

ドチヌラド

ユリス錠 0.5 mg

ユリス錠 1 mg

ユリス錠 2 mg

第2部（モジュール2）

CTDの概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

株式会社富士薬品

目次

2.5.1	製品開発の根拠	7
2.5.1.1	薬理学的分類	7
2.5.1.2	科学的背景	8
2.5.1.2.1	痛風、高尿酸血症の臨床的／病態生理学的側面	8
2.5.1.2.2	痛風、高尿酸血症治療薬の現状と問題点	11
2.5.1.2.3	本薬開発の科学的背景	14
2.5.1.3	臨床開発計画	15
2.5.1.3.1	開発の経緯	15
2.5.1.4	臨床データパッケージ	19
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	21
2.5.2.1	処方及び含量が異なる製剤間の同等性（in vitro 溶出試験）	21
2.5.2.2	食事による影響	22
2.5.2.3	バイオアベイラビリティ	22
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	23
2.5.3.1	背景及び概観	23
2.5.3.1.1	ヒト生体試料を用いた試験の概要	23
2.5.3.1.2	臨床試験の概要	23
2.5.3.2	薬物動態	25
2.5.3.2.1	薬物動態の経口吸収性、線形性及び経時的変動	25
2.5.3.2.2	分布	25
2.5.3.2.3	代謝	26
2.5.3.2.4	排泄	26
2.5.3.2.5	健康成人と高尿酸血症患者の薬物動態の比較	27
2.5.3.2.6	日本人と外国人の薬物動態の比較	27
2.5.3.3	薬力学	28
2.5.3.3.1	健康成人における尿酸低下作用	28
2.5.3.3.2	痛風を含む高尿酸血症患者における尿酸低下作用	28
2.5.3.3.3	健康成人と高尿酸血症患者の尿酸低下作用の比較	29
2.5.3.4	特別な部分集団及び状況下における臨床薬理試験成績	30
2.5.3.4.1	年齢及び性別	30
2.5.3.4.2	腎機能低下	30
2.5.3.4.3	肝機能障害	31
2.5.3.4.4	薬物相互作用	31
2.5.3.5	特別な試験	34
2.5.4	有効性の概括評価	35
2.5.4.1	有効性評価に用いた臨床試験	35
2.5.4.2	有効性評価対象試験計画	35
2.5.4.2.1	有効性評価項目	35
2.5.4.2.2	選択基準・除外基準	36

2.5.4.2.3	用法・用量	37
2.5.4.2.4	漸増方法	37
2.5.4.2.5	有効性評価方法	37
2.5.4.3	患者集団の特性	38
2.5.4.4	主要試験成績	39
2.5.4.4.1	前期第 II 相試験	39
2.5.4.4.2	後期第 II 相試験	40
2.5.4.4.3	第 III 相試験	42
2.5.4.4.4	部分集団による有効性	47
2.5.4.5	有効性のまとめ	48
2.5.4.5.1	推奨用法・用量	48
2.5.4.5.2	観察された効果の臨床的意義	50
2.5.5	安全性の概括評価	52
2.5.5.1	安全性評価の概要	52
2.5.5.2	全般的な曝露状況	55
2.5.5.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	56
2.5.5.3.1	二重盲検試験の併合	56
2.5.5.3.2	長期投与試験	56
2.5.5.3.3	安全性データベースの限界	57
2.5.5.4	有害事象	57
2.5.5.4.1	比較的よく見られる有害事象	59
2.5.5.4.2	死亡, その他の重篤な有害事象, その他の重要な有害事象	63
2.5.5.4.3	器官別又は症候群別有害事象	66
2.5.5.5	臨床検査	74
2.5.5.6	バイタルサイン, 身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	75
2.5.5.6.1	バイタルサイン	75
2.5.5.6.2	12 誘導心電図	75
2.5.5.7	特別な被験者集団及び状況下における安全性	75
2.5.5.7.1	内因性要因	75
2.5.5.7.2	外因性要因	76
2.5.5.7.3	薬物相互作用	76
2.5.5.7.4	妊娠及び授乳時の使用	76
2.5.5.7.5	過量投与	76
2.5.5.7.6	薬物乱用	76
2.5.5.7.7	離脱症状及び反跳現象	76
2.5.5.7.8	自動車運転及び機械操作に対する影響及び精神機能の障害	77
2.5.5.8	肝障害に関する考察	77
2.5.5.9	海外臨床試験	78
2.5.5.10	市販後データ	78
2.5.5.11	安全性のまとめ	79

2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	81
2.5.6.1	治療の背景.....	81
2.5.6.1.1	疾患又は症状.....	81
2.5.6.1.2	現行の治療.....	81
2.5.6.2	ベネフィット.....	82
2.5.6.3	リスク.....	86
2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価.....	88
2.5.7	参考文献.....	89

略号及び用語の定義一覧

略号	省略していない名称又は定義
ABCG2	ATP-binding cassette subfamily G member 2
Ae	尿中排泄量
Ae ₀₋₂₄	治験薬投与時から投与後24時間までのAe
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	治験薬投与時から無限大時間までのAUC
AUC _{0-t}	治験薬投与時からt時間までのAUC
AUEC	血清中薬力学濃度-時間曲線下面積
ΔAUEC ₀₋₄₈	治験薬投与時から投与後48時間までの投与前値との差のAUEC
BCRP	Breast cancer resistance protein
BMI	Body mass index
CAR	Constitutive androstane receptor
Ccr	クレアチニンクリアランス
CI	Confidence Interval
CKD	Chronic kidney disease
CL _R	腎クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
C _{min}	最低血漿中濃度
CSR	Clinical Study Report
CTD	Common technical document
CYP	Cytochrome P450
DCHB	3,5-Dichloro-4-hydroxybenzoic acid
ΔEC _{max}	血清中薬力学濃度における投与前値との差
eGFR	糸球体ろ過量の推定値
FAS	Full analysis set
FDA	Food and drug administration
FE	尿中排泄率（尿酸CL _R /Ccr比）
FE ₀₋₂₄	治験薬投与時から投与後24時間までのFE
FE ₂₄₋₀	治験薬投与前24時間から投与時までのFE
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase
HLGT	High Level Group Terms：高位グループ用語
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-Insulin Resistance
IC ₅₀	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
INN	International non-proprietary name
IUPAC	International union of pure and applied chemistry
JAN	Japanese accepted names for pharmaceuticals
K _i	阻害定数
K _i	最大不活性化速度の50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
k _{inact}	最大不活性化速度定数
LOCF	Last observation carried forward
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition：ICH国際医薬用語集日本語版
MDR1	Multidrug resistance 1
6-MP	6-Mercaptopurine
mRNA	メッセンジャーRNA

略号	省略していない名称
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PT	Preferred term：基本語
QT	心室の興奮開始（Q波）から終了（T波）までの電氣的収縮時間
QTc	補正QT間隔
R _{AUC0-24}	AUC ₀₋₂₄ を指標とした累積係数
sUA	Serum uric acid：血清尿酸値
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA標準検索式
SOC	System organ class：器官別大分類
SULT	硫酸転移酵素
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
UDP	ウリジン二リン酸
UGT	UDP-グルクロン酸転移酵素
URAT1 (SLC22A12)	Urate transporter 1 (Solute carrier family 22 member 12)
XOR	Xanthine oxidoreductase

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

FYU-981 は、株式会社富士薬品で創製された尿酸降下薬であり、腎臓の近位尿細管管腔側に発現する URAT1 (SLC22A12) を選択的に阻害することにより尿酸の再吸収を抑制し、尿酸の尿中排泄を促進することで血清尿酸値を低下させる新規選択的尿酸再吸収阻害薬である。本薬の一般名等は以下のとおりである。

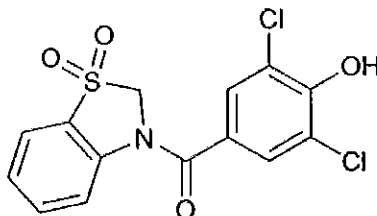
一般名：Dotinurad (INN)

ドチヌラド (JAN)

化学名：(3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ⁶-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone (IUPAC)

(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル) (1,1-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-3H-1λ⁶-1,3-ベンゾチアゾール-3-イル) メタノン (IUPAC)

構造式：



分子式：C₁₄H₉Cl₂NO₄S

分子量：358.20

2.5.1.2 科学的背景

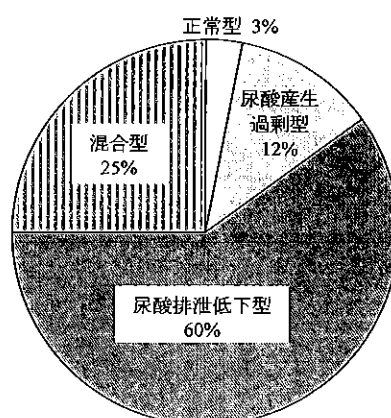
本薬の予定する効能・効果は、「痛風、高尿酸血症」である。

2.5.1.2.1 痛風、高尿酸血症の臨床的／病態生理学的側面

本邦における高尿酸血症の有病率は、成人男性で約 20%、30 歳以降では約 30%と推定されており、治療を必要とする患者数は相当数に上ると推定される^{1, 2)}。高尿酸血症患者における男女比は不明であるが、高尿酸血症の発現頻度は、成人男性において 20～30%程度であるのに対して、女性は 5%未満と報告されている¹⁾。痛風・高尿酸血症の患者数は現在もなお増加傾向を認め、厚生労働省国民生活基礎調査では、2013 年時点の痛風患者数は 100 万人を超え、高尿酸血症はその 10 倍の 1000 万人を超えていると推計されている³⁾。

高尿酸血症の成因は、尿酸産生量の増加（尿酸産生過剰型）、尿中尿酸排泄能の低下（尿酸排泄低下型）及び両者の混在した混合型に大別され、日本人における高尿酸血症の病型頻度は、尿酸産生過剰型 12%、尿酸排泄低下型 60%、混合型 25%であると報告されている⁴⁾（図 2.5.1-1）。

図 2.5.1-1 高尿酸血症の病型分類とその構成比



[参考文献⁴⁾より引用作成]

体内の尿酸総量（尿酸プール）は、食事、生体内のプリン体合成や細胞の分解の結果として生ずる尿酸産生と、腎臓及び消化管からの体外への尿酸排泄のバランスにより一定となっているが、産生と排泄のバランスが崩れると高尿酸血症をきたす。

高尿酸血症の定義は血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えるもの（性・年齢不問）とされており、これは、高尿酸血症は尿酸塩沈着症（痛風性関節炎、腎障害など）の病因としてとらえ、体液中での溶解度を超える血清尿酸濃度に基づいている^{5, 6, 7)}。

高尿酸血症の持続による尿酸塩結晶沈着の結果として、痛風性関節炎を誘発するリスクが増加することは以前より知られている^{8, 9, 10)}。また、高尿酸血症の期間が長く、高度であるほど、痛風結節はできやすいことも指摘されている¹⁰⁾。痛風性関節炎は、高尿酸血症が長期間持続すると関節滑膜に尿酸塩結晶が析出し、この結晶が何らかの原因で関節腔内に剥脱し、白血球が貪食することによって生じる。また、痛風結節は、高尿酸血症を長期間放置

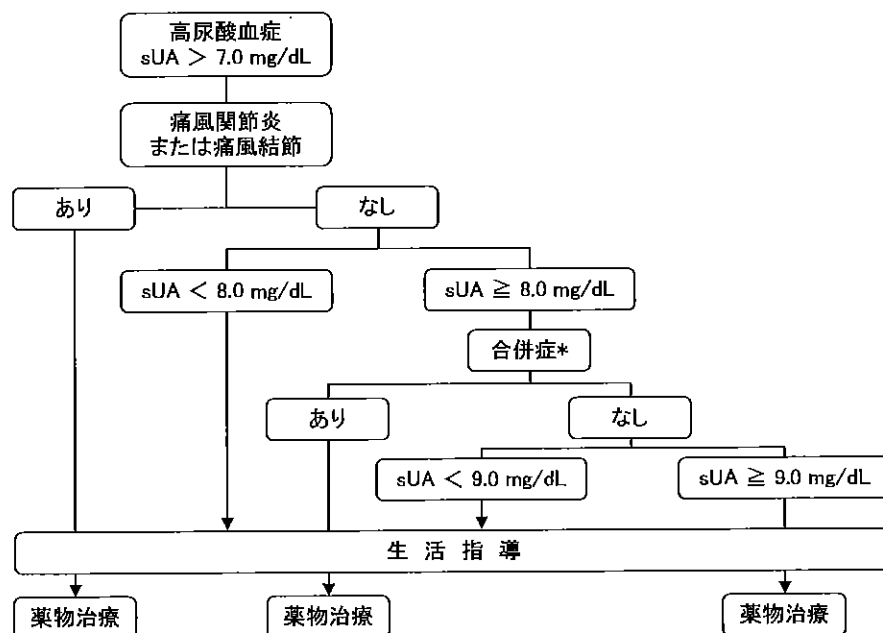
し、体内の尿酸プールが増大する結果、過剰な尿酸ナトリウム塩が関節や軟骨の周辺、骨、滑膜、腱及び皮下組織などに沈着して生じる。

近年では、高尿酸血症が腎障害と関連する可能性が一般集団及びCKD罹患集団の両者において報告されており、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）（以下、治療ガイドライン）においても、一般集団において高尿酸血症は腎不全の危険因子とされている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。また、これを支持する報告として、アロプリノールやフェブキソスタットによる介入を行うことで腎機能が保護されうることも報告されている^{17, 18, 19, 20}。さらに、高尿酸血症が脳卒中の発症、死亡、冠動脈性心疾患イベントに対する有意な危険因子であることが系統的レビューの中で報告されている^{21, 22}。

痛風、高尿酸血症の最終的な治療目標は、心血管イベントのリスクが高い痛風・高尿酸血症の生命予後の改善を図ることであるが、狭義の治療目標は、体組織への尿酸塩沈着を抑制し、それに基づく諸症状（痛風性関節炎や腎障害等）の発現を回避することであり、血清尿酸値に対する治療目標は、尿酸の体液中での溶解限界と考えられる6.4 mg/dLよりも低い、6.0 mg/dL以下と定められている²³。

痛風、高尿酸血症の治療において、最も重要なのは食生活の改善を含めた生活習慣の是正であるが、痛風性関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は生活指導だけでは体内の尿酸蓄積を解消することは難しく、薬物治療によって、血清尿酸値を6.0 mg/dL以下に維持することが望ましい。薬物治療にあたっては、最新の関連ガイドラインに沿って対象患者を選択する必要があるが、治療ガイドラインでは、薬物治療の対象を定めた治療指針が公開されている²³（図2.5.1-2）。

図 2.5.1-2 高尿酸血症の治療方針



*：腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドロームなど（腎障害と尿路結石以外は血清尿酸値を低下させてイベント減少を検討した介入試験は未施行）

〔参考文献²³より引用作成〕

血清尿酸値と痛風性関節炎、あるいは痛風結節との関連性は広く知られており、治療ガイドラインでは、痛風性関節炎や痛風結節の既往例に対しては、血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える者を薬物治療の対象と定めている²³⁾。これは、例えば、血清尿酸値を低く維持するほど痛風結節の縮小速度が速くなる点や、12 箇月以上血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持した者では、膝関節液中の尿酸蓄積が有意に低下し、痛風性関節炎の発症が抑えられるとする報告、痛風性関節炎の再発作症例の血清尿酸値が平均 7.0 mg/dL であったのに対して、再発作のなかった症例の半数の血清尿酸値は 6.0 mg/dL 以下で維持されていたという報告、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下に維持された者は、有意に発作を起こしにくかったという報告等に基づき設定されている^{24, 25, 26, 27)}。

また、治療ガイドラインでは、無症候性高尿酸血症（痛風性関節炎や痛風結節を認めないが、持続的に血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える）に対する薬物治療の適応については、腎障害や尿路結石、高血圧、虚血性心疾患等の合併症を有し血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の者、又は、特に合併症がなくとも血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の者を薬物治療の対象と定めている²³⁾。これは、男性を対象としたコホート研究において、無症候性高尿酸血症のうち、血清尿酸値が 8.0 mg/dL、特に 9.0 mg/dL を超えた者はそれ以下の者と比べて将来の痛風性関節炎の発症率が有意に高いこと等に基づき設定されている^{8, 28)}。また、治療ガイドラインにおいても、無症候性高尿酸血症の段階から、高尿酸血症を基盤とする痛風性関節炎、痛風結節、腎障害、尿路結石の発症を防ぐために血清尿酸値を低下させることが望ましいとしている²⁹⁾。

このように、一定の基準を満たした患者にとって痛風、高尿酸血症に対する薬物療法は重要な位置付けを占めるが、薬物療法（尿酸降下療法）の治療初期には、痛風性関節炎の発現リスクが一時的に高まることが知られている^{30, 31, 32)}。これは、尿酸降下に伴い、関節液中の尿酸濃度が低下することで、滑膜などに沈着した尿酸塩結晶が関節液中に崩落することにより誘発されると考えられている³³⁾。したがって、尿酸降下療法における治療初期の痛風性関節炎の発現増加は避けられない事象として認識されており、抗炎症薬やコルヒチン等を用いた痛みに対する治療、予防を行うことや、血清尿酸値を 3～6 箇月かけて徐々に低下させて 6.0 mg/dL 以下とし、その後は 6.0 mg/dL 以下を維持する用量を続けることが重要とされている³⁴⁾。

2.5.1.2.2 痛風、高尿酸血症治療薬の現状と問題点

高尿酸血症の治療に用いられる尿酸降下薬の種類、投与量及び主な副作用等を表 2.5.1-2 に示した。尿酸降下薬には尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン、プロベネシド、プロクローム）と尿酸生成抑制薬（アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタット）があり、病型分類（尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型）に応じて薬剤を選択することが、治療ガイドライン上の基本原則とされている³⁵⁾（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1

尿酸排泄促進薬の適応	尿酸生成抑制薬の適応
・尿酸排泄低下型 ・副作用で尿酸生成抑制薬が使用不可	・尿酸産生過剰型 ・尿路結石の既往ないし保有 ・中等度以上（Ccr, 推算GFR30 mL/分/1.73 m²未満又は血清クレアチニン値2.0 mg/dL以上）の腎機能障害 ・副作用で尿酸排泄促進薬が使用不可

[参考文献³⁵⁾より引用作成]

治療ガイドラインの基本原則に則った薬剤選択が行われているのであれば、全病型の中で最も多い60%を占める尿酸排泄低下型に対する尿酸排泄促進薬の処方割合が最も高くなると考えられる。しかしながら、2017年度の尿酸降下薬の処方割合をみると、尿酸排泄促進薬の中で最も多く使用されているベンズブロマロンの処方割合は全体の8.8%に留まり、フェブキソスタットが51.5%、アロプリノールが39.0%（ベンズブロマロンとアロプリノールは後発品を含む）と尿酸生成抑制薬の処方が大多数を占めている実態があり、実際には、処方のデータから、治療ガイドラインの基本原則とされている病型分類に基づいた薬剤選択とは異なる実態が推測される³⁶⁾。

この要因として尿酸排泄促進薬における副作用のリスク及び薬物相互作用への懸念が考えられる。尿酸排泄促進薬の中で最も多く使用されているベンズブロマロンは、尿細管上皮細胞において尿酸再吸収を行うトランスポーターURAT1等を阻害し血清尿酸値を低下させるが、2000年2月、発売後20年間（推定使用患者数：30万人）に8例の劇症肝炎患者が報告されたことで緊急安全性情報が発出され、添付文書には肝障害を有する患者への投薬は禁忌となっており、投与開始後少なくとも6箇月は定期的な検査を行うことが義務付けられている³⁷⁾。ベンズブロマロン投与対象患者の約2割が肝機能異常を有する患者であったとの報告があり、尿酸排泄促進薬の適用対象となる高尿酸血症患者において肝障害を合併している患者は多く存在すると推測される³⁸⁾。ベンズブロマロンは主にCYP2C9で代謝されるが、CYP2C9には複数の遺伝子変異が存在し代謝活性が変動するリスクがあることが報告されており、ベンズブロマロンの代謝活性化が毒性発現にも関与していることが示唆されている^{39, 40, 41)}。また、ベンズブロマロンは薬物代謝酵素であるCYP2C9に対する阻害が強く、薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆されており、特に高尿酸血症治療薬と5~6%程度の頻度で併用されることのあるワルファリンカリウムには注意が必要である^{42, 43, 44)}。さらに、高度の腎機能障害のある患者に対しては薬効の減弱が認められているため、原則として尿酸生成抑制薬を用いることとされている⁴⁵⁾。このような尿酸排泄促進薬の薬剤上の問題点が現状の処方実態につながっていると考えられる。なお、尿酸排泄促進薬はその薬理学的特徴

から、尿路結石を誘発するリスクが高まる恐れがあることから、水分摂取による尿量増加を指導するとともに尿アルカリ化薬を併用して尿路結石の防止に努める必要がある⁴⁶⁾。

一方、尿酸生成抑制薬は尿酸生合成の最終段階である XOR を阻害することで血清尿酸値を低下させるが、1968年に承認され40年以上前から使用されているアロプリノールでは、重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）や中毒性表皮壊死融解症（TEN）、過敏性血管炎などの重症薬疹、劇症肝炎等の重篤な肝機能障害が報告されている。新規 XOR 阻害剤として 2011 年に承認されたフェブキシソスタットの処方が近年増えてきているが、同薬でも重大な副作用として肝機能障害（医薬品医療機器総合機構に 2011 年度から 2017 年度までに報告された重篤な副作用件数：81 件）、過敏症が、2013 年に承認されたトピロキシソスタットでは重大な副作用として肝機能障害、多形紅斑が報告されている。これらの尿酸生成抑制薬は、いずれも肝機能障害のある患者に対しては慎重投与とされており、相互作用の面ではメルカプトプリン水和物やアザチオプリンが併用禁忌となっている。なお、フェブキシソスタットにおいては FDA より市販後に求められた心関連事象の安全性に係る追加の臨床試験（アロプリノール対照無作為化二重盲検非劣性試験）結果より、主要評価の心血管死、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症の複合エンドポイントではアロプリノールとの非劣性が認められたが、心血管死及び全死亡（原因を問わない）の発生率はフェブキシソスタットにおいて高率であったと報告されており、FDA より Drug Safety Communication が発出されている^{47), 48)}。

以上のように、現在使用されている尿酸降下薬にはいくつかの問題点があり、より多くの患者が有効かつ安全な治療を享受するために更なる選択肢が必要であると考えられた。

表 2.5.1-2 尿酸降下薬の種類と投与量、副作用、相互作用

分類	一般名	1日投与量	重大な副作用	相互作用のある薬剤等
尿酸排泄促進薬	プロベネシド	500-2000 mg	溶血性貧血、再生不良性貧血、アナフィラキシー様反応、肝壊死、ネフローゼ症候群	サリチル酸系薬剤、インドメタシン、ナプロキセン、ジドブジン、経口糖尿病用剤、パントテン酸、セファロスポリン系抗生物質、ペニシリン系抗生物質、アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩、ザルシタピン、ガチフロキサシン水和物、ジアフェニルスルホン、メトトレキサート、経口抗凝血剤、サルファ剤、ガンシクロビル、ノギテカン塩酸塩
	ブコローム	300-900 mg	皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）	クマリン系抗凝血剤：ワルファリンカリウム
	ベンズブロマロン	25-150 mg	重篤な肝障害	クマリン系抗凝血薬、抗結核薬、サリチル酸製剤
尿酸生成抑制薬	アロプリノール	100-300 mg	中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎等の重篤な皮膚障害、過敏性血管炎、薬剤性過敏症症候群、ショック、アナフィラキシー、再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸、腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害、間質性肺炎、横紋筋融解症	メルカプトプリン（6-MP）、アザチオプリン、ビダラビン、クマリン系抗凝血剤、クロルプロパミド、シクロホスファミド、シクロスポリン、フェニトイン、キサンチン系薬剤、ジダノシン、ペントスタチン、カプトプリル、ヒドロクロロチアジド、アンピシリン
	フェブキシostat	10-60 mg	肝機能障害、過敏症	メルカプトプリン水和物、アザチオプリン、ビダラビン、ジダノシン
	トピロキシostat	40-160 mg	肝機能障害、多形紅斑	メルカプトプリン水和物、アザチオプリン、ワルファリン、ビダラビン、キサンチン系薬剤、ジダノシン

[添付文書^{49, 50, 51, 52, 53, 54)}より引用作成]

2.5.1.2.3 本薬開発の科学的背景

本薬は、強力かつ選択的な URAT1 阻害作用を有する新規選択的尿酸再吸収阻害薬である。従来の尿酸降下薬に比べ、尿酸の分泌に関与するトランスポーター（ABCG2、OAT1 及び OAT3）に対する阻害活性は低く、尿酸の再吸収を選択的に阻害することから、低用量で効率的な血中尿酸値低下作用が期待される。

尿酸降下薬は病型分類（尿酸排泄低下型、尿酸産生過剰型）に応じて薬剤を選択することになっているが、高尿酸血症の成因の 60% が尿酸排泄低下型である一方で、尿酸排泄促進薬よりも尿酸生成抑制薬の処方が大多数を占めている実態があり、治療ガイドラインの基本原則通りの投与がなされていない現状がある。この要因として尿酸排泄促進薬における副作用のリスク及び薬物相互作用への懸念が考えられる。そこで、尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン）の問題点を踏まえ、肝障害発現の懸念が少なく、薬物相互作用を引き起こす可能性の少ない新規尿酸排泄促進薬を目指し検討を行った。また、前述のとおりフェブキソスタット等の尿酸生成抑制薬においても重大な副作用として肝機能障害が報告されており、肝機能障害のある患者に対しては慎重投与である。肝障害発現の懸念が少ないことは、尿酸排泄促進薬のみならず尿酸降下薬全般の懸念を改善することにも繋がると考えた。

ベンズブロマロンによる薬物性肝障害、特に劇症肝炎の発症メカニズムとして複数の原因が提唱されている。当該メカニズムの中でもミトコンドリア毒性及び CYP2C9 阻害に着目し、リスク構造であるビスアリールケトン及び 2-アルキルベンゾフラン構造からの脱却を目指し、N-アシルジヒドロベンゾチアゾールとすることで毒性の回避と活性の保持の両立を図った。その結果、ベンズブロマロンに比し薬理活性が強く、ミトコンドリア毒性及び CYP2C9 阻害作用が著しく軽減された本薬の創製に至った。

臨床試験においては、患者対象二重盲検試験（FYU-981-003, 006, 011, 014 試験）の併合解析結果及び長期投与試験結果から、肝機能検査値（AST, ALT）に特筆すべき変動は認められず、肝関連で特に問題となる事象は認められなかった（2.5.5.8 項参照）。さらに肝機能障害患者対象の臨床薬理試験において重度肝機能障害者まで薬物動態が大きく変わらないことを確認した。

服用量と肝障害の関係について特異体質性薬物反応と 1 日最大服薬量に関する報告によると⁵⁵⁾、特異体質性薬物反応のために米国及び欧州で市場から撤退した医薬品に 10 mg 未満のものは含まれていなかったこと、また、特異体質性薬物反応のために Black Box Warning となった医薬品に 10 mg 未満のものは含まれていなかったとされている。本薬の 1 日臨床最大用量は 4 mg と低用量であり特異体質性薬物反応発現リスクは低い可能性が示唆された。

また、高齢化社会の到来により複数疾患に対応する多剤併用療法の増加は容易に予想され、実際に高尿酸血症患者において 4 剤処方が 13.3% で最も多く、平均薬剤数は 5.9 剤、80 歳以上では平均 8 剤を超える場合もあったと報告されている⁵⁶⁾。その治療には薬物相互作用や副作用を十分に考慮して行わねばならないため薬物相互作用の少ない薬剤が望まれるが、本薬はベンズブロマロンで問題となっている CYP2C9 を含めて相互作用薬及び被相互作用薬の両面から相互作用の懸念が少ないことを確認した。

以上のことから、本薬は、既存の尿酸降下薬の臨床上的問題点である肝障害及び薬物相互作用の懸念を改善し、60% を占める尿酸排泄低下型患者に対して、さらには副作用により尿酸生成抑制薬が使用できない患者に対して、低用量で有効性を発揮し使用しやすい尿酸降下

薬として医療現場に新たな治療選択肢を提供することができると考え、製造販売承認申請に至った。

2.5.1.3 臨床開発計画

2.5.1.3.1 開発の経緯

国内開発は、[]年より第Ⅰ相試験が開始され、後期第Ⅱ相試験までは株式会社富士薬品が実施した。[]年[]月に株式会社富士薬品と持田製薬株式会社の間で共同開発契約が締結され、第Ⅲ相試験から共同で実施した。計画された全ての臨床試験、非臨床試験が完了したため製造販売承認申請するに至った。

2.5.1.3.1.1 第Ⅰ回対面助言（医薬品第Ⅰ相試験開始前相談）

[]年[]月、[]
[]についての確認を行うことを目的として、医薬品第Ⅰ相試験開始前相談を行い、主に以下の助言を得た（1.13.2.1項参照）。

- (1) []被験者の安全性確保の観点から、[]
[]
[]
- (2) []の結果を総合的に判断すると、
[]相談者の考えは理解するものの、[]
[]適切と考える。

上記助言結果を受けて、[]
[]
[]
[]することとした。

2.5.1.3.1.2 第Ⅰ相試験

日本人健康成人男性を対象として、本薬の安全性、薬物動態及び薬力学的効果を、プラセボを対照として評価した。

2013年3月～2013年[]月、本薬0.5、1、2、5、10、20 mg又はプラセボを用いた第Ⅰ相単回投与試験（FYU-981-001）を実施した。また、2013年9月～2013年11月、本薬2、5 mg又はプラセボを7日間反復投与する第Ⅰ相反復投与試験（FYU-981-002）を実施した。

2.5.1.3.1.3 前期第Ⅱ相試験

2014年1月～2014年[]月、痛風を含む高尿酸血症を対象とした前期第Ⅱ相試験（FYU-981-003）を実施し、本薬の有効性、用量反応性及び安全性を検討した。維持量として本薬1 mg/日、2 mg/日、4 mg/日又はプラセボを4週間投与した（なお、投与開始時より2週間（初期Ⅰ）は0.25 mg/日、その後2週間（初期Ⅱ）は0.5 mg/日を投与）。

本薬の用量反応性及び問題となる安全性上の事象がないことを確認した。

本薬の用量反応性及び問題となる安全性上の事象がないことを確認した。

●年●月、上述の FYU-981-003, FYU-981-006 試験結果を踏まえて、第 III 相試験への移行の適切性を確認するため、医薬品第 II 相試験終了後相談を実施し、主に以下の助言を得た（1.13.2.2 項参照）。

