# 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）

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

株式会社富士薬品

目次

臨床試験一覧表 ..... 5
2.7.6.1 FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験（FYU-981-016）［資料 5.3.1.1-1］ ..... 7
2.7.6.2 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-981-001）［資料 5.3.3.1-1］（参考資料） ..... 20
2.7.6.3 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
（第 I 相試験）（FYU-981-002）［資料 5.3.3.1-2］（参考資料） ..... 50
2.7.6.4 健康成人男性を対象とした FYU-981 の 7 日間反復投与による臨床薬理試験 2
（FYU-981-012）［資料 5.3.3.1-3］ ..... 69
2.7.6.5 健康成人男性を対象とした FYU-981 のマスバランス試験（FYU-981-009）
［資料 5.3.3.1-4］ ..... 83
2.7.6.6 腎機能低下被験者を対象とした FYU-981 の臨床薬理試験（FYU-981-005）
［資料 5.3.3.3-1］ ..... 94
2.7.6.7 FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（FYU-981-015）［資料 5.3.3.3-2］
..... 108
2.7.6.8 高齢者男女を対象とした FYU-981 の臨床薬理試験（FYU-981-004）
［資料 5.3.3.3-3］（参考資料） ..... 131
2.7.6.9 FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験（FYU-981-017）
［資料 5.3.3.4-1］ ..... 148
2.7.6.10 健康成人男女を対象とした FYU-981 の QT/QTc 評価クロスオーバー試験
（FYU-981-007）［資料 5.3.4.1-1］ ..... 165
2.7.6.11 高尿酸血症男性患者を対象とした FYU-981 の 7 日間反復投与による臨床薬理試験
（FYU-981-008）［資料 5.3.4.2-1］ ..... 185
2.7.6.12 FYU-981 痛風を含む高尿酸血症の外来患者を対象とした臨床薬理試験
（FYU-981-013）［資料 5.3.4.2-2］ ..... 203
2.7.6.13 痛風を含む高尿酸血症を対象とした FYU-981 の探索的試験（第 II 相（IIa）試験）
（FYU-981-003）［資料 5.3.5.1-1］ ..... 228
2.7.6.14 痛風を含む高尿酸血症を対象とした FYU-981 の検証的試験（第 II 相（P2b）試験）
（FYU-981-006）［資料 5.3.5.1-2］ ..... 253
2.7.6.15 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした FYU-981 のベンズブロマロンとの二重盲
検群間比較試験（第 III 相試験）（FYU-981-011）［資料 5.3.5.1-3］ ..... 283
2.7.6.16 FYU-981 フェブキソスタット対照非劣性試験（FYU-981-014）［資料 5.3.5.1-4］
..... 304
2.7.6.17 痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした FYU-981 の長期投与試験（第 III 相試験）
（FYU-981-010）［資料 5.3.5.2-1］ ..... 343

## 略号一覧表

| 略号 | 省略していない名称：使用した項番号 |
|---|---|
| $Ae_{t1\text{-}t2}$ | Amount of drug excreted in urine from time t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9 |
| | Amount of uric acid excreted in urine from time t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| A/G比 | Albumin-globulin ratio：2.7.6.12 |
| ALP | Alkaline phosphatase：2.7.6.7, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.16 |
| ALT（GPT） | Alanine aminotransferase（Glutamic pyruvate transaminase）：2.7.6.4, 2.7.6.7, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| AMG | Alpha1-microglobulin：2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.14, 2.7.6.16 |
| AST（GOT） | Aspartate aminotransferase（Glutamic oxaloacetate transaminase）：2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity after dosing：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | Area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hour（or the last measurable sample point）after dosing：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11 |
| $AUEC_{t1\text{-}t2}$ | Area under the effect curve from time t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.11 |
| $\Delta AUEC_{t1\text{-}t2}$ | Delta area under the serum concentration-time curve from t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.2, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| BMG | Beta2-microglobulin：2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.12, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| BMI | Body mass index：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| Ccr | Creatinine clearance：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| $C_{max}$ | Maximum plasma concentration：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11 |
| $C_{min}$ | Minimum plasma concentration：2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.11 |
| $CL_{R(t1\text{-}t2}$ | Renal clearance of drug from time t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.2 |
| | Renal clearance of uric acid from time t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| $CL_R/Ccr_{t1\text{-}t2}$ | Renal clearance / Creatinine clearance of uric acid from time t1 to t2 hour after dosing（$FE_{t1\text{-}t2}$）：2.7.6.2, 2.7.6.6, 2.7.6.8 |
| $CL_{tot}/F$ | Total clearance / Fraction of dose absorbed：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11 |
| CPK | Creatine phosphokinase：2.7.6.1, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.9, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| Cre | Creatinine：2.7.6.2, 2.7.6.4, 2.7.6.10, 2.7.6.11 |
| $C_{UA}$ | Uric acid clearance：2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.16 |
| eCRF | Electronic case report form：2.7.6.4, 2.7.6.5 |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| ΔEC | Delta effective concentration：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| $\Delta EC_{max}$ | Delta maximum effective concentration：2.7.6.2, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| $E_{UA}$ | Excreted amount of uric acid in urine：2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.16 |
| FAS | Full analysis set：2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| $fe_{t1\text{-}t2}$ | Fraction of drug excreted in urine from time t1 to t2 hour after dosing：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9 |
| $FE_{t1\text{-}t2}$ | Fraction of uric acid excreted in urine from t1 to t2 hour after dosing（$CL_R/Ccr$）：2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.11 |
| fu | Unbound fraction：2.7.6.7 |
| GCP | Good clinical practice：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.8, 2.7.6.10, 2.7.6.11, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.17 |
| γ-GTP | Gamma-glutamyl transpeptidase：2.7.6.6, 2.7.6.14, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| HbA1c | Hemoglobin A1c：2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| HBs | Hepatitis B surface：2.7.6.7 |
| hCG | Human chorionic gonadotropin：2.7.6.7 |
| HCV | Hepatitis C virus：2.7.6.7 |
| HDL-Cho | High Density Lipoprotein Cholesterol：2.7.6.16 |
| HIV | Human immunodeficiency virus：2.7.6.7 |
| ICH | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：2.7.6.1, 2.7.6.7, 2.7.6.9, 2.7.6.12 |

| 略号 | 省略していない名称：使用した項番号 |
|---|---|
| kel | Elimination rate constant：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11 |
| LDH (LD) | Lactate dehydrogenase：2.7.6.14, 2.7.6.16 |
| LDL-Cho (LDL-C) | Low density lipoprotein-cholesterol：2.7.6.7, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.16 |
| MedDRA/J | Medical dictionary for regulatory activities/Japanese edition：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| $MRT_{0-t}$ | Mean residence time from time zero to the last measurable sample point after dosing：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11 |
| NAG | N-acetyl-β-D-glucosaminidase：2.7.6.1, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.16 |
| PD | Pharmacodynamics：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.6, 2.7.6.8, 2.7.6.10, 2.7.6.11 |
| PK | Pharmacokinetics：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.8, 2.7.6.10, 2.7.6.11 |
| PPS | Per protocol set：2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| PT | Preferred term：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| QTc | QT correct：2.7.6.10 |
| QTcF | QT interval corrected by Fridericia's formula：2.7.6.10 |
| ΔQTcF | Delta QT interval corrected by Fridericia's formula：2.7.6.10 |
| ΔΔQTcF | Delta delta QT interval corrected by Fridericia's formula：2.7.6.10 |
| QTcI | QT interval corrected by individual rate correction：2.7.6.10 |
| QTcP | QT interval corrected by population-specific rate correction：2.7.6.10 |
| $R_{AUC0-24}$ | Accumulation ratio of $AUC_{0-24}$：2.7.6.3, 2.7.6.4 |
| SGLT2 | Sodium/glucose cotransporter2：2.7.6.12 |
| SOC | System organ class：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11, 2.7.6.12, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.16, 2.7.6.17 |
| SP | Safety population：2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.8, 2.7.6.10, 2.7.6.11, 2.7.6.13, 2.7.6.14, 2.7.6.15, 2.7.6.17 |
| $T_{1/2}$ | Elimination half-life：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11 |
| $T_{max}$ | Time to reach the peak plasma concentration：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10, 2.7.6.11 |
| Vd/F | Distribution volume / Fraction of dose absorbed：2.7.6.1, 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.11 |

## 臨床試験一覧表

| 項番号 | 試験番号 | 治験課題名 | 試験デザイン及び対照の種類 | 試験薬，投与方法，投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.7.6.1 | FYU-981-016 | FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験 | ランダム化，非盲検，クロスオーバー | 錠剤，4 mg単回投与，経口 | 12（のべ23） | 健康被験者 | 単回投与 | 5.3.1.1-1 |
| 2.7.6.2 | FYU-981-001 | 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） | ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間 | 錠剤，0.5，1，2，5，10，20 mg単回投与，経口 | 54（のべ63）；実薬：36（のべ42），プラセボ：18（のべ21） | 健康被験者 | 単回投与 | 5.3.3.1-1 |
| 2.7.6.3 | FYU-981-002 | 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） | ランダム化，単盲検，プラセボ対照，並行群間 | 錠剤，2，5 mg反復投与，経口 | 18（実薬：12，プラセボ：6） | 健康被験者 | 7日間 | 5.3.3.1-2 |
| 2.7.6.4 | FYU-981-012 | 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 | ランダム化，単盲検，プラセボ対照，並行群間 | 錠剤，4 mg反復投与，経口 | 12（実薬：6，プラセボ：6） | 健康被験者 | 7日間 | 5.3.3.1-3 |
| 2.7.6.5 | FYU-981-009 | 健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験 | 非盲検 | [redacted] $^{14}$C-FYU-981 1 mg単回投与，経口 | 6 | 健康被験者 | 単回投与 | 5.3.3.1-4 |
| 2.7.6.6 | FYU-981-005 | 腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験 | 非盲検 | 錠剤，1 mg単回投与，経口 | 18 | 腎機能低下者，健康被験者 | 単回投与 | 5.3.3.3-1 |
| 2.7.6.7 | FYU-981-015 | FYU-981肝機能障害者での臨床薬物動態試験 | 非盲検 | 錠剤，4 mg単回投与，経口 | 24 | 肝機能障害者，健康被験者 | 単回投与 | 5.3.3.3-2 |
| 2.7.6.8 | FYU-981-004 | 高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験 | 非盲検 | 錠剤，1 mg単回投与，経口 | 24 | 高齢被験者，健康被験者 | 単回投与 | 5.3.3.3-3 |
| 2.7.6.9 | FYU-981-017 | FYU-981オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験 | 非盲検，2期上乗せ | 錠剤，4 mg単回投与，経口 | 12 | 健康被験者 | 単回投与 | 5.3.3.4-1 |

| 項番号 | 試験番号 | 治験課題名 | 試験デザイン及び対照の種類 | 試験薬，投与方法，投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2.7.6.10 | FYU-981-007 | 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 | ランダム化，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 | 錠剤，2，10 mg単回投与，経口 | 48（のべ179）<br>実薬：のべ92<br>プラセボ：のべ43<br>陽性対照：のべ44 | 健康被験者 | 単回投与 | 5.3.4.1-1 |
| 2.7.6.11 | FYU-981-008 | 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 | 非盲検 | 錠剤，1 mg反復投与，経口 | 24 | 高尿酸血症 | 7日間 | 5.3.4.2-1 |
| 2.7.6.12 | FYU-981-013 | 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 | 非盲検，用量漸増 | 錠剤，0.5→1→2→4 mg，経口 | 26 | 痛風を含む高尿酸血症 | 14週間 | 5.3.4.2-2 |
| 2.7.6.13 | FYU-981-003 | 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） | ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間 | 錠剤，0.25→0.5→1，2，4 mg，経口 | 80<br>（実薬：60，<br>プラセボ：20） | 痛風を含む高尿酸血症 | 8週間 | 5.3.5.1-1 |
| 2.7.6.14 | FYU-981-006 | 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） | ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間 | 錠剤，0.25→0.5→0.5，1，2，4 mg，経口 | 200<br>（実薬：161，<br>プラセボ：39） | 痛風を含む高尿酸血症 | 12週間 | 5.3.5.1-2 |
| 2.7.6.15 | FYU-981-011 | 痛風を含む高尿酸血症を対象とした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） | ランダム化，二重盲検，ベンズブロマロン対照，用量漸増，並行群間 | 錠剤，0.5→1→2 mg，経口 | 201<br>（実薬：102，<br>実薬対照：99） | 痛風を含む高尿酸血症 | 14週間 | 5.3.5.1-3 |
| 2.7.6.16 | FYU-981-014 | FYU-981フェブキソスタット対照非劣性試験 | ランダム化，二重盲検，フェブキソスタット対照，用量漸増，並行群間 | 錠剤，0.5→1→2 mg，経口 | 201<br>（実薬：100，<br>実薬対照：101） | 痛風を含む高尿酸血症 | 14週間 | 5.3.5.1-4 |
| 2.7.6.17 | FYU-981-010 | 痛風を含む高尿酸血症を対象としたFYU-981の長期投与試験（第III相試験） | 非盲検，用量漸増 | 錠剤，0.5→1→2→2，4 mg，経口 | 330<br>（34週間：330，<br>うち58週間：121） | 痛風を含む高尿酸血症 | 34週間又は58週間 | 5.3.5.2-1 |

## 2.7.6.1 FYU-981 最終製剤の臨床薬物動態試験（FYU-981-016）[資料 5.3.1.1-1]

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.1-2 に示した．

表 2.7.6.1-1　試験方法の概要（FYU-981-016）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性を対象として，FYU-981 の最終製剤での薬物動態プロファイルを確認し，薬物動態に対する食事の影響をクロスオーバー法により検討する． |
| 試験のデザイン | 非盲検ランダム化 2 条件 2 期クロスオーバー試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相試験 |
| 被験者母集団 | 健康成人男性 |
| 選択基準 | (1) 本人の自由意思により治験への参加を希望した者で，同意能力を有し，本人による治験参加の同意が文書で得られた者<br>(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の男性<br>(3) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 25.0 kg/m$^2$ 未満の者 |
| 除外基準 | (1) 治験責任（分担）医師が治験参加に不適当と考える，心臓，肝臓，腎臓，肺，血液，消化管，甲状腺，精神神経，代謝・電解質等に関する障害のある者，又は既往歴のある者<br>(2) スクリーニング時の免疫学的検査が陽性の者<br>(3) 薬物アレルギー又は薬物過敏症のある者<br>(4) 腹部超音波検査等で尿路結石が認められた者<br>(5) 第 1 期の治験薬投与前 7 日以内に一般用医薬品・要指導医薬品を含む医薬品又はビタミン剤（栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>(6) 第 1 期の治験薬投与前 4 週以内にセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>(7) 第 1 期の治験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>(8) スクリーニング時の尿中薬物検査又はアルコール検査が陽性の者<br>(9) 薬物乱用，アルコール中毒の症状のある者又は既往歴のある者<br>(10) 第 1 期の治験薬投与前 3 日以内に飲酒した者<br>(11) 第 1 期の治験薬投与前 3 日以内に過度の運動をした者<br>(12) スクリーニング検査前の 3 ヵ月間に 1 日 11 本以上の喫煙をしている者又は来院当日及び入院期間中に喫煙を止められない者<br>(13) 第 1 期の治験薬投与前 2 週以内に成分採血をした者，4 週以内に 200 mL 以上又は 12 週以内に 400 mL 以上の全血採血をした者<br>(14) 同意取得日の 1 年前から第 1 期の治験薬投与前日までに，本治験以外で累積 1000 mL 以上の全血採血をした者<br>(15) 臨床試験に参加し，第 1 期の治験薬投与前 12 週以内に既承認医薬品と同一有効成分の治験薬を承認された用法・用量の範囲で投与を受けた者又は第 1 期の治験薬投与前 16 週以内にその他の治験薬の投与を受けた者<br>(16) 過去に FYU-981 の投与を受けた者<br>(17) その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した者 |
| 目標被験者数及び設定根拠 | 12 例（1 群 6 例，計 2 群）<br><br>【設定根拠】<br>薬物動態試験で一般的に最小例数としてよく使用される例数（5～6 例）を参考に，実施可能な例数として 1 群あたり 6 例，総例数 12 例とした． |
| 試験薬剤 | FYU-981 錠 1 mg：1 錠中に FYU-981 を 1 mg 含有する白色～淡黄白色の割線入りの素錠 |
| 用法・用量<br>投与期間 | 第 1 期及び第 2 期に，FYU-981 として 4 mg（FYU-981 の 1 mg 錠を 4 錠）を絶食下あるいは高脂肪食摂食下で水 180 mL（必要に応じて 300 mL）を用いて単回経口投与した．なお，摂食下投与については，朝食摂取完了後 10 分に治験薬を投与した． |
| 評価基準 | 【薬物動態】<br>・血漿中 FYU-981 濃度推移及びその薬物動態パラメータ |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【安全性】<br>・有害事象<br>・自覚症状及び他覚所見<br>・バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）<br>・心電図（標準 12 誘導心電図）<br>・臨床検査 |
| 解析対象 | (1) 薬物動態評価解析対象集団<br>(2) 安全性解析対象集団<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態評価解析対象集団<br>以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした．<br>1) 治験薬を投与された被験者<br>2) 治験薬投与後，少なくとも 1 時点の血漿中 FYU-981 濃度データがある被験者<br>(2) 安全性解析対象集団<br>以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした．<br>1) 1 回でも治験薬を投与された被験者<br>2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 |
| 解析方法 | 【人口統計学的変数】<br>人口統計学的変数を要約した．<br>(1) 人口統計学的変数<br>年齢（同意取得時），身長，体重，BMI，人種<br><br>【薬物動態】<br>(1) 主要な解析<br>血漿中 FYU-981 濃度について，食事の有無ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに，時間推移のプロットを作成した．<br>血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，Vd/F 及び $MRT_{0-t}$）を被験者ごとに求め，食事の有無ごとにその要約統計量を算出した．<br>(2) その他の解析<br>食事の影響を確認するために血漿中 FYU-981 濃度の $C_{max}$ 及び $AUC_{0-t}$ の常用対数変換した値について分散分析を行い，絶食下及び摂食下の平均値の差及びその両側 90%信頼区間を算出した．<br><br>【安全性】<br>安全性評価指標について解析を実施した．なお，有害事象の集計は，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の基本語（PT）を用いて行った．<br>(1) 主要な解析<br>治験薬投与後から事後検査終了時までの有害事象について，食事の有無ごとに発現頻度の算出もしくは一覧表を作成した．<br>(2) 臨床検査値の異常変動<br>第 1 期及び第 2 期について，治験薬投与前日の検査値と治験薬投与後 24 時間の検査値及び事後検査の検査値を比較し，「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」[1] を参考に、健康成人対象試験であることを考慮して設定した「臨床検査値の異常変動の定義」に従って臨床検査値の異常変動を特定し，その一覧表を作成した．<br>(3) その他の解析<br>以下の項目について解析を実施した．<br>1) バイタルサイン<br>体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数の測定値について各測定時点（投与前日，投与前，投与 1 日，2 日，事後検査）における食事の有無別の要約統計量を算出した．また，投与前日からの変化量についても各測定時点（投与前，投与 1 日，2 日，事後検査）における食事の有無別の要約統計量を算出した．さらに，必要に応じて，投与前日からの変化量について Wilcoxon 1 標本検定を行った．<br>2) 臨床検査<br>各一般臨床検査項目（尿検査項目（定性値）を除く）の測定値について各測定時点（投与前日，投与 1 日，事後検査）における食事の有無別の要約統計量を算出した．また，投与前日から投与 1 日，事後検査の変化量についても食事の有無別の要約統計量を算出した．さらに，必要に応じて，投与前日からの変化量について Wilcoxon 1 標本検定を行った．<br>尿検査値（定性値）については，各尿検査項目の測定値について各測定時点（投与前日，投与 1 日，事後検査）における食事の有無別の各測定値の例数及び割合を算出した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【有意水準及び信頼区間】<br>検定を行う場合の有意水準は両側 5%とした．区間推定の信頼係数は 0.95 とし，両側 95%信頼区間を用いた．薬物動態の解析では区間推定の信頼係数は 0.90 とし，両側 90%信頼区間を用いた． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（FYU-981-016）

スクリーニング期から第1期休薬期間まで

| | スクリーニング期 | 第1期 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 前観察期 | 観察期 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 後観察期 |
| 第1期治験薬投与日からの日数(日) | −29〜 | −1 | 1 | | | | | | | | | | | | 2 | | | | | 3 | 4〜6 | |
| 観察・検査及び調査項目 ＼ 評価時期 | | 投与前日 | 投与前 | 0 hr | 0.5 hr | 1 hr | 1.5 hr | 2 hr | 3 hr | 4 hr | 6 hr | 8 hr | 10 hr | 12 hr | 24 hr | 28 hr | 34 hr | 36 hr | 48 hr | 休薬期間[c] | |
| 同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 来院（入院） | | ○ | ◄ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ► | | | |
| 選択基準・除外基準 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹部超音波検査[a] | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿中薬物検査及び免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 血液学的検査及び血液生化学的検査 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 臨床検査 尿検査 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 身長 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | | |
| 心電図 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| アルコール検査 | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬の投与 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 食事 | | ○ | △[b] | | | | | | | ○ | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | ○ | | | |
| 血漿中薬物濃度評価用血液の採取 | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | | | ○ | ○ | | | |
| 自覚症状 | ◄ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | | | |
| 他覚所見 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | | |
| 有害事象 | | | | ◄ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | | | |
| 併用薬・併用療法 | | | | ◄ | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | | | |
| 被験者遵守事項 | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | | | | ○ | | | | ○ | | | |

a：必要に応じて腹部単純X線検査を実施した.
b：摂食下投与の被験者のみ摂取させた.
c：第1期と第2期の治験薬投与日の間隔を原則7日とするが，最大14日までの延長を許容した.
　なお，投与日は，期ごとに全ての被験者で同一日とした.
［CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）表 9.4-1 改変］

表 2.7.6.1-2　治験スケジュール（FYU-981-016）（続き）

第 1 期事後検査から第 2 期事後検査まで

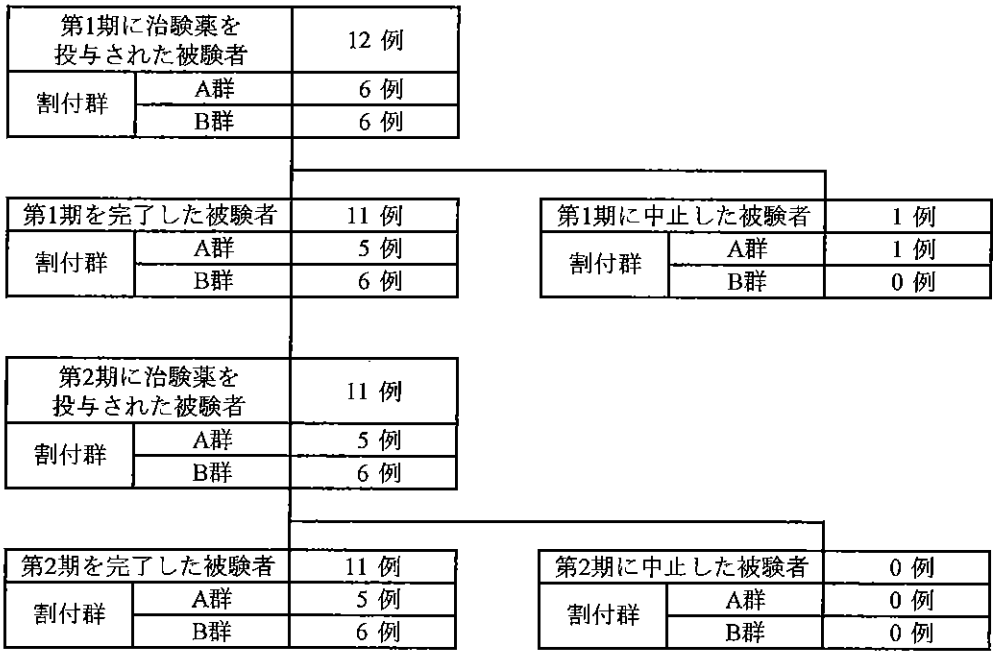
| | 第1期 | 第2期 | | |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した.

第 1 期に治験薬を投与された被験者は 12 例（A 群 6 例，B 群 6 例）であり，第 2 期に治験薬を投与された被験者は 11 例（A 群 5 例，B 群 6 例）であった．第 2 期の治験薬投与前中止例は 1 例（A 群）であった．中止理由は，「有害事象が発現し，治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した」であった.

図 2.7.6.1-1 被験者の内訳 (FYU-981-016)




A 群：第 1 期　絶食下投与，第 2 期　摂食下投与
B 群：第 1 期　摂食下投与，第 2 期　絶食下投与
[CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）図 10.1-1 改変]

(3) 解析したデータセット

1) 薬物動態

薬物動態評価解析対象集団は，治験薬を投与された被験者 12 例の全例であった.

2) 安全性

安全性解析対象集団は，治験薬を投与された被験者 12 例の全例であった.

(4) 被験者背景

治験薬を投与された被験者の背景を表 2.7.6.1-3 に示した.

現有疾患「あり」の 3 例の疾患は，いずれも花粉症であった.

表 2.7.6.1-3　被験者背景（FYU-981-016）

| 項目 | 分類 | 割付群 | | 全体 (12例) |
|---|---|---|---|---|
| | | A群 (6例) | B群 (6例) | |
| 年齢 (歳) | 平均値 | 24.8 | 22.8 | 23.8 |
| | 標準偏差 | 3.9 | 3.3 | 3.6 |
| | 最小値 | 21 | 20 | 20 |
| | 中央値 | 24.0 | 22.5 | 23.0 |
| | 最大値 | 32 | 29 | 32 |
| 身長 (cm) | 平均値 | 172.33 | 170.47 | 171.40 |
| | 標準偏差 | 7.75 | 4.93 | 6.27 |
| | 最小値 | 163[redacted] | 164[redacted] | 163[redacted] |
| | 中央値 | 173.00 | 169.65 | 171.80 |
| | 最大値 | 182[redacted] | 178[redacted] | 182[redacted] |
| 体重 (kg) | 平均値 | 65.10 | 60.87 | 62.98 |
| | 標準偏差 | 4.28 | 6.26 | 5.57 |
| | 最小値 | 59[redacted] | 53[redacted] | 53[redacted] |
| | 中央値 | 65.30 | 60.40 | 63.65 |
| | 最大値 | 71[redacted] | 69[redacted] | 71[redacted] |
| BMI ($kg/m^2$) | 平均値 | 22.01 | 20.94 | 21.48 |
| | 標準偏差 | 2.24 | 1.92 | 2.07 |
| | 最小値 | 19.4 | 18.9 | 18.9 |
| | 中央値 | 22.13 | 20.66 | 21.37 |
| | 最大値 | 24.8 | 23.2 | 24.8 |
| 人種 | アジア人 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 12 (100.0) |
| | その他 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| 現有疾患 | なし | 3 ( 50.0) | 6 (100.0) | 9 ( 75.0) |
| | あり | 3 ( 50.0) | 0 ( 0.0) | 3 ( 25.0) |

[CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）表 11.2-1 改変]

(5) 薬物動態の結果

1) 血漿中 FYU-981 濃度

FYU-981 最終製剤 4 mg を絶食下及び摂食下投与後の血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.1-2 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.1-4 に，薬物動態パラメータの要約統計量について，絶食下に対する摂食下の平均値の差及び平均値の比の両側 90%信頼区間を表 2.7.6.1-5 に示した．

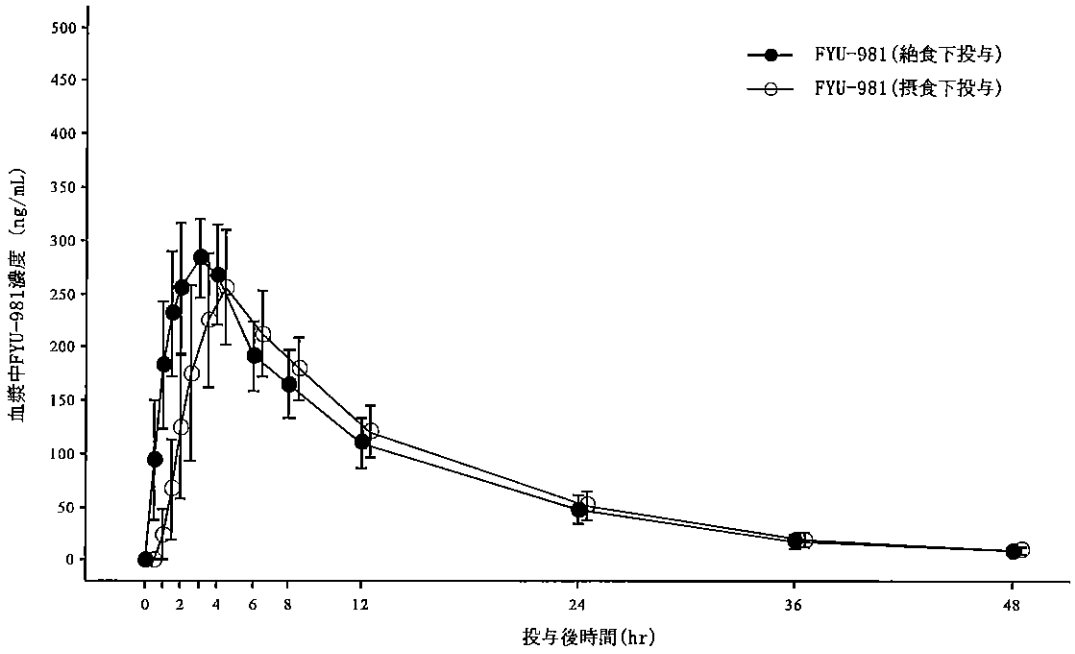
摂食下投与後の血漿中 FYU-981 濃度推移は，絶食下より遅れて最高値に達し，その後 1 相性で低下した．絶食下投与後の血漿中 FYU-981 濃度の $C_{max}$ は 296.48±37.26 ng/mL（平均値±標準偏差，以下同様），$T_{max}$ は 2.58±0.87 hr，$T_{1/2}$ は 9.35±0.89 hr，$AUC_{0-t}$ は 3722.65±654.35 ng•hr/mL であった．一方，摂食下投与後の血漿中 FYU-981 濃度の $C_{max}$ は 261.59±52.19 ng/mL，$T_{max}$ は 3.91±1.51 hr，$T_{1/2}$ は 9.05±1.09 hr，$AUC_{0-t}$ は 3672.00±689.34 ng•hr/mL であった．

摂食下では，絶食下と比較して $C_{max}$ は log 0.798～log 0.933 と同等性判定基準（log 0.80～log 1.25）の下限をわずかに下回り，$T_{max}$ は 0.391～2.273 と同等性判定基準（−0.5166～

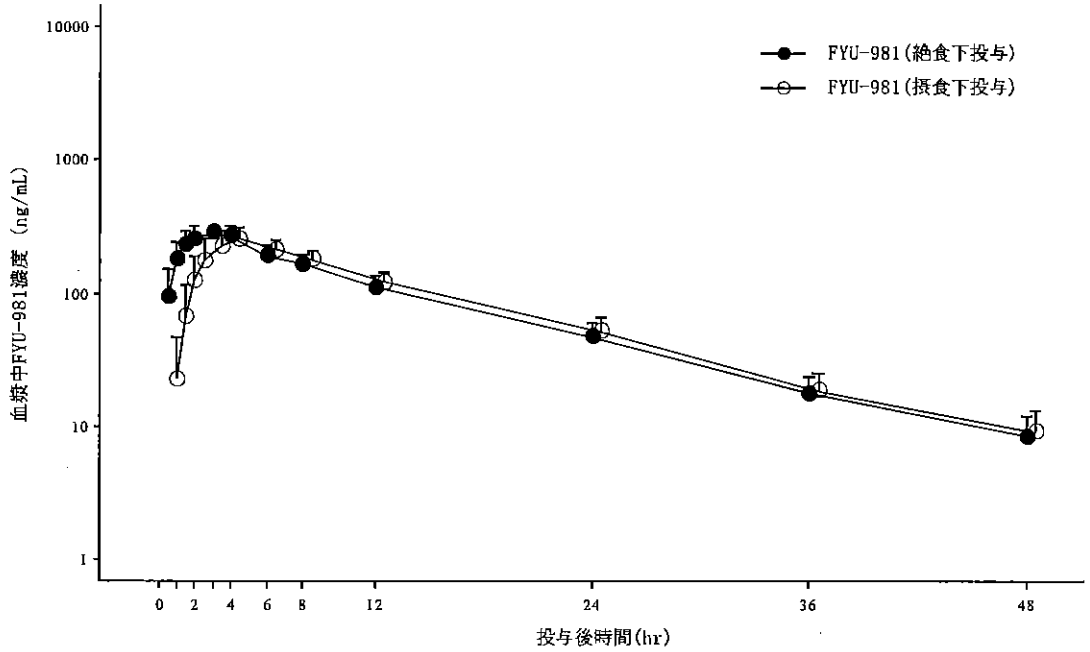
0.5166（−0.20m～+0.20m，m=2.583））の上限を逸脱していた．$AUC_{0-t}$を含むその他のパラメータはいずれも同等性判定基準（log 0.80～log 1.25）の範囲内であった．

図 2.7.6.1-2　血漿中 FYU-981 濃度の推移
（絶食下：n=12，摂食下：n=11）（FYU-981-016）

血漿中FYU-981濃度(実スケール)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示




血漿中FYU-981濃度(片対数スケール)-時間グラフ
MEAN+S.D.表示




[CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）図 11.4-1，図 11.4-2]

表 2.7.6.1-4　血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（FYU-981-016）

実測値

| 時期 | 項目(単位) | FYU-981(絶食下投与) | | | | | | FYU-981(摂食下投与) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 全体 | $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 296.48 | 37.26 | 247.9 | 290.50 | 375.0 | 11 | 261.59 | 52.19 | 192.9 | 252.20 | 359.7 |
| | $T_{max}$ (hr) | 12 | 2.58 | 0.87 | 1.5 | 2.50 | 4.0 | 11 | 3.91 | 1.51 | 2.0 | 4.00 | 8.0 |
| | $T_{1/2}$ (hr) | 12 | 9.35 | 0.89 | 8.0 | 9.16 | 10.8 | 11 | 9.05 | 1.09 | 7.2 | 8.93 | 10.9 |
| | $AUC_{0-t}$ (ng・hr/mL) | 12 | 3722.65 | 654.35 | 2786.7 | 3860.49 | 5167.5 | 11 | 3672.00 | 689.34 | 2624.7 | 3631.28 | 5195.0 |
| | $AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL) | 12 | 3841.24 | 705.39 | 2830.0 | 3955.75 | 5392.8 | 11 | 3797.09 | 752.17 | 2661.1 | 3780.45 | 5474.5 |
| | $CL_{tot}/F$ (L/hr) | 12 | 1.074 | 0.196 | 0.74 | 1.012 | 1.41 | 11 | 1.090 | 0.212 | 0.73 | 1.058 | 1.50 |
| | kel (/hr) | 12 | 0.0748 | 0.0070 | 0.064 | 0.0757 | 0.086 | 11 | 0.0776 | 0.0094 | 0.063 | 0.0777 | 0.096 |
| | Vd/F (L) | 12 | 14.32 | 1.87 | 11.3 | 14.43 | 17.5 | 11 | 14.00 | 1.69 | 11.5 | 14.35 | 17.0 |
| | $MRT_{0-t}$ (hr) | 12 | 11.63 | 1.12 | 9.6 | 11.51 | 13.2 | 11 | 12.59 | 0.98 | 11.1 | 12.87 | 13.9 |
| | $AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}$ [a] (%) | 12 | 97.04 | 1.08 | 95.2 | 97.36 | 98.5 | 11 | 96.88 | 1.22 | 94.9 | 96.92 | 98.6 |

a：被験者ごとに算出した値 ($AUC_{0-t}/AUC_{0-inf}$×100) を用いた

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

表 2.7.6.1-5　薬物動態パラメータの平均値の差及び平均値の比の両側 90%信頼区間（FYU-981-016）

| 薬物動態パラメータ | 平均値[a] | | 平均値の差[a, b] | | 平均値の比[c] | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | FYU-981 (絶食下投与) | FYU-981 (摂食下投与) | 点推定値 | 両側90%信頼区間 | 点推定値 | 両側90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 2.469 | 2.405 | -0.064 | -0.098 ～ -0.030 | 0.863 | 0.798 ～ 0.933 |
| $T_{max}$ (hr) | 2.583 | 3.915 | 1.332 | 0.391 ～ 2.273 | -- | -- |
| $T_{1/2}$ (hr) | 0.969 | 0.949 | -0.020 | -0.038 ～ -0.002 | 0.955 | 0.916 ～ 0.996 |
| $AUC_{0-t}$ (ng・hr/mL) | 3.565 | 3.549 | -0.016 | -0.033 ～ 0.001 | 0.964 | 0.927 ～ 1.003 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL) | 3.578 | 3.562 | -0.016 | -0.034 ～ 0.002 | 0.964 | 0.926 ～ 1.005 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | 0.024 | 0.040 | 0.016 | -0.002 ～ 0.034 | 1.037 | 0.995 ～ 1.080 |
| kel (/hr) | -1.128 | -1.108 | 0.020 | 0.002 ～ 0.038 | 1.047 | 1.004 ～ 1.091 |
| Vd/F (L) | 1.152 | 1.147 | -0.005 | -0.025 ～ 0.014 | 0.988 | 0.944 ～ 1.034 |
| $MRT_{0-t}$ (hr) | 1.064 | 1.096 | 0.032 | 0.014 ～ 0.050 | 1.077 | 1.034 ～ 1.122 |

a：常用対数変換．$T_{max}$ のみは実測値

b：平均値の差の算出方法は，平均値の差＝ (FYU-981(摂食下投与)の平均値) - (FYU-981(絶食下投与)の平均値)

c：平均値の比の算出方法は，平均値の比＝$10^{\text{平均値の差}}$

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

(6) 安全性の結果

1) 有害事象の要約

有害事象の発現率を表 2.7.6.1-6 に，副作用の発現率を表 2.7.6.1-7 に示した．

有害事象は，絶食下で 12 例中 4 例 9 件（33.3%）及び摂食下で 11 例中 1 例 1 件（9.1%）に認められた．副作用は，絶食下で 2 例 2 件（16.7%）に認められ，摂食下では認められなかった．

死亡及び重篤な有害事象や重度の有害事象は認められなかった．中止に至った有害事象は，絶食下で1例2件（8.3%）に認められ，摂食下では認められなかった．

絶食下で認められた有害事象は，毛包炎，頭痛，嘔吐，下痢，悪心及び血中クレアチニン増加であった．摂食下で認められた有害事象は，口腔咽頭痛であった．このうち2例以上に認められた有害事象は，絶食下で認められた頭痛，嘔吐及び血中クレアチニン増加であった．副作用は，絶食下で認められた血中クレアチニン増加であった．

有害事象の重症度は，絶食下で認められた嘔吐2件，頭痛1件，悪心1件及び毛包炎1件が中等度，その他はいずれも軽度であった．なお，中等度の有害事象のうち，嘔吐1件，頭痛1件及び悪心1件は，同一被験者で同日に認められた有害事象であった．

有害事象の処置は，絶食下で同一被験者に認められた頭痛1件（軽度）及び嘔吐1件（中等度）が中止，毛包炎1件（中等度）が事後検査後の薬物治療，その他はいずれも無処置であった．

有害事象の転帰は，いずれも回復であった．

表 2.7.6.1-6　有害事象発現率（FYU-981-016）

治験薬投与後から事後検査終了時まで　　用語辞書:MedDRA/J Ver.20.1

| 食事の有無 | FYU-981(絶食下投与) | | | FYU-981(摂食下投与) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 12 | 例 | | 11 | 例 | |
| 有害事象発現例数 | 4 | 例 | | 1 | 例 | |
| 有害事象発現率(%) | 33.3 | % | | 9.1 | % | |
| 有害事象発現件数 | 9 | 件 | | 1 | 件 | |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 毛包炎 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 神経系障害 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |
| 頭痛 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 9.1 | 1 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 9.1 | 1 |
| 胃腸障害 | 2 | 16.7 | 4 | 0 | 0.0 | 0 |
| 嘔吐 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |
| 下痢 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 悪心 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |

[CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）表 12.2-1]

表 2.7.6.1-7　副作用発現率（FYU-981-016）

治験薬投与後から事後検査終了時まで　　用語辞書:MedDRA/J Ver.20.1

| 食事の有無 | FYU-981(絶食下投与) | | | FYU-981(摂食下投与) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 12 | 例 | | 11 | 例 | |
| 副作用発現例数 | 2 | 例 | | 0 | 例 | |
| 副作用発現率(%) | 16.7 | % | | 0.0 | % | |
| 副作用発現件数 | 2 | 件 | | 0 | 件 | |
| 器官別大分類(SOC) / 基本語(PT) | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 |
| 臨床検査 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2 | 16.7 | 2 | 0 | 0.0 | 0 |

[CSR FYU-981-016（資料 5.3.1.1-1）表 12.2-2]

2）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

死亡は認められなかった．

b）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった．

c）他の重要な有害事象

本項では，他の重要な有害事象として，中止に至った有害事象について記載した．

中止に至った有害事象は，1例（被験者識別コードA06）に2件認められ，第1期の絶食下FYU-981投与8日目に発現した頭痛1件及び嘔吐1件であった．重症度は頭痛が軽度，嘔吐が中等度であった．嘔吐は発現から1日目に，頭痛は発現から2日目に，いずれも薬物治療を行うことなく回復した．第1期のFYU-981投与後からの時間経過及び第2期のFYU-981の投与前であったことから，いずれの事象も治験薬との因果関係を否定できると治験責任医師によって判断された．

3）臨床検査

a）要約統計量

投与2日目での尿酸値（平均値及び中央値）の基準値外への低下が，絶食下及び摂食下ともに認められ，治験責任医師により本薬の薬理作用によるものと判断された．尿酸値は，事後検査時にほぼ投与前日の値に回復した．その他，一般臨床検査値の要約統計量の平均値及び中央値に特記すべきものはなかった．一般臨床検査値（尿検査値（定性値））の集計においても，特記すべきものはなかった．

b）臨床検査値異常

第1期及び第2期について，治験薬投与前日の検査値と治験薬投与後24時間の検査値及び事後検査の検査値を比較し，異常変動が認められた検査項目は，尿酸，中性脂肪，CPK，白血球数，白血球分画（単球，好酸球，リンパ球），尿中NAG及び血清血糖であった．尿酸値については，前述のとおり，変動は治験責任医師により本薬の薬理作用によるものと判

断された．その他の異常値は，全て生理的変動又は被験者固有の変動範囲内と治験責任医師に判断された．

c）個々の被験者の臨床的に重要な異常

臨床検査値に関連する有害事象として，器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象について検討した．

臨床検査値に関連する有害事象は，絶食下での血中クレアチニン増加2例2件で，副作用であった．重症度は，いずれも軽度であり，2例とも第2期の絶食下FYU-981投与2日目に発現した．1例（被験者コードB03）は発現から2日目に回復し，他の1例（被験者コードB01）は，発現から15日目に回復が確認された．いずれの事象も無処置にて回復した．

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

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の変動は，生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であり，臨床的に問題となる変動は認められなかった．心電図に関連する有害事象に該当する異常所見は認められなかった．

（7）まとめ

1）薬物動態

絶食下でのFYU-981最終製剤4 mg投与後の血漿中FYU-981濃度の$C_{max}$は296.48±37.26 ng/mL（平均値±標準偏差，以下同様），$T_{max}$は2.58±0.87 hr，$T_{1/2}$は9.35±0.89 hr，$AUC_{0-t}$は3722.65±654.35 ng•hr/mLであった．

FYU-981の薬物動態における食事の影響について，後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日，薬食審査発0229第10号，別紙1）における判定基準を参考に，絶食下に対する摂食下での血漿中FYU-981濃度の薬物動態パラメータの常用対数変換値（ただし，$T_{max}$のみ実測値）の平均値の差の両側90%信頼区間で評価を行った．その結果，摂食下でのFYU-981最終製剤4 mg投与では，絶食下と比較して$C_{max}$はlog 0.798～log 0.933と同等性判定基準（log 0.80～log 1.25）の下限をわずかに下回り，$T_{max}$は0.391～2.273と同等性判定基準（−0.5166～0.5166（−0.20m～+0.20m，m=2.583））の上限を逸脱していた．$AUC_{0-t}$を含むその他のパラメータはいずれも同等性判定基準（log 0.80～log 1.25）の範囲内であった．

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

2）安全性

有害事象は，絶食下で12例中4例9件（33.3%）及び摂食下で11例中1例1件（9.1%）に認められた．副作用は，絶食下で2例2件（16.7%，いずれも血中クレアチニン増加）に認められた．

死亡及び重篤な有害事象や重度の有害事象は認められなかった．中止に至った有害事象は，絶食下で1例2件（8.3%，頭痛及び嘔吐）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.

一般臨床検査値の要約統計量において，絶食下及び摂食下ともに投与2日目に尿酸値（平均値及び中央値）の基準値外への低下が認められたが，治験責任医師により本薬の薬理作用によるものと判断され，事後検査時には，ほぼ投与前日の値に回復した．その他の一般臨床検査値，バイタルサイン及び心電図においては，特記すべき問題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，FYU-981 最終製剤 4 mg 単回経口投与での安全性に大きな問題はないと判断した.

## 2.7.6.2　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-981-001）［資料5.3.3.1-1］（参考資料）

（1）試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.2-1に示した.

