



GFR 区分別の高尿酸血症患者における ドチヌラドの有効性および安全性の検討 (GFR 区分別の検討) : 後ろ向き観察研究

大阪府済生会中津病院腎臓内科

嶋津啓二* / 西原奈菜子 / 濱 悠馬 / 北川 聡

● 要旨

目的 : 高尿酸血症患者〔腎機能が糸球体濾過量 (GFR) 区分として G1 ~ G5〕における, ドチヌラドの使用実態と尿酸降下作用および腎機能に与える影響を評価すること

方法 : 本研究は単施設後ろ向き観察研究である。調査対象期間にドチヌラドが投与された研究対象者について, ドチヌラド投与開始後 12 カ月時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合, ドチヌラド投与開始後 3 カ月, 6 カ月, 12 カ月時点の血清尿酸値とその変化, eGFR とその変化を, 対象者全体・GFR 区分別・ドチヌラド処方開始時ステータス〔新規/他の尿酸降下薬からの切替 (以下, 切替) /他の尿酸降下薬との併用 (以下, 併用)〕別に検討した。

結果 : 研究対象者は 298 例 (男性 219 例, 女性 79 例) で, 年齢は 68.2 ± 15.0 歳, GFR 区分別の症例数は G1, 2 : 51 例 (17.1%), G3a : 70 例 (23.5%), G3b : 87 例 (29.2%), G4 : 64 例 (21.5%), G5 : 26 例 (8.7%) だった。また, 新規 : 215 例 (72.1%), 切替 : 46 例 (15.4%), 併用 : 37 例 (12.4%) であった。

対象者全体では, ドチヌラドの血清尿酸値は開始時 $8.25 (8.04-8.46)$ mg/dL [点推定値 (95%信頼区間)] から 12 カ月後 $6.10 (5.97-6.22)$ mg/dL へと有意に低下した。ドチヌラド投与開始 12 カ月後における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は, 全体で 56.8% (50.0-63.4), GFR 区分別では G1, 2 : 58.7% (44.4-71.7), G3a : 49.4% (34.8-64.1), G3b : 55.8% (40.0-70.4), G4 : 65.3% (52.8-75.9), G5 : 46.0% (25.1-68.4) であった。またドチヌラド投与開始時ステータスが新規, 切替, 併用いずれの場合でも, 血清尿酸値の有意な低下が認められた。ドチヌラドによる血清尿酸値低下作用は, 尿酸排泄率の変化から裏付けられた。GFR 区分 G3a, G3b, G4 の患者では, ドチヌラド投与開始後に eGFR スロープの有意な改善が認められた。

結論 : ドチヌラドは, 腎機能の高度低下例を含む慢性腎臓病合併高尿酸血症患者に対して血清尿酸低下作用が認められ, 腎保護作用も示唆された。

キーワード : 慢性腎臓病, 高尿酸血症, ドチヌラド, 尿酸, 糸球体濾過量

はじめに

日本では食生活の欧米化に伴い, 高尿酸血症患者は年々増加しており¹⁾, 2019 年の国民栄養基礎調査の結果から, 高尿酸血症患者は 1000 万人と推定されている²⁾。

尿酸は, 主に肝臓で合成され, 腎臓で約 75% が排泄され, 残りは腸管などから排泄される³⁾。尿酸の生成が排泄を超えると高尿酸血症になるが, 高尿酸血症は腎炎, 血管内皮機能障害, およびレニン-アンジオテンシン系の活性化を引き起こし, 高血圧・心血管イベントや慢性腎臓病 (CKD) の発症

*Corresponding Author : 嶋津啓二 ; 大阪府済生会中津病院腎臓内科 (〒 530-0012 大阪府大阪市北区芝田二丁目 10 番 39 号)
Tel : 06-6372-0333 Email : k_shimazu@nakatsu.saiseikai.or.jp

と進行をもたらすこともある^{4)~6)}。

高尿酸血症患者に対する薬物治療としては、尿酸生成抑制薬もしくは尿酸排泄促進薬があるが、CKDを合併する場合は、「治療ガイドライン」で、尿酸生成抑制薬が推奨されている²⁾。一方で、尿酸生成抑制薬を用いた治療では、腎機能が維持された患者に比べて、腎機能低下を伴う患者においては尿酸値管理目標値に達しない患者の割合が高いとする報告もある⁷⁾⁸⁾。また、従来の尿酸排泄促進薬であるブコローム、プロベネシドは、腎機能が高度に低下した症例においては、尿路結石、腎障害のリスクとなるため禁忌であり、またベンズブロマロンは尿量が減少した腎不全、重度腎機能障害患者では効果が期待できないため禁忌、高度低下症例では個別の判断で使用する事となる^{9)~11)}。

高尿酸血症の病型別の発生率は、排泄低下型76.5%、産生過剰型4.1%、混合型が19.0%、正常型0.4%という報告もあり¹²⁾、排泄低下型が大多数を占めているため、排泄低下を伴う患者が腎障害を併発した際の薬剤選択は課題であった。

ドチヌラドは、尿酸の再吸収に関与する腎臓の尿酸トランスポーター1 (URAT1) を選択的、かつ強力に阻害する新規選択的尿酸再吸収阻害薬である。ドチヌラドは、既存の尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン、プロベネシドと比べて、URAT1の阻害作用はそれぞれ5.11, 4440倍強い¹³⁾。またドチヌラドはURAT1選択性が高いため、従来の選択性の低い薬剤と異なり、腸管において尿酸分泌に関与するヒトATP-binding cassette transporter G2 / breast cancer resistance protein (ABCG2) の阻害は極めて弱い¹³⁾ため、腎負荷を回避できると考えられている。

CKDを合併する高尿酸血症患者に対するドチヌラドの研究報告については、これまでもいくつかあるものの^{14)~16)}、症例数が少なく、また、腎機能の長期推移や尿酸生成抑制薬からの切替および併用処方の実態調査については十分ではない。

そこで我々は、ドチヌラド投与開始後の治療実態および尿酸低下、腎機能の推移を明らかにするために多数の症例を用いて後ろ向き観察研究を実施することにした。

対象および方法

1. 研究デザインおよび倫理

本研究は単施設後ろ向き観察研究である。解析には既存のデータのみを用い、その使用に関してはオプトアウトポリシーを採用した。大阪府済生会中津病院臨床研究倫理審査委員会の審査と承認を得て(2023年12月21日)、厚生労働省が整備するデータベース(jRCT: Japan Registry of Clinical Trials, 登録番号:jRCT1051230149)に登録し、ヘルシンキ宣言の倫理原則と人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針¹⁷⁾および倫理審査委員会にて承認された研究計画書に従って実施された。

2. 対象者

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に一つも抵触しない患者を本研究の対象とした。

2-1. 選択基準

- ① 調査対象期間中に大阪府済生会中津病院(以下、「当院」とする)においてドチヌラドを投与された患者のうち、ドチヌラド投与開始時点で糸球体濾過量(GFR)区分G1~G5に分類可能な患者。
- ② ドチヌラド投与開始時点で20歳以上の患者(性別不問)。

〈設定根拠〉

①, ②: 本研究の目的を踏まえ、適切な評価のため設定した。

2-2. 除外基準

- ① 他の医療機関でドチヌラドを投与開始された後に当院を受診した患者(当院の初回受診時にドチヌラドを既に内服している患者)。
- ② オプトアウトにより不参加の意思表示のあった患者。