(1) [REDACTED]

3) [redacted]とすることは受入れ可能と考える。 [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]とすることが適切と考える。また、当該目的に応じて、設定してい
る [redacted]についても変更する必要があるか再度検討すること。 [redacted]
[redacted]は受入れ可能と考
える。

(2) [REDACTED]

1) [REDACTED]

1)

上記助言結果を受けて、[REDACTED]

2.5.1.3.1.6 第3回対面助言（医薬品追加相談）

(1) 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」において、
旨が記載されている。
とする必要があると考える。

上記助言結果を踏まえ、

2.5.1.3.1.7 第4回対面助言（医薬品追加相談）

年 月、第3回対面助言の議論を踏まえ、

ために、医薬品追加相談を実施し、特段の異論はないとの見解を得て試験を実施することとした（1.13.2.4 項参照）。

2.5.1.3.1.8 第 III 相試験

第III相試験として3試験（有効性評価対象試験）を実施した。

2017年4月～2017年●月、ベンズプロマロン 50 mg/日を対照に本薬 2 mg/日の非劣性を検証することを目的に、FYU-981-011 試験を実施した。維持量として本薬 2 mg/日を 8 週間投与した（なお、投与開始時より 2 週間（初期 I）は 0.5 mg/日、その後 4 週間（初期 II）は 1 mg/日を投与）。

●年●月～2018年7月、フェブキシソスタット 40 mg/日を対照に本薬 2 mg/日の非劣性を検証することを目的に、FYU-981-014 試験を実施した。維持量として本薬 2 mg/日を8週間投与した（なお、投与開始時より2週間（初期Ⅰ）は 0.5 mg/日、その後4週間（初期Ⅱ）は 1 mg/日を投与）。

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日薬審第592号）に基づき、2016年12月～2018年5月、FYU-981-010試験（34週間投与又は58週間投与）を実施した。なお、血清尿酸値に応じて4mg/日までの増量を可能とした。

いずれの試験においても、本薬の有効性が確認された。長期投与下においても有効性が持続し、安全に使用できる薬剤であることを確認した。また、本薬 2 mg/日から 4 mg/日への増量効果を確認した。痛風関節炎の発現割合においては、FYU-981-011 試験で本薬及びベンズプロマロンに、FYU-981-014 試験で本薬及びフェブキソスタットに有意差が認められないことが確認され、既存の尿酸排泄促進薬及び尿酸生成抑制薬と比べても発現割合が同程度であることから、臨床上許容可能な範囲であると考えられた。

2.5.1.3.1.9 第5回対面助言（医薬品安全性相談）

〇〇年〇月、〇〇
〇〇について医薬品安全性相談を実施し、主に以下の助言を得た（1.13.2.5 項参照）。

ヒトにおける[redacted]
[redacted]
[redacted]していないと考えるため、[redacted]を評価するための[redacted]
[redacted]することは困難と考える。なお、承認申請時において、本剤の[redacted]に留意すること。
[redacted]
[redacted]することについては、特段の異論はない。

上記助言結果を踏まえ、
した。

2.5.1.4 臨床データパッケージ

本申請資料として提出する臨床試験一覧を表 2.5.1-3 に示す。

表 2.5.1-3 臨床試験一覧

試験の種類	試験番号 資料区分	試験目的	対象	投与量：投与例数	投与 期間
臨床薬理試験	FYU-981-016 (評価)	最終製剤による食事の影響の検討	健康被験者	FYU-981 4 mg : 12例 (のべ23例)	単回
	FYU-981-001 (参考*)	単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康被験者	FYU-981 0.5 mg : 6例 FYU-981 1 mg : 6例 FYU-981 2 mg : 6例 FYU-981 5 mg : 6例 (のべ12例) FYU-981 10 mg : 6例 FYU-981 20 mg : 6例 プラセボ : 18例 (のべ21例)	単回
	FYU-981-002 (参考*)	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学の検討	健康被験者	FYU-981 2 mg : 6例 FYU-981 5 mg : 6例 プラセボ : 6例	7日間
	FYU-981-012 (評価)	反復投与時の安全性、薬物動態及び薬力学の検討	健康被験者	FYU-981 4 mg : 6例 プラセボ : 6例	7日間
	FYU-981-009 (評価)	単回経口投与時の薬物動態 (吸収、代謝及び排泄) の検討	健康被験者	¹⁴ C-FYU-981 1 mg : 6例	単回
	FYU-981-005 (評価)	腎機能低下者の薬物動態、薬力学及び安全性の検討	腎機能低下者 健康被験者	FYU-981 1 mg : 18例	単回
	FYU-981-015 (評価)	肝機能障害者の薬物動態、薬力学及び安全性の検討	肝機能障害者 健康被験者	FYU-981 4 mg : 24例	単回
	FYU-981-004 (参考*)	高齢男女の薬物動態、薬力学及び安全性の検討	高齢被験者 健康被験者	FYU-981 1 mg : 24例	単回
	FYU-981-017 (評価)	オキサプロジン製剤併用時の薬物動態及び安全性の検討	健康被験者	FYU-981 4 mg→オキサプロジン 600 mg→FYU-981 4 mg+オキサプロジン 600 mg : 12例	単回 及び 6日間
	FYU-981-007 (評価)	QT/QTc 間隔に対する影響についての検討	健康被験者	FYU-981 2 mg, FYU-981 10 mg, モキシフロキサシン 400 mg, プラセボ : 48例	単回 × 4回
	FYU-981-008 (評価)	反復投与時の薬力学、薬物動態及び安全性の検討	高尿酸血症患者	FYU-981 1 mg : 18例 FYU-981 1 mg+トピロキソスタット 80 mg : 6例	7日間
	FYU-981-013 (評価)	14週間経口投与したときの薬力学及び安全性の検討	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981 0.5→1→2→4 mg : 26例	14週間
探索的試験	FYU-981-003 (評価)	用量反応性、至適用量及び安全性の検討	痛風を含む高尿酸血症患者	FYU-981 0.25→0.5→1 mg : 20例 FYU-981 0.25→0.5→2 mg : 19例 FYU-981 0.25→0.5→4 mg : 21例 プラセボ : 20例	8週間

表 2.5.1-3 臨床試験一覧（続き）

試験の種類	試験番号 資料区分	試験目的	対象	投与量：投与例数	投与 期間
検証的試験	FYU-981-006 (評価)	用量反応性、至適用 量及び安全性の検証	痛風を含む高 尿酸血症患者	FYU-981 0.25→0.5 mg：40例 FYU-981 0.25→0.5→1mg：42例 FYU-981 0.25→0.5→2mg：39例 FYU-981 0.25→0.5→4mg：40例 プラセボ：39例	12週間
	FYU-981-011 (評価)	ベンズプロマロンに 対する非劣性の検証 及び安全性の検討	痛風を含む高 尿酸血症患者	FYU-981 0.5→1→2 mg：102例 ベンズプロマロン 25→50 mg：99 例	14週間
	FYU-981-014 (評価)	フェブキソスタット に対する非劣性の検 証及び安全性の検討	痛風を含む高 尿酸血症患者	FYU-981 0.5→1→2 mg：100例 フェブキソスタット 10→20→40 mg：101例	14週間
	FYU-981-010 (評価)	長期投与時の有効性 及び安全性の検証	痛風を含む高 尿酸血症患者	FYU-981 0.5→1→2 mg：287例** FYU-981 0.5→1→2→4 mg：43例	34週間 又は 58週間

※

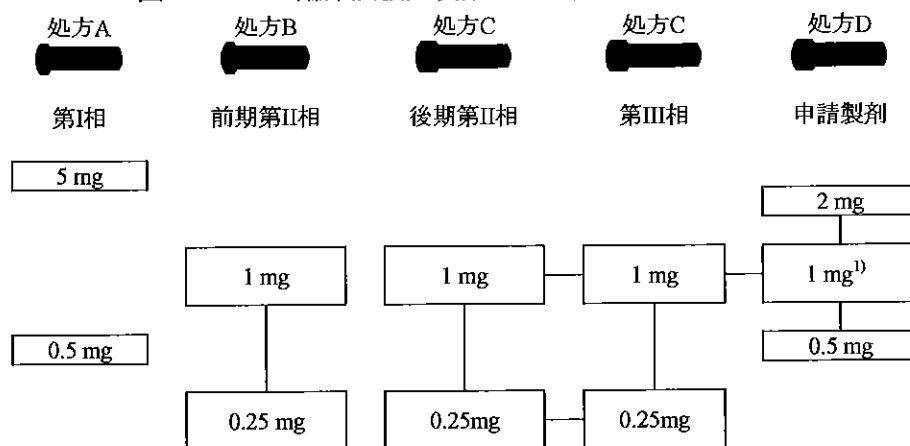
※※0.5 mg, 1 mg投与で中止になった症例を含む

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本薬の臨床試験において、4種類の処方及び4種類の含量の製剤を用いた。処方Aは第I相試験に、処方Bは前期第II相試験に、処方Cは後期第II相試験以降に用いた。開発当初は0.5 mg錠及び5 mg錠を使用（処方A）し、前期第II相以降は0.25 mg錠及び1 mg錠を使用（処方B及び処方C）した。申請製剤は、用法用量が漸増法であり、開始用量が0.5 mgであることを考慮し、0.5 mg錠、1 mg錠及び2 mg錠（処方D）とした。各製剤について溶出試験を行い、同等であることを確認した（図2.5.2-1）。

食事の影響は2試験で、健康成人での本薬単回投与時の薬物動態に対する食事の影響、最終製剤の薬物動態及びそれに対する食事の影響を検討した。これらに加え、マスバランス試験を用いて経口投与後のバイオアベイラビリティを論じた。

図 2.5.2-1 臨床試験用製剤及び申請製剤の溶出試験



検討し同等性が認められたものを線で示す。

1) 申請製剤（最終製剤）を用いた臨床薬理試験（FYU-981-016試験）に使用した。

2.5.2.1 処方及び含量が異なる製剤間の同等性（in vitro 溶出試験）

臨床試験用製剤の処方違い及び含量違いの同等性は、「医薬品承認申請基本通知に関するQ&Aについて」（事務連絡、厚生省医薬安全局審査管理課、平成11年8月2日）を参考とした。

処方違いの臨床試験用製剤の同等性について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成24年2月29日付薬食審査発第0229第10号）の「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考に in vitro 溶出試験による検討を行った。処方Bから処方Cへの変更では、溶出率の低下傾向が認められた。処方C（後期第II相試験）以降は、処方変更による溶出率に差は認められず、生物学的に同等であると考えられた。なお、処方Bから処方Cへの変更では、各処方の製剤におけるPKパラメータを比較し、両製剤間で大きく異なるものではないことを確認した¹⁾。

含量が異なる臨床試験用製剤の同等性のうち、処方Bは前期第II相試験で用い、処方Cは後期第II相試験で用いたことから、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成24年2月29日付薬食審査発第0229第10号）の「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」を参考に in vitro 溶出試験による検討を

行った。含量間の溶出率に差は認められず、生物学的に同等であると考えられた。

申請製剤（最終製剤）の0.5 mg錠、1 mg錠及び2 mg錠について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成24年2月29日付薬食審査発第0229第10号）の「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」に基づいて成分量の含有率の差を評価した。1 mg錠と0.5 mg錠の変更水準は、すべての成分の組成比が同一であるため、同等水準と判断した。また、1 mg錠と2 mg錠の変更水準は、有効成分の含有率の差が10%以内であり、製剤質量が変わらないように調整されているため、同等水準と判断した。本品の規格及び試験方法に設定されている試験液（水）により in vitro 溶出試験による検討を行った。含量間の溶出率に差は認められず、生物学的に同等であると考えられた。

以上の結果より、後期第 II 相試験以降の臨床試験に用いた製剤及び申請製剤（最終製剤）は同様の溶出挙動を示すことが確認され、生物学的に同等であると考えられた。

2.5.2.2 食事による影響

申請製剤（最終製剤）を用いた臨床薬理試験（FYU-981-016 試験）により、食事の影響を検討した。摂食下投与時の血漿中未変化体濃度は、絶食下と比較して C_{max} のわずかな低下と T_{max} の遅延が認められたものの、 AUC_{0-t} に対する食事の影響は認められなかった（表 2.5.2-1）。

表 2.5.2-1 日本人の健康成人男性にドチヌラド 4 mg を絶食下又は摂食下で
単回経口投与時の未変化体の薬物動態パラメータ（FYU-981-016）

薬物動態パラメータ	平均値 ¹⁾		平均値の差 ²⁾		平均値の比 ³⁾	
	FYU-981 (絶食下投与)	FYU-981 (摂食下投与)	点推定値	両側90% 信頼区間	点推定値	両側90% 信頼区間
C_{max} (ng/mL)	2.469	2.405	-0.064	-0.098~-0.030	0.863	0.798~0.933
T_{max} (hr)	2.583	3.915	1.332	0.391~2.273	-	-
$T_{1/2}$ (hr)	0.969	0.949	-0.020	-0.038~-0.002	0.955	0.916~0.996
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	3.565	3.549	-0.016	-0.033~-0.001	0.964	0.927~1.003
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	3.578	3.562	-0.016	-0.034~-0.002	0.964	0.926~1.005
CL_{eq}/F (L/hr)	0.024	0.040	0.016	-0.002~0.034	1.037	0.995~1.080

1) 常用対数変換。 T_{max} のみは実測値。

2) 平均値の差の計算方法は次の通り。平均値の差 = (FYU-981(摂食下投与)の平均値) - (FYU-981(絶食下投与)の平均値)

3) 平均値の比の計算方法は次の通り。平均値の比 = $10^{\text{平均値の差}}$

[CSR FYU-981-016 (資料5.3.1.1-I) 表11.4-2改変]

また、第 I 相試験（FYU-981-001 試験）における食事の影響の検討では、 C_{max} の低下、 T_{max} の遅延が認められたが、 AUC_{0-inf} の低下はわずかなものであった（2.7.6.2 項参照）。

以上の結果より、食事の影響は認められたものの、その程度はわずかなものであった。

2.5.2.3 バイオアベイラビリティ

マスバランス試験（FYU-981-009 試験）において、尿及び呼気への排泄率から、吸収率は 91.42% と推定され、FYU-981 の吸収は良好であると考えられた（2.7.6.5 項参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 背景及び概観

2.5.3.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

分布に関する試験として、ヒト血漿を用いて FYU-981 の蛋白結合を検討し、ヒト血漿蛋白画分（血清アルブミン、 α_1 -酸性糖蛋白及び免疫グロブリン G）を用いて、結合蛋白種を推定した（試験番号 AE-6893-G）。肝機能障害者対象試験（試験番号 FYU-981-015）において採取した血漿を用いて、肝機能障害者における FYU-981 のヒト血漿蛋白結合を検討した（試験番号 FYU-981-015）。また、ヒト血液を用いて血球移行性を検討した（試験番号 AE-6892-G）。

代謝に関する試験として、ヒト肝細胞を用いた試験系で FYU-981 の代謝物を推定した（試験番号 AE-6898-G）。ヒトマスバランス試験（試験番号 FYU-981-009）において採取した血漿、尿及び糞試料を用いて、健康成人に ^{14}C -FYU-981 を単回経口投与したときの血漿、尿及び糞中代謝物を同定もしくは推定した（試験番号 AE-7754-G 及び AE-7755-G）。これらの成績からヒトにおける代謝経路を推定した。ヒト各種組織（肝、小腸、腎及び肺）由来ミクロソーム及び UGT 発現ミクロソームを用いて、FYU-981 のグルクロン酸抱合体生成に参与する UGT 分子種を推定した（試験番号 FB0229）。また、ヒト各種組織（肝、小腸、腎及び肺）由来サイトゾル及び SULT 発現サイトゾルを用いて、FYU-981 の硫酸抱合体生成に参与する SULT 分子種を推定した（試験番号 FB0229）。

薬物相互作用に関する試験として、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4）に対する FYU-981 の阻害作用を検討した（試験番号 FB0096）。ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4）に対する FYU-981 の時間依存的阻害作用を検討した（試験番号 FB0246）。ヒト UGT 発現ミクロソームを用いて、各種 UGT 分子種（UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9, 1A10, 2B4, 2B7, 2B10, 2B15 及び 2B17）に対する FYU-981 の阻害作用を検討した（試験番号 FB0206）。ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種（CYP1A2, 2B6 及び 3A4）に対する発現誘導作用を各分子種の mRNA 発現を測定することにより検討した（試験番号 FB0085 及び GE-1141-G）。ヒト薬物トランスポーター（MDR1, BCRP（ABCG2）, OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 及び MATE2-K）発現細胞を用いて、各薬物トランスポーターの典型的基質の輸送活性に対する FYU-981 の阻害作用を検討した（試験番号 GE-1007-G 及び GE-1491-G）。また、FYU-981 との併用が予想される薬剤（以下、予想併用薬）について、ヒト肝ミクロソームを用いて、グルクロン酸抱合体生成に対する阻害作用（試験番号 FB0264）及びヒト血漿蛋白結合置換作用に基づく薬物相互作用を検討した（試験番号 FB0097）。

2.5.3.1.2 臨床試験の概要

臨床薬理試験は、日本人を対象として 12 試験を実施した。健康成人を対象とした試験において、単回経口投与時における薬物動態の用量依存性（試験番号 FYU-981-001）、反復経口投与時における蓄積性（試験番号 FYU-981-002）及び反復経口投与時における薬物動態及び薬力学（試験番号 FYU-981-012）を検討した。また、 ^{14}C -FYU-981 を用いたマスバランス試験を実施し、吸収、代謝及び排泄を検討した（試験番号 FYU-981-009）。さらに、モキシフロキ

サシンを陽性対照として、FYU-981 を単回経口投与して QT/QTc に及ぼす影響を検討した（試験番号 FYU-981-007）。

尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型の高尿酸血症患者を対象とし、入院下で実施した試験において、FYU-981 を反復経口投与して薬物動態及び薬力学を検討した（試験番号 FYU-981-008）。さらに、痛風を含む尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型の高尿酸血症の外来患者を対象とした試験において、FYU-981 の反復経口（漸増）投与時の薬力学を検討した（試験番号 FYU-981-013）。

特別な集団を対象とした試験として、高齢者男女における FYU-981 単回投与時の薬物動態を検討した（試験番号 FYU-981-004）。また、中等度までの腎機能低下者（試験番号 FYU-981-005）及び重度までの肝機能障害者（試験番号 FYU-981-015）における FYU-981 単回経口投与時の薬物動態及び薬力学を検討した。

薬物相互作用試験として、オキサプロジンとの薬物相互作用を検討した（試験番号 FYU-981-017）。

FYU-981 の最終製剤の薬物動態及び食事の影響を検討した試験（試験番号 FYU-981-016）は 2.5.2.2 項に記載した。健康成人における単回経口投与時の薬物動態を検討した試験（試験番号 FYU-981-001）のうち、食事の影響は 2.5.2.2 項に記載した。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 薬物動態の経口吸収性、線形性及び経時的変動

健康成人男性を対象に、FYU-981 を単回経口投与した複数の試験において、血漿中 FYU-981 濃度は投与後 2.00～3.67 時間で C_{max} に達した (FYU-981-001 試験, FYU-981-004 試験の非高齢者男性群, FYU-981-005 試験の腎機能正常群, FYU-981-007 試験, FYU-981-016 試験, FYU-981-017 試験の単独投与群)。健康成人男性を対象に、 ^{14}C -FYU-981 1 mg (約 $\blacksquare$ kBq) を単回経口投与したマスバランス試験 (FYU-981-009 試験) で、尿及び呼気への最終採取時点までの累積放射能排泄率の平均値は 91.42% であったことから、FYU-981 の吸収率は高いと考えられた。

健康成人男性を対象に、FYU-981 0.5, 1, 2, 5, 10 及び 20 mg を単回経口投与し、血漿中 FYU-981 濃度の線形性をパワーモデルを用いて解析した。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量の増加に伴い増加し、0.5～20 mg の範囲で投与量との間に線形性が認められた (FYU-981-001 試験)。

健康成人男性を対象に FYU-981 1 mg を単回経口投与した 3 試験 (FYU-981-001 試験, FYU-981-004 試験の非高齢者男性群, FYU-981-005 試験の腎機能正常群)、2 mg 及び 10 mg を単回経口投与した 1 試験 (FYU-981-007 試験) 及び 4 mg を単回経口投与した 2 試験 (FYU-981-016 試験, FYU-981-017 試験の単独投与时) の血漿中 FYU-981 濃度及び薬物動態パラメータをそれぞれ投与量ごとに比較すると、いずれの投与量でも血漿中 FYU-981 濃度はほぼ同様の推移を示し、薬物動態パラメータにも大きな差は認められなかった。

健康成人男性を対象に、FYU-981 4 mg を、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したとき、投与 4 日目に対する投与 7 日目の $RAUC_{0-24}$ は 0.97 (両側 90% 信頼区間: 0.92～1.03) であったことから、反復投与による蓄積性はないと考えられた。 C_{min} の推移は、投与 4 日目に定常状態に達していると考えられた (FYU-981-012 試験)。同様に、健康成人男性を対象に、FYU-981 2 及び 5 mg を、1 日 1 回、7 日間反復経口投与した試験においても、反復投与による蓄積性はなく、投与 4 日目に定常状態に達していると考えられた (FYU-981-002 試験)。

2.5.3.2.2 分布

In vitro 限外ろ過法を用いて検討した ^{14}C -FYU-981 のヒト血漿蛋白結合率は、99.2～99.4% であった。ヒト血漿蛋白画分を用いて検討した結果、FYU-981 の主結合蛋白質はアルブミンと考えられた。肝機能障害の程度に伴い FYU-981 のヒト血漿蛋白結合率は減少したが、これは肝機能障害に伴う血漿中アルブミン濃度の低下による変化と考えられた (FYU-981-015 試験)。ヒト血液を用いて in vitro 試験で血球移行性を検討した結果、FYU-981 は血球には移行しなかった。

健康成人男性を対象に、FYU-981 0.5, 1, 2, 5, 10 及び 20 mg を単回経口投与した際の見かけ上の分布容積は 10.66～13.45 L とほぼ一定であった (FYU-981-001 試験)。この数値は細胞外液量程度であり、FYU-981 の吸収率が 91.42% と推定されていること (2.7.1.3.1 項参照) を考慮すると、FYU-981 の分布容積は小さいと推定された。

2.5.3.2.3 代謝

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験系では、主代謝物としてグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体が認められ、その他に6位水酸化体、スルフィン酸体、DCHB、DCHBのメトキシ体が検出された。ヒトマスバランス試験（FYU-981-009試験）において、 ^{14}C -FYU-981 1 mgを単回経口投与された被験者から採取した血漿、尿及び糞試料を分析した結果においても *in vitro* 試験と同様の代謝物が認められ、FYU-981は主としてグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝されると考えられた。尿中のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体排泄率を測定した試験（FYU-981-001試験、FYU-981-002試験、FYU-981-004試験、FYU-981-005試験の腎機能正常群、FYU-981-015試験の肝機能正常者群、FYU-981-017試験の単独投与群）でもグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の排泄率は大きく異ならず、また、反復投与においても単回投与と大きく異ならなかった。

FYU-981の代謝に関与するUGT及びSULTの分子種を *in vitro* 試験で検討した結果、FYU-981のグルクロン酸抱合体生成にはUGT1A1、1A3、1A9及び2B7などの複数の分子種が、硫酸抱合体生成にはSULT1B1及び1A3などの複数の分子種が関与していることが示唆された。

^{14}C -FYU-981 1 mgを単回経口投与された健康成人男性の血漿中放射能濃度の80.9%が未変化体であり（FYU-981-009試験）、血漿中グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体濃度を測定した試験（FYU-981-001試験、FYU-981-002試験、FYU-981-004試験、FYU-981-005試験の腎機能正常群、FYU-981-009試験）でも抱合体濃度は未変化体よりも低く、反復投与においてもその傾向に単回投与から大きな変化はなかった。これらの結果から血中には代謝物は少なく、ほとんどが未変化体として存在すると考えられた。

以上より、FYU-981の主な代謝経路はFYU-981のグルクロン酸抱合反応及び硫酸抱合反応であり、いずれも複数の分子種が関与することが示唆された。

2.5.3.2.4 排泄

ヒトマスバランス試験（FYU-981-009試験）において、投与後168時間までに投与量の99.37%（尿：86.38%、糞：7.93%、呼気：5.02%）が放射能として排泄され、主に尿中に排泄されることが確認された。投与後72時間までの尿中には、未変化体が投与量の1.1%、グルクロン酸抱合体が44.3%、硫酸抱合体が20.0%検出され、その他の代謝物は排泄量が少なく最大でも投与量の5.8%であった。投与後72時間までの糞中には、未変化体が投与量の0.5%、代謝物は複数の代謝物が検出されたがいずれも投与量の1%以下と少量であった。

健康成人男性にFYU-981を単回経口投与したときの累積尿中排泄率は、未変化体として投与量の1%未満（投与後48時間累積）、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として、それぞれ28.3～46.3%及び16.5～29.1%（投与後48時間累積）であり、未変化体としての尿中排泄は少なく、主としてFYU-981のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として排泄された

（FYU-981-001試験）。また、健康成人男性にFYU-981を反復経口投与したときの累積尿中排泄率は、未変化体として投与量の1%未満（投与9日目までの累積）、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として、それぞれ38.6～44.4%及び16.7～17.1%（投与9日目までの累積）と、未変化体としての尿中排泄は少なく、主としてFYU-981のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合

体として排泄されること及び反復投与によっても単回投与と大きく異ならないことが示された (FYU-981-002 試験)。

健康成人男性を対象に、FYU-981 0.5, 1, 2, 5, 10 及び 20 mg を単回経口投与した際の見かけ上のクリアランスは 0.783~0.927 L/hr で (FYU-981-001 試験)、FYU-981 の吸収率が 91.42%と推定されていること、及び正常の肝血流量が 96 L/hr であることを考慮すると、FYU-981 のクリアランスは小さいと推定された。

以上より、FYU-981 は、尿、糞及び呼気からほぼ全量が排泄され、未変化体の腎クリアランスはほとんどなく、代謝物として主に腎から排泄されることが確認された。

2.5.3.2.5 健康成人と高尿酸血症患者の薬物動態の比較

高尿酸血症患者（尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型）を対象に FYU-981 1 mg を 7 日間反復投与した試験 (FYU-981-008 試験) と健康成人男性を対象に FYU-981 2 mg を 7 日間反復投与した試験 (FYU-981-002 試験) 及び FYU-981 4 mg を 7 日間反復投与した試験

(FYU-981-012 試験) の薬物動態パラメータを比較したところ、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は両者で大きく異ならず、投与量 (2 mg 及び 4 mg) を 1 mg 換算して補正した C_{max} 及び AUC_{0-inf} も大きな違いがなかったことから、高尿酸血症患者と健康成人の間で、薬物動態は大きく異ならないと考えられた。

2.5.3.2.6 日本人と外国人の薬物動態の比較

該当資料なし。

2.5.3.3 薬力学

2.5.3.3.1 健康成人における尿酸低下作用

健康成人男性を対象に、FYU-981 4 mg を、1 日 1 回、7 日間反復経口投与したとき、血清尿酸値は投与 1 日目から低下し、投与 3 日目以降はほぼ同程度の値で推移し、8 日目（最終投与後 24 時間）以降は徐々に上昇し、10 日目（最終投与後 72 時間）には全例で 4.0 mg/dL 以上まで上昇した（FYU-981-012 試験）。

投与 1 日目は初回投与前日と比較して尿酸クリアランス及び尿中尿酸排泄量は高値を示し、FYU-981 の作用機序である尿細管における URAT1 阻害による尿酸再吸収の抑制により、尿酸の排泄が促進された結果と推定された。尿中尿酸排泄量は投与 2 日目以降に高値状態が続くことはなく投与 7 日目まで初回投与前日と同程度の値まで戻って推移した。尿酸クリアランスは変動はあるものの、投与 1 日目から 7 日目まで高値で維持されていることから、投与 2 日目以降は血清尿酸値の低下に伴い尿中尿酸排泄量が低下したと考えられた。

以上より、FYU-981 の 1 日 1 回の 7 日間反復経口投与により、血清尿酸値は投与 1 日目から低下し、投与 3 日目以降血清尿酸値の低下作用が持続し、投与終了後上昇することが確認された。また、尿中尿酸排泄量は投与開始初期には増加するが、血清尿酸値の低下とともに尿中尿酸排泄量も初回投与前日のレベルまで低下することが確認された。

2.5.3.3.2 痛風を含む高尿酸血症患者における尿酸低下作用

高尿酸血症患者を対象とし、入院下で FYU-981 1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与した試験（FYU-981-008 試験）において、血清尿酸値低下率は、尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群で治験期間を通して同程度の値で推移しており、病型による FYU-981 の血清尿酸値低下作用への影響の違いは小さいことが示唆された。いずれの病型でも、血清尿酸値は投与 1 日目から低下し、投与 4 日目以降はほぼ同程度の値で推移し、最終投与日である投与 7 日目の投与後 8～12 時間以降は徐々に上昇し、1 日 1 回投与での薬効発現が示唆された。

病型別の尿中尿酸排泄量は、初回投与前日の尿中尿酸排泄量は尿酸産生過剰型群の方が尿酸排泄低下型群よりも高値であり、いずれの病型でも投与 1 日目は初回投与前日と比し高値を示したが、投与 2 日目には低下し、投与 7 日目まで徐々に低下して病型間の差が小さくなった。尿酸クリアランスが投与 1 日目から 7 日目まで高値で維持されていることから、血清尿酸値の低下に伴い尿中尿酸排泄量が低下したと考えられた。

以上より、いずれの病型においても、尿中尿酸排泄量は投与 1 日目は初回投与前日と比し高値を示したが、その後は低下する同様の推移を示すと考えられた。

痛風を含む高尿酸血症（尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型）の外来患者を対象とし、FYU-981 を 1 日 1 回、14 週間（初期 I: 0.5 mg, 2 週間, 初期 II: 1 mg, 4 週間, 維持期 I: 2 mg, 4 週間, 維持期 II: 4 mg, 4 週間）反復投与した試験（FYU-981-013 試験）において、いずれの病型においても、投与開始及び増量による一過性の尿中尿酸排泄量の増加と、その後の減少が認められ、初期 I, 初期 II, 維持期 I 及び維持期 II の尿酸排泄量の推移は、病型間で大きく異ならなかった。あわせて血清尿酸値低下率は、投与期を通して、病型間で大きく異ならなかった。

