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）

2.7.4 臨床的安全性の概要

株式会社富士薬品

目次

2.7.4　臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1　医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1　評価対象とした臨床試験 5
2.7.4.1.1.2　安全性情報の評価方法 11
2.7.4.1.1.3　併合解析 14
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.2.1　二重盲検試験の併合 15
2.7.4.1.2.2　長期投与試験 16
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.1.3.1　二重盲検試験の併合 17
2.7.4.1.3.2　長期投与試験 20
2.7.4.2　有害事象 24
2.7.4.2.1　有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 29
2.7.4.2.1.2　死亡 47
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 47
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 50
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 55
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 91
2.7.4.3　臨床検査値の評価 92
2.7.4.3.1　臨床検査値の要約統計量 92
2.7.4.3.1.1　二重盲検試験 92
2.7.4.3.1.2　長期投与試験 93
2.7.4.3.2　臨床検査値の基準値逸脱症例の割合 93
2.7.4.3.2.1　二重盲検試験の併合 93
2.7.4.3.2.2　長期投与試験 93
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 94
2.7.4.4.1　バイタルサイン 94
2.7.4.4.1.1　二重盲検試験 94
2.7.4.4.1.2　長期投与試験 94
2.7.4.4.2　12誘導心電図 94
2.7.4.4.2.1　二重盲検試験 95
2.7.4.4.2.2　長期投与試験 95
2.7.4.4.2.3　QT/QTc評価クロスオーバー試験（試験番号FYU-981-007） 95
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 95
2.7.4.5.1　内因性要因 95
2.7.4.5.1.1　年齢 100
2.7.4.5.1.2　性別 100

2.7.4.5.1.3　BMI 100
2.7.4.5.1.4　臨床診断名 101
2.7.4.5.1.5　投与前血清尿酸値 101
2.7.4.5.1.6　病型 102
2.7.4.5.1.7　腎機能（eGFR） 103
2.7.4.5.1.8　肝機能 104
2.7.4.5.2　外因性要因 106
2.7.4.5.2.1　食事の影響 106
2.7.4.5.2.2　飲酒習慣による影響 106
2.7.4.5.2.3　尿酸生成抑制薬併用による影響 107
2.7.4.5.3　薬物相互作用 107
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 107
2.7.4.5.5　過量投与 107
2.7.4.5.6　薬物乱用 107
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 107
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 108
2.7.4.6　市販後データ 108
2.7.4.7　付録 108

略号及び用語の定義一覧

略号	省略していない名称
A/G比	Albumin-globulin ratio
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AMG	Alpha1-microglobulin
AST	Aspartate aminotransferase
BMG	Beta2-microglobulin
BMI	Body mass index
CPK	Creatine phosphokinase
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
γ-GTP	Gamma-glutamyl transpeptidase
HDL-Cho	High density lipoprotein-cholesterol
HLGT	High Level Group Terms：高位グループ用語
LDH	Lactate dehydrogenase
LDL-Cho	Low density lipoprotein-cholesterol
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition：ICH国際医薬用語集日本語版
NAG	N-acetyl-β-D-glucosaminidase
PT	Preferred term：基本語
QTc	QT correct：補正QT間隔
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA標準検索式
SOC	System organ class：器官別大分類

2.7.4　臨床的安全性の概要

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　評価対象とした臨床試験

本薬の安全性の評価対象とした臨床試験を表 2.7.4.1-1 に示した.

本薬の安全性は，臨床試験 14 試験を評価資料とし，第 II 相試験終了後相談に基づき 3 試験（試験番号 FYU-981-001，FYU-981-002，FYU-981-004）を参考資料とした（2.5.1.3.1.5 項参照）.

臨床的安全性の概要（以下，本項）では，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした探索的試験（試験番号 FYU-981-003），検証的試験（試験番号 FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）及び長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）の臨床試験成績を中心に，本薬の安全性を要約した．上述した 5 試験の概略を表 2.7.4.1-2 及び図 2.7.4.1-1 に示した.

二重盲検下における本薬の安全性については，探索的試験（試験番号 FYU-981-003）及び検証的試験（試験番号 FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）の成績に基づき，対照薬と比較して評価した.

長期投与の安全性については，長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）の成績に基づき評価した.

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

評価資料及び参考資料の概略を，それぞれ表 2.7.4.1-3 及び表 2.7.4.1-4 に示した.

表 2.7.4.1-1　安全性の評価対象とした臨床試験の一覧

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

表 2.7.4.1-2　痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験の概略（評価資料）

試験の種類	試験名 （試験番号）	デザイン	投与経路，投与方法 投与期間	治験薬，比較対照薬 投与量（mg/日）	安全性評価 対象例数
探索的試験	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の探索的試験（第II相（IIa）試験） （治験実施計画書番号：FYU-981-003）	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口，1日1回，8週間（初期I 2週間+初期II 2週間+維持期 4週間）	FYU-981:0.25→0.5→1[a)]	20
				FYU-981:0.25→0.5→2[a)]	19
				FYU-981:0.25→0.5→4[a)]	21
				プラセボ:0→0→0[a)]	20
検証的試験	痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の検証的試験（第II相（P2b）試験） （治験実施計画書番号：FYU-981-006）	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口，1日1回，12週間（初期I 2週間+初期II 2週間+維持期 8週間）	FYU-981:0.25→0.5→0.5[a)]	40
				FYU-981:0.25→0.5→1[a)]	42
				FYU-981:0.25→0.5→2[a)]	39
				FYU-981:0.25→0.5→4[a)]	40
				プラセボ:0→0→0[a)]	39
	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981のベンズブロマロンとの二重盲検群間比較試験（第III相試験） （治験実施計画書番号：FYU-981-011）	二重盲検 ベンズブロマロン対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口，1日1回，14週間（初期I 2週間+初期II 4週間+維持期 8週間）	FYU-981:0.5→1→2[a)]	102
				ベンズブロマロン:25→50→50[a)]	99
	FYU-981 フェブキソスタット対照非劣性試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-014）	二重盲検 フェブキソスタット対照 ランダム化 並行群間 用量漸増	経口，1日1回，14週間（初期I 2週間+初期II 4週間+維持期 8週間）	FYU-981:0.5→1→2[a)]	99
				フェブキソスタット:10→20→40[a)]	101
長期投与試験	痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたFYU-981の長期投与試験（第III相試験） （治験実施計画書番号：FYU-981-010）	非盲検 用量漸増	経口，1日1回，34又は58週間（初期I 2週間+初期II 4週間+維持期：28又は52週間）	FYU-981:0.5→1→2，4[b)]	330

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

図 2.7.4.1-1 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験の治験デザインの概略

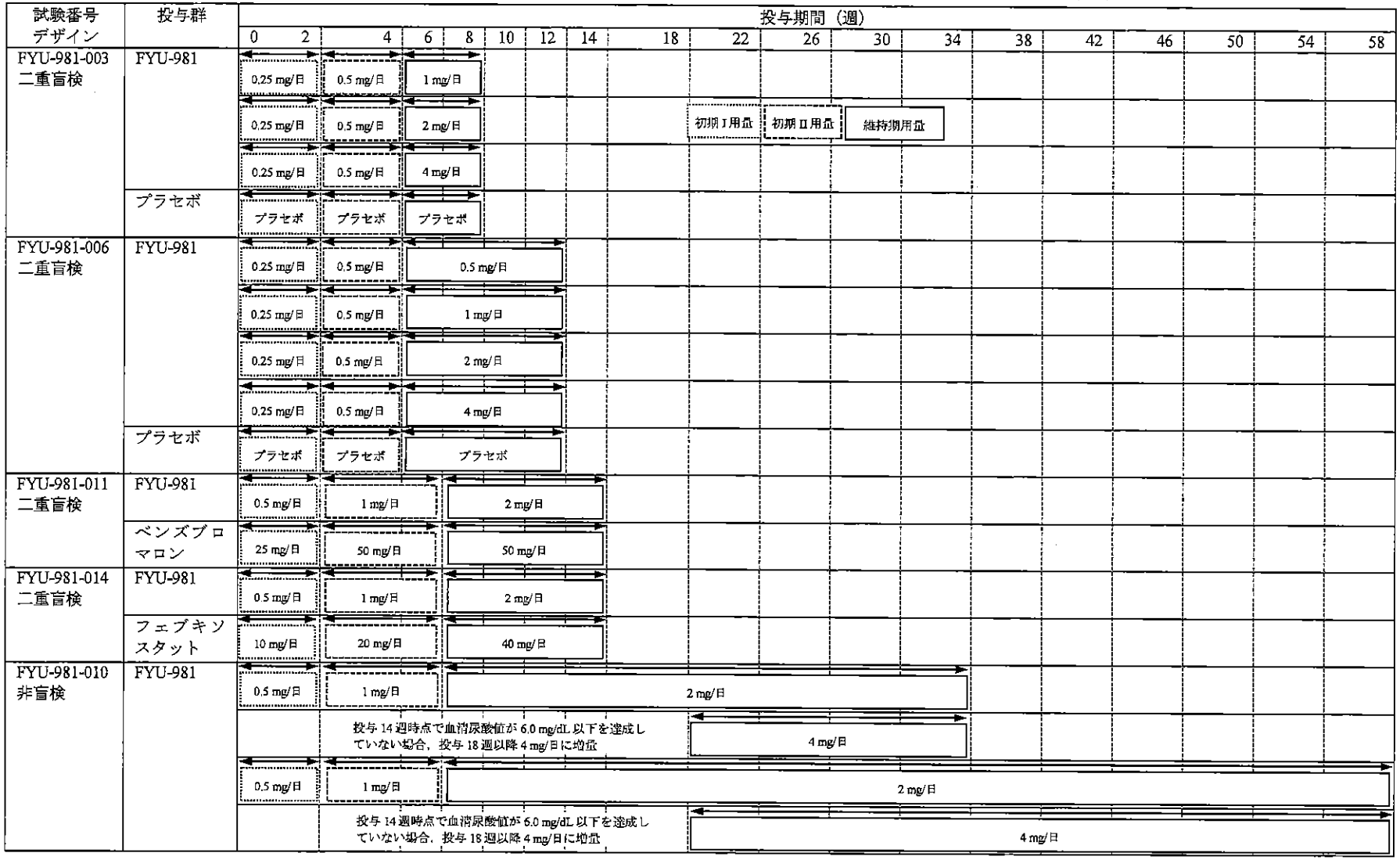


表 2.7.4.1-3　その他の臨床試験の概略（評価資料）

試験名 （試験番号）	デザイン	投与経路 投与期間	投与方法又は 対象被験者	治験薬，比較対照薬 投与量（mg/日）	安全性評価 対象例数[a]
FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-016）	非盲検 クロスオーバー	経口，単回	絶食下	FYU-981:4	12
			高脂肪食摂食下	FYU-981:4	11
健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験2 （治験実施計画書番号：FYU-981-012）	単盲検 プラセボ対照	経口，7日間	摂食下	FYU-981:4	6
				プラセボ	6
健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-009）	非盲検	経口，単回	絶食下	^{14}C-FYU-981を約[redacted]kBq含む FYU-981:1	6
腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-005）	非盲検	経口，単回	腎機能正常者	FYU-981:1	6
			腎機能軽度低下者	FYU-981:1	6
			腎機能中等度低下者	FYU-981:1	6
FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-015）	非盲検	経口，単回	肝機能正常者	FYU-981:4	6
			肝機能軽度障害者	FYU-981:4	6
			肝機能中等度障害者	FYU-981:4	9
			肝機能重度障害者	FYU-981:4	3
FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-017）	非盲検 2期上乗せ	経口，単回	摂食下	FYU-981:4	12
		経口，5日間	摂食下	オキサプロジン:600	12
		経口，単回	摂食下，ｵｷｻﾌﾟﾛｼﾞﾝ投与6日目にFYU-981を併用	FYU-981:4+オキサプロジン:600	11
健康成人男女を対象としたFYU-981のQT/QTc評価クロスオーバー試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-007）	二重盲検 モキシフロキサシン対照 プラセボ対照 クロスオーバー	経口，単回	絶食下	FYU-981:2	46
				FYU-981:10	46
				モキシフロキサシン:400	44
				プラセボ	43
高尿酸血症男性患者を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-008）	非盲検	経口，7日間	高尿酸血症患者（尿酸排泄低下型）	FYU-981:1	12
			高尿酸血症患者（尿酸産生過剰型）	FYU-981:1+トピロキソスタット:80	6
				FYU-981:1	6
FYU-981 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-013）	非盲検 用量漸増	経口，14週間（初期I 2週間+初期II 4週間+維持期I 4週間+維持期II 4週間）	高尿酸血症患者（尿酸排泄低下型）	FYU-981:0.5→1→2→4[b]	13
			高尿酸血症患者（尿酸産生過剰型）	FYU-981:0.5→1→2→4[b]	13

a）クロスオーバー試験（FYU-981-007，FYU-981-016）及び上乗せ試験（FYU-981-017）の安全性評価対象例数は延べ例数で示した．
b）初期I用量→初期II用量→維持期I用量→維持期II用量

表 2.7.4.1-4 その他の臨床試験の概略（参考資料）

試験名 （試験番号）	デザイン	投与経路 投与期間	投与方法又は 対象被験者	治験薬，比較対照薬 投与量（mg/日）	安全性評価 対象例数
健康成人男性を対象としたFYU-981の単回投与による臨床薬理試験（第1相試験） （治験実施計画書番号：FYU-981-001）	二重盲検 プラセボ対照	経口，単回	絶食下投与	FYU-981:0.5	6
				FYU-981:1	6
				FYU-981:2	6
				FYU-981:5	6[a)]
				FYU-981:10	6
				FYU-981:20	6
				プラセボ	18[b)]
			摂食下投与	FYU-981:5	6[a)]
				プラセボ	3[b)]
健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験（第1相試験） （治験実施計画書番号：FYU-981-002）	単盲検 プラセボ対照	経口，7日間	摂食下投与	FYU-981:2	6
				FYU-981:5	6
				プラセボ	6
高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験 （治験実施計画書番号：FYU-981-004）	非盲検	経口，単回	高齢男性	FYU-981:1	6
			非高齢男性	FYU-981:1	6
			高齢女性	FYU-981:1	6
			非高齢女性	FYU-981:1	6

a），b）延べ例数で示した．

2.7.4.1.1.2　安全性情報の評価方法

主な安全性情報の評価方法を以下に記載した.

(1) 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，治験薬投与期間に治験薬が1回でも投与され，投与後の安全性評価に関するデータがある被験者とした.

(2) 安全性の評価項目

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014，FYU-981-010）における安全性評価項目を表2.7.4.1-5に一覧で示した.

表2.7.4.1-5　痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験における安全性評価項目

試験番号		二重盲検試験				長期投与試験
		FYU-981-003	FYU-981-006	FYU-981-011	FYU-981-014	FYU-981-010
医師の診察		自他覚所見（痛風性関節炎の調査，尿路結石の調査を含む）				
バイタルサイン		血圧（収縮期血圧，拡張期血圧），脈拍数				
心電図検査		12誘導心電図				
臨床検査[a]	血液学的検査	白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，血小板数，血液像（好中球，リンパ球，好酸球，好塩基球，単球）				
	生化学的検査	総蛋白，アルブミン，A/G比，総ビリルビン，LDL-Cho，HDL-Cho，中性脂肪，AST，ALT，γ-GTP，ALP，LDH，CPK，アミラーゼ，血糖，尿素窒素，クレアチニン，Na，K，Cl，Ca，IP				
	尿検査	定性（蛋白，糖，ウロビリノーゲン，潜血，ケトン体），pH，比重，尿沈渣（鏡検），浸透圧				
		NAG，AMG，BMG	NAG，AMG，BMG	NAG[b]，AMG[b]，BMG[b]，微量アルブミン[b]	NAG[b]，AMG[b]，BMG[b]	NAG[b]，AMG[b]，BMG[b]，微量アルブミン[b]
腹部画像診断		—			腹部超音波検査	腹部超音波検査，腹部X線検査

a) 集中測定した.
b) 尿中クレアチニン値による補正値も算出した.

(3) 有害事象

1) 有害事象の表示

本項及び「2.5.5 安全性の概括評価」では，有害事象名をICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）で読み替え，特に断りのない限り基本語（PT）で示した．個々の試験のデータについては，それぞれの治験総括報告書における MedDRA/J の読み替え結果で示したが，併合解析データ（2.7.4.1.1.3項参照）については，全て MedDRA/J ver.21.0 で読み替え，表示した.

2) 有害事象の定義

有害事象とは，治験薬を投与された被験者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又はその徴候（臨床検査値の異常を含む）をいい，当該治験薬との因果関係の有無を問わないものと定義した.

有害事象の重篤性は，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第273条」を参考に，死亡に至るもの，生命を脅かすもの，治療のため入院若

しくは入院・加療期間の延長が必要なもの，永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの，先天異常を来すもの，又はその他の重大な医学的事象のいずれかに該当する事象を重篤とし，その他を非重篤とした．

その他の重要な有害事象について，本項及び「2.5.5 安全性の概括評価」では，中止に至った有害事象及び休薬に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）について，集計し，評価した．

3）有害事象の評価

a）有害事象の調査方法

有害事象は，被験者からの自発報告及び来院時の診察に基づき治験責任（分担）医師が調査し，有害事象と判断した場合は重症度及び因果関係を評価した．痛風性関節炎の発症の有無については，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）[1)]を参考に定めた痛風性関節炎の診断基準（表2.7.4.1-6）に基づいて治験責任（分担）医師が調査し，発現した場合，有害事象とした．

バイタルサイン，心電図検査及び腹部画像診断（実施した場合）に関する検査結果については，治験責任（分担）医師が異常変動（有害作用が疑われる変動）と判定した場合，有害事象とした．

臨床検査値の異常については，4試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-010）では，「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準」[2)]を参考に治験責任（分担）医師が有害事象か否か判断し，FYU-981-014 試験では，以下の基準に合致した場合，有害事象とした．

・臨床検査値の変動が重篤な有害事象の定義に該当した場合
・臨床検査値の変動により治験薬の休薬又は投与中止が必要になった場合
・臨床検査値の変動により治療のための薬剤の使用，処置が必要になった場合
・臨床検査値の変動により外科的介入が行われた場合
・上記には該当しないが，臨床検査値の変動が医学的に注目すべきものと治験責任（分担）医師が判断した場合

表 2.7.4.1-6　痛風性関節炎の診断基準

下記（1）又は（2）が証明されるか，（3）の11項目のうち6項目以上を満たす場合を痛風性関節炎と診断する． （1）尿酸塩結晶が関節液中に存在すること （2）痛風結節の証明 （3）以下の項目のうち6項目以上を満たすこと 1）2回以上の急性関節炎の既往がある 2）24時間以内に炎症がピークに達する 3）単関節炎である 4）関節の発赤がある 5）第一中足趾節関節の疼痛又は腫脹がある 6）片側の第一中足趾節関節の病変である 7）片側の足関節の病変である 8）痛風結節（確診又は疑診）がある 9）血清尿酸値の上昇がある 10）X線上の非対称性腫脹がある 11）発作の完全な寛解がある

b）有害事象の重症度

有害事象の重症度は，3段階（軽度，中等度，高度）で評価した．痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014，FYU-981-010）における重症度の判定基準を表 2.7.4.1-7 に示した．

表 2.7.4.1-7　有害事象の重症度の判定基準

試験番号	重症度		判定基準	
FYU-981-003 FYU-981-006 FYU-981-010 FYU-981-011	臨床症状	軽度	日常の活動に支障なし	—
		中等度	日常の活動に支障あり	
		高度	日常の活動が不可能（不可）	
	臨床検査	軽度	Grade 1に分類	「臨床検査重症度分類基準」[1] を参考に判断した．
		中等度	Grade 2に分類	
		高度	Grade 3，4，5に分類	
FYU-981-014	軽度		「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成4年6月29日，薬安第80号）」又は「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版」を参考に判断した．	
	中等度			
	高度			

1）有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版［Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE） v4.0］抜粋引用．各試験の治験総括報告書16.1.1（治験実施計画書）参照．

c）治験薬との因果関係

有害事象における治験薬との因果関係は，5段階（明らかに関連あり，多分関連あり，関連あるかもしれない，多分関連なし，関連なし）とし，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」と判定された事象を副作用とした．因果関係の判定基準を表 2.7.4.1-8 に示した．

表 2.7.4.1-8 治験薬との因果関係の判定基準

因果関係	判定基準
関連なし	時間的に相関関係がない場合，あるいは他の要因（原疾患，合併症，併用薬，併用措置等）によると明確に説明できる場合
多分関連なし	時間的に相関関係がありそうにないと思われる場合，あるいは他の要因の可能性が大きいと考えられる場合
関連あるかもしれない	時間的に明白な相関関係があり，他の要因も推定されるが，当該治験薬による可能性も除外できない場合（例えば，類似化合物を含めて過去に同様の報告があるもの，薬理作用から推定されるもの等）
多分関連あり	時間的に明白な相関関係があり，かつ当該治験薬以外の要因がほぼ除外される場合
明らかに関連あり	時間的に明白な相関関係があり，かつ治験薬の薬理作用により容易に説明できる場合

d）有害事象の収集期間

治験薬投与期間（治験薬投与開始後から投与終了時まで）に発現した有害事象を収集した．なお，投与終了後に発現した事象については，4 試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-010）では，治験責任（分担）医師が有害事象として取り扱う必要があると判断した場合に，FYU-981-014 試験では，治験責任（分担）医師が副作用と判断した場合に，収集対象とした．

4）有害事象の集計方法

同一症例における有害事象が，同一分類（全有害事象，器官別大分類及び個々の事象の区分）で複数認められた場合は，発現例数は 1 例として集計した．

投与時期別の集計では，同一症例の同一分類（全有害事象，器官別大分類及び個々の事象の区分）で発現時期が異なる場合は，該当する投与時期の発現例数をそれぞれ 1 例として集計した．

重症度別の集計では，それぞれの治験総括報告書における集計方法に従った．併合解析データについては，同一症例の同一分類（全有害事象，器官別大分類及び個々の事象の区分）で重症度が異なる場合は，該当する重症度の発現例数をそれぞれ 1 例として集計した．

2.7.4.1.1.3 併合解析

二重盲検下で実施した 4 試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014：以下，二重盲検試験）は，安全性の評価方法を含め治験デザインが近似していることから，試験成績を併合して評価対象例数を増やすことにより，試験ごとの結果からは検出しにくい有害事象などの包括的な評価が可能になると考えられた．本項及び「2.5.5 安全性の概括評価」では，二重盲検試験の安全性解析対象集団の成績を併合し，併合したデータ（以下，併合成績）を中心に，二重盲検下における安全性を評価した．

併合解析の結果は，治験薬群別解析として，本薬全体（用量を問わず本薬投与群に割付された被験者），本薬臨床用量（2 mg/日群又は 4 mg/日群に割付された被験者），ベンズブロマロン群（ベンズブロマロン群に割付された被験者），フェブキソスタット群（フェブキソスタット群に割付された被験者）及びプラセボ群（プラセボ群に割付された被験者）の 5 群で示した．また，本薬の用量群別解析として，0.5 mg 群，1 mg 群，2 mg 群又は 4 mg 群（それぞれ 0.5 mg/日群，1 mg/日群，2 mg/日群又は 4 mg/日群に割付された被験者）で示した．

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　二重盲検試験の併合

二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における投与期間別被験者数及び投与期間について，治験薬群別の解析結果を表 2.7.4.1-9 に，本薬の用量群別の解析結果を表 2.7.4.1-10 に示した．

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

本薬用量群別では，治験薬投与期間の平均は，0.5 mg 群で 84.2 日，1 mg 群で 73.3 日，2 mg 群で 91.4 日，4 mg 群で 74.5 日であり，いずれの用量群においても，10 週<≦14 週の投与期間の被験者数の割合が最も高かった．

表 2.7.4.1-9　投与期間別被験者数及び投与期間（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

項目	分類	P群 (59例)	本薬全体 (422例)	本薬臨床用量 (320例)	B群 (99例)	F群 (101例)
治験薬投与期間[a](日)						
例数		59	422	320	99	101
平均値		72.7	85.6	88.2	96.8	93.7
標準偏差		16.1	16.2	15.8	8.7	16.4
最小値		15	12	17	19	12
中央値		84.0	85.5	97.0	98.0	98.0
最大値		89	126	105	104	105
例数(%)	≦2週	1 (1.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)
	2週< ≦6週	1 (1.7)	7 (1.7)	5 (1.6)	1 (1.0)	2 (2.0)
	6週< ≦10週	19 (32.2)	61 (14.5)	42 (13.1)	1 (1.0)	2 (2.0)
	10週< ≦14週	38 (64.4)	318 (75.4)	239 (74.7)	84 (84.8)	87 (86.1)
	14週<	0 (0.0)	35 (8.3)	34 (10.6)	13 (13.1)	8 (7.9)

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

a：治験薬投与終了日 - 治験薬投与開始日 + 1

[付録 表 2.7.4.7-1]

表 2.7.4.1-10　投与期間別被験者数及び投与期間（本薬用量群別）（二重盲検試験の併合）

項目	分類	0.5 mg群 (40例)	1 mg群 (62例)	2 mg群 (259例)	4 mg群 (61例)
治験薬投与期間(日)					
例数		40	62	259	61
平均値		84.2	73.3	91.4	74.5
標準偏差		1.0	18.1	14.5	13.5
最小値		82	12	17	54
中央値		84.0	84.0	98.0	84.0
最大値		88	126	105	86
例数(%)	≦2週	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2週＜ ≦6週	0 (0.0)	2 (3.2)	5 (1.9)	0 (0.0)
	6週＜ ≦10週	0 (0.0)	19 (30.6)	21 (8.1)	21 (34.4)
	10週＜ ≦14週	40 (100.0)	39 (62.9)	199 (76.8)	40 (65.6)
	14週＜	0 (0.0)	1 (1.6)	34 (13.1)	0 (0.0)

治験薬投与期間（日）：治験薬投与終了日 - 治験薬投与開始日 + 1
[付録 表 2.7.4.7-2]

2.7.4.1.2.2　長期投与試験

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における投与期間別被験者数及び平均用量を表 2.7.4.1-11 に示した.