〈設定根拠〉

- ①: 試験結果に影響を及ぼす可能性があるため、除外した。
- ②: 倫理性の面から除外した。

3. 方法

オプトアウト文書を当院ウェブサイトにて掲示し、オプトアウトの期間を設けた。オプトアウト期間およびオプトアウト期間終了後から解析完了前にデータ使用拒否が示された場合には、該当データを研究用データから削除した。研究対象期間(情報抽

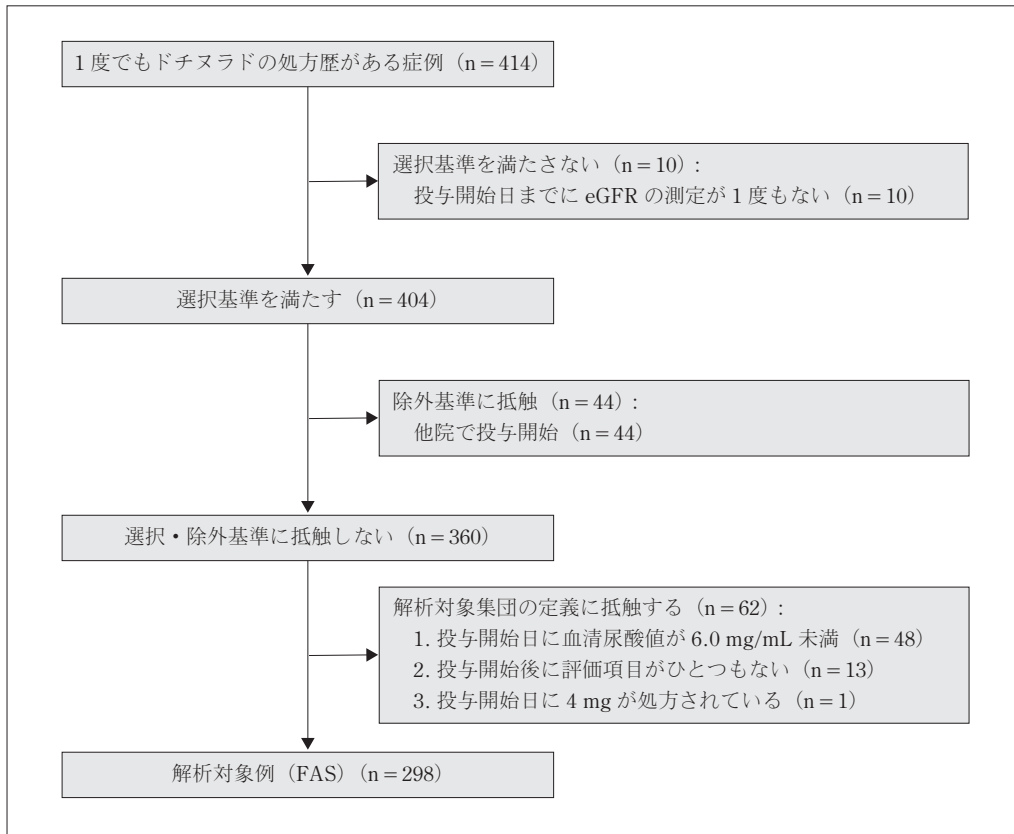


図1 解析対象者フローチャート

出対象期間)は2019年1月1日～2023年11月30日とし、ドチヌラドを1回でも投与された症例を抽出した。診療録から適格性基準を満たす患者を検索し、ドチヌラドの初回投与日を起点日として、前後18カ月の範囲内のデータのみを解析対象とした。

4. 観察項目

患者背景(年齢, 性別, 腎機能障害の主要な原疾患名, 合併症, 外来血圧, 身長, 体重), ドチヌラドの投与状況, 前治療・併用治療薬, ドチヌラド投与開始後の痛風発作, 心血管合併症, 透析導入, 血清尿酸値, 血清クレアチニン, 推算糸球体濾過量(eGFR), 肝機能[アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)], 尿pH, 尿中尿酸排泄率, 尿中クレアチニンを観察項目とした。GFR区分は血清Cr値, 性別, 年齢から日本人のGFR推算式(JSNeGFRcr)¹⁸⁾を用いて算出した。尿中尿酸排泄率は以下の計算式より算出した。[(尿中尿酸濃度) × (血清クレアチニン濃度) / (血清尿酸濃度) × (尿中クレアチニン濃度)] × 100%。

5. 評価項目

主要評価項目はドチヌラド投与開始後12カ月時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成割合とした。また, GFR区分別にサブグループ解析も実施した。

その他の評価項目としては, ドチヌラド投与開始後3カ月, 6カ月, 12カ月における血清尿酸値・尿中尿酸/尿中クレアチニン・尿中尿酸排泄率, ドチヌラド投与開始前後各12カ月間のeGFR, ドチヌラド投与開始後3カ月, 6カ月, 12カ月における尿pHとした。

なお, 血清尿酸値・尿中尿酸/尿中クレアチニンについては, ドチヌラド投与開始時ステータス(新規/切替/他剤との併用)での傾向の違いを, eGFRでは, GFR区分別およびドチヌラド投与開始時ステータスでの傾向の違いを検討した。ドチヌラド投与開始時ステータスは, 投与開始前3カ月間に他の尿酸降下薬の投与が1度もない症例を「新規」, 投与開始前3カ月間に他の尿酸降下薬の投与が1回以上ありドチヌラド投与開始時に同時投与のない症例を「切替」, 投与開始前3カ月間に他の尿酸降下薬の投与が1回以上ありドチヌラド投与開始

表 1a 患者背景 (全体) (n = 298)

年齢 (歳) (mean ± SD)		68.2 ± 15.0
性別 (男性 / 女性) [n (%)]		219 (73.5) / 79 (26.5)
収縮期血圧 (mmHg) (mean ± SD)		130.0 ± 17.1
拡張期血圧 (mmHg) (mean ± SD)		74.3 ± 12.6
体重 (kg) (mean ± SD)		66.3 ± 39.0
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)		24.8 ± 13.7
UA (mg/dL) (mean ± SD)		8.3 ± 1.2
Creatinine (mg/dL) (mean ± SD)		1.60 ± 0.95
AST (U/L) (mean ± SD)		30.0 ± 60.6
ALT (U/L) (mean ± SD)		26.7 ± 75.2
γ-GTP (U/L) (mean ± SD)		51.9 ± 72.3
eGFR (mL/min/1.73 m ²) (mean ± SD)		41.7 ± 19.5
GFR 区分 [n (%)]	G1, G2	51 (17.1)
	G3a	70 (23.5)
	G3b	87 (29.2)
	G4	64 (21.5)
	G5	26 (8.7)
腎機能障害の 主要な原因疾患名 [n (%)]	高血圧性腎硬化症	142 (47.7)
	腎炎	51 (17.1)
	糖尿病性腎臓病 (DKD)	58 (19.5)
	ADPKD (多発性嚢胞腎) その他	12 (4.0) 35 (11.7)
合併症 (併発症) [n (%)]	糖尿病	124 (41.6)
	高血圧	248 (83.2)
	脂質異常症	198 (66.4)
痛風関節炎 [n (%)]		11 (3.7)
前治療の有無 [n (%)]		135 (45.3)
併用薬 [n (%)]	ARB	177 (59.4)
	ACE 阻害薬	40 (13.4)
	利尿薬	165 (55.4)
	SGLT2 阻害薬	84 (28.2)
新規 / 切替 / 併用 [n (%)]	新規	215 (72.1)
	切替	46 (15.4)
	併用	37 (12.4)