以上より、外的変動要因を小さくした入院下の試験において、FYU-981の血清尿酸値の低下作用及び尿中尿酸排泄量に及ぼす影響は、病型間で大きく異ならなかったこと、外的変動要因の大きい外来患者を対象とし、用法・用量も漸増法とした試験においても、FYU-981の血清尿酸値の低下作用及び尿中尿酸排泄量に及ぼす影響は、病型間で大きく異ならなかったことから、FYU-981の薬力学の発現は、病型間で大きく異ならないと考えられた。

FYU-981に作用機序の異なる尿酸生成抑制薬を併用した際の血清尿酸値低下作用について検討した（FYU-981-008 試験）。尿酸産生過剰型患者を対象とし、入院下で実施したFYU-981 1 mgを1日1回7日間反復投与した試験において併用群としてトピロキソスタットを1日1回80 mgを併用した。併用群の血清尿酸値低下率はいずれの時点においてもFYU-981を単独投与した尿酸産生過剰型群に比べて高値を示しており、かつ、FYU-981の単独投与時よりも尿中尿酸排泄量は低値を示した。

以上より、尿酸生成抑制薬との併用により、FYU-981の血清尿酸値低下作用に上乗せ効果が示唆された。

2.5.3.3.3 健康成人と高尿酸血症患者の尿酸低下作用の比較

FYU-981の血清尿酸値低下作用及び尿中尿酸排泄量を健康成人と高尿酸血症患者間で比較した。健康成人にFYU-981 4 mgを1日1回7日間反復投与した試験において、血清尿酸値は投与1日目から低下し、投与3日目以降はほぼ同程度の値で推移し、8日目（最終投与後24時間）以降は徐々に上昇した（FYU-981-012 試験）。尿中尿酸排泄量は、投与1日目は初回投与前日と比し高値を示したが、投与2～7日目は初回投与前日とほぼ同程度の値を示し、8, 9日目（最終投与後24, 48時間）は初回投与前日と比し低値を示した（FYU-981-012 試験）。高尿酸血症患者にFYU-981の1 mgを1日1回7日間反復投与した試験において、尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型のいずれの病型でも、血清尿酸値は投与1日目から低下し、投与4日目以降はほぼ同程度の値で推移し、最終投与日である投与7日目の投与後8～12時間以降は徐々に上昇し、健康成人と同様に、1日1回投与で血清尿酸値の低下作用が示唆された（FYU-981-008 試験）。また、尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型のいずれの病型でも尿中尿酸排泄量は投与1日目は初回投与前日と比し高値を示し、その後は一日毎の尿中尿酸排泄量は健康成人と同様、着実に低下すると考えられた（FYU-981-008 試験）。

以上より、FYU-981による尿酸低下作用発現の推移は、健康成人及び高尿酸血症患者で大きく異ならないと考えられた。

2.5.3.4 特別な部分集団及び状況下における臨床薬理試験成績

本薬が治療対象とする患者を考慮し、FYU-981の薬物動態及び薬力学に及ぼす年齢、性別、腎機能低下及び肝機能障害の影響について検討した。FYU-981の用量は1 mg及び4 mgとしたが、薬物動態は健康成人男性において0.5～20 mgの範囲で線形性が確認されている

(FYU-981-001 試験)。特殊な部分集団及び状況下において検討した年齢、性別、腎機能低下及び肝機能障害は、いずれも薬物動態及び薬力学に大きな影響を及ぼさなかった。

2.5.3.4.1 年齢及び性別

FYU-981の薬物動態に対する年齢の影響について、高齢者男性及び女性、非高齢者男性及び女性に、FYU-981 1 mgを単回経口投与後の血漿中FYU-981濃度は、いずれも似た推移を示した。男性及び女性ともに高齢者と非高齢者の間の主要な薬物動態パラメータ (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}) に有意差は認められなかった (FYU-981-004 試験)。

以上より、FYU-981の薬物動態は年齢の影響を受けないと推察された。

FYU-981の薬物動態に対する性差の影響については、1 mgを単回経口投与した高齢者及び非高齢者の男性と女性の薬物動態パラメータの比較において、高齢者間では C_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} に有意差が認められたが、非高齢者間では各パラメータに有意差は認められなかった (FYU-981-004 試験)。有意差の認められた C_{max} , AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} について体重補正 (各パラメータに体重を乗じた補正) を行うと有意差は認められなかった (2.7.2.3.3.1 項参照)。また、健康成人男性及び女性に2 mg及び10 mgを単回経口投与した後の C_{max} 及び AUC_{0-24} において女性で高値であったが、その差の程度は大きくなかった (FYU-981-007 試験)。高齢者男性に対する高齢者女性の C_{max} , AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} の差は体重 (体格差) が一因と考えられ、非高齢者間では各パラメータに有意差は認められなかったことも併せて考えると、FYU-981の薬物動態は性別の影響を受けないと推察された。

2.5.3.4.2 腎機能低下

腎機能軽度低下者、腎機能中等度低下者及び腎機能正常者にFYU-981 1 mgを単回経口投与したとき、腎機能正常群に比し、腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群の各薬物動態パラメータに有意差は認められなかった (FYU-981-005 試験)。

血清尿酸値の低下率は投与後12～24時間に最大となり、その後減少した。血清尿酸値の最大低下率は、腎機能軽度低下群では、腎機能正常群に比し、有意差は認められなかった。腎機能中等度低下群では、腎機能正常群に比し、有意差が認められたが、その差の程度は大きくなかった。腎機能中等度低下群では ΔEC_{max} 及び $\Delta AUEC_{0-48}$ ともに変化量が低値を示したが、腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群の ΔEC_{max} 及び $\Delta AUEC_{0-48}$ は、腎機能正常群に比し、有意差は認められなかった。

各群の投与後24時間までの尿中尿酸排泄量 (Ae_{0-24}) は、投与前に比し、約2倍に増加した。尿中尿酸排泄率 (FE) は、腎機能中等度低下群の投与前後比 (FE_{0-24}/FE_{24-0}) において、腎機能正常群と有意差が認められたが、その差の程度は大きくなかった。

一方、患者対象試験の併合解析において、投与前 eGFR 値に基づく腎機能の程度（正常～中等度低下）による投与後血清尿酸値低下率及び変化量に大きな違いはなかった（2.7.3.3.3.9 項参照）。

以上より、FYU-981 の薬物動態及び薬力学は、中等度までの腎機能低下により用量調節が必要となるほどの違いはなかった。

2.5.3.4.3 肝機能障害

肝機能軽度障害者、肝機能中等度障害者、肝機能重度障害者及び肝機能正常者に FYU-981 4 mg を単回経口投与したとき、肝機能中等度障害者及び肝機能重度障害者において $C_{\max}$ が低下し、血漿蛋白非結合型分率が高値となったが、その他の薬物動態パラメータへの大きな影響は認められず、また、血清尿酸値及び尿中尿酸排泄量への大きな影響も認められなかった（FYU-981-015 試験）。

以上より、FYU-981 の薬物動態及び薬力学は、肝機能障害により用量調節が必要となるほどの違いはなかった。

2.5.3.4.4 薬物相互作用

FYU-981 の代謝酵素阻害、代謝酵素誘導、トランスポーター阻害及び蛋白結合を介した相互作用薬及び被相互作用薬となる可能性を検討したところ、いずれにおいても薬物相互作用で注意が必要な併用薬は確認されなかった。

2.5.3.4.4.1 CYP 阻害及び UGT 阻害に関する薬物相互作用

FYU-981 の代謝阻害の相互作用薬となる可能性を CYP と UGT について検討した。

FYU-981 は、検討した 8 種類の CYP のうち、CYP2C9 に対して可逆的阻害作用を示し、 K_i 値は 10.4 $\mu\text{mol/L}$ (IC_{50} 値は 27.7 $\mu\text{mol/L}$) であった。その他の CYP 分子種（CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4）に対して、FYU-981 は 100 $\mu\text{mol/L}$ においても、50%以上の阻害作用を示さなかった。阻害作用を示した CYP2C9 についても、医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（平成 30 年 7 月 23 日、薬生薬審発 0723 第 4 号）

（以下、薬物相互作用ガイドライン）をもとに FYU-981 が薬物代謝酵素を阻害する可能性を検討したところ、FYU-981 の臨床用量において CYP2C9 の基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられた（2.7.2.2.1.4.1 項参照）。

FYU-981 は CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 及び 2D6 に対して時間依存的阻害作用を示さなかった。CYP3A4 に対しては高濃度で弱い時間依存的阻害作用を示し、 k_{inact} 値は 0.288 min^{-1} 及び K_i 値は 1080.00 $\mu\text{mol/L}$ であった。FYU-981 の予定している最高臨床用量 4 mg の消化管内の最高濃度 44.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び血漿中非結合型濃度 $C_{\max}$ から薬物相互作用ガイドラインをもとに FYU-981 が薬物代謝酵素を阻害する可能性を検討したところ、FYU-981 の臨床用量において CYP3A4 の基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられた

（2.7.2.2.1.4.1 項参照）。

以上より、FYU-981 が検討した CYP を阻害することによって薬物相互作用を生じる可能性は低いと推察された。

FYU-981 は、検討した 13 種類の UGT のうち、UGT1A1 及び 2B15 に対する可逆的阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 10.0 及び 16.6 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の UGT 分子種に対しては阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値 $>50 \mu\text{mol/L}$)。阻害作用を示した 2 分子種のうち K_i 値の小さい UGT1A1 について、薬物相互作用ガイドラインをもとに FYU-981 が薬物代謝酵素を阻害する可能性を検討したところ、FYU-981 の臨床用量において UGT1A1 及び 2B15 の基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられた (2.7.2.2.1.4.2 項参照)。

以上より、FYU-981 が検討した UGT を阻害することによって薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4.4.2 CYP 誘導に関する薬物相互作用

FYU-981 の酵素誘導の相互作用薬となる可能性を CYP について検討した。

ヒト肝細胞を用いて FYU-981 の CYP 誘導作用を検討したところ CYP1A2 及び CYP3A4 に対して濃度依存的な誘導作用はみられなかった。

CYP2B6 に対して、FYU-981 は検討した 3 ロット中 1 ロットの肝細胞において濃度依存的な mRNA 発現誘導作用を示し、核内受容体 CAR に対して作用する可能性が示唆された。薬物相互作用ガイドラインをもとに FYU-981 が薬物代謝酵素を誘導する可能性を検討したところ、FYU-981 は臨床用量において、CYP2B6 誘導を介して基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられた (2.7.2.2.1.4.3 項参照)。

以上より、FYU-981 が CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導することによって薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4.4.3 併用薬の CYP、SULT 及び UGT 阻害に起因する薬物相互作用

FYU-981 の代謝を介した被相互作用薬となる可能性を CYP、SULT 及び UGT について検討した。

FYU-981 の主代謝経路は FYU-981 に対するグルクロン酸抱合反応及び硫酸抱合反応で、酸化的代謝経路の寄与は小さいことから、FYU-981 は CYP 阻害を有する併用薬による代謝阻害の影響を受ける可能性は低いと考えられた。さらに硫酸抱合体の尿中排泄率は尿中の放射能総排泄率が 86.4%である中で 20.0%と 25%に満たないこと (FYU-981-009 試験) 及び同代謝経路に複数の SULT が関与していることから、FYU-981 は SULT 阻害を有する併用薬による代謝阻害の影響を受ける可能性は低いと考えられた。

以上より、FYU-981 が CYP 及び SULT についての被相互作用薬となる可能性は低いと考えられた。

FYU-981 のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率は 44.3%であり、同代謝経路には複数の UGT の関与が示唆されている。

UGT については、薬物相互作用ガイドラインには、in vitro 代謝試験の結果から、特定の薬物代謝酵素による消失が被験薬の消失全体の 25%以上に寄与すると推定される場合は、当該酵素の臨床薬物相互作用試験の実施を考慮する必要があるとされている。FYU-981 のグルクロン酸抱合代謝には複数の UGT 分子種が関与している可能性が示唆されており (2.7.2.2.1.3.3 項参照)、25%以上寄与する分子種は存在しないと考えられた。一方で、予想併用薬のうち、

オキサプロジンは、FYU-981 のグルクロン酸抱合体生成に対する阻害作用が最も強く、相互作用薬となる可能性が最も高かった。したがって、オキサプロジンと FYU-981 の臨床薬物相互作用試験 (FYU-981-017 試験) を実施した (2.7.2.3.3.4.6 項参照)。

2.5.3.4.4.4 薬物トランスポーターに関する薬物相互作用

FYU-981 の薬物トランスポーターを介した相互作用薬となる可能性を、9 種類の薬物トランスポーターについて検討した。

FYU-981 は、MDR1, OCT2, OATP1B3, MATE1 及び MATE-2K に対してそれぞれの最高濃度においても 50%以上の阻害作用は認められなかった。一方、BCRP (ABCG2), OAT1, OAT3 及び OATP1B1 の典型的基質輸送を濃度依存的に阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 74.7, 1.87, 2.61 及び 11.5 µmol/L であった。

FYU-981 が阻害作用を示した BCRP (ABCG2), OAT1, OAT3 及び OATP1B1 について、薬物相互作用ガイドラインをもとに、FYU-981 の予定している臨床最大用量 4 mg の C_{max} などから計算した阻害剤判断基準値と IC₅₀ 値を比較したところ、いずれの薬物トランスポーターにおいても IC₅₀ 値が阻害剤判断基準値より小さかった (2.7.2.2.1.4.4 項参照)。

以上より、FYU-981 は臨床用量において、BCRP (ABCG2), OAT1, OAT3 及び OATP1B1 を含む検討したいずれの薬物トランスポーターの阻害剤とはならず、それらの基質薬の体内動態に影響する可能性は低いと考えられた。

2.5.3.4.4.5 血漿蛋白結合に関する薬物相互作用

FYU-981 が被相互作用薬となる可能性として、15 種類の予想併用薬からの影響を検討したところ、臨床の最大投与量における C_{max} 相当濃度 (約 100 µg/mL) 以上のナプロキセン及びオキサプロジン添加時において、FYU-981 の非結合型画分の割合が増加した。ナプロキセン及びオキサプロジン以外の併用薬では、FYU-981 の非結合型画分の割合に大きな影響を及ぼさなかった。

FYU-981 が相互作用薬となる可能性として、15 種類の予想併用薬への影響を検討したところ、FYU-981 を 0.1~10 µg/mL の濃度範囲で添加した時、いずれの予想併用薬の非結合型画分の割合にも大きな影響を及ぼさなかった。

薬物相互作用ガイドラインには、血漿蛋白結合率が 99%以上で、分布容積が小さい薬物の場合、血漿蛋白質と強く結合することが知られる薬物との併用により相互作用を受ける可能性があることを考慮する必要があるとされている。FYU-981 は血漿蛋白結合率が 99%以上で分布容積が小さいと推定されるので、in vitro 試験で FYU-981 の非結合型画分の割合に影響を及ぼしたナプロキセンとオキサプロジンは臨床用量において FYU-981 の体内動態に影響する可能性があると考えられた。In vitro 試験においてオキサプロジンはナプロキセンに比べて若干影響が大きく、また、予想併用薬のうち、オキサプロジンは、FYU-981 のグルクロン酸抱合体生成に対する阻害作用が最も強かった (2.7.2.3.3.4.3 項参照)。したがって、血漿蛋白結合率に対する影響が大きいオキサプロジンと FYU-981 の臨床薬物相互作用試験 (FYU-981-017 試験) を実施した (2.7.2.3.3.4.6 項参照)。

2.5.3.4.4.6 臨床薬物相互作用試験

FYU-981 のグルクロン酸抱合体生成に対する阻害作用が最も強く、血漿蛋白結合率に対する影響が大きいオキサプロジンと FYU-981 の臨床薬物相互作用試験 (FYU-981-017 試験) を実施した。オキサプロジンの併用により FYU-981 の全身クリアランスの低下、血漿中 FYU-981 濃度の消失半減期の延長及び $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められたものの、血漿中 FYU-981 濃度のいずれの薬物動態パラメータも、FYU-981 単独投与時に対するオキサプロジン併用時の幾何平均比の両側 90%信頼区間が 0.8~1.25 の範囲内であり、薬物相互作用ガイドラインで定められた基準内であることから、当該薬物間の薬物動態学的な相互作用はないと判断された (2.7.2.3.3.4.6 項参照)。

以上、臨床薬物相互作用試験及び in vitro 試験の成績から、FYU-981 が蛋白結合を介した相互作用薬及び被相互作用薬となる可能性、UGT についての被相互作用薬となる可能性はいずれも低いと考えられた。

2.5.3.5 特別な試験

該当資料なし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験

本薬の有効性については、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした用量反応試験（FYU-981-003, FYU-981-006）、ベンズプロマロン対照試験（FYU-981-011）、フェブキソスタット対照試験（FYU-981-014）、長期投与試験（FYU-981-010）の計5試験に基づいて評価した（以下、有効性評価対象試験）（表 2.7.3.1-1）。いずれも途中で中止した試験はなかった。なお、患者を対象とした臨床試験のうち、「FYU-981 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験」（FYU-981-013）は有効性評価を主目的とした試験ではないため、有効性評価対象試験から除外した。

2.5.4.2 有効性評価対象試験計画

2.5.4.2.1 有効性評価項目

（1）主要評価項目

二重盲検試験（FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）において、本薬の血清尿酸値低下作用を評価するため、主要評価項目を「投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率」として設定した。また、長期投与試験（FYU-981-010）においては、「各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率」とした。なお、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において、尿酸降下薬による治療の指標が血清尿酸値とされており¹⁾、投与前血清尿酸値を考慮した血清尿酸値低下率を評価項目として設定することで、血清尿酸値低下作用の強さを評価可能と考えた。

（2）副次評価項目

1) 血清尿酸値に関する評価項目

有効性評価対象試験において設定された血清尿酸値に関する副次評価項目を以下に示した。

a) については、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において推奨されている治療目標に対する本薬の臨床的有用性を検討するために設定した²⁾。

- a) 各時点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
- b) 各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率
- c) 各時点及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量
- d) 各時点及び投与終了時における血清尿酸値

2) 血清尿酸値以外に関する評価項目

長期投与試験（FYU-981-010）においては、類薬のベンズプロマロンで腎保護作用の可能性が示唆されていること及びインスリン抵抗性改善作用が示唆されていること³⁾から、上記 a) ～d) に加えて、以下の評価項目を追加した。

e) eGFR：腎保護作用の評価指標

f) HOMA-IR（インスリンを含む）：インスリン抵抗性改善作用の評価指標

2.5.4.2.2 選択基準・除外基準

(1) 選択基準

有効性評価対象試験で設定した選択基準を表 2.7.3.1-2 に示した。

本薬の適応範囲を幅広く検討するために、有効性評価対象試験において、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）における高尿酸血症の治療方針を参考に対象患者を設定した²⁾。当ガイドラインで薬物治療の対象とされている血清尿酸値に関するクライテリアを以下に示した。

- 1) 痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL を超える
- 2) 高尿酸血症患者かつ合併症（高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームの治療又は診断されている患者）あり：8.0 mg/dL 以上
- 3) 高尿酸血症患者かつ合併症なし：9.0 mg/dL 以上

なお、後期第Ⅱ相試験（FYU-981-006）以降は、高齢者における臨床薬理試験（FYU-981-004）で本薬の薬物動態は加齢に伴う大きな影響を受けないと考えられたことから、対象年齢の上限（65歳未満）を除いた。また、フェブキソスタット対照試験（FYU-981-014）とそれ以外の試験（FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-010, FYU-981-011）において、病型分類についての組み入れ基準が異なるが、相反する基準を選択・除外基準でそれぞれ設定しているため、試験間で対象の患者集団の違いはないものと判断した（表 2.5.4.2-1）。

表 2.5.4.2-1 病型分類に関する選択・除外基準

FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-010, FYU-981-011	FYU-981-014
<除外基準> 前観察期間の病型分類において、「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者	<選択基準> 前観察期の病型分類において、「尿酸排泄低下型」，「混合型」または「正常型」と判定された患者

(2) 除外基準

有効性評価対象試験で設定した除外基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

痛風発作発現時に血清尿酸値を変動させると、発作の増悪を認めることが多く、発作中に尿酸降下薬を開始しないことが原則とされている⁴⁾。したがって、有効性評価対象試験において、本薬投与開始14日前から投与開始日までの間に痛風発作が認められる患者を除外した。さらに、二次性高尿酸血症を来す合併症（表 2.7.3.1-3 参照）をもつ患者は、本薬の有効性を正確に評価できない可能性があるため除外した。なお、当該合併症のうち、慢性腎疾患はeGFRに関する除外基準の内容と重複しており、かつ明確な基準ではないと考えたため、第Ⅲ相試験以降、除外基準から除いた。また、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において、尿路結石を合併している患者に対して、原則、尿酸排泄促進薬を使用すべきではないとされている⁵⁾。したがって、有効性評価対象試験で、腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）の合併のある患者を除外した。

前期第Ⅱ相試験（FYU-981-003）では、被験者の安全性を確保する観点から、中等度以上の腎機能低下患者（eGFR：60 mL/min/1.73m²未満）を除外したが、腎機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験（FYU-981-005）において、中等度までの腎機能低下は本薬の薬物動態に影響を与えないことを確認できたため（2.7.2.2.3.2項参照）、以降の試験（FYU-981-006, FYU-981-010, FYU-981-011, FYU-981-014）では、高度腎機能低下患者（eGFRが30 mL/min/1.73m²未満）を除外し、中等度までの腎機能低下患者は組み入れ可とした。

2.5.4.2.3 用法・用量

(1) 用法

第Ⅰ相単回投与試験（FYU-981-001）又は第Ⅰ相反復投与試験（FYU-981-002）の結果から、本薬は消失半減期が比較的長く、投与24時間後の血清尿酸値低下率は投与期間中安定した推移を示し、持続的な血清尿酸値低下作用を有していると考えられた。したがって、本薬は1日1回投与で十分な血清尿酸値低下作用を得られると考えられたため、有効性評価対象試験における用法は、1日1回朝食後投与とした。

(2) 用量

1) 前期第Ⅱ相試験

FYU-981-003（8週間反復投与試験）では、本薬1～4 mgの用量反応性（プラセボ含む）及び至適用量の検討を探索的に行った。対照群としてプラセボ群を設定した。

2) 後期第Ⅱ相試験

FYU-981-006（12週間反復投与試験）では、本薬0.5～4 mgの用量反応性及び至適用量を検証した。対照群としてプラセボ群を設定した。

3) 第Ⅲ相試験

FYU-981-011（14週間反復投与試験）では、ベンズプロマロン50 mgに対する本薬2 mgの非劣性を検証した。

FYU-981-014（14週間反復投与試験）では、フェブキソスタット40 mgに対する本薬2 mgの非劣性を検証した。

FYU-981-010（34又は58週間長期反復投与試験）では、本薬2 mgの継続投与又は本薬4 mgへの増量を行い、長期投与時の有効性、安全性及び増量効果を検討した。

2.5.4.2.4 漸増方法

急激な血清尿酸値の低下は、痛風性関節炎を発症させることが知られている^{6,7)}。近年、痛風・高尿酸血症治療薬として承認されたフェブキソスタットやトピロキソスタットは急激な血清尿酸値低下による痛風性関節炎誘発リスクを回避するため、2段階漸増法で承認されており、本薬においても2段階漸増法を採用した。

2.5.4.2.5 有効性評価方法

(1) 有効性解析対象集団

有効性評価対象試験における本薬の有効性評価は、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした。各有効性評価対象試験における FAS の例数を表 2.7.3.1-1 に示した。

(2) 投与終了時の有効性評価項目データの取り扱い

有効性評価対象試験において、規定の最終投与時点における血清尿酸値が欠測あるいはデータ不採用となった場合は、採用と判定されたデータのうち最終評価時のデータを用いた（LOCF 法）。

(3) 解析方法

1) FYU-981-003（前期第 II 相試験／用量反応試験）

主要評価項目を投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした。投与群別に要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出し、Jonckheere-Terpstra 検定により用量反応性を検討した。また、プラセボ群と本薬の各投与群間で Tukey-Kramer 検定を実施した。

2) FYU-981-006（後期第 II 相試験／用量反応試験）

主要評価項目を投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした。投与群別に要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出し、Jonckheere-Terpstra 検定により用量反応性を検討した。また、プラセボ群と本薬の各投与群間で Tukey-Kramer 検定を実施した。

3) FYU-981-011（第 III 相試験／ベンズブロマロン対照試験）

主要評価項目を投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした。投与群別に要約統計量及び投与群間の差の両側 95%信頼区間を算出し、血清尿酸値低下率の非劣性マージンを 10%と設定し、2 標本 t 検定を実施した。

4) FYU-981-014（第 III 相試験／フェブキソスタット対照試験）

主要評価項目を投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした。投与群別に要約統計量及び投与群間の差の両側 95%信頼区間を算出し、血清尿酸値低下率の非劣性マージンを 10%と設定し、2 標本 t 検定を実施した。

5) FYU-981-010（第 III 相試験／長期投与試験）

主要評価項目を各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率とした。要約統計量及び両側 95%信頼区間を算出し、1 標本 t 検定を実施した。

2.5.4.3 患者集団の特性

有効性評価対象試験における対象疾患は、痛風を含む高尿酸血症とした。人口統計学的特性及びその他の特性について、投与群ごとに要約した（表 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-2）。特記すべき試験間の相違はないものと考えられた。

患者集団における男性の割合は、二重盲検試験（FYU-981-003、FYU-981-006、FYU-981-011 及び FYU-981-014 の併合）で 99.3%（673/678 例）、長期投与試験（FYU-981-010）で 99.4%（324/326 例）であった。本邦における痛風を含む高尿酸血症患者における男女比は不

明であるが、高尿酸血症の発現頻度は、成人男性において 20～30%程度であるのに対して、女性は 5%未満と報告されている⁸⁾。本患者集団における男性割合の偏りは、これらの発現頻度の性差が反映されたものであると推察された。

以上のことから、有効性評価対象試験における患者集団は、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において、薬物療法が推奨されている基準に該当すると考えられ、本患者集団の男女比の観点から、本邦における痛風を含む高尿酸血症患者の構成と大きな違いはないと考えられた。したがって、本患者集団における有効性評価は、市販後に本薬の使用が想定される患者集団における結果を反映すると考えた。

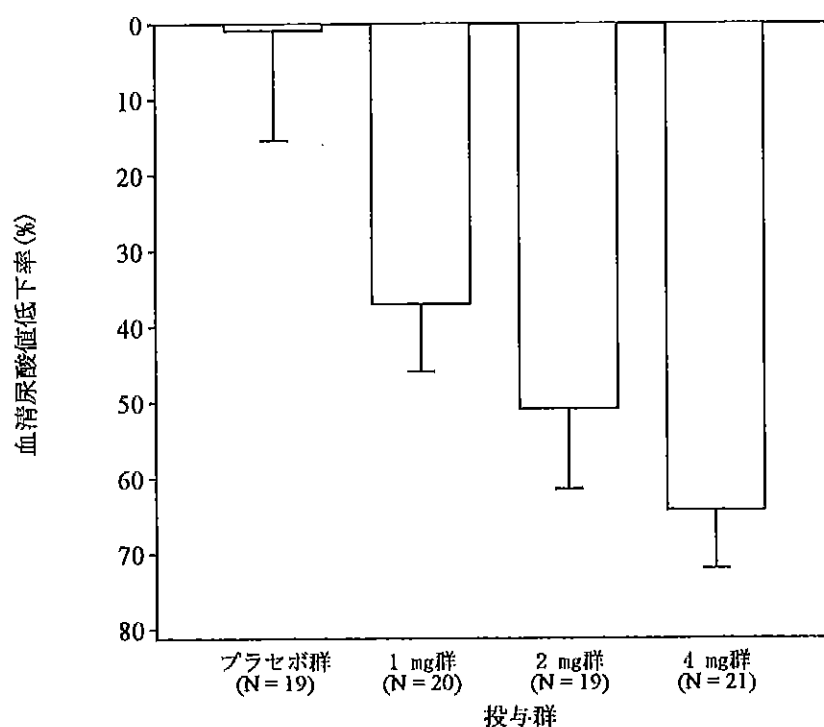
なお、本薬の開発において、妊婦、授乳婦及び小児患者は臨床試験の対象集団に含まれていない。

2.5.4.4 主要試験成績

2.5.4.4.1 前期第 II 相試験

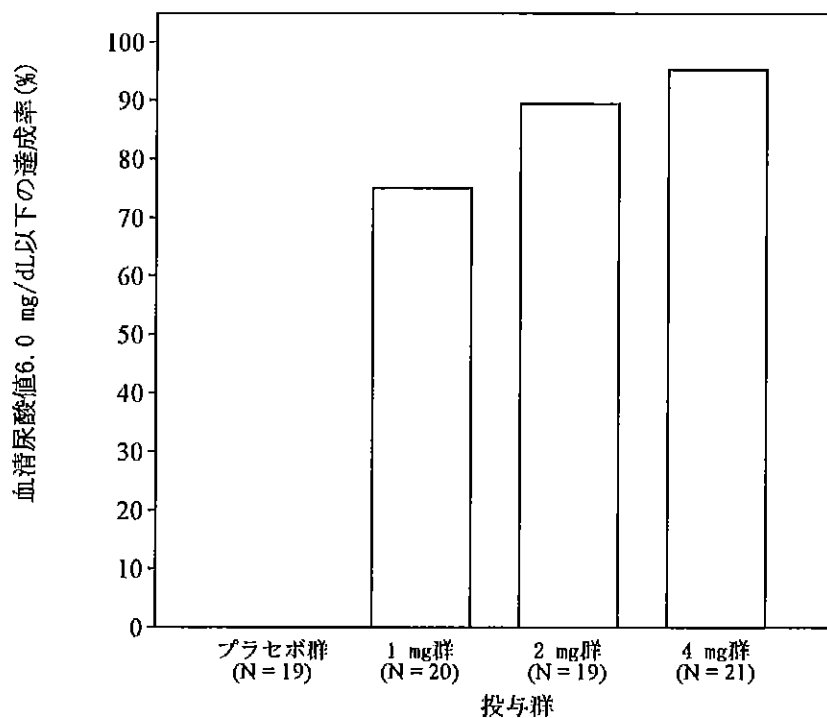
投与終了時における血清尿酸値低下率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、プラセボを含め、本薬 1～4 mg の範囲で統計学的に有意な用量反応性を示し、いずれの評価項目においても本薬の全ての用量でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（図 2.5.4.4-1、図 2.5.4.4-2）。

