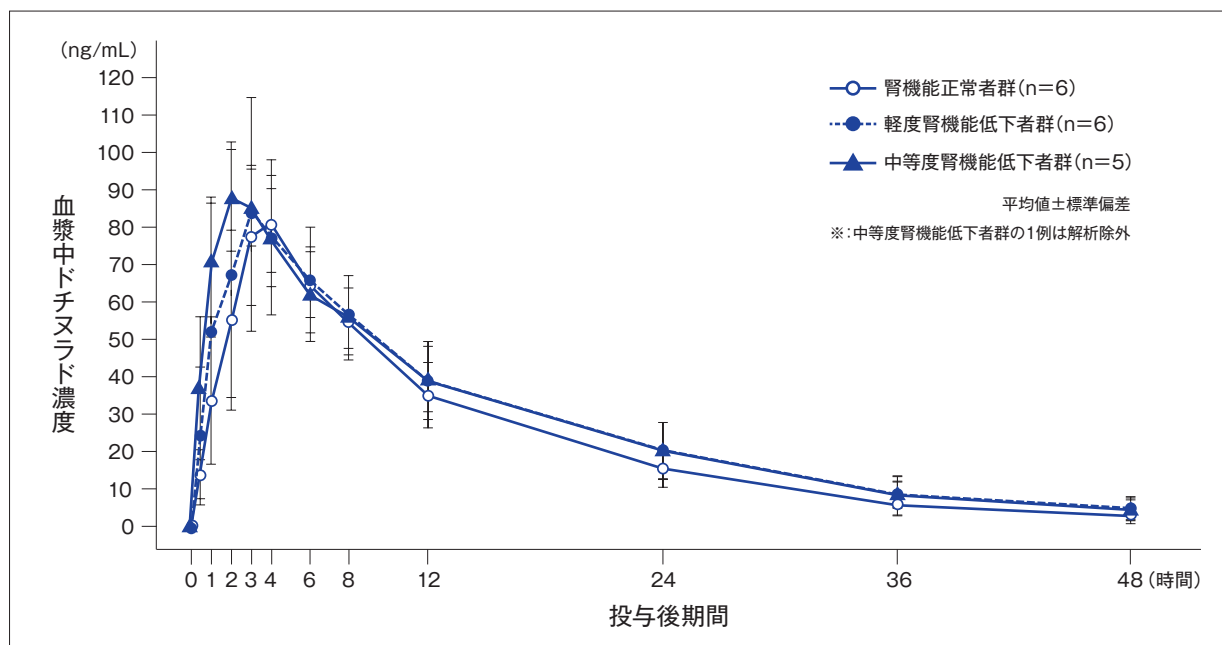
製造販売業者等

## (5) 腎機能による影響(腎機能低下者)<sup>20,21)</sup>

腎機能正常者(6例)又は軽度(6例)及び中等度(6例)の腎機能低下者にドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、腎機能低下者群の腎機能正常者群に対するC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>の幾何平均比[90%信頼区間]は、軽度腎機能低下者群で1.01 [0.79, 1.28]及び1.15 [0.84, 1.59]、中等度腎機能低下者群で1.03 [0.87, 1.21]及び1.22 [0.90, 1.66]であった。

腎機能正常者: eGFR $\geq$ 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>、軽度腎機能低下者: 60 $\leq$ eGFR<90mL/min/1.73m<sup>2</sup>、中等度腎機能低下者: 30 $\leq$ eGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>

### 血漿中ドチヌラド濃度の腎機能別推移(単回経口投与、絶食下)



### 血漿中ドチヌラドの腎機能別薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng · hr/mL)
腎機能正常者群 (n=6)	85.67 ± 10.65	3.50 ± 0.55	8.75 ± 1.80	1,157.32 ± 269.46
軽度腎機能低下者群 (n=6)	88.73 ± 22.74 (p=0.931)	3.00 ± 1.67 (p=0.655)	10.29 ± 1.50 (p=0.274)	1,366.57 ± 427.94 (p=0.524)
中等度腎機能低下者群 (n=5*)	88.38 ± 14.39 (p=0.951)	2.60 ± 0.55 (p=0.324)	10.95 ± 2.17 (p=0.116)	1,428.54 ± 379.58 (p=0.389)

平均値±標準偏差 p値: 腎機能正常者群を基準としたDunnettの多重比較

※: 中等度腎機能低下者群の1例は解析除外[逸脱症例]