BMI: 肥満度指数, UA: 尿酸, AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, γ-GTP: γ-グルタミルトランスペプチダーゼ, eGFR: 推算糸球体濾過量, ARB: アンジオテンシン受容体遮断薬, ACE: アンジオテンシン変換酵素, SGLT2: ナトリウム・グルコース輸送体 2

時に 1 剤以上の同時投与のある症例を「併用」と定義した。

安全性評価として、肝機能 (AST, ALT, γ-GTP) の変化、イベント (痛風発作, 心血管合併症, 透析導入) の発生を評価した。

6. 解析方法

有効性および安全性の評価項目に対する解析対象集団は、適格基準を満たし、かつ、添付文書の用法

用量に従って投与された症例のうち 1 つ以上の評価項目データを有し、投与開始時の血清尿酸値が 6.0 mg/dL より大きいすべての患者を対象とした。

主要評価項目である 12 カ月時点における血清尿酸値 6.0 mg/mL 以下達成割合についての解析は、各時点の血清尿酸値 6.0 mg/mL 以下達成の有無を従属変数とし、ベースライン尿酸値を共変量とし、投与開始後の日数を表す変数 (連続値) を非線形の

表 1b 投薬情報 (尿酸降下薬)

切替前薬剤内訳 (n = 46)	フェブキソスタット	34 (73.9)
	トピロキソスタット	11 (23.9)
	アロプリノール	4 (8.7)
	ベンズブロマロン	2 (4.3)
併用薬剤内訳 (n = 37)	フェブキソスタット	30 (81.1)
	トピロキソスタット	7 (18.9)
	アロプリノール	0 (0.0)
	ベンズブロマロン	5 (13.5)

n (%) (重複含む)

説明変数として加えた一般化推定方程式を実施した。また、GFR 区分による傾向の違いを検討するために、主要評価項目についての解析に、投与開始時点における GFR 区分 (G1, 2, G3a, G3b, G4, G5) と時点を表す変数との交互作用項を含むモデルを用いた解析を実施した。

ドチヌラド投与開始後の血清尿酸値・尿中尿酸 / 尿中クレアチニン・尿酸排泄率の推移については、各時点 (3, 6, 12 カ月) の値を従属変数とし、ベースライン値を共変量とし、時間 (3, 6, 12 カ月) を表す変数 (カテゴリー変数) を説明変数として加えた線形混合効果モデルを実施した。血清尿酸値・尿中尿酸 / 尿中クレアチニンのサブグループ解析では、開始時ステータスによる傾向の違いを検討するために、前述の解析に、投与開始時点における開始時ステータスと時点を表す変数との交互作用項を含むモデルを用いた解析を実施した。

ドチヌラド投与開始前後各 12 カ月間の eGFR のスロープについては、ドチヌラド投与開始日を起点に、前後 12 カ月間の eGFR を従属変数、時間とドチヌラド投与との交互作用項を含む線形混合効果モデルを用いて、前後のスロープの違いを検討した。また、GFR 区分、開始時ステータスで分けたサブグループ解析も実施した。サブグループ解析ではグループ間の比較はしなかった。

ドチヌラド投与開始後の尿 pH の推移については、各時点 (3, 6, 12 カ月) の値を従属変数とし、ベースライン値を共変量とし、時間 (3, 6, 12 カ月) を表す変数 (カテゴリー変数) を説明変数として加えた線形混合効果モデルを実施した。

解析結果は患者背景の連続変数は平均値±標準偏差、名義変数は症例数 (割合) で示し、検査値の推移は各時点の点推定値 (95%信頼区間) で示し、

有意水準は両側 5%とした。

解析ソフトは R version 4.2.2 [R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria (<https://www.R-project.org/>)] を用いた。

結 果

ドチヌラド投与のあった 414 例のうち、選択基準を満たし除外基準に抵触せず、解析対象集団の定義に合致した 298 例 (男性 219 例, 女性 79 例) を有効性および安全性の解析対象集団とした (図 1)。

表 1a に患者背景を示す。年齢は 68.2 ± 15.0 歳、GFR 区分別の症例数は G1, 2 は 51 例 (17.1%), G3a は 70 例 (23.5%), G3b は 87 例 (29.2%), G4 は 64 例 (21.5%), G5 は 26 例 (8.7%) であった。ドチヌラド投与開始時における合併症は高血圧が多く、次いで脂質異常症, 糖尿病であった。また、ドチヌラド投与開始時の治療法の内訳としては、新規 215 例 (72.1%), 切替 46 例 (15.4%), 併用 37 例 (12.4%) であり、切替前の薬および併用されていた薬としてはフェブキソスタットが大部分を占めた (表 1b)。

主要評価項目であるドチヌラド投与開始後 12 カ月時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の点推定値 (95%信頼区間) は 56.8 (50.0-63.4) % だった (図 2 左)。サブグループ解析のドチヌラド投与開始時の GFR 区分別では、G1, 2 で 58.7 (44.4-71.7) %, G3a で 49.4 (34.8-64.1) %, G3b で 55.8 (40.0-70.4) %, G4 で 65.3 (52.8-75.9) %, G5 で 46.0 (25.1-68.4) % であった。ドチヌラド投与開始時の GFR 区分による傾向の違いは認めなかった (p for interaction = 0.642) (図 2 右)。