図 2.5.4.4-1 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-003）



平均値±標準偏差，N：症例数，1 mg 群：FYU-981 1 mg 群，2 mg 群：FYU-981 2 mg 群，4 mg 群：FYU-981 4 mg 群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）図14.2.1.1]

図 2.5.4.4-2 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (FYU-981-003)

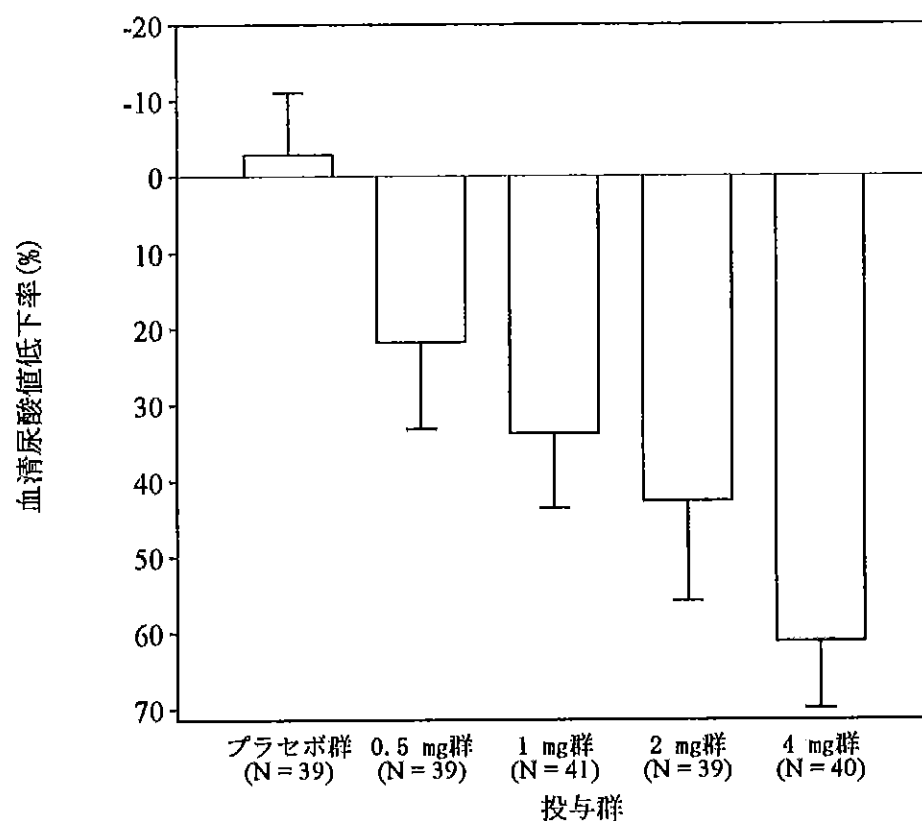


N : 症例数, 1 mg 群 : FYU-981 1 mg 群, 2 mg 群 : FYU-981 2 mg 群, 4 mg 群 : FYU-981 4 mg 群
[CSR FYU-981-003 (資料 5.3.5.1-1) 図 14.2.2.1]

2.5.4.4.2 後期第 II 相試験

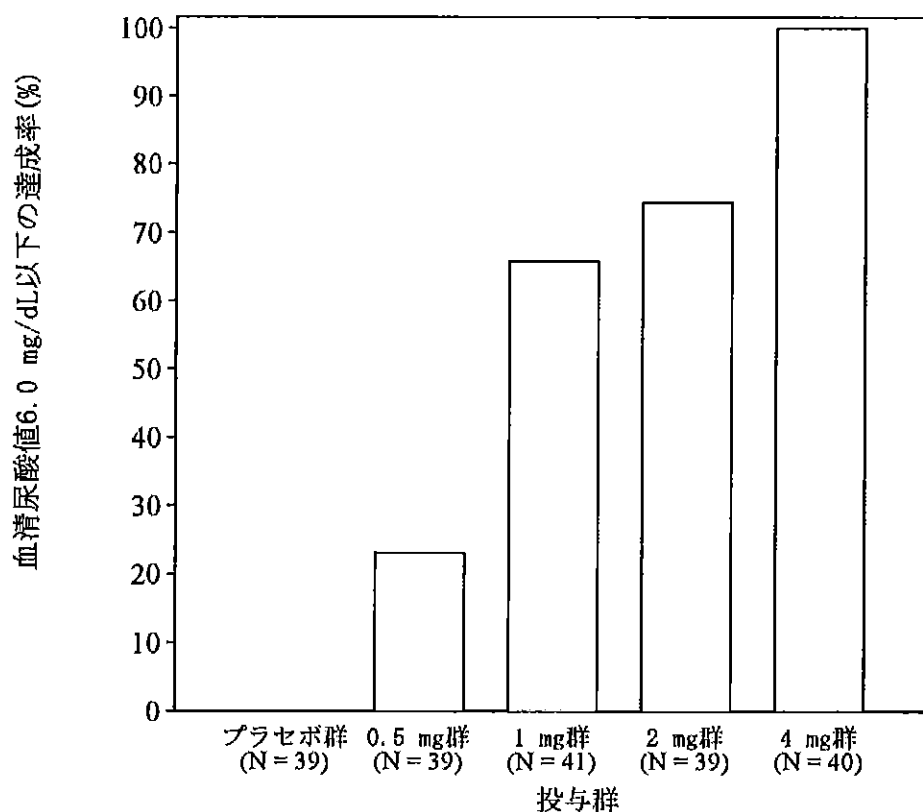
投与終了時における血清尿酸値低下率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、本薬 0.5 ~4 mg の範囲で統計学的に有意な用量反応性を示し、いずれの評価項目においても本薬の全ての用量でプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた (図 2.5.4.4-3, 図 2.5.4.4-4)。

図 2.5.4.4-3 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (FYU-981-006)



平均値+標準偏差, N: 症例数, 0.5 mg群: FYU-981 0.5 mg群, 1 mg群: FYU-981 1 mg群, 2 mg群: FYU-981 2 mg群,
4 mg群: FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-006 (資料5.3.5.1-2) 図14.2.1.1]

図 2.5.4.4-4 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (FYU-981-006)



N : 症例数, 0.5 mg 群 : FYU-981 0.5 mg 群, 1 mg 群 : FYU-981 1 mg 群, 2 mg 群 : FYU-981 2 mg 群,
4 mg 群 : FYU-981 4 mg 群
[CSR FYU-981-006 (資料 5.3.5.1-2) 図 14.2.2.1]

2.5.4.4.3 第 III 相試験

(1) ベンズプロマロン対照試験 (FYU-981-011)

本薬 2 mg 及びベンズプロマロン 50 mg の投与終了時における血清尿酸値低下率において、本薬群のベンズプロマロン群に対する平均値の差の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性マージン (-10%) を上回ったため、ベンズプロマロン 50 mg の血清尿酸値低下作用に対する本薬 2 mg の非劣性が証明された (表 2.5.4.4-1, 図 2.5.4.4-5)。投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、本薬 2 mg とベンズプロマロン 50 mg の投与群間に有意差は認められなかった (表 2.5.4.4-2)。

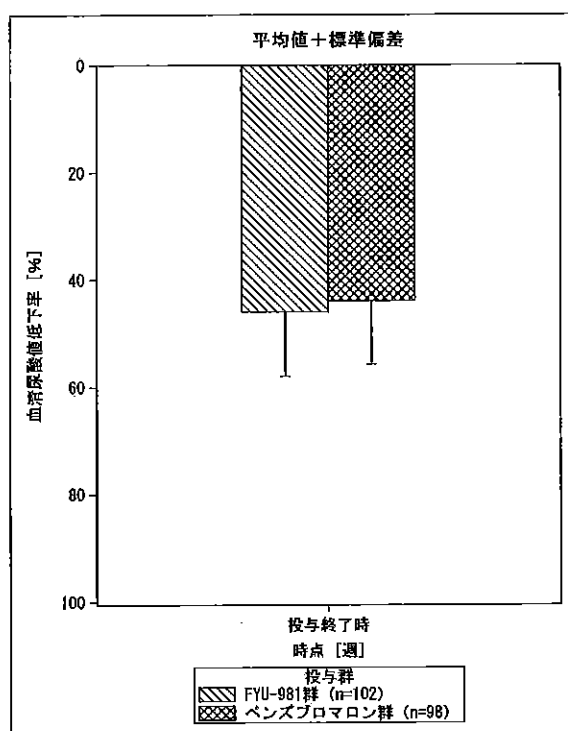
表 2.5.4.4-1 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (FYU-981-011)

投与群	例数	平均値	標準 偏差	平均値の両側 95%信頼区間	平均値の差の両側 95%CI	2 標本 t 検定
						非劣性 ($\Delta=10\%$) 片側 p 値
FYU-981 群	102	45.92	11.94	43.57~48.27	-1.27~5.37	p<0.001*
ベンズプロマロン群	98	43.87	11.84	41.49~46.24		

単位 : %, * : p<0.025

[CSR FYU-981-011 (資料 5.3.5.1-3) 表 14.2.1.1 改変]

図 2.5.4.4-5 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (FYU-981-011)



[CSR FYU-981-011 (資料5.3.5.1-3) 図14.2.1.1]

表 2.5.4.4-2 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (FYU-981-011)

投与群	対象例数	達成例数	達成率	両側95%CI	Fisher Exact検定
FYU-981群	102	88	86.27	78.04 ~ 92.29	p=0.693
ベンズブロマロン群	98	82	83.67	74.84 ~ 90.37	

単位: %, *: p<0.05

[CSR FYU-981-011 (資料5.3.5.1-3) 表14.2.2.1改変]

(2) フェブキシソスタット対照試験 (FYU-981-014)

本薬 2 mg 及びフェブキシソスタット 40 mg の投与終了時における血清尿酸値低下率において、本薬群のフェブキシソスタット群に対する平均値の差の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性マージン (-10%) を上回ったため、フェブキシソスタット 40 mg の血清尿酸値低下作用に対する本薬 2 mg の非劣性が証明された (表 2.5.4.4-3, 図 2.5.4.4-6)。投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の差の両側 95%信頼区間は、-12.7~6.4%であった (表 2.5.4.4-4)。

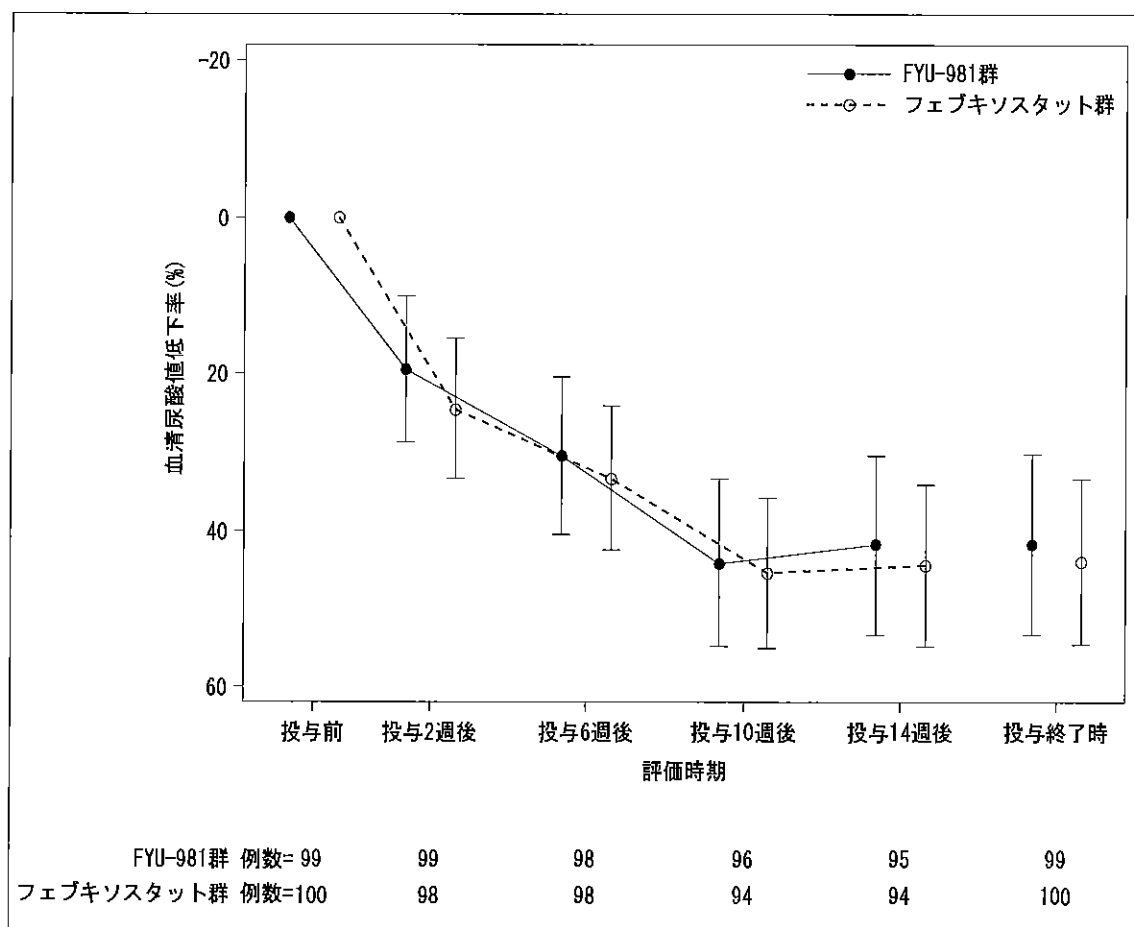
表 2.5.4.4-3 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 (FYU-981-014)

投与群	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間	平均値の差の両側 95%CI	2 標本 t 検定 非劣性 ($\Delta=10\%$) 片側 p 値
FYU-981 群	99	41.82	11.47	39.54~44.11	-5.26~0.92	p<0.001*
フェブキシソスタット群	100	44.00	10.63	41.89~46.11		

単位: %, *: p<0.025

[CSR FYU-981-014 (資料 5.3.5.1-4) 表 11.4-1 改変]

図 2.5.4.4-6 投与前値からの血清尿酸値低下率の推移 (FYU-981-014)



[CSR FYU-981-014 (資料5.3.5.1-4) 図14.2.1.3.1.1]

表 2.5.4.4-4 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (FYU-981-014)

投与群	対象例数	達成例数	達成率	両側95%CI	達成率の差の両側95%CI
FYU-981群	99	84	84.8	76.2~91.3	-12.7~6.4
フェブキソスタット群	100	88	88.0	80.0~93.6	

単位: %

[CSR FYU-981-014 (資料5.3.5.1-4) 表11.4.4改変]

(3) 長期投与試験 (FYU-981-010)

本薬 2 mg 維持例 (投与終了時まで本薬 2 mg を服用した患者) 及び 4 mg 維持例 (本薬 4 mg へ増量後、投与終了時まで本薬 4 mg を服用した患者) とともに、血清尿酸値低下率は、それぞれの最高用量へ増量後 4 週以降、安定した推移を示し、長期投与による血清尿酸値低下作用の減弱は認められなかった (表 2.5.4.4-5, 図 2.5.4.4-7)。

本薬の投与開始 18 週後 (全例本薬 2 mg 投与) における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び投与終了時における蓄積達成率 [2.7.3.1.2 (4) 2) 項参照] は、それぞれ 86.82%

(270/311 例) 及び 99.04% (309/312 例) であり、本薬 2 mg で効果不十分の患者に対して本薬 4 mg へ増量することにより達成率の上乗せが認められた (表 2.7.3.2-20, 表 2.7.3.4-1)。

また、本薬 4 mg 維持例において、増量前後 (投与開始 18 週後及び投与終了時) の血清尿酸

値低下率（平均値）は、それぞれ 35.76%及び 54.88%であり、本薬 4 mg へ増量したことによる血清尿酸値低下作用の増強が認められ、さらに、増量した患者の 95.35%（41/43 例）が血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した（表 2.7.3.4-2）。

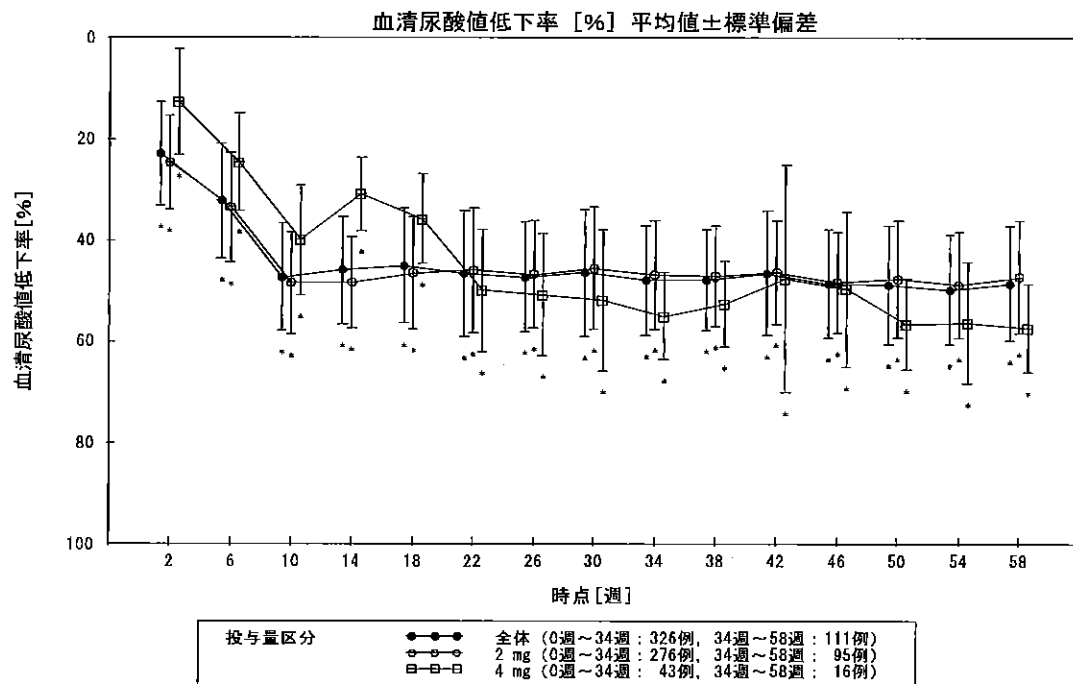
表 2.5.4.4-5 各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率の推移
(FYU-981-010)

時点		2 mg 維持例	4 mg 維持例	全体
投与 2 週後	例数	275	43	325
	平均値	24.63	12.58	22.93
	標準偏差	9.18	10.50	10.21
投与 6 週後	例数	276	43	322
	平均値	33.42	24.48	32.11
	標準偏差	10.95	9.67	11.35
投与 10 週後	例数	271	43	314
	平均値	48.35	39.82	47.18
	標準偏差	10.11	10.86	10.61
投与 14 週後	例数	269	42	311
	平均値	48.26	30.82	45.91
	標準偏差	9.08	7.27	10.67
投与 18 週後	例数	269	42	311
	平均値	46.43	35.76	44.99
	標準偏差	11.10	8.83	11.41
投与 22 週後	例数	263	43	306
	平均値	45.92	49.90	46.48
	標準偏差	12.45	12.12	12.46
投与 26 週後	例数	262	42	304
	平均値	46.69	50.68	47.24
	標準偏差	10.54	12.00	10.82
投与 30 週後	例数	259	41	300
	平均値	45.50	51.73	46.35
	標準偏差	12.13	13.97	12.56
投与 34 週後	例数	257	40	297
	平均値	46.73	54.92	47.83
	標準偏差	10.77	8.58	10.85
投与 38 週後	例数	92	14	106
	平均値	47.12	52.52	47.83
	標準偏差	9.96	8.39	9.90
投与 42 週後	例数	92	13	105
	平均値	46.27	47.62	46.44
	標準偏差	10.30	22.44	12.29
投与 46 週後	例数	91	14	105
	平均値	48.30	49.66	48.48
	標準偏差	9.94	15.31	10.73
投与 50 週後	例数	92	13	105
	平均値	47.66	56.56	48.76
	標準偏差	11.64	8.99	11.69
投与 54 週後	例数	91	13	104
	平均値	48.78	56.27	49.71
	標準偏差	10.50	11.91	10.92
投与 58 週後	例数	92	13	105
	平均値	47.17	57.35	48.43
	標準偏差	11.18	8.73	11.38
投与終了時 (LOCF)	例数	276	43	326
	平均値	47.52	54.88	47.89
	標準偏差	11.99	9.49	12.72

単位：%

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.1.1、表 14.2.3.1 改変]

図 2.5.4.4-7 血清尿酸値低下率の推移 (FYU-981-010)



* : $p < 0.05$ (vs 投与前), 2 mg : FYU-981 2 mg投与, 4 mg : FYU-981 4 mg投与
[CSR FYU-981-010 (資料5.3.5.2-1) 図14.2.1.1]

2.5.4.4.4 部分集団による有効性

二重盲検試験 (FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014) について、以下の部分集団毎に解析を実施した。投与終了時の血清尿酸値に関する各有効性評価項目（血清尿酸値低下率、血清尿酸値変化量、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率）を指標として、各部分集団間でも有効性を解析した（2.7.3.3.3 項参照）。なお、性別、投与前 eGFR については長期投与試験 (FYU-981-010) も対象として検討した。

- 1) 性別：男性，女性
- 2) 年齢：非高齢（65 歳未満），高齢（65 歳以上）
- 3) BMI (kg/m²)：25.0 以上，25.0 未満
- 4) 高尿酸血症治療期間：なし，1 年未満，1 年以上 10 年未満，10 年以上
- 5) 高尿酸血症罹病期間：1 年未満，1 年以上 10 年未満，10 年以上
- 6) 投与前血清尿酸値 (mg/dL)：7.0 以上 8.0 未満，8.0 以上 9.0 未満，9.0 以上
- 7) 臨床診断名：痛風又は痛風結節，高尿酸血症
- 8) 家族歴の有無：あり，なし
- 9) 飲酒習慣の有無：あり，なし
- 10) 病型分類：尿酸排泄低下型，混合型又は正常型
- 11) 尿路結石の既往の有無：あり，なし
- 12) 投与前 eGFR (mL/min/1.73m²)：60 未満，60 以上 90 未満，90 以上
- 13) 肝疾患合併症の有無※：あり，なし
- 14) 投与前肝機能検査値異常※※の有無：あり，なし

※：症例報告書に記載された合併症を MedDRA/J にて読み替え，器官別大分類（SOC）が「肝胆道系障害」に分類される合併症を有する場合「あり」とした。

※※：前観察期間に測定された臨床検査項目（AST, ALT）のうち，一つでも基準値外が認められた場合「あり」とした

その結果，各部分集団間の有効性に大きな違いはなく，本薬の血清尿酸値低下作用に影響を与える因子は認められなかった。

2.5.4.5 有効性のまとめ

2.5.4.5.1 推奨用法・用量

2.5.4.5.1.1 用法

第Ⅰ相単回投与試験 (FYU-981-001), 第Ⅰ相反復投与試験 (FYU-981-002), 反復投与臨床薬理試験 (FYU-981-012), 最終製剤を用いた臨床薬理試験 (FYU-981-016), 第Ⅲ相ベンズブロマロン対照試験 (FYU-981-011), 第Ⅲ相フェブキソスタット対照試験 (FYU-981-014) において検討した。

FYU-981-001 又は FYU-981-002 (参考資料) の結果から, 本薬は消失半減期が比較的長く, 持続的な血清尿酸値低下作用を有すると考えられたことから 1 日 1 回投与を選択した。なお, 参考資料である FYU-981-002 と同様に反復投与試験として実施した FYU-981-012 の結果においても同様の結論が得られた。また, 1 日 1 回投与として実施した FYU-981-011 及び FYU-981-014 では, 各対照薬 (ベンズブロマロン又はフェブキソスタット) の血清尿酸値低下作用に対する本薬の非劣性が証明され, 安全性に関する特記すべき問題も認められなかった。これらの結果から本薬の投与回数は 1 日 1 回が妥当であると考えた。

FYU-981-016 の結果から, 本薬の薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響は少ないものと考えられ, 絶食下又は摂食下においても安全性に大きな問題は認められなかったことから, 食事に関する用法の制限は不要と判断した。

2.5.4.5.1.2 維持量

(1) 通常用量

前期第Ⅱ相試験 (FYU-981-003), 後期第Ⅱ相試験 (FYU-981-006), 第Ⅲ相ベンズブロマロン対照試験 (FYU-981-011), 第Ⅲ相フェブキソスタット対照試験 (FYU-981-014) において検討した。

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (FYU-981-003, FYU-981-006) において, 本薬 0.5 mg から 4 mg の血清尿酸値低下率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は用量依存的に増加し, プラセボに比して有意差が認められた。上記 4 試験の併合成績において, 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は, 本薬 2 mg で 84.2%であった。これは, 痛風・高尿酸血症治療薬として最も汎用されているフェブキソスタットの維持量における達成率 (40 mg : 82.9%) と同程度であった⁹⁾。また, 第Ⅲ相試験 (FYU-981-011, FYU-981-014) において, 本薬 2 mg の血清尿酸値低下作用は, 現在臨床で汎用されている尿酸降下薬 (ベンズブロマロン, フェブキソスタット) の維持量と非劣性であることが証明され, 安全性に関する特記すべき問題は認められなかった。これらの治療効果は臨床上必要かつ十分であると考えられたことから, 通常用量としては本薬 2 mg が妥当であると判断した。

(2) 臨床最大用量

長期投与試験 (FYU-981-010) において検討した。

本薬 2 mg で治療目標 (血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下) を達成できなかった患者に対して, 本薬 4 mg へ増量することにより, 血清尿酸値低下作用の増強及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の上乗せが認められ, 増量効果が期待できると考えられた。また, 4 mg へ増量しても安全性に問題は認められなかったことから, 本薬の臨床最大用量を 4 mg とした。

2.5.4.5.1.3 開始用量及び漸増方法

急激な血清尿酸値の低下は、痛風性関節炎を発症させることが知られており⁷⁾、かつ、近年、痛風・高尿酸血症治療薬として承認されたフェブキソスタットやトピロキソスタットも急激な血清尿酸値低下による痛風性関節炎誘発リスクを回避するため、2段階漸増法で承認されており、本薬においても2段階漸増法で検討した。

(1) 開始用量

前期第II相試験 (FYU-981-003)、後期第II相試験 (FYU-981-006)、第III相ベンズプロマロン対照試験 (FYU-981-011)、第III相フェブキソスタット対照試験 (FYU-981-014) において検討した。

初期I (投与期間：2週間) において、本薬 0.5 mg 投与時 (FYU-981-011, FYU-981-014) の血清尿酸値低下率は、本薬 0.25 mg 投与時 (FYU-981-003, FYU-981-006) よりも高値を示し、副作用及び痛風性関節炎発現率は 0.25 mg 投与時と同程度であった。安全性は両用量間で同程度と考えられるため、より有効性の高い用量である 0.5 mg を開始用量とした。

(2) 漸増方法

二重盲検試験において、本薬の投与方法を2段階漸増で実施した。第III相試験 (FYU-981-011, FYU-981-014) において、本薬における時期別 (初期I, 初期II, 維持期) の痛風性関節炎発現率は各対照薬 (ベンズプロマロン, フェブキソスタット) と同程度であった。これらのことから、本薬の投与方法を2段階漸増とすることで痛風性関節炎発現率を、臨床許容できると考えられる既存薬の発現率と同程度とすることができると考えられた。

2.5.4.5.1.4 特別な患者集団における検討

尿酸排泄促進薬は腎機能が低下すると血清尿酸値低下効果が減弱することが知られている¹⁰⁾。一方、本薬における腎機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験 (FYU-981-005) の結果から、本薬の未変化体における薬物動態は、中等度までの腎機能低下の影響を受けない特長を有すると考えられた。加えて、有効性評価対象試験における投与前 eGFR 別の部分集団解析の結果から、中等度までの腎機能低下は、本薬の血清尿酸値低下作用に影響を及ぼさず、安全性に大きな影響を与える可能性も低いと考えられた。これらのことから、本薬の血清尿酸値低下作用は中等度までの腎機能低下の影響を受けず、安全性への懸念もないことから、中等度までは腎機能に応じて用量調節を行うことなく投与可能であると考えられた。

類薬であるベンズプロマロンは、肝障害を悪化させることや劇症肝炎等の重篤な肝障害の発現が報告されており、投与にあたっては、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察しながら治療することとされている¹¹⁾。また、尿酸降下薬の中で最も汎用されているフェブキソスタットについても、重大な副作用に肝機能障害があり、肝機能障害合併患者に対して慎重投与することとされている⁹⁾。一方、本薬における肝機能障害者を対象とした臨床薬物動態試験 (FYU-981-015) の結果から、本薬の未変化体における薬物動態は、重度までの肝機能障害による影響を受けにくい特長を有すると考えられ、当該試験において、安全性の懸念は認められなかった。加えて、本薬の二重盲検試験において、投与前肝機能検

査値異常や肝関連の合併症を有する患者集団に対する部分集団解析の結果から、肝機能低下による本薬の血清尿酸値低下作用の減弱は認められず、安全性に大きな影響を与える可能性も低いと考えられた。これらのことから、本薬の血清尿酸値低下作用は肝機能低下の影響を受けにくいと考えられ、安全性への懸念もないことから、肝機能に応じて用量調節を行うことなく投与可能であると考えられた。

2.5.4.5.1.5 推奨する効能・効果及び用法・用量

有効性及び安全性の考察に基づき、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下の記載とした。

効能・効果	痛風，高尿酸血症
用法・用量	通常，成人にはドチヌラドとして1日0.5 mgより開始し，1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回2 mgで，患者の状態に応じて適宜増減するが，最大投与量は1日1回4 mgとする。

2.5.4.5.2 観察された効果の臨床的意義

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において，痛風及び高尿酸血症患者の治療目標は高尿酸血症が持続することでもたらされる体組織への尿酸塩沈着を解消し，痛風性関節炎や腎障害などの尿酸塩沈着症を回避することであり，これらのことから血清尿酸値の治療目標値は6.0 mg/dL以下で維持することが望ましいとされている²⁾。

二重盲検試験（FYU-981-011，FYU-981-014）において，本薬2 mgは，臨床で汎用されているベンズブロマロン 50 mg又はフェブキソスタット 40 mgの血清尿酸値低下作用に対して非劣性であることが証明され，約80%の患者の血清尿酸値を治療目標である6.0 mg/dL以下へ低下させることが確認された。