### 血漿中ドチヌラドの腎機能低下者群の腎機能正常者群に対する薬物動態パラメータの幾何平均比

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng · hr/mL)
軽度腎機能低下者群 vs. 腎機能正常者群	1.01 [0.79, 1.28]	1.15 [0.84, 1.59]
中等度腎機能低下者群 vs. 腎機能正常者群	1.03 [0.87, 1.21]	1.22 [0.90, 1.66]

幾何平均比[90%信頼区間]

#### <文献21)の書誌事項及び利益相反>

Fukase H, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S17-24

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち4名は株式会社富士薬品の社員である。著者には、本研究に関する株式会社富士薬品のアドバイザーでありコンサルタント料等を受領している者と、本研究の責任者であり原稿料を受領している者が含まれる。

重度の腎機能障害患者(eGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満)は、他剤での治療を考慮すること。詳細はDI(7頁)をご参照ください。

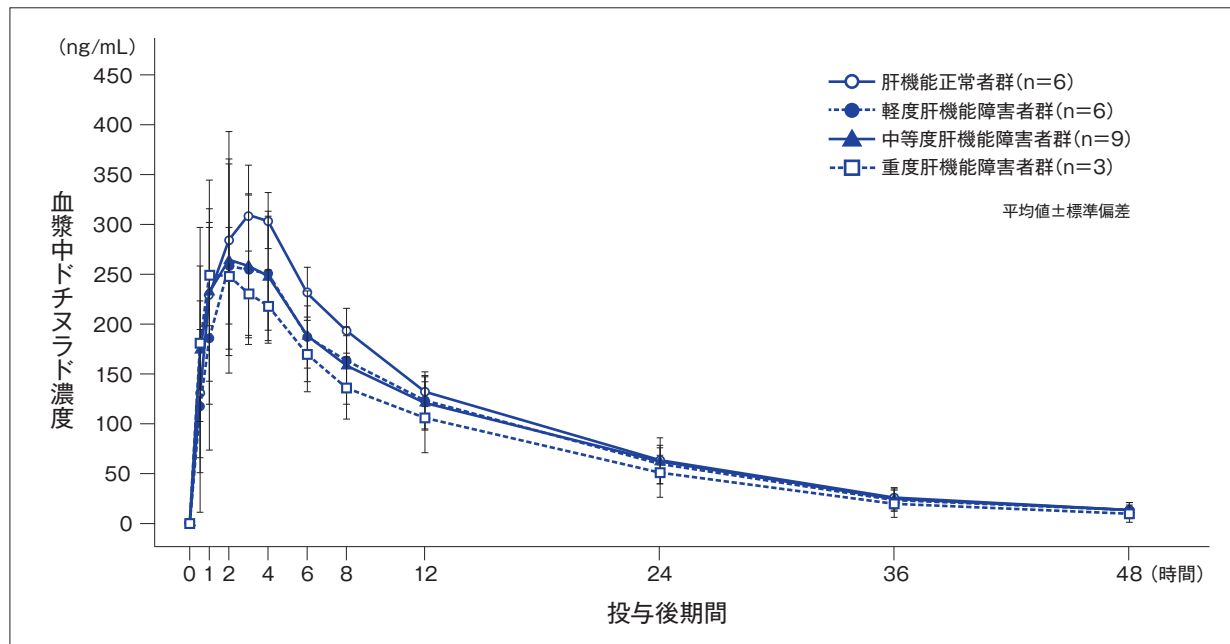
本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、肝機能障害患者は、慎重な経過観察を行うこと。詳細はDI(6~7頁)をご参照ください。

(6) 肝機能による影響(肝機能障害者)<sup>22,23)</sup>

肝機能正常者(6例)又は軽度(6例)、中等度(9例)、重度(3例)の肝機能障害者に、ドチヌラド4mgを絶食下で単回経口投与した結果、肝機能障害者群の肝機能正常者群に対するC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>の幾何平均比[90%信頼区間]は、軽度肝機能障害者群で0.840 [0.674, 1.047]及び0.872 [0.684, 1.112]、中等度肝機能障害者群で0.798 [0.653, 0.976]及び0.879 [0.704, 1.098]、重度肝機能障害者群で0.747 [0.570, 0.979]及び0.758 [0.563, 1.021]であった。