解析対象集団全体の血清尿酸値は、ドチヌラド投与開始時 8.25 (8.04-8.46) mg/dL から、3 カ月後

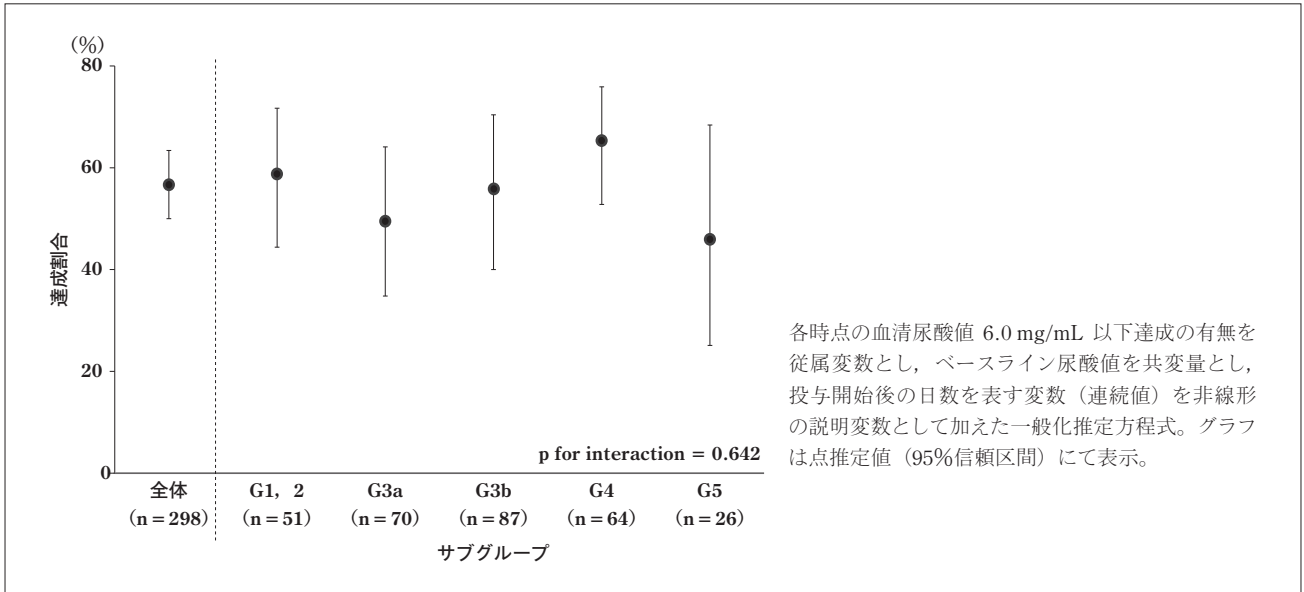


図2 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 (ドチヌラド投与 12 カ月後)

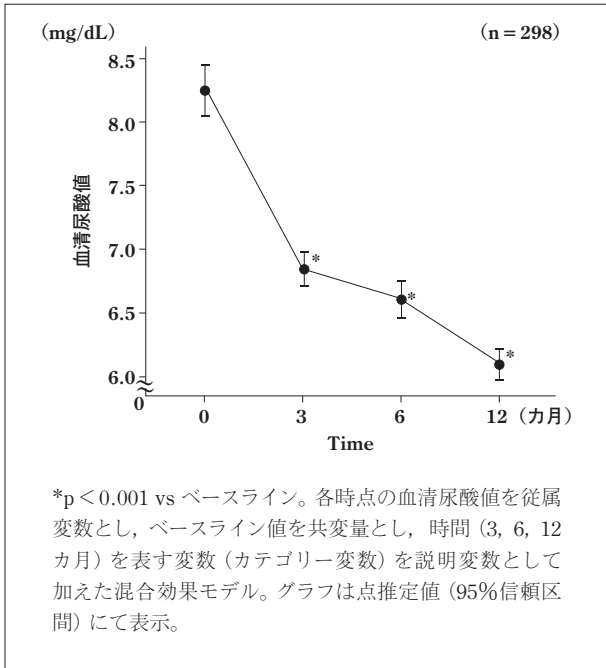


図3a 血清尿酸値の推移 (全体)

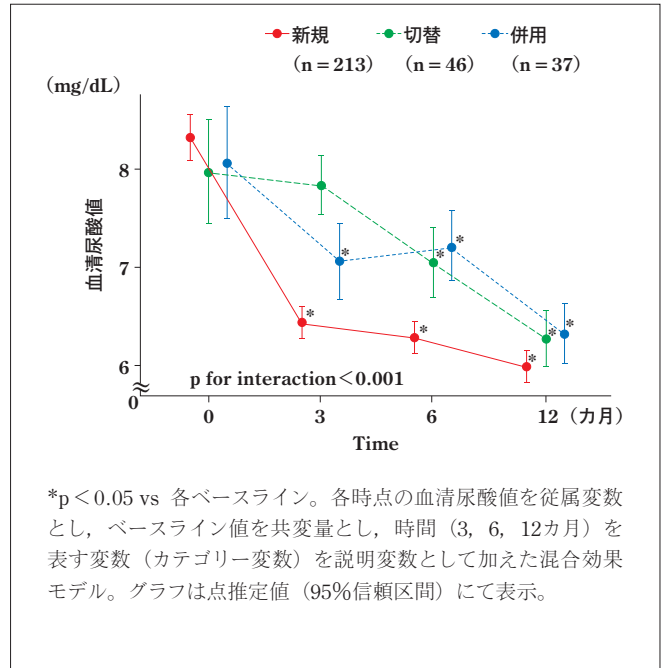


図3b 新規・切替・併用別の血清値の推移

6.79 (6.66-6.93) mg/dL, 6 カ月後 6.58 (6.43-6.74) mg/dL, 12 カ月後 6.10 (5.97-6.22) mg/dL へと有意に低下した (いずれもベースライン値との比較における $p < 0.001$) (図 3a)。ドチヌラド投与開始時ステータスによるサブグループ解析では、新規症例は投与開始時 8.34 (8.09-8.58) mg/dL から 12 カ月後 5.98 (5.83-6.14) mg/dL へ、切替症例は投与開始時 7.98 (7.45-8.51) mg/dL から 12 カ月後 6.27 (5.98-6.56) mg/dL へ、併用症例は投与開

始時 8.07 (7.49-8.64) mg/dL から 12 カ月後 6.32 (6.01-6.63) mg/dL へと有意に低下した。また、ドチヌラド投与開始時ステータスによる傾向の違いが認められた (図 3b, p for interaction < 0.001)。

尿中尿酸 / 尿中クレアチニンは、ベースライン 0.29 (0.25-0.34) から、3 カ月後 0.34 (0.31-0.37), 6 カ月後 0.35 (0.32-0.39), 12 カ月後 0.36 (0.33-0.39) へと推移し、12 カ月後には有意な増加が認められた (図なし)。ドチヌラド投与開始時ステー