表2.7.6.2-1　試験方法の概要（FYU-981-001）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性に対し，FYU-981の0.5 mg，1 mg，2 mg，5 mg，10 mg，20 mg，40 mgを単回経口投与（絶食）し，プラセボを対照として，無作為化割付，二重盲検法による用量漸増試験により本治験薬の安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を検討する．また，FYU-981の5 mgについては食後に単回経口投与し，同様の検討を行う． |
| 試験のデザイン | 無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増，並行群間比較試験 |
| 開発フェーズ | 第I相 |
| 被験者母集団 | 20歳以上35歳以下の日本人男性（BMI：18.5以上25.0未満） |
| 選択基準 | （1）治験薬投与前30日以内に実施した，下記項目のスクリーニング検査において，健康と判断された者<br>1）医師の診察（診察所見，自覚症状）<br>2）身長，体重，BMI，体温（腋窩），血圧，脈拍数<br>3）12誘導心電図<br>4）腹部超音波検査<br>5）臨床検査<br>（2）日本人<br>（3）年齢・性別：20歳以上35歳以下の男性（同意取得時）<br>（4）肥満度：BMIが18.5以上25.0未満の者（同意取得時）<br>BMI＝体重（kg）／［身長（m）］$^2$（小数第2位を切り捨て）<br>（5）喫煙：入院期間中禁煙可能な者<br>（6）治験参加中の遵守事項を守り，定められた診察・検査を受け，自覚症状等が申告できる者<br>（7）被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | （1）消化管，心臓，肝臓，腎臓の疾患を有する者<br>（2）消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>（3）癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>（4）てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり，てんかん発作を誘発するおそれのある者<br>（5）尿路結石の既往あるいはスクリーニング検査時の腹部超音波検査において尿路結石が認められた者<br>（6）食物・薬物・金属に対してアレルギー症状又は特異体質を有する者，又はその既往のある者<br>（7）治験薬投与前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は治験薬投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者<br>（8）治験薬投与前7日以内に他の薬剤（市販薬，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>（9）治験薬投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>（10）治験薬投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>（11）治験薬投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>（12）治験薬投与前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>（13）治験薬投与前3日以内に過度の運動をした者<br>（14）治験薬投与後90日間の避妊に同意できない者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>（15）その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者 |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目標被験者数及び設定根拠</td><td>【計画時】<br>63例（延べ72例）［7用量，各用量9例（FYU-981群6例，プラセボ群3例）］<br>【実施時】<br>54例（延べ63例）［6用量，各用量9例（FYU-981群6例，プラセボ群3例）］<br><br>【設定根拠】<br>本治験薬が初めてヒトに投与される試験であり，安全性及び薬物動態を評価する上で最低限必要な例数，及び国内の他の第I相臨床試験（単回投与試験）の被験者数を参考にして，各ステップ9例（うちプラセボ3例）を設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981錠：1錠中にFYU-981を0.5 mg又は5 mg含有する白色～淡黄白色の素錠<br>プラセボ錠：FYU-981を含まず，FYU-981錠と外観上識別不能な白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>以下に示す7グループを設定し，各グループ9例（FYU-981投与群：6例，プラセボ投与群：3例）とした．グループごとは別々の被験者としたが，グループ4におけるステップ4とステップ5は同一の被験者とした．治験薬の投与はステップ1から実施し，安全性を確認後，次のステップに移行した．各ステップ間の治験薬の投与間隔は6日以上とした．なお，各ステップは2期（前期3例，後期6例）に分けることとし，前期3例の治験薬経口投与後24時間までの以下の項目における安全性を確認した後，後期6例に治験薬を経口投与した．<br>(1) 診察所見，自覚症状<br>(2) 投与後0.25，0.5，1，1.5，2，4，6，8，12及び24時間の血清中尿酸濃度（1時点でも1.0 mg/dL以下になった症例が2／3例以上の場合は後期投与中止）
<table>
<tr><th>投与群</th><th>用量</th><th>治験薬</th><th>錠数</th><th>摂食下投与※</th><th>絶食下投与</th></tr>
<tr><td>グループ1</td><td>0.5 mg</td><td>FYU-981 0.5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>1</td><td>－</td><td>ステップ1</td></tr>
<tr><td>グループ2</td><td>1 mg</td><td>FYU-981 0.5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>2</td><td>－</td><td>ステップ2</td></tr>
<tr><td>グループ3</td><td>2 mg</td><td>FYU-981 0.5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>4</td><td>－</td><td>ステップ3</td></tr>
<tr><td>グループ4</td><td>5 mg</td><td>FYU-981 5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>1</td><td>ステップ4</td><td>ステップ5</td></tr>
<tr><td>グループ5</td><td>10 mg</td><td>FYU-981 5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>2</td><td>－</td><td>ステップ6</td></tr>
<tr><td>グループ6</td><td>20 mg</td><td>FYU-981 5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>4</td><td>－</td><td>ステップ7</td></tr>
<tr><td>グループ7</td><td>40 mg</td><td>FYU-981 5 mg錠又はプラセボ錠</td><td>8</td><td>－</td><td>ステップ8</td></tr>
</table>
ステップ1～3，5～8では，被験者は投与日の朝，絶食下で治験薬を180 mLの水で服用することとした．ステップ4では，被験者は投与日の朝食を完食するものとし，食後30分以内に180 mLの水とともに治験薬を服用した．なお，治験薬の服用錠数が多い場合は，2～3回に分けて服用することを可としたが，服用開始から2分以内に全錠を服用することとした．<br>※：食事は700 kcal以下，かつ，総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合を20%以下とした．<br><br>グループ7（ステップ8，40 mg）は治験薬安全性検討委員会において用量漸増が否と判定され，実施しなかった．<br><br>【投与期間】<br>1日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>(1) 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前※※，投与24，48時間後，事後検査時<br>(2) eGFR：スクリーニング検査時<br>(3) クレアチニンクリアランス（Ccr）：投与24時間前～投与前，投与後0～24，24～48時間<br>(4) PK・PD濃度測定（血漿・血清）<br>血漿中FYU-981濃度（未変化体濃度），血漿中FYU-981代謝物，血清中尿酸濃度：各ステップにおいて，投与前，投与15分，30分，1時間，1.5時間，2時間，4時間，6時間，8時間，12時間，24時間，36時間及び48時間後<br>(5) PK・PD濃度測定（蓄尿）<br>尿中FYU-981濃度（未変化体濃度），尿中FYU-981代謝物，尿中尿酸濃度：投与前（投与24時間前～投与直前），投与後0～6，6～12，12～24，24～48時間<br>(6) 背景因子［性別，年齢（同意取得時），生年月日，人種，既往歴，現疾患，前治療］：スクリーニング検査時，投与前々日（前治療）<br>(7) 医師の診察（診察所見，自覚症状）：スクリーニング検査時，入院時，投与前，投与1，4，12，24，36，48時間後，事後検査時<br>(8) 身体検査（身長※，体重，BMI※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前，投与24，48時間後，事後検査時<br>(9) バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与前，投与0.5，1，2，4，12，24，48時間後，事後検査時<br>(10) 12誘導心電図：スクリーニング検査時，投与前，投与0.5，1，2，4，12，24，48時間後，事後検査時</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (11) 腹部超音波検査：スクリーニング検査時<br>※：スクリーニング検査時のみ実施<br>※※：Ccr算出のため，血清Creの採血のみ実施 |
| 評価基準 | 【薬物動態評価項目】<br>(1) 血漿中未変化体濃度，尿中未変化体濃度，薬物動態学（PK）パラメータ<br>(2) 血漿中代謝物濃度，尿中代謝物濃度，薬物動態学（PK）パラメータ<br><br>【薬力学評価項目】<br>血清中尿酸濃度，尿中尿酸排泄量，薬力学（PD）パラメータ<br><br>【安全性評価項目】<br>有害事象発現率，副作用発現率，臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図 |
| 解析対象 | (1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>無作為化が行われた全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした．<br>1) 不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2) 治験期間のPK・PDに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3) 症例データ固定前に個別の緊急割付表が緊急開封された症例<br>4) 重大なGCP違反があった症例<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br>治験薬投与後安全性（臨床検査，有害事象の有無）に関するデータが全くない症例を除いたものとした． |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>年齢，身長，体重，BMIの項目について，投与群別に集計を行い，要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最大値，最小値）や頻度分布を提示した．データは適宜，図表にまとめて提示した．<br><br>【薬物動態の評価】<br>(1) PKデータの測定値として，血漿中及び尿中のFYU-981を解析した．<br>(2) PKに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 各測定時点について投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(4) FYU-981群については，以下に記載した＜主要評価項目＞を参考に，PKパラメータ等をモデルに依存しない解析で算出した．また，kelの算出に用いた測定点と遡及点数を示した．更に，PKパラメータに関して，コンパートメントモデルに基づく解析を実施した．これらのPKパラメータについては，投与群ごとの要約統計量を示し，必要に応じて，各々算出値を対数変換し，投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(5) PKパラメータの$C_{max}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-inf}$について，用量線形性の確認等を行った．また，用量線形性の確認には，摂食群を含めなかった．<br>(6) PKパラメータに対する食事の影響を考察するため，摂食群と絶食群の比較を行った．<br>＜主要評価項目＞<br>(1) 血漿中FYU-981の$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，$MRT_{0-t}$<br>(2) 尿中FYU-981の$Ae_{0-t}$，fe，$CL_R$<br><br>【薬力学の評価】<br>(1) PDデータの測定値として，血清中及び尿中の尿酸を解析した．<br>(2) PDに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 血清中尿酸濃度については，各測定時点について投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(4) 個々の尿中濃度及び尿量より，各測定時点での排泄量（$Ae_{0-t}$）を算出し，各測定時点について投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(5) PDパラメータとして尿酸に対してAe及び$CL_R$を算出し，更に$\Delta EC_{max}$及び$\Delta AUEC_{0-48}$を算出した．算出したPDパラメータについて，投与群ごとに要約統計量を算出した．各々のパラメータについて，プラセボ群とFYU-981群において，Dunnettの比較を用いて検討した．<br>(6) PDパラメータに対する食事の影響を考察するため，摂食群と絶食群の比較を行った．<br>(7) PDパラメータについて，用量依存性を検討した．同様に一部PKパラメータとの関係についても検討した．<br><br>【安全性の評価】<br>症例報告書に記載された有害事象名は，治験責任医師へ確認の上，「MedDRA/J」を用いて読み替えて，これを基に集計した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (1) 有害事象<br>1) 治験責任（分担）医師が記載した有害事象名から，MedDRA/Jのコードへの読み替えについて，一覧表を作成した．<br>2) 有害事象について，被験者ごとに一覧表を作成した．<br>3) 有害事象の発現件数について，群・因果関係別に，SOC，PTごとに集計した．<br>4) 有害事象の発現例数及び発現率について，群別に，SOC，PTごとに集計した．<br>5) 副作用の発現例数及び発現率について，群別に，SOC，PTごとに集計した．<br>(2) 臨床検査<br>各項目について，投与群ごと及び測定時点ごとに測定値の要約統計量を算出し，投与前からの変化量について対応のあるt検定を行い，投与群ごと及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した．また，順序データ及び定性データに対してはWilcoxonの符号付順位和検定を行い，投与群ごと及び測定時点ごとに頻度分布を提示した．<br>(3) バイタルサイン<br>各項目について，投与群ごと及び測定時点ごとに測定値の要約統計量を算出し，投与前からの変化量について対応のあるt検定を行った．また，投与群ごと及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した．<br>(4) 12誘導心電図<br>12誘導心電図について，「臨床的に問題となる所見」が「無」の場合を「正常」，「有」の場合を「異常」とし，投与群ごとに投与前からの測定時点ごとにおける判定の推移について，例数を集計し，Wilcoxonの符号付順位和検定を行った．<br><br>【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>計画された解析として共変量の調整は行わなかった．<br><br>【中間解析】<br>実施しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設で試験を実施した．<br><br>【多重比較・多重性】<br>血清中及び尿中尿酸濃度におけるPDパラメータ（$\Delta EC_{max}$，$\Delta AUEC_{0\text{-}48}$）の解析において，Dunnettの多重比較を用いて絶食下投与におけるプラセボ群とFYU-981群に平均値の差の検討を行った．<br><br>【部分集団の検討】<br>計画された解析として部分集団の検討は実施しなかった． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-2 に示した．

本治験において，7 グループ（8 ステップ）を設定し，各ステップは 9 例とした．各ステップは別々の被験者としたが，グループ 4 のステップ 4（5 mg）の摂食下投与とステップ 5（5 mg）の絶食下投与は同一の被験者とした．

計画では，7 グループ（8 ステップ）で 63 例（延べ 72 例）の予定であったが，グループ 7（40 mg）への用量漸増が治験薬安全性検討委員会において「否」と判定され，グループ 7 は実施しなかったことから，投与症例数としては 54 例（延べ 63 例）となった．また，ステップ 3（2 mg）の 1 例が，被験者の都合により投与後に中止となった．

表 2.7.6.2-2 被験者の内訳（FYU-981-001）

| | 全体※ | FYU-981 | | | | | | | | プラセボ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 全体※ | 0.5 mg (絶食) | 1 mg (絶食) | 2 mg (絶食) | 5 mg (絶食) | 5 mg (摂食) | 10 mg (絶食) | 20 mg (絶食) | 全体※ | 絶食 | 摂食 |
| 治験薬投与症例 | 63 | 42 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 21 | 18 | 3 |
| 完了症例 | 62 | 41 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 21 | 18 | 3 |
| 中止症例 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団 | 62 | 41 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 | 21 | 18 | 3 |
| 安全性解析対象集団 | 63 | 42 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 21 | 18 | 3 |

※：延べ人数（FYU-981 の 5 mg 群の絶食と摂食は同一の被験者，プラセボ群の絶食の 3 例は摂食と同一の被験者）
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.1-1 改変］

(3) 解析したデータセット

症例報告書が回収された症例（治験薬投与症例）において，被験者の都合により中止した症例は，症例検討会で PK 及び PD の解析から除外することが決定された．

(4) 被験者背景

治験に組み入れられた薬物動態・薬力学評価の解析対象集団の 53 例の投与群ごとの年齢，身長，体重及び BMI の要約統計量を表 2.7.6.2-3 に示した．また，安全性の解析対象集団の 54 例の投与群ごとの年齢，身長，体重及び BMI の要約統計量は表 2.7.6.2-4 に示した．

年齢，身長，体重及び BMI についての要約統計量は，各投与群間で偏りは認められなかった．

表 2.7.6.2-3 被験者背景（薬物動態・薬力学評価の解析対象集団）（FYU-981-001）

| | 例数 | 年齢（歳） | 身長（cm） | 体重（kg） | BMI（kg/m$^2$） |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg群（絶食） | 6 | 24.8 ± 4.2 | 173.48 ± 3.80 | 65.08 ± 5.11 | 21.60 ± 1.62 |
| 1 mg群（絶食） | 6 | 26.5 ± 5.8 | 172.60 ± 4.15 | 60.72 ± 4.02 | 20.33 ± 1.09 |
| 2 mg群（絶食） | 5 | 26.4 ± 3.4 | 174.58 ± 5.95 | 61.46 ± 3.77 | 20.14 ± 1.44 |
| 5 mg群 | 6 | 29.7 ± 5.4 | 171.32 ± 7.82 | 64.53 ± 8.91 | 21.87 ± 1.85 |
| 10 mg群（絶食） | 6 | 25.3 ± 3.9 | 171.95 ± 3.31 | 61.83 ± 4.04 | 20.88 ± 1.55 |
| 20 mg群（絶食） | 6 | 27.5 ± 5.5 | 171.92 ± 3.26 | 62.43 ± 5.50 | 21.05 ± 1.62 |
| プラセボ群（絶食） | 18 | 26.4 ± 4.4 | 172.87 ± 6.38 | 63.70 ± 8.07 | 21.21 ± 1.84 |
| プラセボ群（摂食） | 3 | 28.7 ± 4.0 | 172.53 ± 7.69 | 63.67 ± 15.94 | 21.10 ± 3.27 |
| 全体 | 53 | 26.6 ± 4.6 | 172.68 ± 5.27 | 63.05 ± 6.37 | 21.07 ± 1.64 |

各値は平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-001（資料5.3.3.1-1）表14.2-1（1）改変］

表 2.7.6.2-4　被験者背景（安全性の解析対象集団）（FYU-981-001）

| | 例数 | 年齢（歳） | 身長（cm） | 体重（kg） | BMI（kg/m$^2$） |
|---|---|---|---|---|---|
| 0.5 mg群（絶食） | 6 | 24.8 ± 4.2 | 173.48 ± 3.80 | 65.08 ± 5.11 | 21.60 ± 1.62 |
| 1 mg群（絶食） | 6 | 26.5 ± 5.8 | 172.60 ± 4.15 | 60.72 ± 4.02 | 20.33 ± 1.09 |
| 2 mg群（絶食） | 6 | 26.7 ± 3.1 | 173.80 ± 5.65 | 63.10 ± 5.25 | 20.90 ± 2.26 |
| 5 mg群 | 6 | 29.7 ± 5.4 | 171.32 ± 7.82 | 64.53 ± 8.91 | 21.87 ± 1.85 |
| 10 mg群（絶食） | 6 | 25.3 ± 3.9 | 171.95 ± 3.31 | 61.83 ± 4.04 | 20.88 ± 1.55 |
| 20 mg群（絶食） | 6 | 27.5 ± 5.5 | 171.92 ± 3.26 | 62.43 ± 5.50 | 21.05 ± 1.62 |
| プラセボ群 | 18 | 26.4 ± 4.4 | 172.87 ± 6.38 | 63.70 ± 8.07 | 21.21 ± 1.84 |
| 全体 | 54 | 26.6 ± 4.5 | 172.63 ± 5.24 | 63.20 ± 6.40 | 21.14 ± 1.70 |

各値は平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-001（資料5.3.3.1-1）表14.2-1（2）改変］

（5）薬物動態・薬力学の結果

1）薬物動態

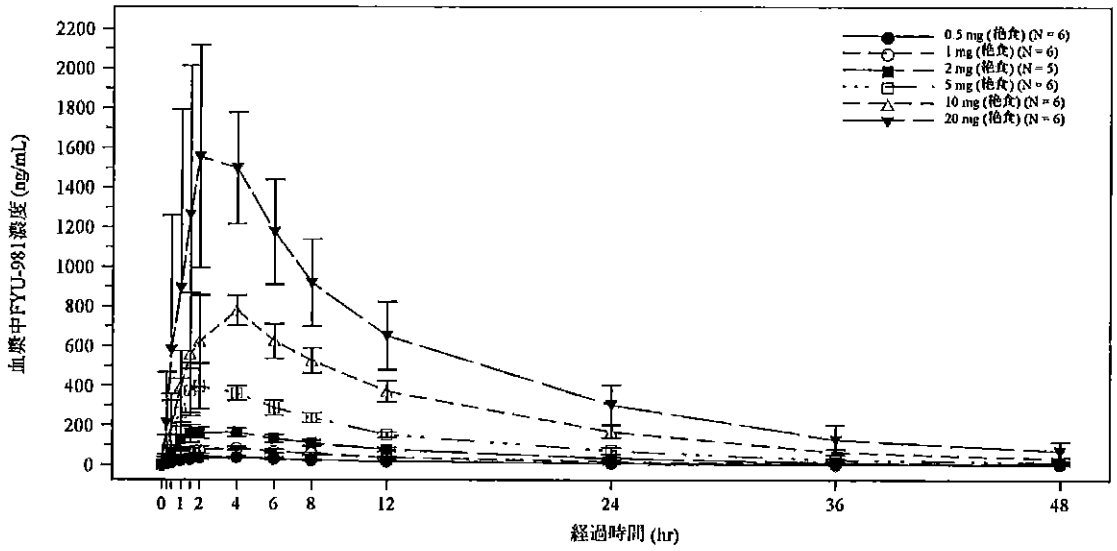
a）血漿中 FYU-981 濃度

絶食下投与後の血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.2-1 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-5 に，パワーモデルを用いた解析を行った結果を表 2.7.6.2-6 に示した．

FYU-981 の平均血漿中濃度は，0.5～20 mg 単回絶食下投与群のいずれにおいても投与後 2～4 時間までに最も高くなり，その後徐々に低下したが，投与後 48 時間においても消失はしなかった．

図 2.7.6.2-1　絶食下で単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（FYU-981-001）

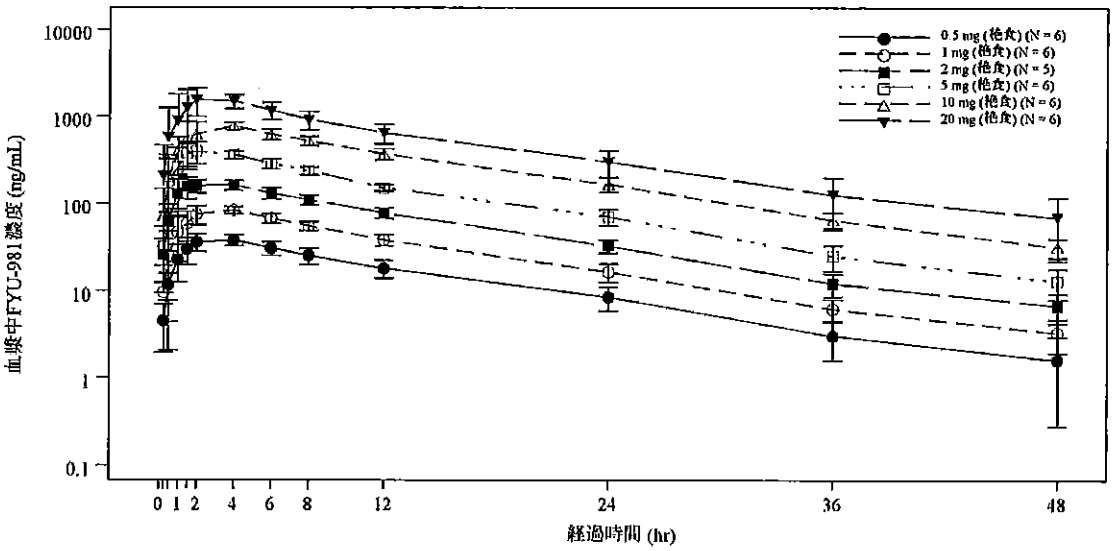
（標準目盛）




平均値±標準偏差

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

（対数目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-2]

FYU-981 の 0.5，1，2，5，10 及び 20 mg 単回投与における各パラメータの平均値±標準偏差は，$C_{max}$ がそれぞれ 41.53±4.51，89.18±10.78，175.22±33.01，447.82±72.63，858.18±136.26 及び 1783.63±351.53 ng/mL，$AUC_{0-48}$ がそれぞれ 584.21±114.96，1227.79±166.63，2503.00±345.24，5345.09±371.96，11664.20±1092.06 及び 22163.54±6058.02 ng·hr/mL であり，いずれも投与量に伴う増加が認められた．$T_{max}$ はそれぞれ 2.67±1.03，3.33±1.03，3.10±1.24，2.00±1.10，3.25±1.17 及び 2.25±1.41 hr，$T_{1/2}$ はそれぞれ 9.67±1.77，9.60±1.27，9.53±1.11，9.27±1.10，9.87±0.83 及び 10.65±2.85 hr であり，両パラメータともほぼ一定の値を示した．

表 2.7.6.2-5　絶食下で単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-001）

| PK パラメータ | 0.5 mg 群（絶食）（N＝6） | 1 mg 群（絶食）（N＝6） | 2 mg 群（絶食）（N＝5） | 5 mg 群（絶食）（N＝6） | 10 mg 群（絶食）（N＝6） | 20 mg 群（絶食）（N＝6） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 41.53 | 89.18 | 175.22 | 447.82 | 858.18 | 1783.63 |
| 標準偏差 | 4.51 | 10.78 | 33.01 | 72.63 | 136.26 | 351.53 |
| $T_{max}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 2.67 | 3.33 | 3.10 | 2.00 | 3.25 | 2.25 |
| 標準偏差 | 1.03 | 1.03 | 1.24 | 1.10 | 1.17 | 1.41 |
| $T_{1/2}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 9.67 | 9.60 | 9.53 | 9.27 | 9.87 | 10.65 |
| 標準偏差 | 1.77 | 1.27 | 1.11 | 1.10 | 0.83 | 2.85 |
| $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 488.51 | 1034.09 | 2118.64 | 4538.69 | 9692.20 | 18406.64 |
| 標準偏差 | 78.04 | 117.80 | 274.88 | 315.00 | 757.55 | 4453.55 |
| $AUC_{0-48}$（ng·hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 584.21 | 1227.79 | 2503.00 | 5345.09 | 11664.20 | 22163.54 |
| 標準偏差 | 114.96 | 166.63 | 345.24 | 371.96 | 1092.06 | 6058.02 |
| $AUC_{0-t}$（ng·hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 584.21 | 1227.79 | 2503.00 | 5345.09 | 11664.20 | 22163.54 |
| 標準偏差 | 114.96 | 166.63 | 345.24 | 371.96 | 1092.06 | 6058.02 |
| $AUC_{0-inf}$（ng·hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 612.53 | 1276.01 | 2599.01 | 5525.68 | 12126.04 | 23397.97 |
| 標準偏差 | 134.12 | 189.17 | 381.12 | 419.02 | 1204.32 | 7054.80 |
| $CL_{tot}/F$（L/hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.848 | 0.801 | 0.783 | 0.910 | 0.831 | 0.927 |
| 標準偏差 | 0.176 | 0.144 | 0.113 | 0.077 | 0.079 | 0.291 |
| kel（1/hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0737 | 0.0733 | 0.0736 | 0.0757 | 0.0706 | 0.0685 |
| 標準偏差 | 0.0135 | 0.0103 | 0.0100 | 0.0088 | 0.0055 | 0.0154 |
| Vd/F（L） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 11.56 | 10.90 | 10.66 | 12.12 | 11.80 | 13.45 |
| 標準偏差 | 1.78 | 0.70 | 1.19 | 1.30 | 1.19 | 2.11 |
| $MRT_{0-t}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 12.34 | 12.25 | 12.09 | 11.78 | 12.76 | 12.33 |
| 標準偏差 | 1.69 | 1.05 | 0.91 | 1.48 | 0.97 | 1.39 |

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

0.5～20 mg群の $C_{max}$，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-inf}$について，パワーモデルを用いた解析（切片及び傾き）を行った結果，全てのパラメータにおいて，投与量との線形性が認められた．

表 2.7.6.2-6　絶食下で単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータの用量線形性の確認（パワーモデル）（FYU-981-001）

| PKパラメータ | | 推定値（標準誤差） | 90%信頼区間 |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$（ng/mL） | α | 1.933 (0.0145) | − |
| | β | 1.008 (0.0191) | [0.975, 1.040] |
| $AUC_{0-24}$（ng·hr/mL） | α | 2.999 (0.0146) | − |
| | β | 0.973 (0.0193) | [0.940, 1.005] |
| $AUC_{0-t}$（ng·hr/mL） | α | 3.072 (0.0166) | − |
| | β | 0.975 (0.0219) | [0.938, 1.012] |
| $AUC_{0-inf}$（ng·hr/mL） | α | 3.089 (0.0179) | − |
| | β | 0.976 (0.0237) | [0.936, 1.016] |

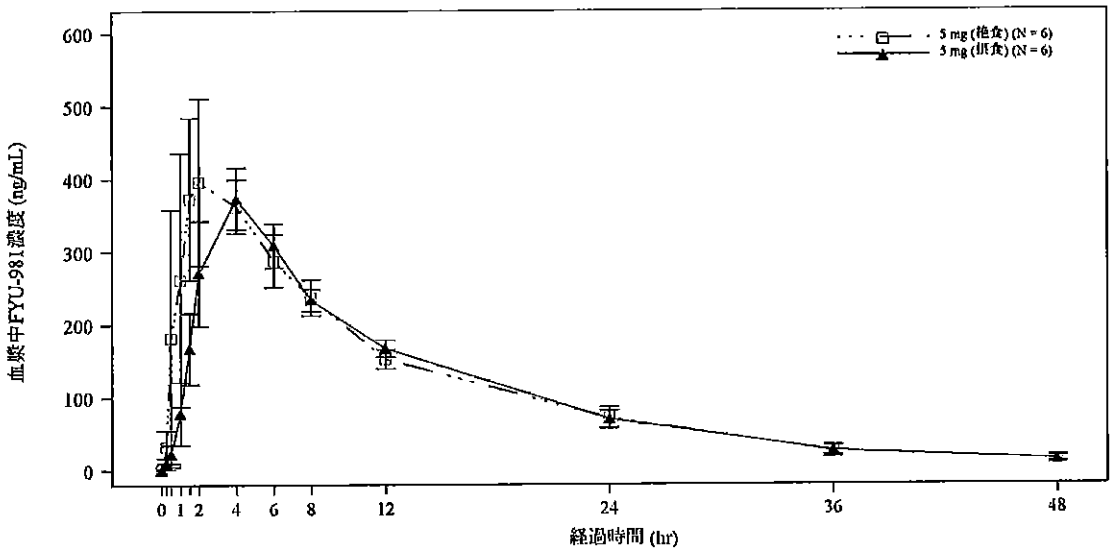
power model：log（PKパラメータ）＝α＋β log（投与量）
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-9 改変］

FYU-981 群のうち，5 mg群（摂食下投与及び絶食下投与）における血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.2-2 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-7 に，PK パラメータの比較を表 2.7.6.2-8 に示した．

摂食下投与時の血漿中 FYU-981 濃度は，投与 4 時間後に最も高くなり，その後徐々に低下したが，投与後 48 時間においても消失はしなかった．

図 2.7.6.2-2　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度に及ぼす食事の影響（FYU-981-001）

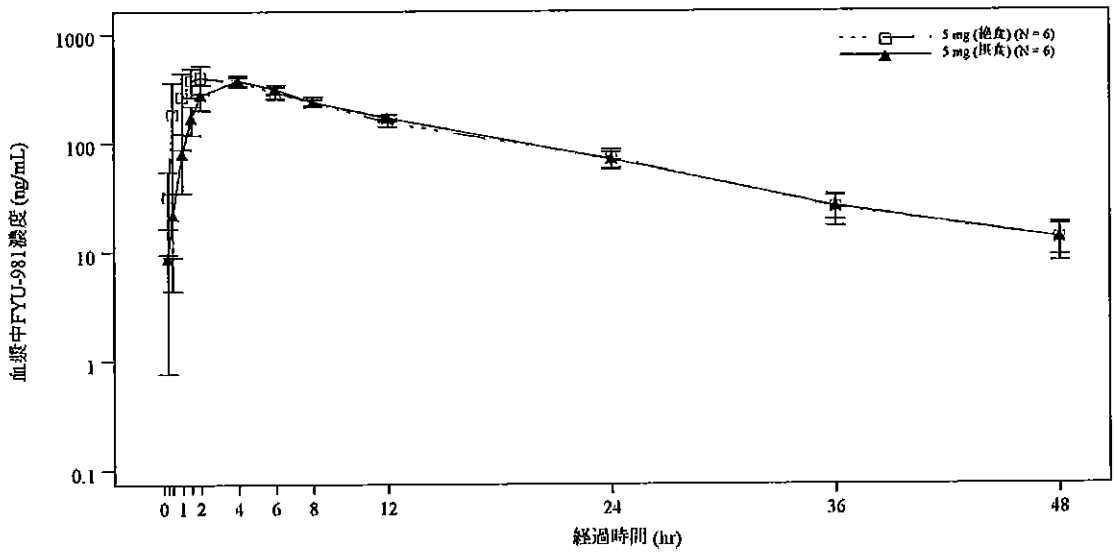
（標準目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-5]

（対数目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-6]

摂食下投与時の各パラメータの平均値±標準偏差は，$C_{max}$は 373.75±40.70 ng/mL，$AUC_{0-48}$は 5086.47±464.76 ng·hr/mL，$T_{max}$は 3.67±0.82 hr，$T_{1/2}$は 9.42±1.03 hr であった．

表 2.7.6.2-7　絶食下及び摂食下で単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ (FYU-981-001)

| PK パラメータ | 5 mg 群 (絶食) (N = 6) | 5 mg 群 (摂食) (N = 6) |
|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 447.82 ± 72.63 | 373.75 ± 40.70 |
| $T_{max}$ (hr) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 2.00 ± 1.10 | 3.67 ± 0.82 |
| $T_{1/2}$ (hr) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 9.27 ± 1.10 | 9.42 ± 1.03 |
| $AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 4538.69 ± 315.00 | 4282.57 ± 353.09 |
| $AUC_{0-48}$ (ng·hr/mL) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 5345.09 ± 371.96 | 5086.47 ± 464.76 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 5345.09 ± 371.96 | 5086.47 ± 464.76 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 5525.68 ± 419.02 | 5270.31 ± 519.55 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 0.910 ± 0.077 | 0.957 ± 0.097 |
| kel (1/hr) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 0.0757 ± 0.0088 | 0.0743 ± 0.0080 |
| Vd/F (L) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 12.12 ± 1.30 | 12.93 ± 1.22 |
| $MRT_{0-t}$ (hr) | | |
| 例数 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 11.78 ± 1.48 | 12.57 ± 0.82 |

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

FYU-981 群の 5 mg 群においては，摂食によって $C_{max}$，$AUC_{0-t}$及び $AUC_{0-inf}$の有意な減少が認められ，また，$T_{max}$の有意な延長が認められたが，$T_{1/2}$に差は認められなかった．

表 2.7.6.2-8　血漿中 FYU-981 の PK パラメータに対する絶食と摂食の比較（FYU-981-001）

| | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$ (hr) | $T_{1/2}$ (hr) | $AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 対数変換値** | | | | | | |
| 5 mg 群（絶食） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 2.6465 ± 0.0685 | 2.00 ± 1.10 | 9.27 ± 1.10 | 3.6560 ± 0.0308 | 3.7270 ± 0.0320 | 3.7413 ± 0.0349 |
| 5 mg 群（摂食） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値±標準偏差 | 2.5704 ± 0.0474 | 3.67 ± 0.82 | 9.42 ± 1.03 | 3.6304 ± 0.0372 | 3.7049 ± 0.0405 | 3.7200 ± 0.0435 |
| 差の平均値（摂食－絶食） | -0.0761 | 1.67 | 0.15 | -0.0256 | -0.0221 | -0.0212 |
| 差の平均値の 90%信頼区間 | [-0.1212, -0.0309] | [0.54, 2.79] | [-0.03, 0.32] | [-0.0461, -0.0051] | [-0.0384, -0.0059] | [-0.0365, -0.0059] |
| 対応のある t 検定 | | | | | | |
| 統計量（t） | -3.396 | 2.988 | 1.700 | -2.517 | -2.753 | -2.795 |
| p 値 | 0.019* | 0.031* | 0.150 | 0.053 | 0.040* | 0.038* |
| 算出値 | | | | | | |
| 幾何平均比（摂食／絶食） | 0.84 | － | － | 0.94 | 0.95 | 0.95 |
| 幾何平均比の 90%信頼区間 | [0.76, 0.93] | － | － | [0.90, 0.99] | [0.92, 0.99] | [0.92, 0.99] |

*：$p < 0.05$

**：$T_{max}$, $T_{1/2}$は，算出値を用いた

［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-10 改変］

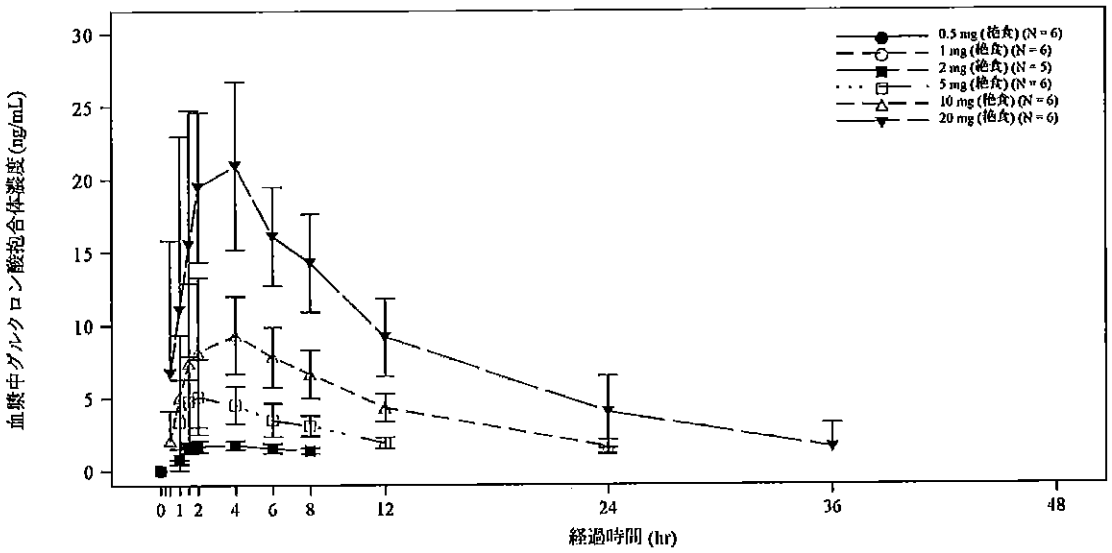
b）血漿中代謝物濃度

各群の血漿中代謝物濃度の推移を図 2.7.6.2-3（グルクロン酸抱合体）及び図 2.7.6.2-4（硫酸抱合体）に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-9（グルクロン酸抱合体）及び表 2.7.6.2-10（硫酸抱合体）に示した．

グルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度は FYU-981 の 1 mg までは血漿中に認められず，2 mg 以降の血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した．また，硫酸抱合体の平均血漿中濃度は用量の増加に伴い上昇した．絶食下 FYU-981 の 0.5，1，2，5，10 及び 20 mg 投与時のグルクロン酸抱合体の $C_{max}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ N.C.（算出せず），1.10±0.08，1.86±0.30，6.08±2.43，10.60±3.33 及び 24.18±5.06 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ N.C.，N.C.，27.38±1.04，59.51±17.24，134.78±42.93 及び 313.51±104.73 ng･hr/mL であった．硫酸抱合体の $C_{max}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ 1.46±0.40，2.97±0.96，3.98±1.33，18.35±4.83，33.53±10.13 及び 63.97±26.83 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ N.C.，31.18±5.02，60.43±12.58，203.75±38.66，437.47±75.26 及び 754.88±378.30 ng･hr/mL であった．

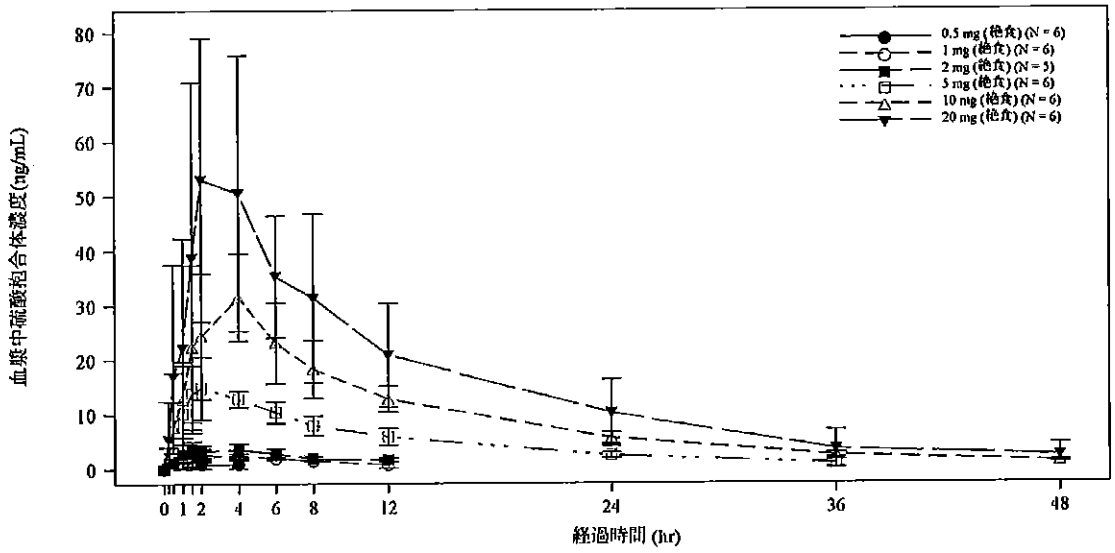
また，摂食下 FYU-981 の 5 mg 投与時のグルクロン酸抱合体の $C_{max}$（平均値±標準偏差）は 5.20±1.80 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±標準偏差）は 60.41±14.70 ng･hr/mL，硫酸抱合体の $C_{max}$（平均値±標準偏差）は 11.92±2.80 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$（平均値±標準偏差）は 152.13±30.77 ng･hr/mL であった．

図 2.7.6.2-3　絶食下で単回経口投与時の血漿中グルクロン酸抱合体濃度推移
(FYU-981-001)




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-7]

図 2.7.6.2-4　絶食下で単回経口投与時の血漿中硫酸抱合体濃度推移（FYU-981-001）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-8]

表 2.7.6.2-9　単回経口投与時の血漿中グルクロン酸抱合体の PK パラメータ（FYU-981-001）

| PK パラメータ | 0.5 mg 群（絶食）(N=6) | 1 mg 群（絶食）(N=6) | 2 mg 群（絶食）(N=5) | 5 mg 群（絶食）(N=6) | 5 mg 群（摂食）(N=6) | 10 mg 群（絶食）(N=6) | 20 mg 群（絶食）(N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 1.10 | 1.86 | 6.08 | 5.20 | 10.60 | 24.18 |
| 標準偏差 | N.C. | 0.08 | 0.30 | 2.43 | 1.80 | 3.33 | 5.06 |
| $T_{max}$ (hr) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 3.38 | 3.00 | 1.92 | 4.33 | 2.83 | 2.25 |
| 標準偏差 | N.C. | 2.06 | 1.37 | 1.11 | 0.82 | 1.29 | 1.41 |
| $T_{1/2}$ (hr) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 0 | 3 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | N.C. | 8.99 | 6.98 | 6.40 | 8.02 | 9.18 |
| 標準偏差 | N.C. | N.C. | 2.41 | 1.51 | 1.25 | 1.07 | 2.46 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 2.94 | 12.02 | 43.46 | 38.77 | 115.02 | 254.36 |
| 標準偏差 | N.C. | 2.36 | 2.92 | 19.80 | 11.05 | 33.98 | 57.39 |
| $AUC_{0\text{-}48}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 2.94 | 12.02 | 43.46 | 38.77 | 118.62 | 292.66 |
| 標準偏差 | N.C. | 2.36 | 2.92 | 19.80 | 11.05 | 41.66 | 99.77 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 2.94 | 12.02 | 43.46 | 38.77 | 118.62 | 292.66 |
| 標準偏差 | N.C. | 2.36 | 2.92 | 19.80 | 11.05 | 41.66 | 99.77 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 0 | 3 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | N.C. | 27.38 | 59.51 | 60.41 | 134.78 | 313.51 |
| 標準偏差 | N.C. | N.C. | 1.04 | 17.24 | 14.70 | 42.93 | 104.73 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 0 | 3 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | N.C. | 73.122 | 88.876 | 86.070 | 79.973 | 68.664 |
| 標準偏差 | N.C. | N.C. | 2.754 | 20.530 | 17.099 | 22.646 | 18.139 |
| kel (1/hr) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 0 | 3 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | N.C. | 0.0808 | 0.1025 | 0.1112 | 0.0877 | 0.0801 |
| 標準偏差 | N.C. | N.C. | 0.0206 | 0.0177 | 0.0184 | 0.0118 | 0.0208 |
| Vd/F (L) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 0 | 3 | 6 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | N.C. | 946.37 | 895.84 | 805.73 | 913.72 | 861.37 |
| 標準偏差 | N.C. | N.C. | 251.03 | 303.35 | 283.12 | 255.54 | 129.56 |
| $MRT_{0\text{-}t}$ (hr) | | | | | | | |
| 例数 | 0 | 4 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 3.78 | 4.68 | 5.87 | 6.16 | 9.12 | 10.83 |
| 標準偏差 | N.C. | 1.61 | 0.91 | 1.13 | 0.25 | 0.89 | 3.16 |

N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず

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

表 2.7.6.2-10 単回経口投与時の血漿中硫酸抱合体の PK パラメータ (FYU-981-001)

| PK パラメータ | 0.5 mg 群 (絶食) (N=6) | 1 mg 群 (絶食) (N=6) | 2 mg 群 (絶食) (N=5) | 5 mg 群 (絶食) (N=6) | 5 mg 群 (摂食) (N=6) | 10 mg 群 (絶食) (N=6) | 20 mg 群 (絶食) (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 1.46 | 2.97 | 3.98 | 18.35 | 11.92 | 33.53 | 63.97 |
| 標準偏差 | 0.40 | 0.96 | 1.33 | 4.83 | 2.80 | 10.13 | 26.83 |
| $T_{max}$ (hr) | | | | | | | |
| 例数 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.40 | 3.00 | 3.80 | 2.17 | 4.00 | 3.58 | 2.67 |
| 標準偏差 | 1.95 | 1.10 | 1.79 | 1.97 | 1.79 | 1.63 | 1.54 |
| $T_{1/2}$ (hr) | | | | | | | |
| 例数 | 1 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 7.20 | 10.36 | 9.92 | 7.53 | 10.30 | 9.63 |
| 標準偏差 | N.C. | 1.10 | 4.79 | 2.29 | 0.93 | 1.16 | 2.63 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.22 | 18.45 | 32.91 | 165.49 | 132.33 | 351.16 | 598.18 |
| 標準偏差 | 1.59 | 5.26 | 13.29 | 29.17 | 24.54 | 64.72 | 251.28 |
| $AUC_{0\text{-}48}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.22 | 18.45 | 32.91 | 185.99 | 132.33 | 419.96 | 712.18 |
| 標準偏差 | 1.59 | 5.26 | 13.29 | 41.49 | 24.54 | 74.36 | 341.70 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.22 | 18.45 | 32.91 | 185.99 | 132.33 | 419.96 | 712.18 |
| 標準偏差 | 1.59 | 5.26 | 13.29 | 41.49 | 24.54 | 74.36 | 341.70 |
| $AUC_{0\text{-}Inf}$ (ng·hr/mL) | | | | | | | |
| 例数 | 1 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 31.18 | 60.43 | 203.75 | 152.13 | 437.47 | 754.88 |
| 標準偏差 | N.C. | 5.02 | 12.58 | 38.66 | 30.77 | 75.26 | 378.30 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | | | | | | | |
| 例数 | 1 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 32.661 | 34.237 | 25.311 | 33.980 | 23.474 | 33.902 |
| 標準偏差 | N.C. | 4.599 | 7.320 | 4.918 | 6.729 | 4.313 | 21.032 |
| kel (1/hr) | | | | | | | |
| 例数 | 1 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 0.0984 | 0.0784 | 0.0731 | 0.0934 | 0.0681 | 0.0762 |
| 標準偏差 | N.C. | 0.0179 | 0.0357 | 0.0172 | 0.0124 | 0.0081 | 0.0188 |
| Vd/F (L) | | | | | | | |
| 例数 | 1 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 337.80 | 484.80 | 355.94 | 364.00 | 350.16 | 427.16 |
| 標準偏差 | N.C. | 64.00 | 157.21 | 77.94 | 52.61 | 84.98 | 180.42 |
| $MRT_{0\text{-}t}$ (hr) | | | | | | | |
| 例数 | 5 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.33 | 5.21 | 6.25 | 10.49 | 8.86 | 12.52 | 11.54 |
| 標準偏差 | 1.54 | 0.68 | 1.49 | 2.91 | 0.44 | 0.98 | 2.41 |

N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-14 改変]

c) 尿中 FYU-981 排泄率

各群の尿中 FYU-981 排泄量及び排泄率の要約統計量を表 2.7.6.2-11 に示した.

尿中 FYU-981 の排泄率（$fe_{0\text{-}48}$）はいずれの FYU-981 群においても 0.9%以下と低い値であった.

表 2.7.6.2-11　単回経口投与時の尿中 FYU-981 の排泄（FYU-981-001）

| PK パラメータ | 0.5 mg 群 (絶食) (N=6) | 1 mg 群 (絶食) (N=6) | 2 mg 群 (絶食) (N=5) | 5 mg 群 (絶食) (N=6) | 5 mg 群 (摂食) (N=6) | 10 mg 群 (絶食) (N=6) | 20 mg 群 (絶食) (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $Ae_{0-6}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 0.65 | 1.73 | 13.21 | 5.91 | 22.42 | 34.39 |
| 標準偏差 | 0.00 | 1.60 | 2.54 | 1.73 | 4.87 | 9.89 | 6.74 |
| $Ae_{6-12}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 0.00 | 2.47 | 6.52 | 11.87 | 13.90 | 26.10 |
| 標準偏差 | 0.00 | 0.00 | 2.12 | 5.35 | 6.38 | 5.49 | 10.69 |
| $Ae_{12-24}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 2.37 | 7.93 | 20.91 | 25.04 | 39.69 | 64.13 |
| 標準偏差 | 0.00 | 2.64 | 3.47 | 8.05 | 12.65 | 19.05 | 28.25 |
| $Ae_{24-48}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 3.07 | 15.74 |
| 標準偏差 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 7.53 | 24.70 |
| $Ae_{0-12}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 0.65 | 4.20 | 19.73 | 17.78 | 36.32 | 60.50 |
| 標準偏差 | 0.00 | 1.60 | 3.47 | 6.77 | 9.16 | 14.19 | 10.22 |
| $Ae_{0-24}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 3.02 | 13.19 | 40.64 | 42.83 | 76.01 | 124.63 |
| 標準偏差 | 0.00 | 2.42 | 6.25 | 13.72 | 17.51 | 14.33 | 36.16 |
| $Ae_{0-48}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.00 | 3.02 | 13.19 | 40.64 | 42.83 | 79.09 | 140.37 |
| 標準偏差 | 0.00 | 2.42 | 6.25 | 13.72 | 17.51 | 18.01 | 48.19 |
| $fe_{0-6}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.0654 | 0.0867 | 0.2643 | 0.1182 | 0.2242 | 0.1720 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.1602 | 0.1271 | 0.0347 | 0.0975 | 0.0989 | 0.0337 |
| $fe_{6-12}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.0000 | 0.1236 | 0.1303 | 0.2375 | 0.1390 | 0.1305 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.0000 | 0.1062 | 0.1071 | 0.1276 | 0.0549 | 0.0535 |
| $fe_{12-24}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.2367 | 0.3965 | 0.4182 | 0.5008 | 0.3969 | 0.3207 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.2643 | 0.1734 | 0.1610 | 0.2529 | 0.1905 | 0.1412 |
| $fe_{24-48}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0307 | 0.0787 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0000 | 0.0753 | 0.1235 |
| $fe_{0-12}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.0654 | 0.2102 | 0.3946 | 0.3557 | 0.3632 | 0.3025 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.1602 | 0.1733 | 0.1355 | 0.1831 | 0.1419 | 0.0511 |
| $fe_{0-24}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.3021 | 0.6593 | 0.8128 | 0.8565 | 0.7601 | 0.6231 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.2416 | 0.3124 | 0.2745 | 0.3502 | 0.1433 | 0.1808 |
| $fe_{0-48}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0000 | 0.3021 | 0.6593 | 0.8128 | 0.8565 | 0.7909 | 0.7018 |
| 標準偏差 | 0.0000 | 0.2416 | 0.3124 | 0.2745 | 0.3502 | 0.1801 | 0.2409 |

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

d）尿中代謝物排泄率

各群の尿中代謝物（グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）排泄量及び排泄率の要約統計量を表 2.7.6.2-12 及び表 2.7.6.2-13 に示した.

絶食下 FYU-981 の 0.5，1，2，5，10 及び 20 mg 投与時の投与後 48 時間までのグルクロン酸抱合体の排泄率（$fe_{0-48}$）（平均値±標準偏差）は，それぞれ 28.2996±4.4221，30.2007±5.6120，33.7579±9.9219，34.5723±6.7288，32.9254±4.7809 及び 46.2960±19.0182%であり，硫酸抱合体の $fe_{0-48}$（平均値±標準偏差）は，それぞれ 29.1364±6.5669，21.2607±6.2421，16.4686±7.7998，24.3057±5.2880，22.7747±7.9969 及び 22.7635±5.9098%であった．また，摂食下 FYU-981 の 5 mg 投与時のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の $fe_{0-48}$（平均値±標準偏差）は 35.7214±6.6980%及び 24.6495±6.2753%であった.

