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）

2.7.3 臨床的有効性の概要

株式会社富士薬品

目次

2.7.3　臨床的有効性の概要 5
2.7.3.1　背景及び概観 5
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観 5
2.7.3.1.1.1　二重盲検試験 10
2.7.3.1.1.2　長期投与試験 12
2.7.3.1.2　有効性の評価方法 12
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1　痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の探索的試験（第II相（IIa）試験）（FYU-981-003）［資料5.3.5.1-1］ 17
2.7.3.2.2　痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の検証的試験（第II相（P2b）試験）（FYU-981-006）［資料5.3.5.1-2］ 22
2.7.3.2.3　痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981のベンズブロマロンとの二重盲検群間比較試験（第III相試験）（FYU-981-011）［資料5.3.5.1-3］ 27
2.7.3.2.4　FYU-981 フェブキソスタット対照非劣性試験（FYU-981-014）［資料5.3.5.1-4］ 30
2.7.3.2.5　痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験（第III相試験）（FYU-981-010）［資料5.3.5.2-1］ 32
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 39
2.7.3.3.1　試験対象集団 39
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 45
2.7.3.3.2.1　二重盲検試験（4試験） 45
2.7.3.3.2.2　長期投与試験 51
2.7.3.3.3　部分集団解析 53
2.7.3.3.3.1　性別 53
2.7.3.3.3.2　年齢 56
2.7.3.3.3.3　BMI 58
2.7.3.3.3.4　臨床診断名 60
2.7.3.3.3.5　病型分類 62
2.7.3.3.3.6　高尿酸血症罹病期間 64
2.7.3.3.3.7　高尿酸血症治療期間 68
2.7.3.3.3.8　投与前血清尿酸値 72
2.7.3.3.3.9　投与前eGFR 76
2.7.3.3.3.10　飲酒習慣の有無 80
2.7.3.3.3.11　家族歴の有無 83
2.7.3.3.3.12　尿路結石の既往の有無 86
2.7.3.3.3.13　肝疾患合併症の有無 89
2.7.3.3.3.14　投与前肝機能検査値異常の有無 92
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 95
2.7.3.4.1　用法 95

2.7.3.4.2　維持量 96
2.7.3.4.2.1　通常用量 96
2.7.3.4.2.2　臨床最大用量 97
2.7.3.4.3　開始用量及び漸増方法 98
2.7.3.4.4　特別な患者集団における用法・用量 100
2.7.3.4.5　推奨用法・用量 100
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 101
2.7.3.6　付録 103

略号及び用語の定義一覧

略号	省略していない名称
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvate transaminase）
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetate transaminase）
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity after dosing
BMI	Body mass index
95%CI	95% Confidence Interval
C_{max}	Maximum plasma concentration
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel test
CSR	Clinical Study Report
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
FAS	Full analysis set
FE	Fractional uric acid excretion
GCP	Good clinical practice
HbA1c	Hemoglobin A1c
HOMA-IR	Homeostasis model assessment-Insulin Resistance
LOCF	Last observation carried forward
MMRM	Mixed effect models for repeated measures
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition
NGSP	National glycohemoglobin standardization program
PD	Pharmacodynamics
PK	Pharmacokinetics
PPS	Per protocol set
SOC	System organ class
T_{max}	Time to reach the peak plasma concentration

2.7.3　臨床的有効性の概要

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概観

本薬の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.3.1-1 に，試験デザインの概略を図 2.7.3.1-1 に示した．また，各試験の選択・除外基準について表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示した．

本薬の有効性を，痛風を含む高尿酸血症患者を対象として実施した以下の 5 試験を評価資料として検討した．有効性評価における併合解析については，二重盲検試験として以下の（1）及び（2）を対象とした．

（1）用量反応試験（FYU-981-003 試験，FYU-981-006 試験）
（2）検証試験（FYU-981-011 試験，FYU-981-014 試験）
（3）長期投与試験（FYU-981-010 試験）

有効性を評価した試験では，本薬の適応範囲を幅広く検討するために，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）の高尿酸血症の治療方針を参考に適応患者を設定した[1)]．すなわち，同ガイドラインで薬物治療対象とされている「1. 血清尿酸値 7.0 mg/dL を超える痛風患者及び痛風結節患者」，「2. 血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上の合併症を伴う高尿酸血症患者」及び「3. 血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の合併症を伴わない高尿酸血症患者」を対象に設定した．また，同ガイドラインでは，尿酸排泄低下型には尿酸排泄促進薬を，尿酸産生過剰型には尿酸生成抑制薬を選択することが基本原則とされていることから，対象患者から尿酸産生過剰型を除いて設定した[2)]．さらに，本薬の臨床的位置付けを明らかにすることを目的として，FYU-981-011 試験では，対照薬としてベンズブロマロン（50 mg/日）を，FYU-981-014 試験ではフェブキソスタット（40 mg/日）を設け，非劣性を検証した．

急激な血清尿酸値の低下は，痛風性関節炎を誘発することが知られている[3)]．したがって，有効性評価対象試験では徐々に血清尿酸値を低下させることができる漸増法を採用した．

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性における臨床試験一覧

試験区分		試験番号	デザイン 対照の種類	投与量 (mg/日)	投与期間	有効性 解析対象 例数*	実施期間	試験報告書 添付場所
前期第Ⅱ相試験	用量反応試験	FYU-981-003	ランダム化 二重盲検 並行群間 用量漸増 プラセボ対照	プラセボ FYU-981：1 FYU-981：2 FYU-981：4	8週間	80例	2014.1[redacted]～2014[redacted]	5.3.5.1-1
後期第Ⅱ相試験	用量反応試験	FYU-981-006	ランダム化 二重盲検 並行群間 用量漸増 プラセボ対照	プラセボ FYU-981：0.5 FYU-981：1 FYU-981：2 FYU-981：4	12週間	199例	2015.5[redacted]～2016[redacted]	5.3.5.1-2
第Ⅲ相試験	検証試験 (ﾍﾞﾝｽﾞﾌﾞﾛﾏﾛﾝ対照試験)	FYU-981-011	ランダム化 二重盲検 並行群間 用量漸増 ﾍﾞﾝｽﾞﾌﾞﾛﾏﾛﾝ対照	FYU-981：2 ﾍﾞﾝｽﾞﾌﾞﾛﾏﾛﾝ：50	14週間	200例	2017.4[redacted]～2017[redacted]	5.3.5.1-3
	検証試験 (ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ対照試験)	FYU-981-014	ランダム化 二重盲検 並行群間 用量漸増 ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ対照	FYU-981：2 ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ：40	14週間	199例	[redacted]～2018.7[redacted]	5.3.5.1-4
	長期投与試験	FYU-981-010	非盲検 用量漸増	FYU-981：2 FYU-981：4**	34週間 (58週間)	326例 (119例)	2016.12[redacted]～2018[redacted]	5.3.5.2-1

*：FAS（最大の有効性解析対象集団）

**：投与14週後の血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えている場合，投与18週後以降投与量を4 mg/日に増量し，最終投与時まで維持した．

図 2.7.3.1-1　有効性評価対象試験の試験デザインの概略

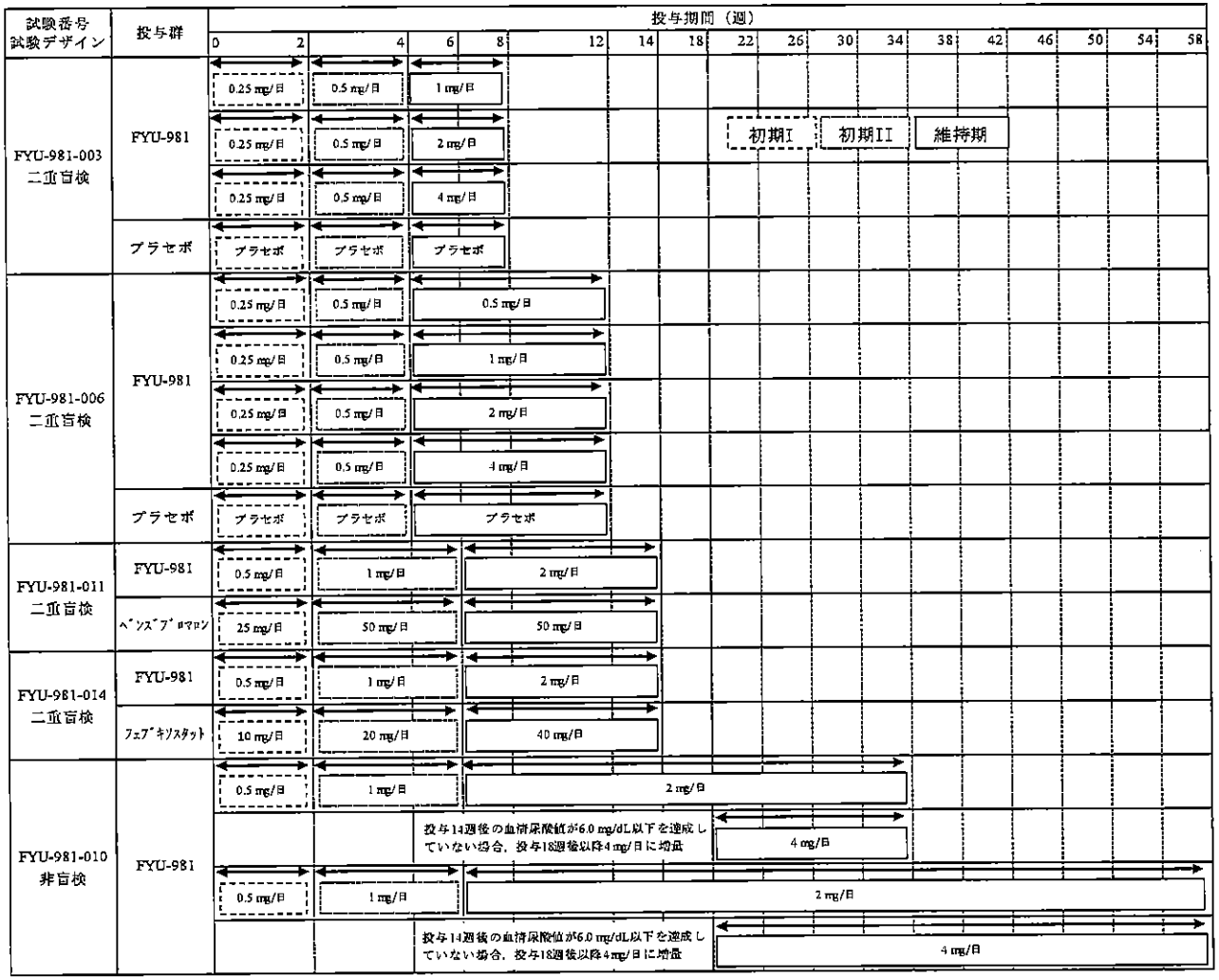


表 2.7.3.1-2 選択基準

試験区分		前期第II相試験 (用量反応試験)	後期第II相試験 (用量反応試験)	第III相試験 (ﾍﾞﾝｽﾞﾌﾞﾛﾏﾛﾝ対照試験)	第III相試験 (ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ対照試験)	第III相試験 (長期投与試験)
試験番号		FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014	FYU-981-010
主な 選択基準	人種	日本人			不問	日本人
	血清尿酸値	1) 痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL以上 2) 高尿酸血症患者かつ合併症*あり：8.0 mg/dL以上 3) 高尿酸血症患者かつ合併症*なし：9.0 mg/dL以上				
	病型分類	—			前観察期の病型分類において，「尿酸排泄低下型」，「混合型」または「正常型」と判定された患者	—
	年齢	20歳以上65歳未満	20歳以上			
	入院・外来	不問		外来		

*：高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームの治療を受けている又は診断されている患者（FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-010，FYU-981-011），治療または経過観察中の高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームのうちいずれか（FYU-981-014）

表 2.7.3.1-3　除外基準

<table>
<tr><td>試験区分</td><td>前期第II相試験
（用量反応試験）</td><td>後期第II相試験
（用量反応試験）</td><td>第III相試験
（ﾍﾞﾝｽﾞﾌﾞﾛﾏﾛﾝ対照試験）</td><td>第III相試験
（ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ対照試験）</td><td>第III相試験
（長期投与試験）</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>FYU-981-003</td><td>FYU-981-006</td><td>FYU-981-011</td><td>FYU-981-014</td><td>FYU-981-010</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td colspan="5">痛風性関節炎が，割付日の14日前までに消失していない患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">高尿酸血症を呈する下記疾患の患者
1) レッシュ-ナイハン症候群
2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症
3) 先天性筋原性高尿酸血症
4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群）
5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌）
6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血）
7) 腫瘍融解症候群
8) 横紋筋融解症
9) 甲状腺機能低下症
10) 慢性腎疾患
11) 多発性嚢胞腎
12) 鉛中毒・鉛腎症
13) ダウン症候群
14) 家族性若年性痛風腎症
15) 高乳酸血症
16) 1型糖原病</td><td colspan="3">高尿酸血症を呈する下記疾患の患者
1) レッシュ-ナイハン症候群
2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症
3) 先天性筋原性高尿酸血症
4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群）
5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌）
6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血）
7) 腫瘍融解症候群
8) 横紋筋融解症
9) 甲状腺機能低下症
10) 多発性嚢胞腎
11) 鉛中毒・鉛腎症
12) ダウン症候群
13) 家族性若年性痛風腎症
14) 高乳酸血症
15) 1型糖原病</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">前観察期間の病型分類において，「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者</td><td>－</td><td>前観察期間の病型分類において，「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">前観察期間の検査でHbA1c（NGSP値）が8.4%以上の患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="3">重篤な心疾患（例えば心不全，不安定狭心症）を有する患者，あるいは1年以内に心筋梗塞，狭心症発作を起こした患者</td><td>重篤な心，肝，腎，血液または内分泌疾患などの合併症を有する患者</td><td>重篤な心疾患（例えば心不全，不安定狭心症）を有する患者，あるいは1年以内に心筋梗塞，狭心症発作を起こした患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">－</td><td>脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）を有する患者，あるいは同意取得日前1 年以内に脳梗塞を起こした患者</td><td>－</td><td>脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）を有する患者，あるいは同意取得日前1 年以内に脳梗塞を起こした患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">重篤な肝疾患（例えば非代償性肝硬変）を有する患者，あるいは前観察期間の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者</td><td>肝障害患者［「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」グレード2を目安］，あるいは前観察期間の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者</td><td>前観察期開始日の検査でAST（GOT）あるいはALT（GPT）が100 IU/L以上の患者</td><td>重篤な肝疾患（例えば非代償性肝硬変）を有する患者，あるいは前観察期間の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）の合併のある患者</td></tr>
<tr><td></td><td>腎機能低下患者（eGFR値：60 mL/min/1.73m^{2}未満）</td><td colspan="4">前観察期間の検査でeGFR値が30 mL/min/1.73m^{2}未満の患者</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="5">前観察期間の検査で収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者</td></tr>
</table>

2.7.3.1.1.1 二重盲検試験

有効性評価に用いた各試験（二重盲検試験）について以下に示した.

(1) FYU-981-003 試験（前期第 II 相：用量反応試験）

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，本薬 3 用量（1，2，4 mg/日）における投与終了時の血清尿酸値低下率を指標として，プラセボを対照に用量反応性及び至適用量を探索的に検討した.

試験デザインは，多施設共同，ランダム化（動的割付），用量漸増，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較とした.

投与群として，本薬 3 用量（1，2，4 mg/日）及びプラセボの計 4 群とした（以下，それぞれ「1 mg 群」，「2 mg 群」，「4 mg 群」，「プラセボ群」）.

用法については，1 日 1 回朝食後に 8 週間（初期 I：2 週間，初期 II：2 週間，維持期：4 週間）経口投与した．用量については，本薬各群（1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）は，初期 I として本薬 0.25 mg/日を 2 週間投与後，初期 II として本薬 0.5 mg/日を 2 週間投与した．その後，維持期として本薬 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日をそれぞれ 4 週間投与した．プラセボ群はプラセボを 8 週間投与した.

主要評価項目は，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした.

(2) FYU-981-006 試験（後期第 II 相：用量反応試験）

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，本薬 4 用量（0.5 mg/日，1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日）における投与終了時の血清尿酸値低下率を指標として，プラセボを対照に用量反応性及び至適用量を検証した.

試験デザインは，多施設共同，ランダム化（動的割付），用量漸増，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較とした.

投与群として，本薬 4 用量（0.5，1，2，4 mg/日）及びプラセボの計 5 群とした（以下，それぞれ「0.5 mg 群」，「1 mg 群」，「2 mg 群」，「4 mg 群」，「プラセボ群」）.

用法については，1 日 1 回朝食後に 12 週間（初期 I：2 週間，初期 II：2 週間，維持期：8 週間）経口投与した．用量については，本薬各群（0.5 mg 群，1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）は，初期 I として本薬 0.25 mg/日を 2 週間投与後，初期 II として本薬 0.5 mg/日を 2 週間投与した．その後，維持期として本薬 0.5 mg/日，1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日をそれぞれ 8 週間投与した．プラセボ群はプラセボを 12 週間投与した.

主要評価項目は，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした.

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

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，本薬（2 mg/日）における投与終了時の血清尿酸値低下率を指標として，ベンズブロマロン（50 mg/日）に対する非劣性を検証した.

試験デザインは，多施設共同，ランダム化（動的割付），用量漸増，ベンズブロマロン対照，二重盲検，並行群間比較とした.

投与群として，本薬（2 mg/日）及びベンズブロマロン（50 mg/日）の計 2 群とした（以下，それぞれ「2 mg 群」，「ベンズブロマロン群」）.

用法については，1日1回朝食後に14週間（初期I：2週間，初期II：4週間，維持期：8週間）経口投与した．2 mg群及びベンズブロマロン群の用量についてはそれぞれ，初期Iとして本薬0.5 mg/日及びベンズブロマロン25 mg/日を2週間投与後，初期IIとして本薬1 mg/日及びベンズブロマロン50 mg/日を4週間投与した．その後，維持期として本薬2 mg/日及びベンズブロマロン50 mg/日を8週間投与した．

主要評価項目は，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした．

非劣性マージンを10%と設定した．

【非劣性マージンの設定根拠】
ベンズブロマロンの製造販売後調査[4]において，ベンズブロマロン25～50 mg/日を投与した際の血清尿酸値低下率は37%であったことより，ベンズブロマロン50 mg/日を投与した際の血清尿酸値低下率を37%と仮定した．本薬の第II相試験からプラセボ投与による血清尿酸値低下率は0%と予測された．主要評価項目である血清尿酸値低下率を指標として，本薬2 mgがベンズブロマロン50 mgに対して少なくても1/3以上劣らないことを検証できるように，ベンズブロマロンとプラセボの有効性の差の1/3以下となる10%を非劣性マージンとして設定した．

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

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，本薬（2 mg/日）における投与終了時の血清尿酸値低下率を指標として，フェブキソスタット（40 mg/日）に対する非劣性を検証した．

試験デザインは，多施設共同，ランダム化（動的割付），用量漸増，フェブキソスタット対照，二重盲検，並行群間比較とした．

投与群として，本薬（2 mg/日）及びフェブキソスタット（40 mg/日）の計2群とした（以下，それぞれ「2 mg群」，「フェブキソスタット群」）．

用法については，1日1回朝食後に14週間（初期I：2週間，初期II：4週間，維持期：8週間）経口投与した．2 mg群及びフェブキソスタット群の用量についてはそれぞれ，初期Iとして本薬0.5 mg/日及びフェブキソスタット10 mg/日を2週間投与後，初期IIとして本薬1 mg/日及びフェブキソスタット20 mg/日を4週間投与した．その後，維持期として本薬2 mg/日及びフェブキソスタット40 mg/日を8週間投与した．

主要評価項目は，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率とした．

非劣性マージンを10%と設定した．

【非劣性マージンの設定根拠】
フェブキソスタット後期第II相試験（プラセボ対照用量反応比較試験）において，維持用量とされる40 mg/日投与群の投与開始14週後（維持期開始8週後）の血清尿酸値低下率は39.81%であった[5]．また，本薬の第II相試験からプラセボ投与による血清尿酸値低下率は0%と予測された．主要評価項目である血清尿酸値低下率を指標として，本薬2 mg/日がフェブキソスタット40 mg/日に対して少なくとも1/3以上劣らないことを検証できるように，フェブキソスタットとプラセボの有効性の差の1/3以下となる10%を非劣性マージンとして設定した．

2.7.3.1.1.2　長期投与試験

有効性評価に用いた長期投与試験の概略を以下に示した.

(1) FYU-981-010 試験（第 III 相：長期投与試験）

痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，本薬 4 mg/日までの長期間投与における有効性を検証した.

試験デザインは，多施設共同，非盲検，漸増法とした.

用法については，1 日 1 回朝食後に 34 週間又は 58 週間（初期 I：2 週間，初期 II：4 週間，維持期：28 週間又は 52 週間）経口投与した．用量については，初期 I として本薬 0.5 mg/日を 2 週間投与後，初期 II として本薬 1 mg/日を 4 週間投与した．その後，維持期として本薬 2 mg/日を 28 週間又は 52 週間投与した．ただし，維持期 8 週後の血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えていた場合は維持期 12 週後以降，本薬 4 mg/日に増量し，最終投与時まで用量を維持した.

主要評価項目は，各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率とした.

2.7.3.1.2　有効性の評価方法

(1) 有効性評価項目

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）において，尿酸降下薬による治療の指標が血清尿酸値とされており[6]，本薬の有効性評価に用いた主要評価項目は血清尿酸値低下率とした．また，有効性評価に用いた副次評価項目は以下の通りとした．ただし，5）及び 6）については，FYU-981-010 試験のみ設定した.

1) 各時点及び投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率
2) 各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率
3) 各時点及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量
4) 各時点及び投与終了時における血清尿酸値
5) eGFR
6) HOMA-IR（インスリンを含む）

(2) 投与終了時の有効性評価項目データの取り扱い

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

(3) 解析対象集団

有効性評価対象試験における解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-4 に示した.

有効性の解析対象集団は，FAS（最大の解析対象集団）及び PPS（治験実施計画書に適合した対象集団）とし，FAS を主要な解析対象集団とした．PPS の解析結果は，各試験報告書（5.3.5.1-1，5.3.5.1-2，5.3.5.1-3，5.3.5.1-4，5.3.5.2-1）に示した.

表 2.7.3.1-4　解析対象集団

試験区分		前期第II相試験 （用量反応試験）	後期第II相試験 （用量反応試験）	第III相試験 （ﾍﾟﾝｽﾞﾌﾟﾛﾏﾛﾝ対照試験）	第III相試験 （ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ対照試験）	第III相試験 （長期投与試験）
試験番号		FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014	FYU-981-010
FAS	以下の基準を満たす被験者とする． なお，基準を満たさない場合でも，症例検討会において有効性評価に影響しないと判断された症例については，FASに含めることとする※．					
	(1)	選択基準に合致し，除外基準に抵触しない症例			—	選択基準に合致し，除外基準に抵触しない症例
	(2)	治験薬を1回以上服用した症例				
	(3)	有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている症例				
	(4)	重大なGCP違反をしていない症例			—	重大なGCP違反をしていない症例
PPS	最大の解析対象集団（FAS）のうち，以下の基準を満たす被験者とする． なお，基準を満たさない場合でも，症例検討会において有効性評価に影響しないと判断された症例については，PPSに含めることとする．					
	(1)	治験薬投与期間中，8週間の評価がなされている症例	治験薬投与期間中，12週間の評価がなされている症例	治験薬投与期間中，14週間の評価がなされている症例		治験薬投与期間中，34週間投与被験者においては34週間（58週間投与被験者の34週後の結果を含む），58週間投与被験者においては58週間の評価がなされている症例
	(2)	治験薬投与期間中の治験薬の服用率が70%以上の症例				
	(3)	治験実施計画書からの逸脱がない症例			選択基準を満たし，除外基準に該当しない被験者	治験実施計画書からの逸脱がない症例
	(4)	—			前観察期，投与期に「禁止する治療法及び許容する治療法」※※に抵触していない被験者	—

※：FYU-981-010試験及びFYU-981-011試験において設定した．
※※：併用禁止薬を使用した患者及び併用制限薬・療法の用法・用量を変更した患者

（4）統計解析方法

各有効性評価対象試験に関して，2.7.3.1.2（1）の項で示した評価項目の解析に用いた，主な統計学的手法を以下に示した．

1）血清尿酸値低下率

血清尿酸値低下率（%）は以下の算出式に基づいて算出した．血清尿酸値低下率の要約統計量及びその両側95%信頼区間を算出した．群間比較についてはTukey-Kramer検定，共分散分析又はMMRM解析，用量反応性の検討についてはJonckheere-terpstra検定を用いた．また，実対照薬に対する非劣性の検証については非劣性マージンを10%と設定し，2標本t検定を用いた．

【算出式】

血清尿酸値低下率（%）＝（投与前値－投与後値）／投与前値×100

2）血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率（%），血清尿酸値6.0 mg/dL以下の累積達成率（%）（以下，累積達成率）及び血清尿酸値6.0 mg/dL以下の蓄積達成率（%）（以下，蓄積達成率）は以下の算出式に基づいて算出した．血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及びその両側95%信頼区間を算出した．群間比較についてはχ^2検定，Fisherの正確な検定又はCMH検定，用量反応性の検討についてはCochran-Armitage検定を用いた．

【算出式】

血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率（%）＝血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数／有効性評価対象症例数×100

本薬の累積達成率※（%）＝（本薬2 mgの投与終了時における血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数+本薬4 mgの投与終了時における血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数）／本薬2 mg及び4 mgの有効性評価対象症例数×100

本薬の蓄積達成率※※（%）＝［本薬2 mgの投与14週後における有効性評価対象症例数（血清尿酸値6.0 mg/dL以下の症例数）+本薬4 mgの投与終了時における血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数］／（本薬2 mgの投与14週後における有効性評価対象症例数+本薬4 mgの有効性評価対象症例数）×100

※累積達成率：本薬維持量を投与した患者集団における，投与終了時に血清尿酸値6.0 mg/dL以下を達成した患者の割合．FYU-981-010試験の本解析にて算出した．

※※蓄積達成率：本薬維持量を投与した患者のうち投与14週後（増量要否の判断時点）より前に中止した患者を除いた集団における，投与14週後又は投与終了時のいずれかの時点で血清尿酸値6.0 mg/dL以下を達成した患者の割合．FYU-981-010試験の追加解析にて算出した．

3）血清尿酸値変化量

血清尿酸値変化量（mg/dL）は以下の計算式に基づいて算出した．血清尿酸値変化量の要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した．群間比較については2標本t検定を用いた．

【算出式】

血清尿酸値変化量（mg/dL）＝投与後値－投与前値

4）血清尿酸値

血清尿酸値（mg/dL）の要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した．投与前後の比較については，対応のあるt検定を用いた．

5）eGFR

投与前値からのeGFR変化量（mL/min/1.73m^2）を以下の算出式に基づいて算出した．eGFR変化量の要約統計量及びその両側95%信頼区間を算出した．投与前後の比較については対応のあるt検定を用いた．

【算出式】

eGFR変化量（mL/min/1.73m^2）＝投与後値－投与前値

6）HOMA-IR（インスリンを含む）

投与前値からのインスリン及びHOMA-IR変化量を以下の算出式に基づいて算出した．各変化量の要約統計量及びその両側95%信頼区間を算出した．投与前後の比較については対応のあるt検定を用いた．

【算出式】

インスリン変化量（μU/mL）＝投与後インスリン－投与前インスリン

HOMA-IR変化量＝投与後HOMA-IR－投与前HOMA-IR

(5) 部分集団解析

本薬の有効性に対する被験者背景要因の影響を検討するために，二重盲検試験（FYU-981-003 試験，FYU-981-006 試験，FYU-981-011 試験，FYU-981-014 試験）及び長期投与試験（FYU-981-010 試験）における血清尿酸値低下率，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率，血清尿酸値変化量について，維持期用量別及び被験者背景別の部分集団解析を実施した.

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

※：症例報告書に記載された合併症を MedDRA/J にて読み替え，器官別大分類（SOC）が「肝胆道系障害」に分類される合併症を有する場合「あり」とした.
※※：前観察期間に測定された臨床検査項目（AST，ALT）のうち，一つでも基準値外が認められた場合「あり」とした.

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の探索的試験（第II相（IIa）試験）（FYU-981-003）［資料5.3.5.1-1］

痛風を含む高尿酸血症患者を対象として，FYU-981 1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日又はプラセボを4週間投与した（維持期）．なお，投与開始の2週間（初期I）はFYU-981 0.25 mg/日又はプラセボを投与し，その後2週間（初期II）はFYU-981 0.5 mg/日又はプラセボ，続く4週間（維持期）はFYU-981 1 mg/日，2 mg/日あるいは4 mg/日に増量又はプラセボを投与した．

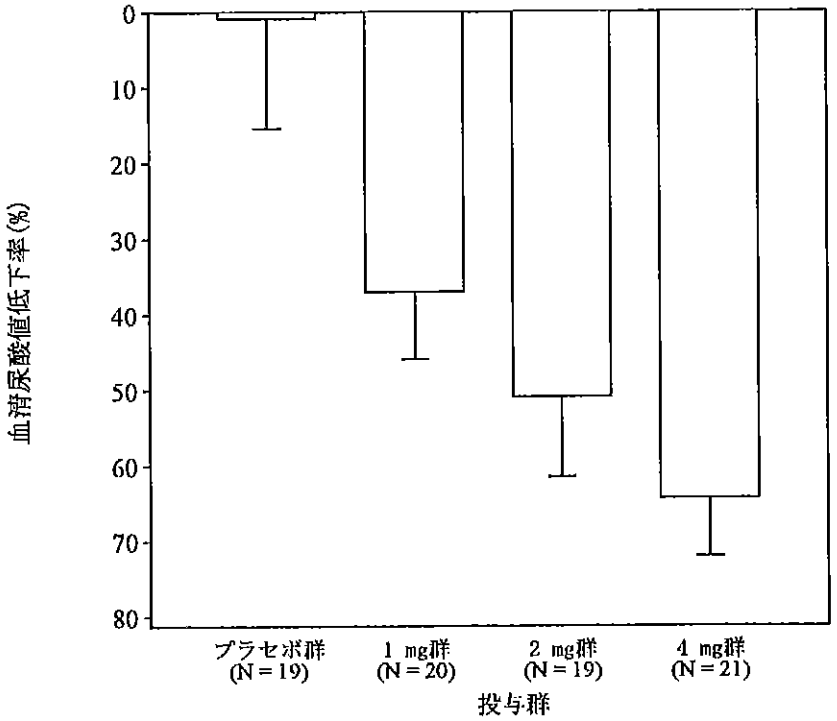
FASの症例数はプラセボ群20例，FYU-981 1 mg群20例，2 mg群19例，4 mg群21例，の計80例であった．また，各投与群間における投与前血清尿酸値に不均衡は認められなかった．

(1) 主要評価項目

1) 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率

プラセボ群が0.85%，FYU-981 1 mg群が37.03%，2 mg群が50.91%，4 mg群が64.37%であった．各FYU-981群の低下率はプラセボ群と比較していずれも有意な差が認められ，用量反応性が認められた（図2.7.3.2-1，表2.7.3.2-1）．

図2.7.3.2-1　投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-003）



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

表 2.7.3.2-1 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-003）

		プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
	症例数	19	20	19	21
	平均値	0.85	37.03	50.91	64.37
	標準偏差	14.53	8.92	10.61	7.67
Tukey-Kramer検定	投与群	-	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg
	p値	-	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*	

単位：%，*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.1.1改変］

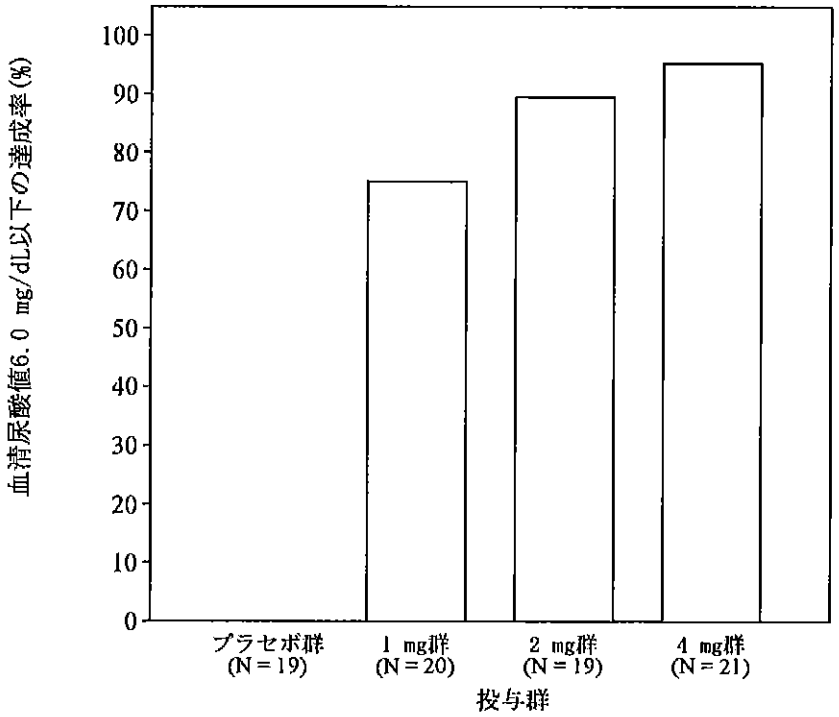
(2) 副次評価項目

1) 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を示した（図 2.7.3.2-2，表 2.7.3.2-2）．

投与終了時の達成率は，プラセボ群が 0.0%（0/19 例），FYU-981 1 mg 群が 75.0%（15/20 例），2 mg 群が 89.5%（17/19 例），4 mg 群が 95.2%（20/21 例）であった．各 FYU-981 投与群の達成率はプラセボ群と比較していずれも有意な差が認められ，用量反応性が認められた．

図 2.7.3.2-2 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-003）



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

表 2.7.3.2-2　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-003）

投与群	症例数	血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成例数（達成率%）			検定結果		
		6.0 mg/dL 以下	6.0 mg/dL より大きい	達成率の両側 95%CI	χ^2検定		Cochran-Armitage検定
プラセボ群	19	0 (0.0)	19 (100.0)	0.0 ～ 17.6	-	-	p<0.001*
FYU-981 1 mg群	20	15 (75.0)	5 (25.0)	50.9 ～ 91.3	P vs 1 mg	p<0.001*	
FYU-981 2 mg群	19	17 (89.5)	2 (10.5)	66.9 ～ 98.7	P vs 2 mg	p<0.001*	
FYU-981 4 mg群	21	20 (95.2)	1 (4.8)	76.2 ～ 99.9	P vs 4 mg	p<0.001*	

*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.2.1改変]

2）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量

各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量の推移を表 2.7.3.2-3 及び表 2.7.3.2-4 に示した．

投与終了時の血清尿酸値変化量は，プラセボ群が-0.13 mg/dL，FYU-981 1 mg 群が-3.27 mg/dL，2 mg 群が-4.55 mg/dL，4 mg 群が-5.70 mg/dL であった．各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量において，各 FYU-981 投与群はプラセボ群と比較していずれも有意な差が認められ，用量反応性が認められた．

表 2.7.3.2-3 各時点（投与 2，4，6 及び 8 週後）における
投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-003）

		プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	FYU-981群
投与2週後						
	症例数	19	20	19	21	60
	平均値	3.80	13.91	16.00	10.12	13.24
	標準偏差	11.23	7.27	9.38	10.00	9.16
t検定	投与群					P vs D
	p値					p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定				—		
投与4週後						
	症例数	19	20	19	21	60
	平均値	2.99	25.48	25.11	24.68	25.08
	標準偏差	10.92	9.55	10.66	7.90	9.24
t検定	投与群					P vs D
	p値					p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定				—		
投与6週後						
	症例数	19	19	19	21	—
	平均値	2.06	40.98	54.30	64.86	
	標準偏差	13.19	7.93	9.36	7.63	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*		
投与8週後						
	症例数	19	18	18	21	—
	平均値	0.85	37.14	51.23	64.37	
	標準偏差	14.53	9.39	10.83	7.67	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*		

単位：%，*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群，D：FYU-981群

［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.3.1改変］

表 2.7.3.2-4　各時点（投与 2，4，6，8 週後及び投与終了時）における
投与前値からの血清尿酸値変化量（FYU-981-003）

		プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	FYU-981群
投与2週後						
	症例数	19	20	19	21	60
	平均値	-0.40	-1.25	-1.47	-0.90	-1.20
	標準偏差	1.04	0.68	0.94	0.89	0.86
t検定	投与群					P vs D
	p値					p=0.001*
Jonckheere-Terpstra検定				—		
投与4週後						
	症例数	19	20	19	21	60
	平均値	-0.32	-2.26	-2.27	-2.20	-2.24
	標準偏差	0.98	0.90	1.01	0.75	0.87
t検定	投与群					P vs D
	p値					p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定				—		
投与6週後						
	症例数	19	19	19	21	—
	平均値	-0.24	-3.61	-4.85	-5.77	
	標準偏差	1.16	0.81	1.10	0.93	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*		
投与8週後						
	症例数	19	18	18	21	—
	平均値	-0.13	-3.31	-4.59	-5.70	
	標準偏差	1.29	0.97	1.21	0.77	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*		
投与終了時						
	症例数	19	20	19	21	—
	平均値	-0.13	-3.27	-4.55	-5.70	
	標準偏差	1.29	0.93	1.19	0.77	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*		

単位：mg/dL，*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群，
D：FYU-981群
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.4.1改変］

2.7.3.2.2 痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の検証的試験（第II相（P2b）試験）（FYU-981-006）［資料5.3.5.1-2］

痛風を含む高尿酸血症患者を対象として，FYU-981 0.5 mg/日，1 mg/日，2 mg/日，4 mg/日又はプラセボを8週間投与した（維持期）．なお，投与開始の2週間（初期I）はFYU-981 0.25 mg/日又はプラセボを投与し，その後2週間（初期II）はFYU-981 0.5 mg/日又はプラセボ，続く8週間（維持期）はFYU-981 0.5 mg/日，1 mg/日，2 mg/日あるいは4 mg/日に増量又はプラセボを投与した．

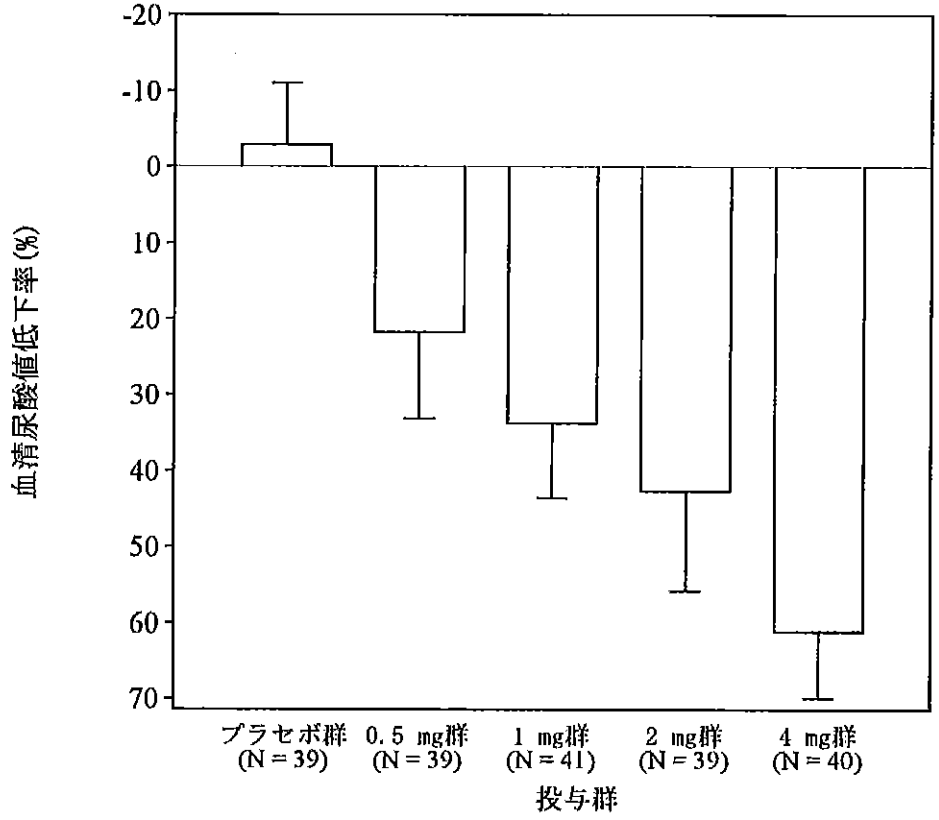
FASの症例数はプラセボ群39例，FYU-981 0.5 mg群39例，1 mg群42例，2 mg群39例，4 mg群40例の計199例であった．また，各投与群間における投与前血清尿酸値に不均衡は認められなかった．

