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）

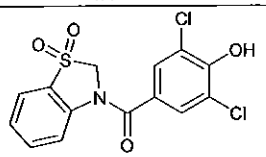
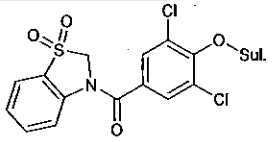
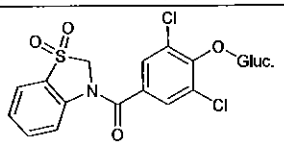
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

株式会社富士薬品

目次

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　生物学的同等性の概観 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティー 6
2.7.1.2.2　最終製剤における薬物動態試験（FYU-981-016 試験） 6
2.7.1.2.3　溶出試験 8
2.7.1.2.4　分析法バリデーション 24
2.7.1.2.4.1　in vitro 溶出試験に用いた分析法 24
2.7.1.2.4.2　臨床薬物動態試験に用いた分析法 28
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 28
2.7.1.3.1　バイオアベイラビリティー 28
2.7.1.3.2　食事の影響 28
2.7.1.3.3　結晶形の異なる処方間の PK パラメータ比較 29
2.7.1.3.4　溶出試験 29
2.7.1.4　付録 30

ドチヌラド及び代謝物の構造一覧表

略称	構造式
未変化体	 ドチヌラド
硫酸抱合体	 ドチヌラドの硫酸抱合体
グルクロン酸抱合体	 ドチヌラドのグルクロン酸抱合体

略語一覧

略語	省略していない表現
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable sample point after dosing
AUC_{0-inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity after dosing
AUC_{0-24}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hour after dosing
CL_{tot}/F	Total clearance/Fraction of dose absorbed
C_{max}	Maximum plasma concentration
LC-MS/MS	Liquid chromatograph-tandem mass spectrometer
$T_{1/2}$	Elimination half-life
T_{max}	Time to reach the peak plasma concentration

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　生物学的同等性の概観

(1) 臨床試験用製剤及び申請製剤

臨床試験用製剤及び申請製剤（最終製剤）を表 2.7.1.1-1 に示した.

臨床試験製剤のうち，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）したが，患者を対象とした臨床試験（FYU-981-003 試験）を実施するに当たり，急激な尿酸値低下による痛風性関節炎の誘発のリスクを回避するため，本薬の用法用量を漸増法として検討することとし，第 II 相以降は 0.25 mg 錠及び 1 mg 錠を使用（処方 B 及び C）した．さらに，本品の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，申請製剤は 0.5 mg 錠，1 mg 錠及び 2 mg 錠（処方 D）とした．また，1 mg 錠及び 2 mg 錠には，分割性を考慮した割線を施した.

表 2.7.1.1-1　臨床試験製剤及び申請製剤

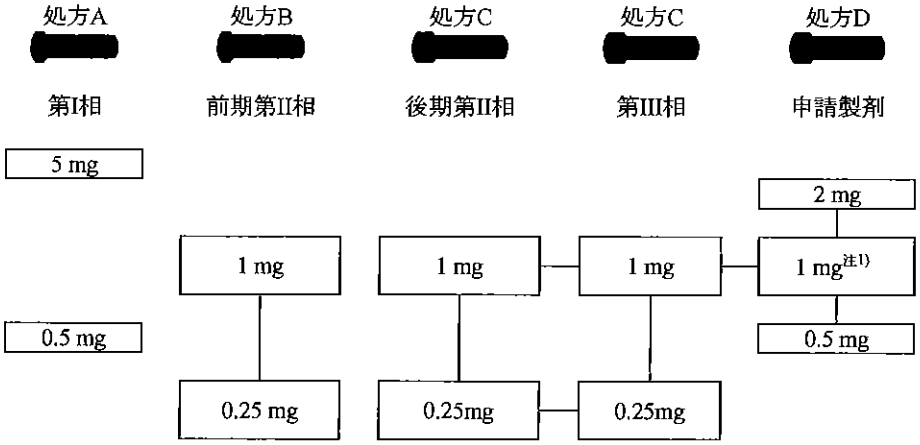
原薬の結晶形		I				II				
製剤処方		A		B		C		D		
含量 (mg)		0.5	5	0.25	1	0.25	1	0.5	1	2
臨床試験	第 I 相試験									
	FYU-981-001	○	○							
	FYU-981-002	○	○							
	前期第 II 相試験									
	FYU-981-003			○	○					
	後期第 II 相試験									
	FYU-981-006					○	○			
	第 III 相試験									
	FYU-981-010					○	○			
	FYU-981-011					○	○			
	FYU-981-013					○	○			
	FYU-981-014					○	○			
	臨床薬理試験									
	FYU-981-004				○					
	FYU-981-005						○			
	FYU-981-007						○			
	FYU-981-008						○			
	FYU-981-012						○			
	FYU-981-015						○			
	FYU-981-016								○	
	FYU-981-017						○			
規格設定・安定性試験								○	○	○
申請製剤								○	○	○

FYU-981-009 試験は治験薬が溶液剤であったため，生物学的同等性の評価対象外とした.

(2) 臨床試験用製剤間の同等性

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）において，「開発途中の処方変更や含量・剤型違い製剤の取扱いについては，処方変更を行う時期や含量違いの製剤の使用目的等を考慮の上，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等も参考に，申請者が適切と考える方法を採ることでよい」とされていることから，後期第II相試験以降は，これらのガイドラインに示されている試験液にて溶出試験を行い，同等であることを確認した（図2.7.1.1-1）.

図2.7.1.1-1　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.
注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.

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティー

本申請における，本項に該当する資料はない.

2.7.1.2.2　最終製剤における薬物動態試験（FYU-981-016試験）

[資料5.3.1.1-1]

申請製剤（最終製剤）を用いた臨床薬理試験（FYU-981-016試験）による，食事の影響を検討した.

本試験は非盲検ランダム化2条件2期クロスオーバー試験とした．健康成人男性12例（20～32歳）を対象に第1期及び第2期からなるクロスオーバー試験として，FYU-981最終製剤4 mgを絶食下及び摂食下（高脂肪食）で単回経口投与した．第2期治験薬投与前に有害事象が発現したことにより1例が中止となったことから，第2期に治験薬を投与された症例は11例であった.

摂食下投与後の血漿中未変化体濃度推移は，絶食下より遅れて最高値に達し，その後1相性で低下した（図2.7.1.2-1）．また，絶食下投与後の血漿中未変化体濃度のC_{max}は296.48±37.26 ng/mL（平均値±標準偏差，以下同様），T_{max}は2.58±0.87 hr，$T_{1/2}$は9.35±0.89 hr,

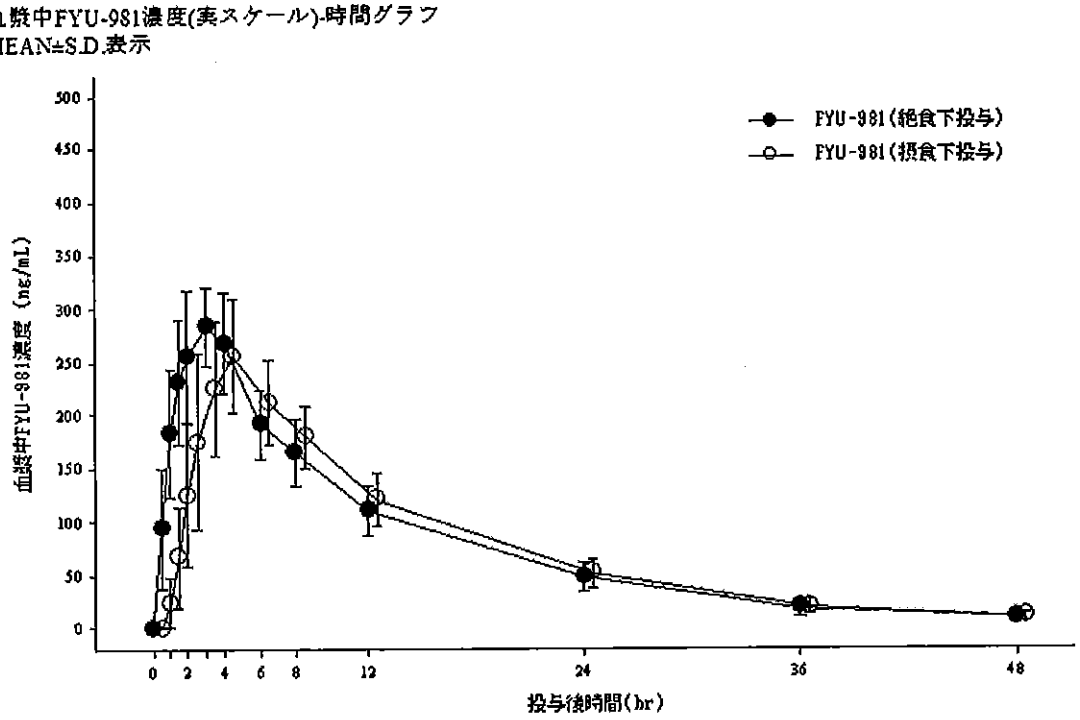
$AUC_{0\text{-}t}$は 3722.65±654.35 ng•hr/mL であった．一方，摂食下投与後の血漿中未変化体濃度のC_{max}は 261.59±52.19 ng/mL，T_{max}は 3.91±1.51 hr，$T_{1/2}$は 9.05±1.09 hr，$AUC_{0\text{-}t}$は 3672.00±689.34 ng•hr/mL であった．

FYU-981 最終製剤の薬物動態における食事の影響について，「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 0229 第 10 号）における判定基準を参考に，絶食下に対する摂食下での血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータの常用対数変換値（ただし，T_{max}のみ実測値）の平均値の差の両側 90%信頼区間で評価を行った．その結果，摂食下での FYU-981 最終製剤 4 mg 投与では，絶食下と比較してC_{max}は同等性判定基準の下限をわずかに下回り，T_{max}は同等性判定基準の上限を逸脱していた．$AUC_{0\text{-}t}$を含むその他のパラメータはいずれも判定基準の範囲内であった（表 2.7.1.2-1）．

安全性においては，大きな問題は認められなかった（2.7.6.1 項参照）．

以上の結果から，食事によりC_{max}のわずかな低下とT_{max}の遅延が認められたものの，$AUC_{0\text{-}t}$に対する食事の影響は認められず，また安全性に大きな問題は認められなかった事から，食事の有無が使用上問題となる可能性は低いと判断した．

図 2.7.1.2-1　健康成人男性に FYU-981 4 mg を絶食下又は摂食下で単回経口投与後の未変化体の血漿中濃度推移（FYU-981-016）



n=12（絶食下投与），n=11（摂食下投与）
[CSR FYU-981-016（資料5.3.1.1-1）図11.4-1]

表 2.7.1.2-1　日本人の健康成人男性に FYU-981 4 mg を絶食下又は摂食下で単回経口投与後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[1) 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_{tot}/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=$10^{平均値の差}$
［CSR FYU-981-016（資料5.3.1.1-1）表11.4-2改変］

2.7.1.2.3　溶出試験

（1）含量が異なる臨床試験用製剤

1）前期第 II 相試験で使用した 0.25 mg と 1 mg の溶出試験（2.3.P.2.2 項参照）

前期第 II 相試験製剤（PIIa）で使用した臨床試験用製剤（処方 B）の 1 mg 錠と 0.25 mg 錠の変更水準は，有効成分の含有率の差が[redacted]%以内の変更であり，製剤質量が変わらないように[redacted]変更であるため，[redacted]水準と判断した（表 2.7.1.2-2）．

前期第 II 相試験で使用した 1 mg 錠（ロット番号[redacted] 標準製剤）と 0.25 mg 錠（ロット番号[redacted] 試験製剤）について，試験液に pH 1.2，pH[redacted]（pH 5.5～6.5 の範囲で選択した試験液），pH[redacted]（pH 6.8～7.5 の範囲で選択した試験液）及び水を用いて回転数 50 rpm で溶出試験を実施した（各 6 ベッセル又は 12 ベッセル）．両製剤の各試験液における平均溶出曲線を図 2.7.1.2-2 に，ガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定結果を表 2.7.1.2-3 に示した．いずれの試験液でも，平均溶出率の各比較時点及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はすべて判定基準を満たした．よって，前期第 II 相試験で使用した 0.25 mg 錠と 1 mg 錠は生物学的に同等であるとみなした．

表 2.7.1.2-2　前期第 II 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の処方及びその比較

成分名	配合目的	1錠中				含有率の差
		PIIa治験薬 1 mg		PIIa治験薬 0.25 mg		
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(%)
FYU-981	有効成分	1	[redacted]	0.25	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トウモロコシデンプン	崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アルファー化デンプン	結合剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	合計	[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted]注1)
	変更水準	[redacted]水準				

注1）変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和

図 2.7.1.2-2　前期第 II 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の各試験液における平均溶出曲線

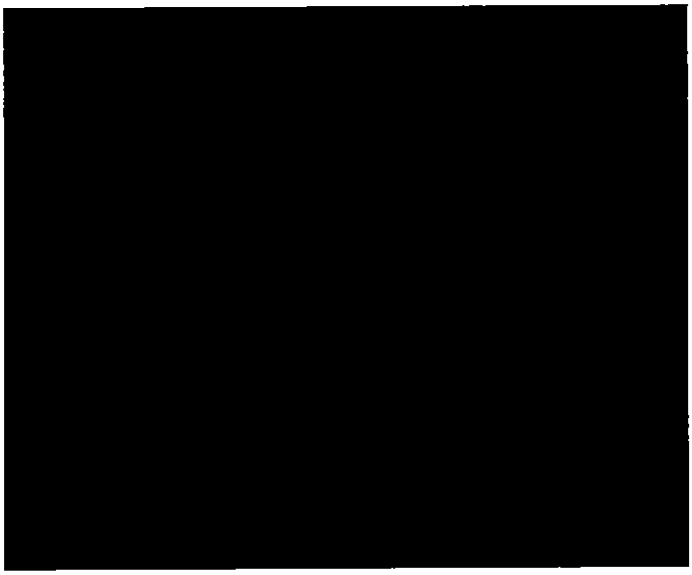


表 2.7.1.2-3　前期第 II 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の溶出挙動の同等性判定

試験液	比較時点	測定時間	平均溶出率（%） 標準製剤と試験製剤の比較 標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差又は f2 関数限度値（判定）	個々の溶出率（%） 試験製剤中の比較 試験製剤の平均値との差	判定基準（判定）
pH 1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(適合)
	[redacted]	-	-	-	[redacted]	(適合)	-	-
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(適合)	[redacted]	(適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		(適合)	[redacted]	(適合)
水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	(適合)	[redacted]	(適合)

標準製剤：FYU-981 錠 1 mg（ロット番号[redacted]），
試験製剤：FYU-981 錠 0.25 mg（ロット番号[redacted]）

2）後期第 II 相試験・第 III 相試験で使用した 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の溶出試験（2.3.P.2.2 項参照）

後期第 II 相試験（PIIb）及び第 III 相試験（PIII）で使用した臨床試験用製剤（処方 C）の 1 mg 錠と 0.25 mg 錠の変更水準は，賦形剤の含有率の差が[redacted]%以内，絶対値の和も[redacted]%以内であるため，[redacted]水準と判断した（表 2.7.1.2-4）．

後期第 II 相試験で用いた 1 mg 錠（ロット番号[redacted]：標準製剤）と 0.25 mg 錠（ロット番号[redacted]：試験製剤）について，試験液に pH 1.2，pH[redacted]（pH 5.5～6.5 の範囲で選択した試験液），pH[redacted]（pH 6.8～7.5 の範囲で選択した試験液）及び水を用いて回転数 50 rpm で溶出試験を実施した（各 6 ベッセル）．両製剤の各試験液における平均溶出曲線を図 2.7.1.2-3 に，ガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定結果を表 2.7.1.2-5 に示した．いずれの試験液でも，平均溶出率の比較及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はすべて判定

基準を満たした．よって，これらの製剤は生物学的に同等であるとみなした．

同一処方である第III相試験（PIII）で用いた1 mg錠（ロット番号[redacted]：標準製剤）と0.25 mg錠（ロット番号[redacted]：試験製剤）についても，同様に溶出試験を行い，判定基準を満たしたことから，生物学的に同等であるとみなした（図2.7.1.2-4，表2.7.1.2-6）．

表2.7.1.2-4　後期第II相試験・第III相試験の0.25 mg錠と1 mg錠の処方及びその比較

成分名	配合目的	1錠中				含有率の差
		PIIb及びPIII治験薬 1 mg		PIIb及びPIII治験薬 0.25 mg		
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(%)
FYU-981	有効成分	1	[redacted]	0.25	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カルメロース	崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース	結合剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	合計	[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted]注1)
	変更水準	[redacted]水準				

注1）変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和

図2.7.1.2-3　後期第II相試験の0.25 mg錠と1 mg錠の各試験液における平均溶出曲線

[redacted]

表 2.7.1.2-5　後期第 II 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の溶出挙動の同等性判定

試験液	比較時点	測定時間	平均溶出率（%） 標準製剤と試験製剤の比較 標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差又は f2関数限度値 (判定)	個々の溶出率（%） 試験製剤中の比較 試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
pH 1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)

標準製剤：FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）
試験製剤：FYU-981錠0.25 mg（ロット番号[redacted]）

図 2.7.1.2-4　第 III 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の各試験液における平均溶出曲線

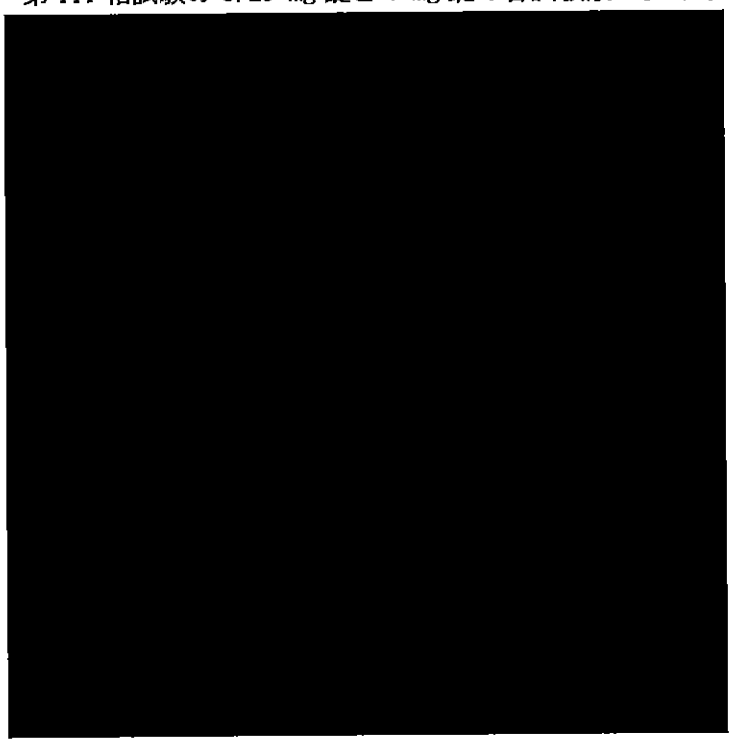


表 2.7.1.2-6　第 III 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の溶出挙動の同等性判定

試験液	比較時点	測定時間	平均溶出率（%） 標準製剤と試験製剤の比較 標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差 (判定)	個々の溶出率（%） 試験製剤中の比較 試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
pH 1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)

標準製剤：FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）
試験製剤：FYU-981錠0.25 mg（ロット番号[redacted]）

(2) 同一処方の臨床試験用製剤

後期第 II 相試験（PIIb）と第 III 相試験（PIII）で使用した 0.25 mg 錠及び 1 mg 錠は同一処方（処方 C）である．したがって，規格及び試験方法に設定されている試験液である[redacted]を用いて回転数 50 rpm での溶出試験を実施した（各 6 ベッセル）．両製剤の平均溶出率の比較及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はすべて判定基準を満たしたことから，生物学的に同等であるとみなした（図 2.7.1.2-5，表 2.7.1.2-7）．

図 2.7.1.2-5　後期第 II 相試験と第 III 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の平均溶出曲線

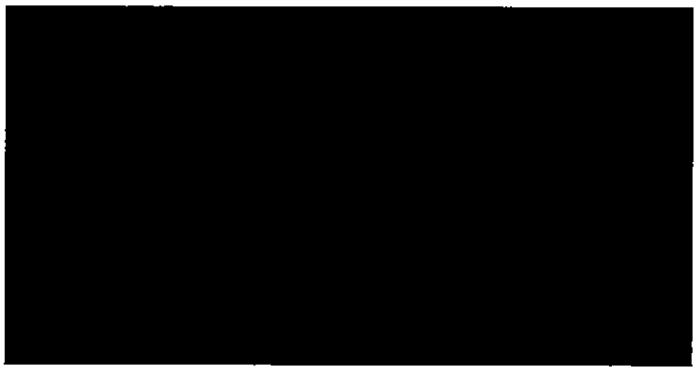


表 2.7.1.2-7　後期第 II 相試験と第 III 相試験の 0.25 mg 錠と 1 mg 錠の溶出挙動の同等性判定

製剤 (mg)	比較時点	測定時間	平均溶出率 (%) 標準製剤と試験製剤の比較 標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差 (判定)	個々の溶出率 (%) 試験製剤中の比較 試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
0.25	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)

標準製剤（PIIb治験薬）：FYU-981錠0.25 mg（ロット番号[redacted]），FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）
試験製剤（PIII治験薬）：FYU-981錠0.25 mg（ロット番号[redacted]），FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）

(3) 処方違いの臨床試験用製剤

1) 処方 B と処方 C の溶出試験及び PK パラメータ

処方 B（PIIa 治験薬）と処方 C（臨床薬理治験薬）の 1 mg 錠の変更水準は，変更した成分の含有率の差の絶対値の和が [redacted]%を超えるため，[redacted]水準と判定した（表 2.7.1.2-8）．また，原薬の[redacted]が[redacted]から[redacted]に変更されている．

処方 B の 1 mg 錠（ロット番号[redacted]：標準製剤）と処方 C の 1 mg 錠（ロット番号[redacted]：試験製剤）について，試験液に pH 1.2，pH[redacted]（pH 5.5～6.5 の範囲で選択した試験液），pH[redacted]（pH 6.8～7.5 の範囲で選択した試験液）及び水を用いて回転数 50 rpm で溶出試験を実施した（各 6 ベッセル又は 12 ベッセル）．処方 C の溶出率は処方 B の溶出率に比べて pH 1.2 では低く，pH[redacted] pH[redacted]及び水では初期は低いものの 60 分又は 120 分において同程度の溶出率を示した．（図 2.7.1.2-6，表 2.7.1.2-9）．臨床においては探索的試験段階であり，溶出試験の結果から処方 C は処方 B に比べて吸収が大幅に増加するものではないことが予測され，処方変更が被験者の安全性に及ぼす影響は小さいと考えられた．変更後の処方 C を用いて臨床薬理試験を実施し，変更前の処方 B との PK パラメータを比較することで，製剤変更の影響を確認することとした（表 2.7.1.2-10）[1)]．処方 C を用いた臨床薬理試験（FYU-981-005 試験，2.7.6.6 項参照）における腎機能正常者の C_{max} と $AUC_{0\text{-}inf}$ は，処方 B を用いた臨床薬理試験（FYU-981-004 試験，2.7.6.8 項参照）における非高齢者男性のそれらよりやや低値を示したが，両製剤間で大きく異なるものではなかった．また，FYU-981-005 試験においては安全性上問題となる事象も認められていないことから，処方 B から処方 C へ変更した．

表 2.7.1.2-8　処方 B と処方 C の 1 mg 錠の処方及びその比較

成分名	配合目的	1錠中				含有率の差
		処方B 1mg		処方C 1mg		
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(%)
FYU-981	有効成分	1	[redacted]	1	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
トウモロコシデンプン	崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カルメロース	崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
アルファー化デンプン	結合剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース	結合剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	合計	[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted] 注1)
	変更水準	[redacted]水準				

注1）変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和

図 2.7.1.2-6　処方 B と処方 C の 1 mg 錠の各試験液における平均溶出曲線

[redacted]

表 2.7.1.2-9　処方 B と処方 C の 1 mg 錠の溶出挙動の同等性判定

試験液	比較時点	測定時間	平均溶出率（%） 標準製剤と試験製剤の比較 標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差 (判定)	個々の溶出率（%） 試験製剤中の比較 試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
pH1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (不適)	[redacted]	[redacted] (適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (不適)	[redacted]	[redacted] (適合)
pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (不適)	[redacted]	[redacted] (適合)

標準製剤（処方B）：FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）
試験製剤（処方C）：FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）

表 2.7.1.2-10　処方 B と処方 C の PK パラメータ

原薬結晶形 /製剤処方	試験番号	対象被験者 /投与条件	製剤 /解析例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)
[redacted] /処方B	FYU-981-004	非高齢者男性 /単回，絶食下	1 mg /n＝6	100.92 ±21.20	2.17 ±0.75	10.31 ±1.27	1424.76 ±242.34
[redacted] /処方C	FYU-981-005	腎機能正常者（男性） /単回，絶食下	1 mg /n＝6	85.67 ±10.65	3.50 ±0.55	8.75 ±1.80	1157.32 ±269.46

2）処方 C と処方 D の溶出試験（2.3.P.2.2 項参照）

処方 C（PIII 治験薬）と処方 D（最終製剤 PK 治験薬）の 1 mg 錠の変更水準は，賦形剤の含有率の差が[redacted]%以内，絶対値の和も[redacted]%以内であるため，[redacted]水準と判断した（表 2.7.1.2-11）.

処方 C の 1 mg 錠（ロット番号[redacted]：標準製剤）と処方 D の 1 mg 錠（ロット番号[redacted]：試験製剤）について，試験液に pH 1.2，pH[redacted]（pH 5.5～6.5 の範囲で選択した試験液），pH[redacted]（pH 6.8～7.5 の範囲で選択した試験液）及び水を用いて回転数 50 rpm，pH[redacted]を用いて回転数 100 rpm で溶出試験を実施した（各 12 ベッセル）．各製剤の平均溶出曲線を図 2.7.1.2-7 に，ガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定結果を表 2.7.1.2-12 に示した．各製剤の平均溶出率の比較及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はいずれも判定基準を満たした．よって，処方 C と処方 D は生物学的に同等であるとみなした．

表 2.7.1.2-11　処方 C と処方 D の 1 mg 錠の処方及びその比較

成分名	配合目的	1錠中				含有率の差 (%)
		処方C 1 mg		処方D 1 mg		
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	
FYU-981	有効成分	1	[redacted]	1	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カルメロース	崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース	結合剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	合計	[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted] 注1)
	変更水準	[redacted]水準				

注1) 変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和

図 2.7.1.2-7　処方 C と処方 D の 1 mg 錠の各試験液における平均溶出曲線

[redacted]

表 2.7.1.2-12　処方 C と処方 D の 1 mg 錠の溶出挙動の同等性判定

試験液	比較時点	測定時間	平均溶出率（%） 標準製剤と試験製剤の比較				個々の溶出率（%） 試験製剤中の比較	
			標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差 (判定)	試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
pH1.2						(適合)		(適合)
pH						(適合)		(適合)
pH						(適合)		(適合)
水						(適合)		(適合)
pH 100 rpm						(適合)		(適合)

標準製剤（処方C）：FYU-981錠1 mg（ロット番号
試験製剤（処方D）：FYU-981錠1 mg（ロット番号

(4) 申請製剤の含量違いの同等性（2.3.P.2.2 項参照）

申請製剤（処方 D）の 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，水準と判断した（表 2.7.1.2-13）．1 mg 錠と 2 mg 錠の変更水準は，有効成分の含有率の差が%以内であり，製剤質量が変わらないように している ため，水準と判断した（表 2.7.1.2-14）．

申請製剤である 1 mg 錠（ロット番号: 標準製剤），0.5 mg 錠（ロット番号: 試験製剤）及び 2 mg 錠（ロット番号: 試験製剤）について，規格及び試験方法に設定されている試験液である を用いて回転数 50 rpm で溶出試験を実施した（各 12 ベッセル）．各製剤の平均溶出曲線を図 2.7.1.2-8 に，ガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定結果を表 2.7.1.2-15 に示した．各製剤の平均溶出率の比較及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はいずれも判定基準を満たした．

よって，申請製剤の含量間は生物学的に同等であるとみなした．

表 2.7.1.2-13　申請製剤 1 mg 錠と 0.5 mg 錠の処方及びその比較

成分名	配合目的	1錠中 申請製剤 1 mg (mg)	1錠中 申請製剤 1 mg (%)	1錠中 申請製剤 0.5 mg (mg)	1錠中 申請製剤 0.5 mg (%)	含有率の差 (%)
FYU-981	有効成分	1		0.5		
乳糖水和物	賦形剤					
D-マンニトール	賦形剤					
結晶セルロース	賦形剤					
カルメロース	崩壊剤					
ヒプロメロース	結合剤					
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤					
合計			-		-	
変更水準		水準				

表 2.7.1.2-14　申請製剤 1 mg 錠と 2 mg 錠の処方及びその比較

成分名	配合目的	1錠中				含有率の差
		申請製剤 1 mg		申請製剤 2 mg		
		(mg)	(%)	(mg)	(%)	(%)
FYU-981	有効成分	1	[redacted]	2	[redacted]	[redacted]
乳糖水和物	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D-マンニトール	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	賦形剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
カルメロース	崩壊剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース	結合剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
三二酸化鉄	着色剤	-		[redacted]		
	合計	[redacted]	-	[redacted]	-	[redacted] 注1)
	変更水準	[redacted]水準				

注1) 変更した添加剤の含有率の差の絶対値の和

図 2.7.1.2-8　申請製剤の規格設定試験液における平均溶出曲線

[redacted]

表 2.7.1.2-15　申請製剤の規格設定試験液における溶出挙動の同等性判定

製剤	比較時点	測定時間	平均溶出率 (%) 標準製剤と試験製剤の比較				個々の溶出率 (%) 試験製剤中の比較	
			標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差 (判定)	試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
1 mg と 0.5 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)
1 mg と 2 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] (適合)	[redacted]	[redacted] (適合)

標準製剤：FYU-981錠1 mg（ロット番号[redacted]）
試験製剤：FYU-981錠0.5 mg（ロット番号[redacted]），FYU-981錠2 mg（ロット番号[redacted]）

(5) ユリノーム錠（ベンズブロマロン）とそのカプセル充填品の生物学的同等性

[資料 5.3.1.4-1]

第 III 相比較対照試験（FYU-981-011 試験）において対照薬として用いたベンズブロマロンは，臨床試験中の盲検性を確保するために，販売名「ユリノーム錠 25 mg」（製造販売元：鳥居薬品株式会社）をカプセルに封入し，ベンズブロマロンカプセルとした．ユリノーム錠とベンズブロマロンカプセルの生物学的同等性は，「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 0229 第 10 号）の「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」において，「既承認の散剤・顆粒・錠剤を処方や形態を変えずにゼラチンカプセルに充填した場合又はその逆の場合には，「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」の B 水準に適用する試験を行う.」とされている．よって，同ガイドラインに示されている試験液にて in vitro 溶出試験を行い，これらの製剤の生物学的同等性を検討した．

「ユリノーム錠 25 mg」（鳥居薬品株式会社 Lot No.[redacted] 1 錠と FYU-981 錠プラセボ 1 錠をカプセルに封入し，ベンズブロマロンカプセル 25 mg とし，「ユリノーム錠 25 mg」（鳥居薬品株式会社 Lot No.[redacted] 2 錠をカプセルに封入し，ベンズブロマロンカプセル 50 mg として臨床試験に使用した．ユリノーム錠 25 mg 1 錠（標準製剤）とベンズブロマロンカプセル 25 mg（試験製剤），ユリノーム錠 25 mg 2 錠（標準製剤）とベンズブロマロンカプセル 50 mg（試験製剤）について，表 2.7.1.2-16 に示す条件で溶出試験を実施した．各製剤の平均溶出曲線を図 2.7.1.2-9，図 2.7.1.2-10 に，ガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定結果を表 2.7.1.2-17 に示した．いずれの試験液でも，平均溶出率の比較及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はすべて判定基準を満たしたことから，ユリノーム錠とベンズブロマロンカプセルは生物学的に同等であるとみなした．

表 2.7.1.2-16　溶出試験条件

試験液	回転数	ベッセル数	試験時間
pH 1.2[redacted] w/v%) 注1)	50 rpm	12	2時間
pH 4.0[redacted] w/v%) 注1)	50 rpm	12	6時間
pH 6.8[redacted] w/v%) 注1)	50 rpm	12	6時間
水	50 rpm	12	6時間
pH 6.8[redacted] w/v%) 注1)	100 rpm	12	6時間

注1) 難溶性薬物を含む製剤であることから，[redacted]添加量は[redacted]w/v%とした．

図 2.7.1.2-9　ユリノーム錠とベンズブロマロンカプセルの平均溶出曲線（25 mg）

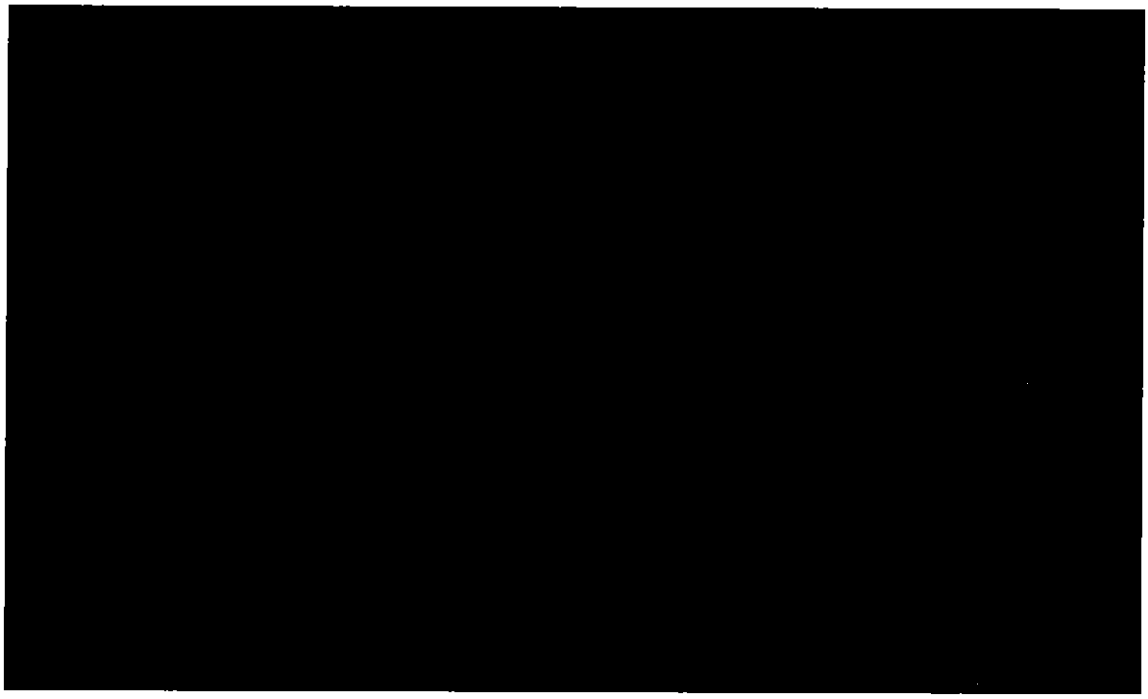


図 2.7.1.2-10　ユリノーム錠とベンズブロマロンカプセルの平均溶出曲線（50 mg）

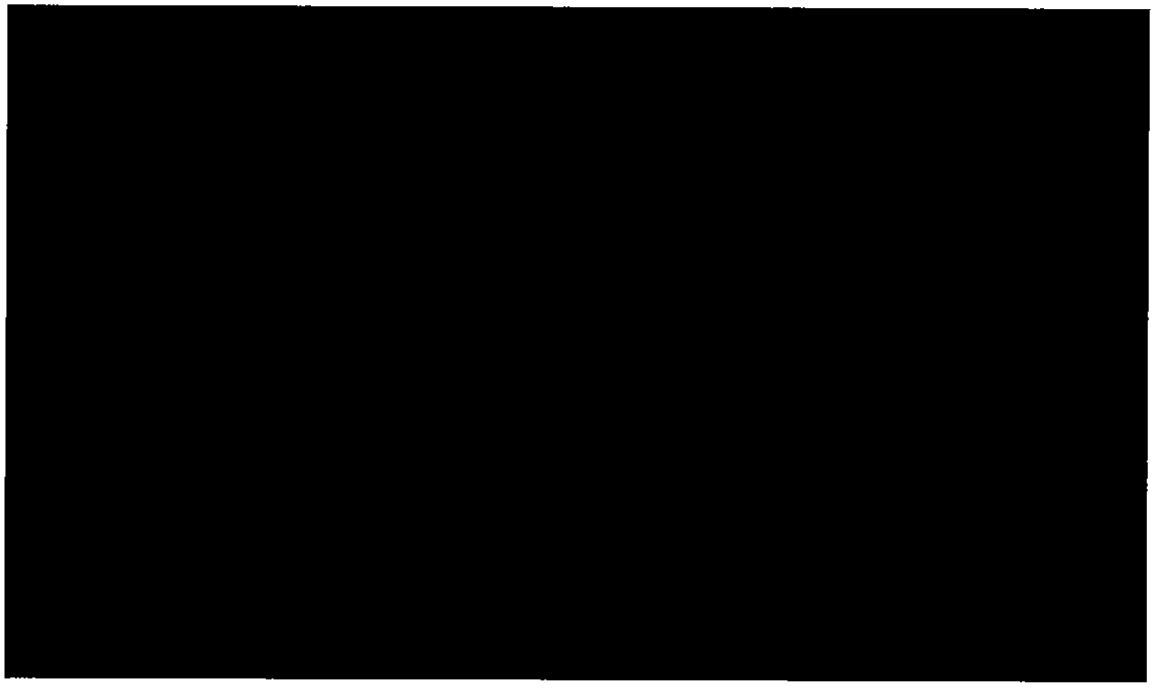


表 2.7.1.2-17　ユリノーム錠とベンズブロマロンカプセルの溶出挙動の同等性判定

含量 (mg)	試験液	比較時点	測定時間 (分)	平均溶出率（%） 標準製剤と試験製剤の比較				個々の溶出率（%） 試験製剤中の比較	
				標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差又は f2関数限度値［判定］	試験製剤の平均値との差	判定基準 (判定)
25	pH 1.2						(適合)		(適合)
	pH 4.0						(適合)		(適合)
	pH 6.8								(適合)
							(適合)		
	水								(適合)
	pH 6.8 100 rpm						(適合)		(適合)
50	pH 1.2						(適合)		(適合)
	pH 4.0						(適合)		(適合)
	pH 6.8								(適合)
	水						(適合)		(適合)
	pH6.8 100 rpm						(適合)		(適合)

標準製剤：錠剤，試験製剤：カプセル

(6) フェブリク錠（フェブキソスタット）とそのカプセル充填品の生物学的同等性
［資料 5.3.1.4-3］

第 III 相比較対照試験（FYU-981-014 試験）において対照薬として用いたフェブキソスタットは，臨床試験中の盲検性を確保するために，販売名「フェブリク錠 10 mg」，「フェブリク錠 20 mg」（製造販売元：帝人ファーマ株式会社）をカプセルに封入し，フェブキソスタットカプセルとした．フェブリク錠とフェブキソスタットカプセルの生物学的同等性は，(5) ユリノーム錠（ベンズブロマロン）とそのカプセル充填品の生物学的同等性と同様に，ガイドラインに示されている試験液にて in vitro 溶出試験を行い，これらの製剤の生物学的同等性を検討した．

「フェブリク錠 10 mg」（帝人ファーマ株式会社 Lot No[redacted] 1 錠をカプセルに封入し，フェブキソスタットカプセル 10 mg とし，「フェブリク錠 20 mg」（帝人ファーマ株式会社 Lot No[redacted] 1 錠をカプセルに封入し，フェブキソスタットカプセル 20 mg とし，「フェブリク錠 20 mg」（帝人ファーマ株式会社 Lot No[redacted] 2 錠をカプセルに封入し，フェブキソスタットカプセル 40 mg として臨床試験に使用した．フェブリク錠 10 mg 1 錠（標準製剤）

とフェブキソスタットカプセル10 mg（試験製剤），フェブリク錠20 mg 1錠（標準製剤）とフェブキソスタットカプセル20 mg（試験製剤）及びフェブリク錠20 mg 2錠（標準製剤）とフェブキソスタットカプセル40 mg（試験製剤）について，表2.7.1.2-18に示す条件で溶出試験を実施した．各製剤の平均溶出曲線を図2.7.1.2-11に，ガイドラインによる溶出挙動の同等性の判定結果を表2.7.1.2-19に示した．いずれの試験液でも，平均溶出率の比較及び最終比較時点における試験製剤の個々の溶出率はすべて判定基準を満たしたことから，フェブリク錠とフェブキソスタットカプセルは生物学的に同等であるとみなした．

表2.7.1.2-18　溶出試験条件

液性	試験液	回転数	ベッセル数	試験時間
pH 1.2	溶出試験第1液	50 rpm	12	2時間
pH[redacted]注1)	pH[redacted]の薄めたMcIlvaine緩衝液	50 rpm	12	6時間
pH 6.8	溶出試験第2液	50 rpm	12	30分
水	水	50 rpm	12	6時間
pH[redacted]	pH[redacted]の薄めたMcIlvaine緩衝液	100 rpm	12	6時間

注1）フェブリク錠はフイルムコーティング製剤であり，また，フェブキソスタットの各種pH溶液に対する溶解度より，pH 3.0～5.0としてpH[redacted]を選択した．

