

審議結果報告書

平成 25 年 5 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ①トピロリック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
 ②ウリアデック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
[一般名] トピロキソスタット
[申請者名] ①株式会社富士薬品、②株式会社三和化学研究所
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 26 日

[審議結果]

平成 25 年 4 月 26 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

審査報告書

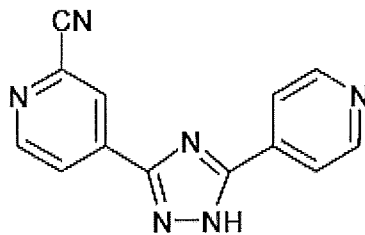
平成 25 年 4 月 15 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①トピロリック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg ②ウリアデック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
[一 般 名]	トピロキソスタット
[申 請 者 名]	①株式会社富士薬品、②株式会社三和化学研究所
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にトピロキソスタットを 20 mg、40 mg 又は 60 mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]	



分子式： $C_{13}H_8N_6$

分子量： 248.24

化学名：

(日 本 名) 4-[5-(ピリジン-4-イル)-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル]ピリジン-2-カルボニトリル

(英 名) 4-[5-(Pyridin-4-yl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl]pyridine-2-carbonitrile

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 4 月 15 日

[販 売 名] ①トピロリック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
 ②ウリアデック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
[一 般 名] トピロキソスタット
[申 請 者 名] ①株式会社富士薬品、②株式会社三和化学研究所
[申請年月日] 平成 24 年 6 月 26 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、痛風関節炎、肝機能障害、腎・膀胱関連の有害事象、皮膚関連の有害事象等の安全性に係る情報に加え、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者及び女性における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 痛風、高尿酸血症
[用法・用量] 通常、成人にはトピロキソスタットとして 1 回 20 mg 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 60 mg 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 80 mg を 1 日 2 回とする。

審査報告 (1)

平成 25 年 3 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①トピロリック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg ②ウリアデック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
[一 般 名]	トピロキソスタット
[申 請 者 名]	①株式会社富士薬品、②株式会社三和化学研究所
[申請年月日]	平成 24 年 6 月 26 日
[剤形・含量]	1 錠中にトピロキソスタットを 20 mg、40 mg 又は 60 mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	痛風、高尿酸血症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトピロキソスタットとして 20 mg を 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 60 mg を 1 日 2 回朝、夕とし、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 80 mg を 1 日 2 回朝、夕とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

トピロリック錠 60 mg 及びウリアデック錠 60 mg を含む本申請に係る 6 品目（以下、「本剤」）の有効成分であるトピロキソスタット（以下、「本薬」）は、株式会社富士薬品により創製されたキサンチン酸化還元酵素（xanthine oxidoreductase、以下、「XOR」）阻害薬であり、XOR を選択的に阻害することで尿酸生成を抑制し血清尿酸値を低下させる尿酸降下薬である。

現在、本邦で使用されている尿酸降下薬には尿酸排泄促進薬と尿酸生成抑制薬があり、尿酸排泄低下型に尿酸排泄促進薬、尿酸産生過剰型に尿酸生成抑制薬を選択することが基本原則とされている（「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」（日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編、2010））。本剤と同じ XOR 阻害薬で尿酸生成抑制薬に分類されるアロプリノールは重大な副作用として中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害が報告されている。また、腎機能異常を伴うときは皮膚障害が重篤となることがあるとされている。さらに、腎機能障害のある患者では未変化体や主代謝物（オキシプリノール）の排泄が遅延することで高い血中濃度が持続すること、特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがある等、腎機能障害患者への投与に際して十分な注意と適切な対応（減量や投与の中止等）が必要とされている。近年、新規の XOR 阻害薬としてフェブキソスタットが承認されたが、再審査期間中であり臨床使用経験は十分ではない。

本剤は、腎機能の影響を受けない新規の選択的 XOR 阻害薬になることを期待して開発され、株式会社富士薬品が単独で 2010 年より本剤の臨床試験を開始した。その後、第 III 相試験の段階から株式会社富士薬品と株式会社三和化学研究所の共同開発とされた。今般、痛風、高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請が行われた。

国内の既承認薬（効能・効果は薬剤により異なる）については、尿酸生成抑制薬としてアロプリノールが 1968 年 12 月、フェブキシソスタットが 2011 年 1 月、尿酸排泄促進薬としてプロベネシドが 1954 年 8 月、ブコロームが 1966 年 12 月、ベンズブロマロンが 1978 年 8 月に承認されている。

なお、XXXXXXXXXX。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のトピロキシソスタットは、XXXXXXXXXXより MF 登録番号 XXXXXXXXXX として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は白色～淡黄色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数、分配係数、結晶多形について検討されている。原薬には XXXX 種類の結晶多形が確認されている。実生産の製造方法では XXXX が生成されるが、乾燥工程における温度及び時間により XXXX と XXXX が確認され、高湿度下では XXXX から XXXX に変化する。なお、気密下の条件で保存されるときは、XXXX は安定である。

原薬の化学構造は、元素分析、質量スペクトル (MS)、紫外可視吸収スペクトル (UV/Vis)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル (^1H -、 ^{13}C -NMR)、X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/Vis、IR)、純度試験 (重金属、類縁物質 (液体クロマトグラフィー (HPLC)))、乾燥減量、強熱残分、定量法 (電位差滴定法) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60 %RH	ポリエチレン袋+アルミ袋	30 ヶ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号、以下、「ICH Q1E ガイドライン」）に基づき、ポリエチレン袋に入れ、これをアルミ袋で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬を20 mg、40 mg 又は60 mg 含有する即放性の素錠である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、混合、湿式造粒、乾燥、整粒/解砕、混合顆粒、打錠からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]、[REDACTED]工程及び[REDACTED]について工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験、製剤均一性、溶出性、定量法 (UV/Vis) が設定されている。

なお、審査の過程において、確認試験の試験法が[REDACTED]から HPLC に変更された。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60 %RH	PTP 包装又は プラスチック容器 (40 mg 錠のみ)	24 ヶ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75 %RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP (ポリプロピレンフィルム/アルミ箔) 又はプラスチック容器 (40 mg 錠のみ) で室温保存するとき、36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は36 ヶ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 結晶多形の管理について

機構は、原薬に結晶多形が確認されていることから、どのように管理されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。結晶多形のうち、[REDACTED]は[REDACTED]、[REDACTED]による再結晶でのみ生じる。申請製造方法では目的とする[REDACTED]の他に[REDACTED]が生成される可能性があるが、[REDACTED]により管理が可能と考える。また、企図した結晶形が製造されていることは、確認試験 (IR) においても確認される。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 規格及び試験方法について

機構は、製剤の規格及び試験方法において、製剤中の原薬を特異的に確認できるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。製剤中の原薬を特異的に確認できるようにするため、確認試験を [] から [] に変更する。分析法バリデーションにより、確認試験（HPLC）において製剤中の原薬を特異的に確認できることが示された。

機構は、申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* においてキサンチン酸化還元酵素（xanthine oxidoreductase、以下、「XOR」）に対する阻害作用及び阻害様式、代謝物の XOR に対する阻害作用、並びに XOR 以外の核酸代謝酵素に対する阻害作用、*in vivo* において高尿酸血症ラット等における尿酸値低下作用等が検討された。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及ぼす影響が検討された。なお、副次的薬理試験及び薬力学的相互作用試験は実施されなかった。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 試験

① XOR 阻害作用

i) 酵素阻害作用及び阻害様式（4.2.1.1-1、4.2.1.1-2）

ウシミルク由来精製 XOR を用いて、キサンチンからの尿酸生成に対する本薬、フェブキソスタット又はアロプリノールの作用が検討された。その結果、本薬は XOR を時間依存的に阻害した。酵素反応の初速を用いた*Lineweaver-Burk プロットによる解析の結果、競合型の阻害を示した。酵素反応の初速を用いた場合の本薬の XOR に対する K_i 値は 5.1 nmol/L であり、アロプリノールでは 560 nmol/L であった。フェブキソスタットは混合型の阻害を示し、 K_i 値（酸化型）及び K_i' 値（還元型）はそれぞれ 0.34 nmol/L 及び 2.0 nmol/L であった。

ii) 阻害メカニズム（4.2.1.1-3：参考資料）

本薬とウシミルク由来精製 XOR の複合体の X 線結晶構造解析が行われた結果、本薬は酸素原子を介して XOR の反応中心であるモリブデンと共有結合し、反応中間体を形成した。また、本薬は XOR の複数のアミノ酸残基との相互作用を有することが示された。

② 代謝物の XOR 阻害作用（4.2.1.1-4）

ヒトにおける本薬の主要な代謝物について、ウシミルクの粗精製 XOR に対する阻害活性が検討された結果、 N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体の IC_{50} 値は $>100 \mu\text{mol/L}$ であり、 N -オキサイド体の IC_{50} 値は $13 \mu\text{mol/L}$ であった。本薬の IC_{50} 値は 69 nmol/L であった。

③ アルデヒドオキシダーゼ及びプリン・ピリミジン代謝酵素に対する影響（4.2.1.1-5、4.2.1.1-6）

XOR の類縁酵素であるアルデヒドオキシダーゼ及び XOR 以外のプリン・ピリミジン代謝酵素¹ に対する影響が検討された結果、本薬 $100 \mu\text{mol/L}$ はいずれの酵素に対しても阻害率が 10 %未満であった。

* 新薬承認情報提供時に訂正（訂正前：し、）

¹ グアニンデアミナーゼ、プリンスクレオシドホスホリラーゼ、ヒポキサンチン-グアニンホスホシルトランスフェラーゼ、オロチン酸ホスホシルトランスフェラーゼ及びオロチジン 5' - リン酸デカルボキシラーゼ

④ 種々の酵素及び受容体・チャネルの結合能に対する影響 (4.2.1.1-7)

本薬 (10、30 又は 100 $\mu\text{mol/L}$) の 30 種の酵素活性及び 54 種の受容体・チャネルの結合能に対する影響が検討された結果、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ で 81 % の Free Radical Scavenger 作用 (SOD Mimetic 作用)²が認められたが、その他に対して 50 %以上の影響が認められたものはなかった。

2) *In vivo* 試験

① オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症ラットにおける血中尿酸値低下作用 (4.2.1.1-8)

オキソン酸カリウム誘発³雄性高尿酸血症ラット (各群 5 例) に、溶媒⁴、本薬 (0.03、0.1、0.3 及び 1 mg/kg)、アロプリノール (3、10、30 及び 100 mg/kg) 又はフェブキシostat (1、3、10 及び 30 mg/kg) が経口投与され、投与 24 時間後まで経時的に血中の尿酸値が測定された。その結果、本薬、アロプリノール及びフェブキシostatのいずれの投与群においても、投与 6 時間後までは用量依存的な血中尿酸値の低下が認められ、投与 1 時間後にはいずれの投与群においても対照群と比べて有意な血中尿酸値の低下が認められた。投与 12 時間後には、アロプリノールではいずれの投与群においても対照群と比べ有意な血中尿酸値の低下は認められなかったが、本薬 1 mg/kg 群並びにフェブキシostat 3、10 及び 30 mg/kg 群では対照群と比べ血中尿酸値の有意な低下が認められた。なお、投与 24 時間後には、いずれの投与群でも対照群と比べ有意な血中尿酸値の低下は認められなかった。

② オキソン酸カリウム誘発高尿酸血症マウスにおける血中尿酸値低下作用 (4.2.1.1-9)

オキソン酸カリウム誘発⁵雄性高尿酸血症マウス (各群 5 例) に、溶媒⁴、本薬 (0.1、0.3 及び 1 mg/kg)、アロプリノール (3、10 及び 30 mg/kg) 又はフェブキシostat (1、3 及び 10 mg/kg) が経口投与され、投与 0.5 時間後の血中尿酸値が測定された。また、溶媒⁴、本薬 (0.3、1、3 及び 10 mg/kg)、アロプリノール (3、10 及び 30 mg/kg) 又はフェブキシostat (1、3 及び 10 mg/kg) が経口投与され、投与 2 時間後の血中尿酸値が測定された。その結果、本薬、アロプリノール及びフェブキシostatのいずれにおいても用量依存的な血中尿酸値の低下が認められ、投与 0.5 時間後ではいずれの投与群でも対照群と比べて有意な血中尿酸値の低下が認められた。投与 2 時間後では本薬の 0.3 mg/kg 群及びアロプリノールの 3 mg/kg 群以外は、いずれの投与群においても対照群と比べて有意な血中尿酸値の低下が認められた。

③ 酵母 RNA 負荷チンパンジーにおける血中尿酸値低下作用及び尿中尿酸排泄量低下作用 (4.2.1.1-10)

類人猿であるチンパンジーはヒトと同様に尿酸の分解酵素であるウリカーゼを持たず、最終プリン代謝産物として尿酸を排泄することから、酵母 RNA を負荷した雄性チンパンジー (3 例) を一晩絶食した後に、本薬 1 mg/kg が経口投与された。7~8 日間の回復期間をおいた後、再度酵母 RNA が負荷され、アロプリノール 5 mg/kg⁶が経口投与された。その結果、投与前に対する本薬投与 6 及び 24 時間後における血中尿酸値低下率は 30 及び 41 %であり、アロプリノールでは 19 及

² キサンチンを基質とし、ウシ XOR により尿酸と過酸化水素を生成させる系で検討した。過酸化水素に対する SOD Mimetic 作用を評価する系として用いられるが、本薬は薬理作用である XOR 阻害により過酸化水素の生成を抑制し、SOD Mimetic 作用を示したと申請者は考察している。

³ 被験物質の投与 1 時間前並びに投与 4、10 及び 22 時間後にオキソン酸カリウム 250 mg/kg を投与。

⁴ 0.5 %メチルセルロース溶液

⁵ 被験物質の投与時又は投与 1.5 時間後 (採血の 0.5 時間前) にオキソン酸カリウム 250 mg/kg を投与。

⁶ アロプリノールの臨床最大用量が 300 mg/日であることから、体重 60 kg 換算として 5 mg/kg の用量が設定された。

び 16 %であった。また、投与後 0～24 及び 24～48 時間における投与前 24 時間からの尿中尿酸排泄量の低下率は本薬投与では 24.8 ± 15.8 %及び 31.7 ± 9.5 %、アロプリノールでは 9.0 ± 4.6 %及び 4.5 ± 29.2 % (平均値 \pm 標準偏差) であった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系 (4.2.1.3-1)

雄性ラット (各群 4 例) に溶媒⁴又は本薬 (30、100 及び 300 mg/kg) が経口投与され、行動及び一般状態のスコア化並びに体温・自発運動量の測定が行われた。その結果、いずれの投与群においても、対照群と比べて行動、一般状態及び体温・自発運動量に変化は認められなかった。また、投与後 7 日目まで死亡及び毒性兆候は認められなかった。なお、影響が認められなかった本薬 300 mg/kg 投与時の C_{\max} 及び AUC は、本剤の最大臨床推奨用量 (160 mg/日) における C_{\max} 及び AUC⁷ の 892 倍及び 985 倍である。

2) 心血管系

① *In vitro* 試験 (4.2.1.3-2、4.2.1.3-3)

hERG を発現させた HEK293 細胞を用いて、溶媒⁸、本薬 (4、20 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) 又は E-4031⁹ (陽性対照、0.1 $\mu\text{mol/L}$) の hERG カリウム電流に対する影響が検討された。その結果、本薬 4、20 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ を処置した後の hERG 電流は、それぞれ処置前の 89.5 ± 5.8 、 87.6 ± 5.1 及び 83.4 ± 2.0 % (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、E-4031 及び溶媒を処置した後では、それぞれ処置前の 4.7 ± 2.6 及び 88.5 ± 4.1 %となり、陽性対照処置時では抑制が認められたが、本薬処置時では影響は認められなかった。

また、雄性モルモットの右心室から摘出した乳頭筋を用いて、溶媒⁸、本薬 (4、20 及び 100 $\mu\text{mol/L}$) 又はソタロール (陽性対照、30 $\mu\text{mol/L}$) の活動電位における静止膜電位 (RMP)、活動電位振幅 (APA)、活動電位の 50 及び 90 %再分極持続時間 (APD₅₀ 及び APD₉₀) 及び最大立ち上がり速度 (V_{\max}) に対する影響が検討された。その結果、本薬は 20 $\mu\text{mol/L}$ の濃度まで影響はなかった。100 $\mu\text{mol/L}$ では APD₅₀ 及び APD₉₀ が投与前の 58.1 ± 29.3 及び 64.7 ± 25.9 % (平均値 \pm 標準偏差) と短縮し、RMP 及び APA が投与前の 97.2 ± 1.6 及び 98.1 ± 1.2 % (平均値 \pm 標準偏差) とわずかに減少したが、 V_{\max} には影響は認められなかった。一方、ソタロール処置では、RMP、APA 及び V_{\max} への影響は認められなかったが、APD₅₀ 及び APD₉₀ が投与前の 119.9 ± 8.1 及び 123.4 ± 8.0 % (平均値 \pm 標準偏差) と延長した。

② *In vivo* 試験 (4.2.1.3-4)

雌雄イヌ (雌雄各 2 例) に溶媒⁴及び本薬 (3、10 及び 30 mg/kg) がクロスオーバー法により経口投与され、投与後 12 時間まで血圧、心拍数及び第 II 誘導心電図が測定された。その結果、30 mg/kg 群で投与後 0～2 時間に軽度な心拍数増加 (対照群の 75 回/分 (平均値、以下同様) に対して、30 mg/kg 群で 88 回/分) が認められたが、持続的な変動ではなく、また、血圧、第 II 誘導心電図等への影響は認められなかった。

⁷ FYX-051-112 試験において、日本人の健康成人男性に本剤 1 回 80 mg を 1 日 2 回 7 日間経口投与 (160 mg (分 2)) したときの C_{\max} は 609 ng/mL、AUC は 2274 ng \cdot h/mL (AUC_{0-12h} である 1137 ng \cdot h/mL を 2 倍した値) から算出された。

⁸ 0.1 %DMSO 溶液

⁹ 注射用水で溶解された。

3) 呼吸系 (4.2.1.3-5)

雄性ラット (各群 8 例) に溶媒⁴又は本薬 (30、100 及び 300 mg/kg) が経口投与され、呼吸機能に対する影響が全身プレチスモグラフィ法により検討された。その結果、300 mg/kg の投与後 150 分のみに分時呼吸量の増加が認められたが、当該時点の対照群の低値に起因した偶発的なものと推察された。本薬投与により呼吸数及び 1 回換気量への影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬と類薬の XOR 阻害様式の違いについて

機構は、本薬と類薬 (アロプリノール及びフェブキシostat) の XOR に対する阻害様式の違い、及び※その違いが本薬の薬理作用にどのように反映されるのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。XOR の活性中心であるモリブデンは触媒反応とともに酸化還元状態が変化し、4 価又は 6 価のいずれかの価数をとる。つまり、基質であるヒポキサンチンやキサンチンが XOR により水酸化されるとモリブデンは 6 価から 4 価に還元され、その後、生成したキサンチンや尿酸が酵素から解離する際に 4 価から 6 価に再酸化される。

アロプリノールはヒポキサンチンやキサンチンと同様に XOR の基質であり、XOR によりオキシプリノールに水酸化され、蓄積したオキシプリノールが 4 価のモリブデンと共有結合することで強固に結合し XOR 阻害作用を発現する (Massey V, *et al.*, *J Biol Chem*, 1970; 245: 2837-44)。また、アロプリノールは XOR の基質ポケット内のアミノ酸残基との相互作用は少なく、6 価のモリブデンに対しては Ki 値が 560 nmol/L の弱い競合阻害を示すに過ぎない。したがって、モリブデンが 4 価から 6 価に再酸化されるとオキシプリノールは解離半減期 ($T_{1/2}$) 5 時間で XOR から解離し阻害作用が速やかに消失する。

フェブキシostatはモリブデンとの共有結合は形成せず、アミノ酸残基との相互作用に加え、基質ポケット内の空間を埋めつくすようにして XOR と強固に結合する。したがって、フェブキシostatはモリブデンの酸化還元状態に依存せず、4 価、6 価のいずれの状態でも強く XOR を阻害し、XOR に対して混合型の阻害作用 (定常状態での Ki 値及び Ki' 値 : 0.12 nmol/L 及び 0.9 nmol/L) を示すことが報告されている (Okamoto K, *et al.*, *J Biol Chem*, 2003; 278:1848-55)。

本薬はアロプリノールと同様に XOR の基質であり水酸化を受けるが、X 線結晶構造解析結果からアロプリノールとは異なりトリアゾール環 5 位に結合したピリジン環窒素原子のオルト位で酸素原子を介して 4 価のモリブデンと共有結合し、安定な反応中間体を形成した。さらに、本薬はフェブキシostatと同様に XOR の複数のアミノ酸残基と水素結合 (本薬のシアノ基と XOR の Asn768、本薬の無置換のピリジン環の窒素と Glu1261、本薬のトリアゾール環の窒素と Glu802) 及び芳香環間の相互作用 (本薬のトリアゾール環と XOR の Phe914 及び Phe1009) も有している (Okamoto K, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101: 7931-6)。共有結合だけでなく水素結合等の相互作用も有する結果、本薬は XOR を阻害するものと考えられる。酵素阻害活性及び阻害様式を検討した試験 (4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2) において、モリブデンが 6 価の状態での XOR 阻害作用を検討した結果、本薬の Ki 値は 5.1 nmol/L、アロプリノールの Ki 値は 560 nmol/L であった。また、XOR 阻害作用の持続性に関して検討した結果、アロプリノールは代謝物であるオキシプリノールが 4 価のモリブデンにのみ

※ 新薬承認情報提供時に訂正 (訂正前: を詳細に説明した上で、)

結合し、モリブデンが4価から6価に再酸化されると解離半減期 ($T_{1/2}$) 5時間でXORから解離する一方、本薬は4価のモリブデンとの共有結合に加え6価のモリブデンに対しても水素結合等の相互作用があることにより酵素からの解離が遅く、 $T_{1/2}$ は20.4時間であった (Matsumoto K, *et al.*, *J Pharmacol Exp Ther*, 2011; 336: 95-103)。

以上より、本薬はアロプリノール及びフェブキシostatのXOR阻害機序を併せ持った阻害作用を示し、共有結合だけでなく水素結合等の相互作用も有し4価及び6価モリブデンのいずれにも結合することで*in vivo*で尿酸低下作用を発現すると考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(2) 本薬反復投与時の薬力学的作用について

機構は、本薬を反復投与した時の血中尿酸低下作用及びキサンチン結石形成への影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。動物モデルを用いた反復投与による血中尿酸低下作用については検討していないが、血中キサンチン濃度については、ラットにおける4週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-1)において評価を行っている。本薬1及び3 mg/kgを単回並びに4週間反復経口投与時の血中キサンチン濃度を測定した結果、単回投与において投与4又は8時間後を最大とする血中キサンチン濃度の増加が用量依存的に認められ、4週間反復経口投与においても同様の推移であった。本薬のキサンチン結石形成作用については、ラットにおける13週間反復経口投与毒性試験(4.2.3.2-2)において腎臓又は膀胱内に黄白色顆粒物質が観察され、当該物質は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC-MS/MS)の分析結果よりキサンチン結石であることが同定された。本薬のラットにおける反復経口投与毒性試験では、腎臓の黄白色顆粒物質は4週間投与(0.3、1及び3 mg/kg)では認められず、13週間投与(0.3、1及び3 mg/kg)では1 mg/kg以上、26週間投与(0.04、0.2及び1 mg/kg)では0.2 mg/kg以上の用量で認められた。イヌにおける反復経口投与毒性試験では、腎臓の黄白色顆粒物質は4週間投与(3、10及び30 mg/kg)では認められず、13週間投与(10、30及び100 mg/kg)では100 mg/kgで認められた。サルにおける反復経口投与毒性試験では、腎臓の黄白色顆粒物質は13週間投与(10、30及び100 mg/kg)及び52週間投与(30、100及び300 mg/kg)のいずれにも認められなかった。したがって、本薬の反復経口投与により、ラット及びイヌにおいてキサンチン結石形成作用が認められ、ラットでは投与期間の延長により増強されることが推察された。上述のキサンチン結石形成作用における種差には、尿中プリン代謝産物量、本薬の曝露量及び尿中キサンチン溶解度が要因として関与すると考えられ、ラットではこれらの要因が複合的に作用して低用量よりキサンチン結石が形成されたものと考ええる。なお、キサンチン結石形成の種差の主な要因である尿中プリン代謝産物量はヒトとサルで同程度であり、サルではキサンチン結石が認められていないことから、本薬投与によりキサンチン結石形成作用がヒトで生じる可能性は低いと考えられる。第I相反復投与試験(FYX-051-112試験)において、最高用量として本薬1回80 mgを1日2回7日間経口投与され、随時尿での尿沈渣の観察が行われたが、キサンチン結晶は観察されなかった。さらに、患者を対象とした二重盲検試験の併合解析(以下、「二重盲検試験併合解析」)¹⁰において、尿管結石の副作用の発現割合はプラセボ群0.0 % (0/135例)、本剤群0.2 % (1/465例)であった。

¹⁰ FYX-051-221試験、FYX-051-222試験、FYX-051-323試験、FY1001試験及びFY1003試験の併合解析

以上より、本薬の反復投与において、血中尿酸低下作用は初回投与と同等の作用を示す可能性が示唆され、また、キサンチン結石形成作用はラットでは増強されるものの、ヒトで生じる可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験に関しては申請者の回答を了承するが、キサンチン結石形成及び腎への影響については、毒性及び臨床の項で引き続き検討したいと考える（「(iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 腎毒性について」及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 3) 腎・膀胱関連の有害事象」の項を参照）。

(3) 心血管系への影響について

機構は、モルモット乳頭筋を用いた *in vitro* 試験 (4.2.1.3-3) において、本薬処置時に APD の短縮が認められていること、イヌを用いて心血管系への影響を検討した試験 (4.2.1.3-4) において心拍数の増加が認められていることから、発現機序を含めヒトにおける安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。APD₅₀ 及び APD₉₀ に対する短縮作用を示した濃度 100 µmol/L は、臨床推奨用量投与における血漿中遊離型薬物濃度¹¹の最大値 0.14 µmol/L と比べて約 710 倍の乖離が認められていることから、ヒトにおいて本薬による APD 短縮作用を生じる可能性は低いと考える。なお、APD 短縮作用は、抗不整脈の Vaughan Williams 分類のクラス Ib に分類されナトリウムチャネル抑制作用を有するリドカインやメキシレチン等で認められることが知られている (Bigger JT, *et al.*, グッドマンギルマン薬理書, 第 8 版, 廣川書店, 東京, 1992; 1045-51)。本薬については、チャネルへの結合能を検討した試験 (4.2.1.1-7) において、ナトリウムチャネルを含む種々のイオンチャネルに対する影響が本薬 100 µmol/L の濃度で認められなかったことから、モルモット乳頭筋を用いた *in vitro* 試験で認められた APD 短縮作用は非特異的な作用による可能性が示唆される。APD 短縮による懸念として、心電図波形の短縮及び心拍数の増加等の心臓への影響が想定される。本薬の非臨床試験のうち、イヌを用いて心血管系への影響を検討した試験 (4.2.1.3-4) で 30 mg/kg 投与により心拍数の一過性の増加が認められたが、心電図に異常は認められず、イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5) における 100 mg/kg 投与時及びサルにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7) における 300 mg/kg 投与時において心拍数及び心電図に異常は認められなかった。また、30 mg/kg 投与群の投与 0~2 時間の心拍数について、10 分毎に測定した結果では投与 1 時間 10 分後のみに増加が認められたが、前後では増加が認められず、対照群と変わらなかった。したがって、心拍数の増加は偶発的なものであり、本薬の薬理作用によるものではないと考える。なお、本薬 30 mg/kg 投与における曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、本剤の最大臨床推奨用量 (160 mg/日) における C_{max} 及び AUC の 12 倍及び 15 倍であった。また、臨床試験において、ヒトに本薬 60 及び 180 mg を単回投与した QT/QTc 評価試験においても QT/QTc 間隔に対する影響は認められなかった。

以上より、本薬の APD 短縮作用の機序の詳細は不明であるものの、*in vitro* 試験で hERG チャネルを含む複数のパラメータに影響が認められないこと、非臨床及び臨床試験において APD 短縮による影響が認められていないこと、APD 短縮が認められた濃度と最大臨床推奨用量投与時の血漿中薬物濃度に乖離があること等から、本薬が臨床において APD 短縮作用による影響を生じる懸念は少ないと考える。

¹¹ 本薬の臨床推奨用量として、中心用量 120 mg/日、最大用量 160 mg/日と申請者は想定している。80 mg 単回投与の臨床試験 2 試験 (FYX-051-124 及び FYX-051-135 試験) において、C_{max} の最大値は 1794.9 ng/mL であり、本薬のヒトの血漿タンパク結合率が約 98 % であること (F0684 試験) から、本薬の最大臨床推奨用量である 1 回 80 mg 投与時の遊離型の未変化体濃度は 35.9 ng/mL (1794.9 ng/mL × (100-98) / 100) と見積もられ、モル濃度換算 (分子量 248.24) により、当該濃度は 0.14 µmol/L と算出された。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬又は本薬の ^{14}C 標識体をラット、イヌ及びサルに単回経口投与並びに単回静脈内投与又はラットに反復経口投与したときの薬物動態が検討された。各動物種における血漿中の本薬の未変化体及び N-オキサイド体の濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は、いずれも 1 ng/mL であった。サルにおける血漿中の本薬の N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体の濃度は UV 検出 HPLC 法 (HPLC-UV) により測定され、定量下限は 0.1 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法 (LSC)、高速液体クロマトグラフィー/質量分析法 (LC-MS)、連続放射能検出高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC-RAD) 又はオートラジオグラフィー法が用いられた。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~2、4.2.2.2-4~7)

雌雄ラット (各群 5 例)、雄性イヌ (各群 4 例) 及び雄性サル (各群 3 例) に本薬を絶食下で単回経口投与又は静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 3 のとおりであった。

表 3 本薬を絶食下で単回経口投与又は静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別 (n)	C_0 又は C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h/kg)	BA^a (%)
ラット	p.o.	0.3	雄 (5)	276.8±92.8	0.30±0.11	404.8±61.6	4.79±1.65	—	—
		1	雄 (5)	1116.0±174.4	0.35±0.14	3366.0±1274.0	4.83±1.02	—	69.6
			雌 (5)	1708.5±139.5	0.25±0.00	4160.0±636.2	4.67±1.97	—	66.9
	i.v.	3	雄 (5)	5432.6±684.8	0.35±0.14	22398.4±2201.0	5.92±1.37	—	—
		1	雄 (5)	2880.1±421.8	—	4838.8±669.0	5.18±1.54	0.21±0.03	—
			雌 (5)	2987.4±235.8	—	6219.9±655.1	5.13±2.87	0.16±0.02	—
イヌ	p.o.	0.3	雄 (4)	88.8±23.8	0.44±0.13	NC	NC	—	—
		1	雄 (4)	382.3±84.7	0.94±0.77	684.2±93.3	5.75±4.10	—	59.6
		3	雄 (4)	1177.5±206.7	0.88±0.25	2734.2±419.0	5.02±1.81	—	—
	i.v.	1	雄 (4)	1095.5±101.9	—	1148.5±286.7	3.51±2.39	0.92±0.23	—
サル	p.o.	1	雄 (3)	219.0±150.4	1.00±0.87	517.2±213.7	4.23±0.56	—	79.6
	i.v.		雄 (3)	1404.2±489.9	—	649.4±155.0	4.06±1.38	1.59±0.35	—

平均値±標準偏差、—：該当せず、NC：算出せず

C_0 ：静脈内投与時における 0 時間に補外した初期血漿中濃度、 C_{\max} ：最高血漿中濃度、 T_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ ：無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{1/2}$ ：消失半減期、 CL_{tot} ：全身クリアランス、BA：生物学的利用率

a) 平均値

雄性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を摂食下で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは、表 4 のとおりであった。

表 4 本薬の ^{14}C 標識体を摂食下で 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	性別 (n)	測定日	C_{\max} (ng eq/mL)	T_{\max} (h)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng eq·h/mL)	$T_{1/2}^a$ (h)	$\text{CL}_{\text{tot}}/\text{F}$ (mL/h/kg)
0.3	雄 (3)	投与 1 日目	69.0±1.8	0.8±0.3	454.6±33.6	11.0±1.3	537.9±26.0
		投与 7 日目	92.5±19.5	1.0±0.0	639.7±49.6	13.1±4.0	352.1±38.3
		投与 14 日目	115.6±18.0	1.3±0.6	843.2±156.8	11.7±2.6	219.3±50.7

平均値±標準偏差

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 T_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

$T_{1/2}$ ：消失半減期、 $\text{CL}_{\text{tot}}/\text{F}$ ：みかけの全身クリアランス

a) 投与後 4~24 時間から算出

投与 1 日目に対する投与 7 日目及び投与 14 日目の血漿中放射能濃度の C_{\max} の比は 1.3 及び 1.7 倍、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の比は 1.4 及び 1.9 倍であった。

雄性ラット（各群 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体を絶食下又は摂食下で単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ、及び雄性イヌ（各群 4 例）に本薬を絶食下又は摂食下で単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 5 及び表 6 のとおりであった。

表 5 本薬の ^{14}C 標識体を絶食下又は摂食下で単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別 (n)	投与 条件	C_{\max} (ng eq./mL)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq.·h/mL)	$T_{1/2}$ ^{a)} (h)	CL_{100}/F (mL/h/kg)
ラット	1	雄 (3)	絶食下	1432.4±87.5	0.42±0.14	6344±1712	19.7±1.1	164.7±39.4
		雄 (3)	摂食下	351.5±41.5	1.67±0.58	3722±175	23.5±5.8	269.1±12.6

平均値±標準偏差

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 T_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $AUC_{0-\infty}$ ：無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{1/2}$ ：消失半減期、 CL_{100}/F ：みかけの全身クリアランス

a) 投与後 12～72 時間から算出

表 6 本薬を絶食下又は摂食下で単回経口投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg)	性別 (n)	投与 条件	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_{100}/F (mL/h/kg)
イヌ	1	雄 (4)	絶食下	382.3±84.7	0.94±0.77	684.2±93.3	5.75±4.10	NC
		雄 (4)	摂食下	170.8±55.7	2.00±0.82	797.4±105.9	4.91±4.21	NC

平均値±標準偏差、NC：算出せず

C_{\max} ：最高血漿中濃度、 T_{\max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $AUC_{0-\infty}$ ：無限大まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 $T_{1/2}$ ：消失半減期、 CL_{100}/F ：みかけの全身クリアランス

雄性ラット（3 例）の消化管を結紮して作成したループ内に本薬の ^{14}C 標識体 0.6 mg が絶食下で単回注入された結果、注入後 1 時間までの各消化管部位からの吸収率（平均値±標準偏差、投与放射能に対する割合）は胃、十二指腸、空腸、回腸及び結腸でそれぞれ 23.5±6.2、47.5±2.4、60.1±1.7、45.0±5.9 及び 25.0±6.0 %であった。

(2) 分布 (4.2.2.3-1～4、4.2.2.3-6～7)