長期投与試験（FYU-981-010）において，本薬2 mgを投与した際の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率は86.17%（268/311例，投与開始14週後）であったが，治療目標未達成の43例の患者のみ本薬4 mgへ増量したところ，当該患者の95.35%（41/43例，投与終了時）が治療目標を達成し，本薬の蓄積達成率は99.04%（309/312例，投与終了時）となった。なお，長期投与試験以外に本薬4 mgを投与した試験は前期第II相試験（FYU-981-003：8週間投与）及び後期第II相試験（FYU-981-006：12週間投与）であり，本薬4 mg群における投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ，95.2%（20/21例）及び100.0%（40/40例）であった。いずれの試験においても，本薬4 mgを投与することでほぼ全ての患者が治療目標を達成することができた。

一方，ベンズブロマロンにおける血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率について，第III相試験（FYU-981-011：14週間投与）では，50 mgで83.67%（82/98例，投与終了時），製造販売後調査（最長6箇月間投与）では，50 mgで79.1%，100 mgで82.5%，150 mgで55.6%（いずれも最終観察時）であり¹²⁾，製造販売後調査においては，臨床最大用量（150 mg）で達成率が減少傾向を示した。また，臨床で最も汎用されているフェブキソスタットの血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率について，第III相試験（FYU-981-014：14週間投与）では，40 mgで88.0%（88/100例，投与終了時），添付文書に記載されている臨床成績（16週間投与）で

は、40 mg で 82.9%，60 mg で 83.3%（投与開始 16 週後）であり⁹⁾，添付文書に記載されている臨床成績においては、40 mg 及び 60 mg で達成率が同程度であった。

ベンズブロマロンは腎で尿酸再吸収に関与する URAT1 だけでなく、尿酸分泌過程に関与する ABCG2、OAT1 及び OAT3 も阻害することが知られており、フェブキシソスタットにおいては腎又は腸管で尿酸分泌に関与する ABCG2 を阻害していると考えられている¹³⁾。これに対し、本薬は URAT1 のみを選択的に阻害し、尿酸分泌過程に関与するトランスポーターを阻害しないことから、効率的に体外への尿酸排泄を促し、その結果、血清尿酸値低下作用に対する最大効果、すなわち、本薬を 4 mg まで増量することでほぼ全ての患者が治療目標を達成するという結果を安定して得られていると考えられた。さらに、この選択的 URAT1 阻害作用に基づく効率的な尿酸排泄は、本薬がベンズブロマロンの 1/12.5～1/37.5 程度の低用量で治療効果を示す要因の一つとも考えられた。

また、長期投与試験（FYU-981-010）の結果から、本薬を長期にわたり投与しても、血清尿酸値低下効果は維持され、耐薬性は生じないと考えられた。加えて、長期間、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下で維持することにより、痛風性関節炎の発現頻度を軽減した。

二重盲検試験又は長期投与試験における部分集団解析並びに臨床薬理試験の結果から、本薬は、中等度までの腎機能低下又は肝機能障害患者をはじめ、その他の患者集団に対しても用量調節の必要なく投与可能であると考えられた。

以上より、本薬は、選択的に尿酸の再吸収を阻害する薬剤（選択的尿酸再吸収阻害薬）であり、十分な血清尿酸値低下作用を示した。この作用は長期投与においても減弱することなく維持され、痛風性関節炎の発現頻度を軽減しうると考えられた。また、有効性評価対象試験において、本薬を 4 mg まで投与することでほぼ全ての患者が治療目標を達成していることから、他の尿酸降下薬で十分な治療効果が得られない場合でも、本薬を最大 4 mg まで増量することで治療目標の達成に貢献することが期待できると考えられた。さらに、中等度までの腎機能低下又は肝機能障害を含め、特定の患者背景に影響されことなく血清尿酸値を低下させるため、これらの患者においても用法・用量の調節を行うことなく投与可能であると考えられた。したがって、本薬は、臨床における痛風・高尿酸血症患者に対して新たな治療選択肢を提供できると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の概要

本薬の安全性の評価対象とした臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

本薬の安全性は、臨床試験 14 試験を評価資料とし、第 II 相試験終了後相談に基づき 3 試験を参考資料とした（2.5.1.3.1.5 項参照）。本項では、痛風を含む高尿酸血症患者を対象として実施した探索的試験（試験番号 FYU-981-003）、検証的試験（試験番号 FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）、長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）の成績を中心に、本薬の安全性を要約した（表 2.5.5-2）。

二重盲検下における本薬の安全性については、探索的試験（試験番号 FYU-981-003）、検証的試験（試験番号 FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）の成績に基づき評価した。二重盲検下で実施した 4 試験（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014, 以下、二重盲検試験）は、安全性評価方法を含め治験デザインが近似していることから、安全性解析対象集団の成績を併合したデータ（以下、併合成績）を中心に検討した。併合の集計対象の概略を表 2.5.5-3 に示した。併合解析の結果は、治験薬群別解析として、本薬全体（用量を問わず、本薬を投与した群に割付された被験者）、本薬臨床用量（本薬の推奨維持量（2 mg/日又は 4 mg/日）を投与した群に割付された被験者）、ベンズプロマロン群（ベンズプロマロンを投与した群に割付された被験者）、フェブキソスタット群（フェブキソスタットを投与した群に割付された被験者）及びプラセボ群（プラセボを投与した群に割付された被験者）の 5 群で示した。また、本薬の用量群別解析としては、0.5 mg 群、1 mg 群、2 mg 群又は 4 mg 群（それぞれ 0.5 mg/日群、1 mg/日群、2 mg/日群又は 4 mg/日群に割付された被験者）の 4 群で示した。詳細は、2.7.4.1.1.3 項に記述した。

長期投与の安全性については、長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）の成績に基づき評価した。長期投与試験の集計対象の概略を表 2.5.5-4 に示した。

特別な患者集団又は状況下における安全性については、個々の試験成績に基づき評価した。

安全性解析対象集団は、治験薬が一度でも投与され、投与後の安全性評価に関するデータがある被験者とした。

有害事象について、個々の試験データについては、それぞれの治験総括報告書における MedDRA/J の読み替え結果で示したが、併合成績については、全て MedDRA/J ver.21.0 で読み替え、表示した。

治験薬との因果関係について、関連なし、多分関連なし、関連あるかもしれない、多分関連あり、明らかに関連ありの 5 段階で治験責任（分担）医師が評価し、明らかに関連あり、多分関連あり、関連あるかもしれないと判定された事象を副作用とした。

その他の安全性情報の評価方法は、2.7.4.1.1.2 項に記述した。

表 2.5.5-1 安全性の評価対象とした臨床試験の一覧

資料 区分	試験の種類	試験番号 (実施国) 資料番号	試験名
評価 資料	健康成人を対象とした 臨床薬理試験	FYU-981-016 (日本) 5.3.1.1-1	FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験
		FYU-981-012 (日本) 5.3.3.1-3	健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験2
		FYU-981-009 (日本) 5.3.3.1-4	健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験
	特別な患者集団を対象 とした臨床薬理試験	FYU-981-005 (日本) 5.3.3.3-1	腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験
		FYU-981-015 (日本) 5.3.3.3-2	FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験
	薬物相互作用を検討 した臨床薬理試験	FYU-981-017 (日本) 5.3.3.4-1	FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験
	QTc間隔延長作用を 検討した臨床薬理試験	FYU-981-007 (日本) 5.3.4.1-1	健康成人男女を対象としたFYU-981のQT/QTc評価クロスオーバー試験
	患者を対象とした 臨床薬理試験	FYU-981-008 (日本) 5.3.4.2-1	高尿酸血症男性患者を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験
		FYU-981-013 (日本) 5.3.4.2-2	FYU-981 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験
	探索的試験	FYU-981-003 (日本) 5.3.5.1-1	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の探索的試験 (第II相 (IIa) 試験)
	検証的試験	FYU-981-006 (日本) 5.3.5.1-2	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の検証的試験 (第II相 (P2b) 試験)
		FYU-981-011 (日本) 5.3.5.1-3	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981のベンズプロマロンとの二重盲検群間比較試験 (第III相試験)
		FYU-981-014 (日本) 5.3.5.1-4	FYU-981 フェブキシソタット対照非劣性試験
	長期投与試験	FYU-981-010 (日本) 5.3.5.2-1	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験 (第III相試験)
参考 資料	健康成人を対象とした 臨床薬理試験	FYU-981-001 (日本) 5.3.3.1-1	健康成人男性を対象としたFYU-981の単回投与による臨床薬理試験 (第I相試験)
		FYU-981-002 (日本) 5.3.3.1-2	健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験 (第I相試験)
	特別な患者集団を対象 とした臨床薬理試験	FYU-981-004 (日本) 5.3.3.3-3	高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験

表2.7.4.1-1と同一

表 2.5.5-2 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験の概略

試験の種類	試験名 (試験番号)	デザイン	投与経路, 投与方法 投与期間	治験薬, 比較対照薬 投与量 (mg/日)	安全性評価 対象例数
探索的 試験	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の探索的試験 (第II相 (IIa) 試験) (治験実施計画書番号: FYU-981-003)	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口, 1日1回, 8週間 (初期I 2週間+初期II 2週間+維持期 4週間)	FYU-981:0.25→0.5→1 ^{a)}	20
				FYU-981:0.25→0.5→2 ^{a)}	19
				FYU-981:0.25→0.5→4 ^{a)}	21
				プラセボ:0→0→0 ^{a)}	20
検証的 試験	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の検証的試験 (第II相 (P2b) 試験) (治験実施計画書番号: FYU-981-006)	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口, 1日1回, 12週間 (初期I 2週間+初期II 2週間+維持期 8週間)	FYU-981:0.25→0.5→0.5 ^{a)}	40
				FYU-981:0.25→0.5→1 ^{a)}	42
				FYU-981:0.25→0.5→2 ^{a)}	39
				FYU-981:0.25→0.5→4 ^{a)}	40
				プラセボ:0→0→0 ^{a)}	39
	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981のベンズプロマロンとの二重盲検群間比較試験 (第III相試験) (治験実施計画書番号: FYU-981-011)	二重盲検 ベンズプロマロン対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口, 1日1回, 14週間 (初期I 2週間+初期II 4週間+維持期 8週間)	FYU-981:0.5→1→2 ^{a)}	102
長期投 与試験	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験 (第III相試験) (治験実施計画書番号: FYU-981-010)	非盲検 用量漸増	経口, 1日1回, 34又は58週間 (初期I 2週間+初期II 4週間+維持期: 28又は52週間)	ベンズプロマロン:25→50→50 ^{a)}	99
				FYU-981:0.5→1→2 ^{a)}	99
				フェブキソスタット:10→20→40 ^{a)}	101
長期投 与試験	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験 (第III相試験) (治験実施計画書番号: FYU-981-010)	非盲検 用量漸増	経口, 1日1回, 34又は58週間 (初期I 2週間+初期II 4週間+維持期: 28又は52週間)	FYU-981:0.5→1→2, 4 ^{b)}	330

a) 初期I用量→初期II用量→維持期用量

b) 初期I用量→初期II用量→維持期用量2 mg/日, 14週時点で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下を達成していない場合, 18週以降4 mg/日に増量表2.7.4.1-2と同一

表 2.5.5-3 二重盲検試験の併合の集計対象の概略

解析の種類	試験番号	解析の分類	集計の対象とした群
治験薬群別の解析	FYU-981-003 FYU-981-006 FYU-981-011 FYU-981-014	プラセボ群 (59例)	<プラセボを投与した群> プラセボ群 (FYU-981-003) プラセボ群 (FYU-981-006)
		本薬全体 (422例)	<本薬を投与した群> 1 mg群, 2 mg群, 4 mg群 (FYU-981-003) 0.5 mg, 1 mg, 2 mg群, 4 mg群 (FYU-981-006) 本薬群 (FYU-981-011) 本薬群 (FYU-981-014)
		本薬臨床用量 (320例)	<本薬の推奨維持量を投与した群> 2 mg群, 4 mg群 (FYU-981-003) 2 mg群, 4 mg群 (FYU-981-006) 本薬群 (FYU-981-011) 本薬群 (FYU-981-014)
		ベンズプロマロン群 (99例)	<ベンズプロマロンを投与した群> ベンズプロマロン群 (FYU-981-011)
		フェブキソスタット群 (101例)	<フェブキソスタットを投与した群> フェブキソスタット群 (FYU-981-014)
用量群別の解析	FYU-981-003 FYU-981-006 FYU-981-011 FYU-981-014	0.5 mg群 (40例)	0.5 mg群 (FYU-981-006)
		1 mg群 (62例)	1 mg群 (FYU-981-003) 1 mg群 (FYU-981-006)
		2 mg群 (259例)	2 mg群 (FYU-981-003) 2 mg群 (FYU-981-006) 本薬群 (FYU-981-011) 本薬群 (FYU-981-014)
		4 mg群 (61例)	4 mg群 (FYU-981-003) 4 mg群 (FYU-981-006)

表 2.5.5-4 長期投与試験の集計対象の概略

試験番号	解析の分類	集計の対象とした被験者
FYU-981-010	本薬全体	治験薬を投与された全ての被験者
	投与終了時用量別の解析 ¹⁾	2 mg 治験薬の投与終了時用量 (又は投与中止時用量) が2 mgであった被験者
		4 mg 治験薬の投与終了時用量 (又は投与中止時用量) が4 mgであった被験者

1) 初期I又は初期IIに治験中止に至った被験者 (投与中止時用量が、0.5 mg又は1 mgの被験者) は含めなかった。

2.5.5.2 全般的な曝露状況

二重盲検試験 (試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014) では、治験薬投与期間の平均は、本薬全体で 85.6 日、本薬臨床用量で 88.2 日、プラセボ群で 72.7 日、ベンズプロマロン群で 96.8 日、フェブキソスタット群で 93.7 日であった。いずれの治験薬群においても 10 週 $\leq$ 14 週の投与期間の被験者数の割合が最も高く、本薬全体で 75.4% (318/422 例)、本薬臨床用量で 74.7% (239/320 例)、プラセボ群で 64.4% (38/59 例)、ベンズプロマロン群で 84.8% (84/99 例) 及びフェブキソスタット群で 86.1% (87/101 例) であった。

用量群別では、治験薬投与期間の平均は、0.5 mg 群で 84.2 日、1 mg 群で 73.3 日、2 mg 群で 91.4 日、4 mg 群で 74.5 日であり、いずれの用量群においても、10 週 $\leq$ 14 週の投与期間の被験者数の割合が最も高かった (2.7.4.1.2.1 項参照)。

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）では、投与 34 週後まで 330 例（投与開始例）中 299 例、投与 58 週後まで 108 例（投与 34 週後維持期継続例）中 105 例が投与を完了した。そのうち、投与 18 週後以降、維持用量を 4 mg に増量した被験者数は 43 例であり、投与 34 週後まで 43 例中 39 例、投与 58 週後まで 14 例（投与 34 週後維持期継続例）中 13 例が投与を完了した（2.7.4.1.2.2 項参照）。なお、当該治験は、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について（平成 7 年 5 月 24 日薬審第 592 号）（ICH-E1）」の要件を満たしており、長期間投与の評価は可能であると考えられた。

2.5.5.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.5.5.3.1 二重盲検試験の併合

本薬全体では、男性が 99.1%（418/422 例）、女性は 0.9%（4/422 例）、年齢の平均は 55.3 歳、高齢者（65 歳以上）は 23.5%（99/422 例）で、BMI の平均は 26.36 kg/m²であった。

痛風又は痛風結節の患者は 81.5%（344/422 例）で、高尿酸血症の患者は 18.5%（78/422 例）であり、投与前血清尿酸値の平均は 8.84 mg/dL であった。また、高尿酸血症の罹病期間は 10 年以上の割合が最も高く、50.2%（212/422 例）であった。

投与前 eGFR の平均は 69.8 mL/min/1.73m²であり、90 mL/min/1.73m²以上（腎機能正常）の割合は 7.6%（32/422 例）、60 mL/min/1.73m²以上 90 mL/min/1.73m²未満（腎機能軽度低下）の割合は 70.6%（298/422 例）、30 mL/min/1.73m²以上 60 mL/min/1.73m²未満（腎機能中等度低下）の割合は 21.8%（92/422 例）であった。肝疾患合併症を有する患者は 31.3%（132/422 例）、投与前肝機能検査値異常のある患者は 16.6%（70/422 例）であった。

人口統計学的特性は、治験薬群ごとで大きく異なることはなかった。また、本薬の用量群ごとでも大きく異なることはなかった（2.7.4.1.3.1 項参照）。

2.5.5.3.2 長期投与試験

本薬全体では、男性が 99.4%（328/330 例）、女性が 0.6%（2/330 例）で、年齢の平均は 54.0 歳、高齢者（65 歳以上）の被験者は 18.5%（61/330 例）で、BMI の平均は 26.42 kg/m²であった。

痛風又は痛風結節の患者が 83.0%（274/330 例）で、高尿酸血症の患者は 17.0%（56/330 例）であり、投与前血清尿酸値の平均は 8.80 mg/dL であった。また、高尿酸血症の罹病期間は 1 年以上 10 年未満の割合が最も高く、53.3%（176/330 例）であった。

投与前 eGFR の平均は 69.50 mL/min/1.73m²であり、90 mL/min/1.73m²以上（腎機能正常）の割合は 7.3%（24/330 例）、60 mL/min/1.73m²以上 90 mL/min/1.73m²未満（腎機能軽度低下）の割合は 70.0%（231/330 例）、30 mL/min/1.73m²以上 60 mL/min/1.73m²未満（腎機能中等度低下）の割合は 22.7%（75/330 例）であった。肝疾患合併症を有する患者は 34.5%（114/330 例）、投与前肝機能検査値異常のある患者は 18.2%（60/330 例）であった。

二重盲検試験の併合成績と大きく異なることはなかった（2.7.4.1.3.2 項参照）。

2.5.5.3.3 安全性データベースの限界

(1) 女性

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）における、女性患者での本薬の投与経験は4例で、いずれも本薬臨床用量（2 mg 群又は4 mg 群）に割付され、本薬の維持量（2 mg/日又は4 mg/日）を投与された。なお、女性患者4例は、全て高齢者（65歳以上）であった。

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における、女性患者での投与経験は2例で、本薬の維持量（2 mg/日）を投与された。なお、女性患者2例はいずれも非高齢者（65歳未満）であった。

(2) 生殖能を有する者、妊婦、授乳中の女性

臨床試験において、一般的な被験者の安全への配慮から、生殖能を有する者のうち、挙児希望の男性又は妊娠希望の女性、妊婦及び授乳中の女性は対象としなかった。

(3) 小児

臨床試験において、直接本人から同意取得が可能な20歳以上を選択基準に設定しており、20歳未満の患者は対象としなかった。

(4) 肝機能障害を有する患者

臨床試験において、一般的な被験者の安全への配慮から、重篤な肝疾患の合併症を有する患者及び投与前肝機能検査値（ALT 又は AST）が100 U/L以上の患者は対象としなかった。

(5) 腎機能障害を有する患者

臨床試験において、一般的な被験者の安全への配慮から、重篤な腎疾患を有する患者及び投与前 eGFR が30 mL/min/1.73m²未満の患者は対象としなかった。

(6) 腎結石あるいは臨床的な尿路結石を伴う患者

本薬は尿酸排泄促進薬であり、高尿酸血症・痛風治療ガイドライン（第2版）において、尿酸排泄促進薬は、尿中への尿酸排泄を増加させる旨が記載されている¹⁾。尿酸排泄促進薬の使用は、尿路結石を有する患者の病態を悪化させる可能性があるため、被験者の安全への配慮から、臨床試験においては、腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿、背部痛等）の合併のある患者を対象から除外した。

2.5.5.4 有害事象

有害事象について、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合、長期投与試験）の試験成績を中心に、検討した。

二重盲検試験の有害事象及び副作用の要約を表2.5.5-5に示した。

有害事象の発現率は、本薬全体で48.6%（205/422例）、本薬臨床用量で48.1%（154/320例）であり、プラセボ群で45.8%（27/59例）、ベンズブロマロン群で40.4%（40/99例）及びフェブキソスタット群で51.5%（52/101例）であった。副作用の発現率は、本薬全体で

16.6% (70/422 例) , 本薬臨床用量で 16.6% (53/320 例) であり, プラセボ群で 15.3% (9/59 例) , ベンズブロマロン群で 15.2% (15/99 例) 及びフェブキシソスタット群で 19.8% (20/101 例) であった。治験薬群ごとで大きく異なることはなかった。また, 本薬の用量増加に伴って有害事象及び副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった (2.7.4.2.1 (1) 項参照)。

表 2.5.5-5 有害事象及び副作用の要約 (治験薬群別) (二重盲検試験の併合)

	P群 (59例)		本薬全体 (422例)		本薬臨床用量 (320例)		B群 (99例)		F群 (101例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	27	(45.8)	205	(48.6)	154	(48.1)	40	(40.4)	52	(51.5)
副作用	9	(15.3)	70	(16.6)	53	(16.6)	15	(15.2)	20	(19.8)
重篤な有害事象	0	(0.0)	6	(1.4)	4	(1.3)	1	(1.0)	2	(2.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
中止に至った有害事象	2	(3.4)	10	(2.4)	6	(1.9)	1	(1.0)	5	(5.0)
中止に至った副作用	1	(1.7)	4	(0.9)	3	(0.9)	0	(0.0)	4	(4.0)

P群: プラセボ群, B群: ベンズブロマロン群, F群: フェブキシソスタット群

[付録表2.7.4.7-7]

表2.7.4.2-1と同一

長期投与試験の有害事象及び副作用の要約を表 2.5.5-6 に示した。

長期投与試験における, 本薬全体の有害事象の発現率は, 65.2% (215/330 例) で, 副作用の発現率は 21.8% (72/330 例) であった。有害事象及び副作用ともに, 投与期間の延長に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。また, 維持期の用量が異なる投与 18 週後以降の有害事象及び副作用の発現率を用量ごとで比較したところ, 2 mg と 4 mg で大きく異なることはなかった (2.7.4.2.1 (2) 項参照)。

表 2.5.5-6 有害事象及び副作用の要約 (長期投与試験)

	本薬全体 (330 例)	
	発現 例数	発現率 (%)
有害事象	215	(65.2)
副作用	72	(21.8)
重篤な有害事象	9	(2.7)
重篤な副作用	1	(0.3)
死亡に至った有害事象	0	(0.0)
死亡に至った副作用	0	(0.0)
中止に至った有害事象	15	(4.5)
中止に至った副作用	10	(3.0)

[付録表 2.7.4.7-11 改変]

表 2.7.4.2-3 と同一

2.5.5.4.1 比較的良好に見られる有害事象

2.5.5.4.1.1 比較的良好に見られる有害事象の解析

(1) 二重盲検試験の併合（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）

いずれかの治験薬群で2%以上認められた有害事象のうち、本薬全体又は本薬臨床用量でのみ発現率の高い有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 (1) 項参照）。

本薬全体で認められた、主な有害事象（発現率上位5項目かつ2%以上かつ発現例数2例以上）は、上咽頭炎 11.6%（49/422 例）、痛風性関節炎 5.5%（23/422 例）、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（以下、NAG 増加） 3.6%（15/422 例）、尿中 β 2 ミクログロブリン増加（以下、BMG 増加） 3.6%（15/422 例）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加（以下、 γ -GTP 増加） 2.1%（9/422 例）であった。本薬臨床用量でも同様の結果が得られた。

その他の治験薬群において認められた主な有害事象は、プラセボ群では、上咽頭炎 15.3%（9/59 例）、BMG 増加 6.8%（4/59 例）、NAG 増加 3.4%（2/59 例）、四肢不快感 3.4%（2/59 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以下、CPK 増加） 3.4%（2/59 例）、 α 1 ミクログロブリン増加（以下、AMG 増加） 3.4%（2/59 例）、血中トリグリセリド増加 3.4%（2/59 例）であった。ベンズブロマロン群では、上咽頭炎 7.1%（7/99 例）、痛風性関節炎 5.1%（5/99 例）、BMG 増加 3.0%（3/99 例）、CPK 増加 3.0%（3/99 例）、湿疹 3.0%（3/99 例）、筋骨格不快感 3.0%（3/99 例）であった。フェブキシostat群では、痛風性関節炎 5.9%（6/101 例）、上気道の炎症 5.9%（6/101 例）、BMG 増加 5.0%（5/101 例）、上咽頭炎 4.0%（4/101 例）、NAG 増加 3.0%（3/101 例）、関節炎 3.0%（3/101 例）、尿中蛋白陽性 3.0%（3/101 例）、インフルエンザ 3.0%（3/101 例）、貧血 3.0%（3/101 例）であった。

いずれかの治験薬群で2%以上認められた副作用のうち、本薬全体又は本薬臨床用量でのみ発現率の高い副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 (1) 項参照）。

本薬全体で認められた、主な副作用（発現率上位3項目かつ2%以上かつ発現例数2例以上）は、痛風性関節炎 5.0%（21/422 例）であった。本薬臨床用量も同様であった。

その他の治験薬群において認められた主な副作用は、プラセボ群では、BMG 増加 5.1%（3/59 例）及び四肢不快感 3.4%（2/59 例）であった。ベンズブロマロン群では、痛風性関節炎 5.1%（5/99 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（以下、ALT 増加） 2.0%（2/99 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST 増加） 2.0%（2/99 例）であった。フェブキシostat群では、痛風性関節炎 5.0%（5/101 例）、BMG 増加 4.0%（4/101 例）であった。

用量群ごとでも、特筆すべき有害事象は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1 (2) 項参照）。

(2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

本薬全体で認められた主な有害事象（発現率上位5項目かつ2%以上かつ発現例数2例以上）は、上咽頭炎 17.9%（59/330 例）、痛風性関節炎 13.0%（43/330 例）、関節痛 4.8%（16/330 例）、CPK 増加 4.8%（16/330 例）、関節炎 4.5%（15/330 例）であった。

本薬全体で認められた主な副作用（発現率上位 3 項目かつ 2%以上かつ発現例数 2 例以上）は、痛風性関節炎 12.7%（42/330 例）、関節炎 2.1%（7/330 例）、四肢不快感 2.1%（7/330 例）であった。

長期投与試験において認められた、主な有害事象及び副作用について、維持期の投与期間を 4 週ごとに分けた投与時期別の発現率を分析したところ、投与の継続に伴って発現率の高くなる有害事象及び副作用は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2（1）項参照）。また、投与終了時用量の 4 mg で 2 例以上認められた有害事象及び副作用について、それぞれの発現時期を分析したところ、腎結石症（腹部画像診断）は投与 34 週後においてのみ認められたが、それ以外の事象は、本薬 4 mg の投与を開始した投与 18 週後以降に偏る傾向は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2（2）項参照）。

2.5.5.4.1.2 比較的良好に見られる有害事象の考察

本薬全体で認められた主な有害事象は、上咽頭炎、痛風性関節炎、NAG 増加、BMG 増加、 γ -GTP 増加、関節痛、CPK 増加、関節炎であった。本薬全体で認められた主な副作用は、痛風性関節炎、関節炎、四肢不快感であった。

本項では、上咽頭炎、NAG 増加、BMG 増加、CPK 増加、関節炎、関節痛、四肢不快感について考察した。痛風性関節炎は、2.5.5.4.3.1 項で考察した。 γ -GTP 増加は、肝関連の有害事象に含まれるため、2.5.5.4.3.2 項で考察した。

（1）上咽頭炎

二重盲検試験における上咽頭炎の有害事象の発現率は、本薬全体では 11.6%（49/422 例）、本薬臨床用量では 12.8%（41/320 例）で、プラセボ群 [15.3%（9/59 例）] と大きく異なることはなかった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれの事象も軽度であった（付録表 2.7.4.7-19）。上咽頭炎の副作用は認められなかった（付録表 2.7.4.7-14）。対照薬群については、上咽頭炎の有害事象の発現率は、ベンズブロマロン群では 7.1%（7/99 例）、フェブキソスタット群では 4.0%（4/101 例）であった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれの事象も軽度であった（付録表 2.7.4.7-19）。上咽頭炎の副作用は認められなかった（付録表 2.7.4.7-14）。

長期投与試験における上咽頭炎の有害事象の発現率は、本薬全体で 17.9%（59/330 例）であり（付録表 2.7.4.7-17）、二重盲検試験の併合成績より高かったが、上咽頭炎の発現時期に偏りは認められなかった（2.7.4.2.1.1.2（1）項参照）。重症度は、軽度が 17.0%（56/330 例）、中等度が 0.9%（3/330 例）で、ほとんどが軽度であった（付録表 2.7.4.7-23）。上咽頭炎の副作用は認められなかった（付録表 2.7.4.7-18）。

上咽頭炎の有害事象は、いずれも非重篤で、上咽頭炎による中止例はなかった。

以上より、本薬全体又は本薬臨床用量の上咽頭炎はプラセボ群と発現率が大きく異なることはなく、投与の継続に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

（2）NAG 増加

二重盲検試験における NAG 増加の有害事象の発現率は、本薬全体では 3.6%（15/422 例）、本薬臨床用量では 3.1%（10/320 例）で、プラセボ群 [3.4%（2/59 例）] と大きく異なるこ

とはなかった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれの事象も軽度であった（付録表 2.7.4.7-19）。NAG 増加の副作用の発現率は、本薬全体では 1.9%（8/422 例）、本薬臨床用量では 1.6%（5/320 例）で、プラセボ群 [1.7%（1/59 例）] と大きく異なることはなかった（付録表 2.7.4.7-14）。対照薬群については、NAG 増加の有害事象の発現率は、ベンズブロマロン群では認められず、フェブキソスタット群では 3.0%（3/101 例）であった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれの事象も軽度であった（付録表 2.7.4.7-19）。NAG 増加の副作用の発現率は、フェブキソスタット群では 2.0%（2/101 例）であった（付録表 2.7.4.7-14）。

長期投与試験における NAG 増加の有害事象の発現率は、本薬全体では 0.9%（3/330 例）であった（付録表 2.7.4.7-17）。重症度は、いずれも軽度であった（付録表 2.7.4.7-23）。NAG 増加の副作用は認められなかった（付録表 2.7.4.7-18）。

NAG 増加の有害事象は、いずれも非重篤で、NAG 増加による中止例は認められなかった。

以上より、本薬全体又は本薬臨床用量の NAG 増加はプラセボ群と発現率が大きく異なることはなく、長期投与においても問題は認められなかった。

(3) BMG 増加

二重盲検試験における BMG 増加の有害事象の発現率は、本薬全体では 3.6%（15/422 例）、本薬臨床用量では 2.8%（9/320 例）で、プラセボ群 [6.8%（4/59 例）] と大きく異なることはなかった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれも軽度であった（付録表 2.7.4.7-19）。BMG 増加の副作用の発現率は、本薬全体では 1.2%（5/422 例）、本薬臨床用量では 1.6%（5/320 例）で、プラセボ群 [5.1%（3/59 例）] と大きく異なることはなかった（付録表 2.7.4.7-14）。対照薬群については、BMG 増加の有害事象の発現率は、ベンズブロマロン群では 3.0%（3/99 例）、フェブキソスタット群では 5.0%（5/101 例）であった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれの事象も軽度であった（付録表 2.7.4.7-19）。BMG 増加の副作用の発現率は、ベンズブロマロン群では 1.0%（1/99 例）、フェブキソスタット群では 4.0%（4/101 例）であった（付録表 2.7.4.7-14）。

長期投与試験における BMG 増加の有害事象の発現率は 2.1%（7/330 例）で（付録表 2.7.4.7-17）、発現時期に偏りは認められなかった（表 2.7.4.2-14）。重症度は、いずれも軽度であった（付録表 2.7.4.7-23）。副作用の発現率は、0.6%（2/330 例）で、1%未満であった（付録表 2.7.4.7-18）。

BMG 増加の有害事象は、いずれも非重篤であった。BMG 増加による中止例は、1 例 1 件認められたが、重症度は軽度であり、治験薬の投与中止後に治療を施すことなく消失（回復）した。なお、BMG 増加による中止は、プラセボ群においても 1 例 1 件認められた。

以上より、本薬全体又は本薬臨床用量の BMG 増加はプラセボ群と発現率が大きく異なることはなく、投与の継続に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

(4) CPK 増加

二重盲検試験における CPK 増加の有害事象の発現率は、本薬全体では 1.9%（8/422 例）、本薬臨床用量で 1.3%（4/320 例）で、プラセボ群 [3.4%（2/59 例）] と大きく異なることはなかった（付録表 2.7.4.7-13）。重症度は、いずれの事象も軽度であった（付録表 2.7.4.7-

19) . CPK 増加の副作用の発現率は、本薬全体では 0.2% (1/422 例) , 本薬臨床用量では認められず、プラセボ群 [1.7% (1/59 例)] と大きく異なることはなかった (付録表 2.7.4.7-14) . 対照薬群については、CPK 増加の有害事象の発現率は、ベンズブロマロン群では 3.0% (3/99 例) , フェブキソスタット群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は、いずれの事象も軽度であった (付録表 2.7.4.7-19) . CPK 増加の副作用の発現率は、ベンズブロマロン群で 1.0% (1/99 例) で、フェブキソスタット群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-14) .