（1）主要評価項目

1）投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率

プラセボ群が-2.83%，FYU-981 0.5 mg群が21.81%，1 mg群が33.77%，2 mg群が42.66%，4 mg群が61.09%であった．各FYU-981投与群の低下率はプラセボ群と比較していずれも有意な差が認められ，用量反応性が認められた（図2.7.3.2-3，表2.7.3.2-5）．

図2.7.3.2-3 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-006）



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

表 2.7.3.2-5　投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-006）

		プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
	症例数	39	39	41	39	40
	平均値	-2.83	21.81	33.77	42.66	61.09
	標準偏差	8.19	11.35	9.82	13.16	8.75
Tukey-Kramer検定	投与群	—	P vs 0.5 mg	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg
	p値	—	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定				p<0.001*		

単位：%，*：p<0.05，P：プラセボ群，0.5 mg：FYU-981 0.5 mg群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.1.1改変］

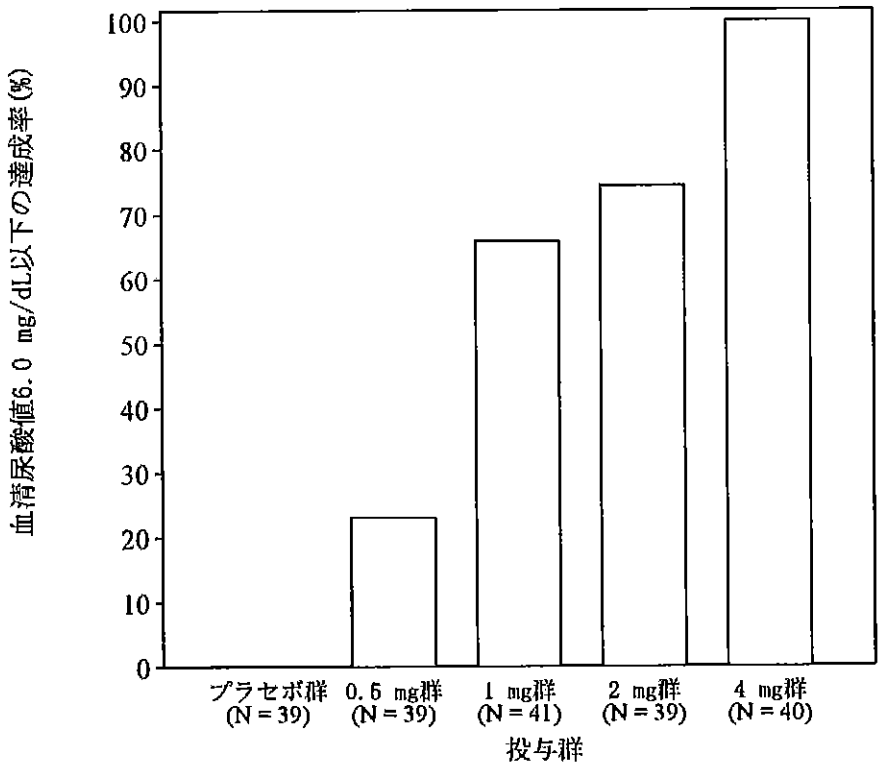
(2) 副次評価項目

1) 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を示した（図 2.7.3.2-4，表 2.7.3.2-6）．

投与終了時の達成率は，プラセボ群が 0.0%（0/39 例），FYU-981 0.5 mg 群が 23.1%（9/39 例），1 mg 群が 65.9%（27/41 例），2 mg 群が 74.4%（29/39 例），4 mg 群が 100.0%（40/40 例）であった．各 FYU-981 投与群の達成率はプラセボ群と比較していずれも有意な差が認められ，用量反応性が認められた．

図 2.7.3.2-4　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-006）



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

表 2.7.3.2-6 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-006）

投与群	症例数	血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成例数（達成率%）			検定結果		
		6.0 mg/dL以下	6.0 mg/dLより大きい	達成率の両側95%CI	χ^2検定		Cochran-Armitage検定
プラセボ群	39	0 (0.0)	39 (100.0)	0.0～9.0	—	—	
FYU-981 0.5 mg群	39	9 (23.1)	30 (76.9)	11.1～39.3	P vs 0.5 mg	p=0.001*	
FYU-981 1 mg群	41	27 (65.9)	14 (34.1)	49.4～79.9	P vs 1 mg	p<0.001*	p<0.001*
FYU-981 2 mg群	39	29 (74.4)	10 (25.6)	57.9～87.0	P vs 2 mg	p<0.001*	
FYU-981 4 mg群	40	40 (100.0)	0 (0.0)	91.2～100.0	P vs 4 mg	p<0.001*	

*：p<0.05，P：プラセボ群，0.5 mg：FYU-981 0.5 mg群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群

[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.2.1改変]

2）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量

各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量の推移を表 2.7.3.2-7 及び表 2.7.3.2-8 に示した．

投与終了時の血清尿酸値変化量は，プラセボ群が 0.23 mg/dL，FYU-981 0.5 mg 群が-1.98 mg/dL，1 mg 群が-3.01 mg/dL，2 mg 群が-3.82 mg/dL，4 mg 群が-5.47 mg/dL であった．各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量において，各 FYU-981 投与群はプラセボ群と比較していずれも有意な差が認められ，用量反応性が認められた．

表 2.7.3.2-7　各時点（投与 2，4，8 及び 12 週後）における
投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-006）

		プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	FYU-981群
投与2週後							
	症例数	38	37	41	38	40	156
	平均値	-2.37	13.66	11.74	12.36	11.48	12.28
	標準偏差	7.05	8.17	9.40	11.78	7.76	9.34
t検定	投与群						P vs D
	p値						p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定					—		
投与4週後							
	症例数	39	39	40	38	40	157
	平均値	-1.79	24.56	20.73	21.61	21.71	22.15
	標準偏差	9.37	8.46	9.67	12.89	8.07	9.93
t検定	投与群						P vs D
	p値						p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定					—		
投与8週後							
	症例数	37	38	38	38	40	—
	平均値	-3.50	23.58	33.19	44.80	61.61	
	標準偏差	8.94	11.02	8.26	15.65	8.68	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 0.5 mg	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定					p<0.001*		
投与12週後							
	症例数	36	38	40	36	40	—
	平均値	-3.01	21.92	34.52	43.86	61.09	
	標準偏差	8.36	11.48	8.71	12.34	8.75	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 0.5 mg	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定					p<0.001*		

単位：%，*：p<0.05，P：プラセボ群，0.5 mg：FYU-981 0.5 mg群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群，D：FYU-981群
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.3.1改変］

表 2.7.3.2-8　各時点（投与 2，4，8，12 週後及び投与終了時）における
投与前値からの血清尿酸値変化量（FYU-981-006）

		プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	FYU-981群
投与2週後							
	症例数	38	37	41	38	40	156
	平均値	0.18	-1.25	-1.07	-1.11	-1.04	-1.11
	標準偏差	0.67	0.78	0.84	1.07	0.70	0.85
t検定	投与群						P vs D
	p値						p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定					—		
投与4週後							
	症例数	39	39	40	38	40	157
	平均値	0.16	-2.22	-1.87	-1.92	-1.95	-1.99
	標準偏差	0.82	0.85	0.89	1.16	0.77	0.93
t検定	投与群						P vs D
	p値						p<0.001*
Jonckheere-Terpstra検定					—		
投与8週後							
	症例数	37	38	38	38	40	—
	平均値	0.29	-2.16	-2.96	-4.02	-5.51	
	標準偏差	0.80	1.10	0.89	1.54	1.02	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 0.5 mg	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定					p<0.001*		
投与12週後							
	症例数	36	38	40	36	40	—
	平均値	0.24	-1.99	-3.08	-3.95	-5.47	
	標準偏差	0.76	1.13	0.92	1.24	1.03	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 0.5 mg	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定					p<0.001*		
投与終了時							
	症例数	39	39	41	39	40	—
	平均値	0.23	-1.98	-3.01	-3.82	-5.47	
	標準偏差	0.75	1.11	1.00	1.29	1.03	
Tukey-Kramer検定	投与群		P vs 0.5 mg	P vs 1 mg	P vs 2 mg	P vs 4 mg	
	p値		p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	p<0.001*	
Jonckheere-Terpstra検定					p<0.001*		

単位：mg/dL，*：p<0.05，P：プラセボ群，0.5 mg：FYU-981 0.5 mg群，1 mg：FYU-981 1 mg群，
2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群，D：FYU-981群
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.4.1改変］

2.7.3.2.3 痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981のベンズブロマロンとの二重盲検群間比較試験（第III相試験）（FYU-981-011）［資料5.3.5.1-3］

痛風を含む高尿酸血症患者を対象として，FYU-981 2 mg/日又はベンズブロマロン50 mg/日を8週間投与した（維持期）．なお，FYU-981群においては，投与開始の2週間（初期I）はFYU-981 0.5 mg/日を投与し，その後4週間（初期II）はFYU-981 1 mg/日，続く8週間（維持期）はFYU-981 2 mg/日を投与した．また，ベンズブロマロン群では，投与開始の2週間（初期I）はベンズブロマロン25 mg/日を投与し，その後4週間（初期II）はベンズブロマロン50 mg/日，続く8週間（維持期）はベンズブロマロン50 mg/日を投与した．

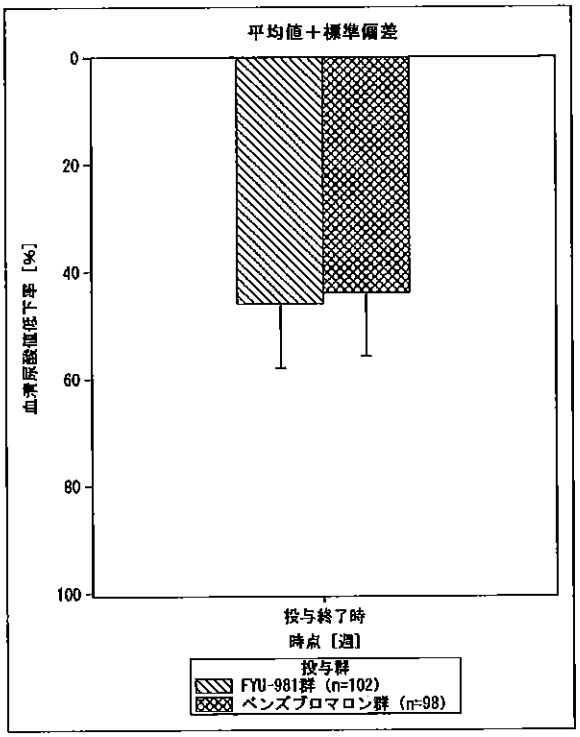
FASの症例数はFYU-981群102例，ベンズブロマロン群98例の計200例であった．また，投与群間における投与前血清尿酸値に不均衡は認められなかった．

（1）主要評価項目

1）投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率

FYU-981群が45.92%，ベンズブロマロン群が43.87%であった．FYU-981群のベンズブロマロン群に対する平均値の差の両側95%信頼区間は-1.27～5.37%であり，両側95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性マージン（-10%）を上回ったため，FYU-981群のベンズブロマロン群に対する非劣性が証明された（図2.7.3.2-5，表2.7.3.2-9）．

図2.7.3.2-5　投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-011）



n：症例数

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

表 2.7.3.2-9 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-011）

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

単位：%, *：p<0.025
［CSR FYU-981-011（資料 5.3.5.1-3）表 14.2.1.1 改変］

(2) 副次評価項目

1) 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

FYU-981 群が 86.27%（88/102 例），ベンズブロマロン群が 83.67%（82/98 例）であり，投与群間に有意な差は認められなかった（表 2.7.3.2-10）．

表 2.7.3.2-10 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-011）

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

単位：%, *：p<0.05
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.2.2.1改変］

2) 各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量

各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量の推移を表 2.7.3.2-11 及び表 2.7.3.2-12 に示した．

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量は，FYU-981 群が-4.10 mg/dL，ベンズブロマロン群が-3.94 mg/dL であり，投与群間に有意な差は認められなかった．

表 2.7.3.2-11 各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-011）

時点	投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%CI	2標本t検定
投与2週後	FYU-981群	101	22.55	10.17	20.54 ～ 24.56	p<0.001*
	ベンズブロマロン群	98	34.28	10.55	32.17 ～ 36.40	
投与6週後	FYU-981群	99	32.79	12.00	30.40 ～ 35.19	p<0.001*
	ベンズブロマロン群	97	47.59	12.32	45.11 ～ 50.07	
投与10週後	FYU-981群	100	48.11	11.44	45.84 ～ 50.38	p=0.022*
	ベンズブロマロン群	95	44.15	12.56	41.59 ～ 46.71	
投与14週後	FYU-981群	94	46.21	11.90	43.77 ～ 48.64	p=0.236
	ベンズブロマロン群	93	44.16	11.66	41.76 ～ 46.56	
投与終了時	FYU-981群	102	45.92	11.94	43.57 ～ 48.27	p=0.224
	ベンズブロマロン群	98	43.87	11.84	41.49 ～ 46.24	

単位：%, *：p<0.05
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.2.3.1改変］

表 2.7.3.2-12　各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における
投与前値からの血清尿酸値変化量（FYU-981-011）

時点	投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%CI	2標本t検定
投与2週後	FYU-981群	101	-2.03	0.99	-2.22 ～ -1.83	p<0.001*
	ベンズブロマロン群	98	-3.07	1.08	-3.29 ～ -2.86	
投与6週後	FYU-981群	99	-2.94	1.20	-3.18 ～ -2.70	p<0.001*
	ベンズブロマロン群	97	-4.27	1.35	-4.55 ～ -4.00	
投与10週後	FYU-981群	100	-4.28	1.18	-4.52 ～ -4.05	p=0.071
	ベンズブロマロン群	95	-3.96	1.32	-4.23 ～ -3.69	
投与14週後	FYU-981群	94	-4.12	1.26	-4.38 ～ -3.87	p=0.440
	ベンズブロマロン群	93	-3.98	1.30	-4.25 ～ -3.71	
投与終了時	FYU-981群	102	-4.10	1.25	-4.35 ～ -3.86	p=0.378
	ベンズブロマロン群	98	-3.94	1.30	-4.20 ～ -3.68	

単位：mg/dL，*：p<0.05
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.2.4.1改変］

2.7.3.2.4 FYU-981 フェブキソスタット対照非劣性試験（FYU-981-014） [資料 5.3.5.1-4]

痛風を含む高尿酸血症患者を対象として，FYU-981 2 mg/日又はフェブキソスタット 40 mg/日を 8 週間投与した（維持期）．なお，FYU-981 群においては，投与開始の 2 週間（初期 I）は FYU-981 0.5 mg/日を投与し，その後 4 週間（初期 II）は FYU-981 1 mg/日，続く 8 週間（維持期）は FYU-981 2 mg/日を投与した．また，フェブキソスタット群では，投与開始の 2 週間（初期 I）はフェブキソスタット 10 mg/日を投与し，その後 4 週間（初期 II）はフェブキソスタット 20 mg/日，続く 8 週間（維持期）はフェブキソスタット 40 mg/日を投与した．

FAS の症例数は FYU-981 群 99 例，フェブキソスタット群 100 例の計 199 例であった．また，投与群間における投与前血清尿酸値に不均衡は認められなかった．

（1）主要評価項目

1）投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率

FYU-981 群が 41.82%，フェブキソスタット群が 44.00%であった．FYU-981 群のフェブキソスタット群に対する平均値の差の両側 95%信頼区間は-5.26～0.92%であり，両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性マージン（-10%）を上回ったため，FYU-981 群のフェブキソスタット群に対する非劣性が証明された（表 2.7.3.2-13）．

表 2.7.3.2-13 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-014）

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

単位：%, *：p<0.025

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

（2）副次評価項目

1）投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

FYU-981 群が 84.8%（84/99 例），フェブキソスタット群が 88.0%（88/100 例）であった（表 2.7.3.2-14）．

表 2.7.3.2-14 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-014）

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

単位：%

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

2) 各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量

各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率及び変化量の推移を表 2.7.3.2-15 及び表 2.7.3.2-16 に示した.

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量は，FYU-981 群が-3.61 mg/dL，フェブキソスタット群が-3.83 mg/dL であった.

表 2.7.3.2-15　各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-014）

時点	投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%CI
投与2週後	FYU-981群	99	19.59	9.30	17.74～21.45
	フェブキソスタット群	98	24.54	8.88	22.76～26.32
投与6週後	FYU-981群	98	30.53	10.16	28.50～32.57
	フェブキソスタット群	98	33.39	9.26	31.53～35.25
投与10週後	FYU-981群	96	44.20	10.68	42.04～46.36
	フェブキソスタット群	94	45.48	9.56	43.52～47.44
投与14週後	FYU-981群	95	41.93	11.49	39.59～44.28
	フェブキソスタット群	94	44.52	10.39	42.39～46.65
投与終了時	FYU-981群	99	41.82	11.47	39.54～44.11
	フェブキソスタット群	100	44.00	10.63	41.89～46.11

単位：%

[CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表11.4-7改変]

表 2.7.3.2-16　各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量（FYU-981-014）

時点	投与群	症例数	平均値	標準偏差	両側95%CI
投与2週後	FYU-981群	99	-1.71	0.86	-1.88～-1.53
	フェブキソスタット群	98	-2.14	0.87	-2.31～-1.97
投与6週後	FYU-981群	98	-2.65	0.98	-2.84～-2.45
	フェブキソスタット群	98	-2.90	0.92	-3.09～-2.72
投与10週後	FYU-981群	96	-3.83	1.10	-4.05～-3.60
	フェブキソスタット群	94	-3.92	0.95	-4.12～-3.73
投与14週後	FYU-981群	95	-3.61	1.12	-3.84～-3.39
	フェブキソスタット群	94	-3.85	1.08	-4.07～-3.63
投与終了時	FYU-981群	99	-3.61	1.12	-3.83～-3.38
	フェブキソスタット群	100	-3.83	1.10	-4.05～-3.61

単位：mg/dL

[CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表14.2.3.2.1.1改変]

2.7.3.2.5 痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験（第III相試験）（FYU-981-010）［資料5.3.5.2-1］

痛風を含む高尿酸血症患者を対象として，FYU-981 0.5 mg/日を2週間（初期I），その後1 mg/日を4週間（初期II），2 mg/日を12週間投与し，投与14週後（2 mg/日を8週間投与後）の血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えている場合は投与18週後より4 mg/日に増量（4 mg維持例），血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の場合は2 mg/日を継続した（2 mg維持例）．いずれも34週後まで投与継続し，このうち一部の症例は58週後まで継続投与した（維持期として28週間又は52週間）．

FASの症例数は326例で，その内訳は34週間投与症例が207例，58週間投与例数が119例であった．

（1）主要評価項目

1）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率

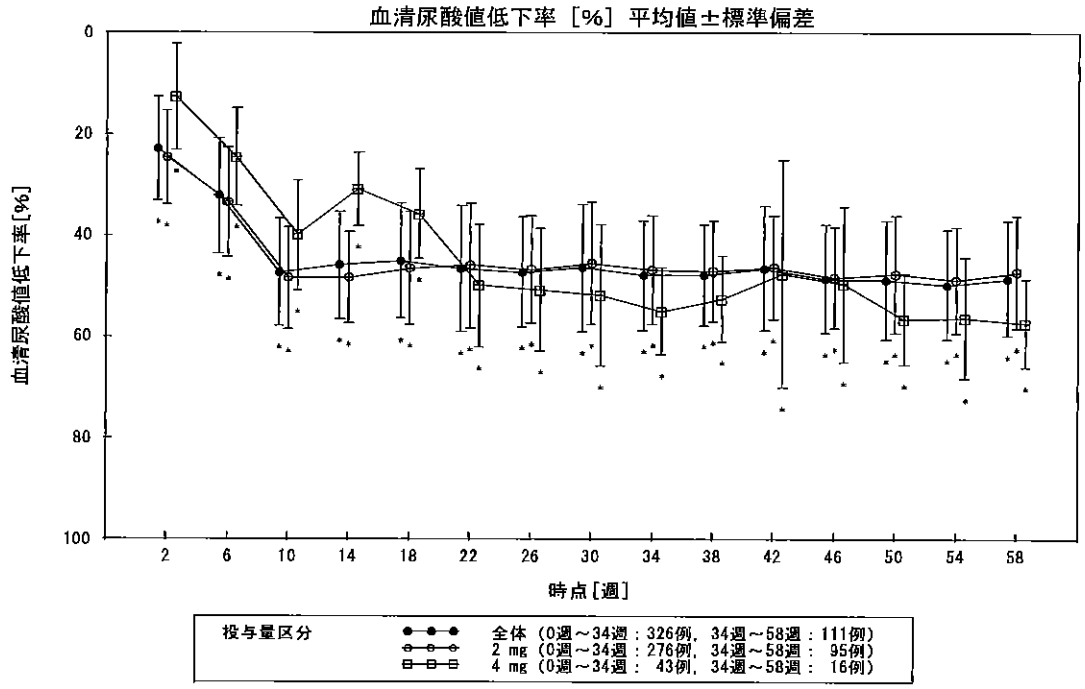
2 mg及び4 mg維持例の各時点（投与2週後～投与58週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率はそれぞれ，24.63±9.18%～47.17±11.18%及び12.58±10.50%～57.35±8.73%で推移し，最大低下率はそれぞれ，48.78±10.50%（投与54週後）及び57.35±8.73%（投与58週後）であり，両維持例とも全ての時点において投与前値に対して有意な差が認められた（1標本t検定：$p<0.001$）（表2.7.3.2-17，図2.7.3.2-6）．また，2 mg及び4 mg維持例における投与終了時の低下率はそれぞれ，47.52%（両側95%CI：46.10～48.94%）及び54.88%（両側95%CI：51.96～57.80%）であり，1標本t検定で有意な差が認められた（$p<0.001$）（表2.7.3.2-17）．

表 2.7.3.2-17　各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率の推移（FYU-981-010）

時点	投与終了時の用量※	症例数	平均値	標準偏差	両側95%CI	1標本t検定
投与2週後	2 mg	275	24.63	9.18	23.54 ～ 25.72	p<0.001*
	4 mg	43	12.58	10.50	9.35 ～ 15.82	p<0.001*
投与6週後	2 mg	276	33.42	10.95	32.12 ～ 34.72	p<0.001*
	4 mg	43	24.48	9.67	21.50 ～ 27.45	p<0.001*
投与10週後	2 mg	271	48.35	10.11	47.14 ～ 49.56	p<0.001*
	4 mg	43	39.82	10.86	36.48 ～ 43.16	p<0.001*
投与14週後	2 mg	269	48.26	9.08	47.17 ～ 49.35	p<0.001*
	4 mg	42	30.82	7.27	28.56 ～ 33.09	p<0.001*
投与18週後	2 mg	269	46.43	11.10	45.10 ～ 47.76	p<0.001*
	4 mg	42	35.76	8.83	33.01 ～ 38.51	p<0.001*
投与22週後	2 mg	263	45.92	12.45	44.40 ～ 47.43	p<0.001*
	4 mg	43	49.90	12.12	46.17 ～ 53.63	p<0.001*
投与26週後	2 mg	262	46.69	10.54	45.40 ～ 47.97	p<0.001*
	4 mg	42	50.68	12.00	46.94 ～ 54.42	p<0.001*
投与30週後	2 mg	259	45.50	12.13	44.02 ～ 46.99	p<0.001*
	4 mg	41	51.73	13.97	47.31 ～ 56.14	p<0.001*
投与34週後	2 mg	257	46.73	10.77	45.41 ～ 48.05	p<0.001*
	4 mg	40	54.92	8.58	52.18 ～ 57.67	p<0.001*
投与38週後	2 mg	92	47.12	9.96	45.06 ～ 49.18	p<0.001*
	4 mg	14	52.52	8.39	47.68 ～ 57.36	p<0.001*
投与42週後	2 mg	92	46.27	10.30	44.14 ～ 48.41	p<0.001*
	4 mg	13	47.62	22.44	34.06 ～ 61.18	p<0.001*
投与46週後	2 mg	91	48.30	9.94	46.23 ～ 50.37	p<0.001*
	4 mg	14	49.66	15.31	40.82 ～ 58.50	p<0.001*
投与50週後	2 mg	92	47.66	11.64	45.25 ～ 50.07	p<0.001*
	4 mg	13	56.56	8.99	51.13 ～ 61.99	p<0.001*
投与54週後	2 mg	91	48.78	10.50	46.59 ～ 50.97	p<0.001*
	4 mg	13	56.27	11.91	49.07 ～ 63.46	p<0.001*
投与58週後	2 mg	92	47.17	11.18	44.86 ～ 49.49	p<0.001*
	4 mg	13	57.35	8.73	52.07 ～ 62.62	p<0.001*
投与終了時（LOCF）	2 mg	276	47.52	11.99	46.10 ～ 48.94	p<0.001*
	4 mg	43	54.88	9.49	51.96 ～ 57.80	p<0.001*

単位：%，*：p<0.05（vs 投与前）
※：上段が2 mg維持例，下段が4 mg維持例
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.2.1.1，表14.2.3.1改変］

図 2.7.3.2-6　血清尿酸値低下率の推移（FYU-981-010）



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

(2) 副次評価項目

1) 各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

2 mg 維持例及び全体*における投与終了時の達成率はそれぞれ，89.86%（248/276 例）（両側 95%CI：85.67～93.15%）及び 88.96%（290/326 例）（両側 95%CI：85.04～92.14%），また，本薬における投与終了時の累積達成率**［2.7.3.1.2（4）2）項］は 90.60%（289/319 例）（両側 95%CI：86.85～93.56%）であった（表 2.7.3.2-18）．

*：治験薬を投与された全ての症例

**：本薬維持量を投与した患者集団における，投与終了時に血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した患者の割合

表 2.7.3.2-18　各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率（FYU-981-010）

時点	全体	2 mg維持例	4 mg維持例
投与2週後	94/325 28.92 24.05 ～ 34.18	93/275 33.82 28.25 ～ 39.74	1/43 2.33 0.06 ～ 12.29
投与6週後	181/322 56.21 50.60 ～ 61.71	176/276 63.77 57.79 ～ 69.44	4/43 9.30 2.59 ～ 22.14
投与10週後	282/314 89.81 85.92 ～ 92.92	255/271 94.10 90.59 ～ 96.59	27/43 62.79 46.73 ～ 77.02
投与14週後	268/311 86.17 81.83 ～ 89.81	268/269 99.63 97.95 ～ 99.99	0/42 0.00 0.00 ～ 8.41
投与18週後	270/311 86.82 82.54 ～ 90.37	250/269 92.94 89.19 ～ 95.69	20/42 47.62 32.00 ～ 63.58
投与22週後	279/306 91.18 87.42 ～ 94.10	244/263 92.78 88.95 ～ 95.59	35/43 81.40 66.60 ～ 91.61
投与26週後	279/304 91.78 88.10 ～ 94.61	242/262 92.37 88.46 ～ 95.28	37/42 88.10 74.37 ～ 96.02
投与30週後	268/300 89.33 85.28 ～ 92.59	231/259 89.19 84.76 ～ 92.70	37/41 90.24 76.87 ～ 97.28
投与34週後	268/297 90.24 86.28 ～ 93.36	229/257 89.11 84.64 ～ 92.64	39/40 97.50 86.84 ～ 99.94
投与38週後	96/106 90.57 83.33 ～ 95.38	82/92 89.13 80.92 ～ 94.66	14/14 100.00 76.84 ～ 100.00
投与42週後	92/105 87.62 79.76 ～ 93.24	81/92 88.04 79.61 ～ 93.88	11/13 84.62 54.55 ～ 98.08
投与46週後	97/105 92.38 85.54 ～ 96.65	84/91 92.31 84.79 ～ 96.85	13/14 92.86 66.13 ～ 99.82
投与50週後	99/105 94.29 87.98 ～ 97.87	86/92 93.48 86.34 ～ 97.57	13/13 100.00 75.29 ～ 100.00
投与54週後	97/104 93.27 86.62 ～ 97.25	85/91 93.41 86.20 ～ 97.54	12/13 92.31 63.97 ～ 99.81
投与58週後	97/105 92.38 85.54 ～ 96.65	84/92 91.30 83.58 ～ 96.17	13/13 100.00 75.29 ～ 100.00
投与終了時	290/326 88.96 85.04 ～ 92.14	248/276 89.86 85.67 ～ 93.15	289/319 90.60※ 86.85 ～ 93.56

上段：達成例数/解析対象例数，中段：達成率（%），下段：達成率の両側95%CI

※：累積達成率（2 mg維持例及び4 mg維持例における投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率）

［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.2.2.1，表14.2.2.3改変］

2）各時点における投与前値からの血清尿酸値変化量

各時点における投与前値からの血清尿酸値変化量の推移を表 2.7.3.2-19 に示した.

投与終了時における用量別の変化量では，2 mg 維持例で，-4.10 mg/dL（両側 95%CI：-4.24～-3.97 mg/dL），4 mg 維持例で-5.35 mg/dL（両側 95%CI：-5.68～-5.01 mg/dL）であり，いずれも対応のある t 検定で有意な差が認められた.

表 2.7.3.2-19　各時点における投与前値からの血清尿酸値変化量の推移（FYU-981-010）

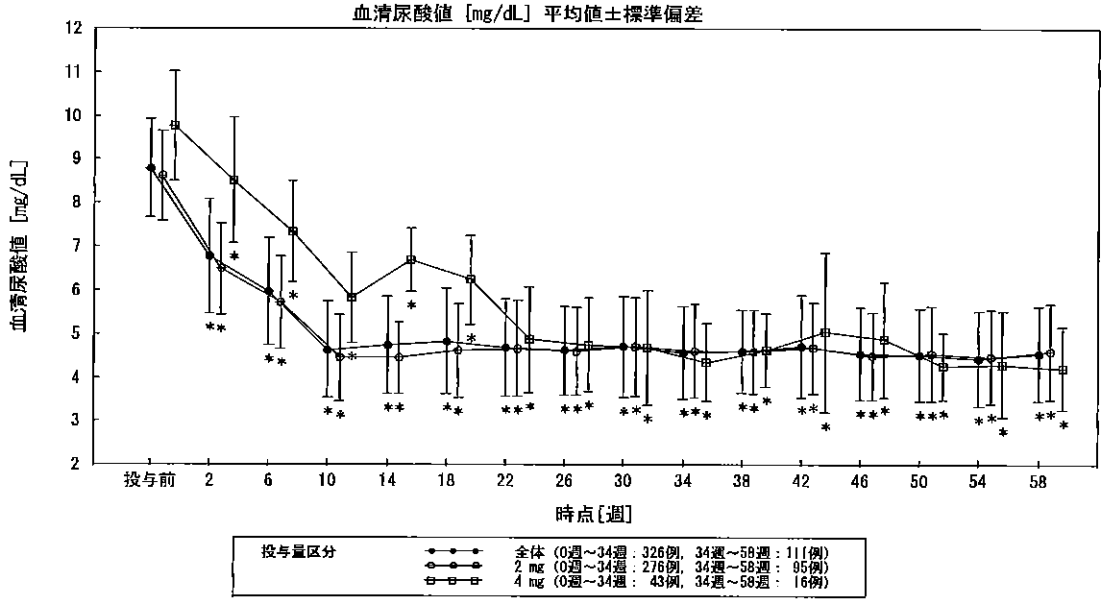
時点	投与終了時の用量※	症例数	平均値	標準偏差	両側95%CI	対応のあるt検定
投与2週後	2 mg	275	-2.14	0.87	-2.24 ～ -2.03	p<0.001*
	4 mg	43	-1.24	1.05	-1.56 ～ -0.91	p<0.001*
投与6週後	2 mg	276	-2.90	1.05	-3.03 ～ -2.78	p<0.001*
	4 mg	43	-2.41	1.05	-2.74 ～ -2.09	p<0.001*
投与10週後	2 mg	271	-4.18	1.06	-4.31 ～ -4.05	p<0.001*
	4 mg	43	-3.93	1.30	-4.33 ～ -3.53	p<0.001*
投与14週後	2 mg	269	-4.20	1.05	-4.32 ～ -4.07	p<0.001*
	4 mg	42	-3.05	1.00	-3.37 ～ -2.74	p<0.001*
投与18週後	2 mg	269	-4.02	1.12	-4.15 ～ -3.88	p<0.001*
	4 mg	42	-3.50	1.07	-3.84 ～ -3.17	p<0.001*
投与22週後	2 mg	263	-3.99	1.22	-4.14 ～ -3.84	p<0.001*
	4 mg	43	-4.89	1.40	-5.32 ～ -4.46	p<0.001*
投与26週後	2 mg	262	-4.05	1.09	-4.18 ～ -3.92	p<0.001*
	4 mg	42	-4.97	1.46	-5.42 ～ -4.51	p<0.001*
投与30週後	2 mg	259	-3.95	1.19	-4.10 ～ -3.81	p<0.001*
	4 mg	41	-5.09	1.59	-5.59 ～ -4.58	p<0.001*
投与34週後	2 mg	257	-4.05	1.07	-4.18 ～ -3.92	p<0.001*
	4 mg	40	-5.33	1.11	-5.69 ～ -4.97	p<0.001*
投与38週後	2 mg	92	-4.12	1.03	-4.33 ～ -3.91	p<0.001*
	4 mg	14	-5.17	1.08	-5.80 ～ -4.55	p<0.001*
投与42週後	2 mg	92	-4.04	1.07	-4.26 ～ -3.82	p<0.001*
	4 mg	13	-4.79	2.39	-6.24 ～ -3.35	p<0.001*
投与46週後	2 mg	91	-4.22	1.06	-4.44 ～ -4.00	p<0.001*
	4 mg	14	-4.94	1.78	-5.96 ～ -3.91	p<0.001*
投与50週後	2 mg	92	-4.17	1.23	-4.43 ～ -3.92	p<0.001*
	4 mg	13	-5.63	1.27	-6.40 ～ -4.87	p<0.001*
投与54週後	2 mg	91	-4.26	1.09	-4.49 ～ -4.03	p<0.001*
	4 mg	13	-5.58	1.40	-6.42 ～ -4.73	p<0.001*
投与58週後	2 mg	92	-4.12	1.17	-4.37 ～ -3.88	p<0.001*
	4 mg	13	-5.67	1.02	-6.28 ～ -5.05	p<0.001*
投与終了時	2 mg	276	-4.10	1.16	-4.24 ～ -3.97	p<0.001*
	4 mg	43	-5.35	1.09	-5.68 ～ -5.01	p<0.001*

単位：mg/dL，*：p<0.05（vs 投与前）
※：上段が2 mg維持例，下段が4 mg維持例
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.2.4.1改変］

3）各時点における血清尿酸値

各時点の血清尿酸値の推移を図 2.7.3.2-7 に示した.

図 2.7.3.2-7　血清尿酸値の推移（FYU-981-010）



*：p<0.05（vs 投与前），2 mg：FYU-981 2 mg投与，4 mg：FYU-981 4 mg投与

［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.5.1］

4）投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の蓄積達成率

投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の蓄積達成率を表 2.7.3.2-20 に示した．血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成例数は，本薬 2 mg の投与 14 週後で 268/269 例（投与 14 週後の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下未達成であった 1 例は，本来投与 18 週後以降 4 mg へ増量すべきところ，患者都合で本薬 2 mg を継続服用し，投与終了時も血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下未達成であった），本薬 4 mg の投与終了時で 41/43 例であった．したがって，蓄積達成率は 99.04%（309/312 例）となった.