平均投与量は，初期 I（≦2 週）が 0.5 mg，初期 II（2 週<≦6 週）が 1.0 mg，維持期（6 週<≦10 週～14 週<≦18 週）が 2.0 mg，維持期（18 週<≦22 週～46 週<≦50 週）が 2.3 mg，維持期（50 週<≦54 週～54 週<≦58 週）が 2.2 mg であった.

長期投与試験では，投与 34 週後まで 330 例（投与開始例）中 299 例，投与 58 週後まで 108 例（投与 34 週後維持期継続例）中 105 例が投与を完了した．そのうち，投与 18 週後以降，維持用量を 4 mg に増量した被験者数は 43 例であり，投与 34 週後まで 43 例中 39 例，投与 58 週後まで 14 例（投与 34 週後維持期継続例）中 13 例が投与を完了した（2.7.6.17 項参照）.

表 2.7.4.1-11　投与期間別被験者数及び平均用量（長期投与試験）

項目	分類	本薬全体 (330 例)		2 mg (277 例)		4 mg (43 例)		平均投与量 (mg/日)
治験薬投与時期								
例数(%)	≦2 週	330	(100.0)	277	(100.0)	43	(100.0)	0.5
	2 週<≦6 週	327	(99.1)	277	(100.0)	43	(100.0)	1.0
	6 週<≦10 週	320	(97.0)	277	(100.0)	43	(100.0)	2.0
	10 週<≦14 週	317	(96.1)	274	(98.9)	43	(100.0)	2.0
	14 週<≦18 週	315	(95.5)	272	(98.2)	43	(100.0)	2.0
	18 週<≦22 週	313	(94.8)	270	(97.5)	43	(100.0)	2.3
	22 週<≦26 週	309	(93.6)	266	(96.0)	43	(100.0)	2.3
	26 週<≦30 週	305	(92.4)	263	(94.9)	42	(97.7)	2.3
	30 週<≦34 週	303	(91.8)	262	(94.6)	41	(95.3)	2.3
	34 週<≦38 週	108	(32.7)	94	(33.9)	14	(32.6)	2.3
	38 週<≦42 週	107	(32.4)	93	(33.6)	14	(32.6)	2.3
	42 週<≦46 週	107	(32.4)	93	(33.6)	14	(32.6)	2.3
	46 週<≦50 週	106	(32.1)	92	(33.2)	14	(32.6)	2.3
	50 週<≦54 週	105	(31.8)	92	(33.2)	13	(30.2)	2.2
	54 週<≦58 週	105	(31.8)	92	(33.2)	13	(30.2)	2.2

[付録表 2.7.4.7-3]

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　二重盲検試験の併合

二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における人口統計学的特性及びその他の特性について，治験薬群別の解析結果を表 2.7.4.1-12 に，本薬の用量群別の解析結果を付録 2.7.4.7-5 に示した．

本薬全体では，男性が 99.1%（418/422 例），女性は 0.9%（4/422 例），年齢の平均は 55.3 歳，高齢者（65 歳以上）は 23.5%（99/422 例）で，BMI の平均は 26.36 kg/m^2 であった．

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

投与前 eGFR の平均は 69.8 mL/min/1.73m^2 であり，90 mL/min/1.73m^2 以上（腎機能正常）の割合は 7.6%（32/422 例），60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満（腎機能軽度低下）の割合は 70.6%（298/422 例），30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満（腎機能中等度低下）の割合は 21.8%（92/422 例）であった．肝疾患合併症を有する患者は 31.3%（132/422 例），投与前肝機能検査値異常のある患者は 16.6%（70/422 例）であった．

人口統計学的特性は，治験薬群ごとで大きく異なることはなかった．また，本薬の用量群ごとでも大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の特性（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

項目	分類	P群 (59例)	本薬全体 (422例)	本薬臨床用量 (320例)	B群 (99例)	F群 (101例)
性別						
例数(%)	男性	58 (98.3)	418 (99.1)	316 (98.8)	99 (100.0)	101 (100.0)
	女性	1 (1.7)	4 (0.9)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)						
例数		59	422	320	99	101
平均値		51.4	55.3	54.8	54.7	57.3
標準偏差		10.7	11.0	10.7	10.4	10.7
最小値		30	23	23	33	31
中央値		50.0	55.0	55.0	54.0	58.0
最大値		75	82	77	75	76
例数(%)	＜65	51 (86.4)	323 (76.5)	251 (78.4)	81 (81.8)	68 (67.3)
	65≦	8 (13.6)	99 (23.5)	69 (21.6)	18 (18.2)	33 (32.7)
体重(kg)						
例数		59	422	320	99	101
平均値		76.40	76.86	77.46	74.80	75.14
標準偏差		13.66	13.28	13.75	12.58	12.37
最小値		53[redacted]	43[redacted]	45[redacted]	50[redacted]	50[redacted]
中央値		75.20	75.40	76.30	73.00	74.00
最大値		132[redacted]	134[redacted]	134[redacted]	109[redacted]	116[redacted]
BMI(kg/m^2)						
例数		59	422	320	99	101
平均値		26.43	26.36	26.45	26.11	26.09
標準偏差		4.40	4.01	4.10	3.90	3.74
最小値		20.5	17.6	18.2	16.6	17.9
中央値		25.64	25.91	26.04	25.70	25.38
最大値		41.9	43.5	43.5	38.5	38.7
例数(%)	＜25.0	27 (45.8)	172 (40.8)	128 (40.0)	39 (39.4)	41 (40.6)
	25.0≦	32 (54.2)	250 (59.2)	192 (60.0)	60 (60.6)	60 (59.4)

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

[付録 表 2.7.4.7-4]

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の特性（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）
（続き）

項目	分類	P群 (59例)	本薬全体 (422例)	本薬臨床用量 (320例)	B群 (99例)	F群 (101例)
臨床診断名						
例数(%)	痛風又は痛風結節	54 (91.5)	344 (81.5)	259 (80.9)	78 (78.8)	73 (72.3)
	高尿酸血症	5 (8.5)	78 (18.5)	61 (19.1)	21 (21.2)	28 (27.7)
病型分類						
例数(%)	尿酸排泄低下型	48 (81.4)	365 (86.5)	276 (86.3)	91 (91.9)	90 (89.1)
	混合型又は正常型	11 (18.6)	57 (13.5)	44 (13.8)	8 (8.1)	11 (10.9)
高尿酸血症罹病期間						
例数(%)	＜1年	3 (5.1)	19 (4.5)	15 (4.7)	6 (6.1)	7 (6.9)
	1年≦ ＜10年	32 (54.2)	191 (45.3)	145 (45.3)	40 (40.4)	53 (52.5)
	10年≦	24 (40.7)	212 (50.2)	160 (50.0)	53 (53.5)	41 (40.6)
高尿酸血症治療期間						
例数(%)	なし	9 (15.3)	102 (24.2)	81 (25.3)	24 (24.2)	37 (36.6)
	＜1年	4 (6.8)	45 (10.7)	41 (12.8)	11 (11.1)	10 (9.9)
	1年≦ ＜10年	31 (52.5)	180 (42.7)	134 (41.9)	41 (41.4)	48 (47.5)
	10年≦	15 (25.4)	95 (22.5)	64 (20.0)	23 (23.2)	6 (5.9)
投与前血清尿酸値(mg/dL)						
例数		59	422	320	99	101
平均値		8.91	8.84	8.83	8.91	8.66
標準偏差		1.12	1.13	1.14	1.27	1.06
最小値		7.1	7.0	7.0	7.0	7.0
中央値		8.90	8.60	8.60	8.60	8.40
最大値		12.6	13.4	13.4	13.5	12.5
例数(%)	＜8.0	12 (20.3)	82 (19.4)	63 (19.7)	20 (20.2)	22 (21.8)
	8.0≦ ＜9.0	22 (37.3)	168 (39.8)	131 (40.9)	35 (35.4)	49 (48.5)
	9.0≦	25 (42.4)	172 (40.8)	126 (39.4)	44 (44.4)	30 (29.7)

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

[付録 表 2.7.4.7-4]

表 2.7.4.1-12　人口統計学的特性及びその他の特性（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）
（続き）

項目	分類	P群 (59例)	本薬全体 (422例)	本薬臨床用量 (320例)	B群 (99例)	F群 (101例)
投与前eGFR(mL/min/1.73m^2)						
例数		59	422	320	99	101
平均値		74.6	69.8	69.3	66.2	69.6
標準偏差		13.5	14.1	14.0	12.0	15.2
最小値		42	34	36	36	35
中央値		74.0	70.0	69.0	65.0	68.0
最大値		104	132	132	91	112
例数(%)	＜60	8 (13.6)	92 (21.8)	73 (22.8)	31 (31.3)	23 (22.8)
	60≦ ＜90	41 (69.5)	298 (70.6)	226 (70.6)	67 (67.7)	68 (67.3)
	90≦	10 (16.9)	32 (7.6)	21 (6.6)	1 (1.0)	10 (9.9)
肝疾患合併症の有無						
例数(%)	なし	37 (62.7)	290 (68.7)	212 (66.3)	64 (64.6)	65 (64.4)
	あり	22 (37.3)	132 (31.3)	108 (33.8)	35 (35.4)	36 (35.6)
飲酒習慣の有無						
例数(%)	なし	17 (28.8)	145 (34.4)	109 (34.1)	25 (25.3)	35 (34.7)
	あり	42 (71.2)	277 (65.6)	211 (65.9)	74 (74.7)	66 (65.3)
家族歴の有無						
例数(%)	なし	41 (69.5)	322 (76.3)	244 (76.3)	76 (76.8)	81 (80.2)
	あり	18 (30.5)	100 (23.7)	76 (23.8)	23 (23.2)	20 (19.8)
尿路結石既往の有無						
例数(%)	なし	57 (96.6)	363 (86.0)	274 (85.6)	84 (84.8)	82 (81.2)
	あり	2 (3.4)	59 (14.0)	46 (14.4)	15 (15.2)	19 (18.8)
投与前肝機能検査値異常の有無						
例数(%)	なし	47 (79.7)	352 (83.4)	268 (83.8)	84 (84.8)	73 (72.3)
	あり	12 (20.3)	70 (16.6)	52 (16.3)	15 (15.2)	28 (27.7)

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
[付録 表 2.7.4.7-4]

2.7.4.1.3.2　長期投与試験

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-13 に示した．

本薬全体では，男性が 99.4%（328/330 例），女性は 0.6%（2/330 例）で，年齢の平均は 54.0 歳，高齢者（65 歳以上）は 18.5%（61/330 例）で，BMI の平均は 26.42 kg/m^2 であった．

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

投与前 eGFR の平均は 69.50 mL/min/1.73m^2 であり，90 mL/min/1.73m^2 以上（腎機能正常）の割合は 7.3%（24/330 例），60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満（腎機能軽度低下）の割合は 70.0%（231/330 例），30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満（腎機能中等度低下）の割合は 22.7%（75/330 例）であった．肝疾患合併症を有する患者は 34.5%（114/330 例），投与前肝機能検査値異常のある患者は 18.2%（60/330 例）であった．

投与終了時用量ごとでは，4 mg で，投与前血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の被験者の割合に高い傾向が認められた．この要因として，維持期の治験薬の投与量（2 mg/日又は 4 mg/日）の選択には，投与 14 週後時点の血清尿酸値を用いており，その時点で 6.0 mg/dL 以上であった場合に投与量を 4 mg/日に増量したため，4 mg の血清尿酸値は投与前から高値であったことが推察された．その他の人口統計学的特性について，本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験における人口統計学的特性は，二重盲検試験の併合成績と大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の特性（長期投与試験）

項目	分類	本薬全体 (330 例)		2 mg (277 例)		4 mg (43 例)	
性別							
例数(%)	男性	328	(99.4)	275	(99.3)	43	(100.0)
	女性	2	(0.6)	2	(0.7)	0	(0.0)
年齢(歳)							
例数		330		277		43	
平均値		54.0		54.3		51.3	
標準偏差		10.5		10.4		10.5	
最小値		23		23		29	
中央値		53.0		54.0		51.0	
最大値		77		77		73	
例数(%)	65 歳未満	269	(81.5)	224	(80.9)	37	(86.0)
	65 歳以上	61	(18.5)	53	(19.1)	6	(14.0)
体重(kg)(投与前)							
例数		330		277		43	
平均値		76.75		76.03		82.17	
標準偏差		12.31		11.88		14.12	
最小値		52[redacted]		52[redacted]		61[redacted]	
中央値		75.60		75.20		79.80	
最大値		115[redacted]		115[redacted]		103[redacted]	
BMI(kg/m^2)(投与前)							
例数		330		277		43	
平均値		26.42		26.20		28.07	
標準偏差		3.76		3.61		4.53	
最小値		18.1		18.1		19.9	
中央値		25.70		25.70		27.30	
最大値		38.1		37.9		38.1	
例数(%)	25.0 kg/m^2 未満	127	(38.5)	109	(39.4)	14	(32.6)
	25.0 kg/m^2 以上	203	(61.5)	168	(60.6)	29	(67.4)

[付録 表 2.7.4.7-6]

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の特性（長期投与試験）（続き）

項目	分類	本薬全体 (330例)		2 mg (277例)		4 mg (43例)	
臨床診断名							
例数(%)	痛風又は痛風結節	274	(83.0)	228	(82.3)	37	(86.0)
	高尿酸血症	56	(17.0)	49	(17.7)	6	(14.0)
病型分類							
例数(%)	尿酸排泄低下型	283	(85.8)	238	(85.9)	36	(83.7)
	混合型+正常型	47	(14.2)	39	(14.1)	7	(16.3)
高尿酸血症罹病期間							
例数(%)	<1年	33	(10.0)	30	(10.8)	3	(7.0)
	1年≦<10年	176	(53.3)	149	(53.8)	21	(48.8)
	10年≦	121	(36.7)	98	(35.4)	19	(44.2)
高尿酸血症治療期間							
例数(%)	なし	182	(55.2)	157	(56.7)	21	(48.8)
	<1年	31	(9.4)	27	(9.7)	4	(9.3)
	1年≦<10年	80	(24.2)	68	(24.5)	8	(18.6)
	10年≦	37	(11.2)	25	(9.0)	10	(23.3)
投与前血清尿酸値（mg/dL）							
例数		330		277		43	
平均値		8.80		8.63		9.76	
標準偏差		1.12		1.03		1.25	
最小値		7.0		7.0		7.6	
中央値		8.60		8.50		9.50	
最大値		13.4		12.9		13.4	
例数(%)	<8.0	77	(23.3)	74	(26.7)	2	(4.7)
	8.0≦<9.0	124	(37.6)	112	(40.4)	8	(18.6)
	9.0≦	129	(39.1)	91	(32.9)	33	(76.7)

[付録 表 2.7.4.7-6]

表 2.7.4.1-13　人口統計学的特性及びその他の特性（長期投与試験）（続き）

項目	分類	本薬全体 (330 例)		2 mg (277 例)		4 mg (43 例)	
投与前 eGFR（mL/min/1.73m^2）							
例数		330		277		43	
平均値		69.50		69.59		69.95	
標準偏差		13.27		12.77		15.65	
最小値		37.0		37.0		39.0	
中央値		69.00		69.00		69.00	
最大値		104.0		104.0		103.0	
例数(%)	<60	75	(22.7)	63	(22.7)	8	(18.6)
	60≦<90	231	(70.0)	194	(70.0)	31	(72.1)
	90≦	24	(7.3)	20	(7.2)	4	(9.3)
肝疾患合併症							
例数(%)	なし	216	(65.5)	184	(66.4)	25	(58.1)
	あり	114	(34.5)	93	(33.6)	18	(41.9)
飲酒習慣							
例数(%)	なし	157	(47.6)	136	(49.1)	19	(44.2)
	あり	173	(52.4)	141	(50.9)	24	(55.8)
家族歴							
例数(%)	なし	256	(77.6)	218	(78.7)	29	(67.4)
	あり	74	(22.4)	59	(21.3)	14	(32.6)
尿路結石既往							
例数(%)	なし	295	(89.4)	249	(89.9)	41	(95.3)
	あり	35	(10.6)	28	(10.1)	2	(4.7)
投与前肝機能検査値異常*1							
例数(%)	なし	270	(81.8)	234	(84.5)	30	(69.8)
	あり	60	(18.2)	43	(15.5)	13	(30.2)

*1 ALT 又は，かつ AST の基準値外
［付録 表 2.7.4.7-6］

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の解析を，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）の試験成績を用いて行った．

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

1）治験薬群ごとの有害事象及び副作用の要約

二重盲検試験における，治験薬群別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-1 に示した．

有害事象の発現率（以下，括弧内は発現例数）は，本薬全体で 48.6%（205/422 例），本薬臨床用量で 48.1%（154/320 例）であり，プラセボ群で 45.8%（27/59 例），ベンズブロマロン群で 40.4%（40/99 例）及びフェブキソスタット群で 51.5%（52/101 例）であった．副作用の発現率は，本薬全体で 16.6%（70/422 例），本薬臨床用量で 16.6%（53/320 例）であり，プラセボ群で 15.3%（9/59 例），ベンズブロマロン群で 15.2%（15/99 例）及びフェブキソスタット群で 19.8%（20/101 例）であった．有害事象及び副作用の発現率は，治験薬群ごとで大きく異なることはなかった．

死亡に至った有害事象は，いずれの群でも認められなかった．

重篤な有害事象の発現率は，本薬全体で 1.4%（6/422 例），本薬臨床用量で 1.3%（4/320 例），プラセボ群では認められず，ベンズブロマロン群で 1.0%（1/99 例）及びフェブキソスタット群で 2.0%（2/101 例）であった．重篤な副作用の発現率はフェブキソスタット群で 1.0%（1/101 例）で，その他の群では認められなかった．

中止に至った有害事象の発現率は，本薬全体で 2.4%（10/422 例），本薬臨床用量で 1.9%（6/320 例），プラセボ群で 3.4%（2/59 例），ベンズブロマロン群で 1.0%（1/99 例），フェブキソスタット群で 5.0%（5/101 例）であった．中止に至った副作用の発現率は，本薬全体で 0.9%（4/422 例），本薬臨床用量で 0.9%（3/320 例），プラセボ群で 1.7%（1/59 例），ベンズブロマロン群では認められず，フェブキソスタット群で 4.0%（4/101 例）であった．

表 2.7.4.2-1 有害事象及び副作用の要約（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

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

P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

[付録 表2.7.4.7-7]

2) 本薬の用量群ごとの有害事象及び副作用の要約

二重盲検試験における，本薬の用量群別の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-2 に示した．

本薬の用量増加に伴って有害事象及び副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった．

表 2.7.4.2-2 有害事象及び副作用の要約（本薬用量群別）（二重盲検試験の併合）

	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	24	(60.0)	27	(43.5)	130	(50.2)	24	(39.3)
副作用	6	(15.0)	11	(17.7)	44	(17.0)	9	(14.8)
重篤な有害事象	0	(0.0)	2	(3.2)	4	(1.5)	0	(0.0)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
中止に至った有害事象	0	(0.0)	4	(6.5)	6	(2.3)	0	(0.0)
中止に至った副作用	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(1.2)	0	(0.0)

[付録 表2.7.4.7-9改変]

(2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

1) 本薬全体の有害事象及び副作用の要約

長期投与試験における，本薬全体の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-3 に示した．

有害事象の発現率は 65.2%（215/330 例）．副作用の発現率は 21.8%（72/330 例）であった．

死亡に至った有害事象は認められなかった．

重篤な有害事象の発現率は 2.7%（9/330 例），重篤な副作用の発現率は 0.3%（1/330 例）であった．

中止に至った有害事象の発現率は 4.5%（15/330 例），中止に至った副作用の発現率は 3.0%（10/330 例）であった．

表 2.7.4.2-3 有害事象及び副作用の要約（長期投与試験）

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

[付録 表 2.7.4.7-11 改変]

2) 本薬全体の投与時期ごとの有害事象及び副作用の要約

長期投与試験の維持期の投与期間を4週ごとに分けた投与時期別の有害事象及び副作用の要約を表2.7.4.2-4に示した.

有害事象の投与時期ごとの発現率（最低発現率～最高発現率）は，初期I（≦2週）が11.5%，初期II（2週<≦6週）が15.9%，維持期（6週<≦10週～14週<≦18週）が12.7%～18.4%，維持期（18週<≦22週～30週<≦34週）が11.8%～15.0%，維持期（34週<≦38週～54週<≦58週）が6.7%～17.9%であった．副作用の発現率は，初期I（≦2週）が3.0%，初期II（2週<≦6週）が4.0%，維持期（6週<≦10週～14週<≦18週）が3.2%～5.3%，維持期（18週<≦22週～30週<≦34週）が1.0%～6.1%，維持期（34週<≦38週～54週<≦58週）が0.0%～1.9%であった．有害事象について，発現時期に偏りは認められなかった．副作用について，維持期の後半で発現率が低くなる傾向が認められた．また，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象について，発現時期に偏りは認められなかった.

表 2.7.4.2-4　投与時期別の有害事象及び副作用の要約（長期投与試験）

		初期Ⅰ	初期Ⅱ	本薬全体 維持期												
		≦2週 (330例)	2週< ≦6週 (328例)	6週< ≦10週 (320例)	10週< ≦14週 (317例)	14週< ≦18週 (315例)	18週< ≦22週 (313例)	22週< ≦26週 (308例)	26週< ≦30週 (305例)	30週< ≦34週 (303例)	34週< ≦38週 (108例)	38週< ≦42週 (107例)	42週< ≦46週 (107例)	46週< ≦50週 (106例)	50週< ≦54週 (105例)	54週< ≦58週 (105例)
有害事象	発現例数	38	52	59	44	40	47	37	36	44	17	10	13	19	14	7
	発現率(%)	(11.5)	(15.9)	(18.4)	(13.9)	(12.7)	(15.0)	(12.0)	(11.8)	(14.5)	(15.7)	(9.3)	(12.1)	(17.9)	(13.3)	(6.7)
副作用	発現例数	10	13	17	10	10	19	7	3	12	0	0	0	0	1	2
	発現率(%)	(3.0)	(4.0)	(5.3)	(3.2)	(3.2)	(6.1)	(2.3)	(1.0)	(4.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)	(1.9)
重篤な有害事象	発現例数	0	0	2	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0
	発現率(%)	(0.0)	(0.0)	(0.6)	(0.0)	(0.0)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.3)	(0.0)	(0.9)	(0.9)	(0.0)	(1.0)	(0.0)
重篤な副作用	発現例数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	発現率(%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.3)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
中止に至った有害事象	発現例数	3	2	4	0	0	0	0	0	4	0	0	1	0	0	0
	発現率(%)	(0.9)	(0.6)	(1.3)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.3)	(0.0)	(0.0)	(0.9)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
中止に至った副作用	発現例数	3	2	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	発現率(%)	(0.9)	(0.6)	(0.3)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

[付録 表 2.7.4.7-12 改変]

3）本薬の投与終了時用量ごとの有害事象及び副作用の要約

長期投与試験の投与終了時用量ごとの有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2-5 に示した．

投与終了時用量ごとの有害事象の発現率は，2 mg 及び 4 mg では，それぞれ 64.6%（179/277 例）及び 69.8%（30/43 例）で，副作用の発現率は，それぞれ 18.8%（52/277 例）及び 34.9%（15/43 例）であった．

長期投与試験では，投与 18 週後までの維持期の用量は 2 mg/日としたが，投与 18 週後以降の維持期の用量は，投与 14 週後の血清尿酸値により決定した．血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下であった被験者（277 例）は維持期の用量を 2 mg/日とし，6.0 mg/dL を超えていた被験者（43 例）は維持期の用量を 4 mg/日に増量し，投与終了まで維持した．投与 18 週後以降の投与時期ごとの有害事象及び副作用の発現率を用量ごとで比較したところ，2 mg と 4 mg で大きく異なることはなかった（表 2.7.4.2-6，表 2.7.4.2-7）．

表 2.7.4.2-5　投与終了時用量ごとの有害事象及び副作用の要約（長期投与試験）

	2 mg (277 例)		4 mg (43 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	179	(64.6)	30	(69.8)
副作用	52	(18.8)	15	(34.9)
重篤な有害事象	8	(2.9)	1	(2.3)
重篤な副作用	1	(0.4)	0	(0.0)
中止に至った有害事象	8	(2.9)	3	(7.0)
中止に至った副作用	3	(1.1)	3	(7.0)

［付録 表 2.7.4.7-11 改変］

表 2.7.4.2-6　投与終了時用量ごとの有害事象の投与時期別の発現率（長期投与試験）

		有害事象					
		2 mg			4 mg		
	投与時期	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
初期 I	≦2 週	277	24	(8.7)	43	9	(20.9)
初期 II	2 週<≦6 週	277	37	(13.4)	43	12	(27.9)
	6 週<≦10 週	277	53	(19.1)	43	6	(14.0)
	10 週<≦14 週	274	35	(12.8)	43	9	(20.9)
	14 週<≦18 週	272	35	(12.9)	43	5	(11.6)
	18 週<≦22 週	270	39	(14.4)	43	8	(18.6)
	22 週<≦26 週	265	30	(11.3)	43	7	(16.3)
	26 週<≦30 週	263	31	(11.8)	42	5	(11.9)
維持期	30 週<≦34 週	262	35	(13.4)	41	9	(22.0)
	34 週<≦38 週	94	15	(16.0)	14	2	(14.3)
	38 週<≦42 週	93	10	(10.8)	14	0	(0.0)
	42 週<≦46 週	93	9	(9.7)	14	4	(28.6)
	46 週<≦50 週	92	17	(18.5)	14	2	(14.3)
	50 週<≦54 週	92	13	(14.1)	13	1	(7.7)
	54 週<≦58 週	92	7	(7.6)	13	0	(0.0)