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与され組織中の放射能濃度が測定された結果、雄性ラットでは、小腸、膀胱及び精巣は投与 2 時間後、大腸は投与 6 時間後、皮膚は投与 24 時間後、その他の組織は投与 30 分後に最高放射能濃度を示した。投与 24 時間後では皮膚を除く組織で最高放射能濃度の 14.9 %以下又は定量下限未満となった。投与 24 時間後に放射能濃度が高かった組織は皮膚及び腎臓であり、それぞれ血漿中放射能濃度の 88.9 倍及び 70.6 倍であったが、その他の組織では血漿中放射能濃度の 11.5 倍以下又は定量下限未満であった。投与 72 時間後では皮膚で最高放射能濃度の 44.2 %の放射能が認められたが、その他の組織では最高放射能濃度の 2.2 %以下又は定量下限未満であった。投与 168 時間後では全組織で最高放射能濃度の 0.8 %以下又は定量下限未満であった。雌性ラットでは、大腸は投与 6 時間後、その他の組織は投与 30 分後に最高放射能濃度を示した。投与 24 時間後では全組織で最高放射能濃度の 9.2 %以下又は定量下限未満であった。投与 24 時間後に放射能濃度が高かった組織は腎臓であり、血漿中放射能濃度の 31.2 倍であった。その他の組織では血漿中放射能濃度の 7.2 倍以下又は定量下限未満であった。

雄性有色ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与され組織中の放射能濃度が測定された結果、眼球は投与 2 時間後、その他の組織は投与 30 分後に最高放射能濃度を示した。投与 24 時間後に放射能濃度が高かった組織は腎臓、白色皮膚、眼球、肝臓及び有色皮膚であり、それぞれ血漿中放射能濃度の 43.8、20.4、18.7、9.5 及び 5.7 倍であった。投与 336 時間後には全組織で最高放射能濃度の 4 %以下であった。投与 6 時間後以降の眼球での放射能の消失半

減期は 69 時間、投与 2 時間後以降の有色皮膚、血液、白色皮膚、肝臓及び腎臓での放射能の消失半減期はそれぞれ 101、53、48、44 及び 38 時間であった。

雄性ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 0.3 mg/kg が 1 日 1 回 14 日間反復経口投与され組織中の放射能濃度が測定された結果、投与 24 時間後の組織内放射能濃度は投与回数に伴い上昇する傾向を示し、投与 14 日目の放射能濃度は初回投与日の 0.9～5.4 倍であった。投与 14 日目の組織内分布では肝臓、骨格筋及び皮膚で放射能濃度が高かったが、血漿中放射能濃度の低下に伴い低下した。

妊娠ラット（妊娠 19 日目、各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与され組織中の放射能濃度が測定された結果、胎児中放射能濃度は投与 30 分後に最高放射能濃度 308.7 ng eq./g（母体血漿中放射能濃度の 0.25 倍）を示し、投与 6 時間後にはその 42 %、投与 24 時間後にはその 8 %に低下した。

ラット、イヌ及びサル血漿における本薬の ^{14}C 標識体（20～2000 ng/mL）の平均タンパク結合率（限外ろ過法）は、それぞれ 97.5～98.7、96.7～97.9 及び 97.5～99.3 %であった。

ラット、イヌ及びサルにおける本薬の ^{14}C 標識体（20～2000 ng/mL）の平均血球移行率は、それぞれ 0.0～1.1、46.0～51.1 及び 19.3～27.1 %であった（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要 (1) ヒト生体試料を用いた試験」の項を参照）。

(3) 代謝 (4.2.2.4-2～7)

雄性ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与 30 分後、2 及び 6 時間後における血漿中には本薬未変化体が 93.2、89.8 及び 67.6 %（平均値、血漿中放射能に対する割合、以下同様）、N-オキサイド体が 1.2、1.1 及び 1.0 %、2-水酸化体が 0.4、0.6 及び 1.7 %認められた。投与後 24 時間までの尿中には本薬未変化体が 0.8 %（平均値、尿中放射能に対する割合、以下同様）、N-オキサイド体、2-水酸化体、N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N₁-グルコース抱合体がそれぞれ 46.5、11.3、2.9、2.7 及び 1.7 %認められた。

胆管カニュレーション形成雄性ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与後 12 時間までの胆汁中には本薬未変化体が 3.5 %（平均値、胆汁中放射能に対する割合、以下同様）、N-オキサイド体、2-水酸化体、N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N₁-グルコース抱合体がそれぞれ 63.5、4.3、1.9、1.2 及び 1.0 %認められた。

雄性ラット（各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与 2、6 及び 24 時間後の肝臓には本薬未変化体が 61.6、55.9 及び 10.4 %（3 例の組織を併せて算出、以下同様）、N-オキサイド体が 2.1、3.6 及び 0.0（定量下限未満）%、2-水酸化体が 4.1、8.5 及び 40.6 %認められた。投与 2、6 及び 24 時間後の腎臓では、本薬未変化体が 47.0、29.4 及び 1.3 %、N-オキサイド体が 4.8、23.3 及び 27.3 %、2-水酸化体が 1.6、7.3 及び 19.3 %認められた。投与 2、6 及び 24 時間後の皮膚では、本薬未変化体が 37.2、12.9 及び 0.0（定量下限未満）%、2-水酸化体が 15.2、24.4 及び 13.1 %認められた。

雌雄ラット（雌雄各 3 例/時点）に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与後 24 時間までの尿中には本薬未変化体が雄及び雌で 1.4 及び 1.1 %（3 例の尿を併せて算出、尿中放射能に対する割合、以下同様）、N-オキサイド体が 50.5 及び 51.7 %、2-水酸化体が 11.6 及び 20.4 %、N₁-グルクロン酸抱合体が 3.5 及び 1.8 %、N₂-グルクロン酸抱合体が 2.3 及び 1.6 %認められ

た。投与後 24 時間までの糞中には本薬未変化体が雄及び雌で 29.6 及び 18.5 % (3 例の糞を併せて算出、糞中放射能に対する割合、以下同様)、2-水酸化体が 18.7 及び 28.6 %認められた。

雄性イヌ (各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与 30 分後、2 及び 6 時間後の血漿中には本薬未変化体が 56.6、41.3 及び 8.3 % (平均値、血漿中放射能に対する割合、以下同様)、 N_1 -グルクロン酸抱合体が 1.1、2.9 及び 4.1 %、 N_1 -グルコース抱合体が 11.7、23.4 及び 24.3 %、 N_2 -グルコース抱合体が 5.4、8.8 及び 9.5 %認められた。投与後 24 時間までの尿中には本薬未変化体が 0.6 % (平均値、尿中放射能に対する割合、以下同様)、N-オキサイド体、2-水酸化体、 N_1 -グルクロン酸抱合体、 N_2 -グルクロン酸抱合体、 N_1 -グルコース抱合体及び N_2 -グルコース抱合体がそれぞれ 12.0、1.1、5.7、1.8、37.4 及び 16.3 %認められた。

雄性サル (3 例) に本薬 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、本薬未変化体及びグルクロン酸抱合体 (N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体の合計) の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 517.2 及び 963.9 ng eq.·h/mL であった。N-オキサイド体はわずかに検出されたが $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は算出されなかった。投与後 48 時間までの尿中には本薬未変化体が 0.4 % (平均値、投与量に対する割合、以下同様)、N-オキサイド体及びグルクロン酸抱合体がそれぞれ 0.1 及び 49.4 %認められた。

サルにおける 52 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-7) の残余試料を用いて、血漿中 N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体並びに N-オキサイド体の定量を行なった結果、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ は初回投与日、25 及び 52 週でわずかながら経時的な増加傾向が認められた。

(4) 排泄 (4.2.2.2-3、4.2.2.5-1~2)

雌雄ラット (雌雄各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与後 168 時間までの尿中の累積排泄率 (投与放射能に対する割合、平均値、以下同様) は雄及び雌で 34.7 及び 48.2 %であり、糞中の累積排泄率は 60.1 及び 46.5 %であった。

胆管カニュレーション形成雄性ラット (各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中の放射能の累積排泄率 (投与放射能に対する割合、平均値、以下同様) は 73.0、14.7 及び 5.5 %であった。

胆管カニュレーション形成雄性ラット (各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与され、投与後 12 時間までに採取した胆汁の一部 (本薬として 11.1 µg/mL/body) が別の胆管カニュレーション形成雄性ラットの十二指腸内に注入された結果、注入後 48 時間までの胆汁、尿及び糞中には注入量の 43.1、11.1 及び 40.8 % (注入放射能に対する割合、平均値) が排泄された。

雌雄イヌ (雌雄各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が絶食下で単回経口投与された結果、投与後 168 時間までの尿中の放射能の累積排泄率 (投与放射能に対する割合、平均値、以下同様) は雄及び雌で 20.3 及び 22.4 %であり、糞中の累積排泄率は 77.4 及び 77.0 %であった。

授乳ラット (分娩後 8~10 日、各 3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 1 mg/kg が摂食下で単回経口投与された結果、乳汁中の放射能は投与 3.3 時間後に C_{max} (3594.8 ng eq./mL) に達し、 $\text{T}_{1/2}$ は 10.4 時間、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 64730 ng eq.·h/mL であった。同時に測定した血漿中放射能は、投与 1.0 時間後に C_{max} (555.6 ng eq./mL) に達し、 $\text{T}_{1/2}$ は 4.7 時間、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ は 4293 ng eq.·h/mL であった。

(5) 薬物相互作用 (4.2.2.6-1)

雌性ラット (各群 5 例) に溶媒⁴、本薬 1、3 及び 10 mg/kg が 1 日 1 回 7 日間反復経口投与又はフェノバルビタールナトリウム (陽性対照) 80 mg/kg が 1 日 1 回 3 日間反復腹腔内投与され肝薬物代

謝酵素に及ぼす影響が検討された結果、本薬群ではいずれの用量でも、体重、相対肝重量、ミクロソームタンパク含量、チトクロム P450 含量、チトクロム b5 含量、NADPH-チトクロム c 還元酵素活性、アニリン p-水酸化活性、7-エトキシマリン O-脱エチル化活性及びアミノピリン N-脱メチル化活性について対照群と比べて有意な差は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 皮膚への分布について

機構は、ラットの分布試験（4.2.2.3-1）において、雄で皮膚中の放射能濃度が血漿中放射能濃度と比べて高値であり、投与 72 時間後においても残存していた理由、及びヒトにおいて皮膚に本薬が長期間残留する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットの分布試験（4.2.2.3-1）の雄性ラットにおける皮膚中放射能濃度は、投与 24 時間後まで経時的に上昇し、投与 24 時間後に最高値（平均値、以下同様：1155.0 ng eq./g）を示した。投与 24 時間後の皮膚中放射能濃度は、血漿中放射能濃度（13.0 ng eq./mL）の 89 倍であった。その後、皮膚中放射能濃度は投与 72 及び 168 時間後に 510.7 及び 7.3 ng eq./g と経時的に低下した。一方、血漿中放射能濃度は、投与 30 分後に最高値（1497.9 ng eq./mL）を示し、その後経時的に低下した。雄性ラットにおける組織中代謝物の検討試験（4.2.2.4-3）において、皮膚組織中からの放射能の回収率は、投与 2 時間後で 80.1 %であったが、投与 6 及び 24 時間後では 50.2 及び 24.5 %まで低下した。投与 2、6 及び 24 時間後の皮膚中放射能濃度は、それぞれ 386.0、215.7 及び 290.4 ng eq./g であり大きな違いはなかった。したがって、皮膚における放射能の回収率の低下は、皮膚中の代謝物組成比が経時的に変化し、一部の代謝物が皮膚中の組織と結合し、その代謝物の割合が投与 24 時間後まで増加したためであると考ええる。また、ラットにおける排泄試験（4.2.2.5-1）において、投与 168 時間後でも屍体中に投与量の 5 %程度が残存していることについて、腸肝循環による残存の寄与もあるものの、皮膚の重量は体重の 22 %と他の組織より高い（Galtier P, *et al.*, *Drug Metab. Dispos.*, 1979; 7 (6) : 429-34) ことから、皮膚中に残存している放射能の割合も高い可能性がある。以上より、ラットにおいて本薬は速やかに吸収された後、血漿中濃度は経時的に消失するものの、血漿から皮膚中に移行した放射能は一部が代謝を受け皮膚組織と結合した後に消失するため、皮膚中放射能濃度は血漿中放射能濃度に比べて緩やかに上昇し、かつ緩やかな消失を示すと考える。なお、皮膚に結合していると思われる成分について分析を試みたものの、構造や種類の同定には至らなかった。また、本薬に光毒性は認められておらず、毒性試験全般にわたって皮膚への毒性所見は認められていないことから、皮膚に残留した代謝物により毒性が生じる可能性は低いと考える。一方、ヒトマスバランス試験（FYX-051-137 試験）の成績から、ヒトでは投与 96 時間後において尿糞中総排泄率が 101.6 %であり、完全に回収されているため、ラットのように代謝物が皮膚に長期間残留する可能性は極めて低いと考える。

機構は、ラットにおいて皮膚中の放射能濃度が血漿中放射能濃度と比べて高値となり、また長期間残留する理由の詳細は不明であるものの、ヒトにおいては本薬が長期間残留することは示唆されていないことから申請者の回答を了承するが、「(2) メラニン親和性について」の項において皮膚関連の安全性について総合的に検討したいと考える。

(2) メラニン親和性について

機構は、有色ラットの分布試験（4.2.2.3-2）において、投与 24 時間後の眼球中放射能濃度が血漿

中放射能濃度と比較して 19 倍であったこと及び有色皮膚及び眼球の $T_{1/2}$ が 101 及び 68.9 時間と他の組織（血漿中放射能濃度の $T_{1/2}$ は 21.9 時間）と比較して消失が遅かったこと等、メラニン親和性が示唆されたことを踏まえ、ヒトへの影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有色ラットにおける検討では、眼球や有色皮膚等、メラニン含有組織における放射能濃度が白色ラットに比べて高く、メラニンへの結合が示唆された。しかしながら放射能濃度は経時的に低下していることから、本薬又はその代謝物が長期にわたり残留する可能性は低いと考える。また、イヌ 4 及び 13 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-4 及び 4.2.3.2-5）並びにサル 13 及び 52 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-6 及び 4.2.3.2-7）において、眼組織や皮膚に異常は認められておらず、有色ラットを用いた光毒性試験においても本薬は陰性であった。ヒトへの影響について、二重盲検試験併合解析¹⁰における器官別大分類の「眼障害」の発現割合は、プラセボ群 3.7 %（5/135 例、アレルギー性結膜炎 4 例、硝子体出血 1 例）、本剤の全用量群¹²1.1 %（5/465 例、眼精疲労、白内障、結膜出血、アレルギー性結膜炎、後囊部混濁、各 1 例）、本剤の維持期用量群¹³1.5 %（5/328 例、眼精疲労、白内障、結膜出血、アレルギー性結膜炎及び後囊部混濁、各 1 例）、アロプリノール群¹⁴0.7 %（1/144 例、眼精疲労）であった。白内障が中等度であった以外は軽度の事象であった。したがって、臨床試験において本剤投与時の眼に対する影響は認められていないと考える。

皮膚への影響について、二重盲検試験併合解析¹⁰における器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、プラセボ群 6.7 %（9/135 例¹⁵）、本剤の全用量群¹²4.5 %（21/465 例）、本剤の維持期用量群¹³5.5 %（18/328 例）、アロプリノール群¹⁴4.9 %（7/144 例¹⁶）であった。プラセボ群及びアロプリノール群の事象はすべて軽度であり、本剤群で軽度の事象が 3.9 %（18/465 例¹⁷）、中等度の事象が 0.6 %（3/465 例¹⁸）認められたが、高度の事象は認められなかった。患者を対象とした長期投与試験の併合解析（以下、長期投与試験併合解析）¹⁹における器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」の発現割合は、本剤群で 9.4 %（34/361 例）であり、軽度の事象が 8.6 %（31/361 例²⁰）、中等度の事象が 0.8 %（3/361 例²¹）認められ、高度の事象は認められなかった。また、投与期間の延長に伴い中等度以上の事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。以上より、皮膚への影響が临床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、非臨床試験及びヒトの眼に関する安全性については申請者の回答を了承するが、類薬のアロプリノールにおいて皮膚関連の副作用が報告されていることから、ヒトの皮膚に関する安全性については臨床の項で引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について 4）皮膚関連の有害事象」の項を参照）。

（iii）毒性試験成績の概要

¹² 本剤 40、60、80、120 及び 160 mg/日群

¹³ 本剤 120 及び 160 mg/日群

¹⁴ アロプリノール 200 mg/日群

¹⁵ 湿疹 4 例、過角化 2 例、皮膚乾燥、紅斑及び発疹各 1 例

¹⁶ 湿疹 2 例、発疹 2 例、湿疹/そう痒症 1 例、蕁麻疹及び皮膚炎各 1 例

¹⁷ 湿疹 6 例、発疹 3 例、皮膚炎、接触性皮膚炎及びそう痒症各 2 例、頭部粗癬疹、過角化及び乾皮症各 1 例

¹⁸ 皮膚炎、薬疹及び湿疹各 1 例

¹⁹ FYX-051-332 試験及び FY1002 試験の併合解析

²⁰ 湿疹 6 例、発疹 5 例、蕁麻疹 4 例、接触性皮膚炎 3 例、そう痒症 2 例、湿疹/蕁麻疹、皮脂欠乏性湿疹/蕁麻疹、湿疹/接触性皮膚炎、紅斑/接触性皮膚炎、コリン性蕁麻疹/湿疹/蕁麻疹、紅斑、冷汗、皮膚炎、薬疹、紅色汗疹及び乾皮症各 1 例

²¹ アレルギー性皮膚炎、多形紅斑及び蕁麻疹各 1 例

<提出された資料の概略>

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、光安全性試験、毒性発現機序に関する試験）が実施された。なお、毒性発現機序に関する試験については、GLP 非適用であることから、機構は参考資料として扱った。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1~6)

単回投与毒性については、CD-1 マウス、CD (SD) ラット、ビーグル犬及びカニクイザルにおける経口投与試験、並びに CD-1 マウス及び CD (SD) ラットにおける腹腔内投与試験が実施された。概略の致死量は、経口投与においてマウス、イヌ及びサルでは 2000 mg/kg 超、ラットでは 750 mg/kg 超、腹腔内投与においてマウスでは 300 mg/kg、ラットでは 500~600 mg/kg と判断されている。毒性所見としては、経口投与においてラットでは腎臓の白色変化が認められた。イヌでは血便及び軟便が数日間観察されたが投与 2 週間後の剖検では消化管に異常は認められなかった。腹腔内投与においてマウスでは腎臓の小型化又は白色変化、脾臓の腫大等、ラットでは歩行異常、自発運動低下、流涙、立毛、円背姿勢、肝臓の白色変化又は小白斑、腎臓の白色変化、脾臓の腫大等が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット（4、13 及び 26 週間）、イヌ（4 及び 13 週間）及びサル（13 及び 52 週間）における経口投与試験が実施された。本薬投与による主な毒性は、キサンチン結晶の析出に伴うと考えられる腎障害であり、ラット及びイヌでは認められたが、サルでは長期投与においても観察されなかった。腎臓の毒性所見は休薬により回復性を示した。ラット（26 週間）、イヌ（13 週間）及びサル（52 週間）での無毒性量と最大臨床推奨用量での本薬未変化体の AUC⁷ の比較について、ラットでは 1 倍未満（0.06 倍）、イヌでは約 2 倍、サルでは 76 倍以上の安全域が認められた。毒性発現の種差の原因について、申請者は主にプリン代謝回転速度の差異によるものと考察している（4.2.3.7-10：参考資料）。

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄 CD (SD) ラットに本薬 0（溶媒⁴）、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。その結果、1 mg/kg/日以上で尿量の増加、尿管又は集合管の好塩基性変化又は拡張、乳頭部の間質性細胞浸潤又は結合組織増生、乳頭部又は腎盂上皮の増生等、3 mg/kg/日群では体重増加抑制、摂餌量低下、消瘦、立毛、円背姿勢、血中の尿素窒素及びクレアチニンの増加、尿比重の低下、尿沈渣中の上皮細胞、腎臓において重量増加、腫大又は腫脹、顆粒状変化、白色変化、肝臓においてグリコーゲン量の減少に伴う肝細胞の変化が認められた。なお、4 週間の休薬により腎病変の癒痕化が認められたものの、腎臓の毒性変化は減弱しており回復性が示された。

2) ラットにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄 CD (SD) ラットに本薬 0（溶媒⁴）、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。その結果、1 mg/kg/日以上で膀胱において黄白色顆粒物質、腎臓において白色巣又は黄白色巣、表面粗造、断面の黄白色顆粒物質、皮質の単核細胞浸潤又は間質の線維化、尿管の好塩基性変化又は拡張、集合管の異物又は細胞残屑、乳頭部又は腎盂の上皮増生等、3 mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制、血中の尿素及びクレアチニンの高値、尿道において黄白色顆

粒物質、腎臓において乳頭部の間質浮腫、腎盂粘膜の単核細胞浸潤等が認められた。無毒性量は 0.3 mg/kg/日と判断された。なお、黄白色顆粒物質について LC-MS/MS による分析が行われた結果、その主要成分はキサンチンであることが確認されたことから、申請者は本薬投与による腎毒性はキサンチン結晶の析出によるものと考察している。

3) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 CD (SD) ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁾)、0.04、0.2 及び 1 mg/kg/日を 1 日 1 回 26 週間経口投与する試験が実施された。その結果、0.2 mg/kg/日以上で尿沈渣中及び腎断面の黄色顆粒物質が認められ、1 mg/kg/日群で 13 週間経口投与試験での所見と同様にキサンチン結晶の析出によると考えられる腎臓の変化が認められた。また、1 mg/kg/日群では雄 14 例中 1 例に腎不全に基づく全身状態の悪化による死亡が認められ、1 mg/kg/日群の雄の生存例では尿量の増加、尿の比重及び浸透圧の低下、尿沈渣中の白血球、血中の尿素窒素及びクレアチニンの高値が認められた。なお、13 週間経口投与試験との比較では、期間の延長により新たな毒性変化は認められなかった。0.2 mg/kg/日群で認められた黄色顆粒物質については毒性変化が伴わないことから、無毒性量は 0.2 mg/kg/日と判断された。

4) イヌにおける 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁴⁾)、3、10 及び 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。その結果、10 mg/kg/日以上で腎臓において線状の瘢痕病変の増加、微小な腎盂結石、30 mg/kg/日群で腎臓の腫脹が認められた。なお、腎盂結石は 4 週間の休薬後にも引き続き認められた。

5) イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-5、4.2.3.2-8 : 参考資料)

雌雄ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁴⁾)、10、30 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。その結果、10 mg/kg/日以上で尿沈渣中の微小な黄色顆粒物質、30 mg/kg/日以上で吸収されなかった本薬によると考えられる便色の異常 (黄白色又は白色物質の混在)、腎臓において腎盂及び腎乳頭上皮の増生、100 mg/kg/日群で血中クレアチニンの増加、腎臓において黄白色顆粒物質沈着、腎盂内の巨大結石及びその物理的な刺激に伴うと考えられる腎乳頭の単細胞壊死、腎盂周囲軟組織の出血又は炎症性細胞浸潤並びに皮質及び髓質の出血、遠位尿管の拡張及び遠位尿管上皮の変性又は壊死が認められた。4 週間の休薬後においては、100 mg/kg/日群で腎臓の黄白色顆粒物質沈着、腎盂結石が引き続き認められたが、その他の変化については回復性が示された。無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。なお、イヌにおける腎毒性発現機序に関する試験 (4.2.3.7-5 : 参考資料) において、黄白色顆粒物質について LC-MS/MS による分析が行われた結果、その主要成分はキサンチンであることが確認されたことから、申請者は本薬投与による腎毒性はキサンチン結晶の析出によるものと考察している。

6) サルにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-6、4.2.3.2-8 : 参考資料)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁴⁾)、10、30 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与する試験が実施された。その結果、100 mg/kg/日群で便色の異常 (黄白色) が認められたが、その他に異常は認められなかった。無毒性量は 100 mg/kg/日以上と判断された。

7) サルにおける 52 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-7)

雌雄カニクイザルに本薬 0 (溶媒⁴⁾)、30、100 及び 300 mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間経口投与する試験が実施された。その結果、300 mg/kg/日群で便色の異常 (白色、黄白色又は灰白色) が認められたが、その他に異常は認められなかった。無毒性量は 300 mg/kg/日以上と判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験 (4.2.3.3-1)、ほ乳類培養細胞 (チャイニーズ・ハムスター肺由来線維芽細胞) を用いる染色体異常試験 (4.2.3.3-2) 及びラットを用いる経口投与による骨髄の小核試験 (4.2.3.3-3) が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

がん原性については、マウス及びラットにおける 2 年間経口投与試験が実施され、いずれもキサンチン結晶の析出によると考えられる慢性腎障害を介した腫瘍発生 (マウス: 乳腺腺がん、ラット: 腎及び膀胱の移行上皮乳頭腫/がん、尿管の移行上皮がん、腎の腎細胞がん及び血管肉腫、甲状腺の濾胞細胞腺腫) が認められた。マウス及びラットの非発がん量と最大臨床推奨用量での未変化体の曝露量 (AUC)⁷ の比較について、安全域はいずれも 1 倍未満と考えられるが、げっ歯類ではヒトを含めた他の動物種よりもキサンチン結晶の析出が顕著であることから、申請者はこれらの腫瘍発生についてヒトへの外挿性は低いと判断している。

1) マウスにおけるがん原性試験 (4.2.3.4-2)

雌雄 B6C3F1 マウスに本薬 0 (溶媒⁴⁾)、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 年間経口投与する試験が実施された。その結果、対照群を含むすべての投与群の雌動物の乳腺においてマウス乳腺腫瘍ウイルス (B 型粒子) への感染による腺がんの発生 (12/50 例 (対照群)、11/50 例 (0.3 mg/kg/日群)、15/50 例 (1 mg/kg/日群) 及び 24/50 例 (3 mg/kg/日群)) が認められた。3 mg/kg/日群で発生頻度の増加が認められたが、同群では重篤な慢性腎障害に伴う全身状態の悪化が認められたことから、申請者は腫瘍ウイルスの感染により腫瘍の発生がさらに増加したと考察している。

非腫瘍性病変として、3 mg/kg/日群で析出したキサンチン結晶又は結石の物理的な刺激によると考えられる腎臓の慢性障害、腎盂及び膀胱の単純性移行上皮過形成が認められた。

2) ラットにおけるがん原性試験 (4.2.3.4-4)

雌雄 F344 ラットに本薬 0 (溶媒⁴⁾)、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 2 年間経口投与する試験が実施された。その結果、0.3 mg/kg/日以上群の雄で膀胱の移行上皮乳頭腫 (0/50 例 (対照群)、1/49 例 (0.3 mg/kg/日群)、1/49 例 (1 mg/kg/日群) 及び 3/50 例 (3 mg/kg/日群)) ; 以下同順、1 mg/kg/日以上群の雄で膀胱の移行上皮がん (0/50、0/49、2/49 及び 7/50 例)、3 mg/kg/日群の雌雄で腎の移行上皮乳頭腫 (雄: 0/50、0/50、0/50 及び 2/50 例、雌: 0/50、0/50、0/50 及び 1/50 例) 及び乳頭部血管肉腫 (雄: 0/50、0/50、0/50 及び 7/50 例、雌: 0/50、0/50、0/50 及び 3/50 例)、雄で腎の移行上皮がん (0/50、0/50、0/50 及び 2/50 例)、雌で腎細胞がん (0/50、0/50、0/50 及び 1/50 例) 及び尿管の移行上皮がん (0/50、0/49、0/50 及び 1/50 例) が認められた。また、3 mg/kg/日群の雄

で甲状腺の濾胞細胞腺腫（0/50、1/50、0/50 及び 4/49 例）が認められた。これらの腫瘍発生について、申請者は析出したキサンチン結晶/結石の物理的な刺激又は重篤な慢性腎障害に起因するものと考えしている。

非腫瘍性病変として、尿細管内及び尿路における結晶の析出又は結石形成、膀胱（膀胱尖部、特に腹側部位）及び尿路における移行上皮過形成、甲状腺濾胞細胞のび慢性又は限局性過形成、上皮小体のび慢性過形成、動脈拡張、転移性石灰化による鈣質沈着（動脈、腎臓、心臓、肺、胃、眼角膜、精管、乳腺、骨格筋、各種器官又は組織の細動脈、平滑筋線維）、線維性骨異栄養症（胸骨、大腿骨）、腎臓の細動脈硬化、慢性腎症又は心筋症の増悪、多発性動脈炎（舌、十二指腸、盲腸、結腸、腸間膜、肝臓、腎臓、精巣、睪臓）、動脈の内膜硬化、動脈瘤（睪臓、精索）等が認められた。

（5）生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。本薬投与による催奇形性は示されず、ウサギにおける胚・胎児発生に関する無毒性量と最大臨床推奨用量での未変化体の曝露量（AUC）⁷の比較について 77 倍以上の安全域が認められた。なお、ラットにおいて本薬の胎盤通過性（4.2.2.3-7）及び乳汁移行性が示されている（4.2.2.5-2）。

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5-1、4.2.3.2-8：参考資料）

雌雄 CD（SD）ラットに本薬 0（溶媒⁴）、1、3 及び 10 mg/kg/日を、雄は交配前 28 日から解剖前日まで、雌は交配前 14 日から妊娠 6 日まで、1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、1 mg/kg/日以上で腎臓の白色巣及び表面粗造、3 mg/kg/日以上で死亡（雄のみ）、体重増加抑制、摂餌量低下、自発運動低下、赤色鼻汁痕、粗毛、腎盂の黄白色顆粒物質、10 mg/kg/日群で消瘦、立毛及び体温低下が認められたが、受胎能及び初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について 1 mg/kg/日未満、親動物の生殖及び次世代の発生について 10 mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験（4.2.3.5-3）

妊娠 CD（SD）ラットに本薬 0（溶媒⁴）、3、10 及び 30 mg/kg/日を、妊娠 6 日から 17 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物では 3 mg/kg/日以上で腎臓の白色巣、10 mg/kg/日以上で体重増加抑制、腎臓の表面粗造、腎盂及び腎割面の黄白色顆粒物質、30 mg/kg/日群で死亡、自発運動低下、便量の減少、消瘦、赤色鼻汁痕、下腹部の尿による汚れ、腎臓の腫脹が認められたが、胚・胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 3 mg/kg/日未満、母動物の生殖及び次世代の発生について 30 mg/kg/日と判断された。

② ウサギにおける試験（4.2.3.5-5）

妊娠 NZW ウサギに本薬 0（溶媒⁴）、3、10 及び 30 mg/kg/日を、妊娠 6 日から 18 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物及び胚・胎児に対する影響は認められな

った。無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の発生について 30 mg/kg/日と判断された。

3) ラットにおける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 (4.2.3.5-6)

妊娠 CD (SD) ラットに本薬 0 (溶媒⁴)、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を、妊娠 6 日から分娩 21 日まで 1 日 1 回経口投与する試験が実施された。その結果、母動物 (F0) では 1 mg/kg/日以上で妊娠期間中の体重増加抑制、腎表面白色巣、3 mg/kg/日群で分娩中の死亡、妊娠 18 日から分娩 14 日までの体重の低値、哺育期間中の摂餌量低値、哺育行動の放棄とそれに伴う全児死亡、腎の表面粗造、腎断面の白色巣、腎表面、腎断面及び腎盂の黄白色顆粒物質が認められた。また、F1 出生児では 3 mg/kg/日群で体重の低値が認められたが、F2 出生児では本薬投与による影響は認められなかった。なお、母動物 (F0) の 1 mg/kg/日群では、19 例中 1 例で哺育行動の放棄とそれに伴う全児死亡が認められたが、試験実施施設の背景データの範囲内であることから、申請者は偶発的な所見と考察している。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.3 mg/kg/日、母動物の生殖及び次世代の発生について 1 mg/kg/日と判断された。

(6) その他の毒性試験

1) 抗原性試験

① マウスにおける試験 (4.2.3.7-1)

雄性 BALB/c 及び C3H/He マウスに溶媒⁴に懸濁した本薬 1 及び 5 mg/kg/日を 1 日 1 回 15 日間経口投与、又は本薬 5 mg/kg/日を 2 %水酸化アルミニウムゲル生理食塩液懸濁液とともに週 1 回計 3 回腹腔内投与して感作を行い、それぞれ最終感作後 14 日目に異種受身皮膚アナフィラキシー反応を検討する試験が実施された。その結果、陽性反応は認められなかったことから、本薬はマウスにおいて抗原性を示さないと判断された。

② モルモットにおける試験 (4.2.3.7-2)

雄性 Hartley モルモットに溶媒⁴に懸濁した本薬 1 及び 5 mg/kg/日を 1 日 1 回 15 日間経口投与、又は本薬 5 mg/kg/日をフロイント完全アジュバントとともに週 1 回計 3 回皮下投与して感作を行い、それぞれ最終感作後 14 日目に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を検討する試験が実施された。その結果、陽性反応は認められなかったことから、本薬はモルモットにおいて抗原性を示さないと判断された。

2) 光安全性試験 (4.2.3.7-3)

雄性 Long-Evans ラットに本薬 0 (溶媒⁴)、30、100 及び 300 mg/kg/日を単回経口投与し、投与後 30 分から長波長紫外線を照射 (約 10 J/cm²) して、耳介及び皮膚の肉眼的観察、耳介厚の測定、眼科的検査並びに耳介及び皮膚の病理組織学的検査を行い、光安全性を検討する試験が実施された。その結果、いずれの検査項目にも異常は認められなかったことから、本薬は有色ラットにおいて光毒性を示さないと判断された。

3) 毒性発現機序に関する試験

① ラットにおける腎毒性発現機序に関する試験 (4.2.3.7-4 : 参考資料)

ラットにおける本薬の主代謝物²²である N-オキサイド体の腎臓へ及ぼす影響を評価する目的で、雄性 CD (SD) ラットに本薬及び N-オキサイド体 0 (溶媒⁴)、0.3、1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。その結果、本薬投与では 1 mg/kg/日以上で尿量増加、尿中 β -N アセチル D グルコサミナーゼ (以下、「NAG」) の増加、3 mg/kg/日群で尿浸透圧の低下が認められたことから、本薬投与による尿濃縮機能障害 (遠位尿細管～集合管機能の障害) 及び近位尿細管への影響が示唆された。また、1 mg/kg/日以上で間質性腎炎、腎乳頭部及び腎盂の上皮細胞増生等が認められた。一方、N-オキサイド体投与では 1 mg/kg/日以上で腎乳頭部の上皮細胞増生、3 mg/kg/日群で尿量増加、尿浸透圧の低下、尿中 NAG の増加、間質性腎炎等が認められた。なお、間質性腎炎の程度は本薬投与に比べて軽度であった。

また、アロプリノール²³ (溶媒⁴)、30 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施され、30 mg/kg/日以上で本薬投与と同様な腎の病理組織学的変化が認められ、100 mg/kg/日群で尿量増加、尿浸透圧の低下、尿中 NAG の増加が認められた。

これらの試験成績から、N-オキサイド体及びアロプリノール投与により発現する腎毒性は、本薬投与と同質であり、申請者はこれらの毒性変化は XOR 阻害薬に共通するものと判断している。