表 2.7.6.2-12 単回経口投与時の尿中グルクロン酸抱合体の排泄（FYU-981-001）

| PKパラメータ | 0.5 mg群 (絶食) (N=6) | 1 mg群 (絶食) (N=6) | 2 mg群 (絶食) (N=5) | 5 mg群 (絶食) (N=6) | 5 mg群 (摂食) (N=6) | 10 mg群 (絶食) (N=6) | 20 mg群 (絶食) (N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $Ae_{0-6}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 62.00 | 128.27 | 362.16 | 899.93 | 850.92 | 1586.44 | 3593.10 |
| 標準偏差 | 19.59 | 30.19 | 104.38 | 297.73 | 201.33 | 339.68 | 1719.00 |
| $Ae_{6-12}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 61.75 | 126.26 | 242.84 | 727.56 | 792.53 | 1302.61 | 5314.66 |
| 標準偏差 | 10.32 | 36.29 | 102.15 | 158.34 | 179.44 | 342.59 | 5867.56 |
| $Ae_{12-24}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 50.59 | 121.94 | 254.41 | 604.15 | 651.71 | 1290.01 | 2998.16 |
| 標準偏差 | 12.87 | 21.77 | 52.29 | 86.32 | 104.43 | 191.99 | 352.07 |
| $Ae_{24-48}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 36.72 | 74.03 | 165.86 | 346.91 | 369.09 | 732.35 | 1905.85 |
| 標準偏差 | 13.48 | 14.48 | 45.73 | 47.19 | 81.98 | 157.26 | 834.67 |
| $Ae_{0-12}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 123.75 | 254.53 | 605.00 | 1627.49 | 1643.45 | 2889.05 | 8907.76 |
| 標準偏差 | 22.53 | 54.88 | 203.77 | 433.88 | 378.34 | 543.04 | 4730.90 |
| $Ae_{0-24}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 174.35 | 376.47 | 832.91 | 2231.63 | 2295.16 | 4179.07 | 11905.92 |
| 標準偏差 | 27.27 | 71.34 | 263.91 | 491.78 | 469.11 | 606.03 | 4973.84 |
| $Ae_{0-48}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 211.07 | 450.50 | 1007.12 | 2578.54 | 2664.25 | 4911.42 | 13811.77 |
| 標準偏差 | 32.98 | 83.71 | 296.01 | 501.86 | 499.56 | 713.16 | 5673.82 |
| $fe_{0-6}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 8.3130 | 8.5991 | 12.1394 | 12.0660 | 11.4089 | 10.6353 | 12.0438 |
| 標準偏差 | 2.6272 | 2.0241 | 3.4986 | 3.9919 | 2.6994 | 2.2771 | 5.7619 |
| $fe_{6-12}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 8.2792 | 8.4643 | 8.1398 | 9.7549 | 10.6260 | 8.7325 | 17.8143 |
| 標準偏差 | 1.3840 | 2.4331 | 3.4239 | 2.1230 | 2.4059 | 2.2967 | 19.6676 |
| $fe_{12-24}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 6.7836 | 8.1745 | 8.5277 | 8.1002 | 8.7379 | 8.6481 | 10.0496 |
| 標準偏差 | 1.7261 | 1.4597 | 1.7526 | 1.1573 | 1.4001 | 1.2871 | 1.1801 |
| $fe_{24-48}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 4.9238 | 4.9626 | 5.5594 | 4.6512 | 4.9486 | 4.9096 | 6.3883 |
| 標準偏差 | 1.8077 | 0.9705 | 1.5329 | 0.6327 | 1.0991 | 1.0542 | 2.7978 |
| $fe_{0-12}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 16.5922 | 17.0635 | 20.2792 | 21.8209 | 22.0349 | 19.3678 | 29.8581 |
| 標準偏差 | 3.0213 | 3.6788 | 6.8303 | 5.8174 | 5.0726 | 3.6405 | 15.8576 |
| $fe_{0-24}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 23.3757 | 25.2380 | 27.9185 | 29.9210 | 30.7728 | 28.0158 | 39.9077 |
| 標準偏差 | 3.6567 | 4.7828 | 8.8460 | 6.5936 | 6.2897 | 4.0627 | 16.6719 |
| $fe_{0-48}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 28.2996 | 30.2007 | 33.7579 | 34.5723 | 35.7214 | 32.9254 | 46.2960 |
| 標準偏差 | 4.4221 | 5.6120 | 9.9219 | 6.7288 | 6.6980 | 4.7809 | 19.0182 |

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

表 2.7.6.2-13　単回経口投与時の尿中硫酸抱合体の排泄（FYU-981-001）

| PK パラメータ | 0.5 mg 群（絶食）(N=6) | 1 mg 群（絶食）(N=6) | 2 mg 群（絶食）(N=5) | 5 mg 群（絶食）(N=6) | 5 mg 群（摂食）(N=6) | 10 mg 群（絶食）(N=6) | 20 mg 群（絶食）(N=6) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $Ae_{0-6}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 54.76 | 78.92 | 140.71 | 560.94 | 551.16 | 951.43 | 1744.81 |
| 標準偏差 | 19.93 | 36.28 | 71.98 | 194.76 | 176.46 | 408.74 | 900.18 |
| $Ae_{6-12}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 52.25 | 71.13 | 99.19 | 405.38 | 443.51 | 755.18 | 1776.57 |
| 標準偏差 | 8.53 | 22.62 | 50.44 | 85.94 | 133.51 | 345.91 | 838.51 |
| $Ae_{12-24}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 39.67 | 60.50 | 90.90 | 311.71 | 318.37 | 667.16 | 1202.99 |
| 標準偏差 | 11.64 | 18.32 | 33.37 | 74.07 | 87.46 | 261.35 | 574.90 |
| $Ae_{24-48}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 31.57 | 49.57 | 64.96 | 208.88 | 194.90 | 412.72 | 845.90 |
| 標準偏差 | 10.68 | 11.90 | 20.84 | 49.68 | 61.91 | 111.80 | 378.72 |
| $Ae_{0-12}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 107.01 | 150.06 | 239.91 | 966.32 | 994.67 | 1706.61 | 3521.38 |
| 標準偏差 | 27.10 | 52.10 | 121.24 | 268.00 | 305.98 | 665.53 | 896.73 |
| $Ae_{0-24}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 146.67 | 210.55 | 335.67 | 1278.03 | 1313.04 | 2373.77 | 4724.36 |
| 標準偏差 | 34.74 | 67.25 | 170.58 | 306.06 | 349.61 | 878.68 | 1226.12 |
| $Ae_{0-48}$ (μg) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 178.24 | 260.13 | 402.99 | 1486.91 | 1507.94 | 2786.49 | 5570.26 |
| 標準偏差 | 40.17 | 76.37 | 190.86 | 323.49 | 383.89 | 978.43 | 1446.14 |
| $fe_{0-6}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 8.9507 | 6.4505 | 5.7505 | 9.1694 | 9.0095 | 7.7763 | 7.1304 |
| 標準偏差 | 3.2572 | 2.9652 | 2.9417 | 3.1836 | 2.8846 | 3.3407 | 3.6787 |
| $fe_{6-12}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 8.5416 | 5.8139 | 4.0536 | 6.6266 | 7.2499 | 6.1723 | 7.2601 |
| 標準偏差 | 1.3936 | 1.8484 | 2.0611 | 1.4049 | 2.1824 | 2.8272 | 3.4267 |
| $fe_{12-24}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 6.4839 | 4.9447 | 3.7147 | 5.0953 | 5.2042 | 5.4528 | 4.9161 |
| 標準偏差 | 1.9027 | 1.4973 | 1.3638 | 1.2108 | 1.4297 | 2.1361 | 2.3494 |
| $fe_{24-48}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 5.1603 | 4.0516 | 2.6546 | 3.4144 | 3.1860 | 3.3733 | 3.4568 |
| 標準偏差 | 1.7455 | 0.9730 | 0.8517 | 0.8121 | 1.0120 | 0.9137 | 1.5477 |
| $fe_{0-12}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 5 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 17.4923 | 12.2644 | 9.8041 | 15.7960 | 16.2594 | 13.9485 | 14.3905 |
| 標準偏差 | 4.4300 | 4.2582 | 4.9546 | 4.3808 | 5.0017 | 5.4395 | 3.6646 |
| $fe_{0-24}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 23.9761 | 17.2091 | 13.7177 | 20.8913 | 21.4635 | 19.4014 | 19.3067 |
| 標準偏差 | 5.6784 | 5.4962 | 6.9708 | 5.0029 | 5.7149 | 7.1816 | 5.0107 |
| $fe_{0-48}$ (%) | | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 4 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 29.1364 | 21.2607 | 16.4686 | 24.3057 | 24.6495 | 22.7747 | 22.7635 |
| 標準偏差 | 6.5669 | 6.2421 | 7.7998 | 5.2880 | 6.2753 | 7.9969 | 5.9098 |

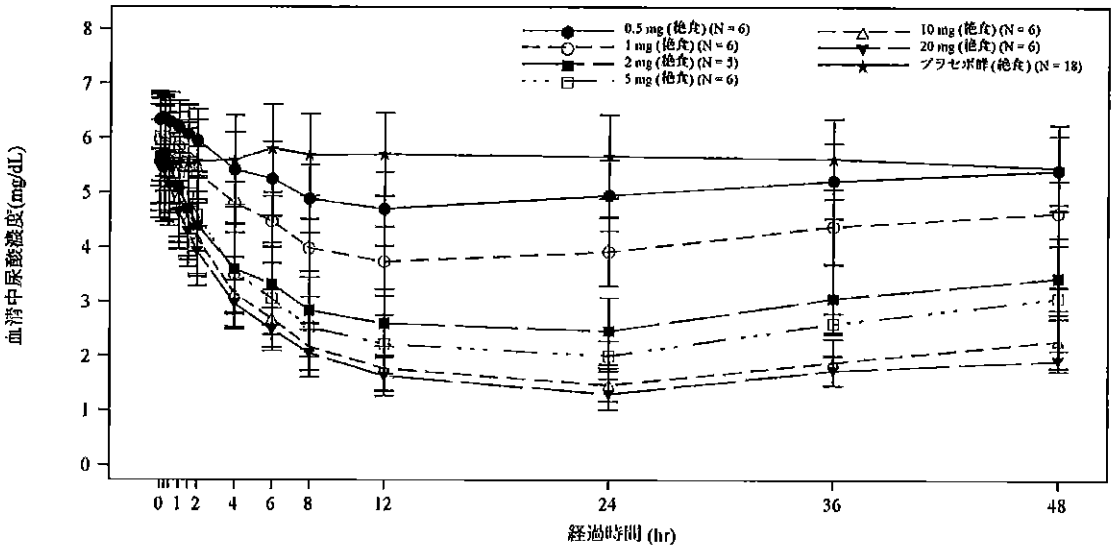
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-14 改変]

2）薬力学

絶食下投与後の血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.2-5 に，血清中尿酸濃度変化量の推移を図 2.7.6.2-6 に，尿中尿酸排泄量の推移を図 2.7.6.2-7 に，尿中尿酸クリアランス（$CL_R$/Ccr）の推移を図 2.7.6.2-8 に示した．また，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-14 に，回帰分析による PD パラメータ（$\Delta EC_{max}$，$\Delta AUEC_{0\text{-}48}$）と投与量依存性を検討した結果を表 2.7.6.2-15 に示した．

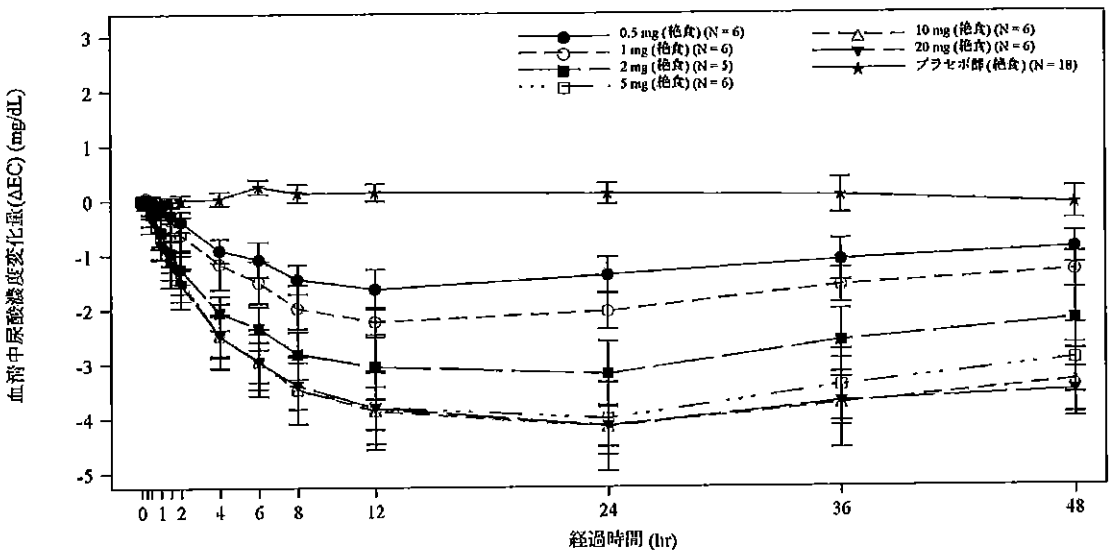
ΔEC は FYU-981 絶食下投与後に経時的に低下し，0.5～1 mg では投与 12 時間後，2～20 mg では投与後 24 時間後に最低値（$\Delta EC_{max}$）を示し，その値（平均値±標準偏差）は 0.5 mg で-1.63±0.37 mg/dL，1 mg で-2.23±0.27 mg/dL，2 mg で-3.20±0.60 mg/dL，5 mg で-4.03±0.65 mg/dL，10 mg で-4.17±0.81 mg/dL，20 mg で-4.15±0.38 mg/dL であった．各投与群とも最低値を示した後，徐々に上昇したが投与後 48 時間においても投与前値までの回復は認められなかった．

図 2.7.6.2-5　単回経口投与時の血清中尿酸濃度の推移（FYU-981-001）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-9]

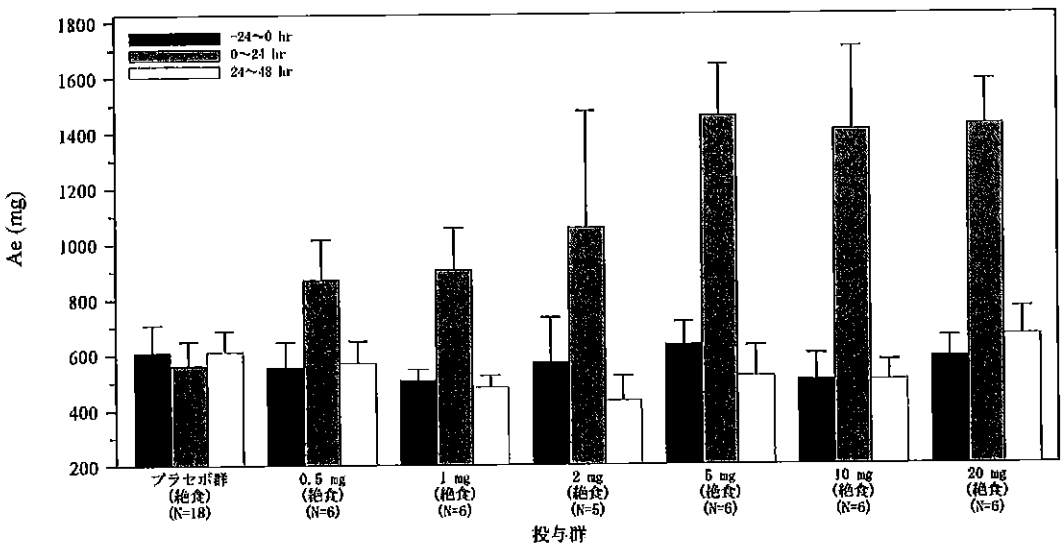
図 2.7.6.2-6　単回経口投与時の血清中尿酸濃度変化量の推移（FYU-981-001）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-10]

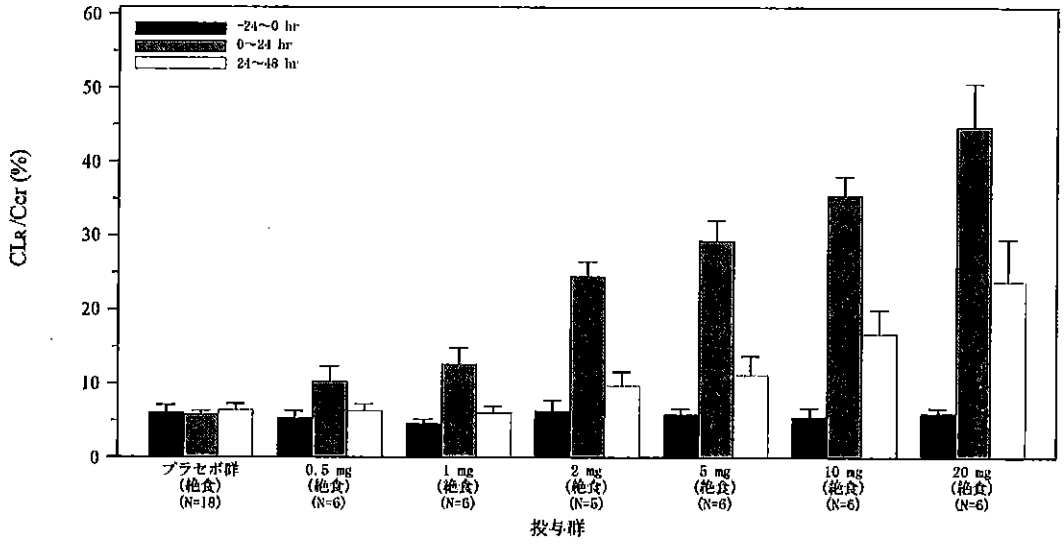
FYU-981 絶食下投与後において，尿中尿酸排泄量（$Ae_{0-24}$）は投与前に比べ増加し，その値（平均値±標準偏差）は 0.5 mg で 868.90±146.86 mg，1 mg で 904.79±152.03 mg，2 mg で 1055.88±420.46 mg，5 mg で 1458.24±184.31 mg，10 mg で 1407.61±298.87 mg，20 mg で 1426.57±159.98 mg であった．

図 2.7.6.2-7　単回経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移（FYU-981-001）




平均値+標準偏差
2 mg 群の 0~24 hr の算出値は集計不採用データのため，N=4
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-11（2）]

図 2.7.6.2-8　単回経口投与時の $CL_R$/Ccr の推移（FYU-981-001）




平均値+標準偏差
2 mg 群の 0～24 hr の算出値は集計不採用データのため，N=4
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-12］

絶食下投与においては，FYU-981 投与量の増加に伴い 5 mg までは $\Delta EC_{max}$ と $\Delta AUEC_{0-48}$ は低下したが，10 mg 及び 20 mg においては 5 mg とほぼ同一の値を示した．PD パラメータの切片及び傾きは，$\Delta EC_{max}$ が-2.544 及び-0.106，$\Delta AUEC_{0-48}$ が-96.549 及び-4.818 であったが，5 mg までの用量においては投与量依存的に $\Delta EC_{max}$ と $\Delta AUEC_{0-48}$ が低下し，5 mg 以上の用量においては $\Delta EC_{max}$ と $\Delta AUEC_{0-48}$ に投与量依存的な低下は観察されなかった．また，絶食下投与において，$\Delta EC_{max}$ 及び $\Delta AUEC_{0-48}$ は全ての FYU-981 投与群でプラセボ群との間に有意差が認められた．

表 2.7.6.2-14　単回経口投与時の血清中及び尿中尿酸の PD パラメータ（FYU-981-001）

| PD パラメータ | 0.5 mg 群（絶食）（N＝6） | 1 mg 群（絶食）（N＝6） | 2 mg 群（絶食）（N＝5） | 5 mg 群（絶食）（N＝6） | 5 mg 群（摂食）（N＝6） | 10 mg 群（絶食）（N＝6） | 20 mg 群（絶食）（N＝6） | プラセボ群（絶食）（N＝18） | プラセボ群（摂食）（N＝3） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $\Delta EC_{max}$（mg/dL） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | -1.63 ± 0.37 | -2.23 ± 0.27 | -3.20 ± 0.60 | -4.03 ± 0.65 | -3.87 ± 0.42 | -4.17 ± 0.81 | -4.15 ± 0.38 | -0.18 ± 0.17 | -0.37 ± 0.06 |
| 平均値の差** | -1.45 | -2.05 | -3.02 | -3.85 | — | -3.98 | -3.97 | — | — |
| 90%信頼区間*** | [-1.96, -0.94] | [-2.56, -1.54] | [-3.56, -2.47] | [-4.36, -3.34] | — | [-4.49, -3.47] | [-4.48, -3.46] | — | — |
| p 値*** | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | — | <0.001* | <0.001* | — | — |
| $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$（mg·hr/dL） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | -57.60 ± 13.80 | -81.75 ± 14.41 | -127.08 ± 25.32 | -161.42 ± 28.52 | -148.86 ± 18.68 | -170.13 ± 32.79 | -170.28 ± 16.91 | 3.48 ± 8.78 | -3.33 ± 4.69 |
| 平均値の差** | -61.09 | -85.23 | -130.56 | -164.90 | — | -173.62 | -173.77 | — | — |
| 90%信頼区間*** | [-82.99, -39.19] | [-107.13, -63.34] | [-154.04, -107.08] | [-186.80, -143.01] | — | [-195.51, -151.72] | [-195.66, -151.87] | — | — |
| p 値*** | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | — | <0.001* | <0.001* | — | — |
| $Ae_{24\text{-}0}$（mg） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 555.86 ± 89.67 | 506.24 ± 40.16 | 569.61 ± 164.06 | 631.97 ± 83.74 | 619.75 ± 80.00 | 504.99 ± 94.05 | 587.52 ± 74.45 | 609.57 ± 98.48 | 581.19 ± 38.20 |
| $Ae_{0\text{-}24}$（mg） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 868.90 ± 146.86 | 904.79 ± 152.03 | 1055.88 ± 420.46# | 1458.24 ± 184.31 | 1425.44 ± 162.81 | 1407.61 ± 298.87 | 1426.57 ± 159.98 | 561.03 ± 88.38 | 610.42 ± 40.24 |
| $Ae_{0\text{-}48}$（mg） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 1438.39 ± 181.93 | 1386.45 ± 150.24 | 1508.01 ± 507.79# | 1976.67 ± 271.70 | 1930.47 ± 296.69 | 1912.98 ± 336.72 | 2092.63 ± 142.02 | 1171.59 ± 146.57 | 1243.81 ± 82.64 |
| $CL_{R\text{-}24\text{-}0}$（mL/min） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 6.17 ± 1.38 | 5.99 ± 0.99 | 6.97 ± 1.70 | 7.39 ± 1.32 | 7.62 ± 1.02 | 6.30 ± 1.21 | 7.55 ± 1.39 | 7.75 ± 1.61 | 6.27 ± 0.61 |
| $CL_{R0\text{-}24}$（mL/min） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 12.09 ± 2.85 | 15.21 ± 3.55 | 25.36 ± 6.64# | 37.62 ± 6.00 | 39.48 ± 4.71 | 42.56 ± 4.71 | 47.94 ± 11.38 | 6.96 ± 1.31 | 6.77 ± 0.67 |
| $CL_{R0\text{-}48}$（mL/min） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 9.90 ± 2.13 | 11.52 ± 2.34 | 18.23 ± 3.33# | 26.00 ± 3.10 | 26.19 ± 3.44 | 32.10 ± 3.88 | 39.01 ± 7.14 | 7.31 ± 1.20 | 6.80 ± 0.76 |
| $CL_R/Ccr_{24\text{-}0}$（%） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 5.24 ± 1.03 | 4.59 ± 0.56 | 6.28 ± 1.49 | 5.82 ± 0.79 | 5.56 ± 0.80 | 5.48 ± 1.22 | 5.94 ± 0.71 | 6.10 ± 0.97 | 5.20 ± 0.58 |
| $CL_R/Ccr_{0\text{-}24}$（%） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 10.26 ± 2.03 | 12.62 ± 2.19 | 24.48 ± 2.01# | 29.35 ± 2.76 | 31.01 ± 2.95 | 35.46 ± 2.62 | 44.76 ± 5.88 | 5.72 ± 0.60 | 6.05 ± 0.85 |
| $CL_R/Ccr_{24\text{-}48}$（%） | | | | | | | | | |
| 平均値±標準偏差 | 6.29 ± 0.88 | 6.03 ± 0.91 | 9.67 ± 1.87 | 11.13 ± 2.64 | 10.55 ± 2.06 | 16.72 ± 3.25 | 23.83 ± 5.68 | 6.37 ± 0.85 | 5.76 ± 0.99 |

*：$p<0.05$
**：各絶食投与群の平均値－プラセボ群（絶食）の平均値
***：プラセボ群（絶食）を基準とした Dunnett の多重比較
#：1 例に投与後 12～24 時間の蓄尿検体の採りこぼしがあったため，4 例で算出
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-22 改変］

表 2.7.6.2-15　絶食下で単回経口投与時の血清中尿酸の PD パラメータの用量依存性の確認（プラセボを除く）（FYU-981-001）

| PD パラメータ | | 推定値（標準誤差） | 90%信頼区間 |
|---|---|---|---|
| $\Delta EC_{max}$（mg/dL） | α | -2.544 (0.2032) | — |
| | β | -0.106 (0.0213) | [-0.142, -0.070] |
| $\Delta AUEC_{0-48}$（mg·hr/dL） | α | -96.549 (8.7845) | — |
| | β | -4.818 (0.9219) | [-6.378, -3.258] |

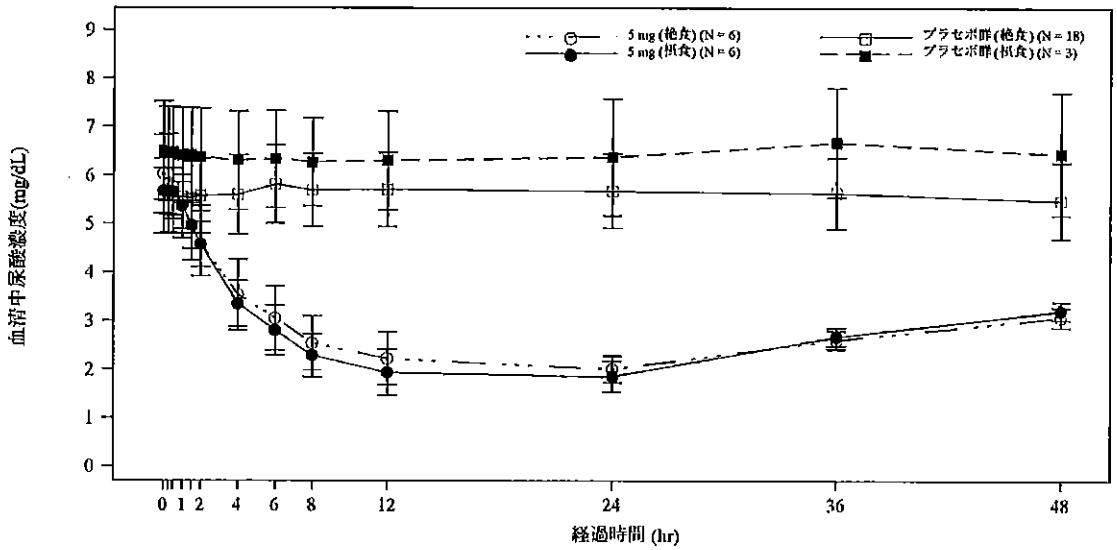
Regression model：PD パラメータ＝α＋β 投与量
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-27 改変］

絶食下及び摂食下条件で，投与群［FYU-981 5 mg 群（絶食），5 mg 群（摂食），プラセボ群（絶食），プラセボ群（摂食）］ごとの血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.2-9 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.2-10 に，尿中尿酸排泄量（Ae）の推移を図 2.7.6.2-11 に，尿中尿酸クリアランス（$CL_R$/Ccr）の推移を図 2.7.6.2-12 に示した．また，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.2-14 に，PD パラメータに対する絶食と摂食の比較を表 2.7.6.2-16 に示した．

血清中 PD パラメータにおいて，5 mg 群摂食下と同絶食下の差の平均値は，$\Delta EC_{max}$ 0.17 mg/dL，$\Delta AUEC_{0-48}$ 12.55 mg·hr/dL であり，両パラメータとも有意差は認められなかった．5 mg 摂食下の尿中尿酸排泄量（平均値±標準偏差）は投与後 $Ae_{0-24}$ 1425.44±162.81 mg であり，絶食下投与時［投与後 $Ae_{0-24}$（平均値±標準偏差）1458.24±184.31 mg］と大きな違いはなかった．

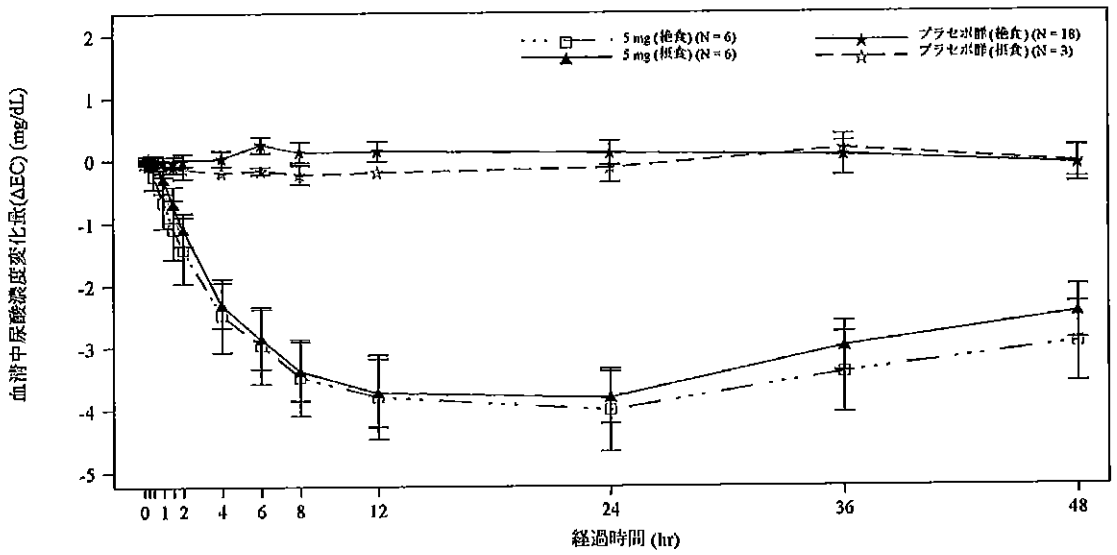
以上，PD パラメータは，食事の影響を大きく受けないことが示唆された．

図 2.7.6.2-9　血清中尿酸濃度に及ぼす食事の影響（FYU-981-001）



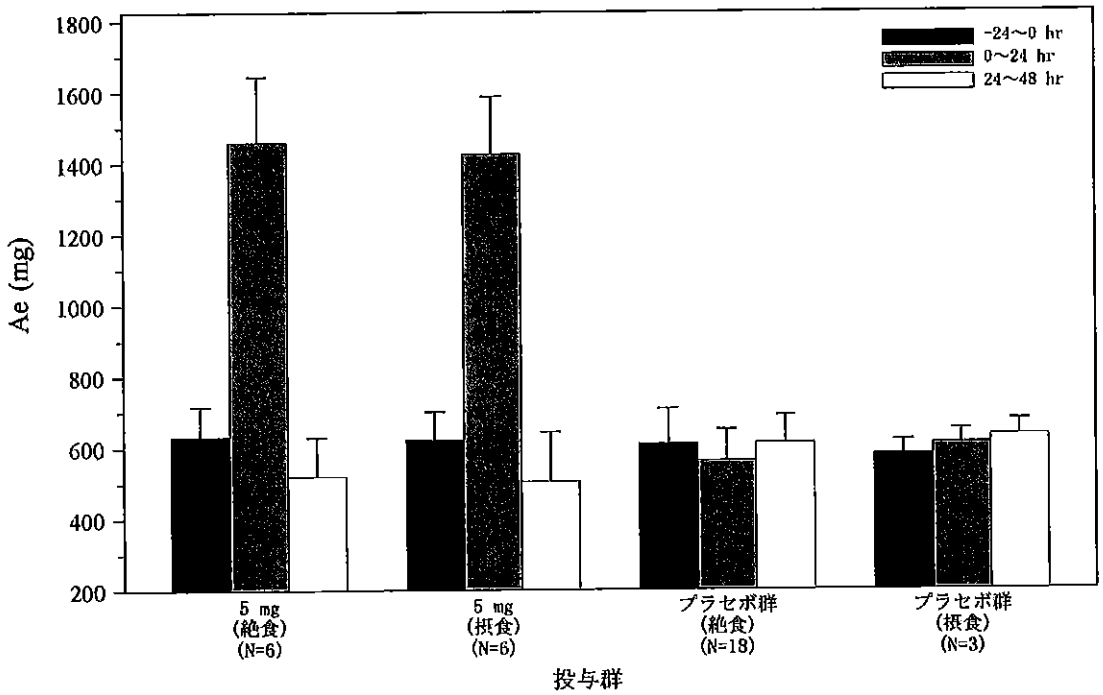

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-15］

図 2.7.6.2-10　血清中尿酸濃度変化量に及ぼす食事の影響（FYU-981-001）



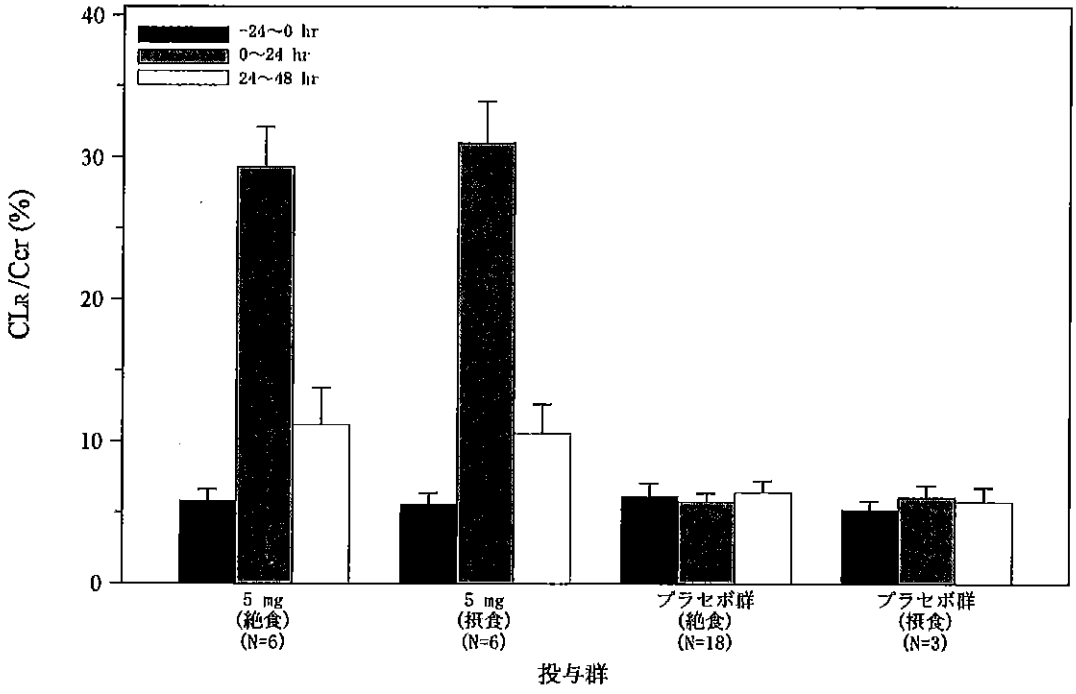

平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-16]

図 2.7.6.2-11　尿中尿酸排泄量に及ぼす食事の影響（FYU-981-001）




平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-17（2）]

図 2.7.6.2-12　$CL_R$/Ccr に及ぼす食事の影響（FYU-981-001）




平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）図 14.4-18]

表 2.7.6.2-16　血清中尿酸の PD パラメータに及ぼす食事の影響（FYU-981-001）

| | 平均値±標準誤差 | | | 対応のある t 検定 | |
|---|---|---|---|---|---|
| PD パラメータ | 5 mg 群（絶食）(N＝6) | 5 mg 群（摂食）(N＝6) | 差（摂食－絶食）の平均値±標準誤差 | 統計量 (t) | p 値* |
| $\Delta EC_{max}$ (mg/dL) | -4.03 ± 0.26 | -3.87 ± 0.17 | 0.17 ± 0.15 | 1.147 | 0.303 |
| $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ (mg·hr/dL) | -161.42 ± 11.64 | -148.86 ± 7.63 | 12.55 ± 5.63 | 2.231 | 0.076 |

*：p<0 05（絶食群と摂食群の対応のある t 検定）
[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.4-28 改変]

(6) 安全性の結果

本治験における有害事象名は MedDRA/J Ver.16.0 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.2-17 に示した．

安全性評価対象例数 54 例（延べ 63 例）中 21 例（38.9%）33 件に有害事象が認められた．FYU-981 群では 36 例（延べ 42 例）中 14 例（38.9%）22 件に有害事象が認められた．プラセボ群では 18 例（延べ 21 例）中 7 例（38.9%）11 件に有害事象が認められた．有害事象による中止例は認められなかった．いずれの有害事象も治験終了までに消失し，重症度は「軽度」，重篤度は「重篤でない」と判断され，重篤な有害事象は認められなかった．

投与群ごとの発現例数（発現率）発現件数は，0.5 mg 群で 3 例（50.0%）3 件，1 mg 群で 1 例（16.7%）1 件，2 mg 群で 1 例（16.7%）2 件，5 mg 群（絶食）で 3 例（50.0%）5 件，5 mg 群（摂食）で 2 例（33.3%）4 件，10 mg 群で 2 例（33.3%）3 件，20 mg 群で 3 例（50.0%）4 件及びプラセボ群で 7 例（38.9%）11 件であった．

表 2.7.6.2-17　有害事象一覧（FYU-981-001）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 有害事象発現症例数（発現率（%））<br>FYU-981<br>0.5 mg群<br>（絶食） | 1 mg群<br>（絶食） | 2 mg群<br>（絶食） | 5 mg群<br>（絶食） | 5 mg群<br>（摂食） | 10 mg群<br>（絶食） | 20 mg群<br>（絶食） | FYU-981群<br>合計 | プラセボ群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | | | | | | | | | | |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (11.1) | 2 (3.7) |
| 胃腸障害 | | | | | | | | | | |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 1 (5.6) | 2 (3.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | | | |
| 筋骨格不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | | | |
| 熱感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 臨床検査 | | | | | | | | | | |
| アミラーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 5 (13.9) | 1 (5.6) | 6 (11.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 1 (5.6) | 2 (3.7) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 体温上昇 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 1 (1.9) |
| 尿中血陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 心拍数増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 好中球数増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 1 (5.6) | 2 (3.7) |
| 尿中白血球陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (5.6) | 0 (0.0) | 2 (3.7) |
| 尿円柱陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.8) | 1 (5.6) | 2 (3.7) |
| α1ミクログロブリン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 4 (11.1) | 1 (5.6) | 5 (9.3) |
| 傷害・中毒および処置合併症 | | | | | | | | | | |
| 擦過傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 1 (1.9) |
| 歯牙破折 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5.6) | 1 (1.9) |
| 発現件数 | 3 | 1 | 2 | 5 | 4 | 3 | 4 | 22 | 11 | 33 |
| 発現症例数 | 3 | 1 | 1 | 3 | 2 | 2 | 3 | 14 | 7 | 21 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 36 | 18 | 54 |
| 発現率（%）※ | 50.0 | 16.7 | 16.7 | 50.0 | 33.3 | 33.3 | 50.0 | 38.9 | 38.9 | 38.9 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
［CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.5-2 改変］

2) 副作用

副作用一覧を表 2.7.6.2-18 に示した.

副作用は，54 例（延べ 63 例）中 4 例（7.4%）認められ，投与群ごとの発現例数（発現率）は，0.5 mg 群に 1 例（16.7%），20 mg 群に 2 例（33.3%）及びプラセボ群に 1 例（5.6%）であった．1 mg 群，2 mg 群，5 mg 群（絶食），5 mg 群（摂食）及び 10 mg 群には副作用が認められなかった.

0.5 mg 群に尿中白血球陽性が 1 例（16.7%），20 mg 群に血中クレアチニン増加が 1 例（16.7%），尿円柱陽性が 1 例（16.7%），プラセボ群に尿円柱陽性が 1 例（5.6%）認められた．いずれも重症度は「軽度」，重篤度は「重篤でない」と判断され，治験終了時までに無処置で「消失（回復）」した.

表 2.7.6.2-18 副作用一覧（FYU-981-001）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用発現症例数（発現率（%））<br>FYU-981 | | FYU-981<br>合計 | プラセボ | 全体合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 0.5 mg<br>(絶食) | 20 mg<br>(絶食) | | | |
| 臨床検査 | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 尿中白血球陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (2.8) | 0 (0.0) | 1 (1.9) |
| 尿円柱陽性 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (2.8) | 1 (5.6) | 2 (3.7) |
| 発現件数 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 |
| 発現症例数 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 36 | 18 | 54 |
| 発現率（%）※ | 16.7 | 33.3 | 8.3 | 5.6 | 7.4 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

[CSR FYU-981-001（資料 5.3.3.1-1）表 14.5-4 改変]

3) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡

本治験において，死亡は認められなかった.

b) その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象は認められなかった.

c) 他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した.

本治験において，他の重要な有害事象は認められなかった.

4) 臨床検査

臨床検査値における計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各群の各時点ともに投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値においては，基準値外が散見されたが，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．異常変動（有害事象）と認め

られた項目は，プラセボ群に6件，FYU-981群に19件であり，これらのうち，プラセボ群の尿円柱陽性（1件），FYU-981 0.5 mg群の尿中白血球陽性（1件），20 mg群の血中クレアチニン増加（1件），尿円柱陽性（1件）が副作用と判定された．クレアチニンクリアランスにおいて，投与前値からの変化量に有意差は認められなかったが，個々の被験者おいては，20 mg群の1例（投与後0～24時間）が異常変動（有害事象）と判断された．

5）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

バイタルサイン（体温，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有意差が認められた項目が散見されたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては，プラセボ群の体温及び1 mg群の脈拍数でそれぞれ1件の異常変動（有害事象）が認められたが，因果関係は否定された．12誘導心電図においては，各群とも投与前と有意差は認められず，個々の被験者おいても異常変動（有害事象）は認められなかった．

(7) まとめ

薬物動態については，FYU-981の絶食下投与において，用量の増加に伴い血漿中未変化体濃度は上昇し，$C_{max}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$は線形性を示した．また，$fe_{0\text{-}48}$は0.9%以下と低値であった．FYU-981の摂食下投与において，絶食下投与と比較して$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}t}$及び$AUC_{0\text{-}inf}$が低下し，$T_{max}$は延長したが，$T_{1/2}$に差は認められなかった．

薬力学については，$\Delta EC_{max}$は，0.5 mgから5 mgまでは用量の増加に伴い低下したが，5 mg以上では頭打ちとなった．また，$Ae_{0\text{-}24}$はFYU-981の全投与群で投与前に比べ増加した．FYU-981の摂食下投与においては，絶食下投与と比較して投与前からのΔECに差は認められず，$Ae_{0\text{-}24}$にも大きな違いはなかった．

安全性及び忍容性においては，有害事象・副作用が認められたが，発現率は本薬群とプラセボ群で同程度であり，重篤な事象及び中止に至った有害事象は認められなかった．臨床検査，クレアチニンクリアランス，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数），12誘導心電図においては特記すべきものは認められなかった．

以上の結果から，本薬の20 mgまでの安全性及び忍容性が確認された．

今回の臨床第1相試験（単回投与）の成績は，今後予定されている反復投与試験の実施を進める上で，特に問題はないと考えられた．

## 2.7.6.3 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（第Ⅰ相試験）（FYU-981-002）［資料5.3.3.1-2］（参考資料）

（1）試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.3-1に示した.

表2.7.6.3-1 試験方法の概要（FYU-981-002）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性に対し，FYU-981の2 mg又は5 mgを1日1回，7日間反復経口投与した時の安全性，忍容性及び薬物動態及び薬力学を，プラセボを対照とした無作為化割付，単盲検法により検討を行う. |
| 試験のデザイン | 無作為化，単盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 |
| 開発フェーズ | 第I相 |
| 被験者母集団 | 20歳以上35歳以下の日本人男性（BMI：18.5以上25.0未満） |
| 選択基準 | （1）治験薬投与前30日以内に実施した，下記項目のスクリーニング検査において，健康と判断された者<br>1）医師の診察（診察所見，自覚症状）<br>2）身長，体重，BMI，体温（腋窩），血圧，脈拍数<br>3）12誘導心電図<br>4）腹部超音波検査<br>5）臨床検査<br>（2）スクリーニング検査時の血清尿酸濃度が5.5 mg/dL以上の者<br>（3）日本人<br>（4）年齢・性別：20歳以上35歳以下の男性（同意取得時）<br>（5）肥満度：BMIが18.5以上25.0未満の者（スクリーニング検査時）<br>BMI＝体重（kg）／［身長（m）］$^2$（小数第2位を切り捨て）<br>（6）喫煙：入院期間中禁煙可能な者<br>（7）治験参加中の遵守事項を守り，定められた診察・検査を受け，自覚症状等が申告できる者<br>（8）被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | （1）消化管，心臓，肝臓，腎臓の疾患を有する者<br>（2）消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>（3）癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>（4）てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり，てんかん発作を誘発するおそれのある者<br>（5）尿路結石の既往あるいはスクリーニング検査時の腹部超音波検査において尿路結石が認められた者<br>（6）食物・薬物・金属に対してアレルギー症状又は特異体質を有する者，又はその既往のある者<br>（7）治験薬投与前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は治験薬投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者<br>（8）治験薬投与前7日以内に他の薬剤（市販薬，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>（9）治験薬投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>（10）治験薬投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>（11）治験薬投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>（12）治験薬投与前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>（13）治験薬投与前3日以内に過度の運動をした者<br>（14）治験薬投与後90日間の避妊に同意できない者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>（15）過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者<br>（16）その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者 |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目標被験者数及び設定根拠</td><td>18例（プラセボ群：6例，FYU-981 2 mg群：6例，FYU-981 5 mg群：6例）<br><br>【設定根拠】<br>本治験は健康成人男性を対象としていることから治療上の利益がないため，薬物動態及び安全性を評価する上で最低限必要な被験者数を設定することとし，単回投与試験の被験者数を参考に設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981錠：1錠中にFYU-981を0.5 mg又は5 mg含有する白色～淡黄白色の素錠<br>プラセボ錠：FYU-981を含まず，FYU-981錠と外観上識別不能な白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>本治験の投与群として，以下に示す3群を設定した．
<table>
<tr><th>投与群</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ錠を1日1回，朝食後に7日間反復経口投与<br>（グループ1：1回4錠，グループ2：1回1錠）</td></tr>
<tr><td>FYU-981 2 mg群</td><td>FYU-981 0.5 mg錠を4錠，1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td></tr>
<tr><td>FYU-981 5 mg群</td><td>FYU-981 5 mg錠を1錠，1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td></tr>
</table>
各投与群を以下のグループに分け，グループ1から投与を行い，安全性を確認後グループ2に投与した．
<table>
<tr><th>グループ</th><th colspan="2">投与群／被験者数</th></tr>
<tr><td>グループ 1</td><td>FYU-981 2 mg群／6例</td><td>プラセボ群／3例</td></tr>
<tr><td>グループ 2</td><td>FYU-981 5 mg群／6例</td><td>プラセボ群／3例</td></tr>
</table>
治験薬を被験者に1日1回，朝食後に7日間反復経口投与した．なお，治験薬は朝食摂取後30分以内に180 mLの水とともに投与するものとした．<br><br>【投与期間】<br>7日間</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>（1）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与4，7日目，9日目，事後検査時<br>（2）eGFR：スクリーニング検査時<br>（3）クレアチニンクリアランス（Ccr）：投与前（初回投与24時間前～初回投与直前），投与4日目（投与後0～24時間），投与7日目（投与後0～24時間），9日目（最終投与後48～72時間）<br>（4）PK・PD濃度測定（血漿・血清）<br>1）血漿中FYU-981濃度（未変化体濃度），血漿中FYU-981代謝物：投与1，4，7日目（投与前，投与30分，1，2，3，4，6，8，12時間後），投与2，3，5，6日目（投与前，投与12時間後），8日目（最終投与24，36時間後），9日目（最終投与48時間後），10日目（最終投与72時間後）<br>2）血清中尿酸濃度：投与1，4，7日目（投与前，投与2，4，8，12時間後），投与2，3，5，6日目（投与前，投与12時間後），8日目（最終投与24，36時間後），9日目（最終投与48時間後），10日目（最終投与72時間後）<br>（5）PK・PD濃度測定（蓄尿）<br>1）尿中FYU-981濃度（未変化体濃度），尿中FYU-981代謝物，尿中尿酸濃度：投与前（初回投与24時間前～初回投与直前），投与1～7日目（各日において，投与後0～24時間），8日目（最終投与後24～48時間），9日目（最終投与後48～72時間）<br>（6）背景因子［性別，年齢（同意取得時），生年月日，人種，既往歴，現疾患，前治療］：スクリーニング検査時，初回投与前々日<br>（7）医師の診察（診察所見，自覚症状）：スクリーニング検査時，入院時，初回投与前日，投与1日目（投与前，投与12時間後），投与2～7日目（投与前），8～10日目（最終投与24，48，72時間後），事後検査時<br>（8）身体検査（身長※，体重，BMI※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与1，4，7日目，9日目，事後検査時<br>（9）バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与1日目（投与前，投与4，12時間後），投与2～7日目（投与前，投与12時間後），8～10日目（最終投与24，48，72時間後），事後検査時<br>（10）12誘導心電図：スクリーニング検査時，投与1日目（投与前，投与4，12時間後），投与2～7日目（投与前，投与12時間後），8～10日目（最終投与24，48，72時間後），事後検査時<br>（11）腹部超音波検査：スクリーニング検査時<br>※：スクリーニング検査時のみ実施</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【薬物動態評価項目】<br>（1）血漿中未変化体濃度，尿中未変化体濃度，薬物動態学（PK）パラメータ<br>（2）血漿中代謝物濃度，尿中代謝物濃度，薬物動態学（PK）パラメータ<br><br>【薬力学評価項目】<br>血清中尿酸濃度，尿中尿酸排泄量，薬力学（PD）パラメータ</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【安全性評価項目】<br>有害事象発現率，副作用発現率，臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図 |
| 解析対象 | (1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>無作為化が行われた全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした．<br>1) 不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2) 治験期間のPK・PDに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3) 重大なGCP違反があった症例<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br>治験薬投与後の安全性（臨床検査，有害事象の有無）に関するデータが全くない症例を除いたものとした． |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>年齢，身長，体重，BMIの項目について，投与群別に集計を行い，要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最大値，最小値）を提示した．データは適宜，図表にまとめて提示した．<br><br>【薬物動態の評価】<br>(1) PKデータの測定値として，血漿中及び尿中のFYU-981を解析した．<br>(2) PKに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 各測定時点について投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(4) FYU-981群については以下に記載した＜主要評価項目＞を参考に，PKパラメータ等をモデルに依存しない解析で算出した．また，kelの算出に用いた測定点と遡及点数を示した．更に，PKパラメータに関して，コンパートメントモデルに基づく解析を実施した．これらのPKパラメータについては，投与群ごとの要約統計量を示し，必要に応じて，各々算出値を対数変換し，投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(5) PKパラメータの$C_{min}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$R_{AUC0\text{-}24}$を用いて，定常状態，蓄積性の有無等の確認を行った．<br>(6) 投与1日目の血漿中未変化体濃度推移からコンパートメントモデルにより，PKパラメータを算出し，投与群ごとに一覧表を作成し，要約統計量を算出した．<br>＜主要評価項目＞<br>$C_{max}$，$C_{min}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$R_{AUC0\text{-}24}$，kel，$CL_{tot}/F$，$Ae_{0\text{-}24}$，$fe_{0\text{-}24}$<br><br>【薬力学の評価】<br>(1) PDデータの測定値として，血清中及び尿中の尿酸を解析した．<br>(2) PDに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 血清中尿酸濃度については，各測定時点について投与群ごとに要約統計量を算出した．<br>(4) PDパラメータとして血清中尿酸濃度に対して，AEC，低下率及び$AUEC_{0\text{-}24}$を算出した．<br>(5) 尿中尿酸濃度及び尿量より，各測定時点におけるAeを算出し，更に$CL_R$を算出した．<br>(6) PDパラメータについて投与群ごとに一覧表を作成し，要約統計量を算出した．また，各PDパラメータについて，プラセボ群とFYU-981群とのDunnett比較を行った．<br><br>【安全性の評価】<br>症例報告書に記載された有害事象名は，治験責任医師へ確認の上，「MedDRA/J」を用いて読み替えて，これを基に集計した．<br>(1) 有害事象<br>1) 治験責任（分担）医師が記載した有害事象名から，MedDRA/Jのコードへの読み替えについて，一覧表を作成した．<br>2) 有害事象について，被験者ごとに一覧表を作成した．<br>3) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群別に集計した．<br>4) 有害事象の発現例数及び発現率について，群・因果関係別に集計した．<br>5) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群・重症度別，群・重篤度別に集計した．<br>(2) 臨床検査<br>各項目について，投与群ごと及び測定時点ごとに測定値の要約統計量を算出し，投与前からの変化量について対応のあるt検定を行い，投与群ごと及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した．また，順序データ及び定性データに対してはWilcoxonの符号付順位和検定を行い，投与群ごと及び測定時点ごとに頻度分布を提示した．<br>(3) バイタルサイン<br>各項目について，投与群ごと及び測定時点ごとに測定値の要約統計量を算出し，投与前から |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | の変化量について対応のあるt検定を行った．また，投与群ごと及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した．<br>(4) 12誘導心電図<br>12誘導心電図について，「臨床的に問題となる所見」が「無」の場合を「正常」，「有」の場合を「異常」とし，投与群ごとに投与前からの測定時点ごとにおける判定の推移について，例数を集計し，Wilcoxonの符号付順位和検定を行った．<br><br>【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>共変量による調整は行わなかった．<br><br>【中間解析】<br>中間解析は計画しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>施設を考慮した解析は計画しなかった．<br><br>【多重比較・多重性】<br>血清中及び尿中尿酸濃度におけるPDパラメータ（$AUEC_{0\text{-}24}$，$CL_{R0\text{-}24}$，$FE_{0\text{-}24}$）において測定時点ごとにDunnettの多重比較を用いてプラセボ群と各FYU-981群との平均値の差の検討を行った．<br><br>【部分集団の検討】<br>症例数の点から，部分集団の解析は実施しなかった． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-2 に示した．