［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.1.2 改変］

表 2.7.4.2-7 投与終了時用量ごとの副作用の投与時期別の発現率（長期投与試験）

投与時期		副作用 2 mg 対象例数	2 mg 発現例数	2 mg 発現率(%)	4 mg 対象例数	4 mg 発現例数	4 mg 発現率(%)
初期 I	≦2 週	277	3	(1.1)	43	3	(7.0)
初期 II	2 週<≦6 週	277	5	(1.8)	43	5	(11.6)
	6 週<≦10 週	277	14	(5.1)	43	3	(7.0)
	10 週<≦14 週	274	5	(1.8)	43	5	(11.6)
	14 週<≦18 週	272	10	(3.7)	43	0	(0.0)
	18 週<≦22 週	270	15	(5.6)	43	4	(9.3)
	22 週<≦26 週	265	7	(2.6)	43	0	(0.0)
	26 週<≦30 週	263	3	(1.1)	42	0	(0.0)
維持期	30 週<≦34 週	262	8	(3.1)	41	4	(9.8)
	34 週<≦38 週	94	0	(0.0)	14	0	(0.0)
	38 週<≦42 週	93	0	(0.0)	14	0	(0.0)
	42 週<≦46 週	93	0	(0.0)	14	0	(0.0)
	46 週<≦50 週	92	0	(0.0)	14	0	(0.0)
	50 週<≦54 週	92	1	(1.1)	13	0	(0.0)
	54 週<≦58 週	92	2	(2.2)	13	0	(0.0)

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.1.3 改変]

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

比較的よく見られる有害事象について，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）を対象に検討を行った．2.7.4.2.1.1 項では，「主な有害事象」として，該当する群で認められた有害事象のうち，発現率の上位 5 項目かつ発現率が 2%以上かつ発現例数 2 例以上の有害事象を取り扱った．また，「主な副作用」として，該当する群で認められた副作用のうち，発現率の上位 3 項目かつ発現率が 2%以上かつ発現例数 2 例以上の副作用を取り扱った．なお，0.5 mg 群（二重盲検試験），4 mg（長期投与試験）では，発現例数が 1 例の場合でも発現率が 2%以上となるため，発現例数 2 例以上認められた有害事象及び副作用を検討した．

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

(1) 治験薬群ごとで比較的よく見られる有害事象

いずれかの治験薬群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-8 に，2%以上の副作用を表 2.7.4.2-9 に示した．また，全ての有害事象を付録 表 2.7.4.7-13 に，全ての副作用を付録 表 2.7.4.7-14 に示した．

本薬全体で認められた主な有害事象は，上咽頭炎 11.6%（49/422 例），痛風性関節炎 5.5%（23/422 例），β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（以下，NAG 増加）3.6%（15/422 例），尿中 β2 ミクログロブリン増加（以下，BMG 増加）3.6%（15/422 例），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（以下，γ-GTP 増加）2.1%（9/422 例）であった．本薬

臨床用量で認められた主な有害事象は上咽頭炎 12.8%（41/320 例），痛風性関節炎 5.9%（19/320 例），NAG 増加 3.1%（10/320 例），BMG 増加 2.8%（9/320 例）であった．

プラセボ群で認められた主な有害事象は，上咽頭炎 15.3%（9/59 例），BMG 増加 6.8%（4/59 例），NAG 増加 3.4%（2/59 例），四肢不快感 3.4%（2/59 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以下，CPK 増加）3.4%（2/59 例），α１ミクログロブリン増加（以下，AMG 増加）3.4%（2/59 例），血中トリグリセリド増加 3.4%（2/59 例）であった．

ベンズブロマロン群で認められた主な有害事象は，上咽頭炎 7.1%（7/99 例），痛風性関節炎 5.1%（5/99 例），BMG 増加 3.0%（3/99 例），CPK 増加 3.0%（3/99 例），湿疹 3.0%（3/99 例），筋骨格不快感 3.0%（3/99 例）であった．

フェブキソスタット群で認められた主な有害事象は，痛風性関節炎 5.9%（6/101 例），上気道の炎症 5.9%（6/101 例），BMG 増加 5.0%（5/101 例），上咽頭炎 4.0%（4/101 例），NAG 増加 3.0%（3/101 例），関節炎 3.0%（3/101 例），尿中蛋白陽性 3.0%（3/101 例），インフルエンザ 3.0%（3/101 例），貧血 3.0%（3/101 例）であった．

いずれかの治験薬群で 2%以上認められた有害事象のうち，本薬全体又は本薬臨床用量でのみ発現率の高い傾向のある有害事象は認められなかった．

本薬全体で認められた主な副作用は，痛風性関節炎 5.0%（21/422 例）であった．本薬臨床用量で認められた主な副作用も同様に，痛風性関節炎 5.3%（17/320 例）であった．

プラセボ群で認められた主な副作用は，BMG 増加 5.1%（3/59 例）及び四肢不快感 3.4%（2/59 例）であった．

ベンズブロマロン群で認められた主な副作用は，痛風性関節炎 5.1%（5/99 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（以下，ALT 増加）2.0%（2/99 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下，AST 増加）2.0%（2/99 例）であった．

フェブキソスタット群で認められた主な副作用は，痛風性関節炎 5.0%（5/101 例），BMG 増加 4.0%（4/101 例）であった．

いずれかの治験薬群で 2%以上認められた副作用のうち，本薬全体又は本薬臨床用量でのみ発現率の高い傾向のある副作用は認められなかった．

表 2.7.4.2-8　いずれかの群で発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

PT(基本語)	有害事象									
	P群 (59例)		本薬全体 (422例)		本薬臨床用量 (320例)		B群 (99例)		F群 (101例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	9	(15.3)	49	(11.6)	41	(12.8)	7	(7.1)	4	(4.0)
痛風性関節炎	0	(0.0)	23	(5.5)	19	(5.9)	5	(5.1)	6	(5.9)
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	2	(3.4)	15	(3.6)	10	(3.1)	0	(0.0)	3	(3.0)
尿中β２ミクログロブリン増加	4	(6.8)	15	(3.6)	9	(2.8)	3	(3.0)	5	(5.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	9	(2.1)	6	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	8	(1.9)	5	(1.6)	2	(2.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	8	(1.9)	5	(1.6)	2	(2.0)	0	(0.0)
四肢不快感	2	(3.4)	8	(1.9)	5	(1.6)	1	(1.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(3.4)	8	(1.9)	4	(1.3)	3	(3.0)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	6	(1.4)	6	(1.9)	2	(2.0)	3	(3.0)
α１ミクログロブリン増加	2	(3.4)	6	(1.4)	6	(1.9)	0	(0.0)	2	(2.0)
湿疹	1	(1.7)	5	(1.2)	4	(1.3)	3	(3.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	4	(0.9)	4	(1.3)	2	(2.0)	1	(1.0)
血中トリグリセリド増加	2	(3.4)	4	(0.9)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	3	(0.7)	3	(0.9)	1	(1.0)	6	(5.9)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	3	(0.7)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(3.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	3	(3.0)
筋骨格不快感	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	3	(3.0)	0	(0.0)
貧血	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)
創傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
［付録 表 2.7.4.7-33 改変］

表 2.7.4.2-9 いずれかの群で発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計(治験薬群別)(二重盲検試験の併合)

PT(基本語)	副作用									
	P群 (59例)		本薬全体 (422例)		本薬臨床用量 (320例)		B群 (99例)		F群 (101例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	0	(0.0)	21	(5.0)	17	(5.3)	5	(5.1)	5	(5.0)
四肢不快感	2	(3.4)	7	(1.7)	4	(1.3)	1	(1.0)	0	(0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	3	(5.1)	5	(1.2)	5	(1.6)	1	(1.0)	4	(4.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)

用語辞書:MedDRA/J Ver.21.0

P群:プラセボ群, B群:ベンズブロマロン群, F群:フェブキソスタット群

[付録表 2.7.4.7-34 改変]

いずれかの治験薬群において 2%以上認められた有害事象及び副作用の投与時期の集計結果を付録 表 2.7.4.7-35 及び付録 表 2.7.4.7-36 に示した.

本薬全体で認められた有害事象及び副作用について，いずれかの投与時期に発現が偏る傾向は認められなかった．本薬臨床用量でも同様に，発現時期が偏る傾向は認められなかった.

(2) 本薬の用量群ごとで比較的よく見られる有害事象

いずれかの本薬の用量群で発現率が 2%以上かつ発現例数が 2 例以上の有害事象を表 2.7.4.2-10 に，発現率が 2%以上かつ発現例数が 2 例以上の副作用を表 2.7.4.2-11 に示した．また，全ての有害事象を付録 表 2.7.4.7-15 に，全ての副作用を付録 表 2.7.4.7-16 に示した.

2 mg 群で認められた主な有害事象は，上咽頭炎 13.1%（34/259 例），痛風性関節炎 5.8%（15/259 例），NAG 増加 2.7%（7/259 例），関節炎 2.3%（6/259 例）であった.

4 mg 群で認められた主な有害事象は，上咽頭炎 11.5%（7/61 例），痛風性関節炎 6.6%（4/61 例），BMG 増加 6.6%（4/61 例），AMG 増加 6.6%（4/61 例），NAG 増加 4.9%（3/61 例）であった．AMG 増加を除き，その他の用量群と発現率が大きく異なることはなく，用量の増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった．なお，AMG 増加の有害事象の発現率は，プラセボ群で 3.4%（2/59 例）であり，4 mg 群の発現率と大きく異なることはなかった.

2 mg 群で認められた主な副作用は，痛風性関節炎 5.0%（13/259 例）であった.

4 mg 群で認められた主な副作用は，痛風性関節炎 6.6%（4/61 例），NAG 増加 3.3%（2/61 例），BMG 増加 3.3%（2/61 例），AMG 増加 3.3%（2/61 例）であった．BMG 増加及び AMG 増加を除き，その他の用量群と比べて発現率が大きく異なることはなく，用量の増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった．なお，BMG 増加及び AMG 増加の副作用の発現率は，プラセボ群で 5.1%（3/59 例），1.7%（1/59 例）であり，4 mg 群の発現率と大きく異なることはなかった.

表 2.7.4.2-10　いずれかの群において発現率 2%以上かつ発現例数 2 例以上認められた有害事象の PT の集計(本薬用量群別)（二重盲検試験の併合）

PT(基本語)	有害事象							
	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	6	(15.0)	2	(3.2)	34	(13.1)	7	(11.5)
痛風性関節炎	1	(2.5)	3	(4.8)	15	(5.8)	4	(6.6)
尿中β２ミクログロブリン増加	3	(7.5)	3	(4.8)	5	(1.9)	4	(6.6)
α１ミクログロブリン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	4	(6.6)
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	2	(5.0)	3	(4.8)	7	(2.7)	3	(4.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(5.0)	1	(1.6)	4	(1.5)	2	(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	2	(3.2)	4	(1.5)	1	(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(5.0)	1	(1.6)	4	(1.5)	1	(1.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	(7.5)	1	(1.6)	3	(1.2)	1	(1.6)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	2	(3.2)	1	(0.4)	1	(1.6)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.3)	0	(0.0)
四肢不快感	1	(2.5)	2	(3.2)	5	(1.9)	0	(0.0)
背部痛	1	(2.5)	2	(3.2)	3	(1.2)	0	(0.0)
腹部不快感	2	(5.0)	1	(1.6)	3	(1.2)	0	(0.0)
上気道感染	2	(5.0)	2	(3.2)	2	(0.8)	0	(0.0)
四肢痛	2	(5.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-37 改変］

表 2.7.4.2-11　いずれかの群において発現率 2%以上かつ発現例数 2 例以上認められた副作用の PT の集計(本薬用量群別)（二重盲検試験の併合）

PT(基本語)	副作用							
	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	1	(2.5)	3	(4.8)	13	(5.0)	4	(6.6)
β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0	(0.0)	3	(4.8)	3	(1.2)	2	(3.3)
尿中β２ミクログロブリン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(3.3)
α１ミクログロブリン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(3.3)
四肢不快感	1	(2.5)	2	(3.2)	4	(1.5)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-38 改変］

2.7.4.2.1.1.2 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

(1) 本薬全体で比較的よく見られる有害事象

本薬全体で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-12 に，2%以上の副作用を表 2.7.4.2-13 に示した．また，全ての有害事象を付録 表 2.7.4.7-17 に，全ての副作用を付録 表 2.7.4.7-18 に示した．

本薬全体で認められた主な有害事象は，上咽頭炎 17.9%（59/330 例），痛風性関節炎 13.0%（43/330 例），関節痛 4.8%（16/330 例），CPK 増加 4.8%（16/330 例），関節炎 4.5%（15/330 例）であった．

本薬全体で認められた主な副作用は，痛風性関節炎 12.7%（42/330 例），関節炎 2.1%（7/330 例），四肢不快感 2.1%（7/330 例）であった．

表 2.7.4.2-12 本薬全体で発現率が 2%以上の有害事象の PT の集計（長期投与試験）

PT(基本語)	有害事象 本薬全体 (330 例)	
	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	59	(17.9)
痛風性関節炎	43	(13.0)
関節痛	16	(4.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	(4.8)
関節炎	15	(4.5)
背部痛	13	(3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.3)
インフルエンザ	9	(2.7)
四肢不快感	9	(2.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(2.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(2.7)
白血球数増加	8	(2.4)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	8	(2.4)
尿中 β2 ミクログロブリン増加	7	(2.1)
血中トリグリセリド増加	7	(2.1)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[付録 表 2.7.4.7-41 改変]

表 2.7.4.2-13 本薬全体で発現率が 2%以上の副作用の PT の集計（長期投与試験）

PT(基本語)	副作用 本薬全体 (330 例)	
	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	42	(12.7)
関節炎	7	(2.1)
四肢不快感	7	(2.1)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[付録 表 2.7.4.7-42 改変]

本薬全体で発現率が2%以上の有害事象の投与時期ごとの集計を表2.7.4.2-14に，副作用の投与時期ごとの集計を表2.7.4.2-15に示した．

上咽頭炎の有害事象の投与時期ごとの発現率（最低発現率～最高発現率）は，初期I（≦2週）が1.5%，初期II（2週<≦6週）がI.5%，維持期（6週<≦10週～14週<≦18週）が1.9%～3.4%，維持期（18週<≦22週～30週<≦34週）が1.0%～3.3%，維持期（34週<≦38週～54週<≦58週）が0.9%～8.3%で，発現時期に偏りは認められなかった．痛風性関節炎の有害事象の投与時期ごとの発現率は，初期I（≦2週）が1.2%，初期II（2週<≦6週）が2.4%，維持期（6週<≦10週～14週<≦18週）が1.3%～3.4%，維持期（18週<≦22週～30週<≦34週）が0.3%～3.8%，維持期（34週<≦38週～54週<≦58週）が0.0%～1.0%で，投与期間の後半で低くなる傾向が認められた．上咽頭炎及び痛風性関節炎を除いた有害事象の発現率は，関節痛の維持期（22週<≦26週）の2.3%を除き，いずれの投与時期においても2%未満で，投与の継続に伴って発現率が高くなる有害事象は認められなかった．

痛風性関節炎の副作用の投与時期ごとの発現率は，有害事象と同様であった．痛風性関節炎を除いた副作用の発現率は，いずれの投与時期においても1%未満で，投与の継続に伴って発現率が高くなる副作用は認められなかった．

初発有害事象と初発副作用［同一症例において，発現時期の異なる同一分類（全有害事象，器官別大分類，個々の事象の区分）で複数認められた場合は，初めて観察された事象］について，それぞれ投与時期ごとに集計し，付録 表2.7.4.7-31及び付録 表2.7.4.7-32に示した．

初発有害事象及び初発副作用の集計結果を表2.7.4.2-16及び表2.7.4.2-17に示した．

初発有害事象及び初発副作用の発現率は，6週<≦10週において最も高い値を示したが，その後は低下し，維持期投与34週後以降は，初発有害事象は2%以下，初発副作用は1%以下で推移した．

表 2.7.4.2-14 発現率が 2%以上認められた有害事象の投与時期別の PT の集計（長期投与試験）

PT(基本語)	有害事象 本薬全体																	
	初期 I		初期 II		維持期													
	≦2 週		2 週< ≦6 週		6 週< ≦10 週		10 週< ≦14 週		14 週< ≦18 週		18 週< ≦22 週		22 週< ≦26 週		26 週< ≦30 週		30 週< ≦34 週	
	(330 例)		(328 例)		(320 例)		(317 例)		(315 例)		(313 例)		(308 例)		(305 例)		(303 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	5	(1.5)	5	(1.5)	11	(3.4)	6	(1.9)	6	(1.9)	3	(1.0)	7	(2.3)	8	(2.6)	10	(3.3)
痛風性関節炎	4	(1.2)	8	(2.4)	11	(3.4)	4	(1.3)	7	(2.2)	12	(3.8)	5	(1.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
関節痛	1	(0.3)	5	(1.5)	2	(0.6)	3	(0.9)	1	(0.3)	2	(0.6)	7	(2.3)	4	(1.3)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(1.5)	3	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.7)
関節炎	1	(0.3)	1	(0.3)	5	(1.6)	2	(0.6)	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	3	(1.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(1.3)
インフルエンザ	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢不快感	1	(0.3)	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.7)
白血球数増加	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	3	(0.9)	2	(0.6)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	4	(1.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中トリグリセリド増加	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表 2.7.4.7-43 改変］

表 2.7.4.2-14 発現率が 2%以上認められた有害事象の投与時期別の PT の集計（長期投与試験）（続き）

PT(基本語)	有害事象 本薬全体 維持期											
	34 週< ≦38 週 (108 例)		38 週< ≦42 週 (107 例)		42 週< ≦46 週 (107 例)		46 週< ≦50 週 (106 例)		50 週< ≦54 週 (105 例)		54 週< ≦58 週 (105 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	9	(8.3)	5	(4.7)	1	(0.9)	4	(3.8)	4	(3.8)	2	(1.9)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
背部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.9)	2	(1.9)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.9)	2	(1.9)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(1.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中トリグリセリド増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表 2.7.4.7-43 改変］

表 2.7.4.2-15　発現率が 2%以上認められた副作用の投与時期別の PT の集計（長期投与試験）

PT(基本語)	副作用 本薬全体																	
	初期 I		初期 II		維持期													
	≦2 週 (330 例)		2 週< ≦6 週 (328 例)		6 週< ≦10 週 (320 例)		10 週< ≦14 週 (317 例)		14 週< ≦18 週 (315 例)		18 週< ≦22 週 (313 例)		22 週< ≦26 週 (308 例)		26 週< ≦30 週 (305 例)		30 週< ≦34 週 (303 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	4	(1.2)	7	(2.1)	11	(3.4)	4	(1.3)	7	(2.2)	12	(3.8)	5	(1.6)	1	(0.3)	3	(1.0)
関節炎	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢不快感	1	(0.3)	3	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

PT(基本語)	副作用 本薬全体 維持期											
	34 週< ≦38 週 (108 例)		38 週< ≦42 週 (107 例)		42 週< ≦46 週 (107 例)		46 週< ≦50 週 (106 例)		50 週< ≦54 週 (105 例)		54 週< ≦58 週 (105 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)
関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表 2.7.4.7-44 改変］

表 2.7.4.2-16 初発有害事象の投与時期別の集計（長期投与試験）

有害事象 本薬全体																	
初期 I		初期 II		維持期													
≦2 週 (330 例)		2 週< ≦6 週 (328 例)		6 週< ≦10 週 (320 例)		10 週< ≦14 週 (317 例)		14 週< ≦18 週 (315 例)		18 週< ≦22 週 (313 例)		22 週< ≦26 週 (308 例)		26 週< ≦30 週 (305 例)		30 週< ≦34 週 (303 例)	
発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
38	(11.5)	42	(12.8)	42	(13.1)	22	(6.9)	19	(6.0)	14	(4.5)	12	(3.9)	10	(3.3)	12	(4.0)

有害事象 本薬全体 維持期											
34 週< ≦38 週 (108 例)		38 週< ≦42 週 (107 例)		42 週< ≦46 週 (107 例)		46 週< ≦50 週 (106 例)		50 週< ≦54 週 (105 例)		54 週< ≦58 週 (105 例)	
発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.9)	2	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

［付録 表 2.7.4.7-31 改変］

表 2.7.4.2-17　初発副作用の投与時期別の集計（長期投与試験）

副作用 本薬全体																	
初期 I		初期 II		維持期													
≦2 週 (330 例)		2 週< ≦6 週 (328 例)		6 週< ≦10 週 (320 例)		10 週< ≦14 週 (317 例)		14 週< ≦18 週 (315 例)		18 週< ≦22 週 (313 例)		22 週< ≦26 週 (308 例)		26 週< ≦30 週 (305 例)		30 週< ≦34 週 (303 例)	
発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
10	(3.0)	9	(2.7)	16	(5.0)	7	(2.2)	9	(2.9)	10	(3.2)	4	(1.3)	0	(0.0)	6	(2.0)

副作用 本薬全体 維持期											
34 週< ≦38 週 (108 例)		38 週< ≦42 週 (107 例)		42 週< ≦46 週 (107 例)		46 週< ≦50 週 (106 例)		50 週< ≦54 週 (105 例)		54 週< ≦58 週 (105 例)	
発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)

[付録 表 2.7.4.7-32 改変]

(2) 投与終了時用量ごとで比較的よく見られる有害事象

いずれかの投与終了時用量で発現率2%以上かつ発現例数2例以上認められた有害事象を表2.7.4.2-18に，副作用を表2.7.4.2-19に示した．

2 mgで認められた主な有害事象は，上咽頭炎17.7%（49/277例），痛風性関節炎11.2%（31/277例），CPK増加5.8%（16/277例），関節痛5.1%（14/277例），関節炎5.1%（14/277例）であった．4 mgで認められた主な有害事象は，上咽頭炎23.3%（10/43例），痛風性関節炎20.9%（9/43例），四肢不快感9.3%（4/43例），ALT増加7.0%（3/43例），尿中アルブミン/クレアチニン比増加7.0%（3/43例），腎結石症7.0%（3/43例）であった．

2 mgで認められた主な副作用は，痛風性関節炎10.8%（30/277例），関節炎2.5%（7/277例）であった．4 mgで認められた主な副作用は，痛風性関節炎20.9%（9/43例），四肢不快感9.3%（4/43例），腎結石症7.0%（3/43例）であった．

4 mgで認められた主な有害事象及び副作用について，それぞれの発現時期を検討したところ，腎結石症（腹部画像診断）は投与34週後においてのみ認められたが，それ以外の事象は，4 mgを投与した投与18週後以降に発現が偏る傾向は認められなかった（表2.7.4.2-20，表2.7.4.2-21）．なお，腎結石症については，尿路結石の有害事象として後述した（2.7.4.2.1.5.4項参照）．

表2.7.4.2-18　いずれかの投与終了時用量で発現率2%以上かつ発現例数2例以上認められた有害事象（長期投与試験）

PT(基本語)	有害事象			
	2 mg (277例)		4 mg (43例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	49	(17.7)	10	(23.3)
痛風性関節炎	31	(11.2)	9	(20.9)
四肢不快感	5	(1.8)	4	(9.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(2.5)	3	(7.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	5	(1.8)	3	(7.0)
腎結石症	2	(0.7)	3	(7.0)
関節痛	14	(5.1)	2	(4.7)
インフルエンザ	7	(2.5)	2	(4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(2.2)	2	(4.7)
白血球数増加	6	(2.2)	2	(4.7)
挫傷	3	(1.1)	2	(4.7)
咽頭炎	2	(0.7)	2	(4.7)
関節炎	14	(5.1)	1	(2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	(2.5)	1	(2.3)
血中トリグリセリド増加	6	(2.2)	1	(2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	(5.8)	0	(0.0)
背部痛	13	(4.7)	0	(0.0)
尿中β2ミクログロブリン増加	6	(2.2)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録表2.7.4.7-41改変］

表 2.7.4.2-19　いずれかの投与終了時用量で発現率 2%以上かつ発現例数 2 例以上認められた副作用（長期投与試験）

PT(基本語)	副作用			
	2 mg (277 例)		4 mg (43 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	30	(10.8)	9	(20.9)
四肢不快感	3	(1.1)	4	(9.3)
腎結石症	2	(0.7)	3	(7.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	2	(4.7)
関節炎	7	(2.5)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表 2.7.4.7-42 改変］

表 2.7.4.2-20　4 mg で発現率 2%以上かつ発現例数 2 例以上認められた有害事象の投与時期別の発現率（長期投与試験）

PT(基本語)	有害事象 4 mg																	
	初期 I		初期 II		維持期													
	≦2 週 (43 例)		2 週< ≦6 週 (43 例)		6 週< ≦10 週 (43 例)		10 週< ≦14 週 (43 例)		14 週< ≦18 週 (43 例)		18 週< ≦22 週 (43 例)		22 週< ≦26 週 (43 例)		26 週< ≦30 週 (42 例)		30 週< ≦34 週 (41 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	2	(4.7)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.4)	3	(7.3)
痛風性関節炎	2	(4.7)	3	(7.0)	1	(2.3)	3	(7.0)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
四肢不快感	1	(2.3)	2	(4.7)	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)
関節痛	0	(0.0)	2	(4.7)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
白血球数増加	0	(0.0)	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-43 改変］

表 2.7.4.2-20　4 mg で発現率 2%以上かつ発現例数 2 例以上認められた有害事象の投与時期別の発現率（長期投与試験）（続き）

PT(基本語)	有害事象 4 mg 維持期											
	34 週< ≦38 週 (14 例)		38 週< ≦42 週 (14 例)		42 週< ≦46 週 (14 例)		46 週< ≦50 週 (14 例)		50 週< ≦54 週 (13 例)		54 週< ≦58 週 (13 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	1	(7.7)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-43 改変］

表 2.7.4.2-21　4 mg で発現率 2%以上かつ発現例数 2 例以上認められた副作用の投与時期別の発現率（長期投与試験）

PT(基本語)	副作用 4 mg																	
	初期 I		初期 II		維持期													
	≦2 週 (43 例)		2 週< ≦6 週 (43 例)		6 週< ≦10 週 (43 例)		10 週< ≦14 週 (43 例)		14 週< ≦18 週 (43 例)		18 週< ≦22 週 (43 例)		22 週< ≦26 週 (43 例)		26 週< ≦30 週 (42 例)		30 週< ≦34 週 (41 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	2	(4.7)	2	(4.7)	1	(2.3)	3	(7.0)	0	(0.0)	2	(4.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.4)
四肢不快感	1	(2.3)	2	(4.7)	1	(2.3)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(7.3)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