図 2.7.1.2-11　フェブリク錠とフェブキソスタットカプセルの平均溶出曲線

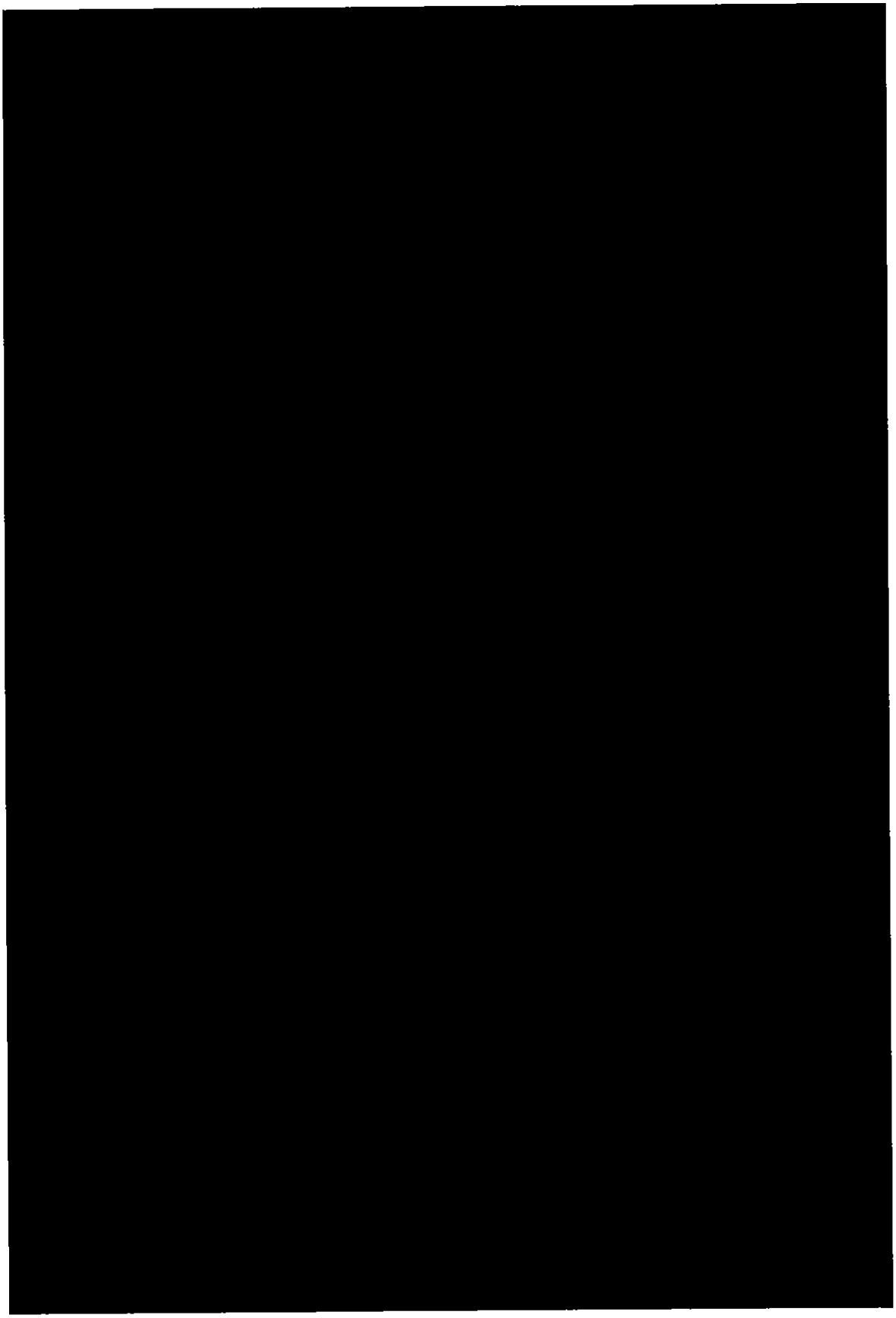


表 2.7.1.2-19　フェブリク錠とフェブキソスタットカプセルの溶出挙動の同等性判定

				平均溶出率 (%)				個々の溶出率 (%)	
				標準製剤と試験製剤の比較				試験製剤中の比較	
含量 (mg)	試験液	比較時点	測定時点 (分)	標準製剤 [S]	試験製剤 [T]	標準製剤との差 [T-S]	溶出率の差 [判定]	試験製剤の平均値との差	判定基準 [判定]
10	pH 1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH 6.8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH[redacted] 100 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
20	pH 1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH 6.8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH[redacted] 100 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
40	pH 1.2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH 6.8	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	水	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]
	pH[redacted] 100 rpm	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] [適合]	[redacted]	[redacted] [適合]

標準製剤：錠剤，試験製剤：カプセル．比較時点：15 分未満となる場合は 15 分とした．

2.7.1.2.4　分析法バリデーション

2.7.1.2.4.1　in vitro 溶出試験に用いた分析法

［資料 5.3.1.4-2，資料 5.3.1.4-4］

溶出試験における溶出液中の FYU-981 濃度の分析は液体クロマトグラフィー，ベンズブロマロン及びフェブキソスタットの分析には紫外可視吸光度測定法を用いた．

FYU-981，ベンズブロマロン及びフェブキソスタットのバリデーション結果の要約を表 2.7.1.2-20（2.3.P.5.3 項参照），表 2.7.1.2-21 及び表 2.7.1.2-22 に示した．

表 2.7.1.2-20　溶出試験液中のドチヌラド濃度測定の分析バリデーションの要約

項目		内容・結果	
特異性		プラセボ溶液からは，FYU-981の保持時間付近に妨害ピークを認めない	
直線性		約0.112～0.672 μg/mL（溶出率20～120%相当）の範囲 相関係数：0.9998，y切片：-74.9，回帰直線の傾き：234.2 残差平方和：442479.7，y切片の95%信頼区間：-324.4～174.6	
真度		1 mg	真度：99.7%，真度の95%信頼区間：98.9～100.6%
		2 mg	真度：98.5%，真度の95%信頼区間：95.1～101.9%
精度	併行精度	1 mg	標準偏差：0.34%，相対標準偏差：0.36%， 標準偏差の90%信頼区間：0.23～0.65%
		2 mg	標準偏差：0.53%，相対標準偏差：0.62%， 標準偏差の90%信頼区間：0.36～1.01%
	室内再現精度	1 mg	標準偏差：0.42%，相対標準偏差：0.45%， 標準偏差の90%信頼区間：0.31～0.70%
		2 mg	標準偏差：0.53%，相対標準偏差：0.62%， 標準偏差の90%信頼区間：0.41～0.89%

表 2.7.1.2-21　溶出試験液中のベンズブロマロン濃度測定の分析バリデーションの要約

項目		内容・結果		
特異性		プラセボ溶液にはベンズブロマロンの測定を妨害する吸収を認めない		
直線性		pH1.2[注1)]	相関係数：0.99999（回帰式：y=0.0059x-0.0010） 残差平方和：0.000010 y切片の95%信頼区間：-0.0020～-0.0001	
		pH4.0[注1)]	相関係数：0.99991（回帰式：y=0.0058x+0.0011） 残差平方和：0.000147 y切片の95%信頼区間：-0.0022～0.0043	
		pH6.8[注1)]	相関係数：0.99987（回帰式：y=0.0054x-0.0012） 残差平方和：0.000171 y切片の95%信頼区間：-0.0055～0.0030	
		水	相関係数：0.99935（回帰式：y=0.0125x+0.0021） 残差平方和：0.000039 y切片の95%信頼区間：-0.0002～0.0043	
真度		pH1.2[注1)]	真度：100.0%（95%信頼区間：89.8～110.1%）	
		pH4.0[注1)]	真度：102.0%（95%信頼区間：85.9～118.1%）	
		pH6.8[注1)]	25 mg	真度：99.6%（95%信頼区間：95.0～104.3%）
			50 mg	真度：99.8%（95%信頼区間：96.1～103.4%）
		水	真度：106.0%（95%信頼区間：81.3～130.7%）	
精度	併行精度	pH1.2[注1)]	標準偏差：0.15%（90%信頼区間：0.12～0.20%） 相対標準偏差：0.15%	
		pH4.0[注1)]	標準偏差：0.28%（90%信頼区間：0.22～0.39%） 相対標準偏差：0.28%	
		pH6.8[注1)]	25 mg	標準偏差：0.53%（90%信頼区間：0.42～0.73%） 相対標準偏差：0.53%
			50 mg	標準偏差：0.91%（90%信頼区間：0.72～1.26%） 相対標準偏差：0.92%
		水	標準偏差：0.27%（90%信頼区間：0.21～0.38%） 相対標準偏差：0.27%	
	室内再現精度	pH1.2[注1)]	標準偏差：0.65%（90%信頼区間：0.51～0.95%） 相対標準偏差：0.65%	
		pH4.0[注1)]	標準偏差：0.45%（90%信頼区間：0.36～0.60%） 相対標準偏差：0.44%	
		pH6.8[注1)]	25 mg	標準偏差：0.64%（90%信頼区間：0.53～0.83%） 相対標準偏差：0.65%
			50 mg	標準偏差：1.32%（90%信頼区間：1.09～1.79%） 相対標準偏差：1.34%
		水	標準偏差：2.62%（90%信頼区間：2.04～3.79%） 相対標準偏差：2.59%	

注1）難溶性薬物を含む製剤であることから，[redacted]を[redacted]w/v%添加した．

表 2.7.1.2-22　溶出試験液中のフェブキソスタット濃度測定の分析バリデーションの要約

項目		内容・結果		
特異性		プラセボ溶液にはフェブキソスタットの測定を妨害する吸収を認めない		
直線性		pH1.2	相関係数：0.99936（回帰式：y=0.0069x+0.0003） 残差平方和：0.000002 y切片の95%信頼区間：-0.0002～0.0008	
		pH[redacted]	相関係数：0.99993（回帰式：y=0.0081x+0.0045） 残差平方和：0.000187 y切片の95%信頼区間：-0.0001～0.0091	
		pH6.8	相関係数：0.99995（回帰式：y=0.0081x-0.0033） 残差平方和：0.000145 y切片の95%信頼区間：-0.0073～0.0008	
		水	相関係数：0.99992（回帰式：y=0.0082x+0.0043） 残差平方和：0.000221 y切片の95%信頼区間：-0.0007～0.0093	
真度		pH1.2	真度：98.5%（95%信頼区間：96.6～100.4%）	
		pH5.0	10 mg	真度：99.3%（95%信頼区間：91.2～107.3%）
			20 mg	真度：98.6%（95%信頼区間：93.8～103.5%）
			40 mg	真度：99.1%（95%信頼区間：91.4～106.7%）
		pH6.8	10 mg	真度：98.8%（95%信頼区間：97.4～100.1%）
			20 mg	真度：99.3%（95%信頼区間：96.6～102.1%）
			40 mg	真度：99.6%（95%信頼区間：97.6～101.7%）
		水	真度：99.0%（95%信頼区間：93.5～104.4%）	
精度	併行精度	pH1.2	標準偏差：1.94%（90%信頼区間：1.53～2.68%） 相対標準偏差：1.99%	
		pH[redacted]	10 mg	標準偏差：0.17%（90%信頼区間：0.13～0.23%） 相対標準偏差：0.17%
			20 mg	標準偏差：0.84%（90%信頼区間：0.66～1.17%） 相対標準偏差：0.86%
			40 mg	標準偏差：1.52%（90%信頼区間：1.20～2.10%） 相対標準偏差：1.54%
		pH6.8	10 mg	標準偏差：0.13%（90%信頼区間：0.11～0.18%） 相対標準偏差：0.13%
			20 mg	標準偏差：0.59%（90%信頼区間：0.47～0.82%） 相対標準偏差：0.60%
			40 mg	標準偏差：0.24%（90%信頼区間：0.19～0.33%） 相対標準偏差：0.24%
		水	標準偏差：0.16%（90%信頼区間：0.13～0.22%） 相対標準偏差：0.16%	
	室内再現精度	pH1.2	標準偏差：2.91%（90%信頼区間：2.36～3.87%） 相対標準偏差：2.99%	
		pH[redacted]	10 mg	標準偏差：0.55%（90%信頼区間：0.43～0.79%） 相対標準偏差：0.55%
			20 mg	標準偏差：1.14%（90%信頼区間：0.93～1.50%） 相対標準偏差：1.17%
			40 mg	標準偏差：1.91%（90%信頼区間：1.57～2.48%） 相対標準偏差：1.94%
		pH6.8	10 mg	標準偏差：0.61%（90%信頼区間：0.49～0.90%） 相対標準偏差：0.62%
			20 mg	標準偏差：0.82%（90%信頼区間：0.68～1.10%） 相対標準偏差：0.83%
			40 mg	標準偏差：0.51%（90%信頼区間：0.41～0.72%） 相対標準偏差：0.52%
		水	標準偏差：0.72%（90%信頼区間：0.57～1.06%） 相対標準偏差：0.73%	

2.7.1.2.4.2 臨床薬物動態試験に用いた分析法

[資料 5.3.1.4-5, 5.3.1.4-6, 5.3.1.4-7, 5.3.1.4-8, 5.3.1.4-9, 5.3.1.4-10, 5.3.1.4-11, 5.3.1.4-12]

臨床試験におけるヒト血漿中及び尿中の FYU-981, グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体濃度分析には LC-MS/MS 法を用いた. 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）及び臨床薬物相互作用試験（FYU-981-017 試験）におけるヒト血漿中非結合型未変化体濃度分析も LC-MS/MS 法を用いた.

各試料中の分析対象物質のバリデーション結果の要約を表 2.7.1.2-23 に示した. いずれの試料も採取から測定時までの保存安定性は担保されており, 実測定時には精度管理用試料を用いて, 実測定試料の測定結果の信頼性を担保した.

表 2.7.1.2-23 試料中 FYU-981 及び代謝物濃度測定の分析バリデーションの要約

試料	分析対象物質	定量範囲 (ng/mL)	選択性	直線性	再現性[1)]		安定性					試験番号
					単位内	単位間	凍結保存 (-30°C)	凍結融解	室温	冷蔵	前処理後 (4°C)	
血漿	FYU-981	1 - 1000	○	○	○	○	9か月	6回	6時間	6時間	7日間	FG0088 FG0089 FG0101
		1 - 500	○	○	○	○	90日間	5回	-	24時間	48時間	AL-6838-G
	FYU-981 (非結合型)	0.1 - 50	○	○	○	○	4週間	3回	-	24時間	48時間	AL-6840-G
	グルクロン酸抱合体	1 - 100	○	○	○	○	3か月	8回	6時間	24時間	7日間	FB0071 FB0072
	硫酸抱合体	1 - 100	○	○	○	○	3か月	8回	1時間	24時間	7日間	FB0071 FB0072
尿	FYU-981	10 - 3000	○	○	○	○	3か月	6回	6時間	6時間	7日間	FG0088 FG0089
		1 - 300	○	○	○	○	2か月	6回	6時間	6時間	7日間	FG0090
	グルクロン酸抱合体	10 - 1000	○	○	○	○	3か月	8回	24時間	24時間	7日間	FB0071 FB0072
	硫酸抱合体	10 - 1000	○	○	○	○	3か月	8回	24時間	24時間	7日間	FB0071 FB0072

1) 分析単位内及び分析単位間の真度・精度

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 バイオアベイラビリティー

マスバランス試験（FYU-981-009 試験）において, 健康成人男性（6 例）に ^{14}C-FYU-981 1 mg を絶食下単回経口投与したときの, 投与 168 時間までの尿中及び糞便への累積放射能排泄率（平均値±標準偏差）は, 投与量の 86.38±1.83%及び 7.93±2.48%, 投与 72 時間までの呼気への累積放射能排泄率は投与量の 5.02±1.51%であったことから, 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）.

2.7.1.3.2 食事の影響

FYU-981 最終製剤を用いた臨床薬理試験（FYU-981-016 試験）では, 血漿中未変化体濃度は食事（高脂肪食）により C_{max} がわずかに低下し T_{max} が遅延したが, AUC_{0-t} は影響を受けなかった（2.7.6.1 項参照）. また, 第 I 相試験（FYU-981-001 試験）における食事（低脂肪食）

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，$AUC_{0\text{-}inf}$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．

2.7.1.3.3　結晶形の異なる処方間のPKパラメータ比較

探索的試験段階において，原薬の結晶形が変更となったため，臨床薬理試験における曝露量を検証した．比較可能な検証的試験段階も含めた臨床薬理試験のPKパラメータを表2.7.1.3-1に示した．

FYU-981 1 mg単回投与時のPKパラメータについて，処方A [redacted]：FYU-981-001試験），処方B [redacted]：FYU-981-004試験）及び処方C [redacted]：FYU-981-005試験）のC_{max}と$AUC_{0\text{-}inf}$を比較した．処方Cは処方Bと比べてC_{max}と$AUC_{0\text{-}inf}$はやや低値を示したが，両処方間で大きく異なるものではなく，また処方Cと処方AにおいてはC_{max}と$AUC_{0\text{-}inf}$は同程度であった．以上のことから，FYU-981 1 mg単回投与時の各処方間においては，PKパラメータに大きな違いは認められなかった．

同様に，FYU-981 2 mg単回投与時のPKパラメータの比較として，処方A [redacted]：FYU-981-001試験）及び処方C [redacted]：FYU-981-007試験）のC_{max}と$AUC_{0\text{-}24}$を比較したが，PKパラメータに大きな違いは認められなかった．

また，同様に，FYU-981 10 mg単回投与時のPKパラメータの比較として，処方A [redacted]：FYU-981-001試験）及び処方C [redacted]：FYU-981-007試験）のC_{max}と$AUC_{0\text{-}24}$を比較したが，PKパラメータに大きな違いは認められなかった．

以上の結果から，臨床薬理試験において，結晶形及び処方変更によるPKパラメータに大きな違いは認められなかった．

表2.7.1.3-1　原薬の結晶形ごとのPKパラメータの比較

原薬結晶形/製剤処方	試験番号	対象被験者/投与条件	投与量/解析例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng・hr/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng・hr/mL)
[redacted]/処方A	FYU-981-001	健康成人男性/単回，絶食下	1 mg/n=6	89.18 ±10.78	3.33 ±1.03	9.60 ±1.27	1276.01 ±189.17	1034.09 ±117.80
			2 mg/n=6	175.22 ±33.01	3.10 ±1.24	9.53 ±1.11	2599.01 ±381.12	2118.64 ±274.88
			10 mg/n=6	858.18 ±136.26	3.25 ±1.17	9.87 ±0.83	12126.04 ±1204.32	9692.20 ±757.55
[redacted]/処方A	FYU-981-002	健康成人男性/反復，摂食下	2 mg/n=6	188.08 ±29.57	3.50 ±0.55	10.95 ±1.93	–	2195.43 ±232.68
[redacted]/処方B	FYU-981-004	非高齢者男性/単回，絶食下	1 mg/n=6	100.92 ±21.20	2.17 ±0.75	10.31 ±1.27	1424.76 ±242.34	–
[redacted]/処方C	FYU-981-005	腎機能正常者（男性）/単回，絶食下	1 mg/n=6	85.67 ±10.65	3.50 ±0.55	8.75 ±1.80	1157.32 ±269.46	–
[redacted]/処方C	FYU-981-007	健康成人男性/単回，絶食下	2 mg/n=24	173.44 ±21.86	2.83 ±0.92	–	–	1974.23 ±277.20
			10 mg/n=23	823.21 ±97.61	2.52 ±0.95	–	–	9249.70 ±1324.07

2.7.1.3.4　溶出試験

臨床試験に用いた製剤は，処方A（含量0.5 mg及び5 mg，第I相試験），処方B（含量0.25 mg及び1 mg，前期第II相試験），処方C（含量0.25 mg及び1 mg，後期第II相試験及び第III相試験）及び処方D（含量0.5 mg，1 mg及び2 mg，申請製剤）である．

処方違いの臨床試験用製剤の同等性について，ガイドラインを参考にin vitro溶出試験に

よる検討を行った結果，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．

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，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結果，各処方内の含量違いの製剤間で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）は，3 含量とし，1 mg 及び 2 mg には割線を施した．申請製剤（最終製剤）の含量間の同等性について，ガイドラインに準じて in vitro 溶出試験による検討を行った結果，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．

なお，第 III 相比較対照試験では，対照薬として，販売名「ユリノーム錠 25」（製造販売元：鳥居薬品株式会社）1 錠又は 2 錠をカプセルに封入した製剤，及び販売名「フェブリク錠 10」「フェブリク錠 20」（製造販売元：帝人ファーマ株式会社）1 錠又は 2 錠をカプセルに封入した製剤を用いた．いずれの対照薬も錠剤とカプセル剤の同等性について，ガイドラインに準じて in vitro 溶出試験による検討を行った結果，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．

2.7.1.4　付録

最終製剤における薬物動態の結果の要約を 2.7.2.5 項の付表 2.7.2.5-2 に記載した．

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）

2.7.2 臨床薬理の概要

株式会社富士薬品

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要 5
2.7.2.1.2 臨床試験の概要 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 10
2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合（試験番号 AE-6893-G，AL-6994-G） 10
2.7.2.2.1.2 血球移行性（試験番号 AE-6892-G） 11
2.7.2.2.1.3 In vitro 代謝 11
2.7.2.2.1.4 薬物相互作用 17
2.7.2.2.2 臨床試験 25
2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした臨床薬理試験 25
2.7.2.2.2.2 高尿酸血症患者及び痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床薬理試験 39
2.7.2.2.2.3 特別な集団を対象とした臨床薬理試験 50
2.7.2.2.2.4 薬物相互作用試験 64
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 68
2.7.2.3.1 薬物動態 68
2.7.2.3.1.1 薬物動態の経口吸収性，線形性及び経時的変動 68
2.7.2.3.1.2 分布 68
2.7.2.3.1.3 代謝 69
2.7.2.3.1.4 排泄 69
2.7.2.3.1.5 健康成人と高尿酸血症患者の薬物動態の比較 70
2.7.2.3.1.6 日本人と外国人の薬物動態の比較 70
2.7.2.3.2 薬力学 70
2.7.2.3.2.1 健康成人における尿酸低下作用 70
2.7.2.3.2.2 痛風を含む高尿酸血症患者における尿酸低下作用 71
2.7.2.3.2.3 健康成人と高尿酸血症患者の尿酸低下作用の比較 71
2.7.2.3.3 特別な部分集団及び状況下における臨床薬理試験成績 72
2.7.2.3.3.1 年齢及び性別 72
2.7.2.3.3.2 腎機能低下 73
2.7.2.3.3.3 肝機能障害 73
2.7.2.3.3.4 薬物相互作用 73
2.7.2.4 特別な試験 76
2.7.2.5 付録 76

略号及び用語の定義一覧

略号	省略していない名称または定義
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
Ae_{0-48}	治験薬投与時から投与後 48 時間までの Ae
Ae_{24-48}	治験薬投与後 24 時間から 48 時間までの Ae
Ae_{-24-0}	治験薬投与前 24 時間から投与時までの Ae
Ae_{0-t}	治験薬投与時から t 時間までの Ae
Ae_{t1-t2}	t1 時間から t2 時間までの Ae
AUC	血漿中濃度–時間曲線下面積
AUC_{0-24}	治験薬投与時から投与後 24 時間までの AUC
AUC_{0-48}	治験薬投与時から投与後 48 時間までの AUC
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
$AUEC_{0-24}$	治験薬投与時から投与後 24 時間までの AUEC
$AUEC_{0-48}$	治験薬投与時から投与後 48 時間までの AUEC
$AUEC_{24-48}$	治験薬投与後 24 時間から 48 時間までの AUEC
$AUEC_{-24-0}$	治験薬投与前 24 時間から投与時までの AUEC
$AUEC_{t1-t2}$	t1 時間から t2 時間までの AUEC
$\Delta AUEC_{0-24}$	治験薬投与時から投与後 24 時間までの投与前値との差の AUEC
$\Delta AUEC_{0-48}$	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
CAR	Constitutive androstane receptor
Ccr	クレアチニンクリアランス
CL_{tot}/F	見かけ上の全身クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CL_{R0-24}	治験薬投与時から投与後 24 時間までの CL_R
CL_{R0-48}	治験薬投与時から投与後 48 時間までの CL_R
CL_{R24-48}	治験薬投与後 24 時間から 48 時間までの CL_R
CL_{R-24-0}	治験薬投与前 24 時間から投与時までの CL_R
CL_{Rt1-t2}	t1 時間から t2 時間までの CL_R
C_{max}	最高血漿中濃度
C_{min}	最低血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DCHB	3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid
DMSO	ジメチルスルフォキシド
DI	可逆的阻害
ΔEC_{max}	血清中薬力学濃度における投与前値との差の最大濃度
eGFR	糸球体ろ過量の推定値
fe	尿中排泄率
fe_{0-24}	治験薬投与時から投与後 24 時間までの fe
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_{24-48}	治験薬投与後 24 時間から 48 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
FE_{t1-t2}	t1 時間から t2 時間までの FE
IC_{50}	50%阻害濃度
kel	消失速度定数
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

略号	省略していない名称または定義
K_m	ミカエリス定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MSPK	Mechanistic static pharmacokinetics
MDR1	Multidrug resistance 1
mRNA	メッセンジャーRNA
MRT_{0-48}	治験薬投与時から投与後 48 時間までの平均滞留時間
MRT_{0-inf}	治験薬投与時から無限大時間までの平均滞留時間
MRT_{0-t}	治験薬投与時からｔ時間までの平均滞留時間
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
QT	心室の興奮開始（Q 波）から終了（T 波）までの電気的収縮時間
ΔQT	QT の投与前値との差
ΔΔQT	ΔQT におけるプラセボとの差
QTc	補正 QT 間隔
QTcF	Fredericia 法による QTc
ΔQTcF	QTcF の投与前値との差
ΔΔQTcF	ΔQTcF におけるプラセボとの差
QTcI	被験者ごとの固有のべき数により補正した QTc
ΔQTcI	QTcI の投与前値との差
ΔΔQTcI	ΔQTcI におけるプラセボとの差
QTcP	被験者集団固有のべき数により補正した QTc
ΔQTcP	QTcP の投与前値との差
ΔΔQTcP	ΔQTcP におけるプラセボとの差
$R_{AUC0-24}$	AUC_{0-24} を指標とした累積係数
SULT	硫酸転移酵素
$T_{1/2}$	消失半減期
TDI	時間依存的阻害
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	Urate transporter 1
Vd/F	見かけ上の分布容積
V_{max}	最大反応速度

2.7.2臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いたin vitro試験の一覧を表 2.7.2-1に示した.

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関与する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関与する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）．

表 2.7.2-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

項目	試験の種類	ヒト生体試料	試験番号	資料番号 資料区分
分布	血漿蛋白結合試験	血漿，血漿蛋白画分（血清アルブミン，α_1-酸性糖蛋白，免疫グロブリン G）	AE-6893-G	5.3.2.1-1 評価資料
	血漿蛋白結合試験	肝機能障害者対象試験（試験番号 FYU-981-015）由来血漿	FYU-981-015	5.3.3.3-2 評価資料
	血球移行性試験	血液	AE-6892-G	5.3.2.1-3 評価資料
代謝	代謝試験	肝細胞	AE-6898-G	5.3.2.2-1 評価資料
	代謝試験	健康成人男性を対象とした FYU-981 のマスバランス試験（試験番号 FYU-981-009）由来血漿，尿，糞	AE-7754-G	5.3.2.3-1 評価資料
			AE-7755-G	5.3.2.3-2 評価資料
	UGT/SULT 分子種推定試験	ミクロソーム（肝，小腸，腎，肺），UGT 発現ミクロソーム サイトゾル（肝，小腸，腎，肺），SULT 発現サイトゾル	FB0229	5.3.2.2-6 評価資料
薬物相互作用	CYP 阻害試験	肝ミクロソーム	FB0096	5.3.2.2-2 評価資料
			FB0246	5.3.2.2-3 評価資料
			FB0284	5.3.2.2-11 評価資料
	UGT 阻害試験	UGT 発現ミクロソーム	FB0206	5.3.2.2-7 評価資料
			FB0284	5.3.2.2-11 評価資料
	CYP 誘導試験	肝細胞	FB0085	5.3.2.2-4 評価資料
			GE-1141-G	5.3.2.2-5 評価資料
			FB0284	5.3.2.2-11 評価資料
	薬物トランスポーター阻害試験	薬物トランスポーター発現細胞	GE-1007-G	5.3.2.2-9 評価資料
			GE-1491-G	5.3.2.2-10 評価資料
			FB0284	5.3.2.2-11 評価資料
	グルクロン酸抱合体生成阻害試験	肝ミクロソーム	FB0264	5.3.2.2-8 評価資料
			FB0285	5.3.2.2-12 評価資料
	血漿蛋白結合試験	血漿	FB0097	5.3.2.1-2 評価資料
			FB0285	5.3.2.2-12 評価資料

2.7.2.1.2 臨床試験の概要

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-2 に示した.

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 2.7.1.2.2 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 2.7.1.3.2 項に記載した.

表 2.7.2-2　臨床薬理試験の一覧

試験名 （対象）	治験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	解析対象例数	試験番号 （実施国） 資料番号 資料区分
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（健康成人男性）	無作為化， 二重盲検， プラセボ対照， 用量漸増， 並行群間比較試験	FYU-981 0.5，1，2，5，10，20 mg，プラセボ， 絶食下， 単回経口投与 FYU-981 5 mg， 摂食下， 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：35例	FYU-981-001 （日本） 5.3.3.1-1 参考資料
FYU-981最終製剤の臨床薬物動態試験（健康成人男性）	無作為化， 非盲検， クロスオーバー試験	FYU-981 4 mg， 絶食下 又は高脂肪食摂食下， 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：12例	FYU-981-016 （日本） 5.3.1.1-1 評価資料
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（健康成人男性）	無作為化， 単盲検， プラセボ対照， 並行群間比較試験	FYU-981 2，5 mg， プラセボ， 1日1回， 7日間反復経口投与	薬物動態解析 対象例数：12例	FYU-981-002 （日本） 5.3.3.1-2 参考資料
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（健康成人男性）	無作為化， 単盲検， プラセボ対照， 並行群間比較試験	FYU-981 4 mg， プラセボ， 1日1回， 7日間反復経口投与	薬物動態解析 対象例数：6例 薬力学解析 対象例数：12例	FYU-981-012 （日本） 5.3.3.1-3 評価資料
健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験（健康成人男性）	非盲検試験	^{14}C-FYU-981 1 mg， 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：6例	FYU-981-009 （日本） 5.3.3.1-4 評価資料
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（健康成人男性，女性）	無作為化， 陽性対照， プラセボ対照， 二重盲検， クロスオーバー試験	FYU-981 2，10 mg， プラセボ， モキシフロキサシン 400 mg， 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：48例 薬力学解析 対象例数：48例	FYU-981-007 （日本） 5.3.4.1-1 評価資料
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（高尿酸血症男性患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型））	非盲検試験	尿酸産生過剰型群 及び尿酸排泄低下型群 FYU-981 1 mg，1日1回， 7日間反復経口投与 併用群（尿酸産生過剰型） FYU-981 1 mg， トピロキソスタット 80 mg， 1日1回， 7日間反復経口投与	薬物動態解析 対象例数：24例 薬力学解析 対象例数：24例	FYU-981-008 （日本） 5.3.4.2-1 評価資料
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（痛風を含む高尿酸血症外来患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型））	非盲検， 強制漸増試験	FYU-981 初期I（2週間）：0.5 mg 初期II（4週間）：1 mg 維持期I（4週間）：2 mg 維持期II（4週間）：4 mg 1日1回，朝食後， 14週間反復経口投与	薬力学解析 対象例数：26例	FYU-981-013 （日本） 5.3.4.2-2 評価資料

表 2.7.2-2　臨床薬理試験の一覧（続き）

試験名 （対象）	治験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	解析対象例数	試験番号 （実施国） 資料番号 資料区分
高齢者男女を対象とした FYU-981 の臨床薬理試験（高齢者男性，女性，非高齢者男性，女性）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：24 例	FYU-981-004 （日本） 5.3.3.3-3 参考資料
腎機能低下被験者を対象とした FYU-981 の臨床薬理試験（腎機能軽度低下者，腎機能中等度低下者，腎機能正常者）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：17 例 薬力学解析 対象例数：17 例	FYU-981-005 （日本） 5.3.3.3-1 評価資料
FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（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，肝機能正常者）	非盲検試験	FYU-981 4 mg, 単回経口投与	薬物動態解析 対象例数：24 例 薬力学解析 対象例数：24 例	FYU-981-015 （日本） 5.3.3.3-2 評価資料
FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験（健康成人男性）	非盲検， 2 期上乗せ試験	第 1 期： FYU-981 4 mg, 単回経口投与 第 2 期： オキサプロジン 600 mg, 1 日 1 回, 5 日間反復経口投与, 投与 6 日目にオキサプロジン 600 mg と FYU-981 4 mg を同時経口投与	薬物動態解析 対象例数：12 例	FYU-981-017 （日本） 5.3.3.4-1 評価資料

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合（試験番号 AE-6893-G, FYU-981-015）

成人男性より採取した血漿を用いて，^{14}C-FYU-981 のヒト血漿蛋白結合を限外ろ過法により評価した．^{14}C-FYU-981 0.1，1 及び 10 μg/mL のヒト血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.2，99.4 及び 99.3%であり，濃度に関わらず一定であった．

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，^{14}C-FYU-981 との血漿蛋白結合を限外ろ過法により評価した結果を表 2.7.2-3 に示した．

表 2.7.2-3　ヒト血漿蛋白画分における FYU-981 の蛋白結合率

濃度 (μg/mL)	蛋白結合率（%）		
	血清アルブミン	α_1-酸性糖蛋白	免疫グロブリン G
1	98.8 ± 0.1	10.7 ± 0.6	14.6 ± 0.1

各値は 3 例の平均値±標準偏差
［AE-6893-G（資料 5.3.2.1-1）表 3］

^{14}C-FYU-981 1 μg/mL の血清アルブミン，α_1-酸性糖蛋白及び γ-グロブリンとの蛋白結合率は，それぞれ 98.8，10.7 及び 14.6%であったことから，ヒト血漿における FYU-981 の主結合蛋白はアルブミンと考えられた．

肝機能障害者を対象とした臨床試験（試験番号 FYU-981-015）において，肝機能正常者及び肝機能障害者（軽度，中等度及び重度）より採取した血漿を用いて，FYU-981 1 μg/mL の血漿蛋白結合を限外ろ過法により評価した．

肝機能正常者及び肝機能障害者（軽度，中等度及び重度）より採取した血漿における血漿蛋白結合率及び血漿中非結合型分率を表 2.7.2-4 に示した．

FYU-981 1 μg/mL の肝機能正常者，肝機能軽度障害者，中等度障害者及び重度障害者より採取した血漿における血漿蛋白結合率は，それぞれ 99.28，99.30，98.98 及び 98.77%であり，肝機能正常者に比し，肝機能中等度障害者及び重度障害者で低値であった．なお，血漿を採取した肝機能正常者，肝機能軽度障害者，中等度障害者及び重度障害者の血清中アルブミン濃度（平均値±標準偏差）は，それぞれ 4.13±0.19，3.87±0.36，3.02±0.32 及び 2.60±0.26 g/dL であった（CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 14.3.4.2 参照）．

表 2.7.2-4　肝機能正常者及び肝機能障害者より採取した血漿における FYU-981 の血漿蛋白結合率及び血漿中非結合型分率

対象群	検査項目(単位)	測定時点	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肝機能正常者群	血漿蛋白結合率(%)	投与前	6	99.28	0.10	99.1	99.30	99.4
	血漿中非結合型分率(%)	投与前	6	0.72	0.10	0.6	0.70	0.9
肝機能軽度障害者群	血漿蛋白結合率(%)	投与前	6	99.30	0.11	99.2	99.30	99.5
	血漿中非結合型分率(%)	投与前	6	0.70	0.11	0.5	0.70	0.8
肝機能中等度障害者群	血漿蛋白結合率(%)	投与前	9	98.98	0.28	98.4	99.00	99.3
	血漿中非結合型分率(%)	投与前	9	1.02	0.28	0.7	1.00	1.6
肝機能重度障害者群	血漿蛋白結合率(%)	投与前	3	98.77	0.50	98.3	98.70	99.3
	血漿中非結合型分率(%)	投与前	3	1.23	0.50	0.7	1.30	1.7

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-5]

以上より，FYU-981 の血漿蛋白結合率は高く，主な結合蛋白はアルブミンと考えられた．また，FYU-981 の血漿蛋白結合率は肝機能障害の程度に伴い減少したが，アルブミン濃度の低下に伴う変化と考えられた．

2.7.2.2.1.2　血球移行性（試験番号 AE-6892-G）

成人男性より採取した血液を用いて，^{14}C-FYU-981 の血球移行性を評価した．^{14}C-FYU-981 0.1, 1 及び 10 μg/mL における血球移行率は，いずれの濃度においても 0%であったことから，FYU-981 は血球には移行しないと考えられた．

2.7.2.2.1.3　In vitro 代謝

2.7.2.2.1.3.1 ヒト肝細胞を用いた代謝試験（試験番号 AE-6898-G）

ヒト肝細胞を用いて ^{14}C-FYU-981 の代謝物を評価した．肝細胞懸濁液（1×10^6 cells/mL）に ^{14}C-FYU-981 10 μmol/L を添加して，自動炭酸ガス細胞培養装置内（37°C，5%CO_2-95% air）で 1 時間反応させたときの ^{14}C-FYU-981 の割合は 91.9%に減少した．主代謝物は，グルクロン酸抱合体（3.5%）及び硫酸抱合体（1.8%）で，続いて 6 位水酸化体（0.5%），スルフィン酸体，DCHB（各 0.3%），DCHB のメトキシ体（0.1%）が検出された．

2.7.2.2.1.3.2 推定代謝経路（試験番号 AE-6898-G, AE-7754-G, AE-7755-G）

ヒトマスバランス試験（試験番号 FYU-981-009）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て代謝物を推定した．

血漿，尿及び糞中における FYU-981 代謝物の組成を表 2.7.2-5 に示した．

投与後 0～72 時間の血漿中には，FYU-981 が試料中の 80.9%，DCHB のメトキシ体が 5.1%，硫酸抱合体が 1.8%，6 位水酸化体が 1.7%，その他の代謝物は各 1.1%以下であった．投与後 0～72 時間の尿中には，FYU-981 が投与量の 1.1%，グルクロン酸抱合体が 44.3%，硫酸抱合体が 20.0%であり，その他の代謝物はいずれも 5.8%以下であった．投与後 0～72 時間の糞中

には, FYU-981 が投与量の 0.5%, 6 位水酸化体が 1.0%, DCHB が 1.0%, スルホン酸体が 0.7%, その他の代謝物は各 0.1%以下であった.

血漿中ではほぼ FYU-981 として存在し, 主にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として尿中に排泄されることが確認された.

表 2.7.2-5　血漿, 尿及び糞中における FYU-981 代謝物の組成

成分名	0～72 時間		
	血漿中放射能に対する割合 (% of 試料中放射能)	尿中放射能排泄率 (% of 投与量)	糞中放射能排泄率 (% of 投与量)
FYU-981	80.9	1.1	0.5
グルクロン酸抱合体	N.D.	44.3	0.0※
硫酸抱合体	1.8	20.0	N.D.
6 位水酸化体	1.7	2.7	1.0
DCHB のメトキシ体	5.1	N.D.	N.D.
DCHB	N.D.	0.3	1.0
スルフィン酸体	N.D.	3.0	N.D.
スルホン酸体	N.D.	0.0※	0.7
HP-04*	1.1	—	—
HU-08*	—	1.8	—
HU-10*	—	5.8	—
HU-13*	—	1.9	—
その他*	※※※※	※※※※	※※※※
Total (%)	93.7※※	85.53※※※	5.88※※※

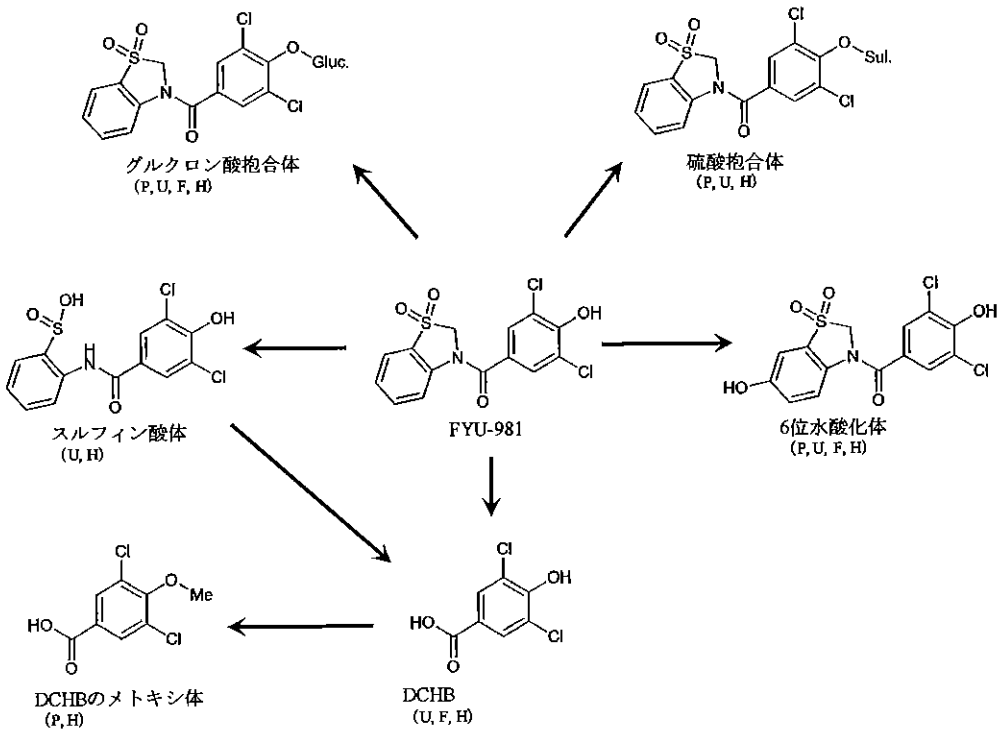
各値は 6 例をプールして測定した値
同定された成分及びいずれかの試料において 1.0%以上検出された成分のみ表示
*：未同定代謝物, N.D.：検出限界未満, —：未確認, ※： <0.05%, ※※：放射能回収率 (%), ※※※：総放射能排泄率 (%), ※※※※：その他：いずれの試料においても, 未確認もしくは 1.0%未満であった.
[AE-7754-G (資料 5.3.2.3-1) 表 2, 表 5, 表 7 改変]

ヒト肝細胞を用いた代謝試験及び臨床試験での代謝物測定 (2.7.2.3.1.3 項参照) の結果も合わせて, ヒトにおける FYU-981 の代謝経路を推定した.

ヒトの推定代謝経路を図 2.7.2-1 に示した.

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.