軽度肝機能障害者：Child-Pugh分類A(Child-Pughスコア5~6)、中等度肝機能障害者：Child-Pugh分類B(Child-Pughスコア7~9)、重度肝機能障害者：Child-Pugh分類C(Child-Pughスコア10~15)

## 血漿中ドチヌラド濃度の肝機能別推移(単回経口投与、絶食下)



## 血漿中ドチヌラドの肝機能別薬物動態パラメータ(単回経口投与、絶食下)

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
肝機能正常者群(n=6)	339.15±28.57	2.67±1.03	10.80±0.55	4,761.81±369.35
軽度肝機能障害者群(n=6)	289.88±65.03	2.17±1.17	10.50±2.42	4,234.01±950.16
中等度肝機能障害者群(n=9)	280.34±87.91	2.44±1.01	10.75±2.28	4,327.09±1,249.48
重度肝機能障害者群(n=3)	255.23±46.06	1.33±0.58	9.82±2.47	3,757.37±1,343.74

平均値±標準偏差

## 血漿中ドチヌラドの肝機能障害者群の肝機能正常者群に対する薬物動態パラメータの幾何平均比

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
軽度肝機能障害者群 vs. 肝機能正常者群	0.840 [0.674, 1.047]	0.872 [0.684, 1.112]
中等度肝機能障害者群 vs. 肝機能正常者群	0.798 [0.653, 0.976]	0.879 [0.704, 1.098]
重度肝機能障害者群 vs. 肝機能正常者群	0.747 [0.570, 0.979]	0.758 [0.563, 1.021]

幾何平均比[90%信頼区間]

<文献23)の書誌事項及び利益相反>

Kumagai Y, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S25-35

[利益相反] 本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち3名は持田製薬株式会社の社員である。

## 【用法及び用量】

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。

開発の経緯

特徴

D  
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意  
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

## (7) 病型による影響<sup>24,25)</sup>

尿酸産生過剰型の高尿酸血症男性患者6例にドチヌラド1mg、尿酸排泄低下型の高尿酸血症男性患者6例にドチヌラド1mg、尿酸産生過剰型の高尿酸血症男性患者6例にトピロキソスタット80mg及びドチヌラド1mgを入院摂食下で7日間経口投与した結果、投与1日目において、C<sub>max</sub>(平均値±標準偏差)はそれぞれ、78.68±14.92、83.80±9.77、83.28±10.22ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ、933.38±284.39、957.07±114.12、965.61±76.58ng・hr/mLであった。また、投与7日目において、C<sub>max</sub>はそれぞれ、102.90±21.43、101.20±18.28、108.33±15.49ng/mL、AUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ、1,209.40±365.96、1,193.53±166.49、1,257.48±210.14ng・hr/mLであった。

### 血漿中ドチヌラドの病型別薬物動態パラメータ(反復経口投与、摂食下)

投与群	投与後日数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)
<尿酸産生過剰型> ドチヌラド(n=6)	1	78.68±14.92	3.50±0.55	933.38±284.39
	7	102.90±21.43	3.67±0.52	1,209.40±365.96
<尿酸排泄低下型> ドチヌラド(n=6)	1	83.80±9.77	4.00±0.00	957.07±114.12
	7	101.20±18.28	3.17±0.98	1,193.53±166.49
<尿酸産生過剰型> トピロキソスタット +ドチヌラド(n=6)	1	83.28±10.22	3.17±0.41	965.61±76.58
	7	108.33±15.49	3.67±0.52	1,257.48±210.14

平均値±標準偏差

#### <文献25)の書誌事項及び利益相反>

Okui D, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S92-102

[利益相反] 本研究は株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者は全員株式会社富士薬品の社員である。

#### 本邦で承認されたトピロキソスタットの用法・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。

#### 本邦で承認されたトピロキソスタットの用法・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。

## 2. 吸収率(健康成人)<sup>26)</sup>

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、尿及び呼気中への累積排泄率(平均値±標準偏差)<sup>\*</sup>は91.42±2.47%であったことから、投与量の91.42%が吸収されたと推定された。

<sup>\*</sup>: 尿は投与168時間後、呼気は投与72時間後までの累積値

## 3. 分布

### (1) 分布容積(健康成人)<sup>26)</sup>

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、分布容積(平均値±標準偏差)は14.75±2.94Lであった。