② イヌにおける腎毒性発現機序に関する試験 (4.2.3.7-5 : 参考資料)

本薬をイヌに投与したときの腎機能への影響を評価する目的で、雄性ビーグル犬に本薬 0 (溶媒⁴) 及び 100 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施された。その結果、LC-MS/MS を用いた分析により腎内析出物の主要成分はキサンチンであることが確認された。腎臓の病理組織学的検査においては腎盂腔内の異物及び腎乳頭部上皮細胞の軽度な増生が認められたものの、尿検査では腎機能異常を示唆する所見は認められなかった。

③ ラットにおける腎毒性に対するクエン酸塩の影響 (4.2.3.7-6 : 参考資料)

本薬をラットに投与したときの腎毒性がキサンチン結晶の析出に起因したものであるかどうかを確認する目的で、ラットに本薬と尿アルカリ化剤のクエン酸塩を併用投与し、尿のアルカリ化による腎毒性の軽減効果について検討がなされた。

雄性 CD (SD) ラットに本薬 0 (溶媒⁴)、1 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間単独経口投与又はクエン酸塩 4000～5000 mg/kg/日と併用投与する試験が実施された。その結果、本薬単独投与においては 1 mg/kg/日群で軽微～中等度の間質性腎炎 (6/8 例)、3 mg/kg/日群で中等度又は重度の間質性腎炎 (8/8 例) が認められたが、クエン酸塩の併用投与においては 3 mg/kg/日群で軽微な間質性腎炎 (1/8 例) が認められただけで、本薬投与により発現した腎毒性はクエン酸塩の併用投与により抑制されることが示された。また、本薬単独投与では尿の pH が 7 であったが、クエン酸塩の併用投与により pH が 8 へ上昇しており、クエン酸塩の併用投与により尿細管腔での尿の pH が弱アルカリ化し、キサンチンの溶解度が増加したことによってキサンチン結晶の析出が抑制され、腎毒性が軽減したものと推察された。以上のことから、申請者は本薬投与による腎毒性は腎内におけるキサンチン結晶の析出が原因であると考察している。

④ ラットにおける腎毒性のクエン酸塩による抑制試験-52 週間試験- (4.2.3.7-7 : 参考資料)

本薬をラットに投与したときの泌尿器 (腎、膀胱、尿管) 病変がキサンチン結晶の析出に起因したものであるかどうかを確認する目的で、ラットに本薬と尿アルカリ化剤のクエン酸塩を長期間 (52 週間) 併用投与し、尿のアルカリ化による泌尿器病変の軽減効果について検討がなされた。

²² 主代謝物は、ラットでは N-オキサイド体、ヒトではグルクロン酸抱合体である (FYX-051-111 試験)。

²³ 尿酸低下作用が本薬の約 1/30 であるに基づいて用量が選択された。

雄性 F344 ラットに本薬 0 (溶媒⁴) 及び 3 mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間単独経口投与又はクエン酸塩 3500 mg/kg/日と併用投与する試験が実施された。その結果、本薬単独投与では白濁尿、赤色尿 (血尿)、血中のクレアチニン及び尿素窒素の高値、尿沈渣中のブドウ房様結晶、尿量の増加、尿浸透圧の低下、腎重量の低下、並びに腎臓 (萎縮、表面粗造化、白色斑、尿細管の好塩基性化、尿細管腔内細胞残屑、腎盂内の結石、線維化、移行上皮過形成等から成る間質性腎炎)、膀胱 (結石、細胞浸潤、移行上皮過形成 (単純性過形成及び乳頭状過形成)) 及び尿管 (結石、移行上皮過形成) に病理学的変化が認められたが、クエン酸塩の併用投与においてこれらの変化は認められなかった。

⑤ 血管内皮細胞の増殖に及ぼす影響 (4.2.3.7-8~9 : 参考資料)

ラットにおけるがん原性試験で腎乳頭部に限局した血管肉腫が認められたことから、本薬の血管内皮細胞の増殖活性に対する影響について検討がなされた。

正常ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を本薬 0 (溶媒²⁴) から 30 µmol/L (最大臨床推奨用量での C_{max} (608.5 ng/mL) の約 10 倍の濃度) の濃度幅で約 48 時間培養し、細胞増殖活性及び細胞傷害性を検討する試験が実施された。その結果、30 µmol/L 処置で細胞生存率の低下が認められ、軽度な細胞傷害性が示唆されたが、いずれの濃度においても細胞増殖活性の亢進は認められなかった。

⑥ 各種動物における尿中プリン代謝産物量 (4.2.3.7-10 : 参考資料)

ラット、イヌ、サル及びヒトの 24 時間蓄尿を用いて 1 日に尿中に排泄されたプリン代謝産物量 (ヒポキサンチン、キサンチン、尿酸及びアラントイン量の総計) を測定する試験が実施された。その結果、ラット、イヌ、サル及びヒトの体重当たりの尿中プリン代謝産物の排泄量はそれぞれ、1934.7、402.8、62.0 及び 52.8 µmol/kg/日であった。各動物の排泄量比はヒトを 1 とした場合、ラットで 36.6、イヌで 7.6、サルで 1.2 に相当することから、申請者は毒性発現の種差の原因は主にプリン代謝回転速度の差異によるものと考察している。

⑦ 各種動物尿のキサンチン溶解度 (4.2.3.7-11 : 参考資料)

ラット、イヌ、サル及びヒトの尿にキサンチンを添加し、尿中でのキサンチン溶解度 (37℃) に及ぼす pH の影響を検討する試験が実施された。その結果、いずれの動物種においても尿中の pH が 5 から 7 の範囲では、pH の上昇によりキサンチンの溶解度のわずかな上昇 (ラットでの尿中の pH が 5 及び 7 の場合では、キサンチンの溶解度はそれぞれ 155 及び 167 mg/dL) が認められたのみであったが、pH が 8 以上では、pH が 7 以下の場合と比べてキサンチンの溶解度が顕著に上昇した。また、いずれの動物種においても pH が 8 以下でのキサンチンの溶解度は類似していた。ラット、イヌ、サル及びヒトの尿の pH はそれぞれ 6.7、7.8、9.0 及び 5.5 であり、イヌ及びサルでは尿の pH が高いことから、尿中のキサンチンの溶解度はラットやヒトと比較して高いと申請者は推察している。

<審査の概略>

機構は、以下の (1) ~ (3) について検討を行い、毒性学的観点から申請者の回答を了承する。但し、本薬の腎毒性及び肝毒性については、臨床の項で引き続き検討したいと考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 2) 肝機能障

²⁴ 0.1 %DMSO、0.1 %BSA を含有する PBS 溶液

害及び 3) 腎・膀胱関連の有害事象」の項を参照)。

(1) 腎毒性について

機構は、本薬の腎毒性が XOR 阻害作用による腎内キサンチン結晶の析出に起因するとされていることについて、尿酸が過剰に産生される疾患を含めてヒトでの安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の最大臨床推奨用量である 1 回 80 mg、1 日 2 回 (160 mg/日) の 7 日間反復経口投与時の投与 12 時間後における随時尿でのキサンチン濃度の最大値は 11.54 mg/dL であった。また、pH 5、37℃の *in vitro* 条件下におけるヒト尿中のキサンチンの溶解度は 124 mg/dL であった。したがって、尿中のキサンチン溶解度と本剤の最大臨床推奨用量投与後の尿中キサンチン濃度の最大値には約 10 倍の乖離があると推定された。さらに、本剤の最大臨床推奨用量投与時の随時尿を用いた尿沈渣検査ではキサンチン結晶は観察されなかった。以上のことから、本剤投与によりヒトで尿中キサンチンが結晶として析出する可能性及びそれに伴い腎毒性が発現する懸念は小さいと考える。一方、ヒポキサンチン・グアニン・ホスホリボシルトランスフェラーゼを遺伝的に欠損しプリン体のサルベージ経路の機能低下によって高尿酸血症を発症するレッシュ・ナイハン症候群や骨髄性腫瘍での高尿酸血症ではアロプリノール投与によるキサンチン結石が報告²⁵されている。したがって、これらの疾患や抗がん剤治療等で大量の細胞死が生じる時には、アロプリノール投与により尿における溶解度を超えてキサンチン結石を生じると推察される。本薬投与においてもキサンチン結晶の析出が生じる可能性は否定できないと考えるが、本薬のプリン・ピリミジン代謝酵素への影響はほとんど認められず (4.2.1.1-5、6)、本薬投与による尿中のキサンチン及びヒポキサンチン排泄量の増加は尿酸の生合成阻害に基づくものと考えられることから、そのリスクはアロプリノール等の他の XOR 阻害薬と同程度であると予想される。また、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第 2 版)」(日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編、2010) では痛風・高尿酸血症時の尿路管理として十分な飲水と尿アルカリ化が推奨されていることから、それらにより腎毒性は回避できると考える。

(2) 肝毒性について

機構は、毒性試験ではいずれの動物種においても肝毒性が認められていないものの、ヒトでは本薬投与による肝障害が臨床試験において副作用として報告されていることについて、特異体質性薬物毒性 (Idiosyncratic Drug Toxicity、以下、「IDT」) を生じる可能性を含めて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の毒性試験では、類薬 (フェブキソスタット及びアロプリノール) と同様に、肝毒性を示唆する所見は認められなかったが、本剤の臨床試験ではフェブキソスタットと同様に肝機能に関わる副作用が認められ、アロプリノールでは劇症肝炎の発症例が報告されている。しかしながら、いずれの薬剤においても肝毒性に関する種差の原因については明らかとなっていない。IDT の発生機序の一つとして想定されているミトコンドリア毒性に関して、細胞の生存・機能維持に関わるミトコンドリアの酵素の中で酵素複合体 I~III 及び脂肪酸のβ酸化に関与するパルミトイル Co-A デヒドロゲナーゼ活性に及ぼす本薬の影響を検討した。その結果、本薬 100 μmol/L の高濃度 (最大臨床推奨用量の C_{max} : 608.5 ng/mL (2.45 μmol/L) の約 40 倍) における阻害率は 4.5~12.8 %程度であり、顕著な阻害は認められなかった。現時点において IDT の発現機序

²⁵ Pais VM Jr, *et al.*, *Urology*, 2006; 67: 1084.e9-11、Brock WA, *et al.*, *J Urol*, 1983; 130: 157-9、Kranen S, *et al.*, *J Urol*, 1985; 133: 658-9、Ablin A, *et al.*, *Metabolism*, 1972; 21: 771-8、Band PR, *et al.*, *N Engl J Med*, 1970; 283: 354-7

の詳細は解明されておらず、本薬がヒトにおいて IDT を誘発する可能性を否定できないこと、臨床試験において本剤投与により肝機能に係る副作用が認められていることから、本剤の臨床使用に際し、肝機能のモニタリングについて注意喚起する予定である。

(3) がん原性について

機構は、がん原性試験において本薬投与との関連が疑われる腫瘍の中で、ラットの腎、膀胱及び尿管の上皮性腫瘍については当該部位でのキサンチン結石形成に続発した組織傷害に起因するとの申請者の見解を理解するものの、キサンチン結石形成との関連が十分に明らかではないマウスの乳腺腺がん、並びにラットの腎血管肉腫及び甲状腺濾胞細胞腺腫瘍の発生機序を説明するとともに、ヒトでの安全性を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。マウスがん原性試験において、乳腺腺がんは対照群を含む試験系全体で増加が認められ、本薬の高用量群において有意な増加が認められた。この原因として、マウス乳腺腫瘍ウイルス (MMTV) 感染、本薬投与による慢性腎障害に伴う全身状態の悪化と機能低下が関与していると考ええる。本試験での乳腺組織を電子顕微鏡によって観察したところ、腺がん組織の腺腔内又は腺腔に面して、偏心性の核様体を有する直径約 100 nm のほぼ円形、同心円状の 3 層の殻様構造を示す粒子が認められ、さらに、腫瘍細胞の細胞膜から当該粒子の発芽像も認められた。形態学的特徴から当該粒子は MMTV の B 型粒子と判定された。MMTV 起因性と考えられる乳腺腫瘍については、アバタセプト (販売名：オレンシア点滴静注用 250 mg) のマウスがん原性試験においても認められており、薬理作用である免疫抑制作用によって MMTV 感染が拡大し発生頻度の増加をきたしたと考察されている (オレンシア点滴静注用 250 mg 承認申請資料)。本薬の高用量群においても、著しい全身状態の悪化による免疫機能の低下に伴い MMTV の顕在化が生じ、乳腺腺がんが増加した可能性があると考ええる。また、XOR 阻害作用がヒト乳腺腺がん細胞に対して促進的に作用 (*in vitro* 及び *in vivo* における細胞数及び移植腫瘍体積の増加) する可能性が示唆されていることから (Fini MA, *et al.*, *Mol Cancer Res*, 2011; 9: 1242-54)、本薬のマウスがん原性試験成績から乳腺腺がんが認められた個体の腫瘍体積 (解剖時計測値) について検討した。その結果、いずれの投与群においても腫瘍体積に差は認められなかった。さらに、XOR は正常な乳腺分化にも関与すると報告されているが (Fini MA, *et al.*, *Mol Cancer Res*, 2011; 9: 1242-54)、反復投与毒性試験において、乳腺組織はマウス及びラットとも正常に発達しており、分化抑制を示唆する形態学的な所見は認められなかった。したがって、本薬の XOR 阻害作用が乳腺腺がんの増加に関与する可能性は低いと考える。以上より、マウスがん原性試験の高用量群で認められた乳腺腺がんの増加は、本薬の直接的な作用に起因する可能性は低いと考える。

ラットがん原性試験の高用量群で腎乳頭部に限局した血管肉腫が認められた原因としては、長期にわたるキサンチン結晶の析出により重度な腎障害が生じ、それに伴い血管内皮細胞の損傷及び再生、低酸素状態による血管内皮増殖因子 (VEGF) などの誘導が関与していると考ええる。げっ歯類における血管肉腫については、その発生機序に低酸素状態が関与することが報告されており (Cohen SM, *et al.*, *Toxicol Sci*, 2009; 111: 4-18)、がん原性試験で用いた系統である F344 ラットから採取した腎乳頭部初代培養細胞を用いて低酸素状態で培養を行ったところ、培地中の VEGF の増加が認められた。血管肉腫が認められた個体のほとんどが瀕死例又は死亡例であり、組織学的にはキサンチン結晶、腎全域に及ぶ広範な炎症性細胞浸潤、尿細管及び集合管の拡張や好塩基性変化、間質の線維化が認められたことから、いずれの動物においても重度の慢性腎障害に陥っていたと考える。また、

血管肉腫の発生部位である乳頭部においては、出血に加えて、血栓形成、色素沈着及び血管拡張等の組織障害性を示す所見が認められた。乳頭部の集合管は尿中に析出した結晶が集積しやすい部位であることを踏まえると、その過剰集積が集合管や周囲組織の破壊の直接的な原因であり、がん原性試験で長期間にわたって乳頭部から腎盂部においてキサンチン結晶による物理的/機械的刺激を受けることにより持続的な組織損傷を生じ、組織の器質化等とともに毛細血管内皮の損傷と再生が生じたと考える。さらに、腎乳頭部は血流量が少ないことから (Zimmerhackl BL, *et al.*, *Kidney Int*, 1987; 31: 641-7)、腎障害に伴う酸素欠乏や貧血も加わることにより、更なる低酸素状態が持続したと推察された。以上より、ラットがん原性試験の高用量群で認められた腎乳頭部の血管肉腫は、本薬の直接的な作用に起因する可能性は低いと考える。

また、ラットがん原性試験において、雄の高用量群で甲状腺濾胞細胞腺腫の増加が認められた。この原因として、慢性腎不全による甲状腺ホルモンの代謝異常が関与すると考える。甲状腺ホルモンであるサイロキシン (T4) の一部は、肝・腎・甲状腺などに存在する 5-脱ヨウ素酵素により T4 に比べて生理活性の強いトリヨードサイロニン (T3) へ変換されることから、腎臓が甲状腺ホルモンの恒常性に重要な役割を担っている。濾胞細胞腺腫が認められた個体は、いずれも慢性腎不全による死亡例又は瀕死例であったことから、腎臓の重度の障害による T3 の減少に対し、視床下部-下垂体-甲状腺系でのネガティブフィードバック機構により甲状腺刺激ホルモンの持続的な刺激が生じ、甲状腺濾胞細胞の増殖性病変が発生したと考える。以上より、ラットがん原性試験の高用量群で認められた甲状腺濾胞細胞腺腫は、本薬の直接的な作用に起因する可能性は低いと考える。

以上を踏まえると、がん原性試験で認められた腫瘍については、いずれも本薬投与による重篤な腎障害に続発したものであり、ヒトにおける本薬のがん原性のリスクは低いと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

臨床開発において3種類の処方の錠剤が用いられ、主な臨床試験で用いられた製剤の内訳は、表7のとおりであった。申請製剤は素錠 (処方C) の20、40及び60 mg錠であり、20及び60 mg錠は後期第II相試験以降の臨床試験に使用された製剤と同一である (以下、特記している場合を除き、処方Cを「本剤」とし、他の製剤については「本薬 (処方A)」又は「本薬 (処方B)」と記載する)。なお、本剤の40 mg錠は臨床試験では用いられていないが、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」 (平成12年2月14日付 医薬審第64号、平成18年11月24日付 薬食審査発第1124004号により一部改正) に準じた溶出試験により、本剤の20及び60 mg錠と生物学的に同等であることが示されている。

表7 主な臨床試験で用いられた製剤の内訳

製剤の種類	含量	開発の相 (試験番号)
フィルムコーティング錠 (処方A)	20 mg	第I相試験 (FYX-051-111, FYX-051-112)
フィルムコーティング錠 (処方B)	10、20、30 mg	第II相探索的試験 (FYX-051-221)
	20、30、40 mg ^{a)}	第I相試験 (FYX-051-123) 第II相探索的試験 (FYX-051-222)
素錠 (処方C)	20、40、60、80 mg	第I相試験 (FYX-051-124, FYX-051-135, FYX-051-139, FY0001, FY0002) 後期第II相試験 (FYX-051-323) 第III相試験 (FYX-051-332, FY1001, FY1002, FY1003)

a) 10、20、30 mg錠とは原薬の製造方法が異なる

ヒト血漿中及び尿中の本薬並びにヒト血漿中の N-オキサイド体、N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体濃度の定量²⁶には LC-MS/MS が用いられ、定量下限は、ヒト血漿中及び尿中の本薬では 0.1 ng/mL、ヒト血漿中の N-オキサイド体、N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体では 1 ng/mL (FYX-051-111 及び FYX-051-112 試験の血漿中の N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体については加水分解法²⁷で測定され、定量下限は 3 ng/mL) であった。ヒト尿中の N-オキサイド体、N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体濃度の定量には LC-MS が用いられ、定量下限はヒト尿中の N-オキサイド体では 0.1 µg/mL、ヒト尿中の N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体では 1 µg/mL (FYX-051-111 及び FYX-051-112 試験の尿中の N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体については加水分解法で測定され、定量下限は 10 ng/mL) であった。ヒト血漿中及び尿中の尿酸、キサンチン及びヒポキサンチン濃度の定量には HPLC が用いられ、定量下限は血漿中及び尿中の尿酸では 0.1 及び 2.5 mg/dL、血漿中及び尿中のキサンチン並びにヒポキサンチンでは 0.01 及び 0.1 mg/dL であった。

生物薬剤学に関する評価資料として、FYX-051-139 試験等²⁸の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討試験 (5.3.1.1-1 : FYX-051-139 試験<2019年12月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤の薬物動態、安全性及び食事の影響を検討するため、2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、投与期 1 及び投与期 2 に本剤 60 mg を絶食下又は摂食下 (食後 15 分以内) で単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 1 週間とされた。

総投与例数 12 例全例が安全性解析対象集団とされ、投与期 2 に同意撤回により治験を中止した 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を絶食下又は摂食下で投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8 本剤を絶食下又は摂食下で投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	k _{el} (1/h)	MRT (h)	CL _{tot} /F (L/h)	V _d /F (L)
絶食下	579.3±284.6	0.9±0.5	793.5±139.2	10.9±9.7	0.10±0.05	2.5±1.3	77.6±12.7	1212.4±1094.5
摂食下	375.8±145.3	2.3±0.8	838.8±223.9	6.7±3.0	0.13±0.06	3.7±1.0	75.7±17.8	704.6±308.4

平均値±標準偏差

C_{max} : 最高血漿中濃度、T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-inf} : 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{1/2} : 消失半減期、k_{el} : 消失速度定数、MRT : 平均滞留時間、CL_{tot}/F : みかけの全身クリアランス、V_d/F : みかけの分布容積

食事の影響について、C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均の比 (摂食下/絶食下) とその両側 90 %信頼区間は 0.70 [0.52, 0.96] 及び 1.04 [0.91, 1.19] であった。

安全性について、有害事象は認められなかった。

²⁶ 本薬の代謝物 (N-オキサイド体、N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体) の濃度は、各代謝物濃度を測定後、本薬と各代謝物の分子量比を乗じて本薬濃度換算して算出された。

²⁷ FYX-051-111 及び FYX-051-112 試験の N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体濃度の定量では、加水分解処理後に生じた本薬未変化体を LC-MS/MS で測定した後、加水分解前の試料中に存在する本薬未変化体濃度との差として算出された。

²⁸ その他の評価資料として後期第 II 相試験において対照薬として用いたアロプリノールカプセル (アロプリノール錠をカプセルに封入して作成、以下同様) とアロプリノール錠の同等性の検討のための溶出試験 (5.3.1.4-1)、第 III 相試験において対照薬として用いたアロプリノールカプセルとアロプリノール錠の同等性の検討のための溶出試験 (5.3.1.4-2) 及び後期第 II 相と第 III 相試験において対照薬として用いたアロプリノールカプセルの同等性の検討のための溶出試験 (5.3.1.4-3) の成績が提出され、生物学的に同等であることが示されている。

<審査の概略>

食事の影響について

機構は、本剤の最終製剤の薬物動態及び食事の影響の検討試験（FYX-051-139 試験）において、食後（摂食下）に T_{max} の延長及び C_{max} の約 30 % の低下が認められたことについて、薬物動態の変化が有効性に与える影響について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は極性が高い化合物とは考え難いことから食事による T_{max} の延長、 C_{max} の低下は吸収不全によるものとは考え難く²⁹、摂食に伴う胃内容排泄速度の遅延が主因と考える。一方、 AUC_{0-inf} にほとんど影響は認められなかった。薬力学的作用について、単回投与試験（FYX-051-111 試験）において食事（高脂肪食又は普通食）による血中尿酸値への影響を検討しているが、摂食下において絶食下と比較して血中尿酸値低下作用の減弱等の影響は認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討 1) 第 I 相単回投与試験」の表 11 を参照）。 C_{max} が低下したにもかかわらず、本剤の薬力学的作用が影響を受けなかった理由は、本剤の血中尿酸値低下作用は C_{max} のみならず AUC とも相関する³⁰ためであり、本剤の AUC は摂食の影響を受けなかったことから本剤の有効性は食事の影響を受け難いと考える。なお、血中尿酸値は、サーカディアンリズムや絶食（飢餓状態）、食事及びその内容等により変動することが報告されている³¹。

以上より、血中尿酸値に対する食事の影響の評価には複数の要因が関連するが、これらの尿酸値の変動要因も含めた患者を対象とした試験成績（FYX-051-221、FYX-051-222、FYX-051-323、FY1001、FYX-051-332、FY1002 及び FY1003 試験）から、本剤の投与タイミングの違いが有効性に与える影響は小さいと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、第 I 相単回投与試験（FYX-051-111 試験）、第 I 相反復投与試験（FYX-051-112 試験）、腎機能障害者、高齢男性及び高齢女性における薬物動態及び薬力学の検討試験（FYX-051-123、FYX-051-124 及び FYX-051-135 試験）、ワルファリンとの薬物相互作用試験（FY0001 試験）並びに QT/QTc 評価試験（FY0002 試験）の成績が提出された。参考資料として、海外臨床試験（FY-051-1-1、FY-051-1-2 及び FYX-051-137 試験）の成績等が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた試験の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.3-4、4.2.2.3-6、4.2.2.6-2～7、4.2.2.3-5：参考資料、4.2.2.4-8：参考資料）

ヒト血漿における本薬の ^{14}C 標識体（20、200 及び 2000 ng/mL）のタンパク結合率（限外ろ過法、

²⁹ 本薬の分配係数 $\log P$ は 1.78（1-オクタール/水）

³⁰ 相関係数 (r) について、 C_{max} と ΔEC_{max} の関係では $r=0.9815$ 、 C_{max} と $\Delta AUEC_{0-48h}$ の関係では $r=0.9518$ 、 AUC_{0-inf} と ΔEC_{max} の関係では $r=0.9610$ 、 AUC_{0-inf} と $\Delta AUEC_{0-48h}$ の関係では $r=0.9361$ であった。

³¹ Uematsu T, et al., *J Pharmacol Exp Ther*, 1994; 270: 453-9、Lloyd-Mostyn RH, et al., *Ann Rheum Dis*, 1970; 29: 553-5、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）：110-2 及び 116-21

以下同様)は $>97.5^{32}$ 、98.8及び98.4%(平均値、以下同様)であった。ヒトの血清アルブミン、 α_1 -酸性タンパク及び γ -グロブリン(各0.1、1及び10 $\mu\text{g/mL}$)に対する本薬の ^{14}C 標識体のタンパク結合率は92.3~93.2、12.3~16.8及び34.7~40.4%であった。

併用薬(本薬との併用の可能性がある代表的な薬剤)のタンパク結合率に及ぼす本薬の影響について、本薬(0.25、1及び4 $\mu\text{g/mL}$)共存下でのベンズブロマロン(2及び20 $\mu\text{g/mL}$)、プロベネシド(60及び600 $\mu\text{g/mL}$)、ロキソプロフェンナトリウム(5及び50 $\mu\text{g/mL}$)、インドメタシン(3及び30 $\mu\text{g/mL}$)、セレコキシブ(0.7及び7 $\mu\text{g/mL}$)及びワルファリン(8及び80 $\mu\text{g/mL}$)の血漿タンパク結合率の変化率³³はそれぞれ >99.5 、97.1~100.4、99.8~100.3、100.0~100.1、 >99.9 及び99.8~100.1%(以下同順)であった。本薬のタンパク結合率に及ぼす併用薬の影響について、併用薬共存下での本薬のタンパク結合率の変化率³³はそれぞれ98.1~100.0、99.5~101.6、99.5~101.3、98.7~100.1、98.4~100.8及び97.5~100.9%であった。

本薬の ^{14}C 標識体(20、200及び2000 ng/mL)の血球移行率は6.7~12.8%であった。

ヒトUGT発現系肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体の代謝に関与するUGT分子種(UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15及び2B17)を検討した結果、UGT1A1、1A7及び1A9により本薬の主要代謝物である N_1 -及び N_2 -グルクロン酸抱合体の生成が認められ、特にUGT1A9に高い活性(各 K_m 値は64.1及び72.2 $\mu\text{mol/L}$)が認められた。

本薬及びN-オキサイド体のCYP分子種(CYP1A1/2、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1及び3A4)に対する阻害作用を検討した結果、本薬はCYP2C8/9に最も強い阻害作用を示し、 K_i 値は14.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。次いでCYP1A1/2、3A4及び2C19に対して強い阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ21.9、41.6及び54.9 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、本薬のCYP2A6、2B6、2D6及び2E1に対する IC_{50} 値及びN-オキサイド体のすべての分子種に対する IC_{50} 値はいずれも >100 $\mu\text{mol/L}$ であった。また、S-ワルファリンを基質としてCYP2C9に対する本薬の阻害作用を検討した結果、S-ワルファリンに対する K_i 値は14.6 $\mu\text{mol/L}$ であり、CYP2C9の基質であるトルブタミドに対する K_i 値(14.8 $\mu\text{mol/L}$)と同様であった。

本薬、N-オキサイド体、 N_1 -グルクロン酸抱合体及び N_2 -グルクロン酸抱合体の各薬物トランスポーター(MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1及びOATP1B3)輸送活性に対する阻害作用を検討した結果、本薬はOAT3に最も強い阻害作用を示し、 IC_{50} 値は1.05 $\mu\text{mol/L}$ であった。次いでOAT1、BCRP及びOATP1B1に対して強い阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ2.85、13.7及び41.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、本薬のMDR1、OCT2及びOATP1B3に対する IC_{50} 値は >50 $\mu\text{mol/L}$ であった。N-オキサイド体はOAT3に最も強い阻害作用を示し、 IC_{50} 値は0.626 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他、OAT1に対して阻害作用(IC_{50} 値:7.69 $\mu\text{mol/L}$)を示したものの、その他の分子種に対する IC_{50} 値は >10 $\mu\text{mol/L}$ であった。 N_1 -グルクロン酸抱合体及び N_2 -グルクロン酸抱合体は、薬物トランスポーターのすべての分子種に対して IC_{50} 値は >50 $\mu\text{mol/L}$ であった。

(2) 健康成人における検討

1) 第I相単回投与試験(5.3.3.1-1: FYX-051-111 試験<20()年()月~20()年()月>)

日本人健康成人男性(目標被験者数45例)を対象に、本薬(処方A)を単回投与したときの薬

³² 20 ng/mL では濾液が検出限界以下であったため算出できなかったが、検出限界以下であった20 ng/mL の濾液中放射能にバックグラウンド値を代入して求めた結合率は >97.5 であった。

³³ 血漿タンパク結合率の変化率=(本薬添加時の血漿タンパク結合率/本薬非添加時の血漿タンパク結合率) $\times 100$

物動態、薬力学及び安全性を検討するため、群漸増法によるプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 20、40、80、120 及び 180 mg を絶食下で単回経口投与とされた。さらに本薬 40 又は 80 mg を絶食下で投与された被験者には、1 週間の休薬期間後に同一用量を摂食下（40 mg：高脂肪食、80 mg：普通食）で単回経口投与された。各用量群において本薬群に 6 例、プラセボ群に 3 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 45 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬（処方 A）を単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9 本薬（処方 A）を単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

用量	投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL _{10/F} (L/h)	Fe _{0-48h} (%)	CL _R (mL/h)
20 mg	絶食下	229.9±81.6	0.67±0.41	225.4±22.5	5.0±1.8	89.5±9.4	0.019±0.004	17.4±3.7
40 mg	絶食下	469.4±246.8	0.83±0.26	580.2±109.4	7.5±3.6	71.0±13.5	0.025±0.004	18.0±5.7
	摂食下	288.7±120.6	1.08±0.58	499.1±111.2	5.2±1.4	83.8±19.7	0.026±0.011	21.4±7.4
80 mg	絶食下	822.3±390.5	0.75±0.27	1206.6±257.5	5.2±1.0	69.5±18.3	0.020±0.007	13.4±3.0
	摂食下	755.2±225.6	0.92±0.38	1278.6±275.1	5.1±1.1	65.1±14.3	0.024±0.008	15.2±3.9
120 mg	絶食下	1318.4±371.2	0.92±0.49	2366.7±666.7	4.6±0.7	54.6±17.5	0.031±0.014	15.2±3.6
180 mg	絶食下	1773.5±926.6	0.75±0.42	2838.2±891.9	7.1±5.0	68.9±21.0	0.025±0.012	15.5±5.6

平均値±標準偏差、n=6

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-inf}：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、

T_{1/2}：消失半減期、CL_{10/F}：みかけの全身クリアランス、Fe_{0-48h}：投与後 48 時間までの尿中排泄率、CL_R：腎クリアランス

代謝物の薬物動態について、本薬（処方 A）を単回経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10 本薬（処方 A）を単回経口投与したときの代謝物^{a)}の薬物動態パラメータ

代謝物	用量	投与条件	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	Fe _{0-48h} (%)
グルクロン酸抱合体 ^{b)}	20 mg	絶食下	185.1±43.2	1.17±0.26	503.9±67.2	3.4±2.5	52.3±4.3
	40 mg	絶食下	291.9±36.8	1.58±0.38	971.6±138.8	7.0±2.7	55.9±8.9
		摂食下	216.6±42.7	1.92±1.07	762.2±143.7	5.7±3.1	55.3±5.5
	80 mg	絶食下	586.1±124.7	1.42±0.20	1964.4±295.0	7.4±2.1	56.4±4.0
		摂食下	543.2±123.1	1.58±0.38	1854.3±391.5	7.6±4.8	52.4±10.3
	120 mg	絶食下	1061.3±200.6	1.33±0.26	3492.7±470.6	4.4±1.2	59.9±4.1
N-オキシサイド体	180 mg	絶食下	1324.4±334.1	1.25±0.27	4932.3±854.6	11.4±7.5	59.6±7.9
	20 mg	絶食下	29.3±6.2	1.00±0.32	71.6±25.0	3.6±1.6	4.9±1.5
	40 mg	絶食下	48.7±16.9	1.00±0.00	151.3±55.2	8.4±4.8	4.6±1.4
		摂食下	40.0±20.5	1.67±1.17	130.9±49.4	5.9±3.9	10.2±2.6
	80 mg	絶食下	50.3±17.3	1.08±0.20	192.3±62.8	10.7±4.9	5.3±1.2
		摂食下	48.3±14.6	1.25±0.42	171.8±60.1	9.0±5.3	5.2±1.4
	120 mg	絶食下	63.0±14.1	1.42±0.20	306.4±88.3	6.1±2.3	5.0±1.0
	180 mg	絶食下	59.1±13.5	1.08±0.20	443.2±136.5	17.8±9.5	4.5±1.4

平均値±標準偏差、n=6

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-inf}：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、

T_{1/2}：消失半減期、Fe_{0-48h}：投与後 48 時間までの尿中排泄率

a) 本薬濃度換算値（グルクロン酸抱合体は加水分解後の本薬濃度から算出され（脚注 27 参照）、N-オキシサイド体は本薬との分子量比を乗じて本薬濃度換算して算出された（脚注 26 参照）。）

b) グルクロン酸抱合体としてしか測定されていないため、N₁-グルクロン酸抱合体と N₂-グルクロン酸抱合体は区別されていない。

薬力学について、本薬（処方 A）を単回経口投与したときの薬力学パラメータは、表 11 のとおりであった。

表 11 本薬（処方 A）を単回経口投与したときの薬力学パラメータ

用量	投与条件	尿酸				キサンチン		ヒポキサンチン	
		ΔEC_{\max} (mg/dL)	$\Delta AUEC_{0-48h}$ (ng·h/mL)	CL_R (dL/h)	Ae_{0-24h} (mg)	CL_R (dL/h)	Ae_{0-24h} (mg)	CL_R (dL/h)	Ae_{0-24h} (mg)
プラセボ	絶食下	-0.32±0.21	14.9±9.3	5.2±1.4	634.5±98.6	33.3±9.1	8.8±2.1	14.1±12.2	10.6±2.2
20 mg	絶食下	-0.56±0.15	8.4±7.9	4.0±0.7	477.1±69.7	32.4±7.8	41.5±5.9	14.2±3.5	23.5±3.6
40 mg	絶食下	-0.86±0.28	-16.5±7.2	4.9±1.0	549.2±98.7	42.5±11.1	89.5±28.2	18.8±4.8	35.9±7.2
	摂食下	-0.89±0.27	-25.9±12.0	6.5±1.1	566.1±67.9	43.4±10.9	72.0±16.7	15.9±4.1	21.7±3.8
80 mg	絶食下	-0.94±0.18	-31.1±9.6	4.8±1.0	448.1±94.0	42.8±6.4	109.5±21.0	23.9±7.9	46.5±11.1
	摂食下	-1.12±0.23	-36.4±13.4	5.3±0.8	508.1±68.3	43.1±5.3	91.0±33.5	23.0±6.9	28.9±7.3
120 mg	絶食下	-1.17±0.24	-39.2±4.9	4.6±0.5	493.9±35.4	44.6±7.5	147.0±21.7	34.2±7.0	56.3±10.6
180 mg	絶食下	-1.52±0.55	-54.5±21.7	4.0±0.6	426.5±60.3	46.1±11.7	150.8±27.1	39.6±8.4	63.5±8.8