表 2.7.3.2-20　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下蓄積達成率

評価項目		投与終了時 （投与量：2 mg 又は 4 mg）
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の蓄積達成率（%）	対象例数	312*
	達成例数	309**
	蓄積達成率	99.04
	95%CI	97.22～99.80

［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）　16.2.8 項（表 5.2.1_1）改変］

*：本薬 2 mg の投与 14 週後における有効性評価対象症例数+本薬 4 mg の有効性評価対象症例数

**：本薬 2 mg の投与 14 週後における有効性評価対象症例数（血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の症例数）+本薬 4 mg の投与終了時における血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下の症例数

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

被験者の人口統計学的特性及びその他の特性について，二重盲検試験（FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011及びFYU-981-014）及び長期投与試験（FYU-981-010）の結果（FAS）を表2.7.3.3-1，二重盲検試験の併合結果（FAS）を表2.7.3.3-2に示した．

痛風を含む高尿酸血症患者を本薬の有効性評価対象試験の主な選択基準としたが，痛風性関節炎又は痛風結節の既往のある被験者は二重盲検試験で80.7%（547/678例），長期投与試験で83.1%（271/326例）であった．

また，二重盲検試験において，性別は99.3%（673/678例）が男性，0.7%（5/678例）が女性であった．平均年齢は55.2歳であった．投与前の平均血清尿酸値は8.84 mg/dLであった．また，長期投与試験において，性別は99.4%（324/326例）が男性，0.6%（2/326例）が女性であった．平均年齢は53.9歳であった．投与前の平均血清尿酸値は8.79 mg/dLであった．

表 2.7.3.3-1 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性

項目	分類	FYU-981-003				
		P群 (20例)	1 mg群 (20例)	2 mg群 (19例)	4 mg群 (21例)	全体 (80例)
性別						
例数(%)	男性	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	80 (100.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		48.8	52.7	50.1	51.2	50.7
標準偏差		9.7	9.4	8.3	7.4	8.7
例数(%)	<65	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	80 (100.0)
	65≦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重(kg)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		76.23	73.22	75.92	78.95	76.12
標準偏差		14.47	10.40	13.67	17.36	14.13
BMI(kg/m^2)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		26.36	24.37	25.84	26.40	25.75
標準偏差		5.00	2.37	4.46	4.36	4.17
例数(%)	<25.0	12 (60.0)	11 (55.0)	10 (52.6)	9 (42.9)	42 (52.5)
	25.0≦	8 (40.0)	9 (45.0)	9 (47.4)	12 (57.1)	38 (47.5)
臨床診断名						
例数(%)	痛風又は痛風結節	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (100.0)	20 (95.2)	77 (96.3)
	高尿酸血症	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (3.8)
病型分類						
例数(%)	尿酸排泄低下型	15 (75.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	18 (85.7)	68 (85.0)
	混合型又は正常型	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (14.3)	12 (15.0)
高尿酸血症罹病期間						
例数(%)	<1年	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	1年≦ <10年	9 (45.0)	9 (45.0)	7 (36.8)	7 (33.3)	32 (40.0)
	10年≦	11 (55.0)	11 (55.0)	11 (57.9)	14 (66.7)	47 (58.8)
高尿酸血症治療期間						
例数(%)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	<1年	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.8)
	1年≦ <10年	13 (65.0)	12 (60.0)	12 (63.2)	12 (57.1)	49 (61.3)
	10年≦	5 (25.0)	8 (40.0)	6 (31.6)	9 (42.9)	28 (35.0)
投与前血清尿酸値(mg/dL)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		8.85	8.79	8.91	8.95	8.88
標準偏差		1.30	1.00	1.23	1.48	1.25
例数(%)	<8.0	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (21.1)	4 (19.0)	17 (21.3)
	8.0≦ <9.0	8 (40.0)	8 (40.0)	8 (42.1)	9 (42.9)	33 (41.3)
	9.0≦	7 (35.0)	8 (40.0)	7 (36.8)	8 (38.1)	30 (37.5)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		80.8	75.8	73.6	74.8	76.3
標準偏差		10.5	9.5	11.3	9.7	10.4
例数(%)	<60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60≦ <90	15 (75.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	20 (95.2)	70 (87.5)
	90≦	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	1 (4.8)	10 (12.5)
肝疾患合併症の有無						
例数(%)	なし	15 (75.0)	16 (80.0)	16 (84.2)	14 (66.7)	61 (76.3)
	あり	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.8)	7 (33.3)	19 (23.8)
飲酒習慣の有無						
例数(%)	なし	3 (15.0)	5 (25.0)	2 (10.5)	2 (9.5)	12 (15.0)
	あり	17 (85.0)	15 (75.0)	17 (89.5)	19 (90.5)	68 (85.0)
家族歴の有無						
例数(%)	なし	10 (50.0)	12 (60.0)	11 (57.9)	16 (76.2)	49 (61.3)
	あり	10 (50.0)	8 (40.0)	8 (42.1)	5 (23.8)	31 (38.8)
尿路結石既往の有無						
例数(%)	なし	20 (100.0)	16 (80.0)	17 (89.5)	17 (81.0)	70 (87.5)
	あり	0 (0.0)	4 (20.0)	2 (10.5)	4 (19.0)	10 (12.5)
投与前肝機能検査値異常の有無						
例数(%)	なし	18 (90.0)	19 (95.0)	18 (94.7)	15 (71.4)	70 (87.5)
	あり	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	6 (28.6)	10 (12.5)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.3-1 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性（続き）

項目	分類	FYU-981-006					
		P群 (39例)	0.5 mg群 (39例)	1 mg群 (42例)	2 mg群 (39例)	4 mg群 (40例)	全体 (199例)
性別							
例数(%)	男性	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)	38 (97.4)	39 (97.5)	196 (98.5)
	女性	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (1.5)
年齢(歳)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		52.8	58.5	57.4	55.0	58.0	56.4
標準偏差		11.0	12.1	12.4	13.5	10.5	12.0
例数(%)	<65	31 (79.5)	24 (61.5)	27 (64.3)	27 (69.2)	26 (65.0)	135 (67.8)
	65≦	8 (20.5)	15 (38.5)	15 (35.7)	12 (30.8)	14 (35.0)	64 (32.2)
体重(kg)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		76.49	76.33	74.26	76.42	79.97	76.67
標準偏差		13.41	14.93	8.11	17.10	12.52	13.47
BMI(kg/m^2)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		26.47	26.41	26.41	26.57	27.45	26.66
標準偏差		4.12	4.28	3.41	4.98	4.07	4.17
例数(%)	<25.0	15 (38.5)	16 (41.0)	17 (40.5)	19 (48.7)	12 (30.0)	79 (39.7)
	25.0≦	24 (61.5)	23 (59.0)	25 (59.5)	20 (51.3)	28 (70.0)	120 (60.3)
臨床診断名							
例数(%)	痛風又は痛風結節	35 (89.7)	31 (79.5)	35 (83.3)	33 (84.6)	30 (75.0)	164 (82.4)
	高尿酸血症	4 (10.3)	8 (20.5)	7 (16.7)	6 (15.4)	10 (25.0)	35 (17.6)
病型分類							
例数(%)	尿酸排泄低下型	33 (84.6)	31 (79.5)	39 (92.9)	29 (74.4)	34 (85.0)	166 (83.4)
	混合型又は正常型	6 (15.4)	8 (20.5)	3 (7.1)	10 (25.6)	6 (15.0)	33 (16.6)
高尿酸血症罹病期間							
例数(%)	<1年	3 (7.7)	2 (5.1)	2 (4.8)	2 (5.1)	3 (7.5)	12 (6.0)
	1年≦ <10年	23 (59.0)	17 (43.6)	19 (45.2)	14 (35.9)	17 (42.5)	90 (45.2)
	10年≦	13 (33.3)	20 (51.3)	21 (50.0)	23 (59.0)	20 (50.0)	97 (48.7)
高尿酸血症治療期間							
例数(%)	なし	9 (23.1)	7 (17.9)	14 (33.3)	11 (28.2)	11 (27.5)	52 (26.1)
	<1年	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.4)	6 (15.4)	1 (2.5)	13 (6.5)
	1年≦ <10年	18 (46.2)	16 (41.0)	17 (40.5)	11 (28.2)	17 (42.5)	79 (39.7)
	10年≦	10 (25.6)	13 (33.3)	10 (23.8)	11 (28.2)	11 (27.5)	55 (27.6)
投与前血清尿酸値(mg/dL)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		8.93	9.02	8.84	8.96	8.94	8.94
標準偏差		1.04	1.20	1.07	1.14	1.10	1.10
例数(%)	<8.0	7 (17.9)	7 (17.9)	8 (19.0)	7 (17.9)	7 (17.5)	36 (18.1)
	8.0≦ <9.0	14 (35.9)	13 (33.3)	15 (35.7)	14 (35.9)	14 (35.0)	70 (35.2)
	9.0≦	18 (46.2)	19 (48.7)	19 (45.2)	18 (46.2)	19 (47.5)	93 (46.7)
投与前eGFR($mL/min/1.73m^2$)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		71.4	69.2	71.2	71.0	69.8	70.5
標準偏差		13.9	15.1	15.5	15.4	13.9	14.6
例数(%)	<60	8 (20.5)	10 (25.6)	9 (21.4)	9 (23.1)	10 (25.0)	46 (23.1)
	60≦ <90	26 (66.7)	25 (64.1)	28 (66.7)	26 (66.7)	27 (67.5)	132 (66.3)
	90≦	5 (12.8)	4 (10.3)	5 (11.9)	4 (10.3)	3 (7.5)	21 (10.6)
肝疾患合併症の有無							
例数(%)	なし	22 (56.4)	32 (82.1)	29 (69.0)	29 (74.4)	22 (55.0)	134 (67.3)
	あり	17 (43.6)	7 (17.9)	13 (31.0)	10 (25.6)	18 (45.0)	65 (32.7)
飲酒習慣の有無							
例数(%)	なし	14 (35.9)	15 (38.5)	15 (35.7)	13 (33.3)	16 (40.0)	73 (36.7)
	あり	25 (64.1)	24 (61.5)	27 (64.3)	26 (66.7)	24 (60.0)	126 (63.3)
家族歴の有無							
例数(%)	なし	31 (79.5)	30 (76.9)	35 (83.3)	29 (74.4)	31 (77.5)	156 (78.4)
	あり	8 (20.5)	9 (23.1)	7 (16.7)	10 (25.6)	9 (22.5)	43 (21.6)
尿路結石既往の有無							
例数(%)	なし	37 (94.9)	34 (87.2)	38 (90.5)	35 (89.7)	35 (87.5)	179 (89.9)
	あり	2 (5.1)	5 (12.8)	4 (9.5)	4 (10.3)	5 (12.5)	20 (10.1)
投与前肝機能検査値異常の有無							
例数(%)	なし	29 (74.4)	30 (76.9)	34 (81.0)	34 (87.2)	29 (72.5)	156 (78.4)
	あり	10 (25.6)	9 (23.1)	8 (19.0)	5 (12.8)	11 (27.5)	43 (21.6)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.3-1 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性（続き）

項目	分類	FYU-981-011			FYU-981-014		
		2 mg群 (102例)	B群 (98例)	全体 (200例)	2 mg群 (99例)	F群 (100例)	全体 (199例)
性別							
例数(%)	男性	100 (98.0)	98 (100.0)	198 (99.0)	99 (100.0)	100 (100.0)	199 (100.0)
	女性	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		55.0	54.7	54.8	55.1	57.1	56.1
標準偏差		10.3	10.4	10.3	10.8	10.6	10.7
例数(%)	<65	84 (82.4)	80 (81.6)	164 (82.0)	74 (74.7)	68 (68.0)	142 (71.4)
	65≦	18 (17.6)	18 (18.4)	36 (18.0)	25 (25.3)	32 (32.0)	57 (28.6)
体重(kg)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		75.73	74.85	75.30	78.63	75.27	76.94
標準偏差		13.30	12.63	12.95	12.36	12.37	12.45
BMI(kg/m^2)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		25.80	26.14	25.96	26.79	26.08	26.43
標準偏差		3.98	3.91	3.94	3.68	3.76	3.73
例数(%)	<25.0	47 (46.1)	38 (38.8)	85 (42.5)	31 (31.3)	41 (41.0)	72 (36.2)
	25.0≦	55 (53.9)	60 (61.2)	115 (57.5)	68 (68.7)	59 (59.0)	127 (63.8)
臨床診断名							
例数(%)	痛風又は痛風結節	83 (81.4)	77 (78.6)	160 (80.0)	74 (74.7)	72 (72.0)	146 (73.4)
	高尿酸血症	19 (18.6)	21 (21.4)	40 (20.0)	25 (25.3)	28 (28.0)	53 (26.6)
病型分類							
例数(%)	尿酸排泄低下型	91 (89.2)	90 (91.8)	181 (90.5)	87 (87.9)	89 (89.0)	176 (88.4)
	混合型又は正常型	11 (10.8)	8 (8.2)	19 (9.5)	12 (12.1)	11 (11.0)	23 (11.6)
高尿酸血症罹病期間							
例数(%)	<1年	5 (4.9)	6 (6.1)	11 (5.5)	4 (4.0)	7 (7.0)	11 (5.5)
	1年≦ <10年	48 (47.1)	40 (40.8)	88 (44.0)	52 (52.5)	52 (52.0)	104 (52.3)
	10年≦	49 (48.0)	52 (53.1)	101 (50.5)	43 (43.4)	41 (41.0)	84 (42.2)
高尿酸血症治療期間							
例数(%)	なし	28 (27.5)	23 (23.5)	51 (25.5)	31 (31.3)	37 (37.0)	68 (34.2)
	<1年	16 (15.7)	11 (11.2)	27 (13.5)	17 (17.2)	9 (9.0)	26 (13.1)
	1年≦ <10年	38 (37.3)	41 (41.8)	79 (39.5)	44 (44.4)	48 (48.0)	92 (46.2)
	10年≦	20 (19.6)	23 (23.5)	43 (21.5)	7 (7.1)	6 (6.0)	13 (6.5)
投与前血清尿酸値(mg/dL)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		8.90	8.92	8.91	8.61	8.67	8.64
標準偏差		1.16	1.28	1.21	1.05	1.06	1.05
例数(%)	<8.0	19 (18.6)	19 (19.4)	38 (19.0)	22 (22.2)	21 (21.0)	43 (21.6)
	8.0≦ <9.0	37 (36.3)	35 (35.7)	72 (36.0)	49 (49.5)	49 (49.0)	98 (49.2)
	9.0≦	46 (45.1)	44 (44.9)	90 (45.0)	28 (28.3)	30 (30.0)	58 (29.1)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		65.3	66.2	65.8	70.5	69.7	70.1
標準偏差		11.5	12.1	11.8	16.2	15.3	15.7
例数(%)	<60	32 (31.4)	30 (30.6)	62 (31.0)	22 (22.2)	22 (22.0)	44 (22.1)
	60≦ <90	69 (67.6)	67 (68.4)	136 (68.0)	67 (67.7)	68 (68.0)	135 (67.8)
	90≦	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	10 (10.1)	10 (10.0)	20 (10.1)
肝疾患合併症の有無							
例数(%)	なし	71 (69.6)	63 (64.3)	134 (67.0)	60 (60.6)	64 (64.0)	124 (62.3)
	あり	31 (30.4)	35 (35.7)	66 (33.0)	39 (39.4)	36 (36.0)	75 (37.7)
飲酒習慣の有無							
例数(%)	なし	35 (34.3)	25 (25.5)	60 (30.0)	41 (41.4)	34 (34.0)	75 (37.7)
	あり	67 (65.7)	73 (74.5)	140 (70.0)	58 (58.6)	66 (66.0)	124 (62.3)
家族歴の有無							
例数(%)	なし	77 (75.5)	75 (76.5)	152 (76.0)	80 (80.8)	81 (81.0)	161 (80.9)
	あり	25 (24.5)	23 (23.5)	48 (24.0)	19 (19.2)	19 (19.0)	38 (19.1)
尿路結石既往の有無							
例数(%)	なし	92 (90.2)	83 (84.7)	175 (87.5)	78 (78.8)	81 (81.0)	159 (79.9)
	あり	10 (9.8)	15 (15.3)	25 (12.5)	21 (21.2)	19 (19.0)	40 (20.1)
投与前肝機能検査値異常の有無							
例数(%)	なし	92 (90.2)	83 (84.7)	175 (87.5)	80 (80.8)	72 (72.0)	152 (76.4)
	あり	10 (9.8)	15 (15.3)	25 (12.5)	19 (19.2)	28 (28.0)	47 (23.6)

B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

表 2.7.3.3-1 被験者の人口統計学的特性及びその他の特性（続き）

項目	分類	FYU-981-010		
		2 mg維持例 (276例)	4 mg維持例 (43例)	全体 (326例)
性別				
例数(%)	男性	274 (99.3)	43 (100.0)	324 (99.4)
	女性	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)
年齢(歳)				
例数		276	43	326
平均値		54.2	51.3	53.9
標準偏差		10.4	10.5	10.5
例数(%)	＜65	224 (81.2)	37 (86.0)	266 (81.6)
	65≦	52 (18.8)	6 (14.0)	60 (18.4)
体重(kg)				
例数		276	43	326
平均値		76.01	82.17	76.77
標準偏差		11.90	14.12	12.37
BMI(kg/m^2)				
例数		276	43	326
平均値		26.19	28.07	26.42
標準偏差		3.61	4.53	3.78
例数(%)	＜25.0	109 (39.5)	14 (32.6)	127 (39.0)
	25.0≦	167 (60.5)	29 (67.4)	199 (61.0)
臨床診断名				
例数(%)	痛風又は痛風結節	227 (82.2)	37 (86.0)	271 (83.1)
	高尿酸血症	49 (17.8)	6 (14.0)	55 (16.9)
病型分類				
例数(%)	尿酸排泄低下型	237 (85.9)	36 (83.7)	279 (85.6)
	混合型又は正常型	39 (14.1)	7 (16.3)	47 (14.4)
高尿酸血症罹病期間				
例数(%)	＜1年	30 (10.9)	3 (7.0)	33 (10.1)
	1年≦ ＜10年	149 (54.0)	21 (48.8)	173 (53.1)
	10年≦	97 (35.1)	19 (44.2)	120 (36.8)
高尿酸血症治療期間				
例数(%)	なし	156 (56.5)	21 (48.8)	180 (55.2)
	＜1年	27 (9.8)	4 (9.3)	31 (9.5)
	1年≦ ＜10年	68 (24.6)	8 (18.6)	78 (23.9)
	10年≦	25 (9.1)	10 (23.3)	37 (11.3)
投与前血清尿酸値(mg/dL)				
例数		276	43	326
平均値		8.63	9.76	8.79
標準偏差		1.03	1.25	1.13
例数(%)	＜8.0	74 (26.8)	2 (4.7)	77 (23.6)
	8.0≦ ＜9.0	112 (40.6)	8 (18.6)	122 (37.4)
	9.0≦	90 (32.6)	33 (76.7)	127 (39.0)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)				
例数		276	43	326
平均値		69.7	70.0	69.6
標準偏差		12.7	15.7	13.2
例数(%)	＜60	62 (22.5)	8 (18.6)	73 (22.4)
	60≦ ＜90	194 (70.3)	31 (72.1)	229 (70.2)
	90≦	20 (7.2)	4 (9.3)	24 (7.4)
肝疾患合併症の有無				
例数(%)	なし	183 (66.3)	25 (58.1)	214 (65.6)
	あり	93 (33.7)	18 (41.9)	112 (34.4)
飲酒習慣の有無				
例数(%)	なし	135 (48.9)	19 (44.2)	156 (47.9)
	あり	141 (51.1)	24 (55.8)	170 (52.1)
家族歴の有無				
例数(%)	なし	217 (78.6)	29 (67.4)	252 (77.3)
	あり	59 (21.4)	14 (32.6)	74 (22.7)
尿路結石既往の有無				
例数(%)	なし	248 (89.9)	41 (95.3)	291 (89.3)
	あり	28 (10.1)	2 (4.7)	35 (10.7)
投与前肝機能検査値異常の有無				
例数(%)	なし	234 (84.8)	30 (69.8)	269 (82.5)
	あり	42 (15.2)	13 (30.2)	57 (17.5)

表 2.7.3.3-2　被験者の人口統計学的特性及びその他の特性（併合）

項目	分類	P群 (59例)	0.5 mg群 (39例)	1 mg群 (62例)	2 mg群 (259例)	4 mg群 (61例)	B群 (98例)	F群 (100例)	全体 (678例)
性別									
例数(%)	男性	58 (98.3)	39 (100.0)	62 (100.0)	256 (98.8)	60 (98.4)	98 (100.0)	100 (100.0)	673 (99.3)
	女性	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
年齢(歳)									
例数		59	39	62	259	61	98	100	678
平均値		51.4	58.5	55.9	54.7	55.7	54.7	57.1	55.2
標準偏差		10.7	12.1	11.7	10.9	10.0	10.4	10.6	10.9
例数(%)	＜65	51 (86.4)	24 (61.5)	47 (75.8)	204 (78.8)	47 (77.0)	80 (81.6)	68 (68.0)	521 (76.8)
	65≦	8 (13.6)	15 (38.5)	15 (24.2)	55 (21.2)	14 (23.0)	18 (18.4)	32 (32.0)	157 (23.2)
体重(kg)									
例数		59	39	62	259	61	98	100	678
平均値		76.40	76.33	73.92	76.96	79.62	74.85	75.27	76.28
標準偏差		13.66	14.93	8.84	13.61	14.23	12.63	12.37	13.09
BMI(kg/m^2)									
例数		59	39	62	259	61	98	100	678
平均値		26.43	26.41	25.75	26.30	27.09	26.14	26.08	26.28
標準偏差		4.40	4.28	3.23	4.07	4.17	3.91	3.76	3.98
例数(%)	＜25.0	27 (45.8)	16 (41.0)	28 (45.2)	107 (41.3)	21 (34.4)	38 (38.8)	41 (41.0)	278 (41.0)
	25.0≦	32 (54.2)	23 (59.0)	34 (54.8)	152 (58.7)	40 (65.6)	60 (61.2)	59 (59.0)	400 (59.0)
臨床診断名									
例数(%)	痛風又は痛風結節	54 (91.5)	31 (79.5)	54 (87.1)	209 (80.7)	50 (82.0)	77 (78.6)	72 (72.0)	547 (80.7)
	高尿酸血症	5 (8.5)	8 (20.5)	8 (12.9)	50 (19.3)	11 (18.0)	21 (21.4)	28 (28.0)	131 (19.3)
病型分類									
例数(%)	尿酸排泄低下型	48 (81.4)	31 (79.5)	57 (91.9)	224 (86.5)	52 (85.2)	90 (91.8)	89 (89.0)	591 (87.2)
	混合型又は正常型	11 (18.6)	8 (20.5)	5 (8.1)	35 (13.5)	9 (14.8)	8 (8.2)	11 (11.0)	87 (12.8)
高尿酸血症罹病期間									
例数(%)	＜1年	3 (5.1)	2 (5.1)	2 (3.2)	12 (4.6)	3 (4.9)	6 (6.1)	7 (7.0)	35 (5.2)
	1年≦ ＜10年	32 (54.2)	17 (43.6)	28 (45.2)	121 (46.7)	24 (39.3)	40 (40.8)	52 (52.0)	314 (46.3)
	10年≦	24 (40.7)	20 (51.3)	32 (51.6)	126 (48.6)	34 (55.7)	52 (53.1)	41 (41.0)	329 (48.5)
高尿酸血症治療期間									
例数(%)	なし	9 (15.3)	7 (17.9)	14 (22.6)	70 (27.0)	11 (18.0)	23 (23.5)	37 (37.0)	171 (25.2)
	＜1年	4 (6.8)	3 (7.7)	1 (1.6)	40 (15.4)	1 (1.6)	11 (11.2)	9 (9.0)	69 (10.2)
	1年≦ ＜10年	31 (52.5)	16 (41.0)	29 (46.8)	105 (40.5)	29 (47.5)	41 (41.8)	48 (48.0)	299 (44.1)
	10年≦	15 (25.4)	13 (33.3)	18 (29.0)	44 (17.0)	20 (32.8)	23 (23.5)	6 (6.0)	139 (20.5)
投与前血清尿酸値(mg/dL)									
例数		59	39	62	259	61	98	100	678
平均値		8.91	9.02	8.83	8.80	8.94	8.92	8.67	8.84
標準偏差		1.12	1.20	1.04	1.12	1.23	1.28	1.06	1.14
例数(%)	＜8.0	12 (20.3)	7 (17.9)	12 (19.4)	52 (20.1)	11 (18.0)	19 (19.4)	21 (21.0)	134 (19.8)
	8.0≦ ＜9.0	22 (37.3)	13 (33.3)	23 (37.1)	108 (41.7)	23 (37.7)	35 (35.7)	49 (49.0)	273 (40.3)
	9.0≦	25 (42.4)	19 (48.7)	27 (43.5)	99 (38.2)	27 (44.3)	44 (44.9)	30 (30.0)	271 (40.0)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)									
例数		59	39	62	259	61	98	100	678
平均値		74.6	69.2	72.7	68.8	71.5	66.2	69.7	69.7
標準偏差		13.5	15.1	13.9	14.3	12.8	12.1	15.3	14.1
例数(%)	＜60	8 (13.6)	10 (25.6)	9 (14.5)	63 (24.3)	10 (16.4)	30 (30.6)	22 (22.0)	152 (22.4)
	60≦ ＜90	41 (69.5)	25 (64.1)	46 (74.2)	179 (69.1)	47 (77.0)	67 (68.4)	68 (68.0)	473 (69.8)
	90≦	10 (16.9)	4 (10.3)	7 (11.3)	17 (6.6)	4 (6.6)	1 (1.0)	10 (10.0)	53 (7.8)
肝疾患合併症の有無									
例数(%)	なし	37 (62.7)	32 (82.1)	45 (72.6)	176 (68.0)	36 (59.0)	63 (64.3)	64 (64.0)	453 (66.8)
	あり	22 (37.3)	7 (17.9)	17 (27.4)	83 (32.0)	25 (41.0)	35 (35.7)	36 (36.0)	225 (33.2)
飲酒習慣の有無									
例数(%)	なし	17 (28.8)	15 (38.5)	20 (32.3)	91 (35.1)	18 (29.5)	25 (25.5)	34 (34.0)	220 (32.4)
	あり	42 (71.2)	24 (61.5)	42 (67.7)	168 (64.9)	43 (70.5)	73 (74.5)	66 (66.0)	458 (67.6)
家族歴の有無									
例数(%)	なし	41 (69.5)	30 (76.9)	47 (75.8)	197 (76.1)	47 (77.0)	75 (76.5)	81 (81.0)	518 (76.4)
	あり	18 (30.5)	9 (23.1)	15 (24.2)	62 (23.9)	14 (23.0)	23 (23.5)	19 (19.0)	160 (23.6)
尿路結石既往の有無									
例数(%)	なし	57 (96.6)	34 (87.2)	54 (87.1)	222 (85.7)	52 (85.2)	83 (84.7)	81 (81.0)	583 (86.0)
	あり	2 (3.4)	5 (12.8)	8 (12.9)	37 (14.3)	9 (14.8)	15 (15.3)	19 (19.0)	95 (14.0)
投与前肝機能検査値異常の有無									
例数(%)	なし	47 (79.7)	30 (76.9)	53 (85.5)	224 (86.5)	44 (72.1)	83 (84.7)	72 (72.0)	553 (81.6)
	あり	12 (20.3)	9 (23.1)	9 (14.5)	35 (13.5)	17 (27.9)	15 (15.3)	28 (28.0)	125 (18.4)

P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

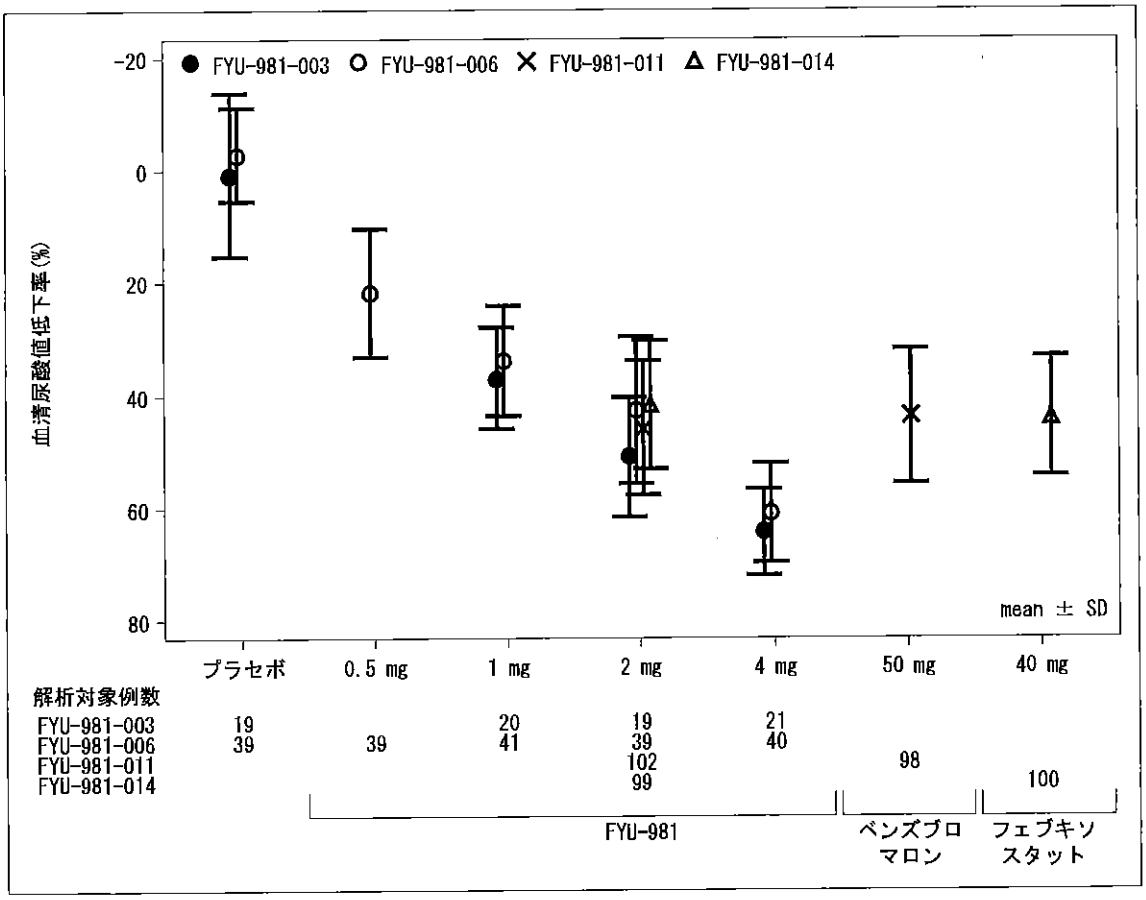
2.7.3.3.2.1　二重盲検試験（4 試験）

（1）血清尿酸値低下率

主要評価項目である投与終了時の血清尿酸値低下率を図 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-3 に示した．

本薬 2 mg 群の血清尿酸値低下率（平均値）は，FYU-981-003 試験で 50.91%，FYU-981-006 試験で 42.66%，FYU-981-011 試験で 45.92%，FYU-981-014 試験で 41.82%，4 試験併合で 44.23%であった．本薬 4 mg 群では，FYU-981-003 試験で 64.37%，FYU-981-006 試験で 61.09%，2 試験併合で 62.22%であった．また，プラセボ群の血清尿酸値低下率（平均値）は-1.63%（2 試験併合），ベンズブロマロン群で 43.87%，フェブキソスタット群で 44.00%であった．

図 2.7.3.3-1　試験毎の投与終了時の血清尿酸値低下率（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-3　試験毎の投与終了時の血清尿酸値低下率（LOCF）

投与群		血清尿酸値低下率(投与終了時)(%)				
		FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014	合計
P群	例数	19	39	-	-	58
	平均値	0.85	-2.83	-	-	-1.63
	標準偏差	14.53	8.19	-	-	10.70
	最小値	-21.9	-19.8	-	-	-21.9
	中央値	3.03	-3.85	-	-	-1.11
	最大値	28.2	13.8	-	-	28.2
0.5 mg群	例数	-	39	-	-	39
	平均値	-	21.81	-	-	21.81
	標準偏差	-	11.35	-	-	11.35
	最小値	-	-18.1	-	-	-18.1
	中央値	-	22.11	-	-	22.11
	最大値	-	38.1	-	-	38.1
1 mg群	例数	20	41	-	-	61
	平均値	37.03	33.77	-	-	34.84
	標準偏差	8.92	9.82	-	-	9.59
	最小値	21.1	4.1	-	-	4.1
	中央値	39.11	35.23	-	-	36.11
	最大値	51.9	54.4	-	-	54.4
2 mg群	例数	19	39	102	99	259
	平均値	50.91	42.66	45.92	41.82	44.23
	標準偏差	10.61	13.16	11.94	11.47	12.09
	最小値	27.9	16.3	9.9	4.9	4.9
	中央値	51.81	45.54	46.99	43.02	45.54
	最大値	63.3	68.4	70.5	64.7	70.5
4 mg群	例数	21	40	-	-	61
	平均値	64.37	61.09	-	-	62.22
	標準偏差	7.67	8.75	-	-	8.48
	最小値	51.7	40.0	-	-	40.0
	中央値	64.20	63.33	-	-	64.20
	最大値	77.0	73.2	-	-	77.0
B群	例数	-	-	98	-	98
	平均値	-	-	43.87	-	43.87
	標準偏差	-	-	11.84	-	11.84
	最小値	-	-	9.1	-	9.1
	中央値	-	-	46.86	-	46.86
	最大値	-	-	68.4	-	68.4
F群	例数	-	-	-	100	100
	平均値	-	-	-	44.00	44.00
	標準偏差	-	-	-	10.63	10.63
	最小値	-	-	-	17.9	17.9
	中央値	-	-	-	44.38	44.38
	最大値	-	-	-	68.9	68.9

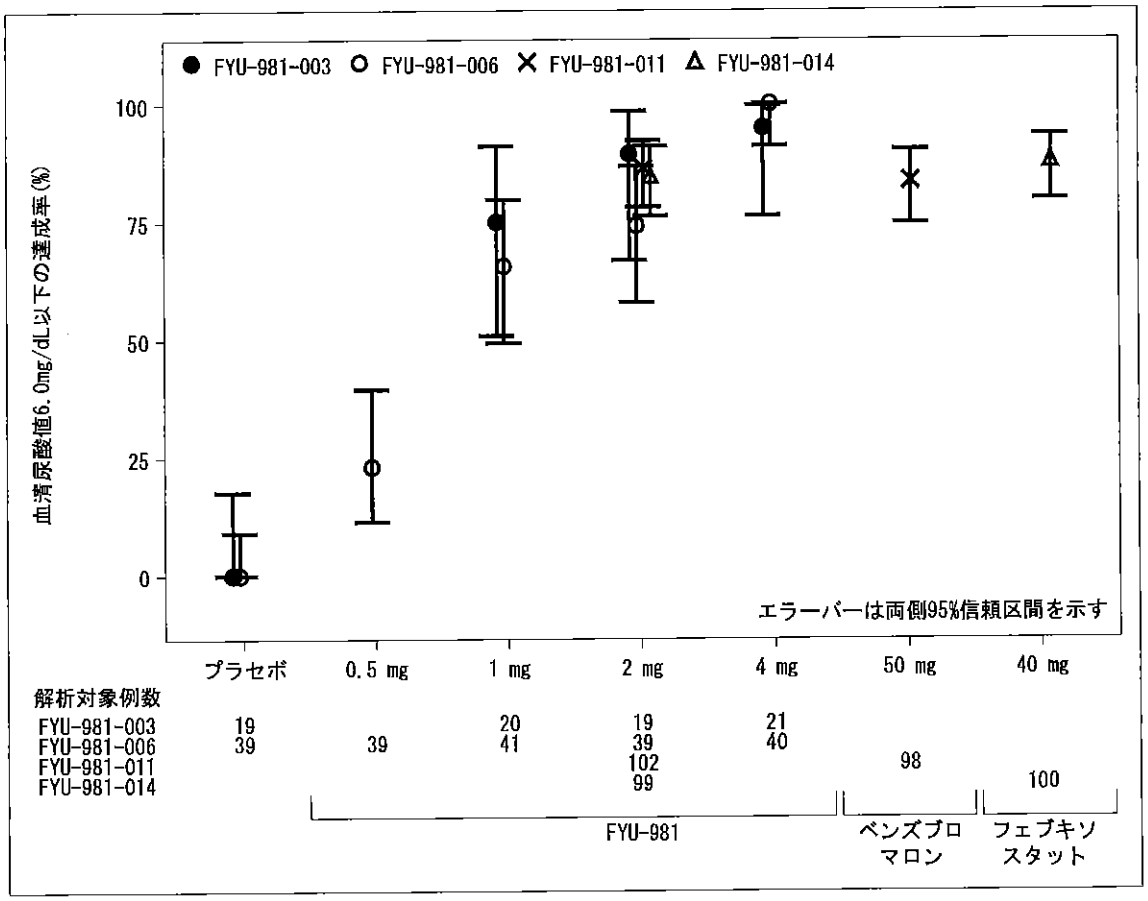
P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

(2) 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を図 2.7.3.3-2 及び表 2.7.3.3-4 に示した.

本薬 2 mg 群の達成率は, FYU-981-003 試験で 89.5% (17/19 例), FYU-981-006 試験で 74.4% (29/39 例), FYU-981-011 試験で 86.3% (88/102 例), FYU-981-014 試験で 84.8% (84/99 例), 4 試験併合で 84.2% (218/259 例) であった. 本薬 4 mg 群では, FYU-981-003 試験で 95.2% (20/21 例), FYU-981-006 試験で 100.0% (40/40 例), 2 試験併合で 98.4% (60/61 例) であった. また, プラセボ群の達成率は 0.0% (0/58 例) (2 試験併合), ベンズブロマロン群で 83.7% (82/98 例), フェブキソスタット群で 88.0% (88/100 例) であった.

図 2.7.3.3-2　試験毎の投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (LOCF)



併合解析対象試験 : FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014

表 2.7.3.3-4 試験毎の投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率 (LOCF)

投与群	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成(投与終了時)				
	FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014	合計
P群	0/19	0/39	-	-	0/58
	0.0	0.0	-	-	0.0
	0.0 ～ 17.6	0.0 ～ 9.0	-	-	0.0 ～ 6.2
0.5 mg群	-	9/39	-	-	9/39
	-	23.1	-	-	23.1
	-	11.1 ～ 39.3	-	-	11.1 ～ 39.3
1 mg群	15/20	27/41	-	-	42/61
	75.0	65.9	-	-	68.9
	50.9 ～ 91.3	49.4 ～ 79.9	-	-	55.7 ～ 80.1
2 mg群	17/19	29/39	88/102	84/99	218/259
	89.5	74.4	86.3	84.8	84.2
	66.9 ～ 98.7	57.9 ～ 87.0	78.0 ～ 92.3	76.2 ～ 91.3	79.1 ～ 88.4
4 mg群	20/21	40/40	-	-	60/61
	95.2	100.0	-	-	98.4
	76.2 ～ 99.9	91.2 ～ 100.0	-	-	91.2 ～ 100.0
B群	-	-	82/98	-	82/98
	-	-	83.7	-	83.7
	-	-	74.8 ～ 90.4	-	74.8 ～ 90.4
F群	-	-	-	88/100	88/100
	-	-	-	88.0	88.0
	-	-	-	80.0 ～ 93.6	80.0 ～ 93.6

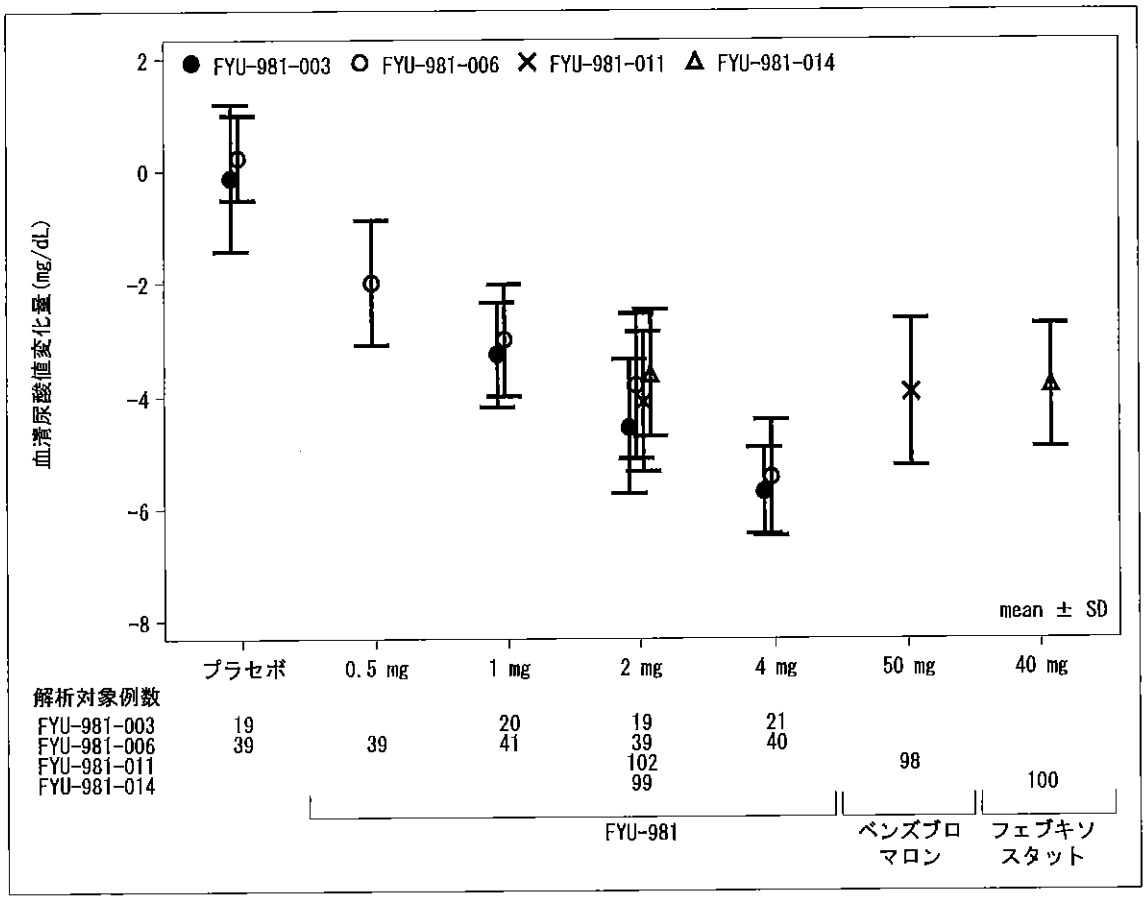
上段：達成例数/解析対象例数，中段：達成率(%)，下段：達成率の両側95%信頼区間
P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

(3) 血清尿酸値変化量

投与終了時の血清尿酸値変化量を図 2.7.3.3-3 及び表 2.7.3.3-5 に示した.

本薬 2 mg 群の変化量（平均値）は，FYU-981-003 試験で-4.55 mg/dL，FYU-981-006 試験で-3.82 mg/dL，FYU-981-011 試験で-4.10 mg/dL，FYU-981-014 試験で-3.61 mg/dL，4 試験併合で-3.90 mg/dL であった．本薬 4 mg 群では，FYU-981-003 試験で-5.70 mg/dL，FYU-981-006 試験で-5.47 mg/dL，2 試験併合で-5.55 mg/dL であった．また，プラセボ群の変化量（平均値）は 0.11 mg/dL（2 試験併合），ベンズブロマロン群で-3.94 mg/dL，フェブキソスタット群で-3.83 mg/dL であった.