PT(基本語)	副作用 4 mg 維持期											
	34 週< ≦38 週 (14 例)		38 週< ≦42 週 (14 例)		42 週< ≦46 週 (14 例)		46 週< ≦50 週 (14 例)		50 週< ≦54 週 (13 例)		54 週< ≦58 週 (13 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-44 改変］

2.7.4.2.1.2　死亡

いずれの臨床試験においても，死亡に至った有害事象は認められなかった．

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

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

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

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

二重盲検試験における，その他の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-22 に示した．

その他の重篤な有害事象は，本薬で 422 例中 6 例 6 件発現した．その内訳は，結腸癌（2 件），出血性腸憩室，前立腺癌，悪性新生物，胃癌（各 1 件）で，いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.14 項，2.7.6.16 項参照）．発現時用量は，6 件中 2 件（出血性腸憩室，悪性新生物）が 0.25 mg 又は 1 mg（初期 I，初期 II），1 件（結腸癌）が 1 mg（維持期），2 件（結腸癌，胃癌）が 2 mg（維持期）であり，前立腺癌は投与終了のおよそ 2 箇月後に発現した事象であった．6 件の発現時用量に偏りは認められなかった．

プラセボ群では，その他の重篤な有害事象は認められなかった．

ベンズブロマロン群では，その他の重篤な有害事象は 99 例中 1 例 1 件（胃癌）認められ，治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.15 項参照）．

フェブキソスタット群では，その他の重篤な有害事象は 101 例中 2 例 2 件認められた．その内訳は，肝障害，結腸腺癌（各 1 件）であった．結腸腺癌は，治験薬との因果関係は否定され，肝障害は副作用と判断された（2.7.6.16 項参照）．

(2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

長期投与試験における，その他の重篤な有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-23 に示した．

その他の重篤な有害事象は，330 例中 9 例 9 件発現した．その内訳は，消化管間質性腫瘍，膀胱癌，橈骨骨折，狭心症，急性胆嚢炎，慢性副鼻腔炎，胃癌第 1 期，憩室炎，エナメル上皮腫（各 I 件）であり，胃癌第 1 期を除き，治験薬との因果関係は否定された（2.7.6.17 項参照）．発現時用量は，9 件中 8 件（消化管間質性腫瘍，膀胱癌，橈骨骨折，狭心症，急性胆嚢炎，慢性副鼻腔炎，胃癌第 1 期，憩室炎）が 2 mg（維持期），1 件（エナメル上皮腫）が 4 mg（維持期）であった．2 例以上発現した重篤な有害事象（PT）はなかった．

表 2.7.4.2-22　その他の重篤な有害事象を発現した症例一覧（二重盲検試験）

試験番号	症例番号	投与群	年齢/性別	有害事象基本語（医師記載名）	発現時期（発現時用量）/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
本薬投与被験者										
FYU-981-003	なし									
FYU-981-006	B-27	1 mg	68歳/男	結腸癌（悪性腫瘍（S状結腸））	維持期（1 mg）/35	消失（回復）/62	重篤/軽度	投与継続	あり	関連なし
	G-07	1 mg	69歳/男	出血性腸憩室（大腸憩室出血）	初期I（0.25 mg）/13	消失（回復）/1	重篤/中等度	投与中止	あり	関連なし
	H-09	2 mg	66歳/男	前立腺癌（前立腺癌）	—*/145	不変/69	重篤/軽度	—	なし	関連なし
FYU-981-011	なし									
FYU-981-014	F117	2 mg	63歳/男	結腸癌（大腸癌）	維持期（2 mg）/96	軽快/28	重篤/軽度	投与継続	なし	関連なし
	F167	2 mg	77歳/男	悪性新生物(左類部皮フ悪性腫瘍)	初期II（1 mg）/27	消失（回復）/1	重篤/高度	投与中止	あり	関連なし
	F282	2 mg	66歳/男	胃癌(進行胃癌)	維持期（2 mg）/86	不変/8	重篤/高度	投与中止	なし	関連なし
ベンズブロマロン投与被験者										
FYU-981-011	C-20	50 mg	59歳/男	胃癌（胃癌）	維持期（50 mg）/48	不変/94	重篤/高度	投与継続	あり	多分関連なし
フェブキソスタット投与被験者										
FYU-981-014	F109	40 mg	57歳/男	肝障害（急性肝障害）	初期I（10 mg）/14	消失（回復）/39	重篤/高度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	F348	40 mg	76歳/男	結腸腺癌（S状結腸腺癌）	初期II（20 mg）/37	消失（回復）/2	重篤/軽度	投与継続	あり	関連なし
プラセボ投与被験者										
FYU-981-003	なし									
FYU-981-006	なし									

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 +1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 +1（有害事象の発現日を0日目として起算）
＊：治験薬投与終了（2015/09/07，投与開始後84日）以降に発現した．
［FYU-981-006の重篤な有害事象：CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）12.3.2.1項，表14.3.2.1，表16.2.7.3］，［FYU-981-011の重篤な有害事象：CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）12.3.2.1項，表14.3.2.4，表16.2.4.1］，［FYU-981-014の重篤な有害事象：CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表12.3-1項，表16.2.7.2］より作成

表 2.7.4.2-23　その他の重篤な有害事象を発現した症例一覧（長期投与試験）

試験番号	症例番号	年齢/性別	有害事象 基本語（医師記載名）	発現時期（発現時用量）/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
FYU-981-010	03-04	66歳/男	消化管間質性腫瘍（消化管間質系腫瘍）	維持期(投与34～58週後)（2 mg）/303	不変/126	重篤/中等度	投与中止	あり	多分関連なし
	03-07	71歳/男	膀胱癌（膀胱癌）	維持期(投与18～34週後)（2 mg）/240	軽快/113	重篤/中等度	投与中止	あり	多分関連なし
	03-08	59歳/男	橈骨骨折（左橈骨遠位端骨折）	維持期(投与34～58週後)（2 mg）/358	軽快/69	重篤/中等度	投与継続	あり	関連なし
	10-26	64歳/男	狭心症（労作性狭心症）	維持期(投与18～34週後)（2 mg）/197	軽快/40	重篤/軽度	投与継続	あり	関連なし
	14-01	67歳/男	急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）	維持期(投与6～18週後)（2 mg）/56	消失（回復）/15	重篤/高度	投与中止	あり	関連なし
	16-04	62歳/男	慢性副鼻腔炎（慢性副鼻腔炎の悪化）	維持期(投与34～58週後)（2 mg）/273	消失（回復）/5	重篤/中等度	投与継続	あり	関連なし
	22-19	50歳/男	胃癌第１期（早期胃癌）	維持期(投与18～34週後)（2 mg）/149	消失（回復）/203	重篤/中等度	投与継続	あり	関連あるかもしれない
	24-12	61歳/男	憩室炎（結腸憩室炎）	維持期(投与6～18週後)（2 mg）/67	消失（回復）/42	重篤/高度	投与中止	あり	関連なし
	08-08	57歳/男	エナメル上皮腫（左下顎エナメル上皮腫）	維持期(投与18～34週後)（4 mg）/168	軽快/82	重篤/中等度	投与継続	あり	関連なし

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 ＋1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 ＋1（有害事象の発現日を0日目として起算）
［FYU-981-010の重篤な有害事象：CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）12.3.2.1項，表14.3.2.4，表16.2.4.1］より作成

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

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

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

2.7.4.2.1.4.1 中止に至った有害事象

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

二重盲検試験における，中止に至った有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-24 に示した．

中止に至った有害事象は，本薬で 422 例中 10 例 10 件（そのうち 3 例 3 件が重篤な有害事象）認められた．その内訳は，湿疹，傾眠，腹部不快感，出血性腸憩室，坐骨神経痛，滑液包炎，悪性新生物，胃癌（各 1 件），痛風性関節炎（2 件）であった．発現時用量は，10 件中 6 件が 0.25 mg，0.5 mg 又は 1 mg（初期 I 又は初期 II），2 件が 1 mg（維持期），2 件が 2 mg（維持期）であった．痛風性関節炎を除き，2 件以上発現した中止に至った有害事象（PT）はなかった．

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

プラセボ群では，中止に至った有害事象は 59 例中 2 例 2 件認められた．その内訳は，BMG 増加，胃腸炎（各 1 件）であった．中止に至った副作用は，1 例 1 件で，BMG 増加であった．重症度は軽度で，治験薬の投与中止後に軽快した．

ベンズブロマロン群では，中止に至った有害事象は 99 例中 1 例 5 件認められた．その内訳は，血中クレアチニン増加・血中尿素増加・ヘマトクリット減少・ヘモグロビン減少・赤血球数減少（各 1 件）であった．中止に至った副作用は認められなかった．

フェブキソスタット群では，中止に至った有害事象は 101 例中 5 例 5 件（そのうち 1 例 1 件が重篤な有害事象）認められた．その内訳は，肝障害，胆道仙痛，顔面浮腫（各 1 件），痛風性関節炎（2 件）であった．中止に至った副作用は，4 例 4 件で，肝障害，顔面浮腫（各 1 件），痛風性関節炎（2 件）であった．重症度は，高度が 1 件，軽度が 3 件で，いずれも治験薬の投与中止後に消失（回復）した．

(2) 長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

長期投与試験における，中止に至った有害事象の症例一覧を表 2.7.4.2-25 に示した．

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

中止に至った副作用は，10 例 13 件であった．その内訳は，そう痒症・軟便，BMG 増加，AST 増加・ALT 増加・γ-GTP 増加，痛風性関節炎，湿疹（各 1 件），腎結石症（5 件）であった．中止に至った副作用のうち，ALT 増加以外に，重症度が高度と判断された事象はなく，腎結石症以外は，治験薬の投与中止後に，全て消失（回復）又は軽快した．

なお，ALT 増加は肝関連の有害事象，腎結石症は尿路結石の有害事象として後述した（2.7.4.2.1.5.3 項，2.7.4.2.1.5.4 項参照）．

表 2.7.4.2-24　中止に至った有害事象を発現した症例一覧（二重盲検試験）

試験番号	症例番号	投与群	年齢/性別	有害事象基本語(医師記載名)	発現時期(発現時用量)/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
本薬投与被験者										
FYU-981-003	A-08	1 mg	63歳/男	湿疹[1)](湿疹)	維持期(1 mg)/30	消失(回復)/27	非重篤/軽度	投与中止	あり	関連なし
	F-41	1 mg	64歳/男	傾眠(眠気)	初期II(0.5 mg)/18	軽快/45	非重篤/中等度	投与中止	あり	多分関連なし
	F-23	2 mg	62歳/男	腹部不快感(胃部不快感)	維持期(2 mg)/29	消失(回復)/15	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連あり
FYU-981-006	G-07	1 mg	69歳/男	出血性腸憩室(大腸憩室出血)	初期I(0 25 mg)/13	消失(回復)/1	重篤/中等度	投与中止	あり	関連なし
	A-03	2 mg	67歳/男	坐骨神経痛(坐骨神経痛)	初期II(0.5 mg)/15	消失(回復)/14	非重篤/中等度	投与中止	あり	関連なし
	H-10	1 mg	51歳/男	痛風性関節炎	維持期(1 mg)/42	消失(回復)/32	非重篤/軽度	投与中止[2)]	あり	関連あるかもしれない
FYU-981-011	A-12	2 mg	41歳/男	滑液包炎(左足関節滑液包炎症)	初期I(0.5 mg)/7	消失(回復)/57	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	A-06	2 mg	42歳/男	痛風性関節炎	初期II(1 mg)/37	消失(回復)/16	非重篤/軽度	投与中止	あり	関連あるかもしれない
FYU-981-014	F167	2 mg	77歳/男	悪性新生物(左頬部皮フ悪性腫瘍)	初期II(1 mg)/27	消失(回復)/1	重篤/高度	投与中止	あり	関連なし
	F282	2 mg	66歳/男	胃癌(進行胃癌)	維持期(2 mg)/86	不変/8	重篤/高度	投与中止	なし	関連なし

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 + 1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日+ 1（有害事象の発現日を0日目として起算）
1)FYU-981-003のCSRでは，中止に至った有害事象として取り扱っていない．
2) 本症例は，副作用ないし有害事象の発生（痛風性関節炎）による中止をしたため，投与中止として取り扱った．
［FYU-981-003のA-08を除く中止に至った有害事象：CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）12.3.2項，表16.2.4.1，表16.2.4.2，表16.2.7.3，表16.2.7.5］，［FYU-981-003のA-08の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表16.2.7.3，表16.2.4.1，表16.2.4.2］，［FYU-981-006の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）12.3.2.2項，12 3 2.3項，表16.2 4.1，表16.2.4.2，表16.2.7.3，表16.2.7.4，表16.2.7.5］，［FYU-981-011の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）12.3.2.2 1項，表14.3.2.10，表14.3.2.11，表14.3 2.12］，［FYU-981-014の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表12.3-2，表16.2.7.2，表16.2.7.3］より作成

表 2.7.4.2-24 中止に至った有害事象を発現した症例一覧（二重盲検試験）（続き）

試験番号	症例番号	投与群	年齢/性別	有害事象基本語(医師記載名)	発現時期(発現時用量)/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
ベンズブロマロン投与被験者										
FYU-981-011	K-22	50 mg	58歳/男	血中クレアチニン増加(クレアチニン値上昇)	維持期(50 mg)/70	軽快/36	非重篤/中等度	投与中止	なし	多分関連なし
				血中尿素増加(尿素窒素上昇)	維持期(50 mg)/70	軽快/36	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連なし
				ヘマトクリット減少(ヘマトクリット減少)	維持期(50 mg)/70	不変/36	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連なし
				ヘモグロビン減少(血色素量減少)	維持期(50 mg)/70	不変/36	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連なし
				赤血球数減少(赤血球数減少)	維持期(50 mg)/70	不変/36	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連なし
フェブキソスタット投与被験者										
FYU-981-014	F109	40 mg	57歳/男	肝障害(急性肝障害)	初期I(10 mg)/14	消失(回復)/39	重篤/高度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	F115	40 mg	35歳/男	胆道仙痛(胆石発作(合併症の悪化))	初期I(10 mg)/5	消失(回復)/10	非重篤/軽度	投与中止	あり	関連なし
	F176	40 mg	74歳/男	顔面浮腫(両顔面浮腫)	初期I(10 mg)/8	消失(回復)/21	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連あり
	F231	40 mg	48歳/男	痛風性関節炎	初期II(20 mg)/29	消失(回復)/42	非重篤/軽度	投与中止	あり	関連あるかもしれない
	F377	40 mg	60歳/男	痛風性関節炎	維持期(40 mg)/54	消失(回復)/27	非重篤/軽度	投与中止	あり	多分関連あり
プラセボ投与被験者										
FYU-981-006	C-31	プラセボ	48歳/男	尿中β2ミクログロブリン増加(β2MG－尿高値)	初期I(－)/14	軽快/129	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	E-16	プラセボ	50歳/男	胃腸炎(急性胃腸炎)	維持期(－)/32	軽快/14	非重篤/軽度	投与中止	あり	多分関連なし

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 + 1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1（有害事象の発現日を0日目として起算）
［FYU-981-006の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）12.3.1.3項，12.3.2.2項，12.3.2.3項，表16.2.4.1，表16.2.4.2，表16.2.7.3，表16.2.7.4，表16.2.7.5］，［FYU-981-011の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）12.3.2.2.1項，表14.3.2.10，表14.3.2.11，表14.3.2.12］，［FYU-981-014の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表12.3-2，表16.2.7.2，表16.2.7.3］より作成

表 2.7.4.2-25　中止に至った有害事象を発現した症例一覧（長期投与試験）

試験番号	症例番号	本薬の投与終了時用量	年齢/性別	有害事象基本語（医師記載名）	発現時期（発現時用量）/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
FYU-981-010	01-08	1 mg	35歳/男	そう痒症（皮膚そう痒(両前腕、下腿、臀部)）	初期I（0.5 mg）/12	消失（回復）/42	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
				軟便（軟便）	初期I（0.5 mg）/12	消失（回復）/42	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	06-11	1 mg	76歳/男	尿中β2ミクログロブリン増加（尿中β2ミクログロブリン増加）	初期I（0.5 mg）/14	消失（回復）/8	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連あり
	15-27	1 mg	45歳/男	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（AST増加）	初期II（1 mg）/28	消失（回復）/15	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ALT増加）	初期I（0.5 mg）/14	消失（回復）/29	非重篤/高度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
				γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（γ-GT増加）	初期I（0.5 mg）/14	軽快/43	非重篤/中等度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	25-02	1 mg	61歳/男	痛風性関節炎	初期II（1 mg）/43	消失（回復）/10	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	03-04	2 mg	66歳/男	消化管間質性腫瘍（消化管間質系腫瘍）	維持期(投与34～58週後)（2 mg）/303	不変/126	重篤/中等度	投与中止	あり	多分関連なし
	03-07	2 mg	71歳/男	膀胱癌（膀胱癌）	維持期(投与18～34週後)（2 mg）/240	軽快/113	重篤/中等度	投与中止	あり	多分関連なし
	08-04	2 mg	56歳/男	コントロール不良の糖尿病（コントロール不良の糖尿病）	維持期(投与6～18週後)（2 mg）/70	軽快/82	非重篤/軽度	投与中止	あり	関連なし
	08-11	2 mg	74歳/男	湿疹（湿疹）	維持期(投与6～18週後)（2 mg）/50	消失（回復）/148	非重篤/軽度	投与中止	あり	関連あるかもしれない
	09-11	2 mg	49歳/男	腎結石症（腎結石）	維持期(投与18～34週後)（2 mg）/238	消失（回復）/29	非重篤/軽度	投与継続	なし	明らかに関連あり
	14-01	2 mg	67歳/男	急性胆嚢炎（急性胆嚢炎）	維持期(投与6～18週後)（2 mg）/56	消失（回復）/15	重篤/高度	投与中止	あり	関連なし
	16-01	2 mg	45歳/男	腎結石症（腎結石）	維持期(投与18～34週後)（2 mg）/244	不変/29	非重篤/軽度	投与中止	なし	関連あるかもしれない
	24-12	2 mg	61歳/男	憩室炎（結腸憩室炎）	維持期(投与6～18週後)（2 mg）/67	消失（回復）/42	重篤/高度	投与中止	あり	関連なし

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 + 1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1（有害事象の発現日を0日目として起算）
［FYU-981-010の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）12.3.2.2項，表14.3.2.10，表14.3.2.11，表14.3.2.12，表16.2.4.1］より作成

表 2.7.4.2-25　中止に至った有害事象を発現した症例一覧（長期投与試験）（続き）

試験番号	症例番号	本薬の投与終了時用量	年齢/性別	有害事象基本語（医師記載名）	発現時期（発現時用量）/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
FYU-981-010	03-15	4 mg	58歳/男	腎結石症（腎結石）	維持期(投与18～34週後)（4 mg）/238	不変/50	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連あり
	03-16	4 mg	47歳/男	腎結石症（腎結石）	維持期(投与18～34週後)（4 mg）/250	不変/30	非重篤/軽度	投与継続	なし	多分関連あり
	24-04	4 mg	57歳/男	腎結石症（腎結石（左））	維持期(投与18～34週後)（4 mg）/233	不変/27	非重篤/軽度	投与中止	なし	多分関連あり

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 + 1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1（有害事象の発現日を0日目として起算）
［FYU-981-010の中止に至った有害事象：CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）12.3.2.2項，表14.3.2.10，表14.3.2.11，表14.3.2.12，表16.2.4.1］より作成

2.7.4.2.1.4.2　休薬に至った有害事象

二重盲検試験において，休薬に至った有害事象は認められなかった．

長期投与試験における，休薬に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-26 に示した．

休薬に至った有害事象は，330 例中 1 例 1 件（BMG 増加）認められ，発現時用量は 0.5 mg（初期 I）であった．重症度は軽度で，事象発現後に治験薬の投与を休止したが，治療を施すことなく，投与を再開した．本事象は副作用と判断され，転帰は不変であった．

表 2.7.4.2-26　休薬に至った有害事象を発現した症例の一覧（長期投与試験）

試験番号	症例番号	本薬の投与終了時用量（休薬時用量）	年齢/性別	有害事象基本語（医師記載名）	発現時期（発現時用量）/発現までの日数[a]/休薬期間[b]	転帰/持続期間[c]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	治験薬との因果関係
FYU-981-010	03-04	2 mg（1 mg）	66歳/男	尿中β2ミクログロブリン増加（尿中β2ミクログロブリン増加）	初期I（0.5 mg）/15/23～33	不変/363	非重篤/軽度	休薬	なし	関連あるかもしれない

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日 + 1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
b：休薬開始日 - 治験薬投与開始日～休薬終了日 - 治験薬投与開始日 + 1（治験薬の投与開始日を0日目として起算）
c：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1（有害事象の発現日を0日目として起算）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）12.4.2.3.1（5）項，表16.2.4.1，表16.2.7.4］より作成

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別有害事象

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用について，器官別に検討を行った．

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

二重盲検試験における有害事象の器官別大分類別の集計を表 2.7.4.2-27 に，副作用の器官別大分類別の集計を表 2.7.4.2-28 に示した．

本薬全体で認められた有害事象の主な器官別大分類（発現率の上位 3 項目）は，「感染症および寄生虫症」19.0%，「臨床検査」14.9%及び「筋骨格系および結合組織障害」13.0%であった．本薬臨床用量でも同様であった．「感染症および寄生虫症」の主な有害事象は，上咽頭炎であった．「筋骨格系および結合組織障害」の主な有害事象は，痛風性関節炎であった．「臨床検査」の主な有害事象は，NAG 増加及び BMG 増加であった．

その他の治験薬群において認められた有害事象の主な器官別大分類は，プラセボ群で「感染症および寄生虫症」25.4%，「臨床検査」20.3%及び「筋骨格系および結合組織障害」8.5%，ベンズブロマロン群で「筋骨格系および結合組織障害」13.1%，「臨床検査」12.1%及び「感染症および寄生虫症」9.1%，フェブキソスタット群で「筋骨格系および結合組織障害」13.9%，「感染症および寄生虫症」12.9%，「臨床検査」11.9%であった（付録 表 2.7.4.7-13）．

いずれの治験薬群においても，「感染症および寄生虫症」，「筋骨格系および結合組織障害」，「臨床検査」の器官別大分類に分類される有害事象が多かった．

本薬全体で認められた副作用の主な器官別大分類（発現率の上位 2 項目）は，「筋骨格系および結合組織障害」8.3%及び「臨床検査」5.7%であった．本薬臨床用量でも同様であった．「筋骨格系および結合組織障害」の主な副作用は，痛風性関節炎であった．「臨床検査」の副作用の発現率は，いずれも 2%未満で，個々の事象の発現頻度は低かった．

その他の治験薬群において認められた副作用の主な器官別大分類（発現率の上位 2 項目）は，プラセボ群で「臨床検査」8.5%及び「筋骨格系および結合組織障害」3.4%，ベンズブロマロン群で「筋骨格系および結合組織障害」8.1%及び「臨床検査」6.1%，フェブキソスタット群で「臨床検査」7.9%及び「筋骨格系および結合組織障害」5.9%であった（付録 表 2.7.4.7-14）．

いずれの治験薬群においても，「筋骨格系および結合組織障害」及び「臨床検査」の器官別大分類に分類される副作用が多かった．

表 2.7.4.2-27 有害事象の器官別大分類（SOC）別の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類)	有害事象									
	P群 (59例)		本薬全体 (422例)		本薬臨床用量 (320例)		B群 (99例)		F群 (101例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	27	(45.8)	205	(48.6)	154	(48.1)	40	(40.4)	52	(51.5)
感染症および寄生虫症	15	(25.4)	80	(19.0)	64	(20.0)	9	(9.1)	13	(12.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	5	(1.2)	4	(1.3)	1	(1.0)	1	(1.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.0)
精神障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
神経系障害	0	(0.0)	8	(1.9)	7	(2.2)	0	(0.0)	1	(1.0)
眼障害	1	(1.7)	2	(0.5)	2	(0.6)	2	(2.0)	1	(1.0)
耳および迷路障害	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(1.0)
血管障害	0	(0.0)	2	(0.5)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	10	(2.4)	8	(2.5)	2	(2.0)	9	(8.9)
胃腸障害	2	(3.4)	25	(5.9)	19	(5.9)	4	(4.0)	9	(8.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	4	(4.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.7)	13	(3.1)	10	(3.1)	4	(4.0)	2	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	5	(8.5)	55	(13.0)	43	(13.4)	13	(13.1)	14	(13.9)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.7)	3	(0.7)	3	(0.9)	2	(2.0)	3	(3.0)
臨床検査	12	(20.3)	63	(14.9)	40	(12.5)	12	(12.1)	12	(11.9)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.7)	8	(1.9)	7	(2.2)	4	(4.0)	5	(5.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
［付録 表 2.7.4.7-45］

表 2.7.4.2-28 副作用の器官別大分類（SOC）別の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類)	副作用									
	P群 (59例)		本薬全体 (422例)		本薬臨床用量 (320例)		B群 (99例)		F群 (101例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	9	(15.3)	70	(16.6)	53	(16.6)	15	(15.2)	20	(19.8)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
神経系障害	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(1.7)	8	(1.9)	7	(2.2)	2	(2.0)	4	(4.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.7)	2	(0.5)	1	(0.3)	1	(1.0)	1	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	2	(3.4)	35	(8.3)	27	(8.4)	8	(8.1)	6	(5.9)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
臨床検査	5	(8.5)	24	(5.7)	16	(5.0)	6	(6.1)	8	(7.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
［付録 表 2.7.4.7-46］

本薬の用量群別の有害事象の器官別大分類の集計を表 2.7.4.2-29 に，用量群別の副作用の器官別大分類の集計を表 2.7.4.2-30 に示した．

用量の増加に伴って発現率が増加するような有害事象及び副作用の器官別大分類は認められなかった．

表 2.7.4.2-29　有害事象の器官別大分類（SOC）別の集計：本薬用量群別（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類)	有害事象							
	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	24	(60.0)	27	(43.5)	130	(50.2)	24	(39.3)
感染症および寄生虫症	12	(30.0)	4	(6.5)	53	(20.5)	11	(18.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	1	(1.6)	4	(1.5)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(1.6)	6	(2.3)	1	(1.6)
眼障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
血管障害	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(2.5)	1	(1.6)	7	(2.7)	1	(1.6)
胃腸障害	2	(5.0)	4	(6.5)	17	(6.6)	2	(3.3)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.5)	2	(3.2)	10	(3.9)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5	(12.5)	7	(11.3)	37	(14.3)	6	(9.8)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
臨床検査	10	(25.0)	13	(21.0)	29	(11.2)	11	(18.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.5)	0	(0.0)	7	(2.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録表 2.7.4.7-49］

表 2.7.4.2-30 副作用の器官別大分類（SOC）別の集計：用量群別（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類)	副作用							
	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	6	(15.0)	11	(17.7)	44	(17.0)	9	(14.8)
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(1.6)	7	(2.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(7.5)	5	(8.1)	22	(8.5)	5	(8.2)
腎および尿路障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	3	(7.5)	5	(8.1)	11	(4.2)	5	(8.2)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-50］

（2）長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

長期投与試験における有害事象の器官別大分類別の集計を表 2.7.4.2-31 に，副作用の器官別大分類別の集計を表 2.7.4.2-32 に示した．

有害事象の主な器官別大分類（発現率の上位 3 項目）は「筋骨格系および結合組織障害」31.5%，「感染症および寄生虫症」28.5%及び「臨床検査」23.0%であった．「筋骨格系および結合組織障害」の主な有害事象は痛風性関節炎であった．「感染症および寄生虫症」の主な有害事象は上咽頭炎であった．「臨床検査」の主な有害事象は，CPK 増加であった（付録 表 2.7.4.7-17）．

副作用の主な器官別大分類（発現率の上位 2 項目）は「筋骨格系および結合組織障害」17.0%及び「臨床検査」3.9%であった．「筋骨格系および結合組織障害」の主な副作用は，痛風性関節炎であった．「臨床検査」の副作用の発現率はいずれも 2%未満で，個々の事象の発現頻度は低かった（付録 表 2.7.4.7-18）．

表 2.7.4.2-31 有害事象の器官別大分類（SOC）別の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類)	有害事象 本薬全体 (330 例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	215	(65.2)
感染症および寄生虫症	94	(28.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(1.8)
免疫系障害	2	(0.6)
代謝および栄養障害	4	(1.2)
精神障害	2	(0.6)
神経系障害	7	(2.1)
眼障害	1	(0.3)
心臓障害	3	(0.9)
血管障害	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(4.8)
胃腸障害	30	(9.1)
肝胆道系障害	3	(0.9)
皮膚および皮下組織障害	16	(4.8)
筋骨格系および結合組織障害	104	(31.5)
腎および尿路障害	11	(3.3)
生殖系および乳房障害	1	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(1.2)
臨床検査	76	(23.0)
傷害、中毒および処置合併症	16	(4.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-53 改変］

表 2.7.4.2-32 副作用の器官別大分類（SOC）別の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類)	副作用 本薬全体 (330 例)	
	発現例数	発現率(%)
全体	72	(21.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.3)
胃腸障害	2	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.9)
筋骨格系および結合組織障害	56	(17.0)
腎および尿路障害	7	(2.1)
臨床検査	13	(3.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-54 改変］

投与時期別の有害事象及び副作用の器官別大分類の集計を付録 表 2.7.4.7-55 及び付録 表 2.7.4.7-56 に示した.