図 2.7.2-1　FYU-981 の推定代謝経路（ヒト）



図中のアルファベットは，P（血漿），U（尿），F（糞），H（肝細胞）を示す．
DCHB：3,5-Dichloro-4-hydroxy-benzoic acid，Gluc.：Glucuronic acid，Sul.：sulfuric acid
［AE-6898-G（資料 5.3.2.2-1），AE-7754-G（資料 5.3.2.3-1），AE-7755-G（資料 5.3.2.3-2）］

2.7.2.2.1.3.3 FYU-981 の代謝に関与する UGT 分子種（試験番号 FB0229）

ヒト各種組織ミクロソーム画分及びヒト UGT 分子種の発現系を用いて，FYU-981 のグルクロン酸抱合代謝に関与する UGT 分子種の同定を行った．

ヒト組織ミクロソームにおける FYU-981 グルクロン酸抱合代謝活性を表 2.7.2-6 に，ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた各 FYU-981 濃度のグルクロン酸抱合代謝活性を表 2.7.2-7 に，ヒト UGT 発現ミクロソームによる FYU-981 グルクロン酸抱合代謝活性を表 2.7.2-8 に，ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた FYU-981 グルクロン酸抱合反応阻害を表 2.7.2-9 に示した．

ヒト組織ミクロソームを用いて（0.5 mg/mL），FYU-981 50 μmol/L を添加して，37°C で 1 時間（肝ミクロソームのみ 30 分間）反応させたときの FYU-981 のグルクロン酸抱合代謝活性を測定した結果，ヒト肝ミクロソームにおいて最も活性が高く 98.8 pmol/min/mg protein であり，次いでヒト腎ミクローム，ヒト小腸ミクロソームの順に活性が高かった．

ヒト肝及び腎ミクロソームを用いて算出した FYU-981 のグルクロン酸抱合反応の K_m 値及び V_{max} は，ヒト肝ミクロソームで，105.7 μmol/L 及び 278.3 pmol/min/mg protein，ヒト腎ミクロソームで，504.1 μmol/L 及び 263.4 pmol/min/mg protein であった．

各ヒト UGT 発現ミクロソームを用いて（0.25 mg/mL），FYU-981 50 μmol/L を添加して，37°C で 30 分間反応させたときの FYU-981 のグルクロン酸抱合代謝活性を測定した結果，UGT1A1，1A3，1A7，1A8，1A9 及び 2B7 など複数の UGT 分子種で活性がみられた．

ヒト肝及び腎ミクロソームにおけるFYU-981のグルクロン酸抱合代謝に対する各UGT分子種の阻害剤添加時の阻害率を検討した．その結果，ヒト肝ミクロソームにおいて，Bilirubin（UGT1A1，10 μmol/L）添加時は45.5%，Imipramine（UGT1A3，100 μmol/L）添加時は22.3%，Diflunisal（UGT1A9，50 μmol/L）添加時は22.2%，Hecogenin（UGT1A4，50 μmol/L）添加時は3.5%，3'-Azido-3'-deoxythymidine（UGT2B7，1 mmol/L）添加時は2.3%であった．ヒト腎ミクロソームにおいて，Diflunisal添加時は61.1%，3'-Azido-3'-deoxythymidine添加時は17.5%であった．

以上より，FYU-981のグルクロン酸抱合代謝反応には，UGT1A1，1A3，1A9及び2B7など複数のUGT分子種が関与していることが示唆された．

表 2.7.2-6　ヒト組織ミクロソームにおけるFYU-981グルクロン酸抱合代謝活性

ミクロソーム	生成活性 (pmol/min/mg protein)
ヒト肝ミクロソーム	98.8
ヒト小腸ミクロソーム	12.6
ヒト腎ミクロソーム	23.6
ヒト肺ミクロソーム	0.0

[FB0229（資料5.3.2.2-6）表1]

表 2.7.2-7　ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた各FYU-981濃度のグルクロン酸抱合代謝活性

FYU-981濃度（μmol/L）	生成活性（pmol/min/mg protein）	
	ヒト肝ミクロソーム	ヒト腎ミクロソーム
5	20.9	2.3
10	35.5	4.4
50	91.7	21.7
100	143.1	38.7
150	160.3	53.5
200	165.7	80.6
300	198.7	98.0
400	222.6	134.1
500	241.9	117.7

[FB0229（資料5.3.2.2-6）表2]

表 2.7.2-8　ヒト UGT 発現ミクロソームによる FYU-981 グルクロン酸抱合代謝活性

ヒトUGT分子種	生成活性 (pmol/min/mg protein)
UGT1A1	30.9
UGT1A3	231.1
UGT1A4	0.0
UGT1A6	0.0
UGT1A7	8.4
UGT1A8	44.4
UGT1A9	25.6
UGT1A10	0.0
UGT2B4	0.0
UGT2B7	21.9
UGT2B10	0.0
UGT2B15	0.0
UGT2B17	0.0
Control	0.0

[FB0229（資料 5.3.2.2-6）表 3]

表 2.7.2-9　ヒト肝及び腎ミクロソームを用いた FYU-981 グルクロン酸抱合反応阻害

ミクロソーム	阻害剤（対象分子種）	阻害率（%）
ヒト肝ミクロソーム	Bilirubin（UGT1A1）	45.5
	Imipramine（UGT1A3）	22.3
	Hecogenin（UGT1A4）	3.5
	Diflunisal（UGT1A9）	22.2
	3'-Azido-3'-deoxythymidine（UGT2B7）	2.3
ヒト腎ミクロソーム	Diflunisal（UGT1A9）	61.1
	3'-Azido-3'-deoxythymidine（UGT2B7）	17.5

[FB0229（資料 5.3.2.2-6）表 4]

2.7.2.2.1.3.4 FYU-981 の代謝に関与する SULT 分子種（試験番号 FB0229）

ヒト各種組織サイトゾル画分及びヒト SULT 分子種の発現系を用いて，FYU-981 の硫酸抱合代謝に関与する SULT 分子種の同定を行った．

ヒト組織サイトゾルにおける FYU-981 硫酸抱合代謝活性を表 2.7.2-10 に，ヒト肝及び小腸サイトゾルによる各 FYU-981 濃度の硫酸抱合代謝活性を表 2.7.2-11 に，ヒト組織サイトゾルによる FYU-981 硫酸抱合代謝活性を表 2.7.2-12 に，ヒト肝及び小腸サイトゾルによる FYU-981 硫酸抱合反応阻害を表 2.7.2-13 に示した．

ヒト組織サイトゾルを用いて（0.5 mg/mL，小腸サイトゾルのみ 0.1 mg/mL），FYU-981 50 μmol/L を添加して，37°C で 1 時間（小腸サイトゾルのみ 30 分間）反応させたときの，FYU-981 の硫酸抱合代謝活性を測定した結果，ヒト小腸サイトゾルにおいて最も活性が高く 29.0 pmol/min/mg protein であり，次いでヒト肝サイトゾル，ヒト肺サイトゾル，ヒト腎サイトゾルの順に活性が高かった．

ヒト肝及び小腸サイトゾルを用いて算出した FYU-981 の硫酸抱合反応の K_m 値及び V_{max} は，ヒト肝サイトゾルで 65.8 μmol/L 及び 20.7 pmol/min/mg protein，ヒト小腸サイトゾルで 306.4 μmol/L 及び 124.9 pmol/min/mg protein であった．

各ヒト SULT 発現サイトゾルを用いて（0.01～0.1 mg/mL），FYU-981 50 μmol/L を添加して，37°C で 15 分間反応させたときの FYU-981 の硫酸抱合代謝活性を測定した結果，ヒトにおい

て発現量が多い SULT1E1，1A3，1B1，1A1 及び 2A1[1] も含め，本試験で実施した 8 種すべての SULT 分子種で活性がみられた．

ヒト肝及び小腸サイトゾルにおける FYU-981 の硫酸抱合反応に対する各 SULT 分子種の阻害剤添加時の阻害率を検討した結果，ヒト肝サイトゾルにおいて，Gavestinel（SULT1B1、10 μmol/L）添加時は 15.3%であった．ヒト小腸サイトゾルにおいて，Gavestinel 添加時は 6.6%，Salbutamol（SULT1A3，10 mmol/L）添加時は 68.4%であった．

以上より，FYU-981 の硫酸抱合代謝反応には SULT1B1 及び 1A3 など複数の SULT 分子種が関与していることが示唆された．

表 2.7.2-10　ヒト組織サイトゾルによる FYU-981 硫酸抱合代謝活性

サイトゾル	生成活性 (pmol/min/mg protein)
ヒト肝サイトゾル	7.5
ヒト小腸サイトゾル	29.0
ヒト腎サイトゾル	0.5
ヒト肺サイトゾル	1.5

[FB0229（資料 5.3.2.2-6）表 5]

表 2.7.2-11　ヒト肝及び小腸サイトゾルによる各 FYU-981 濃度の硫酸抱合代謝活性

FYU-981濃度（μmol/L）	生成活性（pmol/min/mg protein）	
	ヒト肝サイトゾル	ヒト小腸サイトゾル
5	3.4	4.0
10	4.7	5.9
50	9.2	19.5
100	11.7	28.6
150	13.1	38.6
200	14.7	37.1
300	17.6	75.6
400	18.1	86.2
500	19.2	61.6

[FB0229（資料 5.3.2.2-6）表 6]

表 2.7.2-12　ヒト組織サイトゾルによる FYU-981 硫酸抱合代謝活性

ヒトSULT分子種	生成活性 (pmol/min/mg protein)
SULT1A1	111.3
SULT1A2	90.0
SULT1A3	658.7
SULT1B1	438.5
SULT1C2	88.2
SULT1C4	473.3
SULT1E1	1074.7
SULT2A1	110.3
Control	0.0

[FB0229（資料 5.3.2.2-6）表 7]

表 2.7.2-13　ヒト肝及び小腸サイトゾルによるFYU-981硫酸抱合反応阻害

サイトゾル	阻害剤（対象分子種）	阻害率（%）
ヒト肝サイトゾル	Gavestinel（SULT1B1）	15.3
ヒト小腸サイトゾル	Gavestinel（SULT1B1）	6.6
	Salbutamol（SULT1A3）	68.4

[FB0229（資料 5.3.2.2-6）表 8]

2.7.2.2.1.4　薬物相互作用

2.7.2.2.1.4.1 CYP 阻害作用（試験番号 FB0096，FB0246，FB0284）

ヒト肝ミクロソームを用いて，各種 CYP 分子種（CYP1A2，2A6，2B6，2C9，2C19，2D6，2E1及び3A4)に対するFYU-981の阻害作用を検討した(1, 2.5, 5, 10, 25, 50及び100 μmol/L)．

FYU-981 の CYP 分子種に対する阻害作用を表 2.7.2-14 に示した．

FYU-981 は CYP2C9 に対して阻害作用を示し，K_i 値は 10.4 μmol/L（IC_{50} 値は 27.7 μmol/L）であった．その他の CYP 分子種に対して，FYU-981 は 100 μmol/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，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，R 値を算出した結果，R 値は 1.00 となり，可逆的阻害の酵素阻害が関与する臨床薬物相互作用試験の判断基準（R 値：1.02）を下回ったことから，臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した．

以上より，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．

表 2.7.2-14　FYU-981 の CYP 分子種に対する阻害作用

CYP 分子種	基質	K_i 値（IC_{50} 値）(μmol/L)
CYP1A2	7-エトキシレゾルフィン	(>100)
CYP2A6	クマリン	(>100)
CYP2B6	ベンジルオキシレゾルフィン	(>100)
CYP2C9	トルブタミド	10.4 (27.7)
CYP2C19	S-メフェニトイン	(>100)
CYP2D6	ブフラロール	(>100)
CYP2E1	クロルゾキサゾン	(>100)
CYP3A4	テストステロン	(>100)

[FB0096（資料 5.3.2.2-2）表 1 改変]

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 IC_{50} shift を求めることにより検討した．

FYU-981 の CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用を表 2.7.2-15 に示した．

FYU-981 は，CYP1A2，2B6，2C19 及び 2D6 に対して，最高濃度の 100 μmol/L において，時間依存的阻害（TDI）及び可逆的阻害（DI）のいずれも阻害率は 20%以下（残存活性は 80%以上）であり，TDI はないと判断した．CYP2C8 及び 2C9 に対しては阻害を示したが，TDI/DI

の IC_{50} 値はそれぞれ 72.52/94.59 及び 5.46/4.95 μmol/L であり，IC_{50} shift はいずれも 1.5 未満であったことから[2)]，これらの分子種に対して TDI はないと判断した．

一方，CYP3A4 に対して，FYU-981 は 100 μmol/L において TDI を示す傾向が見られたことから，FYU-981 の最高濃度を 200 μmol/L に設定して評価を行った．その結果，TDI の IC_{50}/DI の IC_{50} の値は，98.25/>200 μmol/L であり，IC_{50} shift は 2 以上であったため TDI があると判断した．さらに，k_{inact} 値及び K_I 値を算出した結果，0.288 min^{-1} 及び 1080.00 μmol/L であった．薬物相互作用ガイドラインをもとに評価を行うと，肝臓における CYP3A4 では，R 値は 1.19 であり判断基準となる 1.25 未満であったが，消化管における CYP3A4 では，R 値は 3.37 であり，判断基準である 1.25 以上であった．そのため，MSPK モデルにより CYP3A4 の in vivo 指標薬であるミダゾラムを併用薬と想定し，AUCR を算出した．その結果，AUCR は 1.13 であり判断基準となる 1.25 未満であったことから，臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した．

以上より，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．

表 2.7.2-15　FYU-981 の CYP 分子種に対する時間依存的阻害作用

分子種	FYU-981			陽性対照		
	TDI群 IC_{50}値 (μmol/L)	DI群 IC_{50}値 (μmol/L)	IC_{50} shift	TDI群 IC_{50}値 (μmol/L)	DI群 IC_{50}値 (μmol/L)	IC_{50} shift
CYP1A2	N.C.	N.C.	N.C.	0.07	9.42	134.57
CYP2B6	N.C.	N.C.	N.C.	0.05	0.99	19.80
CYP2C8	72.52	94.59	1.30	39.79	143.93	3.62
CYP2C9	5.46	4.95	0.91	0.06	0.68	11.33
CYP2C19	N.C.	N.C.	N.C.	2.63	18.96	7.21
CYP2D6	N.C.	N.C.	N.C.	0.04	0.68	17.00
CYP3A4	98.25	N.C.	N.C.	0.02	8.40	420.00

N.C. : Not Calculated

FYU-981 100 μmol/L における残存活性（%）：CYP1A2（TDI : 84.4, DI : 80.8），CYP2B6（TDI : 83.3, DI : 85.1），CYP2C8（TDI : 42.1, DI : 45.5），CYP2C9（TDI : 4.5, DI : 4.3），CYP2C19（TDI : 81.5, DI : 97.5），CYP2D6（TDI : 92.0, DI : 86.7），CYP3A4（TDI : 47.8, DI : 74.4）

［FB0246（資料 5.3.2.2-3）表 1，表 3 改変］

2.7.2.2.1.4.2 UGT 阻害作用（試験番号 FB0206, FB0284）

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．

FYU-981 の UGT 分子種に対する阻害作用を表 2.7.2-16 に示した．

FYU-981 は，UGT1A1 及び 2B15 に対する阻害作用を示し，K_i 値はそれぞれ 10.0 及び 16.6 μmol/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 μmol/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，R 値を算出した．その結果，R 値は 1.00 となり，可逆的阻害の酵素阻害が

関与する臨床薬物相互作用試験の判断基準（R 値：1.02）を下回ったことから，いずれの分子種に対しても臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した．

以上より，FYU-981 の臨床用量において UGT1A1 及び UGT2B15 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．

表 2.7.2-16 FYU-981 の UGT 分子種に対する阻害作用

ヒトUGT分子種	IC_{50}値又はK_i値 (μmol/L)
UGT1A1	10.0 (K_i)
UGT1A3	＞50
UGT1A4	＞50
UGT1A6	＞50
UGT1A7	＞50
UGT1A8	＞50
UGT1A9	＞50
UGT1A10	＞50
UGT2B4	＞50
UGT2B7	＞50
UGT2B10	＞50
UGT2B15	16.6 (K_i)
UGT2B17	＞50

[FB0206（資料 5.3.2.2-7）表 1]

2.7.2.2.1.4.3 CYP 誘導作用（試験番号 FB0085，GE-1141-G，FB0284）

ヒト肝細胞（ロット：HEP187204，HEP187218 及び HEP187220）を用いて，CYP1A2，2B6 及び 3A4 に対する FYU-981 の誘導作用を，24 ウェルプレートに播種したヒト肝細胞に被験物質を曝露して 72 時間後の各分子種の mRNA 発現量を測定することにより検討した．

FYU-981 の CYP1A2，2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用を表 2.7.2-17 に示した．

CYP1A2 に対して，FYU-981 による mRNA 発現の誘導倍率は最大でも 1.45 倍であり，濃度依存性も見られなかった．

CYP2B6 に対して，FYU-981 は検討した 3 ロット中 1 ロット（HEP187204）の肝細胞において濃度依存的な mRNA 発現誘導作用を示した．他の 1 ロット（HEP187220）において，一部の濃度（3 μmol/L）で誘導倍率が 2 倍を超えたが，濃度依存性は見られなかった．

CYP3A4 に対して，FYU-981 による mRNA の誘導倍率は最大で 2.20 倍であったが，濃度依存性は見られなかった．

以上より，FYU-981 は臨床用量において CYP1A2 及び 3A4 を誘導する可能性は低いと考えられた．

一方，誘導作用を示した CYP2B6 について，薬物相互作用ガイドラインをもとに R 値を算出した結果，R 値は 0.98 となり，酵素誘導薬と判断基準（R 値：0.8）を上回ったことから，臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した．

以上より，FYU-981 の臨床用量において CYP2B6 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．

表 2.7.2-17　FYU-981 の CYP1A2，2B6 及び 3A4 mRNA 発現に及ぼす影響

被験物質	濃度 (μmol/L)	各 CYP 分子種 mRNA の誘導倍率（β-アクチンによる補正）								
		CYP1A2			CYP2B6			CYP3A4		
		HEP 187204	HEP 187218	HEP 187220	HEP 187204	HEP 187218	HEP 187220	HEP 187204	HEP 187218	HEP 187220
Control [a]	−	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
FYU-981	1	0.790	1.45	0.818	1.48	0.597	0.882	0.973	0.925	1.16
	3	0.755	1.05	0.825	1.68	0.787	2.05	1.02	1.04	1.35
	10	0.764	1.03	0.751	2.54	1.09	1.30	1.00	1.74	2.20
	30	0.601	0.980	1.05	3.61	1.33	1.83	1.20	1.69	2.09
	100	0.506	0.951	0.961	4.48	1.78	1.67	0.820	1.26	1.20
陽性対照 [b]	−	28.3	96.6	116	7.20	4.07	13.6	1.83	3.36	4.82

a：Control：0.1%DMSO

b：CYP1A2 陽性対照：オメプラゾール 50 μmol/L，CYP2B6 陽性対照：フェノバルビタール 1000 μmol/L，CYP3A4 陽性対照：リファンピシン 10 μmol/L

［FB0085（資料 5.3.2.2-4）表 1 改変］

2.7.2.2.1.4.4 薬物トランスポーター阻害作用（試験番号 GE-1007-G，GE-1491-G，FB0284）

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．

FYU-981 の薬物トランスポーター介在輸送に対する阻害作用を表 2.7.2-18 に示した．

FYU-981 は，BCRP（ABCG2），OAT1，OAT3 及び OATP1B1 の典型的基質の輸送活性を濃度依存的に阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 74.7，1.87，2.61 及び 11.5 μmol/L であった．MDR1，OCT2，OATP1B3，MATE1 及び MATE2-K に対しては，それぞれ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．

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，阻害剤判断基準値と IC_{50} 値から，いずれのトランスポーターにおいても計算値が阻害剤判断基準値より小さかったことから，臨床薬物相互作用試験を実施する必要はないと判断した．

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．

表 2.7.2-18　FYU-981 による薬物トランスポーター介在輸送に対する阻害作用

分子種	試験系	典型的基質	FYU-981 濃度 (μmol/L)	IC_{50} (μmol/L)
MDR1	LLC-PK1 細胞	ジゴキシン	20, 50, 200	>200
BCRP (ABCG2)	LLC-PK1 細胞	プラゾシン	20, 50, 200	74.7
OAT1	S_2 細胞	p-アミノ馬尿酸	0.5, 2, 5	1.87
OAT3	S_2 細胞	エストロン硫酸	0.5, 2, 5	2.61
OCT2	HEK293 細胞	メトフォルミン	2, 5, 20	>20.0
OATP1B1	HEK293 細胞	$E_2$17βG	3, 10, 30	11.5
OATP1B3	HEK293 細胞	$E_2$17βG	20, 50, 200	>200
MATE1	HEK293 細胞	メトフォルミン	2, 5, 20	>20.0
MATE2-K	HEK293 細胞	メトフォルミン	2, 5, 20	>20.0

$E_2$17βG：エストラジオール 17β-グルクロナイド
[GE-1007-G（資料 5.3.2.2-9）Table 1，GE-1491-G（資料 5.3.2.2-10）Table 1 改変]

2.7.2.2.1.4.5 FYU-981 の代謝に及ぼす予想併用薬の影響（試験番号 FB0264，FB0285）

FYU-981 の主代謝経路はグルクロン酸抱合化及び硫酸抱合化である．硫酸抱合体の生成量は投与量の 25%未満（2.7.2.2.1.3.2 項参照）であり，複数の SULT 分子種が関与している（2.7.2.2.1.3.4 項参照）．一方，グルクロン酸抱合体は複数の UGT 分子種が関与するものの（2.7.2.2.1.3.3 項参照），生成量は投与量の 25%以上である（2.7.2.2.1.3.2 項参照）．そこで，ヒト肝ミクロソームにおけるグルクロン酸抱合代謝に及ぼす予想併用薬の影響を検討した．

予想併用薬による FYU-981 のグルクロン酸抱合代謝に及ぼす影響を表 2.7.2-19 に示した．

予想併用薬のうち，臨床最大用量投与時の C_{max} の濃度のオキサプロジンは，最も強く FYU-981 のグルクロン酸抱合体生成を阻害し，その阻害率は 57.9%であった．FYU-981 のグルクロン酸抱合体代謝反応に対するオキサプロジンの K_i を検討した結果，K_i 値は，230.3 μmol/L であり，競合的な阻害様式を示した．

以上より，オキサプロジンの併用により，FYU-981 のグルクロン酸抱合代謝が阻害される懸念があるため，臨床薬物相互作用試験を実施することとした．

表 2.7.2-19　予想併用薬によるFYU-981グルクロン酸抱合代謝反応阻害

予想併用薬	反応溶液中終濃度（μmol/L）	阻害率（%）
インドメタシン	3	-1.6
ナプロキセン	400	17.8
オキサプロジン	350	57.9
プラノプロフェン	40	5.6
ジクロフェナク	5	-0.3
ロキソプロフェン	50	-1.1
ロキソプロフェンTrans-OH	10	-2.2
セレコキシブ	5	0.9
アロプリノール	10	-3.9
オキシプリノール	30	-3.8
フェブキソスタット	10	11.8
トピロキソスタット	3	6.1
カンデサルタン	0.4	5.2
テルミサルタン	1	21.8
カルベジロール	0.1	7.4
ロスバスタチン	0.05	5.8
アトルバスタチン	0.05	5.8
フェノフィブラート	30	7.8
シタグリプチン	1	4.6
グリメピリド	1	7.5
ミチグリニド	5	3.2
陽性対照（ジクロフェナク）[a]	500	90.3
		91.2

a：2回実施.

[FB0264（資料 5.3.2.2-8）表 1 改変]

2.7.2.2.1.4.6 血漿蛋白結合における薬物相互作用（試験番号 FB0097, FB0285）

FYU-981 及び予想併用薬について，in vitro でのヒト血漿蛋白結合置換作用に基づく薬物相互作用を限外ろ過法で検討した．FYU-981 のヒト血漿蛋白結合に及ぼす予想併用薬の影響を表 2.7.2-20 に，予想併用薬のヒト血漿蛋白結合に及ぼす FYU-981 の影響を表 2.7.2-21 に示した．

100 μg/mL 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予想併用薬では大きな影響を及ぼさなかった．

FYU-981 を 0.1～10 μg/mL の濃度範囲で添加した時，予想併用薬の非結合型画分の割合に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 はこれに該当する薬物であることから，血漿蛋白と強く結合する薬物との併用について，考慮する必要がある．FYU-981 の非結合型画分の割合を増加させたナプロキセン及びオキサプロジンの濃度（100 μg/mL）は，承認された臨床最大用量の C_{max} に相当する．

以上より，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 の血漿蛋白結合置換作用を介して体内動態に影響する可能性があると考えられた．

表 2.7.2-20　FYU-981 のヒト血漿蛋白結合に及ぼす予想併用薬の影響

予想併用薬 (C_{max}) [a]	予想併用薬濃度 (μg/mL)	非結合型画分の変化率 (%) [b]	予想併用薬 (C_{max}) [a]	予想併用薬濃度 (μg/mL)	非結合型画分の変化率 (%) [b]
トピロキソスタット (0.822 μg/mL) [3]	0.3	100.3 ± 2.7	アムロジピン (0.00562 μg/mL) [11]	0.0043	101.2 ± 0.8
	1	99.1 ± 2.7		0.014	100.8 ± 1.4
	3	97.1 ± 8.6		0.043	96.7 ± 0.6
フェブキソスタット (3.41 μg/mL) [4]	1	103.4 ± 1.8	カルベジロール (0.0531 μg/mL) [12]	0.02	100.8 ± 1.4
	3	101.7 ± 1.8		0.06	99.5 ± 0.1
	10	100.5 ± 2.0		0.2	98.1 ± 1.3
インドメタシン (約 0.75 μg/mL) [5]	0.3	100.0 ± 0.4	ロスバスタチン (0.0205 μg/mL) [13]	0.0096	99.0 ± 0.2
	1	97.5 ± 1.2		0.029	100.9 ± 1.8
	3	98.5 ± 0.8		0.096	98.7 ± 0.8
ナプロキセン (97.8 μg/mL) [6]	30	108.3 ± 3.0	アトルバスタチン (0.02705 μg/mL) [14]	0.028	97.6 ± 3.0
	100	118.2 ± 2.4		0.092	96.1 ± 0.9
	300	217.2 ± 1.6		0.28	97.2 ± 1.6
オキサプロジン (101 μg/mL) [7]	30	107.8 ± 3.4	ピオグリタゾン (1.9 μg/mL) [15]	0.54	99.2 ± 3.3
	100	135.1 ± 3.6		1.8	96.7 ± 1.8
	300	228.6 ± 5.6		5.4	99.4 ± 1.2
プラノプロフェン (10.8 μg/mL) [8]	3	99.8 ± 1.2	グリメピリド (0.621 μg/mL) [16]	0.2	114.8 ± 2.5
	10	98.9 ± 0.9		0.6	113.1 ± 1.4
	30	104.3[c]		2	117.7 ± 1.1
プレドニゾロン (99 μg/mL) [9]	30	99.9 ± 2.5	ワルファリン (0.685 μg/mL) [17]	0.28	115.5 ± 1.4
	100	103.8 ± 7.0		0.93	117.9 ± 1.0
	300	105.8 ± 2.4		2.8	113.9 ± 0.9
バルサルタン (5.26 μg/mL) [10]	2	97.6 ± 0.6			
	6	96.2 ± 0.9			
	20	92.1 ± 1.0			

FYU-981 1 μg/mL，平均値±標準偏差（n=3）

a：臨床の最大投与量における C_{max}

b：非結合型画分の変化率（%）=予想併用薬添加群の非結合型画分のピーク面積比/溶媒対照群の非結合型画分のピーク面積比の平均値×100

c：n=2

［FB0097（資料 5.3.2.1-2）表 1 改変］

表 2.7.2-21　予想併用薬のヒト血漿蛋白結合に及ぼす FYU-981 の影響

予想併用薬	濃度 (μg/mL)	非結合型画分の変化率 (%) [a]			
		FYU-981 濃度 (μg/mL)			
		0	0.1	1	10
トピロキソスタット	1	100.0 ± 2.7	95.7 ± 2.0	95.6 ± 9.6	90.7 ± 7.2
フェブキソスタット	3	100.0 ± 2.2	102.5 ± 3.5	100.2 ± 4.7	103.0 ± 3.4
インドメタシン	1	100.0 ± 2.1	103.9 ± 1.9	101.8 ± 1.6	94.6 ± 2.2
ナプロキセン	100	100.0 ± 4.7	105.9 ± 4.7	107.1 ± 3.4	102.5 ± 3.4
オキサプロジン	100	100.0 ± 4.6	99.2 ± 7.0	100.4 ± 1.4	100.6 ± 0.7
プラノプロフェン	10	100.0 ± 1.1	101.0 ± 2.2	98.8 ± 2.8	97.3 ± 1.6
プレドニゾロン	100	100.0[b]	103.3 ± 8.3	95.7 ± 1.9	100.6 ± 2.4
バルサルタン	6	100.0 ± 1.0	88.0 ± 4.0	90.0 ± 6.5	88.5 ± 3.1
アムロジピン	0.014	100.0 ± 4.4	90.2 ± 5.3	92.3 ± 4.0	82.0 ± 1.2
カルベジロール	0.2	100.1 ± 4.6	102.9 ± 14.2	90.8 ± 9.9	85.8[b]
ロスバスタチン	0.029	100.0 ± 10.2	98.5 ± 8.4	110.6 ± 4.2	108.4[b]
アトルバスタチン	0.092	100.0 ± 3.0	96.7 ± 0.6	97.8 ± 3.6	93.6 ± 1.7
ピオグリタゾン	1.8	100.0 ± 6.9	103.2 ± 3.6	109.1 ± 9.1	109.9 ± 4.3
グリメピリド	0.6	99.9 ± 2.6	93.9[b]	90.2 ± 1.7	88.9 ± 8.2
ワルファリン	0.93	100.0 ± 6.3	93.2 ± 3.9	87.8 ± 3.8	93.8 ± 9.8

平均値±標準偏差 (n=3)

a：非結合型画分の変化率 (%) =FYU-981 添加群の非結合型画分のピーク面積比/溶媒対照群の非結合型画分のピーク面積比の平均値×100

b：n=2

〔FB0097 (資料 5.3.2.1-2) 表 2〕

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1　健康成人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1.1 FYU-981 の単回投与による臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-001）

（参考資料）

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，FYU-981 の薬物動態を検討した．デザインは，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間比較試験とした．

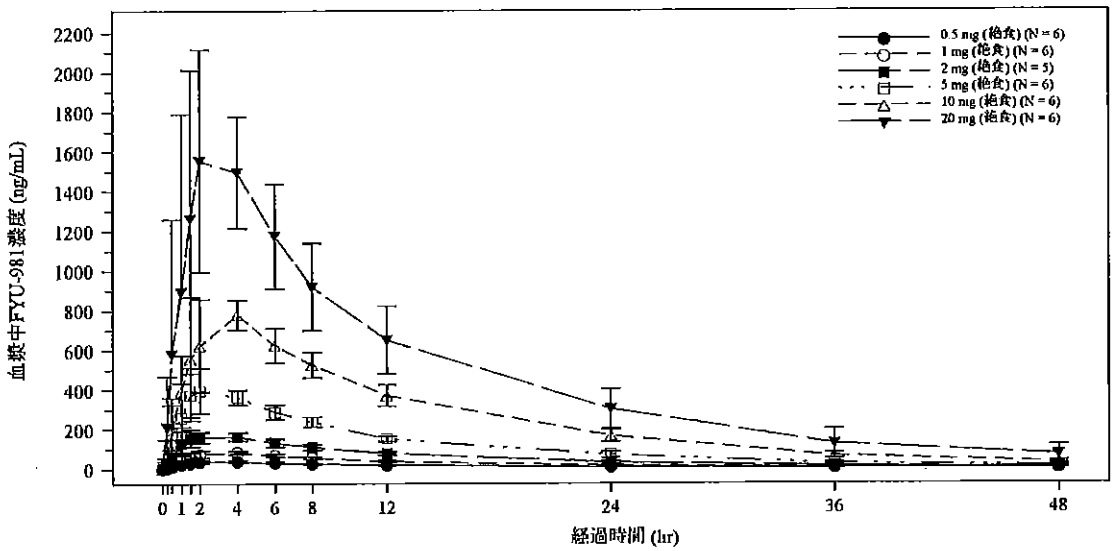
薬物動態解析対象集団の例数は 35 例（各群 6 例，2 mg 群のみ 5 例）であった．FYU-981 を単回経口投与した時の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-2 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-22 に，FYU-981 の投与量と C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の関係を図 2.7.2-3 に示した．また，FYU-981 及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.2-23 に示した．

FYU-981 を単回経口投与後，血漿中 FYU-981 濃度は，投与後 2.00～3.33 時間（T_{max}）で C_{max} に到達し，$T_{1/2}$ 9.27～10.65 時間で低下した．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，投与量の増加に伴い増加し，パワーモデルを用いた解析の結果，0.5～20 mg の範囲で投与量との間に線形性が認められた．T_{max} 及び $T_{1/2}$ は投与量に関わらずほぼ一定であった．

FYU-981 0.5～20 mg 投与時の血漿中代謝物（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ は，いずれの群においても血漿中 FYU-981 濃度に比し低値であり，大きな差は見られなかった（2.7.6.2（5）1）b）項参照）．

投与後 48 時間までの FYU-981 の尿中排泄率は，いずれの投与量においても 1%未満と低値であり，グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体として，それぞれ 28.2996～46.2960%及び 16.4686～29.1364%排泄された．

図 2.7.2-2　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差

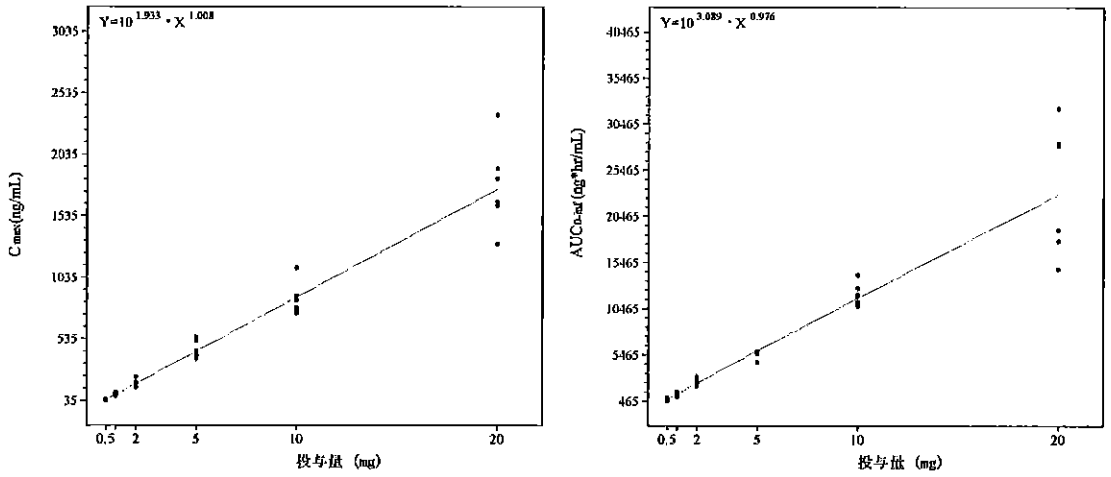
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-1］

表 2.7.2-22　単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	0.5 mg 群 (6 例)	1 mg 群 (6 例)	2 mg 群 (5 例)	5 mg 群 (6 例)	10 mg 群 (6 例)	20 mg 群 (6 例)
C_{max} (ng/mL)						
平均値	41.53	89.18	175.22	447.82	858.18	1783.63
標準偏差	4.51	10.78	33.01	72.63	136.26	351.53
T_{max} (hr)						
平均値	2.67	3.33	3.10	2.00	3.25	2.25
標準偏差	1.03	1.03	1.24	1.10	1.17	1.41
$T_{1/2}$ (hr)						
平均値	9.67	9.60	9.53	9.27	9.87	10.65
標準偏差	1.77	1.27	1.11	1.10	0.83	2.85
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)						
平均値	584.21	1227.79	2503.00	5345.09	11664.20	22163.54
標準偏差	114.96	166.63	345.24	371.96	1092.06	6058.02
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)						
平均値	612.53	1276.01	2599.01	5525.68	12126.04	23397.97
標準偏差	134.12	189.17	381.12	419.02	1204.32	7054.80
CL_{tot}/F (L/hr)						
平均値	0.848	0.801	0.783	0.910	0.831	0.927
標準偏差	0.176	0.144	0.113	0.077	0.079	0.291
Vd/F (L)						
平均値	11.56	10.90	10.66	12.12	11.80	13.45
標準偏差	1.78	0.70	1.19	1.30	1.19	2.11

[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-4 改変]

図 2.7.2-3　FYU-981 の投与量と C_{max} 及び AUC_{0-inf}



平均値（各群 6 例，2 mg 群は 5 例）
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-3 改変]

表 2.7.2-23　単回経口投与後の FYU-981 及び代謝物の尿中排泄率

FYU-981 投与量（例数）	尿中排泄率（0～48 時間）（%）		
	FYU-981	グルクロン酸抱合体	硫酸抱合体
0.5 mg（6 例）	0.0000 ± 0.0000	28.2996 ± 4.4221	29.1364 ± 6.5669
1 mg（6 例）	0.3021 ± 0.2416	30.2007 ± 5.6120	21.2607 ± 6.2421
2 mg（4 例）	0.6593 ± 0.3124	33.7579 ± 9.9219	16.4686 ± 7.7998
5 mg（6 例）	0.8128 ± 0.2745	34.5723 ± 6.7288	24.3057 ± 5.2880
10 mg（6 例）	0.7909 ± 0.1801	32.9254 ± 4.7809	22.7747 ± 7.9969
20 mg（6 例）	0.7018 ± 0.2409	46.2960 ± 19.0182	22.7635 ± 5.9098

平均値±標準偏差

［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-4，表 14.4-13，表 14.4-14 改変］

2.7.2.2.2.1.2 FYU-981 の 7 日間反復投与による臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-002）（参考資料）

健康成人男性を対象に，FYU-981 2 又は 5 mg を，1 日 1 回，7 日間反復経口投与し，FYU-981 の薬物動態を検討した．デザインは，無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験とした．

薬物動態解析対象集団の例数は 12 例（各群 6 例）であった．FYU-981 を反復経口投与した時の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-4 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-24 に，$AUC_{0\text{-}24}$ の累積係数（$R_{AUC0\text{-}24}$）を表 2.7.2-25 に，C_{min} の推移を表 2.7.2-26 に示した．また，FYU-981 の代謝物の尿中排泄率を表 2.7.2-27 に，FYU-981 及び代謝物の累積尿中排泄率を表 2.7.2-28 に示した．

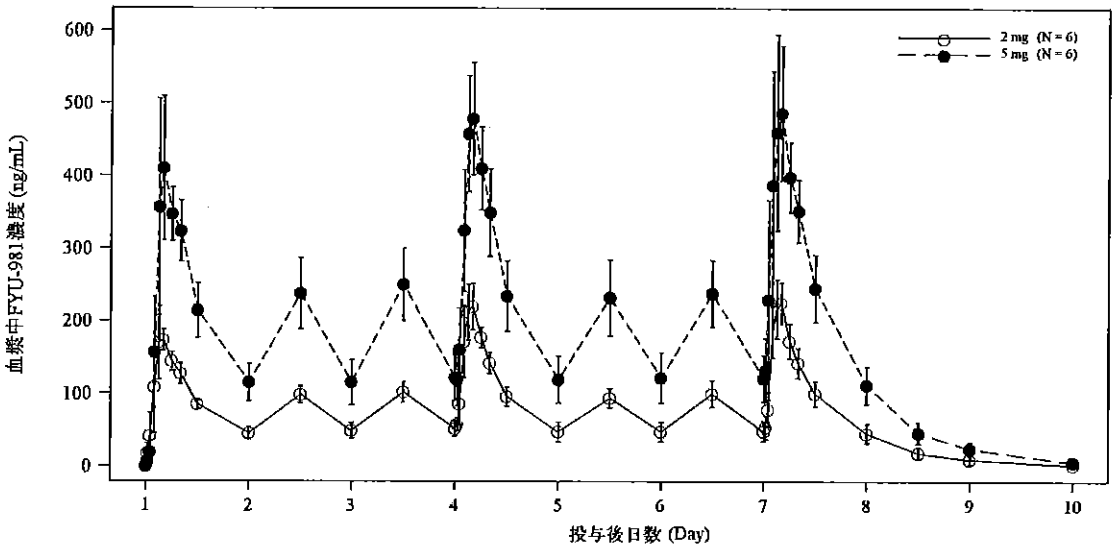
FYU-981 2 又は 5 mg を反復経口投与した時，血漿中 FYU-981 濃度は投与 1，4 及び 7 日目でほぼ同じ推移を示し，投与後 3.50～4.17 時間（T_{max}）で C_{max} に到達し，$T_{1/2}$ 9.73～10.95 時間で低下した．投与 4 日目に対する投与 7 日目の $R_{AUC0\text{-}24}$ は，FYU-981 2 及び 5 mg でそれぞれ 1.0092 及び 1.0247 を示し，両側 90%信頼区間はそれぞれ 0.9724～1.0460 及び 0.9743～1.0751 を示したことから，反復投与による FYU-981 の蓄積性はないと考えられた．C_{min} は FYU-981 2 及び 5 mg のいずれも投与 4 日目までやや上昇傾向を示し，投与 4 日目以降はほぼ一定の値で推移していることから，投与 4 日目に定常状態に達していると考えられた．

FYU-981 2 mg 群の投与 1, 4 及び 7 日目のグルクロン酸抱合体の C_{max} はそれぞれ 2.48, 2.88 及び 2.87 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 15.60，21.00 及び 18.88 ng•hr/mL，硫酸抱合体の C_{max} は 3.03，3.72 及び 4.35 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ は 21.64，37.04 及び 32.22 ng•hr/mL であった（2.7.6.3 (5) 1) b) 項参照）．FYU-981 5 mg 群の投与 1, 4 及び 7 日目のグルクロン酸抱合体の C_{max} は 6.55, 6.33 及び 6.12 ng/mL, $AUC_{0\text{-}24}$ は 72.22, 70.38 及び 69.30 ng•hr/mL, 硫酸抱合体の C_{max} は 11.80, 13.82 及び 14.60 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ は 136.50，156.02 及び 168.61 ng•hr/mL であった（2.7.6.3 (5) 1) b) 項参照）．グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体のいずれも投与 4 日目及び 7 日目の $AUC_{0\text{-}24}$ が大きく異ならないことから，両代謝物とも蓄積性はないものと考えられた．

投与期間中（投与 1 日目～投与 7 日目）のグルクロン酸抱合体の $fe_{0\text{-}24}$ は，FYU-981 2 mg 群では 35.7553～45.3190%，5 mg 群では 31.5688～40.5301%，硫酸抱合体の $fe_{0\text{-}24}$ は，2 mg 群では 13.3315～17.5634%，5 mg 群では 12.6282～18.3357%であり，同一代謝物においては用量群間で近似した値を示し，投与 2 日目以降はほぼ一定の値を示した．投与 9 日目までの

FYU-981 の累積尿中排泄率は，2 mg 群及び 5 mg 群のいずれも 1%以下と低値であり，グルクロン酸抱合体としてそれぞれ 44.3666 及び 38.6318%，硫酸抱合体としてそれぞれ 16.6678 及び 17.0579%排泄された．