平均値±標準偏差、n=6（本薬群）、n=15（プラセボ群）

ΔEC_{\max} ：投与前値との差の最大血漿中濃度、 $\Delta AUEC_{0-48h}$ ：投与後 48 時間までの投与前値との差の血漿中濃度-時間曲線下面積、

CL_R ：腎クリアランス、 Ae_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中排泄量

安全性について、有害事象は 63 例中 13 例に 14 件認められ、その内訳はプラセボ群 1 例 1 件（尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加）、本薬 20 mg 群 2 例 2 件（尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加、白血球数増加）、40 mg 摂食群 1 例 1 件（ β -N アセチル D グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」）増加）、80 mg 摂食群 3 例 3 件（尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加）、120 mg 群 3 例 4 件（NAG 増加 2 例、下痢/悪心）、180 mg 群 3 例 3 件（下痢、悪心、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加）であった。すべての事象は軽度であった。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 120 mg 群の下痢/悪心、180 mg 群の下痢及び悪心であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2) 第 1 相反復投与試験（5.3.3.1-2：FYX-051-112 試験＜2019 年 10 月＞）

日本人健康成人男性（目標被験者数 26 例）を対象に、本薬（処方 A）を反復投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ群ではプラセボを朝夕食後、本薬群については 80 mg（分 1）群では 80 mg を朝食後、プラセボを夕食後³⁴、80 mg（分 2）群では 1 回 40 mg を朝夕食後³⁵、160 mg（分 2）群では 1 回 80 mg を朝夕食後³⁶に 7 日間反復経口投与とされた。各本薬群に 6 例、プラセボ群に 4 例³⁷が無作為に割り付けられた。

総投与例数 26 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬（処方 A）を反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 12 のとおりであった。

³⁴ 朝食後に本薬 20 mg 錠を 4 錠、夕食後にプラセボ錠を 4 錠投与された。

³⁵ 朝夕食後に本薬 20 mg 錠を 2 錠及びプラセボ錠を 2 錠投与された。

³⁶ 朝夕食後に本薬 20 mg 錠を 4 錠投与された。

³⁷ 本剤 80 mg（分 1）群及び本剤 80 mg（分 2）群に対してプラセボ群が 4 例、本剤 160 mg（分 2）群に対してプラセボ群 4 例が無作為に割り付けられた。

表 12 本薬（処方 A）を反復経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

1 日用量	測定日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	CL _{100/F} (L/h)	Fe _{0-24h} (%)
80 mg (分 1)	1 日目	466.8±194.9	1.08±0.49	—	944.3±362.1	6.9±6.5	92.8±29.7	0.024±0.012
	7 日目	501.9±224.4	1.33±0.75	—	964.3±364.3	6.9±3.3	91.7±31.3	0.025±0.011
80 mg (分 2)	1 日目	208.7±79.6	1.17±0.68	419.8±94.7	—	4.3±3.5	97.1±25.5	0.020±0.009
	7 日目	172.9±42.2	1.42±0.66	443.9±86.8	—	6.2±2.5	87.5±17.0	0.013±0.003
160 mg (分 2)	1 日目	552.8±233.3	1.17±0.68	1044.4±314.1	—	5.9±6.8	75.2±18.0	0.019±0.008
	7 日目	608.5±306.7	1.00±0.55	1137.1±267.2	—	8.0±3.3	68.6±14.7	0.013±0.006

平均値±標準偏差、n=6、—：該当せず

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

T_{1/2}：消失半減期、

CL_{100/F}：みかけの全身クリアランス、Fe_{0-24h}：投与後 24 時間までの尿中排泄率

本薬のいずれの群においてもトラフ濃度は投与 2 日目からほぼ一定の推移を示し、投与 3～4 日目で定常状態に達した。

投与 1 日目に対する投与 7 日目の C_{max} の比（投与 7 日目/投与 1 日目）の平均値とその両側 95 % 信頼区間は、80 mg (分 1) 群、80 mg (分 2) 群及び 160 mg (分 2) 群（以下同順）でそれぞれ 1.14 [0.66, 1.62]、0.92 [0.51, 1.33] 及び 1.13 [0.79, 1.47] であった。AUC³⁸では、それぞれ 1.03 [0.89, 1.16]、1.09 [0.85, 1.32] 及び 1.13 [0.89, 1.37] であった。

代謝物の薬物動態について、本薬（処方 A）を反復経口投与したときの代謝物の薬物動態パラメータは、表 13 のとおりであった。

表 13 本薬（処方 A）を反復経口投与したときの代謝物^{a)}の薬物動態パラメータ

代謝物	1 日用量 ^{b)}	測定日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	Fe (%)
グルクロン酸抱合体 ^{c)}	80 mg (分 2)	1 日目	275.5±72.1	1.83±0.41	895.4±160.2	—	50.0±11.8
		7 日目	236.0±63.9	2.33±0.82	937.7±180.2	1018.1±203.2	57.0±5.0
	160 mg (分 2)	1 日目	528.7±104.5	1.83±0.41	1901.5±212.7	—	57.0±7.6
		7 日目	567.9±170.5	1.83±0.41	2119.2±328.5	2318.3±415.6	59.5±5.1
N-オキサイド体	80 mg (分 2)	1 日目	37.3±7.4	1.67±0.52	112.6±32.8	—	7.2±2.0
		7 日目	36.9±7.9	1.67±0.52	133.3±22.0	149.9±25.1	8.8±1.5
	160 mg (分 2)	1 日目	43.6±13.3	1.33±0.52	148.5±54.7	—	5.0±1.2
		7 日目	40.5±14.1	1.50±0.55	155.1±61.5	181.2±71.1	5.5±1.2

平均値±標準偏差、n=6、—：該当せず

C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、AUC_{0-t}：投与後 t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、

Fe：累積尿中排泄率（7 日目の排泄率は最終投与後 48 時間までの累積排泄率）

a) 本薬濃度換算値（グルクロン酸抱合体は加水分解後の本薬濃度から算出され（脚注 27 参照）、N-オキサイド体は本薬との分子量比を乗じて本薬濃度換算して算出された（脚注 26 参照）。）

b) 80 mg (分 1) 群の代謝物は測定されなかった。

c) グルクロン酸抱合体としてしか測定されていないため、N₁-グルクロン酸抱合体と N₂-グルクロン酸抱合体は区別されていない。

グルクロン酸抱合体の投与 1 日目に対する投与 7 日目の C_{max} の比（投与 7 日目/投与 1 日目）の平均値とその両側 95 % 信頼区間は、80 mg (分 2) 群及び 160 mg (分 2) 群で 0.87 [0.70, 1.03] 及び 1.08 [0.81, 1.35]、AUC_{0-12h} では 1.05 [0.98, 1.11] 及び 1.11 [1.01, 1.22] であった。N-オキサイド体の C_{max} は 0.99 [0.92, 1.05] 及び 0.95 [0.65, 1.25]、AUC_{0-12h} では 1.22 [1.04, 1.41] 及び 1.05 [0.77, 1.33] であった。

薬力学について、本薬（処方 A）を反復経口投与したときの薬力学パラメータは、表 14 のとおりであった。

³⁸ 80 mg (分 1) 群では AUC_{0-24h}、80 mg (分 2) 群及び 160 mg (分 2) 群では AUC_{0-12h} が用いられた。

表 14 本薬（処方 A）を反復経口投与したときの薬力学パラメータ

1 日用量	測定日	尿酸				キサンチン		ヒポキサンチン	
		$\Delta\text{EC}_{24\text{h}}$ (mg/dL)	$\text{AUEC}_{0-24\text{h}}$ (mg·h/dL)	CL_R (dL/h)	$\text{Ae}_{0-24\text{h}}$ (mg)	CL_R (dL/h)	$\text{Ae}_{0-24\text{h}}$ (mg)	CL_R (dL/h)	$\text{Ae}_{0-24\text{h}}$ (mg)
プラセボ	1 日目	-0.02±0.11	127.4±12.2	4.2±0.7	536.2±70.0	39.6±12.4	7.8±0.9	10.6±3.3	8.0±1.3
	7 日目	0.39±0.36	135.3±8.5	4.0±0.8	540.2±97.4	50.0±15.4	8.1±2.4	12.6±4.3	9.1±2.6
80 mg (分 1)	1 日目	-0.60±0.36	119.7±10.7	3.8±0.6	453.0±66.8	46.4±11.2	67.2±20.9	27.1±3.3	20.9±2.3
	7 日目	-0.72±0.67	106.3±15.3	3.3±0.5	354.0±90.6	45.8±8.6	75.9±23.8	31.3±7.9	25.1±3.5
80 mg (分 2)	1 日目	-1.12±0.28	—	—	449.9±93.0	—	80.9±22.2	—	25.7±4.7
	7 日目	-0.92±0.42	—	—	350.3±57.9	—	77.7±8.4	—	24.4±3.0
160 mg (分 2)	1 日目	-1.54±0.29	—	—	449.0±78.2	—	109.1±23.2	—	30.2±4.9
	7 日目	-1.68±0.53	—	—	303.2±82.4	—	118.3±30.6	—	42.7±9.5

平均値±標準偏差、n=6（本薬群）、n=8（プラセボ群）、—：該当せず

$\Delta\text{EC}_{24\text{h}}$ ：投与前値と投与後 24 時間の血漿中濃度の差、 $\text{AUEC}_{0-24\text{h}}$ ：投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 CL_R ：腎クリアランス、 $\text{Ae}_{0-24\text{h}}$ ：投与後 24 時間までの尿中排泄量

安全性について、有害事象は 26 例中 2 例に 5 件認められ、その内訳は 80 mg（分 1）群 1 例 2 件（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加/アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加）、160 mg（分 2）群 1 例 3 件（熱感/尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加/NAG 増加）であった。すべての事象は副作用と判断されたが、軽度であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

3) ヒトマスバランス試験（5.3.3.1-5：FYX-051-137 試験＜2019 年 10 月＞参考資料）

外国人健康成人男性（目標被験者数 6 例）を対象に、本薬の ^{14}C 標識体を投与したときの薬物動態、代謝及び排泄を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 80 mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの放射能の薬物動態パラメータは、表 15 のとおりであった。

表 15 本薬の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの放射能の薬物動態パラメータ

測定対象	C_{max} (ng eq./mL)	T_{max} (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng eq.·h/mL)	$\text{T}_{1/2}$ (h)
総放射能（血漿）	1630±502	0.54±0.25	5087±751	8.37±4.06
総放射能（血液）	997±304	0.42±0.13	3079±642	12.1±7.32
本薬未変化体（血漿）	1167	0.50	1645	1.59
N_1 -グルクロン酸抱合体（血漿）	607	1.0	2173	2.67
N_2 -グルクロン酸抱合体（血漿）	104	1.0	NC	NC
N-オキシライド体（血漿）	3.62	0.25	NC	NC
HP1（未同定代謝物）（血漿）	27.5	4.0	NC	NC

総放射能：平均値±標準偏差、本薬未変化体及び代謝物：6 例の検体を混合して算出した値、NC：算出せず、 C_{max} ：最高血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 $\text{T}_{1/2}$ ：消失半減期

本薬の ^{14}C 標識体を単回投与後の放射能は投与 96 時間後までに 101.6 %（尿中に 76.8 %、糞中に 24.8 %）排泄された。なお、呼気中には放射能は排泄されなかった。

安全性について、有害事象は 6 例中 5 例に 7 件（下痢/鼓腸 2 例、血管穿針部位疼痛、鼻炎、頭痛、各 1 例）認められ、すべて軽度であった。このうち頭痛が副作用と判断された。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(3) 内因性要因の検討

1) 腎機能障害者における薬物動態及び薬力学の検討試験 (5.3.3.3-1: FYX-051-123 試験<2017年10月>)

日本人健康成人及び腎機能障害者³⁹ (目標被験者数 18 例) を対象に、本薬 (処方 B) を投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬 80 mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例数 18 例全例が安全性解析対象集団とされ、除外基準に抵触した軽度腎機能障害者 1 例を除く 17 例が薬物動態及び薬力学の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬 (処方 B) を健康成人及び腎機能障害者に単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 16 のとおりであった。

表 16 本薬 (処方 B) を健康成人及び腎機能障害者に単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_{tot}/F (L/h)	$Fe_{0-24\text{h}}$ (%)	CL_R (mL/h)
健康成人	740.3±411.1	0.67±0.26	1161.5±554.2	8.4±2.9	85.1±43.8	0.017±0.008	12.8±5.4
軽度腎機能障害者 ^{a)}	806.7±452.3	0.90±0.65	1372.7±659.3	6.7±2.3	74.1±43.0	0.022±0.011	16.9±14.0
中等度腎機能障害者	713.2±269.8	1.00±0.55	1426.6±622.4	7.2±2.3	70.3±42.7	0.031±0.022	18.7±10.1

平均値±標準偏差、n=6

C_{\max} : 最高血漿中濃度、 T_{\max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $AUC_{0-\infty}$: 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、

$T_{1/2}$: 消失半減期、 CL_{tot}/F : みかけの全身クリアランス、 $Fe_{0-24\text{h}}$: 投与後 24 時間までの尿中排泄率、 CL_R : 腎クリアランス

a) n=5

本薬の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比 (腎機能障害者/健康成人) とその両側 90 % 信頼区間は、 C_{\max} は軽度腎機能障害者及び中等度腎機能障害者で 0.89 [0.38, 2.11] 及び 0.99 [0.65, 1.51]、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.17 [0.65, 2.11] 及び 1.23 [0.72, 2.11] であった。

代謝物の薬物動態について、 N_1 -グルクロン酸抱合体の C_{\max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均の比 (腎機能障害者/健康成人) とその両側 90 % 信頼区間 (以下同様) は、 C_{\max} は軽度腎機能障害者及び中等度腎機能障害者で 1.51 [0.69, 3.28] 及び 1.73 [0.95, 3.17]、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.40 [0.94, 2.09] 及び 1.70 [1.24, 2.33] であった。 N_2 -グルクロン酸抱合体について、 C_{\max} は 1.62 [0.77, 3.42] 及び 1.79 [1.03, 3.12]、 $AUC_{0-\infty}$ は 1.52 [0.98, 2.36] 及び 1.67 [1.17, 2.39] であった。 N -オキシド体について、 C_{\max} は 1.07 [0.74, 1.55] 及び 1.13 [0.77, 1.65]、 $AUC_{0-\infty}$ は 0.99 [0.44, 2.21] 及び 1.18 [0.63, 2.20] であった。また、投与後 24 時間までの尿中排泄率 ($Fe_{0-24\text{h}}$ 、平均値±標準偏差) は、 N_1 -グルクロン酸抱合体では、健康成人、軽度腎機能障害者及び中等度腎機能障害者 (以下同順) でそれぞれ 34.7±4.3、39.6±3.7 及び 36.1±3.7 %、 N_2 -グルクロン酸抱合体では、15.2±3.0、18.3±2.9 及び 16.1±1.8 %、 N -オキシド体では 4.6±2.2、4.4±2.2 及び 3.6±1.4 % であった。

薬力学について、本薬 (処方 B) を健康成人及び腎機能障害者に単回経口投与したときの薬力学パラメータは、表 17 のとおりであった。

³⁹ イヌリンクリアランスにより、正常: $C_{\text{in}} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、軽度障害: $60 \leq C_{\text{in}} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 、中等度障害: $30 \leq C_{\text{in}} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ に分類された。

表 17 本薬（処方 B）を健康成人及び腎機能障害者に単回経口投与したときの薬力学パラメータ

	尿酸					キサンチン		ヒポキサンチン	
	ΔEC_{max} (mg/dL)	$\Delta AUEC_{0-24h}$ (mg·h/mL)	CL_R (dL/h)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)
健康成人	-1.0±0.1	-17.6±3.0	3.9±1.0	745.2±93.9	499.4±50.8	11.4±4.0	97.8±38.9	9.7±3.8	39.8±13.2
軽度腎機能障害者 ^{a)}	-1.1±0.4	-17.9±8.4	4.1±1.2	772.4±148.5	443.5±69.4	10.1±2.2	91.1±32.3	6.8±2.5	30.6±11.0
中等度腎機能障害者	-1.2±0.3	-19.4±7.8	3.0±0.5	633.9±104.9	442.8±70.3	10.4±4.02	91.2±16.9	5.6±2.0	28.6±6.3

平均値±標準偏差、n=6

ΔEC_{max} ：投与前値との差の最大血漿中濃度、 $\Delta AUEC_{0-24h}$ ：投与後 24 時間までの投与前値との差の血漿中濃度-時間曲線下面積、

CL_R ：腎クリアランス、 $Ae_{0-24h-0}$ ：投与前 24 時間の尿中排泄量、 Ae_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中排泄量

a) n=5

安全性について、有害事象は 18 例中 4 例に 8 件認められ、その内訳は健康成人群 1 例 1 件（傾眠）、軽度腎機能障害者群 1 例 5 件（腹部膨満/悪心/嘔吐/筋骨格硬直/頭痛）、中等度腎機能障害者群 2 例 2 件（関節痛、ほてり）であった。軽度腎機能障害者群に認められた悪心/嘔吐は中等度であったが、その他の事象は軽度であった。このうち副作用と判断された事象は、健康成人群の傾眠、軽度腎機能障害者群の悪心/嘔吐であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

2) 高齢男性における薬物動態及び薬力学の検討試験（5.3.3.3-2：FYX-051-124 試験<2019年10月>）

日本人高齢男性及び非高齢男性⁴⁰（目標被験者数 12 例）を対象に、本剤を投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 80 mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を非高齢男性及び高齢男性に単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 18 のとおりであった。

表 18 本剤を非高齢男性及び高齢男性に単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_{tot}/F (L/h)	Fe_{0-24h} (%)	CL_R (mL/h)
非高齢男性	969.1±320.3	0.58±0.20	1264.0±190.7	7.3±2.5	64.8±12.4	0.010±0.006	6.6±3.1
高齢男性	741.1±570.6	0.92±0.58	1213.8±431.0	6.9±0.6	70.8±16.8	0.019±0.017	11.8±7.2

平均値±標準偏差、n=6

C_{max} ：最高血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 AUC_{0-inf} ：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、

$T_{1/2}$ ：消失半減期、 CL_{tot}/F ：みかけの全身クリアランス、 Fe_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中排泄率、 CL_R ：腎クリアランス

本剤の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均の比（高齢男性/非高齢男性）とその両側 90 %信頼区間は、0.65 [0.37, 1.15] 及び 0.93 [0.73, 1.20] であった。

代謝物の薬物動態について、 N_1 -グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均の比（高齢男性/非高齢男性）とその両側 90 %信頼区間は、1.06 [0.71, 1.56] 及び 1.54 [1.19, 1.99]、 N_2 -グルクロン酸抱合体は 1.13 [0.74, 1.74] 及び 1.64 [1.24, 2.17]、N-オキサイド体は 0.75 [0.51, 1.10] 及び 0.91 [0.65, 1.28] であった。

薬力学について、本剤を非高齢男性及び高齢男性に単回経口投与したときの薬力学パラメータは、表 19 のとおりであった。

⁴⁰ 高齢男性は 65 歳以上、非高齢男性は 20 歳以上 35 歳以下とされた。

表 19 本剤を非高齢男性及び高齢男性に単回経口投与したときの薬力学パラメータ

	尿酸					キサンチン		ヒポキサンチン	
	ΔEC_{max} (mg/dL)	$\Delta AUEC_{0-24h}$ (mg·h/dL)	CL_R (dL/h)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)
非高齢男性	-0.78±0.33	-11.9±5.8	3.6±0.7	617.3±124.6	398.7±77.6	9.5±1.3	98.3±11.5	9.5±2.9	43.7±6.7
高齢男性	-1.03±0.19	-19.0±3.4	4.0±0.4	632.6±80.7	398.8±56.0	11.4±2.1	116.3±22.7	8.5±3.5	34.5±13.2

平均値±標準偏差、n=6

ΔEC_{max} ：投与前値との差の最大血漿中濃度、 $\Delta AUEC_{0-24h}$ ：投与後 24 時間までの投与前値との差の血漿中濃度-時間曲線下面積、

CL_R ：腎クリアランス、 $Ae_{0-24h-0}$ ：投与前 24 時間の尿中排泄量、 Ae_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中排泄量

安全性について、有害事象は認められなかった。

3) 高齢女性における薬物動態及び薬力学の検討試験 (5.3.3.3-3 : FYX-051-135 試験<20 年 月>)

日本人高齢女性⁴¹ (目標被験者数 6 例) を対象に、本剤を投与したときの薬物動態、薬力学及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 80 mg を絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を高齢女性に単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 20 のとおりであった。

表 20 本剤を高齢女性に単回経口投与したときの本薬未変化体の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	CL_{toF} (L/h)	Fe_{0-24h} (%)	CL_R (mL/h)
高齢女性	719.0±468.8	0.67±0.26	1523.5±423.3	8.2±4.9	55.4±12.8	0.038±0.024	19.3±5.7

平均値±標準偏差、n=6

C_{max} ：最高血漿中濃度、 T_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 AUC_{0-inf} ：無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、

$T_{1/2}$ ：消失半減期、 CL_{toF} ：みかけの全身クリアランス、 Fe_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中排泄率、 CL_R ：腎クリアランス

薬力学について、本剤を高齢女性に単回経口投与したときの薬力学パラメータは、表 21 のとおりであった。

表 21 本剤を高齢女性に単回経口投与したときの薬力学パラメータ

	尿酸					キサンチン		ヒポキサンチン	
	ΔEC_{max} (mg/dL)	$\Delta AUEC_{0-24h}$ (mg·h/dL)	CL_R (dL/h)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)	$Ae_{0-24h-0}$ (mg)	Ae_{0-24h} (mg)
高齢女性	-1.04±0.20	-17.0±4.0	5.2±1.0	520.1±62.2	348.6±64.3	13.0±1.4	142.1±18.7	5.5±1.3	28.0±4.0

平均値±標準偏差、n=6

ΔEC_{max} ：投与前値との差の最大血漿中濃度、 $\Delta AUEC_{0-24h}$ ：投与後 24 時間までの投与前値との差の血漿中濃度-時間曲線下面積、

CL_R ：腎クリアランス、 $Ae_{0-24h-0}$ ：投与前 24 時間の尿中排泄量、 Ae_{0-24h} ：投与後 24 時間までの尿中排泄量

安全性について、有害事象は認められなかった。

(4) 薬物相互作用の検討

ワルファリンとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4-1 : FY0001 試験<20 年 月>)

日本人健康成人男性 (目標被験者数 12 例) を対象に、本剤とワルファリンの併用時の薬物動態と薬力学に及ぼす影響及び併用時の安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、投与期 1 (ワルファリン単独投与期) の 1 日目にワルファリン 5 mg を朝に絶食下で単回経口投与とされ、投与期 1 から 14 日以上上の休薬期間の後、投与期 2 (併用投与期) に本

⁴¹ 65 歳以上とされた。

剤 1 回 80 mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に 11 日間反復経口投与、投与期 2 の 6 日目にワルファリン 5 mg を朝に絶食下で単回経口投与とされた。

総投与例数 12 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、R-ワルファリンの C_{\max} 及び AUC_{0-144h} の幾何平均の比（併用投与時/ワルファリン単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、1.07 [0.92, 1.26] 及び 1.15 [1.04, 1.26]、S-ワルファリンは 1.11 [0.92, 1.33] 及び 1.47 [1.30, 1.67] であった。本剤の C_{\max} 及び AUC_{0-12h} の幾何平均の比（併用投与時/本剤単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、1.08 [0.75, 1.54] 及び 1.01 [0.80, 1.28] であった。

薬力学について、PT-INR（プロトロンビン時間国際標準比）から算出した INR AUC_{0-144h} の幾何平均の比（併用投与時/ワルファリン単独投与時）とその両側 90 %信頼区間は、1.04 [0.99, 1.10] であった。

安全性について、有害事象が 12 例中 1 例に 2 件（ワルファリン単独投与時及び併用投与時に ALT 増加が各 1 件）認められ、いずれも副作用と判断されたが軽度であった。死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

(5) 薬力学試験

QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1-1 : FY0002 試験<2019年10月>)

日本人健康成人（目標被験者数 48 例（男女各 24 例））を対象に、本剤を単回投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討するため、プラセボ及びモキシフロキサシンを対照とした無作為化二重盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 60、180 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）を絶食下で単回経口投与とされた。各期の休薬期間は 4 日以上とされた。

総投与例数 48 例全例が薬物動態、薬力学及び安全性の解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤 60 及び 180 mg を単回経口投与したときの C_{\max} （平均値±標準偏差、以下同様）は 687 ± 432 及び 1793 ± 1187 ng/mL、 T_{\max} は 0.8 ± 0.5 及び 1.1 ± 0.8 h であった。

心電図について、QTcF 間隔⁴²のベースラインとの差における本剤群とプラセボ群の差（以下、「 $\Delta\Delta QTcF$ 」）の最小二乗平均値とその両側 90 %信頼区間は、本剤 60 mg 投与時には投与 4 時間後に最大値 2.92 [0.59, 5.25] ms、本剤 180 mg 投与時には投与 1 時間後に最大値 2.33 [-0.01, 4.67] ms となり、信頼区間の上限値は 10 ms を下回った。一方、モキシフロキサシン投与時では $\Delta\Delta QTcF$ の最小二乗平均値とその両側 90 %信頼区間は、投与 4 時間後に最大値 13.6 [11.2, 15.9] ms となり、投与後 1～24 時間のすべての時点で信頼区間の下限値は 5 ms を上回った。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時では 47 例中 4 例に 4 件（眼そう痒症、便秘、胸痛、熱感）、本剤 60 mg 投与時では 47 例中 4 例に 5 件（鼻咽頭炎、口腔咽頭痛、口内炎/四肢痛、月経困難症）、本剤 180 mg 投与時では 47 例中 2 例に 2 件（鼻炎、尿失禁）、モキシフロキサシン投与時では 48 例中 12 例に 20 件（心電図 QT 延長 4 例 4 件、創傷、過敏症、悪心/頭痛、急性中耳炎/耳そう痒症/白血球数増加/白血球百分率異常、悪心、紅斑/鼻閉、悪心/関節痛/心電図 QT 延長、AST 増加/血中クレアチンホスホキナーゼ増加）認められた。このうち副作用と判断された事象はプラ

⁴² Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔

セボ投与時の熱感、本剤 60 mg 投与時の口内炎、モキシフロキサシン投与時の 8 例 10 件（心電図 QT 延長 4 例 4 件、過敏症、悪心/頭痛、悪心、悪心/心電図 QT 延長）であった。本剤 60 mg 投与時の月経困難症、モキシフロキサシン投与時の急性中耳炎/耳そう痒症、過敏症は中等度であり、その他の事象は軽度であった。モキシフロキサシン投与時に 1 例が急性中耳炎のため治験を中止した。死亡例及び重篤な有害事象は認められず、バイタルサイン、心電図及び身体所見について、臨床的に問題となる所見は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 重度腎機能障害者における薬物動態及び薬力学について

機構は、本薬の腎機能障害者における薬物動態を踏まえた上で、重度腎機能障害者における薬物動態及び薬力学について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の腎機能障害者における薬物動態を検討した FYX-051-123 試験において、本薬未変化体の尿中排泄率 (Fe) は 0.1 %未満であり、N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N-オキサイド体として排泄された（それぞれ約 35~40、15~18 及び 4~5 %）ことから、腎機能低下に伴う血漿中本薬未変化体濃度への影響は小さいと考える。実際に、FYX-051-123 試験において、軽度及び中等度腎機能障害者における本薬未変化体の腎クリアランス (CL_R) は、健康成人と比較して大きな違いは認められず、血漿中本薬未変化体濃度への影響は認められなかった。また、主代謝物である N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N-オキサイド体（それぞれキサンチン酸化還元酵素 (xanthine oxidoreductase、以下、「XOR」) 阻害活性は本薬未変化体の約 1/200 以下) の薬物動態パラメータも健康成人と大きな違いは認められず、本薬の薬物動態は腎機能障害の影響を受けにくいことが示唆された。薬力学について、FYX-051-123 試験において、軽度及び中等度腎機能障害者における血漿中尿酸値の低下作用は健康成人と比較して顕著な増強や減弱は認められなかった（表 17）。

したがって、重度腎機能障害者において、血漿中本薬未変化体濃度が上昇する可能性は低いと推察される。一方、代謝物については、特に N₁-グルクロン酸抱合体及び N₂-グルクロン酸抱合体は、高度な腎クリアランスの低下に伴い血漿中濃度が上昇する可能性は否定できない。しかしながら、N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N-オキサイド体の XOR 阻害活性は、いずれも本薬未変化体の約 1/200 以下であることから、仮にこれら代謝物の血漿中濃度が上昇しても、血漿中尿酸値低下作用への影響は小さいと推察される。また、ヒトと類似した代謝を示すサルに本薬 300 mg/kg を 52 週間反復経口投与（4.2.2.4-6、4.2.2.4-7）したときのグルクロン酸抱合体（N₁-及び N₂-グルクロン酸抱合体の合計）及び N-オキサイド体の C_{max} は、ヒトに最大臨床推奨用量を投与したとき⁷と比較するとその曝露量比⁴³はそれぞれ 17.7 及び 1.45、AUC_{0-24 h} の曝露量比はそれぞれ 20.8 及び 2.17 であったが、当該試験において安全性に問題は認められなかった。

以上を踏まえると、重度腎機能障害者において代謝物の血漿中濃度が上昇した場合でも安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。なお、添付文書案における使用上の注意「慎重投与」の項には「重度の腎機能障害のある患者〔使用経験が少なく安全性が確立していない。〕」旨を記載し注意喚起する予定である。

⁴³ サル 52 週間反復投与毒性試験（4.2.2.4-6 又は 4.2.2.4-7）での曝露量（最小値）/最大臨床推奨用量（1 回 80 mg を 1 日 2 回投与）での曝露量（最大値）

機構は、薬物動態及び薬力学の観点から申請者の回答を了承するが、腎機能障害者における有効性及び安全性については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な患者集団について 1）腎機能障害患者」の項を参照）。

（2）肝機能障害者における薬物動態について

機構は、本剤の薬物動態学的特徴を踏まえ、肝機能障害者における薬物動態について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験は実施していない。本薬は主にグルクロン酸抱合によって代謝され、抱合酵素の活性は肝機能障害（肝硬変）に伴う肝機能（代謝活性及び肝血流量等）の低下においても変化し難く、抱合代謝を受ける薬物は高除去性薬物及び低除去性薬物ともに影響を受け難いと報告されている（加藤隆一、薬物代謝学（第2版）、東京化学同人、2000；132-5）。以上より、中等度までの肝機能障害者に本薬が投与された場合でも血漿中未変化体濃度が上昇する可能性は低く、安全性に及ぼす影響は小さいと考える。

一方、本薬は肝代謝型の薬剤であることから肝機能がほぼ消失している重度の肝機能障害患者では本薬の血漿中未変化体濃度が上昇することが想定されること、肝機能障害者に対する本薬の投与経験が少なく安全性は確立されていないことから、添付文書案における使用上の注意の項において肝機能障害の程度によらず肝機能障害者に対して慎重投与とする旨を注意喚起する予定である。

機構は、肝機能障害者に対して慎重投与とすることに大きな問題はないと考えるが、肝機能障害者における安全性については、臨床の項で引き続き検討したいと考える（「iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な患者集団について 2）肝機能障害患者」の項を参照）。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

評価資料として、日本人の健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回投与試験（FYX-051-111 試験）及び第Ⅰ相反復投与試験（FYX-051-112 試験）、患者を対象とした第Ⅱ相探索的試験（FYX-051-221 及び FYX-051-222 試験）、後期第Ⅱ相試験（FYX-051-323 試験）、第Ⅲ相試験（FY1001 試験）、6ヵ月投与試験（FYX-051-332 試験）及び58週間投与試験（FY1002 試験）並びに中等度腎機能障害を合併した患者を対象としたプラセボ対照試験（FY1003 試験）の成績が提出された。

（1）臨床薬理試験

第Ⅰ相単回投与試験（FYX-051-111 試験）及び第Ⅰ相反復投与試験（FYX-051-112 試験）成績が安全性評価に用いられた。なお、試験の概略及び安全性成績については、「（ii）臨床薬理試験成績の概要」の項を参照。

（2）第Ⅱ相試験

1）第Ⅱ相探索的試験（5.3.5.1-1：FYX-051-221 試験＜20●●年●●月＞）

日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁴⁴（目標被験者数200例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を探索的に検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁴⁴ 主な選択基準：前観察期間中の血清尿酸値が2回以上8.0 mg/dL以上であり、同意取得時に20歳以上65歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤（痛風・高尿酸血症の治療薬を含む）を服用していた患者については、前観察期

本試験は、前観察期間（2 週間）、治験薬投与期間（初期：2 週間、維持期：6 週間）から構成された。

用法・用量は、プラセボ群では治験薬投与期間を通じてプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に経口投与とされた。本剤群については、初期には本剤 40 mg 群及び本剤 60 mg 群では本剤 1 回 10 mg を 1 日 2 回（20 mg/日）、本剤 80 mg 群及び本剤 120 mg 群では本剤 1 回 20 mg を 1 日 2 回（40 mg/日）朝夕食後に 2 週間経口投与とされた。維持期には本剤 40 mg、60 mg、80 mg 及び 120 mg 群ではそれぞれ本剤 1 回 20 mg、30 mg、40 mg 及び 60 mg を 1 日 2 回（それぞれ本剤の 1 日用量として 40 mg、60 mg、80 mg 及び 120 mg）朝夕食後に 6 週間経口投与とされた。

総投与例数 186 例（プラセボ群 36 例、本剤 40 mg/日群 38 例、本剤 60 mg/日群 37 例、本剤 80 mg/日群 38 例、本剤 120 mg/日群 37 例）全例が安全性解析対象集団及び最大の有効性解析対象集団（Full Analysis Set（以下、「FAS」））とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 7 例で、その内訳はプラセボ群 1 例（有害事象）、本剤 40 mg/日群 2 例（治験実施計画書不遵守、同意撤回、各 1 例）、本剤 80 mg/日群 1 例（有害事象）、本剤 120 mg/日群 3 例（治験実施計画書不遵守 2 例、同意撤回 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率は表 22 のとおりであった。