有害事象及び副作用の器官別大分類別の発現率は，投与時期ごとで偏りは認められなかった.

2.7.4.2.1.5.2 痛風性関節炎

痛風性関節炎は，高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が関節内に沈着した結果として生じる病態であるが，尿酸降下薬によって血清尿酸値が低下していく過程で誘発されることが示唆されている[3)]．尿酸降下薬である本薬は，薬理作用により痛風性関節炎を誘発するリスクがあるため，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた痛風性関節炎について検討を行った．（1）では痛風性関節炎の発現状況を，（2）では開始用量（初期 I）における痛風性関節炎の発現率を，（3）では痛風性関節炎の治療について，（4）では痛風性関節炎に関連する被験者背景要因（臨床診断名，投与前血清尿酸値，病型，高尿酸血症の罹病期間，高尿酸血症の治療期間）ごとの発現状況を検討した.

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

痛風性関節炎の有害事象を発現した症例一覧は，二重盲検試験について付録 表 2.7.4.7-57 に，長期投与試験について付録 表 2.7.4.7-58 に示した.

（1）痛風性関節炎の発現状況

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

二重盲検試験における痛風性関節炎の有害事象の発現率（以下，括弧内は発現例数及び発現件数）は，本薬全体で 5.5%（23/422 例 29 件），本薬臨床用量で 5.9%（19/320 例 22 件），プラセボ群では認められず，ベンズブロマロン群で 5.1%（5/99 例 5 件），フェブキソスタット群で 5.9%（6/101 例 8 件）であった（表 2.7.4.2-8）．用量群別では，0.5 mg 群で 2.5%（1/40 例 1 件），1 mg 群で 4.8%（3/62 例 6 件），2 mg 群で 5.8%（15/259 例 17 件），4 mg 群で 6.6%（4/61 例 5 件）であった（表 2.7.4.2-10）．痛風性関節炎の発現率は，用量群ごとで大きく異なることはなかった．投与時期ごとの痛風性関節炎の有害事象の発現率は，初期 I が 0.7%（3/422 例 3 件），初期 II が 2.1%（9/421 例 9 例），維持期が 3.9%（16/415 例 17 例）であった．その他の治験薬群における，投与時期別の痛風性関節炎の発現率は，ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群で，それぞれ，初期 I が 0.0%（0/99 例）及び 0.0%（0/101 例），初期 II が 2.0%（2/99 例）及び 3.0%（3/99 例），維持期が 3.1%（3/98 例）及び 3.1%（3/96 例）であった（付録 表 2.7.4.7-25）.

二重盲検試験では，いずれの群においても重篤と判断された痛風性関節炎は認められなかった．また，重症度が高度と判断された痛風性関節炎はなく，全て軽度又は中等度であった（付録 表 2.7.4.7-61）.

痛風性関節炎による中止は，本薬群で 2 例，フェブキソスタット群で 2 例発現した．いずれも，重症度は軽度で，治験薬の投与中止後に，消失（回復）した．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）において，痛風発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を

認めることがあるため，発作中に尿酸降下薬を新たに開始しないこと及び投与を中止せず，用量を変更しないことが原則とされている[3]．これに基づき，本薬の臨床試験では，血清尿酸値を変動させ得る治験薬の増量時に，痛風性関節炎が消失していない場合には，中止とすることを治験実施計画書に規定した．痛風性関節炎により中止となった本薬群の2例中1例，フェブキソスタット群の2例中1例は，当該中止基準に該当したことによる中止であった．

痛風性関節炎を複数件発現した症例は，本薬で5例（計11件），フェブキソスタット群で2例（計4件）であった（付録 表2.7.4.7-57）．

2）長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

長期投与試験における痛風性関節炎の有害事象の発現率は，13.0%（43/330例 62件）であった（表2.7.4.2-12）．投与時期ごとの痛風性関節炎の発現率は，初期Iが1.2%，初期IIが2.4%で，初期I及び初期IIの発現率は二重盲検試験の併合成績と大きく異ならなかった（表2.7.4.2-14）．維持期の投与期間を4週ごとに区切り痛風性関節炎の発現率を分析したところ，投与期間が後半になるほど発現率が低くなる傾向が認められた（2.7.4.2.1.1.2項参照）．また，維持期用量が異なる投与18週後以降の投与時期ごとの痛風性関節炎の発現率は，2 mgと4 mgを比較して大きく異なることはなかった（付録 表2.7.4.7-29）．

長期投与試験において，重篤と判断された痛風性関節炎は認められなかった．また，重症度が高度と判断された痛風性関節炎はなく，全て軽度又は中等度であった（付録 表2.7.4.7-62）．

痛風性関節炎による中止は，1例発現した．当該事象の重症度は軽度で，治験薬の投与中止後に，消失（回復）した．当該症例は，治験実施計画書の中止基準に該当したことによる中止であった．

痛風性関節炎を複数件発現した症例は10例（計29件）であった（付録 表2.7.4.7-58）．

(2) 開始用量（初期I）を0.5 mg/日としたときの痛風性関節炎の発現率

開始用量（初期I）を0.5 mg/日として設定した臨床試験における，初期I（2週間）の痛風性関節炎の発現率は，それぞれ1.0%（1/102例）（試験番号 FYU-981-011），0.0%（0/99例）（試験番号 FYU-981-014），1.2%（4/330例）（試験番号 FYU-981-010）であった（表2.7.4.2-33）．ベンズブロマロン群及びフェブキソスタット群における，初期Iの痛風性関節炎はそれぞれ0.0%（0/99例）（試験番号 FYU-981-011）及び0.0%（0/101例）（試験番号 FYU-981-014）で，発現は認められなかった．

なお，開始用量（初期I）を0.25 mg/日として設定した臨床試験における，初期I（2週間）の痛風性関節炎の発現率は，それぞれ0.0%（0/60例）（試験番号 FYU-981-003），1.2%（2/161例）（試験番号 FYU-981-006）であり，0.5 mg/日を投与としたときと大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.2-33 初期Ⅰにおける痛風性関節炎の有害事象の発現率

治験薬	試験番号	開始用量（初期I）	発現率（%）	対象例数	発現例数	発現件数
FYU-981	FYU-981-003	0.25 mg	0.0	60	0	0
	FYU-981-006		1.2	161	2	2
	FYU-981-011	0.5 mg	1.0	102	1	1
	FYU-981-014		0.0	99	0	0
	FYU-981-010		1.2	330	4	4
プラセボ	FYU-981-003	プラセボ	0.0	20	0	0
	FYU-981-006	プラセボ	0.0	39	0	0
ベンズブロマロン	FYU-981-011	25 mg	0.0	99	0	0
フェブキソスタット	FYU-981-014	10 mg	0.0	101	0	0

［FYU-981-003：CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.3.1.19］，［FYU-981-006：CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.3.1.18］，［FYU-981-011：CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.3.1.13］，［FYU-981-014：CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表14.3.4.4.1(1)］，［FYU-981-010：CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.3.1.13］より作成

(3) 痛風性関節炎の治療

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）において，痛風性関節炎が発現した場合は，原則として投与を中止せずそのまま服用させ，そこにコルヒチン，非ステロイド性消炎鎮痛剤，副腎皮質ステロイドなどを加えて治療することが推奨されている[4]．二重盲検試験で認められた痛風性関節炎では29件中27件，長期投与試験で認められた痛風性関節炎では62件中54件で治療が施され，その多くは非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与であった（付録表2.7.4.7-57，付録表2.7.4.7-58）．なお，痛風性関節炎の治療手段のうち，コルヒチンの投与は発作の予防措置として有効とされ[4]，痛風性関節炎の発現率の評価に影響を及ぼす可能性があることから，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験，長期投与試験）では全試験を通して，前治療及び治験薬投与期間におけるコルヒチンの併用投与を禁止した．

(4) 痛風性関節炎の被験者背景因子ごとの発現状況

本薬による痛風・高尿酸血症の治療において，痛風性関節炎の発現に影響する可能性がある被験者背景を考察するため，痛風性関節炎に関連する被験者背景要因（臨床診断名，投与前血清尿酸値，病型，高尿酸血症の罹病期間，高尿酸血症の治療期間）別に検討した．

1) 臨床診断名（痛風又は痛風結節，高尿酸血症）

臨床診断名別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率を，二重盲検試験については表2.7.4.2-34に，長期投与試験については表2.7.4.2-35に示した．

二重盲検試験及び長期投与試験の本薬全体における臨床診断名別の痛風性関節炎の発現率は，有害事象，副作用ともに痛風又は痛風結節で高い傾向が認められた．

表 2.7.4.2-34　臨床診断名別の痛風性関節炎の発現率（二重盲検試験の併合）

	本薬全体				本薬臨床用量			
	臨床診断名				臨床診断名			
	痛風又は痛風結節 (344例)		高尿酸血症 (78例)		痛風又は痛風結節 (259例)		高尿酸血症 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎(有害事象)	22	(6.4)	1	(1.3)	18	(6.9)	1	(1.6)
痛風性関節炎(副作用)	20	(5.8)	1	(1.3)	16	(6.2)	1	(1.6)

[付録 表 2.7.4.7-63 改変]

表 2.7.4.2-35　臨床診断名別の痛風性関節炎の発現率（長期投与試験）

	本薬全体			
	臨床診断名			
	痛風又は痛風結節 (274 例)		高尿酸血症 (56 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎（有害事象）	43	(15.7)	0	(0.0)
痛風性関節炎（副作用）	42	(15.3)	0	(0.0)

[付録 表 2.7.4.7-64 改変]

2）投与前血清尿酸値（8.0 mg/dL 未満，8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満，9.0 mg/dL 以上）

投与前血清尿酸値別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率を，二重盲検試験については表 2.7.4.2-36 に，長期投与試験については表 2.7.4.2-37 に示した．

二重盲検試験では，投与前血清尿酸値別の痛風性関節炎の発現率は，本薬全体において 9.0 mg/dL 以上で高い傾向が認められたが，本薬臨床用量では大きく異なることはなかった．

長期投与試験では，有害事象，副作用ともに発現率が大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.2-36　投与前血清尿酸値別の痛風性関節炎の発現率（二重盲検試験の併合）

	本薬全体						本薬臨床用量					
	投与前血清尿酸値(mg/dL)						投与前血清尿酸値(mg/dL)					
	＜8.0 (82例)		8.0≦ ＜9.0 (168例)		9.0≦ (172例)		＜8.0 (63例)		8.0≦ ＜9.0 (131例)		9.0≦ (126例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎(有害事象)	3	(3.7)	6	(3.6)	14	(8.1)	3	(4.8)	5	(3.8)	11	(8.7)
痛風性関節炎(副作用)	3	(3.7)	5	(3.0)	13	(7.6)	3	(4.8)	4	(3.1)	10	(7.9)

[付録 表 2.7.4.7-65 改変]

表 2.7.4.2-37 投与前血清尿酸値別の痛風性関節炎の発現率（長期投与試験）

	本薬全体					
	投与前血清尿酸値(mg/dL)					
	<8.0 (77例)		8.0≦<9.0 (124例)		9.0≦ (129例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
痛風性関節炎（有害事象）	8	(10.4)	12	(9.7)	23	(17.8)
痛風性関節炎（副作用）	8	(10.4)	12	(9.7)	22	(17.1)

[付録 表 2.7.4.7-66 改変]

3）病型［尿酸排泄低下型，非尿酸排泄低下型（正常型又は混合型）］

二重盲検試験及び長期投与試験の本薬全体における病型別の痛風性関節炎の発現率は，有害事象，副作用ともに病型別で大きく異なることはなかった（表 2.7.4.2-38，表 2.7.4.2-39）．

表 2.7.4.2-38 病型別の痛風性関節炎の発現率（二重盲検試験の併合）

	本薬全体				本薬臨床用量			
	病型分類				病型分類			
	尿酸排泄低下型 (365例)		混合型又は正常型 (57例)		尿酸排泄低下型 (276例)		混合型又は正常型 (44例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
痛風性関節炎(有害事象)	21	(5.8)	2	(3.5)	17	(6.2)	2	(4.5)
痛風性関節炎(副作用)	19	(5.2)	2	(3.5)	15	(5.4)	2	(4.5)

[付録 表 2.7.4.7-67 改変]

表 2.7.4.2-39 病型別の痛風性関節炎の発現率（長期投与試験）

	本薬全体			
	病型分類			
	尿酸排泄低下型 (283例)		非尿酸排泄低下型 (混合型+正常型) (47例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
痛風性関節炎（有害事象）	38	(13.4)	5	(10.6)
痛風性関節炎（副作用）	38	(13.4)	4	(8.5)

[付録 表 2.7.4.7-68 改変]

4）高尿酸血症の罹病期間（1年未満，1年以上 10 年未満，10 年以上）

二重盲検試験及び長期投与試験の本薬全体における高尿酸血症の罹病期間別の痛風性関節炎の発現率は，有害事象，副作用ともに罹病期間 1 年以上において，大きく異なることはなかった（表 2.7.4.2-40，表 2.7.4.2-41）．

表 2.7.4.2-40　罹病期間別の痛風性関節炎の発現率（二重盲検試験の併合）

	本薬全体						本薬臨床用量					
	高尿酸血症罹病期間						高尿酸血症罹病期間					
	＜1年 (19例)		1年≦＜10年 (191例)		10年≦ (212例)		＜1年 (15例)		1年≦＜10年 (145例)		10年≦ (160例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎(有害事象)	0	(0.0)	10	(5.2)	13	(6.1)	0	(0.0)	8	(5.5)	11	(6.9)
痛風性関節炎(副作用)	0	(0.0)	9	(4.7)	12	(5.7)	0	(0.0)	7	(4.8)	10	(6.3)

[付録表 2.7.4.7-69 改変]

表 2.7.4.2-41　罹病期間別の痛風性関節炎の発現率（長期投与試験）

	本薬全体					
	高尿酸血症罹病期間					
	<1 年 (33 例)		1 年≦<10 年 (176 例)		10 年≦ (121 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎（有害事象）	5	(15.2)	23	(13.1)	15	(12.4)
痛風性関節炎（副作用）	5	(15.2)	22	(12.5)	15	(12.4)

[付録表 2.7.4.7-70 改変]

5）高尿酸血症の治療期間（なし，1 年未満，1 年以上 10 年未満，10 年以上）

二重盲検試験及び長期投与試験の本薬全体における高尿酸血症の治療期間別の痛風性関節炎の発現率は，有害事象，副作用ともに治療期間が短いほど高くなる傾向が認められた（表 2.7.4.2-42，表 2.7.4.2-43）．

表 2.7.4.2-42 治療期間別の痛風性関節炎の発現率（二重盲検試験の併合）

	本薬全体							
	高尿酸血症治療期間							
	なし (102例)		<1年 (45例)		1年≦ <10年 (180例)		10年≦ (95例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎(有害事象)	6	(5.9)	5	(11.1)	8	(4.4)	4	(4.2)
痛風性関節炎(副作用)	5	(4.9)	4	(8.9)	8	(4.4)	4	(4.2)

	本薬臨床用量							
	高尿酸血症治療期間							
	なし (81例)		<1年 (41例)		1年≦ <10年 (134例)		10年≦ (64例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎(有害事象)	6	(7.4)	4	(9.8)	6	(4.5)	3	(4.7)
痛風性関節炎(副作用)	5	(6.2)	3	(7.3)	6	(4.5)	3	(4.7)

[付録表 2.7.4.7-71 改変]

表 2.7.4.2-43 治療期間別の痛風性関節炎の発現率（長期投与試験）

	本薬全体							
	高尿酸血症治療期間							
	なし (182 例)		<1 年 (31 例)		1 年≦<10 年 (80 例)		10 年≦ (37 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
痛風性関節炎（有害事象）	32	(17.6)	6	(19.4)	3	(3.8)	2	(5.4)
痛風性関節炎（副作用）	31	(17.0)	6	(19.4)	3	(3.8)	2	(5.4)

[付録表 2.7.4.7-72 改変]

2.7.4.2.1.5.3 肝関連の有害事象

本薬と同種同効薬であるベンズブロマロンは，重篤な肝障害が報告されており，肝障害を有する患者への投薬は制限されている[5]．本薬が肝障害を誘発するリスクについて，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）で認められた肝関連の有害事象を用いて検討を行った．肝関連の有害事象の発現状況について，(1) では重症度，発現時期，発現時用量ごとに検討し，(2) では肝関連の被験者背景要因（肝疾患合併症の有無，投与前肝機能検査値異常の有無）ごとに検討した．なお，肝関連の有害事象は，SMQ で「肝障害」に該当する基本語（PT）を評価した．

(1) 肝関連の有害事象の発現状況

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

二重盲検試験における肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-44 に，肝関連の副作用の発現率を表 2.7.4.2-45 に示した．肝関連の有害事象を発現した症例の一覧を，付録表 2.7.4.7-73 に示した．

肝関連の有害事象の発現率（以下，括弧内は発現例数及び発現件数）は，本薬全体 4.5%（19/422 例 32 件），本薬臨床用量 4.1%（13/320 例 23 件），プラセボ群では認められず，ベンズブロマロン群 2.0%（2/99 例 4 件），フェブキソスタット群 6.9%（7/101 例 7 件）であった．

器官別大分類（SOC）ごとの肝関連の有害事象の発現率は，本薬全体では，「肝胆道系障害」0.2%及び「臨床検査」4.3%であった．本薬臨床用量では，「肝胆道系障害」0.3%及び「臨床検査」3.8%であった．ベンズブロマロン群では，肝関連の有害事象は全て「臨床検査」で 2.0%であった．フェブキソスタット群では，「肝胆道系障害」3.0%及び「臨床検査」4.0%であった．

基本語（PT）ごとの肝関連の有害事象の発現率は，本薬全体では，γ-GTP 増加 2.1%（9/422 例 10 件），ALT 増加 1.9%（8/422 例 9 件），AST 増加 1.9%（8/422 例 9 件），血中ビリルビン増加 0.5%（2/422 例 2 件），肝機能検査異常 0.2%（1/422 例 1 件），脂肪肝 0.2%（1/422 例 1 件）であった．本薬臨床用量では，γ-GTP 増加 1.9%（6/320 例 7 件），ALT 増加 1.6%（5/320 例 6 件），AST 増加 1.6%（5/320 例 6 件），血中ビリルビン増加 0.6%（2/320 例 2 件），肝機能検査異常 0.3%（1/320 例 1 件），脂肪肝 0.3%（1/320 例 1 件）であった．

ベンズブロマロン群では，ALT 増加 2.0%（2/99 例 2 件），AST 増加 2.0%（2/99 例 2 件）であった．フェブキソスタット群では，肝機能検査異常 2.0%（2/101 例 2 件），脂肪肝 1.0%（1/101 例 1 件），肝機能異常 1.0%（1/101 例 1 件），肝障害 1.0%（1/101 例 1 件），γ-GTP 増加 1.0%（1/101 例 1 件），血中アルカリホスファターゼ増加 1.0%（1/101 例 1 件）であった．

肝関連の副作用の発現率は，本薬全体 1.2%（5/422 例 6 件），本薬臨床用量 0.6%（2/320 例 2 件），ベンズブロマロン群 2.0%（2/99 例 4 件），フェブキソスタット群 5.0%（5/101 例 5 件）であった．

器官別大分類（SOC）ごとの肝関連の副作用の発現率は，本薬全体では，「肝胆道系障害」0.2%及び「臨床検査」0.9%であった．本薬臨床用量では，「肝胆道系障害」0.3%及び「臨床検査」0.3%であった．ベンズブロマロン群では，「臨床検査」2.0%であった．フェブキソスタット群では，「肝胆道系障害」1.0%及び「臨床検査」4.0%であった．

基本語（PT）ごとの肝関連の副作用の発現率は，本薬全体では，γ-GTP 増加 0.5%（2/422 例 2 件），脂肪肝 0.2%（1/422 例 1 件），ALT 増加 0.2%（1/422 例 1 件），AST 増加 0.2%（1/422 例 1 件），血中ビリルビン増加 0.2%（1/422 例 1 件）であった．本薬臨床用量では，脂肪肝 0.3%（1/320 例 1 件），血中ビリルビン増加 0.3%（1/320 例 1 件）であった．本薬全体及び本薬臨床用量における肝関連の副作用の発現率は，いずれも 1%未満であった．

ベンズブロマロン群では，ALT 増加 2.0%（2/99 例 2 件），AST 増加 2.0%（2/99 例 2 件）であった．フェブキソスタット群では，肝機能検査異常 2.0%（2/101 例 2 件），肝障害

1.0%（1/101例1件），γ-GTP増加1.0%（1/101例1件），血中アルカリホスファターゼ増加1.0%（1/101例1件）であった.

二重盲検試験における，本薬の用量群ごとの肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-46 に，用量群ごとの肝関連の副作用の発現率を表 2.7.4.2-47 に示した.

肝関連の有害事象及び副作用の発現率について，用量の増加に伴って増加する傾向は認められなかった．また，基本語（PT）ごとでも，本薬の用量の増加に伴って発現率が高くなる傾向のある有害事象及び副作用は認められなかった.