本治験においては，2 グループを設定し，各グループの症例数は 9 例（FYU-981 群：6 例，プラセボ群：3 例）で別々の被験者とした．

グループ 1 で 9 例（2 mg：6 例，プラセボ：3 例），グループ 2 で 9 例（5 mg：6 例，プラセボ：3 例）が組入れられ，中止・脱落はなく，全症例治験を完了した．投与症例数としては 18 例，FYU-981 投与群全体で 12 例（2 mg：6 例，5 mg：6 例），プラセボ群で 6 例であった．

表 2.7.6.3-2　被験者の内訳（FYU-981-002）

| | 全体 | FYU-981 | | | プラセボ群 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 全体 | 2 mg群 | 5 mg群 | |
| 治験薬投与症例 | 18 | 12 | 6 | 6 | 6 |
| 完了症例 | 18 | 12 | 6 | 6 | 6 |
| 中止症例 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団 | 18 | 12 | 6 | 6 | 6 |
| 安全性の解析対象集団 | 18 | 12 | 6 | 6 | 6 |

[CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.1-1改変]

(3) 解析したデータセット

症例報告書が回収された症例（治験薬投与症例）において，解析から除外した症例はなかった．また，蓄尿逸脱の症例（FYU-981 2 mg群：1例）の，投与前の蓄尿量，尿中尿酸濃度及びクレアチニンクリアランスを解析から除外することが症例検討会で決定された．

(4) 被験者背景

治験に組み入れられた全被験者18例の被験者背景（年齢，身長，体重及びBMI）について，投与群ごとの要約統計量を表2.7.6.3-3に示した．年齢，身長，体重及びBMIについての要約統計量は，各投与群間で偏りは認められなかった．

表 2.7.6.3-3　被験者背景（FYU-981-002）

| | 例数 | 年齢（歳） | 身長（cm） | 体重（kg） | BMI（kg/m$^2$） |
|---|---|---|---|---|---|
| FYU-981 2 mg群 | 6 | 26.7 ± 5.1 | 171.28 ± 4.21 | 62.37 ± 5.61 | 21.20 ± 1.36 |
| FYU-981 5 mg群 | 6 | 23.8 ± 3.8 | 170.82 ± 4.41 | 62.53 ± 7.85 | 21.35 ± 1.89 |
| FYU-981合計 | 12 | 25.3 ± 4.5 | 171.05 ± 4.12 | 62.45 ± 6.51 | 21.28 ± 1.57 |
| プラセボ群 | 6 | 27.5 ± 4.5 | 169.08 ± 3.35 | 63.70 ± 4.33 | 22.22 ± 1.22 |
| 全体 | 18 | 26.0 ± 4.5 | 170.39 ± 3.90 | 62.87 ± 5.77 | 21.59 ± 1.50 |

各値は平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.2-1（1）及び表14.2-1（2）改変]

(5) 薬物動態・薬力学の結果

1) 薬物動態

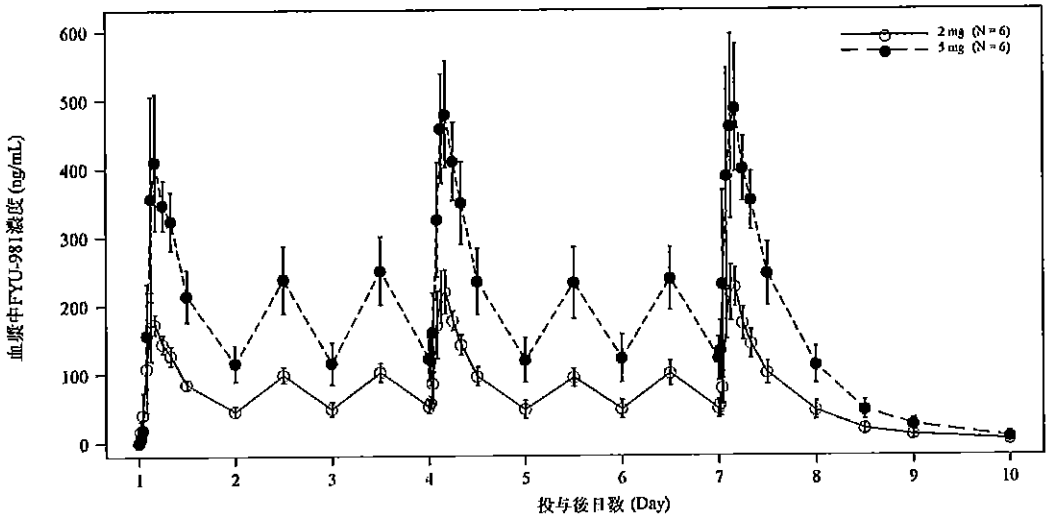
a) 血漿中 FYU-981 濃度

投与群ごとの血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.3-1 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-4 に，定常状態の確認を表 2.7.6.3-5 に，蓄積性の確認を表 2.7.6.3-6 に示した．

FYU-981 の投与 1，4 及び 7 日目に測定した血漿中 FYU-981 濃度は，2 mg 群，5 mg 群共に投与 4 時間後に最も高値を示し，各投与日においても類似した推移を示した．7 日目の最終投与後に血漿中 FYU-981 濃度は減少したが，最終投与 72 時間後においても消失はしなかった．

図 2.7.6.3-1　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（FYU-981-002）

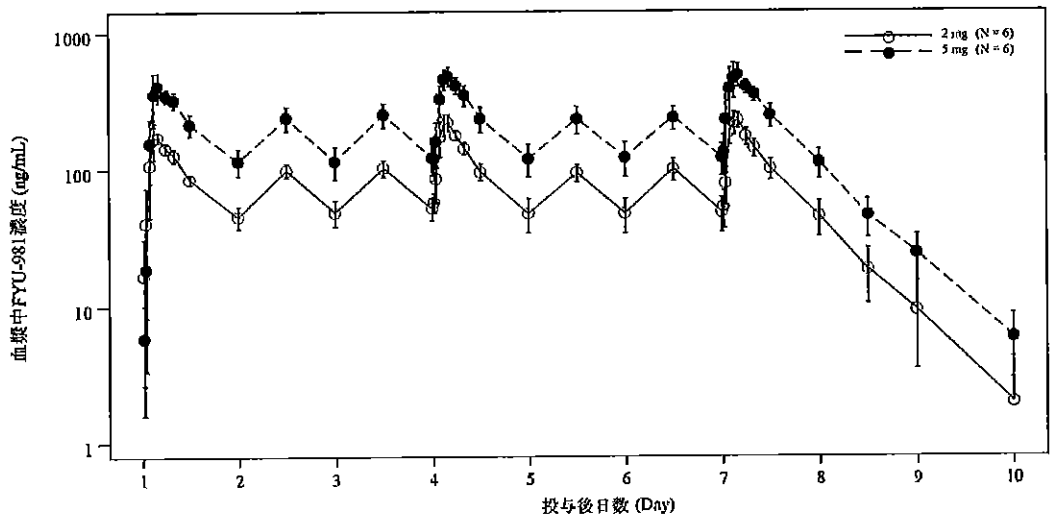
（標準目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-1]

（対数目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-2]

投与 1，4 及び 7 日目の $C_{max}$（平均値±標準偏差）は，2 mg 群でそれぞれ 188.08±29.57，224.02±34.99 及び 228.10±29.79 ng/mL，5 mg 群でそれぞれ 437.75±55.13，492.73±75.82 及び 513.78±106.04 ng/mL であり，$AUC_{0\text{-}24}$（平均値±標準偏差）は，2 mg 群でそれぞれ 2195.43±232.68，2649.06±345.76 及び 2680.20±425.02 ng·hr/mL，5 mg 群でそれぞれ 5210.55±715.05，6163.80±1081.07 及び 6321.10±1189.41 ng·hr/mL であった．また，投与 1，4 及び 7 日目の $T_{max}$（平均値±標準偏差）は，2 mg 群でそれぞれ 3.50±0.55，3.67±0.52 及び 3.67±0.52 hr，5 mg 群でそれぞれ 4.17±0.98，4.00±1.10 及び 3.83±1.33 hr，$T_{1/2}$（平均値±標準偏差）は，2 mg 群でそれぞれ 10.95±1.93，10.31±2.04 及び 9.73±1.34 hr，5 mg 群でそれぞれ 10.86±1.53，10.56±1.58 及び 9.73±1.11 hr であり，両パラメータとも各群の投与 1，4 及び 7 日目でほぼ一定の値を示した．

表 2.7.6.3-4　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-002）

| PK パラメータ | 2 mg 群（N＝6） | | | 5 mg 群（N＝6） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 日目 | 4 日目 | 7 日目 | 1 日目 | 4 日目 | 7 日目 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 188.08 | 224.02 | 228.10 | 437.75 | 492.73 | 513.78 |
| 標準偏差 | 29.57 | 34.99 | 29.79 | 55.13 | 75.82 | 106.04 |
| $T_{max}$ (hr) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.50 | 3.67 | 3.67 | 4.17 | 4.00 | 3.83 |
| 標準偏差 | 0.55 | 0.52 | 0.52 | 0.98 | 1.10 | 1.33 |
| $T_{1/2}$ (hr) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 10.95 | 10.31 | 9.73 | 10.86 | 10.56 | 9.73 |
| 標準偏差 | 1.93 | 2.04 | 1.34 | 1.53 | 1.58 | 1.11 |
| $AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 2195.43 | 2649.06 | 2680.20 | 5210.55 | 6163.80 | 6321.10 |
| 標準偏差 | 232.68 | 345.76 | 425.02 | 715.05 | 1081.07 | 1189.41 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 2928.62 | 3387.30 | 3335.88 | 7057.74 | 8030.65 | 7918.79 |
| 標準偏差 | 461.99 | 671.20 | 690.63 | 1297.69 | 1720.15 | 1698.26 |
| kel (1/hr) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.0647 | 0.0692 | 0.0723 | 0.0650 | 0.0670 | 0.0721 |
| 標準偏差 | 0.0097 | 0.0125 | 0.0095 | 0.0099 | 0.0108 | 0.0097 |
| $CL_{tot}$/F (L/hr) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.696 | 0.609 | 0.621 | 0.732 | 0.650 | 0.660 |
| 標準偏差 | 0.103 | 0.113 | 0.127 | 0.155 | 0.156 | 0.163 |
| Vd/F (L) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 10.81 | 8.83 | 8.54 | 11.20 | 9.66 | 9.05 |
| 標準偏差 | 1.01 | 0.93 | 0.82 | 0.82 | 1.35 | 1.09 |
| $CL_{R0\text{-}24}$ (mL/min) | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.125 | 0.118 | 0.135 | 0.095 | 0.109 | 0.119 |
| 標準偏差 | 0.024 | 0.063 | 0.042 | 0.041 | 0.045 | 0.055 |

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

投与 2～8 日目の $C_{min}$（平均値±標準偏差）は，2 mg 群で 45.27±12.95～52.00±9.89 ng/mL，5 mg 群で 111.37±26.76～121.65±31.41 ng/mL であった．両投与群とも $C_{min}$ は投与 4 日目までやや上昇傾向を示し，それ以降ではほぼ一定の値で推移していることから，投与 4 日目に定常状態に達している事が示唆された．

表 2.7.6.3-5　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の $C_{min}$ 推移（FYU-981-002）

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

$C_{min}$：1～7日目は投与前値，8，9，10日目は最終投与24，48，72時間後の測定値
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
［CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-6改変］

各投与群の投与 7 日目/投与 4 日目の $R_{AUC0-24}$（平均値±標準偏差）は，2 mg 群で 1.0092±0.0447，5 mg 群で 1.0247±0.0612 とほぼ 1 を示した．また，90%信頼区間（上限及び下限）は 2 mg 群で 0.9724 と 1.0460，5 mg 群で 0.9743 と 1.0751 を示した．以上の事から，反復投与における FYU-981 の蓄積性はないことが示された．

表 2.7.6.3-6　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の $R_{AUC0-24}$（FYU-981-002）

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

［CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-7改変］

b）血漿中代謝物濃度

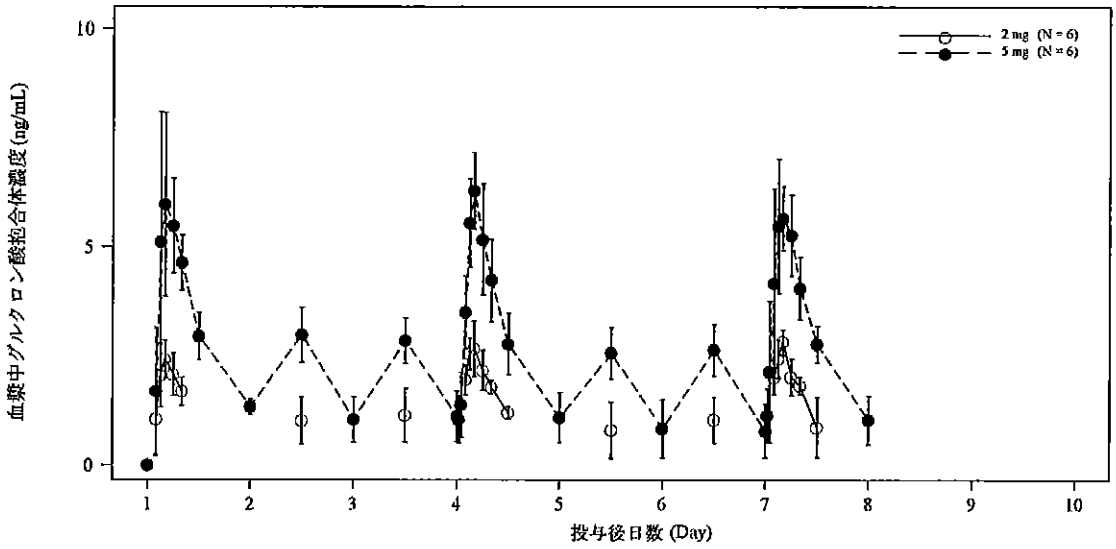
投与群ごとの血漿中代謝物濃度の推移を図 2.7.6.3-2（グルクロン酸抱合体）及び図 2.7.6.3-3（硫酸抱合体）に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-7（グルクロン酸抱合体）及び表 2.7.6.3-8（硫酸抱合体）に示した．

FYU-981 投与時の投与 1，4 及び 7 日目の血漿中グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体濃度は，両代謝物とも類似した推移を示し，2 mg 群の投与 1，4 及び 7 日目グルクロン酸抱合体の $C_{max}$（平均値±標準偏差）は 2.48±0.44，2.88±0.44 及び 2.87±0.29 ng/mL，$AUC_{0-24}$（平均値±標準偏差）は 15.60±4.62，21.00±2.17 及び 18.88±4.79 ng·hr/mL，硫酸抱合体の $C_{max}$ は 3.03±0.96，3.72±0.71 及び 4.35±0.85 ng/mL，$AUC_{0-24}$ は 21.64±13.67，37.04±16.98 及び 32.22±11.42 ng·hr/mL を示し，また，5 mg 群の投与 1，4 及び 7 日目のグルクロン酸抱合体の

$C_{max}$は6.55±1.61，6.33±0.85及び6.12±0.95 ng/mL，$AUC_{0-24}$は72.22±15.58，70.38±19.29及び69.30±19.10 ng･hr/mL，硫酸抱合体の$C_{max}$は11.80±3.25，13.82±2.86及び14.60±1.98 ng/mL，$AUC_{0-24}$は136.50±24.31，156.02±25.49及び168.61±26.40 ng･hr/mLであった．

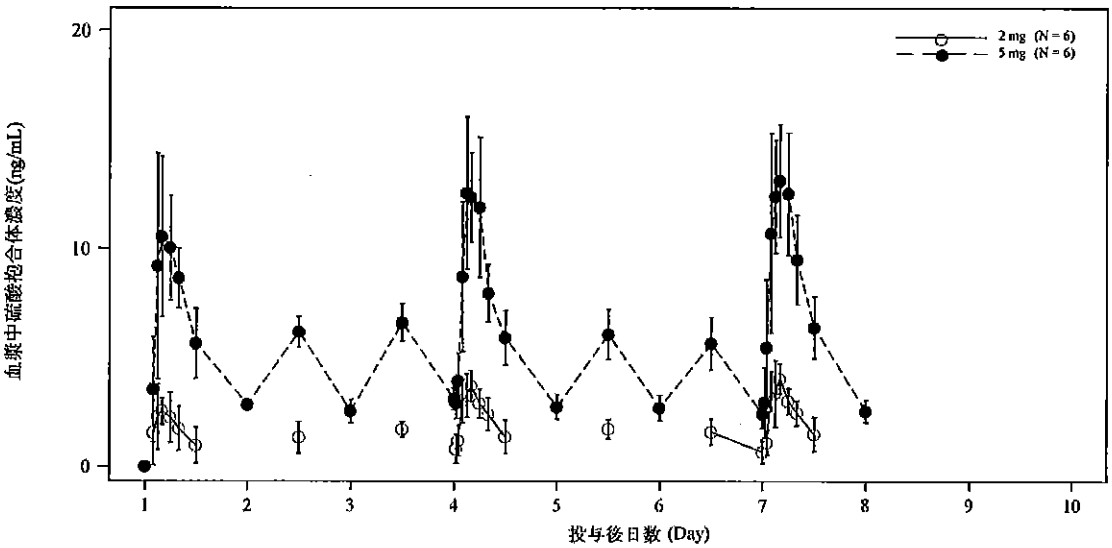
血漿中FYU-981代謝物濃度の投与4及び7日目の$AUC_{0-24}$から，両代謝物とも蓄積性はないものと考えられた．

図 2.7.6.3-2　反復経口投与時の血漿中グルクロン酸抱合体濃度推移（FYU-981-002）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）図14.4-6]

図 2.7.6.3-3　反復経口投与時の血漿中硫酸抱合体濃度推移（FYU-981-002）




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

表 2.7.6.3-7　反復経口投与時の血漿中グルクロン酸抱合体の PK パラメータ（FYU-981-002）

| PKパラメータ | 2 mg群（N＝6） | | | 5 mg群（N＝6） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1日目 | 4日目 | 7日目 | 1日目 | 4日目 | 7日目 |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 2.48 | 2.88 | 2.87 | 6.55 | 6.33 | 6.12 |
| 標準偏差 | 0.44 | 0.44 | 0.29 | 1.61 | 0.85 | 0.95 |
| $T_{max}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.50 | 4.00 | 3.83 | 4.33 | 4.17 | 3.83 |
| 標準偏差 | 0.55 | 1.10 | 0.41 | 1.37 | 0.98 | 1.17 |
| $T_{1/2}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 5 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 7.31 | 8.35 | 8.92 | 9.11 | 8.69 | 8.70 |
| 標準偏差 | 3.01 | 1.97 | 3.85 | 0.64 | 1.82 | 1.36 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（ng･hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 15.60 | 21.00 | 18.88 | 72.22 | 70.38 | 69.30 |
| 標準偏差 | 4.62 | 2.17 | 4.79 | 15.58 | 19.29 | 19.10 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 5 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 31.46 | 36.08 | 38.58 | 89.71 | 87.41 | 86.59 |
| 標準偏差 | 4.95 | 2.64 | 6.85 | 17.31 | 21.68 | 19.42 |
| kel（1/hr） | | | | | | |
| 例数 | 5 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 0.1053 | 0.0864 | 0.0871 | 0.0765 | 0.0827 | 0.0815 |
| 標準偏差 | 0.0335 | 0.0179 | 0.0296 | 0.0058 | 0.0174 | 0.0138 |
| $CL_{tot}/F$（L/hr） | | | | | | |
| 例数 | 5 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 64.665 | 55.670 | 53.215 | 58.277 | 61.684 | 60.610 |
| 標準偏差 | 8.790 | 4.090 | 10.437 | 15.881 | 22.082 | 15.814 |
| Vd/F（L） | | | | | | |
| 例数 | 5 | 5 | 4 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 653.98 | 666.93 | 651.60 | 771.19 | 738.48 | 738.66 |
| 標準偏差 | 160.48 | 138.93 | 179.12 | 248.41 | 140.20 | 96.15 |

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

表 2.7.6.3-8 反復経口投与時の血漿中硫酸抱合体の PK パラメータ（FYU-981-002）

| PK パラメータ | 2 mg 群（N＝6） | | | 5 mg 群（N＝6） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 日目 | 4 日目 | 7 日目 | 1 日目 | 4 日目 | 7 日目 |
| $C_{max}$（ng/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.03 | 3.72 | 4.35 | 11.80 | 13.82 | 14.60 |
| 標準偏差 | 0.96 | 0.71 | 0.85 | 3.25 | 2.86 | 1.98 |
| $T_{max}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 3.83 | 3.33 | 3.50 | 4.83 | 4.33 | 3.50 |
| 標準偏差 | 1.83 | 0.82 | 0.84 | 1.83 | 1.37 | 1.38 |
| $T_{1/2}$（hr） | | | | | | |
| 例数 | 3 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 9.45 | 8.74 | 10.24 | 10.85 | 8.40 |
| 標準偏差 | N.C. | 3.30 | 2.52 | 1.23 | 2.91 | 1.50 |
| $AUC_{0\text{-}24}$（ng･hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 平均値 | 21.64 | 37.04 | 32.22 | 136.50 | 156.02 | 168.61 |
| 標準偏差 | 13.67 | 16.98 | 11.42 | 24.31 | 25.49 | 26.40 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$（ng･hr/mL） | | | | | | |
| 例数 | 3 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 57.75 | 56.49 | 180.84 | 200.21 | 199.67 |
| 標準偏差 | N.C. | 17.01 | 8.12 | 22.97 | 34.70 | 28.28 |
| kel（1/hr） | | | | | | |
| 例数 | 3 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 0.0857 | 0.0858 | 0.0685 | 0.0676 | 0.0849 |
| 標準偏差 | N.C. | 0.0455 | 0.0290 | 0.0086 | 0.0171 | 0.0163 |
| $CL_{tot}/F$（L/hr） | | | | | | |
| 例数 | 3 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 37.276 | 36.105 | 28.008 | 25.822 | 25.470 |
| 標準偏差 | N.C. | 11.360 | 6.124 | 3.546 | 5.905 | 3.679 |
| Vd/F（L） | | | | | | |
| 例数 | 3 | 5 | 5 | 5 | 6 | 6 |
| 平均値 | N.C. | 470.27 | 442.98 | 417.84 | 392.58 | 310.56 |
| 標準偏差 | N.C. | 114.61 | 101.35 | 95.89 | 78.00 | 85.07 |

N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-15 改変］

c）尿中 FYU-981 及び代謝物排泄

投与群ごとの尿中 FYU-981 及び代謝物（グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）排泄量及び排泄率の要約統計量を表 2.7.6.3-9 及び表 2.7.6.3-10 に示した．

尿中 FYU-981 排泄率については，両群とも 9 日目までの累積で 1%以下と僅かであった．また，投与期間中のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率 $fe_{0\text{-}24}$（FYU-981 濃度換算；平均値±標準偏差）は，2 mg 群では 35.7553±4.6700～45.3190±9.8400%，5 mg 群では 31.5688±4.2980～40.5301±6.6380%，硫酸抱合体の $fe_{0\text{-}24}$（FYU-981 濃度換算；平均値±標準偏差）は，2 mg 群では 13.3315±4.0531～17.5634±3.6864%，5 mg 群では 12.6282±5.1238～18.3357±7.2470%と同一代謝物においては用量群間で同程度の値を示し，投与 2 日目以降はほぼ一定の値を示した．

表 2.7.6.3-9　反復経口投与時の尿中 FYU-981 及び代謝物の排泄量（FYU-981-002）

| 投与群 | | 例数 | 排泄量（0～24 時間）（μg） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | FYU-981 | グルクロン酸抱合体 | 硫酸抱合体 |
| 2 mg 群 | 1 日目 | 6 | 16.30 ± 2.59 | 1066.71 ± 139.32 | 326.22 ± 99.18 |
| | 2 日目 | 6 | 18.80 ± 4.88 | 1313.18 ± 152.93 | 411.70 ± 95.22 |
| | 3 日目 | 6 | 21.71 ± 9.04 | 1352.03 ± 293.56 | 391.94 ± 106.08 |
| | 4 日目 | 6 | 18.57 ± 9.30 | 1302.92 ± 438.92 | 407.20 ± 122.73 |
| | 5 日目 | 6 | 20.00 ± 4.54 | 1272.71 ± 182.66 | 398.75 ± 107.03 |
| | 6 日目 | 6 | 19.18 ± 4.98 | 1317.16 ± 245.09 | 387.82 ± 98.49 |
| | 7 日目 | 6 | 21.51 ± 7.19 | 1332.29 ± 277.29 | 429.78 ± 90.21 |
| | 8 日目 | 6 | 3.11 ± 2.31 | 252.70 ± 93.15 | 85.31 ± 19.17 |
| | 9 日目 | 6 | 0.35 ± 0.86 | 55.61 ± 30.68 | 16.32 ± 12.81 |
| | 1～9 日目 | 6 | 139.53 ± 39.56 | 9265.31 ± 1729.17 | 2855.04 ± 683.40 |
| 5 mg 群 | 1 日目 | 6 | 28.54 ± 10.35 | 2354.53 ± 320.56 | 772.54 ± 313.45 |
| | 2 日目 | 6 | 39.76 ± 10.49 | 3022.90 ± 495.09 | 995.11 ± 337.02 |
| | 3 日目 | 6 | 40.59 ± 14.95 | 2897.37 ± 244.61 | 1020.51 ± 393.98 |
| | 4 日目 | 6 | 38.54 ± 12.58 | 2911.58 ± 431.21 | 1121.69 ± 443.34 |
| | 5 日目 | 6 | 36.90 ± 15.56 | 2728.08 ± 674.59 | 993.11 ± 425.22 |
| | 6 日目 | 6 | 40.53 ± 12.74 | 2855.22 ± 95.05 | 1066.44 ± 404.00 |
| | 7 日目 | 6 | 41.97 ± 12.64 | 2703.74 ± 463.85 | 1076.46 ± 332.40 |
| | 8 日目 | 6 | 8.39 ± 2.53 | 568.49 ± 139.75 | 214.09 ± 66.04 |
| | 9 日目 | 6 | 0.00 ± 0.00 | 127.31 ± 52.06 | 44.71 ± 9.53 |
| | 1～9 日目 | 6 | 275.23 ± 78.39 | 20169.20 ± 2201.18 | 7304.66 ± 2669.55 |

各値は平均値±標準偏差
1～7 日目は投与 0～24 時間後，8，9 日目は最終投与 24～48，48～72 時間後の測定値
1～9 日目：初回投与から最終投与 72 時間後までの累積
[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-4，表 14.4-20 及び表 14.4-21 改変]

表 2.7.6.3-10　反復経口投与時の尿中 FYU-981 及び代謝物の排泄率（FYU-981-002）

| 投与群 | | 例数 | 排泄率（0～24 時間）（%） | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | FYU-981 | グルクロン酸抱合体 | 硫酸抱合体 |
| 2 mg 群 | 1 日目 | 6 | 0.8148 ± 0.1297 | 35.7553 ± 4.6700 | 13.3315 ± 4.0531 |
| | 2 日目 | 6 | 0.9402 ± 0.2438 | 44.0168 ± 5.1262 | 16.8248 ± 3.8913 |
| | 3 日目 | 6 | 1.0856 ± 0.4518 | 45.3190 ± 9.8400 | 16.0171 ± 4.3352 |
| | 4 日目 | 6 | 0.9286 ± 0.4649 | 43.6729 ± 14.7122 | 16.6407 ± 5.0154 |
| | 5 日目 | 6 | 0.9998 ± 0.2270 | 42.6602 ± 6.1226 | 16.2952 ± 4.3740 |
| | 6 日目 | 6 | 0.9591 ± 0.2491 | 44.1502 ± 8.2154 | 15.8489 ± 4.0249 |
| | 7 日目 | 6 | 1.0753 ± 0.3594 | 44.6573 ± 9.2946 | 17.5634 ± 3.6864 |
| | 8 日目 | 6 | 0.1556 ± 0.1154 | 8.4704 ± 3.1222 | 3.4862 ± 0.7832 |
| | 9 日目 | 6 | 0.0175 ± 0.0428 | 1.8641 ± 1.0283 | 0.6668 ± 0.5237 |
| | 1～9 日目 | 6 | 0.9966 ± 0.2826 | 44.3666 ± 8.2801 | 16.6678 ± 3.9897 |
| 5 mg 群 | 1 日目 | 6 | 0.5709 ± 0.2070 | 31.5688 ± 4.2980 | 12.6282 ± 5.1238 |
| | 2 日目 | 6 | 0.7952 ± 0.2097 | 40.5301 ± 6.6380 | 16.2666 ± 5.5091 |
| | 3 日目 | 6 | 0.8118 ± 0.2991 | 38.8470 ± 3.2796 | 16.6817 ± 6.4402 |
| | 4 日目 | 6 | 0.7709 ± 0.2515 | 39.0376 ± 5.7815 | 18.3357 ± 7.2470 |
| | 5 日目 | 6 | 0.7380 ± 0.3113 | 36.5772 ± 9.0447 | 16.2338 ± 6.9509 |
| | 6 日目 | 6 | 0.8106 ± 0.2547 | 38.2819 ± 1.2744 | 17.4326 ± 6.6040 |
| | 7 日目 | 6 | 0.8395 ± 0.2528 | 36.2509 ± 6.2192 | 17.5963 ± 5.4336 |
| | 8 日目 | 6 | 0.1677 ± 0.0506 | 7.6221 ± 1.8738 | 3.4996 ± 1.0796 |
| | 9 日目 | 6 | 0.0000 ± 0.0000 | 1.7069 ± 0.6980 | 0.7308 ± 0.1557 |
| | 1～9 日目 | 6 | 0.7864 ± 0.2240 | 38.6318 ± 4.2161 | 17.0579 ± 6.2340 |

各値は平均値±標準偏差
1～7 日目は投与 0～24 時間後，8，9 日目は最終投与 24～48，48～72 時間後の測定値
1～9 日目：初回投与から最終投与 72 時間後までの累積
[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.4-4，表 14.4-20 及び表 14.4-21 改変]

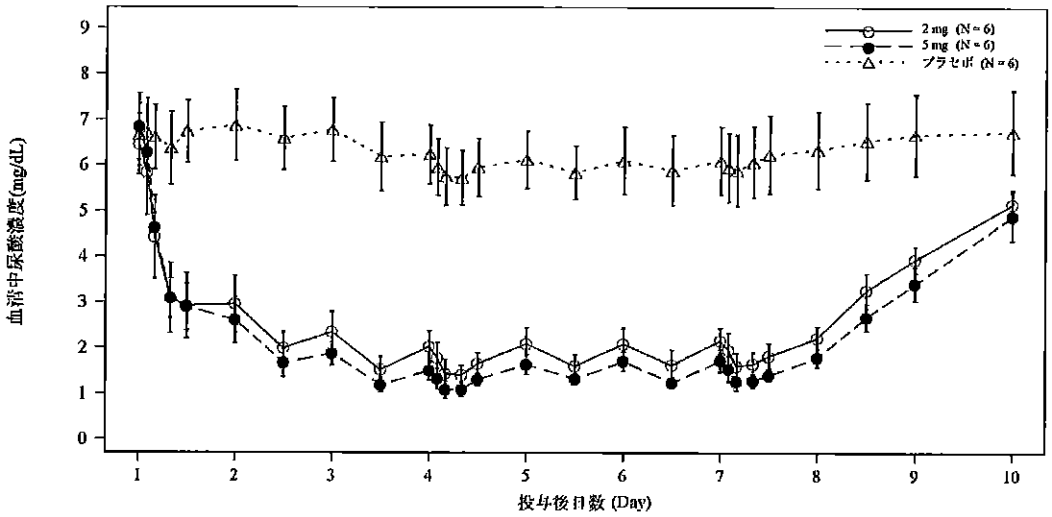
2）薬力学

a）血清中尿酸濃度

投与群ごとの血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.3-4 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.3-5 に示した．また，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-11 に示した．

FYU-981 投与群においては，投与 1 日目から血清中尿酸濃度の低下作用が認められ，投与 2 日目投与前の血清中尿酸濃度変化量（平均値±標準偏差）は，2 mg 群で-3.50±0.24 mg/dL，5 mg 群で-4.23±0.50 mg/dL，投与 4 日目投与前はそれぞれ-4.43±0.41 及び-5.33±0.63 mg/dL，投与 7 日目投与前はそれぞれ-4.30±0.52 及び-5.12±0.62 mg/dL を示した．血清中尿酸濃度の推移から，投与 4 日目以降，安定した推移を示していると考えられ，最終投与日である投与 7 日目の投与 4～8 時間後以降，血清中尿酸濃度は徐々に上昇し，10 日目最終投与 72 時間後には FYU-981 投与群の全症例が 4.0 mg/dL 以上まで回復した．

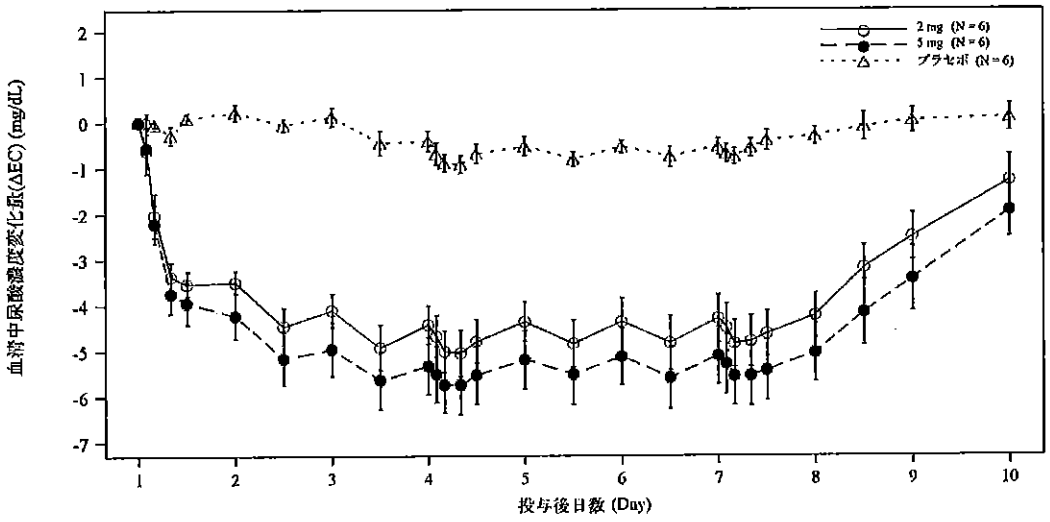
図 2.7.6.3-4　反復経口投与時の血清中尿酸濃度の推移（FYU-981-002）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-8]

図 2.7.6.3-5　反復経口投与時の血清中尿酸濃度変化量の推移（FYU-981-002）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-9]

表 2.7.6.3-11　反復経口投与時の血清中及び尿中尿酸の PD パラメータ（FYU-981-002）

| 投与群 | | 例数 | $AUEC_{0-24}$ (mg·hr/dL) | $CL_{R0-24}$ (mL/min) | $FE_{0-24}$ (%) | $Ae_{0-24}$ (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 mg群 | 投与前 | 6 | 154.80 ± 15.97 | 5.74 ± 0.89※ | 4.96 ± 1.07※ | 535.85 ± 89.29※ |
| | 1日目 | 6 | 84.73 ± 17.58 | 24.31 ± 5.37 | — | 1201.17 ± 156.52 |
| | 2日目 | 6 | — | — | — | 764.05 ± 78.73 |
| | 3日目 | 6 | — | — | — | 596.71 ± 60.87 |
| | 4日目 | 6 | 41.15 ± 6.67 | 21.48 ± 5.97 | 20.16 ± 2.32 | 512.03 ± 93.88 |
| | 5日目 | 6 | — | — | — | 505.71 ± 32.38 |
| | 6日目 | 6 | — | — | — | 579.25 ± 46.77 |
| | 7日目 | 6 | 45.28 ± 6.31 | 21.27 ± 3.33 | 19.18 ± 3.36 | 567.76 ± 25.12 |
| | 8日目 | 6 | — | — | — | 380.99 ± 52.07 |
| | 9日目 | 6 | — | — | — | 322.03 ± 42.14 |
| 5 mg群 | 投与前 | 6 | 164.00 ± 17.55 | 4.56 ± 0.65 | 4.12 ± 0.34 | 444.15 ± 47.10 |
| | 1日目 | 6 | 84.22 ± 10.77 | 28.89 ± 4.38 | — | 1439.79 ± 130.03 |
| | 2日目 | 6 | — | — | — | 804.95 ± 82.50 |
| | 3日目 | 6 | — | — | — | 608.79 ± 48.25 |
| | 4日目 | 6 | 31.92 ± 4.13 | 29.48 ± 4.79 | 26.38 ± 2.27 | 555.70 ± 51.31 |
| | 5日目 | 6 | — | — | — | 513.24 ± 82.45 |
| | 6日目 | 6 | — | — | — | 557.76 ± 43.39 |
| | 7日目 | 6 | 35.62 ± 4.00 | 27.20 ± 4.00 | 24.25 ± 2.05 | 573.44 ± 31.05 |
| | 8日目 | 6 | — | — | — | 402.02 ± 59.36 |
| | 9日目 | 6 | — | — | — | 314.98 ± 17.55 |
| プラセボ群 | 投与前 | 6 | 159.60 ± 16.40 | 4.96 ± 1.21 | 4.32 ± 0.65 | 465.95 ± 66.77 |
| | 1日目 | 6 | 160.38 ± 17.47 | 5.54 ± 1.34 | — | 523.23 ± 75.56 |
| | 2日目 | 6 | — | — | — | 488.59 ± 56.76 |
| | 3日目 | 6 | — | — | — | 470.75 ± 51.37 |
| | 4日目 | 6 | 142.55 ± 14.80 | 5.28 ± 0.88 | 4.45 ± 0.64 | 445.45 ± 32.58 |
| | 5日目 | 6 | — | — | — | 425.52 ± 48.06 |
| | 6日目 | 6 | — | — | — | 433.13 ± 41.95 |
| | 7日目 | 6 | 147.78 ± 19.39 | 5.14 ± 1.11 | 4.43 ± 0.67 | 445.42 ± 37.58 |
| | 8日目 | 6 | — | — | — | 511.12 ± 49.51 |
| | 9日目 | 6 | — | — | — | 497.40 ± 50.01 |

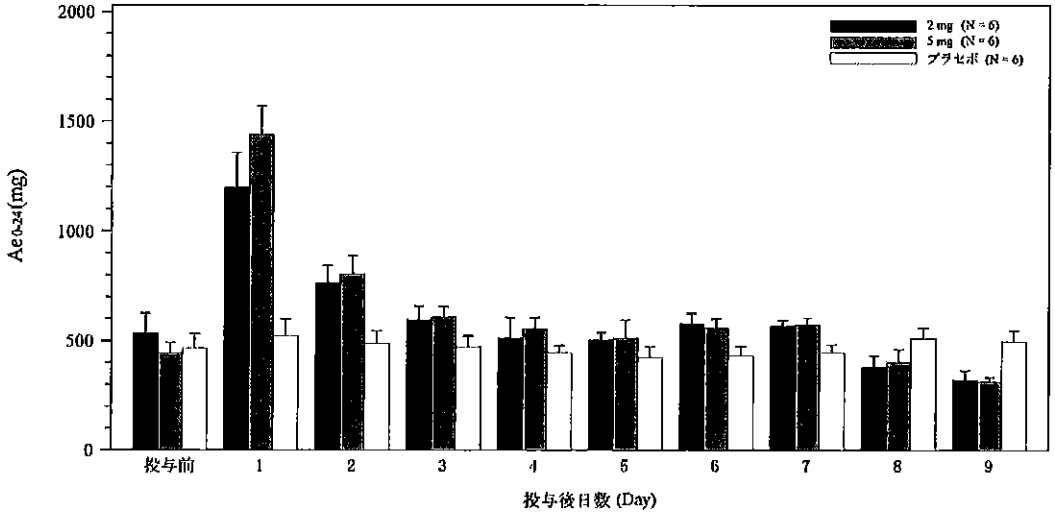
投与前の「$_{0-24}$」は「$_{-24-0}$」に，8日目は「$_{24-48}$」に，9日目は「$_{48-72}$」に読み替える．
各値は平均値±標準偏差
※：2mg群の投与前の$Ae_{0-24}$，$CL_{R0-24}$及び$FE_{0-24}$は蓄尿逸脱のため5例
[CSR FYU-981-002（資料5.3.3.1-2）表14.4-31及び表14.4-32改変]

b）尿中尿酸濃度

投与群ごとの尿中尿酸排泄量（$Ae_{0\text{-}24}$）の推移を図 2.7.6.3-6 に，尿中尿酸排泄率（$FE_{0\text{-}24}$）の推移を図 2.7.6.3-7 に示した．また，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.3-11 に示した．

FYU-981 投与群においては，いずれの用量群においても $Ae_{0\text{-}24}$ 及び $FE_{0\text{-}24}$ は投与前と比べて増加し，投与 4 日目～7 日目はほぼ一定の値を示した．また，FYU-981 投与群においては，両群とも投与 1，4 及び 7 日目において尿酸クリアランス（$CL_{R0\text{-}24}$）がプラセボ群と比べて増加し，ほぼ一定の値で推移した．

図 2.7.6.3-6　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移（FYU-981-002）



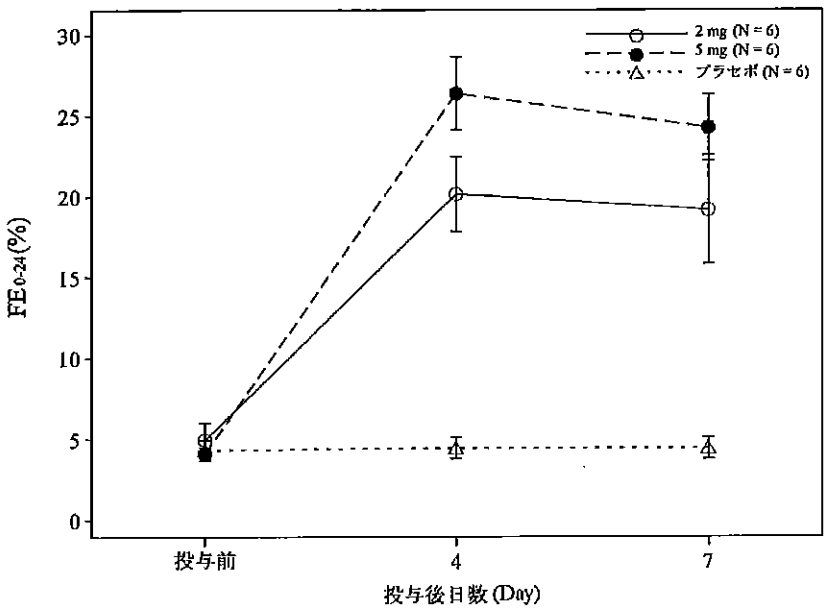

平均値+標準偏差

投与前は初回投与 24 時間前から初回投与直前まで，8 日目は最終投与 24 時間後から 48 時間後まで，9 日目は最終投与 48 時間後から 72 時間後までの測定値を用いる

2mg 群の投与前のみ N=5

［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-10］

図 2.7.6.3-7　反復経口投与時の尿中尿酸排泄率の推移（FYU-981-002）




平均値±標準偏差
2mg 群の投与前のみ N=5
[CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）図 14.4-11]

(6) 安全性の結果

本治験における有害事象名は MedDRA/J Ver.16.1 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.3-12 に示した．

安全性評価対象例数 18 例中 6 例（33.3%）10 件に有害事象が認められた．FYU-981 投与群では 12 例中 4 例（33.3%）7 件，またプラセボ群では 6 例中 2 例（33.3%）3 件に認められた．有害事象による中止例は認められなかった．いずれの有害事象も治験終了までに「消失（回復）」，若しくは「軽快」し，重症度は「軽度」，重篤度は「重篤でない」と判断され，重篤な有害事象は認められなかった．

投与群ごとの発現例数（発現率）発現件数は，2 mg 群で 3 例（50.0%）5 件，5 mg 群で 1 例（16.7%）2 件及びプラセボ群で 2 例（33.3%）3 件であった．

表 2.7.6.3-12 有害事象一覧（FYU-981-002）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 有害事象発現症例数（発現率（%））<br>2 mg 群 | 5 mg 群 | FYU-981 群 | プラセボ群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | | | | | |
| 口腔ヘルペス | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| 眼障害 | | | | | |
| 霰粒腫 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| α1 ミクログロブリン増加 | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (16.7) | 1 (16.7) | 3 (16.7) |
| 発現件数 | 5 | 2 | 7 | 3 | 10 |
| 発現症例数 | 3 | 1 | 4 | 2 | 6 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 12 | 6 | 18 |
| 発現率（%）※ | 50.0 | 16.7 | 33.3 | 33.3 | 33.3 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.5-2 改変］

2）副作用

副作用一覧を表 2.7.6.3-13 に示した.

副作用は，18 例中 2 例（11.1%）認められ，投与群ごとの発現例数（発現率）は FYU-981 群に 12 例中 1 例（8.3%），プラセボ群に 6 例中 1 例（16.7%）であった．5 mg 群には副作用は認められなかった.

2 mg 群に尿中 β2 ミクログロブリン増加が 1 例（16.7%），β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が 1 例（16.7%），尿中蛋白陽性が 1 例（16.7%），プラセボ群に傾眠が 1 例（16.7%）認められた．いずれも重症度は「軽度」，重篤度は「重篤でない」と判断され，治験終了時までに無処置で「消失（回復）」した.

表 2.7.6.3-13 副作用一覧（FYU-981-002）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用発現症例数（発現率（%））<br>2 mg 群 | 5 mg 群 | FYU-981 群 | プラセボ群 | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | | | | | |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| 尿中蛋白陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (8.3) | 0 (0.0) | 1 (5.6) |
| 発現件数 | 3 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| 発現症例数 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 12 | 6 | 18 |
| 発現率（%）※ | 16.7 | 0.0 | 8.3 | 16.7 | 11.1 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
［CSR FYU-981-002（資料 5.3.3.1-2）表 14.5-4 改変］

3）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

本治験において，死亡は認められなかった.

b）その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象は認められなかった．

c）他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した．

本治験において，他の重要な有害事象は認められなかった．

4）臨床検査

臨床検査値における計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各群の各時点ともに投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値においては，基準値外が散見されたが，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．異常変動（有害事象）と認められた項目は，FYU-981群に3例，プラセボ群に1例の異常変動（有害事象）であり，これらのうち，FYU-981 2 mg群の尿中β2ミクログロブリン増加（1件），β－Nアセチルグルコサミニダーゼ増加（1件），尿中蛋白陽性（1件）が副作用と判定された．クレアチニンクリアランスにおいては，投与前値からの変化量に有意差は認められず，個々の被験者においても異常変動（有害事象）は認められなかった．

5）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

バイタルサイン（体温，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有意差が認められた項目が散見されたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては，異常変動（有害事象）は認められなかった．12誘導心電図においては，各群とも投与前と有意差は認められず，個々の被験者においても異常変動（有害事象）は認められなかった．

自他覚所見について，医師の診察において副作用と判定された事象は，傾眠（プラセボ群：1例）であり，重症度は「軽度」，重篤度は「重篤でない」と判断され，治験終了時までに無処置で「消失（回復）」した．

（7）まとめ

薬物動態においては，血漿中未変化体濃度は，両投与群とも類似した推移を示し，$R_{AUC0-24}$から蓄積性はないものと考えられた．さらに，$C_{min}$の推移から投与4日目には定常状態に達しているものと考えられた．また，尿中未変化体排泄率については，両群とも累積で1%以下と僅かであった．代謝物のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体については，血漿中代謝物濃度は類似した推移を示し，代謝物についても蓄積性はないものと考えられた．

薬力学においては，投与1日目から血清中尿酸濃度の低下作用が認められ，投与4日目以降はほぼ安定した推移を示した．また，尿中尿酸排泄量は投与1日目以降増加し，投与4日目～7日目はほぼ一定の値で推移した．尿酸クリアランスについてはFYU-981投与群でプラセボ群と比べて増加し，ほぼ一定の値で推移した．

安全性においては，有害事象・副作用が認められたが，発現率は本薬群とプラセボ群で同程度であり，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，クレアチニンクリアランス，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数），12誘導心電図においては特記すべきものは認められなかった．

以上の結果から，本薬の1日1回，7日間反復経口投与における5 mgまでの安全性及び忍容性が確認された．また，血清中尿酸濃度の低下作用についても良好なコントロールを示す可能性が示唆され，痛風を含む高尿酸血症患者における試験の実施について，特に問題ないと考えられた．

## 2.7.6.4　健康成人男性を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験2（FYU-981-012）［資料5.3.3.1-3］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.4-1に示した.