長期投与試験における CPK 増加の有害事象の発現率は、本薬全体で 4.8% (16/330 例) (付録表 2.7.4.7-17) であり、二重盲検試験の併合成績より高かったが、発現時期に偏りは認められなかった (表 2.7.4.2-14) . 重症度は、高度が 1.2% (4/330 例) , 中等度が 1.2% (4/330 例) , 軽度は 2.4% (8/330 例) であったが (付録表 2.7.4.7-23) , 高度の事象は、いずれも治療を施すことなく、治験薬投与期間中に消失 (回復) 又は軽快した (CSR FYU-981-010, 12.4.2.3.2 項参照) . CPK 増加の副作用は認められなかった (付録表 2.7.4.7-18) .

CPK 増加の有害事象は、いずれも非重篤で、CPK 増加による中止例は認められなかった。

以上より、本薬全体又は本薬臨床用量の CPK 増加はプラセボ群と発現率が大きく異なることはなく、投与の継続に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった。

(5) 関節炎

二重盲検試験における、関節炎の有害事象の発現率は、本薬全体では 1.4% (6/422 例) , 本薬臨床用量では 1.9% (6/320 例) で、プラセボ群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は、いずれも軽度又は中等度で、高度は認められなかった (付録表 2.7.4.7-19) . 関節炎の副作用の発現率は、本薬全体では 0.9% (4/422 例) , 本薬臨床用量では 1.3% (4/320 例) であった (付録表 2.7.4.7-14) . 対照薬群では、関節炎の有害事象の発現率は、ベンズブロマロン群では 2.0% (2/99 例) , フェブキソスタット群では 3.0% (3/101 例) であった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は、すべて軽度であった (付録表 2.7.4.7-19) . 関節炎の副作用の発現率は、ベンズブロマロン群では 1.0% (1/99 例) , フェブキソスタット群では 1.0% (1/101 例) であった (付録表 2.7.4.7-14) .

長期投与試験における、関節炎の有害事象の発現率は 4.5% (15/330 例) であった (付録表 2.7.4.7-17) . 二重盲検試験の併合成績より高かったが、発現時期に偏りは認められなかった (表 2.7.4.2-14) . 重症度は、いずれも軽度又は中等度で、高度は認められなかった (付録表 2.7.4.7-23) . 副作用の発現率は 2.1% (7/330 例) であった (付録表 2.7.4.7-18) .

関節炎の有害事象は、いずれも非重篤で、関節炎による中止例は認められなかった。

以上より、二重盲検試験の本薬全体又は本薬臨床用量における関節炎の有害事象の発現率は 2%未満と低く、副作用の発現率は 1%程度であり、長期投与でも投与の継続に伴って増加する傾向は認められなかった。

(6) 関節痛

二重盲検試験における、関節痛の有害事象の発現率は、本薬全体では 0.9% (4/422 例) , 本薬臨床用量では 1.3% (4/320 例) で、プラセボ群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は、いずれも軽度であった (付録表 2.7.4.7-19) . 関節痛の副作用の発現率は、

本薬全体で0.5% (2/422例) , 本薬臨床用量では0.6% (2/320例) と1%未満であった (付録表 2.7.4.7-14) . 対照薬群では, 関節痛の有害事象の発現率は, ベンズブロマロン群 2.0% (2/99例) , フェブキソスタット群では1.0% (1/101例) であった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は, いずれも軽度であった (付録表 2.7.4.7-19) . 関節痛の副作用は, ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-14) .

長期投与試験における, 関節痛の有害事象の発現率は4.8% (16/330例) であった (付録表 2.7.4.7-17) . 二重盲検試験の併合成績より高かったが, 発現時期に偏りは認められなかった (表 2.7.4.2-14) . 重症度は, 軽度又は中等度で, 高度は認められなかった (付録表 2.7.4.7-23) . 副作用の発現率は0.6% (2/330例) と1%未満であった (付録表 2.7.4.7-18) .

関節痛の有害事象は, いずれも非重篤で, 関節痛による中止例は認められなかった.

以上より, 二重盲検試験の本薬全体又は本薬臨床用量における関節炎の有害事象の発現率は2%未満, 副作用の発現率は1%未満と低く, 長期投与でも投与期間の継続に伴って増加する傾向は認められなかった.

(7) 四肢不快感

二重盲検試験の, 四肢不快感の有害事象の発現率は, 本薬全体で1.9% (8/422例) , 本薬臨床用量で1.6% (5/320例) で, プラセボ群 [3.4% (2/59例)] と大きく異なることはなかった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は, いずれも軽度であった (付録表 2.7.4.7-19) . 四肢不快感の副作用の発現率は, 本薬全体では1.7% (7/422例) , 本薬臨床用量では1.3% (4/320例) で, プラセボ群 [3.4% (2/59例)] と大きく異なることはなかった (付録表 2.7.4.7-14) . 対照薬群については, 四肢不快感の有害事象の発現率は, ベンズブロマロン群では1.0% (1/99例) , フェブキソスタット群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-13) . 重症度は, いずれの事象も軽度であった (付録表 2.7.4.7-19) . 四肢不快感の副作用の発現率は, ベンズブロマロン群では1.0% (1/99例) で, フェブキソスタット群では認められなかった (付録表 2.7.4.7-14) .

長期投与試験における, 四肢不快感の有害事象の発現率は2.7% (9/330例) で (付録表 2.7.4.7-17) , 発現時期に偏りは認められなかった (表 2.7.4.2-14) . 重症度は, いずれも軽度であった (付録表 2.7.4.7-23) . 副作用の発現率は2.1% (7/330例) であった (付録表 2.7.4.7-18) .

四肢不快感の有害事象は, いずれも非重篤で, 四肢不快感による中止例はなかった.

以上より, 本薬全体又は本薬臨床用量の四肢不快感は, プラセボ群と大きく異なることはなく, 投与の継続に伴って発現率が増加する傾向は認められなかった.

2.5.5.4.2 死亡, その他の重篤な有害事象, その他の重要な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

いずれの臨床試験においても, 死亡に至った有害事象は認められなかった.

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験 (二重盲検試験, 長期投与試験) で認められた, その他の重篤な有害事象について検討した.

なお、臨床薬理試験におけるその他の重篤な有害事象は、扁桃周囲膿瘍で、オキサプロジン単独投与時に発現した事象であった（試験番号 FYU-981-017, 2.7.6.9 項参照）。

(1) 二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）

その他の重篤な有害事象は、本薬群で 422 例中 6 例 6 件認められた。その内訳は、結腸癌（2 件）、出血性腸憩室、前立腺癌、悪性新生物、胃癌（各 1 件）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.14 項, 2.7.6.16 項参照）。対照群については、重篤な有害事象は、プラセボ群では認められず、ベンズプロマロン群で 99 例中 1 例 1 件（胃癌）、フェブキシソスタット群では 101 例中 2 例 2 件（肝障害、結腸腺癌）が認められた。肝障害を除き、治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.15 項, 2.7.6.16 項参照）。

(2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

その他の重篤な有害事象は、330 例中 9 例 9 件認められた。その内訳は、消化管間質性腫瘍、膀胱癌、橈骨骨折、狭心症、急性胆嚢炎、慢性副鼻腔炎、胃癌第 1 期、憩室炎、エナメル上皮腫（各 1 件）であり、胃癌第 1 期を除き、治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.17 項参照）。

胃癌第 1 期は、本薬 2 mg 投与時に発現した有害事象 CEA 増加（医師記載名、非重篤）に対する、投与終了後の追跡調査（他院での上部内視鏡検査）において認められ、治験責任医師により重篤と判断された。

当該症例は、治験薬投与以前から胃炎を合併しており、飲酒習慣及び喫煙歴を有する患者であったが、治験薬投与以前の CEA 値あるいは内視鏡検査等の重篤な有害事象に関連する病歴の情報がなく、治験薬との因果関係を否定できる明確な根拠がないことから、治験責任医師により副作用と判断された。本事象の重症度は中等度であり、外科的処置により消失（回復）した。

患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）での本薬投与 752 例において発現した有害事象のうち、胃癌第 1 期は本件 1 件であり、マウス及びラットのがん原性試験で本薬投与に関連した胃の腫瘍性病変発生は認められていないことから（2.6.6.5.3 項及び 2.6.6.5.5 項参照）、本薬投与による胃癌の発現のリスクは低いと考えられた。

2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）における、中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）を検討した。

なお、臨床薬理試験における中止に至った有害事象は、腎機能障害（試験番号 FYU-981-007, 2.7.6.10 項参照）、扁桃周囲膿瘍、咽頭炎（試験番号 FYU-981-017, 2.7.6.9 項参照）、頭痛・嘔吐（試験番号 FYU-981-016, 2.7.6.1 項参照）であった。

2.5.5.4.2.3.1 中止に至った有害事象

(1) 二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）

中止に至った有害事象は、本薬群で422例中10例10件（そのうち3例3件が重篤な有害事象）認められた。その内訳は、湿疹、傾眠、出血性腸憩室、腹部不快感、坐骨神経痛、滑液包炎、悪性新生物、胃癌（各1件）、痛風性関節炎（2件）であった。痛風性関節炎を除き、2件以上発現した中止に至った有害事象（PT）はなかった。発現時用量は、10件中8件が0.25 mg、0.5 mg 又は1 mg で、2件が2 mg であった。

中止に至った副作用は、本薬群で4例4件認められた。その内訳は、腹部不快感、滑液包炎（各1件）、痛風性関節炎（2件）であった。いずれも重症度は軽度で、治験薬の投与中止後に消失（回復）した。

対照群については、中止に至った有害事象は、プラセボ群で59例中2例2件（BMG 増加、胃腸炎）、ベンズブロマロン群では99例中1例5件（血中クレアチニン増加・血中尿素増加・ヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少・赤血球数減少）、フェブキシostat群では101例中5例5件（そのうち1例1件が重篤な有害事象）（肝障害、胆道仙痛、顔面浮腫、痛風性関節炎2件）認められた。中止に至った副作用は、プラセボ群では1例1件（BMG 増加）、ベンズブロマロン群では認められず、フェブキシostat群では4例4件（肝障害、顔面浮腫、痛風性関節炎2件）認められた。対照薬群における中止に至った副作用の重症度は、肝障害（フェブキシostat群）を除き、いずれも軽度で、いずれも治験薬の投与中止後に消失（回復）又は軽快した。

(2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

中止に至った有害事象は、330例中15例18件（そのうち4例4件が重篤な有害事象）認められた。その内訳は、そう痒症・軟便、AST 増加・ALT 増加・γ-GTP 増加、痛風性関節炎、BMG 増加、消化管間質性腫瘍、膀胱癌、コントロール不良の糖尿病、湿疹、急性胆嚢炎、憩室炎（各1件）及び腎結石症（5件）であった。腎結石症を除き、2件以上発現した中止に至った有害事象（PT）はなかった。また、発現時用量は、18件中7件が0.5 mg 又は1 mg、8件が2 mg、3件が4 mg であった。

中止に至った副作用は、10例13件認められた。その内訳は、そう痒症・軟便、AST 増加・ALT 増加・γ-GTP 増加、痛風性関節炎、BMG 増加、湿疹（各1件）、腎結石症（5件）であった。重症度は、ALT 増加を除き、軽度又は中等度であった。腎結石症（4件）を除き、治験薬の投与中止（又は終了）後に消失（回復）又は軽快した。

二重盲検試験及び長期投与試験において、本薬投与例で2例以上認められた中止に至った有害事象「痛風性関節炎」及び「腎結石症」、中止に至った副作用のうち高度であった

「ALT 増加」は2.5.5.4.3 項で考察した。

2.5.5.4.2.3.2 休薬に至った有害事象

二重盲検試験において、休薬に至った有害事象は認められなかった。

長期投与試験において、休薬に至った有害事象は330例中1例1件（BMG増加）に認められ、事象発現後に治験薬の投与を休止したが、治療を施すことなく投与を再開した。副作用と判断された（表2.7.4.2-26）。

BMG増加による中止例及び休薬例は、本薬投与例では、2例（中止1例、休薬1例）認められたが、プラセボ群においても1例（中止1例）認められた。また、BMG増加の有害事象及び副作用の発現率について、二重盲検試験及び長期投与試験成績を踏まえて検討したところ（2.5.5.4.1.2（3）項参照）、特筆すべき問題は認められなかったことから、本薬を使用する上で、BMG増加が問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.4.3 器官別又は症候群別有害事象

本項では、本薬が有する尿酸降下作用又は尿酸排泄促進薬としての同種同効薬の特性から注目すべき有害事象として、痛風性関節炎、肝関連の有害事象及び尿路結石の有害事象に着目した。

2.5.5.4.3.1 痛風性関節炎

痛風性関節炎は、高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が関節内に沈着した結果として生じる病態であるが、尿酸降下薬による血清尿酸値が低下していく過程で誘発されることが示唆されている²⁾。尿酸降下薬である本薬は、薬理作用により痛風性関節炎を発現する可能性があるため、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合、長期投与試験）において認められた痛風性関節炎について、検討した。

なお、痛風性関節炎の有害事象として、基本語（PT）の「痛風性関節炎」を評価した。

二重盲検試験における痛風性関節炎の有害事象の発現率は、本薬全体では5.5%（23/422例）、本薬臨床用量では5.9%（19/320例）であり、プラセボ群では認められなかった。痛風性関節炎の副作用の発現率は、本薬全体では5.0%（21/422例）、本薬臨床用量では5.3%（17/320例）であった。対照薬群については、痛風性関節炎の有害事象の発現率は、ベンズプロマロン群では5.1%（5/99例）、フェブキソスタット群では5.9%（6/101例）であった。痛風性関節炎の副作用の発現率は、ベンズプロマロン群では5.1%（5/99例）、フェブキソスタット群では5.0%（5/101例）であった。

長期投与試験における痛風性関節炎の有害事象の発現率は、本薬全体で13.0%（43/330例）であった。痛風性関節炎の副作用の発現率は、本薬全体で12.7%（42/330例）であった。

（1）痛風性関節炎の重篤性、重症度及び処置

本薬投与例で認められた痛風性関節炎は、いずれも非重篤で、重症度が高度の事象はなく、いずれも軽度又は中等度であった（付録表2.7.4.7-61、付録表2.7.4.7-62）。対照薬群も同様であった。痛風性関節炎の有害事象による中止は、本薬投与例で3例、ベンズプロマロン群では認められず、フェブキソスタット群で2例であった。そのうち、治験実施計画書の中止基準（規定来院日を1週間延期しても痛風関節炎が消失しなかった）に該当した症例は、本薬投与例では2例、フェブキソスタット群では1例であった。

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において、痛風性関節炎が発現中に、尿酸降下薬の投与を行っている場合には、原則として投与を中止せずそのまま服用させ、そこにコルヒチン、非ステロイド性消炎鎮痛剤、副腎皮質ステロイドなどを加えて治療することが推奨されている³⁾。本薬の臨床試験において発現した痛風性関節炎は、ほとんどが非ステロイド性消炎鎮痛剤などの対症療法を施すことで治療の継続が可能と判断され、全て消失（回復）した（付録表 2.7.4.7-57, 付録表 2.7.4.7-58）。これらのことから、添付文書（案）における重要な基本的注意として「本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること」を記載した。なお、痛風性関節炎の治療手段のうち、コルヒチン投与は発作の予防措置として有効であるとされ³⁾、痛風性関節炎の発現率の評価に影響を及ぼす可能性があることから、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）では全試験を通して、治験薬投与期間におけるコルヒチンの併用投与を禁止した。

（2）痛風性関節炎の発現時期

本薬の尿酸降下作用から、治療開始時又は用量漸増時に痛風性関節炎を誘発する可能性があるため、投与時期別の痛風性関節炎の発現率を検討した。

二重盲検試験の併合成績における、本薬全体の投与時期別の痛風性関節炎の発現率は、初期Ⅰが0.7%（3/422例）、初期Ⅱが2.1%（9/421例）、維持期が3.9%（16/415例）で、発現時期に偏りは認められなかった（付録表 2.7.4.7-25）。対照薬群における、投与時期別の痛風性関節炎の発現率は、ベンズプロマロン群及びフェブキソスタット群で、それぞれ、初期Ⅰが0.0%（0/99例）及び0.0%（0/101例）、初期Ⅱが2.0%（2/99例）及び3.0%（3/99例）、維持期が3.1%（3/98例）及び3.1%（3/96例）であった。長期投与試験における投与時期別の痛風性関節炎の発現率は、初期Ⅰ及び初期Ⅱでは、二重盲検試験の併合成績と大きく異なることはなく、投与期間が後半になるほど発現率が低くなる傾向が認められ、本薬の維持用量の投与7箇月後から投与13箇月後（投与34週後から投与58週後）までの期間の発現率は、1.0%以下で推移した（表 2.7.4.2-14）。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）によると、血清尿酸値をより低く維持するほど痛風結節の縮小速度は速く、12箇月以上、血清尿酸値を6.0 mg/dL以下に維持できた痛風患者は、6.0 mg/dL以上であった患者と比較して痛風性関節炎も起こりにくくなるとされていることから⁴⁾、本薬の投与期間の継続に伴う痛風性関節炎の発現率の低下は、本薬を長期間投与することで血清尿酸値を6.0 mg/dLに維持した効果として（2.7.3.2.5（2）項参照）観察されたと考えられた。また、長期投与試験では、4 mgの投与開始した投与18週後以降の痛風性関節炎の発現率は、2 mgと比較して大きく異なることはなく、4 mgへの増量において特筆すべき問題はないと考えられた（付録表 2.7.4.7-29）。

また、開始用量を0.5 mgとして実施した試験（試験番号 FYU-981-011, FYU-981-014, FYU-981-010）の個々の試験成績では、いずれの試験においても、初期Ⅰの痛風性関節炎の発現率は0.0%～1.2%であった（表 2.7.4.2-33）。

以上のことから、本薬を0.5 mgから漸増を開始し、維持量を2 mg又は4 mgとする用法用量について、痛風性関節炎の発現状況の観点から、大きな問題はないと考えられた。

(3) 痛風性関節炎を発現しやすい被験者背景要因

本薬による痛風・高尿酸血症の治療において、痛風性関節炎の発現に影響する可能性がある被験者背景を考察するため、痛風性関節炎に関連する被験者背景要因（臨床診断名、投与前血清尿酸値、病型、高尿酸血症の罹病期間、高尿酸血症の治療期間）別に痛風性関節炎の発現率を検討した結果、臨床診断名（痛風又は痛風結節、高尿酸血症）及び高尿酸血症の治療期間カテゴリ別で異なる傾向が認められ、それぞれ、「痛風又は痛風結節」及び治療期間が短いほど痛風性関節炎の発現率に高い傾向が認められた。臨床診断名について、ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群においても同様に、「痛風又は痛風結節」で痛風性関節炎の発現率に高い傾向が認められた（付録表 2.7.4.7-63, 付録表 2.7.4.7-64）。治療期間については、フェブキソスタット群においても同様に、治療期間が短いほど痛風性関節炎の発現率に高い傾向が認められており（付録表 2.7.4.7-71, 付録表 2.7.4.7-72）、これは、尿酸降下薬を投与し、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に長期間維持することで痛風性関節炎が起こりにくくなるとされていることから⁴⁾、治療期間が長い被験者よりも短い被験者の方が痛風性関節炎を発現しやすいと推察された。その他の部分集団ではいずれも発現率が大きく異なることはなかった（2.7.4.2.1.5.2 (4) 項参照）。

以上より、本薬の投与により、痛風性関節炎が認められたものの、その発現率はベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群と大きく異なることはなく、全て非重篤で、重症度が高度の事象は認められなかった。また、長期投与時の痛風性関節炎の発現率は、本薬の維持用量（2 mg 又は 4 mg）の投与 7 箇月以降（投与 34 週後以降）で低くなる傾向が認められた。

2.5.5.4.3.2 肝関連の有害事象

本薬と同種同効薬であるベンズブロマロンは、重篤な肝障害が報告されており、肝障害を有する患者への投薬は制限されている⁵⁾。本薬が肝障害を誘発するリスクについて、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合、長期投与試験）で認められた肝関連の有害事象を用いて検討を行った。なお、肝関連の有害事象として、SMQ で「肝障害」に該当する基本語（PT）を評価した。

(1) 肝関連の有害事象の発現率

1) 二重盲検試験の併合（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）

二重盲検試験の肝関連の有害事象の発現率を表 2.5.5-7、肝関連の副作用の発現率を表 2.5.5-8 に示した。

肝関連の有害事象の発現率は、本薬全体 4.5%（19/422 例）、本薬臨床用量 4.1%（13/320 例）、プラセボ群では認められず、ベンズブロマロン群 2.0%（2/99 例）、フェブキソスタット群 6.9%（7/101 例）であった。

肝関連の副作用の発現率は、本薬全体 1.2%（5/422 例）、本薬臨床用量 0.6%（2/320 例）、ベンズブロマロン群 2.0%（2/99 例）、フェブキソスタット群 5.0%（5/101 例）であった。

本薬の用量増加に伴って、肝関連の有害事象及び副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった（表 2.7.4.2-46、表 2.7.4.2-47）。

表 2.5.5-7 肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象									
	P群		本薬全体		本薬臨床用量		B群		F群	
	(59例)		(422例)		(320例)		(99例)		(101例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	0	(0.0)	19	(4.5)	13	(4.1)	2	(2.0)	7	(6.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	3	(3.0)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
臨床検査	0	(0.0)	18	(4.3)	12	(3.8)	2	(2.0)	4	(4.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	9	(2.1)	6	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	8	(1.9)	5	(1.6)	2	(2.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	8	(1.9)	5	(1.6)	2	(2.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0, P群：プラセボ群, B群：ベンズプロマロン群, F群：フェブキソスタット群

【付録表 2.7.4.7-75】

表 2.7.4.2-44 と同一

表 2.5.5-8 肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の副作用									
	P群		本薬全体		本薬臨床用量		B群		F群	
	(59例)		(422例)		(320例)		(99例)		(101例)	
	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)	発現 例数	発現率 (%)
全体	0	(0.0)	5	(1.2)	2	(0.6)	2	(2.0)	5	(5.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
臨床検査	0	(0.0)	4	(0.9)	1	(0.3)	2	(2.0)	4	(4.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0, P群：プラセボ群, B群：ベンズプロマロン群, F群：フェブキソスタット群

【付録表 2.7.4.7-76】

表 2.7.4.2-45 と同一

a) 肝関連の有害事象の内訳

器官別大分類（SOC）ごとの肝関連の有害事象の発現率は、本薬全体では、「肝胆道系障害」0.2%及び「臨床検査」4.3%であった。基本語（PT）ごとの肝関連の有害事象の発現率は、本薬全体では、γ-GTP 増加 2.1% (9/422 例)，ALT 増加 1.9% (8/422 例)，AST 増加 1.9% (8/422 例)，血中ビリルビン増加 0.5% (2/422 例)，肝機能検査異常 0.2% (1/422 例)，脂肪肝 0.2% (1/422 例) であった。

器官別大分類（SOC）ごとの肝関連の副作用の発現率は、本薬全体では、「肝胆道系障害」0.2%、「臨床検査」0.9%であった。基本語（PT）ごとの肝関連の副作用の発現率は、本薬全体では、いずれの事象も1.0%未満と低かった。ベンズブロマロン群では、ALT増加2.0%（2/99例）とAST増加2.0%（2/99例）が、フェブキソスタット群では、肝機能検査異常2.0%（2/101例）が、副作用（PT）として2%以上認められた。

b) 肝関連の有害事象の用量別、時期別の検討

肝関連の有害事象及び副作用（PT）の発現率は、本薬の用量の増加に伴って高くなる傾向は認められなかった。肝関連の有害事象の投与時別の発現率は、初期Ⅰが1.7%（7/422例）、初期Ⅱが0.5%（2/421例）、維持期が2.7%（11/415例）で、発現時期に偏りは認められなかった。対照薬群では、肝関連の有害事象の投与時期別の発現率は、ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群ではそれぞれ、初期Ⅰが0.0%（0/99例）及び2.0%（2/101例）、初期Ⅱが1.0%（1/99例）及び4.0%（4/99例）、維持期が1.0%（1/98例）及び1.0%（1/96例）であった（付録表2.7.4.7-77）。

2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

長期投与試験の肝関連の有害事象の発現率を表2.5.5-9、肝関連の副作用の発現率を表2.5.5-10に示した。

肝関連の有害事象の発現率は、6.7%（22/330例）で、肝関連の副作用の発現率は、0.6%（2/330例）であった。肝関連の有害事象について、発現時期に偏りは認められなかった（2.7.4.2.1.5.3（1）2）項参照）。

表 2.5.5-9 肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 本薬全体 (330例)	
	発現 例数	発現率 (%)
全体	22	(6.7)
肝胆道系障害	1	(0.3)
脂肪肝	1	(0.3)
臨床検査	22	(6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(2.7)
血中ビリルビン増加	2	(0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(2.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.3)

用語辞書: MedDRA/J Ver.21.0

[付録表 2.7.4.7-83 改変]

表 2.7.4.2-51 と同一

表 2.5.5-10 肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 本薬全体 (330 例)	
	発現 例数	発現率 (%)
全体	2	(0.6)
臨床検査	2	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)
用語辞書: MedDRA/J Ver.21.0		
[付録表 2.7.4.7-84 改変]		
表 2.7.4.2-52 と同一		

a) 肝関連の有害事象の内訳

器官別大分類（SOC）ごとの肝関連の有害事象の発現率は、「肝胆道系障害」0.3%、「臨床検査」6.7%であった。基本語（PT）ごとの肝関連の有害事象の発現率は、ALT 増加 3.3%（11/330 例），AST 増加 2.7%（9/330 例），γ-GTP 増加 2.7%（9/330 例），血中ビリルビン増加 0.6%（2/330 例），尿中ウロビリノーゲン増加 0.3%（1/330 例），脂肪肝 0.3%（1/330 例）であった。

肝関連の副作用の器官別大分類（SOC）は、全て「臨床検査」で、基本語（PT）ごとでは、いずれの事象も 1.0%未満と低かった。

b) 本薬 4 mg 投与時に発現した肝関連の有害事象

発現時用量が 4 mg であった 4 件（3 例）の肝関連の有害事象は、重症度がいずれも軽度で、治療を施すことなく、軽快又は消失（回復）し、治験薬との因果関係はいずれも否定された。4 mg 投与において大きな問題は認められなかった。

(2) 肝関連の有害事象の重症度、重篤度及び中止

二重盲検試験及び長期投与試験の本薬投与例で発現した肝関連の有害事象は、全て非重篤であった。重症度は、以下に詳述した ALT 増加 2 例（症例番号 F-47：試験番号 FYU-981-003，症例番号 15-27：試験番号 FYU-981-010）を除き、高度は認められず、ほとんどは軽度であった。肝関連の有害事象は、いずれの事象も治療を施すことなく、消失（回復）又は軽快した。

対照薬群では、フェブキソスタット群で重篤な副作用として肝障害（重篤度：重篤，重症度：高度）が認められた。その他の肝関連の有害事象は、いずれも非重篤で、重症度は軽度であった。

症例番号 F-47（試験番号 FYU-981-003）の肝機能検査値と経過を表 2.5.5-11 に示した。

ALT 増加の有害事象は、投与終了時（投与 8 週後）に認められ、治験薬の投与終了後に、治療を施すことなく消失（回復）した。当該事象は、被験者の素因によるものと考えられ（当該被験者は合併症に肝機能障害を有しており、AST 及び γ-GTP を含めた肝機能検査値が治験薬投与前から変動することがあった），治験責任医師より治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5-11 肝機能検査値の推移と経過（症例番号 F-47：試験番号 FYU-981-003）

検査時点	治験薬 投与開始 からの日数 ^a	治験薬 投与終了 からの日数 ^b	ALT (U/L) [基準値： 5-45]	AST (U/L) [基準値： 10-40]	γ-GTP (U/L) [基準値： 80以下]	経過
投与前	—	—	91H	40	102H	肝疾患合併症：あり (肝機能障害)
投与2週後	14	—	62H	64H	75	
投与4週後	30	—	51H	51H	58	
投与6週後	43	—	79H	65H	70	
投与8週後	56	—	342H	105H	190H	ALT増加：発現
規定外／追跡	(72)	16	63H	54H	—	ALT増加：消失(回復)

a：検査日 - 治験薬投与開始日（治験薬の投与開始日を1日目として起算）

b：検査日 - 治験薬投与終了日（治験薬の投与終了日を0日目として起算）

〔CSR FYU-981-003（資料 5.3.5.1-1）12.3.2項，表 14.3.4.1〕より作成

表 2.7.4.2-50 と同一

症例番号 15-27（試験番号 FYU-981-010）の肝機能検査値と経過を表 2.5.5-12 に示した。

ALT 増加の有害事象は，投与2週後（初期1）に認められ，その後の規定外検査値（248 U/L）を受けて，治験責任医師によって治験中止と判断された。治験薬の投与中止後に，治療を施すことなく消失（回復）した。なお，同時期に基準値上限逸脱が認められた AST 及び γ-GTP も中止に至った有害事象であると，治験責任医師により判断された。いずれの事象も副作用と判断された。