表 2.7.4.2-44　肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
［付録表 2.7.4.7-75］

表 2.7.4.2-45 肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

P群：プラセボ群，B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群

［付録表 2.7.4.7-76］

表 2.7.4.2-46　肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象							
	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	4	(10.0)	2	(3.2)	9	(3.5)	4	(6.6)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	4	(10.0)	2	(3.2)	8	(3.1)	4	(6.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(5.0)	1	(1.6)	4	(1.5)	2	(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	2	(3.2)	4	(1.5)	1	(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(5.0)	1	(1.6)	4	(1.5)	1	(1.6)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(1.6)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-81］

表 2.7.4.2-47 肝関連の副作用の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の副作用							
	0.5 mg群 (40例)		1 mg群 (62例)		2 mg群 (259例)		4 mg群 (61例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(5.0)	1	(1.6)	1	(0.4)	1	(1.6)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	2	(5.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録表 2.7.4.7-82］

表 2.7.4.2-48　肝関連の有害事象の重症度別の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象											
	本薬全体 (422例)						本薬臨床用量 (320例)					
	重症度						重症度					
	軽度		中等度		高度		軽度		中等度		高度	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	19	(4.5)	0	(0.0)	1	(0.2)	13	(4.1)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝胆道系障害	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	18	(4.3)	0	(0.0)	1	(0.2)	12	(3.8)	0	(0.0)	1	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.2)	4	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	2	(0.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録表 2.7.4.7-79 改変］

表 2.7.4.2-49 肝関連の副作用の重症度別の集計（二重盲検試験の併合）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[付録 表 2.7.4.7-80 改変]

重症度ごとの肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-48 に，肝関連の副作用の発現率を表 2.7.4.2-49 に示した．

本薬全体における，肝関連の有害事象の重症度は，軽度が 4.5%（19/422 例 31 件），高度が 0.2%（1/422 例 1 件）であった（表 2.7.4.2-48，付録 2.7.4.7-73）．高度は ALT 増加（症例番号 F-47：FYU-981-003）で，その肝機能検査値の推移と経過を表 2.7.4.2-50 に示した．
ALT 増加は被験者の素因による変動であることから（当該被験者は肝機能障害を合併しており，AST 及び γ-GTP を含めた肝機能検査値が治験薬投与前から変動することがあった），治験責任医師により，治験薬との因果関係は否定された．

対照薬群における肝関連の有害事象のうち，重症度が高度であった事象は，フェブキソスタット群で 1 例 1 件（肝障害）であった．その他の肝関連の有害事象の重症度は，いずれも軽度であった．

表 2.7.4.2-50　肝機能検査値の推移と経過（症例番号 F-47：試験番号 FYU-981-003）

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

a：検査日 - 治験薬投与開始日（治験薬の投与開始日を 1 日目として起算）
b：検査日 - 治験薬投与終了日（治験薬の投与終了日を 0 日目として起算）
［CSR FYU-981-003（資料 5.3.5.1-1）12.3.2 項，表 14.3.4.1］より作成

肝関連の有害事象の発現時用量を分析すると，32 件中 8 件が 0.25 mg，10 件が 0.5 mg，1 件が 1 mg，9 件が 2 mg，4 件が 4 mg であった．発現時用量が 4 mg であった 4 件（3 例）の有害事象は，全て治験薬との因果関係が否定された．治療を施された肝関連の有害事象はなく，不変であった 3 件を除いた 29 件は，軽快又は消失（回復）した．不変であった 3 件は，血中ビリルビン増加，γ-GTP 増加及び脂肪肝で，重症度はいずれも軽度であった．脂肪肝を除き，治験薬との因果関係は否定された．

2）長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）

長期投与試験における肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-51 に，肝関連の副作用の発現率を表 2.7.4.2-52 に示した．肝関連の有害事象を発現した症例の一覧を，付録 表 2.7.4.7-74 に示した．

肝関連の有害事象の発現率は 6.7%（22/330 例 33 件）であった．

基本語（PT）ごとの肝関連の有害事象の発現率は，臨床検査では，ALT 増加 3.3%（11/330 例 11 件），AST 増加 2.7%（9/330 例 9 件），γ-GTP 増加 2.7%（9/330 例 9 件），血中ビリルビン増加 0.6%（2/330 例 2 件），尿中ウロビリノーゲン増加 0.3%（1/330 例 1 件）であり，臨床検査以外では，脂肪肝 0.3%（1/330 例 1 件）であった．

肝関連の副作用の発現率は 0.6%（2/330 例 4 件）であった.

基本語（PT）ごとの肝関連の副作用の発現率は，臨床検査では，γ-GTP 増加 0.6%（2/330 例 2 件），ALT 増加 0.3%（1/330 例 1 件），AST 増加 0.3%（1/330 例 1 件）であり，臨床検査以外の副作用は認められなかった.

表 2.7.4.2-51　肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

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

用語辞書:MedDRA/J Ver.21.0
[付録 表 2.7.4.7-83 改変]

表 2.7.4.2-52　肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用	
	本薬全体 (330 例)	
	発現 例数	発現率 (%)
全体	2	(0.6)
臨床検査	2	(0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)

用語辞書:MedDRA/J Ver.21.0
[付録 表 2.7.4.7-84 改変]

肝関連の有害事象の発現率の投与時期ごとの集計を表 2.7.4.2-53 に，肝関連の副作用の発現率の投与時期ごとの集計を表 2.7.4.2-54 に示した.

投与時期ごとの肝関連の有害事象の発現率（最低発現率～最高発現率）は，初期 I（≦2 週）が 0.6%，初期 II（2 週<≦6 週）が 1.2%，維持期（6 週<≦10 週～14 週<≦18 週）が 0.3%～0.3%，維持期（18 週<≦22 週～30 週<≦34 週）が 0.6%～1.7%，維持期（34 週<≦38 週～54 週<≦58 週）が 0.0%～1.0%であった．肝関連の有害事象について，発現時期に偏りは認められなかった．基本語（PT）ごとでは，2%以上認められた肝関連の有害事象（ALT 増加，AST 増加，γ-GTP 増加）の発現時期を検討したところ，偏りは認められなかった.

表 2.7.4.2-53 投与時期別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 本薬全体																	
	初期 I		初期 II		維持期													
	≦2 週		2 週< ≦6 週		6 週< ≦10 週		10 週< ≦14 週		14 週< ≦18 週		18 週< ≦22 週		22 週< ≦26 週		26 週< ≦30 週		30 週< ≦34 週	
	(330 例)		(328 例)		(320 例)		(317 例)		(315 例)		(313 例)		(308 例)		(305 例)		(303 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(0.6)	4	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(1.0)	5	(1.7)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)
臨床検査	2	(0.6)	4	(1.2)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.6)	2	(0.6)	3	(1.0)	5	(1.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	4	(1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.0)	2	(0.7)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.3)	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表 2.7.4.7-85 改変］

表 2.7.4.2-53　投与時期別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 本薬全体 維持期											
	34週< ≦38週 (108例)		38週< ≦42週 (107例)		42週< ≦46週 (107例)		46週< ≦50週 (106例)		50週< ≦54週 (105例)		54週< ≦58週 (105例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(1.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(1.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(1.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表 2.7.4.7-85 改変］

表 2.7.4.2-54 投与時期別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 本薬全体																	
	初期 I		初期 II		維持期													
	≦2 週 (330 例)		2 週< ≦6 週 (328 例)		6 週< ≦10 週 (320 例)		10 週< ≦14 週 (317 例)		14 週< ≦18 週 (315 例)		18 週< ≦22 週 (313 例)		22 週< ≦26 週 (308 例)		26 週< ≦30 週 (305 例)		30 週< ≦34 週 (303 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 本薬全体 維持期											
	34 週< ≦38 週 (108 例)		38 週< ≦42 週 (107 例)		42 週< ≦46 週 (107 例)		46 週< ≦50 週 (106 例)		50 週< ≦54 週 (105 例)		54 週< ≦58 週 (105 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書:MedDRA/J Ver.21.0

[付録 表 2.7.4.7-86_改変]

肝関連の有害事象の発現率の重症度ごとの集計を表 2.7.4.2-55 に，肝関連の副作用の発現率の重症度ごとの集計を表 2.7.4.2-56 に示した．

肝関連の有害事象の重症度は，軽度が 5.8%（19/330 例 26 件）が，中等度が 1.8%（6/330 例 6 件），高度が 0.3%（1/330 例 1 件）であった（表 2.7.4.2-55，付録 2.7.4.7-74）．中等度は AST 増加 1 件，γ-GTP 増加 3 件，血中ビリルビン増加 2 件であった．高度は ALT 増加（症例番号 15-27：FYU-981-010）で，その肝機能検査値の推移と経過を表 2.7.4.2-57 に示した．当該事象は，副作用と判断された．

表 2.7.4.2-55　肝関連の有害事象の重症度別の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象 本薬全体 (330 例)					
	軽度		中等度		高度	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	19	(5.8)	6	(1.8)	1	(0.3)
肝胆道系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	19	(5.8)	6	(1.8)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	(3.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(2.4)	1	(0.3)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(1.8)	3	(0.9)	0	(0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-87 改変］

表 2.7.4.2-56　肝関連の副作用の重症度別の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用 本薬全体 (330 例)					
	軽度		中等度		高度	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
臨床検査	2	(0.6)	1	(0.3)	1	(0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.3)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-88 改変］

表 2.7.4.2-57　肝機能検査値の推移と経過（症例番号 15-27：試験番号 FYU-981-010）

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

a：検査日 - 治験薬投与開始日（治験薬の投与開始日を1日目として起算）
b：検査日 - 治験薬投与終了日（治験薬の投与終了日を0日目として起算）
[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）12.4.2.3.1項（1），（2），（3）]より作成

肝関連の有害事象の発現時用量を分析すると，3件が 0.5 mg，4件が 1 mg，22件が 2 mg，4件が 4 mg であった．発現時用量が 4 mg であった4件（3例）の有害事象は，いずれも治験薬との因果関係が否定された．治療が施された肝関連の有害事象はなく，不変であった5件を除いた28件は，軽快又は消失（回復）した．不変であった5件（4例）の有害事象の重症度は，いずれも軽度で，治験薬との因果関係は否定された．

(2) 肝関連の有害事象の被験者背景因子ごとの解析

肝関連の有害事象の発現に影響する可能性がある被験者背景を考察するため，肝疾患合併症の有無及び投与前肝機能検査値異常の有無別に検討した．

1) 肝疾患合併症

肝疾患合併症は，症例報告書に記載された合併症名により分類し，肝疾患合併症あり［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症例］と肝疾患合併症なし（該当しない症例）に区分した．

二重盲検試験における，肝疾患合併症の有無別の肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-58 に，副作用の発現率を表 2.7.4.2-59 に示した．

肝疾患合併症なしとありの肝関連の有害事象の発現率は，本薬全体では 3.1%（9/290 例）と 7.6%（10/132 例），本薬臨床用量では 3.3%（7/212 例）と 5.6%（6/108 例），ベンズブロマロン群では 3.1%（2/64 例）と 0.0%（0/35 例），フェブキソスタット群では 6.2%（4/65 例）と 8.3%（3/36 例）であった．

肝疾患合併症なしとありの肝関連の副作用の発現率は，本薬全体では 1.0%（3/290 例）と 1.5%（2/132 例），本薬臨床用量では 0.9%（2/212 例）と 0.0%（0/108 例），ベンズブロマロン群 3.1%（2/64 例）と 0.0%（0/35 例），フェブキソスタット群では 3.1%（2/65 例）と 8.3%（3/36 例）であった．

本薬全体の肝関連の有害事象の発現率は，肝疾患合併症ありで高い傾向が認められたものの，肝関連の副作用の発現率では，肝疾患合併症の有無で大きく異なることはなかった．また，本薬臨床用量では肝疾患合併症の有無で大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.2-58 肝疾患合併症有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象							
	本薬全体				本薬臨床用量			
	肝疾患合併症				肝疾患合併症			
	なし (290例)		あり (132例)		なし (212例)		あり (108例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	9	(3.1)	10	(7.6)	7	(3.3)	6	(5.6)
肝胆道系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	8	(2.8)	10	(7.6)	6	(2.8)	6	(5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(1.4)	5	(3.8)	3	(1.4)	3	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.0)	5	(3.8)	2	(0.9)	3	(2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	(1.0)	5	(3.8)	2	(0.9)	3	(2.8)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	(0.8)	1	(0.5)	1	(0.9)
肝機能検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象							
	B群				F群			
	肝疾患合併症				肝疾患合併症			
	なし (64例)		あり (35例)		なし (65例)		あり (36例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(3.1)	0	(0.0)	4	(6.2)	3	(8.3)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	1	(2.8)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
臨床検査	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(3.1)	2	(5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
プラセボ群では，肝関連の有害事象の発現が認められなかったため，表中に結果を示していない．
［付録表 2.7.4.7-89 改変］

表 2.7.4.2-59　肝疾患合併症有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の副作用							
	本薬全体				本薬臨床用量			
	肝疾患合併症				肝疾患合併症			
	なし (290例)		あり (132例)		なし (212例)		あり (108例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	3	(1.0)	2	(1.5)	2	(0.9)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	2	(0.7)	2	(1.5)	1	(0.5)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の副作用							
	B群				F群			
	肝疾患合併症				肝疾患合併症			
	なし (64例)		あり (35例)		なし (65例)		あり (36例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(3.1)	3	(8.3)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
臨床検査	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(3.1)	2	(5.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
プラセボ群では，肝関連の副作用の発現が認められなかったため，表中に結果を示していない．
［付録 表 2.7.4.7-90 改変］

長期投与試験における，肝疾患合併症の有無別の肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-60 に，副作用の発現率を表 2.7.4.2-61 に示した．

肝疾患合併症の有無別の肝関連の有害事象の発現率は，なしとありでそれぞれ 4.2%（9/216 例）と 11.4%（13/114 例）であった．肝疾患合併症の有無別の肝関連の副作用の発現率は，なしとありでそれぞれ 0.9%（2/216 例）と 0.0%（0/114 例）であった．

長期投与試験における肝関連の有害事象の発現率は，肝疾患合併症ありで高い傾向が認められたが，肝関連の副作用の発現率は，肝疾患合併症の有無で大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.2-60　肝疾患合併症有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体			
	肝疾患合併症			
	なし (216 例)		あり (114 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	9	(4.2)	13	(11.4)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.9)
臨床検査	9	(4.2)	13	(11.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(2.3)	6	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.9)	7	(6.1)
血中ビリルビン増加	1	(0.5)	1	(0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(2.3)	4	(3.5)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	(0.0)	1	(0.9)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-91 改変］

表 2.7.4.2-61　肝疾患合併症有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体			
	肝疾患合併症			
	なし (216 例)		あり (114 例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(0.9)	0	(0.0)
臨床検査	2	(0.9)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.5)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.9)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-92 改変］

2）投与前肝機能検査値異常

投与前肝機能検査値異常は，投与前のALT又はAST値により分類し，投与前肝機能検査値異常あり（ALT又はASTいずれか一つでも基準値上限を超えている症例）となし（該当しない症例）に区分した．

二重盲検試験における，投与前肝機能検査値異常の有無別の肝関連の有害事象を表2.7.4.2-62に，副作用の発現率を表2.7.4.2-63に示した．

投与前肝機能検査値異常なしとありの肝関連の有害事象発現率は，本薬全体では3.4%（12/352例）と10.0%（7/70例），本薬臨床用量では3.4%（9/268例）と7.7%（4/52例），ベンズブロマロン群では2.4%（2/84例）と0.0%（0/15例），フェブキソスタット群では4.1%（3/73例）と14.3%（4/28例）であった．

投与前肝機能検査値異常なしとありの肝関連の副作用の発現率は，本薬全体では0.6%（2/352例）と4.3%（3/70例），本薬臨床用量では0.4%（1/268例）と1.9%（1/52例），ベンズブロマロン群では2.4%（2/84例）と0.0%（0/15例），フェブキソスタット群では2.7%（2/73例）と10.7%（3/28例）であった．

本薬全体及び本薬臨床用量の肝関連の有害事象の発現率は，投与前肝機能検査値異常ありで高い傾向が認められ，本薬全体における肝関連の副作用の発現率も投与前肝機能検査値異常ありで高い傾向が認められたが，本薬臨床用量における肝関連の副作用の発現例数は，投与前肝機能検査値異常の有無でそれぞれ1例のみで，明確な傾向は認められなかった．

表 2.7.4.2-62 投与前肝機能検査値異常の有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象							
	本薬全体				本薬臨床用量			
	投与前肝機能検査値異常				投与前肝機能検査値異常			
	なし (352例)		あり (70例)		なし (268例)		あり (52例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	12	(3.4)	7	(10.0)	9	(3.4)	4	(7.7)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	12	(3.4)	6	(8.6)	9	(3.4)	3	(5.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(2.3)	1	(1.4)	6	(2.2)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.4)	3	(4.3)	3	(1.1)	2	(3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	(1.1)	4	(5.7)	3	(1.1)	2	(3.8)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	1	(1.4)	1	(0.4)	1	(1.9)
肝機能検査異常	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の有害事象							
	B群				F群			
	投与前肝機能検査値異常				投与前肝機能検査値異常			
	なし (84例)		あり (15例)		なし (73例)		あり (28例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(2.4)	0	(0.0)	3	(4.1)	4	(14.3)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(7.1)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
肝機能異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
臨床検査	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(7.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
プラセボ群では，肝関連の有害事象の発現が認められなかったため，表中に結果を示していない．
〔付録 表 2.7.4.7-93 改変〕

表 2.7.4.2-63 投与前肝機能検査値異常の有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（二重盲検試験の併合）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の副作用							
	本薬全体				本薬臨床用量			
	投与前肝機能検査値異常				投与前肝機能検査値異常			
	なし (352例)		あり (70例)		なし (268例)		あり (52例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(0.6)	3	(4.3)	1	(0.4)	1	(1.9)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.9)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	2	(0.6)	2	(2.9)	1	(0.4)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	肝関連の副作用							
	B群				F群			
	投与前肝機能検査値異常				投与前肝機能検査値異常			
	なし (84例)		あり (15例)		なし (73例)		あり (28例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	3	(10.7)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
臨床検査	2	(2.4)	0	(0.0)	2	(2.7)	2	(7.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)
血中ビリルビン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
B群：ベンズブロマロン群，F群：フェブキソスタット群
プラセボ群では，肝関連の副作用の発現が認められなかったため，表中に結果を示していない．
［付録表 2.7.4.7-94 改変］

長期投与試験における，投与前肝機能検査値異常の有無別の肝関連の有害事象の発現率を表 2.7.4.2-64 に，副作用の発現率を表 2.7.4.2-65 に示した．

投与前肝機能検査値異常なしとありの肝関連の有害事象発現率は，なしとありでそれぞれ 6.3%（17/270 例）と 8.3%（5/60 例）であった．

投与前肝機能検査値異常なしとありの肝関連の副作用発現率は，なしとありでそれぞれ 0.7%（2/270 例）と 0.0%（0/60 例）であった．

長期投与試験における肝関連の有害事象及び副作用は，有害事象，副作用ともに投与前肝機能検査値異常の有無で大きく異なることはなかった．

表 2.7.4.2-64　投与前肝機能検査値異常の有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体			
	投与前肝機能検査値異常			
	なし (270 例)		あり (60 例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	17	(6.3)	5	(8.3)
肝胆道系障害	1	(0.4)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	17	(6.3)	5	(8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(3.3)	2	(3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(2.6)	2	(3.3)
血中ビリルビン増加	1	(0.4)	1	(1.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	(3.0)	1	(1.7)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-95 改変］

表 2.7.4.2-65　投与前肝機能検査値異常の有無別の肝関連の副作用ののSOC/PT の集計（長期投与試験）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体			
	投与前肝機能検査値異常			
	なし (270 例)		あり (60 例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
全体	2	(0.7)	0	(0.0)
臨床検査	2	(0.7)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.7)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
［付録 表 2.7.4.7-96 改変］

2.7.4.2.1.5.4　尿路結石の有害事象

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

・尿路結石の既往歴のある患者

・同意取得後以降の臨床検査において，尿pHが6.0未満の患者

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

なお，個々の試験における，尿アルカリ化剤（クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物）の併用状況を表2.7.4.2-66に示した．

表2.7.4.2-66　併用薬の集計：クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物

試験番号	治験薬群	安全性解析対象例数	併用例数	割合
FYU-981-003	プラセボ群	20例	15例	75.0%
	1 mg群	20例	19例	95.0%
	2 mg群	19例	19例	100.0%
	4 mg群	21例	17例	81.0%
FYU-981-006	プラセボ群	39例	29例	74.4%
	0.5 mg群	40例	37例	92.5%
	1 mg群	42例	36例	85.7%
	2 mg群	39例	39例	100%
	4 mg群	40例	34例	85.0%
FYU-981-011	2 mg群	102例	77例	75.5%
	ベンズブロマロン群	99例	69例	69.7%
FYU-981-014	2 mg群	99例	74例	74.7%
	フェブキソスタット群	101例	76例	75.2%
FYU-981-010	本薬全体	330例	296例	89.7%
	(2 mg)	277例	250例	90.3%
	(4 mg)	43例	38例	88.4%
FYU-981-013	尿酸排泄低下型群	13例	13例	100.0%
	尿酸産生過剰型群	13例	13例	100.0%

［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.3.6.1］，［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.3.6］，［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.3.5］，［CSR FYU-981-014（資料5.3.5.1-4）表14.1.4.1.3］，［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.3.5］，［CSR FYU-981-013（資料5.3.4.2-2）表14.1.4.1.2］より作成

本薬が尿路結石を誘発するリスクについて，安全性評価項目として腹部画像診断を実施している第III相フェブキソスタット対照二重盲検試験（試験番号FYU-981-014），長期投与試験（試験番号FYU-981-010），痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号FYU-981-013）の試験成績に基づき，検討した．なお，尿路結石の有害事象として，器官別大分類（SOC）「腎および尿路障害」のうち，HLGT「尿石症」に該当する有害事象［基本語（PT）の「膀胱結石」，「前立腺結石」，「尿道結石」，「尿路結石」，「尿管結石症」，「腎石灰沈着症」，「腎結石症」，「鹿角状結石」］を評価した．

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

(1) 第III相フェブキソスタット対照二重盲検試験（試験番号FYU-981-014）

尿路結石の有害事象は認められなかった（2.7.6.16項参照）．

(2) 長期投与試験（試験番号FYU-981-010）

長期投与試験における尿路結石の有害事象の発現率を表2.7.4.2-67に示した．尿路結石の有害事象を発現した症例一覧を表2.7.4.2-68に示した．

尿路結石の有害事象の発現率（以下，括弧内は発現例数及び発現件数）は，2.1%（7/330例7件）であった．基本語（PT）ごとの尿路結石の有害事象の発現率は，腎結石症1.5%（5/330例5件），腎石灰沈着症0.6%（2/330例2件）であった．発現時用量（検査時）は，7件中4件が2 mg，3件が4 mgであった．重篤と判断された事象はなく，いずれも重症度は全て軽度であった．尿路結石の有害事象を発現したいずれの症例も，尿路結石の既往歴はなく，7例中5例は事象発現前から尿アルカリ化剤を服用していた．また，尿路結石の有害事象は，消失（回復）した1例を除き，不変であった．

尿路結石の有害事象は，全て副作用と判断された．

表2.7.4.2-67　尿路結石の有害事象のSOC/PTの集計（長期投与試験）

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

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［付録 表2.7.4.7-97改変］

表 2.7.4.2-68　尿路結石の有害事象を発現した症例の一覧（長期投与試験）

試験番号	症例番号	本薬の投与終了時用量	年齢/性別	有害事象基本語(医師記載名)	発現時期(発現時用量)/発現までの日数[a]	転帰/持続期間[b]	重篤性/重症度	治験薬の措置	治療の有無	尿路結石既往の有無/尿アルカリ化剤処方の有無/投与開始までの日数[c]	治験薬との因果関係
FYU-981-010	03-15	4 mg	58歳/男	腎結石症(腎結石)	維持期(投与18～34週後)(4 mg)/238	不変/50	非重篤/軽度	投与中止	なし	なし/あり/44	多分関連あり
	03-16	4 mg	47歳/男	腎結石症(腎結石)	維持期(投与18～34週後)(4 mg)/250	不変/30	非重篤/軽度	投与継続	なし	なし/なし/－	多分関連あり
	09-11	2 mg	49歳/男	腎結石症(腎結石)	維持期(投与18～34週後)(2 mg)/238	消失(回復)/29	非重篤/軽度	投与継続	なし	なし/あり/148	明らかに関連あり
	16-01	2 mg	45歳/男	腎結石症(腎結石)	維持期(投与18～34週後)(2 mg)/244	不変/29	非重篤/軽度	投与中止	なし	なし/あり/101	関連あるかもしれない
	24-04	4 mg	57歳/男	腎結石症(腎結石(左))	維持期(投与18～34週後)(4 mg)/233	不変/27	非重篤/軽度	投与中止	なし	なし/あり/42	多分関連あり
	24-09	2 mg	47歳/男	腎石灰沈着症(腎石灰沈着症(左))	維持期(投与18～34週後)(2 mg)/235	不変/30	非重篤/軽度	投与継続	なし	なし/あり/67	多分関連あり
	24-11	2 mg	57歳/男	腎石灰沈着症(腎石灰沈着症(左))	維持期(投与18～34週後)(2 mg)/238	不変/22	非重篤/軽度	投与継続	なし	なし/なし/－	多分関連あり

a：有害事象発現日 - 治験薬投与開始日（治験薬の投与開始日を1日目として起算）
b：回復日または転帰確認日 - 有害事象発現日（有害事象の発現日を1日目として起算）
c：尿アルカリ化剤の投与開始日 - 治験薬投与開始日（治験薬の投与開始日を1日目として起算）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表16.2.4.1，表16.2.7.3］より作成

(3) 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-013）
尿路結石の有害事象は認められなかった（2.7.6.12 項参照）．

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

臨床試験で認められたその他の重篤な有害事象については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に記載し，その他の重要な有害事象については，それぞれの治験総括報告書に記載した．

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　臨床検査値の要約統計量

臨床検査の投与前後の検査値及びその変化量の要約統計量について，個々の試験成績に基づき検討を行った．

2.7.4.3.1.1　二重盲検試験

(1) 前期第II相（IIa）二重盲検試験（試験番号FYU-981-003）

［資料5.3.5.1-1］

臨床検査項目の計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が各群［プラセボ群，本薬（1 mg，2 mg，4 mg）群］で散見されたが（対応のあるt検定：$p < 0.05$），いずれの項目も基準値内の推移であった（CSR FYU-981-003表14.3.5.1）．

尿検査の定性項目について，各群の各時点とも投与前値と有意な差は認められなかった（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p < 0.05$）（CSR FYU-981-003表14.3.5.5）．

(2) 後期第II相（IIb）二重盲検試験（試験番号FYU-981-006）

［資料5.3.5.1-2］

臨床検査項目の計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が各群［プラセボ群，本薬（0.5 mg，1 mg，2 mg，4 mg）群］で散見されたが（対応のあるt検定：$p < 0.05$），プラセボ群の投与2週後の中性脂肪を除き，いずれの項目も基準値内の推移であった（CSR FYU-981-006表14.3.5.1）．

尿検査の定性項目について，本薬0.5 mg群の投与12週後の尿沈渣（扁平上皮）を除き，投与前値との有意差は認められなかった（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p < 0.05$）（CSR FYU-981-006表14.3.5.3）．

(3) 第III相ベンズブロマロン対照二重盲検試験（試験番号FYU-981-011）

［資料5.3.5.1-3］

臨床検査項目の計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が各群（本薬2 mg群，ベンズブロマロン群）で散見されたが（対応のあるt検定：$p < 0.05$），中性脂肪を除き，いずれの項目も基準値内の推移であった（CSR FYU-981-011表14.3.4.1）．

中性脂肪は，両群の投与後すべての時点で投与前値からの変化量に有意差が認められたが，その変動は大きなものではなかった（CSR FYU-981-011表14.3.4.1）．