表2.7.6.4-1　試験方法の概要（FYU-981-012）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性を対象に，FYU-981の4 mgを1日1回，7日間反復経口投与した時の安全性，薬物動態及び薬力学を，プラセボを対照としたランダム化割付，単盲検法により検討を行う. |
| 試験のデザイン | プラセボ対照，ランダム化，単盲検，並行群間比較 |
| 開発フェーズ | 第III相 |
| 被験者母集団 | 健康成人男性 |
| 選択基準 | (1) 同意取得時の年齢が20歳以上35歳以下の健康な日本人男性<br>(2) スクリーニング検査時の血清尿酸値が5.5 mg/dL以上の者<br>(3) スクリーニング検査時及び治験薬初回投与前日のBMIが18.5以上25.0未満の者<br>(4) 入院期間中禁煙可能な者<br>(5) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | (1) 消化管，心臓，肝臓，腎臓の疾患を有する者<br>(2) 消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>(3) 癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>(4) てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり，てんかん発作を誘発するおそれのある者<br>(5) 感染系検査のうち少なくとも一つが陽性であった者<br>(6) 尿中乱用薬物検査のうち少なくとも一つが陽性であった者<br>(7) 尿路結石の既往あるいはスクリーニング検査時の腹部超音波検査（必要に応じて腹部単純X線検査）において尿路結石が認められた者<br>(8) 食物・薬物・金属に対してアレルギー症状を有する者，又はその既往のある者<br>(9) 治験薬初回投与前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は治験薬初回投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者，又は同期間内に輸血を受けた者<br>(10) 治験薬初回投与前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>(11) 治験薬初回投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>(12) 治験薬初回投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>(13) 治験薬初回投与前7日以内に他の薬剤（市販薬，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>(14) 治験薬初回投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>(15) 治験薬初回投与前3日以内に過度の運動をした者<br>(16) 同意取得から治験薬最終投与後90日間の避妊に同意できない者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>(17) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者<br>(18) その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者 |
| 目標被験者数及び設定根拠 | 12例（各群6例）<br><br>【設定根拠】<br>本治験は健康成人男性における薬物動態及び安全性を評価する上で最低限必要な症例数を設定した. |
| 試験薬剤 | FYU-981錠1 mg：1錠中にFYU-981を1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠<br>FYU-981錠プラセボ：FYU-981を含まず，FYU-981錠1 mgと外観上識別不能な白色～淡黄白色の素錠 |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>本治験の投与群として，以下に示す2群を設定した．なお，治験薬は朝食摂取後30分以内に180 mLの水と共に投与した．
<table>
<tr><th>投与群</th><th>1日用量</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>FYU-981群</td><td>4 mg</td><td>FYU-981錠1 mgを4錠，1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>－</td><td>FYU-981錠プラセボを4錠，1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td></tr>
</table>
【投与期間】<br>7日間（1日1回投与）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>（1）被験者背景：スクリーニング検査時，初回投与2日前<br>（2）腹部超音波検査※（必要に応じて腹部単純X線検査※）：スクリーニング検査時<br>（3）薬物動態（PK）<br>血漿中FYU-981（未変化体）濃度：投与1，4，7日目（投与前，投与0.5，1，2，3，4，6，8，12時間後），投与2，3，5，6日目（投与前，投与12時間後），8日目（最終投与24，36時間後），9日目（最終投与48時間後），10日目（最終投与72時間後）<br>（4）薬力学（PD）<br>1）血清尿酸値：投与1，4，7日目（投与前，投与2，4，8，12時間後），投与2，3，5，6日目（投与前，投与12時間後），8日目（最終投与24，36時間後），9日目（最終投与48時間後），10日目（最終投与72時間後）<br>2）尿中尿酸値：初回投与前日（初回投与24時間前～初回投与直前），投与1～7日目（投与後0～24時間），8日目（最終投与後24～48時間），9日目（最終投与後48～72時間）<br>（5）医師の診察（診察所見，自覚症状）：スクリーニング検査時，初回投与2日前（入院時），初回投与前日，投与1～7日目（投与前），8～10日目（最終投与24，48，72時間後），事後検査時<br>（6）身体検査（身長※，体重，BMI※※）：スクリーニング検査時，初回投与前日，投与4，7日目（投与前），9日目（最終投与48時間後）<br>（7）バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与1～7日目（投与前），8～10日目（最終投与24，48，72時間後），事後検査時<br>（8）12誘導心電図：スクリーニング検査時，初回投与前日，10日目（最終投与72時間後），事後検査時<br>（9）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※，尿中乱用薬物検査※）：スクリーニング検査時，初回投与前日，投与4，7日目（投与前），9日目（最終投与48時間後※※※），10日目（最終投与72時間後），事後検査時<br>※：スクリーニング検査時にのみ実施<br>※※：スクリーニング検査時及び初回投与前日に実施<br>※※※：クレアチニンクリアランス算出用の血清Cre濃度のみ測定</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【薬物動態評価項目】<br>（1）血漿中FYU-981（未変化体）濃度<br>（2）薬物動態（PK）パラメータ<br><br>【薬力学評価項目】<br>（1）血清尿酸値及び尿中尿酸濃度<br>（2）薬力学（PD）パラメータ<br><br>【安全性評価項目】<br>（1）有害事象発現率<br>（2）副作用発現率<br>（3）臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td>（1）薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>（2）安全性解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>（1）薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>全被験者集団から，以下の基準を満たす被験者とした．<br>1）不適格（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）でない症例<br>2）治験薬投与後のPK・PDの評価が可能な情報が得られている症例<br>3）重大なGCP違反をしていない症例<br>（2）安全性解析対象集団（SP）<br>全被験者集団から，以下の基準を満たす被験者とした．<br>1）治験薬を1回以上服用した症例<br>2）治験薬投与後に安全性の評価が可能な情報が得られている症例<br>3）重大なGCP違反をしていない症例</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>被験者背景（年齢，身長，体重，BMI）について投与群別に集計を行い，度数集計あるいは要約統計量を算出した．なお，年齢，身長はスクリーニング検査時，体重及びBMIについては初回投与前日の値を用いた．<br><br>【薬物動態の評価】<br>PKパラメータ及び要約統計量の算出等はFYU-981群についてのみ実施した．<br>(1) PKデータの測定値として，血漿中のFYU-981（未変化体）を解析した．<br>(2) PKに関して得られたデータ，要約統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 各測定時点について一覧表を作成し，要約統計量を算出した．<br>(4) モデルに依存しない解析を実施し，PKパラメータとして以下の＜評価項目＞に記載した項目を算出し，一覧表を作成し，要約統計量を算出した．また，kelの算出に用いた測定点と遡及点数を示した．<br>(5) PKパラメータ$C_{min}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$R_{AUC0\text{-}24}$を用いて，定常状態，蓄積性の有無等の確認を行った．<br>(6) 投与1日目の血漿中FYU-981（未変化体）濃度推移から，1-コンパートメントモデルによりPKパラメータを算出し，要約統計量を算出した．<br>(7) 1-コンパートメントモデルに基づいて算出された投与1日目のPKパラメータより，投与7日目の血漿中FYU-981（未変化体）濃度を推定し，一覧表を作成し，要約統計量を算出した．また，推定値と実測値について，被験者ごと及び平均値の推移図を作成した．<br>＜評価項目＞<br>$C_{max}$，$C_{min}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}24}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$R_{AUC0\text{-}24}$，kel，$CL_{tot}/F$<br><br>【薬力学の評価】<br>(1) PDデータの測定値として，血清及び尿中の尿酸を解析した．<br>(2) PDに関して得られたデータ，要約統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 血清尿酸値については，各測定時点について投与群ごとに一覧表を作成し，要約統計量を算出した．<br>(4) 血清尿酸値，尿中尿酸濃度及び尿量より，PDパラメータとして以下の＜評価項目＞に記載した項目を算出し，投与群ごとに一覧表を作成し，要約統計量を算出した．また，各PDパラメータについて，プラセボ群とFYU-981群との比較を行った．<br>＜評価項目＞<br>変化量（ΔEC），低下率，$AUEC_{t1\text{-}t2}$，$\Delta AUEC_{0\text{-}24}$，$Ae_{t1\text{-}t2}$，$CL_R$，$FE_{t1\text{-}t2}$<br><br>【安全性の評価】<br>(1) 有害事象及び副作用<br>eCRFに入力された有害事象名は，治験責任医師へ確認の上，「MedDRA/J」を用いて読み替えて，これを基に集計した．<br>1) 治験責任（分担）医師が記載した有害事象名から，MedDRA/Jのコードへの読み替えについて，一覧表を作成した．<br>2) 有害事象について，被験者ごとに一覧表を作成した．<br>3) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群別に集計した．<br>4) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群・因果関係別に集計した．<br>5) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群・重症度別，群・重篤度別に集計した．<br>(2) 臨床検査値及びバイタルサイン<br>1) 計量値に関しては，投与群ごと及び測定時点ごとに測定値の要約統計量及び両側95%信頼区間を算出し，初回投与前からの変化量について検定を行った．<br>2) 順序カテゴリー値及び定性値に関しては，投与群ごと及び測定時点ごとにクロス集計（例数，割合）を行い，初回投与前値からの変化に対して検定を行った．<br>3) 投与群ごとに異常変動発現率を提示した．<br>(3) 12誘導心電図<br>1) 「臨床的に問題となる所見」が「なし」の場合を「正常」，「あり」の場合を「異常」とし，投与群ごとに初回投与前からの測定時点ごとにおける判定の推移について，例数を集計し，初回投与前と投与後の比較を行った．<br>2) 投与群ごとに異常変動発現率を提示した．<br><br>【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%（片側2.5%）とした．<br><br>【共変量による調整】<br>計画された解析として共変量の調整は行わないこととした．ただし，追加解析については，必要に応じて検討することとしたが，行わなかった． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【中間解析】<br>実施しなかった.<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設のみの試験であるので，考慮しなかった.<br><br>【多重比較・多重性】<br>計画された解析として多重比較・多重性の検討は行わなかった.<br><br>【部分集団の検討】<br>計画された解析として部分集団の検討は行わなかった．ただし，探索的なデータ解析，追加解析については，必要に応じて検討することとしたが，行わなかった. |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した.

本治験において，2群 12 例（FYU-981 群：6 例，プラセボ群：6 例）の被験者に治験薬が投与された．中止・脱落はなく，全症例治験を完了した.

表 2.7.6.4-2　被験者の内訳（FYU-981-012）

| | プラセボ群 | FYU-981群 | 全体 |
|---|---|---|---|
| 治験薬投与症例 | 6 | 6 | 12 |
| 完了症例 | 6 | 6 | 12 |
| 中止症例 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団 | 6 | 6 | 12 |
| 安全性解析対象集団 | 6 | 6 | 12 |

[CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表10.1]

(3) 解析したデータセット

治験薬投与症例において，解析から除外した症例はなかった．薬物動態の解析は FYU-981 を投与した 6 例を，薬力学及び安全性の解析は治験薬を投与した 12 例を用いて実施した.

(4) 被験者背景

治験薬投与症例の被験者背景（年齢，身長，体重，BMI）について，薬物動態・薬力学評価及び安全性解析対象集団における投与群ごとの要約統計量を表 2.7.6.4-3 に示した.

表 2.7.6.4-3　被験者背景（FYU-981-012）

| | 例数 | 年齢（歳）<br>平均値± 標準偏差 | 身長（cm）<br>平均値±標準偏差 | 体重（kg）※<br>平均値±標準偏差 | BMI（kg/m$^2$）※<br>平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 6 | 22.2± 2.9 | 169.50±4.34 | 59.03±3.78 | 20.48±1.23 |
| FYU-981群 | 6 | 26.8± 4.4 | 171.57±4.95 | 63.52±7.07 | 21.48±1.54 |
| 全体 | 12 | 24.5± 4.3 | 170.53±4.57 | 61.28±5.89 | 20.98±1.43 |

※：初回投与前日

[CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表14.1.1及び表14.1.3改変]

(5) 薬物動態・薬力学の結果

1) 薬物動態

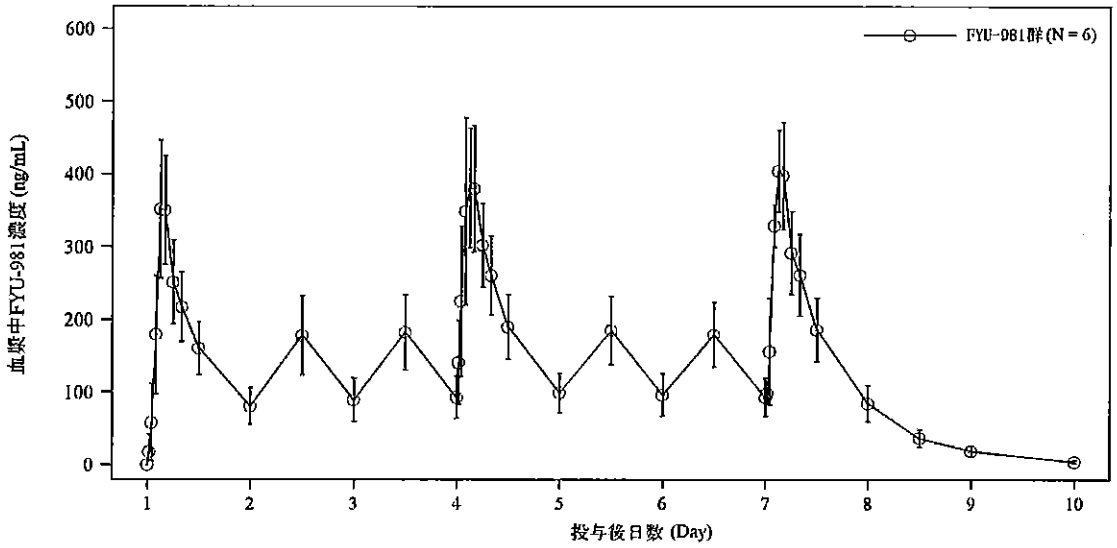
a) 血漿中 FYU-981 濃度

FYU-981 群の血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.4-1 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-4，$R_{AUC0-24}$ の推移を表 2.7.6.4-5 に，$C_{min}$ の推移を表 2.7.6.4-6 に示した．また，1-コンパートメントモデルにより投与 1 日目の PK パラメータを算出し，この PK パラメータから算出された投与 7 日目の血漿中 FYU-981 の推定濃度平均値及び標準偏差の推移を図 2.7.6.4-2 に示した．

投与 1，4 及び 7 日目の $C_{max}$ が 366.50±81.19，416.33±77.74，420.67±54.21 ng/mL，$T_{max}$ が 3.33±0.52，2.67±1.21，3.17±0.75 hr，$T_{1/2}$ が 11.14±1.56，11.27±1.22，9.87±1.20 hr，$AUC_{0-24}$ が 4024.16±758.92，5052.31±1073.14，4871.26±890.21 ng·hr/mL であった．投与 1，4 及び 7 日目の血漿中 FYU-981 濃度は類似した推移を示し，投与 4，7 日目の PK パラメータは大きく異ならなかった．

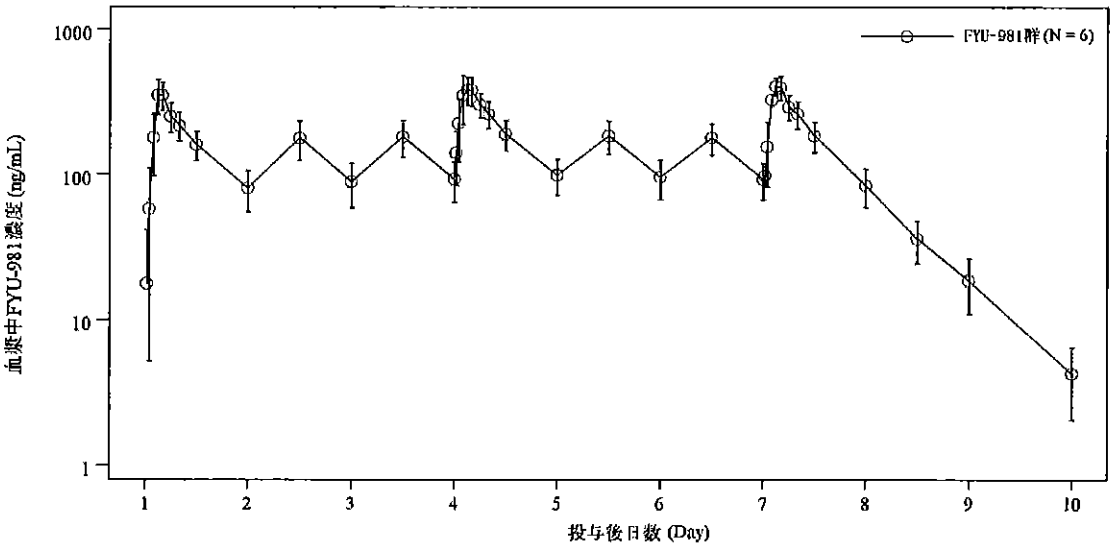
図 2.7.6.4-1　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度の推移（FYU-981-012）

(標準目盛)




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

(対数目盛)




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.1.2]

表 2.7.6.4-4　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-012）

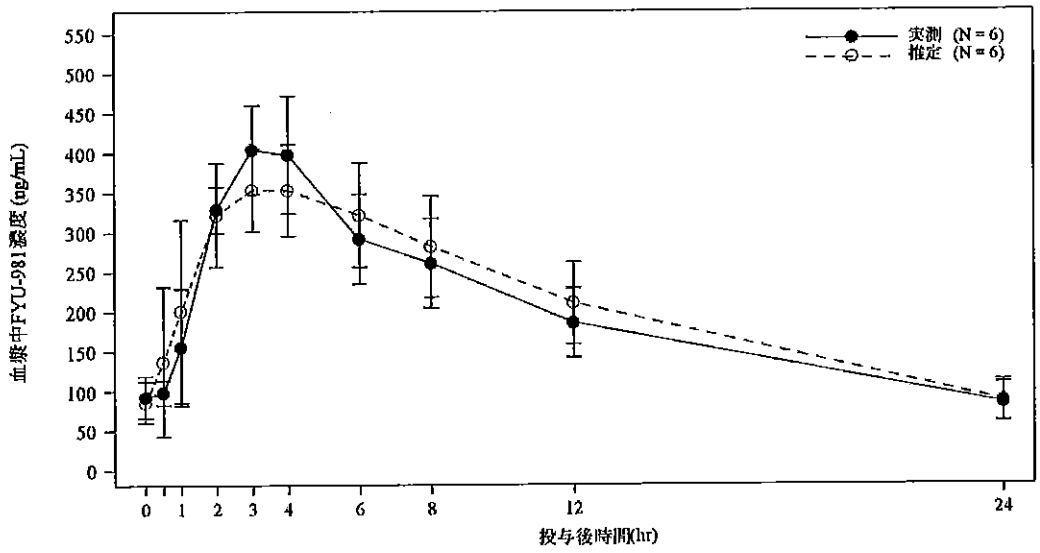
| | FYU-981群 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 投与1日目 | | 投与4日目 | | 投与7日目 | |
| | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 366.50 ± 81.19 | 6 | 416.33 ± 77.74 | 6 | 420.67 ± 54.21 |
| $T_{max}$ (hr) | 6 | 3.33 ± 0.52 | 6 | 2.67 ± 1.21 | 6 | 3.17 ± 0.75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

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

1-コンパートメントモデルにより投与 1 日目の PK パラメータを算出し，この PK パラメータから算出された投与 7 日目の血漿中 FYU-981 推定濃度は，実測値と類似した推移を示し，投与 7 日目／投与 4 日目の $R_{AUC0\text{-}24}$ は 0.97（両側 90%信頼区間：0.92～1.03）であった．これらの結果から，蓄積性はないものと考えられた．

$C_{min}$ の推移から，投与 4 日目には定常状態に達しているものと考えられた．

図 2.7.6.4-2　血漿中 FYU-981 濃度における投与 7 日目の推定値（FYU-981-012）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.1.3]

表 2.7.6.4-5　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の $R_{AUC0\text{-}24}$（FYU-981-012）

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

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

表 2.7.6.4-6 反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の $C_{min}$ 推移（FYU-981-012）

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

$C_{min}$：投与1～7日目は投与前値及び8，9，10日目は最終投与24，48，72時間後値
N.C.：測定値の半数以上が定量下限未満のため算出せず
［CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表14.2.1.5改変］

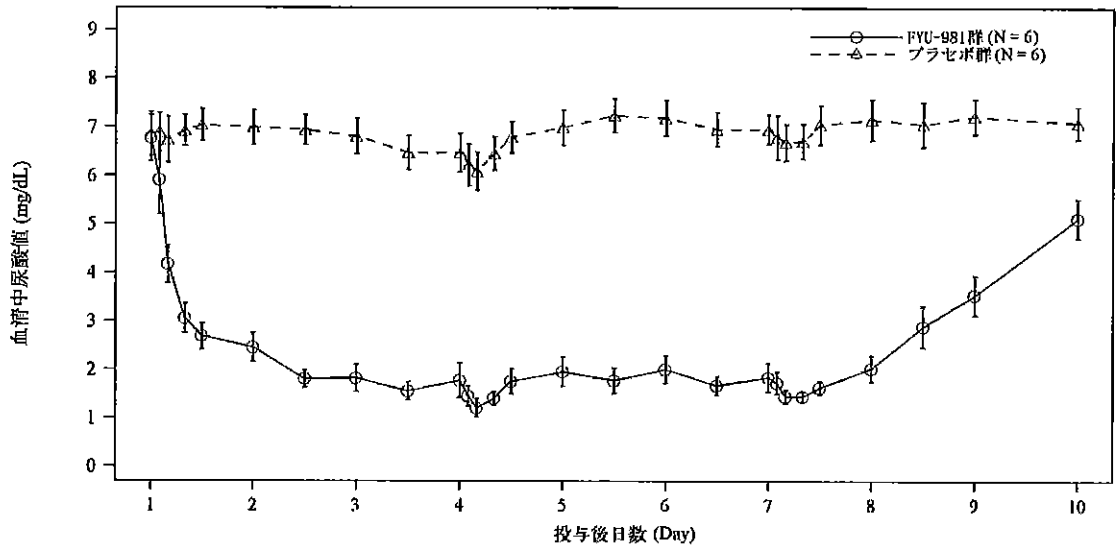
2）薬力学

a）血清尿酸値

FYU-981 群及びプラセボ群の血清尿酸値の推移を図 2.7.6.4-3 に，血清尿酸値の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.4-4 に，血清尿酸値の投与前値からの低下率の推移を図 2.7.6.4-5 に，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.4-7 に示した．

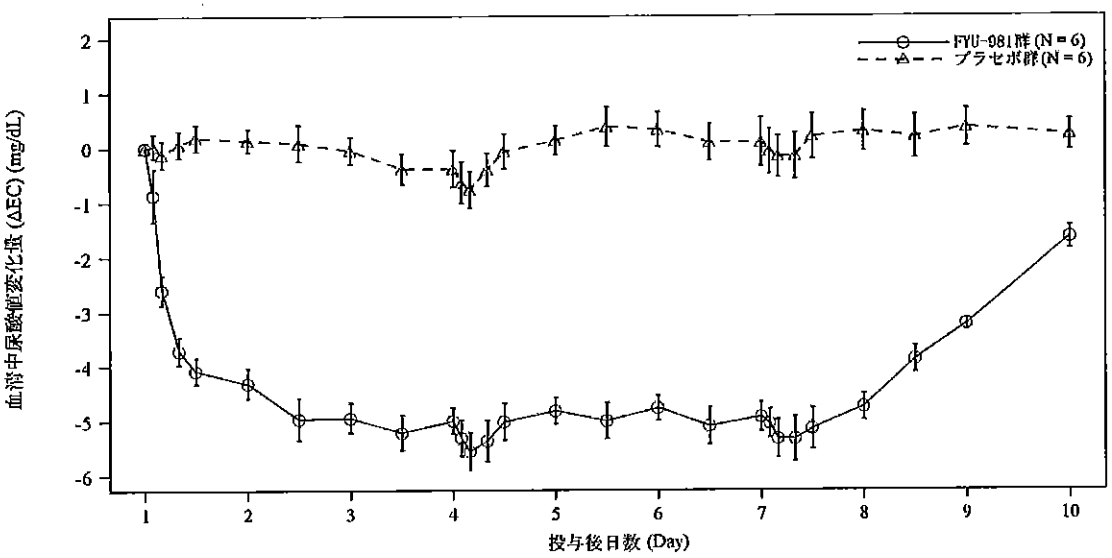
FYU-981 群の血清尿酸値は投与 1 日目から低下し，投与 3 日目以降はほぼ同程度の値で推移した．8 日目以降は徐々に上昇し，10 日目（最終投与 72 時間後）には FYU-981 群の全症例が 4.0 mg/dL 以上まで回復した．FYU-981 群の投与 1，4，7 日目の $AUEC_{0\text{-}24}$ は，プラセボ群に比較して有意に低下し，投与 1，4，7 日目の $\Delta AUEC_{0\text{-}24}$ は有意に増加した（2 標本 t 検定：$p<0.05$）．なお，プラセボ群は，血清尿酸値推移及びいずれの PD パラメータにも投与前後で大きな変動は認められなかった．

図 2.7.6.4-3 反復経口投与時の血清尿酸値の推移（FYU-981-012）



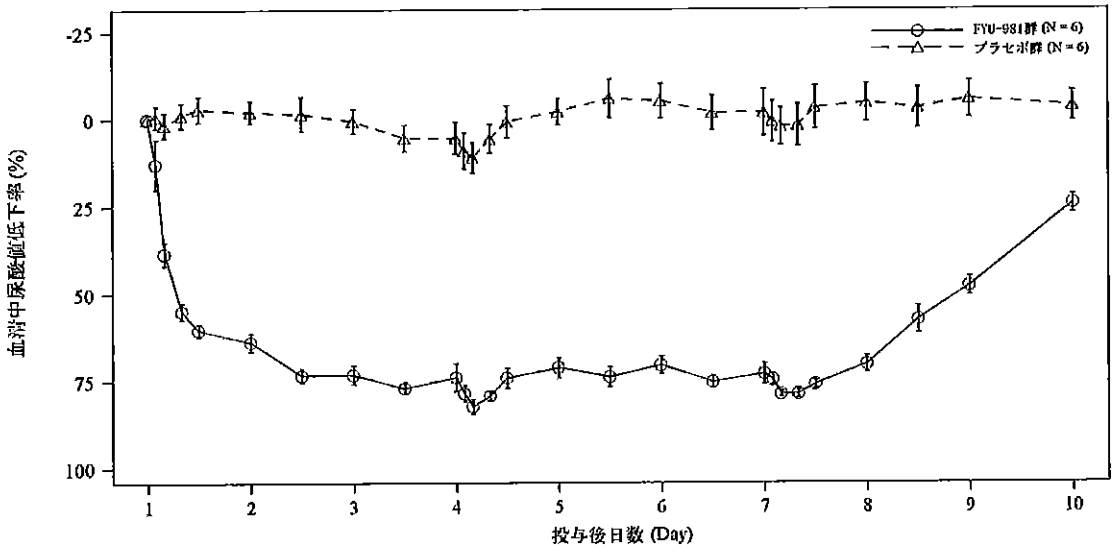

平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.2.1］

図 2.7.6.4-4　反復経口投与時の血清尿酸値変化量の推移（FYU-981-012）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）図 14.2.2.2]

図 2.7.6.4-5　反復経口投与時の血清尿酸値低下率の推移（FYU-981-012）




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

表 2.7.6.4-7 反復経口投与時の PD パラメータ (FYU-981-012)

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

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

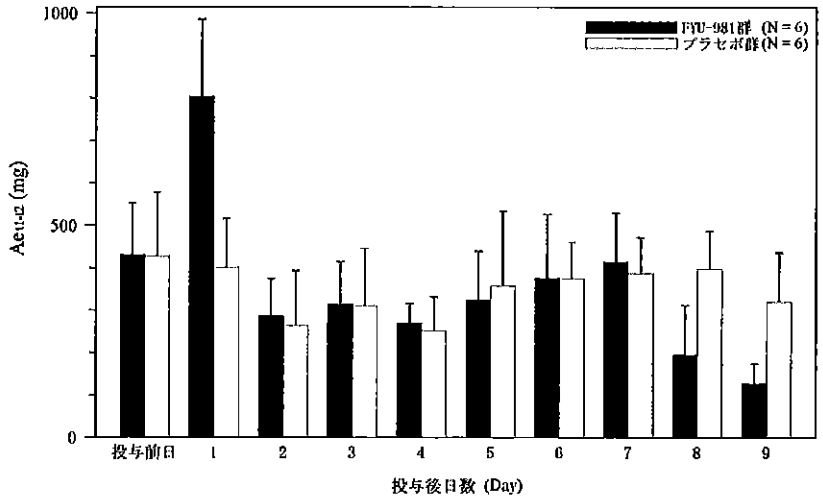
b) 尿中尿酸濃度

FYU-981 群及びプラセボ群の 24 時間ごとの尿中尿酸排泄量（$Ae_{t1\text{-}t2}$）の推移を図 2.7.6.4-6 に，尿中尿酸排泄量，変化量及び変化率の要約統計量を表 2.7.6.4-8 に，尿酸クリアランス（$CL_{Rt1\text{-}t2}$）及び尿中尿酸排泄率（$FE_{t1\text{-}t2}$）の要約統計量を表 2.7.6.4-9 に示した．

FYU-981 群の $Ae_{t1\text{-}t2}$ について，投与 1 日目は初回投与前日と比較して高値を示したが，投与 2～7 日目は初回投与前日とほぼ同程度の値を示し，8，9 日目は初回投与前日と比較して低値を示した（対応のある t 検定：$p<0.05$）．$CL_{Rt1\text{-}t2}$ について，FYU-981 群は投与 1，4 及び 7 日目ともに投与前日より高値を示し，$CL_{Rt1\text{-}t2}$ が増加していることが確認された（2 標本 t 検定：$p<0.05$）．$FE_{t1\text{-}t2}$ について，FYU-981 群は投与 4 及び 7 日目ともに投与前日より高値を示し，$FE_{t1\text{-}t2}$ が増加していることが確認された（2 標本 t 検定：$p<0.05$）．

なお，プラセボ群は，多少のばらつきがあるものの，いずれの PD パラメータにも投与前後で大きな変動は認められなかった．

図 2.7.6.4-6 反復経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移 (FYU-981-012)




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

表 2.7.6.4-8 反復経口投与時の尿中尿酸排泄量，変化量，変化率（FYU-981-012）

| | | | $Ae_{t1\text{-}t2}$ (mg) | $Ae_{t1\text{-}t2}$の変化量 (mg) | | | $Ae_{t1\text{-}t2}$の変化率 (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 平均値 ± 標準偏差 | 投与前後の比較 p値 | プラセボ群との比較 p値 | 平均値 ± 標準偏差 | プラセボ群との比較 p値 |
| プラセボ群 | 初回投与前日 | 6 | 427.42 ± 150.80 | — | — | — | — | — |
| | 投与1日目 | 6 | 401.54 ± 114.55 | -25.88 ± 85.25 | 0.490 | — | -1.59 ± 20.88 | — |
| | 投与2日目 | 6 | 264.27 ± 130.18 | -163.15 ± 126.00 | 0.025* | — | -36.57 ± 22.79 | — |
| | 投与3日目 | 6 | 311.17 ± 135.63 | -116.25 ± 129.84 | 0.080 | — | -24.90 ± 22.30 | — |
| | 投与4日目 | 6 | 251.88 ± 79.56 | -175.55 ± 108.03 | 0.011* | — | -38.30 ± 15.39 | — |
| | 投与5日目 | 6 | 358.29 ± 176.42 | -69.13 ± 142.48 | 0.288 | — | -15.07 ± 29.62 | — |
| | 投与6日目 | 6 | 375.29 ± 86.03 | -52.14 ± 122.99 | 0.347 | — | -6.00 ± 26.91 | — |
| | 投与7日目 | 6 | 386.94 ± 85.72 | -40.48 ± 90.16 | 0.321 | — | -4.45 ± 19.93 | — |
| | 8日目 | 6 | 398.67 ± 88.61 | -28.75 ± 108.47 | 0.545 | — | 0.02 ± 29.40 | — |
| | 9日目 | 6 | 321.22 ± 115.79 | -106.21 ± 132.64 | 0.107 | — | -18.97 ± 37.06 | — |
| FYU-981群 | 初回投与前日 | 6 | 431.16 ± 122.82 | — | — | — | — | — |
| | 投与1日目 | 6 | 805.08 ± 180.98 | 373.93 ± 190.85 | 0.005* | <0.001** | 96.44 ± 68.84 | 0.008** |
| | 投与2日目 | 6 | 288.09 ± 87.24 | -143.07 ± 128.65 | 0.042* | 0.790 | -30.29 ± 25.02 | 0.659 |
| | 投与3日目 | 6 | 314.52 ± 100.42 | -116.64 ± 181.48 | 0.176 | 0.997 | -20.83 ± 38.49 | 0.827 |
| | 投与4日目 | 6 | 270.78 ± 46.03 | -160.37 ± 132.38 | 0.031* | 0.832 | -33.48 ± 19.51 | 0.645 |
| | 投与5日目 | 6 | 325.51 ± 114.12 | -105.65 ± 169.59 | 0.188 | 0.695 | -19.58 ± 35.60 | 0.816 |
| | 投与6日目 | 6 | 376.83 ± 150.45 | -54.32 ± 171.67 | 0.473 | 0.980 | -8.89 ± 40.63 | 0.887 |
| | 投与7日目 | 6 | 414.95 ± 114.53 | -16.21 ± 109.72 | 0.732 | 0.684 | -0.73 ± 30.95 | 0.809 |
| | 8日目 | 6 | 196.57 ± 116.38 | -234.59 ± 91.18 | 0.001* | 0.005** | -54.87 ± 20.34 | 0.004** |
| | 9日目 | 6 | 128.27 ± 47.36 | -302.88 ± 126.92 | 0.002* | 0.025** | -68.34 ± 15.63 | 0.013** |

各「$_{t1\text{-}t2}$」は，初回投与前日は「$_{-24\text{-}0}$」に，投与1~7日目は「$_{0\text{-}24}$」に，8日目は「$_{25\text{-}48}$」に，9日目は「$_{48\text{-}72}$」に読み替える．
*：p<0.05（vs 初回投与前日値，対応のあるt検定），**：p<0.05（vs プラセボ群，2標本t検定）
[CSR FYU-981-012（資料5.3.3.1-3）表14.2.2.7，表14.2.2.8，表14.2.2.9及び表14.2.2.10改変]

表 2.7.6.4-9 反復経口投与時の PD パラメータ (FYU-981-012)

| | | 例数 | $CL_{R11-12}$ (mL/min) 平均値±標準偏差 | p値 | $FE_{t1-12}$ (%) 平均値±標準偏差 | p値 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| プラセボ群 | 初回投与前日 | 6 | 4.32 ± 1.41 | — | 3.12 ± 0.91 | — |
| | 投与1日目 | 6 | 4.01 ± 1.07 | — | — | — |
| | 投与4日目 | 6 | 2.65 ± 0.86 | — | 2.03 ± 0.58 | — |
| | 投与7日目 | 6 | 3.88 ± 0.91 | — | 2.98 ± 0.52 | — |
| FYU-981群 | 初回投与前日 | 6 | 4.39 ± 1.06 | — | 3.77 ± 0.81 | — |
| | 投与1日目 | 6 | 17.10 ± 4.77 | <0.001* | — | — |
| | 投与4日目 | 6 | 11.38 ± 0.84 | <0.001* | 8.91 ± 1.29 | <0.001* |
| | 投与7日目 | 6 | 17.49 ± 5.64 | <0.001* | 14.77 ± 2.25 | <0.001* |

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

(6) 安全性の結果

本試験における有害事象名は MedDRA/J Ver.20.1 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.4-10 に示した．

安全性評価対象症例 12 例（FYU-981 群：6 例，プラセボ群：6 例）において，FYU-981 群に 6 例中 1 例（16.7%）1 件の有害事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められた．重症度は「軽度」，重篤度は「非重篤」と判断され，無処置にて事象発現から 5 日後に「消失（回復）」した．

表 2.7.6.4-10 有害事象一覧 (FYU-981-012)

| 器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT) | 有害事象発現症例数（発現率 (%)） プラセボ群 | FYU-981 群 | 全体 |
|---|---|---|---|
| 臨床検査 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 発現件数 | 0 | 1 | 1 |
| 発現症例数 | 0 | 1 | 1 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 12 |
| 発現率 (%) 1) | 0 | 16.7 | 8.3 |

1) 発現率 (%) ＝発現症例数／安全性評価対象症例数
［CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.3.1.2 改変］

2) 副作用

副作用一覧を表 2.7.6.4-11 に示した．

FYU-981 群に 6 例中 1 例（16.7%）の副作用（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められた．

表 2.7.6.4-11　副作用一覧（FYU-981-012）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用発現症例数（発現率（%））<br>プラセボ群 | FYU-981 群 | 全体 |
|---|---|---|---|
| 臨床検査 | | | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (8.3) |
| 発現件数 | 0 | 1 | 1 |
| 発現症例数 | 0 | 1 | 1 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 12 |
| 発現率（%）[1)] | 0 | 16.7 | 8.3 |

1）発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
[CSR FYU-981-012（資料 5.3.3.1-3）表 14.3.1.6 改変]

3）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

本治験において，死亡例は認められなかった．

b）その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象は認められなかった．

c）他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した．

本治験において，他の重要な有害事象は認められなかった．

4）臨床検査

臨床検査値における計量値について，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各時点とも投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値において，基準値外が散見されたが，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．FYU-981 群の 1 例に認められた ALT（GPT）のみが異常変動（有害事象）と判定され，副作用とされた（表 2.7.6.4-11）．

クレアチニンクリアランスにおいては，プラセボ群の 9 日目にのみ投与前値からの変化量に有意差が認められたが，基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．

5）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

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）において，FYU-981 群の体温の投与 5 日目にのみ投与前値からの変化量に有意差が認められたが，基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては，異常変動（有害事象）は認められなかった．12 誘導心電図においては，投与前と有意差は認められず，個々の被験者おいても異常変動（有害事象）は認められなかった．

自他覚所見について，医師の診察では，異常所見（有害事象）は認められなかった．

(7) まとめ

本薬4 mgの1日1回，7日間反復経口投与において，血漿中FYU-981濃度は投与4日目には定常状態に達し，蓄積性はないものと推定された．薬力学的作用については，投与3日目以降血清尿酸値の低下作用が持続することが確認された．また，本薬4 mgの7日間反復経口投与での安全性において，大きな問題はないと考えられた．

## 2.7.6.5　健康成人男性を対象としたFYU-981のマスバランス試験（FYU-981-009）［資料5.3.3.1-4］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.5-1に示した.

表2.7.6.5-1　試験方法の概要（FYU-981-009）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性における$^{14}$C-FYU-981 1 mgを単回経口投与した時の薬物動態（吸収，代謝及び排泄）を検討する. |
| 試験のデザイン | 非盲検試験 |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 被験者母集団 | 日本人の健康成人男性 |
| 選択基準 | (1) 同意取得時の年齢が20歳以上35歳以下の健康な日本人男性<br>(2) スクリーニング検査時及び入院日のBMIが18.5以上25.0未満の者<br>(3) 入院期間中禁煙可能な者<br>(4) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | (1) 消化管，心臓，肝臓，肺の疾患あるいは腎機能障害を有する者<br>(2) 消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>(3) 癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>(4) てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり，てんかん発作を誘発するおそれのある者<br>(5) 感染系検査において陽性項目がある者<br>(6) 尿中乱用薬物検査において陽性項目がある者<br>(7) 尿路結石を有する者<br>(8) 食物・薬物・金属に対してアレルギー症状を有する者，又はその既往のある者<br>(9) 治験薬投与前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は治験薬投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者，又は同期間内に輸血を受けた者<br>(10) 治験薬投与前1年以内に放射性標識体を用いた他の治験に参加した者<br>(11) 治験薬投与前1年以内に治療又は検査等のために放射線被ばくを受けた者（歯，胸部，骨のX線検査は除く）<br>(12) 職業的に放射線被ばくを受けた者<br>(13) 同意取得日及び入院日前1週間の排便が4日/7日より少ない者又は入院日前1週間以内に下痢をした者<br>(14) 治験薬投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>(15) 治験薬投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>(16) 治験薬投与前7日以内に他の薬剤（市販薬，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>(17) 治験薬投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>(18) 治験薬投与前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>(19) 治験薬投与前3日以内に過度の運動をした者<br>(20) 治験期間中及び治験薬投与後90日間の避妊に同意できない者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>(21) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者<br>(22) アルコールに弱い者又はアルコールを飲めない者<br>(23) その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者 |
| 目標被験者数及び設定根拠 | 6例<br><br>【設定根拠】<br>本治験の目的は薬物動態の探索的な検討であるため，健康成人男性被験者を対象とした薬物動態（吸収，代謝及び排泄）を評価する上で最低限必要な例数を設定した. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験薬剤 | 【治験薬】<br>（1）非標識化合物（FYU-981）<br>性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末<br>（2）標識化合物（$^{14}$C-FYU-981）<br>放射化学的純度：98.0%以上（合成時の放射化学的純度：99.4%）<br>比放射能：[redacted]kBq/mg（非標識化合物との混合物）（合成時の比放射能：[redacted]kBq/mg）<br>性状：白色～淡黄白色の結晶性の粉末<br><br>【治験薬（[redacted]）】<br>剤型：FYU-981及び$^{14}$C-FYU-981を[redacted]<br>含量：[redacted]中にFYU-981及び$^{14}$C-FYU-981を1 mg（放射能：約[redacted]kBq，投与時：[redacted]kBq）含有． |
| 用法・用量<br>投与期間 | 【用法・用量】<br>治験薬（[redacted]）は各被験者に絶食下単回経口投与した．投与量はFYU-981として1 mg，投与放射能として約[redacted]kBq（投与時：[redacted]kBq），[redacted]とした．<br><br>【投与方法】<br>被験者は投与前日の夜から投与当日の治験薬（[redacted]）投与まで10時間以上絶食した．また，投与4時間後の採血が終了するまでは絶食状態を維持した．治験薬（[redacted]）[redacted]を用いて投与した．[redacted]を服用させた．最後に，[redacted]<br><br>【投与期間】<br>1日（単回投与） |
| 検査・観察項目<br>：時期 | （1）被験者背景：スクリーニング検査時，入院時<br>（2）腹部超音波検査，必要に応じて腹部単純X線検査：スクリーニング検査時<br>（3）薬物動態（PK）<br>1）血漿中放射能濃度：投与前，投与0.25，0.5，1，1.5，2，4，6，8，12，24，48，72，96，120，144，168時間後<br>2）尿中放射能排泄率：投与前（投与24時間前から投与時まで），投与後0～6，6～12，12～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168時間の各区間<br>3）糞中放射能排泄率：投与前（入院日から投与時まで），投与後0～24，24～48，48～72，72～96，96～120，120～144，144～168時間の各区間<br>4）呼気中放射能排泄率：投与前，投与2，4，6，8，12，24，48，72時間後<br>5）血漿，尿及び糞中代謝物の組成分析：投与後0～72時間<br>（4）医師の診察：スクリーニング検査時，入院日，投与前日，投与前，投与24，48，72，96，120，144，168時間後，事後検査時<br>（5）身体検査（身長※，体重，BMI）：スクリーニング検査時，入院日<br>（6）バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前，投与24，48，72，96，120，144，168時間後，事後検査時<br>（7）12誘導心電図：スクリーニング検査時，投与前日，投与24，168時間後，事後検査時<br>（8）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※，尿中乱用薬物検査※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与24，96，168時間後，事後検査時<br>※：スクリーニング検査時のみ実施 |
| 評価基準 | 【薬物動態評価項目】<br>（1）血漿中放射能濃度<br>（2）尿・糞・呼気中放射能排泄量及び排泄率<br>（3）血漿・尿・糞中代謝物組成<br>（4）薬物動態（PK）パラメータ<br><br>【安全性評価項目】<br>（1）有害事象発現率<br>（2）副作用発現率<br>（3）臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析対象 | (1) 薬物動態（PK）評価の解析対象集団<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態（PK）評価の解析対象集団<br>全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした.<br>1) 不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2) 治験期間のPKに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3) 重大なGCP違反があった症例<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br>治験薬投与後の安全性に関するデータが全くない症例を除いたものとした. |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>年齢，身長，体重，BMIの項目について，集計を行い，要約統計量（例数，平均値，標準偏差，中央値，最大値，最小値）を提示した．データは適宜，図表にまとめて提示した．なお，年齢，身長はスクリーニング検査時，体重及びBMIについては入院日の値を用いた.<br><br>【薬物動態の評価】<br>下記のPKデータを評価・検討した．測定・算出されたPK評価のためのデータは，適宜，図表にまとめて提示した.<br>(1) 血漿中放射能濃度<br>放射能測定施設により算出された血漿中放射能濃度の各測定時点及び以下のPKパラメータについて要約統計量を算出するとともに，血漿中放射能濃度の推移図（個体別及び平均・標準偏差）を作成した.<br>$C_{max}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-inf}$，$T_{max}$，kel，$T_{1/2}$，$CL_{tot}/F$，Vd/F，$MRT_{0-inf}$<br>(2) 尿・糞・呼気中放射能排泄量及び排泄率<br>放射能測定施設により算出された採取時点ごと及び累積の尿，糞，呼気及び総放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の要約統計量を算出し，各累積放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の推移図（個体別及び平均・標準偏差）を作成した.<br>蓄尿区間ごとの尿中放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）並びに累積尿中放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の要約統計量を算出した.<br>蓄糞区間ごとの糞中放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）並びに累積糞中放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の要約統計量を算出した.<br>採取区間ごとの呼気中放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）並びに累積呼気中放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の要約統計量を算出した.<br>投与168時間後までの尿及び投与72時間後までの呼気への合算した累積放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の要約統計量を算出した.<br>また，尿，糞及び呼気中への時点ごとの総放射能排泄量及び総排泄率（% of 投与量）並び累積総放射能排泄量及び排泄率（% of 投与量）の要約統計量を算出し，累積尿，糞，呼気中及び総放射能排泄量及び排泄率の推移図（個体別及び平均・標準偏差）を作成した.<br>(3) 血漿・尿・糞中代謝物の組成分析<br>PKデータの測定値として，血漿，尿及び糞中放射能の組成分析結果を作表した.<br>分析試料ごとに各代謝物（FYU-981を含む）の放射能組成の割合（% of 試料中放射能量），更に血漿においては代謝物濃度（FYU-981に換算），尿・糞においては% of 投与量について作表した．血漿，尿及び糞はそれぞれ投与後0～72時間（各1試料）の代謝物組成結果について作表した.<br><br>【安全性の評価】<br>(1) 有害事象<br>eCRFに入力された有害事象名は，治験責任医師へ確認の上，「MedDRA/J」を用いて読み替えて，これを基に集計した.<br>1) 治験責任（分担）医師が記載した有害事象名から，MedDRA/Jのコードへの読み替えについて，一覧表を作成した.<br>2) 有害事象について，被験者ごとに一覧表を作成した.<br>3) 有害事象の発現例数及び発現率について，因果関係別に，SOC，PTごとに集計した.<br>4) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，SOC，PTごとに集計した.<br>5) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，SOC，PTごとに重篤度別又は重症度別に集計した.<br>(2) 臨床検査<br>各項目の測定値について，連続データに対しては測定時点ごとに測定値の要約統計量を算出し，投与前からの変化量について対応のあるt検定を行い，異常変動発現率を提示した．また，順序データ及び定性データに対しては頻度分布及び異常変動発現率を提示し，投与前後の比較としてWilcoxonの符号付順位和検定を行った.<br>(3) バイタルサイン |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 各項目の測定値について，測定時点ごとに測定値の要約統計量を算出し，投与前からの変化量について対応のあるt検定を行い，異常変動発現率を提示した．<br>(4) 12誘導心電図<br>12誘導心電図について，「臨床的に問題となる所見の有無」の「なし」，「あり」の例数を集計し，異常変動発現率を提示した．<br><br>【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>計画された解析として共変量の調整は行わなかった．ただし，他試験結果との比較，探索的なデータ解析，追加解析については，必要に応じて検討することとした．<br><br>【中間解析】<br>実施しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設のみの試験なので考慮しなかった．<br><br>【多重比較・多重性】<br>計画された解析として多重比較・多重性の検討は行わなかった．ただし，探索的なデータ解析，追加解析については，必要に応じて検討することとした．<br><br>【部分集団の検討】<br>計画された解析として部分集団の検討は行わなかった．ただし，探索的なデータ解析，追加解析については，必要に応じて検討することとした． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した

本治験において，6例の被験者に治験薬 [redacted] が投与された．

表 2.7.6.5-2　被験者の内訳（FYU-981-009）

| | |
|---|---|
| 治験薬投与症例 | 6 |
| 完了症例 | 6 |
| 中止症例 | 0 |
| 薬物動態評価の解析対象集団 | 6 |
| 安全性の解析対象集団 | 6 |

[CSR FYU-981-009（資料5.3.3.1-4）表10.1.1改変]