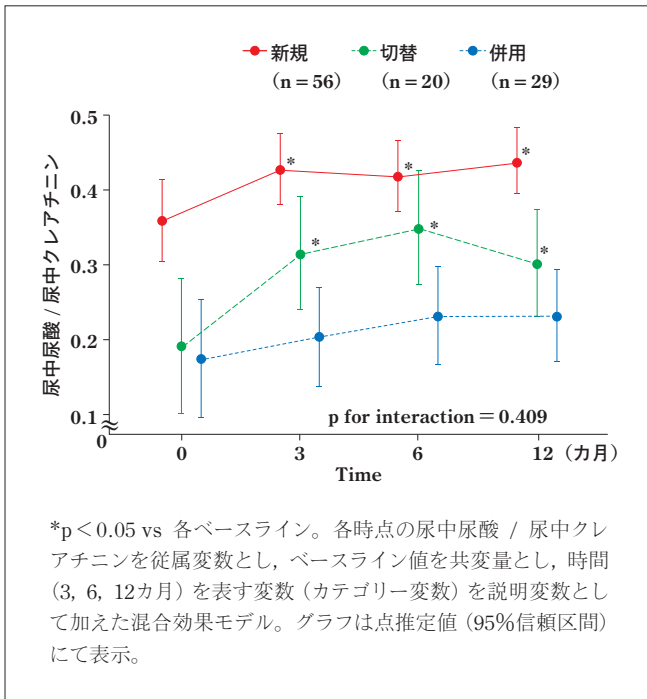


図4 新規・切替・併用別の尿中尿酸 / 尿中クレアチニンの推移

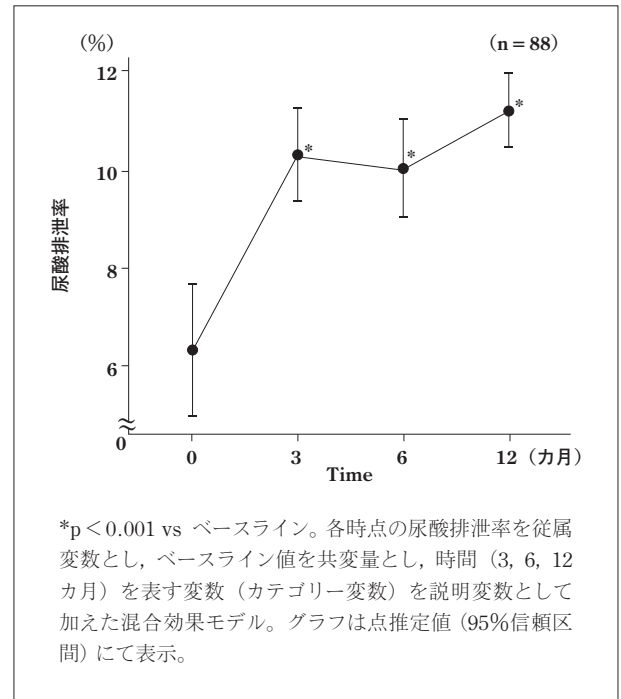


図5 尿酸排泄率の推移

タスによるサブグループ解析 (図4) では、新規症例ではドチヌラド投与開始時の尿中尿酸 / 尿中クレアチニン 0.36 (0.31-0.42) から3カ月後 0.43 (0.38-0.48) へと有意に増加し (p = 0.016), 12カ月後も 0.44 (0.39-0.48) とドチヌラド投与開始時に比べて有意に増加していた (p = 0.003)。切替症例においても、ドチヌラド投与開始時の推定尿中尿酸 / 尿中クレアチニン 0.19 (0.10-0.28) から3カ月後には 0.32 (0.24-0.39) へと有意に増加し (p = 0.003), 12カ月後も 0.30 (0.23-0.37) とドチヌラド投与開始時に比べて有意に増加していた (p = 0.007)。併用症例では、ドチヌラド投与開始時の推定尿中尿酸 / 尿中クレアチニン 0.17 (0.09-0.26) から3カ月後 0.20 (0.14-0.27), 12カ月後 0.23 (0.17-0.29) へと有意な増加は認めなかった (p = 0.433, p = 0.113)。また、サブグループによる差は認められなかった (p for interaction = 0.409) (図4)。

尿酸排泄率は、ドチヌラド投与開始時 6.3 (5.0-7.7) %から3カ月後 10.3 (9.4-11.3) %, 6カ月後 10.1 (9.1-11.1) %, 12カ月後 11.3 (10.5-12.0) %とドチヌラド投与開始時から有意に増加した (いずれも p < 0.001) (図5)。

ドチヌラド投与開始前の1カ月あたりの eGFR

スロープは -0.461 (-0.516, -0.406) mL/min/1.73 m²であったが、投与開始後は1カ月あたり -0.095 (-0.219, -0.030) mL/min/1.73 m²となり、eGFRの低下は有意に抑制された (p < 0.001) (図6a)。GFR区分によるサブグループ解析では、G3a, G3b, G4の患者で、ドチヌラド投与開始後にeGFR低下が有意に抑制された (G3a : p = 0.036, G3b : p < 0.001, G4 : p = 0.012) (図6b)。ドチヌラド投与開始時ステータス別の eGFR スロープは新規症例・切替症例で有意に改善した (新規症例 : p < 0.001, 切替症例 : p = 0.021) (図6c)。

安全性評価項目は肝機能パラメータについて、ASTは開始時 26.1 (21.7-30.5) U/Lから12カ月後 26.6 (24.2-29.0) U/L, ALTは開始時 21.5 (18.2-24.8) U/Lから12カ月後 21.1 (19.3-22.9) U/L, γ -GTPは開始時 48.8 (39.1-58.6) U/Lから12カ月後 49.9 (44.5-55.3) U/Lと推移し、ドチヌラド投与開始後に肝機能の有意な変化は認められず、また新たな未知の有害事象の報告もなかった。また、痛風発作は5例 (1.7%), 心血管合併症は6例 (2.0%), 透析導入は18例 (6.0%) であった。

尿アルカリ化薬の併用は、298例中4名 (観察終了時2名) で、対象者全体での尿 pH は、開始時 5.82 (5.72-5.91) から3カ月後 5.89 (5.83-5.95),

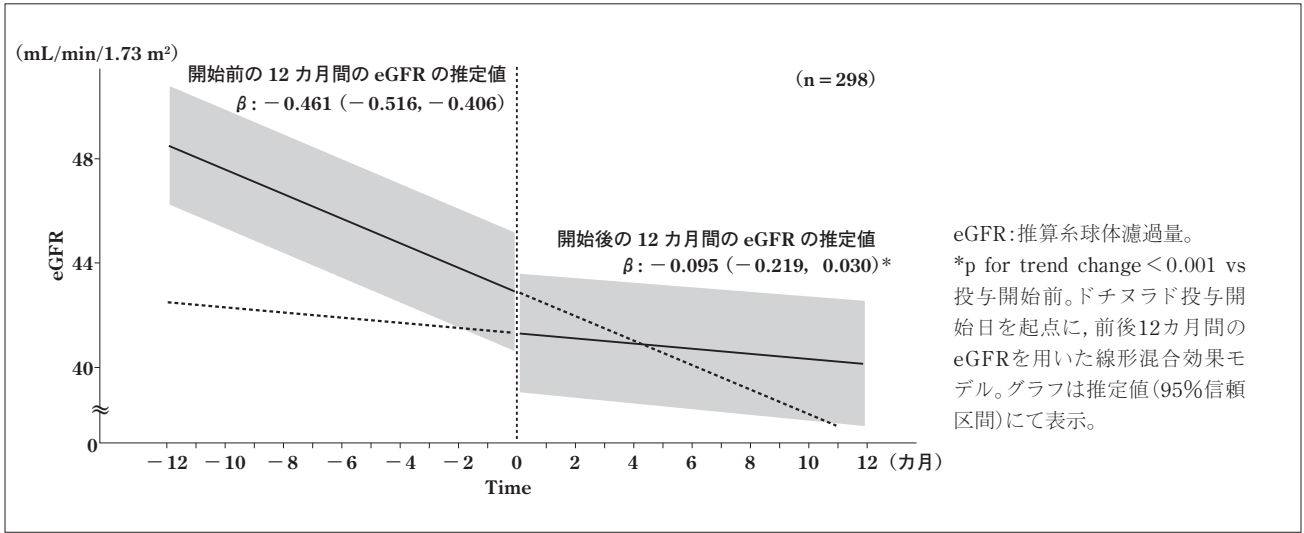


図 6a eGFR スロープのドキシマド投与前後の変化 (全体)