尿検査の定性項目で有意差が認められた項目は（Wilcoxonの符号付き順位検定：$p < 0.05$），本薬2 mg群では尿潜血（投与14週後，投与終了時）で，ベンズブロマロン群では尿潜血（投与終了時）及び尿沈渣（扁平上皮）（投与2週後，投与6週後，投与10週後，投与14週後，投与終了時）であった（CSR FYU-981-011表14.3.4.2）．

(4) 第III相フェブキソスタット対照二重盲検試験（試験番号FYU-981-014）

［資料5.3.5.1-4］

各臨床検査値の測定値（平均値及び中央値）について，中性脂肪及びBMGはいずれかの群で基準値外が認められたが，中性脂肪及びBMG以外の検査項目については，いずれの群においても全ての評価時期で基準値内であった．中性脂肪は本薬2 mg群の全評価時期にお

いて平均値及び中央値が基準値外であり，フェブキソスタット群の全評価時期において平均値が基準値外であった．また，BMGはフェブキソスタット群の一部の評価時期において平均値が基準値外であった．いずれも基準値との差は大きくなく，臨床的に問題となるものではなかった．

各臨床検査値の変化量について，以下の項目の一部の評価時期で本薬2 mg群とフェブキソスタット群の間で有意差が認められた（Wilcoxon 2標本検定：有意水準両側5%）．

有意差が認められた項目は，AST（投与14週後，終了時），ALT（投与14週後，終了時），ALP（投与終了時），AMG（クレアチニン換算）（投与10週後，終了時）であり，これらのいずれの項目においても，有意差が認められた評価時期において測定値（AMGはクレアチニン換算前の検査値）が基準値外を示した症例が認められ，一部は有害事象と判断された（AST（フェブキソスタット群2例）及びALT（本薬2 mg群1例，フェブキソスタット群2例），ALP（フェブキソスタット群1例））．フェブキソスタット群の3例（ASTの2例，ALTの2例は同一被験者）はいずれも副作用と判断された．本薬2 mg群の1例は治験薬との因果関係が否定された．

臨床検査（定性値）の集計において，特記すべきものはなかった（2.7.6.16項参照）．

2.7.4.3.1.2　長期投与試験

[資料5.3.5.2-1]

臨床検査について，投与前値からの変化量で有意差の認められた項目が散見されたが，その変化量は大きなものではなく，要約統計量は基準値内又は基準値を僅かに逸脱する程度であった．また，投与の継続に伴って変動する項目は認められず，投与終了時用量ごとでも特筆すべき変動は認められなかった（CSR FYU-981-010表14.3.4.1）．

2.7.4.3.2　臨床検査値の基準値逸脱症例の割合

2.7.4.3.2.1　二重盲検試験の併合

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における血液学的検査，血液生化学検査，尿検査（定量）及び尿定性検査の基準値から逸脱した被験者の割合の推移（検査時期別）を付録表2.7.4.7-103に示した．

投与後に，基準値からの逸脱例が顕著に増加した検査項目はなかった．

なお，各試験で共通して測定していない項目（微量アルブミン）及び基準値の有無が試験ごとに異なる項目（尿沈渣，浸透圧）は併合しなかったが，個々の試験における要約統計量及びその変化量において特筆すべき変動は認められなかった．

2.7.4.3.2.2　長期投与試験

長期投与試験（試験番号FYU-981-010）における血液学的検査，血液生化学検査，尿検査（定量）及び尿定性検査の基準値から逸脱した被験者の割合の推移（検査時期別）を付録表2.7.4.7-105に示した．

投与後に，基準値からの逸脱例が顕著に増加した検査項目はなかった．また，投与の継続に伴って増加する傾向のある検査項目は認められなかった．

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

血圧（収縮期血圧，拡張期血圧）及び脈拍数の投与前後の検査値及びその変化量の要約統計量について，個々の試験成績に基づき検討を行った．

2.7.4.4.1.1 二重盲検試験

（1）前期第II相（IIa）二重盲検試験（試験番号FYU-981-003）

各群［プラセボ群，本薬（1 mg，2 mg，4 mg）群］のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）は，収縮期血圧において，プラセボ群の投与2，4週後に，拡張期血圧において，本薬2 mg群の投与8週後，本薬4 mg群の投与4週後に投与前値との有意差が認められたが（対応のあるt検定：$p<0.05$），用量依存的，経時的な作用ではないと考えられ，脈拍数は各群の全ての時点で有意差は認められなかった（2.7.6.13項参照）．

（2）後期第II相（IIb）二重盲検試験（試験番号FYU-981-006）

各群［プラセボ群，本薬（0.5 mg，1 mg，2 mg，4 mg）群］のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）は，収縮期血圧において，本薬1 mg群の投与2週後，本薬2 mg群の投与8週後，本薬4 mg群の投与2週後に，脈拍数において，プラセボ群の投与12週後，本薬0.5 mg群の投与8，12週後，本薬2 mg群の投与2，4，8，12週後，本薬4 mg群の投与2，4，8，12週後に投与前値との有意差が認められた（対応のあるt検定：$p<0.05$）（2.7.6.14項参照）．

（3）第III相ベンズブロマロン対照二重盲検試験（試験番号FYU-981-011）

各群（本薬2 mg群，ベンズブロマロン群）のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）において，投与前値からの変化量については，全ての項目で一部の時点に有意差が認められたが（対応のあるt検定：$p<0.05$），その変化量は大きなものではなく，臨床的に問題ないものと考えられた（2.7.6.15項参照）．

（4）第III相フェブキソスタット対照二重盲検試験（試験番号FYU-981-014）

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍）において，投与前からの変化量は，いずれの評価時期，対象群においても大きいものではなかった．また，いずれの評価時期でも投与群間で大きな違いはなかった（2.7.6.16項参照）．

2.7.4.4.1.2 長期投与試験

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の推移について，いずれの項目でも投与前値からの変化量で有意差が認められたが（対応のあるt検定：$p<0.05$），その変化量は大きなものではなく，基準値内又は基準値上限を僅かに上回る程度の変動であり，臨床的に問題ないものと考えられた．また，本薬の投与終了時用量ごとでも特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.17項参照）．

2.7.4.4.2 12誘導心電図

12誘導心電図の臨床的に問題となる所見の有無の集計結果に基づき検討した．

2.7.4.4.2.1 二重盲検試験

(1) 前期第II相（IIa）二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003）

12誘導心電図における投与前後の臨床的に問題となる所見の有無について，各群［プラセボ群，本薬（1 mg，2 mg，4 mg）群］のいずれの時点においても投与前と有意差は認められなかった（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p < 0.05$）（2.7.6.13項参照）．

(2) 後期第II相（IIb）二重盲検試験（試験番号 FYU-981-006）

12誘導心電図における投与前後の臨床的に問題となる所見の有無について，各群［プラセボ群，本薬（0.5 mg，1 mg，2 mg，4 mg）群］のいずれの時点においても投与前と有意差は認められなかった（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p < 0.05$）（2.7.6.14項参照）．

(3) 第III相ベンズブロマロン対照二重盲検試験（試験番号 FYU-981-011）

12誘導心電図において，投与前後の臨床的に問題となる所見の有無については各群（本薬2 mg群，ベンズブロマロン群）とも投与前と比べて有意差は認められなかった（Wilcoxonの符号付き順位検定：$p < 0.05$）（2.7.6.15項参照）．

(4) 第III相フェブキソスタット対照二重盲検試験（試験番号 FYU-981-014）

投与前に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は，FYU-981群及びフェブキソスタット群でそれぞれ3.0%（2/99例）及び5.0%（5/101例）であった．また，投与終了時に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は，FYU-981群及びフェブキソスタット群でそれぞれ2.1%（2/97例）及び5.0%（5/101例）であった．そのうち，投与終了時に新たに異常所見が認められたのは，フェブキソスタット群の上室性期外収縮（1例）であり，その他は投与前に異常所見があった被験者であった（2.7.6.16項参照）．

2.7.4.4.2.2 長期投与試験

12誘導心電図において，投与前と比較して有意な変動は認められなかった（Wilcoxonの符号付き順位検定：$p < 0.05$）（2.7.6.17項参照）．

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

12誘導心電図において，投与前後の臨床的に問題となる所見の有無について，いずれの治験薬（プラセボ，本薬2 mg，本薬10 mg，モキシフロキサシン）を投与した場合でも有意差（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p < 0.05$）は認められなかった（2.7.6.10項参照）．

なお，薬力学及び薬物動態の検討により，本薬の2 mg及び10 mg投与時におけるQT/QTcF延長作用は陰性であることが確認された（2.7.2.2.2.1.5項参照）．

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

被験者背景要因［年齢，性別，BMI，臨床診断名，投与前血清尿酸値，病型，腎機能（投与前eGFR），肝機能（肝疾患合併症，投与前肝機能検査値異常）］ごとに，本薬の安全性を検討した．

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合：試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014，長期投与試験：試験番号 FYU-981-010）における，人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）ごとの有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.5-1，表 2.7.4.5-2，表 2.7.4.5-3 及び表 2.7.4.5-4 に示した．

表 2.7.4.5-1　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：有害事象の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

項目	分類	有害事象					
		本薬全体 (422例)			本薬臨床用量 (320例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		422	205	(48.6)	320	154	(48.1)
性別	男性	418	203	(48.6)	316	152	(48.1)
	女性	4	2	(50.0)	4	2	(50.0)
年齢(歳)	＜65	323	158	(48.9)	251	120	(47.8)
	65≦	99	47	(47.5)	69	34	(49.3)
BMI(kg/m^2)	＜25.0	172	84	(48.8)	128	66	(51.6)
	25.0≦	250	121	(48.4)	192	88	(45.8)
臨床診断名	痛風又は痛風結節	344	174	(50.6)	259	127	(49.0)
	高尿酸血症	78	31	(39.7)	61	27	(44.3)
病型分類	尿酸排泄低下型	365	176	(48.2)	276	132	(47.8)
	混合型又は正常	57	29	(50.9)	44	22	(50.0)
高尿酸血症罹病期間	＜1年	19	7	(36.8)	15	7	(46.7)
	1年≦＜10年	191	99	(51.8)	145	74	(51.0)
	10年≦	212	99	(46.7)	160	73	(45.6)
高尿酸血症治療期間	なし	102	37	(36.3)	81	29	(35.8)
	＜1年	45	25	(55.6)	41	22	(53.7)
	1年≦＜10年	180	103	(57.2)	134	77	(57.5)
	10年≦	95	40	(42.1)	64	26	(40.6)
投与前血清尿酸値 (mg/dL)	＜8.0	82	40	(48.8)	63	30	(47.6)
	8.0≦＜9.0	168	77	(45.8)	131	60	(45.8)
	9.0≦	172	88	(51.2)	126	64	(50.8)
投与前eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	＜60	92	48	(52.2)	73	36	(49.3)
	60≦＜90	298	140	(47.0)	226	108	(47.8)
	90≦	32	17	(53.1)	21	10	(47.6)
肝疾患合併症の有無	なし	290	139	(47.9)	212	102	(48.1)
	あり	132	66	(50.0)	108	52	(48.1)
飲酒習慣の有無	なし	145	67	(46.2)	109	49	(45.0)
	あり	277	138	(49.8)	211	105	(49.8)
家族歴の有無	なし	322	154	(47.8)	244	112	(45.9)
	あり	100	51	(51.0)	76	42	(55.3)
尿路結石既往の有無	なし	363	172	(47.4)	274	127	(46.4)
	あり	59	33	(55.9)	46	27	(58.7)
投与前肝機能検査値異常の有無	なし	352	171	(48.6)	268	129	(48.1)
	あり	70	34	(48.6)	52	25	(48.1)

[付録 表 2.7.4.7-106 改変]

表 2.7.4.5-2　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験の併合）

項目	分類	副作用					
		本薬全体 (422例)			本薬臨床用量 (320例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		422	70	(16.6)	320	53	(16.6)
性別	男性	418	69	(16.5)	316	52	(16.5)
	女性	4	1	(25.0)	4	1	(25.0)
年齢(歳)	＜65	323	58	(18.0)	251	44	(17.5)
	65≦	99	12	(12.1)	69	9	(13.0)
BMI(kg/m^2)	＜25.0	172	28	(16.3)	128	23	(18.0)
	25.0≦	250	42	(16.8)	192	30	(15.6)
臨床診断名	痛風又は痛風結節	344	60	(17.4)	259	45	(17.4)
	高尿酸血症	78	10	(12.8)	61	8	(13.1)
病型分類	尿酸排泄低下型	365	64	(17.5)	276	48	(17.4)
	混合型又は正常	57	6	(10.5)	44	5	(11.4)
高尿酸血症罹病期間	＜1年	19	4	(21.1)	15	4	(26.7)
	1年≦ ＜10年	191	31	(16.2)	145	24	(16.6)
	10年≦	212	35	(16.5)	160	25	(15.6)
高尿酸血症治療期間	なし	102	17	(16.7)	81	14	(17.3)
	＜1年	45	9	(20.0)	41	8	(19.5)
	1年≦ ＜10年	180	28	(15.6)	134	22	(16.4)
	10年≦	95	16	(16.8)	64	9	(14.1)
投与前血清尿酸値 (mg/dL)	＜8.0	82	9	(11.0)	63	7	(11.1)
	8.0≦ ＜9.0	168	25	(14.9)	131	21	(16.0)
	9.0≦	172	36	(20.9)	126	25	(19.8)
投与前eGFR (mL/min/1.73m^2)	＜60	92	15	(16.3)	73	12	(16.4)
	60≦ ＜90	298	46	(15.4)	226	36	(15.9)
	90≦	32	9	(28.1)	21	5	(23.8)
肝疾患合併症の有無	なし	290	48	(16.6)	212	36	(17.0)
	あり	132	22	(16.7)	108	17	(15.7)
飲酒習慣の有無	なし	145	18	(12.4)	109	14	(12.8)
	あり	277	52	(18.8)	211	39	(18.5)
家族歴の有無	なし	322	50	(15.5)	244	37	(15.2)
	あり	100	20	(20.0)	76	16	(21.1)
尿路結石既往の有無	なし	363	61	(16.8)	274	46	(16.8)
	あり	59	9	(15.3)	46	7	(15.2)
投与前肝機能検査値異常の有無	なし	352	56	(15.9)	268	42	(15.7)
	あり	70	14	(20.0)	52	11	(21.2)

[付録 表 2.7.4.7-107 改変]

表 2.7.4.5-3　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：有害事象の発現率（長期投与試験）

項目	分類	有害事象 本薬全体 (330 例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		330	215	(65.2)
性別	男性	328	213	(64.9)
	女性	2	2	(100.0)
年齢（同意取得時）	65 歳未満	269	165	(61.3)
	65 歳以上	61	50	(82.0)
BMI	25.0 kg/m^2 未満	127	81	(63.8)
	25.0 kg/m^2 以上	203	134	(66.0)
臨床診断名	痛風又は痛風結節	274	185	(67.5)
	高尿酸血症	56	30	(53.6)
病型分類	尿酸排泄低下型	283	186	(65.7)
	混合型+正常型	47	29	(61.7)
高尿酸血症罹病期間	<1 年	33	20	(60.6)
	1 年≦<10 年	176	110	(62.5)
	10 年≦	121	85	(70.2)
高尿酸血症治療期間	なし	182	115	(63.2)
	<1 年	31	24	(77.4)
	1 年≦<10 年	80	53	(66.3)
	10 年≦	37	23	(62.2)
投与前血清尿酸値（mg/dL）	<8.0	77	54	(70.1)
	8.0≦<9.0	124	74	(59.7)
	9.0≦	129	87	(67.4)
投与前 eGFR（mL/min/1.73m^2）	<60	75	49	(65.3)
	60≦<90	231	151	(65.4)
	90≦	24	15	(62.5)
肝疾患合併症	なし	216	131	(60.6)
	あり	114	84	(73.7)
飲酒習慣	なし	157	95	(60.5)
	あり	173	120	(69.4)
家族歴	なし	256	165	(64.5)
	あり	74	50	(67.6)
尿路結石既往	なし	295	188	(63.7)
	あり	35	27	(77.1)
投与前肝機能検査値異常[a]	なし	270	170	(63.0)
	あり	60	45	(75.0)

a：ALT 又は，かつ AST の基準値外
［付録 表 2.7.4.7-108 改変］

表 2.7.4.5-4　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：副作用の発現率（長期投与試験）

項目	分類	副作用 本薬全体 (330例)		
		対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		330	72	(21.8)
性別	男性	328	72	(22.0)
	女性	2	0	(0.0)
年齢（同意取得時）	65歳未満	269	58	(21.6)
	65歳以上	61	14	(23.0)
BMI	25.0 kg/m^2未満	127	30	(23.6)
	25.0 kg/m^2以上	203	42	(20.7)
臨床診断名	痛風又は痛風結節	274	65	(23.7)
	高尿酸血症	56	7	(12.5)
病型分類	尿酸排泄低下型	283	64	(22.6)
	混合型+正常型	47	8	(17.0)
高尿酸血症罹病期間	<1年	33	7	(21.2)
	1年≦<10年	176	35	(19.9)
	10年≦	121	30	(24.8)
高尿酸血症治療期間	なし	182	43	(23.6)
	<1年	31	8	(25.8)
	1年≦<10年	80	15	(18.8)
	10年≦	37	6	(16.2)
投与前血清尿酸値（mg/dL）	<8.0	77	12	(15.6)
	8.0≦<9.0	124	21	(16.9)
	9.0≦	129	39	(30.2)
投与前 eGFR（$mL/min/1.73m^2$）	<60	75	15	(20.0)
	60≦<90	231	53	(22.9)
	90≦	24	4	(16.7)
肝疾患合併症	なし	216	48	(22.2)
	あり	114	24	(21.1)
飲酒習慣	なし	157	27	(17.2)
	あり	173	45	(26.0)
家族歴	なし	256	54	(21.1)
	あり	74	18	(24.3)
尿路結石既往	なし	295	62	(21.0)
	あり	35	10	(28.6)
投与前肝機能検査値異常[a]	なし	270	54	(20.0)
	あり	60	18	(30.0)

a：ALT又は，かつASTの基準値外
［付録 表 2.7.4.7-109 改変］

2.7.4.5.1.1 年齢

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，年齢別（65歳未満，65歳以上）に検討した．

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）の有害事象の発現率（以下，括弧内は発現例数）は，本薬全体でそれぞれ48.9%（158/323例）と47.5%（47/99例），副作用の発現率は，それぞれ18.0%（58/323例）と12.1%（12/99例）であった．本薬臨床用量について，本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験（試験番号FYU-981-010）における非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ61.3%（165/269例）と82.0%（50/61例），副作用の発現率は，それぞれ21.6%（58/269例）と23.0%（14/61例）であった．

二重盲検試験では，年齢ごとで有害事象及び副作用の発現率が大きく異なることはなかった．

長期投与試験では，年齢ごとの有害事象の発現率は，高齢者（65歳以上）で高い傾向が認められたが，副作用の発現率は，年齢で大きく異なることはなかった．

以上より，年齢が本薬の安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考えられた．

2.7.4.5.1.2 性別

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，男女別に検討した．

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における男性と女性の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ48.6%（203/418例）と50.0%（2/4例），副作用の発現率はそれぞれ16.5%（69/418例）と25.0%（1/4例）であった．

長期投与試験（試験番号FYU-981-010）における男性と女性の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ64.9%（213/328例）と100.0%（2/2例），副作用の発現率は，それぞれ22.0%（72/328例）と0.0%（0/2例）であった．

二重盲検試験では，女性は男性と大きく異なることはなかった．

長期投与試験では，女性2例中2例（100%）に有害事象が認められたが，いずれも治験薬との因果関係は否定された．

本薬が投与された被験者の性別については，二重盲検試験で男性418例に対して女性が4例，長期投与試験で男性328例に対して女性が2例であり，女性患者の例数は少ないものの，女性において特筆すべき問題は認められなかった．なお，二重盲検試験及び長期投与試験の女性被験者において，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった．

2.7.4.5.1.3 BMI

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，BMI別（25.0 kg/m^2未満，25.0 kg/m^2以上）に検討した．

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）におけるBMI 25.0 kg/m^2未満と25.0 kg/m^2以上の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ

48.8%（84/172 例）と 48.4%（121/250 例），副作用の発現率は，それぞれ 16.3%（28/172 例）と 16.8%（42/250 例）であった．本薬臨床用量について，本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における BMI 25.0 kg/m^2 未満と 25.0 kg/m^2 以上の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 63.8%（81/127 例）と 66.0%（134/203 例），副作用の発現率は，それぞれ 23.6%（30/127 例）と 20.7%（42/203 例）であった．

BMI によって有害事象及び副作用の発現率が大きく異なることはなかった．

以上より，BMI が本薬の安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考えられた．

2.7.4.5.1.4　臨床診断名

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，臨床診断名別（痛風又は痛風結節，高尿酸血症）に検討した．臨床診断名は，痛風性関節炎既往の有無及び痛風結節合併の有無により分類し，痛風又は痛風結節（痛風性関節炎既往あり又は痛風結節合併あり）と高尿酸血症（痛風性関節炎既往なしかつ痛風結節合併なし）に区分した．

二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における痛風又は痛風結節と高尿酸血症の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 50.6%（174/344 例）と 39.7%（31/78 例），本薬臨床用量ではそれぞれ 49.0%（127/259 例）と 44.3%（27/61 例）であった．副作用の発現率は，本薬全体でそれぞれ 17.4%（60/344 例）と 12.8%（10/78 例），本薬臨床用量では 17.4%（45/259 例）と 13.1%（8/61 例）であった．

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における痛風又は痛風結節と高尿酸血症の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 67.5%（185/274 例）と 53.6%（30/56 例），副作用の発現率は，それぞれ 23.7%（65/274 例）と 12.5%（7/56 例）であった．

二重盲検試験では，臨床診断名ごとの有害事象の発現率は，本薬全体の痛風又は痛風結節で高い傾向が認められたが，本薬臨床用量では大きく異なることはなかった．また，副作用の発現率は，臨床診断名ごとで大きく異なることはなかった．

長期投与試験では，臨床診断名ごとの有害事象及び副作用の発現率は，共に，痛風又は痛風結節で高い傾向が認められた．長期投与試験における主な副作用は痛風性関節炎で，痛風性関節炎の副作用の発現率は，痛風又は痛風結節で高い傾向が認められており（痛風又は痛風結節 15.3% vs 高尿酸血症 0.0%）（表 2.7.4.2-35），痛風性関節炎を除いた副作用の発現率を検討すると，痛風性関節炎の既往ありで 12.0%（33/274 例），痛風性関節炎の既往なしで 12.5%（7/56 例）で，大きく異なることはなかったことから（CSR FYU-981-010（資料番号 5.3.5.2-1），12.2.3.5.1 項参照），痛風又は痛風結節で副作用の発現率に高い傾向が認められた要因としては，痛風性関節炎の発現率が痛風又は痛風結節で高く認められた影響が大きいと考えられた．

2.7.4.5.1.5　投与前血清尿酸値

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，投与前血清尿酸値別（8.0 mg/dL 未満，8.0 mg/dL 以上 9.0 mg/dL 未満，9.0 mg/dL 以上）に検討した．

二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における投与前血清尿酸値別の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 48.8%（40/82 例），45.8%（77/168 例）及び 51.2%（88/172 例），副作用の発現率は，それぞれ 11.0%（9/82 例），14.9%（25/168 例）及び 20.9%（36/172 例）であった．本薬臨床用量についても本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験における投与前血清尿酸値別の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 70.1%（54/77 例），59.7%（74/124 例），67.4%（87/129 例），副作用の発現率は，それぞれ 15.6%（12/77 例），16.9%（21/124 例），30.2%（39/129 例）であった．

二重盲検試験における，有害事象及び副作用の発現率は，投与前血清尿酸値に伴う特定の傾向は認められなかった．

長期投与試験における，有害事象の発現率は，投与前血清尿酸値に伴う影響は認められなかった．投与前血清尿酸値ごとの副作用の発現率は，投与前血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上で高い傾向が認められた．

2.7.4.5.1.6 病型

病型は，高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第 2 版）[7] に基づき，尿中尿酸排泄量（尿中尿酸濃度より算出）及び尿酸クリアランス（尿中尿酸濃度及び血清尿酸濃度より算出）から分類し（表 2.7.4.5-5），尿酸産生過剰型，尿酸排泄低下型，混合型，正常型とした．

表 2.7.4.5-5 病型分類の判定方法

病型	尿中尿酸排泄量 (mg/kg/hr)		尿酸クリアランス ($mg/min/1.73m^2$)
尿酸産生過剰型	>0.51	及び	≧7.3
尿酸排泄低下型	<0.48	あるいは	<7.3
混合型	>0.51	及び	<7.3
正常型	0.48≦≦0.51	及び	≧7.3

（1）高尿酸血症患者及び痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-008，FYU-981-013）

尿酸産生過剰型又は尿酸排泄低下型の高尿酸血症患者（各 6 例）を対象に，本薬 1 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し，入院下で安全性を検討した（試験番号 FYU-981-008）．

安全性について，尿酸産生過剰型群で有害事象は認められず，一般臨床検査値及びバイタルサイン及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった．入院下においては，病型による本薬の安全性への明らかな影響は認められなかった（2.7.6.11 項参照）．

尿酸産生過剰型又は尿酸排泄低下型の痛風を含む高尿酸血症の外来患者（各 13 例）を対象に，本薬を 1 日 1 回 14 週間（初期 I（2 週間）：0.5 mg，初期 II（4 週間）：1 mg，維持期 I（4 週間）：2 mg，維持期 II（4 週間）：4 mg）投与したときの安全性を検討した（試験番号 FYU-981-013）．

安全性について，有害事象は，尿酸産生過剰型群で 13 例中 2 例 4 件（15.4%），尿酸排泄低下型群で 13 例中 5 例 5 件（38.5%）であった．副作用は，尿酸産生過剰型群で 13 例中 1

例1件（7.7%，低比重リポ蛋白増加），尿酸排泄低下型群で13例中2例2件（15.4%，筋骨格不快感，末梢性浮腫）であった．有害事象の重症度は，いずれも軽度であった．また，有害事象の発現時期に特筆すべき傾向は認められなかった．死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった．一般臨床検査，バイタルサイン及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.12項参照）．