### (2) 蛋白結合率(*in vitro*)<sup>27)</sup>

健康成人男性(3例)から採取した血漿に、<sup>14</sup>C-ドチヌラドを0.1、1、10 $\mu$ g/mLの濃度となるよう添加し、限外ろ過法により評価した結果、ドチヌラドのヒト血漿蛋白結合率はそれぞれ99.2%、99.4%、99.3%であった。また、主な結合蛋白はアルブミンと推定された。

### (3) 血球移行性(*in vitro*)<sup>27)</sup>

健康成人男性(3例)から採取した血液に、<sup>14</sup>C-ドチヌラドを0.1、1、10 $\mu$ g/mLの濃度となるよう添加して評価した結果、ドチヌラドのヒト血液中における血球移行率はいずれの濃度においても0%であり、ドチヌラドは血球には移行しないことが示唆された。

### (4) 組織分布(ラット)<sup>28)</sup>

雌雄ラット(各3例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mg/kgを絶食下で単回経口投与し、投与1、8、24、72、168時間後(72時間後及び168時間後は雄のみ)の放射能の組織分布について検討した結果、血漿中放射能濃度に比べて、投与1時間後では肝臓で、投与24時間後ではハーパー腺、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。組織内放射能濃度は経時的に低下する傾向を示した。

また、雄有色ラット(3例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mg/kgを絶食下で単回経口投与し、投与1、8、24、72、168、336時間後の放射能の組織分布について検討した結果、白色皮膚及び有色皮膚の放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べて、0.14～1.51倍及び0.17～0.82倍であり、また投与168時間後までの眼球の放射能組織濃度は0.03～0.08倍であった。これらのことから、ドチヌラド及びその代謝物はメラニンとの親和性が低いことが示唆された。

#### 【用法及び用量】

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。

開発の経緯

特徴

D  
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意  
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等



## (5) 胎盤通過性(ラット)<sup>2)</sup>

妊娠19日目の雌ラット(3例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mg/kgを単回経口投与し、投与1、8、24時間後の放射能の組織分布について検討した結果、胎児組織(血液、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、消化管)の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度に比べて、投与1時間後は0.03~0.17倍、投与8時間後は0.06~0.33倍、投与24時間後は最高濃度の0.30倍以下であり、ドチヌラドの胎盤通過性は低いことが示唆された。

## (6) 乳汁移行性(ラット)<sup>2)</sup>

分娩後10日目の哺育中雌ラット(3例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mg/kgを単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度の薬物動態パラメータ(平均値±標準偏差)は、 $C_{max}$ が $2,807.9 \pm 609.7$  ng eq./mL、 $T_{max}$ が $5.33 \pm 2.31$  hr、 $T_{1/2}^{*}$ が $7.53 \pm 1.32$  hr、 $AUC_{0-inf}$ が $46,005.2 \pm 9,354.5$  ng eq. · hr/mLであった。一方、血漿中放射能濃度は、 $C_{max}$ が $2,044.1 \pm 362.9$  ng eq./mL、 $T_{max}$ が $0.50 \pm 0.00$  hr、 $T_{1/2}^{*}$ が $8.79 \pm 2.07$  hr、 $AUC_{0-inf}$ が $22,993.5 \pm 5,145.1$  ng eq. · hr/mLであった。また、乳汁中放射能濃度は投与2時間後以降において血漿中放射能濃度より高値を示した。これらのことから、ドチヌラドには乳汁移行性があるものの、血漿と同様の消失半減期を示した。

※：投与8~48時間の放射能濃度をもとに算出

### 【特定の背景を有する患者に関する注意】(一部抜粋)

#### 9.5 妊婦

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。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