図 2.7.3.3-3　試験毎の投与終了時の血清尿酸値変化量（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-5 試験毎の投与終了時の血清尿酸値変化量（LOCF）

投与群		血清尿酸値変化量(投与終了時)(mg/dL)				
		FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014	合計
P群	例数	19	39	-	-	58
	平均値	-0.13	0.23	-	-	0.11
	標準偏差	1.29	0.75	-	-	0.96
	最小値	-2.4	-1.7	-	-	-2.4
	中央値	-0.30	0.30	-	-	0.10
	最大値	2.0	1.9	-	-	2.0
0.5 mg群	例数	-	39	-	-	39
	平均値	-	-1.98	-	-	-1.98
	標準偏差	-	1.11	-	-	1.11
	最小値	-	-4.1	-	-	-4.1
	中央値	-	-2.00	-	-	-2.00
	最大値	-	1.7	-	-	1.7
1 mg群	例数	20	41	-	-	61
	平均値	-3.27	-3.01	-	-	-3.10
	標準偏差	0.93	1.00	-	-	0.98
	最小値	-5.6	-5.6	-	-	-5.6
	中央値	-3.30	-3.10	-	-	-3.10
	最大値	-1.6	-0.4	-	-	-0.4
2 mg群	例数	19	39	102	99	259
	平均値	-4.55	-3.82	-4.10	-3.61	-3.90
	標準偏差	1.19	1.29	1.25	1.12	1.23
	最小値	-6.9	-7.1	-7.5	-7.7	-7.7
	中央値	-4.50	-3.70	-4.10	-3.50	-4.00
	最大値	-2.3	-1.5	-0.8	-0.4	-0.4
4 mg群	例数	21	40	-	-	61
	平均値	-5.70	-5.47	-	-	-5.55
	標準偏差	0.77	1.03	-	-	0.95
	最小値	-7.3	-8.0	-	-	-8.0
	中央値	-5.70	-5.60	-	-	-5.60
	最大値	-3.8	-2.8	-	-	-2.8
B群	例数	-	-	98	-	98
	平均値	-	-	-3.94	-	-3.94
	標準偏差	-	-	1.30	-	1.30
	最小値	-	-	-8.0	-	-8.0
	中央値	-	-	-3.95	-	-3.95
	最大値	-	-	-0.8	-	-0.8
F群	例数	-	-	-	100	100
	平均値	-	-	-	-3.83	-3.83
	標準偏差	-	-	-	1.10	1.10
	最小値	-	-	-	-7.3	-7.3
	中央値	-	-	-	-3.90	-3.90
	最大値	-	-	-	-1.5	-1.5

P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

2.7.3.3.2.2　長期投与試験

長期投与試験（FYU-981-010）の結果に基づく，本薬2 mg維持例，本薬4 mg維持例及び全体を対象とした各時点における血清尿酸値の推移を表2.7.3.3-6，本薬2 mg及び4 mg維持例の血清尿酸値低下率の推移を表2.7.3.2-17に示した．

本薬2 mg及び4 mg維持例の投与終了時の血清尿酸値低下率（平均値）は47.52%，54.88%であった．

表 2.7.3.3-6　各時点における血清尿酸値の推移

時点		2 mg 維持例	4 mg 維持例	全体
投与前	例数	276	43	326
	平均値	8.63	9.76	8.79
	標準偏差	1.03	1.25	1.13
投与 2 週後	例数	275	43	325
	平均値	6.49	8.52	6.78
	標準偏差	1.05	1.43	1.31
投与 6 週後	例数	276	43	322
	平均値	5.73	7.35	5.96
	標準偏差	1.06	1.16	1.23
投与 10 週後	例数	271	43	314
	平均値	4.45	5.83	4.64
	標準偏差	0.99	1.03	1.10
投与 14 週後	例数	269	42	311
	平均値	4.45	6.69	4.75
	標準偏差	0.83	0.73	1.12
投与 18 週後	例数	269	42	311
	平均値	4.62	6.24	4.84
	標準偏差	1.08	1.01	1.21
投与 22 週後	例数	263	43	306
	平均値	4.66	4.87	4.69
	標準偏差	1.10	1.21	1.12
投与 26 週後	例数	262	42	304
	平均値	4.60	4.75	4.62
	標準偏差	1.01	1.07	1.02
投与 30 週後	例数	259	41	300
	平均値	4.71	4.69	4.71
	標準偏差	1.13	1.32	1.16
投与 34 週後	例数	257	40	297
	平均値	4.61	4.35	4.57
	標準偏差	1.08	0.90	1.06
投与 38 週後	例数	92	14	106
	平均値	4.60	4.64	4.60
	標準偏差	0.96	0.84	0.94
投与 42 週後	例数	92	13	105
	平均値	4.68	5.04	4.72
	標準偏差	1.05	1.83	1.17
投与 46 週後	例数	91	14	105
	平均値	4.50	4.87	4.55
	標準偏差	1.01	1.32	1.05
投与 50 週後	例数	92	13	105
	平均値	4.54	4.25	4.51
	標準偏差	1.09	0.77	1.06
投与 54 週後	例数	91	13	104
	平均値	4.47	4.31	4.45
	標準偏差	1.07	1.22	1.09
投与 58 週後	例数	92	13	105
	平均値	4.59	4.22	4.55
	標準偏差	1.10	0.95	1.09
投与終了時 (LOCF)	例数	276	43	326
	平均値	4.53	4.41	4.58
	標準偏差	1.16	1.09	1.25

単位：mg/dL
[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.5.1 改変]

2.7.3.3.3 部分集団解析

二重盲検試験（FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）を対象に，投与終了時の血清尿酸値（低下率，変化量，6.0 mg/dL 以下の達成率）について，主な被験者背景因子により部分集団解析を行った．また，臨床薬理試験（FYU-981-004，FYU-981-005，FYU-981-008，FYU-981-013，FYU-981-015）結果から，該当する被験者背景因子に関する検討を行った．なお，性別及び投与前 eGFR 区分別については長期投与試験（FYU-981-010）の結果も用いて検討を行った．

2.7.3.3.3.1 性別

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

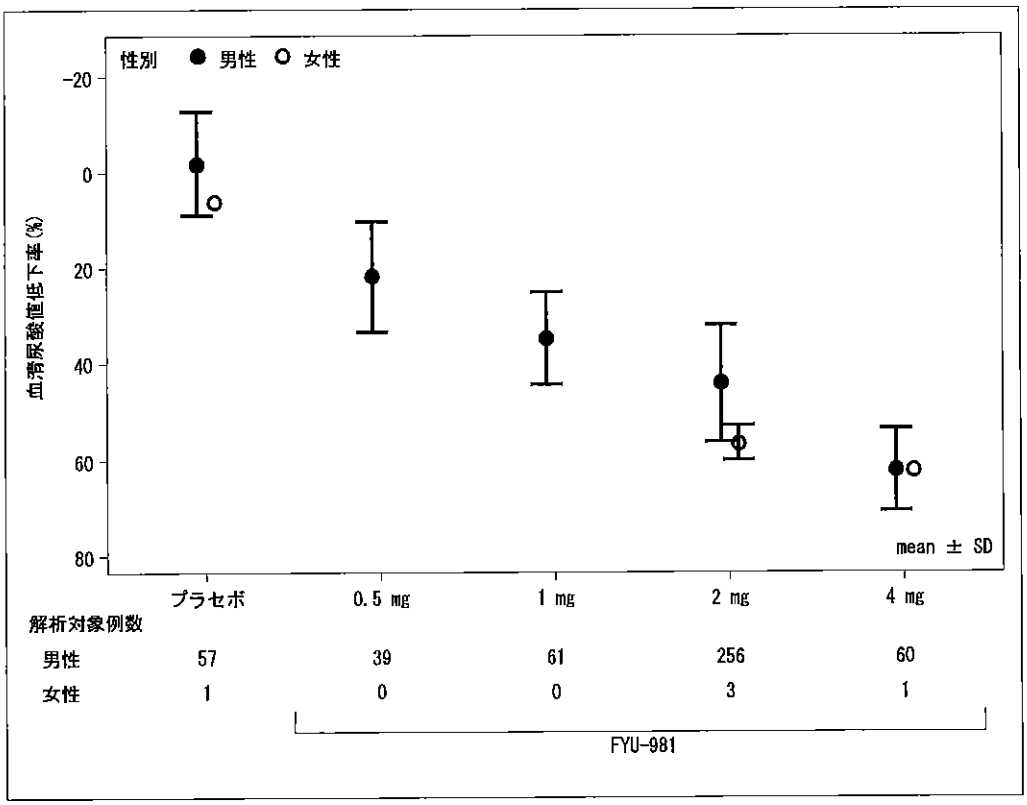
高齢者男女を対象とした臨床薬理試験（FYU-981-004）は参考資料のため，検討に用いないこととした．

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

二重盲検試験結果に基づく性別による血清尿酸値低下作用への影響を検討した（図 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-7）．

本薬 2 mg 群における血清尿酸値低下率（平均値）は「男性」が 44.09%（n=256），「女性」が 56.51%（n=3），本薬 4 mg 群においては「男性」が 62.22%（n=60），「女性」が 62.22%（n=1）であった．

図 2.7.3.3-4 「性別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-7 「性別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

性別	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
男性	投与前(mg/dL)	全体	475	8.85	1.14	7.0	8.60	13.4				
		P群	58	8.89	1.13	7.1	8.85	12.6				
		0.5 mg群	39	9.02	1.20	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	62	8.83	1.04	7.2	8.60	12.0				
		2 mg群	256	8.80	1.13	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	60	8.94	1.24	7.0	8.60	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	473	5.50	1.95	1.7	5.20	12.6	325	68.7	64.3	72.9
		P群	57	9.02	1.25	6.1	9.00	12.6	0	0.0	0.0	6.3
		0.5 mg群	39	7.04	1.34	5.2	6.80	11.1	9	23.1	11.1	39.3
		1 mg群	61	5.75	1.01	3.6	5.60	9.4	42	68.9	55.7	80.1
		2 mg群	256	4.91	1.19	2.5	4.80	8.1	215	84.0	78.9	88.3
		4 mg群	60	3.40	0.96	1.7	3.30	6.1	59	98.3	91.1	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	473	-3.36	1.91	-8.0	-3.50	2.0				
		P群	57	0.12	0.97	-2.4	0.20	2.0				
		0.5 mg群	39	-1.98	1.11	-4.1	-2.00	1.7				
		1 mg群	61	-3.10	0.98	-5.6	-3.10	-0.4				
		2 mg群	256	-3.89	1.23	-7.7	-3.90	-0.4				
		4 mg群	60	-5.55	0.96	-8.0	-5.60	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	473	37.83	20.79	-21.9	41.46	77.0				
		P群	57	-1.76	10.74	-21.9	-2.22	28.2				
		0.5 mg群	39	21.81	11.35	-18.1	22.11	38.1				
		1 mg群	61	34.84	9.59	4.1	36.11	54.4				
		2 mg群	256	44.09	12.08	4.9	45.50	70.5				
		4 mg群	60	62.22	8.55	40.0	64.24	77.0				
女性	投与前(mg/dL)	全体	5	9.02	0.47	8.3	9.00	9.6				
		P群	1	9.60	-	9.6	9.60	9.6				
		0.5 mg群	0	-	-	-	-	-				
		1 mg群	0	-	-	-	-	-				
		2 mg群	3	8.83	0.47	8.3	9.00	9.2				
		4 mg群	1	9.00	-	9.0	9.00	9.0				
	投与終了時(mg/dL)	全体	5	4.78	2.37	3.4	3.90	9.0	4	80.0	28.4	99.5
		P群	1	9.00	-	9.0	9.00	9.0	0	0.0	0.0	97.5
		0.5 mg群	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-
		1 mg群	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-
		2 mg群	3	3.83	0.21	3.6	3.90	4.0	3	100.0	29.2	100.0
		4 mg群	1	3.40	-	3.4	3.40	3.4	1	100.0	2.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	5	-4.24	2.09	-5.6	-5.20	-0.6				
		P群	1	-0.60	-	-0.6	-0.60	-0.6				
		0.5 mg群	0	-	-	-	-	-				
		1 mg群	0	-	-	-	-	-				
		2 mg群	3	-5.00	0.53	-5.4	-5.20	-4.4				
		4 mg群	1	-5.60	-	-5.6	-5.60	-5.6				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	5	47.60	23.38	6.3	56.52	62.2				
		P群	1	6.25	-	6.3	6.25	6.3				
		0.5 mg群	0	-	-	-	-	-				
		1 mg群	0	-	-	-	-	-				
		2 mg群	3	56.51	3.49	53.0	56.52	60.0				
		4 mg群	1	62.22	-	62.2	62.22	62.2				

P群：プラセボ群

(3) 長期投与試験結果に基づく検討

長期投与試験において，性別による血清尿酸値低下作用への影響を検討することとしたが，女性投与例は2例であり，個別に主な結果のみを以下に記載した.

女性投与例（2例）はいずれも本薬2 mg維持例であり，血清尿酸値低下率はそれぞれ，42.7%及び49.4%，血清尿酸値変化量はそれぞれ，-3.2 mg/dL及び-4.1 mg/dLであり，2例とも血清尿酸値6.0 mg/dL以下を達成した（資料5.3.5.2-1　付録表16.2.6.1参照）．なお，全体の結果と大きな違いは認められなかった.

組み入れられた女性患者は少ないものの，本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，性別による影響を受けないと考えられた.

2.7.3.3.3.2　年齢

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

高齢者男女を対象とした臨床薬理試験（FYU-981-004）は参考資料のため，検討に用いないこととした．

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

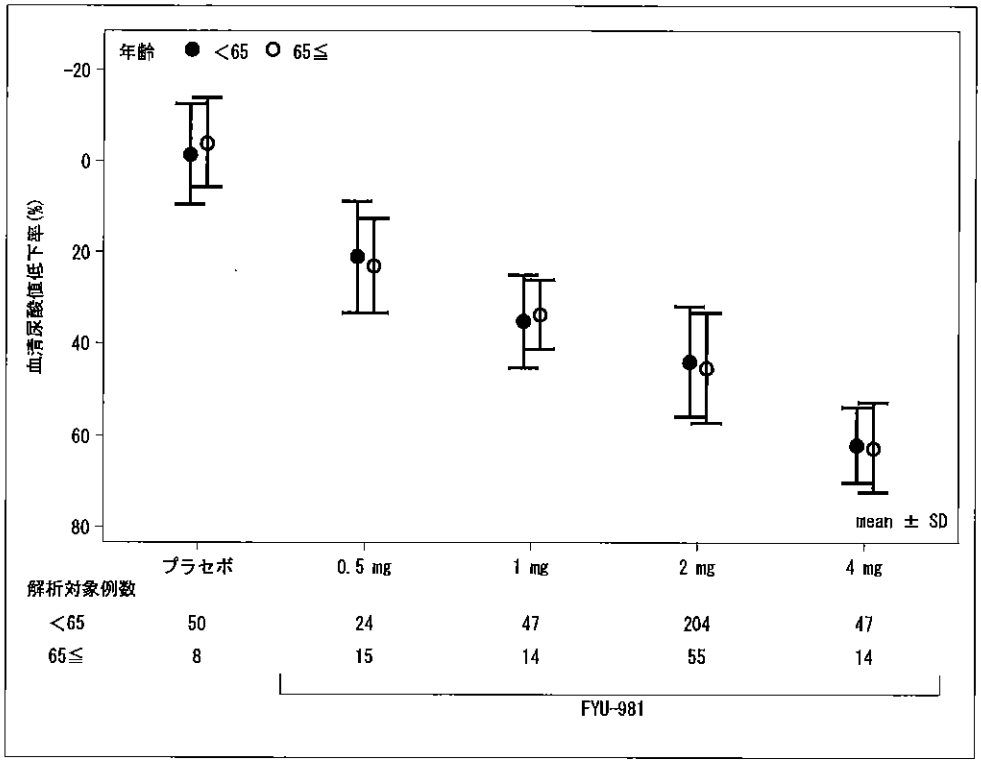
投与前の年齢区分別（65歳以上：高齢，65歳未満：非高齢）による用量別部分集団解析結果を図2.7.3.3-5及び表2.7.3.3-8に示した．

本薬2 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「65歳以上」（n=55）で45.30%，「65歳未満」（n=204）で43.94%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.88 mg/dL，-3.91 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ89.1%（49/55例），82.8%（169/204例）であった．

本薬4 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「65歳以上」（n=14）で62.67%，「65歳未満」（n=47）で62.08%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.34 mg/dL，-5.61 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ100.0%（14/14例），97.9%（46/47例）であった．

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，年齢による影響を受けないと考えられた．

図2.7.3.3-5　「年齢区分別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析(LOCF)



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-8　「年齢区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

年齢(歳)	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
<65	投与前(mg/dL)	全体	373	8.92	1.18	7.0	8.70	13.4				
		P群	51	8.97	1.16	7.1	8.90	12.6				
		0.5 mg群	24	9.20	1.15	7.0	9.40	11.2				
		1 mg群	47	8.86	1.03	7.2	8.80	12.0				
		2 mg群	204	8.87	1.20	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	47	9.07	1.28	7.3	8.80	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	372	5.56	1.99	1.7	5.20	12.6	253	68.0	63.0	72.7
		P群	50	9.05	1.29	6.1	9.00	12.6	0	0.0	0.0	7.1
		0.5 mg群	24	7.25	1.39	5.5	7.15	11.1	5	20.8	7.1	42.2
		1 mg群	47	5.73	1.07	3.6	5.60	9.4	33	70.2	55.1	82.7
		2 mg群	204	4.96	1.20	2.5	4.90	8.1	169	82.8	77.0	87.7
		4 mg群	47	3.46	0.96	1.7	3.30	6.1	46	97.9	88.7	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	372	-3.36	1.97	-8.0	-3.55	2.0				
		P群	50	0.08	0.99	-2.4	0.10	2.0				
		0.5 mg群	24	-1.94	1.19	-3.8	-2.10	1.7				
		1 mg群	47	-3.13	1.02	-5.6	-3.20	-0.4				
		2 mg群	204	-3.91	1.26	-7.7	-3.90	-0.4				
		4 mg群	47	-5.61	0.95	-8.0	-5.70	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	372	37.57	21.13	-21.9	41.96	77.0				
		P群	50	-1.28	10.89	-21.9	-1.11	28.2				
		0.5 mg群	24	21.02	12.17	-18.1	23.55	34.0				
		1 mg群	47	35.17	10.18	4.1	36.67	54.4				
		2 mg群	204	43.94	12.12	4.9	45.40	69.6				
		4 mg群	47	62.08	8.15	40.0	61.86	77.0				
65≦	投与前(mg/dL)	全体	107	8.60	0.90	7.0	8.50	11.5				
		P群	8	8.51	0.74	7.3	8.65	9.5				
		0.5 mg群	15	8.75	1.27	7.0	8.70	11.5				
		1 mg群	15	8.73	1.09	7.4	8.30	11.0				
		2 mg群	55	8.56	0.74	7.0	8.50	11.2				
		4 mg群	14	8.52	0.97	7.0	8.40	10.1				
	投与終了時(mg/dL)	全体	106	5.23	1.77	2.2	5.00	10.3	76	71.7	62.1	80.0
		P群	8	8.81	0.91	7.4	8.95	10.3	0	0.0	0.0	36.9
		0.5 mg群	15	6.71	1.22	5.2	6.60	9.9	4	26.7	7.8	55.1
		1 mg群	14	5.83	0.78	4.4	5.80	7.2	9	64.3	35.1	87.2
		2 mg群	55	4.68	1.12	2.5	4.50	7.7	49	89.1	77.8	95.9
		4 mg群	14	3.19	0.92	2.2	3.00	5.0	14	100.0	76.8	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	106	-3.38	1.73	-6.7	-3.40	1.4				
		P群	8	0.30	0.82	-0.6	0.10	1.4				
		0.5 mg群	15	-2.04	1.01	-4.1	-1.90	-0.3				
		1 mg群	14	-3.00	0.83	-4.4	-3.00	-1.6				
		2 mg群	55	-3.88	1.12	-6.7	-4.00	-1.5				
		4 mg群	14	-5.34	0.95	-6.6	-5.45	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	106	39.22	19.70	-16.5	40.99	73.2				
		P群	8	-3.78	9.79	-16.5	-1.85	7.5				
		0.5 mg群	15	23.06	10.18	3.6	21.43	38.1				
		1 mg群	14	33.73	7.48	19.5	34.38	45.0				
		2 mg群	55	45.30	12.02	16.3	47.25	70.5				
		4 mg群	14	62.67	9.80	40.0	65.83	73.2				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.3 BMI

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

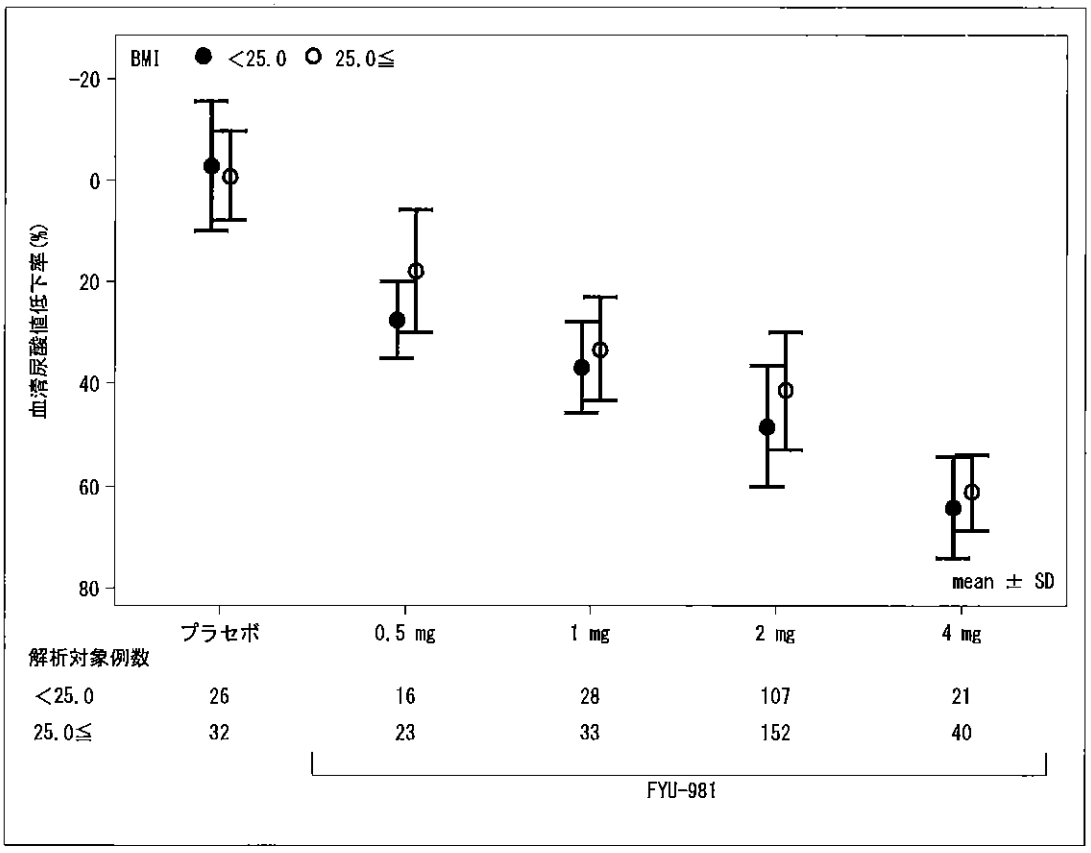
BMI 区分別（25.0 kg/m^{2}未満，25.0 kg/m^{2}以上）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-6 及び表 2.7.3.3-9 に示した.

本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「25.0 kg/m^{2}未満」（n=107）で 48.37%，「25.0 kg/m^{2}以上」（n=152）で 41.31%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-4.24 mg/dL，-3.66 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 88.8%（95/107 例），80.9%（123/152 例）であった.

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「25.0 kg/m^{2}未満」（n=21）で 64.15%，「25.0 kg/m^{2}以上」（n=40）で 61.20%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.48 mg/dL，-5.58 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 95.2%（20/21 例），100.0%（40/40 例）であった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，BMI による影響を受けないと考えられた.

図 2.7.3.3-6 「BMI 区分別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-9　「BMI 区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

BMI(kg/m²)	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
<25.0	投与前(mg/dL)	全体	199	8.79	1.24	7.0	8.60	13.4				
		P群	27	8.93	1.41	7.1	8.90	12.6				
		0.5 mg群	16	8.89	1.09	7.4	8.60	11.1				
		1 mg群	28	8.88	1.19	7.2	8.75	12.0				
		2 mg群	107	8.77	1.22	7.0	8.50	12.4				
		4 mg群	21	8.58	1.37	7.0	8.20	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	198	5.28	2.07	1.7	4.80	12.6	139	70.2	63.3	76.5
		P群	26	9.13	1.49	6.1	8.95	12.6	0	0.0	0.0	13.2
		0.5 mg群	16	6.43	0.85	5.2	6.30	7.8	5	31.3	11.0	58.7
		1 mg群	28	5.61	1.06	3.6	5.70	7.8	19	67.9	47.6	84.1
		2 mg群	107	4.52	1.19	2.5	4.40	7.6	95	88.8	81.2	94.1
		4 mg群	21	3.10	1.06	1.7	2.90	6.1	20	95.2	76.2	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	198	-3.51	1.97	-7.5	-3.90	2.0				
		P群	26	0.19	1.18	-2.4	0.35	2.0				
		0.5 mg群	16	-2.46	0.81	-4.1	-2.45	-1.0				
		1 mg群	28	-3.27	0.89	-5.6	-3.25	-1.6				
		2 mg群	107	-4.24	1.24	-7.5	-4.20	-1.2				
		4 mg群	21	-5.48	1.02	-7.3	-5.70	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	198	40.01	21.84	-21.9	44.10	77.0				
		P群	26	-2.77	12.79	-21.9	-4.12	28.2				
		0.5 mg群	16	27.45	7.52	13.5	29.24	38.1				
		1 mg群	28	36.83	8.85	21.1	35.76	54.4				
		2 mg群	107	48.37	11.80	15.0	50.00	70.5				
		4 mg群	21	64.15	10.07	40.0	66.67	77.0				
25.0≦	投与前(mg/dL)	全体	281	8.89	1.05	7.0	8.70	12.4				
		P群	32	8.88	0.83	7.6	8.75	10.7				
		0.5 mg群	23	9.12	1.29	7.0	9.20	11.5				
		1 mg群	34	8.78	0.91	7.4	8.50	11.0				
		2 mg群	152	8.82	1.06	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	40	9.14	1.12	7.3	9.05	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	280	5.64	1.85	1.9	5.30	11.4	190	67.9	62.0	73.3
		P群	32	8.93	1.01	6.9	9.05	11.4	0	0.0	0.0	10.9
		0.5 mg群	23	7.47	1.47	5.5	7.20	11.1	4	17.4	5.0	38.8
		1 mg群	33	5.88	0.96	4.8	5.60	9.4	23	69.7	51.3	84.4
		2 mg群	152	5.16	1.11	3.1	5.05	8.1	123	80.9	73.8	86.8
		4 mg群	40	3.55	0.85	1.9	3.40	5.7	40	100.0	91.2	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	280	-3.26	1.87	-8.0	-3.40	1.7				
		P群	32	0.05	0.76	-1.5	-0.10	1.3				
		0.5 mg群	23	-1.64	1.19	-3.8	-1.60	1.7				
		1 mg群	33	-2.95	1.04	-5.6	-3.00	-0.4				
		2 mg群	152	-3.66	1.16	-7.7	-3.65	-0.4				
		4 mg群	40	-5.58	0.92	-8.0	-5.60	-3.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	280	36.47	19.97	-18.1	38.75	75.3				
		P群	32	-0.70	8.75	-16.5	1.22	17.9				
		0.5 mg群	23	17.88	12.03	-18.1	18.52	34.0				
		1 mg群	33	33.16	10.00	4.1	36.14	51.4				
		2 mg群	152	41.31	11.46	4.9	43.70	64.7				
		4 mg群	40	61.20	7.45	44.7	61.21	75.3				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.4 臨床診断名

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

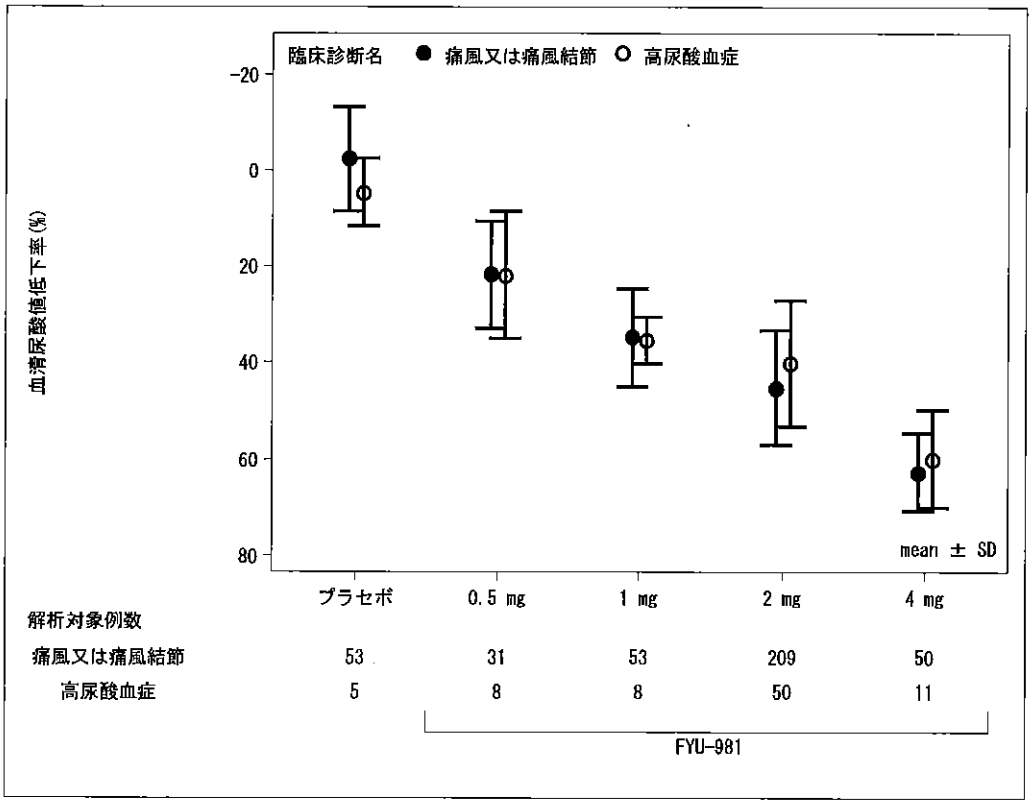
臨床診断名別（痛風又は痛風結節，高尿酸血症）による用量別部分集団解析結果を図2.7.3.3-7及び表2.7.3.3-10に示した.

本薬2 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「痛風又は痛風結節」（n=209）で45.20%，「高尿酸血症」（n=50）で40.17%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.98 mg/dL，-3.59 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ85.6%（179/209例），78.0%（39/50例）であった.

本薬4 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「痛風又は痛風結節」（n=50）で62.72%，「高尿酸血症」（n=11）で59.93%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.58 mg/dL，-5.42 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ98.0%（49/50例），100.0%（11/11例）であった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，臨床診断名の違いによる影響を受けないと考えられた.

図2.7.3.3-7 「臨床診断名別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-10 「臨床診断名別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

臨床診断名	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
痛風又は痛風結節	投与前(mg/dL)	全体	398	8.83	1.18	7.0	8.60	13.4				
		P群	54	8.94	1.15	7.1	8.90	12.6				
		0.5 mg群	31	8.88	1.21	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	54	8.86	1.09	7.2	8.60	12.0				
		2 mg群	209	8.77	1.19	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	50	8.93	1.31	7.0	8.60	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	396	5.49	2.02	1.7	5.10	12.6	271	68.4	63.6	73.0
		P群	53	9.10	1.25	6.1	9.10	12.6	0	0.0	0.0	6.7
		0.5 mg群	31	6.94	1.39	5.2	6.60	11.1	8	25.8	11.9	44.6
		1 mg群	53	5.78	1.06	3.6	5.70	9.4	35	66.0	51.7	78.5
		2 mg群	209	4.80	1.17	2.5	4.60	8.1	179	85.6	80.1	90.1
		4 mg群	50	3.35	0.97	1.7	3.30	6.1	49	98.0	89.4	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	396	-3.35	1.97	-8.0	-3.60	2.0				
		P群	53	0.16	0.98	-2.4	0.20	2.0				
		0.5 mg群	31	-1.94	1.04	-3.2	-2.00	1.7				
		1 mg群	53	-3.10	1.03	-5.6	-3.10	-0.4				
		2 mg群	209	-3.98	1.22	-7.7	-4.00	-0.4				
		4 mg群	50	-5.58	0.92	-8.0	-5.65	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	396	37.84	21.51	-21.9	42.71	77.0				
		P群	53	-2.22	10.84	-21.9	-2.63	28.2				
		0.5 mg群	31	21.79	11.09	-18.1	22.11	38.1				
		1 mg群	53	34.75	10.14	4.1	36.47	54.4				
		2 mg群	209	45.20	11.71	4.9	45.98	69.6				
		4 mg群	50	62.72	8.11	40.0	64.24	77.0				
高尿酸血症	投与前(mg/dL)	全体	82	8.94	0.83	8.0	8.80	12.1				
		P群	5	8.56	0.61	8.0	8.40	9.6				
		0.5 mg群	8	9.59	1.07	8.3	9.40	11.2				
		1 mg群	8	8.63	0.59	8.0	8.55	9.6				
		2 mg群	50	8.91	0.81	8.0	8.70	12.1				
		4 mg群	11	9.01	0.82	8.0	9.20	10.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	82	5.49	1.56	2.4	5.35	9.6	58	70.7	59.6	80.3
		P群	5	8.16	0.83	6.9	8.20	9.0	0	0.0	0.0	52.2
		0.5 mg群	8	7.44	1.13	5.7	7.30	9.6	1	12.5	0.3	52.7
		1 mg群	8	5.56	0.47	4.8	5.60	6.2	7	87.5	47.3	99.7
		2 mg群	50	5.31	1.20	2.8	5.25	8.0	39	78.0	64.0	88.5
		4 mg群	11	3.59	0.85	2.4	3.40	5.0	11	100.0	71.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	82	-3.45	1.62	-7.1	-3.40	0.5				
		P群	5	-0.40	0.58	-1.1	-0.50	0.5				
		0.5 mg群	8	-2.15	1.44	-4.1	-2.10	0.0				
		1 mg群	8	-3.06	0.52	-4.0	-3.05	-2.4				
		2 mg群	50	-3.59	1.25	-6.7	-3.50	-1.2				
		4 mg群	11	-5.42	1.11	-7.1	-5.60	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	82	38.41	17.19	-6.0	37.58	70.5				
		P群	5	4.69	7.11	-6.0	5.95	13.8				
		0.5 mg群	8	21.85	13.13	0.0	24.04	36.9				
		1 mg群	8	35.41	4.93	30.0	35.29	45.5				
		2 mg群	50	40.17	12.89	15.0	39.32	70.5				
		4 mg群	11	59.93	10.09	40.0	62.22	70.0				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.5 病型分類

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

痛風・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）において，尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型を対象に本薬 0.5 から 4 mg までを強制漸増法にて，1 日 1 回，14 週間経口投与した結果，尿酸産生過剰型と尿酸排泄低下型の PD パラメータは大きく異ならないと考えられた（2.7.2.2.2.2.2 項参照）．

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

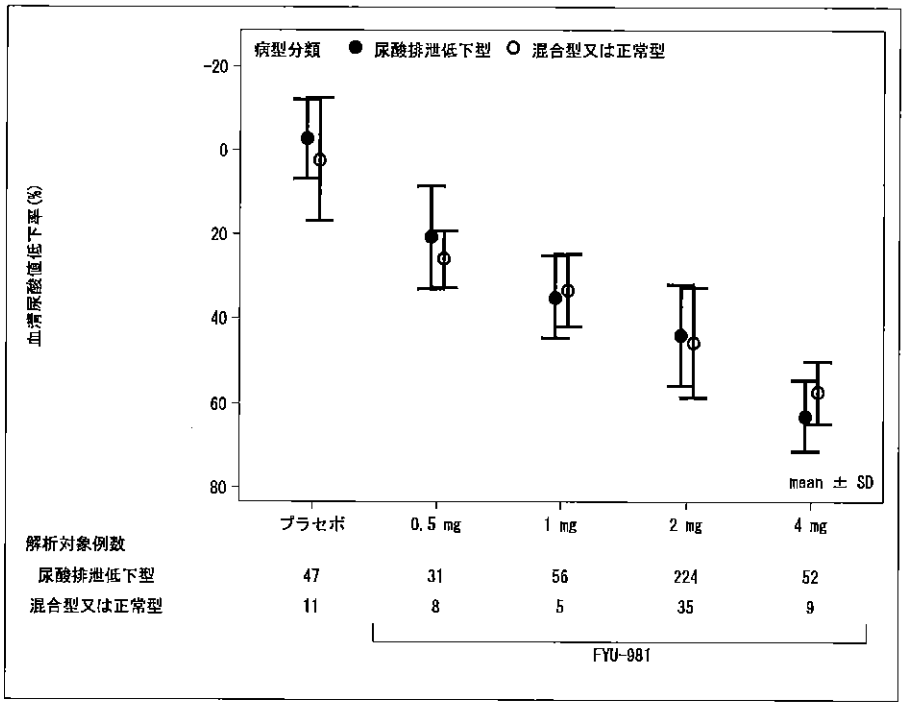
病型分類別（尿酸排泄低下型，混合型又は正常型）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-11 に示した．

本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「尿酸排泄低下型」（n=224）で 44.01%，「混合型又は正常型」（n=35）で 45.62%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.86 mg/dL，-4.19 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 84.8%（190/224 例），80.0%（28/35 例）であった．

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「尿酸排泄低下型」（n=52）で 63.05%，「混合型又は正常型」（n=9）で 57.39%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.56 mg/dL，-5.48 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 100.0%（52/52 例），88.9%（8/9 例）であった．

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，病型の違い（尿酸排泄低下型，混合型又は正常型）による影響を受けないと考えられた．

図 2.7.3.3-8「病型分類別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-11　「病型分類別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

病型分類	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
尿酸排泄低下型	投与前(mg/dL)	全体	412	8.77	1.08	7.0	8.55	12.4				
		P群	48	8.70	0.94	7.1	8.60	10.7				
		0.5 mg群	31	9.01	1.17	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	57	8.79	1.06	7.2	8.50	12.0				
		2 mg群	224	8.74	1.10	7.0	8.50	12.4				
		4 mg群	52	8.83	1.11	7.0	8.60	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	410	5.42	1.90	1.7	5.10	11.5	288	70.2	65.6	74.6
		P群	47	8.90	1.11	6.9	8.90	11.5	0	0.0	0.0	7.5
		0.5 mg群	31	7.14	1.45	5.2	6.80	11.1	7	22.6	9.6	41.1
		1 mg群	56	5.71	1.01	3.6	5.60	9.4	39	69.6	55.9	81.2
		2 mg群	224	4.88	1.15	2.5	4.75	8.1	190	84.8	79.4	89.3
		4 mg群	52	3.27	0.86	1.7	3.20	5.4	52	100.0	93.2	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	410	-3.35	1.90	-8.0	-3.50	1.9				
		P群	47	0.20	0.81	-1.5	0.20	1.9				
		0.5 mg群	31	-1.87	1.14	-3.8	-2.00	1.7				
		1 mg群	56	-3.10	1.00	-5.6	-3.10	-0.4				
		2 mg群	224	-3.86	1.21	-7.5	-3.90	-0.4				
		4 mg群	52	-5.56	0.95	-8.0	-5.65	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	410	38.10	20.81	-21.9	41.63	77.0				
		P群	47	-2.56	9.56	-21.9	-2.22	17.9				
		0.5 mg群	31	20.75	12.12	-18.1	21.74	38.1				
		1 mg群	56	34.99	9.73	4.1	35.76	54.4				
		2 mg群	224	44.01	11.96	4.9	45.45	70.5				
		4 mg群	52	63.05	8.43	40.0	64.91	77.0				
混合型又は正常型	投与前(mg/dL)	全体	68	9.35	1.29	7.0	9.10	13.4				
		P群	11	9.81	1.42	8.5	9.10	12.6				
		0.5 mg群	8	9.09	1.40	7.0	8.85	11.1				
		1 mg群	5	9.24	0.69	8.2	9.30	10.0				
		2 mg群	35	9.21	1.18	7.2	9.10	11.9				
		4 mg群	9	9.59	1.71	7.3	9.20	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	68	5.91	2.18	2.5	5.50	12.6	41	60.3	47.7	72.0
		P群	11	9.54	1.64	6.1	9.50	12.6	0	0.0	0.0	28.5
		0.5 mg群	8	6.68	0.72	5.6	6.80	7.7	2	25.0	3.2	65.1
		1 mg群	5	6.18	1.00	5.1	6.00	7.4	3	60.0	14.7	94.7
		2 mg群	35	5.02	1.39	2.5	4.70	8.1	28	80.0	63.1	91.6
		4 mg群	9	4.11	1.16	2.8	3.50	6.1	8	88.9	51.8	99.7
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	68	-3.44	2.03	-7.7	-3.80	2.0				
		P群	11	-0.27	1.45	-2.4	-0.40	2.0				
		0.5 mg群	8	-2.41	0.94	-4.1	-2.20	-1.3				
		1 mg群	5	-3.06	0.78	-3.9	-3.10	-2.0				
		2 mg群	35	-4.19	1.35	-7.7	-4.10	-1.5				
		4 mg群	9	-5.48	1.04	-7.3	-5.40	-3.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	68	36.95	20.98	-18.9	40.34	69.6				
		P群	11	2.35	14.51	-18.9	4.44	28.2				
		0.5 mg群	8	25.90	6.73	17.4	26.63	36.9				
		1 mg群	5	33.22	8.58	22.2	37.80	41.9				
		2 mg群	35	45.62	12.97	16.3	47.83	68.4				
		4 mg群	9	57.39	7.41	44.7	59.76	69.6				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.6 高尿酸血症罹病期間

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

高尿酸血症罹病期間区分別（1年未満，1年以上10年未満，10年以上）による用量別部分集団解析結果を図2.7.3.3-9及び表2.7.3.3-12に示した.