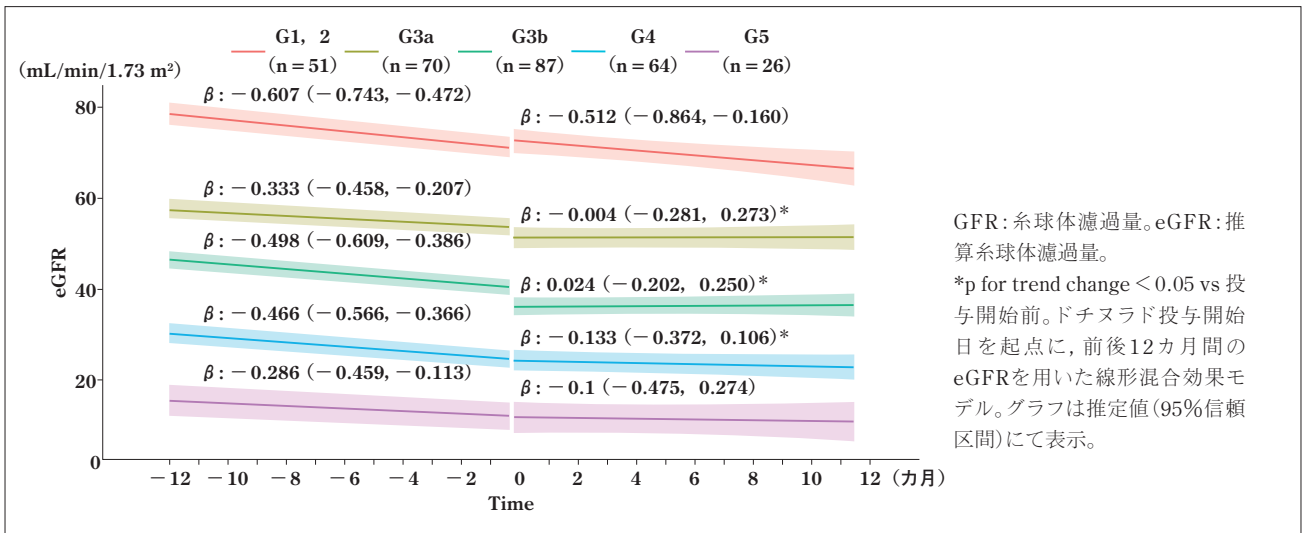


図 6b GFR 区別の eGFR スロープのドキシマド投与前後の変化

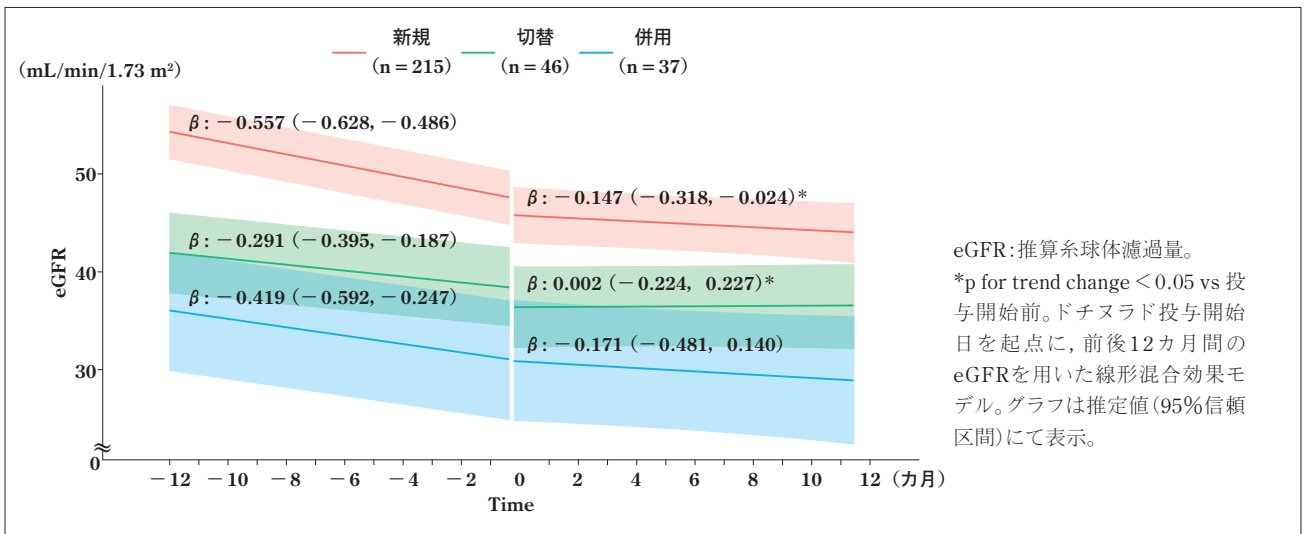


図 6c 新規・切替・併用別の eGFR スロープのドキシマド投与前後の変化

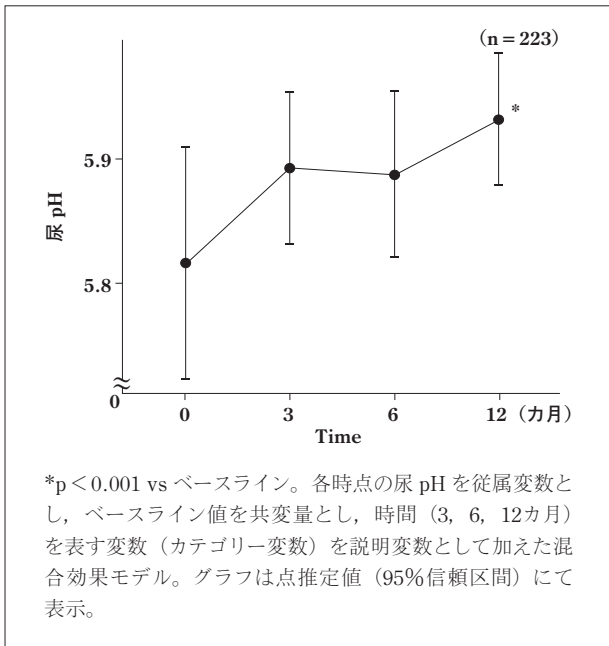


図7 尿 pH の推移

6 カ月後 5.89 (5.82-5.96), 12 カ月後 5.93 (5.88-5.99) と推移し (p = 0.185, p = 0.230, p = 0.036), 3 カ月後に上昇してからは下がる傾向はなかった (図 7)。

考 察

本研究は、診療録から電子的に抽出した情報を用いた単施設の後ろ向き観察研究である。複数診療科でフォローアップされている症例を対象に、ドチヌラド投与開始による尿酸値の推移のみでなく、腎機能低下に与える影響やその他のマーカーについての影響を検討した。

高尿酸血症と痛風の治療において、尿酸の排泄低下を伴う患者が腎障害を併発した際に排泄促進薬を使用することには注意が必要であったが、ドチヌラドはこの課題を解決する可能性が示唆された。日本の保険診療データを用いた研究では、血清尿酸の管理目標値 6.0 mg/dL 以下を達成した割合は腎機能の低下とともに減少する傾向が報告されており、それぞれの GFR 区分での達成割合はアロプリノール 100 mg 投与では G1 が 35.9%, G2 が 28.9%, G3 は 19.5%, G4 は 21.1%, フェブキソスタット 20 mg 投与では G1 が 60.3%, G2 が 53.7%, G3 が 41.1%, G4 は 34.1%であった⁷⁾。今回のドチヌラドの研究結果では、G1, 2 の症例で 58.7%, G3a で 49.4%, G3b で 55.8%, G4 で 65.3%, G5 で