図 2.7.2-4　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-1］

表 2.7.2-24　反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群（例数）	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng•hr/mL)
2 mg 群（6 例）	1 日目	188.08 ± 29.57	3.50 ± 0.55	10.95 ± 1.93	2195.43 ± 232.68
	4 日目	224.02 ± 34.99	3.67 ± 0.52	10.31 ± 2.04	2649.06 ± 345.76
	7 日目	228.10 ± 29.79	3.67 ± 0.52	9.73 ± 1.34	2680.20 ± 425.02
5 mg 群（6 例）	1 日目	437.75 ± 55.13	4.17 ± 0.98	10.86 ± 1.53	5210.55 ± 715.05
	4 日目	492.73 ± 75.82	4.00 ± 1.10	10.56 ± 1.58	6163.80 ± 1081.07
	7 日目	513.78 ± 106.04	3.83 ± 1.33	9.73 ± 1.11	6321.10 ± 1189.41

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-3 改変］

表 2.7.2-25　反復経口投与時の $R_{AUC0-24}$

投与群（例数）		投与 4 日目/投与 1 日目	投与 7 日目/投与 1 日目	投与 7 日目/投与 4 日目
2 mg 群（6 例）	$R_{AUC0-24}$	1.2072 ± 0.1034	1.2181 ± 0.1146	1.0092 ± 0.0447
	両側 90%信頼区間	[1.1222, 1.2922]	[1.1238, 1.3123]	[0.9724, 1.0460]
5 mg 群（6 例）	$R_{AUC0-24}$	1.1788 ± 0.0761	1.2056 ± 0.0671	1.0247 ± 0.0612
	両側 90%信頼区間	[1.1161, 1.2414]	[1.1504, 1.2608]	[0.9743, 1.0751]

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-7 改変］

表 2.7.2-26　反復経口投与時の C_{min} の推移

投与群（例数）		C_{min} (ng/mL)									
		1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目
2 mg 群（6 例）	平均値	N.C.	45.32	48.77	52.00	47.48	47.48	48.30	45.27	9.28	1.97
	標準偏差	N.C.	8.49	10.38	9.89	13.31	13.35	13.67	12.95	5.83	2.23
5 mg 群（6 例）	平均値	N.C.	115.12	115.07	121.65	119.15	121.62	120.78	111.37	24.22	5.87
	標準偏差	N.C.	25.33	31.00	31.41	32.20	34.59	31.60	26.76	9.14	2.93

8日目は最終投与後24時間，9日目は最終投与後48時間，10日目は最終投与後72時間の測定値
N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-6 改変］

表 2.7.2-27　反復経口投与後の代謝物の尿中排泄率

代謝物	投与群（例数）		$fe_{0\text{-}24}$ (%)								
			1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
グルクロン酸抱合体	2 mg 群（6 例）	平均値	35.7553	44.0168	45.3190	43.6729	42.6602	44.1502	44.6573	8.4704	1.8641
		標準偏差	4.6700	5.1262	9.8400	14.7122	6.1226	8.2154	9.2946	3.1222	1.0283
	5 mg 群（6 例）	平均値	31.5688	40.5301	38.8470	39.0376	36.5772	38.2819	36.2509	7.6221	1.7069
		標準偏差	4.2980	6.6380	3.2796	5.7815	9.0447	1.2744	6.2192	1.8738	0.6980
硫酸抱合体	2 mg 群（6 例）	平均値	13.3315	16.8248	16.0171	16.6407	16.2952	15.8489	17.5634	3.4862	0.6668
		標準偏差	4.0531	3.8913	4.3352	5.0154	4.3740	4.0249	3.6864	0.7832	0.5237
	5 mg 群（6 例）	平均値	12.6282	16.2666	16.6817	18.3357	16.2338	17.4326	17.5963	3.4996	0.7308
		標準偏差	5.1238	5.5091	6.4402	7.2470	6.9509	6.6040	5.4336	1.0796	0.1557

［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-20，表 14.4-21 改変］

表 2.7.2-28　反復経口投与後の FYU-981 及び代謝物の投与 9 日目までの累積尿中排泄率

投与群	累積尿中排泄率（%）		
	FYU-981	グルクロン酸抱合体	硫酸抱合体
2 mg 群（6 例）	0.9966 ± 0.2826	44.3666 ± 8.2801	16.6678 ± 3.9897
5 mg 群（6 例）	0.7864 ± 0.2240	38.6318 ± 4.2161	17.0579 ± 6.2340

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-4，表 14.4-20，表 14.4-21 改変］

2.7.2.2.2.1.3 FYU-981 の 7 日間反復投与による臨床薬理試験 2（試験番号 FYU-981-012）

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，FYU-981 の薬物動態及び薬力学を検討した．デザインは，無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験とした．

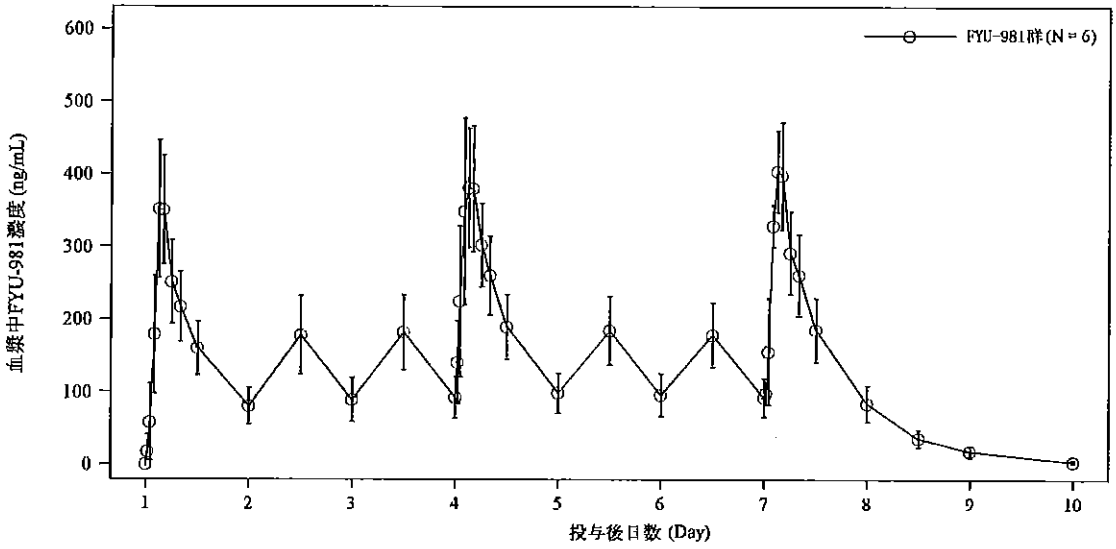
薬物動態解析対象集団の例数は 12 例（各群 6 例）であった．FYU-981 を反復経口投与したときの血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-5 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-29 に，$AUC_{0\text{-}24}$ の累積係数（$R_{AUC0\text{-}24}$）を表 2.7.2-30 に，C_{min} の推移を表 2.7.2-31 に示した．また，1-コンパートメントモデルにより投与 1 日目の薬物動態パラメータを算出し，この薬物動態パラメータから算出された投与 7 日目の血漿中 FYU-981 の推定濃度平均値及び標準偏差の推移を図 2.7.2-6 に示した．

投与 1，4 及び 7 日目の血漿中 FYU-981 濃度は類似した推移を示し，投与 4，7 日目の薬物動態パラメータは大きく異ならなかった．

1-コンパートメントモデルにより投与 1 日目の薬物動態パラメータを算出し，この薬物動態パラメータから算出された投与 7 日目の血漿中 FYU-981 推定濃度は，実測値と類似した推

移を示し，投与７日目/投与４日目の $R_{AUC0-24}$ は 0.97（両側 90%信頼区間：0.92～1.03）であった．これらの結果から，蓄積性はないものと考えられた．C_{min} の推移から，投与４日目には定常状態に達しているものと考えられた．

図 2.7.2-5　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.1.1］

表 2.7.2-29　反復経口投与時の薬物動態パラメータ

	FYU-981 群					
	投与１日目		投与４日目		投与７日目	
	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
C_{max} (ng/mL)	6	366.50 ± 81.19	6	416.33 ± 77.74	6	420.67 ± 54.21
T_{max} (hr)	6	3.33 ± 0.52	6	2.67 ± 1.21	6	3.17 ± 0.75
$T_{1/2}$ (hr)	6	11.14 ± 1.56	6	11.27 ± 1.22	6	9.87 ± 1.20
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	6	4024.16 ± 758.92	6	5052.31 ± 1073.14	6	4871.26 ± 890.21
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	6	5357.79 ± 1255.76	6	6690.02 ± 1581.48	6	6099.16 ± 1339.18
kel (1/hr)	6	0.0634 ± 0.0104	6	0.0622 ± 0.0077	6	0.0710 ± 0.0084
CL_{tot}/F (L/hr)	6	0.79 ± 0.22	6	0.63 ± 0.18	6	0.69 ± 0.18

［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.2.1.2 改変］

表 2.7.2-30　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の $R_{AUC0-24}$

	FYU-981 群		
	$R_{AUC0-24}$		
	投与４日目/投与１日目	投与７日目/投与１日目	投与７日目/投与４日目
例数	6	6	6
平均値±標準偏差	1.25 ± 0.06	1.21 ± 0.08	0.97 ± 0.07
両側 90%信頼区間	[1.20, 1.30]	[1.15, 1.28]	[0.92, 1.03]

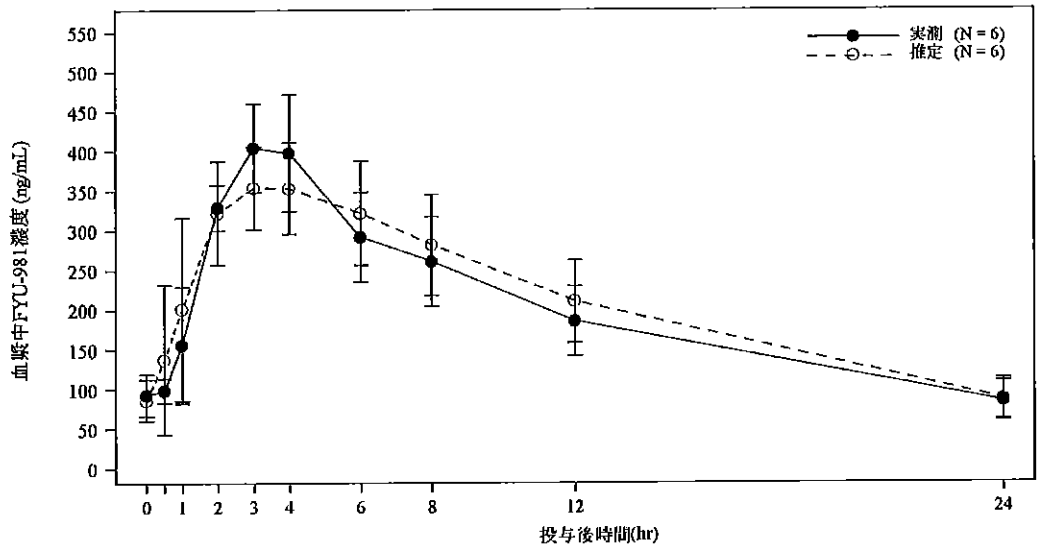
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.2.1.6 改変］

表 2.7.2-31　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の C_{min} 推移

	FYU-981 群	
		C_{min} (ng/mL)
	例数	平均値 ± 標準偏差
投与 1 日目	6	N.C.
投与 2 日目	6	80.50 ± 25.35
投与 3 日目	6	88.85 ± 30.04
投与 4 日目	6	92.62 ± 28.72
投与 5 日目	6	98.68 ± 27.13
投与 6 日目	6	96.00 ± 29.10
投与 7 日目	6	92.83 ± 26.20
8 日目	6	84.02 ± 24.97
9 日目	6	18.60 ± 7.67
10 日目	6	4.25 ± 2.22

8 日目は最終投与後 24 時間，9 日目は最終投与後 48 時間，10 日目は最終投与後 72 時間の測定値
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.2.1.5 改変］

図 2.7.2-6　血漿中 FYU-981 濃度における投与 7 日目の推定値



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.1.3］

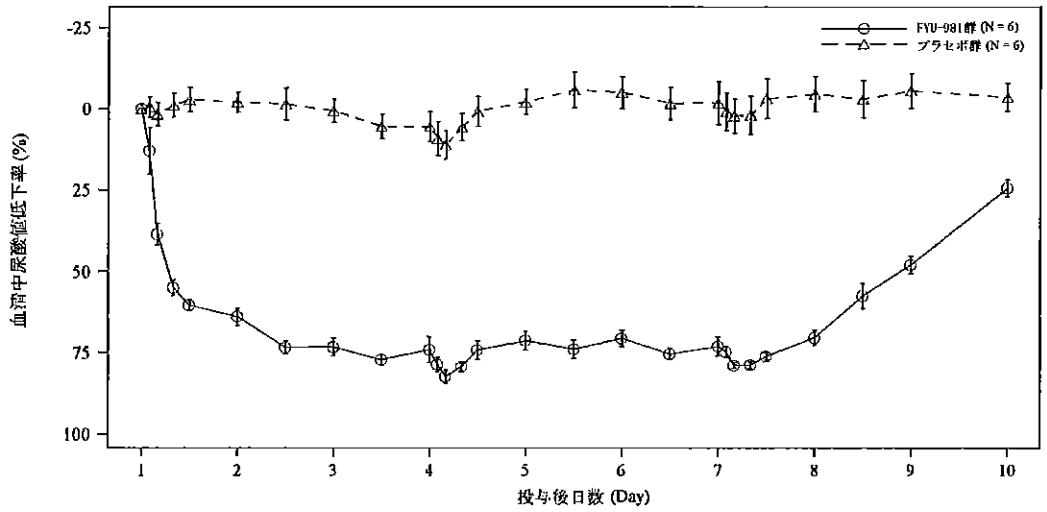
薬力学解析対象集団の例数は 12 例（各群 6 例）であった．FYU-981 群及びプラセボ群の血清尿酸値の投与前値からの低下率の推移を図 2.7.2-7 に，薬力学パラメータの要約統計量を表 2.7.2-32 に示した．また，FYU-981 群及びプラセボ群の 24 時間ごとの尿中尿酸排泄量（$Ae_{t1\text{-}t2}$）の推移を図 2.7.2-8 に，尿酸クリアランス（$CL_{Rt1\text{-}t2}$）及び尿中尿酸排泄率（$FE_{t1\text{-}t2}$）の要約統計量を表 2.7.2-33 に示した．

FYU-981 群の血清尿酸値は，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た．8 日目以降は徐々に上昇し，10 日目（最終投与後 72 時間）には FYU-981 群の全症例が 4.0 mg/dL 以上まで回復した（2.7.6.4 (5) 2) a) 項参照）．FYU-981 群の血清尿酸値低

下率は，投与 1 日目から低下し，投与 3 日目以降は同程度の値で推移し，8 日目以降は徐々に上昇した．FYU-981 群の投与 1，4 及び 7 日目の $AUEC_{0\text{-}24}$ は，プラセボ群に比較して有意に低下し，投与 1，4 及び 7 日目の $\Delta AUEC_{0\text{-}24}$ は有意に増加した（2 標本 t 検定：$p<0.05$）．プラセボ群は，血清尿酸値推移及びいずれの薬力学パラメータにも投与前後で大きな変動はなかった．

FYU-981 群の $Ae_{t1\text{-}t2}$ について，投与 1 日目は初回投与前日と比較して高値を示したが，投与 2～7 日目は初回投与前日とほぼ同程度の値を示した．8 及び 9 日目は初回投与前日と比較して低値を示した（対応のある t 検定：$p<0.05$）．$CL_{Rt1\text{-}t2}$ について，FYU-981 群は投与 1，4 及び 7 日目ともに投与前日より高値を示し，$CL_{Rt1\text{-}t2}$ が増加していることが確認された．$FE_{t1\text{-}t2}$ について，FYU-981 群は投与 4 及び 7 日目ともに初回投与前日より高値を示し，$FE_{t1\text{-}t2}$ が増加していることが確認された．プラセボ群は，多少のばらつきがあるものの，いずれの薬力学パラメータにも投与前後で大きな変動は認められなかった．

図 2.7.2-7　反復経口投与時の血清尿酸値低下率の推移



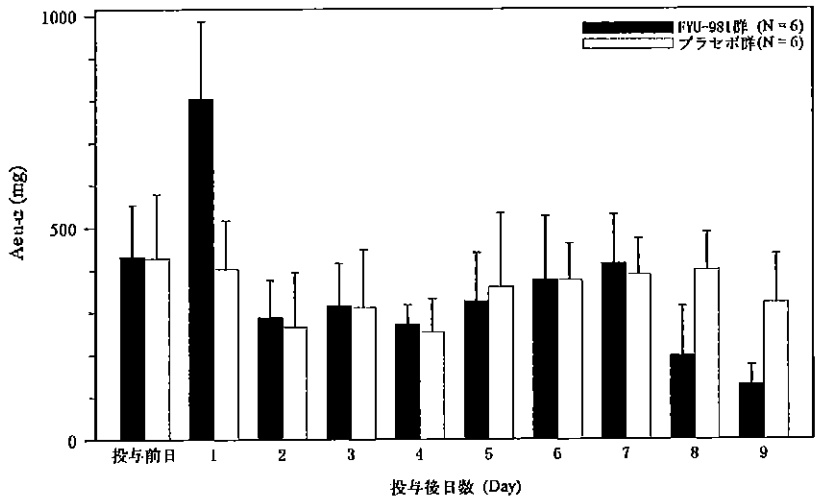
平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.2.3]

表 2.7.2-32　反復経口投与時の薬力学パラメータ

		例数	$AUEC_{t1\text{-}t2}$（mg·hr/dL）平均値±標準偏差	p 値	$\Delta AUEC_{0\text{-}24}$（mg·hr/dL）平均値±標準偏差	p 値
プラセボ群	初回投与前日	6	164.40±10.71	—	—	—
	投与 1 日目	6	166.65±8.52	—	-2.25±5.04	—
	投与 4 日目	6	159.12±8.33	—	5.28±7.16	—
	投与 7 日目	6	166.67±9.38	—	-2.27±9.43	—
FYU-981 群	初回投与前日	6	162.40±11.43	—	—	—
	投与 1 日目	6	79.43±7.27	<0.001*	82.97±4.65	<0.001*
	投与 4 日目	6	39.57±5.46	<0.001*	122.83±7.23	<0.001*
	投与 7 日目	6	40.33±4.02	<0.001*	122.07±7.81	<0.001*

「$_{t1\text{-}t2}$」は，初回投与前日は「$_{-24\text{-}0}$」に，投与 1，4 及び 7 日目は「$_{0\text{-}24}$」に読み替える．
*：$p<0.05$（vs プラセボ群，2 標本 t 検定）
[CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.2.2.6 改変]

図 2.7.2-8　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移



平均値+標準偏差
投与前日は初回投与 24 時間前から初回投与直前まで，8 日目は最終投与後 24 時間から 48 時間まで，9 日目は最終投与後 48 時間から 72 時間までの測定値を用いた．
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.2.4］

表 2.7.2-33　反復経口投与時の尿酸クリアランス及び尿中尿酸排泄率

		例数	$CL_{Rt1\text{-}t2}$ (mL/min) 平均値±標準偏差	p 値	$FE_{t1\text{-}t2}$ (%) 平均値±標準偏差	p 値
プラセボ群	初回投与前日	6	4.32±1.41	—	3.12±0.91	—
	投与 1 日目	6	4.01±1.07	—	—	—
	投与 4 日目	6	2.65±0.86	—	2.03±0.58	—
	投与 7 日目	6	3.88±0.91	—	2.98±0.52	—
FYU-981 群	初回投与前日	6	4.39±1.06	—	3.77±0.81	—
	投与 1 日目	6	17.10±4.77	<0.001*	—	—
	投与 4 日目	6	11.38±0.84	<0.001*	8.91±1.29	<0.001*
	投与 7 日目	6	17.49±5.64	<0.001*	14.77±2.25	<0.001*

各「$_{t1\text{-}t2}$」は，初回投与前日は「$_{-24\text{-}0}$」に，投与 1，4 及び 7 日目は「$_{0\text{-}24}$」に読み替える．
*：$p<0.05$（vs プラセボ群，2 標本 t 検定）
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.2.2.6 改変］

2.7.2.2.2.1.4 FYU-981 のマスバランス試験（試験番号 FYU-981-009）

健康成人男性を対象に，^{14}C-FYU-981 1 mg（約[redacted]Bq）を単回経口投与し，FYU-981 の薬物動態（吸収，代謝及び排泄）を検討した．デザインは，非盲検試験とした．

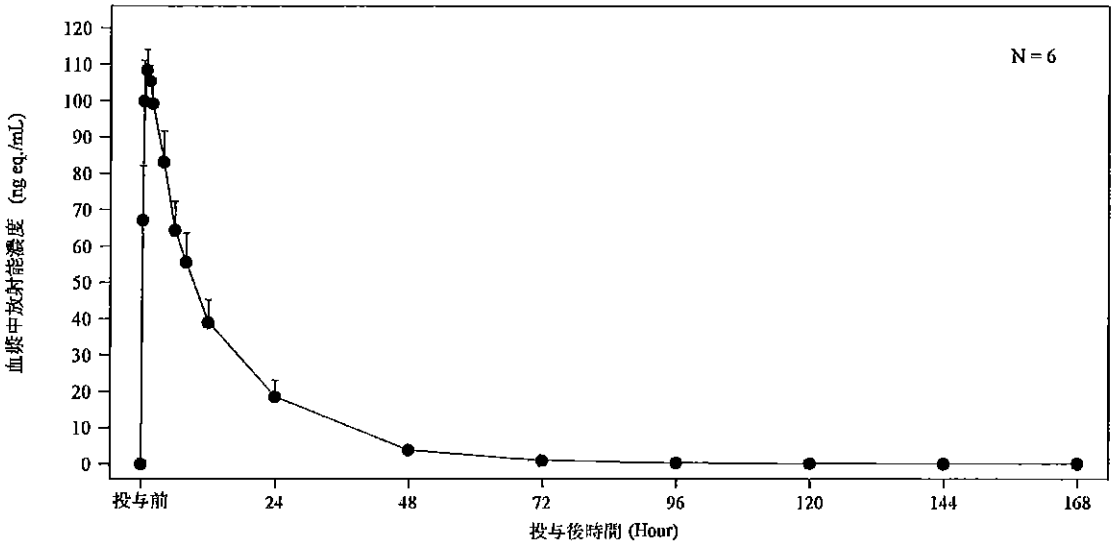
薬物動態解析対象集団の例数は 6 例であった．^{14}C-FYU-981 1 mg を単回経口投与した時の血漿中放射能濃度推移を図 2.7.2-9 に，血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.2-34 に示した．また，累積の尿，糞及び呼気中放射能排泄率の推移を図 2.7.2-10 に，累積の尿・糞・呼気中放射能排泄率の要約統計量を表 2.7.2-35 に示した．

血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は，C_{max} が 109.87±6.80 ng eq./mL，T_{max} が 1.00±0.32 hr，$T_{1/2}$ が 14.85±0.34 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$ が 1526.38±244.12 ng eq.• hr/mL であった．

尿，糞及び呼気への累積放射能排泄率（平均値±標準偏差）は，投与後 72 時間までに 85.53±2.14，5.88±3.78 及び 5.02±1.51%，投与後 168 時間までに 86.38±1.83，7.93±2.48 及び 5.02±1.51%（呼気は投与後 72 時間までの累積値）であった．累積総放射能排泄率（平均値±標準偏差）は，投与後 72 時間までに 96.43±3.65%，投与後 168 時間までに 99.37±2.19%であった．

投与された ^{14}C-FYU-981 は，主として尿中に排泄され，投与後 168 時間（7 日後）までに，尿，糞及び呼気からほぼ全量が排泄された．また，尿及び呼気中への最終採取時点までの累積排泄率の合計（平均値±標準偏差）は 91.42±2.47%であった（CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）表 14.2.11 参照）．

図 2.7.2-9　^{14}C-FYU-981 1 mg を単回経口投与時の血漿中放射能濃度の推移



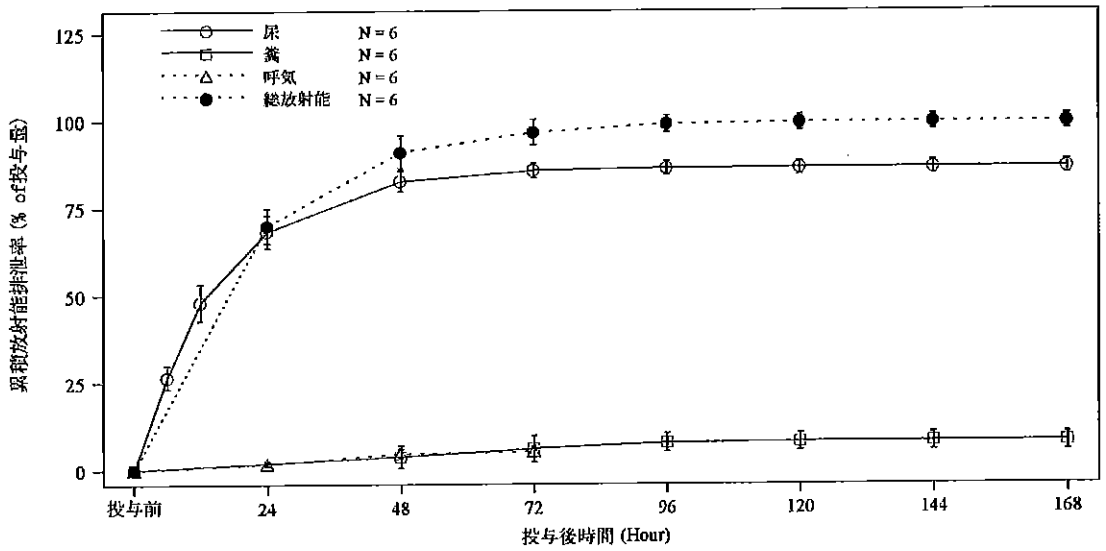
平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）図 14.2.1]

表 2.7.2-34　^{14}C-FYU-981 1 mg を単回経口投与時の血漿中放射能濃度における薬物動態パラメータ

	例数	平均値 ± 標準偏差
C_{max} (ng eq./mL)	6	109.87 ± 6.80
AUC_{0-t} (ng eq.·hr/mL)	6	1524.25 ± 244.16
AUC_{0-inf} (ng eq.·hr/mL)	6	1526.38 ± 244.12
T_{max} (hr)	6	1.00 ± 0.32
kel (1/hr)	6	0.0467 ± 0.0010
$T_{1/2}$ (hr)	6	14.85 ± 0.34
CL_{tot}/F (L/hr)	6	0.688 ± 0.125
Vd/F (L)	6	14.75 ± 2.94
MRT_{0-inf} (hr)	6	15.03 ± 1.29

[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）表 14.2.2 改変]

図 2.7.2-10 ^{14}C-FYU-981 1 mg を単回経口投与時の累積放射能排泄率の推移



平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）図 14.2.3]

表 2.7.2-35 累積の尿・糞・呼気中放射能排泄率

投与後時間 (hr)	放射能排泄率（% of 投与量）							
	尿		糞		呼気		総	
	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差	例数	平均値 ± 標準偏差
0～6 hr	6	26.52 ± 3.41	—	—	6	N.C.	—	—
0～12 hr	6	47.88 ± 5.22	—	—	6	N.C.	—	—
0～24 hr	6	68.18 ± 4.75	4※	N.C.	6	1.62 ± 0.57	6	69.82 ± 5.04
0～48 hr	6	82.52 ± 2.96	6	3.70 ± 3.18	6	4.57 ± 1.20	6	90.83 ± 4.80
0～72 hr	6	85.53 ± 2.14	6	5.88 ± 3.78	6	5.02 ± 1.51	6	96.43 ± 3.65
0～96 hr	6	86.18 ± 1.89	6	7.65 ± 2.56	6	5.02 ± 1.51※※	6	98.87 ± 2.43
0～120 hr	6	86.35 ± 1.87	6	7.88 ± 2.48	6	5.02 ± 1.51※※	6	99.27 ± 2.24
0～144 hr	6	86.38 ± 1.83	6	7.93 ± 2.48	6	5.02 ± 1.51※※	6	99.35 ± 2.17
0～168 hr	6	86.38 ± 1.83	6	7.93 ± 2.48	6	5.02 ± 1.51※※	6	99.37 ± 2.19

N.C.：測定値の半分以上が定量限界未満のため算出せず.
※：2 例において糞採取がなかったため，4 例で集計.
※※：呼気試料は 72 時間以降採取していないため，72 時間までの値を記載.
[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）表 14.2.4，表 14.2.6，表 14.2.8，表 14.2.10 改変]

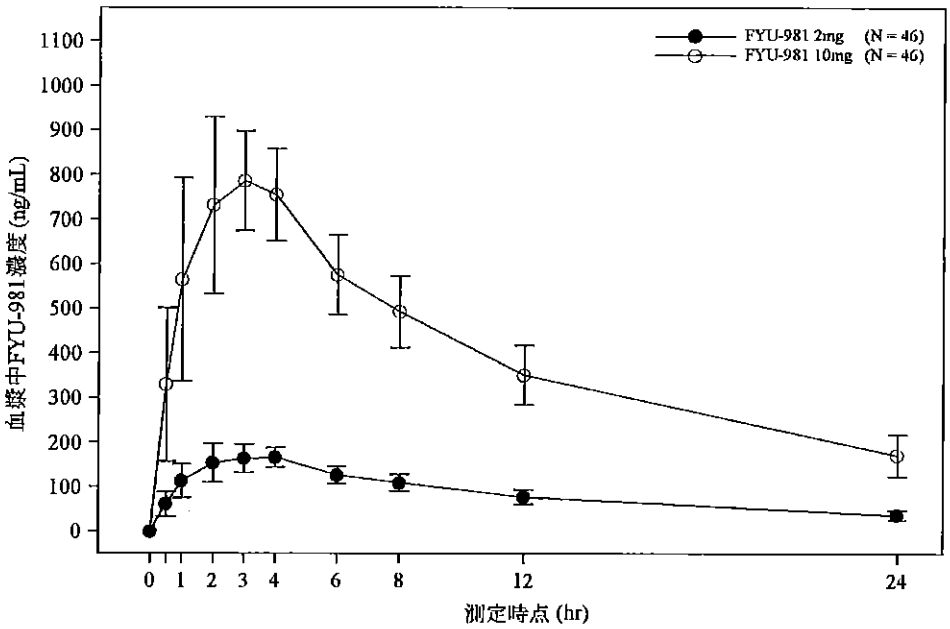
2.7.2.2.2.1.5 FYU-981 の QT/QTc 評価クロスオーバー試験（試験番号 FYU-981-007）

健康成人男性及び女性を対象に，FYU-981 2 及び 10 mg を単回経口投与し，QT/QTc 間隔に及ぼす影響についてプラセボを対照に比較検討した．また，モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照として，本試験の QT/QTc 間隔の分析感度を確認した．デザインは，無作為化，陽性対照，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験とした.

薬物動態解析対象集団の例数は 48 例であった．FYU-981 2 及び 10 mg を単回経口投与した時の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-11 及び図 2.7.2-12 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-36 に示した.

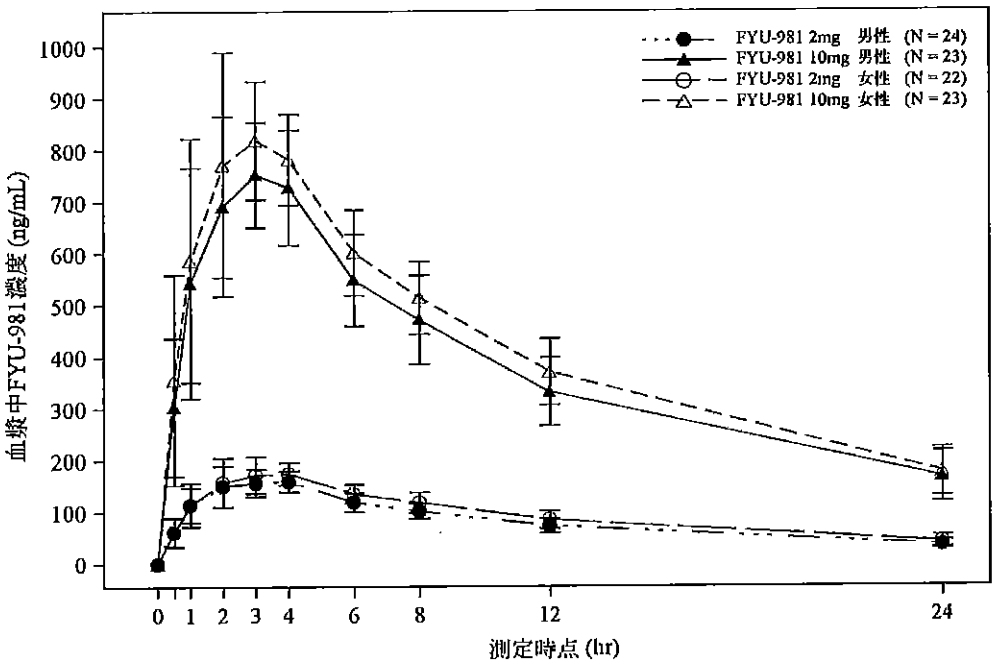
血漿中 FYU-981 濃度は，被験者全体で投与後 2.59～3.04 時間（T_{max}）で C_{max} に到達した．FYU-981 の曝露量は，男性に比し女性において高値を示した．なお，モキシフロキサシン 400 mg 投与時の薬物動態パラメータ（C_{max}：3.410 μg/mL, T_{max}：2.16 hr, $AUC_{0\text{-}24}$：40.840 μg•hr/mL）（CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.2.2.3 参照）は，モキシフロキサシンの添付文書に記載されている値（C_{max}：4.13 μg/mL，T_{max}：1.75 hr，$AUC_{0\text{-}inf}$：51.5 μg•hr/mL）[18] と大きく異ならなかった．

図 2.7.2-11　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.1.1］

図 2.7.2-12　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（男女別）



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.1.3］

表 2.7.2-36　単回経口投与時の FYU-981 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		FYU-981 2 mg			FYU-981 10 mg		
		全体 (46 例)	男性 (24 例)	女性 (22 例)	全体 (46 例)	男性 (23 例)	女性 (23 例)
C_{max} (ng/mL)	平均値	180.22	173.44	187.61	854.05	823.21	884.88
	標準偏差	25.63	21.86	27.83	104.28	97.61	103.58
T_{max} (hr)	平均値	3.04	2.83	3.27	2.59	2.52	2.65
	標準偏差	0.99	0.92	1.03	1.05	0.95	1.15
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	平均値	2099.35	1974.23	2235.84	9692.03	9249.70	10134.37
	標準偏差	338.17	277.20	351.41	1347.22	1324.07	1245.08

［CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.2.1.3 改変］

薬力学解析対象集団の例数は 48 例であった．FYU-981 及びモキシフロキサシンの単回経口投与時とプラセボ投与時の QTcF の変化量の差（ΔΔQTcF）の推移を図 2.7.2-13 及び表 2.7.2-37 に示した．

陽性対照薬であるモキシフロキサシンの ΔΔQTcF の両側 90%信頼区間の下限が 5 msec を超えたことから，「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」に関する Q&A について（平成 27 年 7 月 10 日，事務連絡）に示されている分析感度を有していることが確認された．

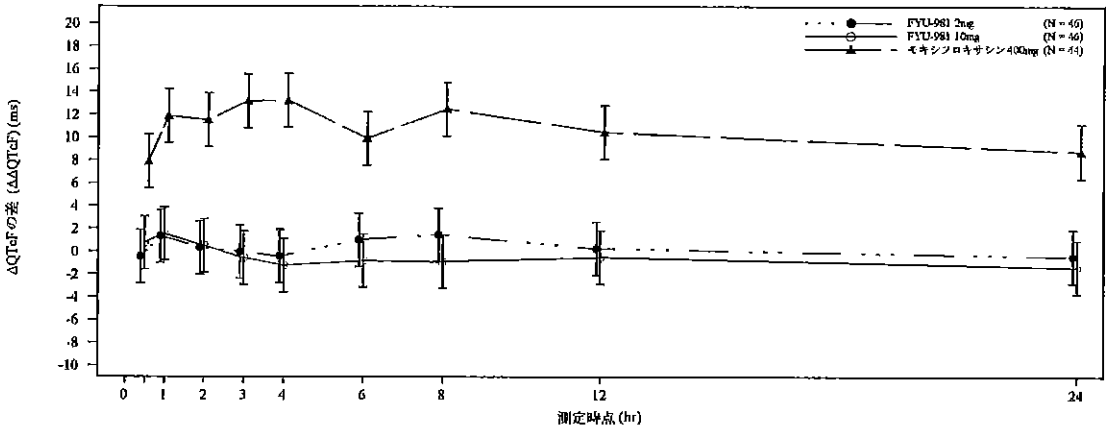
FYU-981 2 mg における ΔΔQTcF の最小二乗平均値［両側 90%信頼区間］は投与後 8 時間に最大となり，1.5 ms［−0.9～3.8 ms］であった．ΔΔQT の最小二乗平均値［両側 90%信頼区間］は投与後 1 時間に最大となり 3.3 ms［−0.2～6.8 ms］であった．また，ΔΔQTcI 及び ΔΔQTcP

の最小二乗平均値［両側 90%信頼区間］は，いずれも投与後 1 時間に最大となり，それぞれ 1.8 ms［−0.5～4.1 ms］及び 1.9 ms［−0.3～4.2 ms］であった．

FYU-981 10 mg における ΔΔQTcF の最小二乗平均値［両側 90%信頼区間］は投与後 1 時間に最大となり，1.5 ms［−0.8～3.9 ms］であった．ΔΔQT の最小二乗平均値［両側 90%信頼区間］は投与後 2 時間に最大となり 0.1 ms［−3.4～3.6 ms］であった（CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.3.2.5 参照）．また，ΔΔQTcI 及び ΔΔQTcP の最小二乗平均値［両側 90%信頼区間］は，いずれも投与 1 時間後に最大となり，それぞれ 0.7 ms［−1.6～3.0 ms］及び 1.1 ms［−1.2～3.4 ms］であった（CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.3.2.9 及び表 14.3.2.13 参照）．

FYU-981 2 及び 10 mg における ΔΔQTcF，ΔΔQTcI 及び ΔΔQTcP の両側 90%信頼区間の上限はいずれも 10 msec を下回ったことから，非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日，薬食審査発 1023 第 1 号）に示されている判断基準に基づいて，FYU-981 の QT 延長作用は陰性と判断した．

図 2.7.2-13　FYU-981 及びモキシフロキサシン単回経口投与時とプラセボ投与時の QTcF の変化量の差（ΔΔQTcF）の推移



最小二乗平均値±90%信頼区間
［CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.3.2.1］

表 2.7.2-37　FYU-981 及びモキシフロキサシン単回経口投与時とプラセボ投与時の QTcF 変化量の差（ΔΔQTcF）の推移

	測定時点	ΔQTcF の差（ΔΔQTcF）(ms)								
		0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr
FYU-981 2 mg－プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	46	45
	最小二乗平均値	−0.5	1.3	0.3	−0.1	−0.4	1.0	1.5	0.2	−0.5
	両側 90%信頼区間	−2.8～1.8	−1.0～3.6	−2.0～2.6	−2.4～2.3	−2.8～1.9	−1.3～3.3	−0.9～3.8	−2.1～2.6	−2.8～1.9
FYU-981 10 mg－プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	45	46
	最小二乗平均値	0.8	1.5	0.5	−0.6	−1.2	−0.8	−0.9	−0.5	−1.4
	両側 90%信頼区間	−1.6～3.1	−0.8～3.9	−1.8～2.8	−2.9～1.7	−3.6～1.1	−3.2～1.5	−3.2～1.4	−2.9～1.8	−3.8～0.9
モキシフロキサシン 400 mg－プラセボ	例数	44	44	44	44	44	44	44	43	43
	最小二乗平均値	7.9	11.9	11.5	13.2	13.2	9.9	12.5	10.4	8.7
	両側 90%信頼区間	5.5～10.2	9.5～14.2	9.1～13.9	10.8～15.5	10.9～15.6	7.5～12.2	10.1～14.8	8.1～12.8	6.4～11.1

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.3.2.1 改変]

2.7.2.2.2.2　高尿酸血症患者及び痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.2.1 高尿酸血症患者を対象とし，入院下で実施した FYU-981 の 7 日間反復投与による臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-008）

尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型の高尿酸血症男性患者を対象に，FYU-981 1 mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与し，薬物動態及び薬力学を検討した．また，FYU-981 は尿酸排泄促進作用を有しており，作用機序の異なる尿酸生成抑制作用を有する高尿酸血症治療薬との併用により尿酸低下作用に上乗せ効果が期待できると考えたことから，尿酸産生過剰型の患者において，尿酸生成抑制薬であるトピロキソスタット 80 mg の 1 日 1 回，7 日間反復経口投与との併用についても検討した．デザインは，非盲検試験とし，入院下で実施した．

薬物動態解析対象集団の例数は 24 例（各群 6 例）であった．投与群及び投与量を表 2.7.2-38 に示した．FYU-981 1 mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与した時の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-14 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-39 に，C_{min} 推移を表 2.7.2-40 に示した．また，反復経口投与時の血漿中トピロキソスタット濃度推移を図 2.7.2-15 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-41 に，C_{min} 推移を表 2.7.2-42 に示した．なお，本試験では排泄低下型群として 2 群（排泄低下型群 1 及び排泄低下型群 2）を実施したが，排泄低下型群 1 のみ初回投与前の入院期間が 4 日（他群は 1 日）と治験計画が異なるため群間の比較対象とせず，本項では排泄低下型群 2 を排泄低下型群と表示した（2.7.6.11（1）項参照）．

薬物動態において，各群（産生過剰型群，排泄低下型群及び併用群）の血漿中 FYU-981 濃度は類似した推移を示した．C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は各群間及び各測定時点で同程度の値を示した．さらに，C_{min} は各群とも投与 3 日目まで上昇傾向を示し，投与 3 日目以降はほぼ一定の濃度で推移することから，投与 3 日目で定常状態に達していることが推測された．また，血漿中トピロキソスタット濃度の C_{min} はほぼ一定の濃度で推移したことから蓄積性ないと考えられた．