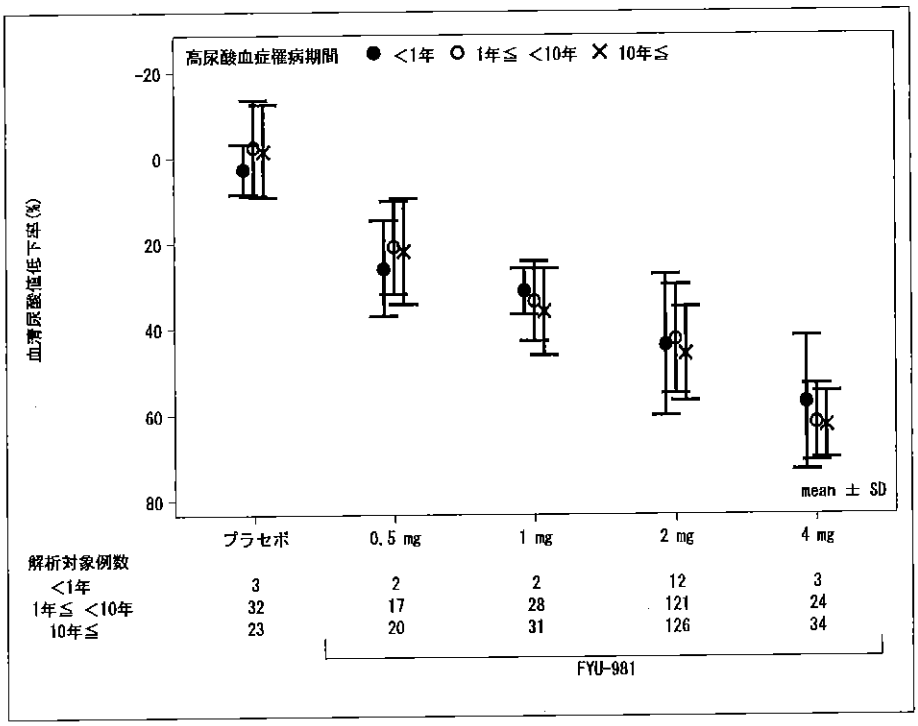
本薬2 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「1年未満」（n=12）で43.92%，「1年以上10年未満」（n=121）で42.49%，「10年以上」（n=126）で45.93%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.56 mg/dL，-3.70 mg/dL，-4.13 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ91.7%（11/12例），79.3%（96/121例），88.1%（111/126例）であった.

本薬4 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「1年未満」（n=3）で57.41%，「1年以上10年未満」（n=24）で62.15%，「10年以上」（n=34）で62.69%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-4.80 mg/dL，-5.38 mg/dL，-5.73 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ100.0%（3/3例），100.0%（24/24例），97.1%（33/34例）であった.

本薬2 mg群における血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率が，「1年以上10年未満」で低くなる傾向が認められたが，高尿酸血症罹病期間の長さと達成率の大きさの間に一定の傾向は認められず，また，本薬4 mg群の結果において同様の傾向は認められなかった．そのため，罹病期間と達成率の間に関連性はないものと推察された.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，高尿酸血症罹病期間による影響を受けないと考えられた.

図 2.7.3.3-9　「高尿酸血症罹病期間区分別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-12 「高尿酸血症罹病期間区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

高尿酸血症罹病期間	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
＜1年	投与前(mg/dL)	全体	22	8.39	0.86	7.4	8.20	11.2				
		P群	3	8.60	0.92	7.8	8.40	9.6				
		0.5 mg群	2	10.00	1.70	8.8	10.00	11.2				
		1 mg群	2	8.35	1.06	7.6	8.35	9.1				
		2 mg群	12	8.09	0.49	7.4	8.10	9.0				
		4 mg群	3	8.33	0.58	8.0	8.00	9.0				
	投与終了時(mg/dL)	全体	22	5.27	1.90	2.4	4.55	9.0	16	72.7	49.8	89.3
		P群	3	8.33	0.59	7.9	8.10	9.0	0	0.0	0.0	70.8
		0.5 mg群	2	7.30	0.14	7.2	7.30	7.4	0	0.0	0.0	84.2
		1 mg群	2	5.70	0.28	5.5	5.70	5.9	2	100.0	15.8	100.0
		2 mg群	12	4.53	1.33	2.5	4.15	7.7	11	91.7	61.5	99.8
		4 mg群	3	3.53	1.21	2.4	3.40	4.8	3	100.0	29.2	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	22	-3.12	1.74	-5.6	-3.40	0.3				
		P群	3	-0.27	0.49	-0.6	-0.50	0.3				
		0.5 mg群	2	-2.70	1.56	-3.8	-2.70	-1.6				
		1 mg群	2	-2.65	0.78	-3.2	-2.65	-2.1				
		2 mg群	12	-3.56	1.37	-5.4	-3.80	-0.4				
		4 mg群	3	-4.80	1.39	-5.6	-5.60	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	22	37.39	21.05	-3.8	42.30	70.0				
		P群	3	2.79	5.75	-3.8	5.95	6.3				
		0.5 mg群	2	26.06	11.13	18.2	26.06	33.9				
		1 mg群	2	31.40	5.33	27.6	31.40	35.2				
		2 mg群	12	43.92	16.42	4.9	47.43	66.2				
		4 mg群	3	57.41	15.57	40.0	62.22	70.0				
1年≦＜10年	投与前(mg/dL)	全体	222	8.69	1.00	7.0	8.60	12.6				
		P群	32	8.73	1.01	7.1	8.60	12.6				
		0.5 mg群	17	8.74	1.13	7.0	8.80	11.1				
		1 mg群	28	8.57	0.85	7.2	8.35	10.2				
		2 mg群	121	8.71	1.01	7.0	8.50	12.4				
		4 mg群	24	8.65	1.06	7.0	8.70	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	222	5.60	1.93	1.9	5.35	11.5	144	64.9	58.2	71.1
		P群	32	8.88	1.06	6.1	8.90	11.5	0	0.0	0.0	10.9
		0.5 mg群	17	6.87	1.16	5.5	6.60	9.6	5	29.4	10.3	56.0
		1 mg群	28	5.69	0.94	3.6	5.65	7.4	19	67.9	47.6	84.1
		2 mg群	121	5.00	1.23	2.8	4.90	8.1	96	79.3	71.0	86.2
		4 mg群	24	3.27	0.80	1.9	3.30	5.0	24	100.0	85.8	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	222	-3.09	1.91	-8.0	-3.30	1.9				
		P群	32	0.15	0.99	-2.4	0.20	1.9				
		0.5 mg群	17	-1.86	1.08	-4.1	-1.90	0.0				
		1 mg群	28	-2.88	0.80	-4.5	-2.90	-1.0				
		2 mg群	121	-3.70	1.22	-7.7	-3.70	-1.2				
		4 mg群	24	-5.38	1.02	-8.0	-5.40	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	222	35.41	21.37	-19.8	38.21	74.3				
		P群	32	-2.19	11.11	-19.8	-2.43	28.2				
		0.5 mg群	17	21.05	10.74	0.0	22.11	36.9				
		1 mg群	28	33.63	9.14	13.2	32.84	54.4				
		2 mg群	121	42.49	12.62	15.0	43.59	70.5				
		4 mg群	24	62.15	8.86	40.0	63.03	74.3				

P群：プラセボ群

表 2.7.3.3-12 「高尿酸血症罹病期間区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）（続き）

高尿酸血症罹病期間	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
10年≦	投与前(mg/dL)	全体	236	9.05	1.23	7.0	8.80	13.4				
		P群	24	9.17	1.26	7.2	9.00	12.3				
		0.5 mg群	20	9.17	1.21	7.1	8.90	11.5				
		1 mg群	32	9.08	1.15	7.4	8.80	12.0				
		2 mg群	126	8.95	1.23	7.0	8.70	12.4				
		4 mg群	34	9.21	1.33	7.4	8.75	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	234	5.40	1.97	1.7	5.10	12.6	169	72.2	66.0	77.9
		P群	23	9.30	1.49	6.9	9.30	12.6	0	0.0	0.0	14.8
		0.5 mg群	20	7.17	1.56	5.2	6.90	11.1	4	20.0	5.7	43.7
		1 mg群	31	5.81	1.10	4.4	5.40	9.4	21	67.7	48.6	83.3
		2 mg群	126	4.83	1.12	2.5	4.70	8.1	111	88.1	81.1	93.2
		4 mg群	34	3.47	1.04	1.7	3.25	6.1	33	97.1	84.7	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	234	-3.66	1.90	-7.5	-3.90	2.0				
		P群	23	0.11	0.99	-1.7	-0.20	2.0				
		0.5 mg群	20	-2.01	1.14	-3.2	-2.05	1.7				
		1 mg群	31	-3.32	1.10	-5.6	-3.30	-0.4				
		2 mg群	126	-4.13	1.19	-7.5	-4.15	-0.8				
		4 mg群	34	-5.73	0.83	-7.4	-5.75	-4.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	234	40.37	20.05	-21.9	44.50	77.0				
		P群	23	-1.42	10.80	-21.9	2.00	13.8				
		0.5 mg群	20	22.02	12.31	-18.1	22.60	38.1				
		1 mg群	31	36.16	10.18	4.1	38.27	51.9				
		2 mg群	126	45.93	10.92	9.9	46.31	68.4				
		4 mg群	34	62.69	7.67	44.7	64.37	77.0				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.7 高尿酸血症治療期間

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

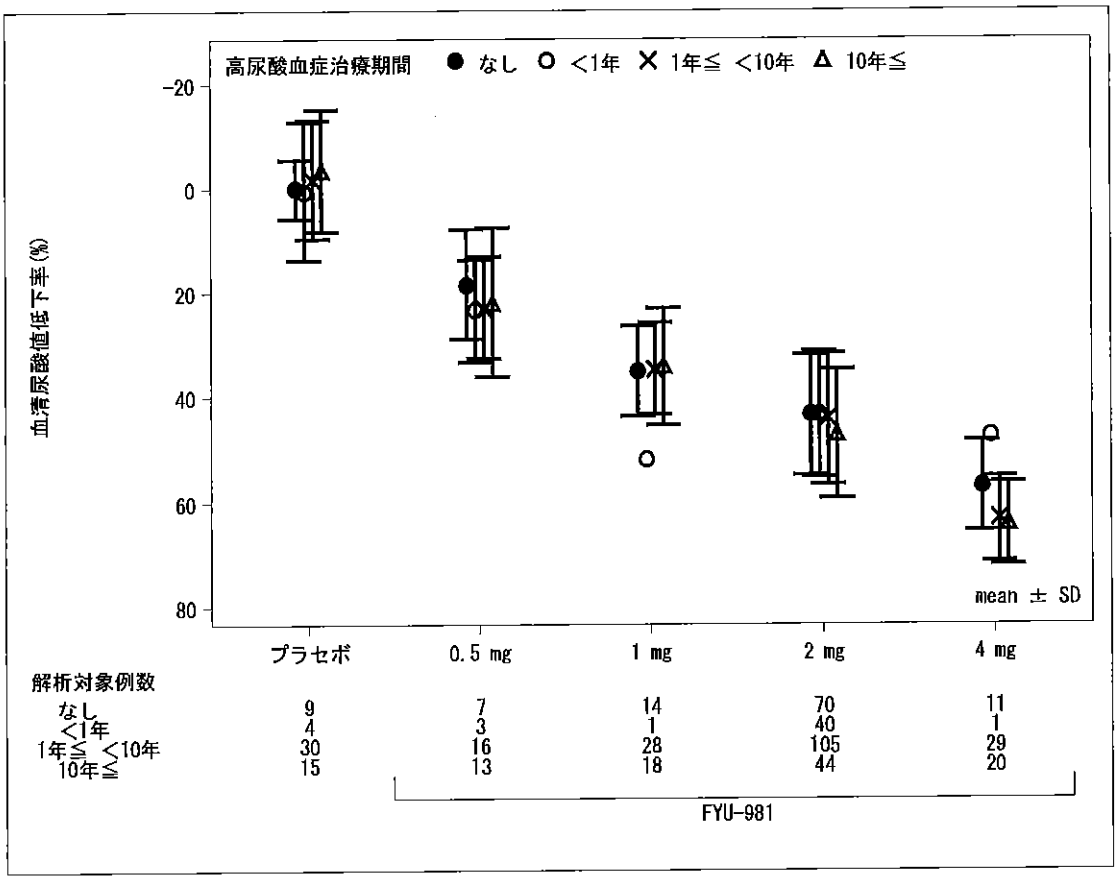
高尿酸血症治療期間区分別（なし，1年未満，1年以上10年未満，10年以上）による用量別部分集団解析結果を図2.7.3.3-10及び表2.7.3.3-13に示した.

本薬2 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「なし」（n=70）で43.35%，「1年未満」（n=40）で43.22%，「1年以上10年未満」（n=105）で44.01%，「10年以上」（n=44）で47.07%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.66 mg/dL，-3.76 mg/dL，-3.95 mg/dL，-4.30 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ87.1%（61/70例），85.0%（34/40例），80.0%（84/105例），88.6%（39/44例）であった．これらの結果において，高尿酸血症治療期間が長いほど，血清尿酸値変化量は大きくなる傾向が認められたが，各区分（なし，1年未満，1年以上10年未満，10年以上）の投与前血清尿酸値はそれぞれ，8.44，8.72，8.96，9.07 mg/dLであり，血清尿酸値変化量と同様の傾向を示していると考えられた．また，血清尿酸値低下率は各区分で同程度の値を示しており，血清尿酸値変化量で認められた傾向は，投与前血清尿酸値の違いに起因するものであり，高尿酸血症治療期間に起因するものではないと考えられた.

本薬4 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「なし」（n=11）で56.99%，「1年未満」（n=1）で47.37%，「1年以上10年未満」（n=29）で63.32%，「10年以上」（n=20）で64.23%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.02 mg/dL，-4.50 mg/dL，-5.65 mg/dL，-5.74 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ100.0%（11/11例），100.0%（1/1例），96.6%（28/29例），100.0%（20/20例）であった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，高尿酸血症治療期間による影響を受けないと考えられた.

図 2.7.3.3-10　「高尿酸血症治療期間区分別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-13 「高尿酸血症治療期間区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

高尿酸血症治療期間	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
なし	投与前(mg/dL)	全体	111	8.61	1.00	7.0	8.50	12.4				
		P群	9	8.77	0.84	7.7	8.80	10.1				
		0.5 mg群	7	8.97	1.39	7.1	9.50	10.9				
		1 mg群	14	9.04	1.03	7.6	9.05	12.0				
		2 mg群	70	8.44	0.99	7.0	8.30	12.4				
		4 mg群	11	8.80	0.82	7.5	8.90	10.1				
	投与終了時(mg/dL)	全体	111	5.30	1.67	2.4	4.90	10.1	82	73.9	64.7	81.8
		P群	9	8.73	0.78	8.0	8.30	10.1	0	0.0	0.0	33.6
		0.5 mg群	7	7.27	1.21	5.8	7.20	9.6	1	14.3	0.4	57.9
		1 mg群	14	5.88	1.06	3.6	5.85	7.8	9	64.3	35.1	87.2
		2 mg群	70	4.78	1.14	2.5	4.40	8.1	61	87.1	77.0	93.9
		4 mg群	11	3.78	0.78	2.4	3.60	4.9	11	100.0	71.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	111	-3.31	1.53	-5.9	-3.50	0.8				
		P群	9	-0.03	0.52	-0.7	0.00	0.8				
		0.5 mg群	7	-1.70	1.13	-3.2	-1.60	0.0				
		1 mg群	14	-3.16	0.78	-4.3	-3.05	-2.0				
		2 mg群	70	-3.66	1.06	-5.9	-3.70	-1.2				
		4 mg群	11	-5.02	0.87	-5.9	-5.40	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	111	38.59	17.40	-8.6	43.96	70.0				
		P群	9	0.18	5.64	-8.6	0.00	6.9				
		0.5 mg群	7	18.42	10.47	0.0	18.31	29.9				
		1 mg群	14	35.11	8.57	22.2	34.17	54.4				
		2 mg群	70	43.35	11.50	15.0	45.57	66.2				
		4 mg群	11	56.99	8.50	40.0	59.60	70.0				
<1年	投与前(mg/dL)	全体	49	8.83	0.83	7.1	8.60	11.2				
		P群	4	8.40	0.57	7.6	8.55	8.9				
		0.5 mg群	3	9.97	1.08	9.2	9.50	11.2				
		1 mg群	1	10.80	-	10.8	10.80	10.8				
		2 mg群	40	8.72	0.73	7.1	8.50	10.4				
		4 mg群	1	9.50	-	9.5	9.50	9.5				
	投与終了時(mg/dL)	全体	49	5.39	1.49	3.0	5.00	9.0	36	73.5	58.9	85.1
		P群	4	8.30	0.61	7.7	8.25	9.0	0	0.0	0.0	60.2
		0.5 mg群	3	7.57	0.47	7.2	7.40	8.1	0	0.0	0.0	70.8
		1 mg群	1	5.20	-	5.2	5.20	5.2	1	100.0	2.5	100.0
		2 mg群	40	4.96	1.13	3.0	4.85	7.7	34	85.0	70.2	94.3
		4 mg群	1	5.00	-	5.0	5.00	5.0	1	100.0	2.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	49	-3.43	1.50	-5.6	-4.00	1.4				
		P群	4	-0.10	1.04	-1.0	-0.40	1.4				
		0.5 mg群	3	-2.40	1.25	-3.8	-2.00	-1.4				
		1 mg群	1	-5.60	-	-5.6	-5.60	-5.6				
		2 mg群	40	-3.76	1.06	-5.4	-4.10	-0.4				
		4 mg群	1	-4.50	-	-4.5	-4.50	-4.5				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	49	38.79	16.94	-18.4	45.54	60.0				
		P群	4	0.60	13.13	-18.4	4.66	11.5				
		0.5 mg群	3	23.47	9.71	14.7	21.74	33.9				
		1 mg群	1	51.85	-	51.9	51.85	51.9				
		2 mg群	40	43.22	11.89	4.9	47.59	60.0				
		4 mg群	1	47.37	-	47.4	47.37	47.4				

P群：プラセボ群

表 2.7.3.3-13　「高尿酸血症治療期間区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）（続き）

高尿酸血症治療期間	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
1年≦＜10年	投与前(mg/dL)	全体	210	8.84	1.15	7.0	8.60	13.4				
		P群	31	8.80	1.09	7.1	8.70	12.6				
		0.5 mg群	16	8.63	1.04	7.0	8.50	11.1				
		1 mg群	29	8.50	0.97	7.2	8.20	11.0				
		2 mg群	105	8.96	1.14	7.0	8.80	12.1				
		4 mg群	29	8.95	1.46	7.0	8.60	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	208	5.53	1.96	1.9	5.35	11.5	139	66.8	60.0	73.2
		P群	30	8.91	1.22	6.1	8.90	11.5	0	0.0	0.0	11.6
		0.5 mg群	16	6.63	1.07	5.5	6.40	8.8	6	37.5	15.2	64.6
		1 mg群	28	5.57	0.82	3.7	5.60	7.4	21	75.0	55.1	89.3
		2 mg群	105	5.00	1.23	2.5	5.00	8.0	84	80.0	71.1	87.2
		4 mg群	29	3.30	0.97	1.9	3.20	6.1	28	96.6	82.2	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	208	-3.32	2.02	-8.0	-3.40	1.9				
		P群	30	0.10	1.03	-2.4	0.20	1.9				
		0.5 mg群	16	-1.99	0.99	-4.1	-2.05	-0.3				
		1 mg群	28	-2.97	0.86	-4.5	-3.05	-1.0				
		2 mg群	105	-3.95	1.28	-7.7	-3.90	-1.5				
		4 mg群	29	-5.65	1.02	-8.0	-5.70	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	208	37.22	21.83	-19.8	38.95	74.3				
		P群	30	-1.62	11.42	-19.8	-2.43	28.2				
		0.5 mg群	16	22.92	9.89	3.6	25.00	36.9				
		1 mg群	28	34.53	8.80	13.2	35.76	51.9				
		2 mg群	105	44.01	12.47	16.3	44.58	70.5				
		4 mg群	29	63.32	7.94	40.0	65.00	74.3				
10年≦	投与前(mg/dL)	全体	110	9.12	1.27	7.0	8.80	12.4				
		P群	15	9.34	1.36	7.3	9.00	12.3				
		0.5 mg群	13	9.32	1.24	7.4	9.00	11.5				
		1 mg群	18	9.08	1.00	7.8	8.90	10.9				
		2 mg群	44	9.07	1.44	7.0	8.65	12.4				
		4 mg群	20	8.98	1.13	7.4	8.55	11.0				
	投与終了時(mg/dL)	全体	110	5.65	2.34	1.7	5.20	12.6	72	65.5	55.8	74.3
		P群	15	9.61	1.46	6.9	9.40	12.6	0	0.0	0.0	21.8
		0.5 mg群	13	7.31	1.76	5.2	6.70	11.1	2	15.4	1.9	45.4
		1 mg群	18	5.97	1.23	4.4	5.70	9.4	11	61.1	35.7	82.7
		2 mg群	44	4.77	1.22	2.7	4.55	8.1	39	88.6	75.4	96.2
		4 mg群	20	3.24	0.93	1.7	3.20	5.4	20	100.0	83.2	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	110	-3.47	2.20	-7.5	-3.70	2.0				
		P群	15	0.27	1.06	-1.7	0.50	2.0				
		0.5 mg群	13	-2.02	1.31	-3.2	-2.10	1.7				
		1 mg群	18	-3.11	1.15	-5.6	-3.15	-0.4				
		2 mg群	44	-4.30	1.41	-7.5	-4.30	-0.8				
		4 mg群	20	-5.74	0.81	-7.1	-5.75	-4.4				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	110	38.23	23.61	-21.9	42.71	77.0				
		P群	15	-3.32	11.60	-21.9	-4.67	13.8				
		0.5 mg群	13	21.87	14.36	-18.1	23.46	38.1				
		1 mg群	18	34.17	11.29	4.1	36.57	51.4				
		2 mg群	44	47.07	12.24	9.9	48.92	66.4				
		4 mg群	20	64.23	7.90	50.9	65.74	77.0				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.8　投与前血清尿酸値

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

投与前血清尿酸値区分別（7.0 以上 8.0 未満，8.0 以上 9.0 未満，9.0 以上）（mg/dL）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-14 に示した.

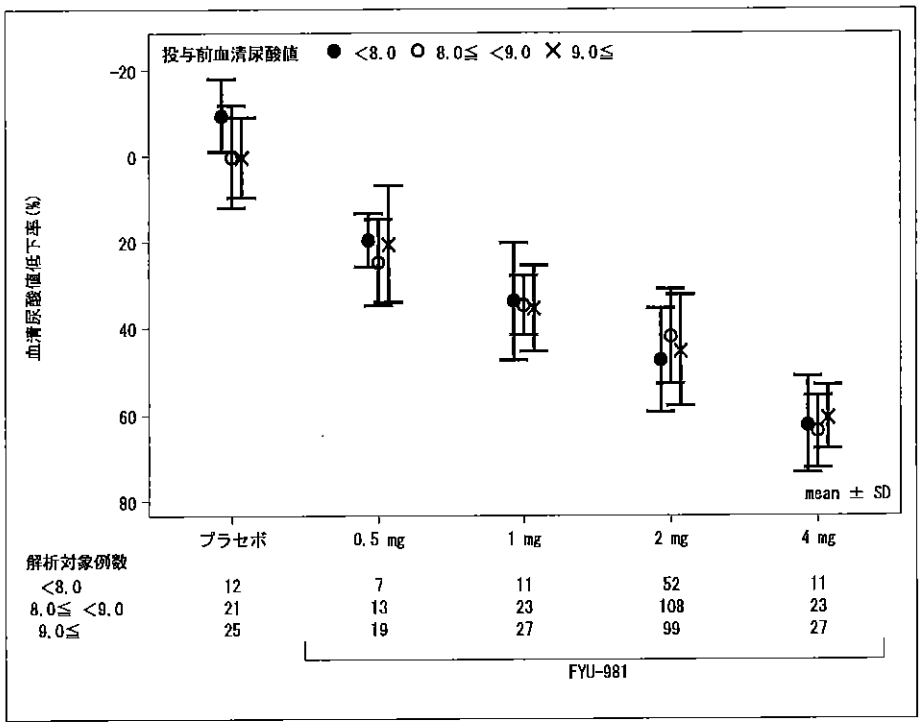
本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「7.0 以上 8.0 未満」（n=52）で 47.43%，「8.0 以上 9.0 未満」（n=108）で 41.75%，「9.0 以上」（n=99）で 45.25%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.56 mg/dL，-3.52 mg/dL，-4.50 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 96.2%（50/52 例），88.9%（96/108 例），72.7%（72/99 例）であった．投与前血清尿酸値が高い区分になるにつれて達成率が低くなる傾向が認められたが，血清尿酸値低下率において同様の傾向は認められず，各区分で同程度の値を示した.

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「7.0 以上 8.0 未満」（n=11）で 62.40%，「8.0 以上 9.0 未満」（n=23）で 63.92%，「9.0 以上」（n=27）で 60.69%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-4.69 mg/dL，-5.33 mg/dL，-6.08 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 100.0%（11/11 例），100.0%（23/23 例），96.3%（26/27 例）であった．投与前血清尿酸値が高い区分になるにつれて変化量が大きくなる傾向が認められたが，血清尿酸値低下率において同様の傾向は認められず，各区分で同程度の値を示した.

なお，区分間で違いが認められた変化量又は達成率において，用量間で同様の傾向は認められなかった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，投与前血清尿酸値による影響を受けないと考えられた.

図 2.7.3.3-11　「投与前血清尿酸値区分別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-14 「投与前血清尿酸値区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

投与前血清尿酸値(mg/dL)	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
<8.0	投与前(mg/dL)	全体	94	7.51	0.29	7.0	7.50	7.9				
		P群	12	7.58	0.28	7.1	7.65	7.9				
		0.5 mg群	7	7.31	0.34	7.0	7.20	7.9				
		1 mg群	12	7.63	0.21	7.2	7.60	7.9				
		2 mg群	52	7.49	0.29	7.0	7.50	7.9				
		4 mg群	11	7.51	0.34	7.0	7.50	7.9				
	投与終了時(mg/dL)	全体	93	4.64	1.79	1.7	4.20	9.2	76	81.7	72.4	89.0
		P群	12	8.28	0.67	6.9	8.20	9.2	0	0.0	0.0	26.5
		0.5 mg群	7	5.87	0.37	5.5	5.70	6.4	5	71.4	29.0	96.3
		1 mg群	11	5.05	0.98	3.6	4.80	6.6	10	90.9	58.7	99.8
		2 mg群	52	3.93	0.87	2.5	3.95	6.5	50	96.2	86.8	99.5
		4 mg群	11	2.82	0.81	1.7	2.70	4.2	11	100.0	71.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	93	-2.87	1.80	-5.7	-3.30	1.6				
		P群	12	0.70	0.63	-0.3	0.70	1.6				
		0.5 mg群	7	-1.44	0.52	-2.3	-1.30	-0.8				
		1 mg群	11	-2.60	1.09	-4.3	-2.60	-1.0				
		2 mg群	52	-3.56	0.94	-5.4	-3.50	-1.2				
		4 mg群	11	-4.69	0.87	-5.7	-4.80	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	93	38.18	23.75	-21.9	44.44	77.0				
		P群	12	-9.28	8.44	-21.9	-9.19	4.2				
		0.5 mg群	7	19.58	6.26	11.1	18.57	29.1				
		1 mg群	11	33.83	13.60	13.2	36.11	54.4				
		2 mg群	52	47.43	11.89	15.6	46.74	68.4				
		4 mg群	11	62.40	11.19	40.0	65.82	77.0				
8.0≦ <9.0	投与前(mg/dL)	全体	189	8.41	0.28	8.0	8.40	8.9				
		P群	22	8.50	0.32	8.0	8.50	8.9				
		0.5 mg群	13	8.52	0.24	8.1	8.40	8.8				
		1 mg群	23	8.31	0.27	8.0	8.20	8.9				
		2 mg群	108	8.41	0.26	8.0	8.40	8.9				
		4 mg群	23	8.35	0.30	8.0	8.30	8.9				
	投与終了時(mg/dL)	全体	188	5.24	1.64	2.0	5.05	10.4	142	75.5	68.7	81.5
		P群	21	8.48	1.12	6.1	8.40	10.4	0	0.0	0.0	16.1
		0.5 mg群	13	6.41	0.91	5.2	6.20	8.1	4	30.8	9.1	61.4
		1 mg群	23	5.43	0.56	4.4	5.40	6.6	19	82.6	61.2	95.0
		2 mg群	108	4.90	0.90	3.1	4.70	7.7	96	88.9	81.4	94.1
		4 mg群	23	3.01	0.70	2.0	2.90	4.8	23	100.0	85.2	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	188	-3.17	1.61	-6.1	-3.35	1.5				
		P群	21	-0.02	1.00	-2.4	-0.10	1.5				
		0.5 mg群	13	-2.11	0.82	-3.2	-2.20	-0.3				
		1 mg群	23	-2.88	0.58	-4.0	-3.00	-1.6				
		2 mg群	108	-3.52	0.94	-5.3	-3.65	-0.4				
		4 mg群	23	-5.33	0.70	-6.1	-5.40	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	188	37.80	19.17	-16.9	39.18	75.3				
		P群	21	0.31	11.76	-16.9	1.18	28.2				
		0.5 mg群	13	24.83	9.87	3.6	25.00	38.1				
		1 mg群	23	34.64	6.79	19.5	36.14	45.5				
		2 mg群	108	41.75	10.99	4.9	43.29	61.3				
		4 mg群	23	63.92	8.33	40.0	65.00	75.3				

P群：プラセボ群

表 2.7.3.3-14　「投与前血清尿酸値区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）（続き）

投与前血清尿酸値(mg/dL)	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
9.0≦	投与前(mg/dL)	全体	197	9.92	0.90	9.0	9.70	13.4				
		P群	25	9.90	0.92	9.0	9.60	12.6				
		0.5 mg群	19	10.00	0.81	9.0	9.70	11.5				
		1 mg群	27	9.80	0.76	9.0	9.60	12.0				
		2 mg群	99	9.91	0.94	9.0	9.70	12.4				
		4 mg群	27	10.03	0.98	9.0	9.90	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	197	6.14	2.09	2.8	5.70	12.6	111	56.3	49.1	63.4
		P群	25	9.83	1.09	8.1	9.60	12.6	0	0.0	0.0	13.7
		0.5 mg群	19	7.91	1.26	6.2	7.70	11.1	0	0.0	0.0	17.6
		1 mg群	27	6.31	1.03	5.0	6.20	9.4	13	48.1	28.7	68.1
		2 mg群	99	5.41	1.29	2.8	5.20	8.1	72	72.7	62.9	81.2
		4 mg群	27	3.96	0.90	2.8	3.70	6.1	26	96.3	81.0	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	197	-3.78	2.14	-8.0	-4.10	2.0				
		P群	25	-0.06	0.98	-2.2	-0.30	2.0				
		0.5 mg群	19	-2.09	1.40	-4.1	-2.10	1.7				
		1 mg群	27	-3.48	1.08	-5.6	-3.40	-0.4				
		2 mg群	99	-4.50	1.40	-7.7	-4.60	-1.5				
		4 mg群	27	-6.08	0.86	-8.0	-6.00	-4.5				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	197	37.95	20.96	-19.8	42.11	70.8				
		P群	25	0.42	9.34	-19.8	3.03	17.5				
		0.5 mg群	19	20.56	13.56	-18.1	21.74	36.9				
		1 mg群	27	35.42	10.06	4.1	35.42	51.9				
		2 mg群	99	45.25	12.89	16.3	46.24	70.5				
		4 mg群	27	60.69	7.34	44.7	61.70	70.8				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.9 投与前 eGFR

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験（FYU-981-005）において，日本人の腎機能正常被験者，腎機能軽度及び中等度低下被験者を対象に本薬 1 mg を絶食下で単回経口投与した．未変化体の薬物動態については，中等度までの腎機能低下の影響を受けなかった．薬力学については，腎機能中等度低下群の血清尿酸値の最大低下率及び尿中尿酸排泄率の投与前後比（$FE_{0\text{-}24}/FE_{\text{-}24\text{-}0}$）において，腎機能正常群と有意な差が認められたが，その差の程度は大きくなかった（2.7.2.2.2.3.2 項参照）．

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

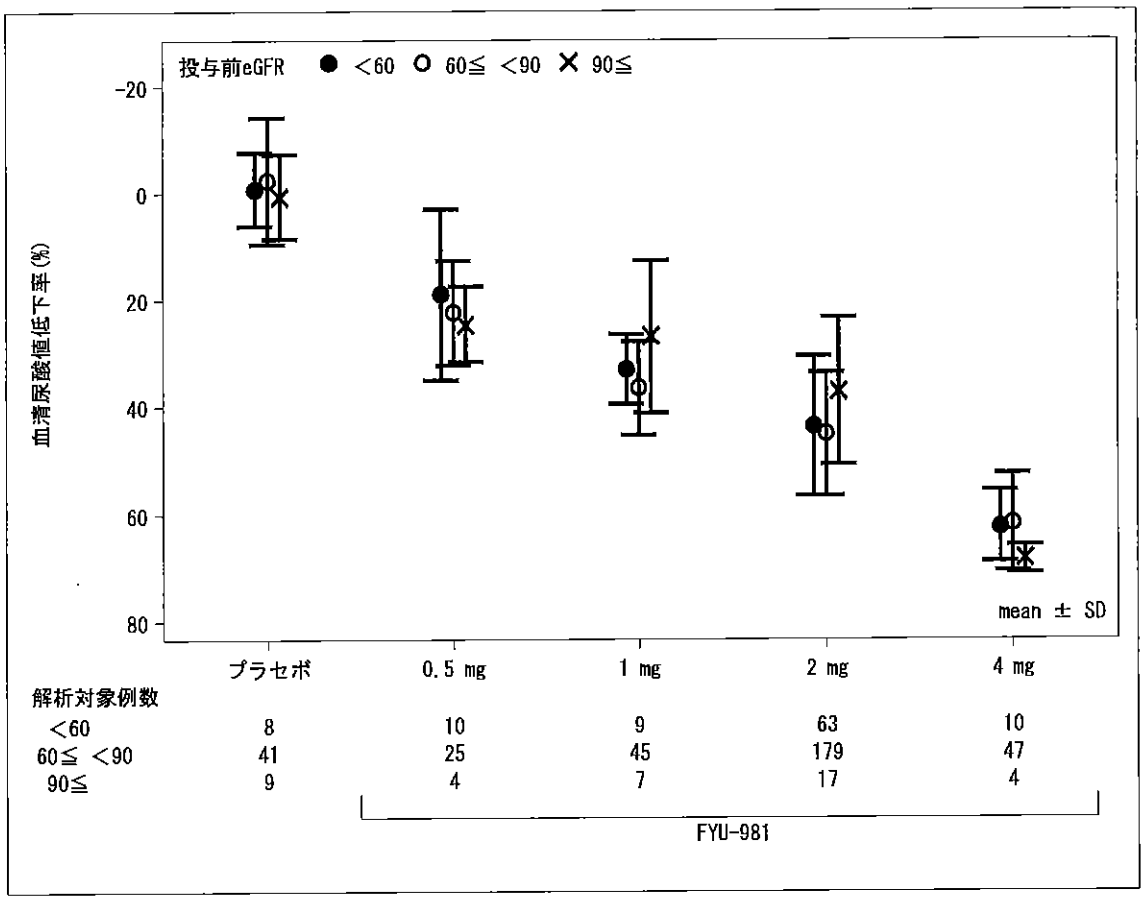
投与前 eGFR 区分別（60 未満：腎機能中等度低下，60 以上 90 未満：腎機能軽度低下，90 以上：腎機能正常）（mL/min/1.73m^2）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-12 及び表 2.7.3.3-15 に示した．

本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「60 未満」（n=63）で 43.63%，「60 以上 90 未満」（n=179）で 45.13%，「90 以上」（n=17）で 37.03%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.90 mg/dL，-3.97 mg/dL，-3.21 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 76.2%（48/63 例），88.8%（159/179 例），64.7%（11/17 例）であった．

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「60 未満」（n=10）で 62.30%，「60 以上 90 未満」（n=47）で 61.67%，「90 以上」（n=4）で 68.47%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.66 mg/dL，-5.40 mg/dL，-7.05 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 100.0%（10/10 例），97.9%（46/47 例），100.0%（4/4 例）であった．

本薬 2 mg 群における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率が，「90 以上」で低くなる傾向が認められたが，投与前 eGFR と達成率の大きさの間に一定の傾向は認められず，また，本薬 4 mg 群の結果において同様の傾向は認められなかった．そのため，投与前 eGFR 値と達成率の間に関連性はないものと推察された．

図 2.7.3.3-12　「投与前 eGFR 区分別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-15　「投与前 eGFR 区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析 (LOCF)

投与前 eGFR(mL/min/1.73m^2)	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
<60	投与前 (mg/dL)	全体	100	9.03	1.23	7.0	8.75	12.4				
		P群	8	9.21	1.69	7.3	9.20	12.3				
		0.5 mg群	10	9.45	1.31	7.1	9.20	11.1				
		1 mg群	9	9.04	1.18	7.8	8.50	11.0				
		2 mg群	63	8.91	1.15	7.1	8.50	12.4				
		4 mg群	10	9.13	1.46	7.0	9.00	11.0				
	投与終了時 (mg/dL)	全体	100	5.55	1.90	2.2	5.10	11.3	63	63.0	52.8	72.4
		P群	8	9.20	1.31	7.8	8.90	11.3	0	0.0	0.0	36.9
		0.5 mg群	10	7.58	1.45	5.8	7.45	11.1	1	10.0	0.3	44.5
		1 mg群	9	6.06	0.90	4.6	6.40	7.2	4	44.4	13.7	78.8
		2 mg群	63	5.02	1.26	2.7	4.70	7.7	48	76.2	63.8	86.0
		4 mg群	10	3.47	0.98	2.2	3.25	5.4	10	100.0	69.2	100.0
	変化量 (投与終了時) (mg/dL)	全体	100	-3.48	1.82	-7.4	-3.70	1.7				
		P群	8	-0.01	0.77	-1.7	0.30	0.6				
		0.5 mg群	10	-1.87	1.66	-4.1	-2.00	1.7				
		1 mg群	9	-2.99	0.72	-4.3	-3.00	-1.6				
		2 mg群	63	-3.90	1.30	-7.1	-4.00	-1.2				
		4 mg群	10	-5.66	0.91	-7.4	-5.70	-4.2				
	低下率 (投与終了時) (%)	全体	100	38.53	19.42	-18.1	42.33	69.6				
		P群	8	-0.64	7.02	-6.8	-3.87	13.8				
		0.5 mg群	10	19.01	15.94	-18.1	21.16	36.9				
		1 mg群	9	32.98	6.47	19.5	32.35	41.0				
		2 mg群	63	43.63	12.91	15.0	46.43	66.4				
		4 mg群	10	62.30	6.52	50.9	63.33	69.6				
60≦ <90	投与前 (mg/dL)	全体	338	8.81	1.10	7.0	8.60	13.4				
		P群	41	8.92	1.08	7.1	8.90	12.6				
		0.5 mg群	25	8.82	1.11	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	46	8.83	0.98	7.2	8.80	12.0				
		2 mg群	179	8.78	1.13	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	47	8.79	1.13	7.0	8.50	13.4				
	投与終了時 (mg/dL)	全体	337	5.39	1.96	1.7	5.00	12.6	244	72.4	67.3	77.1
		P群	41	9.09	1.28	6.1	9.10	12.6	0	0.0	0.0	8.6
		0.5 mg群	25	6.85	1.35	5.2	6.60	9.9	7	28.0	12.1	49.4
		1 mg群	45	5.63	0.94	3.6	5.60	7.8	32	71.1	55.7	83.6
		2 mg群	179	4.81	1.14	2.5	4.70	8.1	159	88.8	83.3	93.0
		4 mg群	47	3.39	0.98	1.7	3.30	6.1	46	97.9	88.7	99.9
	変化量 (投与終了時) (mg/dL)	全体	337	-3.42	1.89	-7.7	-3.60	2.0				
		P群	41	0.17	1.06	-2.4	0.20	2.0				
		0.5 mg群	25	-1.97	0.88	-3.2	-2.00	0.0				
		1 mg群	45	-3.24	0.86	-5.6	-3.30	-1.0				
		2 mg群	179	-3.97	1.18	-7.7	-4.00	-0.4				
		4 mg群	47	-5.40	0.87	-7.3	-5.50	-2.8				
	低下率 (投与終了時) (%)	全体	337	38.82	20.87	-21.9	42.86	77.0				
		P群	41	-2.34	11.84	-21.9	-2.22	28.2				
		0.5 mg群	25	22.47	9.88	0.0	23.46	38.1				
		1 mg群	45	36.46	8.75	13.2	37.80	54.4				
		2 mg群	179	45.13	11.44	4.9	45.54	70.5				
		4 mg群	47	61.67	9.01	40.0	61.86	77.0				

P群：プラセボ群

表 2.7.3.3-15 「投与前 eGFR 区分別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）（続き）