46.0%と、GFR 区分にかかわらず血清尿酸の管理目標達成割合に差はなく (図 2 右), ドチヌラドは腎機能にかかわらず、血清尿酸値を低下させ、管理目標値を達成させる可能性が示唆された。これまでの GFR 区分別のドチヌラドによる血清尿酸の管理目標値達成割合については、Kurihara らが全 53 例の研究において、G3a 以下は 53%, G3b は 53%, G4 以上は 35%と報告しており、G4 以上での達成割合が若干低い傾向があったが¹⁰⁾、今回広範囲の区分かつより多くの症例で検証ができたことで懸念は払拭できたと考える。

本研究では、血清尿酸値は開始時 8.25 mg/dL からドチヌラド投与開始 12 カ月後 6.10 mg/dL へと有意に低下した (図 3a)。この推移は尿中尿酸排泄率からも裏付けられた (図 5)。尿中尿酸/尿中クレアチニンは、ドチヌラド投与開始時のステータスが新規症例および切替症例では増加し、併用症例では有意な変化を認めなかった (図 4)。切替症例では、切替前の治療薬の 96.1%が尿酸生成抑制薬であったため、妥当な結果と考える。併用症例で有意な変化を認めなかった理由としては尿酸生成抑制薬により体内の尿酸量が少なくなっていたため、尿中尿酸の数値が低かった可能性があることが考えられる。血清尿酸値としては、ドチヌラド投与開始時のステータスが新規症例および併用症例ではドチヌラド投与開始 3 カ月後には速やかに低下しているものの、切替症例では 6 カ月後から低下していた (図 3b)。切替症例では、ドチヌラド切替後、0.5 mg でスタートしたため、尿酸低下まで時間を要した可能性があると考えられる。

また今回の研究では、研究対象者全体 (図 6a) および GFR 区分 G3a, G3b, G4 の患者 (図 6b) で、ドチヌラド投与開始後に eGFR スロープが有意に改善した。これまでも CKD 患者を 6 割含む研究¹⁵⁾ や、GFR 区分 G3 ~ G5 の症例 30 ~ 40 例を対象とした研究¹⁶⁾ で、ドチヌラド投与前後の eGFR スロープの改善は報告されていたが、今回は GFR の細かな区分別でそれぞれ約 2 倍の症例数にて eGFR スロープの有意な改善が示された。腎機能低下症例において長期間での eGFR スロープの有意な改善が示された臨床的意義は大きい。また、Kurihara らのドチヌラドを投与した 53 例の後ろ向き研究では、eGFR のベースライン時とフォロー

アップ時の値を比べた際、GFR区分G3aとG3bの患者では有意な変化を認めなかったが、G4以上の患者では有意に改善していたことが報告されていた¹⁴⁾。本研究の結果と異なった要因としては、Kuriharaらは平均9.8カ月のフォローアップ期間で、eGFRのドチヌラド投与前後値で比較していたことが考えられる。また本研究では症例数が十分確保できていたことも影響するかもしれない。腎機能障害患者では、腎機能が低下するほど血清尿酸値が増加していた報告もあり⁷⁾、ドチヌラドはこの負のスパイラルを改善できる可能性がある。尿酸値の改善と併せて腎保護作用が期待できるドチヌラドは、腎機能低下を伴う高尿酸血症において有用な選択肢となるであろう。

本研究では、ドチヌラド投与開始時のステータスの新規・切替・併用別のeGFRスロープの変化で、新規症例と切替症例で改善が認められた(図6c)。Kimuraらはステージ3のCKDを対象に尿酸生成抑制薬のフェブキソスタットを108週投与した研究で、プラセボ群との比較においてeGFRスロープに有意な差はなかったと報告している¹⁹⁾。また、CKDステージ3、4においてもフェブキソスタット投与群と対照群との間にeGFR変化の差が認められなかったとする報告もある²⁰⁾。今回の切替症例の73.9%は切替前にフェブキソスタットを使用していたことから、ドチヌラドへの切替でeGFRスロープの有意な改善が認められたことは妥当と考える。高血圧とCKD(G3)を合併した高尿酸血症患者へフェブキソスタットまたはベンズプロマロンを投与した研究では、両群のeGFRの変化に有意差は認められなかった報告もあることから²¹⁾、ドチヌラドが従来の尿酸排泄促進薬と異なることがうかがえる。また、尿中尿酸/尿中クレアチニン(図4)にて有意な増加が認められた新規症例と切替症例において、eGFRスロープの有意な改善が認められたことから、URAT1を選択的、かつ強力に阻害するドチヌラドの特徴が腎臓の負担を減らしていた可能性が示唆された。なお、併用症例では有意ではなかったが、改善傾向がみられたことから、症例数が多ければ有意な改善を示した可能性がある。より多くの症例での検討報告を待ちたい。

なお、本研究では痛風発作は5例(1.7%)、心血管合併症は6例(2.0%)、透析導入は18例(6.0%)

であったが、ドチヌラドと因果関係のあるものはなかった。CKDを伴う高尿酸血症患者へ1年間アロプリノールを投与した研究では、腎機能の著しい低下と透析導入が16%に発生した報告もある²²⁾。本研究での透析導入の発生6%は、決して高いものではない。

軽度から中等度の腎機能障害患者にドチヌラドを投与する場合は、用量調整は不要である可能性が示唆されている²³⁾。また、ドチヌラドの血清尿酸値低下効果と安全性は、痛風の有無²⁴⁾、高尿酸血症の病型²⁵⁾にかかわらず確認されており、幅広い症例に使用が可能である。また、ベンズプロマロンの肝障害の原因と考えられている、ミトコンドリア毒性や肝薬物代謝酵素CYP2C9阻害による薬物相互作用が少ない¹³⁾。今回の結果から、腎機能低下の進行度にかかわらず血清尿酸低下効果および腎保護作用が示唆されたことで、ドチヌラドは背景を問わず幅広く使える薬剤として認知されることだろう。

《研究の限界》

本研究にはいくつかの限界がある。1つ目は、後ろ向き観察研究である点である。ドチヌラド非投与群を同時対照とした無作為化比較試験ではないため、得られた情報に制限があった。とはいえ、診療録からの情報を電子的に抽出して用いることによって、検査データをすべて利用することができただけでなく、脱落や欠測等の影響を最小限にすることが可能であった。更には、ドチヌラド投与開始前後のデータを利用できたことから、背景調整のための情報が不十分であるという問題を、同一症例内の前後比較によって解決することが可能であった。2つ目は、正確なドチヌラド投与量が得られなかった点である。本研究対象におけるドチヌラド投与開始日は、長期投与が許可される前の期間を含み、投与量と指示された内服量が実際には異なる症例が含まれることが想定される。また、アドヒアランスについての情報も得ることができなかつたため、投与量とアウトカムとの関係は検討することができなかつた。3つ目は、本研究が単施設のみの結果である点である。よって、本研究結果の一般化に限界があることは否定できないが、ドチヌラド投与実績においては現解析時点における本邦で最大規模のデータであり、解析結果も十分な検出力のもとで得られたと考えられる。

結 語

ドチヌラドは、腎機能の高度低下例を含むCKD合併高尿酸血症患者に対して、CKDの進行度に関わらず血清尿酸値の管理目標達成割合を引き上げ、なおかつG3a, G3b, G4におけるeGFR低下を有意に抑制したことから、腎保護作用も期待できる。腎機能が低下した高尿酸血症患者に対して、ドチヌラドは有用な選択肢である。