表 22 治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率（FYX-051-221 試験：FAS）

	プラセボ群 (n=36)	本剤 40 mg/日群 (n=38)	本剤 60 mg/日群 (n=37)	本剤 80 mg/日群 (n=38)	本剤 120 mg/日群 (n=37)
ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	9.13±0.94	9.27±1.12	9.22±1.04	9.25±1.12	9.15±0.98
治験薬投与終了時の血清尿酸値 (mg/dL) ^{a)}	9.26±1.15 (n=35)	7.09±1.08 (n=36)	7.14±1.20 (n=37)	6.46±1.35 (n=37)	6.32±1.29 (n=35)
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 ^{a)} (%)	-1.62±10.82 (n=35)	23.52±9.52 (n=36)	22.43±10.72 (n=37)	30.03±11.95 (n=37)	30.77±12.18 (n=35)
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 ^{b)} (%) (LOCF)	-1.06±11.18 (n=36)	23.39±9.42 (n=37)	22.43±10.72 (n=37)	30.14±11.81 (n=38)	29.05±14.08 (n=37)

平均値±標準偏差

- a) 投与終了時の測定値を評価する際に投与 8 週後の測定値が欠測している場合は、投与 4 週間又は投与 6 週後の測定値のうち投与終了時に時期に近い測定値を用いることと規定されており、治験中止例で投与 2 週後のデータしかない 5 例（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg/日群 1 例、本剤 80 mg/日群 1 例、本剤 120 mg/日群 2 例）及び投与後のデータがない 1 例（本剤 40 mg/日群）が解析から除外された。
- b) Last Observation Carried Forward (LOCF) により a)での解析除外例の結果を補完。ただし、本剤 40 mg/日群の 1 例については、投与後のデータがないため、解析から除外された。事後解析結果。

副次評価項目とされた血清尿酸値の推移は、表 23 のとおりであった。

表 23 血清尿酸値の推移（FYX-051-221 試験：FAS）

評価時期	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 60 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 120 mg/日群
ベースライン	9.13±0.94 (n=36)	9.27±1.12 (n=38)	9.22±1.04 (n=37)	9.25±1.12 (n=38)	9.15±0.98 (n=37)
投与 2 週間後 ^{a)}	9.10±1.04 (n=36)	7.55±1.04 (n=36)	7.76±1.13 (n=37)	7.45±1.32 (n=38)	7.24±1.18 (n=36)
投与 4 週間後	9.09±1.07 (n=35)	7.22±1.35 (n=36)	6.97±1.11 (n=37)	6.73±1.24 (n=37)	6.18±1.25 (n=35)
投与 6 週間後	9.05±1.00 (n=35)	7.06±1.08 (n=35)	6.75±1.16 (n=37)	6.47±1.28 (n=37)	6.17±1.24 (n=34)
投与 8 週間後	9.30±1.13 (n=34)	7.09±1.08 (n=36)	7.14±1.20 (n=37)	6.28±1.14 (n=33)	6.31±1.31 (n=34)
投与終了時	9.26±1.15 (n=35)	7.09±1.08 (n=36)	7.14±1.20 (n=37)	6.46±1.35 (n=37)	6.32±1.29 (n=35)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

- a) 本剤 40 mg/日群及び 60 mg/日群では 1 回 10 mg を 1 日 2 回（20 mg/日）、本剤 80 mg/日群及び 120 mg/日群では 1 回 20 mg を 1 日 2 回（40 mg/日）投与されたときの値。

また、治験薬投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、表 24 のとおりであった。

の前に 14 日間のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性あるいは二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。

表 24 治験薬投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (FYX-051-221 試験: FAS)

	プラセボ群 (n=35)	本剤 40 mg/日群 (n=36)	本剤 60 mg/日群 (n=37)	本剤 80 mg/日群 (n=37)	本剤 120 mg/日群 (n=35)
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率% (達成例数)	0.0 (0)	19.4 (7)	21.6 (8)	43.2 (16)	40.0 (14)
両側 95 %信頼区間	[0.00, 10.00]	[8.19, 36.02]	[9.83, 38.21]	[27.10, 60.51]	[23.87, 57.89]

安全性について、投与終了時までの有害事象の発現割合はプラセボ群 75.0 % (27/36 例)、本剤 40 mg/日群 71.1 % (27/38 例)、60 mg/日群 75.7 % (28/37 例)、80 mg/日群 63.2 % (24/38 例)、120 mg/日群 48.6 % (18/37 例) であった。副作用の発現割合はプラセボ群 30.6 % (11/36 例)、本剤 40 mg/日群 31.6 % (12/38 例)、60 mg/日群 32.4 % (12/37 例)、80 mg/日群 23.7 % (9/38 例)、120 mg/日群 27.0 % (10/37 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (FYX-051-221 試験: 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=36)		本剤 40 mg/日群 (n=38)		本剤 60 mg/日群 (n=37)		本剤 80 mg/日群 (n=38)		本剤 120 mg/日群 (n=37)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	75.0 (27)	30.6 (11)	71.1 (27)	31.6 (12)	75.7 (28)	32.4 (12)	63.2 (24)	23.7 (9)	48.6 (18)	27.0 (10)
口内炎	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (1)	2.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	16.7 (6)	0.0 (0)	10.5 (4)	0.0 (0)	8.1 (3)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)
ALT 増加	5.6 (2)	5.6 (2)	5.3 (2)	5.3 (2)	8.1 (3)	5.4 (2)	7.9 (3)	0.0 (0)	8.1 (3)	5.4 (2)
AST 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	7.9 (3)	7.9 (3)	5.4 (2)	5.4 (2)	5.3 (2)	0.0 (0)	5.4 (2)	2.7 (1)
尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加	5.6 (2)	5.6 (2)	2.6 (1)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)
NAG 増加	16.7 (6)	11.1 (4)	15.8 (6)	10.5 (4)	13.5 (5)	13.5 (5)	5.3 (2)	5.3 (2)	5.4 (2)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	2.6 (1)	2.7 (1)	0.0 (0)	2.6 (1)	2.6 (1)	5.4 (2)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8.3 (3)	0.0 (0)	13.2 (5)	0.0 (0)	10.8 (4)	2.7 (1)	5.3 (2)	2.6 (1)	5.4 (2)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	2.8 (1)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)	7.9 (3)	0.0 (0)	5.4 (2)	0.0 (0)
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	5.3 (2)	8.1 (3)	0.0 (0)	2.6 (1)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中血陽性	0.0 (0)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
白血球数減少	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	2.6 (1)	2.7 (1)	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)
血小板数増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	5.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.4 (2)	2.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
痛風関節炎 ⁴⁵	5.6 (2)	5.6 (2)	2.6 (1)	2.6 (1)	2.7 (1)	2.7 (1)	13.2 (5)	13.2 (5)	16.2 (6)	16.2 (6)
四肢痛	8.3 (3)	2.8 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.7 (1)	0.0 (0)	2.6 (1)	2.6 (1)	2.7 (1)	2.7 (1)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	5.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver. 9.1)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象は、痛風関節炎 (プラセボ群 1 例、本剤 80 mg/日群 1 例) のみであり、いずれも副作用と判断された。

投与終了時までに痛風関節炎を発現した被験者の割合はプラセボ群 5.6 % (2/36 例)、本剤 40 mg/日群 2.6 % (1/38 例)、60 mg/日群 2.7 % (1/37 例)、80 mg/日群 13.2 % (5/38 例)、120 mg/日群 16.2 % (6/37 例) であった。また、投与時期毎の痛風関節炎の発現状況は、表 26 のとおりであった。

⁴⁵ MedDRA の用語では「痛風性関節炎」とされているが、以降において「痛風関節炎」と表記する。

表 26 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FYX-051-221 試験：安全性解析対象集団)

投与時期	プラセボ群	本剤 40 mg/日群	本剤 60 mg/日群	本剤 80 mg/日群	本剤 120 mg/日群
投与 2 週後	5.6 (2/36)	0.0 (0/38)	0.0 (0/37)	5.3 (2/38)	5.4 (2/37)
投与 4 週後	0.0 (0/35)	2.7 (1/37)	2.7 (1/37)	2.7 (1/37)	2.8 (1/36)
投与 6 週後	2.9 (1/35)	0.0 (0/36)	0.0 (0/37)	0.0 (0/37)	2.9 (1/35)
投与 8 週後	0.0 (0/35)	0.0 (0/36)	0.0 (0/37)	5.4 (2/37)	5.7 (2/35)
全期間	5.6 (2/36)	2.6 (1/38)	2.7 (1/37)	13.2 (5/38)	16.2 (6/37)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

2) 第 II 相探索的試験 (5.3.5.1-2 : FYX-051-222 試験<2017年1月～2017年12月>)

日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁴⁶ (目標被験者数 72 例) を対象に、本剤の用量反応性と安全性を検討するため、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期間 (1～4 週間)、治験薬投与期間 (初期：2 週間、維持期：10 週間) から構成された。

用法・用量は、初期には本剤 1 回 20 mg を 1 日 2 回 (40 mg/日) 2 週間、維持期には本剤 80 mg、120 mg 及び 160 mg 群ではそれぞれ本剤 1 回 40 mg、60 mg 及び 80 mg を 1 日 2 回 (それぞれ本剤の 1 日用量として 80 mg、120 mg 及び 160 mg) 朝夕食後に 10 週間経口投与とされた⁴⁷。

総投与例数 74 例 (本剤 80 mg/日群 24 例、120 mg/日群 25 例、160 mg/日群 25 例) 全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 5 例で、その内訳は本剤 80 mg/日群 1 例 (有害事象)、本剤 120 mg/日群 2 例 (同意撤回、有害事象、各 1 例)、本剤 160 mg/日群 2 例 (同意撤回、有害事象、各 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率は表 27 のとおりであり、各投与群 (本剤 80 mg/日群、本剤 120 mg/日群、本剤 160 mg/日群) に対して Jonckheere-Terpstra 検定を行った結果、統計学的に有意な結果が認められた ($p<0.001$ 、有意水準 両側 5%)。

表 27 治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (FYX-051-222 試験：FAS)

	本剤 80 mg/日群 (n=24)	本剤 120 mg/日群 (n=25)	本剤 160 mg/日群 (n=25)
ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	9.69±1.31 (n=24)	9.53±1.07 (n=25)	9.66±1.43 (n=25)
治験薬投与終了時の血清尿酸値 (mg/dL)	6.72±1.14 (n=23)	5.86±1.13 (n=23)	5.17±1.36 (n=23)
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 ^{a)} (%)	29.90±8.35 (n=23)	38.77±8.74 (n=23)	47.18±8.33 (n=23)
p 値 ^{b)}	$p<0.001$		
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 ^{a)} (%) (LOCF)	29.95±8.17	36.32±12.22	46.90±8.26

平均値±標準偏差

a) 投与終了時の測定値を評価する際に投与 12 週後の測定値が欠測している場合は、投与 8 週後の測定値を用いることと規定されており、治験中止例で投与 2 週後のデータしかない 4 例 (本剤 80 mg/日群 1 例、本剤 120 mg/日群 2 例、本剤 160 mg/日群 1 例) 及び投与後のデータがない 1 例 (本剤 160 mg/日群) が解析から除外された。

b) Jonckheere-Terpstra 検定、有意水準 両側 5%

c) LOCF により a) の解析除外例の結果を補完。ただし、本剤 160 mg/日群の 1 例については、投与後のデータがないため、解析から除外された。事後解析結果。

副次評価項目とされた血清尿酸値の推移は、表 28 のとおりであった。

⁴⁶ 主な選択基準：前観察期間中の血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上であり、同意取得時に 20 歳以上 65 歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤 (痛風・高尿酸血症の治療薬を含む) を服用していた患者については、前観察期の前に 14 日間のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性または二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。

⁴⁷ 初期において痛風関節炎が発現し、期間中に消失しない場合、最大 1 週間まで初期用量を投与可能とされた。ただし、治験薬投与期間は初期、維持期を合わせて 13 週間を超えないものとされた。

表 28 血清尿酸値の推移 (FYX-051-222 試験 : FAS)

評価時期	本剤 80 mg/日群	本剤 120 mg/日群	本剤 160 mg/日群
ベースライン	9.69±1.31 (n=24)	9.53±1.07 (n=25)	9.66±1.43 (n=25)
投与 2 週後 ^{a)}	7.59±1.15 (n=24)	7.54±1.33 (n=25)	7.30±1.18 (n=24)
投与 4 週後	6.60±1.34 (n=23)	5.99±1.23 (n=22)	5.43±1.32 (n=23)
投与 8 週後	6.71±1.09 (n=21)	6.22±1.09 (n=23)	5.43±1.42 (n=22)
投与 12 週後	6.72±1.14 (n=23)	5.83±1.15 (n=22)	5.16±1.39 (n=22)
投与終了時	6.72±1.14 (n=23)	5.86±1.13 (n=23)	5.17±1.36 (n=23)

単位 : mg/dL、平均値±標準偏差

a) いずれの投与群も 1 回 20 mg を 1 日 2 回 (40 mg/日) 投与されたときの値。

また、治験薬投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、表 29 のとおりであった。

表 29 治験薬投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (FYX-051-222 試験 : FAS)

	本剤 80 mg/日群 (n=23)	本剤 120 mg/日群 (n=23)	本剤 160 mg/日群 (n=23)
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率% (達成例数)	26.1 (6)	60.9 (14)	73.9 (17)
両側 95 %信頼区間	[10.2, 48.4]	[38.5, 80.3]	[51.6, 89.8]

安全性について、投与終了時までの有害事象の発現割合は本剤 80 mg/日群 70.8 % (17/24 例)、本剤 120 mg/日群 72.0 % (18/25 例)、本剤 160 mg/日群 80.0 % (20/25 例) であった。副作用の発現割合は本剤 80 mg/日群 37.5 % (9/24 例)、本剤 120 mg/日群 32.0 % (8/25 例)、本剤 160 mg/日群 40.0 % (10/25 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 30 のとおりであった。

表 30 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (FYX-051-222 試験 : 安全性解析対象集団)

事象名	本剤 80 mg/日群 (n=24)		本剤 120 mg/日群 (n=25)		本剤 160 mg/日群 (n=25)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	70.8 (17)	37.5 (9)	72.0 (18)	32.0 (8)	80.0 (20)	40.0 (10)
鼻咽頭炎	20.8 (5)	0.0 (0)	32.0 (8)	0.0 (0)	28.0 (7)	0.0 (0)
ALT 増加	20.8 (5)	16.7 (4)	8.0 (2)	0.0 (0)	8.0 (2)	4.0 (1)
AST 増加	12.5 (3)	8.3 (2)	4.0 (1)	0.0 (0)	16.0 (4)	4.0 (1)
β2 ミクログロブリン増加	4.2 (1)	0 (0.0)	8.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中 β2 ミクログロブリン増加	4.2 (1)	0 (0.0)	8.0 (2)	0.0 (0)	8.0 (2)	0.0 (0)
NAG 増加	8.3 (2)	8.3 (2)	12.0 (3)	4.0 (1)	16.0 (4)	12.0 (3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12.5 (3)	0.0 (0)	12.0 (3)	0.0 (0)	4.0 (1)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	8.3 (2)	0.0 (0)	12.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16.7 (4)	12.5 (3)	4.0 (1)	0.0 (0)	4.0 (1)	0.0 (0)
痛風関節炎	16.7 (4)	16.7 (4)	12.0 (3)	12.0 (3)	20.0 (5)	20.0 (5)
四肢痛	8.3 (2)	4.2 (1)	4.0 (1)	4.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
四肢不快感	0.0 (0)	0.0 (0)	8.0 (2)	8.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.11.0)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 120 mg/日群の胆石症 (1 例) のみで治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、本剤 80 mg/日群 1 例 (痛風関節炎/血中乳酸脱水素酵素増加/γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「γ-GTP」) 増加/血中アルカリホスファターゼ増加/ALT 増加/AST 増加)、本剤 120 mg/日群 1 例 (胆石症/NAG 増加/β2 ミクログロブリン増加)、本剤 160 mg/日群 1 例 (口渇) であり、胆石症及びβ2 ミクログロブリン増加を除き副作用と判断された。

投与時期毎の痛風関節炎の発現状況は表 31 のとおりであり、初期 (40 mg/日) における痛風関節炎の発現割合は 6.8 % (5/74 例)、その後 80 mg/日、120 mg/日、160 mg/日に用量を上げた後の投与終了時での痛風関節炎の発現割合は本剤 80 mg/日群 4.3 % (1/23 例)、本剤 120 mg/日群 4.3 % (1/23 例)、本剤 160 mg/日群 13.0 % (3/23 例) であった。

表 31 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FYX-051-222 試験：安全性解析対象集団)

投与時期	本剤 80 mg/日群	本剤 120 mg/日群	本剤 160 mg/日群
投与 2 週後	8.3 (2/24)	4.0 (1/25)	8.0 (2/25)
投与 4 週後	0.0 (0/23)	8.3 (2/24)	0.0 (0/24)
投与 8 週後	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)
投与 12 週後	4.3 (1/23)	4.3 (1/23)	13.0 (3/23)
全期間	16.7 (4/24)	12.0 (3/25)	20.0 (5/25)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

3) 後期第 II 相試験 (5.3.5.1-3 : FYX-051-323 試験<2017 年 1 月～2017 年 12 月>)

日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁴⁸ (目標被験者数 160 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、アロプリノールを比較参照群としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期間 (1～4 週間)、治験薬投与期間 (初期 I : 2 週間、初期 II : 4 週間、維持期 : 10 週間) から構成された。

用法・用量は、プラセボ群では治験薬投与期間を通じてプラセボを 1 日 2 回朝夕食後に経口投与とされた。本剤群については、初期 I には本剤 120 mg 群及び本剤 160 mg 群とも本剤 1 回 20 mg を 1 日 2 回 (40 mg/日) 2 週間、初期 II には本剤 1 回 40 mg を 1 日 2 回 (80 mg/日) 4 週間、維持期には本剤 120 mg 及び 160 mg 群ではそれぞれ 1 回 60 mg 及び 80 mg を 1 日 2 回 (それぞれ本剤の 1 日用量として 120 mg 及び 160 mg) 朝夕食後に 10 週間経口投与とされた。アロプリノール群については、初期 I にはアロプリノール 1 回 100 mg を 1 日 1 回 (100 mg/日) 朝食後 (夕食後はプラセボ) に 2 週間、初期 II 及び維持期には 1 回 100 mg を 1 日 2 回 (200 mg/日) 朝夕食後に 14 週間 (初期 II 及び維持期の合計) 経口投与とされた⁴⁹。

総投与例数 157 例 (プラセボ群 39 例、本剤 120 mg/日群 39 例、本剤 160 mg/日群 40 例、アロプリノール群 39 例、) 全例が安全性解析対象集団とされた。アロプリノール群の 1 例⁵⁰を除く 156 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 7 例で、その内訳はプラセボ群 5 例 (有害事象 3 例、原疾患の悪化 1 例、同意撤回 1 例)、本剤 160 mg/日群 1 例 (同意撤回)、アロプリノール群 1 例 (治験実施計画書不遵守) であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率は表 32 のとおりであり、プラセボ群、本剤 120 mg/日群及び本剤 160 mg/日群に対して Jonckheere-Terpstra 検定を行った結果、統計学的な有意な結果が認められた ($p < 0.001$ 、有意水準 両側 5%)。

⁴⁸ 主な選択基準：前観察期において、痛風発作の既往又は痛風結節のある患者は血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以上、又は高尿酸血症の患者は血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上 (ただし、尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上) であり、同意取得時に 20 歳以上 65 歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤 (痛風・高尿酸血症の治療薬を含む) を服用していた患者については、前観察期の前に 2～4 週間のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性又は二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。

⁴⁹ 投与 2 週、6 週、16 週後に痛風関節炎が発現している場合、最大 1 週間までそれまでの用量を継続投与可とされた。

⁵⁰ 自殺による死亡から緊急開鍵が行われた。

表 32 治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (FYX-051-323 : FAS)

	プラセボ群 (n=39)	本剤 120 mg/日群 (n=39)	本剤 160 mg/日群 (n=40)	アロプリノール群 (n=38)
ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	9.01±1.17 (n=39)	9.07±1.38 (n=39)	9.00±1.19 (n=40)	9.24±1.60 (n=38)
治験薬投与終了時の血清尿酸値 (mg/dL) ^{a)}	8.63±1.37 (n=35)	5.36±1.19 (n=39)	4.96±1.19 (n=39)	5.43±0.75 (n=38)
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 ^{a)} (%)	3.93±11.39 (n=35)	40.92±9.84 (n=39)	44.79±13.26 (n=39)	40.18±10.30 (n=38)
p 値 ^{b)}	p<0.001			—
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 ^{c)} (%) (LOCF)	3.66±11.60 (n=39)	40.92±9.84 (n=39)	44.09±13.82 (n=40)	40.18±10.30 (n=38)

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 投与終了時の測定値を評価する際に投与 16 週後の測定値が欠測している場合は、投与 14 週後の測定値を用いることと規定されており、治験中止例で投与 10 週までのデータしかない 3 例（プラセボ群 2 例、本剤 160 mg/日群 1 例）、投与 6 週までのデータしかない 1 例（プラセボ群）及び投与 2 週までのデータしかない 1 例（プラセボ群）が解析から除外された。

b) Jonckheere-Terpstra 検定、有意水準 両側 5 %

c) LOCF により a) での解析除外例の結果を補充。ただし、アロプリノール群の 1 例については、投与後のデータがないため、解析から除外された。事後解析結果。

副次評価項目とされた血清尿酸値の推移は、表 33 のとおりであった。

表 33 血清尿酸値の推移 (FYX-051-323 試験 : FAS)

評価時期	プラセボ群 (n=39)	本剤 120 mg/日群 (n=39)	本剤 160 mg/日群 (n=40)	アロプリノール群 (n=38)
ベースライン	9.01±1.17 (n=39)	9.07±1.38 (n=39)	9.00±1.19 (n=40)	9.24±1.60 (n=38)
投与 2 週間 ^{a)}	8.77±1.04 (n=39)	6.78±1.31 (n=39)	6.82±1.14 (n=40)	7.07±1.06 (n=36)
投与 6 週間 ^{b)}	8.79±1.22 (n=38)	5.86±1.05 (n=39)	5.89±0.92 (n=40)	5.65±1.02 (n=36)
投与 10 週間	8.86±1.00 (n=37)	5.29±1.01 (n=38)	4.94±1.01 (n=40)	5.64±1.12 (n=37)
投与 14 週間	8.51±1.13 (n=35)	5.44±1.16 (n=38)	4.83±0.98 (n=37)	5.34±0.79 (n=38)
投与 16 週間	8.66±1.40 (n=33)	5.38±1.20 (n=38)	4.96±1.19 (n=39)	5.43±0.75 (n=38)
投与終了時	8.63±1.37 (n=35)	5.36±1.19 (n=39)	4.96±1.19 (n=39)	5.43±0.75 (n=38)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) 本剤群では 1 回 20 mg を 1 日 2 回 (40 mg/日)、アロプリノール群では 100 mg を 1 日 1 回投与されたときの値。

b) 本剤群では投与 2 週間から 1 回 40 mg を 1 日 2 回 (80 mg/日)、アロプリノール群では 200 mg を 1 日 1 回投与されたときの値。

また、投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、表 34 のとおりであった。

表 34 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (FYX-051-323 試験 : FAS)

	プラセボ群 (n=35)	本剤 120 mg/日群 (n=39)	本剤 160 mg/日群 (n=39)	アロプリノール群 (n=38)
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率% (達成例数)	0.0 (0)	76.9 (30)	76.9 (30)	84.2 (32)
95 %信頼区間	[0.00, 8.20]	[60.67, 88.87]	[60.67, 88.87]	[68.75, 93.98]

安全性について、投与終了時までの有害事象の発現割合はプラセボ群 74.4 % (29/39 例)、本剤 120 mg/日群 71.8 % (28/39 例)、本剤 160 mg/日群 62.5 % (25/40 例)、アロプリノール群 59.0 % (23/39 例) であった。副作用の発現割合はプラセボ群 38.5 % (15/39 例)、120 mg/日群 20.5 % (8/39 例)、160 mg/日群 17.5 % (7/40 例)、アロプリノール群 25.6 % (10/39 例) であった。いずれかの投与群で 5 % 以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 35 のとおりであった。

表 35 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (FYX-051-323 試験: 安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=39)		本剤 120 mg/日群 (n=39)		本剤 160 mg/日群 (n=40)		アロプリノール群 (n=39)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	74.4 (29)	38.5 (15)	71.8 (28)	20.5 (8)	62.5 (25)	17.5 (7)	59.0 (23)	25.6 (10)
鼻咽頭炎	25.6 (10)	0.0 (0)	7.7 (3)	0.0 (0)	27.5 (11)	0.0 (0)	12.8 (5)	0.0 (0)
ALT 増加	10.3 (4)	5.1 (2)	5.1 (2)	0.0 (0)	10.0 (4)	7.5 (3)	10.3 (4)	7.7 (3)
AST 増加	7.7 (3)	5.1 (2)	5.1 (2)	0.0 (0)	12.5 (5)	7.5 (3)	7.7 (3)	5.1 (2)
尿中 β 2 ミクログロブリン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)	5.0 (2)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)
NAG 増加	2.6 (1)	0.0 (0)	5.1 (2)	2.6 (1)	5.0 (2)	0.0 (0)	15.4 (6)	5.1 (2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7.7 (3)	5.1 (2)	12.8 (5)	0.0 (0)	15.0 (6)	2.5 (1)	10.3 (4)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	7.7 (3)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
γ -GTP 増加	15.4 (6)	5.1 (2)	5.1 (2)	0.0 (0)	7.5 (3)	2.5 (1)	5.1 (2)	2.6 (1)
尿中血陽性	5.1 (2)	0.0 (0)	2.6 (1)	2.6 (1)	5.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
白血球数増加	7.7 (3)	0.0 (0)	2.6 (1)	2.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)
尿中 α 1 ミクログロブリン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.5 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
関節痛	5.1 (2)	0.0 (0)	2.6 (1)	0.0 (0)	2.5 (1)	0.0 (0)	7.7 (3)	2.6 (1)
背部痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	5.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
四肢不快感	10.3 (4)	10.3 (4)	10.3 (4)	5.1 (2)	2.5 (1)	2.5 (1)	2.6 (1)	2.6 (1)
頭痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.5 (1)	0.0 (0)	5.1 (2)	0.0 (0)
湿疹	5.1 (2)	2.6 (1)	2.6 (1)	0.0 (0)	2.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
痛風関節炎	7.7 (3)	7.7 (3)	5.1 (2)	5.1 (2)	5.0 (2)	5.0 (2)	10.3 (4)	10.3 (4)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.13.0)

死亡例はアロプリノール群の 1 例 (自殺既遂) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、プラセボ投与群の 1 例に認められた腎結石症 (1 例 1 件) のみであり、治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群の 4 例 7 件 (腎結石症、四肢不快感/痛風関節炎、ALT 増加/AST 増加/ γ -GTP 増加、湿疹) 及びアロプリノール群の 1 例 1 件 (自殺既遂 (死亡)) に認められ、腎結石症及び自殺既遂以外は副作用と判断された。

投与時期毎の痛風関節炎の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FYX-051-323 試験: 安全性解析対象集団)

投与時期	プラセボ群	本剤 120 mg/日群	本剤 160 mg/日群	アロプリノール群
投与 2 週後	5.1 (2/39)	0.0 (0/39)	0.0 (0/40)	0.0 (0/39)
投与 6 週後	2.6 (1/39)	0.0 (0/39)	0.0 (0/40)	5.1 (2/39)
投与 10 週後	0.0 (0/37)	2.6 (1/39)	2.5 (1/40)	5.1 (2/39)
投与 14 週後	0.0 (0/36)	2.6 (1/39)	2.5 (1/40)	5.3 (2/38)
投与 16 週後	0.0 (0/34)	0.0 (0/39)	0.0 (0/39)	2.6 (1/38)
全期間	7.7 (3/39)	5.1 (2/39)	5.0 (2/40)	10.3 (4/39)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

(3) 第 III 相試験

1) 第 III 相試験 (5.3.5.1-4 : FY1001 試験 <2019 年 1 月 ~ 2020 年 12 月>)

日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁵¹ (目標被験者数 200 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、アロプリノールを対照とした実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

⁵¹ 主な選択基準: 前観察期において、痛風発作の既往又は痛風結節のある患者は血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以上、又は高尿酸血症の患者は血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上 (ただし、尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上) であり、同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤 (痛風・高尿酸血症の治療薬を含む) を服用していた患者については、前観察期の前に 2 週間以上のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性又は二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。

本試験は、前観察期間（1～4 週間）、治験薬投与期間（初期 I：2 週間、初期 II：4 週間、維持期：10 週間）から構成された。

用法・用量は、本剤群では初期 I には本剤 1 回 20 mg を 1 日 2 回（40 mg/日）2 週間、初期 II には 1 回 40 mg を 1 日 2 回（80 mg/日）4 週間、維持期には 1 回 60 mg を 1 日 2 回（120 mg/日）朝夕食後に 10 週間経口投与とされた。アロプリノール群では初期 I にはアロプリノール 1 回 100 mg を 1 日 1 回（100 mg/日）朝食後（夕食後はプラセボ）に 2 週間、初期 II 及び維持期には 1 回 100 mg を 1 日 2 回（200 mg/日）朝夕食後に 14 週間（初期 II 及び維持期の合計）経口投与とされた⁵²。

総投与例数 205 例（本剤群 100 例、アロプリノール群 105 例）全例が安全性解析対象集団とされ、投与後の血液検査結果が欠測している 2 例を除く 203 例（本剤群 98 例、アロプリノール群 105 例）が FAS とされた。なお FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、初期 I では本剤群 2 例（有害事象）、アロプリノール群 1 例（有害事象）、初期 II では本剤群 2 例（同意撤回、その他、各 1 例）、アロプリノール群 2 例（同意撤回、来院せず、各 1 例）、維持期では本剤群 5 例（有害事象 4 例、同意撤回 1 例）、アロプリノール群 7 例（有害事象 5 例、来院せず 1 例、その他 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率は表 37 のとおりであり、本剤群のアロプリノール群に対する非劣性が示された（ $p<0.0001$ 、非劣性限界値を 8 % と設定した下での非劣性 t 検定、有意水準 両側 5 %）。

表 37 治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率（FY1001 試験：FAS）

	本剤群 (n=98)	アロプリノール群 (n=105)
ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	8.62±1.08	8.50±0.96
治験薬投与終了時の血清尿酸値	5.47±1.20	5.57±1.04
治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (%)	36.28±12.65	34.26±11.08
両側 95 %信頼区間	[33.75, 38.82]	[32.12, 36.41]
p 値 ^{a)}	$p<0.0001$	
群間差と両側 95 %信頼区間 [本剤群-アロプリノール群]	2.02 [-1.26, 5.31]	

平均値±標準偏差、LOCF

a) 非劣性限界値を 8 % と設定した下での非劣性 t 検定、有意水準 両側 5 %

副次評価項目とされた血清尿酸値の推移は、表 38 のとおりであった。

表 38 血清尿酸値の推移（FY1001 試験：FAS）

評価時期	本剤群	アロプリノール群
ベースライン	8.62±1.08 (n=98)	8.50±0.96 (n=105)
投与 2 週間 ^{a)}	6.58±1.05 (n=97)	6.77±0.82 (n=105)
投与 6 週間 ^{b)}	5.92±1.15 (n=96)	5.53±0.91 (n=104)
投与 10 週間	5.45±1.14 (n=93)	5.55±1.01 (n=100)
投与 14 週間	5.49±1.27 (n=92)	5.49±0.99 (n=96)
投与 16 週間	5.46±1.23 (n=91)	5.52±0.98 (n=93)

単位：mg/dL、平均値±標準偏差

a) 本剤群では 1 回 20 mg を 1 日 2 回（40 mg/日）、アロプリノール群では 100 mg を 1 日 1 回投与されたときの値。

b) 本剤群では投与 2 週間から 1 回 40 mg を 1 日 2 回（80 mg/日）、アロプリノール群では 200 mg を 1 日 1 回投与されたときの値。

⁵² 初期（I 及び II）の期間中に痛風関節炎を発現し投与 2 週間又は投与 6 週後の時点で消失していない場合は各時点の規定日からさらに最大 1 週間（投与 2 週間の場合は投与 22 日目まで、投与 6 週間の場合は投与 50 日目まで）を限度として、痛風関節炎が消失するまで用量を増量せず、それまでの用量を継続することが可能とされた。なお、最大 1 週間で消失しない場合は治験中止とされた。投与 16 週時（投与最終日）に痛風関節炎の発現が認められていた場合は原則として痛風関節炎が消失するまでさらに最大 1 週間（投与 120 日目）まで治験薬の投与を継続することとされ、最大 1 週間で消失しない場合は中止とされた。

また、治験薬投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、表 39 のとおりであった。

表 39 治験薬投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (FY1001 試験：FAS)

	本剤群 (n=98)	アロプリノール群 (n=105)
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率% (達成例数)	72.4 (71)	73.3 (77)
95%信頼区間	[62.5, 81.0]	[63.8, 81.5]

安全性について、投与終了時までの有害事象の発現割合は本剤群 97.0 % (97/100 例)、アロプリノール群 93.3 % (98/105 例) であった。副作用の発現割合は本剤群 36.0 % (36/100 例)、アロプリノール群 27.6 % (29/105 例) であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用は、表 40 のとおりであった。

表 40 いずれかの投与群で 5 %以上に発現した有害事象及びその副作用 (FY1001 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=100)		アロプリノール群 (n=105)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	97.0 (97)	36.0 (36)	93.3 (98)	27.6 (29)
気管支炎	5.0 (5)	0.0 (0)	2.9 (3)	0.0 (0)
鼻咽頭炎	10.0 (10)	0.0 (0)	9.5 (10)	0.0 (0)
痛風関節炎	12.0 (12)	11.0 (11)	7.6 (8)	6.7 (7)
ALT 増加	24.0 (24)	12.0 (12)	7.6 (8)	2.9 (3)
AST 増加	24.0 (24)	6.0 (6)	11.4 (12)	2.9 (3)
β2 ミクログロブリン増加	16.0 (16)	6.0 (6)	15.2 (16)	4.8 (5)
尿中 β2 ミクログロブリン増加	16.0 (16)	4.0 (4)	22.9 (24)	3.8 (4)
NAG 増加	25.0 (25)	7.0 (7)	20.0 (21)	1.9 (2)
血中アミラーゼ増加	6.0 (6)	1.0 (1)	10.5 (11)	1.0 (1)
血中コレステロール増加	9.0 (9)	0.0 (0)	6.7 (7)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17.0 (17)	3.0 (3)	15.2 (16)	2.9 (3)
血中乳酸脱水素酵素増加	9.0 (9)	2.0 (2)	7.6 (8)	1.0 (1)
血中トリグリセリド増加	42.0 (42)	0.0 (0)	38.1 (40)	0.0 (0)
γ-GTP 増加	15.0 (15)	2.0 (2)	4.8 (5)	1.9 (2)
尿中血陽性	7.0 (7)	2.0 (2)	2.9 (3)	0.0 (0)
白血球数増加	5.0 (5)	0.0 (0)	10.5 (11)	1.9 (2)
血中リン減少	2.0 (2)	0.0 (0)	5.7 (6)	1.0 (1)
好酸球百分率増加	5.0 (5)	0.0 (0)	6.7 (7)	0.0 (0)
単球百分率増加	7.0 (7)	0.0 (0)	2.9 (3)	0.0 (0)
リンパ球百分率減少	5.0 (5)	0.0 (0)	5.7 (6)	1.0 (1)
尿中蛋白陽性	2.0 (2)	0.0 (0)	6.7 (7)	1.9 (2)
尿中 α1 ミクログロブリン増加	34.0 (34)	8.0 (8)	31.4 (33)	5.7 (6)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	5.0 (5)	1.0 (1)	1.0 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver. 13.0)