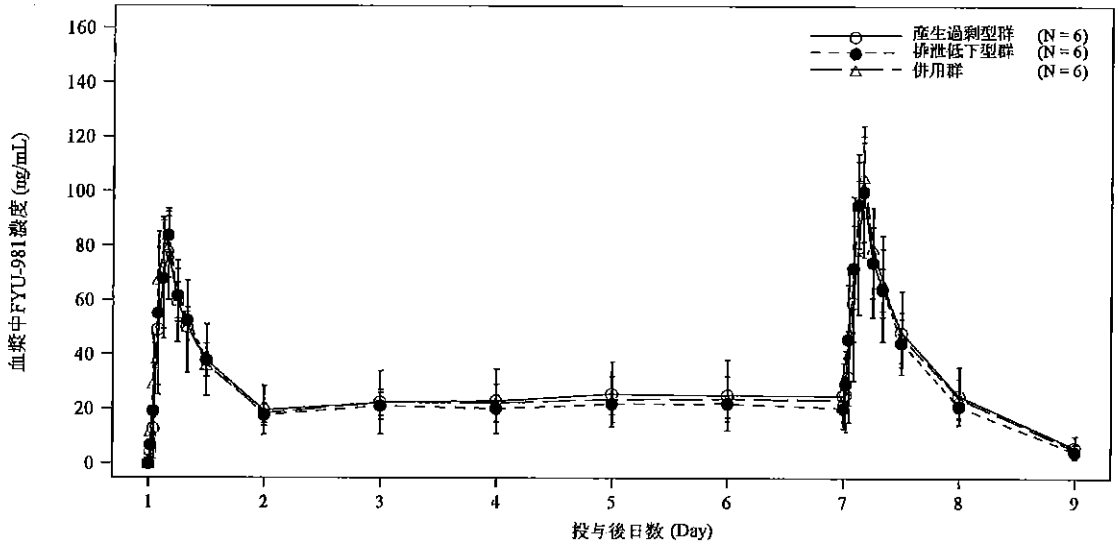
病型（尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型）による FYU-981 の薬物動態への影響は認められず，尿酸生成抑制薬の併用による FYU-981 の薬物動態への影響も認められなかった．また，FYU-981 との併用によるトピロキソスタットの薬物動態への影響も認められなかった．

表 2.7.2-38　投与群及び投与量

投与群（例数）	投与量
産生過剰型群（6 例）	FYU-981 1 mg
排泄低下型群（6 例）	FYU-981 1 mg
併用群（尿酸産生過剰型）（6 例）	FYU-981 1 mg トピロキソスタット 80 mg

[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）2 項，9.5.1 項改変]

図 2.7.2-14　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.2.1.2]

表 2.7.2-39　反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群（例数）	投与日	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•hr/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•hr/mL)
産生過剰型群（6 例）	1 日目	78.68 ± 14.92	3.50 ± 0.55	11.67 ± 1.92	933.38 ± 284.39	1277.29 ± 490.68
	7 日目	102.90 ± 21.43	3.67 ± 0.52	11.49 ± 1.49	1209.40 ± 365.96	1688.49 ± 633.70
排泄低下型群（6 例）	1 日目	83.80 ± 9.77	4.00 ± 0.00	10.24 ± 1.32	957.07 ± 114.12	1224.51 ± 197.78
	7 日目	101.20 ± 18.28	3.17 ± 0.98	10.44 ± 0.66	1193.53 ± 166.49	1561.90 ± 257.42
併用群（6 例）	1 日目	83.28 ± 10.22	3.17 ± 0.41	11.37 ± 2.23	965.61 ± 76.58	1274.93 ± 155.18
	7 日目	108.33 ± 15.49	3.67 ± 0.52	10.83 ± 0.96	1257.48 ± 210.14	1688.15 ± 354.21

平均値±標準偏差

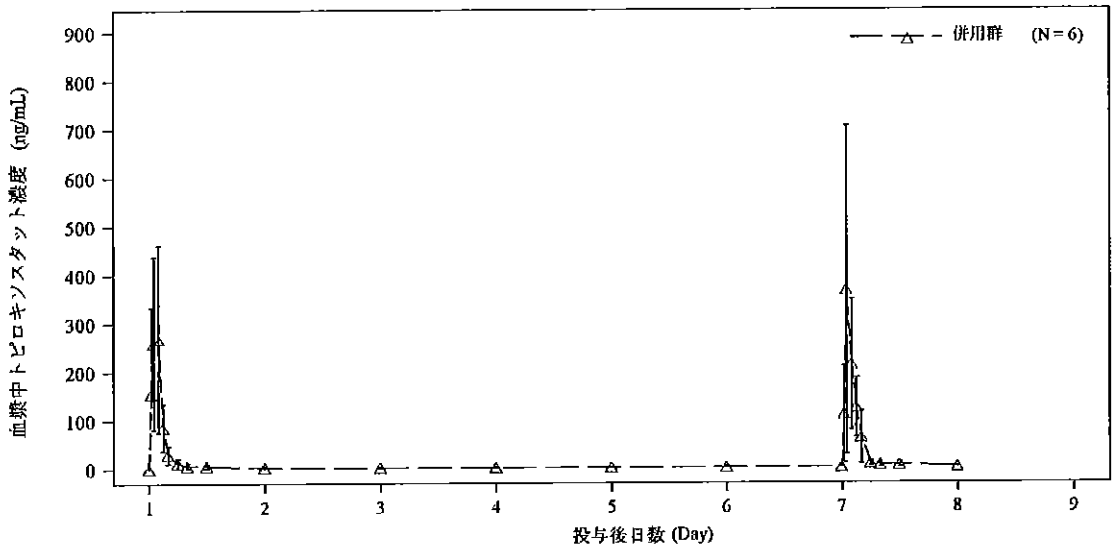
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.2.1.3 改変]

表 2.7.2-40　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の C_{min} 推移

	C_{min} (ng/mL)		
	産生過剰型群 (6 例) 平均値 ± 標準偏差	排泄低下型群 (6 例) 平均値 ± 標準偏差	併用群 (6 例) 平均値 ± 標準偏差
投与 1 日目	N.C.	N.C.	N.C.
投与 2 日目	19.45 ± 8.98	17.70 ± 3.91	18.40 ± 3.62
投与 3 日目	22.38 ± 11.70	21.08 ± 4.94	22.25 ± 4.70
投与 4 日目	22.90 ± 11.82	20.13 ± 5.08	22.25 ± 6.81
投与 5 日目	25.57 ± 11.93	21.90 ± 3.79	23.62 ± 8.42
投与 6 日目	25.18 ± 13.04	22.07 ± 5.13	23.83 ± 8.23
投与 7 日目	24.98 ± 12.12	20.38 ± 4.54	23.37 ± 8.14
8 日目	25.00 ± 10.72	20.92 ± 4.33	24.12 ± 7.15
9 日目	6.02 ± 4.13	4.30 ± 1.44	5.03 ± 2.14

8 日目は最終投与後 24 時間，9 日目は最終投与後 48 時間の測定値
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.2.1.9 改変]

図 2.7.2-15　反復経口投与時の血漿中トピロキソスタット濃度推移



平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.2.2.1]

表 2.7.2-41　反復経口投与時の血漿中トピロキソスタットの薬物動態パラメータ

		C_{max} (ng/mL) 平均値±標準偏差	AUC_{0-24} (ng·hr/mL) 平均値±標準偏差	T_{max} (hr) 平均値±標準偏差
併用群	投与 1 日目	382.033 ±151.363	764.73 ±282.21	1.50 ±0.55
(N=6)	投与 7 日目	435.750 ±279.690	860.46 ±298.37	1.83 ±1.17

[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.2.2.2 改変]

表 2.7.2-42　反復経口投与時の血漿中トピロキソスタットの C_{min} 推移

測定時点	C_{min} (ng/mL)
	併用群 (N=6)
	平均値 ± 標準偏差
投与 1 日目	N.C.
投与 2 日目	2.392 ± 2.189
投与 3 日目	1.468 ± 0.745
投与 4 日目	1.385 ± 0.981
投与 5 日目	1.158 ± 1.029
投与 6 日目	1.765 ± 2.093
投与 7 日目	1.767 ± 2.151
8 日目	1.705 ± 1.824
9 日目	N.C.

8 日目は最終投与後 24 時間，9 日目は最終投与後 48 時間の測定値
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
［CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.2.2.5 改変］

薬力学解析対象集団の例数は 24 例（各群 6 例）であった．FYU-981 1 mg を 1 日 1 回，7 日間反復経口投与したときの血清尿酸値低下率の推移を図 2.7.2-16 に，血清尿酸値に関する薬力学パラメータを表 2.7.2-43 に示した．また，尿中尿酸排泄量の推移を図 2.7.2-17 に，尿中尿酸排泄量に関する薬力学パラメータを表 2.7.2-44 に示した．

薬力学において，各群（産生過剰型群，排泄低下型群及び併用群）における投与1日目の投与前の血清尿酸値は，それぞれ8.10，8.72及び8.67 mg/dLであった．いずれの群においても，投与1日目より血清尿酸値の低下作用が観察され，各群における血清尿酸値は，投与2日目の投与前でそれぞれ5.47，6.17及び5.37 mg/dL，投与4日目の投与前でそれぞれ4.30，4.75及び3.87 mg/dL，投与7日目の投与前でそれぞれ4.25，4.63及び3.95 mg/dLであった．血清尿酸値の推移から，いずれの群においても血清尿酸値は投与4日目以降で安定した推移を示していると考えられ，最終投与日である投与7日目の投与後8～12時間以降，血清尿酸値は徐々に上昇し始め，9日目（最終投与後48時間）には，全ての症例で血清尿酸値が4.5 mg/dL以上に上昇した（2.7.6.11（5）2）a）項参照）．

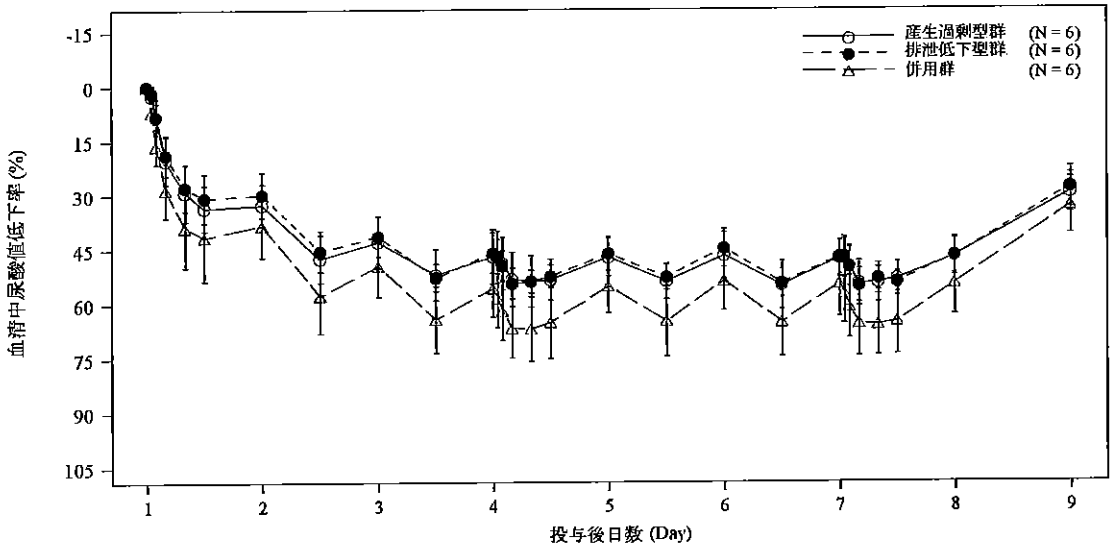
また，$\Delta AUEC_{0-24}$について，排泄低下型群では産生過剰型群と同程度の値を示し，$\Delta AUEC_{0-24}$は全ての時点（投与1日目，投与4日目及び投与7日目）で有意差は認められなかった（Dunnettの多重比較検定，$p>0.05$）．一方，併用群では産生過剰型群よりも高値を示し，$\Delta AUEC_{0-24}$は全ての時点で有意差が認められた（Dunnettの多重比較検定，$p<0.05$）（2.7.6.11（5）2）a）項参照）．

血清尿酸値低下率は，産生過剰型群及び排泄低下型群では，治験期間を通して同程度の値で推移しており，入院下においては病型による本薬の血清尿酸値低下作用への影響はないことが示唆された．一方，併用群の血清尿酸値低下率は，いずれの時点においても産生過剰型群及び排泄低下型群に比し高値を示しており，尿酸生成抑制薬との併用により本薬の血清尿酸値低下作用に上乗せ効果が認められた．

尿中尿酸排泄量（Ae_{0-24}）は，各群（産生過剰型群，排泄低下型群及び併用群）における初回投与前日の Ae_{0-24}（平均値±標準偏差）はそれぞれ 673.40 ± 85.52，516.25 ± 76.62 及び 858.92 ± 108.63 mg であり，いずれの群においても投与 1 日目の Ae_{0-24} は増加し，それぞれ 1289.33 ±

126.45，1132.30 ± 104.21 及び 1187.77 ± 104.29 mg であった．投与 2 日目以降，$Ae_{0\text{-}24}$ は全ての群で減少し，投与 2 日目の $Ae_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 951.45 ± 95.98，882.17 ± 132.88 及び 829.33±66.85 mg であった．投与 4 日目以降は各群で安定した推移を示し，各群において最終投与日の7日目までほぼ一定の値で推移していると考えられた．最終投与日翌日の8日目は，いずれの群においても初回投与前日と比較して低値を示した．また，産生過剰型群と排泄低下型群の $Ae_{0\text{-}24}$ において，投与 4 日目以降は，病型が異なるものの同程度の値で推移した．一方，併用群の $Ae_{0\text{-}24}$ においては，産生過剰型群と類似した推移を示すものの，投与期間中は産生過剰型群と比較して常に低値を示した．$CL_{R0\text{-}24}$ 及び $FE_{0\text{-}24}$ においては，産生過剰型群と比し，排泄低下型群及び併用群ともに有意差は認められなかった（Dunnett の多重比較検定，$p>0.05$）（2.7.6.11（5）2）b）項参照）．

図 2.7.2-16　反復経口投与時の血清尿酸値低下率の推移



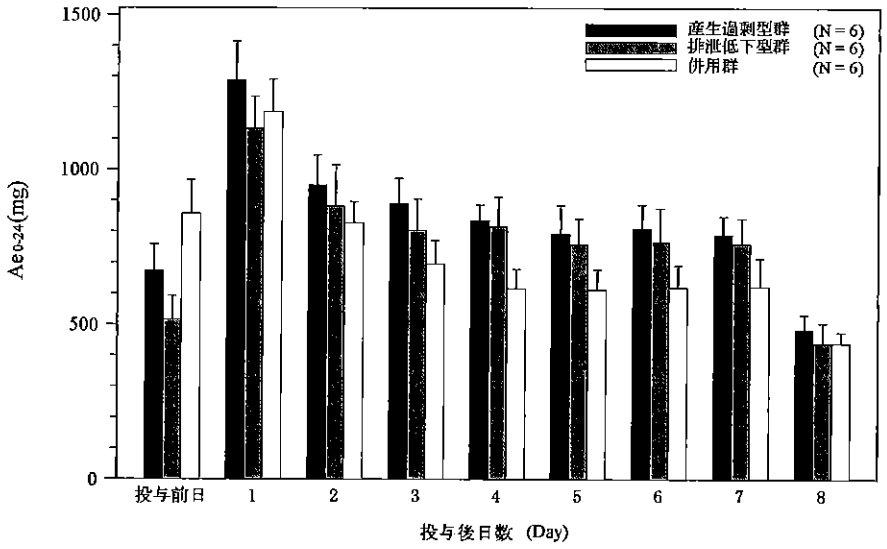
平均値±標準偏差
投与 1 日目の投与前の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，産生過剰型群：8.10±0.37 mg/dL，排泄低下型群：8.72 ± 0.96 mg/dL，併用群：8.67 ± 0.66 mg/dL であった．
［CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.3.1.6 改変］

表 2.7.2-43　反復経口投与時の血清尿酸値に関する薬力学パラメータ

投与群（例数）	$\Delta AUEC_{0\text{-}24}$ (mg•hr/dL)					
	投与 1 日目		投与 4 日目		投与 7 日目	
	平均値±標準偏差	p 値	平均値±標準偏差	p 値	平均値±標準偏差	p 値
産生過剰型群(6 例)	52.90 ± 9.71	−	99.36 ± 11.20	−	99.73 ± 8.70	−
排泄低下型群(6 例)	51.93 ± 7.38	0.985	105.69 ± 7.10	0.501	107.37 ± 9.38	0.460
併用群（6 例）	71.72 ± 16.46	0.027*	129.05 ± 12.91	<0.001*	127.98 ± 16.55	0.002*

*：$p<0.05$（産生過剰型群を基準とした Dunnett の多重比較検定）
［CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.3.1.10 改変］

図 2.7.2-17　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量



平均値+標準偏差
投与前日は初回投与前 24 時間から初回投与直前まで，8 日目は最終投与後 24 時間から 48 時間後までの測定値
［CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.3.1.8 改変］

表 2.7.2-44　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量に関する薬力学パラメータ

薬力学パラメータ	投与日	産生過剰型群 (6 例)	排泄低下型群 (6 例)	併用群 (6 例)
$CL_{R0\text{-}24}$ (mL/min)	初回投与前日	5.77 ± 0.64	4.14 ± 0.68	6.96 ± 1.33
	投与 1 日目	15.34 ± 2.21	12.50 ± 3.18	15.25 ± 4.93
	投与 4 日目	14.92 ± 2.03	13.33 ± 1.75	13.86 ± 3.80
	投与 7 日目	14.13 ± 2.23	12.60 ± 1.36	13.60 ± 3.53
$FE_{0\text{-}24}$ (%)	初回投与前日	4.77 ± 0.89	3.57 ± 0.64	4.93 ± 1.08
	投与 4 日目	12.29 ± 2.04	11.04 ± 2.26	10.35 ± 2.10
	投与 7 日目	11.76 ± 1.68	10.26 ± 1.51	10.25 ± 2.33

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.3.1.10 改変］

2.7.2.2.2.2 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした FYU-981 の反復投与による臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-013）

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）の外来男性患者を対象として，FYU-981 を 1 日 1 回，14 週間（初期 I：2 週間，初期 II：4 週間，維持期 I：4 週間，維持期 II：4 週間）経口投与し，薬力学として尿中尿酸排泄量の推移を検討した．デザインは，非盲検，強制漸増試験とした．

薬力学解析対象集団の例数は 26 例（各群 13 例）であった．投与群及び投与量を表 2.7.2-45 に示した．本試験では投与開始前後，漸増前後及び投与終了時に計 13 回の 24 時間蓄尿を実施した．FYU-981 の薬理作用による尿中尿酸排泄量の増加が尿路結石のリスクを高める可能性も考慮し，各投与期の投与開始日翌日の尿中尿酸排泄量が，各投与期の投与開始日の尿中尿酸排泄量に比し，15%以上増加した場合は投与を中止することとした．

FYU-981 を 1 日 1 回，14 週間経口投与したときの尿中尿酸排泄量の推移を図 2.7.2-18 に，尿中尿酸排泄量の要約統計量を表 2.7.2-46 に，投与前からの尿中尿酸排泄量変化率を表 2.7.2-47 に，増量前からの尿中尿酸排泄量変化率を表 2.7.2-48 に示した．また，血清尿酸値低下率の要約統計量を表 2.7.2-49 に示した．

いずれの群においても，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 の尿中尿酸排泄量の推移は，群間で大きく異ならなかった．尿中尿酸排泄量は一過性に増加した後，いずれの群においても評価時期に関わらず 800 mg 程度まで減少した．尿中尿酸排泄量の平均値は，1000 mg 未満で推移した．投与期終了時(維持期 II 投与終了時)の尿中尿酸排泄量は，全ての被験者で 1000 mg 未満であった．

各投与期の初回投与日における初期 I 初回投与前（投与前）及び各投与期の初回投与前（増量前）からの変化率は，各投与期の平均値は対象群間で異なるものの，特定の群で常に高値となるような一定の傾向は認められなかった．各投与期の投与 2 日目における投与前からの変化率は，群間で大きく異ならなかった．増量前からの変化率は，各投与期の平均値は群間で異なるものの，特定の群で常に高値となるような一定の傾向は認められなかった．

血清尿酸値低下率は，投与期を通して，群間で大きく異ならなかった．

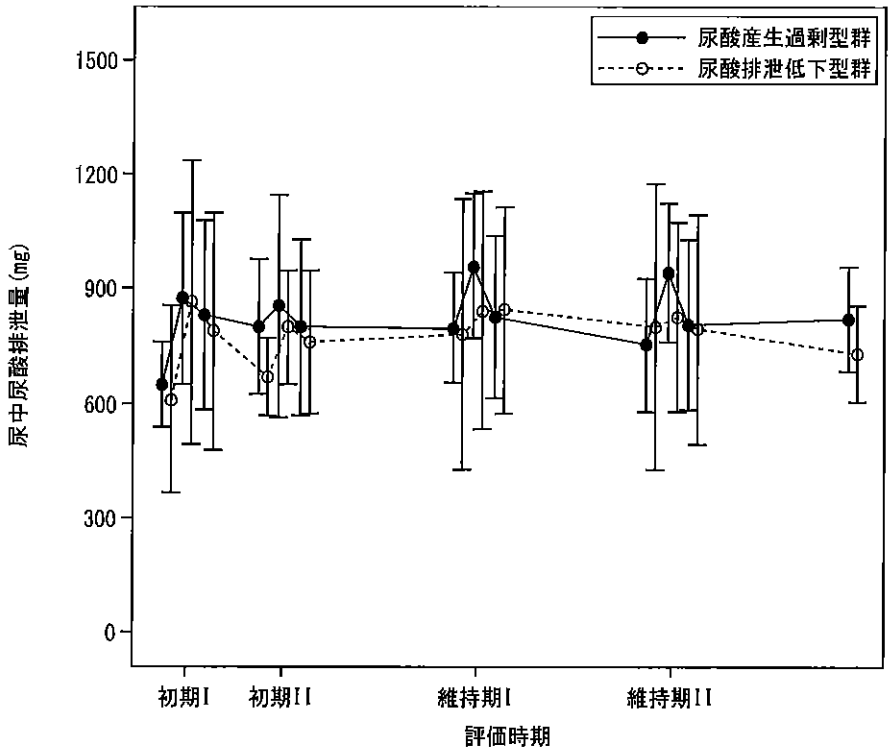
なお，本試験では，症例登録例 26 例に対し 13 例の中止例（尿酸産生過剰型群 5 例、尿酸排泄低下型群 8 例）が認められた．中止例は全て，各投与期の投与 2 日目の尿中尿酸排泄量の上昇により中止された．

表 2.7.2-45　投与群及び投与量

投与群（例数）	投与量			
	初期 I (2 週間)	初期 II (4 週間)	維持期 I (4 週間)	維持期 II (4 週間)
尿酸産生過剰型群（13 例）	0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg
尿酸排泄低下型群（13 例）	0.5 mg	1 mg	2 mg	4 mg

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 9.1-1 改変]

図 2.7.2-18　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移



尿酸産生過剰型群 例数=	13	11	8	8	8
尿酸排泄低下型群 例数=	13	9	8	7	5

平均値±標準偏差

［CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）図 11.4-1］

表 2.7.2-46　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量

対象群	評価時期		尿中尿酸排泄量(mg)							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
尿酸産生過剰型群	初期I	初回投与前	13	648.84	111.84	487.6	644.10	876.4	581.25	716.42
		初回投与日	13	874.12	222.98	522.9	867.00	1420.4	739.37	1008.86
		投与2日目	13	829.48	246.84	527.8	784.00	1410.0	680.32	978.64
	初期II	初回投与前	11	801.65	177.50	590.6	784.80	1205.2	682.41	920.90
		初回投与日	11	855.10	290.36	500.5	750.00	1539.7	660.03	1050.17
		投与2日目	11	798.82	229.25	548.9	765.00	1343.4	644.81	952.83
	維持期I	初回投与前	8	796.61	143.45	598.3	787.20	1026.6	676.69	916.54
		初回投与日	8	959.53	190.56	765.6	896.90	1326.4	800.21	1118.84
		投与2日目	8	825.84	211.81	559.0	801.15	1066.7	648.76	1002.91
	維持期II	初回投与前	8	752.63	174.31	626.4	690.70	1154.8	606.90	898.35
		初回投与日	8	941.95	180.68	737.0	941.35	1183.1	790.90	1093.00
		投与2日目	8	803.94	222.57	463.2	839.00	1118.0	617.86	990.01
		投与終了時	8	820.33	135.34	638.3	860.15	995.0	707.18	933.47
尿酸排泄低下型群	初期I	初回投与前	13	609.58	244.36	274.8	540.20	1265.8	461.92	757.25
		初回投与日	13	864.21	371.25	546.8	712.00	1954.4	639.86	1088.55
		投与2日目	13	788.88	310.64	517.5	719.40	1710.2	601.16	976.59
	初期II	初回投与前	9	669.13	99.44	510.3	689.70	828.4	592.70	745.57
		初回投与日	9	798.77	149.10	643.2	727.50	1048.8	684.16	913.38
		投与2日目	9	761.02	186.76	488.4	749.00	1095.9	617.47	904.58
	維持期I	初回投与前	8	778.68	354.69	464.2	696.95	1526.9	482.15	1075.20
		初回投与日	8	843.11	309.42	488.6	723.05	1335.8	584.43	1101.79
		投与2日目	8	843.79	269.59	558.3	861.35	1369.5	618.40	1069.17
	維持期II	初回投与前	7	801.60	374.43	442.7	716.10	1596.5	455.31	1147.89
		初回投与日	7	826.63	248.06	423.0	859.90	1220.0	597.21	1056.04
		投与2日目	7	793.29	303.07	569.8	700.00	1461.6	512.99	1073.58
		投与終了時	5	729.68	124.60	550.3	707.40	857.3	574.97	884.39

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-2]

表 2.7.2-47　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量変化率（投与前からの変化）

対象群	評価時期		尿中尿酸排泄量変化率(投与前からの変化)(%)							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
尿酸産生過剰型群	初期I	初回投与日	13	35.31	26.08	-24.3	34.32	63.7	19.55	51.07
		投与2日目	13	27.69	28.95	-18.2	25.51	92.4	10.19	45.18
	初期II	初回投与前	11	23.21	19.32	-8.3	32.32	42.9	10.23	36.18
		初回投与日	11	29.09	28.10	-10.1	20.81	78.5	10.21	47.97
		投与2日目	11	21.53	20.24	-21.2	22.14	62.0	7.94	35.13
	維持期I	初回投与前	8	26.15	27.48	-14.2	28.05	64.2	3.18	49.13
		初回投与日	8	48.97	14.93	29.8	49.16	70.0	36.48	61.45
		投与2日目	8	27.14	19.00	-0.4	28.84	49.7	11.26	43.02
	維持期II	初回投与前	8	18.45	26.71	-13.1	17.93	65.7	-3.88	40.78
		初回投与日	8	46.81	21.72	28.6	37.69	87.1	28.66	64.97
		投与2日目	8	24.78	31.86	-5.0	18.39	90.9	-1.85	51.42
		投与終了時	8	29.57	26.75	-5.3	29.48	77.3	7.21	51.94
尿酸排泄低下型群	初期I	初回投与日	13	45.91	39.01	17.7	34.48	159.1	22.34	69.48
		投与2日目	13	37.34	44.17	-31.7	35.11	142.2	10.65	64.03
	初期II	初回投与前	9	11.79	36.51	-34.6	8.91	87.8	-16.28	39.85
		初回投与日	9	32.69	47.48	-17.1	21.51	153.8	-3.80	69.19
		投与2日目	9	25.89	47.50	-13.4	9.24	135.6	-10.62	62.40
	維持期I	初回投与前	8	17.94	35.46	-16.3	6.62	81.6	-11.70	47.59
		初回投与日	8	31.34	44.98	-18.8	24.65	126.2	-6.27	68.94
		投与2日目	8	32.70	43.10	-7.2	10.44	123.4	-3.33	68.73
	維持期II	初回投与前	7	26.51	60.91	-17.7	8.15	160.6	-29.83	82.84
		初回投与日	7	32.43	51.08	-21.4	14.32	131.1	-14.82	79.67
		投与2日目	7	27.09	52.07	-28.5	20.18	137.2	-21.07	75.24
		投与終了時	5	30.82	39.71	5.3	17.55	100.3	-18.48	80.12

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-3 改変]

表 2.7.2-48　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量変化率（増量前からの変化）

対象群	評価時期		尿中尿酸排泄量変化率(増量前からの変化)(%)							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
尿酸産生過剰型群	初期I	初回投与日	13	35.31	26.08	-24.3	34.32	63.7	19.55	51.07
		投与2日目	13	27.69	28.95	-18.2	25.51	92.4	10.19	45.18
	初期II	初回投与前	11	23.21	19.32	-8.3	32.32	42.9	10.23	36.18
		初回投与日	11	5.86	21.13	-19.2	11.56	37.4	-8.34	20.05
		投与2日目	11	2.37	30.70	-42.2	-3.12	71.2	-18.25	22.99
	維持期I	初回投与前	8	-3.05	27.85	-37.0	-8.19	42.6	-26.33	20.24
		初回投与日	8	22.83	26.78	-20.4	16.62	68.4	0.44	45.22
		投与2日目	8	6.25	33.95	-30.6	-2.44	73.3	-22.13	34.63
	維持期II	初回投与前	8	-0.90	39.88	-34.6	-12.64	93.0	-34.24	32.45
		初回投与日	8	28.82	30.34	-19.5	26.90	76.3	3.46	54.18
		投与2日目	8	10.36	34.67	-41.1	21.20	46.7	-18.62	39.35
		投与終了時	8	11.59	21.36	-21.7	8.44	40.1	-6.27	29.44
尿酸排泄低下型群	初期I	初回投与日	13	45.91	39.01	17.7	34.48	159.1	22.34	69.48
		投与2日目	13	37.34	44.17	-31.7	35.11	142.2	10.65	64.03
	初期II	初回投与前	9	11.79	36.51	-34.6	8.91	87.8	-16.28	39.85
		初回投与日	9	20.22	18.62	-10.4	26.61	40.5	5.90	34.53
		投与2日目	9	13.16	17.82	-14.5	16.08	36.1	-0.53	26.85
	維持期I	初回投与前	8	14.59	35.86	-33.2	2.54	84.3	-15.39	44.57
		初回投与日	8	17.60	42.62	-40.6	21.85	76.0	-18.03	53.22
		投与2日目	8	15.48	31.90	-19.4	11.09	83.6	-11.18	42.15
	維持期II	初回投与前	7	10.65	22.97	-16.1	4.56	43.5	-10.59	31.89
		初回投与日	7	8.51	23.73	-23.6	5.71	38.2	-13.43	30.46
		投与2日目	7	3.72	23.05	-21.7	-8.45	46.1	-17.59	25.04
		投与終了時	5	2.82	16.26	-23.2	8.13	16.0	-17.36	23.01

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-4 改変]

表 2.7.2-49　反復経口投与時の血清尿酸値低下率

評価時期	対象群	血清尿酸値低下率(%)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限値	上限値
投与2週後	尿酸産生過剰型群	10	21.52	14.62	1.3	22.35	50.0	11.07	31.98
	尿酸排泄低下型群	9	24.34	8.86	13.8	22.08	37.9	17.53	31.14
投与6週後	尿酸産生過剰型群	8	29.47	11.41	16.7	30.78	46.3	19.93	39.01
	尿酸排泄低下型群	8	33.88	10.03	13.8	34.74	43.7	25.49	42.26
投与10週後	尿酸産生過剰型群	8	46.96	10.65	36.8	43.37	62.7	38.05	55.86
	尿酸排泄低下型群	7	50.01	11.88	32.6	50.55	63.6	39.02	61.00
投与14週後	尿酸産生過剰型群	8	61.99	9.35	44.0	62.93	71.7	54.17	69.81
	尿酸排泄低下型群	5	58.50	11.55	39.5	63.74	69.1	44.16	72.84
投与終了時	尿酸産生過剰型群	11	51.85	19.31	20.7	58.89	71.7	38.87	64.82
	尿酸排泄低下型群	9	53.09	15.99	26.7	63.22	69.1	40.80	65.38

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-6]

2.7.2.2.2.3　特別な集団を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.3.1 高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（試験番号FYU-981-004）（参考資料）

高齢者（65歳以上）の男性及び女性，非高齢者（20歳以上35歳以下）の男性及び女性を対象に，FYU-981 1 mgを単回経口投与し，FYU-981の薬物動態を検討した．デザインは，非盲検試験とした．

薬物動態解析対象例数は24例（各群6例）であった．FYU-981を単回経口投与後の血漿中FYU-981濃度推移を図 2.7.2-19に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-50に，薬物動態パラメータの群間比較を表 2.7.2-51に示した．また，FYU-981及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.2-52に示した．

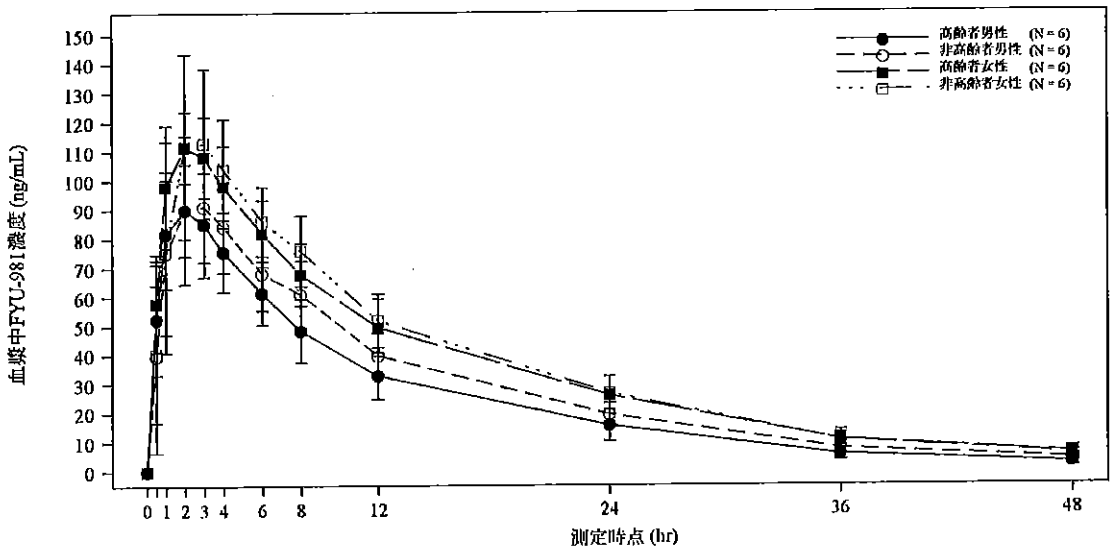
血漿中FYU-981濃度は，高齢者男性及び女性，並びに非高齢者男性及び女性において，いずれも近似した推移を示した．高齢者と非高齢者との比較では，主要な薬物動態パラメータ（C_{max}，T_{max}，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$）に男性及び女性のいずれも有意差は認められなかった（t検定，$p>0.05$）．男性と女性との比較では，高齢者でC_{max}，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$に有意差（t検定，$p<0.05$）が認められたが，非高齢者では各パラメータに有意差は認められなかった．有意差の認められたC_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$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ことから（2.7.6.8（5）1）a）項参照），高齢者における男性と女性のC_{max}，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$の有意差は，体重（体格差）が一因と考えられた．

血漿中代謝物（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）は，いずれの群においてもFYU-981と比較して低値を示し，大きな差は見られなかった（2.7.6.8（5）1）b）項参照）．

FYU-981投与後48時間までのFYU-981の尿中排泄率は，いずれの群においても2%以下と低値であった．代謝物の尿中排泄率は，高齢者男性及び女性，並びに非高齢者男性及び女性において，グルクロン酸抱合体では，それぞれ33.0410及び34.6284%，並びに40.3523及び32.7018%，硫酸抱合体では，それぞれ15.9008及び13.9246%，並びに15.0542及び12.7163%であった．

以上より，FYU-981の薬物動態において，加齢及び性別に伴う大きな影響はないと考えられた．

図 2.7.2-19　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.1.1]

表 2.7.2-50　単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	高齢者男性 (6 例) 平均値±標準偏差	非高齢者男性 (6 例) 平均値±標準偏差	高齢者女性 (6 例) 平均値±標準偏差	非高齢者女性 (6 例) 平均値±標準偏差
C_{max} (ng/mL)	93.30±16.07	100.92±21.20	112.07±12.66	116.15±26.67
T_{max} (hr)	2.00±0.63	2.17±0.75	2.17±0.75	2.83±0.98
$T_{1/2}$ (hr)	9.28±1.05	10.31±1.27	10.92±1.19	10.47±0.31
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1170.41±277.44	1365.15±232.50	1703.20±320.14	1750.33±328.96
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1209.38±290.88	1424.76±242.34	1797.95±357.84	1832.67±345.74
CL_{tot}/F (L/hr)	0.870±0.220	0.723±0.152	0.574±0.112	0.565±0.125
kel (1/hr)	0.0756±0.0098	0.0681±0.0089	0.0642±0.0080	0.0663±0.0019
Vd/F (L)	11.42±1.86	10.81±3.00	8.91±0.98	8.51±1.76
MRT_{0-t} (hr)	11.33±1.26	12.48±1.02	12.98±0.84	13.05±0.28

[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.2.1.3 改変]

表 2.7.2-51　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の薬物動態パラメータの群間比較

薬物動態パラメータ	p 値（t 検定）					
	高齢者男性 vs 非高齢者男性	高齢者女性 vs 非高齢者女性	高齢者 vs 非高齢者	高齢者男性 vs 高齢者女性	非高齢者男性 vs 非高齢者女性	男性 vs 女性
例数	6	6	12	6	6	12
C_{max}	0.558	0.897	0.621	0.045*	0.358	0.050
T_{max}	0.687	0.217	0.213	0.687	0.217	0.213
$T_{1/2}$	0.156	0.386	0.546	0.029*	0.775	0.050
AUC_{0-t}	0.224	0.827	0.382	0.012*	0.056	0.001*
AUC_{0-inf}	0.199	0.874	0.383	0.011*	0.053	<0.001*
体重補正						
例数				6	6	12
C_{max}	—	—	—	0.390	0.160	0.795
AUC_{0-t}	—	—	—	0.064	0.754	0.133
AUC_{0-inf}	—	—	—	0.055	0.790	0.112

*：$p<0.05$（C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf} は対数変換後比較）
［CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.2.1.5，表 14.2.1.6，表 14.2.1.7，表 14.2.1.8，表 14.2.1.9，表 14.2.1.10 改変］

表 2.7.2-52　単回経口投与時の FYU-981 及び代謝物の尿中排泄率

群（例数）	排泄率（0～48 時間）（%）		
	FYU-981	グルクロン酸抱合体	硫酸抱合体
高齢者男性（6 例）	0.9509 ± 0.4314	33.0410 ± 5.8340	15.9008 ± 3.2127
非高齢者男性（6 例）	1.5081 ± 0.4300	40.3523 ± 4.2646	15.0542 ± 3.9101
高齢者女性（6 例）	0.8200 ± 0.2456	34.6284 ± 3.9619	13.9246 ± 3.1349
非高齢者女性（6 例）	1.0498 ± 0.4748	32.7018 ± 5.1850	12.7163 ± 1.7776

平均値±標準偏差
fe：未変化体（FYU-981）に換算して算出
［CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.2.1.4，表 14.2.1.16，表 14.2.1.18］

2.7.2.2.2.3.2 腎機能低下者を対象とした FYU-981 の臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-005）

腎機能軽度低下者（eGFR：60 mL/min/1.73 m^2 以上，90 mL/min/1.73 m^2 未満）及び腎機能中等度低下者（eGFR：30 mL/min/1.73 m^2 以上，60 mL/min/1.73 m^2 未満）を対象に，FYU-981 1 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について，腎機能正常者（eGFR：90 mL/min/1.73 m^2 以上）を対照に比較検討した．デザインは，非盲検試験とした．

薬物動態解析対象例数は 17 例（各群 6 例，腎機能中等度低下群のみ 5 例）であった．FYU-981 1 mg を単回経口投与後の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-20 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-53 に示した．また，FYU-981 及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.2-54 に示した．

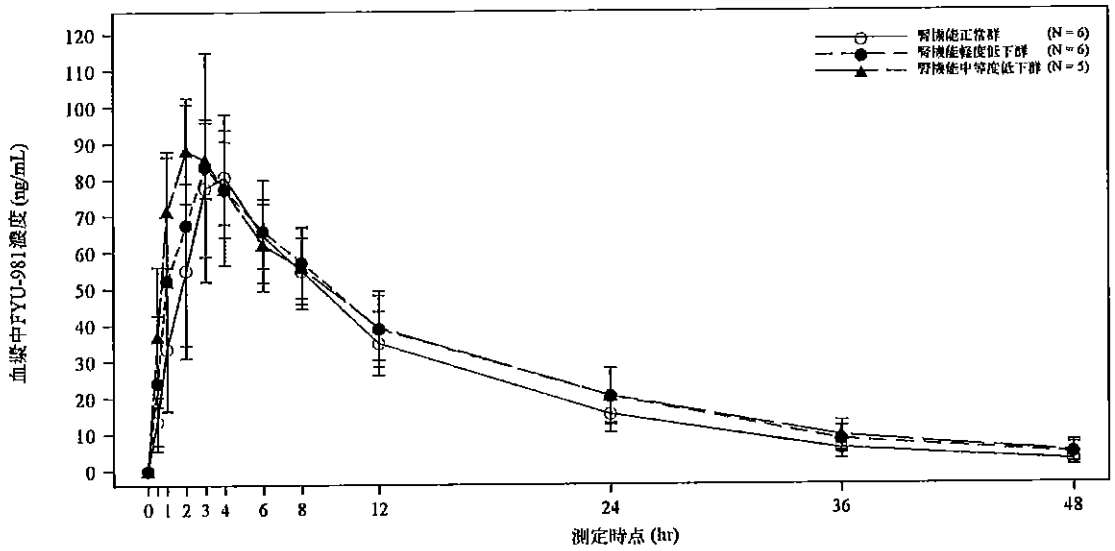
血漿中 FYU-981 濃度は，腎機能軽度低下群，腎機能中等度低下群及び腎機能正常群において，いずれも近似した推移を示した．腎機能正常群との比較では，腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群の主要な薬物動態パラメータ（C_{max}，T_{max}，$T_{1/2}$，AUC_{0-t}，AUC_{0-inf} 及び CL_{tot}/F）に有意差は認められなかった（Dunnett の多重比較検定，$p>0.05$）．

血漿中代謝物（グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体）の C_{max} 及び AUC_{0-t} は，いずれの群においても FYU-981 と比し低値を示し（2.7.6.6.（5）1）c）項参照），大きな差は見られなかった．投与後 48 時間までの FYU-981 の尿中排泄率は，いずれの群においても 1%以下と低値であった．代謝物の尿中排泄率は，腎機能正常群，腎機能度低下群及び腎機能中等度低下群に

おいて，グルクロン酸抱合体では，それぞれ 32.3941，31.7947 及び 24.5303%，硫酸抱合体では，22.8568，15.5599 及び 14.1194%であった．