投与前 eGFR(mL/min/1.73m^2)	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
90≦	投与前(mg/dL)	全体	42	8.82	1.12	7.2	8.50	11.3				
		P群	10	8.61	0.74	7.2	8.75	9.6				
		0.5 mg群	4	9.23	1.53	7.6	9.05	11.2				
		1 mg群	7	8.49	1.30	7.5	8.00	10.8				
		2 mg群	17	8.63	0.94	7.5	8.30	11.2				
		4 mg群	4	10.30	1.08	8.8	10.55	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	41	6.16	1.89	2.7	5.90	9.8	22	53.7	37.4	69.3
		P群	9	8.53	0.97	6.9	9.00	9.8	0	0.0	0.0	33.6
		0.5 mg群	4	6.90	0.81	5.7	7.25	7.4	1	25.0	0.6	80.6
		1 mg群	7	6.16	1.45	5.2	5.70	9.4	6	85.7	42.1	99.6
		2 mg群	17	5.42	1.24	3.7	5.30	7.6	11	64.7	38.3	85.8
		4 mg群	4	3.25	0.45	2.7	3.25	3.8	4	100.0	39.8	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	41	-2.66	2.21	-8.0	-2.10	1.0				
		P群	9	-0.07	0.67	-0.6	-0.50	1.0				
		0.5 mg群	4	-2.33	1.01	-3.8	-2.00	-1.5				
		1 mg群	7	-2.33	1.61	-5.6	-2.10	-0.4				
		2 mg群	17	-3.21	1.30	-6.0	-3.20	-1.2				
		4 mg群	4	-7.05	0.78	-8.0	-7.05	-6.1				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	41	29.18	22.09	-12.5	27.16	70.8				
		P群	9	0.73	7.85	-12.5	5.21	7.5				
		0.5 mg群	4	24.62	6.94	17.4	23.55	33.9				
		1 mg群	7	26.86	14.26	4.1	27.63	51.9				
		2 mg群	17	37.03	13.71	16.0	37.65	53.6				
		4 mg群	4	68.47	2.56	64.8	69.13	70.8				

P群：プラセボ群

(3) 長期投与試験結果に基づく検討

投与前 eGFR 区分別（60 未満：腎機能中等度低下，60 以上 90 未満：腎機能軽度低下，90 以上：腎機能正常）（mL/min/1.73m^2）による用量別部分集団解析結果について，血清尿酸値低下率を付録 2.7.3.6-12，血清尿酸値変化量を付録 2.7.3.6-13，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率を付録 2.7.3.6-14 に示した．

4 mg 維持例の投与前 eGFR が「90 以上」の区分に該当する患者が少ないものの，投与前 eGFR 値の区分によらず，低下率，変化量及び達成率の経時変化は同様の挙動を示し，各時点における各評価項目の結果は同程度であった．

本薬は，単回投与臨床薬理試験において，腎機能中等度低下群（投与前 eGFR 値：60 未満）における一部の PD パラメータで腎機能正常群（投与前 eGFR 値：90 以上）と比して有意な差が認められたものの，その差の程度は大きいものではなかった．また，患者対象試験においては，投与前 eGFR 値に基づく腎機能の程度（正常～中等度低下）による血清尿酸値低下率，変化量及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率に大きな違いはなかった．これらの結果から，本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，中等度までの腎機能低下による影響を受けないと考えられた．

2.7.3.3.3.10　飲酒習慣の有無

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

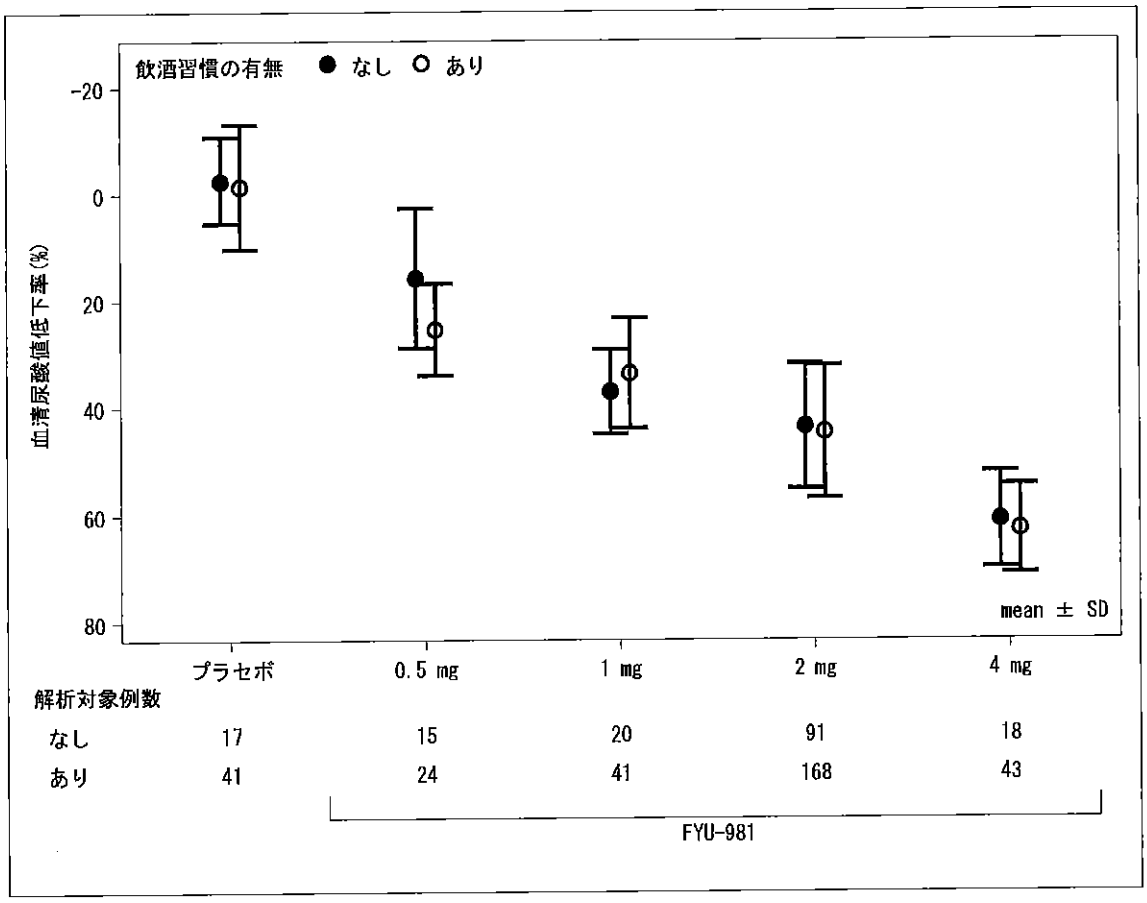
飲酒習慣の有無別（なし，あり）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-13 及び表 2.7.3.3-16 に示した.

本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「飲酒習慣なし」（n=91）で 43.62%，「飲酒習慣あり」（n=168）で 44.56%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.76 mg/dL，-3.98 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 84.6%（77/91 例），83.9%（141/168 例）であった.

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「飲酒習慣なし」（n=18）で 61.00%，「飲酒習慣あり」（n=43）で 62.73%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.33 mg/dL，-5.64 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 100.0%（18/18 例），97.7%（42/43 例）であった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，飲酒習慣の有無による影響を受けないと考えられた.

図 2.7.3.3-13　「飲酒習慣の有無別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-16 「飲酒習慣の有無別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析 (LOCF)

飲酒習慣の有無	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
なし	投与前(mg/dL)	全体	161	8.74	1.00	7.0	8.60	12.1				
		P群	17	9.03	0.93	7.6	9.10	10.7				
		0.5 mg群	15	8.97	1.35	7.0	9.20	11.2				
		1 mg群	20	8.81	0.92	7.5	8.60	10.9				
		2 mg群	91	8.64	0.93	7.0	8.50	12.1				
		4 mg群	18	8.77	1.18	7.0	8.80	11.0				
	投与終了時(mg/dL)	全体	161	5.50	1.96	2.2	5.10	11.5	114	70.8	63.1	77.7
		P群	17	9.24	1.07	7.8	9.20	11.5	0	0.0	0.0	19.5
		0.5 mg群	15	7.51	1.53	5.7	7.40	11.1	3	20.0	4.3	48.1
		1 mg群	20	5.54	0.88	3.7	5.35	7.4	16	80.0	56.3	94.3
		2 mg群	91	4.87	1.17	2.5	4.60	8.0	77	84.6	75.5	91.3
		4 mg群	18	3.43	0.97	2.2	3.30	5.4	18	100.0	81.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	161	-3.24	1.80	-7.7	-3.40	1.9				
		P群	17	0.21	0.75	-1.1	0.30	1.9				
		0.5 mg群	15	-1.45	1.32	-3.8	-1.30	1.7				
		1 mg群	20	-3.28	0.80	-5.6	-3.20	-1.7				
		2 mg群	91	-3.76	1.09	-7.7	-3.90	-0.4				
		4 mg群	18	-5.33	0.92	-6.4	-5.60	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	161	37.31	20.30	-19.8	41.03	73.2				
		P群	17	-2.46	8.04	-19.8	-3.85	11.3				
		0.5 mg群	15	15.97	13.04	-18.1	18.31	33.9				
		1 mg群	20	37.13	7.85	22.7	37.37	51.9				
		2 mg群	91	43.62	11.79	4.9	45.12	66.2				
		4 mg群	18	61.00	8.98	40.0	60.99	73.2				
あり	投与前(mg/dL)	全体	319	8.91	1.19	7.0	8.70	13.4				
		P群	42	8.85	1.20	7.1	8.70	12.6				
		0.5 mg群	24	9.06	1.13	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	42	8.83	1.10	7.2	8.65	12.0				
		2 mg群	168	8.89	1.21	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	43	9.02	1.26	7.3	8.60	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	317	5.48	1.95	1.7	5.20	12.6	215	67.8	62.4	72.9
		P群	41	8.93	1.31	6.1	8.90	12.6	0	0.0	0.0	8.6
		0.5 mg群	24	6.75	1.15	5.2	6.65	9.9	6	25.0	9.8	46.7
		1 mg群	41	5.86	1.06	3.6	5.70	9.4	26	63.4	46.9	77.9
		2 mg群	168	4.91	1.20	2.5	4.80	8.1	141	83.9	77.5	89.1
		4 mg群	43	3.38	0.95	1.7	3.30	6.1	42	97.7	87.7	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	317	-3.43	1.97	-8.0	-3.60	2.0				
		P群	41	0.07	1.04	-2.4	-0.10	2.0				
		0.5 mg群	24	-2.31	0.84	-4.1	-2.20	-0.3				
		1 mg群	41	-3.01	1.05	-5.6	-3.00	-0.4				
		2 mg群	168	-3.98	1.29	-7.5	-4.00	-0.8				
		4 mg群	43	-5.64	0.96	-8.0	-5.60	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	317	38.25	21.10	-21.9	41.80	77.0				
		P群	41	-1.28	11.70	-21.9	1.27	28.2				
		0.5 mg群	24	25.46	8.55	3.6	25.60	38.1				
		1 mg群	41	33.73	10.23	4.1	35.00	54.4				
		2 mg群	168	44.56	12.27	9.9	45.91	70.5				
		4 mg群	43	62.73	8.31	40.0	64.29	77.0				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.11　家族歴の有無

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

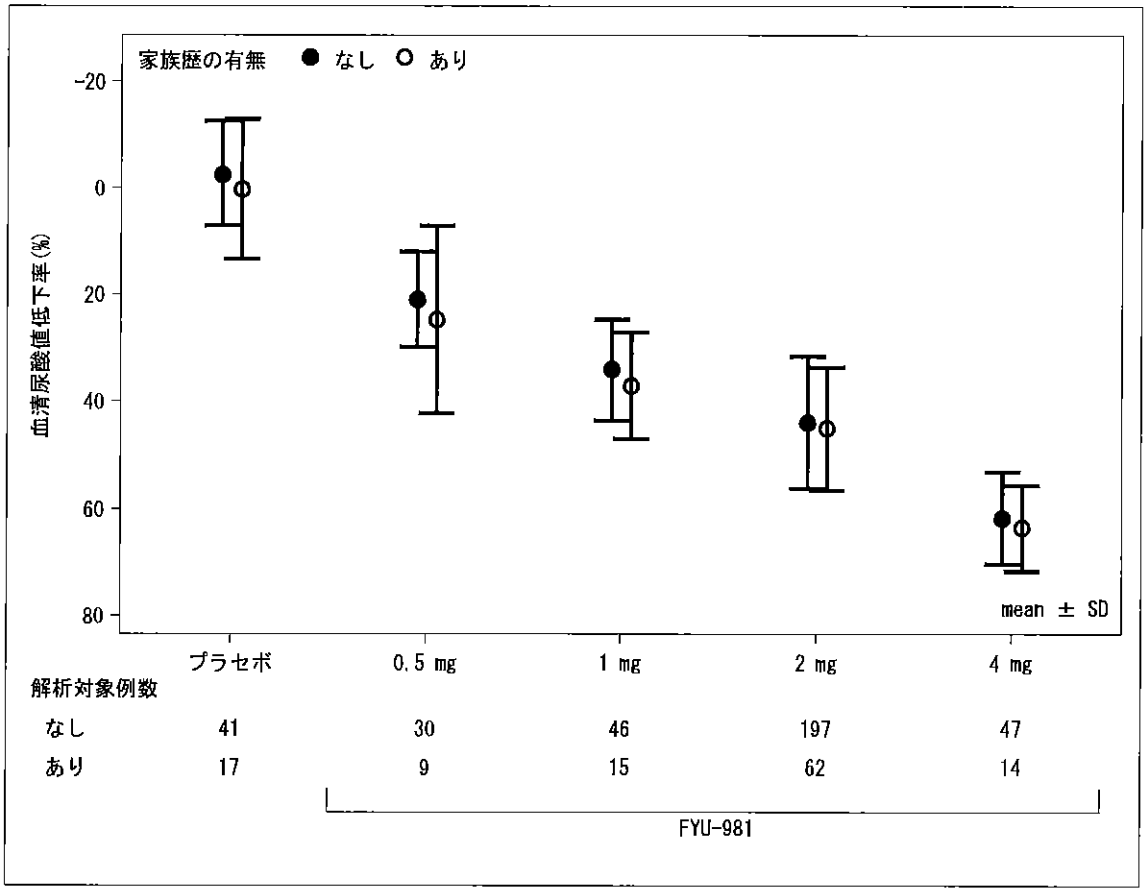
痛風又は高尿酸血症の家族歴の有無別（なし，あり）による用量別部分集団解析結果を図2.7.3.3-14及び表2.7.3.3-17に示した.

本薬2 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「家族歴なし」（n=197）で43.96%，「家族歴あり」（n=62）で45.07%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.83 mg/dL，-4.15 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ85.3%（168/197例），80.6%（50/62例）であった.

本薬4 mg群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「家族歴なし」（n=47）で61.79%，「家族歴あり」（n=14）で63.64%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.45 mg/dL，-5.89 mg/dL，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率はそれぞれ100.0%（47/47例），92.9%（13/14例）であった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，家族歴の有無による影響を受けないと考えられた.

図 2.7.3.3-14　「家族歴の有無別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析 (LOCF)



併合解析対象試験：FYU-981-003, FYU-981-006, FYU-981-011, FYU-981-014

表 2.7.3.3-17　「家族歴の有無別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析 (LOCF)

家族歴の有無	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
なし	投与前(mg/dL)	全体	362	8.77	1.07	7.0	8.60	12.4				
		P群	41	8.80	1.02	7.1	8.80	12.3				
		0.5 mg群	30	9.01	1.27	7.0	8.90	11.5				
		1 mg群	47	8.84	1.04	7.2	8.70	12.0				
		2 mg群	197	8.69	1.05	7.0	8.50	12.4				
		4 mg群	47	8.83	1.12	7.0	8.60	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	361	5.45	1.92	1.7	5.10	12.6	252	69.8	64.8	74.5
		P群	41	8.99	1.09	6.9	9.00	12.6	0	0.0	0.0	8.6
		0.5 mg群	30	7.10	1.18	5.5	7.05	9.9	6	20.0	7.7	38.6
		1 mg群	46	5.84	1.04	3.6	5.65	9.4	31	67.4	52.0	80.5
		2 mg群	197	4.87	1.20	2.5	4.60	8.1	168	85.3	79.5	89.9
		4 mg群	47	3.39	0.89	1.7	3.30	5.4	47	100.0	92.5	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	361	-3.32	1.86	-8.0	-3.50	2.0				
		P群	41	0.18	0.87	-1.7	0.20	2.0				
		0.5 mg群	30	-1.90	0.93	-4.1	-1.90	0.0				
		1 mg群	46	-3.03	0.95	-5.6	-3.10	-0.4				
		2 mg群	197	-3.83	1.19	-7.7	-3.90	-0.4				
		4 mg群	47	-5.45	0.93	-8.0	-5.60	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	361	37.84	20.64	-19.8	41.03	77.0				
		P群	41	-2.46	9.70	-19.8	-2.22	17.9				
		0.5 mg群	30	20.89	8.96	0.0	21.32	36.9				
		1 mg群	46	34.12	9.48	4.1	35.32	54.4				
		2 mg群	197	43.96	12.29	4.9	45.54	70.5				
		4 mg群	47	61.79	8.63	40.0	62.22	77.0				
あり	投与前(mg/dL)	全体	118	9.11	1.27	7.0	8.90	13.4				
		P群	18	9.13	1.33	7.2	8.95	12.6				
		0.5 mg群	9	9.08	1.02	7.9	8.80	11.2				
		1 mg群	15	8.78	1.08	7.6	8.20	10.8				
		2 mg群	62	9.14	1.30	7.0	8.95	12.3				
		4 mg群	14	9.31	1.54	7.5	8.90	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	117	5.61	2.05	2.0	5.20	11.4	77	65.8	56.5	74.3
		P群	17	9.09	1.58	6.1	9.10	11.4	0	0.0	0.0	19.5
		0.5 mg群	9	6.84	1.87	5.2	6.20	11.1	3	33.3	7.5	70.1
		1 mg群	15	5.49	0.88	3.7	5.50	7.2	11	73.3	44.9	92.2
		2 mg群	62	4.99	1.15	2.5	4.90	8.0	50	80.6	68.6	89.6
		4 mg群	14	3.42	1.15	2.0	3.20	6.1	13	92.9	66.1	99.8
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	117	-3.50	2.08	-7.5	-3.80	1.7				
		P群	17	-0.06	1.16	-2.4	-0.20	1.6				
		0.5 mg群	9	-2.23	1.63	-3.8	-2.70	1.7				
		1 mg群	15	-3.29	1.06	-5.6	-3.30	-1.6				
		2 mg群	62	-4.15	1.33	-7.5	-4.10	-1.7				
		4 mg群	14	-5.89	0.97	-7.3	-6.05	-4.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	117	38.22	21.44	-21.9	41.94	75.3				
		P群	17	0.38	12.91	-21.9	2.04	28.2				
		0.5 mg群	9	24.85	17.53	-18.1	30.68	38.1				
		1 mg群	15	37.07	9.90	21.1	37.80	51.9				
		2 mg群	62	45.07	11.50	18.3	45.76	68.4				
		4 mg群	14	63.64	8.09	44.7	65.52	75.3				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.12　尿路結石の既往の有無

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

該当試験なし.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

尿路結石の既往の有無別（なし，あり）による用量別部分集団解析結果を図2.7.3.3-15及び表2.7.3.3-18に示した.

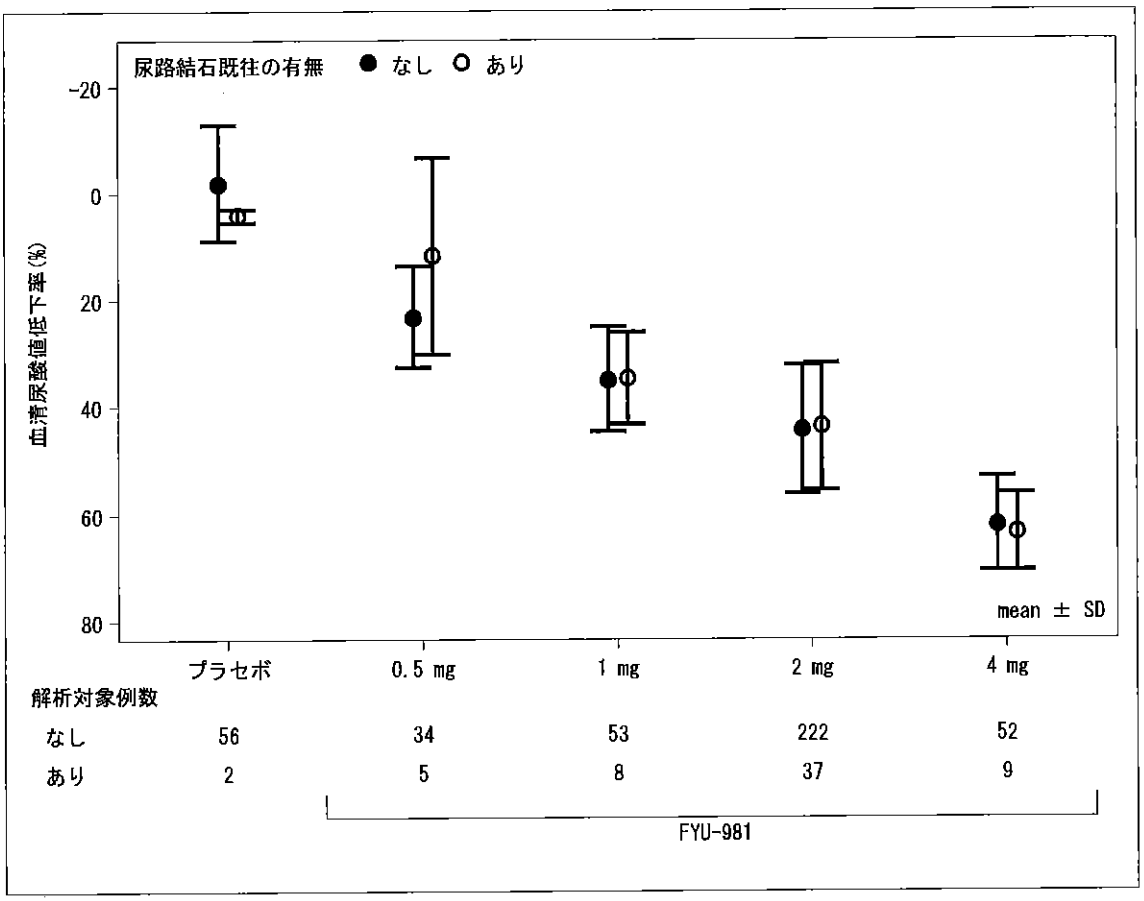
本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「尿路結石の既往なし」（n=222）で44.32%，「尿路結石の既往あり」（n=37）で43.70%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.94 mg/dL，-3.68 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ82.4%（183/222例），94.6%（35/37例）であった.

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「尿路結石の既往なし」（n=52）で61.97%，「尿路結石の既往あり」（n=9）で63.65%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.54 mg/dL，-5.58 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ98.1%（51/52例），100.0%（9/9例）であった.

本薬2 mg群における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率が，「尿路結石の既往あり」で高くなる傾向が認められたが，血清尿酸値低下率は同程度であり，かつ，本薬4 mg群ではいずれの評価項目においても区分間で大きな違いはなかった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，尿路結石の既往の有無による影響を受けにくいと考えられた.

図 2.7.3.3-15　「尿路結石の既往の有無別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-18 「尿路結石の既往の有無別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

尿路結石既往の有無	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
なし	投与前(mg/dL)	全体	419	8.88	1.12	7.0	8.70	13.4				
		P群	57	8.89	1.14	7.1	8.80	12.6				
		0.5 mg群	34	9.07	1.12	7.0	8.90	11.2				
		1 mg群	54	8.74	0.96	7.2	8.60	11.0				
		2 mg群	222	8.86	1.13	7.0	8.60	12.4				
		4 mg群	52	8.97	1.25	7.0	8.75	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	417	5.55	1.96	1.9	5.20	12.6	279	66.9	62.2	71.4
		P群	56	9.03	1.26	6.1	9.00	12.6	0	0.0	0.0	6.4
		0.5 mg群	34	6.94	1.09	5.2	6.90	9.6	7	20.6	8.7	37.9
		1 mg群	53	5.69	0.98	3.6	5.60	9.4	38	71.7	57.7	83.2
		2 mg群	222	4.92	1.19	2.5	4.70	8.1	183	82.4	76.8	87.2
		4 mg群	52	3.43	0.97	1.9	3.30	6.1	51	98.1	89.7	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	417	-3.34	1.95	-8.0	-3.50	2.0				
		P群	56	0.13	0.98	-2.4	0.20	2.0				
		0.5 mg群	34	-2.13	0.97	-4.1	-2.10	0.0				
		1 mg群	53	-3.07	0.99	-5.6	-3.10	-0.4				
		2 mg群	222	-3.94	1.24	-7.7	-4.00	-0.4				
		4 mg群	52	-5.54	0.99	-8.0	-5.60	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	417	37.40	21.16	-21.9	41.58	75.3				
		P群	56	-1.84	10.83	-21.9	-2.43	28.2				
		0.5 mg群	34	23.27	9.53	0.0	23.80	38.1				
		1 mg群	53	34.86	9.82	4.1	36.11	54.4				
		2 mg群	222	44.32	12.15	4.9	45.56	70.5				
		4 mg群	52	61.97	8.71	40.0	64.37	75.3				
あり	投与前(mg/dL)	全体	61	8.66	1.17	7.0	8.50	12.3				
		P群	2	9.25	0.49	8.9	9.25	9.6				
		0.5 mg群	5	8.72	1.81	7.0	8.30	11.5				
		1 mg群	8	9.41	1.41	8.2	8.85	12.0				
		2 mg群	37	8.42	1.01	7.0	8.40	12.3				
		4 mg群	9	8.80	1.18	7.4	8.60	10.8				
	投与終了時(mg/dL)	全体	61	5.08	1.81	1.7	5.00	11.1	50	82.0	70.0	90.6
		P群	2	8.85	0.35	8.6	8.85	9.1	0	0.0	0.0	84.2
		0.5 mg群	5	7.76	2.55	5.7	6.40	11.1	2	40.0	5.3	85.3
		1 mg群	8	6.14	1.15	4.9	5.85	7.8	4	50.0	15.7	84.3
		2 mg群	37	4.74	1.15	2.8	4.90	8.1	35	94.6	81.8	99.3
		4 mg群	9	3.22	0.85	1.7	3.30	4.5	9	100.0	66.4	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	61	-3.58	1.63	-7.5	-3.50	1.7				
		P群	2	-0.40	0.14	-0.5	-0.40	-0.3				
		0.5 mg群	5	-0.96	1.60	-2.6	-1.30	1.7				
		1 mg群	8	-3.28	0.94	-4.3	-3.20	-1.6				
		2 mg群	37	-3.68	1.14	-7.5	-3.50	-1.6				
		4 mg群	9	-5.58	0.76	-6.3	-5.90	-4.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	61	41.56	18.00	-18.1	43.02	77.0				
		P群	2	4.29	1.30	3.4	4.29	5.2				
		0.5 mg群	5	11.85	18.22	-18.1	13.91	31.3				
		1 mg群	8	34.69	8.46	19.5	35.74	45.7				
		2 mg群	37	43.70	11.87	16.5	44.59	61.1				
		4 mg群	9	63.65	7.22	56.0	61.62	77.0				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.13 肝疾患合併症の有無

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験（FYU-981-015）において，日本人の肝機能正常者，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）を対象に本薬 4 mg を絶食下で単回経口投与した結果，各群の PD パラメータは大きく異ならないと考えられ，肝機能障害による薬力学への影響はないことが示唆された（2.7.2.2.2.3.3 項参照）．

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

肝疾患合併症の有無別（なし，あり）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-16 及び表 2.7.3.3-19 に示した．

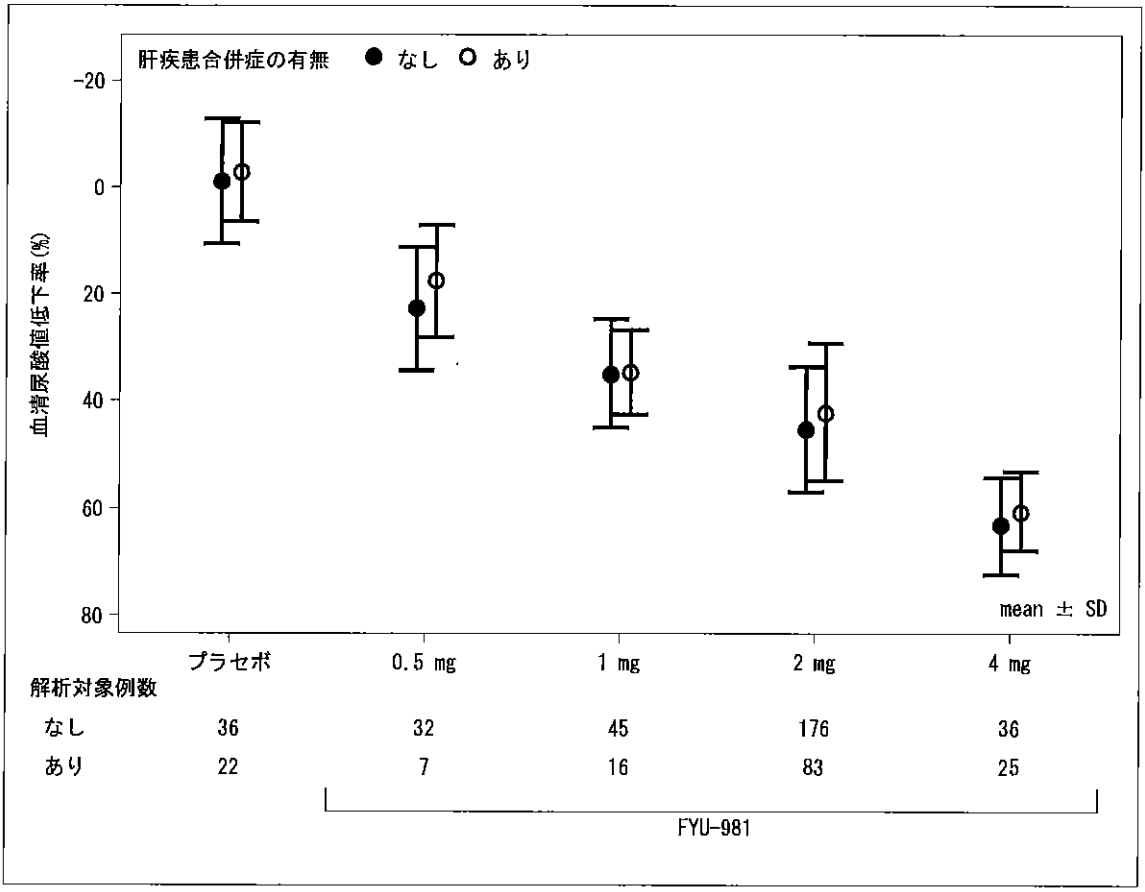
本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「肝疾患合併症なし」（n=176）で 45.21%，「肝疾患合併症あり」（n=83）で 42.14%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.95 mg/dL，-3.81 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 87.5%（154/176 例），77.1%（64/83 例）であった．

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「肝疾患合併症なし」（n=36）で 63.31%，「肝疾患合併症あり」（n=25）で 60.64%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.45 mg/dL，-5.69 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 100.0%（36/36 例），96.0%（24/25 例）であった．

本薬 2 mg 群における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率が，「肝疾患合併症あり」で低くなる傾向が認められたが，血清尿酸値低下率は同程度であり，かつ，本薬 4 mg 群ではいずれの評価項目においても区分間で大きな違いはなかった．

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，肝疾患合併症の有無による影響を受けにくいと考えられた．

図 2.7.3.3-16　「肝疾患合併症の有無別」による投与終了時の血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-19　「肝疾患合併症の有無別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析 (LOCF)

肝疾患合併症の有無	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
なし	投与前(mg/dL)	全体	326	8.76	1.08	7.0	8.60	12.6				
		P群	37	8.87	1.10	7.1	8.90	12.6				
		0.5 mg群	32	9.00	1.22	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	45	8.81	1.11	7.2	8.50	12.0				
		2 mg群	176	8.71	1.06	7.0	8.50	12.4				
		4 mg群	36	8.63	1.02	7.0	8.40	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	325	5.40	1.93	1.7	5.10	12.6	229	70.5	65.2	75.4
		P群	36	8.93	1.33	6.1	8.95	12.6	0	0.0	0.0	9.7
		0.5 mg群	32	6.95	1.37	5.2	6.60	11.1	8	25.0	11.5	43.4
		1 mg群	45	5.72	1.10	3.6	5.60	9.4	31	68.9	53.4	81.8
		2 mg群	176	4.77	1.14	2.5	4.60	8.1	154	87.5	81.7	92.0
		4 mg群	36	3.18	0.92	1.7	3.05	5.7	36	100.0	90.3	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	325	-3.36	1.83	-8.0	-3.50	2.0				
		P群	36	0.06	1.04	-2.4	-0.15	2.0				
		0.5 mg群	32	-2.05	1.11	-4.1	-2.10	1.7				
		1 mg群	45	-3.09	1.01	-5.6	-3.20	-0.4				
		2 mg群	176	-3.95	1.16	-7.1	-3.95	-0.4				
		4 mg群	36	-5.45	0.91	-8.0	-5.55	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	325	38.47	20.39	-21.9	41.58	77.0				
		P群	36	-0.95	11.58	-21.9	1.65	28.2				
		0.5 mg群	32	22.72	11.49	-18.1	24.57	38.1				
		1 mg群	45	34.93	10.21	4.1	36.47	54.4				
		2 mg群	176	45.21	11.66	4.9	45.73	68.4				
		4 mg群	36	63.31	9.04	40.0	65.41	77.0				
あり	投与前(mg/dL)	全体	154	9.04	1.21	7.0	8.90	13.4				
		P群	22	8.96	1.17	7.6	8.55	12.3				
		0.5 mg群	7	9.13	1.22	7.1	9.20	11.2				
		1 mg群	17	8.86	0.84	7.4	8.90	10.8				
		2 mg群	83	8.99	1.23	7.0	8.80	12.3				
		4 mg群	25	9.40	1.37	7.4	9.20	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	153	5.68	1.98	1.9	5.20	11.4	100	65.4	57.3	72.9
		P群	22	9.16	1.09	6.9	9.05	11.4	0	0.0	0.0	15.4
		0.5 mg群	7	7.49	1.17	5.8	7.20	9.6	1	14.3	0.4	57.9
		1 mg群	16	5.83	0.70	5.0	5.65	7.4	11	68.8	41.3	89.0
		2 mg群	83	5.17	1.25	2.8	4.90	8.0	64	77.1	66.6	85.6
		4 mg群	25	3.71	0.92	1.9	3.40	6.1	24	96.0	79.6	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	153	-3.37	2.09	-7.7	-3.60	1.4				
		P群	22	0.20	0.83	-1.7	0.35	1.4				
		0.5 mg群	7	-1.64	1.16	-3.8	-1.50	0.0				
		1 mg群	16	-3.12	0.90	-5.6	-3.00	-1.8				
		2 mg群	83	-3.81	1.36	-7.7	-4.00	-0.8				
		4 mg群	25	-5.69	1.00	-7.4	-5.60	-3.2				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	153	36.80	21.72	-18.4	41.80	74.3				
		P群	22	-2.73	9.24	-18.4	-4.15	17.9				
		0.5 mg群	7	17.63	10.42	0.0	18.31	33.9				
		1 mg群	16	34.59	7.87	22.2	34.48	51.9				
		2 mg群	83	42.14	12.78	9.9	45.45	70.5				
		4 mg群	25	60.64	7.49	40.0	61.70	74.3				

P群：プラセボ群

2.7.3.3.3.14 投与前肝機能検査値異常の有無

(1) 臨床薬理試験結果に基づく検討

2.7.3.3.3.13 (1) 項参照.

(2) 二重盲検試験結果に基づく検討

投与前肝機能検査値異常（AST, ALT）の有無別（なし，あり）による用量別部分集団解析結果を図 2.7.3.3-17 及び表 2.7.3.3-20 に示した.

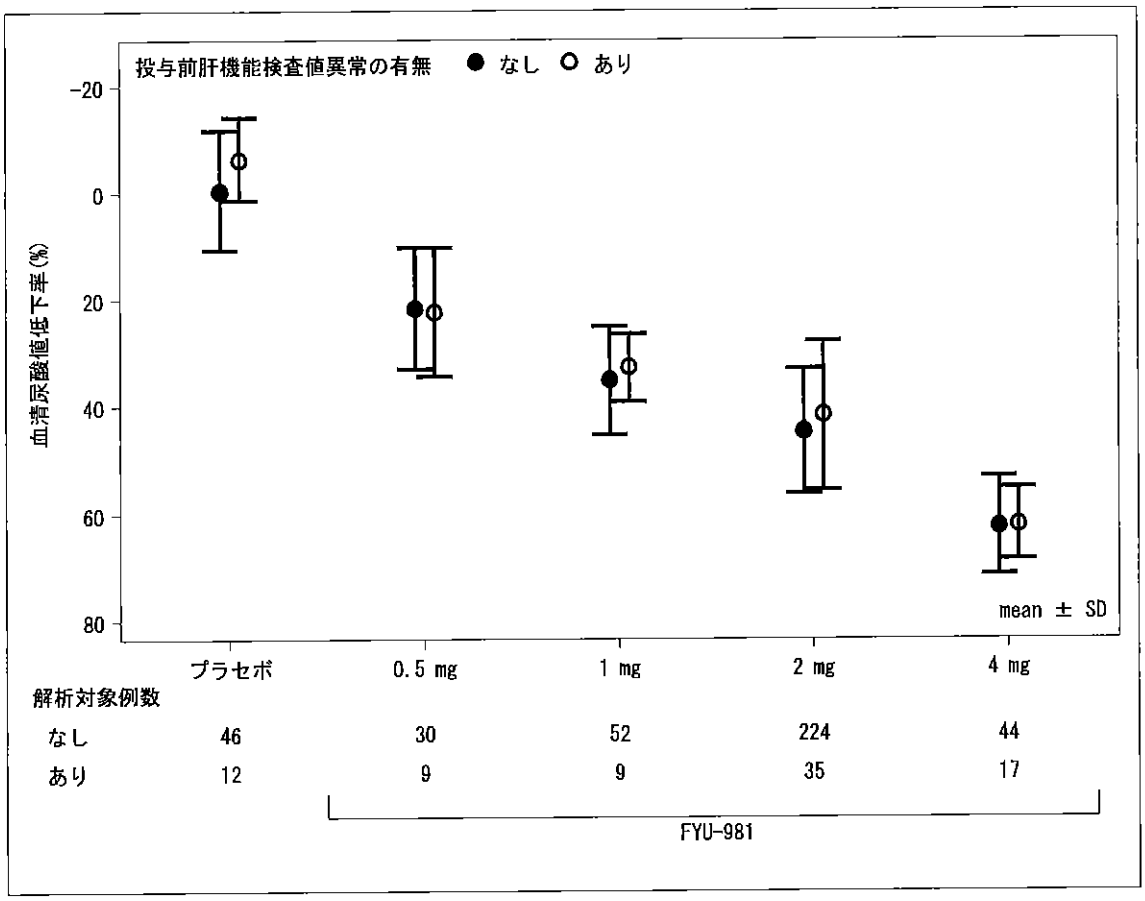
本薬 2 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「投与前肝機能検査値異常なし」（n=224）で 44.62%，「投与前肝機能検査値異常あり」（n=35）で 41.70%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-3.90 mg/dL，-3.90 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 86.2%（193/224 例），71.4%（25/35 例）であった.

本薬 4 mg 群の投与終了時における血清尿酸値低下率（平均値）は「投与前肝機能検査値異常なし」（n=44）で 62.30%，「投与前肝機能検査値異常あり」（n=17）で 61.99%，血清尿酸値変化量（平均値）はそれぞれ-5.40 mg/dL，-5.93 mg/dL，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率はそれぞれ 100.0%（44/44 例），94.1%（16/17 例）であった.

本薬 2 mg 群における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率が，「投与前肝機能検査値異常あり」で低くなる傾向が認められたが，血清尿酸値低下率は同程度であり，かつ，本薬 4 mg 群ではいずれの評価項目においても区分間で大きな違いはなかった.

本薬の血清尿酸値に対する作用は，検討された範囲内において，肝機能検査値異常の有無による影響を受けにくいと考えられた.