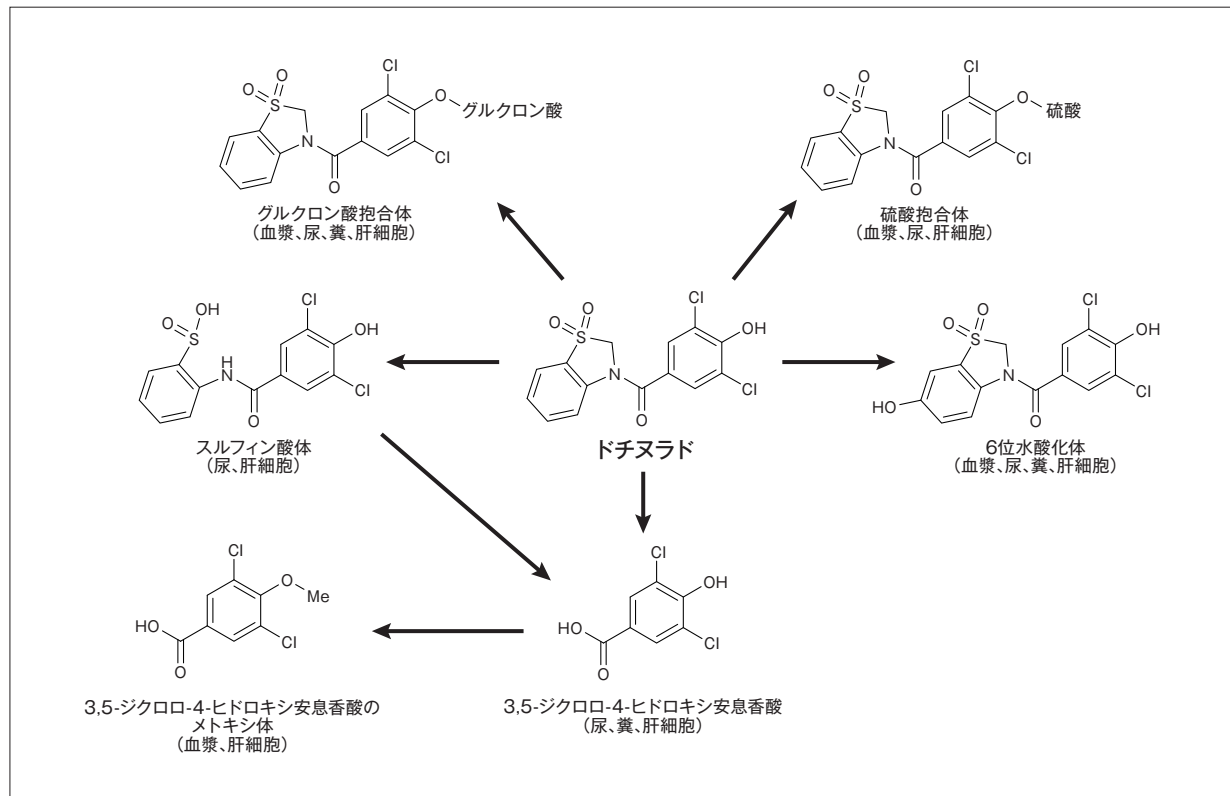
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で、本剤が乳汁中に移行することが報告されている。

## 4. 代謝

### (1) 代謝経路<sup>29)</sup>

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与したマスバランス試験及びヒト肝細胞懸濁液に<sup>14</sup>C-ドチヌラド10 $\mu$ mol/Lを添加して1時間反応させた代謝試験の結果、ドチヌラドは主にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝されると推定された。

#### ヒトにおける推定代謝経路



開発の経緯

特徴

DI

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意  
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等

## (2) 代謝物の割合 (健康成人)<sup>26)</sup>

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、投与0～72時間後の代謝物の組成は、血漿中において、未変化体が試料中の80.9%、3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸のメトキシ体が5.1%、硫酸抱合体が1.8%、6位水酸化体が1.7%であり、その他の代謝物は各1.1%以下であった。尿中において、未変化体が投与量の1.1%、グルクロン酸抱合体が44.3%、硫酸抱合体が20.0%であり、その他の代謝物は各5.8%以下であった。また糞中において、未変化体が投与量の0.5%、6位水酸化体及び3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ安息香酸が1.0%、スルホン酸体が0.7%であり、その他の代謝物は各0.1%以下であった。

## (3) 肝薬物代謝酵素 (*in vitro*)<sup>30)</sup>

ヒト各種組織(肝臓、腎臓、小腸、肺)由来ミクロソーム及びヒトUGT (UDP-グルクロン酸転移酵素)発現ミクロソームにドチヌラド50 $\mu$ mol/Lを添加し、ドチヌラドの代謝に関与するUGTの分子種について検討した結果、グルクロン酸抱合体生成にはUGT1A1、1A3、1A9、2B7等の複数の分子種が関与していることが示唆された。

また、ヒト各種組織(肝臓、腎臓、小腸、肺)由来サイトゾル及びヒトSULT (硫酸転移酵素)発現サイトゾルにドチヌラド50 $\mu$ mol/Lを添加し、ドチヌラドの代謝に関与するSULTの分子種について検討した結果、硫酸抱合体生成にはSULT1B1及び1A3等の複数の分子種が関与していることが示唆された。