以上より，FYU-981 の薬物動態は，中等度までの腎機能低下の影響を受けないと考えられた．

図 2.7.2-20　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.1.1］

表 2.7.2-53　単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常群 (6 例)	腎機能軽度低下群 (6 例)	腎機能中等度低下群 (5 例)
C_{max} (ng/mL)	85.67 ± 10.65	88.73 ± 22.74	88.38 ± 14.39
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1121.15 ± 250.65	1294.43 ± 389.71	1343.24 ± 337.09
AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	1157.32 ± 269.46	1366.57 ± 427.94	1428.54 ± 379.58
T_{max} (hr)	3.50 ± 0.55	3.00 ± 1.67	2.60 ± 0.55
$T_{1/2}$ (hr)	8.75 ± 1.80	10.29 ± 1.50	10.95 ± 2.17
CL_{tot}/F (L/hr)	0.911 ± 0.251	0.813 ± 0.331	0.752 ± 0.251
Vd/F (L)	11.05 ± 1.44	11.51 ± 2.56	11.27 ± 1.23

平均値±標準偏差
腎機能正常群を対照とした Dunnett の多重比較検定において各腎機能低下群のいずれも有意差なし（$p>0.05$）
（ただし Vd/F については検定を実施せず）
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.1.3 改変］

表 2.7.2-54　単回経口投与時の FYU-981 及び代謝物の尿中排泄率

群（例数）	排泄率（0～48 時間）(%)		
	FYU-981	グルクロン酸抱合体	硫酸抱合体
腎機能正常群（6 例）	0.9660 ± 0.3470	32.3941 ± 1.3484	22.8568 ± 5.9451
腎機能軽度低下群（6 例）	0.8801 ± 0.3228	31.7947 ± 5.9552	15.5599 ± 6.6605
腎機能中等度低下群（5 例）	0.5231 ± 0.1632	24.5303 ± 4.0533	14.1194 ± 8.0192

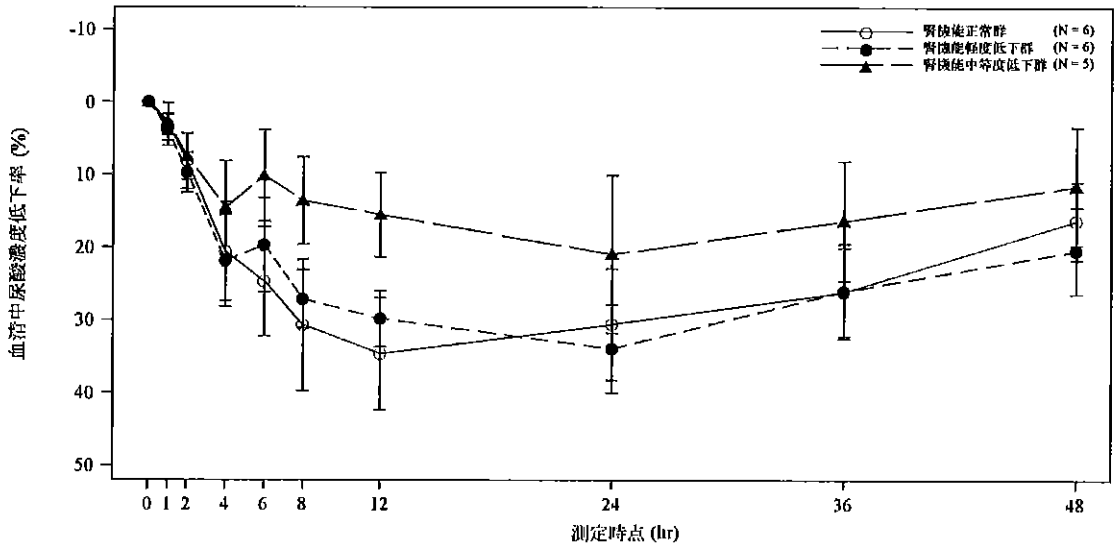
平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.1.3，表 14.2.1.11，表 14.2.1.13 改変］

薬力学対象例数は 17 例（各群 6 例，腎機能中等度低下群のみ 5 例）であった．FYU-981 1 mg を単回経口投与後の血清尿酸値低下率の推移を図 2.7.2-21 に，薬力学パラメータの要約統計量を表 2.7.2-55 に示した．また，尿中尿酸排泄量を表 2.7.2-56 に，尿中尿酸排泄率を表 2.7.2-57 に示した．

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．腎機能中等度低下群の血清尿酸値の最大低下率は，腎機能正常群との比較において有意差（Dunnett の多重比較検定，$p<0.05$）が認められたが，その差の程度は大きくなかった．腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群の ΔEC_{max} 及び $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ は，腎機能正常群との比較において有意差は認められなかったが（Dunnett の多重比較検定，$p>0.05$），腎機能中等度低下群では ΔEC_{max} 及び $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ ともに変化量が低値を示した．

各群の投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量（$Ae_{0\text{-}24}$）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（$FE_{0\text{-}24}/FE_{-24\text{-}0}$）において，腎機能正常群と有意差（Dunnett 検定，$p<0.05$）が認められたが，その差の程度は大きくなかった．

図 2.7.2-21　単回経口投与時の血清尿酸値低下率の推移



平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.2.3］

表 2.7.2-55　単回経口投与時の血清尿酸値の薬力学パラメータ

群（例数）	ΔEC_{max} (mg/dL)	$\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ (mg·hr/dL)	血清尿酸値の最大低下率（%）
腎機能正常群（6 例）	-2.07 ± 0.34	-73.41 ± 12.99	35.25 ± 7.24
腎機能軽度低下群（6 例）	-2.07 ± 0.53	-79.12 ± 27.23	33.94 ± 6.05
腎機能中等度低下群（5 例）	-1.42 ± 0.43	-49.49 ± 14.59	21.31 ± 10.40*

平均値±標準偏差
*：$p<0.05$（腎機能正常群を基準とした Dunnett の多重比較）
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.2.7 改変］

表 2.7.2-56　単回経口投与時の尿中尿酸排泄量

群（例数）	排泄量（mg）		
	Ae_{-24-0}	Ae_{0-24}	Ae_{24-48}
腎機能正常群（6 例）	478.15 ± 105.50	980.67 ± 131.71	431.70 ± 108.81
腎機能軽度低下群（6 例）	527.27 ± 77.76	982.83 ± 100.22	451.21 ± 85.82
腎機能中等度低下群（5 例）	428.91 ± 74.58	811.75 ± 81.23	398.44 ± 26.96

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.2.7 改変］

表 2.7.2-57　単回経口投与時の尿中尿酸排泄率

群（例数）	FE_{-24-0}（%）	FE_{0-24}（%）	FE_{24-48}（%）	FE_{0-24}／FE_{-24-0}	FE_{24-48}／FE_{-24-0}
腎機能正常群（6 例）	4.01 ± 0.72	13.30 ± 2.67	5.84 ± 1.27	3.34 ± 0.51	1.46 ± 0.18
腎機能軽度低下群（6 例）	5.77 ± 2.41	16.10 ± 6.44	7.79 ± 2.88	2.86 ± 0.50	1.39 ± 0.18
腎機能中等度低下群（5 例）	5.70 ± 1.97	14.17 ± 5.63	7.28 ± 3.62	2.46 ± 0.36*	1.24 ± 0.21

平均値±標準偏差
*：$p<0.05$，腎機能正常群を基準とした Dunnett の多重比較
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.2.9 改変］

2.7.2.2.2.3.3 肝機能障害者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験(試験番号FYU-981-015)

肝機能軽度障害者（Child-Pugh 分類 A），肝機能中等度障害者（Child-Pugh 分類 B）及び肝機能重度障害者（Child-Pugh 分類 C）を対象に，FYU-981 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態及び薬力学について，肝機能正常者を対照に比較検討した．デザインは，非盲検試験とした．

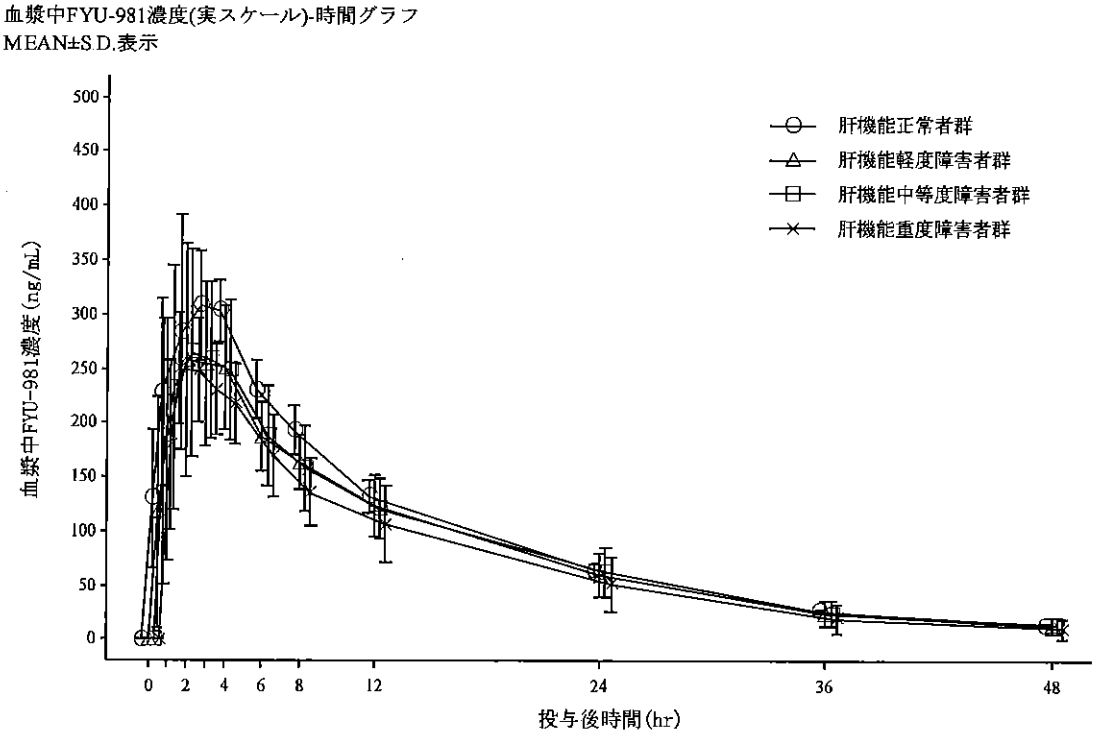
薬物動態解析対象例数は 24 例（肝機能正常者群 6 例，肝機能軽度障害者群 6 例，肝機能中等度障害者群 9 例，肝機能重度障害者群 3 例）であった．FYU-981 4 mg を単回経口投与後の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-22 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-58 に，薬物動態パラメータの群間比を表 2.7.2-59 に，体重補正した薬物動態パラメータの群間比を表 2.7.2-60 に，尿中代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2-61 に示した．

血漿中 FYU-981 濃度は，肝機能正常者群，肝機能軽度障害者群，肝機能中等度障害者群及び肝機能重度障害者群において，いずれも近似した推移を示した．薬物動態パラメータは，C_{max} が肝機能正常者群と比し，肝機能中等度障害者群及び肝機能重度障害者群で低値であった．その他の薬物動態パラメータは，肝機能正常者群と肝機能障害者群で大きく異ならなかった．血漿中 FYU-981 濃度及び薬物動態パラメータを体重補正したところ，肝機能正常者群と肝機能軽度障害者群及び肝機能重度障害者群の差は小さくなり，肝機能正常者群と比し，低値を示した薬物動態パラメータは肝機能中等度障害者群の C_{max} のみとなった．このことから，肝機能重度障害者群の C_{max} が低値であったことは，体重の違いが影響していると考えられた．

FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率は肝機能中等度障害者及び重度障害者で肝機能正常者に比べて高値となったが（2.7.2.2.1.1 項参照），Vd/F は大きく異ならなかった．

尿中代謝物のうち，グルクロン酸抱合体の排泄率は，肝機能正常者群と肝機能障害者群で同程度であった．硫酸抱合体の排泄率は，肝機能正常者群と比し，肝機能軽度障害者群及び肝機能重度障害者群で同程度であったが，肝機能中等度障害者群では低値を示した．しかし，FYU-981 の見かけ上の全身クリアランスは，各群で大きく異ならなかったことから，FYU-981 の全身クリアランスに対する硫酸抱合代謝の寄与は小さいと考えられた．尿中代謝物排泄の結果より，肝機能障害により FYU-981 の代謝に大きな影響を及ぼすことはないと考えられた．

図 2.7.2-22　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移



[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）図 11.4-1]

表 2.7.2-58　単回経口投与時の薬物動態パラメータ

対象群	検査項目 (単位)	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肝機能正常者群	C_{max} (ng/mL)	6	339.15	28.57	311.0	332.30	378.2
	T_{max} (hr)	6	2.67	1.03	2.0	2.00	4.0
	$T_{1/2}$ (hr)	6	10.80	0.55	10.0	10.78	11.7
	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	6	4541.72	343.39	4114.4	4620.04	5044.9
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	6	4761.81	369.35	4295.7	4860.02	5297.3
	CL_{tot}/F (L/hr)	6	0.844	0.066	0.76	0.823	0.93
	kel (/hr)	6	0.0643	0.0033	0.059	0.0643	0.069
	Vd/F (L)	6	13.16	1.19	11.6	13.47	14.4
	MRT_{0-48} (hr)	6	12.63	0.42	12.2	12.49	13.2
肝機能軽度障害者群	C_{max} (ng/mL)	6	289.88	65.03	214.5	276.50	392.2
	T_{max} (hr)	6	2.17	1.17	1.0	2.00	4.0
	$T_{1/2}$ (hr)	6	10.50	2.42	8.2	9.52	14.7
	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	6	4013.66	823.02	2941.9	4190.11	4875.0
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	6	4234.01	950.16	2996.3	4426.16	5438.2
	CL_{tot}/F (L/hr)	6	0.989	0.240	0.74	0.906	1.33
	kel (/hr)	6	0.0686	0.0137	0.047	0.0729	0.085
	Vd/F (L)	6	14.52	2.36	10.8	15.68	16.4
	MRT_{0-48} (hr)	6	12.84	2.00	10.6	12.07	15.6
肝機能中等度障害者群	C_{max} (ng/mL)	9	280.34	87.91	196.0	265.60	476.3
	T_{max} (hr)	9	2.44	1.01	1.0	2.00	4.0
	$T_{1/2}$ (hr)	9	10.75	2.28	8.5	9.80	14.9
	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	9	4095.91	1133.49	2942.5	3771.23	6166.8
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	9	4327.09	1249.48	3006.1	3888.56	6461.2
	CL_{tot}/F (L/hr)	9	0.991	0.262	0.62	1.029	1.33
	kel (/hr)	9	0.0668	0.0127	0.047	0.0707	0.082
	Vd/F (L)	9	14.99	3.69	9.4	15.00	21.9
	MRT_{0-48} (hr)	9	12.86	1.52	11.0	12.60	16.0
肝機能重度障害者群	C_{max} (ng/mL)	3	255.23	46.06	227.4	229.90	308.4
	T_{max} (hr)	3	1.33	0.58	1.0	1.00	2.0
	$T_{1/2}$ (hr)	3	9.82	2.47	7.8	9.10	12.6
	AUC_{0-48} (ng·hr/mL)	3	3592.84	1173.52	2501.7	3442.60	4834.3
	AUC_{0-inf} (ng·hr/mL)	3	3757.37	1343.74	2536.5	3538.48	5197.1
	CL_{tot}/F (L/hr)	3	1.159	0.404	0.77	1.130	1.58
	kel (/hr)	3	0.0734	0.0171	0.055	0.0761	0.089
	Vd/F (L)	3	15.51	1.97	14.0	14.85	17.7
	MRT_{0-48} (hr)	3	12.01	1.74	10.3	12.00	13.7

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-2]

表 2.7.2-59　単回経口投与時の薬物動態パラメータの群間比

対象群	検査項目 (単位)	平均値[1]		平均値の比[2]			
		肝機能正常者群	対象群	点推定値	両側90%信頼区間		
肝機能軽度障害者群	C_{max} (ng/mL)	2.529	2.453	0.840	0.674	～	1.047
	$T_{1/2}$ (hr)	1.033	1.012	0.953	0.792	～	1.147
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	3.656	3.595	0.869	0.693	～	1.091
	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	3.677	3.617	0.872	0.684	～	1.112
	CL_{tot}/F (L/hr)	-0.075	-0.015	1.147	0.900	～	1.463
	kel (/hr)	-1.192	-1.172	1.049	0.872	～	1.262
	Vd/F (L)	1.118	1.157	1.094	0.905	～	1.322
	MRT_{0-48} (hr)	1.101	1.104	1.008	0.898	～	1.131
肝機能中等度障害者群	C_{max} (ng/mL)	2.529	2.431	0.798	0.653	～	0.976
	$T_{1/2}$ (hr)	1.033	1.023	0.978	0.826	～	1.158
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	3.656	3.598	0.875	0.711	～	1.077
	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	3.677	3.621	0.879	0.704	～	1.098
	CL_{tot}/F (L/hr)	-0.075	-0.019	1.137	0.911	～	1.420
	kel (/hr)	-1.192	-1.183	1.023	0.864	～	1.211
	Vd/F (L)	1.118	1.164	1.112	0.935	～	1.323
	MRT_{0-48} (hr)	1.101	1.107	1.013	0.912	～	1.126
肝機能重度障害者群	C_{max} (ng/mL)	2.529	2.402	0.747	0.570	～	0.979
	$T_{1/2}$ (hr)	1.033	0.983	0.892	0.711	～	1.119
	AUC_{0-48} (ng・hr/mL)	3.656	3.540	0.765	0.579	～	1.011
	AUC_{0-inf} (ng・hr/mL)	3.677	3.556	0.758	0.563	～	1.021
	CL_{tot}/F (L/hr)	-0.075	0.046	1.319	0.980	～	1.777
	kel (/hr)	-1.192	-1.143	1.121	0.894	～	1.406
	Vd/F (L)	1.118	1.188	1.177	0.933	～	1.485
	MRT_{0-48} (hr)	1.101	1.076	0.945	0.820	～	1.088

1) 常用対数変換

2) 平均値の比の算出方法は以下の通りである

平均値の比＝$10^{\text{平均値の差}}$

平均値の差＝(対象群の平均値) - (肝機能正常者群の平均値)

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-3]

表 2.7.2-60　単回経口投与時の薬物動態パラメータ（体重補正値）の群間比

対象群	検査項目 (単位)	平均値[1]		平均値の比[2]			
		肝機能正常者群	対象群	点推定値	両側90%信頼区間		
肝機能軽度障害者群	C_{max} (ng·kg/mL)	4.314	4.273	0.908	0.720	～	1.147
	AUC_{0-48} (ng·kg·hr/mL)	5.441	5.415	0.940	0.710	～	1.245
	AUC_{0-inf} (ng·kg·hr/mL)	5.462	5.436	0.943	0.697	～	1.275
	CL_{tot}/F (L/hr/kg)	-1.860	-1.834	1.061	0.784	～	1.435
	Vd/F (L/kg)	-0.668	-0.663	1.011	0.834	～	1.226
肝機能中等度障害者群	C_{max} (ng·kg/mL)	4.314	4.213	0.792	0.640	～	0.980
	AUC_{0-48} (ng·kg·hr/mL)	5.441	5.380	0.868	0.672	～	1.122
	AUC_{0-inf} (ng·kg·hr/mL)	5.462	5.403	0.872	0.662	～	1.149
	CL_{tot}/F (L/hr/kg)	-1.860	-1.801	1.146	0.870	～	1.510
	Vd/F (L/kg)	-0.668	-0.618	1.121	0.940	～	1.337
肝機能重度障害者群	C_{max} (ng·kg/mL)	4.314	4.253	0.869	0.653	～	1.155
	AUC_{0-48} (ng·kg·hr/mL)	5.441	5.390	0.889	0.630	～	1.255
	AUC_{0-inf} (ng·kg·hr/mL)	5.462	5.407	0.881	0.609	～	1.275
	CL_{tot}/F (L/hr/kg)	-1.860	-1.805	1.135	0.784	～	1.642
	Vd/F (L/kg)	-0.668	-0.662	1.012	0.800	～	1.282

注) 薬物動態パタメータ値の体重補正値
C_{max}、AUC_{0-48}、AUC_{0-inf} : 薬物動態パラメータ値×体重(投与前)
CL_{tot}/F、Vd/F : 薬物動態パラメータ値／体重(投与前)

1) 常用対数変換

2) 平均値の比の算出方法は以下の通りである
平均値の比＝$10^{\text{平均値の差}}$
平均値の差＝(対象群の平均値) - (肝機能正常者群の平均値)

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-4]

表 2.7.2-61　単回経口投与時の尿中代謝物の薬物動態パラメータ

対象群	尿中FYU-981代謝物	検査項目[1] (単位)	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肝機能正常者群	グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	6	2216.42	292.39	1989.0	2076.06	2672.8
		f_e (%)	6	37.1463	4.9004	33.334	34.7940	44.794
	硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	6	830.24	197.17	520.7	912.46	1046.9
		f_e (%)	6	16.9644	4.0287	10.640	18.6444	21.391
肝機能軽度障害者群	グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	6	2143.31	560.03	1674.9	1942.70	3247.1
		f_e (%)	6	35.9210	9.3859	28.071	32.5589	54.420
	硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	6	774.71	290.29	521.1	653.04	1312.1
		f_e (%)	6	15.8297	5.9316	10.647	13.3437	26.810
肝機能中等度障害者群	グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	9	2160.27	404.02	1657.7	2002.39	2667.4
		f_e (%)	9	36.2053	6.7712	27.782	33.5592	44.705
	硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	9	397.60	242.86	156.6	278.22	754.6
		f_e (%)	9	8.1242	4.9623	3.199	5.6848	15.419
肝機能重度障害者群	グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	3	2257.53	418.86	1912.7	2136.24	2723.6
		f_e (%)	3	37.8354	7.0199	32.056	35.8026	45.647
	硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	3	741.60	481.02	317.4	643.19	1264.2
		f_e (%)	3	15.1531	9.8288	6.485	13.1423	25.832

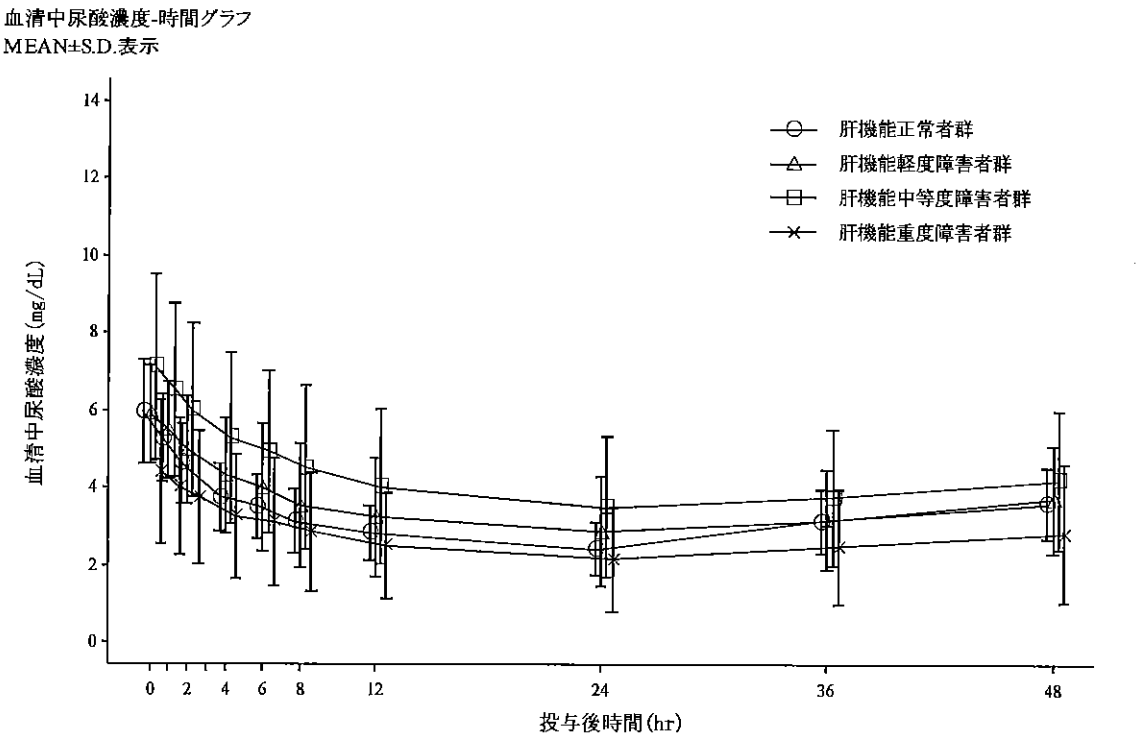
投与後 0～48 時間の値を示す
[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-6]

薬力学解析対象例数は 24 例（肝機能正常者群 6 例，肝機能軽度障害者群 6 例，肝機能中等度障害者群 9 例，肝機能重度障害者群 3 例）であった．FYU-981 4 mg を単回経口投与後の血清尿酸値の推移を図 2.7.2-23 に，尿中尿酸排泄量の推移を図 2.7.2-24 に，薬力学パラメータを表 2.7.2-62 に，薬力学的パラメータの群間差を表 2.7.2-63 に示した．

投与前の血清尿酸値に各群でばらつきが認められたが，投与後の血清尿酸値の推移はいずれの群も同様であった．ΔEC_{max} 及び $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ は肝機能正常者群と比し，肝機能重度障害者群のみで低値であったが，他の群と比し，投与前の血清尿酸値が低かったことが要因と考えられた．尿酸 $Ae_{0\text{-}48}$ は，肝機能正常者群と比し，肝機能障害者群で低値であったが，尿酸 FE は，肝機能正常者群と肝機能障害者群で大きく異ならなかった．一方，肝機能軽度障害者群及び肝機能中等度障害者群では，ΔEC_{max} 及び $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ は肝機能正常者群と比し，大きく異ならず，これらの群では尿酸 $Ae_{0\text{-}48}$ の低値は血清尿酸値の低下に影響するほどではないと考えられた．また，肝機能重度障害者群の尿酸 $Ae_{0\text{-}48}$ の低値は，他の群と比較して投与前の血清尿酸値が低かったことが要因と考えられた．その他の薬力学パラメータは群間で大きく異ならなかった．これらより，各群の薬力学は大きく異ならないと考えられた．

以上より，肝機能障害者における FYU-981 の薬物動態に大きな影響はなく，薬力学への大きな影響もないことが示唆された．

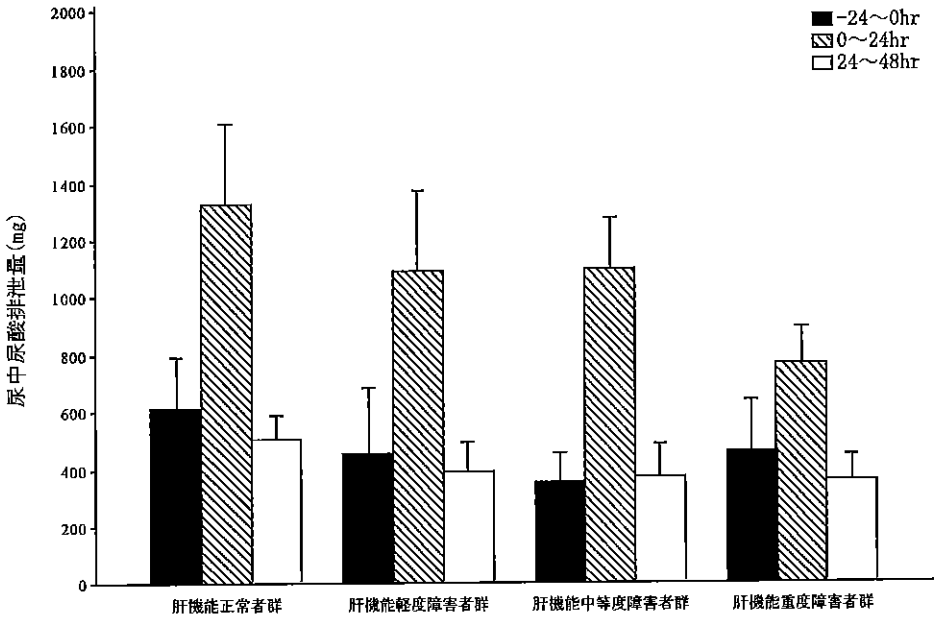
図 2.7.2-23　単回経口投与時の血清尿酸値の推移



[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）図 11.4-7]

図 2.7.2-24　単回経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移

尿中尿酸排泄量-時間グラフ
MEAN+S.D.表示



[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）図 11.4-9]

表 2.7.2-62　単回投与時の薬力学パラメータ

対象群	検査項目(単位)	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肝機能正常者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	6	-3.52	0.74	-4.3	-3.75	-2.3
	$AUEC_{-24-0}$ (mg·hr/dL)	6	142.80	32.08	86.4	145.20	175.2
	$AUEC_{0-24}$ (mg·hr/dL)	6	76.59	18.69	42.7	81.75	92.7
	$AUEC_{24-48}$ (mg·hr/dL)	6	74.00	19.54	42.0	78.30	96.0
	$AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	6	150.59	38.03	84.7	160.05	188.7
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	6	-135.01	29.77	-171.3	-142.60	-88.2
	尿酸Ae_{-24-0} (mg)	6	612.23	178.69	313.2	650.67	850.7
	尿酸Ae_{0-24} (mg)	6	1329.76	275.20	814.9	1433.96	1564.3
	尿酸Ae_{24-48} (mg)	6	506.61	85.10	346.1	528.39	574.8
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	6	1836.37	357.99	1161.0	1962.36	2139.1
	尿酸CL_{R-24-0} (mL/min)	6	4.25	0.64	3.6	4.07	5.0
	尿酸CL_{R0-24} (mL/min)	6	17.62	1.97	14.9	17.48	20.4
	尿酸CL_{R24-48} (mL/min)	6	7.07	1.23	6.0	6.63	8.9
	尿酸FE_{-24-0} (%)	6	3.45	0.59	2.5	3.42	4.3
	尿酸FE_{0-24} (%)	6	16.19	2.93	12.7	15.50	20.8
	尿酸FE_{24-48} (%)	6	6.53	1.73	4.9	5.85	9.2
	尿酸FE_{0-24} /FE_{-24-0}	6	4.710	0.526	4.23	4.533	5.61
	尿酸FE_{24-48} /FE_{-24-0}	6	1.886	0.323	1.55	1.844	2.48
肝機能軽度障害者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	6	-3.08	0.37	-3.4	-3.15	-2.4
	$AUEC_{-24-0}$ (mg·hr/dL)	6	141.60	30.21	105.6	139.20	194.4
	$AUEC_{0-24}$ (mg·hr/dL)	6	86.51	35.44	42.6	79.78	138.8
	$AUEC_{24-48}$ (mg·hr/dL)	6	77.90	31.75	36.0	79.50	118.8
	$AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	6	164.41	65.96	78.6	164.08	257.6
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	6	-118.79	21.12	-132.6	-130.45	-80.2
	尿酸Ae_{-24-0} (mg)	6	455.06	227.28	266.6	385.87	843.5
	尿酸Ae_{0-24} (mg)	6	1090.59	283.40	721.9	1026.48	1549.5
	尿酸Ae_{24-48} (mg)	6	391.13	104.79	276.5	407.35	555.5
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	6	1481.72	381.54	998.4	1435.14	2105.0
	尿酸CL_{R-24-0} (mL/min)	6	3.35	1.68	1.4	3.25	5.7
	尿酸CL_{R0-24} (mL/min)	6	14.25	5.93	7.7	14.49	22.7
	尿酸CL_{R24-48} (mL/min)	6	5.44	1.47	3.6	5.40	7.7
	尿酸FE_{-24-0} (%)	6	2.89	0.79	1.8	3.03	3.8
	尿酸FE_{0-24} (%)	6	14.51	2.10	12.1	14.68	16.6
	尿酸FE_{24-48} (%)	6	5.62	1.00	4.8	5.24	7.5
	尿酸FE_{0-24} /FE_{-24-0}	6	5.257	1.172	3.49	5.301	6.96
	尿酸FE_{24-48} /FE_{-24-0}	6	2.050	0.556	1.27	2.100	2.87

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-9]

表 2.7.2-62　単回投与時の薬力学パラメータ（続き）

対象群	検査項目(単位)	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
肝機能中等度障害者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	9	-3.66	0.97	-5.6	-3.10	-2.8
	$AUEC_{-24-0}$ (mg·hr/dL)	9	170.93	57.27	103.2	177.60	244.8
	$AUEC_{0-24}$ (mg·hr/dL)	9	106.58	47.99	50.6	110.20	186.8
	$AUEC_{24-48}$ (mg·hr/dL)	9	91.80	42.39	42.0	92.40	172.8
	$AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	9	198.38	89.46	92.6	214.60	359.6
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	9	-143.48	39.32	-220.5	-125.20	-99.3
	尿酸Ae_{-24-0} (mg)	9	354.25	98.29	219.3	348.03	585.4
	尿酸Ae_{0-24} (mg)	9	1094.95	182.08	860.0	1087.16	1405.3
	尿酸Ae_{24-48} (mg)	9	371.71	114.21	204.2	363.43	583.6
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	9	1466.66	152.10	1291.4	1443.62	1811.2
	尿酸CL_{R-24-0} (mL/min)	9	2.43	1.42	0.9	1.96	5.7
	尿酸CL_{R0-24} (mL/min)	9	12.24	5.42	5.4	11.23	22.4
	尿酸CL_{R24-48} (mL/min)	9	5.26	3.37	1.8	4.39	10.6
	尿酸FE_{-24-0} (%)	9	2.29	1.00	0.9	2.15	3.9
	尿酸FE_{0-24} (%)	9	13.12	3.10	8.1	12.83	17.9
	尿酸FE_{24-48} (%)	9	5.26	2.94	1.4	4.25	9.4
	尿酸FE_{0-24} /FE_{-24-0}	9	6.377	1.867	3.28	6.093	9.48
	尿酸FE_{24-48} /FE_{-24-0}	9	2.202	0.546	1.37	2.181	3.10
肝機能重度障害者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	3	-2.27	0.93	-2.9	-2.70	-1.2
	$AUEC_{-24-0}$ (mg·hr/dL)	3	106.40	44.66	64.8	100.80	153.6
	$AUEC_{0-24}$ (mg·hr/dL)	3	66.57	35.01	42.7	50.30	106.8
	$AUEC_{24-48}$ (mg·hr/dL)	3	60.00	36.55	35.4	42.60	102.0
	$AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	3	126.57	71.17	85.3	85.70	208.8
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	3	-86.23	37.31	-115.9	-98.45	-44.4
	尿酸Ae_{-24-0} (mg)	3	458.93	183.74	247.0	556.01	573.8
	尿酸Ae_{0-24} (mg)	3	765.15	126.12	621.7	815.17	858.6
	尿酸Ae_{24-48} (mg)	3	359.94	86.47	308.2	311.80	459.8
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	3	1125.08	42.72	1081.5	1126.97	1166.8
	尿酸CL_{R-24-0} (mL/min)	3	4.98	3.41	2.5	3.62	8.9
	尿酸CL_{R0-24} (mL/min)	3	14.05	7.39	5.8	16.21	20.1
	尿酸CL_{R24-48} (mL/min)	3	6.85	2.18	4.5	7.24	8.8
	尿酸FE_{-24-0} (%)	3	4.74	3.88	2.5	2.53	9.2
	尿酸FE_{0-24} (%)	3	12.75	8.22	4.8	12.28	21.2
	尿酸FE_{24-48} (%)	3	6.77	3.24	3.6	6.67	10.0
	尿酸FE_{0-24} /FE_{-24-0}	3	3.048	1.669	1.89	2.297	4.96
	尿酸FE_{24-48} /FE_{-24-0}	3	1.733	0.849	1.09	1.413	2.70

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-9]

表 2.7.2-63　単回経口投与時の薬力学パラメータの群間差

対象群	検査項目(単位)	平均値		平均値の差[1)]			
		肝機能正常者群	対象群	点推定値	両側90%信頼区間		
肝機能軽度障害者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	-3.52	-3.08	0.43	-0.36	～	1.23
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	-135.01	-118.79	16.22	-16.67	～	49.10
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	1836.37	1481.72	-354.65	-632.52	～	-76.78
	尿酸FE_{24-0} (%)	3.45	2.89	-0.56	-2.02	～	0.90
	尿酸FE_{0-24} (%)	16.19	14.51	-1.68	-5.39	～	2.02
	尿酸FE_{24-48} (%)	6.53	5.62	-0.92	-3.25	～	1.42
	尿酸FE_{0-24} /FE_{24-0}	4.710	5.257	0.547	-0.891	～	1.985
	尿酸FE_{24-48} /FE_{24-0}	1.886	2.050	0.164	-0.376	～	0.705
肝機能中等度障害者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	-3.52	-3.66	-0.14	-0.86	～	0.59
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	-135.01	-143.48	-8.48	-38.49	～	21.54
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	1836.37	1466.66	-369.71	-623.37	～	-116.06
	尿酸FE_{24-0} (%)	3.45	2.29	-1.16	-2.49	～	0.18
	尿酸FE_{0-24} (%)	16.19	13.12	-3.07	-6.45	～	0.31
	尿酸FE_{24-48} (%)	6.53	5.26	-1.28	-3.41	～	0.86
	尿酸FE_{0-24} /FE_{24-0}	4.710	6.377	1.667	0.354	～	2.980
	尿酸FE_{24-48} /FE_{24-0}	1.886	2.202	0.317	-0.177	～	0.810
肝機能重度障害者群	ΔEC_{max} (mg/dL)	-3.52	-2.27	1.25	0.28	～	2.22
	$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL)	-135.01	-86.23	48.78	8.50	～	89.05
	尿酸Ae_{0-48} (mg)	1836.37	1125.08	-711.29	-1051.61	～	-370.97
	尿酸FE_{24-0} (%)	3.45	4.74	1.29	-0.50	～	3.08
	尿酸FE_{0-24} (%)	16.19	12.75	-3.44	-7.98	～	1.09
	尿酸FE_{24-48} (%)	6.53	6.77	0.23	-2.63	～	3.10
	尿酸FE_{0-24} /FE_{24-0}	4.710	3.048	-1.662	-3.423	～	0.099
	尿酸FE_{24-48} /FE_{24-0}	1.886	1.733	-0.153	-0.815	～	0.509

1) 平均値の差の算出方法は以下の通りである
平均値の差＝(対象群の平均値) - (肝機能正常者群の平均値)

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-10]

2.7.2.2.2.4　薬物相互作用試験

2.7.2.2.2.4.1 FYU-981 のオキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験(試験番号 FYU-981-017)

健康成人男性を対象として，オキサプロジンとの併用が FYU-981 の薬物動態に及ぼす影響を検討した．薬物相互作用薬は，予想併用薬のうち，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（2.7.2.2.1.4.5 項参照），FYU-981 の血漿蛋白結合率に最も大きな影響を及ぼした（2.7.2.2.1.4.6 項参照）オキサプロジンを選択した．デザインは，非盲検，2 期上乗せ試験とした．第 1 期は FYU-981 4 mg を単回経口投与し，第 2 期はオキサプロジン 600 mg を 1 日 1 回，5 日間反復経口投与し，投与 6 日目にオキサプロジン 600 mg 及び FYU-981 4 mg を同時経口投与した．

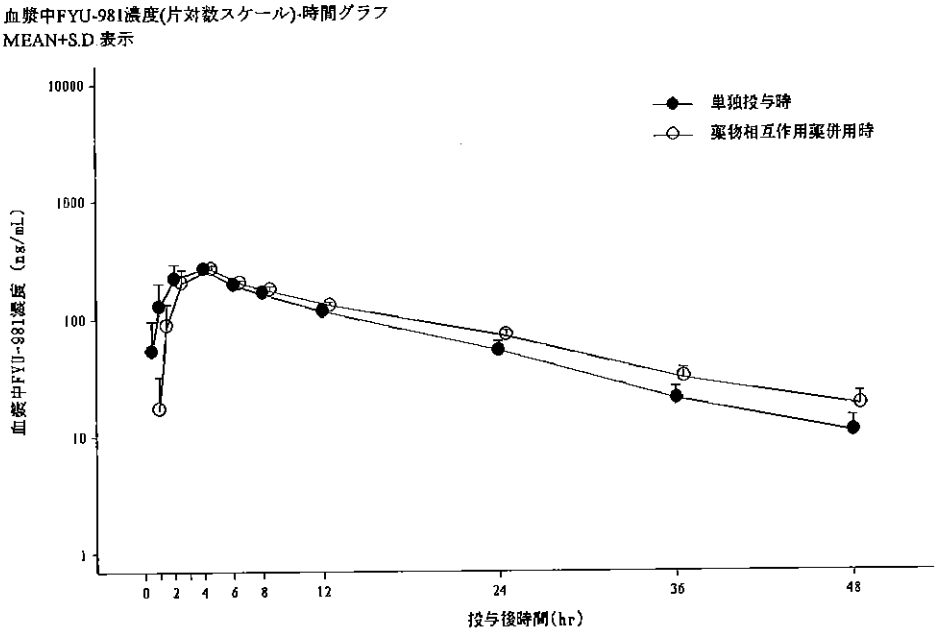
FYU-981 単独投与時及びオキサプロジン併用時の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.2-25 に，薬物動態パラメータを表 2.7.2-64 に示した．また，FYU-981 単独投与時及びオキサプロジン併用時の血漿中非結合型 FYU-981 濃度，血漿中蛋白非結合型分率及び血漿中蛋白結合率を表 2.7.2-65 に，尿中代謝物の薬物動態パラメータを表 2.7.2-66 に示した．さらに，FYU-981

単独投与時に対するオキサプロジン併用時の血漿中 FYU-981 濃度及び尿中 FYU-981 代謝物の薬物動態パラメータの比の幾何平均及び両側 90%信頼区間を表 2.7.2-67 に，血漿中蛋白非結合型分率の比の幾何平均及び両側 90%信頼区間を表 2.7.2-68 に示した．

薬物動態解析対象例数は 12 例であった．オキサプロジンの併用により FYU-981 の見かけ上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 $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加傾向が認められた．しかしながら，薬物動態パラメータは 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，いずれも 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った．したがって，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．なお，第 2 期 FYU-981 投与前及び投与後 24 時間の血漿中オキサプロジン濃度は，それぞれ 102.30 μg/mL 及び 102.18 μg/mL と FYU-981 の投与前後で同様であったことから，FYU-981 はオキサプロジンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた（2.7.6.9（5）5）a）項参照）．

また，オキサプロジン併用時の FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率及びグルクロン酸抱合体排泄率の幾何平均比の両側 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲外であったものの，硫酸抱合体のオキサプロジン併用時の排泄率には変動が認められず，血漿中 FYU-981 濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の両側 90%信頼区間も 0.8～1.25 の範囲にあったことから，FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率やグルクロン酸抱合反応の変動は FYU-981 の全身クリアランスに対して顕著に影響するものではないと考えられた．

図 2.7.2-25　血漿中 FYU-981 濃度推移



薬物相互作用薬：オキサプロジン
［CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）図 11.4-2］

表 2.7.2-64　血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	FYU-981 単独投与時 (12 例)	オキサプロジン併用時 (11 例)
C_{max} (ng/mL)	270.77 ± 26.61	266.11 ± 27.01
T_{max} (hr)	3.67 ± 0.78	3.64 ± 0.81
$T_{1/2}$ (hr)	9.85 ± 1.06	11.89 ± 1.33
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	3690.49 ± 524.99	4171.77 ± 374.20
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	3845.95 ± 578.70	4487.36 ± 480.21
CL_{tot}/F (L/hr)	1.065 ± 0.184	0.901 ± 0.099
k_{el} (/hr)	0.0712 ± 0.0089	0.0590 ± 0.0071
Vd/F (L)	14.93 ± 1.48	15.30 ± 0.94
MRT_{0-t} (hr)	12.62 ± 1.20	14.42 ± 1.03

平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-1 改変]

表 2.7.2-65　血漿中非結合型 FYU-981 濃度, 血漿中蛋白非結合型分率及び血漿中蛋白結合率

測定時点	項目	FYU-981 単独投与時 (12 例)	オキサプロジン併用時 (11 例)
C_{max} 時	血漿中非結合型濃度 (ng/mL)	1.447 ± 0.234	2.278 ± 0.293
	血漿中蛋白非結合型分率 (%)	0.534 ± 0.067	0.859 ± 0.100
	血漿中蛋白結合率 (%)	99.466 ± 0.067	99.141 ± 0.100
低濃度時	血漿中非結合型濃度 (ng/mL)	0.751 ± 0.156	1.174 ± 0.207
	血漿中蛋白非結合型分率 (%)	0.635 ± 0.097	0.873 ± 0.127
	血漿中蛋白結合率 (%)	99.365 ± 0.097	99.127 ± 0.127

平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 14.2.2 改変]

表 2.7.2-66　尿中代謝物（グルクロン酸抱合体, 硫酸抱合体）の薬物動態パラメータ

尿中代謝物	薬物動態パラメータ	FYU-981 単独投与時 (12 例)	オキサプロジン併用時 (11 例)
グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	2304.90 ± 452.65	1525.77 ± 373.09
	fe (%)	38.6292 ± 7.5862	25.5714 ± 6.2528
硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	857.35 ± 232.62	858.01 ± 268.69
	fe (%)	17.5183 ± 4.7531	17.5317 ± 5.4901

平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-2 改変]

表 2.7.2-67　血漿中 FYU-981 濃度及び尿中 FYU-981 代謝物の薬物動態パラメータの比の幾何平均及び両側 90%信頼区間

薬物動態パラメータ		薬物動態パラメータの比[a]の幾何平均値	
		点推定値	両側 90%信頼区間
C_{max} (ng/mL)		0.982	0.945 ～ 1.021
T_{max} (hr)		1.000	0.844 ～ 1.185
$T_{1/2}$ (hr)		1.205	1.176 ～ 1.236
AUC_{0-t} (ng•hr/mL)		1.129	1.079 ～ 1.182
AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)		1.165	1.114 ～ 1.219
CL_{tot}/F (L/hr)		0.858	0.820 ～ 0.898
k_{el} (/hr)		0.830	0.809 ～ 0.851
Vd/F (L)		1.035	0.999 ～ 1.071
MRT_{0-t} (hr)		1.151	1.129 ～ 1.173
グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	0.657	0.624 ～ 0.692
	fe (%)	0.657	0.624 ～ 0.692
硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	0.968	0.900 ～ 1.041
	fe (%)	0.968	0.900 ～ 1.041

a：薬物動態パラメータの比=オキサプロジン併用時/FYU-981 単独投与時
[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-3]

表 2.7.2-68　血漿中蛋白非結合型分率の比の幾何平均及び両側 90%信頼区間

項目	測定時点	血漿中蛋白非結合分率の比[a]の幾何平均値	
		点推定値	両側 90%信頼区間
血漿中蛋白非結合型分率 (%)	C_{max}時	1.615	1.454 ～ 1.794
	低濃度時	1.365	1.213 ～ 1.536

オキサプロジン併用時と FYU-981 単独投与時の血漿中蛋白非結合分率がともに得られている 11 例を対象とした
a：血漿中蛋白非結合分率の比=オキサプロジン併用時/FYU-981 単独投与時
[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-4 改変]

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 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[redacted]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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 試験の単独投与時）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 $R_{AUC0\text{-}24}$ 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）．

2.7.2.3.1.2 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．

2.7.2.3.1.3　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．

2.7.2.3.1.4　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.