表 2.5.5-12 肝機能検査値の推移と経過（症例番号 15-27：試験番号 FYU-981-010）

検査時点	治験薬 投与開始 からの日数 ^a	治験薬 投与終了 からの日数 ^b	ALT (U/L) [基準値： 5-45]	AST (U/L) [基準値： 10-40]	γ-GTP (U/L) [基準値： 79以下]	経過
投与前	—	—	34	30	84H	肝疾患合併症：なし
投与2週後	14	—	197H	36	174H	ALT増加：発現 γ-GTP増加：発現
規定外／追跡	28	—	248H	87H	212H	AST増加：発現
中止時	(42)	14	43	28	148H	ALT増加：消失（回復） AST増加：消失（回復）
規定外／追跡	(56)	28	39	25	135H	γ-GTP増加：軽快

a：検査日 - 治験薬投与開始日（治験薬の投与開始日を1日目として起算）

b：検査日 - 治験薬投与終了日（治験薬の投与終了日を0日目として起算）

〔CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）12.4.2.3.1項（1），（2），（3）〕より作成

表 2.7.4.2-57 と同一

（3）被験者背景要因別の検討

肝関連の有害事象の発現に影響する可能性がある被験者背景を考察するため，関連する被験者背景要因（肝疾患合併症，投与前肝機能検査値異常）別に肝関連の有害事象及び副作用の発現率を検討した結果，肝疾患合併症の有無の部分集団では，二重盲検試験及び長期投与試験ともに，肝関連の有害事象の発現率で異なる傾向が認められ，本薬全体の「肝疾患合併症あり」で高い傾向が認められたが（表 2.7.4.2-58，表 2.7.4.2-60），副作用の発現率は肝疾患合併症の有無で大きく異なることはなかった（表 2.7.4.2-59，表 2.7.4.2-61）。また，投与前肝機能検査値異常の有無の部分集団では，二重盲検試験において，本薬全体の「投与前肝機能検査値異常あり」で肝関連の有害事象及び副作用の発現率に高い傾向が認められたが，

本薬臨床用量における肝関連の副作用の発現例数は、投与前肝機能検査値異常のありとなし
がそれぞれ1例で大きく異なることはなく（表 2.7.4.2-62, 表 2.7.4.2-63）、長期投与試験で
は投与前検査値異常の有無で大きく異なることはなかった（表 2.7.4.2-64, 表 2.7.4.2-65）。
肝関連の有害事象のうち、重症度が高度の有害事象を発現した2例（症例番号：F-47, 15-
27）の肝関連の被験者背景は、肝疾患合併症の有無がそれぞれ1例、投与前肝機能検査値異
常（ALT又はAST）の有無がそれぞれ1例であった。肝関連の有害事象及び副作用につい
て、被験者背景要因による明らかな影響は認められなかった。フェブキソスタット群では、
「肝疾患合併症あり」の肝関連の副作用の発現率、「投与前肝機能検査値異常あり」の肝関
連の有害事象及び副作用の発現率に高い傾向が認められた。

肝関連の有害事象に関する考察は、肝障害に関する考察として2.5.5.8項に記載した。

2.5.5.4.3.3 尿路結石の有害事象

尿酸排泄促進作用を有する本薬は、尿中への尿酸排泄に伴い、尿路結石を誘発する可能性
がある。高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において、酸性尿は尿路結石の危
険因子であり、尿路結石の予防においては尿pHを6.0～7.0に維持することを目標とするこ
と、また、尿路結石の既往のある患者では尿pHに留意して慎重に投与することが記載され
ている⁶⁾。これらのことから、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（試験番
号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014, FYU-981-010）においては、
被験者の安全性を考慮し、以下のいずれかの条件に該当した場合は尿アルカリ化剤（クエン
酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤）を併用投与することを治験実施計画書で
規定した。

- ・ 尿路結石の既往歴のある患者
- ・ 同意取得後以降の臨床検査において、尿pHが6.0未満の患者

また、痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-
013）では、医師が投与を不要と判断した場合を除き、治験薬の投与期間中は尿アルカリ化
剤（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤）を併用投与することを規定し
た。

個々の試験における、尿アルカリ化剤（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物）
の併用薬の集計結果によると、本薬投与時に尿アルカリ化剤を併用した被験者の割合は
70%以上であった（表 2.7.4.2-66）。

本薬が尿路結石を誘発するリスクについて、安全性評価項目として腹部画像診断を実施し
ている第Ⅲ相フェブキソスタット対照二重盲検試験（試験番号 FYU-981-014）、長期投与
試験（試験番号 FYU-981-010）、痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試
験（試験番号 FYU-981-013）の試験成績に基づき検討した。

本項では、尿路結石の有害事象として、器官別大分類（SOC）「腎および尿路障害」のう
ち、HLGT「尿石症」に該当する有害事象「基本語（PT）の「膀胱結石」、「前立腺結石」、

「尿道結石」、「尿路結石」、「尿管結石症」、「腎石灰沈着症」、「腎結石症」、「鹿角状結石」] を評価した。

第III相フェブキシソスタット対照二重盲検試験（試験番号 FYU-981-014）における本薬群 99 例及びフェブキシソスタット群 101 例、痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-013）における本薬投与 26 例（尿酸排泄低下型群、尿酸産生過剰型群）において、尿路結石の有害事象の発現は認められなかった。

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）では、尿路結石の有害事象は 330 例中 7 例 7 件（2.1%）認められた（表 2.5.5-13）。基本語（PT）ごとでは、腎結石症 1.5%（5/330 例）、腎石灰沈着症 0.6%（2/330 例）であった。発現時用量（検査時）は、7 件中 4 件が 2 mg、3 件が 4 mg であった。重篤と判断された事象はなく、重症度はいずれも軽度であった。尿路結石の有害事象を発現したいずれの症例も、尿路結石の既往歴はなく、7 例中 5 例は事象発現前から尿アルカリ化剤の服用をしていた。また、尿路結石の有害事象の転帰は、1 例を除き、不変であった（表 2.7.4.2-68）。

尿路結石の有害事象は全て副作用と判断された。

表 2.5.5-13 尿路結石の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 本薬全体 (330 例)	
	発現 例数	発現率 (%)
全体	7	(2.1)
腎および尿路障害	7	(2.1)
腎結石症	5	(1.5)
腎石灰沈着症	2	(0.6)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[付録表 2.7.4.7-97 改変]

表 2.7.4.2-67 と同一

なお、その他の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした試験（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011）においては、医師の診察（自他覚所見）等により調査を実施したが、尿路結石の有害事象は認められなかった。

以上より、尿アルカリ化剤の併用による尿路結石の予防条件下において、本薬の長期投与時に、2.1%程度の頻度で尿路結石の有害事象が発現したものの（そのうち腎結石症は 1.5%）、重篤と判断された事象はなく、重症度は全て軽度であった。

2.5.5.5 臨床検査

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）の臨床検査値の要約統計量に、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.4.3.1 項参照）。個々の症

例において、基準値逸脱が散見されたが、有害事象と判断されたもの以外は、臨床的に意義のある変動ではないと判断された。また、基準値からの逸脱例が、投与後に顕著に増加した項目はなかった（2.7.4.3.2項参照）。

以上より、臨床検査値に、本薬投与による特筆すべき問題はないと考えられた。

2.5.5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.6.1 バイタルサイン

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）のバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）の要約統計量に、特筆すべき変動は認められなかった（2.7.4.4.1項参照）。

以上より、バイタルサインに、本薬投与による特筆すべき問題はないと考えられた。

2.5.5.6.2 12誘導心電図

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験、長期投与試験）における12誘導心電図の臨床的に問題となる所見の集計について、いずれの試験においても特筆すべき問題は認められなかった。また、QT/QTcF評価クロスオーバー試験（試験番号 FYU-981-007）において、薬力学及び薬物動態の検討により、QT/QTcF延長作用は陰性であることが確認された（2.7.4.4.2項参照）。

以上より、12誘導心電図に、本薬投与による特筆すべき問題はないと考えられた。

2.5.5.7 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性要因

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験及び長期投与試験で認められた本薬全体の有害事象及び副作用の発現率について、「年齢」、「性別」、「BMI」、「臨床診断名」、「投与前血清尿酸値」、「病型」、「腎機能（投与前 eGFR）」、「肝疾患合併症」、「投与前肝機能検査値異常」による部分集団解析を実施したところ、投与前血清尿酸値を除き、いずれの部分集団においても特筆すべき問題は認められなかった。「投与前血清尿酸値」の部分集団解析では、長期投与試験において、投与前血清尿酸値9 mg/dL以上で副作用の発現率に高い傾向が認められたが、二重盲検試験の併合成績では、有害事象、副作用共に、投与前血清尿酸値ごとで大きく異なることはなく、明らかな傾向は認められなかった。

なお、臨床薬理試験において、尿酸排泄低下型又は尿酸産生過剰型の高尿酸血症患者、中等度までの腎機能低下者、重度までの肝機能障害者を対象として安全性を検討したが、特筆すべき問題は認められなかった（2.7.4.5.1項参照）。

以上より、有害事象及び副作用の発現率に対して明らかな影響を及ぼす内因性要因は認められなかった。

2.5.5.7.2 外因性要因

(1) 食事

最終製剤を用いた臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-016）では、絶食下及び摂食下ともに安全性に大きな問題は認められなかった（2.7.4.5.2.1 項参照）。

(2) 飲酒習慣

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験及び長期投与試験では、飲酒習慣の有無によって有害事象及び副作用の発現率が大きく異なることはなかった（2.7.4.5.2.2 項参照）。

(3) 尿酸生成抑制薬併用

尿酸排泄低下型及び尿酸産生過剰型の高尿酸血症患者を対象として入院下で実施した臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-008）では、尿酸生成抑制薬（トピロキソスタット）の併用時の安全性に大きな問題は認められなかった（2.7.4.5.2.3 項参照）。

以上より、有害事象及び副作用の発現率について明らかな影響を及ぼす外因性要因は認められなかった。

2.5.5.7.3 薬物相互作用

健康成人男性を対象としたオキサプロジンとの薬物相互作用試験（試験番号 FYU-981-017）では、オキサプロジン併用による本薬の安全性上の大きな問題は認められなかった（2.7.4.5.3 項参照）。

2.5.5.7.4 妊娠及び授乳時の使用

これまでに実施した臨床試験では、妊婦及び授乳中の患者は対象としておらず、妊婦及び授乳時の使用の経験はない。

2.5.5.7.5 過量投与

本薬投与時における過量投与の報告はない。

2.5.5.7.6 薬物乱用

非臨床試験において中枢神経系への影響を示唆する変化は認められておらず（2.6.2.4.1 項、2.6.6.2 項、2.6.6.3 項参照）、臨床試験においても薬物乱用に関連した有害事象は認められていない。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響及び精神機能の障害

自転車運転及び機械操作に影響を及ぼすと考えられる有害事象や、精神機能の障害を示唆する所見は得られていない。

2.5.5.8 肝障害に関する考察

(1) 臨床試験成績に基づいた考察

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験における肝関連の有害事象の解析結果から、本薬投与例における肝関連の有害事象の発現率は、二重盲検試験が 4.5% (19/422 例)、長期投与試験が 6.7% (22/330 例) であった。また、肝関連の副作用の発現率は、二重盲検試験が 1.2% (5/422 例)、長期投与試験が 0.6% (2/330 例) で、個々の副作用の発現率は、1%未満と低かった。本薬投与例における肝関連の副作用の発現率は、ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群より低い傾向が認められた。本薬投与例における肝関連の有害事象は、全て非重篤で、重症度はほとんどが軽度で、治療が施された事象はなかった。また、肝関連の副作用の発現率は低く、重症度、事象に対する治療の有無も鑑みると、本薬投与において肝関連の有害事象が大きな問題となる可能性は低いと推察された (2.5.5.4.3.2 (1) 項、(2) 項参照)。

また、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験における肝関連の臨床検査値 (ALT, AST, γ -GTP, 総ビリルビン, ALP, 尿中ウロビリノーゲン) の解析においては、本薬全体における治験薬投与後の検査値の平均は、いずれの項目も基準値内で推移しており、加えて、治験薬投与後の基準値逸脱例の割合は、治験薬投与前と大きく異なることはなかった (2.5.5.5 項参照)。さらに、肝関連の臨床検査値について個々の被験者における変化について、海外の指針 (Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation⁷⁾) を参考に検討したところ、本薬投与例及び対照薬投与例のいずれにおいても Hy's Law として提唱される以下の 3 つの要素全てに該当する症例はなかった。

- ・ AST 又は ALT が基準値上限 3 倍以上に増加
- ・ 血中ビリルビンが基準値上限 2 倍以上に増加し、ALP 増加を伴わない
- ・ AST 又は ALT 及び総ビリルビンが共に増加する原因が他に認められない

以上、肝関連の臨床検査の要約統計量及び個々の被験者における推移においては、本薬投与による大きな問題は認められなかった。

さらに、肝関連の有害事象を発現しやすい被験者背景の検討のため、肝関連の有害事象及び副作用の発現率について肝関連の被験者背景因子 (肝疾患合併症、投与前肝機能検査値異常) ごとに部分集団解析を行ったところ、フェブキソスタット群においては投与前肝機能検査値異常のある患者で高い傾向が認められたが、本薬投与例においては、肝関連の被験者素因による明らかな影響は認められなかった (2.5.5.4.3.2 (3) 項参照)。また、重度までの肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験 (試験番号 FYU-981-015) おける、重度、中等度及び軽度肝機能障害者の安全性評価においても、特筆すべき問題は認められなかった

(2.7.4.5.1.8 (1) 項参照)。

(2) 非臨床試験成績に基づいた考察

ベンズブロマロンの薬理作用機序は、URAT1 阻害による尿中への尿酸排泄促進作用である。URAT1 の尿酸輸送活性低下を伴う遺伝子変異に基づく低尿酸血症患者において劇症肝炎をはじめとする肝障害との関連は報告されておらず、2017 年に発行された腎性低尿酸血症診療ガイドライン第 1 版においても低尿酸血症と肝障害の関係については特に言及されていない⁸⁾。したがって、ベンズブロマロンで認められた肝障害は、URAT1 阻害に基づくものではなく、その構造に基づくものであることが示唆されている^{9, 10)}。本薬は構造に基づくこのような肝障害を回避することをコンセプトとして開発された薬剤である（2.5.1.2.3 項参照）。さらに、本薬は強力かつ選択的な URAT1 阻害、薬物動態的特性に基づく高い血中濃度により、投与量を低減させている。これらを踏まえて、本薬の薬物性肝障害のリスクについて評価した。

非臨床では、ラット及びサル の反復投与毒性試験において、肝障害を示唆する病理組織学的変化（肝細胞への障害性、胆汁鬱滞及びアポトーシスの亢進）は認められなかった

（2.6.6.9 項参照）。これらと共に薬物性肝障害の発現機序として挙げられている¹¹⁾、共有結合、ミトコンドリア機能の障害及び免疫反応の刺激についても検討したが、臨床最大用量又は曝露量を考慮すると、本薬による薬物性肝障害リスクを示唆する所見は認められず

（2.6.6.8.7.5 項、2.6.6.8.7.6 項、2.6.6.8.7.7 項参照）、ベンズブロマロンよりも薬物性肝障害リスクは小さいと考えられた。

特異体質性薬物反応と 1 日最大服用量の関係が報告されている¹²⁾。特異体質性薬物反応のために米国及び欧州で市場から撤退した医薬品 31 品目を 1 日最大服用量で分類した結果、10 mg 未満のものは含まれていなかった。また、特異体質性薬物反応のために Black Box Warning となった 36 品目を 1 日最大服用量で分類した結果、10 mg 未満のものは含まれていなかった。ドチヌラドの 1 日の臨床最大用量は 4 mg としており、特異体質性薬物反応を発現する可能性は低いと考えられる。

以上、本薬を 752 例に投与した治験成績から、本薬投与によって重大な肝障害又は肝関連の有害事象が誘発される可能性や、顕著な肝機能検査値異常を引き起こすリスクは低いと考えられ、肝障害の素因を有する患者（投与前検査値異常を含めた肝疾患を有する患者）においても、増悪するという傾向は見受けられなかった。非臨床においても、特筆すべき肝関連の異常所見は認められていないことから、本薬を使用する上で、肝障害が問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.9 海外臨床試験

該当するデータはない。

2.5.5.10 市販後データ

該当するデータはない。

2.5.5.11 安全性のまとめ

・痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014）で、本薬を投与した 422 例において有害事象は 48.6%

（205/422 例）に認められた。これに対して、プラセボ群では 45.8%（27/59 例），ベンズブプロマロン群では 40.4%（40/99 例），フェブキソスタット群では 51.5%（52/101 例）であり、治験薬群ごとで大きく異なることはなかった。

・痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験で認められた主な有害事象は、上咽頭炎 11.6%（49/422 例），痛風性関節炎 5.5%（23/422 例），NAG 増加 3.6%（15/422 例），BMG 増加 3.6%（15/422 例）， γ -GTP 増加 2.1%（9/422 例）であった。これらの有害事象はプラセボ群，ベンズブプロマロン群，フェブキソスタット群と比較して発現率が大きく異なることはなかった。

・いずれかの治験薬群で 2%以上認められた有害事象のうち、本薬群においてのみ発現率の高い有害事象は認められなかった。本薬の用量群ごとでも特筆すべき有害事象は認められなかった。

・長期投与で大きな問題となるような有害事象は認められなかった。

・死亡例はなく、重篤な有害事象は、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験で 422 例中 6 例 6 件，長期投与試験で 330 例中 9 例 9 件認められた。胃癌第 1 期を除いて、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の臨床試験では、重篤な有害事象が 1 例 1 件（扁桃周囲膿瘍）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。胃癌第 1 期は、本薬を投与した 752 例において 1 例 1 件の発現であり、非臨床試験においても本薬投与に関連した胃の腫瘍性病変発生は認められていないことから、本薬投与による胃癌の発現リスクは低いと考えられた。

・中止に至った有害事象は、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験では 422 例中 10 例 10 件，長期投与試験では 330 例中 15 例 18 件認められた。中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して大きく異なることはなかった。

・本薬投与例に発現した痛風性関節炎は、全て非重篤であり、軽度又は中等度であった。痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験における、痛風性関節炎の発現率は 5.5%（23/422 例）で、ベンズブプロマロン群及びフェブキソスタット群と大きく異なることはなかった。

・長期投与試験では、痛風性関節炎の発現率は、本薬の維持用量（2 mg 又は 4 mg）の投与 7 箇月以降（投与 34 週後以降）で低くなる傾向が認められ、これは、本薬を長期間投与することで血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持した効果として観察されたと考えられた。

・本薬を 752 例に投与した治験成績から、本薬投与によって重大な肝障害又は肝関連の有害事象が誘発される可能性や、顕著な肝機能検査値異常を引き起こすリスクは低いと考えられ、肝障害の素因を有する患者（投与前検査値異常を含めた肝疾患を有する患者）においても、増悪するという傾向は見受けられなかった。非臨床においても、特筆すべき肝関連の異常所見は認められていないことから、本薬を使用する上で、肝障害が問題となる可能性は低いと考えられた。

・肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験において、重度までの肝機能障害者における安全性を検討したが、安全性上の特筆すべき問題は認められなかった。また、痛風を含む高尿酸

血症患者を対象とした二重盲検試験、長期投与試験では、肝疾患合併症の有無、投与前肝機能検査値（ALT 又は AST）異常の有無ごとに有害事象及び副作用の部分集団解析を行ったが、部分集団ごとで明らかに異なることはなかった。

- ・尿路結石の有害事象は、尿アルカリ化剤の併用による尿路結石の予防条件下において、2.1%（そのうち腎結石症は 1.5%）発現した。重篤と判断された事象はなく、重症度は全て軽度であった。
- ・臨床検査、バイタルサイン、心電図において、本薬投与に伴う特筆すべき変動は認められなかった。
- ・有害事象及び副作用の発現率に対して、明らかな影響を及ぼす被験者背景要因は認められなかった。
- ・中等度までの腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした二重盲検試験及び長期投与試験の結果から、腎機能が低下している患者での有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。

以上、二重盲検試験及び長期投与試験における本薬投与例の有害事象の発現率、種類、重篤性及び臨床検査、バイタルサイン、心電図の結果より、痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本薬投与における安全性上の特段の懸念は認められなかった。また、二重盲検試験及び長期投与試験における部分集団解析及び肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験並びに中等度までの腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験においても安全性上の懸念は認められず、これらの患者においても用法・用量の調節を行うことなく投与可能であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

ドチヌラドは強力かつ選択的な URAT1 阻害作用を有する新規選択的尿酸再吸収阻害薬で、従来の尿酸降下薬（ベンズブロマロン、フェブキソスタットなど）に比べて尿酸分泌に関与するトランスポーターに対する阻害活性は低く、尿酸再吸収を選択的に阻害する。以下に、非臨床試験及び臨床試験成績から考えられるドチヌラドのベネフィットとリスクを記述する。

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

痛風及び高尿酸血症の治療に関しては、均質かつ良質な診療の浸透を目的として、日本痛風・核酸代謝学会によって高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）が作成されている。治療ガイドラインによると、本薬の対象疾患である高尿酸血症の有病率は、成人男性において約20%、30歳以降で約30%と推定され、治療を必要とする患者数は相当数に上ると推定される。治療ガイドラインでは、血清尿酸値7.0 mg/dLを超える状態を高尿酸血症と定義しており、高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が沈着した結果、痛風性関節炎や痛風結節が生じ、腎に沈着すると腎機能障害となる。また、薬物治療などによる急激な血清尿酸値の低下により、痛風性関節炎を誘発することが知られている。高尿酸血症は原因別に尿酸産生過剰型、尿酸排泄低下型、混合型に大別され、日本人の病型は尿酸産生過剰型12%、尿酸排泄低下型60%、混合型25%と報告されている（2.5.1.2.1項参照）。この病型は治療中に血清尿酸値・症状が改善すると変化すると考えられている¹⁾。

2.5.6.1.2 現行の治療

痛風・高尿酸血症治療において最も重要なことは食生活の改善を含めた生活習慣の是正であるが、生活指導のみでは体内に蓄積された尿酸を消失させることは困難であり、治療ガイドラインにおいては血清尿酸値に従って、薬物治療の対象が定められている。治療目標は、尿酸結晶の溶解度の観点から血清尿酸値6.0 mg/dL以下を維持することとされ、痛風性関節炎の発現を抑える目的で、低用量から治療を開始し、血清尿酸値を確認しながら用量を漸増する用法が推奨されている。

痛風・高尿酸血症治療に用いら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、尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を、尿酸産生過剰型には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が、尿酸排泄促進薬の安全性上の問題などにより、病型によらず尿酸生成抑制薬が選択される場合が散見され、必ずしも病型分類による治療ガイドラインに従った薬剤選択がなされていないのが現状である。

尿酸排泄促進薬のなかで最も多く用いられているベンズブロマロンは、劇症肝炎が報告されており、CYP2C9阻害作用による薬物相互作用の懸念もある。また、尿酸生成抑制薬においては、アロプリノール、フェブキソスタット、トピロキソスタットが用いられているが、いずれの薬剤でも肝機能障害などの重大な副作用が認められている（2.5.1.2.1項、2.5.1.2.2項参照）。

以上のように、現在使用されている尿酸降下薬は病型分類に応じた薬剤選択がなされておらず、また安全性上の問題点があり、より安全性の高い尿酸降下薬の開発が望まれている²⁾。

2.5.6.2 ベネフィット

(1) ドチヌラドは痛風及び高尿酸血症患者に対して、低用量の1日1回投与で十分な血清尿酸値低下作用を示す。また、増量効果を有し、治療目標である血清尿酸値6.0 mg/dL以下を長期にわたって維持する。さらに、長期投与により痛風性関節炎の発現を軽減する。

ドチヌラドは、強力かつ選択的な URAT1 阻害作用、高い経口吸収性などの薬物動態特性に基づく高い血中濃度を示し、また痛風・高尿酸血症患者を対象とした臨床試験において、低用量で十分な血清尿酸値低下作用を示した。

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした4つの二重盲検試験（FYU-981-003 試験, FYU-981-006 試験, FYU-981-011 試験, FYU-981-014 試験）において、ドチヌラドは1日1回の投与ですべての用量（0.5～4 mg）において、血清尿酸値低下作用を示した（2.7.3.2 項参照）。

ベンズプロマロン対照試験（FYU-981-011 試験）においては、ドチヌラドの2 mg/日投与で45.92%の血清尿酸値低下率を示し、ベンズプロマロンに対する非劣性が証明された（表 2.7.3.2-9）。さらに、治療目標である血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率においてもベンズプロマロンと同程度であった（表 2.7.3.2-10）。また、フェブキシソスタット対照試験（FYU-981-014 試験）においても、ドチヌラドの2 mg/日投与で41.82%の血清尿酸値低下率を示し、フェブキシソスタットに対する非劣性が証明され（表 2.7.3.2-13）、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率においてもフェブキシソスタットと同程度であった（表 2.7.3.2-14）。

長期投与試験（FYU-981-010 試験）においては、投与14週後において2 mg/日で血清尿酸値が治療目標である6.0 mg/dL以下に到達できなかった43例を投与18週後より4 mg/日へ増量したところ、投与終了時には41例が治療目標を達成することができた（2.7.3.4.2.2 項参照）。その結果、ドチヌラド2 mg/日又は4 mg/日を投与した患者における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の蓄積達成率は99.04%であった（表 2.7.3.4-1）。

尿酸降下薬による血清尿酸値の急激な低下は痛風性関節炎をしばしば発生させることから、尿酸降下薬の投与方法には注意を払う必要があるが³⁾、その一方で血清尿酸値を6.0 mg/dL以下に維持することで痛風性関節炎の発現頻度が低下することが治療ガイドラインに示されている⁴⁾。

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした長期投与試験（FYU-981-010 試験）結果から、長期投与による血清尿酸値低下効果の減弱は認められず（2.7.3.5 項参照）、さらに、長期にわたり血清尿酸値を6.0 mg/dL以下に維持することにより、投与34週後以降は痛風性関節炎の発現を抑えることができた（表 2.7.4.2-14）。

以上、ドチヌラドは1日1回、2若しくは4 mgの投与で痛風及び高尿酸血症患者に対して十分な血清尿酸値低下作用を示し、その効果を長期にわたって維持することが可能である。さらに、長期投与により痛風性関節炎の発現を軽減することが示された。

(2) 尿酸排泄低下型患者においては治療ガイドラインに従った治療が可能となる。

治療ガイドラインでは病型分類に基づく治療が推奨されている。2017年度の尿酸降下薬の処方割合をみると、全尿酸降下薬の約90%がアロプリノールとフェブキシソスタットであることが報告されているが⁵⁾、この両薬の対象である尿酸産生過剰型は高尿酸血症患者全体

の12%にすぎないことから、実臨床においては治療ガイドラインに従った治療薬選択がなされていないことが推察される。ドチヌラドの対象である尿酸排泄低下型患者は、高尿酸血症患者の60%を占めている。

ドチヌラドは、尿酸排泄低下型患者を対象とした第III相フェブキソスタット対照試験（FYU-981-014試験）において、血清尿酸値低下率でフェブキソスタットとの非劣性が証明された。また安全性においても、フェブキソスタットと大きな違いは認められなかった（2.7.6.16項参照）。

現在、本邦で投与されている尿酸排泄促進薬は安全性上の懸念や薬物相互作用の問題が認められており、治療ガイドラインに従った治療の妨げの一因となっている。ドチヌラドはこれらの安全性上の懸念や薬物相互作用の問題を回避した薬剤であることから、尿酸排泄低下型患者において治療ガイドラインに従った治療を行うことができる新たな選択肢となることが示唆された。

(3) 肝障害発現、悪化のリスクは低く、肝障害合併患者に用量調節の必要がない。

本邦においては、尿酸排泄促進薬として主にベンズブロマロンが用いられている。ベンズブロマロンは、肝障害を悪化させることがあることから、肝障害患者には投与禁忌とされている。また、警告として劇症肝炎等の重篤な肝障害が発現することが添付文書に示されており、投与開始後の少なくとも6箇月間は、定期的な肝機能検査を行うことが義務付けられている⁶⁾。加えて本邦で販売されている尿酸生成抑制薬はいずれも重大な副作用に肝機能障害があり、肝機能障害合併患者へは慎重投与とされている。

ベンズブロマロンで認められた肝障害は、URAT1阻害に基づくものではなく、その構造に基づくものであることが示唆されている⁷⁾。ドチヌラドは、構造に基づくこのような肝障害を回避するとともに、薬理効果及び薬物動態特性を向上することにより、投与量を低減させることをコンセプトとして開発された薬剤である（2.5.1.2.3項参照）。

臨床試験においては、患者対象二重盲検試験の併合解析結果から、ドチヌラド投与時の肝機能検査値（AST、ALT）に特筆すべき変動は認められず、肝関連副作用発現率はベンズブロマロン群、フェブキソスタット群より低値傾向を示し（表2.7.4.2-45）、長期投与においても大きな問題は認められなかった（表2.7.4.2-52）。また、ドチヌラドの臨床用量では投与前肝機能検査値異常患者における肝関連副作用発現率は、投与前肝機能検査値正常患者と比較して大きな違いは認められなかったが、フェブキソスタット群においては投与前肝機能検査値異常患者で高値傾向を示し（表2.7.4.2-63）、重篤な副作用として肝障害も認められた。さらに、ドチヌラドは薬物性肝障害の指標の一つであるHy's Law⁸⁾に該当する症例、重篤な肝関連の有害事象は認められなかった（2.5.5.8項参照）。

また、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（FYU-981-015試験）の結果から、重度までの肝機能障害者の薬物動態パラメータは肝機能正常者と大きな違いはなく、安全性においても問題は認められなかった（2.7.6.7項参照）。