(3) 解析したデータセット

治験薬投与症例全例（6例）が薬物動態評価の解析対象集団とされ，解析から除外した症例はなかった．

(4) 被験者背景

治験薬投与症例の被験者背景（年齢，身長，体重，BMI）について，要約統計量を表 2.7.6.5-3 に示した．

表 2.7.6.5-3　被験者背景（FYU-981-009）

| | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
|---|---|---|
| 年齢（歳） | 6 | 26.8 ± 4.4 |
| 身長（cm） | 6 | 172.37 ± 2.55 |
| 体重（kg） | 6 | 64.53 ± 4.43 |
| BMI（$kg/m^2$） | 6 | 21.73 ± 1.56 |

[CSR FYU-981-009（資料5.3.3.1-4）表14.1.1改変]

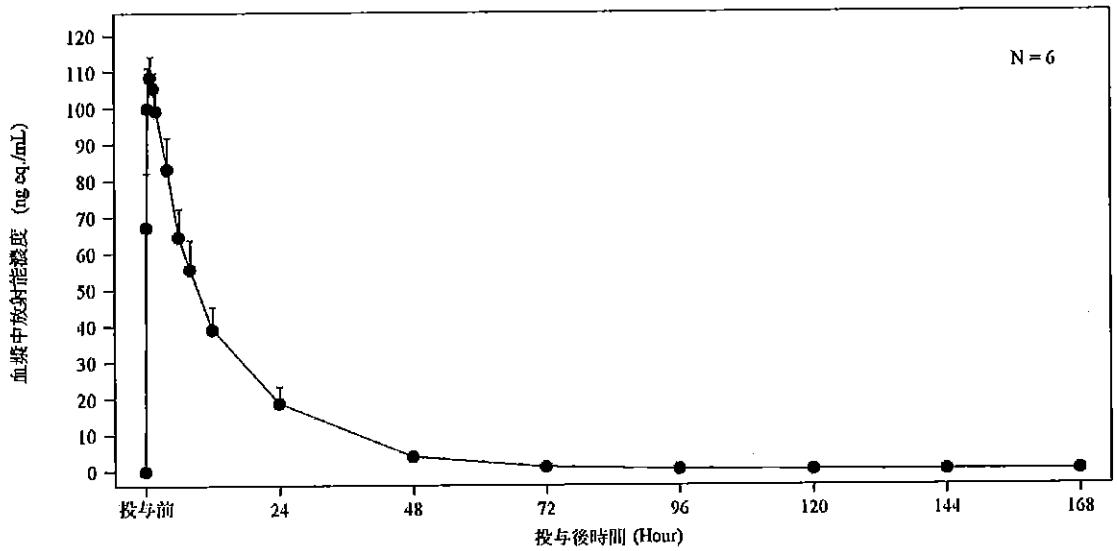
(5) 薬物動態の結果

1) 血漿中放射能濃度

血漿中放射能濃度の推移を図 2.7.6.5-1 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.5-4 に示した．

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

図 2.7.6.5-1　単回経口投与時の血漿中放射能濃度推移（FYU-981-009）




平均値+標準偏差

[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）図 14.2.1]

表 2.7.6.5-4　単回経口投与時の PK パラメータ（FYU-981-009）

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

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

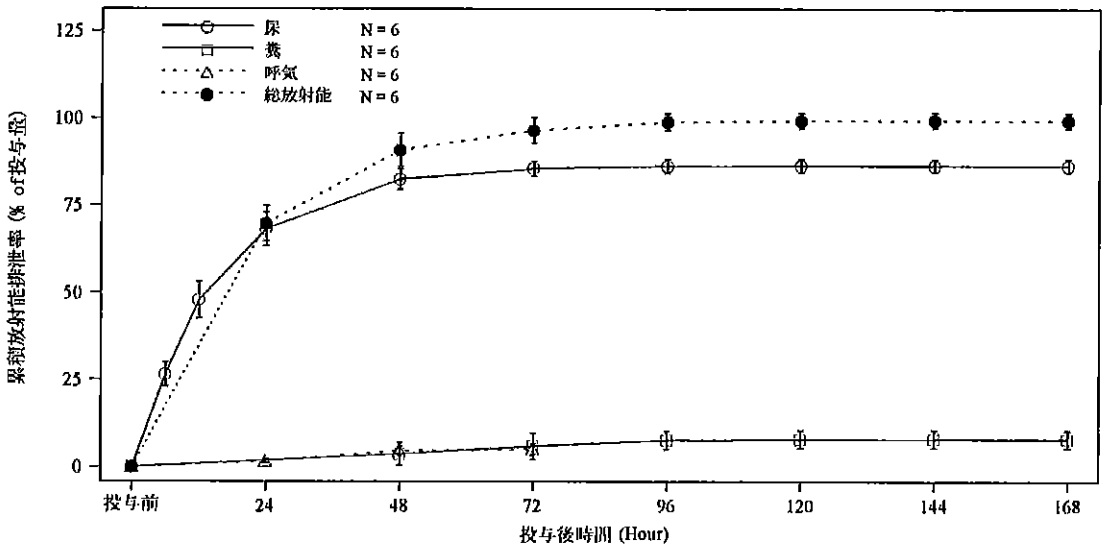
2）尿・糞・呼気中放射能排泄

累積の尿・糞・呼気中放射能排泄率の推移を図 2.7.6.5-2 に，区間ごとの尿・糞・呼気中放射能排泄率の要約統計量を表 2.7.6.5-5 に，累積の尿・糞・呼気中放射能排泄率の要約統計量を表 2.7.6.5-6 に，尿及び呼気中累積放射能排泄率を表 2.7.6.5-7 に示した．

尿，糞，呼気への累積放射能排泄率（平均値±標準偏差）は，それぞれ投与 72 時間後までに 85.53±2.14，5.88±3.78，5.02±1.51%で，投与 168 時間後までに 86.38±1.83，7.93±2.48，5.02±1.51%（呼気のみ投与 72 時間後までの累積値）であった．総放射能累積排泄率（平均値±標準偏差）は投与 72 時間後までに 96.43±3.65%，投与 168 時間後までに 99.37±2.19%であった．FYU-981 は，投与 168 時間後（7 日後）までに尿，糞及び呼気からほぼ全量が排泄され，主な排泄経路は腎排泄であることが確認された．

また，尿及び呼気中への累積排泄率は 91.42±2.47%であったことから，投与量の 91.42%が吸収されたと推定された．

図 2.7.6.5-2　単回経口投与時の尿・糞・呼気中累積放射能排泄率の推移（FYU-981-009）




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

表 2.7.6.5-5 単回経口投与時の区間ごとの尿・糞・呼気中放射能排泄率（FYU-981-009）

| | 放射能排泄率（% of 投与量） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 尿 | | 糞 | | 呼気 | | 総 | |
| | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| 0～2 hr | 6 | 26.52 ± 3.41 | 4※ | N.C. | 6 | N.C. | 6 | 69.82 ± 5.04 |
| 2～4 hr | | | | | 6 | N.C. | | |
| 4～6 hr | | | | | 6 | N.C. | | |
| 6～8hr | 6 | 21.37 ± 2.18 | | | 6 | N.C. | | |
| 8～12 hr | | | | | 6 | N.C. | | |
| 12～24 hr | 6 | 20.30 ± 0.54 | | | 6 | 1.53 ± 0.41 | | |
| 24～48 hr | 6 | 14.33 ± 2.11 | 6 | 3.65 ± 3.10 | 6 | 2.97 ± 0.63 | 6 | 20.95 ± 3.73 |
| 48～72 hr | 6 | 3.00 ± 0.97 | 5※※ | 2.62 ± 2.63 | 6 | 0.47 ± 0.43 | 6 | 5.65 ± 2.81 |
| 72～96 hr | 6 | 0.68 ± 0.32 | 6※※※ | 1.75 ± 1.71 | — | — | 6 | 2.43 ± 1.80 |
| 96～120 hr | 6 | 0.17 ± 0.08 | 6 | 0.20 ± 0.18 | — | — | 6 | 0.42 ± 0.25 |
| 120～144 hr | 6 | N.C. | 6 | N.C. | — | — | 6 | N.C. |
| 144～168 hr | 6 | N.C. | 6 | N.C. | — | — | 6 | N.C. |

N.C.：測定値の半分以上が定量限界未満のため算出せず.
※：0～24 hr で集計．2 例において糞採取がなかったため，4 例で集計.
※※：1 例において糞試料処理を行うのに充分な量の排泄がなく 5 例で集計.
※※※：投与後 48～72 時間の 1 例において糞試料処理を行うのに充分な量の排泄がなく，この糞と合わせて集計.
[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）表 14.2.4，表 14.2.6，表 14.2.8 及び表 14.2.10 改変]

表 2.7.6.5-6 単回経口投与時の累積の尿・糞・呼気中放射能排泄率（FYU-981-009）

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

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

表 2.7.6.5-7 単回経口投与時の尿及び呼気中累積放射能排泄率（FYU-981-009）

| | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
|---|---|---|
| 尿及び呼気中累積放射能排泄率（% of 投与量）※ | 6 | 91.42 ± 2.47 |

※：尿は168時間まで，呼気は72時間までの累積排泄率
[CSR FYU-981-009（資料5.3.3.1-4）表14.2.11改変]

3）血漿・尿・糞中代謝物組成

投与後 0～72 時間の血漿・尿・糞中における FYU-981 代謝物の組成を表 2.7.6.5-8 に，代謝物同定に使用した化合物の構造一覧を表 2.7.6.5-9 に示した．

投与後 0～72 時間の血漿中には，FYU-981 が試料中の 80.9%，DCHB のメトキシ体が 5.1%，硫酸抱合体が 1.8%，6 位水酸化体が 1.7%，その他の代謝物は各 1.1%以下であった．投与後 0～72 時間の尿中には，FYU-981 が投与量の 1.1%，グルクロン酸抱合体が 44.3%，硫酸抱合体が 20.0%，HU-10（未知代謝物）が 5.8%，スルフィン酸体が 3.0%，6 位水酸化体が 2.7%，その他の代謝物は各 1.9%以下であった．投与後 0～72 時間の糞中には，FYU-981 が投与量の 0.5%，6 位水酸化体が 1.0%，DCHB が 1.0%，スルホン酸体が 0.7%，その他の代謝物は各 0.1%以下であった．

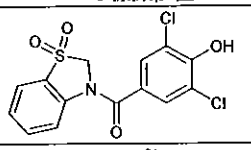
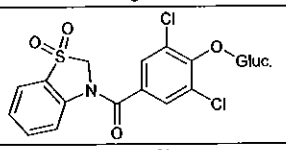
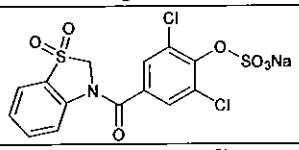
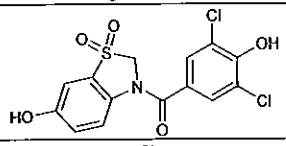
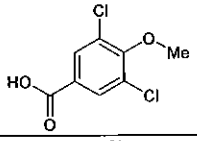
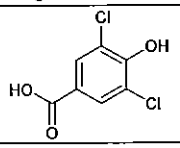
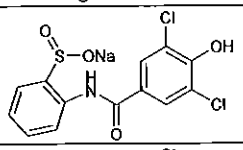
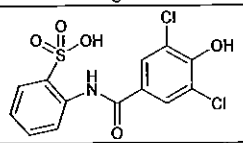
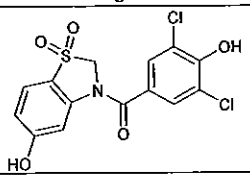
血漿中ではほぼ FYU-981 として存在し，主にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として尿中に排泄されることが確認された．なお，血漿中の主な代謝物にヒト特有のものは認められなかった．

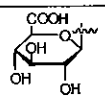
表 2.7.6.5-8　血漿・尿・糞中放射能の組成分析結果（FYU-981-009）

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

各値は 6 例をプールして測定した値．同定された成分及びいずれかの試料において 1.0%以上検出された成分のみ表示．
N.D.：検出限界未満，－：未確認，※：<0.05%，※※：放射能回収率（%），※※※：総放射能排泄率（%）
※※※※：その他（未知代謝物）：いずれの試料においても，未確認もしくは 1.0%未満であった．
［CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）表 14.2.12 改変］

表 2.7.6.5-9　代謝物同定に使用した化合物の構造一覧（FYU-981-009）

| 化学名 | 化合物名 | 構造式 |
|---|---|---|
| [carbonyl-$^{14}$C] (3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ$^6$-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone | [carbonyl-$^{14}$C]FYU-981<br>($^{14}$C-FYU-981) | [redacted]<br>*：$^{14}$C 標識位置 |
| (3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ$^6$-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone | FYU-981 |  |
| [2,6-Dichloro-4-(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ$^6$-1,3-benzothiazol-3-carbonyl)benzene-1-yl] β-D-glucopyranosiduronic acid | グルクロン酸抱合体 |  |
| Sodium [2,6-dichloro-4-(1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ$^6$-1,3-benzothiazol-3-carbonyl)benzene-1-yl] sulfate | 硫酸抱合体（Na 塩） |  |
| (3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(6-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ$^6$-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone | 6 位水酸化体 |  |
| 3,5-Dichloro-4-methoxybenzoic acid | DCHB のメトキシ体 |  |
| 3,5-Dichloro-4-hydroxybenzoic acid | DCHB |  |
| Sodium 2-(3,5-dichloro-4-hydroxybenzoylamino)-benzenesulfinate | スルフィン酸体（Na 塩） |  |
| 2-(3,5-Dichloro-4-hydroxybenzoyl-amino)benzenesulfonic acid | スルホン酸体 |  |
| (3,5-Dichloro-4-hydroxyphenyl)(5-hydroxy-1,1-dioxo-1,2-dihydro-3H-1λ$^6$-1,3-benzothiazol-3-yl)methanone | 5 位水酸化体 |  |

Gluc：

-Me：-$CH_3$

[CSR FYU-981-009（資料 5.3.3.1-4）4.2 項より作成]

(6) 安全性の結果

本試験における有害事象名は MedDRA/J Ver.19.1 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.5-10 に示した．

安全性解析対象症例 6 例のうち，1 例（16.7%）に 1 件の有害事象（肛門出血）が認められたが，非重篤・軽度であった．無処置にて発現から 9 日後に「消失（回復）」し，偶発的な事象で治験薬の薬理作用機序との関連性がないと判断された．

表 2.7.6.5-10 有害事象一覧（FYU-981-009）

| 器官別大分類（SOC） | 全体（N＝6） | | |
|---|---|---|---|
| 基本語（PT） | 例数 | 発現率（%）※ | 件数 |
| 胃腸障害 | | | |
| 肛門出血 | 1 | 16.7 | 1 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

［CSR FYU-981-009（資料5.3.3.1-4）表14.3.1.2改変］

2) 副作用

副作用と判定された症例は認められなかった．

3) 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a) 死亡

本治験において，死亡例はなかった．

b) その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象は認められなかった．

c) 他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した．

本治験において，他の重要な有害事象は認められなかった．

4) 臨床検査

臨床検査値における計量値について，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各時点とも投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値において，基準値外が散見されたが，その全てが臨床的に問題のない変動と判断され，異常変動（有害事象）は認められなかった．

5) 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

バイタルサイン（体温，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有意差は認められず，個々の被験者においても，異常変動（有害事象）は認められなかった．12誘導心電図においては，各時点とも投与前と有意差は認められず，個々の被験者においても，異常変動（有害事象）は認められなかった．

(7) まとめ

本薬は投与168時間後（7日後）までに尿，糞及び呼気からほぼ全量が排泄され，主な排泄経路は腎排泄であることが確認された．血漿中ではほぼFYU-981として存在し，主にグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として尿中に排泄されることが確認された．なお，血漿中の主な代謝物にヒト特有のものは認められなかった．また，安全性上大きな問題はないと判断した．

## 2.7.6.6 腎機能低下被験者を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-005）［資料5.3.3.3-1］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.6-1に示した.

表2.7.6.6-1 試験方法の概要（FYU-981-005）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 腎機能軽度低下者及び腎機能中等度低下者に対しFYU-981を単回経口投与したときの薬物動態，薬力学及び安全性について腎機能正常者を対照に検討する. |
| 試験のデザイン | 非盲検試験 |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 被験者母集団 | 腎機能正常者，腎機能軽度低下者，腎機能中等度低下者 |
| 選択基準 | (1) 同意取得時の年齢が20歳以上の男性<br>(2) スクリーニング検査時と投与前日の腎機能検査（eGFR）において，eGFRが以下の基準の同一群（グレード）に属し，各検査時の血清クレアチニンの変動幅が0.2 mg/dL以内の者<br>腎機能正常群（eGFR：90 mL/min/1.73m$^2$以上）<br>腎機能軽度低下群（eGFR：60 mL/min/1.73m$^2$以上90 mL/min/1.73m$^2$未満）<br>腎機能中等度低下群（eGFR：30 mL/min/1.73m$^2$以上60 mL/min/1.73m$^2$未満）<br>(3) 治験薬投与前30日以内に実施した，下記項目の検査において，組み入れに問題ないと判断された者<br>1) 医師の診察（診察所見，自覚症状）<br>2) 身長，体重，BMI，体温，血圧，脈拍数<br>3) 12誘導心電図<br>4) 腹部超音波検査，腹部単純X線検査<br>5) 臨床検査<br>(4) 日本人<br>(5) BMIが18.5以上30.0未満の者<br>(6) 入院期間中禁煙可能な者<br>(7) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | (1) 消化管，心臓，肝臓の疾患あるいは高度腎機能障害を有する者<br>(2) 消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>(3) 癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>(4) てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり，てんかん発作を誘発するおそれのある者<br>(5) スクリーニング検査時の腹部超音波検査及び腹部単純X線検査において腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）が認められた者<br>(6) 食物・薬物・金属に対してアレルギー症状又は特異体質を有する者，又はその既往のある者<br>(7) 治験薬投与前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は治験薬投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者<br>(8) 治験薬投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>(9) 治験薬投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>(10) 治験薬投与前7日以内に他の薬剤（市販薬，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>(11) 治験薬投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>(12) 治験薬投与前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>(13) 治験薬投与前3日以内に過度の運動をした者<br>(14) 治験期間中の避妊に同意できない者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>(15) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者<br>(16) その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者 |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>目標被験者数及び設定根拠</td><td>18例（各群6例）<br>【設定根拠】<br>本治験は，痛風・高尿酸血症患者を対象とした有効性検討試験ではないため，薬物動態及び薬力学を評価する上で最低限必要な例数及び他の臨床薬理試験の例数を考慮し設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981錠1 mg：1錠中にFYU-981を1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>以下に示す3群を設定し，各被験者は10時間以上の絶食後，FYU-981 1 mgを180 mLの水と共に単回経口投与した．
<table>
<tr><th>群（腎機能グレード）※</th><th>投与量</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>腎機能正常群</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
<tr><td>腎機能軽度低下群</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
<tr><td>腎機能中等度低下群</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
</table>
※：腎機能グレード（eGFR）<br>腎機能正常群：90 mL/min/1.73m$^2$以上<br>腎機能軽度低下群：60 mL/min/1.73m$^2$以上90 mL/min/1.73m$^2$未満<br>腎機能中等度低下群：30 mL/min/1.73m$^2$以上60 mL/min/1.73m$^2$未満<br><br>【投与期間】<br>1日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>（1）被験者背景：スクリーニング検査時，投与前日<br>（2）腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：スクリーニング検査時<br>（3）腎機能検査（eGFR）：スクリーニング検査時，投与前日<br>（4）薬物動態（PK）・薬力学（PD）<br>1）血漿中FYU-981濃度（未変化体濃度），血漿中FYU-981代謝物濃度，血清中尿酸濃度：投与前，投与30分※，1，2，3※，4，6，8，12，24，36及び48時間後<br>2）尿中FYU-981濃度（未変化体濃度），尿中FYU-981代謝物濃度，尿中尿酸濃度：投与前（投与24時間前～投与直前），投与後0～24，24～48時間<br>（5）医師の診察（診察所見・自覚症状）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前，投与4，12，24，36，48時間後，事後検査時<br>（6）身体検査（身長※※，体重，BMI）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前，投与24，48時間後，事後検査時<br>（7）バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与前，投与4，12，24，48時間後，事後検査時<br>（8）12誘導心電図：スクリーニング検査時，投与前，投与4，12，24，48時間後，事後検査時<br>（9）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前※※※，投与24，48時間後，事後検査時<br>※：PKのみ実施<br>※※：スクリーニング検査時のみ実施<br>※※※：Ccr算出のため，血清クレアチニン測定用の採血のみ実施</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【薬物動態評価項目】<br>（1）血漿中薬物濃度<br>（2）尿中薬物濃度<br>（3）薬物動態（PK）パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，Vd/F，$MRT_{0-t}$，$Ae_{0-t}$，fe）<br><br>【薬力学評価項目】<br>（1）血清中尿酸濃度<br>（2）尿中尿酸濃度<br>（3）薬力学（PD）パラメータ［$\Delta EC_{max}$，$\Delta AUEC_{0-48}$，最大低下率，$Ae_{0-t}$，$CL_R$，FE（$CL_R$/Ccr）］<br><br>【安全性評価項目】<br>（1）有害事象発現率<br>（2）副作用発現率<br>（3）臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析対象 | (1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>(2) 安全性の解析対象集団 (SP)<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした.<br>1) 不適格例 (選択基準に該当しない症例, 除外基準に抵触する症例)<br>2) 治験期間のPK・PDに関するデータのうち, 採用できるデータが全くない症例<br>3) 重大なGCP違反があった症例<br>(2) 安全性の解析対象集団 (SP)<br>治験薬投与後の安全性 (臨床検査, 有害事象の有無) に関するデータが全くない症例を除いたものとした. |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>年齢, 身長, 体重, BMI, eGFRの項目について, 群別に集計を行い, 要約統計量 (例数, 平均値, 標準偏差, 最小値, 中央値, 最大値) を提示した. データは適宜, 図表にまとめて提示した.<br><br>【薬物動態の評価】<br>(1) PKデータの測定値として, 血漿中及び尿中のFYU-981及び代謝物を解析した.<br>(2) PKに関して得られたデータ, 統計量等は, 適宜, 図表にまとめて提示した.<br>(3) 各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した.<br>(4) PKパラメータ ($C_{max}$, $T_{max}$, $T_{1/2}$, $AUC_{0-t}$, $AUC_{0-inf}$, $CL_{tot}/F$, kel, Vd/F, $MRT_{0-t}$) をモデルに依存しない解析で算出した. またkelの算出に用いた測定点と遡及点数を示した. これらのPKパラメータについては, 群ごとに要約統計量を算出した.<br>(5) 尿中薬物濃度及び尿量より, 各測定時点の$Ae_{0-t}$, fe (%) を算出し, 各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した.<br>(6) 腎機能に対する影響を考察するため, 主要なPKパラメータについて, 腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群について, 腎機能正常群を対照にDunnett比較を行った.<br><br>【薬力学の評価】<br>(1) PDデータの測定値として, 血清中及び尿中の尿酸を解析した.<br>(2) PDに関して得られたデータ, 統計量等は, 適宜, 図表にまとめて提示した.<br>(3) 各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した.<br>(4) PDパラメータとして尿酸の$\Delta EC_{max}$, $\Delta AUEC_{0-48}$及び最大低下率を算出し, 群ごとに要約統計量を算出した.<br>(5) 尿中尿酸濃度及び尿量より, 各測定時点の$Ae_{0-t}$, $CL_R$を算出し, 更に, $CL_R$とCcrよりFE (%) を算出し, 群ごとに要約統計量を算出した.<br>(6) 腎機能に対する影響を考察するため, 主要なPDパラメータについて, 腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群について, 腎機能正常群を対照にDunnett比較を行った.<br><br>【安全性の評価】<br>(1) 有害事象<br>症例報告書に記載された有害事象名は, 治験責任医師へ確認の上, 「MedDRA/J」を用いて読み替えて, これを基に集計した.<br>1) 治験責任 (分担) 医師が記載した有害事象名から, MedDRA/Jのコードへの読み替えについて, 一覧表を作成した.<br>2) 有害事象について, 被験者ごとに一覧表を作成した.<br>3) 有害事象の発現例数及び発現率について, 群・因果関係別に集計した.<br>4) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について, 群別に集計した.<br>5) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について, 群・重篤度別及び群・重症度別に集計した.<br>(2) 臨床検査<br>各項目の測定値について, 群及び測定時点ごとに要約統計量を算出し, 推移図を提示した. 更に, 投与前からの変化量について, 群及び測定時点ごとに要約統計量を算出した. Ccrについても同様に実施した. 順序データ及び定性データについては, 群及び測定時点ごとに頻度分布を提示した. また, 群ごとに異常変動発現率を提示した.<br>(3) バイタルサイン<br>各項目の測定値について, 群及び測定時点ごとに要約統計量を算出し, 推移図を提示した. 更に, 投与前からの変化量について, 群及び測定時点ごとに要約統計量を算出した. また, 群ごとに異常変動発現率を提示した.<br>(4) 12誘導心電図<br>12誘導心電図について, 「臨床的に問題となる所見」の「なし」, 「あり」の例数を集計し提示した. また, 群ごとに異常変動発現率を提示した. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%とした．ただし，被験者背景の検定の有意水準は両側15%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>共変量の調整は行わなかった．<br><br>【中間解析】<br>中間解析は実施しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設のみの試験なので考慮しなかった．<br><br>【多重比較・多重性】<br>PK及びPDパラメータの解析における群間の比較については，多重性を考慮した．<br><br>【部分集団の検討】<br>部分集団の検討は行わなかった． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.6-2 に示した．

本治験において，各群 6 例，計 18 例の被験者に治験薬が投与された．

表 2.7.6.6-2　被験者の内訳（FYU-981-005）

| | 全体 | 腎機能<br>正常群 | 腎機能<br>軽度低下群 | 腎機能<br>中等度低下群 |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬投与症例 | 18 | 6 | 6 | 6 |
| 完了症例 | 18 | 6 | 6 | 6 |
| 中止症例 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団 | 17 | 6 | 6 | 5 |
| 安全性の解析対象集団 | 18 | 6 | 6 | 6 |

[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 10.1.1.1 改変]

(3) 解析したデータセット

腎機能中等度低下群の 1 例に治験実施計画書からの逸脱［除外基準（10）］があり，薬物動態・薬力学評価の解析対象集団の症例から除外されたが，その他に解析から除外された症例及びデータはなかった．

(4) 被験者背景

治験薬投与症例の被験者背景について，薬物動態・薬力学評価の解析対象集団の 17 例における群ごとの要約統計量を表 2.7.6.6-3 に示した．また，安全性の解析対象集団の 18 例における群ごとの要約統計量は表 2.7.6.6-4 に示した．

表 2.7.6.6-3 被験者背景（薬物動態・薬力学評価の解析対象集団） (FYU-981-005)

| | 腎機能正常群 | 腎機能軽度低下群 | 腎機能中等度低下群 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 6 | 6 | 5 |
| 年齢（歳）※ | 22.7 ± 1.6 | 49.3 ± 16.3 | 74.8 ± 3.3 |
| 身長（cm） | 170.57 ± 6.00 | 167.08 ± 10.92 | 166.38 ± 5.34 |
| 体重（kg） | 63.37 ± 6.46 | 65.77 ± 11.38 | 61.06 ± 3.27 |
| BMI（kg/m$^2$） | 21.70 ± 1.58 | 23.42 ± 2.20 | 22.06 ± 1.80 |
| eGFR※※（mL/min/1.73m$^2$） | 102.2 ± 6.7 | 66.5 ± 4.5 | 50.2 ± 12.0 |

各値は平均値±標準偏差
※：同意取得時，※※：投与前日
[CSR FYU-981-005（資料5.3.3.3-1）表14.1.1.1改変]

表 2.7.6.6-4 被験者背景（安全性の解析対象集団） (FYU-981-005)

| | 腎機能正常群 | 腎機能軽度低下群 | 腎機能中等度低下群 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 6 | 6 | 6 |
| 年齢（歳）※ | 22.7 ± 1.6 | 49.3 ± 16.3 | 70.7 ± 10.5 |
| 身長（cm） | 170.57 ± 6.00 | 167.08 ± 10.92 | 166.12 ± 4.82 |
| 体重（kg） | 63.37 ± 6.46 | 65.77 ± 11.38 | 61.90 ± 3.57 |
| BMI（kg/m$^2$） | 21.70 ± 1.58 | 23.42 ± 2.20 | 22.43 ± 1.86 |
| eGFR※※（mL/min/1.73m$^2$） | 102.2 ± 6.7 | 66.5 ± 4.5 | 51.0 ± 11.0 |

各値は平均値±標準偏差
※：同意取得時，※※：投与前日
[CSR FYU-981-005（資料5.3.3.3-1）表14.1.1.2改変]

(5) 薬物動態・薬力学の結果

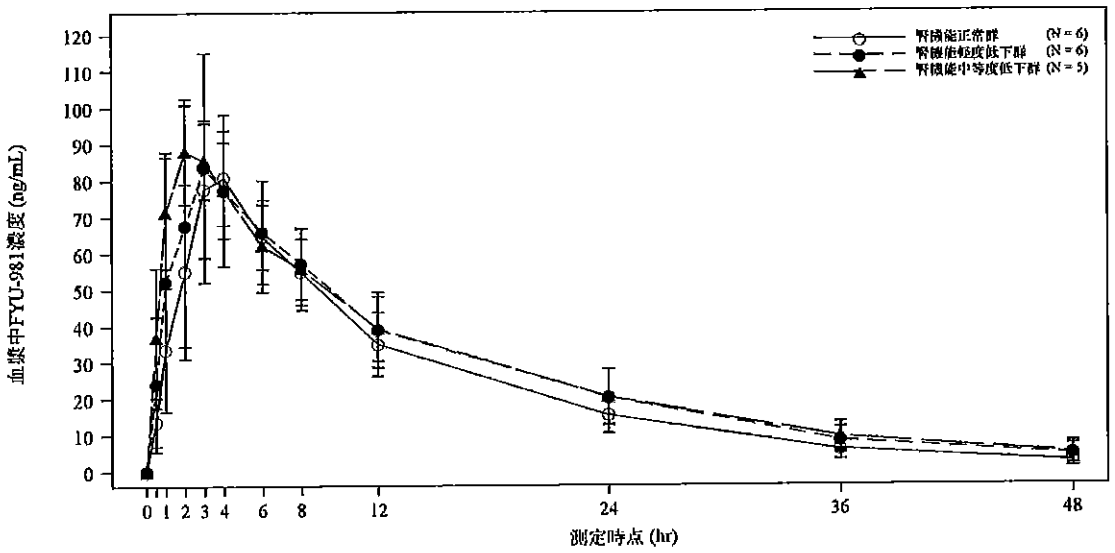
1) 薬物動態

a) 血漿中 FYU-981 濃度

群ごとの血漿中 FYU-981（未変化体）濃度の推移を図 2.7.6.6-1 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-5 に，PK パラメータの幾何平均比を表 2.7.6.6-6 に示した．

各群の血漿中 FYU-981 濃度は似た推移を示し，腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群の主要な PK パラメータは，腎機能正常群に対する Dunnett 比較において有意差は認められなかった．

図 2.7.6.6-1　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（FYU-981-005）




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

表 2.7.6.6-5　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-005）

| | 腎機能正常群 | 腎機能軽度低下群 | | 腎機能中等度低下群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 例数 | 6 | 6 | | 5 | |
| | | | p値* | | p値* |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 85.67 ± 10.65 | 88.73 ± 22.74 | 0.931 | 88.38 ± 14.39 | 0.951 |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | 1121.15 ± 250.65 | 1294.43 ± 389.71 | 0.579 | 1343.24 ± 337.09 | 0.455 |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 1157.32 ± 269.46 | 1366.57 ± 427.94 | 0.524 | 1428.54 ± 379.58 | 0.389 |
| $T_{max}$ (hr) | 3.50 ± 0.55 | 3.00 ± 1.67 | 0.655 | 2.60 ± 0.55 | 0.324 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 8.75 ± 1.80 | 10.29 ± 1.50 | 0.274 | 10.95 ± 2.17 | 0.116 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | 0.911 ± 0.251 | 0.813 ± 0.331 | 0.780 | 0.752 ± 0.251 | 0.567 |
| Vd/F (L) | 11.05 ± 1.44 | 11.51 ± 2.56 | — | 11.27 ± 1.23 | — |

各値は平均値±標準偏差
*：$p < 0.05$（腎機能正常群を基準としたDunnettの多重比較）
[CSR FYU-981-005（資料5.3.3.3-1）表14.2.1.4及び表14.2.1.5改変]

表 2.7.6.6-6　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータに対する腎機能への影響（幾何平均比）（FYU-981-005）

| | 腎機能軽度低下群／腎機能正常群 | | 腎機能中等度低下群／腎機能正常群 | |
|---|---|---|---|---|
| | 幾何平均比 | 90%信頼区間 | 幾何平均比 | 90%信頼区間 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1.01 | [0.79,1.28] | 1.03 | [0.87,1.21] |
| $AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL) | 1.13 | [0.83,1.55] | 1.19 | [0.89,1.59] |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·hr/mL) | 1.15 | [0.84,1.59] | 1.22 | [0.90,1.66] |

[CSR FYU-981-005（資料5.3.3.3-1）表14.2.1.6改変]

b) 尿中未変化体排泄率

群ごとの尿中未変化体排泄率の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-7 に示した.

各群の投与後 48 時間までの尿中未変化体排泄率は 1%以下であった.

表 2.7.6.6-7 単回経口投与時の尿中 FYU-981 の PK パラメータ (FYU-981-005)

| | 腎機能正常群 | 腎機能軽度低下群 | 腎機能中等度低下群 |
|---|---|---|---|
| 例数 | 6 | 6 | 5 |
| $fe_{0-48}$ (%) | 0.9660 ± 0.3470 | 0.8801 ± 0.3228 | 0.5231 ± 0.1632 |

各値は平均値±標準偏差

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

c) 血漿中代謝物濃度

群ごとの血漿中 FYU-981 代謝物 (グルクロン酸抱合体, 硫酸抱合体) 濃度について, PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-8 に示した.

代謝物については, グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の血漿中濃度は低く, 各群の PK パラメータの比較は困難であった.

表 2.7.6.6-8 単回経口投与時の血漿中 FYU-981 代謝物の PK パラメータ (FYU-981-005)

| | 例数 | | グルクロン酸抱合体 | 硫酸抱合体 |
|---|---|---|---|---|
| 腎機能正常群 | 6 | $C_{max}$ (ng/mL) | N.C. | 2.48 ± 0.80 |
| | | $T_{max}$ (hr) | N.C. | 3.67 ± 0.52 |
| | | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | N.C. | 11.63 ± 6.18 |
| 腎機能軽度低下群 | 6 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1.23 ± 0.15 | 2.57 ± 0.71 |
| | | $T_{max}$ (hr) | 2.00 ± 1.15 | 3.67 ± 2.73 |
| | | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 4.27 ± 2.75 | 11.58 ± 7.12 |
| 腎機能中等度低下群 | 5 | $C_{max}$ (ng/mL) | 1.75 ± 0.48 | 3.16 ± 1.20 |
| | | $T_{max}$ (hr) | 2.50 ± 0.58 | 4.60 ± 2.41 |
| | | $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 12.53 ± 14.71 | 22.30 ± 6.71 |

各値は平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-005 (資料 5.3.3.3-1) 表 14.2.1.11 及び表 14.2.1.13 改変]

d) 尿中代謝物排泄率

群ごとの尿中 FYU-981 代謝物排泄率の要約統計量を表 2.7.6.6-9 に示した.

各群の投与後 48 時間までのグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ 24.5303～32.3941 及び 14.1194～22.8568%であった.

表 2.7.6.6-9 単回経口投与時の尿中 FYU-981 代謝物の排泄率 (FYU-981-005)

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

各値は平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-005 (資料 5.3.3.3-1) 表 14.2.1.11 及び表 14.2.1.13 改変]

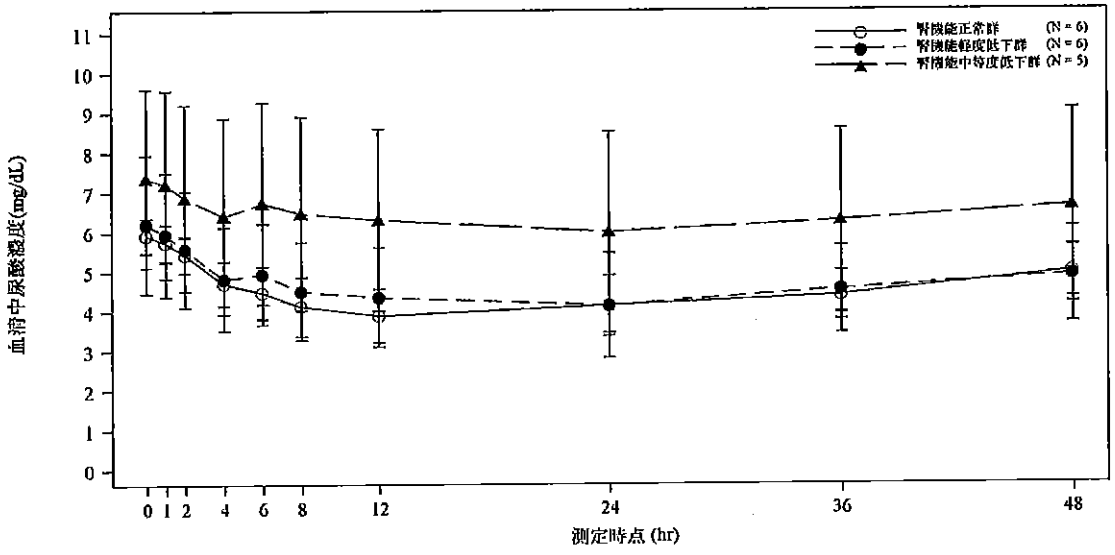
2）薬力学

a）血清中尿酸濃度

群ごとの血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.6-2 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.6-3 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの低下率の推移を図 2.7.6.6-4 に，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-10 に示した．

腎機能中等度低下群では，腎機能正常群及び腎機能軽度低下群に比べ，血清中尿酸濃度変化量及び血清中尿酸濃度低下率が小さい傾向にあった．腎機能軽度低下群及び腎機能中等度低下群の PD パラメータは，腎機能正常群に対する Dunnett 比較において，腎機能軽度低下群に有意差は認められなかったが，腎機能中等度低下群では最大低下率に有意差が認められ，$\Delta EC_{max}$ 及び $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ において有意差は認められなかったものの，変化量の少ない傾向が認められた．

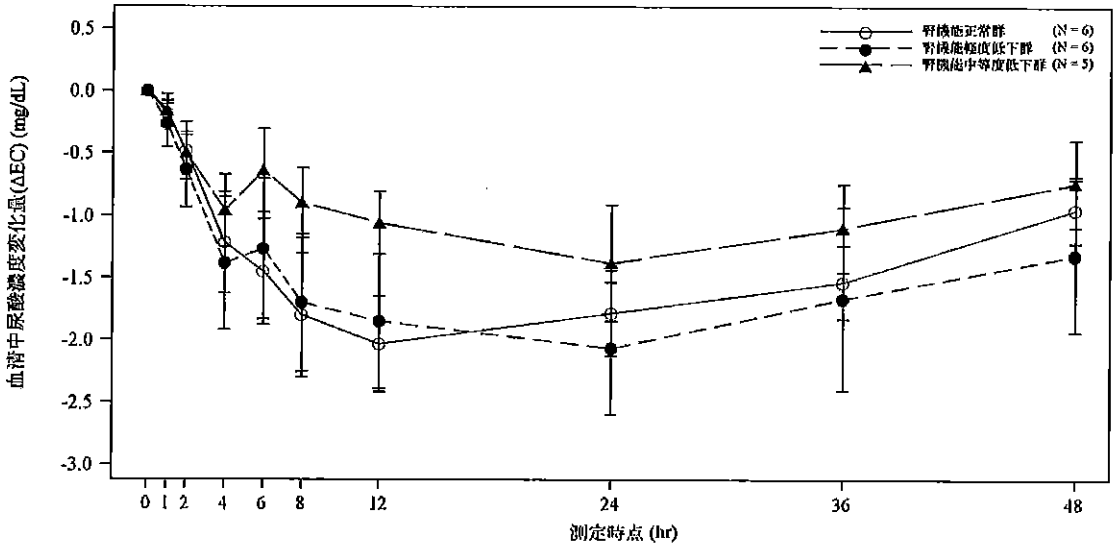
図 2.7.6.6-2　単回経口投与時の血清中尿酸濃度の推移（FYU-981-005）




平均値±標準偏差

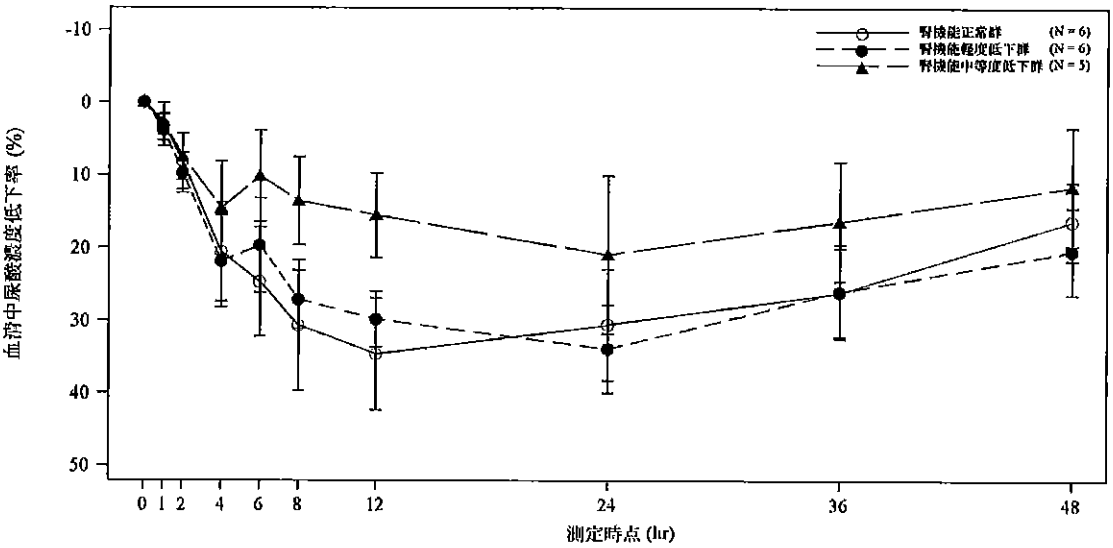
[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.2.1]

図 2.7.6.6-3　単回経口投与時の血清中尿酸濃度変化量の推移（FYU-981-005）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.2.2]

図 2.7.6.6-4　単回経口投与時の血清中尿酸濃度低下率の推移（FYU-981-005）




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

表 2.7.6.6-10 単回経口投与時の血清及び尿中尿酸の PD パラメータ（FYU-981-005）

| | 腎機能正常群 | 腎機能軽度低下群 | | 腎機能中等度低下群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| 例数 | 6 | 6 | | 5 | |
| | | | p値 | | p値 |
| $\Delta EC_{max}$ (mg/dL) | -2.07 ± 0.34 | -2.07 ± 0.53 | 1.000 | -1.42 ± 0.43 | 0.055 |
| $\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL) | -73.41 ± 12.99 | -79.12 ± 27.23 | 0.837 | -49.49 ± 14.59 | 0.113 |
| 最大低下率 (%) | 35.25 ± 7.24 | 33.94 ± 6.05 | 0.943 | 21.31 ± 10.40 | 0.021* |
| $Ae_{-24-0}$ (mg) | 478.15 ± 105.50 | 527.27 ± 77.76 | — | 428.91 ± 74.58 | — |
| $Ae_{0-24}$ (mg) | 980.67 ± 131.71 | 982.83 ± 100.22 | — | 811.75 ± 81.23 | — |
| $Ae_{24-48}$ (mg) | 431.70 ± 108.81 | 451.21 ± 85.82 | — | 398.44 ± 26.96 | — |
| $CL_{R-24-0}$ (mL/min) | 5.63 ± 1.25 | 6.29 ± 1.89 | — | 4.36 ± 1.38 | — |
| $CL_{R0-24}$ (mL/min) | 16.05 ± 2.92 | 15.80 ± 4.38 | — | 9.96 ± 3.86 | — |
| $CL_{R24-48}$ (mL/min) | 6.75 ± 1.62 | 7.25 ± 2.16 | — | 4.95 ± 1.89 | — |
| $FE_{-24-0}$ (%) | 4.01 ± 0.72 | 5.77 ± 2.41 | 0.203 | 5.70 ± 1.97 | 0.254 |
| $FE_{0-24}$ (%) | 13.30 ± 2.67 | 16.10 ± 6.44 | 0.557 | 14.17 ± 5.63 | 0.945 |
| $FE_{24-48}$ (%) | 5.84 ± 1.27 | 7.79 ± 2.88 | 0.377 | 7.28 ± 3.62 | 0.596 |
| $FE_{0-24}$／$FE_{-24-0}$ | 3.34 ± 0.51 | 2.86 ± 0.50 | 0.168 | 2.46 ± 0.36 | 0.015* |
| $FE_{24-48}$／$FE_{-24-0}$ | 1.46 ± 0.18 | 1.39 ± 0.18 | 0.758 | 1.24 ± 0.21 | 0.149 |

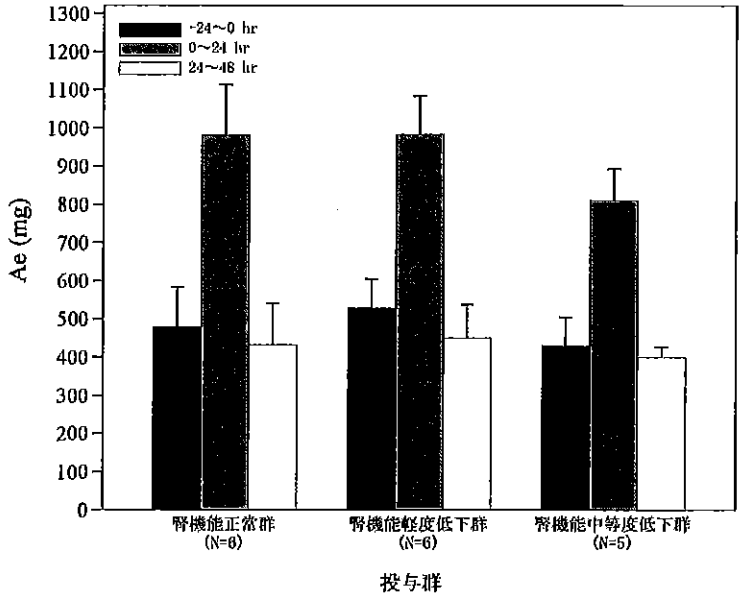
各値は平均値±標準偏差
*：$p < 0.05$（腎機能正常群を基準としたDunnettの多重比較）
［CSR FYU-981-005（資料5.3.3.3-1）表14.2.2.7及び表14.2.2.9改変］

b) 尿中尿酸濃度

群ごとの尿中尿酸排泄量（$Ae_{0-t}$）の推移を図 2.7.6.6-5 に，尿中尿酸クリアランス（$CL_{R0-t}$）の推移を図 2.7.6.6-6 に，尿酸排泄率（$FE_{0-t}$）の推移を図 2.7.6.6-7 に示した．また，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.6-10 に示した．

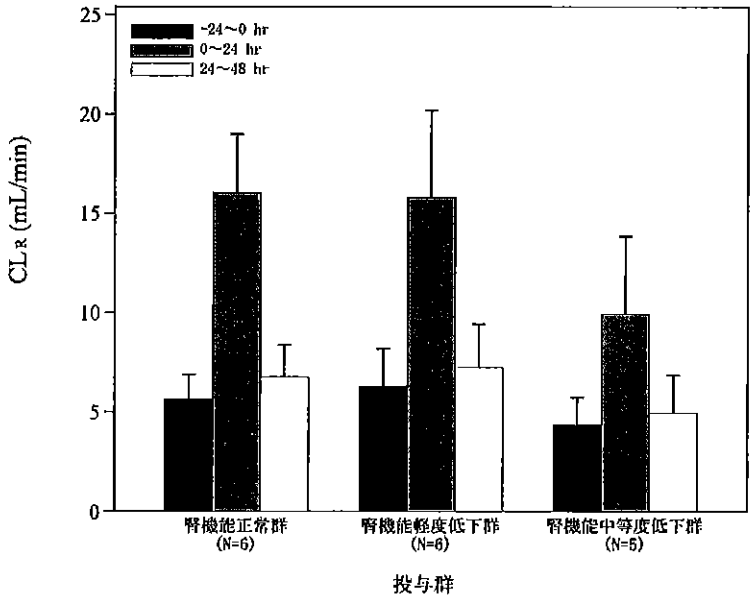
各群とも FYU-981 投与後，尿酸の $CL_R$ が亢進し，投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量（$Ae_{0-24}$）は投与前（$Ae_{-24-0}$）に比べ約 2 倍に，投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄率（$FE_{0-24}$）も投与前（$FE_{-24-0}$）に比べ 2 倍以上に増加したが，投与後 24～48 時間の $Ae_{24-48}$ 及び $FE_{24-48}$ はそれぞれの投与前値に近い値まで低下した．また，腎機能中等度低下群の $CL_{R0-t}$ は全体的に腎機能正常群及び腎機能軽度低下群に比べ低い傾向にあった．尿中尿酸排泄率については各群で有意差は認められなかったが，尿中尿酸排泄率の投与前後比（$FE_{0-24}$／$FE_{-24-0}$）については腎機能中等度低下群で有意差が認められた．

図 2.7.6.6-5　単回経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移（FYU-981-005）



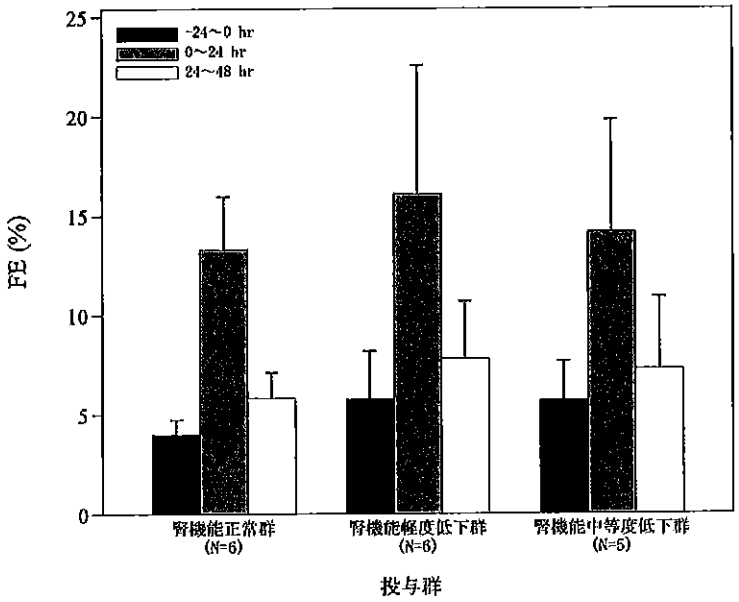

平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.2.4]

図 2.7.6.6-6　単回経口投与時の $CL_R$ の推移（FYU-981-005）




平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.2.5]

図 2.7.6.6-7　単回経口投与時の FE（$CL_R$/Ccr）の推移（FYU-981-005）




平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）図 14.2.2.6]

(6) 安全性の結果

本治験における有害事象名は MedDRA/J Ver.17.1 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.6-11 に示した．

有害事象は，腎機能正常群及び腎機能軽度低下群では認められず，腎機能中等度低下群で 6 例中 2 例（33.3%）6 件認められ，全て「非重篤」で，このうち痛風性関節炎（1 例）のみ「中等度」で，その他は「軽度」であった．

表 2.7.6.6-11　有害事象一覧（FYU-981-005）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 有害事象発現症例数（発現率（%））<br>腎機能<br>正常群 | 腎機能<br>軽度低下群 | 腎機能<br>中等度低下群 | 全体合計 |
|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 痛風性関節炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| 臨床検査 | | | | |
| 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) | 1 (16.7) | 1 (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) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| 尿中β2 ミクログロブリン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (5.6) |
| 発現件数 | 0 | 0 | 6 | 6 |
| 発現症例数 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 18 |
| 発現率（%）※ | 0.0 | 0.0 | 33.3 | 11.1 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
[CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.3.1.2 改変]

2）副作用

副作用一覧を表 2.7.6.6-12 に示した.