2.7.2.3.1.5　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 $AUC_{0\text{-}inf}$ 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.

2.7.2.3.1.6　日本人と外国人の薬物動態の比較

該当資料なし.

2.7.2.3.2 薬力学

2.7.2.3.2.1　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.

2.7.2.3.2.2　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-98I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．

2.7.2.3.2.3　健康成人と高尿酸血症患者の尿酸低下作用の比較

FYU-98I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．

2.7.2.3.3 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．

2.7.2.3.3.1 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}，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$）に有意差は認められなかった（t検定，$p>0.05$）（FYU-981-004試験）．また，年齢（平均値±標準偏差）（57.8±6.8歳）の男女にFYU-981 4 mgを単回経口投与した肝機能障害者対象薬物動態試験の肝機能正常者群の薬物動態パラメータは（FYU-981-015試験），同じ投与量を健康成人に投与したオキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験の単独投与群（平均年齢25.7±5.4歳）の薬物動態パラメータ（FYU-981-017試験）と大きな違いはなかった．

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，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}，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$に有意差（t検定，$p<0.05$）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}，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$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（2.7.6.8（5）1）a）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$AUC_{0\text{-}24}$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．

2.7.2.3.3.2　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（Dunnett の多重比較検定，$p>0.05$）（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（Dunnett の多重比較検定，$p>0.05$）．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（Dunnett の多重比較検定，$p<0.05$），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（Dunnett の多重比較検定，$p>0.05$）．

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（Dunnett の多重比較検定，$p<0.05$），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．

2.7.2.3.3.3　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．

2.7.2.3.3.4　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．

2.7.2.3.3.4.1 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 μmol/L (IC_{50} 値は 27.7 μmol/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 μmol/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，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 μmol/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 μmol/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 μmol/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 μmol/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.

2.7.2.3.3.4.2 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.

2.7.2.3.3.4.3 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）．

2.7.2.3.3.4.4 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，IC_{50} 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 IC_{50} 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 IC_{50} 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．

2.7.2.3.3.4.5 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）．

2.7.2.3.3.4.6 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，$AUC_{0\text{-}inf}$ の増加，血漿中蛋白結合率及び尿中への FYU-981 のグルクロン酸抱合体排泄量の低下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，オキサプロジンの併用投与により，FYU-981 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，FYU-981 の C_{max} 及び AUC には影響しにくいことが示された．幾何平均比の両側 90%信頼区間が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（2.7.6.9（7）1）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．

2.7.2.4 特別な試験

該当資料なし．

2.7.2.5 付録

付表 2.7.2.5-1　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（FYU-981-001試験）における薬物動態の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） 0.5 mg群（絶食）(n=6)	1 mg群（絶食）(n=6)	2 mg群（絶食）(n=5)	5 mg群（絶食）(n=6)	5 mg群（摂食）(n=6)	10 mg群（絶食）(n=6)	20 mg群（絶食）(n=6)	添付資料
FYU-981-001（日本）	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間比較試験	FYU-981 0.5，1，2，5，10，20 mg，プラセボ，単回経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：35例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	41.53 (4.51)	89.18 (10.78)	175.22 (33.01)	447.82 (72.63)	373.75 (40.70)	858.18 (136.26)	1783.63 (351.53)	5.3.3.1-1
					T_{max} (hr)	2.67 (1.03)	3.33 (1.03)	3.10 (1.24)	2.00 (1.10)	3.67 (0.82)	3.25 (1.17)	2.25 (1.41)	
					$T_{1/2}$ (hr)	9.67 (1.77)	9.60 (1.27)	9.53 (1.11)	9.27 (1.10)	9.42 (1.03)	9.87 (0.83)	10.65 (2.85)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	584.21 (114.96)	1227.79 (166.63)	2503.00 (345.24)	5345.09 (371.96)	5086.47 (464.76)	11664.20 (1092.06)	22163.54 (6058.02)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	612.53 (134.12)	1276.01 (189.17)	2599.01 (381.12)	5525.68 (419.02)	5270.31 (519.55)	12126.04 (1204.32)	23397.97 (7054.80)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.848 (0.176)	0.801 (0.144)	0.783 (0.113)	0.910 (0.077)	0.957 (0.097)	0.831 (0.079)	0.927 (0.291)	
					kel (1/hr)	0.0737 (0.0135)	0.0733 (0.0103)	0.0736 (0.0100)	0.0757 (0.0088)	0.0743 (0.0080)	0.0706 (0.0055)	0.0685 (0.0154)	
					Vd/F (L)	11.56 (1.78)	10.90 (0.70)	10.66 (1.19)	12.12 (1.30)	12.93 (1.22)	11.80 (1.19)	13.45 (2.11)	
					MRT_{0-t} (hr)	12.34 (1.69)	12.25 (1.05)	12.09 (0.91)	11.78 (1.48)	12.57 (0.82)	12.76 (0.97)	12.33 (1.39)	
					CL_{R0-48} (mL/min)	0.000 (0.000)	0.039 (0.032)	0.091 (0.046)	0.126 (0.039)	0.141 (0.057)	0.112 (0.021)	0.109 (0.037)	
					Ae_{0-48} (μg)	0.00 (0.00)	3.02 (2.42)	13.19 (6.25)	40.64 (13.72)	42.83 (17.51)	79.09 (18.01)	140.37 (48.19)	
					fe_{0-48} (%)	0.0000 (0.0000)	0.3021 (0.2416)	0.6593 (0.3124)	0.8128 (0.2745)	0.8565 (0.3502)	0.7909 (0.1801)	0.7018 (0.2409)	

［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-4 改変］

付表 2.7.2.5-1 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（FYU-981-001試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）							添付資料
						0.5 mg群（絶食）（n=6）	1 mg群（絶食）（n=6）	2 mg群（絶食）（n=5）	5 mg群（絶食）（n=6）	5 mg群（摂食）（n=6）	10 mg群（絶食）（n=6）	20 mg群（絶食）（n=6）	
FYU-981-001（日本）	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間比較試験	FYU-981 0.5，1，2，5，10，20 mg，プラセボ，単回経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：35例	グルクロン酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	N.C. (N.C.)	1.10 (0.08)	1.86 (0.30)	6.08 (2.43)	5.20 (1.80)	10.60 (3.33)	24.18 (5.06)	5.3.3.1-1
					T_{max} (hr)	N.C. (N.C.)	3.38 (2.06)	3.00 (1.37)	1.92 (1.11)	4.33 (0.82)	2.83 (1.29)	2.25 (1.41)	
					$T_{1/2}$ (hr)	N.C. (N.C.)	N.C. (N.C.)	8.99 (2.41)	6.98 (1.51)	6.40 (1.25)	8.02 (1.07)	9.18 (2.46)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	N.C. (N.C.)	2.94 (2.36)	12.02 (2.92)	43.46 (19.80)	38.77 (11.05)	118.62 (41.66)	292.66 (99.77)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	N.C. (N.C.)	N.C. (N.C.)	27.38 (1.04)	59.51 (17.24)	60.41 (14.70)	134.78 (42.93)	313.51 (104.73)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	N.C. (N.C.)	N.C. (N.C.)	73.122 (2.754)	88.876 (20.530)	86.070 (17.099)	79.973 (22.646)	68.664 (18.139)	
					kel (1/hr)	N.C. (N.C.)	N.C. (N.C.)	0.0808 (0.0206)	0.1025 (0.0177)	0.1112 (0.0184)	0.0877 (0.0118)	0.0801 (0.0208)	
					Vd/F (L)	N.C. (N.C.)	N.C. (N.C.)	946.37 (251.03)	895.84 (303.35)	805.73 (283.12)	913.72 (255.54)	861.37 (129.56)	
					MRT_{0-t} (hr)	N.C. (N.C.)	3.78 (1.61)	4.68 (0.91)	5.87 (1.13)	6.16 (0.25)	9.12 (0.89)	10.83 (3.16)	
					Ae_{0-48} (μg)	211.07 (32.98)	450.50 (83.71)	1007.12 (296.01)	2578.54 (501.28)	2664.25 (499.56)	4911.42 (713.16)	13811.77 (5673.82)	
					fe_{0-48} (%)	28.2996 (4.4221)	30.2007 (5.6120)	33.7579 (9.9219)	34.5723 (6.7288)	35.7214 (6.6980)	32.9254 (4.7809)	46.2960 (19.0182)	

N.C.：測定値の半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず

［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-13 改変］

付表 2.7.2.5-1　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（FYU-981-001試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）							添付資料
						0.5 mg群（絶食）(n=6)	1 mg群（絶食）(n=6)	2 mg群（絶食）(n=5)	5 mg群（絶食）(n=6)	5 mg群（摂食）(n=6)	10 mg群（絶食）(n=6)	20 mg群（絶食）(n=6)	
FYU-981-001（日本）	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間比較試験	FYU-981 0.5，1，2，5，10，20 mg，プラセボ，単回経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：35例	硫酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	1.46 (0.40)	2.97 (0.96)	3.98 (1.33)	18.35 (4.83)	11.92 (2.80)	33.53 (10.13)	63.97 (26.83)	5.3.3.1-1
					T_{max} (hr)	3.40 (1.95)	3.00 (1.10)	3.80 (1.79)	2.17 (1.97)	4.00 (1.79)	3.58 (1.63)	2.67 (1.54)	
					$T_{1/2}$ (hr)	N.C. (N.C.)	7.20 (1.10)	10.36 (4.79)	9.92 (2.29)	7.53 (0.93)	10.30 (1.16)	9.63 (2.63)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	3.22 (1.59)	18.45 (5.26)	32.91 (13.29)	185.99 (41.49)	132.33 (24.54)	419.96 (74.36)	712.18 (341.70)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	N.C. (N.C.)	31.18 (5.02)	60.43 (12.58)	203.75 (38.66)	152.13 (30.77)	437.47 (75.26)	754.88 (378.30)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	N.C. (N.C.)	32.661 (4.599)	34.237 (7.320)	25.311 (4.918)	33.980 (6.729)	23.474 (4.313)	33.902 (21.032)	
					kel (1/hr)	N.C. (N.C.)	0.0984 (0.0179)	0.0784 (0.0357)	0.0731 (0.0172)	0.0934 (0.0124)	0.0681 (0.0081)	0.0762 (0.0188)	
					Vd/F (L)	N.C. (N.C.)	337.80 (64.00)	484.80 (157.21)	355.94 (77.94)	364.00 (52.61)	350.16 (84.98)	427.16 (180.42)	
					MRT_{0-t} (hr)	3.33 (1.54)	5.21 (0.68)	6.25 (1.49)	10.49 (2.91)	8.86 (0.44)	12.52 (0.98)	11.54 (2.41)	
					Ae_{0-48} (μg)	178.24 (40.17)	260.13 (76.37)	402.99 (190.86)	1486.91 (323.49)	1507.94 (383.89)	2786.49 (978.43)	5570.26 (1446.14)	
					fe_{0-48} (%)	29.1364 (6.5669)	21.2607 (6.2421)	16.4686 (7.7998)	24.3057 (5.2880)	24.6495 (6.2753)	22.7747 (7.9969)	22.7635 (5.9098)	

N.C.：測定値の半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-14 改変］

付表 2.7.2.5-2 FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験における薬物動態の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料
						全体		第Ⅰ期		第Ⅱ期		
						絶食下 (n=12)	摂食下 (n=11)	絶食下 (n=6)	摂食下 (n=6)	絶食下 (n=6)	摂食下 (n=5)	
FYU-981-016 （日本）	無作為化, 非盲検, クロスオーバー試験	FYU-981 4 mg, 絶食下又は高脂肪食摂食下, 単回経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12 例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	296.48 (37.26)	261.59 (52.19)	279.83 (26.02)	281.62 (57.36)	313.12 (41.38)	237.56 (37.08)	5.3.1.1-1
					T_{max} (hr)	2.58 (0.87)	3.91 (1.51)	2.33 (0.75)	3.83 (0.41)	2.83 (0.98)	4.00 (2.35)	
					$T_{1/2}$ (hr)	9.35 (0.89)	9.05 (1.09)	9.27 (1.06)	9.09 (1.10)	9.43 (0.79)	9.01 (1.20)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	3722.65 (654.35)	3672.00 (689.34)	3469.55 (605.32)	3851.23 (814.96)	3975.75 (649.47)	3456.92 (501.76)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	3841.24 (705.39)	3797.09 (752.17)	3579.94 (664.00)	3981.73 (890.61)	4102.53 (699.94)	3575.52 (557.14)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	1.074 (0.196)	1.090 (0.212)	1.151 (0.219)	1.045 (0.221)	0.996 (0.150)	1.145 (0.210)	
					kel (1/hr)	0.0748 (0.0070)	0.0776 (0.0094)	0.0756 (0.0083)	0.0772 (0.0087)	0.0740 (0.0061)	0.0781 (0.0112)	
					Vd/F (L)	14.32 (1.87)	14.00 (1.69)	15.16 (1.68)	13.49 (2.13)	13.47 (1.78)	14.61 (0.78)	
					MRT_{0-t} (hr)	11.63 (1.12)	12.59 (0.98)	11.47 (1.39)	12.44 (1.10)	11.79 (0.89)	12.78 (0.91)	
					AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}[a] (%)	97.04 (1.08)	96.88 (1.22)	97.09 (1.32)	96.92 (1.27)	97.00 (0.90)	96.83 (1.30)	

a：被験者毎に算出した値（$AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}\times100$）を用いた

［CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）表 11.4-1 改変］

付表 2.7.2.5-2　FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値						添付資料
						平均値[a]		平均値の差[a,b]		平均値の比[c]		
						絶食下投与	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	
FYU-981-016（日本）	無作為化，非盲検，クロスオーバー試験	FYU-981 4 mg，絶食下又は高脂肪食摂食下，単回経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12 例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	2.469	2.405	−0.064	−0.098 ~ −0.030	0.863	0.798 ~ 0.933	5.3.1.1-1
					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_{tot}/F (L/hr)	0.024	0.040	0.016	−0.002 ~ 0.034	1.037	0.995 ~ 1.080	
					kel (1/hr)	−1.128	−1.108	0.020	0.002 ~ 0.038	1.047	1.004 ~ 1.091	
					Vd/F (L)	1.152	1.147	−0.005	−0.025 ~ 0.014	0.988	0.944 ~ 1.034	
					MRT_{0-t} (hr)	1.064	1.096	0.032	0.014 ~ 0.050	1.077	1.034 ~ 1.122	

a：常用対数変換．T_{max} のみは実測値

b：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）

c：平均値の比=$10^{\text{平均値の差}}$

［CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）表 11.4-2 改変］

付表 2.7.2.5-3　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（FYU-981-002試験）における薬物動態の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料
						2 mg群（n=6）			5 mg群（n=6）			
						投与1日目	投与4日目	投与7日目	投与1日目	投与4日目	投与7日目	
FYU-981-002（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 2，5 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	188.08 (29.57)	224.02 (34.99)	228.10 (29.79)	437.75 (55.13)	492.73 (75.82)	513.78 (106.04)	5.3.3.1-2
					T_{max} (hr)	3.50 (0.55)	3.67 (0.52)	3.67 (0.52)	4.17 (0.98)	4.00 (1.10)	3.83 (1.33)	
					$T_{1/2}$ (hr)	10.95 (1.93)	10.31 (2.04)	9.73 (1.34)	10.86 (1.53)	10.56 (1.58)	9.73 (1.11)	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	2195.43 (232.68)	2649.06 (345.76)	2680.20 (425.02)	5210.55 (715.05)	6163.80 (1081.07)	6321.10 (1189.41)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	2928.62 (461.99)	3387.30 (671.20)	3335.88 (690.63)	7057.74 (1297.69)	8030.65 (1720.15)	7918.79 (1698.26)	
					kel (1/hr)	0.0647 (0.0097)	0.0692 (0.0125)	0.0723 (0.0095)	0.0650 (0.0099)	0.0670 (0.0108)	0.0721 (0.0097)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.696 (0.103)	0.609 (0.113)	0.621 (0.127)	0.732 (0.155)	0.650 (0.156)	0.660 (0.163)	
					Vd/F (L)	10.81 (1.01)	8.83 (0.93)	8.54 (0.82)	11.20 (0.82)	9.66 (1.35)	9.05 (1.09)	
					CL_{R0-24} (mL/min)	0.125 (0.024)	0.118 (0.063)	0.135 (0.042)	0.095 (0.041)	0.109 (0.045)	0.119 (0.055)	

[CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-3改変]

付表 2.7.2.5-3　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（FYU-981-002試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料
						2 mg群（n=6）			5 mg群（n=6）			
						投与1日目	投与4日目	投与7日目	投与1日目	投与4日目	投与7日目	
FYU-981-002（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 2，5 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12例	グルクロン酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	2.48 (0.44)	2.88 (0.44)	2.87 (0.29)	6.55 (1.61)	6.33 (0.85)	6.12 (0.95)	5.3.3.1-2
					T_{max} (hr)	3.50 (0.55)	4.00 (1.10)	3.83 (0.41)	4.33 (1.37)	4.17 (0.98)	3.83 (1.17)	
					$T_{1/2}$ (hr)	7.31 (3.01)	8.35 (1.97)	8.92 (3.85)	9.11 (0.64)	8.69 (1.82)	8.70 (1.36)	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	15.60 (4.62)	21.00 (2.17)	18.88 (4.79)	72.22 (15.58)	70.38 (19.29)	69.30 (19.10)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	31.46 (4.95)	36.08 (2.64)	38.58 (6.85)	89.71 (17.31)	87.41 (21.68)	86.59 (19.42)	
					kel (1/hr)	0.1053 (0.0335)	0.0864 (0.0179)	0.0871 (0.0296)	0.0765 (0.0058)	0.0827 (0.0174)	0.0815 (0.0138)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	64.665 (8.790)	55.670 (4.090)	53.215 (10.437)	58.277 (15.881)	61.684 (22.082)	60.610 (15.814)	
					Vd/F (L)	653.98 (160.48)	666.93 (138.93)	651.60 (179.12)	771.19 (248.41)	738.48 (140.20)	738.66 (96.15)	

[CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-14改変]

付表 2.7.2.5-3　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（FYU-981-002試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料
						2 mg群（n=6）			5 mg群（n=6）			
						投与1日目	投与4日目	投与7日目	投与1日目	投与4日目	投与7日目	
FYU-981-002（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 2，5 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12例	硫酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	3.03 (0.96)	3.72 (0.71)	4.35 (0.85)	11.80 (3.25)	13.82 (2.86)	14.60 (1.98)	5.3.3.1-2
					T_{max} (hr)	3.83 (1.83)	3.33 (0.82)	3.50 (0.84)	4.83 (1.83)	4.33 (1.37)	3.50 (1.38)	
					$T_{1/2}$ (hr)	N.C. (N.C.)	9.45 (3.30)	8.74 (2.52)	10.24 (1.23)	10.85 (2.91)	8.40 (1.50)	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	21.64 (13.67)	37.04 (16.98)	32.22 (11.42)	136.50 (24.31)	156.02 (25.49)	168.61 (26.40)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	N.C. (N.C.)	57.75 (17.01)	56.49 (8.12)	180.84 (22.97)	200.21 (34.70)	199.67 (28.28)	
					kel (1/hr)	N.C. (N.C.)	0.0857 (0.0455)	0.0858 (0.0290)	0.0685 (0.0086)	0.0676 (0.0171)	0.0849 (0.0163)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	N.C. (N.C.)	37.276 (11.360)	36.105 (6.124)	28.008 (3.546)	25.822 (5.905)	25.470 (3.679)	
					Vd/F (L)	N.C. (N.C.)	470.27 (114.61)	442.98 (101.35)	417.84 (95.89)	392.58 (78.00)	310.56 (85.07)	

N.C.：測定値の半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず

［CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-15改変］

付表 2.7.2.5-3　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（FYU-981-002試験）における薬物動態の要約
（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	投与群	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） fe_{0-24} (%)										添付資料
						投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	8日目	9日目	累積(9日目)	
FYU-981-002（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 2，5 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12例	未変化体	2 mg群 (n=6)	0.8148 (0.1297)	0.9402 (0.2438)	1.0856 (0.4518)	0.9286 (0.4649)	0.9998 (0.2270)	0.9591 (0.2491)	1.0753 (0.3594)	0.1556 (0.1154)	0.0175 (0.0428)	0.9966 (0.2826)	5.3.3.1-2
					5 mg群 (n=6)	0.5709 (0.2070)	0.7952 (0.2097)	0.8118 (0.2991)	0.7709 (0.2515)	0.7380 (0.3113)	0.8106 (0.2547)	0.8395 (0.2528)	0.1677 (0.0506)	0.0000 (0.0000)	0.7864 (0.2240)	
				グルクロン酸抱合体	2 mg群 (n=6)	35.7553 (4.6700)	44.0168 (5.1262)	45.3190 (9.8400)	43.6729 (14.7122)	42.6602 (6.1226)	44.1502 (8.2154)	44.6573 (9.2946)	8.4704 (3.1222)	1.8641 (1.0283)	44.3666 (8.2801)	
					5 mg群 (n=6)	31.5688 (4.2980)	40.5301 (6.6380)	38.8470 (3.2796)	39.0376 (5.7815)	36.5772 (9.0447)	38.2819 (1.2744)	36.2509 (6.2192)	7.6221 (1.8738)	1.7069 (0.6980)	38.6318 (4.2161)	
				硫酸抱合体	2 mg群 (n=6)	13.3315 (4.0531)	16.8248 (3.8913)	16.0171 (5.0154)	16.6407 (5.0154)	16.2952 (4.3740)	15.8489 (4.0249)	17.5634 (3.6864)	3.4862 (0.7832)	0.6668 (0.5237)	16.6678 (3.9897)	
					5 mg群 (n=6)	12.6282 (5.1238)	16.2666 (5.5091)	16.6817 (6.4402)	18.3357 (7.2470)	16.2338 (6.9509)	17.4326 (6.6040)	17.5963 (5.4336)	3.4996 (1.0796)	0.7308 (0.1557)	17.0579 (6.2340)	

8日目は最終投与後24時間から48時間まで，9日目は最終投与後48時間から72時間までの測定値より算出
［CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-4，表14.4-20，表14.4-21改変］

付表 2.7.2.5-4　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-981-012試験）における薬物動態及び薬力学の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）			添付資料
						4 mg群（n=6）			
						投与1日目	投与4日目	投与7日目	
FYU-981-012（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 4 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：6例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	366.50 (81.19)	416.33 (77.74)	420.67 (54.21)	5.3.3.1-3
					T_{max} (hr)	3.33 (0.52)	2.67 (1.21)	3.17 (0.75)	
					$T_{1/2}$ (hr)	11.14 (1.56)	11.27 (1.22)	9.87 (1.20)	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	4024.16 (758.92)	5052.31 (1073.14)	4871.26 (890.21)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	5357.79 (1255.76)	6690.02 (1581.48)	6099.16 (1339.18)	
					kel (1/hr)	0.0634 (0.0104)	0.0622 (0.0077)	0.0710 (0.0084)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.79 (0.22)	0.63 (0.18)	0.69 (0.18)	

[CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表14.2.1.2改変]

付表 2.7.2.5-4　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-981-012試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	評価時期	薬力学パラメータ								添付資料
						$AUEC_{t1-t2}$ (mg•hr/dL)		$\Delta AUEC_{0-24}$ (mg•hr/dL)		CL_{Rt1-t2} (mL/min)		FE_{t1-t2} (%)		
						平均値（標準偏差）	p値[a]	平均値（標準偏差）	p値[a]	平均値（標準偏差）	p値[a]	平均値（標準偏差）	p値[a]	
FYU-981-012（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 4 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬力学解析対象例数：12例	プラセボ群（n=6）	初回投与前日	164.40 (10.71)	–	–	–	4.32 (1.41)	–	3.12 (0.91)	–	5.3.3.1-3
					投与1日目	166.65 (8.52)	–	−2.25 (5.04)	–	4.01 (1.07)	–	–	–	
					投与4日目	159.12 (8.33)	–	5.28 (7.16)	–	2.65 (0.86)	–	2.03 (0.58)	–	
					投与7日目	166.67 (9.38)	–	−2.27 (9.43)	–	3.88 (0.91)	–	2.98 (0.52)	–	
				4 mg群（n=6）	初回投与前日	162.40 (11.43)	–	–	–	4.39 (1.06)	–	3.77 (0.81)	–	
					投与1日目	79.43 (7.27)	<0.001*	82.97 (4.65)	<0.001*	17.10 (4.77)	<0.001*	–	–	
					投与4日目	39.57 (5.46)	<0.001*	122.83 (7.23)	<0.001*	11.38 (0.84)	<0.001*	8.91 (1.29)	<0.001*	
					投与7日目	40.33 (4.02)	<0.001*	122.07 (7.81)	<0.001*	17.49 (5.64)	<0.001*	14.77 (2.25)	<0.001*	

「$_{t1-t2}$」：初回投与前日は「$_{-24-0}$」，投与1，4及び7日目は「$_{0-24}$」
a：プラセボ群を対照とした2標本t検定（*：$p<0.05$）
［CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表14.2.2.6改変］

付表 2.7.2.5-4　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-981-012試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	薬力学パラメータの平均値（標準偏差） $Ae_{t1\text{-}t2}$（mg） 初回投与前日	初回投与前日からの変化量 投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	8日目	9日目	添付資料
FYU-981-012（日本）	無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験	FYU-981 4 mg，プラセボ，1日1回，7日間反復経口投与	健康成人男性 薬力学解析対象例数：12例	プラセボ群（n=6）	427.42 (150.80)	−25.88 (85.25)	−163.15 (126.00)	−116.25 (129.84)	−175.55 (108.03)	−69.13 (142.48)	−52.14 (122.99)	−40.48 (90.16)	−28.75 (108.47)	−106.21 (132.64)	5.3.3.1-3
				4 mg群（n=6）	431.16 (122.82)	373.93 (190.85)	−143.07 (128.65)	−116.64 (181.48)	−160.37 (132.38)	−105.65 (169.59)	−54.32 (171.67)	−16.21 (109.72)	−234.59 (91.18)	−302.88 (126.92)	
				p値[a]	−	<0.001*	0.790	0.997	0.832	0.695	0.980	0.684	0.005*	0.025*	

初回投与前日は初回投与前24時間から初回投与直前まで，8日目は最終投与後24時間から48時間まで，9日目は最終投与後48時間から72時間までの測定値より算出

a：プラセボ群を対照とした2標本t検定（*：p<0.05）

［CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表14.2.2.7，表14.2.2.8改変］

付表 2.7.2.5-5　健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験（FYU-981-009試験）における薬物動態の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）	添付資料
						1 mg群（n=6）	
FYU-981-009（日本）	非盲検試験	^{14}C-FYU-981 1 mg（約[redacted]kBq），単回経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：6例	血漿中放射能	C_{max} (ng eq./mL)	109.87（6.80）	5.3.3.1-4
					AUC_{0-t} (ng eq.•hr/mL)	1524.25（244.16）	
					AUC_{0-inf} (ng eq.•hr/mL)	1526.38（244.12）	
					T_{max} (hr)	1.00（0.32）	
					kel (1/hr)	0.0467（0.0010）	
					$T_{1/2}$ (hr)	14.85（0.34）	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.688（0.125）	
					Vd/F (L)	14.75（2.94）	
					MRT_{0-inf} (hr)	15.03（1.29）	

［CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）表 14.2.2 改変］

付表 2.7.2.5-6　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（FYU-981-007試験）における薬物動態及び薬力学の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料
						FYU-981 2 mg			FYU-981 10 mg			
						全体 (n=46)	男性 (n=24)	女性 (n=22)	全体 (n=46)	男性 (n=23)	女性 (n=23)	
FYU-981-007（日本）	無作為化，陽性対照，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験	FYU-981 2，10 mg，プラセボ，モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与	健康成人男性，女性 薬物動態解析対象例数：48例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	180.22 (25.63)	173.44 (21.86)	187.61 (27.83)	854.05 (104.28)	823.21 (97.61)	884.88 (103.58)	5.3.4.1-1
					T_{max} (hr)	3.04 (0.99)	2.83 (0.92)	3.27 (1.03)	2.59 (1.05)	2.52 (0.95)	2.65 (1.15)	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	2099.35 (338.17)	1974.23 (277.20)	2235.84 (351.41)	9692.03 (1347.22)	9249.70 (1324.07)	10134.37 (1245.08)	
				測定対象	薬物動態パラメータ	モキシフロキサシン 400 mg						
						全体 (n=44)	男性 (n=22)	女性 (n=22)				
				未変化体	C_{max} (μg/mL)	3.410 (0.618)	3.033 (0.508)	3.805 (0.458)				
					T_{max} (hr)	2.16 (0.98)	1.86 (1.06)	2.48 (0.80)				
					AUC_{0-24} (μg•hr/mL)	40.840 (7.261)	36.416 (5.824)	45.475 (5.570)				

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.2.1.3，表 14.2.2.3 改変]

付表 2.7.2.5-6　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（FYU-981-007試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	治験薬		FYU-981及びモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のQTcFの変化量の差（ΔΔQTcF）（ms） 投与後30分	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間	投与後6時間	投与後8時間	投与後12時間	投与後24時間	添付資料
FYU-981-007（日本）	無作為化，陽性対照，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験	FYU-981 2，10 mg，プラセボ，モキシフロキサシン400 mg 単回経口投与	健康成人男性，女性 薬力学解析対象例数：48例	FYU-981 2 mg－プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	46	45	5.3.4.1-1
					最小二乗平均値	−0.5	1.3	0.3	−0.1	−0.4	1.0	1.5	0.2	−0.5	
					両側90%信頼区間	−2.8～1.8	−1.0～3.6	−2.0～2.6	−2.4～2.3	−2.8～1.9	−1.3～3.3	−0.9～3.8	−2.1～2.6	−2.8～1.9	
				FYU-981 10 mg－プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	45	46	
					最小二乗平均値	0.8	1.5	0.5	−0.6	−1.2	−0.8	−0.9	−0.5	−1.4	
					両側90%信頼区間	−1.6～3.1	−0.8～3.9	−1.8～2.8	−2.9～1.7	−3.6～1.1	−3.2～1.5	−3.2～1.4	−2.9～1.8	−3.8～0.9	
				モキシフロキサシン400 mg－プラセボ	例数	44	44	44	44	44	44	44	43	43	
					最小二乗平均値	7.9	11.9	11.5	13.2	13.2	9.9	12.5	10.4	8.7	
					両側90%信頼区間	5.5～10.2	9.5～14.2	9.1～13.9	10.8～15.5	10.9～15.6	7.5～12.2	10.1～14.8	8.1～12.8	6.4～11.1	

［CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.3.2.1改変］

付表 2.7.2.5-6　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（FYU-981-007試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	治験薬		FYU-981及びモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のQTcIの変化量の差（ΔΔQTcI）（ms） 投与後30分	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間	投与後6時間	投与後8時間	投与後12時間	投与後24時間	添付資料
FYU-981-007（日本）	無作為化，陽性対照，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験	FYU-981 2，10 mg，プラセボ，モキシフロキサシン400 mg 単回経口投与	健康成人男性，女性 薬力学解析対象例数：48例	FYU-981 2 mg－プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	46	45	5.3.4.1-1
					最小二乗平均値	−0.3	1.8	0.6	−0.1	0.0	0.6	1.2	0.1	−0.8	
					両側90%信頼区間	−2.6～2.0	−0.5～4.1	−1.7～3.0	−2.4～2.2	−2.3～2.3	−1.7～2.9	−1.2～3.5	−2.3～2.4	−3.1～1.6	
				FYU-981 10 mg－プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	45	46	
					最小二乗平均値	0.6	0.7	0.2	−0.1	−0.9	−1.8	−2.7	−1.3	−2.4	
					両側90%信頼区間	−1.7～2.9	−1.6～3.0	−2.1～2.5	−2.4～2.2	−3.3～1.4	−4.2～0.5	−5.0～−0.4	−3.6～1.0	−4.7～−0.1	
				モキシフロキサシン400 mg－プラセボ	例数	44	44	44	44	44	44	44	43	43	
					最小二乗平均値	6.9	10.4	11.1	12.3	13.1	8.6	10.9	10.2	8.2	
					両側90%信頼区間	4.6～9.2	8.0～12.7	8.8～13.4	10.0～14.6	10.7～15.4	6.2～10.9	8.6～13.2	7.9～12.6	5.8～10.5	

[CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.3.2.9改変]

付表 2.7.2.5-6　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（FYU-981-007試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	治験薬		FYU-981及びモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のQTcPの変化量の差（ΔΔQTcP）（ms） 投与後30分	投与後1時間	投与後2時間	投与後3時間	投与後4時間	投与後6時間	投与後8時間	投与後12時間	投与後24時間	添付資料
FYU-981-007（日本）	無作為化，陽性対照，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験	FYU-981 2，10 mg，プラセボ，モキシフロキサシン400 mg 単回経口投与	健康成人男性，女性 薬力学解析対象例数：48例	FYU-981 2 mg −プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	46	45	5.3.4.1-1
					最小二乗平均値	−1.0	1.9	0.4	−0.3	−0.8	0.7	1.4	0.3	−0.6	
					両側90%信頼区間	−3.2～1.3	−0.3～4.2	−1.9～2.7	−2.6～2.0	−3.1～1.5	−1.6～3.0	−0.9～3.6	−2.0～2.6	−2.9～1.7	
				FYU-981 10 mg −プラセボ	例数	46	46	46	46	46	46	46	45	46	
					最小二乗平均値	0.2	1.1	0.7	−0.8	−1.0	−1.3	−1.4	−1.1	−1.4	
					両側90%信頼区間	−2.0～2.5	−1.2～3.4	−1.6～3.0	−3.1～1.5	−3.3～1.3	−3.6～1.0	−3.7～0.9	−3.4～1.2	−3.7～0.9	
				モキシフロキサシン400 mg −プラセボ	例数	44	44	44	44	44	44	44	43	43	
					最小二乗平均値	6.4	10.3	10.9	11.7	12.0	8.7	10.9	9.6	7.9	
					両側90%信頼区間	4.1～8.7	8.0～12.6	8.6～13.2	9.4～14.0	9.7～14.3	6.4～11.0	8.6～13.2	7.3～11.9	5.5～10.2	

[CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.3.2.13改変]

付表 2.7.2.5-7　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-981-008試験）における薬物動態及び薬力学の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）						添付資料
						尿酸産生過剰型群（n=6）		尿酸排泄低下型群（n=6）		併用群（n=6）		
						投与1日目	投与7日目	投与1日目	投与7日目	投与1日目	投与7日目	
FYU-981-008（日本）	非盲検試験	尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群 FYU-981 1 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与 併用群（尿酸産生過剰型） FYU-981 1 mg, トピロキソスタット 80 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与	高尿酸血症男性患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬物動態解析対象例数： 24例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	78.68 (14.92)	102.90 (21.43)	83.80 (9.77)	101.20 (18.28)	83.28 (10.22)	108.33 (15.49)	5.3.4.2-1
					T_{max} (hr)	3.50 (0.55)	3.67 (0.52)	4.00 (0.00)	3.17 (0.98)	3.17 (0.41)	3.67 (0.52)	
					$T_{1/2}$ (hr)	11.67 (1.92)	11.49 (1.49)	10.24 (1.32)	10.44 (0.66)	11.37 (2.23)	10.83 (0.96)	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	933.38 (284.39)	1209.40 (365.96)	957.07 (114.12)	1193.53 (166.49)	965.61 (76.58)	1257.48 (210.14)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	1277.29 (490.68)	1688.49 (633.70)	1224.51 (197.78)	1561.90 (257.42)	1274.93 (155.18)	1688.15 (354.21)	
					kel (1/hr)	0.0608 (0.0101)	0.0611 (0.0071)	0.0686 (0.0089)	0.0666 (0.0043)	0.0627 (0.0104)	0.0644 (0.0051)	
					Vd/F (L)	13.93 (2.59)	10.39 (1.94)	12.14 (0.82)	9.81 (1.27)	12.84 (1.64)	9.52 (1.75)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.86 (0.24)	0.64 (0.17)	0.83 (0.14)	0.66 (0.11)	0.79 (0.10)	0.61 (0.13)	
					MRT_{0-inf} (hr)	17.68 (3.02)	16.78 (2.23)	15.74 (2.00)	14.88 (1.09)	16.77 (3.38)	15.53 (1.63)	

[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.2.1.4 改変]

付表 2.7.2.5-7　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-981-008試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） 併用群（n=6） 投与1日目	投与7日目	添付資料
FYU-981-008（日本）	非盲検試験	尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群 FYU-981 1 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与 併用群（尿酸産生過剰型） FYU-981 1 mg, トピロキソスタット 80 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与	高尿酸血症男性患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬物動態解析対象例数： 24例	トピロキソスタット未変化体	C_{max} (ng/mL)	382.033（151.363）	435.750（279.690）	5.3.4.2-1
					T_{max} (hr)	1.50（0.55）	1.83（1.17）	
					$T_{1/2}$ (hr)	5.62（0.58）	4.73（1.26）	
					AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	764.73（282.21）	860.46（298.37）	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	784.70（283.37）	873.09（300.97）	
					kel (1/hr)	0.1244（0.0132）	0.1560（0.0442）	
					Vd/F (L)	973.65（493.36）	756.42（517.85）	
					CL_{tot}/F (L/hr)	118.65（55.58）	105.28（48.57）	
					MRT_{0-inf} (hr)	3.88（0.85）	3.56（1.12）	

［CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）表 14.2.2.2 改変］

付表 2.7.2.5-7　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-981-008試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	投与群	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） C_{min} (ng/mL) 投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	8日目	9日目	添付資料
FYU-981-008（日本）	非盲検試験	尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群 FYU-981 1 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与 併用群（尿酸産生過剰型） FYU-981 1 mg, トピロキソスタット 80 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与	高尿酸血症男性患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬物動態解析対象例数： 24例	FYU-981未変化体	尿酸産生過剰型群（n=6）	N.C. (N.C.)	19.45 (8.98)	22.38 (11.70)	22.90 (11.82)	25.57 (11.93)	25.18 (13.04)	24.98 (12.12)	25.00 (10.72)	6.02 (4.13)	5.3.4.2-1
					尿酸排泄低下型群（n=6）	N.C. (N.C.)	17.70 (3.91)	21.08 (4.94)	20.13 (5.08)	21.90 (3.79)	22.07 (5.13)	20.38 (4.54)	20.92 (4.33)	4.30 (1.44)	
					併用群（n=6）	N.C. (N.C.)	18.40 (3.62)	22.25 (4.70)	22.25 (6.81)	23.62 (8.42)	23.83 (8.23)	23.37 (8.14)	24.12 (7.15)	5.03 (2.14)	
				トピロキソスタット未変化体	併用群（n=6）	N.C. (N.C.)	2.392 (2.189)	1.468 (0.745)	1.385 (0.981)	1.158 (1.029)	1.765 (2.093)	1.767 (2.151)	1.705 (1.824)	N.C. (N.C.)	