利 益 相 反

本研究にかかわる費用は、共同研究者である株式会社富士薬品および持田製薬株式会社が負担した。本研究は、株式会社富士薬品および持田製薬株式会社の研究費の負担が、実施医療機関および研究責任者に対し、特定製品の購入または不購入、使用または不使用の誘引をし、推薦または非推薦する意図はない。研究責任者および実施医療機関と株式会社富士薬品および持田製薬株式会社の利益相反に関しては、実施医療機関における規定に準じ、規定から逸脱するようなことがないように対応した。本研究において、研究資金の提供以外に記載すべき経済的な利益関係や利益相反はない。

参 考 文 献

- 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**: 1-5.
- 日本痛風・尿酸核酸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3版2019年改訂2022年追補版. 診断と治療社
- Sorensen LB, Levinson DJ: Origin and extrarenal elimination of uric acid in man. *Nephron*. 1975; **14**: 7-20.
- Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al; VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem*. 2008; **54**: 273-84.
- Mallat SG, Al Kattar S, Tanios BY, et al: Hyperuricemia, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep*. 2016; **18**: 74.
- Meisinger C, Koenig W, Baumert J, et al: Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; **28**: 1186-92.
- Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, et al: Factors associated with achieving target serum uric acid level and occurrence of gouty arthritis: A retrospective observational study of Japanese health insurance claims data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021; **30**: 157-68.
- Hatoum H, Khanna D, Lin SJ, et al: Achieving serum urate goal: a comparative effectiveness study between allopurinol and febuxostat. *Postgrad Med*. 2014; **126**: 65-75.
- あすか製薬株式会社 (2021) パラミジン®カプセル 300 mg 添付文書
- 科研製薬株式会社 (2023) ベネシッド®錠 250mg 添付文書
- キョーリンリメディオ株式会社 (2024) ベンズプロマロン錠 25 mg 「杏林」 ベンズプロマロン錠 50 mg 「杏林」 添付文書
- 大山博司, 大山恵子, 諸見里仁, 他: 高尿酸血症・痛風におけるCKDの頻度. 痛風と核酸代謝. 2009; **33**: 90-1
- 谷口哲也, 芦澤直樹: 新規尿酸降下薬ドチヌラド (ユリス®錠) の薬理学的特長及び臨床効果. 日薬理誌. 2020; **155**: 426-34.
- Kurihara O, Yamada T, Kato K, et al: Efficacy of dotinurad in patients with severe renal dysfunction. *Clin Exp Nephrol*. 2024; **28**: 208-16.
- Yanai K, Hirai K, Kaneko S, et al: The Efficacy and Safety of Dotinurad on Uric Acid and Renal Function in Patients with Hyperuricemia and Advanced Chronic Kidney Disease: A Single Center, Retrospective Analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2023; **17**: 3233-48.
- Amano H, Kobayashi S, Terawaki H. Dotinurad restores exacerbated kidney dysfunction in hyperuricemic patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2024; **25**: 97.
- 厚生労働省: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針. <https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf>
- Matsuo S, Imai E, Horio M, et al: Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009; **53**: 982-92.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al: FEATHER Study Investigators. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis*. 2018; **72**: 798-810.
- Nata N, Ninwisut N, Inkong P, et al: Effects of febuxostat on markers of endothelial dysfunction and renal progression in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2023; **13**: 13494.
- Kohagura K, Satoh A, Kochi M, et al: Urate-lowering drugs for chronic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia and hypertension: a randomized trial. *J Hypertens*. 2023; **41**: 1420-8.
- Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis*.

- 2006; **47**: 51-9.
- 23) Fukase H, Okui D, Sasaki T, et al. Effects of mild and moderate renal dysfunction on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor. *Clin Exp Nephrol.* 2020; **24**: 17-24.
- 24) Hosoya T, Sano T, Sasaki T, et al. Clinical efficacy and safety of dotinurad, a novel selective urate reabsorption inhibitor, in Japanese hyperuricemic patients with or without gout: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, confirmatory phase 2 study. *Clin Exp Nephrol.* 2020; **24**: 53-61.
- 25) Hosoya T, Furuno K, Kanda S. A clinical pharmacology study of the novel, selective urate reabsorption inhibitor dotinurad in outpatients. *Clin Exp Nephrol.* 2020; **24**: 103-11.

Study on the Efficacy and Safety of Dotinurad in Patients with Hyperuricemia by GFR Classification (Study by GFR Classification): A Retrospective Observational Study

Keiji SHIMAZU* / Nanako SAIBARA / Yuma HAMA / Satoshi KITAGAWA

Department of Nephrology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

Abstract

Objective: To evaluate the actual use of dotinurad and its uric acid-lowering effect and impact on renal function in patients with hyperuricemia, classified by glomerular filtration rate (GFR) categories G1 to G5.

Method: This study was a single-center retrospective observational study. For subjects who received dotinurad during the study period, we examined the proportion of patients achieving a serum uric acid level of 6.0 mg/dL or less at 12 months after starting dotinurad treatment, as well as serum uric acid levels and their changes at 3, 6, and 12 months post-initiation. We also assessed eGFR and its changes across all subjects, by glomerular filtration rate category, and by the status at the start of dotinurad treatment [naive, switching from another uric acid-lowering drug (switching), or concomitant use with another uric acid-lowering drug (concomitant use)].

Results: The study included 298 patients (219 men and 79 women), with a mean age of 68.2 ± 15.0 years. The number of patients by GFR category was as follows: G1,2: 51 patients (17.1%), G3a: 70 patients (23.5%), G3b: 87 patients (29.2%), G4: 64 patients (21.5%), and G5: 26 patients (8.7%). In addition, 215 patients (72.1%) were naive to dotinurad, 46 patients (15.4%) were switching to dotinurad, and 37 patients (12.4%) were using dotinurad concomitantly. In all subjects, serum uric acid levels significantly decreased from 8.25 (8.04-8.46) mg/dL [point estimate (95% confidence interval)] at baseline to 6.10 (5.97-6.22) mg/dL after 12 months. The percentage of patients achieving a serum uric acid level of 6.0 mg/dL or less at 12 months post-initiation was 56.8% (50.0-63.4) overall, with the following percentages by GFR category, G1,2: 58.7% (44.4-71.7), G3a: 49.4% (34.8-64.1), G3b: 55.8% (40.0-70.4), G4: 65.3% (52.8-75.9), and G5: 46.0% (25.1-68.4). Furthermore, a significant decrease in serum uric acid was observed regardless of whether the status at the time of starting dotinurad treatment was naive, switched, or concomitant use. The uric acid-lowering effect of dotinurad was supported by changes in the uric acid excretion rate. In patients with GFR classifications G3a, G3b, and G4, a significant improvement in the eGFR slope was observed after the start of dotinurad treatment.

Conclusion: Dotinurad demonstrated a serum uric acid-lowering effect even in patients with hyperuricemia complicated by chronic kidney disease, including those with severely reduced renal function, suggesting a potential renal protective effect.

Key words: chronic kidney disease, hyperuricemia, dotinurad, uric acid, glomerular filtration rate

* Corresponding Author: Keiji SHIMAZU

Affiliation: Department of Nephrology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka, Japan

Address: 2-10-39, Shibata, Kita-ku, Osaka-shi, Osaka, 530-0012 Japan

Tel: +81-6-6372-0333 Email: k_shimazu@nakatsu.saiseikai.or.jp