副作用は，腎機能中等度低下群の痛風性関節炎の 1 例（16.7%）のみであった.

表 2.7.6.6-12　副作用一覧（FYU-981-005）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用発現症例数（発現率（%））<br>腎機能<br>正常群 | 腎機能<br>軽度低下群 | 腎機能<br>中等度低下群 | 全体合計 |
|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 痛風性関節炎 | 0（0.0） | 0（0.0） | 1（16.7） | 1（5.6） |
| 発現件数 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 発現症例数 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 18 |
| 発現率（%）※ | 0.0 | 0.0 | 16.7 | 5.6 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

［CSR FYU-981-005（資料 5.3.3.3-1）表 14.3.1.6 改変］

3）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

本治験において，死亡例はなかった.

b）その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象はなかった.

c）他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した.

本治験において，重症度が中等度以上の有害事象が腎機能中等度低下群の 1 例に認められた．有害事象名は「痛風性関節炎疑い」（医師記載名）で，重症度は「中等度」，因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された（表 2.7.6.6-13）.

本事象の被験者は，痛風性関節炎の既往はなく，高尿酸血症の治療歴も無い被験者であった．しかし，スクリーニング検査時及び投与前日の検査において，血清尿酸値がそれぞれ 10.6 及び 10.3 mg/dL と高値であったことから，治験責任医師が高尿酸血症を現疾患と判断した.

表 2.7.6.6-13　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-005）

| 投与群 | 被験者<br>識別<br>コード | 医師記載<br>有害事象名 | MedDRA/J<br>Ver.17.1<br>PT（基本語） | 発現日 | 転帰<br>転帰日<br>（治療の有無） | 重症度 | 因果<br>関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 腎機能<br>中等度<br>低下群 | Z3 | 痛風性関節炎<br>疑い | 痛風性関節炎 | 投与 2 日後 | 消失（回復）<br>投与 19 日後<br>（あり） | 中等度 | 関連ある<br>かもしれ<br>ない |

4) 臨床検査

臨床検査値における計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各群の各時点ともに投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値においては，基準値外が散見されたが，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．異常変動（有害事象）と認められた項目は，腎機能中等度低下群での AST，γ-GTP，NAG，CPK，BMG の各 1 例であり，全項目副作用とは判定されなかった．クレアチニンクリアランスにおいて，腎機能中等度低下群の投与後 24～48 時間以外で，投与前値からの変化量に有意差が認められたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．

5) 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

バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温）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散見されたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．12 誘導心電図においては，各群とも投与前と有意差は認められず，個々の被験者においても異常変動（有害事象）は認められなかった．

自他覚所見について，医師診察において腎機能中等度低下群の 1 例の事後検査時のみに「痛風性関節炎疑い」に伴う異常所見（有害事象）が認められ，副作用と判定された（表 2.7.6.6-12 及び表 2.7.6.6-13）．

(7) まとめ

本薬は，中等度までの腎機能低下による薬物動態への影響はほとんど認められなかった．一方，薬力学においては，腎機能中等度低下群において薬効の減弱が示唆された．また，安全性については大きな問題はないと考えられたことから，本薬は中等度までの腎機能低下者に対しても用量調節の必要なく適用可能であることが推察された．

## 2.7.6.7　FYU-981 肝機能障害者での臨床薬物動態試験（FYU-981-015）[資料 5.3.3.3-2]

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示した．

表 2.7.6.7-1　試験方法の概要（FYU-981-015）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 肝機能障害者に対し FYU-981 を単回経口投与したときの薬物動態，薬力学及び安全性について肝機能正常者を対照に検討する． |
| 試験のデザイン | 多施設共同非盲検単回投与試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相試験 |
| 被験者母集団 | 肝機能正常者，肝機能軽度障害者，肝機能中等度障害者，肝機能重度障害者 |
| 選択基準 | (1) 本人の自由意思により治験への参加を希望した者で，同意能力を有し，本人による治験参加の同意が文書で得られた者<br>(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の者<br>(3) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 30.0 kg/m$^2$ 未満の者<br>【肝機能障害者のみ】<br>(4) 腹部超音波検査等で肝硬変と診断され，スクリーニング時の診察及び検査で Child-Pugh 分類に基づき以下のいずれかに該当する者<br>－肝機能軽度障害者：Child-Pugh 分類 A<br>－肝機能中等度障害者：Child-Pugh 分類 B<br>－肝機能重度障害者：Child-Pugh 分類 C<br>【肝機能正常者のみ】<br>(5) スクリーニング時の ALT（GPT）及び AST（GOT）が正常値上限の 1.25 倍未満であり，肝機能が正常であると治験責任（分担）医師が判断する者<br>(6) 同意取得時の年齢，スクリーニング時の体重が，治験薬が投与された軽度及び中等度肝機能障害者の平均年齢±10 歳の範囲内，且つ平均体重±20%の範囲内にある者 |
| 除外基準 | (1) 治験責任（分担）医師が治験参加に不適当と考える，心臓，腎臓，肺，血液，消化管，甲状腺，精神神経，代謝・電解質等に関する障害のある者，又は既往歴のある者<br>(2) 悪性腫瘍を合併している又は既往歴を有する者<br>ただし，スクリーニング時に，根治又は治療を要しない寛解状態が 1 年以上経過しており，治験期間中に再発がないと治験責任（分担）医師が判断した者を除く<br>(3) 肝臓の移植手術を受けたことがある者<br>(4) 重篤な薬物アレルギー，食物アレルギー又は薬物過敏症のある者<br>(5) 薬物乱用の症状のある者，又は既往歴のある者<br>(6) 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある者<br>(7) 同意取得時から治験薬投与までに治験責任（分担）医師の許可なしに一般用医薬品を含む医薬品を使用した者<br>(8) 治験薬投与前 2 週以内に成分採血をした者<br>(9) 性別問わず治験薬投与前 4 週以内に 200 mL 以上，又は男性は治験薬投与前 12 週以内，女性は 16 週以内に 400 mL 以上の全血採血をした者<br>(10) 治験薬投与前 52 週以内に，男性は 1000 mL 以上，女性は 600 mL 以上の全血採血をした者<br>(11) 治験薬投与前 16 週以内に治験薬の投与を受けた者<br>(12) 過去に FYU-981 の投与を受けた者<br>(13) スクリーニング時の腹部超音波検査又は単純 X 線検査において腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）が認められた者<br>(14) スクリーニング時の eGFR が 45 mL/min/1.73 m$^2$ 未満の者<br>(15) 治験薬投与前日のアルコール検査が陽性の者<br>(16) その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した者<br>【肝機能障害者のみ】<br>(17) 入院期間中も飲酒を止められないと治験責任（分担）医師が判断した者<br>(18) 侵襲的な治療が必要な腹水を有する者<br>(19) スクリーニング時に Japan Coma Scale グレード II 以上の肝性脳症を有する者<br>(20) スクリーニング時に HIV 抗原・抗体が陽性である者，又は梅毒血清反応が陽性であり，梅毒が治癒していないと判定された者 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【肝機能正常者のみ】<br>(21) アルコール中毒の症状のある者，又は既往歴のある者<br>(22) スクリーニング時に HBs 抗原，HCV 抗体，HIV 抗原・抗体及び梅毒血清反応のいずれかが陽性である者 |
| 目標被験者数及び設定根拠 | 24 例（1 群 6 例，計 4 群）<br><br>【設定根拠】<br>薬物動態試験で一般的に最小例数としてよく使用される例数（5～6 例）を参考に，実施可能な例数として 1 群あたり 6 例，総例数 24 例とした． |
| 試験薬剤 | FYU-981 錠 1 mg：1 錠中に FYU-981 を 1 mg 含有する白色～淡黄白色の素錠 |
| 用法・用量<br>投与期間 | FYU-981 として 4 mg（FYU-981 の 1 mg 錠を 4 錠）を朝空腹時に水 180 mL を用いて単回経口投与した． |
| 評価基準 | 【薬物動態】<br>・血漿中 FYU-981 濃度<br>・薬物動態パラメータ<br>・FYU-981 血漿蛋白結合率<br>・尿中代謝物濃度<br><br>【薬力学】<br>・血清中尿酸濃度<br>・尿中尿酸濃度<br>・薬力学パラメータ<br><br>【安全性】<br>・有害事象<br>・自覚症状及び他覚所見<br>・バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）<br>・体重<br>・心電図（標準 12 誘導心電図）<br>・臨床検査 |
| 解析対象 | (1) 薬物動態・薬力学の評価解析対象集団<br>(2) 安全性解析対象集団<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態・薬力学の評価解析対象集団<br>以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした．<br>1) 治験薬を投与された被験者<br>2) 治験薬投与後，少なくとも 1 時点の血漿中 FYU-981 濃度データがある被験者<br>(2) 安全性解析対象集団<br>以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした．<br>1) 治験薬を投与された被験者<br>2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 |
| 解析方法 | 【人口統計学的変数及び他の基準値の特性】<br>人口統計学的変数及び他の基準値の特性について要約した．<br>(1) 人口統計学的変数<br>性別，年齢（同意取得時），体重，BMI，人種<br>(2) その他の因子<br>Child-Pugh スコア，eGFR，Ccr，喫煙習慣<br><br>【薬物動態】<br>(1) 主要な解析<br>血漿中 FYU-981 濃度について，対象群ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに，時間推移のプロットを作成した．<br>血漿中 FYU-981 濃度について，対象群ごとに薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}48}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，Vd/F 及び $MRT_{0\text{-}48}$）の要約統計量を算出した．<br>薬物動態パラメータについて，肝機能正常者群に対する肝機能軽度障害者群，肝機能中等度障害者群及び肝機能重度障害者群各々の平均値の比及びその両側 90%信頼区間を算出した．<br>(2) その他の解析<br>血漿蛋白結合率及び血漿中蛋白非結合型分率（fu）について，対象群ごとに要約統計量を算出し |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | た.<br>尿中代謝物（グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）の尿中排泄量（$Ae_{0-48}$）及び尿中排泄率（fe）について，対象群ごとに要約統計量を算出した.<br><br>【薬力学】<br>(1) 主要な解析<br>血清中尿酸濃度について，対象群ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに，時間推移のプロットを作成した.<br>尿中尿酸排泄量について，対象群ごとに24時間ごとの要約統計量を算出するとともに，時間推移のグラフを作成した.<br>(2) その他の解析<br>尿酸の薬力学パラメータ（$\Delta EC_{max}$，$\Delta AUEC_{0-48}$，$Ae_{0-48}$，尿酸 $CL_R$ 及び FE）について，対象群ごとに要約統計量を算出した.<br>薬力学パラメータについて，肝機能正常者群に対する肝機能軽度障害者群，肝機能中等度障害者群及び肝機能重度障害者群各々の平均値の差及びその両側90%信頼区間を算出した.<br>Ccrについて，対象群ごとに各測定時点の要約統計量を算出した.<br><br>【安全性】<br>安全性評価指標について解析を実施した．なお，有害事象の集計は，ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の基本語を用いて行った.<br>(1) 主要な解析<br>治験薬投与後から事後検査終了までの有害事象について，対象群ごとに発現頻度の算出もしくは一覧表を作成した.<br>(2) 臨床検査値の異常変動<br>投与前日と治験薬投与後の各検査値を比較し，「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」[1]，「臨床検査値における異常変動の把握についての1考察」[2] を参考に設定した「臨床検査値の異常変動の定義」に従って臨床検査値の異常変動を特定し，その一覧表を作成した.<br>(3) その他の解析<br>1) バイタルサイン<br>体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数の測定値について各測定時点（投与前日，投与前，投与後4時間，投与2日，投与3日，事後検査）における対象群ごとの要約統計量を算出した．また，投与前からの変化量についても各測定時点（投与後4時間，投与2日，投与3日，事後検査）における対象群ごとの要約統計量を算出した．さらに，必要に応じて，投与前からの変化量について Wilcoxon 1標本検定を行った.<br>2) 臨床検査<br>各一般臨床検査項目（尿検査項目（定性値）を除く）の測定値について各測定時点（投与前日，投与前（クレアチニンのみ），投与2日，投与3日，事後検査）における対象群ごとの要約統計量を算出した．また，投与前日からの変化量についても対象群ごとに要約統計量を算出した．さらに，必要に応じて，投与前日からの変化量について Wilcoxon 1標本検定を行った．尿検査値（定性値）については，各尿検査項目の測定値について各測定時点（投与前日，投与2日，投与3日，事後検査）における対象群ごとに各測定値の例数及び割合を算出した.<br><br>【有意水準及び信頼区間】<br>検定を行う場合の有意水準は両側5%とした．区間推定の信頼係数は0.95とし，両側95%信頼区間を用いた．薬物動態及び薬力学の解析では区間推定の信頼係数は0.90とし，両側90%信頼区間を用いた. |
| 実施施設 | [redacted] 他4医療機関 |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

表 2.7.6.7-2　治験スケジュール（FYU-981-015）

| | スクリーニング期 | 前観察期 | | 観察期 | | | | | | | | | | | | 後観察期 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 来院（入院 ←→） | ○ | ○ | ←→ | | | | | | | | | | | | | | ○ |
| 投与日からの日数（日） | −30〜 | −2 | −1 | 1 | | | | | | | | | | 2 | 3 | 4〜5 | 6〜10 |
| 評価時期 / 観察・検査及び調査項目 | | 投与前々日 | 投与前日 | 投与前 | 0hr | 0.5hr | 1hr | 2hr | 3hr | 4hr | 6hr | 8hr | 12hr | 24hr | 36hr | 48hr | 事後検査 |
| 同意取得 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 選択基準・除外基準 | ←→ | | | → | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | ←→ | | | → | | | | | | | | | | | | | |
| 妊娠検査[a] | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹部超音波検査及び腹部単純 X 線検査[b] | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝機能検査（血液凝固検査を含む）[c] | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎機能検査（eGFR） | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿中薬物検査及び免疫学的検査 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 血液学的検査[d] | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | ○ |
| 臨床検査 血液生化学的検査[d,e] | ○ | | ○ | ○ | | | | | | | | | | ○ | ○ | | ○ |
| 臨床検査 尿検査[f] | ○ | | ○ | | | | | | | | | | | ○ | ○ | | ○ |
| 蓄尿（尿中薬物及び尿酸濃度，Ccr） | | | ←→ | → | ← | — | — | — | — | — | →← | — | →← | →← | → | | |
| 身長 | ○ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | ○ | | ○ | ○ | | | | | | | | | | ○ | | ○ | ○ |
| バイタルサイン[d] | ○ | | ○ | ○ | | | | | | ○ | | | | ○ | | ○ | ○ |
| 心電図[d] | ○ | | ○ | ○ | | | | | | ○ | | | | ○ | | ○ | ○ |
| アルコール検査 | | | ○ | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験薬の投与 | | | | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| 血漿中薬物濃度評価用血液の採取 | | | | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 血漿蛋白結合率評価用血液の採取 | | | | ○ | | | | | | | | | | | | | |
| 血清中尿酸濃度評価用血液の採取 | | | | ○ | | | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 自覚症状及び他覚所見 | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 有害事象 | | | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 併用薬・併用療法 | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 被験者の状態 | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |
| 被験者遵守事項 | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | → |

a：未閉経の女性を対象に実施した（尿中 hCG による方法の実施を推奨）.
b：腹部単純 X 線検査は未閉経女性の場合，妊娠検査の結果が陰性と確認した後に実施した.
c：Child-Pugh 分類の評価を行い，肝機能障害者のみを対象に実施した.
d：入院中の場合，朝食前に実施した.
e：治験薬投与前の場合，クレアチニンのみを実施した.
f：入院中を含め，随時尿を検査対象とした．入院中は起床時から臨床検査の実施時期までに，随時尿を採取した.
[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 9.4-1]

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.7-1 に示した.

治験薬を投与された被験者は肝機能正常者群（以下，正常群）6 例，肝機能軽度障害者群（以下，軽度群）6 例，肝機能中等度障害者群（以下，中等度群）9 例，肝機能重度障害者群（以下，重度群）3 例の計 24 例であった．なお，正常群には，軽度群及び中等度群の平均年齢±10 歳（49～69 歳）及び平均体重±20%（51.0～76.4 kg）の範囲内の被験者を組み入れた.

治験薬投与後に中止となった被験者はいなかった.

図 2.7.6.7-1　被験者の内訳（FYU-981-015）

| 治験薬を投与された被験者 | | 24 例 |
|---|---|---|
| 対象群 | 肝機能正常者群 | 6 例 |
| | 肝機能軽度障害者群 | 6 例 |
| | 肝機能中等度障害者群 | 9 例 |
| | 肝機能重度障害者群 | 3 例 |

| 完了した被験者 | | 24 例 |
|---|---|---|
| 対象群 | 肝機能正常者群 | 6 例 |
| | 肝機能軽度障害者群 | 6 例 |
| | 肝機能中等度障害者群 | 9 例 |
| | 肝機能重度障害者群 | 3 例 |

| 中止した被験者 | | 0 例 |
|---|---|---|
| 対象群 | 肝機能正常者群 | 0 例 |
| | 肝機能軽度障害者群 | 0 例 |
| | 肝機能中等度障害者群 | 0 例 |
| | 肝機能重度障害者群 | 0 例 |

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）図 10.1-1]

(3) 解析したデータセット

1) 薬物動態・薬力学

薬物動態・薬力学の評価解析対象集団は 24 例（正常群 6 例，軽度群 6 例，中等度群 9 例，重度群 3 例）であった．薬物動態・薬力学の評価解析対象から除外された被験者はいなかった.

2) 安全性

安全性解析対象集団は 24 例（正常群 6 例，軽度群 6 例，中等度群 9 例，重度群 3 例）であった．安全性の評価解析対象から除外された被験者はいなかった.

(4) 被験者背景

治験薬を投与された被験者の背景を表 2.7.6.7-3 に示した.

治験薬を投与された被験者のうち，正常群，軽度群，中等度群及び重度群の年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ 57.8±6.8，64.2±8.4，56.2±10.2 及び 63.7±4.0 歳で，体重はそれぞれ 61.23±5.71，66.47±9.43，61.67±12.81 及び 72.27±10.13 kg であった．また，Child-Pugh スコアは軽度群，中等度群及び重度群でそれぞれ 5.2±0.4，7.8±0.8 及び 10.0±0.0 点であった.

表 2.7.6.7-3　被験者背景（FYU-981-015）

| 検査項目（単位） | 分類 | 対象群 | | | | 全体 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 肝機能正常者群 | 肝機能軽度障害者群 | 肝機能中等度障害者群 | 肝機能重度障害者群 | |
| | | 例数　6 | 例数　6 | 例数　9 | 例数　3 | 例数　24 |
| 年齢（歳） | 平均値 | 57.8 | 64.2 | 56.2 | 63.7 | 59.5 |
| | 標準偏差 | 6.8 | 8.4 | 10.2 | 4.0 | 8.7 |
| | 最小値 | 50 | 48 | 40 | 59 | 40 |
| | 中央値 | 56.5 | 66.0 | 57.0 | 66.0 | 60.0 |
| | 最大値 | 66 | 72 | 70 | 66 | 72 |
| 身長（cm） | 平均値 | 167.08 | 160.53 | 163.99 | 161.87 | 163.63 |
| | 標準偏差 | 6.66 | 14.60 | 8.97 | 4.82 | 9.59 |
| | 最小値 | 156[redacted] | 134[redacted] | 149[redacted] | 156[redacted] | 134[redacted] |
| | 中央値 | 167.65 | 160.85 | 165.80 | 163.70 | 164.60 |
| | 最大値 | 176[redacted] | 176[redacted] | 176[redacted] | 165[redacted] | 176[redacted] |
| 体重（kg） | 平均値 | 61.23 | 66.47 | 61.67 | 72.27 | 64.08 |
| | 標準偏差 | 5.71 | 9.43 | 12.81 | 10.13 | 10.34 |
| | 最小値 | 52[redacted] | 49[redacted] | 45[redacted] | 62[redacted] | 45[redacted] |
| | 中央値 | 61.70 | 67.65 | 59.60 | 71.40 | 63.35 |
| | 最大値 | 68[redacted] | 76[redacted] | 82[redacted] | 82[redacted] | 82[redacted] |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 | 22.01 | 25.96 | 22.74 | 27.59 | 23.97 |
| | 標準偏差 | 2.61 | 3.63 | 3.01 | 3.70 | 3.61 |
| | 最小値 | 19.2 | 20.7 | 20.1 | 23.4 | 19.2 |
| | 中央値 | 21.76 | 26.84 | 21.68 | 29.19 | 23.26 |
| | 最大値 | 26.4 | 30.2 | 28.4 | 30.2 | 30.2 |
| 性別 | 男性 | 5 ( 83.3) | 4 ( 66.7) | 7 ( 77.8) | 2 ( 66.7) | 18 ( 75.0) |
| | 女性 | 1 ( 16.7) | 2 ( 33.3) | 2 ( 22.2) | 1 ( 33.3) | 6 ( 25.0) |
| 人種 | アジア人 | 6 (100.0) | 6 (100.0) | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 24 (100.0) |
| | その他 | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) |
| Child-Pughスコア（点） | 平均値 | -- | 5.2 | 7.8 | 10.0 | 7.3 |
| | 標準偏差 | -- | 0.4 | 0.8 | 0.0 | 1.8 |
| | 最小値 | -- | 5 | 7 | 10 | 5 |
| | 中央値 | -- | 5.0 | 8.0 | 10.0 | 7.0 |
| | 最大値 | -- | 6 | 9 | 10 | 10 |
| eGFR（$mL/min/1.73m^2$） | 平均値 | 74.7 | 68.3 | 83.8 | 88.7 | 78.3 |
| | 標準偏差 | 7.6 | 13.0 | 36.3 | 17.5 | 24.3 |
| | 最小値 | 63 | 50 | 47 | 74 | 47 |
| | 中央値 | 75.5 | 70.5 | 70.0 | 84.0 | 75.0 |
| | 最大値 | 86 | 86 | 156 | 108 | 156 |
| Ccr（$mL/min/1.73m^2$） | 平均値 | 124.8 | 112.0 | 109.3 | 112.7 | 114.3 |
| | 標準偏差 | 20.0 | 38.1 | 47.2 | 26.3 | 35.8 |
| | 最小値 | 98 | 65 | 72 | 96 | 65 |
| | 中央値 | 123.0 | 111.0 | 80.0 | 99.0 | 107.5 |
| | 最大値 | 147 | 159 | 195 | 143 | 195 |
| 現有疾患[a)] | なし | 6 (100.0) | 1 ( 16.7) | 0 ( 0.0) | 0 ( 0.0) | 7 ( 29.2) |
| | あり | 0 ( 0.0) | 5 ( 83.3) | 9 (100.0) | 3 (100.0) | 17 ( 70.8) |
| 喫煙習慣 | なし | 4 ( 66.7) | 3 ( 50.0) | 3 ( 33.3) | 1 ( 33.3) | 11 ( 45.8) |
| | あり | 2 ( 33.3) | 3 ( 50.0) | 6 ( 66.7) | 2 ( 66.7) | 13 ( 54.2) |

a) 肝硬変以外

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.2-1 改変]

(5) 薬物動態の結果

1) 血漿中 FYU-981 濃度

対象群ごとの血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.7-2 に，薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.7-4 に，薬物動態パラメータの群間比及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.7-5 に，体重補正した薬物動態パラメータの群間比及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.7-6 に示した．

血漿中 FYU-981 濃度の推移はいずれの群も同様であった．

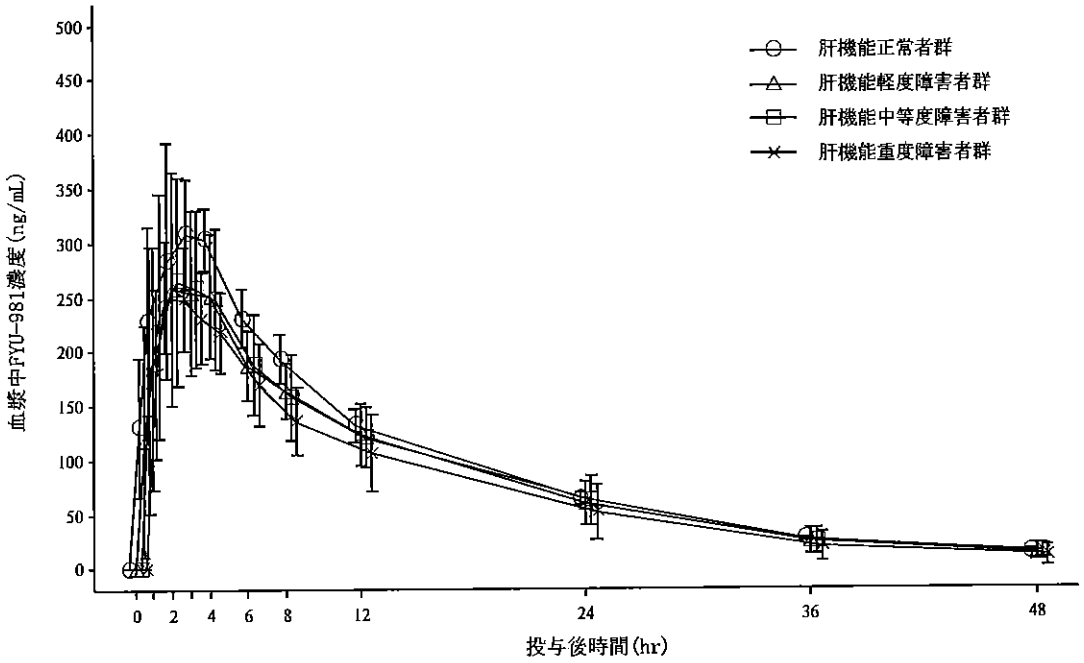
正常群，軽度群，中等度群及び重度群の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）は，$C_{max}$ がそれぞれ 339.15±28.57，289.88±65.03，280.34±87.91 及び 255.23±46.06 ng/mL，$T_{max}$ がそれぞれ 2.67±1.03，2.17±1.17，2.44±1.01 及び 1.33±0.58 hr，$T_{1/2}$ がそれぞれ 10.80±0.55，10.50±2.42，10.75±2.28 及び 9.82±2.47 hr，$AUC_{0-48}$ がそれぞれ 4541.72±343.39，4013.66±823.02，4095.91±1133.49 及び 3592.84±1173.52 ng•hr/mL であった．

正常群に対する軽度群，中等度群及び重度群の薬物動態パラメータの平均値の群間比のうち両側 90%信頼区間の上限が 1 未満であったパラメータ（点推定値［両側 90%信頼区間］）は中等度群及び重度群の $C_{max}$（それぞれ 0.798［0.653～0.976］及び 0.747［0.570～0.979］）であった．

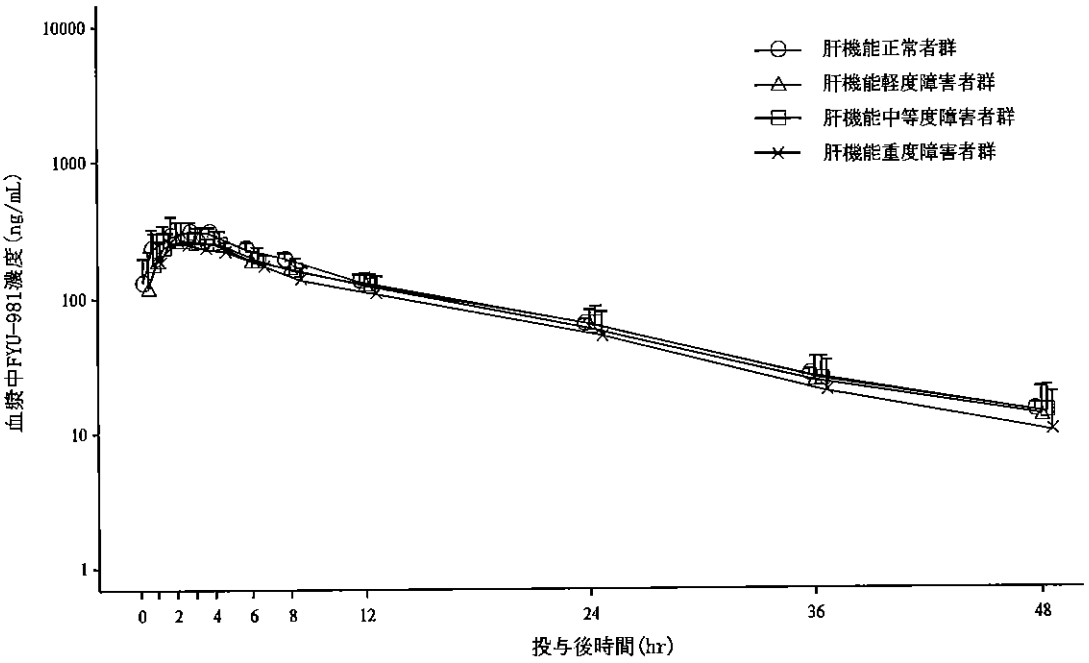
また，体重補正した薬物動態パラメータの平均値の群間比のうち両側 90%信頼区間の上限が 1 未満であったパラメータは中等度群の $C_{max}$（0.792［0.640～0.980］）のみであった．

図 2.7.6.7-2　血漿中 FYU-981 濃度の推移
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）

血漿中FYU-981濃度(実スケール)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示




血漿中FYU-981濃度(片対数スケール)-時間グラフ
MEAN+S.D.表示




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

表 2.7.6.7-4　血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータの要約統計量 (FYU-981-015)

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

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

表 2.7.6.7-5　薬物動態パラメータの群間比及び両側 90%信頼区間
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）

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

a) 常用対数変換
b) 平均値の比の算出方法は以下の通りである．
平均値の比=$10^{\text{平均値の差}}$
平均値の差=(対象群の平均値) - (肝機能正常者群の平均値)
[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-3 改変]

表 2.7.6.7-6　薬物動態パラメータ（体重補正値）の群間比及び両側 90%信頼区間
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）

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

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

a)　常用対数変換

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

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

2）FYU-981 血漿蛋白結合率

被験者から採取した血漿を用いた in vitro 評価系における対象群ごとの血漿蛋白結合率及び血漿中蛋白非結合型分率の要約統計量を表 2.7.6.7-7 に示した．また，被験者ごとの血漿中蛋白非結合型分率の血清中アルブミン濃度との相関を図 2.7.6.7-3 に示した．なお，血漿を採取した正常群，軽度群，中等度群及び重度群の血清中アルブミン濃度（平均値±標準偏差）は，それぞれ 4.13±0.19，3.87±0.36，3.02±0.32 及び 2.60±0.26 g/dL であった．

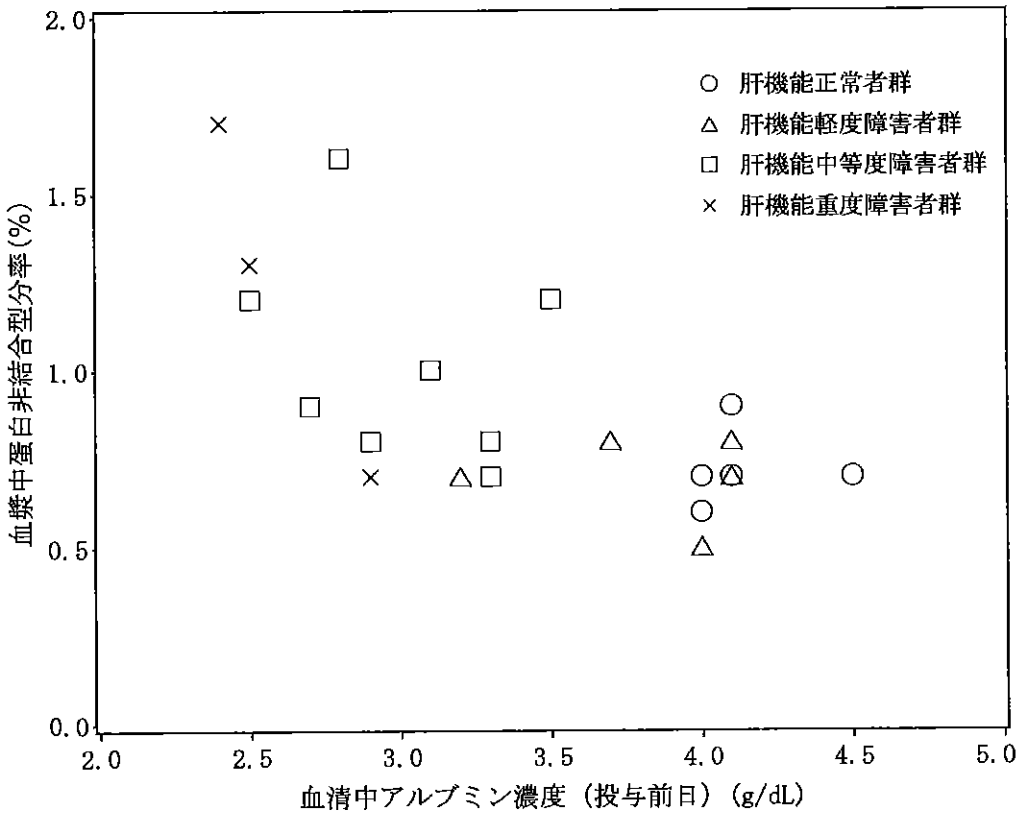
正常群，軽度群，中等度群及び重度群の血漿中蛋白非結合型分率（平均値±標準偏差）はそれぞれ 0.72±0.10，0.70±0.11，1.02±0.28 及び 1.23±0.50%であり，正常群と比較して中等度群及び重度群で高値であった．また，血漿中蛋白非結合型分率と血清中アルブミン濃度の間には負の相関がみられ，その相関係数は Pearson の積率相関係数が−0.682，Spearman の順位相関係数が−0.645 であった．

表 2.7.6.7-7　血漿蛋白結合率及び血漿中蛋白非結合型分率の要約統計量
(FYU-981-015)

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

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

図 2.7.6.7-3　血漿中蛋白非結合型分率の血清中アルブミン濃度との相関
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）(FYU-981-015)




| 相関係数の種類 | 相関係数 |
|---|---|
| Pearson | -0.682 |
| Spearman | -0.645 |

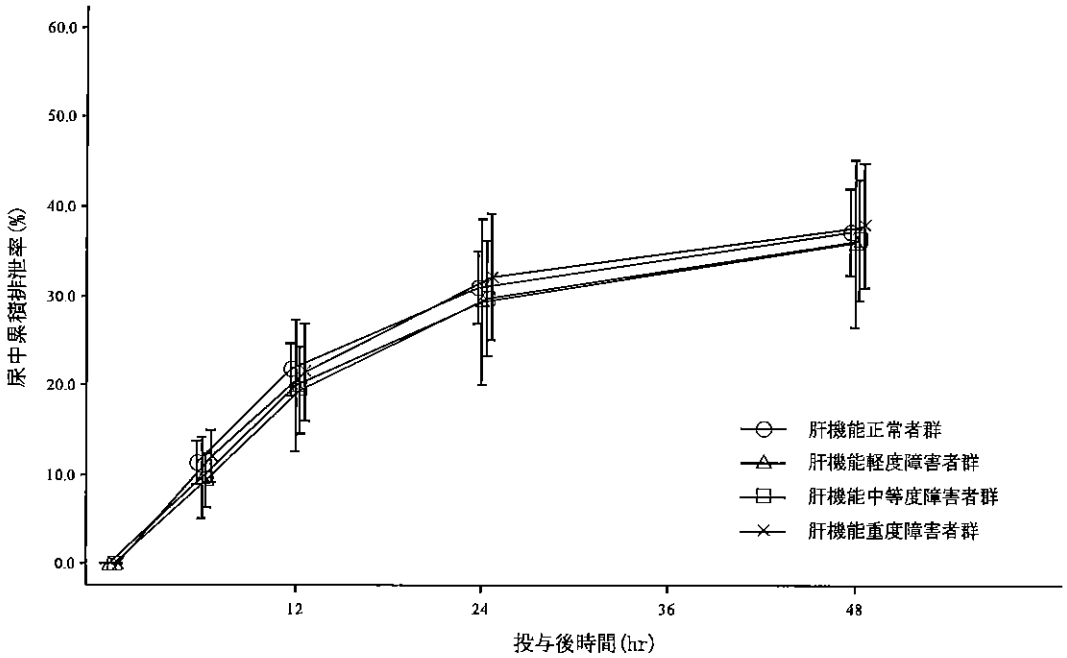
[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）図 11.4-4]

3）尿中 FYU-981 代謝物

対象群ごとの尿中 FYU-981 代謝物の尿中累積排泄率の推移を図 2.7.6.7-4 及び図 2.7.6.7-5 に，投与時から 48 時間後までの尿中累積排泄量及び尿中累積排泄率の要約統計量を表 2.7.6.7-8 に示した．

グルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率はいずれの群も同様の推移を示し，fe（平均値±標準偏差）は正常群，軽度群，中等度群及び重度群でそれぞれ 37.1463±4.9004，35.9210±9.3859，36.2053±6.7712 及び 37.8354±7.0199%であった．一方で，硫酸抱合体の尿中累積排泄率はいずれの群もほぼ同様の推移を示したが，正常群と比較して中等度群で低値であった．fe はそれぞれ 16.9644±4.0287，15.8297±5.9316，8.1242±4.9623 及び 15.1531±9.8288%であった．

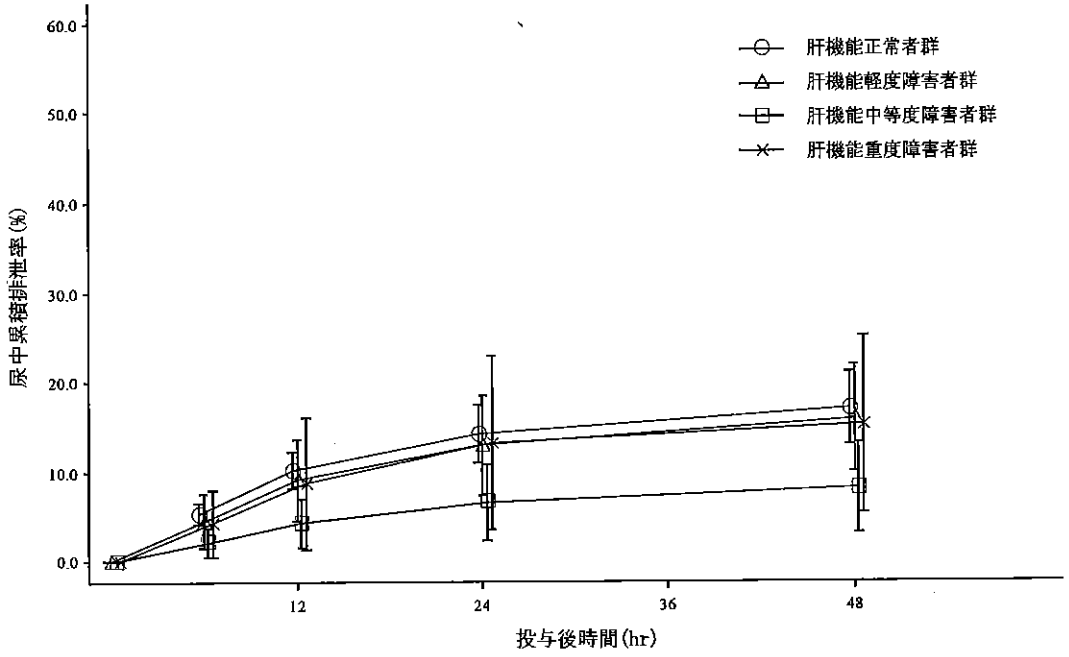
図 2.7.6.7-4　グルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率の推移
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）




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

図 2.7.6.7-5　硫酸抱合体の尿中累積排泄率の推移
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）

尿中累積排泄率(硫酸抱合体)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示




[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）図 11.4-6]

表 2.7.6.7-8　尿中 FYU-981 代謝物の累積排泄量及び累積排泄率の要約統計量
（FYU-981-015）

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

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

(6) 薬力学の結果

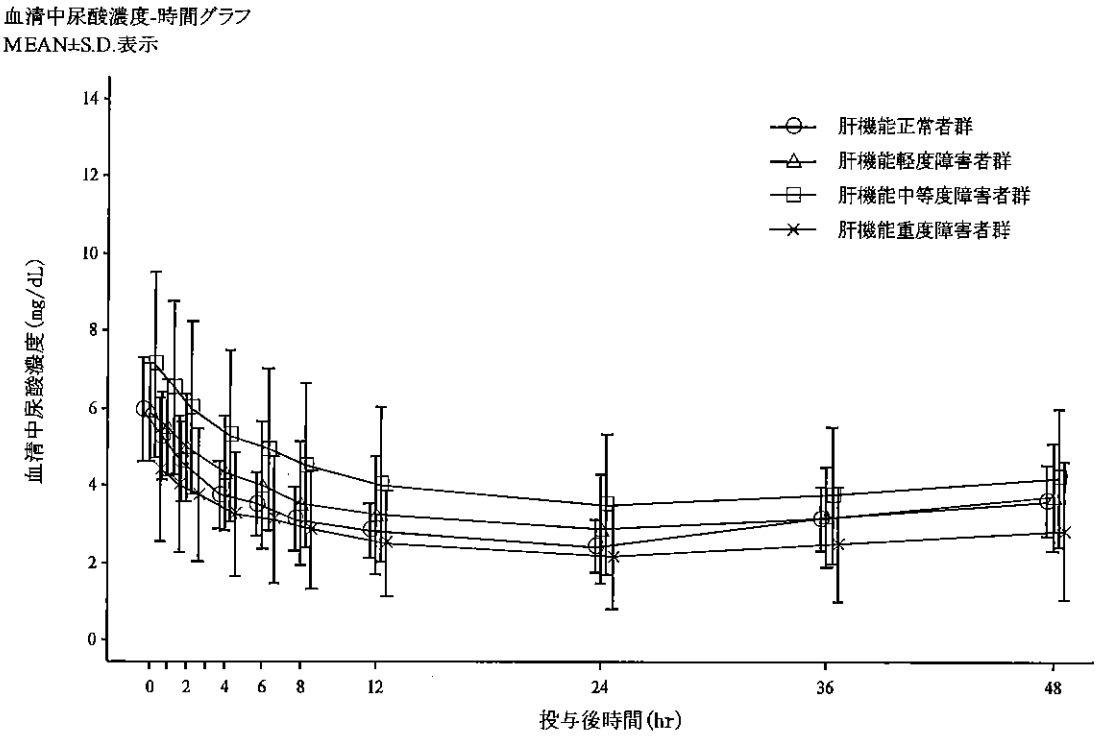
1) 血清中尿酸濃度

対象群ごとの血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.7-6 に示した.

正常群，軽度群，中等度群及び重度群の血清中尿酸濃度の投与前値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 5.95±1.34，5.90±1.26，7.12±2.39 及び 4.43±1.86 mg/dL であった．血清中尿酸濃度の平均値はいずれの群も投与後 24 時間に最低値を示し，その後上昇したが，投与後 48 時間においても投与前値よりも低値であった.

図 2.7.6.7-6　血清中尿酸濃度の推移

（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）(FYU-981-015)




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

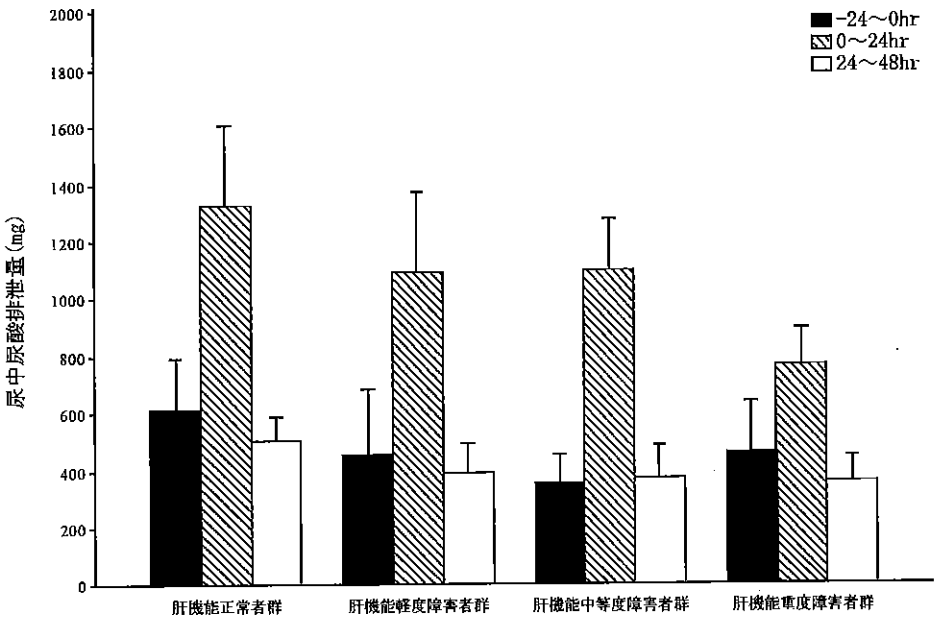
2) 尿中尿酸濃度

FYU-981 投与前後の尿中尿酸濃度及び尿量より，各蓄尿区間の尿中尿酸排泄量を算出し，対象群ごとの尿中尿酸排泄量の推移を図 2.7.6.7-7 に，要約統計量を表 2.7.6.7-9 に示した.

正常群，軽度群，中等度群及び重度群の尿中尿酸排泄量の投与前値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 612.234±178.695，455.059±227.276，354.249±98.294 及び 458.934±183.745 mg であった．いずれの群も投与後 24 時間までの尿中尿酸排泄量（$Ae_{0\text{-}24}$）は投与前（$Ae_{-24\text{-}0}$）より増加したが，投与後 24～48 時間（$Ae_{24\text{-}48}$）では投与前に近い値まで回復した.