非臨床毒性試験からは肝障害を示唆する病理組織学的変化は認められていない。加えて複数のin vitro肝障害リスク評価（共有結合試験、ミトコンドリア機能障害試験等）において、臨床最大用量又は曝露量を考慮すると、ドチヌラドによる薬物性肝障害リスクを示唆する成

績は認められず (2.6.6.8.7.5 項, 2.6.6.8.7.6 項, 2.6.6.8.7.7 項参照), ベンズプロマロンよりも薬物性肝障害リスクは小さいと考えられた。

以上のことから, ドチヌラドは肝障害発現, 悪化のリスクは低く, 肝障害合併患者において用量調節の必要なく投与可能であることが示唆された。

(4) 腎機能障害合併患者に有効で, 中等度までは用量調節の必要がない。

尿酸排泄促進薬は腎機能が低下するとその効果が減弱することが知られているため, 腎障害患者では尿酸生成抑制薬が使用されることが多いことが報告されている⁹⁾。

患者対象二重盲検試験の併合解析結果から, eGFR が 30 mL/min/1.73m² 以上の腎機能障害合併患者においては, 血清尿酸値低下作用は腎機能正常患者と同等であり, 安全性においても問題は認められなかった (2.7.3.3.3.9 項, 2.7.4.5.1.7 項参照)。また, 長期投与試験 (FYU-981-010 試験) から同様の結果が得られた (2.7.3.3.3.9 項, 2.7.4.5.1.7 項参照)。

さらに, 腎機能低下者臨床薬理試験 (FYU-981-005 試験) の結果から, 中等度までの腎機能低下者の薬物動態パラメータは腎機能正常者と差はなく, 血清尿酸値の低下も認められ, 安全性においても大きな違いは認められなかった (2.7.6.6 項参照)。

以上のことから, ドチヌラドは中等度までの腎機能障害合併患者において用量調節の必要なく投与可能であり, 有効性, 安全性ともに腎機能正常者と大きく変わらないことが示唆された。

(5) 選択的にURAT1を阻害することにより, 選択的に尿酸の再吸収を阻害する。

ヒトにおいて尿酸は生体外に排泄される量の約 2/3 が尿中に, 残り約 1/3 が糞中に排泄される¹⁰⁾。また, 尿酸は極性が高く, 単純拡散では細胞膜を透過出来ないことから, これらの排泄過程においてトランスポーターにより輸送されていると考えられる。腎臓においては, 尿酸は腎糸球体でほぼ完全にろ過されるが, その後, 尿細管で再吸収, 分泌及び分泌後再吸収され, 糸球体ろ過された尿酸の 10%が尿中に排泄される¹⁰⁾。この腎臓における尿酸の再吸収過程には主に URAT1 が関与しており¹¹⁾, 分泌過程には ABCG2, OAT1 及び OAT3 が^{12, 13, 14)}, また腸管における尿酸分泌には ABCG2 が関与している¹⁵⁾。ベンズプロマロンは腎において URAT1 を阻害するが, ABCG2, OAT1 及び OAT3 も阻害すると報告されている^{16, 17)}。また, フェブキシソスタットは臨床用量における血中薬物濃度で ABCG2 の阻害により, 尿酸分泌を阻害していると考えられている¹⁶⁾。

尿酸排泄に寄与しているトランスポーターについてドチヌラドによる阻害選択性を評価した結果, ドチヌラドの標的分子である URAT1 に対する阻害濃度 (IC₅₀) に対し, ABCG2, OAT1 及び OAT3 に対する阻害濃度は, それぞれ 112, 110 及び 35.5 倍高い濃度であった (2.6.2.2.3 項参照)。従って, ドチヌラドは既存の尿酸排泄促進薬であるベンズプロマロンに比べて URAT1 選択的な阻害薬であることが示唆された。また, ABCG2, OAT1 及び OAT3 はいずれも尿酸の分泌に寄与しており, その阻害により体外への尿酸排泄が低下すると想定される。そのため, ドチヌラドは尿酸の分泌過程には作用せず, 腎臓での糸球体ろ過後の再吸収のみ阻害すると想定されることから, より効率的かつ最大効果が得られ, 適切な

用量調整が可能になると期待される。実際、ドチヌラドの一日投与量はベンズブロマロンの1/12.5~1/37.5であり、分泌阻害をしない分（腎での尿酸再吸収を阻害した分だけ）、効率的に尿中尿酸排泄量を増加させ、より低用量で効果を示した一因と考えられる。また、臨床第II相（IIb）試験（FYU-981-006試験）及び長期投与試験（FYU-981-010試験）において、ドチヌラドは4 mg/日まで増量することにより、血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率がほぼ100%を示した。一方、添付文書や製造販売後調査の報告より、ベンズブロマロンでは最高用量（150 mg）において達成率が低下傾向を示し、フェブキシostatにおいて40 mgと60 mgの用量で達成率が同程度であった（2.5.4.5.2項参照）。

尿酸分泌に関与するトランスポーターの中でも、特にABCG2の場合、その阻害により尿酸の腸管への排泄が低下するため、血清尿酸値を正常値まで下げるためには、より多くの尿酸を尿中に排泄する必要がある。実際、ABCG2の活性低下を伴う遺伝子多型を持つ高尿酸血症患者では、ABCG2の活性が低下するに従い尿中への尿酸排泄量が増加していたと報告されている¹⁸⁾。従って、ABCG2阻害作用が弱いことは、尿酸排泄促進薬のリスクである腎臓及び尿路での尿酸析出が軽減されることが期待される。

以上のことから、ドチヌラドは選択的なURAT1阻害作用を示すことにより、尿酸の腎臓での再吸収過程のみを選択的に阻害し、腸管や腎臓での分泌過程を阻害することがない選択的尿酸再吸収阻害薬であり、現在汎用されている尿酸降下薬と比べて、より効果的な治療薬となることが示唆された。

(6) 薬物相互作用を起こす可能性は低い。

痛風・高尿酸血症患者はメタボリックシンドロームの構成要素を高頻度に有することが知られており¹⁹⁾、服用される薬剤も多くなることが予想されることから、高尿酸血症治療薬は薬物相互作用の少ない薬剤が望まれる。尿酸排泄促進薬として本邦で臨床使用されているベンズブロマロン及びプロベネシドは、それぞれCYP2C9及び腎尿細管分泌の阻害により薬物相互作用が認められており、併用に注意を要する^{20, 21)}。また、一部の尿酸降下薬では、ABCG2の阻害作用が報告されており、特にフェブキシostatは臨床用量でもABCG2を阻害する可能性があるとして報告されている¹⁶⁾。ABCG2は尿酸の輸送に関わるだけでなく、薬物の排泄を介した相互作用に関わるトランスポーターとして、薬物相互作用ガイドライン（平成30年7月23日、薬生薬審発0723第4号）でも評価対象とされている。そこで、ドチヌラドの薬物相互作用リスクについて、各種in vitro試験を実施した（2.7.2.2.1.4項参照）。ドチヌラドによる併用薬に対する影響について、薬物相互作用ガイドライン（平成30年7月23日、薬生薬審発0723第4号）に基づき、シトクロムP450に対する阻害作用、グルクロン酸抱合化酵素に対する阻害作用、薬物トランスポーターに対する阻害作用及び血漿蛋白結合置換作用について評価した。その結果、ドチヌラドはいずれの項目においても、併用薬に対する薬物相互作用のリスクが低いことが示された。さらに、ドチヌラドの薬物動態に対する影響として、併用薬によるドチヌラドのグルクロン酸抱合体生成阻害及び血漿蛋白結合置換作用を評価した。その結果、いずれもオキサプロジンとナプロキセンとの併用により影響を受けることが示唆された。そこで、両作用がより強かったオキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験（FYU-981-017試験）を実施した。その結果、臨床最大用量のオキサプロジン

を併用することにより、ドチヌラドの血漿蛋白結合率は低下し、尿中へのドチヌラドのグルクロン酸抱合体排泄量が低下した。しかしながら、ドチヌラドの血漿中薬物濃度のパラメータには統計上の差は認められなかったことより、オキサプロジンの併用投与により、ドチヌラドの見かけの分布容積及び消失速度への影響は軽微であり、ドチヌラドの C_{max} 及び AUC には影響しにくいことが示された (2.7.2.2.4.1 項参照)。

以上のことから、ドチヌラドは痛風・高尿酸血症患者に併用される可能性の高い生活習慣病薬との薬物相互作用を発現する可能性は低く、合併症を有する患者に使いやすい尿酸降下薬であると考えられた。

(7) 良好な薬物動態プロファイルを有する。

ドチヌラドの薬理学的標的分子である URAT1 は、腎臓の近位尿細管管腔側に発現している。そのため、URAT1 は主に血液から糸球体ろ過されたドチヌラドにより阻害されていると推察される。URAT1 阻害剤に求められる薬物動態的特長として、血漿中遊離型薬物濃度がコントロールし易い事が求められる。

ドチヌラドは経口吸収率が 90%以上と高く、食事の影響も受けにくい (2.7.2.3.1.1 項参照)。また、ドチヌラドのみかけの分布容積は 10.66~13.45 L と細胞外液量とほぼ同等であることから、組織への移行は低いことが推察される (2.7.2.3.1.2 項参照)。さらに、マスバランス試験 (FYU-981-009 試験) において、血中には約 80%が未変化体として存在すること、また、尿・糞中には殆どが代謝物として排泄され、未変化体の割合が低いことが示されている

(2.7.6.5 項参照)。従って、ドチヌラドの血中からの消失は主に代謝によるもので、生成した代謝物は速やかに主に尿中に排泄されることが推察される。なお、ドチヌラドの主代謝物はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体であるが、これらの代謝物生成には複数の代謝酵素分子種が関与しており (2.7.2.3.1.3 項参照)、活性変動を伴う遺伝子多型などに起因する代謝酵素活性の影響を受けにくいと推察される。さらに、ドチヌラドの血漿中濃度は、0.5 から 20 mg の用量範囲において、線形性があることが示されており (2.7.2.3.1.1 項参照)、臨床用量の範囲ではドチヌラドの薬物動態に飽和過程が無いと考えられる。

このように、ドチヌラドの薬物動態的特長として、薬物動態的な個体間変動が生じる要素が少なく、用量の増加に比例して血中濃度が増加すること、分布容積が小さいため投与量に対する血中濃度が高くなることが挙げられる。これらの良好な薬物動態プロファイルは、血漿中遊離型濃度のコントロール並びに薬効部位への効率的な送達に有用な薬物動態的特長であると考えられる。

2.5.6.3 リスク

(1) 痛風性関節炎の誘発。

尿酸降下薬による急激な血清尿酸値の低下は、しばしば痛風性関節炎を発症させることが知られている。このため、治療ガイドラインでは、高尿酸血症の薬物療法は血清尿酸値を 3~6 箇月かけて徐々に低下させ、6.0 mg/dL 以下にし、その後は 6.0 mg/dL 以下に安定する用量を続けることが推奨されている³⁾。

ドチヌラドの開発においても、痛風性関節炎の発現が認められていることから、ドチヌラド投与に伴うリスクに該当すると考えられる。しかしながら、ドチヌラドにおける痛風性関節炎の発現率は、FYU-981-011 試験及びFYU-981-014 試験において、比較対照群としたベンズブロマロンやフェブキソスタットと同程度、それら重症度についても同程度であり、ドチヌラドの用法を2段階漸増とすることで痛風性関節炎発現リスクを、臨床上許容できる程度まで抑制できることが示唆された(2.7.3.4.3項参照)。従って、ドチヌラドの投与においても治療ガイドラインで推奨される徐々に増量する方法を採用することにより、痛風性関節炎の発現を最小化できると考えられた。

添付文書においては、ドチヌラド投与初期の痛風性関節炎発現に対する注意喚起を促し、発現を最小化するため、「用法及び用量に関連する注意」に以下の記載を行うこととした。

用法及び用量に関連する注意

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0.5 mg1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に1 mg1日1回、投与開始から6週間以降に2 mg1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。[17.1.1-17.1.3参照] なお、増量後は経過を十分に観察すること。

(2) 尿路結石の誘発。

治療ガイドラインでは、尿路結石の合併若しくは既往のある痛風・高尿酸血症患者への尿酸排泄促進薬の投与は、尿酸結石の形成を促進させることから推奨されていない。また、尿路結石については、血清尿酸値の高値よりは高尿酸尿症と酸性尿の関与が大きく、尿中の尿酸排泄の減少と尿のアルカリ化によって尿酸結石のみならずカルシウム結石の再発も防止されることから、尿路結石を予防する目的で2000 mL/日以上 of 飲水確保と尿アルカリ化薬の併用が推奨されている^{4, 22)}。

ドチヌラドの尿酸産生過剰型患者を除外した患者対象二重盲検試験においても、必要に応じて尿アルカリ化薬を併用したところ、尿路結石は認められなかった。一方、長期投与試験(FYU-981-010 試験)においては腹部画像診断で腎結石の有害事象(1.5%)が認められ(2.7.4.2.1.5.4項参照)、それらの重症度はいずれも軽度であった。

また、尿酸産生過剰型と尿酸排泄低下型の尿中尿酸排泄量を検討する目的で実施した外来高尿酸血症患者を対象とした臨床薬理試験(FYU-981-013 試験)結果から、投与終了時の尿中尿酸排泄量は尿酸結石の50%発症リスクと考えられる1000 mg/日²³⁾を下回り、尿中尿酸排泄量は投与を継続すると病型間で大きな違いはないことが示された(2.7.6.12項参照)。

以上のように、ドチヌラドは長期投与試験で腎結石が認められたものの、FYU-981-013 試験から尿酸結石のリスクである尿中尿酸排泄量は投与継続により低下した。よって、他の尿酸排泄促進薬と同様に治療ガイドラインに従った予防をすることで、その誘発リスクを抑えることが可能であると推察された。添付文書においては、ドチヌラドの尿路結石発現に対する注意喚起を促し、発現を最小化するため、「重要な基本的注意」に以下の記載を行うこととした。

重要な基本的注意

本剤の薬理作用により一時的に尿酸排泄量が増大することから、尿が酸性の場合には、患者に尿酸結石及びこれに由来する血尿、腎仙痛等の症状を起こす可能性があるため、これを防止するため、水分の摂取による尿量の増加及び尿のアルカリ化をはかること。なお、この場合には、患者の酸・塩基平衡に注意すること。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

これまでの臨床試験において、ドチヌラドは痛風・高尿酸血症に対し、1日1回、2若しくは4mgの投与で有効であることが確認され、その効果はベンズブロマロンやフェブキソスタットに対して非劣性であることが確認された。

高尿酸血症治療により血清尿酸値が変動することが引き金となって発現する痛風性関節炎について、ドチヌラドはベンズブロマロンやフェブキソスタットと比べて発現率が同程度であり、長期投与により発現を軽減させた。また、ドチヌラドを長期投与した際の安全性に関して特に留意すべき事項は認められなかった。さらに、汎用されている尿酸降下薬で認められている肝障害については、ドチヌラドでは認められず、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験及び腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験の結果から肝障害合併患者及び中等度までの腎機能障害合併患者においては、正常者と比較して薬物動態プロファイルに大きな違いはなく、用量調節の必要はないと考えられた。さらに、ドチヌラドは既存の尿酸降下薬と比べて薬物相互作用を起こす可能性が低いと考えられた。

以上のことから、本薬は、既存の尿酸降下薬の臨床上の問題点である肝障害及び薬物相互作用の懸念を改善し、60%を占める尿酸排泄低下型患者に対して、さらには副作用により尿酸生成抑制薬が使用できない患者に対して、低用量で有効性を発揮し、使用しやすい尿酸降下薬として、治療ガイドラインに従った新たな治療選択肢を医療現場に提供できると考えられた。

2.5.7 参考文献

2.5 項の臨床に関する概括評価で参照した文献を下記に示し、文献のファイルは 5.4 項に添付した。なお、各文献末尾のカッコ内の番号は、5.4 項における文献の資料番号を示す。また、参考文献の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」，「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版 2012 年追補版」は複数の参照頁があるため、5.4 項にはガイドライン全文を文献として添付した。

2.5.1 製品開発の根拠 参考文献

- 1) 富田眞佐子，水野正一．高尿酸血症は増加しているか？—性差を中心に．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 1-5. [5.4.1]
- 2) 藤森新，伊藤洋，加藤敬三，渡辺浩之，松浦久，小片展之ら．わが国の高尿酸血症・痛風は増え続けていない．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 13-20. [5.4.2]
- 3) 細谷龍男．III. 高尿酸血症の臨床 高尿酸血症・痛風の検査・診断・治療 治療 高尿酸血症・痛風の治療の変遷：概論．日本臨牀．2016; 74(9): 193-198. [5.4.3]
- 4) 中村徹，高木和貴，上田孝典．プリン代謝：尿酸代謝に関する基礎理論 尿酸の動力学と輸送・排泄機構 尿酸の動力学．日本臨牀．1996; 54(12): 3230-3236. [5.4.4]
- 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 2010. 30-31. [5.4.5]
- 6) Loeb JN. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. *Arthritis Rheum.* 1972; 15(2): 189-192. [5.4.6]
- 7) Mikkelsen WM, Dodge HJ, Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michigan 1959-1960. *Am J Med.* 1965; 39: 242-251. [5.4.7]
- 8) Campion EW, Glynn RJ, Delabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med.* 1987; 82(3): 421-426. [5.4.8]
- 9) Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. *J Rheumatol.* 2000; 27(6): 1501-1505. [5.4.9]
- 10) 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 2010. 37-41. [5.4.5]
- 11) Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res.* 2001; 24(6): 691-697. [5.4.10]
- 12) Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50(2): 239-247. [5.4.11]
- 13) Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(6): 1204-1211. [5.4.12]
- 14) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(4): 642-650. [5.4.13]

- 15) Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, et al. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol.* 2000; 10(6): 403-409. [5.4.14]
- 16) 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 2010. 42-43. [5.4.5]
- 17) Siu YP, Leung KT, Tong MK, Kwan TH. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(1): 51-59. [5.4.15]
- 18) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(8): 1388-1393. [5.4.16]
- 19) Whelton A, Macdonald PA, Zhao L, Hunt B, Gunawardhana L. Renal function in gout: long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol.* 2011; 17(1): 7-13. [5.4.17]
- 20) Shibagaki Y, Ohno I, Hosoya T, Kimura K. Safety, efficacy and renal effect of febuxostat in patients with moderate-to-severe kidney dysfunction. *Hypertens Res.* 2014; 37(10): 919-925. [5.4.18]
- 21) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(7): 885-892. [5.4.19]
- 22) Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2010; 62(2): 170-180. [5.4.20]
- 23) 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 2012年追補版 2012. 79-82. [5.4.21]
- 24) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Pijoan JI, Herrero-Beites AM, Ruibal A. Effect of urate-lowering therapy on the velocity of size reduction of tophi in chronic gout. *Arthritis Rheum.* 2002; 47(4): 356-360. [5.4.22]
- 25) Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, Beutler A, Rull M, Eisner E, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? *J Rheumatol.* 2001; 28(3): 577-580. [5.4.23]
- 26) Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum.* 2004; 51(3): 321-325. [5.4.24]
- 27) Sarawate CA, Patel PA, Schumacher HR, Yang W, Brewer KK, Bakst AW. Serum urate levels and gout flares: analysis from managed care data. *J Clin Rheumatol.* 2006; 12(2): 61-65. [5.4.25]
- 28) Hall AP, Barry PE, Dawber TR, McNamara PM. Epidemiology of gout and hyperuricemia. A long-term population study. *Am J Med.* 1967; 42(1): 27-37. [5.4.26]
- 29) 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 2012年追補版 2012. 88-89. [5.4.21]
- 30) Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. *Adv Exp Med Biol.* 1998; 431: 13-18. [5.4.27]

- 31) Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, Scroggie DA, Harris MD, Alloway JA. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2004; 31(12): 2429-2432. [5.4.28]
- 32) Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005; 353(23): 2450-2461. [5.4.29]
- 33) 清水徹. 痛風発作と血清尿酸値の関係. *Modern Physician*. 2004; 24(8): 1394-1396. [5.4.30]
- 34) 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 2012年追補版 2012. 90-91. [5.4.21]
- 35) 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 2012年追補版 2012. 83-87. [5.4.21]
- 36) P-Market データ (株)JMDC) 【データ期間: [REDACTED]】に基づいた計算値. [5.4.31]
- 37) 緊急安全性情報, 尿酸排泄薬ベンズブロマロン (ユリノーム®, ユリノーム®25mg) による劇症肝炎について. 2000年2月. [5.4.32]
- 38) 及川寿浩, 後藤祐司, 佐藤圭司, 小嶋知夫, 芦澤広. ベンズブロマロン (ユリノーム®錠) の製造販売後調査一使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性および有効性に関連する臨床検査値の推移ー. *痛風と核酸代謝*. 2011; 35(1): 19-30. [5.4.33]
- 39) Uchida S, Shimada K, Misaka S, Imai H, Katoh Y, Inui N, et al. Benzbromarone pharmacokinetics and pharmacodynamics in different cytochrome P450 2C9 genotypes. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010; 25(6): 605-610. [5.4.34]
- 40) Iwamura A, Fukami T, Hosomi H, Nakajima M, Yokoi, T. CYP2C9-mediated metabolic activation of losartan detected by a highly sensitive cell-based screening assay. *Drug Metab Dispos*. 2011; 39(5): 838-846. [5.4.35]
- 41) McDonald MG, Rettie AE. Sequential metabolism and bioactivation of the hepatotoxin benzbromarone: formation of glutathione adducts from a catechol intermediate. *Chem Res Toxicol*. 2007; 20(12): 1833-1842. [5.4.36]
- 42) メディトレンド 【データ期間: [REDACTED]】に基づいた計算値. [5.4.37]
- 43) 国嶋千代子, 井上郁夫, 及川寿浩, 片山茂裕. Benzbromarone (Urinorm®) の代謝・毒性および薬理作用に関する研究. *埼玉医科大学雑誌*. 2003; 30(4): 187-194. [5.4.38]
- 44) Locuson II CW, Wahlstrom JL, Rock DA, Rock DA, Jones JP. A new class of CYP2C9 inhibitors: probing 2C9 specificity with high-affinity benzbromarone derivatives. *Drug Metab Dispos*. 2003; 31(7): 967-971. [5.4.39]
- 45) 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 2012年追補版 2012. 92-94. [5.4.21]
- 46) 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 2012年追補版 2012. 95-97. [5.4.21]
- 47) White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med*. 2018; 378(13): 1200-1210. [5.4.40]

- 48) FDA drug safety communication: FDA to evaluate increased risk of heart-related death and death from all causes with the gout medicine febuxostat (Uloric). 2017.11.15. [5.4.41]
- 49) ベネシッド[®]錠 添付文書 2011 年 7 月改訂 [5.4.42]
- 50) パラミチン[®]カプセル 添付文書 2017 年 5 月改訂 [5.4.43]
- 51) ユリノーム[®]錠 添付文書 2011 年 11 月改訂 [5.4.44]
- 52) ザイロリック[®]錠 添付文書 2017 年 12 月改訂 [5.4.45]
- 53) フェブリク[®]錠 添付文書 2016 年 5 月改訂 [5.4.46]
- 54) トピロリック[®]錠 添付文書 2016 年 6 月改訂 [5.4.47]
- 55) Stepan AF, Walker DP, Bauman J, Price DA, Baillie TA, Kalgutkar AS, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. Chem Res Toxicol. 2011; 24(9): 1345-1410. [5.4.48]
- 56) 武立啓子, 田中依子, 小杉義幸, 長坂達夫, 栗津荘司. 処方箋データベースを活用した高尿酸血症治療薬の処方実態調査—薬剤の適正使用に関する考察—. 病院薬学. 2000; 26(6): 632-641. [5.4.49]

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 参考文献

- 1) 村主教行, 石川英司, 大河内一宏, 山原弘, 田村繁樹, 濱浦健司ら. 開発段階における経口固形製剤 (通常製剤) の製剤変更時のバイオアベイラビリティ評価試験について. 医薬品研究. 2006; 37(6): 381-391. [5.4.50]

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 参考文献

該当資料なし.

2.5.4 有効性の概括評価 参考文献

- 1) 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 2010.30-31. [5.4.5]
- 2) 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 2012年追補版 2012.79-82. [5.4.21]
- 3) 土橋卓也. 尿酸排泄促進薬の位置付けと展望. 痛風と核酸代謝. 2015; 39(2): 162. [5.4.51]
- 4) 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 2012年追補版 2012.90-91. [5.4.21]
- 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 2012年追補版 2012.95-97. [5.4.21]
- 6) Gutman AB, Yü TF. Uric acid nephrolithiasis. Am J Med. 1968; 45(5): 756-779. [5.4.52]
- 7) Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol. 1998; 431: 13-18. [5.4.27]
- 8) 富田眞佐子, 水野正一. 高尿酸血症は増加しているか?—性差を中心に. 痛風と核酸代謝. 2006; 30(1): 1-5. [5.4.1]

- 9) フェブリク®錠 添付文書 2016年5月改訂 [5.4.46]
- 10) 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 2012年追補版 2012.92-94. [5.4.21]
- 11) ユリノーム®錠 添付文書 2011年11月改訂 [5.4.44]
- 12) 後藤祐司, 及川寿浩, 芦澤広. ベンズブロマロン (ユリノーム®錠) の製造販売後調査 (第二報) —使用実態下における投与量および腎機能と血清尿酸値との関連について—. 痛風と核酸代謝. 2012; 36(1): 23-31. [5.4.53]
- 13) Miyata H, Takada T, Toyoda Y, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H. Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: potential applications and risks in clinical situations. Front Pharmacol. 2016; 7: 518. [5.4.54]

2.5.5 安全性の概括評価 参考文献

- 1) 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 2012年追補版 2012.83-87. [5.4.21]
- 2) 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 2012年追補版 2012.90-91. [5.4.21]
- 3) 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 2012年追補版 2012.74-78. [5.4.21]
- 4) 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 2012年追補版 2012.79-82. [5.4.21]
- 5) ユリノーム®錠 添付文書 2011年11月改訂 [5.4.44]
- 6) 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 2012年追補版 2012.95-97. [5.4.21]
- 7) U.S. Department of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER) center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry, drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, July 2009. [5.4.55]
- 8) 日本痛風・核酸代謝学会. 腎性低尿酸血症診療ガイドライン第1版 2017. [5.4.56]
- 9) Kaufmann P, Török M, Hänni A, Roberts P, Gasser R, Krähenbühl S. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. Hepatology. 2005; 41(4): 925-935. [5.4.57]
- 10) Spaniol M, Bracher R, Ha HR, Follath F, Krähenbühl S. Toxicity of amiodarone and amiodarone analogues on isolated rat liver mitochondria. J Hepatol. 2001; 35(5): 628-636. [5.4.58]
- 11) Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349(5): 474-485. [5.4.59]
- 12) Stepan AF, Walker DP, Bauman J, Price DA, Baillie TA, Kalgutkar AS, et al. Structural alert/reactive metabolite concept as applied in medicinal chemistry to mitigate the risk of idiosyncratic drug toxicity: a perspective based on the critical examination of trends in the top 200 drugs marketed in the United States. Chem Res Toxicol. 2011; 24(9): 1345-1410. [5.4.48]

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 参考文献

- 1) 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 2010.63-65. [5.4.5]

- 2) 細谷龍男, 鎌谷直之, 谷口敦夫. 臨床医における尿酸降下薬の使用実態調査研究. 痛風と核酸代謝. 2018; 42(1): 23-29. [5.4.60]
- 3) 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 2012年追補版 2012. 90-91. [5.4.21]
- 4) 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 2012年追補版 2012. 79-82. [5.4.21]
- 5) P-Market データ ((株)JMDC) 【データ期間: ██████████】に基づいた計算値. [5.4.31]
- 6) ユリノーム[®]錠 添付文書 2011年11月改訂 [5.4.44]
- 7) Kaufmann P, Török M, Hänni A, Roberts P, Gasser R, Krähenbühl S. Mechanisms of benzarone and benzbromarone-induced hepatic toxicity. *Hepatology*. 2005; 41(4): 925-935. [5.4.57]
- 8) U.S. Department of health and human services food and drug administration center for drug evaluation and research (CDER) center for biologics evaluation and research (CBER). Guidance for industry, drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation, July 2009. [5.4.55]
- 9) 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 2012年追補版 2012. 92-94. [5.4.21]
- 10) Sica DA, Schoolwerth AC. Renal handling of organic anions and cations: excretion of uric acid. In: Brenner BM, editor. *The Kidney* 6th ed. Philadelphia: Sanunders; 2000; 680-700. [5.4.61]
- 11) Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002; 417(6887): 447-452. [5.4.62]
- 12) Woodward OM, Köttgen A, Coresh J, Boerwinkle E, Guggino WB, Köttgen M. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(25): 10338-10342. [5.4.63]
- 13) Hosoyamada M, Sekine T, Kanai Y, Endou H. Molecular cloning and functional expression of a multispecific organic anion transporter from human kidney. *Am J Physiol*. 1999; 276: F122-128. [5.4.64]
- 14) 木村弘章, 市田公美, 細山田真, 大野岩男, 遠藤仁, 細谷龍男. 有機陰イオントランスポーターhOAT3における尿酸輸送の解析. 痛風と核酸代謝. 2000; 24(2): 115-121. [5.4.65]
- 15) Matsuo H, Takada T, Ichida K, Nakamura T, Nakayama A, Ikebuchi Y, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a japanese population. *Sci Transl Med*. 2009; 1(5): 5ra11. [5.4.66]
- 16) Miyata H, Takada T, Toyoda Y, Matsuo H, Ichida K, Suzuki H. Identification of febuxostat as a new strong ABCG2 inhibitor: potential applications and risks in clinical situations. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 518. [5.4.54]
- 17) Ahn SO, Ohtomo S, Kiyokawa J, Nakagawa T, Yamane M, Lee KJ, et al. Stronger uricosuric effects of the novel selective URAT1 inhibitor UR-1102 lowered plasma urate in tufted capuchin monkeys to a greater extent than benzbromarone. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016; 357(1): 157-166. [5.4.67]

- 18) Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, et al. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun.* 2012; 3: 764. [5.4.68]
- 19) 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 2010. 46-48. [5.4.5]
- 20) 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 2012年追補版 2012. 83-87. [5.4.21]
- 21) Tsuruya Y, Kato K, Sano Y, Imamura Y, Maeda K, Kumagai Y, et al. Investigation of endogenous compounds applicable to drug-drug interaction studies involving the renal organic anion transporters, OAT1 and OAT3, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2016; 44(12): 1925-1933. [5.4.69]
- 22) 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 2012年追補版 2012. 95-97. [5.4.21]
- 23) 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 2010. 44-45. [5.4.5]