8日目は最終投与後24時間，9日目は最終投与後48時間の測定値より算出
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表 14.2.1.10，表 14.2.2.5 改変］

付表 2.7.2.5-7　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-981-008試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	評価時期	薬力学パラメータ						添付資料
						ΔAUEC$_{0-24}$（mg•hr/dL）		CL$_{R0-24}$（mL/min）		FE$_{0-24}$（%）		
						平均値（標準偏差）	p値[a]	平均値（標準偏差）	p値[a]	平均値（標準偏差）	p値[a]	
FYU-981-008（日本）	非盲検試験	尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群 FYU-981 1 mg， 1日1回， 7日間反復経口投与 併用群（尿酸産生過剰型） FYU-981 1 mg， トピロキソスタット80 mg， 1日1回， 7日間反復経口投与	高尿酸血症男性患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬力学解析対象例数： 24例	尿酸産生過剰型群（n=6）	初回投与前日	–	–	5.77 (0.64)	–	4.77 (0.89)	–	5.3.4.2-1
					投与1日目	52.90 (9.71)	–	15.34 (2.21)	–	–	–	
					投与4日目	99.36 (11.20)	–	14.92 (2.03)	–	12.29 (2.04)	–	
					投与7日目	99.73 (8.70)	–	14.13 (2.23)	–	11.76 (1.68)	–	
				尿酸排泄低下型群（n=6）	初回投与前日	–	–	4.14 (0.68)	0.017*	3.57 (0.64)	0.060	
					投与1日目	51.93 (7.38)	0.985	12.50 (3.18)	0.361	–	–	
					投与4日目	105.69 (7.10)	0.501	13.33 (1.75)	0.500	11.04 (2.26)	0.511	
					投与7日目	107.37 (9.38)	0.460	12.60 (1.36)	0.490	10.26 (1.51)	0.308	
				併用群（n=6）	初回投与前日	–	–	6.96 (1.33)	0.079	4.93 (1.08)	0.939	
					投与1日目	71.72 (16.46)	0.027*	15.25 (4.93)	0.999	–	–	
					投与4日目	129.05 (12.91)	<0.001*	13.86 (3.80)	0.721	10.35 (2.10)	0.232	
					投与7日目	127.98 (16.55)	0.002*	13.60 (3.53)	0.909	10.25 (2.33)	0.305	

a：尿酸産生過剰型群を基準としたDunnettの多重比較（*：p<0.05）

［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.3.1.10改変］

付表 2.7.2.5-7　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-981-008試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	薬力学パラメータの平均値（標準偏差） Ae_{0-24}（mg） 初回投与前日からの変化量								添付資料
					初回投与前日	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目	投与6日目	投与7日目	8日目	
FYU-981-008（日本）	非盲検試験	尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群 FYU-981 1 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与 併用群（尿酸産生過剰型） FYU-981 1 mg, トピロキソスタット 80 mg, 1日1回, 7日間反復経口投与	高尿酸血症男性患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬力学解析対象例数：24例	尿酸産生過剰型群（n=6）	673.40 (85.52)	615.93 (96.73)	278.05 (84.03)	217.03 (67.11)	164.75 (73.85)	119.45 (80.29)	137.03 (76.59)	116.90 (78.60)	−190.05 (70.87)	5.3.4.2-1
				尿酸排泄低下型群（n=6）	516.25 (76.62)	620.62 (58.70)[b]	365.92 (118.52)	288.35 (79.49)	299.77 (44.25)	241.87 (16.32)	249.40 (55.46)	244.25 (52.82)	−77.00 (30.61)	
				p値[a]	−	0.993	0.366	0.432	0.064	0.103	0.119	0.114	0.057	
				併用群（n=6）	858.92 (108.63)	328.85 (72.50)	−29.58 (149.06)	−163.67 (155.33)	−242.52 (152.78)	−246.37 (159.14)	−239.75 (142.59)	−237.03 (166.79)	−420.15 (120.51)	
				p値[a]	−	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	

初回投与前日は初回投与前24時間から初回投与直前まで，8日目は最終投与後24時間から48時間までの測定値より算出

a：尿酸産生過剰型群を基準としたDunnettの多重比較（*：p<0.05）

b：n=5

［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.3.1.12，表14.3.1.14改変］

付表 2.7.2.5-8　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 試験）における薬力学の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	評価時期		例数	尿中尿酸排泄量（mg） 平均値（標準偏差）	尿中尿酸排泄量（mg） 平均値の両側95%信頼区間	添付資料
FYU-981-013（日本）	非盲検，強制漸増試験	FYU-981 初期 I（2 週間）：0.5 mg 初期 II（4 週間）：1 mg 維持期 I（4 週間）：2 mg 維持期 II（4 週間）：4 mg 1 日 1 回， 14 週間反復経口投与	痛風を含む高尿酸血症外来患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬力学解析対象例数：26 例	尿酸産生過剰型群	初期 I	初回投与前	13	648.84（111.84）	581.25 ～ 716.42	5.3.4.2-2
						初回投与日	13	874.12（222.98）	739.37 ～ 1008.86	
						投与 2 日目	13	829.48（246.84）	680.32 ～ 978.64	
					初期 II	初回投与前	11	801.65（177.50）	682.41 ～ 920.90	
						初回投与日	11	855.10（290.36）	660.03 ～ 1050.17	
						投与 2 日目	11	798.82（229.25）	644.81 ～ 952.83	
					維持期 I	初回投与前	8	796.61（143.45）	676.69 ～ 916.54	
						初回投与日	8	959.53（190.56）	800.21 ～ 1118.84	
						投与 2 日目	8	825.84（211.81）	648.76 ～ 1002.91	
					維持期 II	初回投与前	8	752.63（174.31）	606.90 ～ 898.35	
						初回投与日	8	941.95（180.68）	790.90 ～ 1093.00	
						投与 2 日目	8	803.94（222.57）	617.86 ～ 990.01	
						投与終了時	8	820.33（135.34）	707.18 ～ 933.47	
				尿酸排泄低下型群	初期 I	初回投与前	13	609.58（244.36）	461.92 ～ 757.25	
						初回投与日	13	864.21（371.25）	639.86 ～ 1088.55	
						投与 2 日目	13	788.88（310.64）	601.16 ～ 976.59	
					初期 II	初回投与前	9	669.13（99.44）	592.70 ～ 745.57	
						初回投与日	9	798.77（149.10）	684.16 ～ 913.38	
						投与 2 日目	9	761.02（186.76）	617.47 ～ 904.58	
					維持期 I	初回投与前	8	778.68（354.69）	482.15 ～ 1075.20	
						初回投与日	8	843.11（309.42）	584.43 ～ 1101.79	
						投与 2 日目	8	843.79（269.59）	618.40 ～ 1069.17	
					維持期 II	初回投与前	7	801.60（374.43）	455.31 ～ 1147.89	
						初回投与日	7	826.63（248.06）	597.21 ～ 1056.04	
						投与 2 日目	7	793.29（303.07）	512.99 ～ 1073.58	
						投与終了時	5	729.68（124.60）	574.97 ～ 884.39	

［CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.4-2 改変］

付表 2.7.2.5-8 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 試験）における薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	評価時期		例数	尿中尿酸排泄量変化率（投与前からの変化）（%）		添付資料
								平均値（標準偏差）	平均値の両側95%信頼区間	
FYU-981-013（日本）	非盲検，強制漸増試験	FYU-981 初期 I（2 週間）：0.5 mg 初期 II（4 週間）：1 mg 維持期 I（4 週間）：2 mg 維持期 II（4 週間）：4 mg 1 日 1 回， 14 週間反復経口投与	痛風を含む高尿酸血症外来患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬力学解析対象例数：26 例	尿酸産生過剰型群	初期 I	初回投与日	13	35.31（26.08）	19.55 ～ 51.07	5.3.4.2-2
						投与 2 日目	13	27.69（28.95）	10.19 ～ 45.18	
					初期 II	初回投与前	11	23.21（19.32）	10.23 ～ 36.18	
						初回投与日	11	29.09（28.10）	10.21 ～ 47.97	
						投与 2 日目	11	21.53（20.24）	7.94 ～ 35.13	
					維持期 I	初回投与前	8	26.15（27.48）	3.18 ～ 49.13	
						初回投与日	8	48.97（14.93）	36.48 ～ 61.45	
						投与 2 日目	8	27.14（19.00）	11.26 ～ 43.02	
					維持期 II	初回投与前	8	18.45（26.71）	−3.88 ～ 40.78	
						初回投与日	8	46.81（21.72）	28.66 ～ 64.97	
						投与 2 日目	8	24.78（31.86）	−1.85 ～ 51.42	
						投与終了時	8	29.57（26.75）	7.21 ～ 51.94	
				尿酸排泄低下型群	初期 I	初回投与日	13	45.91（39.01）	22.34 ～ 69.48	
						投与 2 日目	13	37.34（44.17）	10.65 ～ 64.03	
					初期 II	初回投与前	9	11.79（36.51）	−16.28 ～ 39.85	
						初回投与日	9	32.69（47.48）	−3.80 ～ 69.19	
						投与 2 日目	9	25.89（47.50）	−10.62 ～ 62.40	
					維持期 I	初回投与前	8	17.94（35.46）	−11.70 ～ 47.59	
						初回投与日	8	31.34（44.98）	−6.27 ～ 68.94	
						投与 2 日目	8	32.70（43.10）	−3.33 ～ 68.73	
					維持期 II	初回投与前	7	26.51（60.91）	−29.83 ～ 82.84	
						初回投与日	7	32.43（51.08）	−14.82 ～ 79.67	
						投与 2 日目	7	27.09（52.07）	−21.07 ～ 75.24	
						投与終了時	5	30.82（39.71）	−18.48 ～ 80.12	

［CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.4-3 改変］

付表 2.7.2.5-8　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 試験）における薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	投与群	評価時期		例数	尿中尿酸排泄量変化率（増量前からの変化）（%）		添付資料
								平均値（標準偏差）	平均値の両側95%信頼区間	
FYU-981-013（日本）	非盲検，強制漸増試験	FYU-981 初期 I（2 週間）：0.5 mg 初期 II（4 週間）：1 mg 維持期 I（4 週間）：2 mg 維持期 II（4 週間）：4 mg 1 日 1 回， 14 週間反復経口投与	痛風を含む高尿酸血症外来患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬力学解析対象例数：26 例	尿酸産生過剰型群	初期 I	初回投与日	13	35.31（26.08）	19.55 ～ 51.07	5.3.4.2-2
						投与 2 日目	13	27.69（28.95）	10.19 ～ 45.18	
					初期 II	初回投与前	11	23.21（19.32）	10.23 ～ 36.18	
						初回投与日	11	5.86（21.13）	−8.34 ～ 20.05	
						投与 2 日目	11	2.37（30.70）	−18.25 ～ 22.99	
					維持期 I	初回投与前	8	-3.05（27.85）	−26.33 ～ 20.24	
						初回投与日	8	22.83（26.78）	0.44 ～ 45.22	
						投与 2 日目	8	6.25（33.95）	−22.13 ～ 34.63	
					維持期 II	初回投与前	8	-0.90（39.88）	−34.24 ～ 32.45	
						初回投与日	8	28.82（30.34）	3.46 ～ 54.18	
						投与 2 日目	8	10.36（34.67）	−18.62 ～ 39.35	
						投与終了時	8	11.59（21.36）	−6.27 ～ 29.44	
				尿酸排泄低下型群	初期 I	初回投与日	13	45.91（39.01）	22.34 ～ 69.48	
						投与 2 日目	13	37.34（44.17）	10.65 ～ 64.03	
					初期 II	初回投与前	9	11.79（36.51）	−16.28 ～ 39.85	
						初回投与日	9	20.22（18.62）	5.90 ～ 34.53	
						投与 2 日目	9	13.16（17.82）	−0.53 ～ 26.85	
					維持期 I	初回投与前	8	14.59（35.86）	−15.39 ～ 44.57	
						初回投与日	8	17.60（42.62）	−18.03 ～ 53.22	
						投与 2 日目	8	15.48（31.90）	−11.18 ～ 42.15	
					維持期 II	初回投与前	7	10.65（22.97）	−10.59 ～ 31.89	
						初回投与日	7	8.51（23.73）	−13.43 ～ 30.46	
						投与 2 日目	7	3.72（23.05）	−17.59 ～ 25.04	
						投与終了時	5	2.82（16.26）	−17.36 ～ 23.01	

［CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.4-4 改変］

付表 2.7.2.5-8 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 試験）における薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	評価時期	投与群	例数	血清尿酸値低下率（%）		添付資料
							平均値（標準偏差）	平均値の両側95%信頼区間	
FYU-981-013（日本）	非盲検，強制漸増試験	FYU-981 初期 I（2 週間）：0.5 mg 初期 II（4 週間）：1 mg 維持期 I（4 週間）：2 mg 維持期 II（4 週間）：4 mg 1 日 1 回， 14 週間反復経口投与	痛風を含む高尿酸血症外来患者（尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型） 薬力学解析対象例数：26 例	投与後 2 週	尿酸産生過剰型群	10	21.52（14.62）	11.07 ～ 31.98	5.3.4.2-2
					尿酸排泄低下型群	9	24.34（8.86）	17.53 ～ 31.14	
				投与後 6 週	尿酸産生過剰型群	8	29.47（11.41）	19.93 ～ 39.01	
					尿酸排泄低下型群	8	33.88（10.03）	25.49 ～ 42.26	
				投与後 10 週	尿酸産生過剰型群	8	46.96（10.65）	38.05 ～ 55.86	
					尿酸排泄低下型群	7	50.01（11.88）	39.02 ～ 61.00	
				投与後 14 週	尿酸産生過剰型群	8	61.99（9.35）	54.17 ～ 69.81	
					尿酸排泄低下型群	5	58.50（11.55）	44.16 ～ 72.84	
				投与終了時	尿酸産生過剰型群	11	51.85（19.31）	38.87 ～ 64.82	
					尿酸排泄低下型群	9	53.09（15.99）	40.80 ～ 65.38	

［CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.4-6 改変］

付表 2.7.2.5-9　高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-004試験）における薬物動態の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） 高齢者男性 (n=6)	非高齢者男性 (n=6)	高齢者女性 (n=6)	非高齢者女性 (n=6)	添付資料
FYU-981-004（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	高齢者男性及び女性，非高齢者男性及び女性 薬物動態解析対象例数：24例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	93.30 (16.07)	100.92 (21.20)	112.07 (12.66)	116.15 (26.67)	5.3.3.3-3
					T_{max} (hr)	2.00 (0.63)	2.17 (0.75)	2.17 (0.75)	2.83 (0.98)	
					$T_{1/2}$ (hr)	9.28 (1.05)	10.31 (1.27)	10.92 (1.19)	10.47 (0.31)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1170.41 (277.44)	1365.15 (232.50)	1703.20 (320.14)	1750.33 (328.96)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	1209.38 (290.88)	1424.76 (242.34)	1797.95 (357.84)	1832.67 (345.74)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.870 (0.220)	0.723 (0.152)	0.574 (0.112)	0.565 (0.125)	
					kel (1/hr)	0.0756 (0.0098)	0.0681 (0.0089)	0.0642 (0.0080)	0.0663 (0.0019)	
					Vd/F (L)	11.42 (1.86)	10.81 (3.00)	8.91 (0.98)	8.51 (1.76)	
					MRT_{0-t} (hr)	11.33 (1.26)	12.48 (1.02)	12.98 (0.84)	13.05 (0.28)	
					Ae_{0-48} (μg)	9.51 (4.31)	15.08 (4.30)	8.20 (2.46)	10.50 (4.75)	
					fe_{0-48} (%)	0.9509 (0.4314)	1.5081 (0.4300)	0.8200 (0.2456)	1.0498 (0.4748)	

[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.2.1.3 改変]

付表 2.7.2.5-9　高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-004試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの群間比較 p値[a]						添付資料
						高齢者男性 vs 非高齢者男性 (n=6)	高齢者女性 vs 非高齢者女性 (n=6)	高齢者 vs 非高齢者 (n=12)	高齢者男性 vs 高齢者女性 (n=6)	非高齢者男性 vs 非高齢者女性 (n=6)	男性 vs 女性 (n=12)	
FYU-981-004（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	高齢者男性及び女性，非高齢者男性及び女性 薬物動態解析対象例数：24例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	0.558	0.897	0.621	0.045*	0.358	0.050	5.3.3.3-3
					T_{max} (hr)	0.687	0.217	0.213	0.687	0.217	0.213	
					$T_{1/2}$ (hr)	0.156	0.386	0.546	0.029*	0.775	0.050	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	0.224	0.827	0.382	0.012*	0.056	0.001*	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	0.199	0.874	0.383	0.011*	0.053	<0.001*	
					体重補正値							
					C_{max} (ng•kg/mL)	–	–	–	0.390	0.160	0.795	
					AUC_{0-t} (ng•hr•kg/mL)	–	–	–	0.064	0.754	0.133	
					AUC_{0-inf} (ng•hr•kg/mL)	–	–	–	0.055	0.790	0.112	

C_{max}，AUC_{0-t}及びAUC_{0-inf}は対数変換値，T_{max}及び$T_{1/2}$は算出値を用いた．

a：t-検定（*：$p<0.05$）

［CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.1.5，表14.2.1.6，表14.2.1.7，表14.2.1.8，表14.2.1.9，表14.2.1.10改変］

付表 2.7.2.5-9　高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-004試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	高齢者男性 (n=6)		非高齢者男性 (n=6)		高齢者女性 (n=6)		非高齢者女性 (n=6)		添付資料
						例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	
FYU-981-004（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	高齢者男性及び女性，非高齢者男性及び女性 薬物動態解析対象例数：24例	グルクロン酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	5	1.64 (0.33)	3	N.C. (N.C.)	6	1.48 (0.25)	3	N.C. (N.C.)	5.3.3.3-3
					T_{max} (hr)	5	1.80 (0.84)	3	N.C. (N.C.)	6	2.17 (0.75)	3	N.C. (N.C.)	
					$T_{1/2}$ (hr)	4	11.76 (3.72)	1	N.C. (N.C.)	5	11.47 (3.40)	0	N.C. (N.C.)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	5	7.48 (2.84)	3	N.C. (N.C.)	6	8.16 (4.45)	3	N.C. (N.C.)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	4	25.58 (2.83)	1	N.C. (N.C.)	5	27.04 (8.36)	0	N.C. (N.C.)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	4	39.443 (4.177)	1	N.C. (N.C.)	5	39.675 (11.164)	0	N.C. (N.C.)	
					kel (1/hr)	4	0.0646 (0.0247)	1	N.C. (N.C.)	5	0.0656 (0.0224)	0	N.C. (N.C.)	
					Vd/F (L)	4	655.78 (161.84)	1	N.C. (N.C.)	5	616.26 (93.47)	0	N.C. (N.C.)	
					MRT_{0-t} (hr)	5	3.41 (0.75)	3	N.C. (N.C.)	6	3.83 (1.29)	3	N.C. (N.C.)	
					Ae_{0-48} (μg)	6	492.87 (87.02)	6	601.93 (63.61)	6	516.54 (59.10)	6	487.81 (77.34)	
					fe_{0-48} (%)	6	33.0410 (5.8340)	6	40.3523 (4.2646)	6	34.6284 (3.9619)	6	32.7018 (5.1850)	

N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
fe：未変化体に換算して算出
［CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.2.1.15 改変］

付表 2.7.2.5-9　高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-004試験）における薬物動態の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	高齢者男性 (n=6)		非高齢者男性 (n=6)		高齢者女性 (n=6)		非高齢者女性 (n=6)		添付資料
						例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	
FYU-981-004（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	高齢者男性及び女性，非高齢者男性及び女性 薬物動態解析対象例数：24例	硫酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	6	2.37 (0.84)	6	1.83 (0.45)	6	2.65 (0.82)	6	1.95 (0.65)	5.3.3.3-3
					T_{max} (hr)	6	2.67 (1.51)	6	2.00 (0.89)	6	2.50 (1.87)	6	2.33 (0.82)	
					$T_{1/2}$ (hr)	4	7.53 (1.87)	4	11.22 (8.15)	5	10.38 (10.03)	5	7.36 (4.20)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	6	13.68 (7.88)	6	7.73 (4.14)	6	17.55 (6.89)	6	11.58 (4.49)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	4	30.78 (7.60)	4	25.93 (13.98)	5	34.21 (13.79)	5	23.86 (5.87)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	4	33.964 (8.001)	4	45.822 (18.736)	5	33.476 (13.575)	5	44.222 (11.954)	
					kel (1/hr)	4	0.0976 (0.0303)	4	0.0880 (0.0512)	5	0.1018 (0.0493)	5	0.1243 (0.0720)	
					Vd/F (L)	4	358.37 (83.19)	4	584.78 (159.82)	5	398.59 (218.71)	5	421.92 (154.26)	
					MRT_{0-t} (hr)	6	4.05 (1.15)	6	3.80 (1.01)	6	4.81 (0.80)	6	5.11 (1.19)	
					Ae_{0-48} (μg)	6	194.55 (39.31)	6	184.19 (47.84)	6	170.37 (38.36)	6	155.58 (21.75)	
					fe_{0-48} (%)	6	15.9008 (3.2127)	6	15.0542 (3.9101)	6	13.9246 (3.1349)	6	12.7163 (1.7776)	

fe：未変化体に換算して算出

［CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.2.1.17 改変］

付表 2.7.2.5-10　腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-005試験）における薬物動態及び薬力学の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） 腎機能正常群 (n=6)	腎機能軽度低下群 (n=6)	腎機能中等度低下群 (n=5)	添付資料
FYU-981-005（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	腎機能正常者，腎機能軽度低下者，腎機能中等度低下者 薬物動態解析対象例数：17例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	85.67 (10.65)	88.73 (22.74)	88.38 (14.39)	5.3.3.3-1
					T_{max} (hr)	3.50 (0.55)	3.00 (1.67)	2.60 (0.55)	
					$T_{1/2}$ (hr)	8.75 (1.80)	10.29 (1.50)	10.95 (2.17)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1121.15 (250.65)	1294.43 (389.71)	1343.24 (337.09)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	1157.32 (269.46)	1366.57 (427.94)	1428.54 (379.58)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.911 (0.251)	0.813 (0.331)	0.752 (0.251)	
					kel (1/hr)	0.0822 (0.0174)	0.0687 (0.0111)	0.0660 (0.0168)	
					Vd/F (L)	11.05 (1.44)	11.51 (2.56)	11.27 (1.23)	
					MRT_{0-t} (hr)	12.05 (1.31)	13.03 (1.33)	12.90 (2.01)	
					Ae_{0-48} (μg)	9.66 (3.47)	8.80 (3.23)	5.23 (1.63)	
					fe_{0-48} (%)	0.9660 (0.3470)	0.8801 (0.3228)	0.5231 (0.1632)	

［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.1.3 改変］

付表 2.7.2.5-10 腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-005試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	腎機能正常群 (n=6)		腎機能軽度低下群 (n=6)		腎機能中等度低下群 (n=5)		添付資料
						例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	
FYU-981-005（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	腎機能正常者，腎機能軽度低下者，腎機能中等度低下者 薬物動態解析対象例数：17例	グルクロン酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	1	N.C. (N.C.)	4	1.23 (0.15)	4	1.75 (0.48)	5.3.3.3-1
					T_{max} (hr)	1	N.C. (N.C.)	4	2.00 (1.15)	4	2.50 (0.58)	
					$T_{1/2}$ (hr)	0	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	1	N.C. (N.C.)	4	4.27 (2.75)	4	12.53 (14.71)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	0	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					kel (1/hr)	0	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					Vd/F (L)	0	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					MRT_{0-t} (hr)	1	N.C. (N.C.)	4	3.46 (1.26)	4	5.08 (3.70)	
					Ae_{0-48} (μg)	6	483.22 (20.11)	6	474.27 (88.83)	5	365.91 (60.46)	
					fe_{0-48} (%)	6	32.3941 (1.3484)	6	31.7947 (5.9552)	5	24.5303 (4.0533)	

N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
fe：未変化体に換算して算出
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.1.11 改変］

付表 2.7.2.5-10　腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-005試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	腎機能正常群 (n=6)		腎機能軽度低下群 (n=6)		腎機能中等度低下群 (n=5)		添付資料
						例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	例数	平均値（標準偏差）	
FYU-981-005（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	腎機能正常者，腎機能軽度低下者，腎機能中等度低下者 薬物動態解析対象例数：17例	硫酸抱合体	C_{max} (ng/mL)	6	2.48 (0.80)	6	2.57 (0.71)	5	3.16 (1.20)	5.3.3.3-1
					T_{max} (hr)	6	3.67 (0.52)	6	3.67 (2.73)	5	4.60 (2.41)	
					$T_{1/2}$ (hr)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	6	11.63 (6.18)	6	11.58 (7.12)	5	22.30 (6.71)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					kel (1/hr)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					Vd/F (L)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	2	N.C. (N.C.)	
					MRT_{0-t} (hr)	6	5.00 (1.18)	6	4.33 (1.40)	5	5.29 (0.88)	
					Ae_{0-48} (μg)	6	279.65 (72.74)	6	190.38 (81.49)	5	172.75 (98.12)	
					fe_{0-48} (%)	6	22.8568 (5.9451)	6	15.5599 (6.6605)	5	14.1194 (8.0192)	

N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
fe：未変化体に換算して算出
［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.2.1.13 改変］

付表 2.7.2.5-10　腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-005試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	薬力学パラメータ		腎機能正常群 (n=6)	腎機能軽度低下群 (n=6)	腎機能中等度低下群 (n=5)	添付資料
FYU-981-005（日本）	非盲検試験	FYU-981 1 mg, 単回経口投与	腎機能軽度低下者，腎機能中等度低下者，腎機能正常者 薬力学解析対象例数：17例	ΔEC_{max} (mg/dL)	平均値（標準偏差）	−2.07 (0.34)	−2.07 (0.53)	−1.42 (0.43)	5.3.3.3-1
					p値[a]	−	1.000	0.055	
				$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg•hr/dL)	平均値（標準偏差）	−73.41 (12.99)	−79.12 (27.23)	−49.49 (14.59)	
					p値[a]	−	0.837	0.113	
				最大低下率 (%)	平均値（標準偏差）	35.25 (7.24)	33.94 (6.05)	21.31 (10.40)	
					p値[a]	−	0.943	0.021*	
				FE_{24-0} (%)	平均値（標準偏差）	4.01 (0.72)	5.77 (2.41)	5.70 (1.97)	
					p値[a]	−	0.203	0.254	
				FE_{0-24} (%)	平均値（標準偏差）	13.30 (2.67)	16.10 (6.44)	14.17 (5.63)	
					p値[a]	−	0.557	0.945	
				FE_{24-48} (%)	平均値（標準偏差）	5.84 (1.27)	7.79 (2.88)	7.28 (3.62)	
					p値[a]	−	0.377	0.596	
				FE_{0-24}/FE_{-24-0}	平均値（標準偏差）	3.34 (0.51)	2.86 (0.50)	2.46 (0.36)	
					p値[a]	−	0.168	0.015*	
				FE_{24-48}/FE_{-24-0}	平均値（標準偏差）	1.46 (0.18)	1.39 (0.18)	1.24 (0.21)	
					p値[a]	−	0.758	0.149	

a：腎機能正常群を基準としたDunnettの多重比較（*：$p<0.05$）

［CSR FYU-981-005（資料5.3.3.3-1）表14.2.2.9改変］

付表 2.7.2.5-11　FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（FYU-981-015 試験）における薬物動態及び薬力学の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差） 肝機能 正常者群 (n=6)	肝機能 軽度障害者群 (n=6)	肝機能 中等度障害者群 (n=9)	肝機能 重度障害者群 (n=3)	添付資料
FYU-981-015（日本）	非盲検試験	FYU-981 4 mg, 単回経口投与	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，肝機能正常者 薬物動態解析対象例数：24 例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	339.15 (28.57)	289.88 (65.03)	280.34 (87.91)	255.23 (46.06)	5.3.3.3-2
					T_{max} (hr)	2.67 (1.03)	2.17 (1.17)	2.44 (1.01)	1.33 (0.58)	
					$T_{1/2}$ (hr)	10.80 (0.55)	10.50 (2.42)	10.75 (2.28)	9.82 (2.47)	
					AUC_{0-48} (ng•hr/mL)	4541.72 (343.39)	4013.66 (823.02)	4095.91 (1133.49)	3592.84 (1173.52)	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	4761.81 (369.35)	4234.01 (950.16)	4327.09 (1249.48)	3757.37 (1343.74)	
					CL_{tot}/F (L/hr)	0.844 (0.066)	0.989 (0.240)	0.991 (0.262)	1.159 (0.404)	
					kel (1/hr)	0.0643 (0.0033)	0.0686 (0.0137)	0.0668 (0.0127)	0.0734 (0.0171)	
					Vd/F (L)	13.16 (1.19)	14.52 (2.36)	14.99 (3.69)	15.51 (1.97)	
					MRT_{0-48} (hr)	12.63 (0.42)	12.84 (2.00)	12.86 (1.52)	12.01 (1.74)	
				グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	2216.42 (292.39)	2143.31 (560.03)	2160.27 (404.02)	2257.53 (418.86)	
					fe (%)	37.1463 (4.9004)	35.9210 (9.3859)	36.2053 (6.7712)	37.8354 (7.0199)	
				硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	830.24 (197.17)	774.71 (290.29)	397.60 (242.86)	741.60 (481.02)	
					fe (%)	16.9644 (4.0287)	15.8297 (5.9316)	8.1242 (4.9623)	15.1531 (9.8288)	

［CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-2，表 11.4-6 改変］

付表 2.7.2.5-11　FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（FYU-981-015 試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	対象群	薬物動態パラメータ	平均値[a]		平均値の比[b]		添付資料
						肝機能正常者群 (n=6)	対象群	点推定値	両側 90%信頼区間	
FYU-981-015（日本）	非盲検試験	FYU-981 4 mg, 単回経口投与	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，肝機能正常者 薬物動態解析対象例数：24 例	肝機能軽度障害者群 (n=6)	C_{max}（ng/mL）	2.529	2.453	0.840	0.674 ～ 1.047	5.3.3.3-2
					$T_{1/2}$（hr）	1.033	1.012	0.953	0.792 ～ 1.147	
					AUC_{0-48}（ng•hr/mL）	3.656	3.595	0.869	0.693 ～ 1.091	
					AUC_{0-inf}（ng•hr/mL）	3.677	3.617	0.872	0.684 ～ 1.112	
					CL_{tot}/F（L/hr）	−0.075	−0.015	1.147	0.900 ～ 1.463	
					kel（1/hr）	−1.192	−1.172	1.049	0.872 ～ 1.262	
					Vd/F（L）	1.118	1.157	1.094	0.905 ～ 1.322	
					MRT_{0-48}（hr）	1.101	1.104	1.008	0.898 ～ 1.131	
				肝機能中等度障害者群 (n=9)	C_{max}（ng/mL）	2.529	2.431	0.798	0.653 ～ 0.976	
					$T_{1/2}$（hr）	1.033	1.023	0.978	0.826 ～ 1.158	
					AUC_{0-48}（ng•hr/mL）	3.656	3.598	0.875	0.711 ～ 1.077	
					AUC_{0-inf}（ng•hr/mL）	3.677	3.621	0.879	0.704 ～ 1.098	
					CL_{tot}/F（L/hr）	−0.075	−0.019	1.137	0.911 ～ 1.420	
					kel（1/hr）	−1.192	−1.183	1.023	0.864 ～ 1.211	
					Vd/F（L）	1.118	1.164	1.112	0.935 ～ 1.323	
					MRT_{0-48}（hr）	1.101	1.107	1.013	0.912 ～ 1.126	
				肝機能重度障害者群 (n=3)	C_{max}（ng/mL）	2.529	2.402	0.747	0.570 ～ 0.979	
					$T_{1/2}$（hr）	1.033	0.983	0.892	0.711 ～ 1.119	
					AUC_{0-48}（ng•hr/mL）	3.656	3.540	0.765	0.579 ～ 1.011	
					AUC_{0-inf}（ng•hr/mL）	3.677	3.556	0.758	0.563 ～ 1.021	
					CL_{tot}/F（L/hr）	−0.075	0.046	1.319	0.980 ～ 1.777	
					kel（1/hr）	−1.192	−1.143	1.121	0.894 ～ 1.406	
					Vd/F（L）	1.118	1.188	1.177	0.933 ～ 1.485	
					MRT_{0-48}（hr）	1.101	1.076	0.945	0.820 ～ 1.088	

a：常用対数変換

b：平均値の比=$10^{\text{平均値の差}}$，平均値の差=（対象群の平均値）−（肝機能正常者群の平均値）

［CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-3 改変］

付表 2.7.2.5-11　FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（FYU-981-015 試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	薬力学パラメータ	薬力学パラメータの平均値（標準偏差） 肝機能 正常者群 (n=6)	肝機能 軽度障害者群 (n=6)	肝機能 中等度障害者群 (n=9)	肝機能 重度障害者群 (n=3)	添付資料
FYU-981-015（日本）	非盲検試験	FYU-981 4 mg, 単回経口投与	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，肝機能正常者 薬力学解析対象例数：24 例	ΔEC_{max} (mg/dL)	−3.52 (0.74)	−3.08 (0.37)	−3.66 (0.97)	−2.27 (0.93)	5.3.3.3-2
				$AUEC_{24-0}$ (mg•hr/dL)	142.80 (32.08)	141.60 (30.21)	170.93 (57.27)	106.40 (44.66)	
				$AUEC_{0-24}$ (mg•hr/dL)	76.59 (18.69)	86.51 (35.44)	106.58 (47.99)	66.57 (35.01)	
				$AUEC_{24-48}$ (mg•hr/dL)	74.00 (19.54)	77.90 (31.75)	91.80 (42.39)	60.00 (36.55)	
				$AUEC_{0-48}$ (mg•hr/dL)	150.59 (38.03)	164.41 (65.96)	198.38 (89.46)	126.57 (71.17)	
				$\Delta AUEC_{0-48}$ (mg•hr/dL)	−135.01 (29.77)	−118.79 (21.12)	−143.48 (39.32)	−86.23 (37.31)	
				尿酸 Ae_{24-0} (mg)	612.23 (178.69)	455.06 (227.28)	354.25 (98.29)	458.93 (183.74)	
				尿酸 Ae_{0-24} (mg)	1329.76 (275.20)	1090.59 (283.40)	1094.95 (182.08)	765.15 (126.12)	
				尿酸 Ae_{24-48} (mg)	506.61 (85.10)	391.13 (104.79)	371.71 (114.21)	359.94 (86.47)	
				尿酸 Ae_{0-48} (mg)	1836.37 (357.99)	1481.72 (381.54)	1466.66 (152.10)	1125.08 (42.72)	
				尿酸 CL_{R-24-0} (mL/min)	4.25 (0.64)	3.35 (1.68)	2.43 (1.42)	4.98 (3.41)	
				尿酸 CL_{R0-24} (mL/min)	17.62 (1.97)	14.25 (5.93)	12.24 (5.42)	14.05 (7.39)	
				尿酸 CL_{R24-48} (mL/min)	7.07 (1.23)	5.44 (1.47)	5.26 (3.37)	6.85 (2.18)	
				尿酸 FE_{24-0} (%)	3.45 (0.59)	2.89 (0.79)	2.29 (1.00)	4.74 (3.88)	
				尿酸 FE_{0-24} (%)	16.19 (2.93)	14.51 (2.10)	13.12 (3.10)	12.75 (8.22)	
				尿酸 FE_{24-48} (%)	6.53 (1.73)	5.62 (1.00)	5.26 (2.94)	6.77 (3.24)	
				尿酸 FE_{0-24}/FE_{-24-0}	4.710 (0.526)	5.257 (1.172)	6.377 (1.867)	3.048 (1.669)	
				尿酸 FE_{24-48}/FE_{-24-0}	1.886 (0.323)	2.050 (0.556)	2.202 (0.546)	1.733 (0.849)	

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-9 改変]

付表 2.7.2.5-11 FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（FYU-981-015 試験）における薬物動態及び薬力学の要約（続き）

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	対象群	薬力学パラメータ	平均値		平均値の差[a]		添付資料
						肝機能正常者群（n=6）	対象群	点推定値	両側 90%信頼区間	
FYU-981-015（日本）	非盲検試験	FYU-981 4 mg, 単回経口投与	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，肝機能正常者 薬力学解析対象例数：24 例	肝機能軽度障害者群（n=6）	ΔEC_{max}（mg/dL）	−3.52	−3.08	0.43	−0.36 ～ 1.23	5.3.3.3-2
					$\Delta AUEC_{0-48}$（mg•hr/dL）	−135.01	−118.79	16.22	−16.67 ～ 49.10	
					尿酸 Ae_{0-48}（mg）	1836.37	1481.72	−354.65	−632.52 ～ −76.78	
					尿酸 FE_{-24-0}（%）	3.45	2.89	−0.56	−2.02 ～ 0.90	
					尿酸 FE_{0-24}（%）	16.19	14.51	−1.68	−5.39 ～ 2.02	
					尿酸 FE_{24-48}（%）	6.53	5.62	−0.92	−3.25 ～ 1.42	
					尿酸 FE_{0-24}/FE_{-24-0}	4.710	5.257	0.547	−0.891 ～ 1.985	
					尿酸 FE_{24-48}/FE_{-24-0}	1.886	2.050	0.164	−0.376 ～ 0.705	
				肝機能中等度障害者群（n=9）	ΔEC_{max}（mg/dL）	−3.52	−3.66	−0.14	−0.86 ～ 0.59	
					$\Delta AUEC_{0-48}$（mg•hr/dL）	−135.01	−143.48	−8.48	−38.49 ～ 21.54	
					尿酸 Ae_{0-48}（mg）	1836.37	1466.66	−369.71	−623.37 ～ −116.06	
					尿酸 FE_{-24-0}（%）	3.45	2.29	−1.16	−2.49 ～ 0.18	
					尿酸 FE_{0-24}（%）	16.19	13.12	−3.07	−6.45 ～ 0.31	
					尿酸 FE_{24-48}（%）	6.53	5.26	−1.28	−3.41 ～ 0.86	
					尿酸 FE_{0-24}/FE_{-24-0}	4.710	6.377	1.667	0.354 ～ 2.980	
					尿酸 FE_{24-48}/FE_{-24-0}	1.886	2.202	0.317	−0.177 ～ 0.810	
				肝機能重度障害者群（n=3）	ΔEC_{max}（mg/dL）	−3.52	−2.27	1.25	0.28 ～ 2.22	
					$\Delta AUEC_{0-48}$（mg•hr/dL）	−135.01	−86.23	48.78	8.50 ～ 89.05	
					尿酸 Ae_{0-48}（mg）	1836.37	1125.08	−711.29	−1051.61 ～ −370.97	
					尿酸 FE_{-24-0}（%）	3.45	4.74	1.29	−0.50 ～ 3.08	
					尿酸 FE_{0-24}（%）	16.19	12.75	−3.44	−7.98 ～ 1.09	
					尿酸 FE_{24-48}（%）	6.53	6.77	0.23	−2.63 ～ 3.10	
					尿酸 FE_{0-24}/FE_{-24-0}	4.710	3.048	−1.662	−3.423 ～ 0.099	
					尿酸 FE_{24-48}/FE_{-24-0}	1.886	1.733	−0.153	−0.815 ～ 0.509	

a：平均値の差＝（対象群の平均値）－（肝機能正常群の平均値）

［CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-10 改変］

付表 2.7.2.5-12　FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験（FYU-981-017 試験）における薬物動態の要約

試験番号（実施国）	試験デザイン	治験薬 用法・用量 投与期間	対象 解析対象例数	測定対象	薬物動態パラメータ	薬物動態パラメータの平均値（標準偏差）		比[a]の幾何平均値		添付資料
						FYU-981 単独投与時 (n=12)	オキサプロジン併用時 (n=11)	点推定値	両側 90%信頼区間	
FYU-981-017（日本）	非盲検，2 期上乗せ試験	第 1 期：FYU-981 4 mg，単回経口投与 第 2 期：オキサプロジン 600 mg，1 日 1 回，5 日間反復経口投与，投与 6 日目にオキサプロジン 600 mg と FYU-981 4 mg を同時経口投与	健康成人男性 薬物動態解析対象例数：12 例	未変化体	C_{max} (ng/mL)	270.77 (26.61)	266.11 (27.01)	0.982	0.945 ～ 1.021	5.3.3.4-1
					T_{max} (hr)	3.67 (0.78)	3.64 (0.81)	1.000	0.844 ～ 1.185	
					$T_{1/2}$ (hr)	9.85 (1.06)	11.89 (1.33)	1.205	1.176 ～ 1.236	
					AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	3690.49 (524.99)	4171.77 (374.20)	1.129	1.079 ～ 1.182	
					AUC_{0-inf} (ng•hr/mL)	3845.95 (578.70)	4487.36 (480.21)	1.165	1.114 ～ 1.219	
					CL_{tot}/F (L/hr)	1.065 (0.184)	0.901 (0.099)	0.858	0.820 ～ 0.898	
					kel (1/hr)	0.0712 (0.0089)	0.0590 (0.0071)	0.830	0.809 ～ 0.851	
					Vd/F (L)	14.93 (1.48)	15.30 (0.94)	1.035	0.999 ～ 1.071	
					MRT_{0-t} (hr)	12.62 (1.20)	14.42 (1.03)	1.151	1.129 ～ 1.173	
				グルクロン酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	2304.90 (452.65)	1525.77 (373.09)	0.657	0.624 ～ 0.692	
					fe (%)	38.6292 (7.5862)	25.5714 (6.2528)	0.657	0.624 ～ 0.692	
				硫酸抱合体	Ae_{0-t} (μg)	857.35 (232.62)	858.01 (268.69)	0.968	0.900 ～ 1.041	
					fe (%)	17.5183 (4.7531)	17.5317 (5.4901)	0.968	0.900 ～ 1.041	

a：薬物動態パラメータの比=（オキサプロジン併用時）/（FYU-981 単独投与時）

［CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-1，表 11.4-2，表 11.4-3 改変］