図 2.7.3.3-17　「投与前肝機能検査値異常の有無別」による投与終了時の
血清尿酸値低下率の部分集団解析（LOCF）



併合解析対象試験：FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014

表 2.7.3.3-20 「投与前肝機能検査値異常の有無別」による投与終了時の血清尿酸値の部分集団解析（LOCF）

投与前肝機能検査値異常の有無	血清尿酸値	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成			
									達成例数	達成率(%)	両側95%信頼区間	
											下限値	上限値
なし	投与前(mg/dL)	全体	398	8.77	1.10	7.0	8.60	12.6				
		P群	47	8.94	1.15	7.1	8.90	12.6				
		0.5 mg群	30	8.85	1.22	7.0	8.80	11.5				
		1 mg群	53	8.79	1.08	7.2	8.50	12.0				
		2 mg群	224	8.73	1.10	7.0	8.50	12.4				
		4 mg群	44	8.68	1.04	7.0	8.55	11.3				
	投与終了時(mg/dL)	全体	396	5.41	1.91	1.7	5.10	12.6	282	71.2	66.5	75.6
		P群	46	8.95	1.27	6.1	9.00	12.6	0	0.0	0.0	7.7
		0.5 mg群	30	6.93	1.37	5.2	6.60	11.1	8	26.7	12.3	45.9
		1 mg群	52	5.70	1.03	3.6	5.60	9.4	37	71.2	56.9	82.9
		2 mg群	224	4.82	1.16	2.5	4.60	8.1	193	86.2	80.9	90.4
		4 mg群	44	3.28	0.91	1.7	3.25	5.7	44	100.0	92.0	100.0
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	396	-3.36	1.83	-8.0	-3.50	2.0				
		P群	46	0.00	1.01	-2.4	-0.20	2.0				
		0.5 mg群	30	-1.93	1.10	-4.1	-2.00	1.7				
		1 mg群	52	-3.12	1.03	-5.6	-3.15	-0.4				
		2 mg群	224	-3.90	1.18	-7.1	-3.90	-0.8				
		4 mg群	44	-5.40	0.95	-8.0	-5.55	-2.8				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	396	38.38	20.19	-19.8	41.96	77.0				
		P群	46	-0.41	11.10	-19.8	2.02	28.2				
		0.5 mg群	30	21.65	11.36	-18.1	21.92	38.1				
		1 mg群	52	35.20	10.04	4.1	36.57	54.4				
		2 mg群	224	44.62	11.77	9.9	45.76	70.5				
		4 mg群	44	62.30	9.17	40.0	64.24	77.0				
あり	投与前(mg/dL)	全体	82	9.27	1.18	7.3	9.10	13.4				
		P群	12	8.76	1.04	7.3	8.60	10.7				
		0.5 mg群	9	9.59	0.99	8.3	9.50	11.2				
		1 mg群	9	9.01	0.80	8.0	9.00	10.2				
		2 mg群	35	9.26	1.18	7.4	9.10	12.3				
		4 mg群	17	9.62	1.46	7.8	9.20	13.4				
	投与終了時(mg/dL)	全体	82	5.90	2.10	2.4	5.60	11.4	47	57.3	45.9	68.2
		P群	12	9.29	1.15	8.0	9.05	11.4	0	0.0	0.0	26.5
		0.5 mg群	9	7.43	1.23	5.2	7.40	9.6	1	11.1	0.3	48.2
		1 mg群	9	6.07	0.85	5.1	5.70	7.4	5	55.6	21.2	86.3
		2 mg群	35	5.36	1.27	3.0	5.30	7.7	25	71.4	53.7	85.4
		4 mg群	17	3.69	1.02	2.4	3.50	6.1	16	94.1	71.3	99.9
	変化量(投与終了時)(mg/dL)	全体	82	-3.37	2.30	-7.7	-3.40	1.6				
		P群	12	0.53	0.63	-0.5	0.65	1.6				
		0.5 mg群	9	-2.16	1.22	-3.8	-2.10	0.0				
		1 mg群	9	-2.94	0.60	-4.0	-3.10	-2.0				
		2 mg群	35	-3.90	1.52	-7.7	-4.00	-0.4				
		4 mg群	17	-5.93	0.88	-7.4	-5.60	-4.5				
	低下率(投与終了時)(%)	全体	82	35.77	23.63	-21.9	37.82	70.0				
		P群	12	-6.30	7.70	-21.9	-6.87	5.2				
		0.5 mg群	9	22.32	12.00	0.0	24.14	37.3				
		1 mg群	9	32.74	6.42	22.2	32.35	44.0				
		2 mg群	35	41.70	13.88	4.9	44.59	64.7				
		4 mg群	17	61.99	6.57	47.4	63.10	70.0				

P群：プラセボ群

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法

(1) 1日の投与回数

健康成人男性を対象とした第I相単回投与試験において（FYU-981-001），本薬0.5～20 mgを空腹時単回経口投与時の血漿中未変化体濃度の消失半減期は9.27～10.65時間であり（2.7.2.2.2.1.1項参照），健康成人男性を対象とした第I相反復投与試験において（FYU-981-002），本薬2又は5 mgを1日1回7日間食後反復経口投与時の血漿中未変化体濃度の消失半減期は9.73～10.95時間（投与1，4，7日目）であった（2.7.2.2.2.1.2項参照）．また，FYU-981-002試験において，本薬2及び5 mgにおける血清尿酸値の最大低下率はそれぞれ，78.32%及び84.18%であり，投与2日目以降における投与24時間後の血清尿酸値低下率はそれぞれ，63.99～68.83%及び72.66～78.01%の間で推移した（資料5.3.3.1-2　表14.4-26参照）．これらの結果において，本薬は比較的長い消失半減期及び投与24時間後における血清尿酸値低下率の安定した推移から，血清尿酸値低下作用に持続性があると考えられた．これらのことから，臨床においては1日1回投与で十分な血清尿酸値低下作用が得られる可能性が示唆された．また，本薬の対象疾患である痛風・高尿酸血症は慢性疾患であるため，患者は尿酸降下薬を長期間服用する必要がある．したがって，長期間にわたる患者の服薬アドヒアランスを考慮すると，1日1回投与が望ましいと考えた．以上のことから，第II相試験以降の投与回数は1日1回で検討することとした．

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした第II相試験において，本薬の血清尿酸値低下率はプラセボに比して有意な差が認められ（FYU-981-003：表2.7.3.2-1，FYU-981-006：表2.7.3.2-5），対照薬の用法を1日1回投与として実施した第III相ベンズブロマロン及びフェブキソスタット対照試験においては，各対照薬の血清尿酸値低下作用に対する非劣性が証明された（FYU-981-011：表2.7.3.2-9，FYU-981-014：表2.7.3.2-13）．これらの試験においては，安全性に関する特記すべき問題は認められなかった．

以上の結果から，本薬の投与回数は1日1回が妥当であると判断した．

(2) 食事の影響

健康成人男性を対象として本薬の最終製剤（用量として4 mg）を絶食下又は摂食下で単回経口投与した（FYU-981-016）．その結果，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，$AUC_{0\text{-}inf}$を含むその他のPKパラメータに対する食事の影響は認められなかった（2.7.1.2.2項参照）．また，絶食下又は摂食下投与時とも安全性において特記すべき問題は認められなかった．

これらの結果から，本薬の薬物動態及び安全性に及ぼす食事の影響は少ないものと考え，食事に関する用法の制限は不要と判断した．

2.7.3.4.2 維持量

2.7.3.4.2.1 通常用量

維持量について，主要評価項目である“投与終了時の投与前値からの血清尿酸値低下率”（以下，血清尿酸値低下率）並びに高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）で治療目標とされている“血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率”を指標として検討した[1)]．各試験計画の概略は表2.7.3.1-1及び図2.7.3.1-1に示した．

(1) 二重盲検試験

表2.7.3.3-3及び表2.7.3.3-4に示した通り，個々の試験においては，本薬0.5 mg群から4 mg群の血清尿酸値低下率及び血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は用量依存的に増加し，二重盲検試験の併合成績においては，特に本薬2 mg群以上では80%を超える血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率が得られた．また，本薬0.5 mg群から4 mg群の有害事象及び副作用発現率は用量の増加に伴って高くなる傾向は認められず（2.7.4.2.1.1.1項参照），さらに，痛風性関節炎発現率は用量間で同程度であった（2.7.4.2.1.5.2 (1) 1）項参照）．

(2) 第III相比較対照試験

ベンズブロマロン50 mgの血清尿酸値低下作用に対する本薬2 mgの非劣性を検証する第III相試験を実施した（FYU-981-011）．その結果，本薬2 mg群及びベンズブロマロン50 mg群において，投与終了時の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は45.92±11.94%及び43.87±11.84%で，ベンズブロマロンの血清尿酸値低下作用に対する本薬の非劣性が証明された（表2.7.3.2-9）．また，投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は，本薬2 mg群で86.27%（88/102例），ベンズブロマロン50 mg群で83.67%（82/98例）で同程度であった（表2.7.3.2-10）．安全性において，本薬2 mg群及びベンズブロマロン50 mg群の副作用発現率は14.7%（15/102例）及び15.2%（15/99例）で，そのうち痛風性関節炎発現率は7.8%（8/102例）及び5.1%（5/99例）であった（2.7.6.15 (6) 項参照）．いずれの群においても，安全性に関する特記すべき問題は認められなかった．

フェブキソスタット40 mgの血清尿酸値低下作用に対する本薬2 mgの非劣性を検証する第III相試験を実施した（FYU-981-014）．その結果，本薬2 mg群及びフェブキソスタット40 mg群において，投与終了時の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は41.82±11.47%及び44.00±10.63%で，フェブキソスタットの血清尿酸値低下作用に対する本薬の非劣性が証明された（表2.7.3.2-13）．また，投与終了時の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は，本薬2 mg群で84.8%（84/99例），フェブキソスタット40 mg群で88.0%（88/100例）で同程度であった（表2.7.3.2-14）．安全性において，本薬2 mg群及びフェブキソスタット40 mg群の副作用発現率は17.2%（17/99例）及び19.8%（20/101例）で，そのうち痛風性関節炎発現率は1.0%（1/99例）及び5.0%（5/101例）であった（2.7.6.16 (6) 項参照）．いずれの群においても，安全性に関する特記すべき問題は認められなかった．

(1) 及び (2) の結果から，血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（併合）は本薬2 mgで84.2%（218/259例），本薬4 mgで98.4%（60/61例）であった（表2.7.3.3-4）．これは，痛風・高尿酸血症治療薬として最も汎用されているフェブキソスタットの維持量における達成

率（40 mg：82.9%，60 mg：83.3%）と同程度以上であった[7]．さらに，（2）の結果から，本薬2 mgはベンズブロマロン及びフェブキソスタットと同程度の治療効果を期待できることが確認され，その治療効果はほとんどの患者で臨床上必要かつ十分であると考えられたことから，通常用量として，本薬2 mgが妥当であると判断した．

2.7.3.4.2.2 臨床最大用量

長期投与試験結果（FYU-981-010）から臨床最大用量について検討した．維持量として本薬2 mgを8週間投与後（投与開始14週後）の患者全体における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は86.17%であり（表2.7.3.2-18），13.83%の患者は治療目標未達成であった．そのため，治療目標未達成の患者43例に対して投与開始18週後以降，投与量を本薬2 mgから4 mgへ増量した結果，41例の患者が治療目標を達成し，血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率は95.35%であった（表2.7.3.4-2）．その結果，投与終了時における本薬の蓄積達成率は99.04%となり，達成率の上乗せが認められた（表2.7.3.4-1）．さらに，本薬4 mgへ増量した患者における血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）については，増量前（投与開始18週後）は35.76±8.83%であったが，増量後（投与終了時）は54.88±9.49%へ上昇した（表2.7.3.4-2）．また，安全性において，維持期の投与量が異なる（本薬2 mg，4 mg）投与18週後以降の本薬2 mg及び4 mgを投与した患者における副作用発現率は，投与18～34週の期間でそれぞれ，10.0%（27/270例）及び14.0%（6/43例），投与34～58週の期間でそれぞれ，3.2%（3/94例）及び0.0%（0/14例）であり（資料5.3.5.2-1表14.3.1.3参照），副作用のうち痛風性関節炎発現率は，投与18～34週の期間で5.6%（15/270例）及び7.0%（3/43例），投与34～58週の期間で2.1%（2/94例）及び0.0%（0/14例）であった（資料5.3.5.2-1表14.3.1.14参照）．各投与期間の発現率は用量間で大きな違いはなく，安全性に関する特記すべき事象は認められなかった．さらに，本薬4 mgへ増量した患者において，投与18週後以降の副作用発現率並びに痛風性関節炎発現率は増量前と比べて増加傾向は認められなかった（表2.7.4.2-7，表2.7.4.2-21）．

以上の結果において，本薬2 mgで効果不十分患者に対して本薬4 mgへ増量することにより血清尿酸値低下作用の増強，かつ，治療目標における達成率の上昇が認められ，増量効果が確認された．さらに，本薬4 mgへ増量しても安全性に問題は認められなかった．これらのことから，本薬の臨床最大用量を4 mgとした．

表 2.7.3.4-1　投与18週後及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

評価項目		投与開始18週後（投与量：2 mg）	投与終了時（投与量：2 mg又は4 mg）
血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	311	312
	達成例数	270	309
	達成率	86.82	99.04*
	95%CI	82.54～90.37	97.22～99.80

[CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）　表14.2.2.1，16.2.8項（表5.2.1_1）改変]

*：蓄積達成率（%）＝［本薬2 mgの投与14週後における有効性評価対象症例数（血清尿酸値6.0 mg/dL以下の症例数）+本薬4 mgの投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の症例数］／（本薬2 mgの投与14週後における有効性評価対象症例数+本薬4 mgの有効性評価対象症例数）×100

表 2.7.3.4-2　4 mg 維持例の投与開始 18 週後時点と投与終了時における各評価項目の比較

評価項目		投与開始 18 週後 (投与量：2 mg)	投与終了時（LOCF） (投与量：4 mg)
血清尿酸値 (mg/dL)	対象例数	42	43
	平均値	6.24	4.41
	標準偏差	1.01	1.09
血清尿酸値低下率 (%)	対象例数	42	43
	平均値	35.76	54.88
	標準偏差	8.83	9.49
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（%）	対象例数	42	43
	達成例数	20	41
	達成率	47.62	95.35
	95%CI	32.00～63.58	84.19～99.43

［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）　表 14.2.1.1，表 14.2.2.1，表 14.2.3.1，表 14.2.5.1，16.2.8 項（表 5.2.2_1）改変］

2.7.3.4.3　開始用量及び漸増方法

急激な血清尿酸値の低下は，痛風性関節炎を発症させることが知られている．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）では，治療対象を痛風性関節炎及び痛風間欠期と無症候性高尿酸血症の病状別治療に分け，痛風性関節炎及び痛風間欠期の治療については痛風性関節炎寛解約 2 週後から少量の尿酸降下薬の治療を開始し，3～6 箇月かけて徐々に 6.0 mg/dL まで下げることが提唱されている[8]．近年，痛風・高尿酸血症治療薬として承認されたフェブキソスタットやトピロキソスタットも急激な血清尿酸値低下による痛風性関節炎誘発リスクを回避するため，2 段階漸増法で承認されており，本薬においても 2 段階漸増法で検討した．

（1）開始用量

開始用量（初期 I）について，第 II 相試験（FYU-981-003，FYU-981-006）では，本薬 0.25 mg と設定したが，第 III 相試験（FYU-981-011，FYU-981-014）では，本薬 0.5 mg と設定した．

第 II 相試験（FYU-981-003 及び FYU-981-006）における初期 I（本薬 0.25 mg 投与，2 週間）の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は 13.24±9.16%及び 12.28±9.34%，副作用発現率は 3.3%（2/60 例）及び 5.6%（9/161 例），副作用のうち痛風性関節炎発現率は 0.0%（0/60 例）及び 1.2%（2/161 例）であった（表 2.7.3.4-3）．また，第 III 相試験（FYU-981-011 及び FYU-981-014）における初期 I（本薬 0.5 mg 投与，2 週間）の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は 22.55±10.17%及び 19.59±9.30%，副作用発現率は 2.0%（2/102 例）及び 4.0%（4/99 例），副作用のうち痛風性関節炎発現率は 1.0%（1/102 例）及び 0.0%（0/99 例）であった（表 2.7.3.4-3）．初期 I において，本薬 0.5 mg 投与時の血清尿酸値低下率は本薬 0.25 mg 投与時よりも高値を示し，副作用及び痛風性関節炎発現率は本薬 0.25 mg 投与時と同程度であった．副作用及び痛風性関節炎誘発リスクは両用量で同程度であるため，より有効性の高い用量を開始用量（初期 I）とした方が治療的有用性を示すことができると考え，本薬 0.5 mg を開始用量（初期 I）とすることが望ましいと判断した．

一方，痛風・高尿酸血症治療薬として汎用されているフェブキソスタットの開始用量（初期 I）10 mg における血清尿酸値低下率は 24.54%，痛風性関節炎発現率は 0.0%であり（表 2.7.3.2-15，資料 5.3.5.1-4 表 14.3.4.4.1（2）参照），同トピロキソスタットの開始用量（初期 I）40 mg（1 日 2 回，1 回 20 mg）における血清尿酸値低下率は 23.76%程度，痛風性関節炎発現率は 2.8%程度であった[9, 10]．これは，本薬 0.5 mg の血清尿酸値低下率及び痛風性関節炎発現率と同程度であると考えられ，本薬 0.5 mg は既存薬の開始用量（初期 I）と同程度の有効性及び安全性を示すと推察された．

表 2.7.3.4-3　開始用量（初期 I）別の血清尿酸値低下率及び痛風性関節炎発現率

評価項目	開始用量（初期I：2週間）			
	0.25 mg		0.5 mg	
	FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014
血清尿酸値低下率（%）[a]	60	156	101	99
	13.24	12.28	22.55	19.59
	9.16	9.34	10.17	9.30
副作用発現率（%）[b]	3.3 (2/60)	5.6 (9/161)	2.0 (2/102)	4.0 (4/99)
痛風性関節炎発現率（%）[b]	0.0 (0/60)	1.2 (2/161)	1.0 (1/102)	0.0 (0/99)

[表2.7.3.6-15，CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）　表14.3.1.5　表14.3.1.19，CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）　表14.3.1.5　表14.3.1.18，CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）　表14.3.1.3　表14.3.1.13，CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）　表14.3.1.6.1（2）　表14.3.4.4.1（1）改変]

a）上段：対象例数（FAS），中段：平均値，下段：標準偏差

b）上段：発現率（%），下段：発現例数/安全性解析対象例数

（2）漸増方法

ベンズブロマロンを対照とした第 III 相試験（FYU-981-011）及びフェブキソスタットを対照とした第 III 相試験（FYU-981-014）における時期別（初期 I，初期 II，維持期）の痛風性関節炎発現率（副作用）を表 2.7.3.4-4 に示した．FYU-981-011 試験において，本薬 2 mg 群の時期別発現率はそれぞれ 1.0%（1/102 例），2.9%（3/102 例），4.0%（4/100 例）で，ベンズブロマロン群の発現率はそれぞれ 0.0%（0/99 例），2.0%（2/99 例），3.1%（3/98 例）であった．また，FYU-981-014 試験において，本薬 2 mg 群はそれぞれ 0.0%（0/99 例），1.0%（1/99 例），1.0%（1/97 例）で，フェブキソスタット群はそれぞれ 0.0%（0/101 例），3.0%（3/99 例），2.1%（2/96 例）であった．いずれの試験においても，本薬における痛風性関節炎の時期別発現率は対照薬と同程度であり，本薬の用法を 2 段階漸増とすることで痛風性関節炎誘発リスクを，臨床上許容できると考えられる対照薬の発現率と同程度とすることができることが示唆された．

表 2.7.3.4-4 時期別の痛風性関節炎発現率（FYU-981-011，FYU-981-014）

試験番号	投与群	時期		
		初期I	初期II	維持期
FYU-981-011	2 mg群	1.0 (1/102)	2.9 (3/102)	4.0 (4/100)
	ﾍﾞﾝｽﾞﾌﾞﾛﾏﾛﾝ群	0.0 (0/99)	2.0 (2/99)	3.1 (3/98)
FYU-981-014	2 mg群	0.0 (0/99)	1.0 (1/99)	1.0 (1/97)
	ﾌｪﾌﾞｷｿｽﾀｯﾄ群	0.0 (0/101)	3.0 (3/99)	2.1 (2/96)

[CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3） 表14.3.1.17，CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4） 表14.3.4.4.1（2）改変]
上段：発現率（%），下段：発現例数/安全性解析対象例数

（1）及び（2）の結果から，本薬の用法は，開始用量（初期 I）を 0.5 mg/日とした 2 段階漸増法が妥当であると判断した．なお，痛風性関節炎の誘発リスクを低下させる観点から，用法・用量に関連する使用上の注意として，「尿酸降下薬による治療初期には，血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので，本剤の投与は 0.5 mg1 日 1 回から開始し，投与開始から 2 週間以降に 1 mg1 日 1 回，投与開始から 6 週間以降に 2 mg1 日 1 回投与とするなど，徐々に増量すること（「臨床成績」の項参照）．なお，増量後は経過を十分に観察すること．」を添付文書に記載することとした．

2.7.3.4.4 特別な患者集団における用法・用量

検討した全ての部分集団における解析結果，並びに臨床薬理試験結果に基づいて検討した結果，腎障害患者及び肝障害患者を含め，有効性の面から用法・用量の変更を検討しなければならない患者集団は認められなかった．

2.7.3.4.5 推奨用法・用量

これまでの検討結果に基づいて，本薬の推奨される用法・用量を「通常，成人にはドチヌラドとして 1 日 0.5 mg より開始し，1 日 1 回経口投与する．その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する．維持量は通常 1 日 1 回 2 mg で，患者の状態に応じて適宜増減するが，最大投与量は 1 日 1 回 4 mg とする」とした．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

長期投与試験（FYU-981-010）の成績に基づき，本薬の効果の持続，耐薬性について検討した．

FYU-981-010試験は，330例の患者に対して本薬を34週間投与し，そのうち121例の患者については投与34週以降も継続投与し，計58週間投与することとした．当該試験は，初期（6週間）と維持期（28週間又は52週間）の2期で構成され，初期は用量漸増とした．初期用量として投与開始後2週間は本薬0.5 mg/日，続く4週間は本薬1 mg/日を投与後，維持用量として本薬2 mg/日を投与することとした．なお，投与開始14週後の血清尿酸値が6.0 mg/dL以下を達成している場合は，引き続き投与終了時まで用量を維持し（以下，本薬2 mg維持例），未達成の場合は，投与開始18週以降本薬4 mg/日へ増量し，投与終了時まで用量を維持することとした（以下，本薬4 mg維持例）．

（1）血清尿酸値

血清尿酸値は本薬2 mg維持例及び本薬4 mg維持例ともに，本薬投与開始以降全ての時点で有意な低下が認められた．本薬2 mg維持例において，血清尿酸値低下率は投与10週後で48.35±10.11%（n=271）となり，その後，投与34週（n=257）又は58週（n=92）まで45.50～48.78%（平均値）の範囲で維持された．また，本薬4 mg維持例において，血清尿酸値低下率は投与22週後で49.90±12.12%（n=43）となり，その後，投与34週（n=40）又は58週（n=13）まで47.62～57.35 %（平均値）の範囲で維持された．本薬2 mg維持例は投与開始10週以降（本薬2 mgへ増量後4週以降），また，本薬4 mg維持例は投与開始22週以降（本薬4 mgへ増量後4週以降），血清尿酸値低下率はほぼ一定に維持され，長期投与による血清尿酸値低下効果の減弱は認められなかった（2.7.3.2.5項参照）．

（2）痛風性関節炎

本薬の長期投与時における痛風性関節炎の発現頻度について検討した．時期別の痛風性関節炎（副作用）発現率を表2.7.3.5-1に示した．

当該試験では投与14週後の血清尿酸値に準じて，投与18週以降，本薬2 mgから4 mgへ増量を行っており，本薬4 mgへ増量した患者において，痛風性関節炎発現率は投与18週～22週後（増量後4週間）で増加したものの，長期に渡って持続することはなかった．また，投与開始6箇月までは，投与量によらず痛風性関節炎の発現が認められたが，投与開始6箇月以降ほとんど認められなかった．

表 2.7.3.5-1 時期別の痛風性関節炎（副作用）発現率

時点	最終投与時用量				全体	
	2 mg維持例		4 mg維持例			
	対象例数	発現例数（発現率）	対象例数	発現例数（発現率）	対象例数	発現例数（発現率）
投与 2 週後	277	1 (0.4%)	43	2 (4.7%)	330	4 (1.2%)
投与 6 週後	277	3 (1.1%)	43	2 (4.7%)	328	7 (2.1%)
投与 10 週後	277	10 (3.6%)	43	1 (2.3%)	320	11 (3.4%)
投与 14 週後	274	1 (0.4%)	43	3 (7.0%)	317	4 (1.3%)
投与 18 週後	272	7 (2.6%)	43	0 (0.0%)	315	7 (2.2%)
投与 22 週後	270	10 (3.7%)	43	2 (4.7%)	313	12 (3.8%)
投与 26 週後	265	5 (1.9%)	43	0 (0.0%)	308	5 (1.6%)
投与 30 週後	263	1 (0.4%)	42	0 (0.0%)	305	1 (0.3%)
投与 34 週後	262	2 (0.8%)	41	1 (2.4%)	303	3 (1.0%)
投与 38 週後	94	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	108	0 (0.0%)
投与 42 週後	93	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	107	0 (0.0%)
投与 46 週後	93	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	107	0 (0.0%)
投与 50 週後	92	0 (0.0%)	14	0 (0.0%)	106	0 (0.0%)
投与 54 週後	92	1 (1.1%)	13	0 (0.0%)	105	1 (1.0%)
投与 58 週後	92	1 (1.1%)	13	0 (0.0%)	105	1 (1.0%)

［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.1.14 改変］

以上，本薬の長期投与時における効果の持続及び耐薬性について検討した結果，本薬は，長期にわたり血清尿酸値低下効果が減弱することなく良好に維持されていた．また，投与開始 6 箇月以降は痛風性関節炎の発現がほとんど認められず，本薬を長期投与することで，痛風性関節炎の発現が抑制されることを確認した．したがって，本薬の有効性は検討した範囲内において持続し，耐薬性も生じないと考えられた．

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-003）

項目	分類	FYU-981-003				
		P群 (20例)	1 mg群 (20例)	2 mg群 (19例)	4 mg群 (21例)	全体 (80例)
性別						
例数(%)	男性	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	80 (100.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		48.8	52.7	50.1	51.2	50.7
標準偏差		9.7	9.4	8.3	7.4	8.7
最小値		30	35	36	39	30
中央値		49.5	54.5	50.0	50.0	51.0
最大値		62	64	64	64	64
例数(%)	＜65	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	80 (100.0)
	65≦	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重(kg)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		76.23	73.22	75.92	78.95	76.12
標準偏差		14.47	10.40	13.67	17.36	14.13
最小値		53.9	56.0	62.1	60.4	53.9
中央値		75.05	74.70	74.60	75.00	74.80
最大値		113.6	93.5	120.2	134.0	134.0
BMI(kg/m^2)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		26.36	24.37	25.84	26.40	25.75
標準偏差		5.00	2.37	4.46	4.36	4.17
最小値		20.7	20.6	20.1	19.8	19.8
中央値		24.63	24.22	24.94	26.56	24.74
最大値		38.8	27.8	39.1	39.9	39.9
例数(%)	＜25.0	12 (60.0)	11 (55.0)	10 (52.6)	9 (42.9)	42 (52.5)
	25.0≦	8 (40.0)	9 (45.0)	9 (47.4)	12 (57.1)	38 (47.5)
臨床診断名						
例数(%)	痛風又は痛風結節	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (100.0)	20 (95.2)	77 (96.3)
	高尿酸血症	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	3 (3.8)
病型分類						
例数(%)	尿酸排泄低下型	15 (75.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	18 (85.7)	68 (85.0)
	混合型又は正常型	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (14.3)	12 (15.0)
高尿酸血症罹病期間						
例数(%)	＜1年	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (1.3)
	1年≦ ＜10年	9 (45.0)	9 (45.0)	7 (36.8)	7 (33.3)	32 (40.0)
	10年≦	11 (55.0)	11 (55.0)	11 (57.9)	14 (66.7)	47 (58.8)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.6-1　人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-003）（続き）

項目	分類	FYU-981-003				
		P群 (20例)	1 mg群 (20例)	2 mg群 (19例)	4 mg群 (21例)	全体 (80例)
高尿酸血症治療期間						
例数(%)	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＜1年	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	3 (3.8)
	1年≦ ＜10年	13 (65.0)	12 (60.0)	12 (63.2)	12 (57.1)	49 (61.3)
	10年≦	5 (25.0)	8 (40.0)	6 (31.6)	9 (42.9)	28 (35.0)
投与前血清尿酸値(mg/dL)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		8.85	8.79	8.91	8.95	8.88
標準偏差		1.30	1.00	1.23	1.48	1.25
最小値		7.2	7.6	7.1	7.3	7.1
中央値		8.70	8.30	8.60	8.40	8.50
最大値		12.6	10.9	11.6	13.4	13.4
例数(%)	＜8.0	5 (25.0)	4 (20.0)	4 (21.1)	4 (19.0)	17 (21.3)
	8.0≦ ＜9.0	8 (40.0)	8 (40.0)	8 (42.1)	9 (42.9)	33 (41.3)
	9.0≦	7 (35.0)	8 (40.0)	7 (36.8)	8 (38.1)	30 (37.5)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)						
例数		20	20	19	21	80
平均値		80.8	75.8	73.6	74.8	76.3
標準偏差		10.5	9.5	11.3	9.7	10.4
最小値		62	61	60	60	60
中央値		83.0	77.5	71.0	74.0	74.0
最大値		96	95	101	95	101
例数(%)	＜60	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60≦ ＜90	15 (75.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	20 (95.2)	70 (87.5)
	90≦	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	1 (4.8)	10 (12.5)
肝疾患合併症の有無						
例数(%)	なし	15 (75.0)	16 (80.0)	16 (84.2)	14 (66.7)	61 (76.3)
	あり	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.8)	7 (33.3)	19 (23.8)
飲酒習慣の有無						
例数(%)	なし	3 (15.0)	5 (25.0)	2 (10.5)	2 (9.5)	12 (15.0)
	あり	17 (85.0)	15 (75.0)	17 (89.5)	19 (90.5)	68 (85.0)
家族歴の有無						
例数(%)	なし	10 (50.0)	12 (60.0)	11 (57.9)	16 (76.2)	49 (61.3)
	あり	10 (50.0)	8 (40.0)	8 (42.1)	5 (23.8)	31 (38.8)
尿路結石既往の有無						
例数(%)	なし	20 (100.0)	16 (80.0)	17 (89.5)	17 (81.0)	70 (87.5)
	あり	0 (0.0)	4 (20.0)	2 (10.5)	4 (19.0)	10 (12.5)
投与前肝機能検査値異常の有無						
例数(%)	なし	18 (90.0)	19 (95.0)	18 (94.7)	15 (71.4)	70 (87.5)
	あり	2 (10.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	6 (28.6)	10 (12.5)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.6-2　人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-006）

項目	分類	FYU-981-006					
		P群 (39例)	0.5 mg群 (39例)	1 mg群 (42例)	2 mg群 (39例)	4 mg群 (40例)	全体 (199例)
性別							
例数(%)	男性	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)	38 (97.4)	39 (97.5)	196 (98.5)
	女性	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	3 (1.5)
年齢(歳)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		52.8	58.5	57.4	55.0	58.0	56.4
標準偏差		11.0	12.1	12.4	13.5	10.5	12.0
最小値		35	30	31	24	39	24
中央値		50.0	61.0	56.0	54.0	59.0	55.0
最大値		75	79	82	77	75	82
例数(%)	＜65	31 (79.5)	24 (61.5)	27 (64.3)	27 (69.2)	26 (65.0)	135 (67.8)
	65≦	8 (20.5)	15 (38.5)	15 (35.7)	12 (30.8)	14 (35.0)	64 (32.2)
体重(kg)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		76.49	76.33	74.26	76.42	79.97	76.67
標準偏差		13.41	14.93	8.11	17.10	12.52	13.47
最小値		55.3	43.6	56.7	53.6	54.6	43.6
中央値		75.20	73.20	72.95	72.70	79.70	75.50
最大値		132.1	112.6	95.1	126.4	112.5	132.1
BMI(kg/m^2)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		26.47	26.41	26.41	26.57	27.45	26.66
標準偏差		4.12	4.28	3.41	4.98	4.07	4.17
最小値		20.5	17.6	20.3	18.2	20.6	17.6
中央値		26.13	25.69	25.79	25.21	27.82	26.00
最大値		41.9	36.9	35.7	42.7	41.8	42.7
例数(%)	＜25.0	15 (38.5)	16 (41.0)	17 (40.5)	19 (48.7)	12 (30.0)	79 (39.7)
	25.0≦	24 (61.5)	23 (59.0)	25 (59.5)	20 (51.3)	28 (70.0)	120 (60.3)
臨床診断名							
例数(%)	痛風又は痛風結節	35 (89.7)	31 (79.5)	35 (83.3)	33 (84.6)	30 (75.0)	164 (82.4)
	高尿酸血症	4 (10.3)	8 (20.5)	7 (16.7)	6 (15.4)	10 (25.0)	35 (17.6)
病型分類							
例数(%)	尿酸排泄低下型	33 (84.6)	31 (79.5)	39 (92.9)	29 (74.4)	34 (85.0)	166 (83.4)
	混合型又は正常型	6 (15.4)	8 (20.5)	3 (7.1)	10 (25.6)	6 (15.0)	33 (16.6)
高尿酸血症罹病期間							
例数(%)	＜1年	3 (7.7)	2 (5.1)	2 (4.8)	2 (5.1)	3 (7.5)	12 (6.0)
	1年≦ ＜10年	23 (59.0)	17 (43.6)	19 (45.2)	14 (35.9)	17 (42.5)	90 (45.2)
	10年≦	13 (33.3)	20 (51.3)	21 (50.0)	23 (59.0)	20 (50.0)	97 (48.7)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.6-2 人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-006）（続き）

項目	分類	FYU-981-006					
		P群 (39例)	0.5 mg群 (39例)	1 mg群 (42例)	2 mg群 (39例)	4 mg群 (40例)	全体 (199例)
高尿酸血症治療期間							
例数(%)	なし	9 (23.1)	7 (17.9)	14 (33.3)	11 (28.2)	11 (27.5)	52 (26.1)
	＜1年	2 (5.1)	3 (7.7)	1 (2.4)	6 (15.4)	1 (2.5)	13 (6.5)
	1年≦ ＜10年	18 (46.2)	16 (41.0)	17 (40.5)	11 (28.2)	17 (42.5)	79 (39.7)
	10年≦	10 (25.6)	13 (33.3)	10 (23.8)	11 (28.2)	11 (27.5)	55 (27.6)
投与前血清尿酸値(mg/dL)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		8.93	9.02	8.84	8.96	8.94	8.94
標準偏差		1.04	1.20	1.07	1.14	1.10	1.10
最小値		7.1	7.0	7.2	7.1	7.0	7.0
中央値		8.90	8.80	8.75	8.90	8.85	8.90
最大値		12.3	11.5	12.0	12.4	11.3	12.4
例数(%)	＜8.0	7 (17.9)	7 (17.9)	8 (19.0)	7 (17.9)	7 (17.5)	36 (18.1)
	8.0≦ ＜9.0	14 (35.9)	13 (33.3)	15 (35.7)	14 (35.9)	14 (35.0)	70 (35.2)
	9.0≦	18 (46.2)	19 (48.7)	19 (45.2)	18 (46.2)	19 (47.5)	93 (46.7)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)							
例数		39	39	42	39	40	199
平均値		71.4	69.2	71.2	71.0	69.8	70.5
標準偏差		13.9	15.1	15.5	15.4	13.9	14.6
最小値		42	37	34	43	41	34
中央値		72.0	69.0	72.0	69.0	69.5	70.0
最大値		104	103	105	116	103	116
例数(%)	＜60	8 (20.5)	10 (25.6)	9 (21.4)	9 (23.1)	10 (25.0)	46 (23.1)
	60≦ ＜90	26 (66.7)	25 (64.1)	28 (66.7)	26 (66.7)	27 (67.5)	132 (66.3)
	90≦	5 (12.8)	4 (10.3)	5 (11.9)	4 (10.3)	3 (7.5)	21 (10.6)
肝疾患合併症の有無							
例数(%)	なし	22 (56.4)	32 (82.1)	29 (69.0)	29 (74.4)	22 (55.0)	134 (67.3)
	あり	17 (43.6)	7 (17.9)	13 (31.0)	10 (25.6)	18 (45.0)	65 (32.7)
飲酒習慣の有無							
例数(%)	なし	14 (35.9)	15 (38.5)	15 (35.7)	13 (33.3)	16 (40.0)	73 (36.7)
	あり	25 (64.1)	24 (61.5)	27 (64.3)	26 (66.7)	24 (60.0)	126 (63.3)
家族歴の有無							
例数(%)	なし	31 (79.5)	30 (76.9)	35 (83.3)	29 (74.4)	31 (77.5)	156 (78.4)
	あり	8 (20.5)	9 (23.1)	7 (16.7)	10 (25.6)	9 (22.5)	43 (21.6)
尿路結石既往の有無							
例数(%)	なし	37 (94.9)	34 (87.2)	38 (90.5)	35 (89.7)	35 (87.5)	179 (89.9)
	あり	2 (5.1)	5 (12.8)	4 (9.5)	4 (10.3)	5 (12.5)	20 (10.1)
投与前肝機能検査値異常の有無							
例数(%)	なし	29 (74.4)	30 (76.9)	34 (81.0)	34 (87.2)	29 (72.5)	156 (78.4)
	あり	10 (25.6)	9 (23.1)	8 (19.0)	5 (12.8)	11 (27.5)	43 (21.6)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.6-3　人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-011，FYU-981-014）

項目	分類	FYU-981-011			FYU-981-014		
		2 mg群 (102例)	B群 (98例)	全体 (200例)	2 mg群 (99例)	F群 (100例)	全体 (199例)
性別							
例数(%)	男性	100 (98.0)	98 (100.0)	198 (99.0)	99 (100.0)	100 (100.0)	199 (100.0)
	女性	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		55.0	54.7	54.8	55.1	57.1	56.1
標準偏差		10.3	10.4	10.3	10.8	10.6	10.7
最小値		23	33	23	33	31	31
中央値		55.0	54.0	55.0	57.0	58.0	57.0
最大値		76	75	76	77	76	77
例数(%)	＜65	84 (82.4)	80 (81.6)	164 (82.0)	74 (74.7)	68 (68.0)	142 (71.4)
	65≦	18 (17.6)	18 (18.4)	36 (18.0)	25 (25.3)	32 (32.0)	57 (28.6)
体重(kg)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		75.73	74.85	75.30	78.63	75.27	76.94
標準偏差		13.30	12.63	12.95	12.36	12.37	12.45
最小値		45.6	50.3	45.6	54.1	50.5	50.5
中央値		74.40	73.30	74.10	77.50	74.00	75.30
最大値		113.0	109.0	113.0	111.3	116.4	116.4
BMI(kg/m^2)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		25.80	26.14	25.96	26.79	26.08	26.43
標準偏差		3.98	3.91	3.94	3.68	3.76	3.73
最小値		19.7	16.6	16.6	20.0	17.9	17.9
中央値		25.30	25.75	25.50	26.38	25.37	25.88
最大値		43.5	38.5	43.5	37.9	38.7	38.7
例数(%)	＜25.0	47 (46.1)	38 (38.8)	85 (42.5)	31 (31.3)	41 (41.0)	72 (36.2)
	25.0≦	55 (53.9)	60 (61.2)	115 (57.5)	68 (68.7)	59 (59.0)	127 (63.8)
臨床診断名							
例数(%)	痛風又は痛風結節	83 (81.4)	77 (78.6)	160 (80.0)	74 (74.7)	72 (72.0)	146 (73.4)
	高尿酸血症	19 (18.6)	21 (21.4)	40 (20.0)	25 (25.3)	28 (28.0)	53 (26.6)
病型分類							
例数(%)	尿酸排泄低下型	91 (89.2)	90 (91.8)	181 (90.5)	87 (87.9)	89 (89.0)	176 (88.4)
	混合型又は正常型	11 (10.8)	8 (8.2)	19 (9.5)	12 (12.1)	11 (11.0)	23 (11.6)
高尿酸血症罹病期間							
例数(%)	＜1年	5 (4.9)	6 (6.1)	11 (5.5)	4 (4.0)	7 (7.0)	11 (5.5)
	1年≦ ＜10年	48 (47.1)	40 (40.8)	88 (44.0)	52 (52.5)	52 (52.0)	104 (52.3)
	10年≦	49 (48.0)	52 (53.1)	101 (50.5)	43 (43.4)	41 (41.0)	84 (42.2)

B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

表 2.7.3.6-3 人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-011，FYU-981-014）（続き）