## 5. 排泄 (健康成人)<sup>26)</sup>

健康成人男性(6例)に<sup>14</sup>C-ドチヌラド1mgを絶食下で単回経口投与した結果、尿、糞、呼気への累積放射能排泄率(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、投与168時間後までにそれぞれ86.38 $\pm$ 1.83%、7.93 $\pm$ 2.48%、5.02 $\pm$ 1.51%<sup>\*</sup>であり、ドチヌラドは主に腎から排泄されることが示唆された。

<sup>\*</sup>: 呼気のみ投与72時間後までの累積値

### 【用法及び用量】

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。

## 6. 薬物相互作用

### (1) オキサプロジン(健康成人)<sup>31,32)</sup>

オキサプロジンは、非臨床試験において血漿蛋白結合率及びグルクロン酸抱合体生成に対する影響が大きいと考えられたことから、臨床薬物相互作用試験を行った。

健康成人男性(12例)に第1期としてドチヌラド4mgを単回経口投与し、その8日後から第2期としてオキサプロジン600mgを5日間(第2期1～5日目)反復経口投与し、その翌日(第2期6日目)にドチヌラド4mg及びオキサプロジン600mgを同時に単回経口投与した。その結果、血漿中ドチヌラド濃度のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>(平均値±標準偏差)はドチヌラド単独投与時270.77±26.61ng/mL及び3,845.95±578.70ng・hr/mL、オキサプロジン併用時266.11±27.01ng/mL及び4,487.36±480.21ng・hr/mLであり、併用時の単独投与時に対するC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-inf</sub>の幾何平均比[90%信頼区間]は、0.982[0.945, 1.021]及び1.165[1.114, 1.219]であった。

これらを薬物相互作用ガイドラインの基準により評価したところ、両薬物間の薬物動態学的な相互作用はないと判断された。

### (2) 代謝酵素(CYP、UGT)阻害作用(*in vitro*)<sup>33,34)</sup>

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種CYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4)に対する阻害作用を検討した結果、ドチヌラドはCYP2C9に対する可逆的阻害作用(K<sub>i</sub>値：10.4μmol/L)、高濃度(200μmol/L)でのCYP3A4に対する時間依存的阻害作用(K<sub>i</sub>値：1,080.00μmol/L)を示した。

またヒトUGT発現ミクロソームを用いて、各種UGT分子種(UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15、2B17)に対する阻害作用を検討した結果、ドチヌラドはUGT1A1及び2B15に対する可逆的阻害作用(K<sub>i</sub>値：10.0及び16.6μmol/L)を示した。

これらを薬物相互作用ガイドラインの基準により評価したところ、臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断された。

### (3) 代謝酵素(CYP)誘導作用(*in vitro*)<sup>33)</sup>

ヒト肝細胞を用いて、各種CYP分子種(CYP1A2、2B6、3A4)に対する誘導作用を、各分子種のmRNA発現量を測定することにより検討した結果、ドチヌラドはCYP2B6に対して検討した3ロット中1ロットの肝細胞において濃度依存的なmRNA発現誘導作用を示したが、CYP1A2及び3A4に対しては濃度依存的なmRNA発現誘導作用は認められなかった。

### (4) 血漿蛋白結合における予想併用薬との相互作用(*in vitro*)<sup>35)</sup>

ドチヌラドとの併用が予想される各種薬剤について、ヒト血漿を用いて限外ろ過法により評価した結果、ドチヌラドの蛋白結合率は、ナプロキセン又はオキサプロジン100μg/mL(臨床最大用量のC<sub>max</sub>に相当)以上の添加によって非結合型画分の割合が増加した。一方、その他の薬剤の蛋白結合率はドチヌラド0.1～10μg/mLの濃度範囲での添加によってほとんど変化しなかった。

この結果から、ナプロキセン及びオキサプロジンは臨床用量においてドチヌラドの血漿蛋白結合置換作用を介して体内動態に影響する可能性があると考えられた。

#### <検討に用いた薬剤>

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

#### <文献32)の書誌事項及び利益相反>

Furihata K, et al. Clin Exp Nephrol 2020; 24: S36-43

[利益相反] 本研究は持田製薬株式会社及び株式会社富士薬品の資金により行われた。本論文の著者のうち2名は持田製薬株式会社の社員である。

開発の経緯

特徴

D  
I

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する  
理化学的知見

製剤学的事項

取扱上の注意  
包装/関連情報

主要文献

製造販売業者等