

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

本剤の成分であるドチヌラドに対し、過敏症の既往歴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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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ため、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]

（解説）

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⁵⁾を参考に設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

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ため設定した。なお、本剤の臨床試験^{1-4, 12-17)}において、尿路結石を伴う患者への投与は行われていない。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者 (eGFR が 30mL/min/1.73m² 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 30mL/min/1.73m² 未満の患者は除外されている。

(解説)

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り、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。本剤の臨床試験^{1-4, 12-17)}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 30mL/min/1.73m² 未満の患者は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。

(3) 肝機能障害患者

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 100IU/L 以上の患者は除外されている。[8.3 参照]

(解説)

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。本剤の臨床試験^{1-4, 12-17)}において、一般的な被験者への安全への配慮から、重篤な肝疾患を有する患者及び投与前 AST 又は ALT が 100IU/L 以上の患者は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないため設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

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⁵⁵⁾。

(解説)

ラット及びウサギを用いた非臨床試験⁵⁵⁾において、臨床曝露量の約 1053 倍及び約 174 倍に相当する用量ではあるが、骨格変異が認められているため設定した（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）。

(6) 授乳婦

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⁵⁴⁾。

(解説)

ラットを用いた非臨床試験⁵⁴⁾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（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性（ラット）」の項参照）。

(7) 小児等

設定されていない。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

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。 |

(解説)

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『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』に基づき、各種 *in vitro* 試験⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 及び臨床薬物相互作用試験^{26, 27)} を実施し、薬物相互作用の懸念は認められていない(「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照)。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない。

(2) その他の副作用

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 |

(解説)

有効性及び安全性の検討を目的とし、承認された用法・用量にて実施した主要な臨床試験〔(第III相フェブキソスタット対照二重盲検比較試験^{1, 2)}、第III相ベンズプロマロン対照二重盲検比較試験^{3, 4)}、第III相長期投与試験^{16, 17)}〕、合計531例〕において、発現例数が2例以上の副作用(臨床検査値異常を含む)を記載した(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)。

◆副作用頻度一覧表等

表Ⅷ-1 副作用発現状況一覧

| | |
|----------|-----------|
| 安全性評価例数 | 531 |
| 発現例数 (%) | 104(19.6) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|----------------------------------|-----------|
| 【良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)】 | 1 (0.2) |
| 胃癌第1期 | 1 (0.2) |
| 【神経系障害】 | 2 (0.4) |
| 頭痛 | 1 (0.2) |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.2) |
| 【呼吸器、胸郭および縦隔障害】 | 1 (0.2) |
| 肺腫瘍 | 1 (0.2) |
| 【胃腸障害】 | 7 (1.3) |
| 軟便 | 3 (0.6) |
| 下腹部痛 | 1 (0.2) |
| 慢性胃炎 | 1 (0.2) |
| 下痢 | 1 (0.2) |
| 食道不快感 | 1 (0.2) |
| 【肝胆道系障害】 | 1 (0.2) |
| 脂肪肝 | 1 (0.2) |
| 【皮膚および皮下組織障害】 | 4 (0.8) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2) |
| 湿疹 | 1 (0.2) |
| 過角化 | 1 (0.2) |
| そう痒症 | 1 (0.2) |
| 【筋骨格系および結合組織障害】 | 72 (13.6) |
| 痛風性関節炎 | 51 (9.6) |
| 関節炎 | 11 (2.1) |
| 四肢不快感 | 8 (1.5) |
| 関節痛 | 3 (0.6) |
| 滑液包炎 | 1 (0.2) |
| 関節腫脹 | 1 (0.2) |
| 四肢痛 | 1 (0.2) |
| 関節周囲炎 | 1 (0.2) |
| 多発性関節炎 | 1 (0.2) |

| 副作用の種類 | 発現例数 (%) |
|-----------------------------|----------|
| 腱炎 | 1 (0.2) |
| 【腎および尿路障害】 | 8 (1.5) |
| 腎結石症 | 5 (0.9) |
| 腎石灰沈着症 | 2 (0.4) |
| 血尿 | 1 (0.2) |
| 尿道痛 | 1 (0.2) |
| 【生殖系および乳房障害】 | 1 (0.2) |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.2) |
| 【臨床検査】 | 18 (3.4) |
| 尿中β ₂ ミクログロブリン増加 | 3 (0.6) |
| 尿中アルブミン陽性 | 2 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 2 (0.4) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.4) |
| 尿中アルブミン/クレアチニン比増加 | 2 (0.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.2) |
| 尿中結晶陽性 | 1 (0.2) |
| 好酸球数増加 | 1 (0.2) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.2) |
| リンパ球数減少 | 1 (0.2) |
| 好中球数増加 | 1 (0.2) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (0.2) |
| 心電図PR延長 | 1 (0.2) |

(MedDRA/J ver. 21.0)

(承認時までの臨床試験成績の集計、第Ⅲ相フェブキシソスタット対照二重盲検比較試験^{1, 2)}、第Ⅲ相ベズブロン対照二重盲検比較試験^{3, 4)}、第Ⅲ相長期投与試験^{16, 17)}を併合)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

設定されていない。

11. 適用上の注意

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。

(解説)

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付「PTP の誤飲対策について」）に基づき、PTP 包装を飲み込むことのリスクに関して注意喚起するために設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。