項目	分類	FYU-981-011			FYU-981-014		
		2 mg群 (102例)	B群 (98例)	全体 (200例)	2 mg群 (99例)	F群 (100例)	全体 (199例)
高尿酸血症治療期間							
例数(%)	なし	28 (27.5)	23 (23.5)	51 (25.5)	31 (31.3)	37 (37.0)	68 (34.2)
	＜1年	16 (15.7)	11 (11.2)	27 (13.5)	17 (17.2)	9 (9.0)	26 (13.1)
	1年≦ ＜10年	38 (37.3)	41 (41.8)	79 (39.5)	44 (44.4)	48 (48.0)	92 (46.2)
	10年≦	20 (19.6)	23 (23.5)	43 (21.5)	7 (7.1)	6 (6.0)	13 (6.5)
投与前血清尿酸値(mg/dL)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		8.90	8.92	8.91	8.61	8.67	8.64
標準偏差		1.16	1.28	1.21	1.05	1.06	1.05
最小値		7.1	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
中央値		8.65	8.65	8.65	8.50	8.45	8.50
最大値		12.3	13.5	13.5	12.4	12.5	12.5
例数(%)	＜8.0	19 (18.6)	19 (19.4)	38 (19.0)	22 (22.2)	21 (21.0)	43 (21.6)
	8.0≦ ＜9.0	37 (36.3)	35 (35.7)	72 (36.0)	49 (49.5)	49 (49.0)	98 (49.2)
	9.0≦	46 (45.1)	44 (44.9)	90 (45.0)	28 (28.3)	30 (30.0)	58 (29.1)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)							
例数		102	98	200	99	100	199
平均値		65.3	66.2	65.8	70.5	69.7	70.1
標準偏差		11.5	12.1	11.8	16.2	15.3	15.7
最小値		42	36	36	36	35	35
中央値		65.0	65.0	65.0	72.0	68.0	70.0
最大値		103	91	103	132	112	132
例数(%)	＜60	32 (31.4)	30 (30.6)	62 (31.0)	22 (22.2)	22 (22.0)	44 (22.1)
	60≦ ＜90	69 (67.6)	67 (68.4)	136 (68.0)	67 (67.7)	68 (68.0)	135 (67.8)
	90≦	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	10 (10.1)	10 (10.0)	20 (10.1)
肝疾患合併症の有無							
例数(%)	なし	71 (69.6)	63 (64.3)	134 (67.0)	60 (60.6)	64 (64.0)	124 (62.3)
	あり	31 (30.4)	35 (35.7)	66 (33.0)	39 (39.4)	36 (36.0)	75 (37.7)
飲酒習慣の有無							
例数(%)	なし	35 (34.3)	25 (25.5)	60 (30.0)	41 (41.4)	34 (34.0)	75 (37.7)
	あり	67 (65.7)	73 (74.5)	140 (70.0)	58 (58.6)	66 (66.0)	124 (62.3)
家族歴の有無							
例数(%)	なし	77 (75.5)	75 (76.5)	152 (76.0)	80 (80.8)	81 (81.0)	161 (80.9)
	あり	25 (24.5)	23 (23.5)	48 (24.0)	19 (19.2)	19 (19.0)	38 (19.1)
尿路結石既往の有無							
例数(%)	なし	92 (90.2)	83 (84.7)	175 (87.5)	78 (78.8)	81 (81.0)	159 (79.9)
	あり	10 (9.8)	15 (15.3)	25 (12.5)	21 (21.2)	19 (19.0)	40 (20.1)
投与前肝機能検査値異常の有無							
例数(%)	なし	92 (90.2)	83 (84.7)	175 (87.5)	80 (80.8)	72 (72.0)	152 (76.4)
	あり	10 (9.8)	15 (15.3)	25 (12.5)	19 (19.2)	28 (28.0)	47 (23.6)

B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

表 2.7.3.6-4　人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-010）

項目	分類	FYU-981-010		
		2 mg維持例 (276例)	4 mg維持例 (43例)	全体 (326例)
性別				
例数(%)	男性	274 (99.3)	43 (100.0)	324 (99.4)
	女性	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.6)
年齢(歳)				
例数		276	43	326
平均値		54.2	51.3	53.9
標準偏差		10.4	10.5	10.5
最小値		23	29	23
中央値		54.0	51.0	53.0
最大値		77	73	77
例数(%)	＜65	224 (81.2)	37 (86.0)	266 (81.6)
	65≦	52 (18.8)	6 (14.0)	60 (18.4)
体重(kg)				
例数		276	43	326
平均値		76.01	82.17	76.77
標準偏差		11.90	14.12	12.37
最小値		52.2	61.0	52.2
中央値		75.10	79.80	75.60
最大値		115.0	103.7	115.0
BMI(kg/m^2)				
例数		276	43	326
平均値		26.19	28.07	26.42
標準偏差		3.61	4.53	3.78
最小値		18.1	19.9	18.1
中央値		25.70	27.30	25.70
最大値		37.9	38.1	38.1
例数(%)	＜25.0	109 (39.5)	14 (32.6)	127 (39.0)
	25.0≦	167 (60.5)	29 (67.4)	199 (61.0)
臨床診断名				
例数(%)	痛風又は痛風結節	227 (82.2)	37 (86.0)	271 (83.1)
	高尿酸血症	49 (17.8)	6 (14.0)	55 (16.9)
病型分類				
例数(%)	尿酸排泄低下型	237 (85.9)	36 (83.7)	279 (85.6)
	混合型又は正常型	39 (14.1)	7 (16.3)	47 (14.4)
高尿酸血症罹病期間				
例数(%)	＜1年	30 (10.9)	3 (7.0)	33 (10.1)
	1年≦＜10年	149 (54.0)	21 (48.8)	173 (53.1)
	10年≦	97 (35.1)	19 (44.2)	120 (36.8)

表 2.7.3.6-4　人口統計学的特性及びその他の特性（FYU-981-010）（続き）

項目	分類	FYU-981-010		
		2 mg維持例 (276例)	4 mg維持例 (43例)	全体 (326例)
高尿酸血症治療期間				
例数(%)	なし	156 (56.5)	21 (48.8)	180 (55.2)
	＜1年	27 (9.8)	4 (9.3)	31 (9.5)
	1年≦ ＜10年	68 (24.6)	8 (18.6)	78 (23.9)
	10年≦	25 (9.1)	10 (23.3)	37 (11.3)
投与前血清尿酸値(mg/dL)				
例数		276	43	326
平均値		8.63	9.76	8.79
標準偏差		1.03	1.25	1.13
最小値		7.0	7.6	7.0
中央値		8.50	9.50	8.60
最大値		12.9	13.4	13.4
例数(%)	＜8.0	74 (26.8)	2 (4.7)	77 (23.6)
	8.0≦ ＜9.0	112 (40.6)	8 (18.6)	122 (37.4)
	9.0≦	90 (32.6)	33 (76.7)	127 (39.0)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)				
例数		276	43	326
平均値		69.7	70.0	69.6
標準偏差		12.7	15.7	13.2
最小値		37	39	37
中央値		69.0	69.0	69.0
最大値		104	103	104
例数(%)	＜60	62 (22.5)	8 (18.6)	73 (22.4)
	60≦ ＜90	194 (70.3)	31 (72.1)	229 (70.2)
	90≦	20 (7.2)	4 (9.3)	24 (7.4)
肝疾患合併症の有無				
例数(%)	なし	183 (66.3)	25 (58.1)	214 (65.6)
	あり	93 (33.7)	18 (41.9)	112 (34.4)
飲酒習慣の有無				
例数(%)	なし	135 (48.9)	19 (44.2)	156 (47.9)
	あり	141 (51.1)	24 (55.8)	170 (52.1)
家族歴の有無				
例数(%)	なし	217 (78.6)	29 (67.4)	252 (77.3)
	あり	59 (21.4)	14 (32.6)	74 (22.7)
尿路結石既往の有無				
例数(%)	なし	248 (89.9)	41 (95.3)	291 (89.3)
	あり	28 (10.1)	2 (4.7)	35 (10.7)
投与前肝機能検査値異常の有無				
例数(%)	なし	234 (84.8)	30 (69.8)	269 (82.5)
	あり	42 (15.2)	13 (30.2)	57 (17.5)

表 2.7.3.6-5　人口統計学的特性及びその他の特性（二重盲検試験）

項目	分類	P群 (59例)	0.5 mg群 (39例)	1 mg群 (62例)	2 mg群 (259例)	4 mg群 (61例)
性別						
例数(%)	男性	58 (98.3)	39 (100.0)	62 (100.0)	256 (98.8)	60 (98.4)
	女性	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.2)	1 (1.6)
年齢(歳)						
例数		59	39	62	259	61
平均値		51.4	58.5	55.9	54.7	55.7
標準偏差		10.7	12.1	11.7	10.9	10.0
最小値		30	30	31	23	39
中央値		50.0	61.0	55.0	55.0	55.0
最大値		75	79	82	77	75
例数(%)	＜65	51 (86.4)	24 (61.5)	47 (75.8)	204 (78.8)	47 (77.0)
	65≦	8 (13.6)	15 (38.5)	15 (24.2)	55 (21.2)	14 (23.0)
体重(kg)						
例数		59	39	62	259	61
平均値		76.40	76.33	73.92	76.96	79.62
標準偏差		13.66	14.93	8.84	13.61	14.23
最小値		53.9	43.6	56.0	45.6	54.6
中央値		75.20	73.20	73.10	75.30	79.30
最大値		132.1	112.6	95.1	126.4	134.0
BMI(kg/m^2)						
例数		59	39	62	259	61
平均値		26.43	26.41	25.75	26.30	27.09
標準偏差		4.40	4.28	3.23	4.07	4.17
最小値		20.5	17.6	20.3	18.2	19.8
中央値		25.64	25.69	25.59	25.90	27.24
最大値		41.9	36.9	35.7	43.5	41.8
例数(%)	＜25.0	27 (45.8)	16 (41.0)	28 (45.2)	107 (41.3)	21 (34.4)
	25.0≦	32 (54.2)	23 (59.0)	34 (54.8)	152 (58.7)	40 (65.6)
臨床診断名						
例数(%)	痛風又は痛風結節	54 (91.5)	31 (79.5)	54 (87.1)	209 (80.7)	50 (82.0)
	高尿酸血症	5 (8.5)	8 (20.5)	8 (12.9)	50 (19.3)	11 (18.0)
病型分類						
例数(%)	尿酸排泄低下型	48 (81.4)	31 (79.5)	57 (91.9)	224 (86.5)	52 (85.2)
	混合型又は正常型	11 (18.6)	8 (20.5)	5 (8.1)	35 (13.5)	9 (14.8)
高尿酸血症罹病期間						
例数(%)	＜1年	3 (5.1)	2 (5.1)	2 (3.2)	12 (4.6)	3 (4.9)
	1年≦＜10年	32 (54.2)	17 (43.6)	28 (45.2)	121 (46.7)	24 (39.3)
	10年≦	24 (40.7)	20 (51.3)	32 (51.6)	126 (48.6)	34 (55.7)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.6-5　人口統計学的特性及びその他の特性（二重盲検試験）（続き）

項目	分類	P群 (59例)	0.5 mg群 (39例)	1 mg群 (62例)	2 mg群 (259例)	4 mg群 (61例)
高尿酸血症治療期間						
例数(%)	なし	9 (15.3)	7 (17.9)	14 (22.6)	70 (27.0)	11 (18.0)
	＜1年	4 (6.8)	3 (7.7)	1 (1.6)	40 (15.4)	1 (1.6)
	1年≦ ＜10年	31 (52.5)	16 (41.0)	29 (46.8)	105 (40.5)	29 (47.5)
	10年≦	15 (25.4)	13 (33.3)	18 (29.0)	44 (17.0)	20 (32.8)
投与前血清尿酸値(mg/dL)						
例数		59	39	62	259	61
平均値		8.91	9.02	8.83	8.80	8.94
標準偏差		1.12	1.20	1.04	1.12	1.23
最小値		7.1	7.0	7.2	7.0	7.0
中央値		8.90	8.80	8.60	8.60	8.60
最大値		12.6	11.5	12.0	12.4	13.4
例数(%)	＜8.0	12 (20.3)	7 (17.9)	12 (19.4)	52 (20.1)	11 (18.0)
	8.0≦ ＜9.0	22 (37.3)	13 (33.3)	23 (37.1)	108 (41.7)	23 (37.7)
	9.0≦	25 (42.4)	19 (48.7)	27 (43.5)	99 (38.2)	27 (44.3)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)						
例数		59	39	62	259	61
平均値		74.6	69.2	72.7	68.8	71.5
標準偏差		13.5	15.1	13.9	14.3	12.8
最小値		42	37	34	36	41
中央値		74.0	69.0	73.0	68.0	73.0
最大値		104	103	105	132	103
例数(%)	＜60	8 (13.6)	10 (25.6)	9 (14.5)	63 (24.3)	10 (16.4)
	60≦ ＜90	41 (69.5)	25 (64.1)	46 (74.2)	179 (69.1)	47 (77.0)
	90≦	10 (16.9)	4 (10.3)	7 (11.3)	17 (6.6)	4 (6.6)
肝疾患合併症の有無						
例数(%)	なし	37 (62.7)	32 (82.1)	45 (72.6)	176 (68.0)	36 (59.0)
	あり	22 (37.3)	7 (17.9)	17 (27.4)	83 (32.0)	25 (41.0)
飲酒習慣の有無						
例数(%)	なし	17 (28.8)	15 (38.5)	20 (32.3)	91 (35.1)	18 (29.5)
	あり	42 (71.2)	24 (61.5)	42 (67.7)	168 (64.9)	43 (70.5)
家族歴の有無						
例数(%)	なし	41 (69.5)	30 (76.9)	47 (75.8)	197 (76.1)	47 (77.0)
	あり	18 (30.5)	9 (23.1)	15 (24.2)	62 (23.9)	14 (23.0)
尿路結石既往の有無						
例数(%)	なし	57 (96.6)	34 (87.2)	54 (87.1)	222 (85.7)	52 (85.2)
	あり	2 (3.4)	5 (12.8)	8 (12.9)	37 (14.3)	9 (14.8)
投与前肝機能検査値異常の有無						
例数(%)	なし	47 (79.7)	30 (76.9)	53 (85.5)	224 (86.5)	44 (72.1)
	あり	12 (20.3)	9 (23.1)	9 (14.5)	35 (13.5)	17 (27.9)

P群：プラセボ群

表 2.7.3.6-5　人口統計学的特性及びその他の特性（二重盲検試験）（続き）

項目	分類	B群 (98例)	F群 (100例)	全体 (678例)
性別				
例数(%)	男性	98 (100.0)	100 (100.0)	673 (99.3)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.7)
年齢(歳)				
例数		98	100	678
平均値		54.7	57.1	55.2
標準偏差		10.4	10.6	10.9
最小値		33	31	23
中央値		54.0	58.0	55.0
最大値		75	76	82
例数(%)	＜65	80 (81.6)	68 (68.0)	521 (76.8)
	65≦	18 (18.4)	32 (32.0)	157 (23.2)
体重(kg)				
例数		98	100	678
平均値		74.85	75.27	76.28
標準偏差		12.63	12.37	13.09
最小値		50.3	50.5	43.6
中央値		73.30	74.00	74.80
最大値		109.0	116.4	134.0
BMI(kg/m^2)				
例数		98	100	678
平均値		26.14	26.08	26.28
標準偏差		3.91	3.76	3.98
最小値		16.6	17.9	16.6
中央値		25.75	25.37	25.74
最大値		38.5	38.7	43.5
例数(%)	＜25.0	38 (38.8)	41 (41.0)	278 (41.0)
	25.0≦	60 (61.2)	59 (59.0)	400 (59.0)
臨床診断名				
例数(%)	痛風又は痛風結節	77 (78.6)	72 (72.0)	547 (80.7)
	高尿酸血症	21 (21.4)	28 (28.0)	131 (19.3)
病型分類				
例数(%)	尿酸排泄低下型	90 (91.8)	89 (89.0)	591 (87.2)
	混合型又は正常型	8 (8.2)	11 (11.0)	87 (12.8)
高尿酸血症罹病期間				
例数(%)	＜1年	6 (6.1)	7 (7.0)	35 (5.2)
	1年≦ ＜10年	40 (40.8)	52 (52.0)	314 (46.3)
	10年≦	52 (53.1)	41 (41.0)	329 (48.5)

B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

表 2.7.3.6-5　人口統計学的特性及びその他の特性（二重盲検試験）（続き）

項目	分類	B群 (98例)	F群 (100例)	全体 (678例)
高尿酸血症治療期間				
例数(%)	なし	23 (23.5)	37 (37.0)	171 (25.2)
	＜1年	11 (11.2)	9 (9.0)	69 (10.2)
	1年≦ ＜10年	41 (41.8)	48 (48.0)	299 (44.1)
	10年≦	23 (23.5)	6 (6.0)	139 (20.5)
投与前血清尿酸値(mg/dL)				
例数		98	100	678
平均値		8.92	8.67	8.84
標準偏差		1.28	1.06	1.14
最小値		7.0	7.0	7.0
中央値		8.65	8.45	8.60
最大値		13.5	12.5	13.5
例数(%)	＜8.0	19 (19.4)	21 (21.0)	134 (19.8)
	8.0≦ ＜9.0	35 (35.7)	49 (49.0)	273 (40.3)
	9.0≦	44 (44.9)	30 (30.0)	271 (40.0)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)				
例数		98	100	678
平均値		66.2	69.7	69.7
標準偏差		12.1	15.3	14.1
最小値		36	35	34
中央値		65.0	68.0	69.0
最大値		91	112	132
例数(%)	＜60	30 (30.6)	22 (22.0)	152 (22.4)
	60≦ ＜90	67 (68.4)	68 (68.0)	473 (69.8)
	90≦	1 (1.0)	10 (10.0)	53 (7.8)
肝疾患合併症の有無				
例数(%)	なし	63 (64.3)	64 (64.0)	453 (66.8)
	あり	35 (35.7)	36 (36.0)	225 (33.2)
飲酒習慣の有無				
例数(%)	なし	25 (25.5)	34 (34.0)	220 (32.4)
	あり	73 (74.5)	66 (66.0)	458 (67.6)
家族歴の有無				
例数(%)	なし	75 (76.5)	81 (81.0)	518 (76.4)
	あり	23 (23.5)	19 (19.0)	160 (23.6)
尿路結石既往の有無				
例数(%)	なし	83 (84.7)	81 (81.0)	583 (86.0)
	あり	15 (15.3)	19 (19.0)	95 (14.0)
投与前肝機能検査値異常の有無				
例数(%)	なし	83 (84.7)	72 (72.0)	553 (81.6)
	あり	15 (15.3)	28 (28.0)	125 (18.4)

B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

表 2.7.3.6-6　投与終了時（LOCF）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下蓄積達成率（FAS）

FYU-981 投与量（投与終了時）		投与終了時（LOCF） （2 mg/日及び 4 mg/日）
血清尿酸値 6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	312
	達成例数	309
	達成率	99.04
	95%CI	97.22～99.80

表 2.7.3.6-7　投与終了時（LOCF）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下蓄積達成率（PPS）

FYU-981 投与量（投与終了時）		投与終了時（LOCF） （2 mg/日及び 4 mg/日）
血清尿酸値 6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	275
	達成例数	274
	達成率	99.64
	95%CI	97.99～99.99

表 2.7.3.6-8　投与終了時（LOCF）における 4 mg の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率（FAS）

FYU-981 投与量（投与終了時）		投与終了時（LOCF） （本薬 4 mg/日）
血清尿酸値 6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	43
	達成例数	41
	達成率	95.35
	両側95%CI	84.19～99.43

表 2.7.3.6-9　投与終了時（LOCF）における 4 mg の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率（PPS）

FYU-981 投与量（投与終了時）		投与終了時（LOCF） （本薬 4 mg/日）
血清尿酸値 6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	34
	達成例数	33
	達成率	97.06
	両側95%CI	84.67～99.93

表 2.7.3.6-10　投与 18 週後の血清尿酸値 6.0 mg/dL を超えている 4 mg/日維持例（FAS）

FYU-981 投与量（投与終了時）		投与終了時（LOCF） （本薬 4 mg/日）
血清尿酸値 6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	22
	達成例数	20
	達成率	90.91
	両側95%CI	70.84～98.88

表 2.7.3.6-11　投与 18 週後の血清尿酸値 6.0 mg/dL を超えている 4 mg/日維持例（PPS）

FYU-981 投与量（投与終了時）		投与終了時（LOCF） （本薬 4 mg/日）
血清尿酸値 6.0 mg/dL以下の達成率（%）	対象例数	17
	達成例数	16
	達成率	94.12
	両側95%CI	71.31～99.85

表 2.7.3.6-12　「投与前 eGFR 別」による血清尿酸値低下率の部分集団解析

時点		2 mg維持例			4 mg維持例		
		＜60	60≦<90	90≦	＜60	60≦<90	90≦
投与 2 週後	例数	62	193	20	8	31	4
	平均値	23.89	24.87	24.69	8.44	14.10	9.16
	標準偏差	11.33	8.22	10.85	8.66	11.10	7.20
投与 6 週後	例数	62	194	20	8	31	4
	平均値	34.71	33.08	32.76	20.77	25.96	20.36
	標準偏差	10.37	11.23	10.11	9.48	9.99	4.23
投与 10 週後	例数	60	191	20	8	31	4
	平均値	48.58	48.29	48.23	35.50	40.58	42.58
	標準偏差	9.76	10.14	11.34	11.42	10.56	12.83
投与 14 週後	例数	61	188	20	8	31	3
	平均値	48.13	48.51	46.38	30.96	30.95	29.11
	標準偏差	8.43	9.16	10.42	7.64	7.62	1.66
投与 18 週後	例数	60	189	20	8	31	3
	平均値	46.22	46.73	44.21	31.98	36.78	35.23
	標準偏差	10.66	9.99	19.74	11.11	8.34	7.12
投与 22 週後	例数	60	185	18	8	31	4
	平均値	47.69	45.73	41.87	48.31	51.13	43.51
	標準偏差	8.96	12.35	20.72	9.19	12.69	13.08
投与 26 週後	例数	59	185	18	7	31	4
	平均値	47.11	46.54	46.80	49.89	51.73	43.90
	標準偏差	9.55	10.95	9.77	8.58	10.85	23.85
投与 30 週後	例数	59	182	18	7	30	4
	平均値	46.05	45.71	41.65	49.03	54.26	37.41
	標準偏差	11.69	11.11	20.91	9.93	8.62	36.52
投与 34 週後	例数	58	181	18	7	29	4
	平均値	46.61	47.03	44.11	54.73	55.39	51.90
	標準偏差	9.40	10.52	16.45	10.93	8.03	10.10
投与 38 週後	例数	19	65	8	0	12	2
	平均値	45.91	47.39	47.80	—	53.92	44.13
	標準偏差	8.78	10.12	12.20	—	8.01	6.70
投与 42 週後	例数	19	65	8	0	11	2
	平均値	45.10	46.86	44.32	—	53.53	15.15
	標準偏差	10.10	10.70	7.65	—	11.53	47.14
投与 46 週後	例数	19	64	8	0	12	2
	平均値	46.22	48.34	52.97	—	50.37	45.39
	標準偏差	8.58	10.08	11.44	—	15.95	14.37
投与 50 週後	例数	19	65	8	0	12	1
	平均値	48.00	47.77	45.95	—	56.90	52.53
	標準偏差	8.31	12.44	12.91	—	9.30	—
投与 54 週後	例数	19	64	8	0	12	1
	平均値	48.48	47.99	55.77	—	56.91	48.48
	標準偏差	9.07	10.92	8.49	—	12.20	—
投与 58 週後	例数	19	65	8	0	12	1
	平均値	48.57	46.64	48.17	—	57.24	58.59
	標準偏差	8.37	12.19	8.80	—	9.11	—
投与終了時 (LOCF)	例数	62	194	20	8*	31*	4*
	平均値	46.58	47.69	48.81	53.37*	56.25*	47.29*
	標準偏差	9.41	12.34	15.68	10.82*	8.47*	13.01*

単位：%

*：2 mg維持例及び 4 mg維持例で集計した値

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.9.26，表 14.2.9.27，表 14.2.9.28 改変]

表 2.7.3.6-12　「投与前 eGFR 別」による血清尿酸値低下率の部分集団解析（続き）

時点		全体		
		<60	60≦<90	90≦
投与 2 週後	例数	73	228	24
	平均値	22.37	23.20	22.10
	標準偏差	11.89	9.46	11.79
投与 6 週後	例数	71	227	24
	平均値	33.23	31.90	30.69
	標準偏差	11.10	11.53	10.44
投与 10 週後	例数	68	222	24
	平均値	47.05	47.21	47.28
	標準偏差	10.75	10.52	11.50
投与 14 週後	例数	69	219	23
	平均値	46.14	46.02	44.13
	標準偏差	9.97	10.84	11.37
投与 18 週後	例数	68	220	23
	平均値	44.54	45.33	43.04
	標準偏差	11.59	10.36	18.73
投与 22 週後	例数	68	216	22
	平均値	47.76	46.51	42.16
	標準偏差	8.92	12.52	19.29
投与 26 週後	例数	66	216	22
	平均値	47.41	47.28	46.28
	標準偏差	9.43	11.06	12.64
投与 30 週後	例数	66	212	22
	平均値	46.36	46.92	40.88
	標準偏差	11.48	11.18	23.39
投与 34 週後	例数	65	210	22
	平均値	47.48	48.18	45.52
	標準偏差	9.81	10.59	15.59
投与 38 週後	例数	19	77	10
	平均値	45.91	48.41	47.06
	標準偏差	8.78	10.06	11.10
投与 42 週後	例数	19	76	10
	平均値	45.10	47.82	38.49
	標準偏差	10.10	11.00	21.06
投与 46 週後	例数	19	76	10
	平均値	46.22	48.66	51.46
	標準偏差	8.58	11.10	11.62
投与 50 週後	例数	19	77	9
	平均値	48.00	49.19	46.68
	標準偏差	8.31	12.41	12.27
投与 54 週後	例数	19	76	9
	平均値	48.48	49.40	54.96
	標準偏差	9.07	11.52	8.30
投与 58 週後	例数	19	77	9
	平均値	48.57	48.30	49.33
	標準偏差	8.37	12.33	8.93
投与終了時 (LOCF)	例数	73	229	24
	平均値	46.69	48.20	48.56
	標準偏差	10.18	13.20	15.02

単位：%

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.9.26，表 14.2.9.27，表 14.2.9.28 改変]

表 2.7.3.6-13　「投与前 eGFR 別」による血清尿酸値変化量の部分集団解析

時点		2 mg維持例			4 mg維持例		
		<60	60≦<90	90≦	<60	60≦<90	90≦
投与 2 週後	例数	62	193	20	8	31	4
	平均値	-2.12	-2.14	-2.17	-0.89	-1.37	-0.90
	標準偏差	1.12	0.76	1.01	0.90	1.12	0.74
投与 6 週後	例数	62	194	20	8	31	4
	平均値	-3.08	-2.85	-2.86	-2.08	-2.55	-1.98
	標準偏差	1.08	1.04	1.08	1.09	1.08	0.46
投与 10 週後	例数	60	191	20	8	31	4
	平均値	-4.30	-4.15	-4.19	-3.56	-3.99	-4.18
	標準偏差	1.16	1.01	1.32	1.44	1.28	1.42
投与 14 週後	例数	61	188	20	8	31	3
	平均値	-4.28	-4.19	-4.03	-3.11	-3.07	-2.73
	標準偏差	1.15	1.01	1.16	1.10	1.04	0.15
投与 18 週後	例数	60	189	20	8	31	3
	平均値	-4.08	-4.01	-3.86	-3.21	-3.60	-3.33
	標準偏差	1.14	1.00	1.88	1.39	1.01	0.85
投与 22 週後	例数	60	185	18	8	31	4
	平均値	-4.23	-3.95	-3.67	-4.76	-5.00	-4.28
	標準偏差	1.01	1.20	1.91	1.07	1.48	1.47
投与 26 週後	例数	59	185	18	7	31	4
	平均値	-4.18	-4.01	-4.05	-4.81	-5.08	-4.35
	標準偏差	1.03	1.10	1.22	1.05	1.43	2.40
投与 30 週後	例数	59	182	18	7	30	4
	平均値	-4.09	-3.94	-3.60	-4.73	-5.36	-3.70
	標準偏差	1.18	1.10	1.90	1.09	1.27	3.49
投与 34 週後	例数	58	181	18	7	29	4
	平均値	-4.12	-4.05	-3.81	-5.26	-5.39	-5.05
	標準偏差	0.96	1.04	1.67	1.11	1.14	1.16
投与 38 週後	例数	19	65	8	0	12	2
	平均値	-4.05	-4.14	-4.15	—	-5.35	-4.10
	標準偏差	0.87	1.05	1.28	—	1.06	0.28
投与 42 週後	例数	19	65	8	0	11	2
	平均値	-3.98	-4.09	-3.83	—	-5.37	-1.60
	標準偏差	0.98	1.12	0.96	—	1.55	4.53
投与 46 週後	例数	19	64	8	0	12	2
	平均値	-4.08	-4.21	-4.60	—	-5.04	-4.30
	標準偏差	0.88	1.08	1.35	—	1.84	1.70
投与 50 週後	例数	19	65	8	0	12	1
	平均値	-4.28	-4.17	-3.99	—	-5.67	-5.20
	標準偏差	1.00	1.30	1.34	—	1.31	—
投与 54 週後	例数	19	64	8	0	12	1
	平均値	-4.28	-4.19	-4.80	—	-5.64	-4.80
	標準偏差	0.89	1.15	1.03	—	1.44	—
投与 58 週後	例数	19	65	8	0	12	1
	平均値	-4.30	-4.06	-4.18	—	-5.66	-5.80
	標準偏差	0.91	1.25	1.10	—	1.06	—
投与終了時 (LOCF)	例数	62	194	20	8*	31*	4*
	平均値	-4.11	-4.09	-4.26	-5.23*	-5.47*	-4.65*
	標準偏差	0.99	1.16	1.61	1.03*	1.05*	1.58*

単位：%

*：2 mg維持例及び4 mg維持例で集計した値

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.9.35，表 14.2.9.36，表 14.2.9.37 改変]

表 2.7.3.6-13　「投与前 eGFR 別」による血清尿酸値変化量の部分集団解析（続き）

時点		全体		
		＜60	60≦<90	90≦
投与 2 週後	例数	73	228	24
	平均値	-2.01	-2.02	-1.96
	標準偏差	1.15	0.86	1.07
投与 6 週後	例数	71	227	24
	平均値	-2.98	-2.79	-2.71
	標準偏差	1.12	1.07	1.05
投与 10 週後	例数	68	222	24
	平均値	-4.21	-4.12	-4.19
	標準偏差	1.20	1.05	1.30
投与 14 週後	例数	69	219	23
	平均値	-4.15	-4.03	-3.86
	標準偏差	1.20	1.08	1.17
投与 18 週後	例数	68	220	23
	平均値	-3.98	-3.96	-3.79
	標準偏差	1.20	1.01	1.77
投与 22 週後	例数	68	216	22
	平均値	-4.29	-4.10	-3.78
	標準偏差	1.02	1.29	1.82
投与 26 週後	例数	66	216	22
	平均値	-4.25	-4.16	-4.10
	標準偏差	1.04	1.21	1.43
投与 30 週後	例数	66	212	22
	平均値	-4.16	-4.14	-3.62
	標準偏差	1.18	1.23	2.16
投与 34 週後	例数	65	210	22
	平均値	-4.24	-4.23	-4.03
	標準偏差	1.03	1.14	1.64
投与 38 週後	例数	19	77	10
	平均値	-4.05	-4.32	-4.14
	標準偏差	0.87	1.14	1.13
投与 42 週後	例数	19	76	10
	平均値	-3.98	-4.27	-3.38
	標準偏差	0.98	1.27	1.97
投与 46 週後	例数	19	76	10
	平均値	-4.08	-4.34	-4.54
	標準偏差	0.88	1.25	1.32
投与 50 週後	例数	19	77	9
	平均値	-4.28	-4.40	-4.12
	標準偏差	1.00	1.40	1.31
投与 54 週後	例数	19	76	9
	平均値	-4.28	-4.42	-4.80
	標準偏差	0.89	1.30	0.96
投与 58 週後	例数	19	77	9
	平均値	-4.30	-4.31	-4.36
	標準偏差	0.91	1.35	1.16
投与終了時 (LOCF)	例数	73	229	24
	平均値	-4.19	-4.22	-4.32
	標準偏差	1.08	1.31	1.58

単位：%

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.9.35，表 14.2.9.36，表 14.2.9.37 改変]

表 2.7.3.6-14　「投与前 eGFR 別」による血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の部分集団解析

時点		2 mg維持例			4 mg維持例		
		<60	60≦<90	90≦	<60	60≦<90	90≦
投与2週後	例数	17/62	71/193	5/20	0/8	1/31	0/4
	平均値	27.42	36.79	25.00	0.00	3.23	0.00
	95%CI*	16.85～40.23	29.98～44.01	8.66～49.10	0.00～36.94	0.08～16.70	0.00～60.24
投与6週後	例数	38/62	124/194	14/20	0/8	4/31	0/4
	平均値	61.29	63.92	70.00	0.00	12.90	0.00
	95%CI	48.07～73.40	56.73～70.67	45.72～88.11	0.00～36.94	3.63～29.83	0.00～60.24
投与10週後	例数	56/60	180/191	19/20	4/8	20/31	3/4
	平均値	93.33	94.24	95.00	50.00	64.52	75.00
	95%CI	83.80～98.15	89.93～97.09	75.13～99.87	15.70～84.30	45.37～80.77	19.41～99.37
投与14週後	例数	61/61	187/188	20/20	0/8	0/31	0/3
	平均値	100.00	99.47	100.00	0.00	0.00	0.00
	95%CI	94.13～100.00	97.07～99.99	83.16～100.00	0.00～36.94	0.00～11.22	0.00～70.76
投与18週後	例数	55/60	178/189	17/20	4/8	15/31	1/3
	平均値	91.67	94.18	85.00	50.00	48.39	33.33
	95%CI	81.61～97.24	89.83～97.06	62.11～96.79	15.70～84.30	30.15～66.94	0.84～90.57
投与22週後	例数	55/60	173/185	16/18	6/8	26/31	3/4
	平均値	91.67	93.51	88.89	75.00	83.87	75.00
	95%CI	81.61～97.24	88.94～96.60	65.29～98.62	34.91～96.81	66.27～94.55	19.41～99.37
投与26週後	例数	54/59	170/185	18/18	6/7	28/31	3/4
	平均値	91.53	91.89	100.00	85.71	90.32	75.00
	95%CI	81.32～97.19	86.98～95.39	81.47～100.00	42.13～99.64	74.25～97.96	19.41～99.37
投与30週後	例数	51/59	163/182	17/18	6/7	29/30	2/4
	平均値	86.44	89.56	94.44	85.71	96.67	50.00
	95%CI	75.02～93.96	84.18～93.60	72.71～99.86	42.13～99.64	82.78～99.92	6.76～93.24
投与34週後	例数	51/58	163/181	15/18	6/7	29/29	4/4
	平均値	87.93	90.06	83.33	85.71	100.00	100.00
	95%CI	76.70～95.01	84.74～94.00	58.58～96.42	42.13～99.64	88.06～100.00	39.76～100.00
投与38週後	例数	15/19	59/65	8/8	0	12/12	2/2
	平均値	78.95	90.77	100.00	—	100.00	100.00
	95%CI	54.43～93.95	80.98～96.54	63.06～100.00	—～—	73.54～100.00	15.81～100.00
投与42週後	例数	16/19	57/65	8/8	0	10/11	1/2
	平均値	84.21	87.69	100.00	—	90.91	50.00
	95%CI	60.42～96.62	77.18～94.53	63.06～100.00	—～—	58.72～99.77	1.26～98.74
投与46週後	例数	16	60/64	8/8	0	11/12	2/2
	平均値	84.21	93.75	100.00	—	91.67	100.00
	95%CI	60.42～96.62	84.76～98.27	63.06～100.00	—～—	61.52～99.79	15.81～100.00
投与50週後	例数	19	60/65	7/8	0	12/12	1/1
	平均値	100.00	92.31	87.50	—	100.00	100.00
	95%CI	82.35～100.00	82.95～97.46	47.35～99.68	—～—	73.54～100.00	2.50～100.00
投与54週後	例数	17	60/64	8/8	0	11/12	1/1
	平均値	89.47	93.75	100.00	—	91.67	100.00
	95%CI	66.86～98.70	84.76～98.27	63.06～100.00	—～—	61.52～99.79	2.50～100.00
投与58週後	例数	18	58/65	8/8	0	12/12	1/1
	平均値	94.74	89.23	100.00	—	100.00	100.00
	95%CI	73.97～99.87	79.06～95.56	63.06～100.00	—～—	73.54～100.00	2.50～100.00
投与終了時 (LOCF)	例数	55/62	176/194	17/20	61/70**	207/225**	21/24**
	平均値	88.71	90.72	85.00	87.14**	92.00**	87.50**
	95%CI	78.11～95.34	85.73～94.41	62.11～96.79	76.99～93.95**	87.65～95.19**	67.64～97.34**

単位：%

*：両側 95%CI

**：2 mg維持例及び4 mg維持例で集計した値

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.9.29，表 14.2.9.30，表 14.2.9.31，表 14.2.9.32，表 14.2.9.33，表 14.2.9.34 改変]

表 2.7.3.6-14 「投与前 eGFR 別」による血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の部分集団解析（続き）

時点		全体		
		<60	60≦<90	90≦
投与 2 週後	例数	17/73	72/228	5/24
	平均値	23.29	31.58	20.83
	95%CI*	14.19～34.65	25.60～38.04	7.13～42.15
投与 6 週後	例数	39/71	128/227	14/24
	平均値	54.93	56.39	58.33
	95%CI	42.66～66.77	49.67～62.94	36.64～77.89
投与 10 週後	例数	60/68	200/222	22/24
	平均値	88.24	90.09	91.67
	95%CI	78.13～94.78	85.38～93.68	73.00～98.97
投与 14 週後	例数	61/69	187/219	20/23
	平均値	88.41	85.39	86.96
	95%CI	78.43～94.86	80.00～89.79	66.41～97.22
投与 18 週後	例数	59/68	193/220	18/23
	平均値	86.76	87.73	78.26
	95%CI	76.36～93.77	82.65～91.75	56.30～92.54
投与 22 週後	例数	61/68	199/216	19/22
	平均値	89.71	92.13	86.36
	95%CI	79.93～95.76	87.70～95.35	65.09～97.09
投与 26 週後	例数	60/66	198/216	21/22
	平均値	90.91	91.67	95.45
	95%CI	81.26～96.59	87.15～94.99	77.16～99.88
投与 30 週後	例数	57/66	192/212	19/22
	平均値	86.36	90.57	86.36
	95%CI	75.69～93.57	85.81～94.14	65.09～97.09
投与 34 週後	例数	57/65	192/210	19/22
	平均値	87.69	91.43	86.36
	95%CI	77.18～94.53	86.79～94.84	65.09～97.09
投与 38 週後	例数	15/19	71/77	10/10
	平均値	78.95	92.21	100.00
	95%CI	54.43～93.95	83.81～97.09	69.15～100.00
投与 42 週後	例数	16/19	67/76	9/10
	平均値	84.21	88.16	90.00
	95%CI	60.42～96.62	78.71～94.44	55.50～99.75
投与 46 週後	例数	16/19	71/76	10/10
	平均値	84.21	93.42	100.00
	95%CI	60.42～96.62	85.31～97.83	69.15～100.00
投与 50 週後	例数	19/19	72/77	8/9
	平均値	100.00	93.51	88.89
	95%CI	82.35～100.00	85.49～97.86	51.75～99.72
投与 54 週後	例数	17/19	71/76	9/9
	平均値	89.47	93.42	100.00
	95%CI	66.86～98.70	85.31～97.83	66.37～100.00
投与 58 週後	例数	18/19	70/77	9/9
	平均値	94.74	90.91	100.00
	95%CI	73.97～99.87	82.16～96.27	66.37～100.00
投与終了時 (LOCF)	例数	62/73	207/229	21/24
	平均値	84.93	90.39	87.50
	95%CI	74.64～92.23	85.82～93.88	67.64～97.34

単位：%

*：両側 95%CI

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.9.29，表 14.2.9.30，表 14.2.9.31，表 14.2.9.32，表 14.2.9.33，表 14.2.9.34 改変]

表 2.7.3.6-15　初期Ⅰにおける開始用量別の血清尿酸値低下率及び痛風性関節炎発現率

評価項目		開始用量(初期Ⅰ)			
		0.25 mg/日		0.5 mg/日	
		FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014
血清尿酸値低下率(%)	例数	60	156	101	99
	平均値	13.24	12.28	22.55	19.59
	標準偏差	9.16	9.34	10.17	9.30
	最小値	-11.9	-20.8	-11.7	-7.1
	中央値	15.73	12.58	23.08	21.11
	最大値	34.9	36.0	45.0	42.4
痛風性関節炎発現率(%)*		0/60	2/160	1/102	0/99
		0.0	1.3	1.0	0.0
		0.0 ～ 6.0	0.2 ～ 4.4	0.0 ～ 5.3	0.0 ～ 3.7

*上段：発現例数/解析対象例数，中段：発現率(%)，下段：発現率の両側95%信頼区間