死亡例はアロプリノール群の 1 例(心肥大)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、本剤群の 2 例に 2 件(前立腺癌、結腸ポリープ)認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、本剤群では 5 例に 5 件(発疹 2 例、薬疹、尿中β2 ミクログロブリン増加及び上腹部痛各 1 例)、アロプリノール群では 6 例に 7 件(痛風関節炎 2 例、心肥大(死亡)、横紋筋融解、ALT 増加/AST 増加及び蕁麻疹各 1 例)認められ、痛風関節炎及び横紋筋融解は副作用と判断された。

痛風関節炎の発現割合は、本剤群 12.0 % (12/100 例)、アロプリノール群 7.6 % (8/105 例) であった。投与時期毎の痛風関節炎の発現状況は、表 41 のとおりであった。

表 41 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FY1001 試験：安全性解析対象集団)

投与時期	本剤群 (n=100)	アロプリノール群 (n=105)
初期 I	2.0 (2/100)	1.9 (2/105)
初期 II	1.0 (1/97)	3.8 (4/104)
維持期 4 週後	5.2 (5/97)	2.0 (2/102)
維持期 8 週後	4.3 (4/94)	1.0 (1/98)
維持期 10 週後	1.1 (1/92)	0.0 (0/96)
維持期 10 週後以降	1.1 (1/92)	0.0 (0/96)
全期間	12.0 (12/100)	7.6 (8/105)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

バイタルサインについて、アロプリノール群で血圧の異常変動⁵³が 1 例に認められた。12 誘導心電図について、臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

2) 6 ヶ月投与試験 (5.3.5.1-5 : FYX-051-332 試験<2017年10月～2018年9月>)

日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁵⁴ (目標被験者数 230 例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

本試験は、前観察期間 (1～4 週間)、治験薬投与期間 (初期 I : 2 週間、初期 II : 4 週間、維持期 I : 12 週間、維持期 II : 12 週間) から構成された。

用法・用量は、初期 I には本剤 1 回 20 mg を 1 日 2 回 (40 mg/日) 2 週間、初期 II には本剤 1 回 40 mg を 1 日 2 回 (80 mg/日) 4 週間、維持期 I には本剤 1 回 60 mg を 1 日 2 回 (120 mg/日) 朝夕食後に 12 週間経口投与とされた。維持期 II では、投与 14 週後の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下の場合には維持期 I の用量を 12 週間維持することとされ、投与 14 週後の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下でない場合は、本剤 1 回 80 mg を 1 日 2 回 (160 mg/日) 朝夕食後に 12 週間経口投与とされた。なお、投与 2 週、6 週、18 週及び 30 週後に痛風関節炎が発現した場合、最大 1 週間までそれまでの用量を継続可とされた。

総投与例数 240 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、初期 I では 2 例 (有害事象 1 例、同意撤回 1 例)、初期 II では 7 例 (有害事象 2 例、同意撤回 2 例、治験実施計画書不遵守 1 例、原疾患の悪化 1 例、合併症治療 1 例)、維持期 I では 10 例 (有害事象 9 例、治験実施計画書不遵守 1 例)、維持期 II では 5 例 (有害事象 3 例、同意撤回 1 例、治験実施計画書不遵守 1 例) であった。維持期 II に移行した 221 例のうち、維持期 II に 120 mg/日の用量で継続された被験者数は 163 例、160 mg/日に増量された被験者数は 58 例であり、そのうち治験薬投与を完了した例数はそれぞれ 159 例及び 57 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (平均値±標準偏差) とその 95 %信頼区間は 39.23±12.12 [37.68, 40.77] % であった。

副次評価項目とされた血清尿酸値の推移は、図 1 のとおりであった。

⁵³ 基準値 (収縮期血圧 90 mmHg 以上 140 mmHg 未満、拡張期血圧 90 mmHg 未満) の範囲外となった場合。

⁵⁴ 主な選択基準：前観察期において、痛風発作の既往又は痛風結節のある患者は血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以上、又は高尿酸血症の患者は血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上 (ただし、尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上) であり、同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤 (痛風・高尿酸血症の治療薬を含む) を服用していた患者については、前観察期の前に 2 週間以上のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性又は二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。

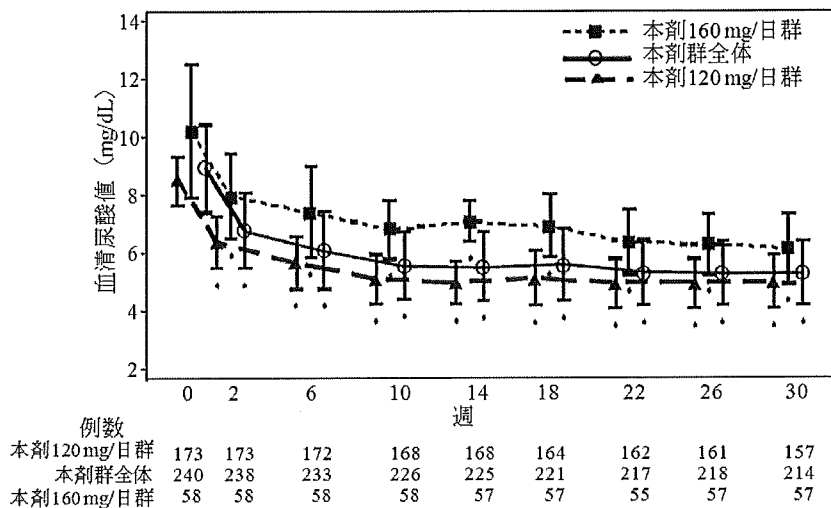


図1 治験薬投与開始時からの血清尿酸値の推移 (FYX-051-332 試験、FAS、平均値±標準偏差)

また、投与 18 週後（治験薬増量前）及び投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、それぞれ 69.2 % (153/221 例) 及び 76.9 % (183/238 例) であった。さらに、120 mg/日群の投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、62.6 % (149/238 例)、14 週時に 120 mg/日の用量で 6.0 mg/dL 以下となった被験者数と 160 mg/日に増量された後に 6.0 mg/dL 以下となった被験者数を合算したときの達成率は 83.2 % (198/238 例) であった。

安全性について、投与終了時までの有害事象及び副作用の発現割合は 84.6 % (203/240 例) 及び 26.7 % (64/240 例) であった。5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用は、表 42 のとおりであった。

表 42 5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用 (FYX-051-332 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (n=240)	
	有害事象	副作用
すべての事象	84.6 (203)	26.7 (64)
鼻咽頭炎	22.9 (55)	0.0 (0)
痛風関節炎	12.1 (29)	12.1 (29)
四肢痛	6.3 (15)	1.3 (3)
ALT 増加	20.4 (49)	5.8 (14)
AST 増加	12.9 (31)	2.9 (7)
尿中β2 ミクログロブリン増加	15.4 (37)	2.1 (5)
NAG 増加	20.0 (48)	3.3 (8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11.3 (27)	1.3 (3)
血圧上昇	5.4 (13)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	10.0 (24)	0.0 (0)
γ-GTP 増加	8.3 (20)	0.8 (2)
α1 ミクログロブリン増加	9.6 (23)	0.4 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver. 14.0)

死亡例は認められず、重篤な有害事象は 9 例に 10 件（初期 I (40 mg/日)：脳梗塞 1 例、維持期 I (120 mg/日)：尿路結石 2 例、潰瘍性大腸炎、単径ヘルニア、AST 増加/ALT 増加、肝障害、各 1 例、維持期 II (160 mg/日)：胆嚢炎、多形紅斑、各 1 例) 認められ、AST 増加/ALT 増加、肝障害、多形紅斑は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は、18 例に 53 件認められた。その内訳は、初期 I (40 mg/日) では 2 例（脳梗塞、パニック発作）、初期 II (80 mg/日) では 4 例（痛風関節炎、痛風関節炎/歯肉出血/口腔内痛/尿中β2 ミクログロブリン増加/NAG 増加/血中アミラーゼ増加/好酸球増加/α1 ミクログロブリン増加、口腔咽頭不快感、血小板数増加/NAG 増加/蜂巣炎）、

維持期 I (120 mg/日) では 10 例 (潰瘍性大腸炎、単径ヘルニア、尿路結石/シスタチン C 増加/ α 1 ミクログロブリン増加/ β 2 ミクログロブリン増加/NAG 増加/血中クレアチニン増加/血中尿素増加/C-反応性蛋白増加/血中血陽性/血小板数減少/尿中赤血球陽性/尿中白血球陽性、肝障害/ALT 増加/AST 増加、蕁麻疹、ALT 増加、関節痛/四肢痛、血中クレアチニン増加/薬疹/尿中 β 2 ミクログロブリン増加/NAG 増加、紅斑、湿疹)、維持期 II (120 mg/日) では 2 例 (血中リン減少/ α 1 ミクログロブリン増加/白血球数増加/胆嚢炎/C-反応性蛋白増加/リンパ球数減少/好中球数増加/NAG 増加、良性前立腺肥大症/脂肪肝)) であった。初期 II の痛風関節炎、痛風関節炎/歯肉出血/口腔内痛/尿中 β 2 ミクログロブリン増加/NAG 増加/血中アミラーゼ増加/好酸球増加/ α 1 ミクログロブリン増加、血小板数増加/NAG 増加、維持期 I の肝障害/ALT 増加/AST 増加、蕁麻疹、血中クレアチニン増加/薬疹/尿中 β 2 ミクログロブリン増加/NAG 増加、紅斑は副作用と判断された。

投与時期毎の痛風関節炎の発現状況は、表 43 のとおりであった。また、維持期 II では 120 mg/日の用量が維持された 163 例中 4 例 (2.5 %) に 6 件、160 mg/日に増量された 58 例中 4 例 (6.9 %) に 4 件痛風関節炎が認められた。

表 43 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FYX-051-332 試験：安全性解析対象集団)

投与時期	本剤群全体	本剤 120 mg/日群 ^{a)}	本剤 160 mg/日群 ^{a)}	本剤 120 mg/日未満群 ^{a)}
初期 I (2 週間)	2.9 (7/240)	3.5 (6/173)	1.7 (1/58)	0.0 (0/9)
初期 II (4 週間)	3.8 (9/238)	2.9 (5/173)	3.4 (2/58)	28.6 (2/7)
維持期 I (12 週間)	6.1 (14/231)	5.2 (9/173)	8.6 (5/58)	—
維持期 II (12 週間)	3.6 (8/221)	2.5 (4/163)	6.9 (4/58)	—
全期間	12.1 (29/240)	10.4 (18/173)	15.5 (9/58)	22.2 (2/9)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)、—：該当せず

a) 投与終了時の用量

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、血圧の異常変動⁵³が 5.4 % (13/240 例)、心電図の異常変動が 0.8 % (2/240 例) に認められた。

3) 58 週間投与試験 (5.3.5.1-6 : FY1002 試験<2017 年 1 月～2017 年 12 月>)

日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁵⁵ (目標被験者数 115 例) を対象に、本剤の長期投与時の有効性及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

本試験は、前観察期間 (1～4 週間)、治験薬投与期間 (初期 I : 2 週間、初期 II : 4 週間、維持期 I : 12 週間、維持期 II : 40 週間) から構成された。

用法・用量は、初期 I には本剤 1 回 20 mg を 1 日 2 回 (40 mg/日) 2 週間、初期 II には本剤 1 回 40 mg を 1 日 2 回 (80 mg/日) 4 週間、維持期 I には本剤 1 回 60 mg を 1 日 2 回 (120 mg/日) 朝夕食後に 12 週間経口投与とされた。維持期 II では、投与 14 週後の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下の場合は維持期 I の用量を 40 週間維持することとされ、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下でない場合は投与 18 週後から本剤 1 回 80 mg を 1 日 2 回 (160 mg/日) 朝夕食後に 40 週間経口投与とされた。投与 26 週後 (160 mg/日に増量した 8 週後) の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下でない場合は投与 30 週後から本剤 1 回 100 mg を 1 日 2 回 (200 mg/日) 朝夕食後、投与 38 週後 (200 mg/日に増量した 8 週後) の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下でない場合は投与 42 週後から本剤 1 回 120 mg を 1 日 2 回 (240 mg/

⁵⁵ 主な選択基準：前観察期において、痛風発作の既往又は痛風結節のある患者は血清尿酸値が 7.0 mg/dL 以上、又は高尿酸血症の患者は血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上 (ただし、尿路結石、高血圧、高脂血症、糖尿病の治療を受けている又は診断されている患者は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上) であり同意取得時に 20 歳以上 75 歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤 (痛風・高尿酸血症の治療薬を含む) を服用していた患者については、前観察期の前に 2 週間以上のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性又は二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。

日) 朝夕食後に経口投与とされた。なお、14 週時、26 週時に血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下の場合、その後に増量の可否を判断する時点で 6.0 mg/dL を超えていても増量を行わないこととされた。なお、投与 2 週、6 週、18 週、30 週及び 42 週後に痛風関節炎が発現した場合、最大 1 週間までそれまでの用量を継続投与可とされた。

総投与例数 121 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、初期 I (40 mg/日) では 3 例 (同意撤回、治験実施計画書不遵守、有害事象、各 1 例)、初期 II (80 mg/日) では 3 例 (有害事象 2 例、同意撤回 1 例)、維持期 I (120 mg/日) では 5 例 (有害事象 3 例、同意撤回 1 例、その他 1 例)、維持期 II では 6 例 (有害事象 5 例、同意撤回 1 例) であった。維持期 II での中止時の治験薬投与量別の内訳は 120 mg/日で 4 例、160 mg/日で 2 例であった。維持期 I に移行した 115 例のうち 110 例が維持期 I を完了し維持期 II に移行した。維持期 II に移行した 110 例のうち維持期 II を完了した被験者数は 104 例 (94.5 %) であった。そのうち 120 mg/日の用量で継続された被験者数は 79 例、160 mg/日に増量された被験者数は 18 例、200 mg/日に増量された被験者数は 8 例、240 mg/日に増量された被験者数は 5 例であり、治験薬投与を完了した例数は 120 mg/日の用量で 75 例、160 mg/日の用量で 16 例、200 mg/日以上用量で 13 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (平均値 \pm 標準偏差) とその両側 95 %信頼区間は 38.44 \pm 13.34 [36.04, 40.84] %であった。

副次評価項目とされた投与終了時の用量別の投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率は、表 44 のとおりであった。

表 44 投与終了時の用量別の投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (FY1002 試験: FAS)

投与終了時の本剤の用量	例数	血清尿酸値低下率 (%)	両側 95 %信頼区間	中央値 [最小値, 最大値]
120 mg/日	84	38.60 \pm 13.08	[35.76, 41.44]	40.78 [-1.2, 63.2]
160 mg/日	18	42.60 \pm 12.51	[36.38, 48.83]	43.92 [24.4, 67.9]
200 mg/日以上	13	40.88 \pm 8.89	[35.50, 46.25]	42.86 [25.5, 53.8]
120 mg/日未満	6	18.34 \pm 12.00	[5.75, 30.94]	22.20 [-1.4, 30.5]

平均値 \pm 標準偏差

また、血清尿酸値の推移は図 2 のとおりであった。

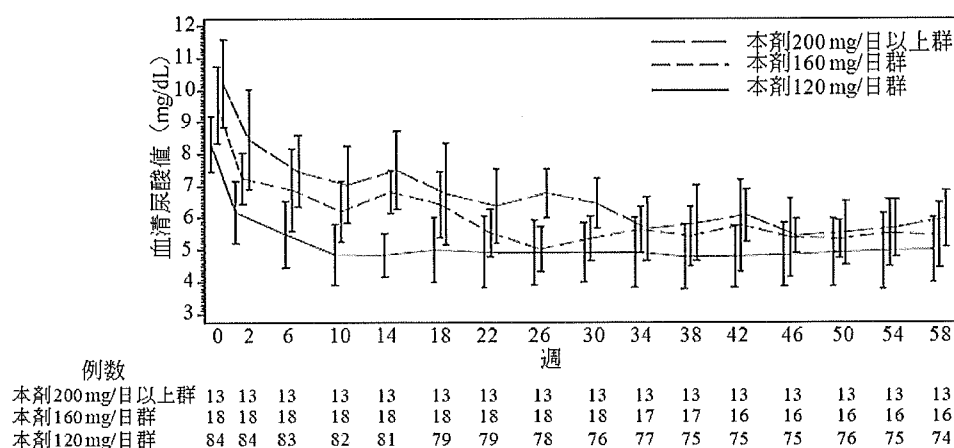


図 2 治験薬投与開始時からの血清尿酸値の推移 (FY1002 試験、FAS、平均値 \pm 標準偏差)

さらに、投与 18 週後（治験薬増量前）及び投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、それぞれ 70.0 %（77/110 例）及び 71.9 %（87/121 例）であった。

安全性について、投与終了時までの有害事象及び副作用の発現割合は 97.5 %（118/121 例）及び 67.8 %（82/121 例）であった。投与終了時の用量毎の有害事象の発現割合は、120 mg/日群で 96.4 %（81/84 例）、160 mg/日群で 100.0 %（18/18 例）、200 mg/日以上群で 100.0 %（13/13 例）、120 mg/日未満群で 100.0 %（6/6 例）であった。副作用の発現割合は、120 mg/日群で 66.7 %（56/84 例）、160 mg/日群で 72.2 %（13/18 例）、200 mg/日以上群で 53.8 %（7/13 例）、120 mg/日未満群で 100.0 %（6/6 例）であった。本剤群全体で 5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用は、表 45 のとおりであった。

表 45 本剤群全体で 5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用（FY1002 試験：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群全体 (n=121)		本剤 120 mg/日群 ^{a)} (n=84)		本剤 160 mg/日群 ^{a)} (n=18)		本剤 200 mg/日以上群 ^{a)} (n=13)		本剤 120 mg/日未満群 ^{a)} (n=6)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	97.5 (118)	67.8 (82)	96.4 (81)	66.7 (56)	100.0 (18)	72.2 (13)	100.0 (13)	53.8 (7)	100.0 (6)	100.0 (6)
鼻咽頭炎	26.4 (32)	0.0 (0)	31.0 (26)	0.0 (0)	16.7 (3)	0.0 (0)	23.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
上気道の炎症	12.4 (15)	0.0 (0)	11.9 (10)	0.0 (0)	22.2 (4)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
背部痛	8.3 (10)	0.0 (0)	10.7 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
痛風関節炎	9.1 (11)	4.1 (5)	9.5 (8)	4.8 (4)	5.6 (1)	0.0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
四肢痛	5.8 (7)	0.8 (1)	2.4 (2)	0.0 (0)	16.7 (3)	0.0 (0)	15.4 (2)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT 増加	27.3 (33)	13.2 (16)	27.4 (23)	14.3 (12)	38.9 (7)	16.7 (3)	15.4 (2)	0.0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)
尿中アルブミン陽性	10.7 (13)	6.6 (8)	10.7 (9)	6.0 (5)	11.1 (2)	11.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	33.3 (2)	16.7 (1)
α1 グロブリン増加	5.8 (7)	4.1 (5)	6.0 (5)	3.6 (3)	11.1 (2)	11.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST 増加	28.9 (35)	9.9 (12)	31.0 (26)	11.9 (10)	33.3 (6)	11.1 (2)	23.1 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
β2 ミクログロブリン増加	16.5 (20)	11.6 (14)	19.0 (16)	14.3 (12)	11.1 (2)	5.6 (1)	15.4 (2)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中 β2 ミクログロブリン増加	30.6 (37)	20.7 (25)	31.0 (26)	19.0 (16)	22.2 (4)	22.2 (4)	46.2 (6)	30.8 (4)	16.7 (1)	16.7 (1)
NAG 増加	32.2 (39)	19.8 (24)	33.3 (28)	23.8 (20)	44.4 (8)	11.1 (2)	15.4 (2)	7.7 (1)	16.7 (1)	16.7 (1)
血中アミラーゼ増加	5.8 (7)	3.3 (4)	7.1 (6)	4.8 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中ビリルビン増加	7.4 (9)	2.5 (3)	9.5 (8)	3.6 (3)	5.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21.5 (26)	2.5 (3)	22.6 (19)	2.4 (2)	27.8 (5)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)
血中クレアチニン増加	7.4 (9)	4.1 (5)	9.5 (8)	6.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加	14.0 (17)	2.5 (3)	16.7 (14)	3.6 (3)	5.6 (1)	0.0 (0)	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
血中トリグリセリド増加	38.8 (47)	7.4 (9)	42.9 (36)	7.1 (6)	38.9 (7)	5.6 (1)	30.8 (4)	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)
C-反応性蛋白増加	9.9 (12)	0.0 (0)	10.7 (9)	0.0 (0)	5.6 (1)	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	16.7 (1)	0.0 (0)
γ-GTP 増加	17.4 (21)	7.4 (9)	14.3 (12)	8.3 (7)	22.2 (4)	5.6 (1)	30.8 (4)	0.0 (0)	16.7 (1)	16.7 (1)
尿中ブドウ糖陽性	5.8 (7)	0.0 (0)	6.0 (5)	0.0 (0)	11.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中血陽性	14.0 (17)	2.5 (3)	15.5 (13)	3.6 (3)	11.1 (2)	0.0 (0)	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中赤血球陽性	6.6 (8)	1.7 (2)	6.0 (5)	1.2 (1)	5.6 (1)	5.6 (1)	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
白血球数増加	14.9 (18)	0.8 (1)	10.7 (9)	0.0 (0)	27.8 (5)	0.0 (0)	30.8 (4)	7.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
単球百分率増加	9.1 (11)	4.1 (5)	10.7 (9)	6.0 (5)	0.0 (0)	0.0 (0)	15.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中蛋白陽性	7.4 (9)	2.5 (3)	8.3 (7)	3.6 (3)	11.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中 α1 ミクログロブリン増加	37.2 (45)	27.3 (33)	35.7 (30)	25.0 (21)	50.0 (9)	44.4 (8)	30.8 (4)	15.4 (2)	33.3 (2)	33.3 (2)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J（ver.13.0）

a) 投与終了時の用量

死亡例が 160 mg/日群の 1 例（胆管癌）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は、120 mg/日群の 8 例に 9 件（維持期 I（120 mg/日）：食道癌、変形性関節症、黄斑浮腫、維持期 II：大動脈瘤/冠動脈狭窄、憩室炎、尿管結石、鼠径ヘルニア、投与終了後：うっ血性心不全）認められ、大動脈瘤、冠動脈狭窄及びうっ血性心不全は副作用と判断された。治験中止に至った有害事象は 11 例に 20 件認められた。その内訳は、初期 I（40 mg/日）では 1 例（ALT 増加/顔面浮腫/異常感/倦怠感/口渇）、初期 II（80 mg/日）では 2 例（口唇炎/舌炎/口腔咽頭不快感/発疹、悪寒/冷汗）、維持期 I（120 mg/日）では 3 例（ALT 増加、ALT 増加/AST 増加、食

道癌)、維持期Ⅱの120 mg/日では4例(脊髄症、大動脈瘤、憩室炎、うっ血性心不全(投与終了後))、維持期Ⅱの160 mg/日では1例(胆管癌(死亡例))であった。

投与時期毎の痛風関節炎の発現状況は、表46のとおりであった。

表46 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FY1002 試験: 安全性解析対象集団)

投与時期	本剤群全体	本剤 120 mg/日群 ^{a)}	本剤 160 mg/日群 ^{a)}	本剤 200 mg/日以上群 ^{a)}	本剤 120 mg/日未満群 ^{a)}
初期Ⅰ	2.5 (3/121)	3.6 (3/84)	0.0 (0/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/6)
初期Ⅱ	2.5 (3/118)	2.4 (2/84)	0.0 (0/18)	7.7 (1/13)	0.0 (0/3)
維持期Ⅰの4週後	1.7 (2/115)	1.2 (1/84)	5.6 (1/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅰの8週後	3.5 (4/113)	3.7 (3/82)	0.0 (0/18)	7.7 (1/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅰの12週後	0.0 (0/111)	0.0 (0/80)	0.0 (0/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの4週後	0.9 (1/110)	0.0 (0/79)	5.6 (1/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの8週後	0.0 (0/109)	0.0 (0/78)	0.0 (0/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの12週後	0.0 (0/109)	0.0 (0/78)	0.0 (0/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの16週後	0.0 (0/108)	0.0 (0/77)	0.0 (0/18)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの20週後	0.9 (1/106)	0.0 (0/76)	0.0 (0/17)	7.7 (1/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの24週後	0.0 (0/105)	0.0 (0/76)	0.0 (0/16)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの28週後	0.0 (0/105)	0.0 (0/76)	0.0 (0/16)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの32週後	0.0 (0/105)	0.0 (0/76)	0.0 (0/16)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの36週後	1.9 (2/105)	2.6 (2/76)	0.0 (0/16)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの40週後	1.0 (1/105)	1.3 (1/76)	0.0 (0/16)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
維持期Ⅱの40週以降	0.0 (0/104)	0.0 (0/75)	0.0 (0/16)	0.0 (0/13)	0.0 (0/0)
全期間	9.10 (11/121)	9.50 (8/84)	5.60 (1/18)	15.4 (2/13)	0.0 (0/6)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 投与終了時の用量

バイタルサイン及び12誘導心電図について、血圧の異常変動⁵³が5.0% (6/121例)に認められたが、心電図については臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

4) 中等度腎機能障害を合併した患者を対象としたプラセボ対照試験 (FY1003 試験: 5.3.5.1-7<2(●●年●月~2(●●年●月)>)

中等度腎機能障害を合併した日本人の痛風を含む高尿酸血症患者⁵⁶ (目標被験者数120例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、前観察期間(8週間)、治験薬投与期間(初期Ⅰ:2週間、初期Ⅱ:4週間、維持期Ⅰ:8週間、維持期Ⅱ:8週間)から構成された。

用法・用量は、プラセボ群では治験薬投与期間を通じてプラセボを1日2回朝夕食後に経口投与とされた。本剤群については、初期Ⅰには本剤1回20 mgを1日2回(40 mg/日)2週間、初期Ⅱには本剤1回40 mgを1日2回(80 mg/日)4週間、維持期Ⅰには本剤1回60 mgを1日2回(120 mg/日)8週間、維持期Ⅱには本剤1回80 mgを1日2回(160 mg/日)朝夕食後に8週間経口投与とされた⁵⁷。

⁵⁶ 主な選択基準: 前観察期において、痛風関節炎の既往又は痛風結節のある患者は血清尿酸値が7.0 mg/dL以上、又は高尿酸血症の患者は血清尿酸値が8.0 mg/dL以上であり、前観察期開始8週以上前及び前観察期に、中等度腎機能障害(30≤eGFR<60 mL/min/1.73 m²)を有する同意取得時に20歳以上75歳未満の日本人の痛風を含む高尿酸血症患者。血清尿酸値に影響を及ぼす薬剤(痛風・高尿酸血症の治療薬を含む)を服用していた患者については、前観察期の前に2週間以上のウォッシュアウト期間が設定された。なお、一次性または二次性の高尿酸血症を呈する場合は除外することとされた。
eGFRは、血清クレアチニン値(Scr)を用い以下の式から算出された(男性: eGFR=194×Scr^{-1.094}×年齢^{-0.287}、女性: eGFR=0.739×194×Scr^{-1.094}×年齢^{-0.287})。

⁵⁷ 治験薬投与期間中に痛風関節炎を発現し、投与2週後、投与6週後又は投与14週後の時点で消失していない場合は、各時点の規定日からさらに最大1週間(投与2週後の場合は投与22日目まで、投与6週後の場合は投与50日目まで、投与14週後の場合は投与106日目まで)を限度として、痛風関節炎が消失するまで用量を増量せず、それまでの用量を継続することが可能とされた。なお、最大1週間で消失しない場合は治験中止とされた。投与22週時(投与最終日)に痛風関節炎の発現が認められていた場合は原則と

総投与例数 122 例（本剤群 62 例、プラセボ群 60 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は、初期 I では本剤群 1 例（有害事象）、初期 II ではプラセボ群 2 例（同意撤回）、本剤群 1 例（同意撤回）、維持期 I ではプラセボ群 3 例（同意撤回 2 例、有害事象 1 例）、本剤群 2 例（同意撤回、有害事象）、維持期 II では本剤群 2 例（有害事象）であった。

有効性について、主要評価項目として 2 つの評価項目（治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率、治験薬投与終了時におけるベースラインからの eGFR 変化量）が設定された。なお血清尿酸値低下率において、本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められた場合に、eGFR 変化量において本剤群とプラセボ群の比較を行うとされた。主要評価項目の一つとされた FAS における治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率は表 47 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、t 検定、有意水準 両側 5 %）。また、もう一つの主要評価項目である治験薬投与終了時におけるベースラインからの eGFR 変化量は表 48 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差は認められなかった（ $p = 0.2240$ 、t 検定、有意水準 両側 5 %）。

表 47 治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率（FY1003 試験：FAS）

投与群	ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	治験薬投与終了時の血清尿酸値 (mg/dL)	治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (%)	群間差とその両側 95 %信頼区間	p 値 ^{b)}
プラセボ群 (n=60)	8.47±1.28	8.44±1.31	-0.08±9.92	—	—
本剤群 (n=62)	8.47±1.24	4.51±1.52 ^{a)}	45.38±21.80 ^{a)}	45.46 [39.33, 51.58] ^{a)}	$p < 0.0001$ ^{a)}

平均値±標準偏差、—：該当せず

a) 中止例 2 例の投与終了時の測定値を評価する際に、投与終了時の血清尿酸値が不採用の基準（「時期ズレ」及び/又は「採血時刻が服用時刻から 24 時間以上経過したため」）に該当したことから、解析から除外された。本剤群 60 例。

b) t 検定、有意水準 両側 5 %

表 48 治験薬投与終了時におけるベースラインからの eGFR 変化量（FY1003 試験：FAS）

投与群	ベースラインの eGFR	治験薬投与終了時の eGFR	治験薬投与終了時におけるベースラインからの eGFR 変化量	群間差とその両側 95 %信頼区間	p 値 ^{a)}
プラセボ群 (n=60)	48.89±8.51	48.44±8.38	-0.45±4.72	1.08 [-0.67, 2.83]	$p = 0.2240$
本剤群 (n=62)	49.40±8.93	50.03±9.81	0.63±5.03		

平均値±標準偏差、単位：mL/min/1.73m²

a) t 検定、有意水準 両側 5 %、もう一つの主要評価項目である投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率において、本剤群とプラセボ群の間に統計学的有意差が認められた場合に比較を行うとされた。

安全性について、投与終了時までの有害事象の発現割合はプラセボ群 68.3 %（41/60 例）、本剤群 67.7 %（42/62 例）、副作用の発現割合はプラセボ群 23.3 %（14/60 例）、本剤群 40.3 %（25/62 例）であった。いずれかの投与群で 5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用は、表 49 のとおりであった。

して痛風関節炎が消失するまでさらに最大 1 週間（投与 162 日目）まで治験薬の投与を継続することとされ、最大 1 週間で消失しない場合は中止とされた。

表 49 いずれかの投与群で 5 %以上に発現が認められた有害事象及びその副作用 (FY1003 試験：安全性解析対象集団)

事象名	プラセボ群 (n=60)		本剤群 (n=62)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
すべての事象	68.3 (41)	23.3 (14)	67.7 (42)	40.3 (25)
鼻咽頭炎	21.7 (13)	0.0 (0)	21.0 (13)	0.0 (0)
アレルギー性結膜炎	6.7 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
アレルギー性鼻炎	6.7 (4)	0.0 (0)	1.6 (1)	0.0 (0)
上気道の炎症	6.7 (4)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
下痢	5.0 (3)	3.3 (2)	1.6 (1)	0.0 (0)
関節痛	1.7 (1)	1.7 (1)	9.7 (6)	3.2 (2)
痛風関節炎	8.3 (5)	6.7 (4)	14.5 (9)	14.5 (9)
ALT 増加	0.0 (0)	0.0 (0)	12.9 (8)	9.7 (6)
尿中アルブミン陽性	5.0 (3)	5.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
AST 増加	3.3 (2)	3.3 (2)	9.7 (6)	8.1 (5)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.13.0)

死亡例は認められず、重篤な有害事象はプラセボ群の 2 例に 2 件 (低血糖症、急性肝炎)、本剤群の 2 例に 4 件 (多発性関節炎/循環虚脱、挫傷/脳出血) 認められ、これらのうち多発性関節炎、急性肝炎は副作用と判断された。中止に至った有害事象はプラセボ群で 1 例 (急性肝炎)、本剤群で 3 例 4 件 (ALT 増加/AST 増加、湿疹及び多発性関節炎) 認められた。

痛風関節炎の投与期別の発現状況は、表 50 のとおりであった。

表 50 投与時期毎の痛風関節炎の発現状況 (FY1003 試験：安全性解析対象集団)

投与時期	プラセボ群	本剤群
初期 I	3.3 (2/60)	1.6 (1/62)
初期 II	1.7 (1/60)	0.0 (0/61)
維持期 I の 4 週後	0.0 (0/58)	1.7 (1/60)
維持期 I の 8 週後	1.8 (1/56)	3.3 (2/60)
維持期 II の 4 週後	1.8 (1/55)	6.9 (4/58)
維持期 II の 8 週後	1.8 (1/55)	3.5 (2/57)
維持期 II の 8 週後以降	0.0 (0/55)	0.0 (0/56)
全期間	8.3 (5/60)	14.5 (9/62)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

バイタルサイン及び 12 誘導心電図について、血圧の異常変動⁵³がプラセボ群で 3.3 % (2/60 例)、本剤群で 3.2 % (2/62 例) 認められたが、心電図については臨床的に問題となるような変化は認められなかった。

< 審査の概略 >

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。本邦において、本剤と同じ尿酸生成抑制薬に分類される XOR 阻害薬にはアロプリノールとフェブキソスタットがある。アロプリノールは 40 年以上にわたり臨床使用されているものの、腎機能障害患者への投与に際して十分な注意と適切な対応が必要とされており、腎機能に応じた減量が必要とされている。フェブキソスタットは、近年、腎機能に応じた減量の必要のない新規の XOR 阻害薬として国内で臨床使用可能となった。本剤については、臨床試験成績から有効性が示されており (「(2) 有効性について」の項を参照)、安全性は許容可能と考えること (「(3) 安全性について」の項を参照)、腎機能に応じた減量が必要ないと考えること (「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能障害患者」の項を参照) から、新たな治療の選択肢の一つになり得ると考える。

(2) 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内第 III 相試験（FY1001 試験）成績から、本剤 120 mg/日はアロプリノール 200 mg/日と同程度の血清尿酸値低下率を示し（表 37）、痛風を含む高尿酸血症患者の 72.4 %（71/98 例）が治療目標（血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下）を達成した（表 39）。長期投与試験併合解析¹⁹ 結果から、本剤 120 mg/日群の血清尿酸値低下作用の持続が確認された（図 3）。また、120 mg/日投与で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成できずに 160 mg/日へ増量された群（本剤 160 mg/日群）においても増量により血清尿酸値低下作用の持続が確認された（図 3）。