尿酸産生過剰型と尿酸排泄低下型では，安全性における大きな問題は認められなかった．

(2) 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014，FYU-981-010）

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，尿酸排泄低下型と非尿酸排泄低下型（混合型又は正常型）で検討した．

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における尿酸排泄低下型と非尿酸排泄低下型（混合型又は正常型）の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ48.2%（176/365例）と50.9%（29/57例），副作用の発現率は，それぞれ17.5%（64/365例）と10.5%（6/57例）であった．本薬臨床用量についても本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験（試験番号FYU-981-010）における尿酸排泄低下型と非尿酸排泄低下型（混合型又は正常型）の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ65.7%（186/283例）と61.7%（29/47例），副作用の発現率は，それぞれ22.6%（64/283例）と17.0%（8/47例）であった．

有害事象及び副作用の発現率は，尿酸排泄低下型と非尿酸排泄低下型（混合型又は正常型）で大きく異なることはなかった．

以上より，病型［尿酸排泄低下型，非尿酸排泄低下型（混合型又は正常型）］が本薬の安全性に大きな影響を与える可能性は低いと考えられた．

2.7.4.5.1.7　腎機能（eGFR）

腎機能低下の程度は，日本腎臓学会のCKD診療ガイドライン2013[8]を参考に，投与前の血清クレアチニン値と年齢から推算した糸球体濾過率（以下，eGFR）に応じて3群［腎機能正常（90 mL/min/1.73m^{2}以上），腎機能軽度低下（60 mL/min/1.73m^{2}以上90 mL/min/1.73m^{2}未満），腎機能中等度低下（30 mL/min/1.73m^{2}以上60 mL/min/1.73m^{2}未満）］に区分した．

(1) 腎機能低下被験者を対象とした臨床薬理試験（試験番号FYU-981-005）

腎機能中等度低下者，腎機能軽度低下者及び腎機能正常者（各6例）を対象に，本薬1 mgを単回経口投与し，安全性を検討した（試験番号FYU-981-005）．

安全性について，有害事象は，腎機能中等度低下群で6例中2例6件（33.3%）認められ，その他の群では認められなかった．副作用は6例中1例1件（16.7%，痛風性関節炎）で，重症度は中等度であった．死亡及びその他の重篤な有害事象に該当する事象は認められなかった．また，一般臨床検査値，バイタルサイン及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.6項参照）．

(2) 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014，FYU-981-010）

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，腎機能低下の程度［腎機能正常（90 mL/min/1.73m^{2}以上），腎機能軽度低下（60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満），腎機能中等度低下（30 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満）］に分けて検討した．

二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における腎機能正常，軽度低下，中等度低下の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 53.1%（17/32 例），47.0%（140/298 例）及び 52.2%（48/92 例），副作用の発現率は，それぞれ 28.1%（9/32 例），15.4%（46/298 例）及び 16.3%（15/92 例）であった．本薬臨床用量においても，本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における腎機能正常，軽度低下，中等度低下の有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 62.5%（15/24 例），65.4%（151/231 例）及び 65.3%（49/75 例），副作用の発現率は，それぞれ 16.7%（4/24 例），22.9%（53/231 例）及び 20.0%（15/75 例）であった．

腎機能低下に伴って有害事象及び副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかった．

以上（1），（2）の結果より，中等度までの腎機能低下が本薬の安全性へ大きな影響を与える可能性は低いと考えられた．

2.7.4.5.1.8 肝機能

(1) 肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（試験番号 FYU-981-015）

肝機能重度障害者（3 例），肝機能中等度障害者（9 例），肝機能軽度障害者（6 例）及び肝機能正常者（6 例）を対象に，本薬 4 mg を単回経口投与し，安全性を検討した（試験番号 FYU-981-015）．肝機能障害重症度分類の指標として，肝障害患者における薬物動態に関する FDA ガイダンス（Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function:Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling, Guidance for Industry FDA 2003）で指定されている Child-Pugh 分類を用い，4 群［肝機能正常，肝機能軽度障害（Child-Pugh 分類 A），肝機能中等度障害（Child-Pugh 分類 B），肝機能重度障害（Child-Pugh 分類 C）］とした．

安全性について，有害事象は，肝機能中等度障害者群で 9 例中 2 例 2 件（22.2%，腎機能障害及び腹痛）認められ，その他の群では認められなかった．有害事象はいずれも副作用と判断された．腎機能障害の重症度は中等度で，腹痛は軽度であった．死亡，その他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった．また，臨床検査，バイタルサイン，体重及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.7 項参照）．

(2) 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014，FYU-981-010）

肝関連の被験者背景要因が安全性に与える影響を検討するため，痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験（二重盲検試験の併合，長期投与試験）において認められた有害事象及び副作用を，肝疾患合併症の有無及び投与前肝機能検査値異常の有無ごとに検討した．

肝疾患合併症は，症例報告書に記載された合併症名により分類し，肝疾患合併症あり［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症例］と肝疾患合併症なし（該当しない症例）に区分した．投与前肝機能検査値異常は，投与前のALT又はAST値により分類し，投与前肝機能検査値異常あり（ALT又はASTいずれか一つでも基準値上限を超えている症例）となし（該当しない症例）に区分した．

1）肝疾患合併症

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における肝疾患合併症なしとありの有害事象の発現率は，本薬全体では47.9%（139/290例）と50.0%（66/132例），本薬臨床用量では48.1%（102/212例）と48.1%（52/108例），プラセボ群では48.6%（18/37例）と40.9%（9/22例），ベンズブロマロン群では42.2%（27/64例）と37.1%（13/35例），フェブキソスタット群では49.2%（32/65例）と55.6%（20/36例）であった（付録表2.7.4.7-118）．肝疾患合併症なしとありの副作用の発現率は，本薬全体では16.6%（48/290例）と16.7%（22/132例），本薬臨床用量では17.0%（36/212例）と15.7%（17/108例），プラセボ群では18.9%（7/37例）と9.1%（2/22例），ベンズブロマロン群では20.3%（13/64例）と5.7%（2/35例），フェブキソスタット群では16.9%（11/65例）と25.0%（9/36例）であった（付録表2.7.4.7-119）．

長期投与試験（試験番号FYU-981-010）における肝疾患合併症なしとありの有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ60.6%（131/216例）と73.7%（84/114例）であった．肝疾患合併症なしとありの副作用の発現率は，本薬全体でそれぞれ22.2%（48/216例）と21.1%（24/114例）であった．

二重盲検試験では，肝疾患合併症の有無で有害事象及び副作用の発現率が大きく異なることはなかった．

長期投与試験では，肝疾患合併症ありで有害事象の発現率が高い傾向が認められたが，副作用の発現率は，肝疾患合併症の有無で大きく異なることはなかった．

2）投与前肝機能検査値異常

二重盲検試験（試験番号FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における投与前肝機能検査値異常なしとありの有害事象の発現率は，本薬全体では48.6%（171/352例）と48.6%（34/70例），本薬臨床用量では48.1%（129/268例）と48.1%（25/52例），プラセボ群では46.8%（22/47例）と41.7%（5/12例），ベンズブロマロン群では41.7%（35/84例）と33.3%（5/15例），フェブキソスタット群では49.3%（36/73例）と57.1%（16/28例）であった（付録表2.7.4.7-120）．投与前肝機能検査値異常なしとありの副作用の発現率は，本薬全体では15.9%（56/352例）と20.0%（14/70例），本薬臨床用量では15.7%（42/268例）と21.2%（11/52例），プラセボ群では14.9%（7/47例）と16.7%（2/12例），ベンズブロマロン群では15.5%（13/84例）と13.3%（2/15例），フェブキソスタット群では16.4%（12/73例）と28.6%（8/28例）であった（付録表2.7.4.7-121）．

長期投与試験（試験番号 FYU-981-010）における投与前肝機能検査値異常なしとありの有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 63.0%（170/270 例）と 75.0%（45/60 例）であった．投与前肝機能検査値異常なしとありの副作用の発現率は，本薬全体でそれぞれ 20.0%（54/270 例）と 30.0%（18/60 例）であった．

二重盲検試験では，有害事象及び副作用の発現率は，投与前肝機能検査値異常の有無によって大きく異なることはなかった．

長期投与試験では，投与前肝機能検査値異常ありで有害事象，副作用の発現率に高い傾向が認められた．基本語（PT）ごとで検討すると，なしと比較して，ありで発現率が特に高かった副作用は，痛風性関節炎（なし 11.9% vs あり 16.7%）と腎結石症（なし 0.4% vs あり 6.7%）で，その他の副作用は，なしの方で発現率が高い，若しくは，なしとありの発現率の差が 2%以内であった（付録 表 2.7.4.7-125）．痛風性関節炎について，二重盲検試験では，肝機能検査値異常ありでの発現率が低く（なし 5.7% vs あり 1.4%），長期投与試験の傾向は認められなかった（付録 表 2.7.4.7-123）．

以上（2）の結果より，肝疾患合併症及び投与前肝機能検査値異常の有無が本薬の安全性に影響を与える可能性は低いと考えられた．

2.7.4.5.2　外因性要因

本薬の外因性要因（食事，飲酒習慣，尿酸生成抑制薬併用）による安全性への影響を検討した．

2.7.4.5.2.1　食事の影響

日本人健康成人男性を対象に，絶食下（12 例）又は摂食下（11 例）で本薬 4 mg を単回経口投与し，安全性に対する食事の影響を検討した（試験番号 FYU-981-016）．

安全性について，有害事象は，絶食下で 12 例中 4 例 9 件（33.3%），摂食下で 11 例中 1 例 1 件（9.1%）に認められた．副作用は，絶食下で 12 例中 2 例 2 件（16.7%，いずれも血中クレアチニン増加）認められ，摂食下では認められなかった．死亡及びその他の重篤な有害事象や重度の有害事象は認められなかった．治験中止に至った有害事象は，絶食下で 1 例 2 件（8.3%，頭痛・嘔吐）に認められた．絶食下及び摂食下で認められたいずれの有害事象も転帰は回復であった．また，一般臨床検査値，バイタルサイン及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった．以上の結果から，絶食下及び摂食下ともに，安全性に大きな問題は認められなかった（2.7.6.1 項参照）．

2.7.4.5.2.2　飲酒習慣による影響

二重盲検試験（試験番号 FYU-981-003，FYU-981-006，FYU-981-011，FYU-981-014）における飲酒習慣なしとありの有害事象の発現率は，本薬全体でそれぞれ 46.2%（67/145 例）と 49.8%（138/277 例），副作用の発現率は，それぞれ 12.4%（18/145 例）と 18.8%（52/277 例）であった．本薬臨床用量についても，本薬全体と大きく異なることはなかった．

長期投与試験における飲酒習慣なしとありの有害事象の発現率は，それぞれ 60.5%（95/157 例）と 69.4%（120/173 例），副作用の発現率は，それぞれ 17.2%（27/157 例）と 26.0%（45/173 例）であった．

有害事象及び副作用の発現率は，飲酒習慣によって大きく異なることはなかった．

2.7.4.5.2.3 尿酸生成抑制薬併用による影響

尿酸産生過剰型の高尿酸血症患者を対象に，本薬1 mgと尿酸排泄促進薬（トピロキソスタット）80 mgを1日1回7日間併用投与し，尿酸生成抑制薬併用投与時の本薬の安全性を入院下で検討した（試験番号FYU-981-008）．

安全性について，有害事象は，本薬単独投与（尿酸産生過剰型群）（6例）では認められず，尿酸生成抑制薬併用投与（併用群）で6例中1例1件（16.7%，ALT増加）が認められ，副作用と判断された．本事象の重症度は軽度であり，治療を施すことなく消失（回復）した．また，一般臨床検査値，バイタルサイン及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった（2.7.6.11項参照）．

2.7.4.5.3 薬物相互作用

日本人健康成人男性を対象に，オキサプロジン併用が本薬の安全性に及ぼす影響を検討した（試験番号FYU-981-017）．

安全性について，有害事象は，本薬単独投与時で12例中2例2件（16.7%），オキサプロジン単独投与時で12例中1例1件（8.3%）認められ，本薬とオキサプロジン併用投与時（11例）では認められなかった．副作用は認められなかった．重篤な有害事象として，オキサプロジン単独投与時に扁桃周囲膿瘍1例1件が認められ，重症度は重度であった．その他の有害事象の重症度は全て軽度であった．また，一般臨床検査値，バイタルサイン及び心電図において特筆すべき変動は認められなかった．以上の結果から，オキサプロジンとの併用において安全性に問題は認められなかった（2.7.6.9項参照）．

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

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

2.7.4.5.5 過量投与

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験おいて，過量投与（治験実施計画書に定めた用量を超え，申請最大用量の4 mg/日を超えて本薬を投与）した報告はない．

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は得られてない．

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6　市販後データ

該当するデータはない．

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　投与期間別被験者数及び投与期間（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-2　投与期間別被験者数及び投与期間（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-3　投与時期別被験者数（長期投与試験）
表 2.7.4.7-4　人口統計学的特性及びその他の特性（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-5　人口統計学的特性及びその他の特性（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-6　人口統計学的特性及びその他の特性（長期投与試験）
表 2.7.4.7-7　有害事象及び副作用の要約（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-8　投与時期別の有害事象及び副作用の要約（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-9　有害事象及び副作用の要約（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-10　投与時期別の有害事象及び副作用の要約（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-11　有害事象及び副作用の要約（長期投与試験）
表 2.7.4.7-12　投与時期別の有害事象及び副作用の要約（長期投与試験）
表 2.7.4.7-13　有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-14　副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-15　有害事象の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-16　副作用の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-17　有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-18　副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-19　重症度別の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-20　重症度別の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-21　重症度別の有害事象の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-22　重症度別の副作用の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-23　重症度別の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-24　重症度別の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-25　投与時期別の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-26　投与時期別の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-27　投与時期別の有害事象の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-28　投与時期別の副作用の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-29　投与時期別の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-30　投与時期別の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-31　投与時期別の初発有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

表 2.7.4.7-32　投与時期別の初発副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-33　いずれかの群において発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-34　いずれかの群において発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-35　投与時期別のいずれかの群において発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-36　投与時期別のいずれかの群において発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-37　いずれかの群において発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-38　いずれかの群において発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-39　投与時期別のいずれかの群において発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-40　投与時期別のいずれかの群において発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-41　いずれかの群において発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-42　いずれかの群において発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-43　投与時期別のいずれかの群において発現率が 2%以上認められた有害事象の PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-44　投与時期別のいずれかの群において発現率が 2%以上認められた副作用の PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-45　有害事象の SOC の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-46　副作用の SOC の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-47　投与時期別の有害事象の SOC の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-48　投与時期別の副作用の SOC の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-49　有害事象の SOC の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-50　副作用の SOC の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-51　投与時期別の有害事象の SOC の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-52　投与時期別の副作用の SOC の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-53　有害事象の SOC の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-54　副作用の SOC の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-55　投与時期別の有害事象の SOC の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-56　投与時期別の副作用の SOC の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-57　痛風性関節炎の有害事象を発現した症例一覧（二重盲検試験）
表 2.7.4.7-58　痛風性関節炎の有害事象を発現した症例一覧（長期投与試験）
表 2.7.4.7-59　投与時期別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-60　投与時期別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-61　重症度別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-62　重症度別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-63　臨床診断名別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-64　臨床診断名別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）

表 2.7.4.7-65　投与前血清尿酸値別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-66　投与前血清尿酸値別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-67　病型分類別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-68　病型分類別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-69　高尿酸血症罹病期間別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-70　高尿酸血症罹病期間別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-71　高尿酸血症治療期間別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-72　高尿酸血症治療期間別の痛風性関節炎の有害事象及び副作用の発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-73　肝関連の有害事象を発現した症例一覧（二重盲検試験）
表 2.7.4.7-74　肝関連の有害事象を発現した症例一覧（長期投与試験）
表 2.7.4.7-75　肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-76　肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-77　投与時期別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-78　投与時期別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-79　重症度別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-80　重症度別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-81　肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-82　肝関連の副作用の SOC/PT の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-83　肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-84　肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-85　投与時期別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-86　投与時期別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-87　重症度別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-88　重症度別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-89　肝疾患合併症有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-90　肝疾患合併症有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-91　肝疾患合併症有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-92　肝疾患合併症有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-93　投与前肝機能検査値異常有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-94　投与前肝機能検査値異常有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-95　投与前肝機能検査値異常有無別の肝関連の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-96　投与前肝機能検査値異常有無別の肝関連の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-97　尿路結石の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-98　尿路結石の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-99　投与時期別の尿路結石の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）

表 2.7.4.7-100　投与時期別の尿路結石の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-101　重症度別の尿路結石の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-102　重症度別の尿路結石の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-103　臨床検査異常の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-104　臨床検査異常の集計（本薬用量群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-105　臨床検査異常の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-106　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：有害事象発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-107　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：副作用発現率（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-108　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：有害事象発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-109　人口統計学的特性及びその他の特性（部分集団）：副作用発現率（長期投与試験）
表 2.7.4.7-110　年齢別の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-111　年齢別の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-112　年齢別の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-113　年齢別の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-114　腎機能別（投与前 eGFR 別）の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-115　腎機能別（投与前 eGFR 別）の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-116　腎機能別（投与前 eGFR 別）の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-117　腎機能別（投与前 eGFR 別）の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-118　肝疾患合併症有無別の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-119　肝疾患合併症有無別の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-120　肝疾患合併症有無別の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-121　肝疾患合併症有無別の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-122　肝機能検査異常有無別の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-123　肝機能検査異常有無別の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-124　肝機能検査異常有無別の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-125　肝機能検査異常有無別の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-126　尿路結石既往有無別の有害事象の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-127　尿路結石既往有無別の副作用の SOC/PT の集計（治験薬群別）（二重盲検試験：併合成績）
表 2.7.4.7-128　尿路結石既往有無別の有害事象の SOC/PT の集計（長期投与試験）
表 2.7.4.7-129　尿路結石既往有無別の副作用の SOC/PT の集計（長期投与試験）

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）

2.7.5 参考文献

株式会社富士薬品

2.7.5　参考文献

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

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要　参考文献

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

2.7.2　臨床薬理の概要　参考文献

1）Riches Z, Stanley EL, Bloomer JC, Coughtrie MW. Quantitative evaluation of the expression and activity of five major sulfotransferases (SULTs) in human tissues: the SULT "pie". Drug Metab Dispos. 2009; 37(11): 2255-2261.［5.4.70］
2）Grimm SW, Einolf HJ, Hall SD, He K, Lim HK, Ling KH, et al. The conduct of in vitro studies to address time-dependent inhibition of drug-metabolizing enzymes: a perspective of the pharmaceutical research and manufacturers of America. Drug Metab Dispos. 2009; 37(7): 1355-1370.［5.4.71］
3）医薬品インタビューフォーム．トピロリック®錠 20mg，40mg，60mg．株式会社富士薬品．2013 年 9 月改訂（第 2 版）．［5.4.72］
4）医薬品インタビューフォーム．フェブリク®錠 10 mg，フェブリク®錠 20 mg，フェブリク®錠 40 mg．帝人ファーマ株式会社．2012 年 8 月（改訂第 4 版）．［5.4.73］
5）医薬品インタビューフォーム．インテバン®SP 25，インテバン®SP 37.5．大日本住友製薬株式会社．2013 年 4 月（改訂第 4 版）．［5.4.74］
6）医薬品インタビューフォーム．ナイキサン®錠 100 mg．田辺三菱製薬株式会社．2013 年 1 月改訂（第 11 版）．［5.4.75］
7）医薬品インタビューフォーム．アルボ®錠 100 mg，アルボ®錠 200 mg．大正製薬株式会社．2011 年 11 月（新様式改訂第 3 版）．［5.4.76］
8）医薬品インタビューフォーム．ニフラン®錠 75 mg．田辺三菱製薬株式会社．2013 年 8 月改訂（第 8 版）．［5.4.77］
9）医薬品インタビューフォーム．プレドニン®錠 5 mg．塩野義製薬株式会社．2013 年 5 月改訂（改訂第 12 版）．［5.4.78］
10）医薬品インタビューフォーム．ディオバン®錠 20 mg，ディオバン®錠 40 mg，ディオバン®錠 80 mg，ディオバン®錠 160 mg，ディオバン®OD 錠 20 mg，ディオバン®OD 錠 40 mg，ディオバン®OD 錠 80 mg，ディオバン®OD 錠 160 mg．ノバルティスファーマ株式会社．2013 年 7 月（改訂第 17 版）．［5.4.79］
11）医薬品インタビューフォーム．ノルバスク®錠 2.5 mg，ノルバスク®錠 5 mg，ノルバスク®錠 10 mg，ノルバスク®OD 錠 2.5 mg，ノルバスク®OD 錠 5 mg，ノルバスク®OD 錠 10 mg．ファイザー株式会社．2012 年 12 月（改訂第 15 版）．［5.4.80］

12）医薬品インタビューフォーム．アーチスト®錠 1.25 mg，アーチスト®錠 2.5 mg，アーチスト®錠 10 mg，アーチスト®錠 20 mg．第一三共株式会社．2011 年 11 月改訂（第 12 版）．［5.4.81］
13）医薬品インタビューフォーム．クレストール®錠 2.5 mg，クレストール®錠 5 mg．アストラゼネカ株式会社．2013 年 3 月（改訂第 11 版）．［5.4.82］
14）医薬品インタビューフォーム．リピトール®錠 5 mg，リピトール®錠 10 mg．アステラス製薬株式会社．2013 年 4 月（改訂第 22 版）．［5.4.83］
15）医薬品インタビューフォーム．アクトス®錠 15・30，アクトス®OD 錠 15・30．武田薬品工業株式会社．2013 年 4 月改訂（改訂第 12 版）．［5.4.84］
16）医薬品インタビューフォーム．アマリール®0.5 mg 錠，1 mg 錠，3 mg 錠，アマリール®OD 錠 0.5 mg，OD 錠 1 mg，OD 錠 3 mg．サノフィ株式会社．2013 年 1 月改訂（改訂第 20 版）．［5.4.85］
17）医薬品インタビューフォーム．ワーファリン錠 0.5 mg，ワーファリン錠 1 mg，ワーファリン錠 5 mg，ワーファリン顆粒 0.2%．エーザイ株式会社．2013 年 5 月改訂（改訂第 17 版）．［5.4.86］
18）アベロックス®錠 400mg 添付文書 2018 年 10 月改訂［5.4.87］

2.7.3　臨床的有効性の概要　参考文献

1）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2012 年追補版　2012. 79-82.［5.4.21］
2）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2012 年追補版　2012. 83-87.［5.4.21］
3）Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, Terai C, Kashiwazaki S, Dan T, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. Adv Exp Med Biol. 1998; 431: 13-18.［5.4.27］
4）及川寿浩，後藤祐司，佐藤圭司，小嶋知夫，芦澤広．ベンズブロマロン（ユリノーム®錠）の製造販売後調査－使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性および有効性に関連する臨床検査値の推移－．痛風と核酸代謝．2011; 35(1): 19-30.［5.4.33］
5）Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, et al. Placebo-controlled double-blind dose-response study of the non-purine-selective xanthine oxidase inhibitor febuxostat (TMX-67) in patients with hyperuricemia (including gout patients) in Japan: late phase 2 clinical study. J Clin Rheumatol. 2011; 17(4): S35-43.［5.4.88］
6）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2010. 30-31.［5.4.5］
7）フェブリク®錠 添付文書 2016 年 5 月改訂［5.4.46］
8）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2012 年追補版　2012. 90-91.［5.4.21］
9）トピロリック®錠申請資料概要．2.7.3.3.2.2.項.［5.4.89］
10）トピロリック®錠申請資料概要．2.7.4.2.1.5.（2）5）項.［5.4.90］

2.7.4　臨床的安全性の概要　参考文献

1）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2010. 66-68.［5.4.5］
2）日本化学療法学会．抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準. Chemotherapy. 1991; 39(7): 687-689.［5.4.91］
3）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2012 年追補版　2012. 90-91.［5.4.21］
4）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2012 年追補版　2012. 74-78.［5.4.21］
5）ユリノーム®錠 添付文書 2011 年 11 月改訂［5.4.44］
6）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2012 年追補版　2012. 95-97.［5.4.21］
7）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会．高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版　2010. 63-65.［5.4.5］
8）日本腎臓学会．エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013　2013. 前文 xiii.［5.4.92］

2.7.6　個々の試験のまとめ　参考文献

2.7.6.1

1）抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準　日本化学療法学会. Chemotherapy.1991;39(7):687-689.　［5.4.91］

2.7.6.7

1）抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準　日本化学療法学会. Chemotherapy.1991;39(7):687-689.　［5.4.91］
2）近藤幸子，小椋盛孝，瀬戸米蔵，千田正樹，青木敏郎，山本勇ら．臨床検査値における異常変動の把握についての 1 考察．臨床薬理．1999;30(1):177-178.　［5.4.93］

2.7.6.8

1）冨田眞佐子，水野正一．高尿酸血症は増加しているか？―性差を中心に．痛風と核酸代謝．2006; 30(1): 1-5.［5.4.1］

2.7.6.9

1）抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準　日本化学療法学会. Chemotherapy.1991;39(7):687-689.　［5.4.91］

2.7.6.10

1）熊谷雄治，尾崎真智子，大内浩子，蓮沼智子，飯島肇，安野智子ら．健常成人における心電図 QT 間隔の個体間，個体内変動．日本薬理学雑誌．2004; 123(1): 32.［5.4.94］

2.7.6.12

1）油野友二．I 尿検査　B 尿の一般性状検査法　1 尿量．奥村伸生，戸塚実，矢冨裕編．臨床検査法提要（改訂第 34 版）．東京：金原出版株式会社；2015.p.125-126.　［5.4.95］

2.7.6.15

1）及川寿浩，後藤祐司，佐藤圭司，小嶋知夫，芦澤広．ベンズブロマロン（ユリノーム®錠）の製造販売後調査－使用実態下における副作用発現状況ならびに安全性および有効性に関連する臨床検査値の推移－．痛風と核酸代謝．2011; 35(1): 19-30.［5.4.33］