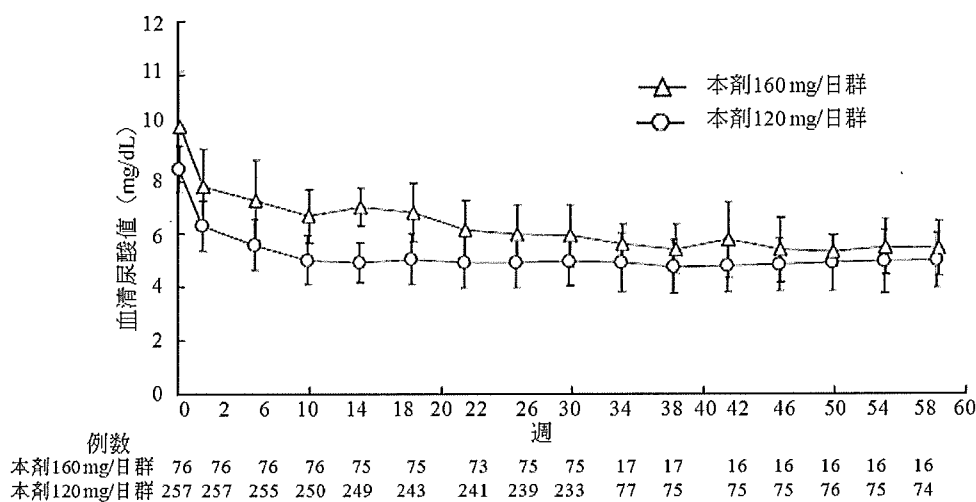


図 3 試験薬投与開始時からの血清尿酸値の推移（長期投与試験併合解析、FAS、平均値±標準偏差）

臨床診断名（痛風又は高尿酸血症）の違いが有効性に与える影響については、二重盲検試験併合解析¹⁰ から検討した。その結果、二重盲検期終了時におけるベースラインからの血清尿酸値の低下率、変化量及び二重盲検期終了時における 6.0 mg/dL 以下の達成率は表 51 のとおりであった。「痛風」と「高尿酸血症のみ」では、ベースラインの血清尿酸値にやや違いはあるものの、臨床診断名（痛風又は高尿酸血症）の違いにより本剤の血清尿酸値低下作用に大きな違いはみられなかった。

表 51 二重盲検試験併合解析^{a)}における血清尿酸値低下率と 6.0 mg/dL 以下達成率（FAS、LOCF）

	プラセボ群		本剤 120 mg/日群		本剤 160 mg/日群	
	痛風 (n=92)	高尿酸血症のみ (n=43)	痛風 (n=151)	高尿酸血症のみ (n=48)	痛風 (n=85)	高尿酸血症のみ (n=39)
ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	8.85±1.28	8.69±1.01	8.96±1.28	8.80±0.74	8.90±1.46	8.71±0.99
二重盲検期終了時におけるベースラインからの低下率 (%)	0.68±11.45	0.87±9.59	35.65±12.67	36.48±13.48	43.80±19.71	48.43±10.21
二重盲検期終了時におけるベースラインからの変化量 (mg/dL)	-0.10±1.02	-0.11±0.88	-3.20±1.23	-3.23±1.26	-3.96±1.76	-4.22±0.97
二重盲検期終了時における 6.0 mg/dL 以下の達成率 (%) [95 %信頼区間]	0.0 [0.0, 3.9]	0.0 [0.0, 8.2]	61.6 [53.3, 69.4]	75.0 [60.4, 86.4]	77.6 [67.3, 86.0]	94.9 [82.7, 99.4]

a) FYX-051-221 及び FYX-051-222 試験では、40 mg/日を 2 週間投与した後に、120 mg/日又は 160 mg/日を投与、FYX-051-323 試験では 40 mg/日を 2 週間、80 mg/日を 4 週間投与した後に 120 mg/日又は 160 mg/日を投与、FY1001 試験では 40 mg/日を 2 週間、80 mg/日を 4 週間投与した後に 120 mg/日を投与、FY1003 試験では、40 mg/日を 2 週間、80 mg/日を 4 週間投与の後に 120 mg/日を 8 週間、さらに 160 mg/日へ強制漸増し、8 週間投与。

機構は、以下のように考える。第 III 相試験（FY1001 試験）の主要評価項目の結果（表 37）、長期投与試験併合解析における血清尿酸値の推移（図 3）、臨床診断名（痛風又は高尿酸血症）別の有効性の検討結果（表 51）を踏まえると、本剤の有効性は示されていると考える。なお、第 III 相試験（FY1001 試験）の試験開始時期（2011 年）にはフェブキソスタットは承認されていなかった。

ことから、当該試験の対照薬として本剤と同じ尿酸生成抑制薬（XOR 阻害薬）であるアロプリノールが選択されたことは妥当と考える。

(3) 安全性について

申請者は、以下のように説明している。二重盲検試験併合解析¹⁰における有害事象及び副作用の発現状況は、表 52 のとおりであった。有害事象の発現割合について、本剤の全用量群及び維持期用量群（120 mg/日群又は 160 mg/日群に割付され、本剤が 1 回以上投与されたすべての被験者）と、プラセボ群及びアロプリノール群との間に大きな違いはみられなかった。また、副作用の発現割合についても、それらの投与群間に大きな違いはみられなかった。維持期の本剤の用量別の有害事象及び副作用の発現割合について検討した結果、60 mg/日以下群では 73.3 %（55/75 例）及び 32.0 %（24/75 例）、80 mg/日群では 66.1 %（41/62 例）及び 29.0 %（18/62 例）、120 mg/日群では 80.1 %（161/201 例）及び 30.8 %（62/201 例）、160 mg/日群では 68.5 %（87/127 例）及び 33.1 %（42/127 例）と、用量の増加に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかった。有害事象及び副作用による治験中止の割合についても、用量の増加に伴い発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 52 二重盲検試験併合解析における有害事象及び副作用の発現状況

	プラセボ群 (n=135)	本剤の全用量群 (n=465)	本剤の維持期用量 群 (n=328)	アロプリノール群 (n=144)
すべての有害事象	71.9 (97)	74.0 (344)	75.6 (248)	84.0 (121)
	2.434 (5.822) ^{a)}	2.982 (8.582) ^{a)}	2.669 (8.676) ^{a)}	2.902 (10.384) ^{a)}
重篤な有害事象（死亡を含む）	2.2 (3)	1.1 (5)	1.5 (5)	1.4 (2)
有害事象による死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (2)
有害事象による中止	4.4 (6)	2.6 (12)	3.0 (10)	4.9 (7)
重篤な有害事象による中止	1.5 (2)	0.4 (2)	0.6 (2)	1.4 (2)
すべての副作用	29.6 (40)	31.4 (146)	31.7 (104)	27.1 (39)
	1.004 (1.506) ^{a)}	1.266 (2.358) ^{a)}	1.119 (2.185) ^{a)}	0.935 (1.727) ^{a)}
重篤な副作用（死亡を含む）	0.7 (1)	0.2 (1)	0.3 (1)	0.0 (0)
副作用による死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
副作用による中止	3.7 (5)	2.6 (12)	3.0 (10)	2.1 (3)
重篤な副作用による中止	0.7 (1)	0.2 (1)	0.3 (1)	0.0 (0)

発現割合%（発現例数）

本剤の全用量群：用量によらず本剤が1回以上投与された被験者全例

本剤の維持期用量群：本剤の投与終了時の用量が本剤120 mg/日又は本剤160 mg/日の被験者全例

a) 発現例数に基づく発現率/人・年（発現件数に基づく発現率/人・年）

長期投与試験併合解析¹⁹における有害事象及び副作用の発現状況は、表53のとおりであり、本剤の全用量群と維持期用量群との間に大きな違いは認められなかった。

表 53 長期投与試験併合解析における有害事象及び副作用の発現状況

	本剤の全用量群 (n=361)	本剤の維持期用量群 (n=348)
有害事象	88.9 (321)	88.5 (308)
重篤な有害事象（死亡を含む）	5.0 (18)	5.2 (18)
有害事象による死亡	0.3 (1)	0.3 (1)
有害事象による中止	7.5 (27)	7.8 (27)
重篤な有害事象による中止	3.0 (11)	3.2 (11)
副作用	40.4 (146)	39.9 (139)
重篤な副作用（死亡を含む）	1.4 (5)	1.4 (5)
副作用による死亡	0.0 (0)	0.0 (0)
副作用による中止	3.9 (14)	4.0 (14)
重篤な副作用による中止	0.8 (3)	0.9 (3)

発現割合%（発現例数）

本剤の全用量群：用量によらず本剤が 1 回以上投与された被験者全例

維持期用量群：本剤の投与終了時の用量が 160 mg/日以下の被験者全例

また、当該併合解析における初発有害事象及び副作用の投与時期別の発現状況は表 54 のとおりであり、投与時期においても大きな違いは認められなかった。有害事象及び副作用による中止の割合は、維持期 3 ヶ月後以降低下した。

表54 長期投与試験併合解析における初発有害事象及び副作用の投与時期別の発現状況

	本剤の全用量群合計 (n=361)	初期 (6週間) (n=361)	維持期 3ヵ月まで (n=345)	維持期 3～6ヵ月まで (n=330)	維持期 6～9ヵ月まで (n=166)	維持期 9～12ヵ月まで (n=105)	維持期 12ヵ月以降 (n=105)
すべての有害事象	88.9 (321)	55.7 (201)	58.6 (202)	53.0 (175)	42.8 (71)	47.6 (50)	21.9 (23)
有害事象による死亡	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
死亡を除く重篤な有害事象	4.7 (17)	0.3 (1)	2.6 (9)	1.2 (4)	1.2 (2)	0.0 (0)	1.0 (1)
有害事象による中止	7.5 (27)	2.8 (10)	3.2 (11)	0.9 (3)	1.2 (2)	0.0 (0)	1.0 (1)
すべての副作用	40.4 (146)	20.2 (73)	17.4 (60)	12.4 (41)	12.0 (20)	17.1 (18)	11.4 (12)
副作用による死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
死亡を除く重篤な副作用	1.4 (5)	0.0 (0)	0.6 (2)	0.6 (2)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
副作用による中止	3.9 (14)	1.9 (7)	1.4 (5)	0.3 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

機構は、二重盲検試験併合解析及び長期投与試験併合解析結果等から、本剤の安全性は現時点で許容可能と考える。なお、痛風関節炎、肝障害、腎・膀胱関連の有害事象等の個々の事象については、以降の 1) ～4) においてさらに検討した。

1) 痛風関節炎

申請者は、以下のように説明している。尿酸降下薬による血清尿酸値の急激な低下により、関節から関節液中に剥離した尿酸塩を好中球が貪食する際に炎症反応が誘発され、痛風関節炎を発症させることが知られている (清水徹, *Modern Physician*, 2004; 24: 1394-6)。この点を踏まえ、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン (第 2 版)」 (日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編, 2010、以下、「国内ガイドライン」) では、高尿酸血症の薬物療法では 3～6 ヶ月かけて徐々に血清尿酸値を低下させて 6.0 mg/dL 以下にし、その後は 6.0 mg/dL 以下に維持することが推奨されている。本剤の開発においては、治験薬投与開始から投与終了時 (又は中止時) までに痛風関節炎が発症した場合、治験責任 (分担) 医師は「痛風関節炎の診断基準」⁵⁸に基づき判定した。漸増を 1 段階で実施した第 II 相探索的試験 (FYX-051-221 及び FYX-051-222 試験) と、2 段階で実施した以降の試験 (FYX-051-323、FY1001 及び FY1003 試験) における痛風関節炎の発現状況は表 55 のとおりであり、漸増を 2 段階で実施した試験の方が痛風関節炎の発現割合は低かった。

⁵⁸ 次のうち (1) 又は (2) を満たすか、(3) に該当する場合、痛風関節炎とする。
 (1) 尿酸塩結晶が関節液中に存在すること、(2) 痛風結節の証明、(3) 以下の a)～j) の 10 項目のうち 5 項目以上を満たすこと；
 a) 2 回以上の急性関節炎の既往がある、b) 24 時間以内に炎症がピークに達する、c) 単関節炎である、d) 関節の発赤がある、e) 第一中足趾関節の疼痛又は腫脹がある、f) 片側の第一中足趾関節の病変である、g) 片側の足関節の病変である、h) 痛風結節 (確診又は疑診) がある、i) X 線上の非対称性腫脹がある、j) 発作の完全な寛解がある。

表 55 二重盲検試験併合解析における痛風関節炎の発現状況

初期漸増投与方法		1 段階で 2 週間後に維持用量に移行		2 段階（初期 I に 2 週間、初期 II に 4 週間）で 6 週間後に維持用量に移行		
試験番号（全投与期間）		FYX-051-221 ^{b)} (8 週間)	FYX-051-222 ^{b)} (12 週間)	FYX-051-323 ^{d)} (16 週間)	FY1001 ^{d)} (16 週間)	FY1003 ^{d)} (22 週間)
プラセボ群		5.6 (2/36)	—	7.7 (3/39)	—	8.3 (5/60)
本剤群	40 mg/日群 ^{a)}	2.6 (1/38)	—	—	—	—
	60 mg/日群 ^{a)}	2.7 (1/37)	—	—	—	—
	80 mg/日群 ^{a)}	13.2 (5/38)	16.7 (4/24)	—	—	—
	120 mg/日群 ^{a)}	16.2 (6/37)	12.0 (3/25)	5.1 (2/39)	12.0 (12/100)	—
	160 mg/日群 ^{a)}	—	20.0 (5/25)	5.0 (2/40)	—	14.5 (9/62)
アロプリノール群		—	—	10.3 (4/39)	7.6 (8/105)	—

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、—：該当せず

- a) 投与終了時の用量
b) 投与方法は、初期にプラセボ、本剤20 mg/日又は本剤40 mg/日を2週間投与後に維持期に移行し、プラセボ、本剤40 mg/日、本剤60 mg/日、本剤80 mg/日又は本剤120 mg/日を6週間投与とされた。
c) 投与方法は、初期に本剤40 mg/日を2週間投与後に維持期に移行し、本剤80 mg/日、本剤120 mg/日又は本剤160 mg/日を10週間投与とされた。
d) 投与方法は、初期IIにプラセボ、本剤40 mg/日又はアロプリノール100 mg/日を2週間投与、初期IIにプラセボ、本剤80 mg/日又はアロプリノール200 mg/日を4週間投与後に維持期に移行し、プラセボ、本剤120 mg/日、本剤160 mg/日又はアロプリノール200 mg/日を10週間投与とされた。
e) 投与方法は、初期Iに本剤40 mg/日又はアロプリノール100 mg/日を2週間投与、初期IIに本剤80 mg/日又はアロプリノール200 mg/日を4週間投与後に維持期に移行し、本剤120 mg/日又はアロプリノール200 mg/日を10週間投与とされた。
f) 投与方法は、プラセボ群ではプラセボを22週間投与。本剤群では初期Iに本剤40 mg/日を2週間投与、初期IIに本剤80 mg/日を4週間投与後に維持期に移行し、維持期Iでは本剤120 mg/日を8週間投与、維持期IIでは本剤160 mg/日を8週間投与とされた。

また、漸増を2段階とし、維持期Iの用量で効果不十分な場合に増量した長期投与試験（FYX-051-332及びFY1002試験）では、120 mg/日から160 mg/日に増量しても、痛風関節炎の発現割合が高くなることはなかった（表56）。

表56 長期投与試験における痛風関節炎の投与時期別の発現状況（維持期用量のみ）

試験番号（全投与期間）	投与終了時の 本剤の用量	初期I	初期II	維持期I	維持期II			
		2 週間	4 週間	12 週間	12 週間	12 週間	12 週間	4 週間
FYX-051-332 (30 週間)	120 mg/日	3.5 (6/173)	2.9 (5/173)	5.2 (9/173)	2.5 (4/163)	—	—	—
	160 mg/日	1.7 (1/58)	3.4 (2/58)	8.6 (5/58)	6.9 (4/58)	—	—	—
FY1002 (58 週間)	120 mg/日	3.6 (3/84)	2.4 (2/84)	4.8 (4/84)	0.0 (0/79)	0.0 (0/77)	2.6 (2/76)	1.3 (1/76)
	160 mg/日	0.0 (0/18)	0.0 (0/18)	5.6 (1/18)	5.6 (1/18)	0.0 (0/18)	0.0 (0/16)	0.0 (0/16)

発現割合%（発現例数/解析対象例数）、—：該当せず

以上より、投与初期の痛風関節炎の発現に関して注意喚起するため、添付文書案の「用法・用量に関連する使用上の注意」において用量の漸増を2段階とする旨を記載することとした。

機構は、投与初期の痛風関節炎の発現を軽減する観点から、臨床試験成績に基づき本剤の漸増を2段階とし、その旨を注意喚起するとの申請者の説明に問題はないと考える（「(5) 用法・用量について」の項を参照）。なお、痛風、高尿酸血症の治療において痛風関節炎を軽減することは重要と考えることから、製造販売後調査において痛風関節炎の発現状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害

申請者は、以下のように説明している。二重盲検試験併合解析¹⁰における肝関連の主な有害事象に関する発現状況は表57のとおりであり、本剤の全用量群における器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象の発現割合はプラセボ群と同程度であった。また、本剤の全用量群で認められたいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。本剤の全用量群における肝関連の主な臨床検査値に係る有害事象の発現割合は、プラセボ群及びアロプリノール群より高かったものの、事象の程度はすべて軽度であった。

表57 二重盲検試験併合解析における肝関連の主な有害事象の発現状況

	プラセボ群 (n=135)	本剤の全用量 群 (n=465)	アロプリノール 群 (n=144)	本剤の維持期用 量群 (n=328)	本剤の維持期用量群の内訳	
					本剤 120 mg/日群 (n=201)	本剤 160 mg/日群 (n=127)
器官別大分類「肝胆道系障害」	0.7 (1)	0.6 (3)	0.0 (0)	0.9 (3)	0.5 (1)	1.6 (2)
胆石症	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.5 (1)	0.0 (0)
肝嚢胞	0.0 (0)	0.4 (2)	0.0 (0)	0.6 (2)	0.0 (0)	1.6 (2)
脂肪肝	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)
急性肝炎	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT 増加	4.4 (6)	12.5 (58)	8.3 (12)	13.7 (45)	15.4 (31)	11.0 (14)
AST 増加	3.7 (5)	11.6 (54)	10.4 (15)	13.4 (44)	14.4 (29)	11.8 (15)
血中ビリルビン増加	0.7 (1)	1.9 (9)	2.8 (4)	1.5 (5)	2.0 (4)	0.8 (1)
γ-GTP 増加	4.4 (6)	7.5 (35)	4.9 (7)	7.6 (25)	9.0 (18)	5.5 (7)
血中アルカリホスファターゼ 増加	0.7 (1)	1.7 (8)	0.7 (1)	1.8 (6)	2.0 (4)	1.6 (2)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

長期投与試験併合解析¹⁹における肝関連の主な有害事象に関する投与時期別の発現状況は、表58のとおりであった。器官別大分類「肝胆道系障害」の有害事象では胆石症及び脂肪肝の発現例数が多かったものの、副作用と判断されたのは120 mg/日の胆石症、160 mg/日の肝機能異常及び120 mg/日の肝障害各1例であった。重症度について、FYX-051-332試験における120 mg/日の胆嚢炎及び肝障害各1例は中等度であったが、それら以外の事象は軽度であった。本剤の全用量群で認められた肝関連の臨床検査値に係る有害事象の重症度について、FYX-051-332試験における120 mg/日の1例（上述の肝障害と同一症例同一事象）で中等度の「ALT増加/AST増加」が認められたが、それ以外の事象は軽度であった。副作用と判断された重篤な有害事象は、FYX-051-332試験における本剤120 mg/日の「肝障害」（1例）及び160 mg/日の「ALT増加/AST増加」（1例）であった。このうち、「肝障害」を発現した被験者は、観察期においてγ-GTPの高値が認められていたが、ALT及びASTは基準値の範囲内であり、治験薬投与113日目に倦怠感を伴うALT及びASTの上昇が認められ、重篤な「肝障害」（診断名は薬剤性肝障害）を発現した。また、「ALT増加/AST増加」を発現した被験者は、観察期においてγ-GTPの高値が認められていたが、ALT及びASTは基準値の範囲内であり、治験薬投与開始から63日目以降にALT及びASTの上昇が認められたものの治験薬の投与は継続され、治験薬投与30週に重篤な「AST増加/ALT増加」を発現した。

経時的な推移について、「ALT増加」及び「γ-GTP増加」の発現割合は投与期間の経過とともに高くなることはなく、維持期6ヵ月まで発現割合が高かったものの、維持期6ヵ月以降は低下した。一方、「AST増加」の発現割合は維持期6ヵ月以降も、それ以前と同程度であった。「血中ビリルビン増加」及び「血中アルカリホスファターゼ増加」については投与時期で発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 58 長期投与試験併合解析における肝関連の主な有害事象に関する初発有害事象の投与時期別の発現状況

	本剤の全用量 群合計 (n=361)	初期 (6週間) (n=361)	維持期 3ヵ月まで (n=345)	維持期 3～6ヵ月 (n=330)	維持期 6～9ヵ月 (n=166)	維持期 9～12ヵ月 (n=105)	維持期 12ヵ月以降 (n=105)
器官別大分類「肝胆道系障害」	4.4 (16)	0.3 (1)	0.9 (3)	1.8 (6)	2.4 (4)	1.9 (2)	1.0 (1)
アルコール性肝疾患	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胆嚢炎	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胆石症	1.1 (4)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.6 (1)	1.0 (1)	0.0 (0)
肝嚢胞	0.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)
肝機能異常	0.6 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
脂肪肝	2.2 (8)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.9 (3)	1.8 (3)	1.0 (1)	0.0 (0)
肝障害	0.3 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
胆嚢ポリープ	0.6 (2)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
ALT 増加	22.7 (82)	7.8 (28)	7.8 (27)	6.7 (22)	1.2 (2)	1.0 (1)	1.9 (2)
AST 増加	18.3 (66)	2.5 (9)	5.2 (18)	7.9 (26)	4.2 (7)	4.8 (5)	1.0 (1)
血中ビリルビン増加	2.8 (10)	0.8 (3)	0.9 (3)	0.3 (1)	0.6 (1)	1.0 (1)	1.0 (1)
γ-GTP 増加	11.4 (41)	3.0 (11)	4.1 (14)	3.6 (12)	1.2 (2)	1.9 (2)	0.0 (0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1.1 (4)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

二重盲検試験併合解析において、プラセボ群及び本剤の全用量群において投与開始後のトランスアミナーゼが基準値上限の3倍以上を示した被験者の割合は、ALTの場合1.5 % (2/135例) 及び1.1 % (5/465例)、ASTの場合1.5 % (2/135例) 及び0.9 % (4/465例) であり、両群で同程度であった。

同様に、長期投与試験併合解析の本剤の全用量群では、ALTの場合3.6 % (13/361例)、ASTの場合1.1 % (4/361例) であった。

二重盲検試験併合解析及び長期投与試験併合解析において、ALTが基準値上限の3倍以上を示した本剤群の被験者18例のうち投与中止となった被験者は2例のみで、中止後の転帰はいずれも「消失」であった。また、本剤の投与が継続された16例のうち、1例のみ投与終了後に重篤な「ALT増加」を発現したが、転帰は「消失」であった。なお、本剤投与に伴い、総ビリルビン増加（基準値上限の1.5倍以上）を伴うトランスアミナーゼの増加（基準値上限の3倍以上）を示した被験者はおらず、本剤投与により総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）が基準値上限の1.5倍以上増加した被験者の割合はプラセボ群と本剤の全用量群とで同程度であった（総ビリルビン：プラセボ群4.4 % (6/135例)、本剤の全用量群3.9 % (18/465例)、ALP：プラセボ群0.7 % (1/135例)、本剤の全用量群0.9 % (4/465例)）であった。

以上より、本剤群における肝関連の臨床検査値に係る有害事象の発現割合は高いものの、重篤な有害事象は少ないことから、重篤な有害事象を発現するリスクは低いと考える。しかしながら、長期投与試験において、肝胆道系障害及び肝関連の臨床検査値に係る有害事象（「ALT増加」、「γ-GTP増加」等）及びそれらの副作用が、維持期6ヵ月までに多く発現する傾向がみられていることから、重篤な肝障害の発症を未然に防ぐためにも本剤投与開始後の肝機能のモニタリングは必要であり、添付文書案において注意喚起する予定である。

機構は、長期投与試験において重篤な肝障害又はトランスアミナーゼ上昇を発現した症例が認められていることから、添付文書における肝機能のモニタリングに係る注意喚起は必要であり、また、製造販売後調査において肝機能障害について引き続き情報収集する必要があると考える。なお、添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

3) 腎・膀胱関連の有害事象

申請者は、以下のように説明している。二重盲検試験併合解析¹⁰における腎・膀胱関連の主な有

有害事象の発現状況は、表59のとおりであった。器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象のうち、本剤の全用量群で1%以上の発現が認められた事象はなかった。本剤の全用量群で認められた腎・膀胱関連の主な臨床検査値に係る有害事象の発現割合は、尿中結晶陽性を除きプラセボ群より高かったがアロプリノール群より低かった。

表59 二重盲検試験併合解析における腎・膀胱関連の主な有害事象の発現状況

	プラセボ群 (n=135)	本剤の全用量群 (n=465)	アロプリノール 群 (n=144)	本剤の維持期用 量群 (n=328)	本剤 120 mg/日 群 (n=201)	本剤 160 mg/日 群 (n=127)
器官別大分類「腎および尿路障害」	0.7 (1)	1.1 (5)	0.0 (0)	0.6 (2)	0.0 (0)	1.6 (2)
尿管結石	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)
尿路結石	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腎結石症	0.7 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
頻尿	0.0 (0)	0.4 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腎嚢胞	0.0 (0)	0.2 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.8 (1)
尿中β2 ミクログロブリン増加	3.0 (4)	6.2 (29)	17.4 (25)	8.2 (27)	10.4 (21)	4.7 (6)
NAG 増加	5.2 (7)	11.6 (54)	18.8 (27)	11.9 (39)	15.9 (32)	5.5 (7)
α1 ミクログロブリン増加	0.7 (1)	9.7 (45)	25.0 (36)	13.4 (44)	19.4 (39)	3.9 (5)
血中クレアチニン増加	0.0 (0)	0.9 (4)	4.2 (6)	1.2 (4)	1.0 (2)	1.6 (2)
尿中結晶陽性	0.7 (1)	0.6 (3)	2.8 (4)	0.6 (2)	1.0 (2)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

また、長期投与試験併合解析¹⁹における腎・膀胱関連の主な有害事象の投与時期別の発現状況は表 60 のとおりであり、器官別大分類「腎および尿路障害」の有害事象のうち、本剤の全用量群で2%以上の発現が認められた事象はなかった。また、「尿中結晶陽性」の発現割合は2%未満であった。「腎および尿路障害」及び腎・膀胱関連の臨床検査値に係る有害事象について、「尿路結石」(2例)及び「尿管結石」(1例)は中等度であったものの、それら以外の事象は軽度であった。

経時的な推移について、「尿中β2 ミクログロブリン増加」及び「α1 ミクログロブリン増加」の発現割合は維持期3ヵ月後以降は減少傾向を示した。「NAG 増加」については投与時期で発現割合に大きな違いは認められなかった。「血中クレアチニン増加」について、クレアチニンが観察期の2倍以上に増加した被験者が1例認められ、尿路結石(中等度、重篤)により本剤120 mg/日投与中の投与17週で治験中止となったが、投与中止後に回復した。当該症例は腎機能障害、肝機能障害を有し、観察期においてもクレアチニンが基準値上限を超えていた。治験開始前から尿路結石を合併しており、自然経過による悪化とされ、治験薬との因果関係は否定された。尿沈査に結晶は認められなかった。

表 60 長期投与試験併合解析における腎・膀胱関連の主な有害事象に関する初発有害事象の投与時期別の発現状況

	本剤の全用量 群合計 (n=361)	初期 (6週間) (n=361)	維持期 3ヵ月まで (n=345)	維持期 3～6ヵ月 (n=330)	維持期 6～9ヵ月 (n=166)	維持期 9～12ヵ月 (n=105)	維持期 12ヵ月以降 (n=105)
SOC「腎および尿路障害」	5.0 (18)	0.3 (1)	2.0 (7)	1.8 (6)	0.6 (1)	2.9 (3)	0.0 (0)
尿管結石	1.1 (4)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.6 (2)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
尿路結石	0.6 (2)	0.0 (0)	0.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
排尿困難	0.3 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腎石灰沈着症	0.3 (1)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
腎結石症	1.4 (5)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.9 (3)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
頻尿	0.8 (3)	0.3 (1)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
腎嚢胞	0.6 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	1.0 (1)	0.0 (0)
尿閉	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中β2ミクログロブリン増加	20.5 (74)	6.1 (22)	8.4 (29)	3.9 (13)	4.2 (7)	1.9 (2)	1.0 (1)
NAG 増加	24.1 (87)	8.6 (31)	7.5 (26)	4.5 (15)	3.0 (5)	6.7 (7)	2.9 (3)
α1ミクログロブリン増加	20.2 (73)	7.5 (27)	6.1 (21)	5.2 (17)	3.0 (5)	1.9 (2)	1.0 (1)
血中クレアチニン増加	4.4 (16)	0.6 (2)	1.7 (6)	1.2 (4)	0.6 (1)	2.9 (3)	0.0 (0)
尿中結晶陽性	1.7 (6)	0.0 (0)	1.2 (4)	0.3 (1)	0.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

臨床試験中に結石（尿管結石、尿路結石、腎結石症）を発現した被験者は、二重盲検試験併合解析では、本剤の全用量群の2例（2件）、プラセボ群の1例（1件）であった。本剤群で発現が認められた用量はいずれも80 mg/日であった。長期投与試験では10例（11件）であり、1例（200 mg/日）を除き、いずれの被験者も120 mg/日又は160 mg/日で発現が認められた。本剤群の12例13件に認められた事象のうち、二重盲検試験で認められた1例1件、長期投与試験で認められた1例1件（尿管結石、腎結石症、各1例1件）を除き、治験薬との因果関係は否定された。本剤群の12例に13件認められた事象の重症度は、長期投与試験併合解析で認められた尿路結石2例（いずれもFYX-051-332試験）及び尿管結石1例（FY1002試験）が中等度であった以外は軽度であった。

以上より、腎・膀胱関連の有害事象が臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。腎・膀胱関連の有害事象について「血中クレアチニン増加」の有害事象について、対照薬であるアロプリノール群より発現割合は高くないものの、長期投与試験において投与期間の経過とともに「血中クレアチニン増加」の発現が減少する傾向は認められていない。また、尿路結石（重篤）により治験中止となった症例では、血中クレアチニンが観察期の2倍以上に増加していた。以上に加え、げっ歯類で腎内キサンチン結晶沈着に基づく腎障害が認められていること（「3. 非臨床に関する資料 (iii) 毒性試験成績の概要<審査の概略> (1) 腎毒性について」の項を参照）、患者を対象とした二重盲検試験及び長期投与試験において「尿中β2ミクログロブリン増加」、「NAG 増加」、「α1ミクログロブリン増加」の発現割合が高かったことから、製造販売後調査において腎・膀胱関連の有害事象について引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 皮膚関連の有害事象

申請者は、以下のように説明している。非臨床試験（ラットの分布試験（4.2.2.3-1））において本薬の皮膚への移行性が高かったことから、皮膚関連の有害事象について検討した。二重盲検試験併合解析¹⁰における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、プラセボ群 6.7 % (9/135 例)、本剤の全用量群 4.5 % (21/465 例)、本剤の維持期用量群 5.5 % (18/328 例)、アロプリノール群 4.9 % (7/144 例) であり、本剤群の発現割合はプラセボ群及びアロプリノール群と比べ大きな違いはなかった。副作用の発現割合は、プラセボ群で 0.7 % (1/135 例)、本剤の全

用量群で 1.1 % (5/465 例)、本剤の維持期用量群で 1.2 % (4/328 例)、アロプリノール群で 0.7 % (1/144 例) であった。皮膚関連の有害事象により治験中止となったのは、プラセボ群の 1 例、本剤の全用量群の 4 例、アロプリノール群の 1 例であった。そのうち副作用と判断されたのは、プラセボ群の 1 例 (湿疹)、本剤の全用量群の 4 例 (発疹 2 例、薬疹 1 例、湿疹 1 例) であった。これらの事象の重症度は、プラセボ群の湿疹 (1 例) 及び本剤の全用量群の発疹 (2 例) が軽度、本剤の全用量群の薬疹及び湿疹が中等度であった。皮膚関連の有害事象により治験中止となり、副作用と判断されたいずれの事象も重篤な有害事象と判断されなかった。本剤の全用量群 4 例の転帰は、3 例 (発疹 2 例、薬疹 1 例) が投与中止後 1 ヶ月前後ですべて「回復 (消失)」となり、湿疹 (FY1003 試験) は投与中止後約 3 ヶ月で「回復 (消失)」となった。

長期投与試験併合解析¹⁹における器官別大分類「皮膚および皮下組織障害」の有害事象の発現割合は、本剤の全用量群 9.4 % (34/361 例)、本剤の維持期用量群 9.5 % (33/348 例) であった。また、中等度の有害事象が本剤の全用量群で 3 例 (アレルギー性皮膚炎、多形紅斑、蕁麻疹) 認められ、いずれも発現時の用量は 120 mg/日又は 160 mg/日であり、多形紅斑及び蕁麻疹は副作用と判断された。多形紅斑を発現した症例 (FYX-051-332 試験) について、発現当初は治験薬投与の継続に問題はないと判断され投与終了時まで継続投与されたが、消失せずその後治療のため入院となったことから重篤な有害事象とされたが、治験薬投与終了後約 1 ヶ月で軽快した。蕁麻疹を発現した症例 (FYX-051-332 試験) は治験中止となったが、中止後約 3 ヶ月で「軽快」となり、非重篤であった。副作用の発現割合は、本剤の全用量群で 2.2 % (8/361 例)、本剤の維持期用量群で 2.3 % (8/348 例) であった。皮膚関連の有害事象により治験中止となったのは、本剤の全用量群 6 例 (薬疹、紅斑、蕁麻疹、発疹、冷汗、湿疹、各 1 例) に認められ、薬疹、紅斑、蕁麻疹及び湿疹の発現時の用量は 120 mg/日であり、発疹、冷汗の発現時の用量は 80 mg/日であった。重症度は蕁麻疹が中等度でそれ以外の事象は軽度であり、いずれも非重篤であった。6 例のうち 1 例 (120 mg/日の湿疹) を除き副作用と判断された。副作用と判断された 5 例の転帰は、4 例が中止後 1 ヶ月前後ですべて「回復 (消失)」であった。その他の 1 例は前述の中等度の蕁麻疹の症例であった。

皮膚関連の有害事象について「薬剤性過敏症症候群」との関連が問題になることがあるが、皮膚関連の有害事象を発現した被験者において、「薬剤性過敏症症候群」で合併することが多いとされている発熱、白血球増多、異型リンパ球の出現又は好酸球増多の有害事象は認められていないことから、「薬剤性過敏症症候群」との関連の可能性は低いと考える。また、いずれも重度の事象は認められていないことから、皮膚関連の有害事象が本剤を使用する上で問題となるものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承するが、皮膚関連の有害事象について重篤な多形紅斑が発現していること、類薬で皮膚関連の副作用が報告され注意喚起されていることから、製造販売後調査において皮膚関連の有害事象について引き続き情報収集する必要があると考える。なお、添付文書における注意喚起の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、以下のように考える。本剤の国内臨床試験では痛風を含む高尿酸血症患者が対象とされ、臨床診断名 (痛風又は高尿酸血症) の違いによらず同程度の有効性が確認されている (「(2) 有効性について」の項を参照)。また、国内ガイドラインにおいては、尿酸降下薬の治療適応に関し、痛風

関節炎の発現予防を目的とした尿酸降下薬による高尿酸血症の治療が推奨されている。以上を踏まえると、「痛風、高尿酸血症」を本剤の効能・効果とすることに問題はないと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。第 I 相反復投与試験 (FYX-051-112 試験) において、本剤 80 mg/日を 1 日 1 回投与したとき (80 mg (分 1) 群) と 1 日 2 回投与したとき (80 mg (分 2) 群) の血漿尿酸値を比較した結果、1 日 2 回投与の方がよりベースラインからの血漿尿酸値低下作用 (Δ EC) が大きかった (表 14)。また、1 日 2 回投与したとき、本剤 80 mg/日 (80 mg (分 2) 群) と本剤 160 mg/日 (160 mg (分 2) 群) の血清尿酸値低下作用は、本剤 160 mg (分 2) 群の方が本剤 80 mg (分 2) 群より大きかった。後期第 II 相試験 (FYX-051-323 試験) において、本剤 120 mg/日及び 160 mg/日の治験薬投与終了時におけるベースラインからの血清尿酸値低下率 (平均値 \pm 標準偏差) は、 $40.92\pm 9.84\%$ ($n=39$) 及び $44.79\pm 13.26\%$ ($n=39$) と同程度であった。第 III 相試験 (FY1001 試験) において、維持用量として本剤 120 mg/日とアロプリノール 200 mg/日が比較された結果、本剤群のアロプリノール群に対する非劣性が示された。また、投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は、本剤群 72.4 % (71/98 例)、アロプリノール群 73.3 % (77/105 例) と同程度であった。以上より、120 mg/日を本剤の維持用量とすることは適切と考える。

第 III 相長期投与試験 (FYX-051-332 及び FY1002 試験) では、本剤 120 mg/日で効果不十分な場合における増量効果を検討した。FYX-051-332 試験では、本剤 120 mg/日で効果不十分な場合に 160 mg/日へ増量され、160 mg/日の用量で維持された症例は 58 例であった。当該症例における増量前 (投与 18 週後) 及び投与終了時 (LOCF) の血清尿酸値は 6.94 ± 1.09 mg/dL ($n=57$) 及び 6.13 ± 1.21 mg/dL ($n=58$)、血清尿酸値低下率は $30.57\pm 11.05\%$ ($n=57$) 及び $38.74\pm 11.93\%$ ($n=58$) であり、投与終了時には増量前よりさらに血清尿酸値が低下する傾向が認められた。投与終了時の用量毎の血清尿酸値低下率とその両側 95 %信頼区間は、120 mg/日 ($n=173$) で $39.73 [37.90, 41.56]\%$ 、160 mg/日 ($n=58$) で $38.74 [35.60, 41.87]\%$ であった。

FY1002 試験では、本剤 120 mg/日で効果不十分な場合に 160 mg/日へ増量され、さらに効果不十分な場合には 200 mg/日、240 mg/日へと増量された。なお、増量時期に 120 mg/日で維持された症例、160 mg/日で維持された症例は、その後の増量時期に血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えていても増量は行わないこととされた。その結果、160 mg/日に増量され当該用量で維持された症例は 18 例であり、当該症例における増量前 (投与 18 週後) 及び投与終了時の血清尿酸値は 6.43 ± 1.03 mg/dL (LOCF) 及び 5.40 ± 0.98 mg/dL (LOCF)、血清尿酸値低下率は $31.46\pm 13.39\%$ (LOCF) 及び $42.60\pm 12.51\%$ (LOCF) と、投与終了時には増量前よりさらに血清尿酸値が低下する傾向が認められた。投与終了時の用量毎の血清尿酸値低下率とその両側 95 %信頼区間は、120 mg/日 ($n=84$) で $38.60 [35.76, 41.44]\%$ 、160 mg/日 ($n=18$) で $42.60 [36.38, 48.83]\%$ 、200 mg/日以上 ($n=13$) で $40.88 [35.50, 46.25]\%$ であり、120 mg/日と 160 mg/日での血清尿酸値低下率と比べ、200 mg/日以上では頭打ち傾向が認められた。一方、長期投与試験における本剤の投与終了時の用量別の有害事象及び副作用の発現状況について、200 mg/日以上の検討例数は少ないものの ($n=13$)、160 mg/日以下 ($n=348$) の有害事象及び副作用の発現割合は 88.5 % (308/348 例) 及び 39.9 % (139/348 例) であり、160 mg/日以下と比べ 200 mg/日以上 (それぞれ 100.0 % (13/13 例) 及び 53.8 % (7/13 例)) では有害事象及び副作用の発現割合が高かった。

血清尿酸値の低下により、長期的には痛風関節炎の発現の軽減が期待できると考えられるが、本剤投与開始後の痛風関節炎の発現割合を最小化する観点から初期投与方法を検討したところ、1 段階の漸増とした試験（FYX-051-221 及び FYX-051-222 試験）における本剤 120 mg/日及び 160 mg/日の痛風関節炎の発現割合がそれぞれ 12.0～16.2 %及び 20.0 %であったのに対し、2 段階の漸増とした試験（FYX-051-323、FY1001 及び FY1003 試験）では、5.1～12.0 %及び 5.0～14.5 %と減少傾向を示した（表 55）。したがって、本剤においても国内ガイドラインで推奨される漸増方法を行うことにより、痛風関節炎の発現を軽減することができると考える。

以上より、維持用量として 1 回 60 mg1 日 2 回を選択し、効果不十分な場合に 1 回 80 mg1 日 2 回へ増量することとした。また、本剤の投与初期の痛風関節炎の発現を軽減するため、2 段階の漸増とすることを添付文書案の「用法・用量に関連する使用上の注意」において注意喚起する予定である。

機構は、通常の維持量を 1 回 60 mg1 日 2 回とすること、効果不十分な場合に 1 回 80 mg1 日 2 回まで増量可能とすることに問題はないと考える。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、本剤の投与初期の痛風関節炎の発現を軽減するため、2 段階の漸増とすることを注意喚起することは妥当と考える。

(6) 特別な患者集団について

1) 腎機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。本薬の薬物動態について、本薬未変化体の尿中排泄率は 0.1 %未満であり、N₁-グルクロン酸抱合体、N₂-グルクロン酸抱合体及び N-オキサイド体として排泄されることから、腎機能の低下に伴う血漿中本薬未変化体濃度への影響は小さいと考える（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 腎機能障害者の薬物動態及び薬力学について」の項を参照）。有効性について、二重盲検試験併合解析¹⁰において、ベースラインの eGFR⁵⁹ (mL/min/1.73m²) 別の血清尿酸値低下率は表 61 のとおりであり、腎機能の程度により本剤の血清尿酸値低下率に大きな違いはなかった。

表 61 二重盲検試験併合解析におけるベースラインの eGFR 別の血清尿酸値低下率 (FAS、LOCF)

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²)	プラセボ群			本剤 120 mg/日群 ^{a)}			本剤 160 mg/日群 ^{a)}		
	60 未満 (n=67)	60 以上 90 未満 (n=51)	90 以上 (n=17)	60 未満 (n=29)	60 以上 90 未満 (n=143)	90 以上 (n=27)	60 未満 (n=63)	60 以上 90 未満 (n=53)	90 以上 (n=8)
血清尿酸値低下率 (%)	-0.40±9.95	0.82±11.28	4.97±12.50	39.05±13.08	35.42±12.74	34.73±13.09	45.04±21.12	45.12±13.11	47.86±8.61

平均値±標準偏差

a) 投与終了時の用量

また、中等度腎機能障害を合併した患者を対象に本剤を投与した FY1003 試験では、用量調節を行わずに本剤 120 mg/日投与後、治験中止例を除く全例が 160 mg/日へ増量された。増量前（投与 14 週後）及び投与終了時（LOCF）の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は 4.87±1.35 mg/dL (n=59) 及び 4.51±1.52 mg/dL (n=60)、血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は 41.31±17.47 % (n=59) 及び 45.38±21.80 % (n=60) であった。投与 14 週時に血清尿酸値が 6.0 mg/dL 超であった被験者（12 例）について、増量前（投与 14 週後）及び投与終了時（LOCF）の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は 6.87±0.97 及び 6.22±1.90 mg/dL、血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は 18.94±21.94 及び

⁵⁹ eGFR は、血清クレアチニン値 (Scr) を用い以下の式から算出された（男性：eGFR=194×Scr^{-1.094}×年齢^{-0.287}、女性：eGFR=0.739×194×Scr^{-1.094}×年齢^{-0.287}）。

24.67±36.49 %であった。したがって、中等度腎機能障害患者においても本剤 120 mg/日で効果不十分な場合は 160 mg/日への増量による効果が期待できると考えた。

安全性について、二重盲検試験併合解析¹⁰におけるベースラインの eGFR 別の腎・膀胱関連の有害事象の発現状況は表 62 のとおりであり、本剤群、プラセボ群、アロプリノール群ともに腎機能の程度により発現割合に大きな違いはなかった。本剤の全用量群で eGFR が 60 未満の被験者での発現割合が eGFR が 90 以上の被験者に比べて高かった主な有害事象は「痛風関節炎」であった。

表 62 二重盲検試験併合解析におけるベースラインの eGFR 別の腎・膀胱関連の有害事象の発現状況

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²)	プラセボ群			本剤の全用量群			本剤の維持期用量群			アロプリノール群		
	60 未満	60 以上 90 未満	90 以上	60 未満	60 以上 90 未満	90 以上	60 未満	60 以上 90 未満	90 以上	60 未満	60 以上 90 未満	90 以上
例数	n=67	n=51	n=17	n=106	n=302	n=57	n=94	n=198	n=36	n=22	n=106	n=16
すべての有害事象	71.6 (48)	68.6 (35)	82.4 (14)	72.6 (77)	73.8 (223)	77.2 (44)	73.4 (69)	76.8 (152)	75.0 (27)	77.3 (17)	84.0 (89)	93.8 (15)
痛風関節炎	6.0 (4)	7.8 (4)	11.8 (2)	13.2 (14)	10.9 (33)	5.3 (3)	13.8 (13)	12.6 (25)	2.8 (1)	0.0 (0)	6.6 (7)	31.3 (5)
器官別大分類 「腎および尿路障害」	0.0 (0)	2.0 (1)	0.0 (0)	2.8 (3)	0.3 (1)	1.8 (1)	2.1 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
尿中β2 ミクログロブリン増加	3.0 (2)	0.0 (0)	11.8 (2)	6.6 (7)	6.6 (20)	3.5 (2)	7.4 (7)	9.1 (18)	5.6 (2)	22.7 (5)	16.0 (17)	18.8 (3)
NAG 増加	0.0 (0)	7.8 (4)	17.6 (3)	5.7 (6)	13.6 (41)	12.3 (7)	5.3 (5)	14.6 (29)	13.9 (5)	18.2 (4)	18.9 (20)	18.8 (3)
α1 ミクログロブリン増加	1.5 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	6.6 (7)	10.9 (33)	8.8 (5)	7.4 (7)	16.2 (32)	13.9 (5)	27.3 (6)	23.6 (25)	31.3 (5)
血中クレアチニン増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.9 (2)	0.7 (2)	0.0 (0)	2.1 (2)	1.0 (2)	0.0 (0)	4.5 (1)	4.7 (5)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

また、長期投与試験併合解析¹⁹におけるベースラインの eGFR 別の有害事象の発現状況は表 63 のとおりであり、腎機能の程度により発現割合に大きな違いはなかった。

表 63 長期投与試験併合解析におけるベースラインの eGFR 別の腎・膀胱関連の有害事象の発現状況

ベースラインの eGFR (mL/min/1.73m ²)	本剤の全用量群			本剤の維持期用量群		
	60 未満 (n=70)	60 以上 90 未満 (n=234)	90 以上 (n=57)	60 未満 (n=66)	60 以上 90 未満 (n=227)	90 以上 (n=55)
すべての有害事象	91.4 (64)	88.0 (206)	89.5 (51)	90.9 (60)	87.7 (199)	89.1 (49)
痛風関節炎	12.9 (9)	10.7 (25)	10.5 (6)	12.1 (8)	11.0 (25)	9.1 (5)
器官別大分類「腎および尿路障害」	7.1 (5)	5.6 (13)	0.0 (0)	7.6 (5)	5.3 (12)	0.0 (0)
尿中β2 ミクログロブリン増加	28.6 (20)	19.2 (45)	15.8 (9)	27.3 (18)	18.5 (42)	14.5 (8)
NAG 増加	27.1 (19)	19.2 (45)	40.4 (23)	28.8 (19)	19.8 (45)	38.2 (21)
α1 ミクログロブリン増加	22.9 (16)	19.7 (46)	19.3 (11)	22.7 (15)	19.8 (45)	16.4 (9)
血中クレアチニン増加	5.7 (4)	5.1 (12)	0.0 (0)	4.5 (3)	5.3 (12)	0.0 (0)

発現割合 (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

以上より、中等度までの腎機能障害を合併した患者での安全性及び有効性に特段の問題はないと考えるが、重度の腎機能障害を有する患者における使用経験はほとんどないことから、重度の腎機能障害患者に対して慎重投与とする旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。臨床試験成績から中等度までの腎機能障害を合併した患者での本剤の投与について、用量調節の必要がないとする旨の申請者の説明を了承する。しかしながら、腎機能障害患者では高尿酸血症が生じやすいこと、中等度以上の腎機能障害患者では尿酸排泄促進薬ではなく XOR 阻害薬を選択する旨が国内ガイドラインに記載されていること、重度の腎機能障害患者における安全性及び有効性が検討されていないことから、重度の腎機能障害患者に対して慎重投与とする旨を添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査において腎機能障害患者における安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

申請者は、以下のように説明している。有効性について、二重盲検試験併合解析¹⁰におけるベースラインの肝疾患合併の有無別の血清尿酸値低下率は表 64 のとおりであり、肝疾患の合併の有無により、本剤の血清尿酸値低下率に大きな違いはなかった。

表 64 二重盲検試験併合解析におけるベースラインの肝疾患合併の有無別の血清尿酸値低下率 (FAS、LOCF)

	プラセボ群		本剤 120 mg/日群 ^{a)}		本剤 160 mg/日群 ^{a)}	
ベースラインの肝疾患合併の有無	合併なし (n=102)	合併あり (n=33)	合併なし (n=128)	合併あり (n=71)	合併なし (n=96)	合併あり (n=28)
血清尿酸値低下率 (%)	0.26±11.13	2.21±9.98	36.07±13.48	35.46±11.69	46.37±13.82	41.44±26.17

平均値±標準偏差

a) 投与終了時の用量

安全性について、二重盲検試験併合解析及び長期投与試験併合解析¹⁹における肝疾患合併の有無別の肝関連の有害事象の発現状況は、表 65 及び表 66 のとおりであり、肝疾患合併の有無により発現割合に大きな違いはなかった。器官別大分類で、本剤の全用量群で肝疾患合併症の有無で 10 %以上の差が認められたのは、「臨床検査」であった。二重盲検試験併合解析における肝関連の主な臨床検査の有害事象について、本剤の全用量群における「ALT 増加」及び「AST 増加」の発現割合は、「合併あり」が「合併なし」より高かった。また、アロプリノール群の「ALT 増加」及び「AST 増加」の発現割合についても、「合併あり」が「合併なし」より高かった。長期投与試験併合解析における肝関連の主な臨床検査の肝疾患合併症の有無別の有害事象について、「ALT 増加」の発現割合は、「合併なし」と「合併あり」で大きな違いはなかった。「AST 増加」の発現割合は、「合併あり」が「合併なし」より高かった。また、「血中ビリルビン増加」の発現割合についても、「合併あり」が「合併なし」より高かった。

以上より、本剤群での「ALT 増加」及び「AST 増加」の発現割合が肝疾患の「合併あり」では「合併なし」より高かったものの、アロプリノール群でも同様の傾向が認められていることから、本剤投与において特段の懸念はないと考える。しかしながら、臨床試験では ALT 又は AST が 100 IU/L 以上の症例が除外されており、肝機能障害患者における使用経験は限られていることから、肝機能障害患者を慎重投与とする予定である。

表 65 二重盲検試験併合解析における肝疾患合併の有無別の肝関連の有害事象の発現状況

	プラセボ群		本剤の全用量群		本剤の維持期用量群		アロプリノール群	
ベースラインの肝疾患合併の有無	合併なし (n=102)	合併あり (n=33)	合併なし (n=348)	合併あり (n=117)	合併なし (n=228)	合併あり (n=100)	合併なし (n=94)	合併あり (n=50)
すべての有害事象	75.5 (77)	60.6 (20)	71.3 (248)	82.1 (96)	71.9 (164)	84.0 (84)	80.9 (76)	90.0 (45)
器官別大分類「肝胆道系障害」	0.0 (0)	3.0 (1)	0.0 (0)	2.6 (3)	0.0 (0)	3.0 (3)	0.0 (0)	0.0 (0)
ALT 増加	2.9 (3)	9.1 (3)	10.9 (38)	17.1 (20)	11.0 (25)	20.0 (20)	6.4 (6)	12.0 (6)
AST 増加	3.9 (4)	3.0 (1)	9.8 (34)	17.1 (20)	11.4 (26)	18.0 (18)	4.3 (4)	22.0 (11)
血中ビリルビン増加	1.0 (1)	0.0 (0)	2.0 (7)	1.7 (2)	1.3 (3)	2.0 (2)	3.2 (3)	2.0 (1)
γ-GTP 増加	2.9 (3)	9.1 (3)	7.2 (25)	8.5 (10)	7.0 (16)	9.0 (9)	3.2 (3)	8.0 (4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0.0 (0)	3.0 (1)	1.1 (4)	3.4 (4)	0.9 (2)	4.0 (4)	0.0 (0)	2.0 (1)

発現割合% (発現例数) 、MedDRA/J (ver.14.1)

表 66 長期投与試験併合解析における肝疾患合併の有無別の肝関連の有害事象の発現状況

ベースラインの肝疾患合併の有無	本剤の全用量群		本剤の維持期用量群	
	合併なし (n=228)	合併あり (n=133)	合併なし (n=219)	合併あり (n=129)
すべての有害事象	89.0 (203)	88.7 (118)	88.6 (194)	88.4 (114)
器官別大分類「肝胆道系障害」	3.9 (9)	5.3 (7)	3.7 (8)	5.4 (7)
ALT 増加	23.7 (54)	21.1 (28)	24.2 (53)	20.9 (27)
AST 増加	14.0 (32)	25.6 (34)	13.7 (30)	25.6 (33)
血中ビリルビン増加	1.3 (3)	5.3 (7)	1.4 (3)	5.4 (7)
γ-GTP 増加	11.8 (27)	10.5 (14)	11.4 (25)	9.3 (12)
血中アルカリホスファターゼ増加	0.9 (2)	1.5 (2)	0.9 (2)	1.6 (2)

発現割合 (%) (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

機構は、申請者の説明を了承するが、FYX-051-332 試験で重篤な肝障害を発現した患者では観察期より γ-GTP の高値が認められていたことも踏まえ、肝機能障害患者への投与に関して適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において肝機能障害患者における安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者

申請者は、以下のように説明している。高齢男性と非高齢男性での薬物動態の検討から、問題となるような違いは認められなかった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(3) 内因性要因の検討 2) 高齢男性における薬物動態及び薬力学の検討試験」の項を参照）。有効性について、二重盲検試験併合解析¹⁰におけるベースラインの年齢別の血清尿酸値低下率は表 67 のとおりであり、年齢により本剤の血清尿酸値低下作用に大きな違いはなかった。

表 67 二重盲検試験併合解析におけるベースラインの年齢別の血清尿酸値低下率 (FAS、LOCF)

年齢 (歳)	プラセボ群		本剤 120 mg/日群		本剤 160 mg/日群	
	65 未満 (n=99)	65 以上 (n=36)	65 未満 (n=183)	65 以上 (n=16)	65 未満 (n=91)	65 以上 (n=33)
血清尿酸値低下率 (%)	1.17±11.22	-0.45±9.83	35.33±12.85	41.84±11.57	43.34±18.56	50.54±12.38

平均値±標準偏差

安全性について、患者を対象とした臨床試験での高齢者への使用経験は 135 例であり、そのうち維持期用量 (120 mg/日又は 160 mg/日) が投与されていたのは 132 例であった。二重盲検試験併合解析¹⁰において、プラセボ群、本剤の全用量群、本剤の維持期用量群及びアロプリノール群のいずれかの投与群で 10 %以上に発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎、ALT 増加、AST 増加、β2 ミクログロブリン増加、NAG 増加、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、α1 ミクログロブリン増加、痛風関節炎であった。これらの有害事象の年齢別 (65 歳未満、65 歳以上 70 歳未満、70 歳以上) の発現状況は、表 68 のとおりであった。本剤の全用量群の有害事象の発現割合は、65 歳未満 73.5 % (305/415 例)、65 歳以上 70 歳未満 72.0 % (18/25 例)、70 歳以上 84.0 % (21/25 例)、副作用の発現割合はそれぞれ 30.6 % (127/415 例)、28.0 % (7/25 例)、48.0 % (12/25 例) であった。年齢の増加に伴い主な有害事象の発現割合が増加する傾向は認められず、また、年齢の増加に伴い有害事象が増加する傾向が認められた事象については、アロプリノールでも同様の傾向が認められた。

表 68 二重盲検試験併合解析における主な有害事象の年齢別の発現状況

年齢 (歳)	プラセボ群			本剤の全用量群			本剤の維持期用量群			アブリノール群		
	65 未満	65 以上 70 未満	70 以上	65 未満	65 以上 70 未満	70 以上	65 未満	65 以上 70 未満	70 以上	65 未満	65 以上 70 未満	70 以上
例数	n=99	n=13	n=23	n=415	n=25	n=25	n=278	n=25	n=25	n=123	n=9	n=12
すべての有害事象	72.7 (72)	76.9 (10)	65.2 (15)	73.5 (305)	72.0 (18)	84.0 (21)	75.2 (209)	72.0 (18)	84.0 (21)	82.1 (101)	88.9 (8)	100.0 (12)
鼻咽頭炎	21.2 (21)	15.4 (2)	26.1 (6)	14.5 (60)	12.0 (3)	12.0 (3)	16.9 (47)	12.0 (3)	12.0 (3)	9.8 (12)	0.0 (0)	25.0 (3)
ALT 増加	6.1 (6)	0.0 (0)	0.0 (0)	12.5 (52)	20.0 (5)	4.0 (1)	14.0 (39)	20.0 (5)	4.0 (1)	8.1 (10)	22.2 (2)	0.0 (0)
AST 増加	4.0 (4)	7.7 (1)	0.0 (0)	11.6 (48)	16.0 (4)	8.0 (2)	13.7 (38)	16.0 (4)	8.0 (2)	9.8 (12)	11.1 (1)	16.7 (2)
β2 ミクログロブリン増加	1.0 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.1 (13)	12.0 (3)	16.0 (4)	4.0 (11)	12.0 (3)	16.0 (4)	8.1 (10)	11.1 (1)	50.0 (6)
NAG 増加	7.1 (7)	0.0 (0)	0.0 (0)	11.8 (49)	4.0 (1)	16.0 (4)	12.2 (34)	4.0 (1)	16.0 (4)	20.3 (25)	0.0 (0)	16.7 (2)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	6.1 (6)	0.0 (0)	4.3 (1)	10.1 (42)	20.0 (5)	12.0 (3)	10.1 (28)	20.0 (5)	12.0 (3)	13.0 (16)	0.0 (0)	33.3 (4)
血中トリグリセリド増加	4.0 (4)	7.7 (1)	4.3 (1)	11.3 (47)	12.0 (3)	20.0 (5)	14.4 (40)	12.0 (3)	20.0 (5)	26.0 (32)	33.3 (3)	41.7 (5)
α1 ミクログロブリン増加	0.0 (0)	7.7 (1)	0.0 (0)	9.4 (39)	8.0 (2)	16.0 (4)	13.7 (38)	8.0 (2)	16.0 (4)	24.4 (30)	33.3 (3)	25.0 (3)
痛風関節炎	7.1 (7)	23.1 (3)	0.0 (0)	11.1 (46)	4.0 (1)	12.0 (3)	12.6 (35)	4.0 (1)	12.0 (3)	9.8 (12)	0.0 (0)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

長期投与試験併合解析¹⁹において、本剤の全用量群及び本剤の維持期用量群のいずれかの投与群で 10 %以上に発現が認められた有害事象は、鼻咽頭炎、ALT 増加、AST 増加、尿中β2 ミクログロブリン増加、NAG 増加、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド増加、γ-GTP 増加、α1 ミクログロブリン増加、痛風関節炎であった。これらの有害事象の年齢別 (65 歳未満、65 歳以上 70 歳未満、70 歳以上) の発現状況は表 69 のとおりであり、年齢の増加に伴い主な有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 69 長期投与試験併合解析における主な有害事象の年齢別の発現状況

年齢 (歳)	本剤の全用量群			本剤の維持期用量群		
	65 未満 (n=276)	65 以上 70 未満 (n=55)	70 以上 (n=30)	65 未満 (n=266)	65 以上 70 未満 (n=52)	70 以上 (n=30)
すべての有害事象	88.4 (244)	94.5 (52)	83.3 (25)	88.0 (234)	94.2 (49)	83.3 (25)
鼻咽頭炎	25.0 (69)	20.0 (11)	23.3 (7)	25.2 (67)	19.2 (10)	23.3 (7)
ALT 増加	25.4 (70)	16.4 (9)	10.0 (3)	25.6 (68)	17.3 (9)	10.0 (3)
AST 増加	20.7 (57)	16.4 (9)	0.0 (0)	20.3 (54)	17.3 (9)	0.0 (0)
尿中β2 ミクログロブリン増加	17.8 (49)	32.7 (18)	23.3 (7)	16.5 (44)	32.7 (17)	23.3 (7)
NAG 増加	23.2 (64)	30.9 (17)	20.0 (6)	23.3 (62)	32.7 (17)	20.0 (6)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	15.6 (43)	10.9 (6)	13.3 (4)	15.8 (42)	11.5 (6)	13.3 (4)
血中トリグリセリド増加	21.7 (60)	12.7 (7)	13.3 (4)	21.1 (56)	13.5 (7)	13.3 (4)
γ-GTP 増加	12.7 (35)	7.3 (4)	6.7 (2)	12.0 (32)	5.8 (3)	6.7 (2)
α1 ミクログロブリン増加	19.2 (53)	23.6 (13)	23.3 (7)	18.8 (50)	23.1 (12)	23.3 (7)
痛風関節炎	11.2 (31)	14.5 (8)	3.3 (1)	11.3 (30)	13.5 (7)	3.3 (1)

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J (ver.14.1)

機構は、高齢者における本剤の安全性について問題は認められていないとする申請者の説明を了承するが、臨床試験における高齢者の検討例数は限られていることから、製造販売後調査において高齢者における安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

4) 女性

申請者は、以下のように説明している。高齢女性と高齢男性での薬物動態の検討から、性別による違いは認められなかった (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (3) 内因性要因の検討」の項を参照)。有効性について、二重盲検試験併合解析¹⁰において、本剤 120 mg/日群では女性が 2 例しかいなかったため性別の影響を検討するのは困難であったが、本剤 160 mg/

日群における血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差、以下同様）は男性（n=113）45.04±17.89 %、女性（n=11）47.49±11.20 %であり、同様であった。長期投与試験併合解析¹⁹においても、本剤の全用量群における血清尿酸値低下率は男性（n=352）38.95±12.53 %、女性（n=7）39.35±13.54 %であり、同様であった。したがって、本剤の有効性に性別の影響はないと考える。

安全性について、二重盲検試験併合解析における男女別の有害事象の発現割合は、プラセボ群では男性 71.8 %（94/131 例）、女性 75.0 %（3/4 例）、本剤の全用量群では男性 73.2 %（331/452 例）、女性 100.0 %（13/13 例）、本剤の維持期用量群では男性 74.6 %（235/315 例）、女性 100.0 %（13/13 例）、アロプリノール群では男性 83.9 %（120/143 例）、女性 100.0 %（1/1 例）であった。副作用の発現割合は、プラセボ群では男性 30.5 %（40/131 例）、女性 0.0 %（0/4 例）、本剤の全用量群では男性 31.0 %（140/452 例）、女性 46.2 %（6/13 例）、本剤の維持期用量群では男性 31.1 %（98/315 例）、女性 46.2 %（6/13 例）、アロプリノール群では男性 27.3 %（39/143 例）、女性 0.0 %（0/1 例）であった。長期投与試験において、有害事象の発現割合は、本剤の全用量群では男性 88.7 %（314/354 例）、女性 100.0 %（7/7 例）、本剤の維持期用量群では男性 88.3 %（302/342 例）、女性 100.0 %（6/6 例）であった。副作用の発現割合は本剤の全用量群では男性 40.7 %（144/354 例）、女性 28.6 %（2/7 例）、本剤の維持期用量群では男性 40.1 %（137/342 例）、女性 33.3 %（2/6 例）であった。以上のように、女性の被験者数が少なく明確な結論は得られなかった。

機構は、申請者の説明を了承するが、臨床試験における女性の検討例数が少ないことから、製造販売後調査において女性における安全性について引き続き情報収集する必要があると考える。

（7）製造販売後調査について

申請者は、以下のように説明している。痛風、高尿酸血症患者を対象に、本剤の長期使用における使用実態下での安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査（予定症例数 3000 例、観察期間 54 週間）を実施する予定にしている。

機構は、痛風関節炎、肝機能障害、腎・膀胱関連の有害事象、皮膚関連の有害事象等の安全性に係る情報に加え、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者及び女性における安全性について情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査計画の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は尿酸生成抑制薬であり、痛風、高尿酸血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、痛風関節炎、肝機能障害、腎・膀胱関連の有害事象、皮膚関連の有害事象等の安全性に係る情報に加え、腎機能障害患者、肝機能

障害患者、高齢者及び女性における安全性について、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 25 年 4 月 15 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①トピロリック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg ②ウリアデック錠 20 mg、同錠 40 mg、同錠 60 mg
〔一 般 名〕	トピロキソスタット
〔申 請 者 名〕	①株式会社富士薬品、②株式会社三和化学研究所
〔申請年月日〕	平成 24 年 6 月 26 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、第 III 相試験（FY1001 試験）の主要評価項目の結果（審査報告 (1) 表 37）、長期投与試験併合解析における血清尿酸値の推移（審査報告 (1) 図 3）及び臨床診断名（痛風又は高尿酸血症）別の有効性の検討結果（審査報告 (1) 表 51）を踏まえると、本剤の有効性は示されていると考えた。また、第 III 相試験（FY1001 試験）の試験開始時期（2010 年）にはフェブキソスタットは承認されていなかったことから、当該試験の対照薬として本剤と同じ尿酸生成抑制薬（XOR 阻害薬）であるアロプリノールが選択されたことは妥当と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

1) 肝機能障害

機構は、長期投与試験において重篤な肝障害又はトランスアミナーゼ上昇を発現した症例が認められていることから、添付文書における肝機能のモニタリングに係る注意喚起は必要であり、また、製造販売後調査において肝機能障害について引き続き情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、添付文書において肝機能のモニタリングについて適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において肝機能障害について引き続き情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の重大な副作用の項において肝機能障害について注意喚起を行い、定期的な肝機能のモニタリングを行う旨を記載するとともに、製造販売後調査において肝機能障害の発現状況を確認する予定であると回答した。

機構は、回答を了承した。

2) 皮膚関連の有害事象

機構は、皮膚関連の有害事象について重篤な多形紅斑が発現していること、類薬で皮膚関連の副作用が報告され注意喚起されていることから、製造販売後調査において皮膚関連の有害事象について引き続き情報収集する必要があると考えた。また、添付文書において、類薬のフェブリク錠と同様に皮膚関連の有害事象を重大な副作用として注意喚起することが適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、添付文書において皮膚関連の有害事象の発現について適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において皮膚関連の有害事象について引き続き情報収集するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書の重大な副作用の項において皮膚関連の有害事象の発現について注意喚起するとともに、製造販売後調査において皮膚関連の有害事象の発現状況を確認する予定であると回答した。

機構は、回答を了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤の国内臨床試験では痛風を含む高尿酸血症患者が対象とされ、臨床診断名（痛風又は高尿酸血症）の違いによらず同程度の有効性が確認されていること、また、国内ガイドラインにおいては、尿酸降下薬の治療適応に関し、痛風関節炎の発現予防を目的とした尿酸降下薬による高尿酸血症の治療が推奨されていることを踏まえると、「痛風、高尿酸血症」を本剤の効能・効果とすることに問題はないと考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、通常の維持量を1回60mg1日2回とすること、効果不十分な場合に1回80mg1日2回まで増量可能とすることに問題はないと考えた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、本剤の投与初期の痛風関節炎の発現を軽減するため、2段階の漸増とすることを注意喚起することは妥当と考えた。さらに、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載について、以下のとおり整備することが適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう申請者に求めたところ、以下のとおり変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(変更後)

【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。

【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。

(5) 製造販売後調査について

機構は、本剤の長期使用における使用実態下での安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査（予定症例数 3000 例、観察期間 54 週間）において、痛風関節炎、肝機能障害、腎・膀胱関連の有害事象、皮膚関連の有害事象等の安全性に係る情報に加え、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者及び女性における安全性について情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、製造販売後調査の計画案を提示するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用成績調査（目標症例数 3000 例、観察期間 54 週間）において、痛風関節炎、肝機能障害、腎・膀胱関連の有害事象、皮膚関連の有害事象等に関する情報を収集する。痛風関節炎については、その発現と転帰を記録できるようにするとともに、血清尿酸値の推移、本剤の漸増状況及び併用薬についても情報収集する。また、高齢者、腎機能障害患者、肝機能障害患者における安全性及び有効性に関しては、該当する症例を抽出して検討する。さらに、女性患者における有効性及び安全性についても情報収集する。

機構は、回答を了承した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、5.3.5.1-2、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6 において治験依頼者が使用していた電子データ処理システムは、治験責任医師等が症例報告書の入力初期の一部の変更・修正を確認できない仕様であり、また、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.1-6 においては当該変更・修正についての説明を記することができない仕様であったことが認められた。以上の改善すべき事項が発見されたものの、症例報告書に記載された最終的なデータについては、治験責任医師が点検し、内容を確認していることから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6、5.3.5.1-7）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与、臨床検査に係る規定の不遵守等）、採用すべき値と異なる値を症例報告書に記載していた事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に対して適切な取り扱いがなされたことから、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]	痛風、高尿酸血症
[用法・用量]	通常、成人にはトピロキソスタットとして 1 回 20 mg 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 60 mg 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 80 mg を 1 日 2 回とする。