図 2.7.6.7-7　尿中尿酸排泄量の推移
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）

尿中尿酸排泄量-時間グラフ
MEAN+S.D.表示




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

表 2.7.6.7-9　尿中尿酸排泄量の要約統計量（FYU-981-015）

| 対象群 | 投与後時間 | 尿中尿酸排泄量 (mg) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| 肝機能正常者群 | 投与前日 | 6 | 612.234 | 178.695 | 313.25 | 650.673 | 850.73 |
| | 投与後0～24時間 | 6 | 1329.761 | 275.198 | 814.91 | 1433.964 | 1564.26 |
| | 投与後24～48時間 | 6 | 506.612 | 85.097 | 346.11 | 528.393 | 574.82 |
| 肝機能軽度障害者群 | 投与前日 | 6 | 455.059 | 227.276 | 266.56 | 385.869 | 843.49 |
| | 投与後0～24時間 | 6 | 1090.594 | 283.397 | 721.90 | 1026.481 | 1549.53 |
| | 投与後24～48時間 | 6 | 391.130 | 104.793 | 276.48 | 407.347 | 555.47 |
| 肝機能中等度障害者群 | 投与前日 | 9 | 354.249 | 98.294 | 219.26 | 348.032 | 585.40 |
| | 投与後0～24時間 | 9 | 1094.953 | 182.082 | 859.98 | 1087.158 | 1405.32 |
| | 投与後24～48時間 | 9 | 371.706 | 114.211 | 204.21 | 363.432 | 583.64 |
| 肝機能重度障害者群 | 投与前日 | 3 | 458.934 | 183.745 | 247.01 | 556.006 | 573.78 |
| | 投与後0～24時間 | 3 | 765.147 | 126.120 | 621.69 | 815.167 | 858.59 |
| | 投与後24～48時間 | 3 | 359.935 | 86.473 | 308.24 | 311.802 | 459.77 |

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-8]

3）薬力学パラメータ

対象群ごとの薬力学パラメータの要約統計量を表 2.7.6.7-10 に，薬力学パラメータの群間差を表 2.7.6.7-11 に示した．

正常群に対する軽度群，中等度群及び重度群の薬力学パラメータの平均値の群間差（両側90%信頼区間）のうち両側 90%信頼区間の上限が 0 未満もしくは下限が 0 を超えたパラメータ（点推定値［両側 90%信頼区間］）は重度群の$\Delta EC_{max}$（1.25［0.28～2.22］），重度群の$\Delta AUEC_{0\text{-}48}$（48.78［8.50～89.05］），軽度群，中等度群及び重度群の尿酸 $Ae_{0\text{-}48}$（それぞれ −354.65［−632.52～−76.78］，−369.71［−623.37～−116.06］及び−711.29［−1051.61～−370.97)］），中等度群の尿酸 $FE_{0\text{-}24}/FE_{-24\text{-}0}$（1.667［0.354～2.980］）であった．

表 2.7.6.7-10　薬力学パラメータの要約統計量（FYU-981-015）

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

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

表 2.7.6.7-10　薬力学パラメータの要約統計量（FYU-981-015）（続き）

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

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

表 2.7.6.7-11　薬力学パラメータの群間差
（肝機能正常者群：n=6，肝機能軽度障害者群：n=6，肝機能中等度障害者群：n=9，肝機能重度障害者群：n=3）（FYU-981-015）

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

a) 平均値の差の算出方法は以下の通りである．
平均値の差=(対象群の平均値) - (肝機能正常者群の平均値)
[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 11.4-10 改変]

4) Ccr

治験薬投与前（投与前 24 時間～投与直前），治験薬投与後 0～24，24～48 時間の Ccr はいずれの群においても同程度であった．

(7) 安全性の結果

1) 有害事象の要約

有害事象の発現率を表 2.7.6.7-12 に示した．

有害事象は中等度群で 9 例中 2 例 2 件（22.2%，腎機能障害及び腹痛）に認められ，いずれも副作用と判断された．

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，重度の有害事象は認められなかった．

腎機能障害は，投与2日に発現した事象であり，当該被験者の血清クレアチニンの上昇を踏まえ，総合的に有害事象名は腎機能障害と判断された．重症度は中等度と判断され，ソルラクト輸液を投与3日まで点滴静注したのち，投与8日（事後検査時）に回復と判断された．

腹痛は，投与2日に発現した事象であり，重症度は軽度と判断され，無処置で投与9日（事後検査時）に回復と判断された．

表 2.7.6.7-12　有害事象発現率（FYU-981-015）

治験薬投与後から事後検査終了まで　　用語辞書：MedDRA/J Ver 21.0

| 対象群 | 肝機能正常者群 | | | 肝機能軽度障害者群 | | | 肝機能中等度障害者群 | | | 肝機能重度障害者群 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 6 | 例 | | 6 | 例 | | 9 | 例 | | 3 | 例 | |
| 有害事象発現例数 | 0 | 例 | | 0 | 例 | | 2 | 例 | | 0 | 例 | |
| 有害事象発現率(%) | 0.0 | % | | 0.0 | % | | 22.2 | % | | 0.0 | % | |
| 有害事象発現件数 | 0 | 件 | | 0 | 件 | | 2 | 件 | | 0 | 件 | |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 |
| 胃腸障害 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 11.1 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 腹痛 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 11.1 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 腎及び尿路障害 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 11.1 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 11.1 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |

[CSR FYU-981-015（資料 5.3.3.3-2）表 12.2-1]

2）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

死亡は認められなかった．

b）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった．

c）他の重要な有害事象

中止に至った有害事象を「他の重要な有害事象」として取り扱った．

他の重要な有害事象は認められなかった．

3）臨床検査

a）要約統計量

各臨床検査項目の測定値（尿検査値［定性値］を除く）について，いずれの対象群でも投与前後で平均値又は中央値に特記すべき変動は認められなかった．尿検査値（定性値）の集計においても特記すべき変動は認められなかった．

b）臨床検査値異常

治験薬投与前日の検査値と投与後の検査値を比較し，異常変動が認められた検査項目は，白血球数，血小板数，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，単球，リンパ球），総ビリルビン，AST（GOT），ALP，CPK，血清クレアチニン，LDL-C，中性脂肪，無機リン，アミラーゼ，血糖，尿中NAG，尿中AMG，尿中BMG，尿糖（定性），尿蛋白（定性），尿pH

（定性），尿比重及び尿沈渣（白血球）であった．有害事象（腎機能障害）に伴う血清クレアチニンの変動を除き，いずれも生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であり，臨床的に問題はないと判断された．

c）個々の被験者の臨床的に重要な異常

臨床検査値に関連する有害事象について検討した．

器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象は認められなかったが，腎機能障害の有害事象が認められた被験者で，当該有害事象に関連する臨床検査値異常として血清クレアチニンの上昇が認められた．当該被験者の血清クレアチニン（基準値：0.50～0.9）は投与前日が 1.08 mg/dL，投与前が 1.16 mg/dL，投与 2 日（有害事象発現日）が 1.61 mg/dL であったが，事後検査時（有害事象転帰確認日）には 0.91 mg/dL まで回復していた．

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

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）及び体重の変動は，生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であり，有害事象ではなく，臨床的に問題はないと判断された．心電図に関連する有害事象に該当する異常所見は認められなかった．

（8）まとめ

1）薬物動態・薬力学

薬物動態について，血漿中 FYU-981 濃度の推移は正常群と障害群で同様であったが，薬物動態パラメータの群間比の両側 90%信頼区間から正常群と比較して中等度群及び重度群で $C_{max}$ の低値が認められた．その他の薬物動態パラメータは正常群と障害群で大きな違いは認められなかった．薬物動態パラメータを体重補正したところ，正常群と軽度群及び重度群の差は小さくなり，群間比の両側 90%信頼区間から正常群と比較して中等度群の $C_{max}$ のみで低値が認められた．このことから，重度群の $C_{max}$ の低値には体重の違いが影響していると考えられた．また，血漿中蛋白非結合型分率は正常群と比較して，中等度群及び重度群で高値であった．FYU-981 の主要な結合蛋白はアルブミンであり（試験番号：AE-6893-G），血漿中蛋白非結合型分率と血清中アルブミン濃度に負の相関が示唆されたことから，中等度群及び重度群における血漿中蛋白非結合型分率の高値は肝機能障害によるアルブミン産生量の低下が影響していると考えられた．中等度群及び重度群における血漿中蛋白非結合型分率の高値は，組織への分布の増加につながる可能性が考えられたが，見かけ上の分布容積（Vd/F）に大きな違いはみられなかった．尿中代謝物のうち，グルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率は各群で同程度であったが，硫酸抱合体の尿中累積排泄率は正常群と比較して中等度群のみで低値であった．しかし，FYU-981 の見かけ上の全身クリアランス（$CL_{tot}/F$）は各群で大きな違いはなかったことから，FYU-981 の全身クリアランスに対する硫酸抱合代謝の寄与は小さいと考えられた．これらのことから肝機能障害により FYU-981 の代謝に大きな影響はないと考えられた．

薬力学について，投与前の血清中尿酸濃度に各群でばらつきがみられたが，投与後の血清中尿酸濃度の推移はいずれの群も同様であった．$\Delta EC_{max}$ 及び $\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ は正常群と比較して重度群のみで低値であったが，他の対象群と比較して投与前の血清中尿酸濃度が低かったこ

とが要因と考えられた．尿酸 $Ae_{0-48}$ は正常群と比較して障害群で低値であったが，尿酸 FE は正常群と障害群で大きな違いがなかった．一方，軽度群及び中等度群では $\Delta EC_{max}$ 及び $\Delta AUEC_{0-48}$ は正常群と比較して大きな違いはなく，これらの群では尿酸 $Ae_{0-48}$ の低値は血清中尿酸濃度の低下に影響するほどではないと考えられた．また，重度群の尿酸 $Ae_{0-48}$ の低値は他の対象群と比較して投与前の血清中尿酸濃度が低かったことが要因と考えられた．その他の薬力学パラメータは群間で大きな違いは認められなかった．これらより，各群の薬力学に大きな違いはないと考えられた．

以上，本薬は肝機能障害者において $C_{max}$ が低下し，血漿中蛋白非結合型分率が増大することが示唆されたが，その他の薬物動態パラメータへの大きな影響は認められず，また，薬力学への大きな影響も認められなかった．これらのことから，肝機能障害者における FYU-981 の薬物動態及び薬力学に大きな影響はなく，用量調節が必要となるほどの違いはなかった．

2）安全性

有害事象は中等度群で 9 例中 2 例 2 件（22.2%，腎機能障害及び腹痛）に認められ，いずれも副作用と判断された．腎機能障害は投与 2 日（有害事象発現日）から投与 3 日までソルラクト輸液の点滴静注を行い，腹痛は無処置で，いずれも事後検査時に回復と判断された．

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，重度の有害事象は認められなかった．その他，臨床検査値（定量値），バイタルサイン及び体重に特記すべき異常値や変動はなく，臨床検査値（定性値）及び心電図に特記すべき異常は認められなかった．

以上，肝機能障害者における FYU-981 の 4 mg 単回経口投与での安全性に大きな問題はないと考えられた．

## 2.7.6.8　高齢者男女を対象としたFYU-981の臨床薬理試験（FYU-981-004）[資料5.3.3.3-3]（参考資料）

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.8-1に示した.

表2.7.6.8-1　試験方法の概要（FYU-981-004）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 高齢者男性及び高齢者女性に対しFYU-981を単回経口投与したときの薬物動態，薬力学及び安全性について非高齢者を対照に検討する. |
| 試験のデザイン | 非盲検試験 |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 被験者母集団 | 高齢者男性，高齢者女性，非高齢者男性，非高齢者女性 |
| 選択基準 | (1) 同意取得時の年齢が20歳以上35歳以下（非高齢者）又は65歳以上（高齢者）の者<br>(2) 治験薬投与前30日以内に実施した，下記項目の検査において，組み入れに問題ないと判断された者<br>1) 医師の診察（診察所見，自覚症状）<br>2) 身長，体重，BMI，体温，血圧，脈拍数<br>3) 12誘導心電図<br>4) 腹部超音波検査，腹部単純X線検査<br>5) 臨床検査<br>(3) 日本人<br>(4) BMIが18.5以上25.0未満の者<br>(5) 入院期間中禁煙可能な者<br>(6) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | (1) 消化管，心臓，肝臓，腎臓の疾患を有する者<br>(2) 消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>(3) 癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>(4) てんかん発作の既往あるいは脳に器質的障害があり，てんかん発作を誘発するおそれのある者<br>(5) スクリーニング検査時の腹部超音波検査及び腹部単純X線検査において腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）が認められた者<br>(6) eGFR値が60 mL/min/1.73m$^2$未満の者<br>(7) 食物・薬物・金属に対してアレルギー症状又は特異体質を有する者，又はその既往のある者<br>(8) 治験薬投与前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は治験薬投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者<br>(9) 治験薬投与前7日以内に他の薬剤（市販薬，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>(10) 治験薬投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>(11) 治験薬投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>(12) 治験薬投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ（St. John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>(13) 治験薬投与前12週間以内に他の治験薬の投与を受けた者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>(14) 治験薬投与前3日以内に過度の運動をした者<br>(15) 妊婦又は妊娠している可能性のある者，授乳中の者，治験期間中に妊娠を希望する者，あるいは挙児希望の者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>(16) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者<br>(17) その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者 |
| 目標被験者数及び設定根拠 | 24例（各群6例，計4群）<br><br>【設定根拠】<br>本治験は，痛風・高尿酸血症患者を対象としていないことから治療上の利益が無いため，薬物動態及び薬力学を評価する上で最低限必要な例数及び他の臨床薬理試験における例数を考慮し設定した. |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981錠：1錠中にFYU-981を1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>以下に示す4群を設定し，各被験者は10時間以上の絶食後，FYU-981 1 mgを180 mLの水と共に単回経口投与した．
<table>
<tr><th>群</th><th>投与量</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>高齢者男性</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
<tr><td>非高齢者男性</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
<tr><td>高齢者女性</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
<tr><td>非高齢者女性</td><td>1 mg</td><td>6例</td></tr>
</table>
【投与期間】<br>1日（単回投与）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>（1）被験者背景：スクリーニング検査時，投与前日（前治療）<br>（2）eGFR：スクリーニング検査時<br>（3）腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：スクリーニング検査時<br>（4）PK・PD濃度測定（血漿・血清）<br>血漿中FYU-981濃度（未変化体濃度），血漿中FYU-981代謝物濃度，血清中尿酸濃度：投与前，投与30分※，1，2，3※，4，6，8，12，24，36及び48時間後<br>（5）PK・PD濃度測定（蓄尿）<br>尿中FYU-981濃度（未変化体濃度），尿中FYU-981代謝物濃度，尿中尿酸濃度：投与前（投与24時間前～投与直前），投与後0～6，6～12，12～24，24～48時間<br>（6）医師の診察（診察所見・自覚症状）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前，投与2，4，12，24，36，48時間後，事後検査時<br>（7）身体検査（身長※※，体重，BMI）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前，投与24，48時間後，事後検査時<br>（8）バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与前，投与2，4，12，24，48時間後，事後検査時<br>（9）12誘導心電図：スクリーニング検査時，投与前，投与2，4，12，24，48時間後，事後検査<br>（10）臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※※）：スクリーニング検査時，投与前日，投与前※※※，投与24，48時間後，事後検査時<br>（11）クレアチニンクリアランス（Ccr）：投与前（投与24時間前～投与直前），投与後0～24，24～48時間<br>※：PKのみ実施<br>※※：スクリーニング検査時のみ実施<br>※※※：Ccr算出のため，血清クレアチニン測定用の採血のみ実施</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【薬物動態評価項目】<br>（1）血漿中薬物濃度<br>（2）尿中薬物濃度<br>（3）PKパラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，Vd/F，$MRT_{0\text{-}t}$，$Ae_{0\text{-}t}$，fe）<br><br>【薬力学評価項目】<br>（1）血清中尿酸濃度<br>（2）尿中尿酸濃度<br>（3）PDパラメータ（$\Delta EC_{max}$，$\Delta AUEC_{0\text{-}48}$，$Ae_{0\text{-}t}$，$CL_R$，FE（$CL_R/Ccr$）<br><br>【安全性評価項目】<br>（1）有害事象発現率<br>（2）副作用発現率<br>（3）臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 解析対象 | (1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした.<br>1) 不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2) 治験期間のPK・PDに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3) 重大なGCP違反があった症例<br>(2) 安全性の解析対象集団（SP）<br>治験薬投与後の安全性（臨床検査，有害事象の有無）に関するデータが全くない症例を除いたものとした. |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>年齢，身長，体重，BMIの項目について，群別に集計を行い，要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）を提示した．データは適宜，図表にまとめて提示した.<br><br>【薬物動態の評価】<br>(1) PKデータの測定値として，血漿中及び尿中のFYU-981及び代謝物を解析した.<br>(2) PKに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した.<br>(3) 各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した.<br>(4) PKパラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0-t}$，$AUC_{0-inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，Vd/F，$MRT_{0-t}$）をモデルに依存しない解析で算出した．また，kelの算出に用いた測定点と遡及点数を示した．これらのPKパラメータについては，群ごとに要約統計量を算出した.<br>(5) 尿中薬物濃度及び尿量より，各測定時点の$Ae_{0-t}$，fe（%）を算出し，各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した.<br>(6) 年齢及び性差に対する影響を考察するため，主要なPKパラメータについて，高齢者と非高齢者，男性と女性の比較を行った.<br><br>【薬力学の評価】<br>(1) PDデータの測定値として，血清中及び尿中の尿酸を解析した.<br>(2) PDに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した.<br>(3) 各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した.<br>(4) PDパラメータとして尿酸の$\Delta EC_{max}$及び$\Delta AUEC_{0-18}$を算出し，群ごとに要約統計量を算出した.<br>(5) 尿中尿酸濃度及び尿量より，各測定時点の$Ae_{0-t}$，$CL_R$を算出し，更に，$CL_R$とCcrよりFE（%）を算出し，群ごとに要約統計量を算出した.<br>(6) 年齢及び性差に対する影響を考察するため主要なPDパラメータについて，高齢者と非高齢者，男性と女性の比較を行った.<br><br>【安全性の評価】<br>症例報告書に記載された有害事象名は，治験責任医師へ確認の上，「MedDRA/J」を用いて読み替えて，これを基に集計した.<br>(1) 有害事象<br>1) 治験責任（分担）医師が記載した有害事象名から，MedDRA/Jのコードへの読み替えについて，一覧表を作成した.<br>2) 有害事象について，被験者ごとに一覧表を作成した.<br>3) 有害事象の発現例数及び発現率について，群・因果関係別に集計した.<br>4) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群別に集計した.<br>5) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群・重篤度別及び群・重症度別に集計した.<br>(2) 臨床検査<br>各項目の測定値について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出し，推移図を提示した．更に，投与前からの変化量について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出した．Ccrについても同様に実施した．順序データ及び定性データについては，群及び測定時点ごとに頻度分布を示した．また，群及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した.<br>(3) バイタルサイン<br>各項目の測定値について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出し，推移図を提示した．更に，投与前からの変化量について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出した．また，群及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した.<br>(4) 12誘導心電図<br>12誘導心電図について，「臨床的に問題となる所見」の「なし」，「あり」の例数を集計し提示した．また，群及び測定時点ごとに異常変動発現率を提示した. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%とした．ただし，被験者背景の検定の有意水準は両側15%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>計画された解析として共変量の調整は行わなかった．<br><br>【中間解析】<br>実施しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設のみの試験なので考慮しなかった．<br><br>【多重比較・多重性】<br>PK及びPDパラメータの解析における群間の比較については，必要に応じて多重性を考慮することとしたが，多重性は考慮しなかった．<br><br>【部分集団の検討】<br>計画された解析として部分集団の検討は行わないこととした．ただし，探索的なデータ解析，追加解析については，必要に応じて検討することとした． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.8-2 に示した．

本治験において，各群 6 例，計 24 例の被験者に治験薬が投与された．

表 2.7.6.8-2　被験者の内訳（FYU-981-004）

| | 全体 | 高齢者<br>男性 | 非高齢者<br>男性 | 高齢者<br>女性 | 非高齢者<br>女性 |
|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬投与症例 | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 完了症例 | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 中止症例 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物動態・薬力学評価の解析対象集団 | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 安全性の解析対象集団 | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |

[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 10.1.1.1 改変]

(3) 解析したデータセット

治験薬を投与された全例が薬物動態・薬力学評価及び安全性の解析対象集団とされ，解析から除外された症例及びデータはなかった．

なお，治験薬投与症例における女性被験者全員（12 例）の投与前日の体重測定が，体重計の校正不良のために正確に測定できず，逸脱となった．症例検討会において，投与前日の体重データは集計不採用となった．

(4) 被験者背景

治験薬投与症例の被験者背景（年齢，身長，体重及び BMI）について，群ごとの要約統計量を表 2.7.6.8-3 に示した．

身長，体重，BMI において，被験者背景に偏り（有意水準 15%）が認められた．

表 2.7.6.8-3　被験者背景（FYU-981-004）

| | 例数 | 年齢（歳）** | 身長（cm） | 体重（kg） | BMI（kg/m²） |
|---|---|---|---|---|---|
| 高齢者男性 | 6 | 71.3 ± 2.9 | 164.27 ± 6.83 | 59.03 ± 8.36 | 21.78 ± 2.29 |
| 非高齢者男性 | 6 | 25.0 ± 4.6 | 170.88 ± 6.48 | 67.57 ± 5.32 | 23.08 ± 1.00 |
| 高齢者女性 | 6 | 69.3 ± 2.3 | 153.78 ± 3.45 | 52.97 ± 4.56 | 22.33 ± 1.36 |
| 非高齢者女性 | 6 | 26.7 ± 4.4 | 158.73 ± 6.01 | 52.43 ± 8.62 | 20.63 ± 2.08 |
| 分散分析 | | — | F=9.487 | F=6.162 | F=2.056 |
| | | — | P<0.001* | P=0.004* | P=0.138* |

各値は平均値±標準偏差
*：p<0.15
**：同意取得時
［CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.1.1.1改変］

（5）薬物動態・薬力学の結果

1）薬物動態

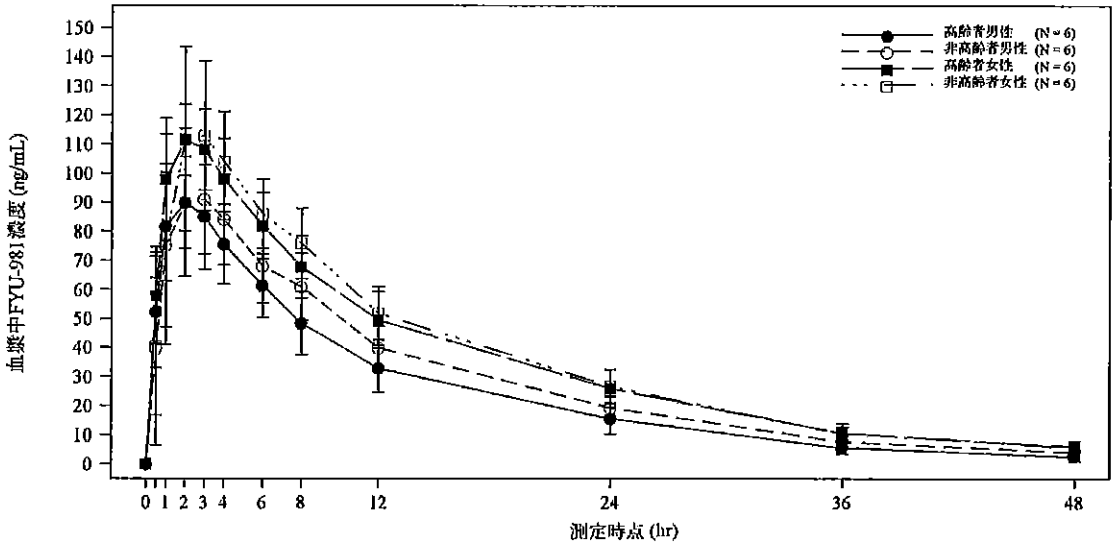
a）血漿中 FYU-981 濃度

各群の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.6.8-1 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.8-4 に，PK パラメータの群間比較を表 2.7.6.8-5 に，PK パラメータの幾何平均比を表 2.7.6.8-6 に示した．

各群とも血漿中 FYU-981 濃度は似た推移を示し，投与後約 2～3 時間で $T_{max}$ に達したのち徐々に低下し，9.28～10.92 hr の半減期で消失した．各群（高齢者男性，非高齢者男性，高齢者女性，非高齢者女性）の PK パラメータ（平均値±標準偏差）は，$C_{max}$ はそれぞれ 93.30±16.07，100.92±21.20，112.07±12.66 及び 116.15±26.67 ng/mL，$AUC_{0\text{-}inf}$ はそれぞれ 1209.38±290.88，1424.76±242.34，1797.95±357.84 及び 1832.67±345.74 ng·hr/mL であった．また，見かけの全身クリアランス（$CL_{tot}/F$）はそれぞれ 0.870±0.220，0.723±0.152，0.574±0.112 及び 0.565±0.125 L/hr，見かけの分布容積（Vd/F）はそれぞれ 11.42±1.86，10.81±3.00，8.91±0.98 及び 8.51±1.76 L であったが，平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}t}$）は各群とも 11.33～13.05 hr であった．

PK パラメータの群間比較結果から，高齢者と非高齢者では，血漿中 FYU-981 の主要な PK パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$）に有意差は認められなかった．男性と女性では，高齢者間で $C_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ に有意差が認められたが，非高齢者間では各 PK パラメータに有意差は認められなかった．有意差の認められた $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ について体重補正（各パラメータに体重を乗じた補正）を行うと各パラメータに有意差は認められず，これらの違いは体重（体格差）が一因と考えられた．

図 2.7.6.8-1　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（FYU-981-004）




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

表 2.7.6.8-4　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-004）

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

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

表 2.7.6.8-5　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータの群間比較（FYU-981-004）

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

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

表 2.7.6.8-6 単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータの群間比較（幾何平均比）(FYU-981-004)

| 幾何平均比 | 高齢者男性／非高齢者男性 | 高齢者女性／非高齢者女性 | 高齢者／非高齢者 | 高齢者男性／高齢者女性 | 非高齢者男性／非高齢者女性 | 男性／女性 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 0.93 | 0.98 | 0.96 | 0.83 | 0.87 | 0.85 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 0.85 | 0.98 | 0.91 | 0.68 | 0.78 | 0.73 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | 0.84 | 0.98 | 0.91 | 0.67 | 0.78 | 0.72 |
| 体重補正 | | | | | | |
| $C_{max}$ (ng·kg/mL) | — | — | — | 0.91 | 1.14 | 1.02 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr·kg/mL) | — | — | — | 0.75 | 1.02 | 0.87 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/·kg mL) | — | — | — | 0.73 | 1.02 | 0.86 |

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

b) 血漿中代謝物濃度

各群の血漿中代謝物（グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）濃度推移の PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-8 に示した．

各群のグルクロン酸抱合体は血漿中に僅かに検出された程度で，最大濃度でも 2.2 ng/mL であり，まったく検出されなかった症例も認められた（定量限界：1 ng/mL）．硫酸抱合体はグルクロン酸抱合体に比べ高濃度で検出されたが，それでも最大濃度は 3.7 ng/mL であった．

表 2.7.6.8-7 単回経口投与時の血漿中グルクロン酸抱合体の PK パラメータ (FYU-981-004)

| PKパラメータ | 高齢者男性 (N=6) 例数 | 高齢者男性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 | 非高齢者男性 (N=6) 例数 | 非高齢者男性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 | 高齢者女性 (N=6) 例数 | 高齢者女性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 | 非高齢者女性 (N=6) 例数 | 非高齢者女性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5 | 1.64 ± 0.33 | 3 | N.C. | 6 | 1.48 ± 0.25 | 3 | N.C. |
| $T_{max}$ (hr) | 5 | 1.80 ± 0.84 | 3 | N.C. | 6 | 2.17 ± 0.75 | 3 | N.C. |
| $T_{1/2}$ (hr) | 4 | 11.76 ± 3.72 | 1 | N.C. | 5 | 11.47 ± 3.40 | 0 | N.C. |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 5 | 7.48 ± 2.84 | 3 | N.C. | 6 | 8.16 ± 4.45 | 3 | N.C. |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | 4 | 25.58 ± 2.83 | 1 | N.C. | 5 | 27.04 ± 8.36 | 0 | N.C. |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | 4 | 39.443 ± 4.177 | 1 | N.C. | 5 | 39.675 ± 11.164 | 0 | N.C. |
| kel (1/hr) | 4 | 0.0646 ± 0.0247 | 1 | N.C. | 5 | 0.0656 ± 0.0224 | 0 | N.C. |
| Vd/F (L) | 4 | 655.78 ± 161.84 | 1 | N.C. | 5 | 616.26 ± 93.47 | 0 | N.C. |
| $MRT_{0-t}$ (hr) | 5 | 3.41 ± 0.75 | 3 | N.C. | 6 | 3.83 ± 1.29 | 3 | N.C. |

N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
[CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.1.15改変]

表 2.7.6.8-8 単回経口投与時の血漿中硫酸抱合体の PK パラメータ (FYU-981-004)

| PKパラメータ | 高齢者男性 (N=6) 例数 | 高齢者男性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 | 非高齢者男性 (N=6) 例数 | 非高齢者男性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 | 高齢者女性 (N=6) 例数 | 高齢者女性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 | 非高齢者女性 (N=6) 例数 | 非高齢者女性 (N=6) 平均値 ± 標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 6 | 2.37 ± 0.84 | 6 | 1.83 ± 0.45 | 6 | 2.65 ± 0.82 | 6 | 1.95 ± 0.65 |
| $T_{max}$ (hr) | 6 | 2.67 ± 1.51 | 6 | 2.00 ± 0.89 | 6 | 2.50 ± 1.87 | 6 | 2.33 ± 0.82 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 4 | 7.53 ± 1.87 | 4 | 11.22 ± 8.15 | 5 | 10.38 ± 10.03 | 5 | 7.36 ± 4.20 |
| $AUC_{0-t}$ (ng·hr/mL) | 6 | 13.68 ± 7.88 | 6 | 7.73 ± 4.14 | 6 | 17.55 ± 6.89 | 6 | 11.58 ± 4.49 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL) | 4 | 30.78 ± 7.60 | 4 | 25.93 ± 13.98 | 5 | 34.21 ± 13.79 | 5 | 23.86 ± 5.87 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | 4 | 33.964 ± 8.001 | 4 | 45.822 ± 18.736 | 5 | 33.476 ± 13.575 | 5 | 44.222 ± 11.954 |
| kel (1/hr) | 4 | 0.0976 ± 0.0303 | 4 | 0.0880 ± 0.0512 | 5 | 0.1018 ± 0.0493 | 5 | 0.1243 ± 0.0720 |
| Vd/F (L) | 4 | 358.37 ± 83.19 | 4 | 584.78 ± 159.82 | 5 | 398.59 ± 218.71 | 5 | 421.92 ± 154.26 |
| $MRT_{0-t}$ (hr) | 6 | 4.05 ± 1.15 | 6 | 3.80 ± 1.01 | 6 | 4.81 ± 0.80 | 6 | 5.11 ± 1.19 |

N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
[CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.1.17改変]

c）尿中排泄

各群の尿中 FYU-981 及び代謝物（グルクロン酸抱合体，硫酸抱合体）の排泄量及び排泄率の要約統計量を表 2.7.6.8-9，表 2.7.6.8-10 及び表 2.7.6.8-11 に示した．

各群（高齢者男性，非高齢者男性，高齢者女性，非高齢者女性）の尿中 FYU-981 排泄率（平均値±標準偏差）は，投与後 24 時間までにそれぞれ 0.8756±0.3334，1.3345±0.3235，0.6720±0.1383 及び 0.9305±0.3473%，投与後 48 時間までにそれぞれ 0.9509±0.4314，1.5081±0.4300，0.8200±0.2456 及び 1.0498±0.4748%であった．本薬の尿中への未変化体の排泄は，最も多い群でも約 1.5%で，投与後 24 時間までにそのほとんどが排泄された．また，各群のグルクロン酸抱合体の排泄率（平均値±標準偏差）は，それぞれ投与後 48 時間までに 33.0410±5.8340，40.3523±4.2646，34.6284±3.9619 及び 32.7018±5.1850%，硫酸抱合体の排泄率はそれぞれ 15.9008±3.2127，15.0542±3.9101，13.9246±3.1349 及び 12.7163±1.7776%であった．

代謝物については，いずれの群でもグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の血漿中濃度は極めて低く，投与後 48 時間までの尿中グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の排泄率は，それぞれ 32.7018～40.3523%及び 12.7163～15.9008%であった．

表 2.7.6.8-9　単回経口投与時の尿中 FYU-981 の排泄（FYU-981-004）

| PKパラメータ | 高齢者男性 (N＝6) | | 非高齢者男性 (N＝6) | | 高齢者女性 (N＝6) | | 非高齢者女性 (N＝6) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 | 例数 | 平均値 ± 標準偏差 |
| $Ae_{0\text{-}6}$ (μg) | 6 | 2.57 ± 1.15 | 6 | 4.68 ± 2.07 | 6 | 1.99 ± 0.31 | 6 | 2.82 ± 0.95 |
| $Ae_{6\text{-}12}$ (μg) | 6 | 3.11 ± 1.93 | 6 | 2.90 ± 1.01 | 6 | 1.65 ± 0.50 | 6 | 1.91 ± 0.90 |
| $Ae_{12\text{-}24}$ (μg) | 6 | 3.08 ± 1.33 | 6 | 5.77 ± 2.10 | 6 | 3.08 ± 1.09 | 6 | 4.58 ± 2.05 |
| $Ae_{24\text{-}48}$ (μg) | 6 | 0.75 ± 1.17 | 6 | 1.74 ± 1.45 | 6 | 1.48 ± 1.23 | 6 | 1.19 ± 1.31 |
| $Ae_{0\text{-}12}$ (μg) | 6 | 5.68 ± 2.51 | 6 | 7.58 ± 2.23 | 6 | 3.64 ± 0.67 | 6 | 4.73 ± 1.68 |
| $Ae_{0\text{-}24}$ (μg) | 6 | 8.76 ± 3.33 | 6 | 13.34 ± 3.23 | 6 | 6.72 ± 1.38 | 6 | 9.30 ± 3.47 |
| $Ae_{0\text{-}48}$ (μg) | 6 | 9.51 ± 4.31 | 6 | 15.08 ± 4.30 | 6 | 8.20 ± 2.46 | 6 | 10.50 ± 4.75 |
| $fe_{0\text{-}6}$ (%) | 6 | 0.2568 ± 0.1149 | 6 | 0.4682 ± 0.2066 | 6 | 0.1991 ± 0.0312 | 6 | 0.2820 ± 0.0948 |
| $fe_{6\text{-}12}$ (%) | 6 | 0.3111 ± 0.1933 | 6 | 0.2897 ± 0.1011 | 6 | 0.1648 ± 0.0497 | 6 | 0.1910 ± 0.0899 |
| $fe_{12\text{-}24}$ (%) | 6 | 0.3077 ± 0.1327 | 6 | 0.5766 ± 0.2096 | 6 | 0.3080 ± 0.1093 | 6 | 0.4575 ± 0.2046 |
| $fe_{24\text{-}48}$ (%) | 6 | 0.0753 ± 0.1166 | 6 | 0.1736 ± 0.1450 | 6 | 0.1480 ± 0.1233 | 6 | 0.1194 ± 0.1315 |
| $fe_{0\text{-}12}$ (%) | 6 | 0.5679 ± 0.2510 | 6 | 0.7579 ± 0.2227 | 6 | 0.3640 ± 0.0674 | 6 | 0.4730 ± 0.1681 |
| $fe_{0\text{-}24}$ (%) | 6 | 0.8756 ± 0.3334 | 6 | 1.3345 ± 0.3235 | 6 | 0.6720 ± 0.1383 | 6 | 0.9305 ± 0.3473 |
| $fe_{0\text{-}48}$ (%) | 6 | 0.9509 ± 0.4314 | 6 | 1.5081 ± 0.4300 | 6 | 0.8200 ± 0.2456 | 6 | 1.0498 ± 0.4748 |

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

表 2.7.6.8-10　単回経口投与時の尿中グルクロン酸抱合体の排泄（FYU-981-004）

| PKパラメータ | 高齢者男性 (N=6) | | 非高齢者男性 (N=6) | | 高齢者女性 (N=6) | | 非高齢者女性 (N=6) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 |
| $Ae_{0-6}$ (μg) | 6 | 137.46±29.33 | 6 | 191.00±44.93 | 6 | 148.65±23.73 | 6 | 151.78±21.17 |
| $Ae_{6-12}$ (μg) | 6 | 140.68±47.82 | 6 | 160.73±12.67 | 6 | 131.99±15.84 | 6 | 122.73±19.11 |
| $Ae_{12-24}$ (μg) | 6 | 132.63±24.97 | 6 | 149.98±17.66 | 6 | 130.87±22.81 | 6 | 125.01±30.88 |
| $Ae_{24-48}$ (μg) | 6 | 82.09±13.64 | 6 | 100.22±21.21 | 6 | 105.04±34.83 | 6 | 88.29±17.08 |
| $Ae_{0-12}$ (μg) | 6 | 278.14±61.60 | 6 | 351.73±56.59 | 6 | 280.63±29.45 | 6 | 274.51±36.51 |
| $Ae_{0-24}$ (μg) | 6 | 410.77±81.92 | 6 | 501.71±49.91 | 6 | 411.50±37.91 | 6 | 399.52±62.20 |
| $Ae_{0-48}$ (μg) | 6 | 492.87±87.02 | 6 | 601.93±63.61 | 6 | 516.54±59.10 | 6 | 487.81±77.34 |
| $fe_{0-6}$ (%) | 6 | 9.2149±1.9665 | 6 | 12.8044±3.0119 | 6 | 9.9650±1.5907 | 6 | 10.1751±1.4192 |
| $fe_{6-12}$ (%) | 6 | 9.4312±3.2056 | 6 | 10.7748±0.8495 | 6 | 8.8483±1.0618 | 6 | 8.2277±1.2808 |
| $fe_{12-24}$ (%) | 6 | 8.8916±1.6738 | 6 | 10.0547±1.1840 | 6 | 8.7733±1.5293 | 6 | 8.3804±2.0703 |
| $fe_{24-48}$ (%) | 6 | 5.5034±0.9147 | 6 | 6.7184±1.4218 | 6 | 7.0418±2.3348 | 6 | 5.9186±1.1453 |
| $fe_{0-12}$ (%) | 6 | 18.6461±4.1298 | 6 | 23.5792±3.7938 | 6 | 18.8133±1.9742 | 6 | 18.4028±2.4473 |
| $fe_{0-24}$ (%) | 6 | 27.5377±5.4920 | 6 | 33.6339±3.3458 | 6 | 27.5866±2.5416 | 6 | 26.7832±4.1699 |
| $fe_{0-48}$ (%) | 6 | 33.0410±5.8340 | 6 | 40.3523±4.2646 | 6 | 34.6284±3.9619 | 6 | 32.7018±5.1850 |

fe：未変化体に換算して算出
［CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.1.15改変］

表 2.7.6.8-11　単回経口投与時の尿中硫酸抱合体の排泄（FYU-981-004）

| PKパラメータ | 高齢者男性 (N=6) | | 非高齢者男性 (N=6) | | 高齢者女性 (N=6) | | 非高齢者女性 (N=6) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 |
| $Ae_{0-6}$ (μg) | 6 | 56.33±13.79 | 6 | 66.25±22.05 | 6 | 50.46±16.82 | 6 | 47.67±10.28 |
| $Ae_{6-12}$ (μg) | 6 | 54.00±9.37 | 6 | 47.15±11.25 | 6 | 37.89±12.58 | 6 | 39.70±6.62 |
| $Ae_{12-24}$ (μg) | 6 | 50.14±17.17 | 6 | 39.81±11.50 | 6 | 46.63±9.15 | 6 | 36.50±5.31 |
| $Ae_{24-48}$ (μg) | 6 | 34.08±9.65 | 6 | 30.98±6.13 | 6 | 35.38±5.81 | 6 | 31.71±3.76 |
| $Ae_{0-12}$ (μg) | 6 | 110.33±16.41 | 6 | 113.40±32.11 | 6 | 88.35±26.74 | 6 | 87.37±15.85 |
| $Ae_{0-24}$ (μg) | 6 | 160.47±30.22 | 6 | 153.21±42.66 | 6 | 134.98±35.38 | 6 | 123.87±18.91 |
| $Ae_{0-48}$ (μg) | 6 | 194.55±39.31 | 6 | 184.19±47.84 | 6 | 170.37±38.36 | 6 | 155.58±21.75 |
| $fe_{0-6}$ (%) | 6 | 4.6039±1.1272 | 6 | 5.4151±1.8021 | 6 | 4.1245±1.3750 | 6 | 3.8962±0.8402 |
| $fe_{6-12}$ (%) | 6 | 4.4137±0.7661 | 6 | 3.8537±0.9196 | 6 | 3.0967±1.0283 | 6 | 3.2451±0.5408 |
| $fe_{12-24}$ (%) | 6 | 4.0979±1.4031 | 6 | 3.2536±0.9402 | 6 | 3.8113±0.7478 | 6 | 2.9832±0.4337 |
| $fe_{24-48}$ (%) | 6 | 2.7852±0.7890 | 6 | 2.5318±0.5013 | 6 | 2.8920±0.4753 | 6 | 2.5918±0.3074 |
| $fe_{0-12}$ (%) | 6 | 9.0177±1.3416 | 6 | 9.2687±2.6240 | 6 | 7.2213±2.1855 | 6 | 7.1413±1.2954 |
| $fe_{0-24}$ (%) | 6 | 13.1156±2.4702 | 6 | 12.5223±3.4864 | 6 | 11.0326±2.8913 | 6 | 10.1245±1.5452 |
| $fe_{0-48}$ (%) | 6 | 15.9008±3.2127 | 6 | 15.0542±3.9101 | 6 | 13.9246±3.1349 | 6 | 12.7163±1.7776 |

N.C.：半数以上が算出不能のため要約統計量を算出せず
fe：未変化体に換算して算出
［CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.1.17改変］

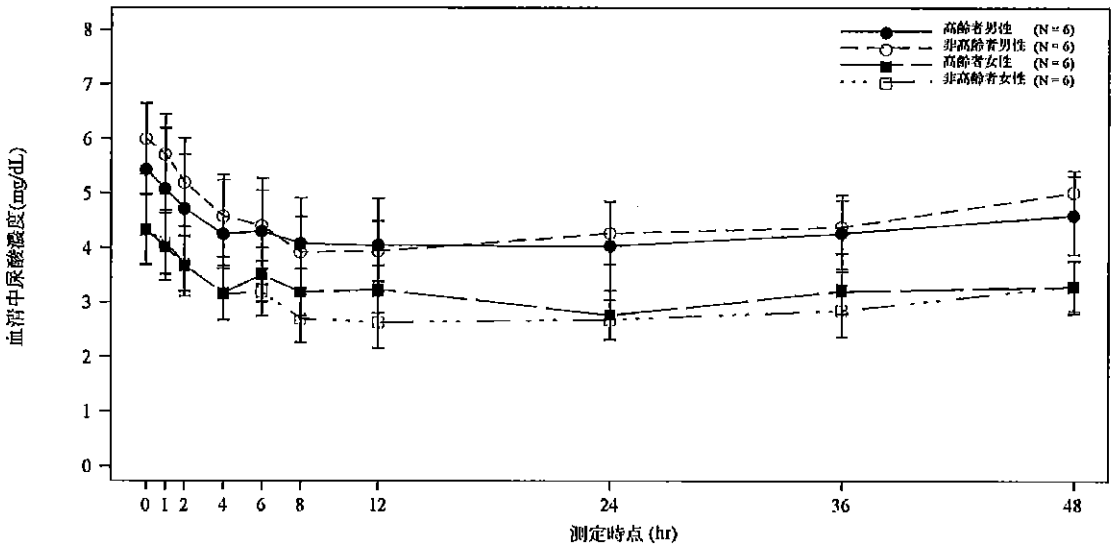
2）薬力学

a）血清中尿酸濃度

各群の血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.8-2 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.8-3 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの変化率の推移を図 2.7.6.8-4 に，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.8-12 に，PD パラメータの群間比較を表 2.7.6.8-13 に示した．

各群（高齢者男性，非高齢者男性，高齢者女性，非高齢者女性）の血清中尿酸濃度の投与前値（平均値±標準偏差）は，それぞれ 5.43±1.20，6.00±0.65，4.33±0.66 及び 4.33±0.64 mg/dL で，男性に比べ女性で低かった．各群とも FYU-981 投与 1 時間後から血清中尿酸濃度の低下が見られ，投与 8～24 時間後に最も低下し，その後上昇したが，投与 48 時間後においても投与前値よりも低い濃度であった．また，各群の中で，血清中尿酸濃度変化量が最も大きく変動して推移した群は非高齢者男性で，血清中尿酸濃度低下率が最も大きく変化して推移した群は非高齢者女性であった．各群（高齢者男性，非高齢者男性，高齢者女性，非高齢者女性）の PD パラメータ（平均値±標準偏差）は，$\Delta EC_{max}$ がそれぞれ-1.47±0.49，-2.13±0.49，-1.57±0.34 及び-1.77±0.34 mg/dL，$\Delta AUEC_{0\text{-}48}$ がそれぞれ，-56.98±22.30，-76.40±23.57，-56.27±13.75 及び-68.15±13.49 mg･hr/dL であった．PD パラメータの群間比較の結果，高齢者男性と非高齢者男性間では $\Delta EC_{max}$ に有意差が認められたが，高齢者女性と非高齢者女性間では各パラメータとも有意差は認められず，全体では $\Delta EC_{max}$ に有意差が認められた．

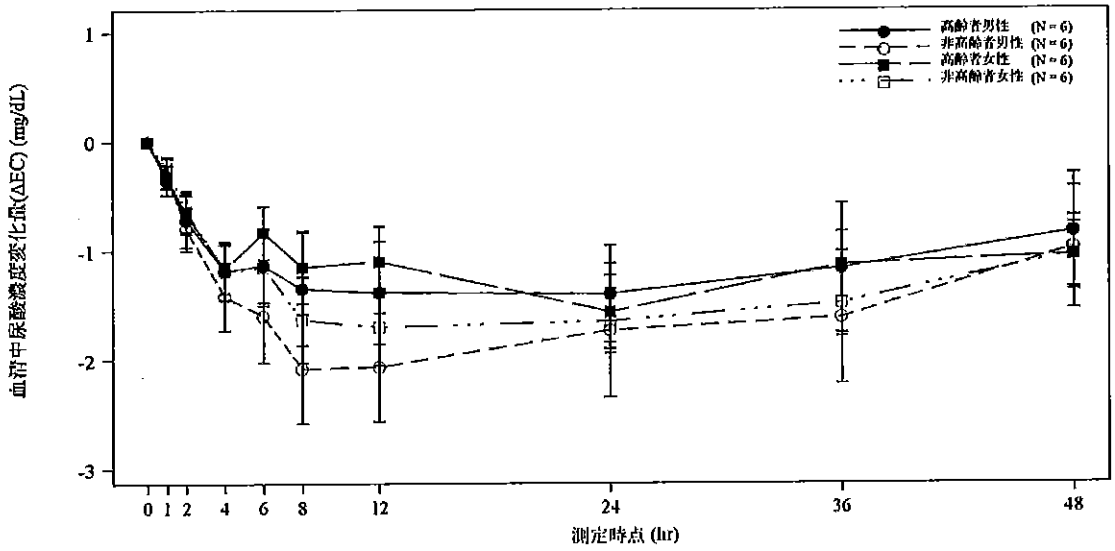
図 2.7.6.8-2　単回経口投与時の血清中尿酸濃度の推移（FYU-981-004）




平均値±標準偏差

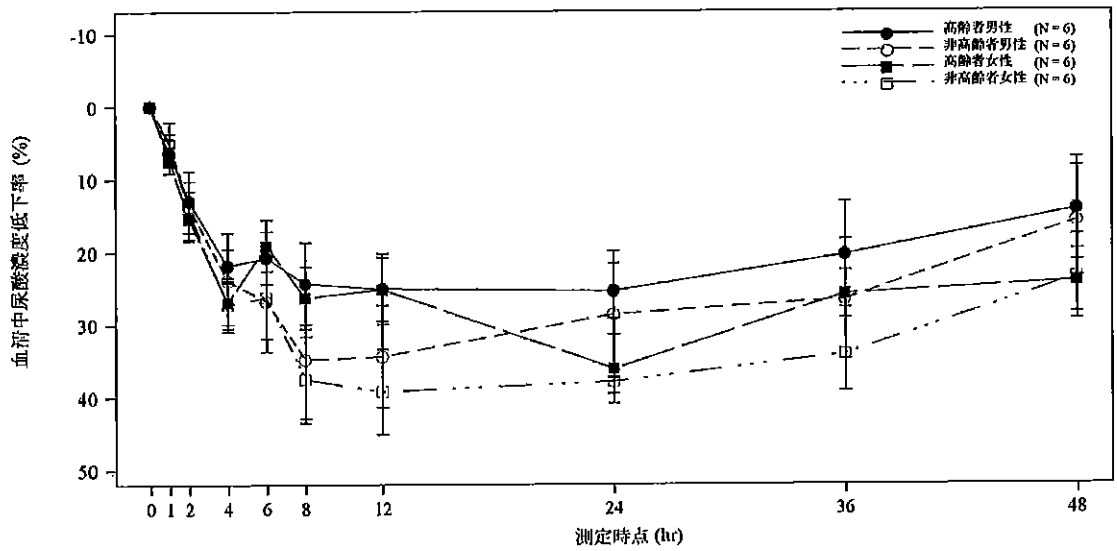
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.2.1]

図 2.7.6.8-3　単回経口投与時の血清中尿酸濃度変化量の推移（FYU-981-004）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.2.2]

図 2.7.6.8-4　単回経口投与時の血清中尿酸濃度低下率の推移（FYU-981-004）




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.2.3]

表 2.7.6.8-12　単回経口投与時の血清及び尿中尿酸の PD パラメータ（FYU-981-004）

| | 高齢者男性 | 非高齢者男性 | 男性 | 高齢者女性 | 非高齢者女性 | 女性 | 高齢者 | 非高齢者 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 例数 | 6 | 6 | 12 | 6 | 6 | 12 | 12 | 12 |
| $\Delta EC_{max}$ (mg/dL) | -1.47 ± 0.49 | -2.13 ± 0.49 | -1.80 ± 0.58 | -1.57 ± 0.34 | -1.77 ± 0.34 | -1.67 ± 0.34 | -1.52 ± 0.40 | -1.95 ± 0.45 |
| $\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL) | -56.98 ± 22.30 | -76.40 ± 23.57 | -66.69 ± 24.11 | -56.27 ± 13.75 | -68.15 ± 13.49 | -62.21 ± 14.39 | -56.62 ± 17.67 | -72.28 ± 18.81 |
| $Ae_{24-0}$ (mg) | 489.58 ± 103.70 | 507.32 ± 72.37 | — | 391.84 ± 66.16 | 385.16 ± 75.58 | — | — | — |
| $Ae_{0-24}$ (mg) | 849.77 ± 118.02 | 1058.84 ± 68.56 | — | 745.67 ± 71.38 | 768.89 ± 106.12 | — | — | — |
| $Ae_{24-48}$ (mg) | 419.30 ± 57.37 | 453.78 ± 76.11 | — | 398.20 ± 50.22 | 383.20 ± 39.24 | — | — | — |
| $Ae_{0-48}$ (mg) | 1269.07 ± 168.33 | 1512.62 ± 115.34 | — | 1143.87 ± 118.60 | 1152.09 ± 134.95 | — | — | — |
| $CL_{R-24-0}$ (mL/min) | 6.41 ± 1.45 | 5.94 ± 1.06 | — | 6.39 ± 1.43 | 6.25 ± 1.30 | — | — | — |
| $CL_{R0-24}$ (mL/min) | 14.32 ± 2.20 | 17.35 ± 2.59 | — | 16.46 ± 3.12 | 18.49 ± 1.90 | — | — | — |
| $CL_{R24-48}$ (mL/min) | 6.91 ± 1.27 | 7.05 ± 1.36 | — | 9.07 ± 1.92 | 9.22 ± 1.24 | — | — | — |
| $FE_{24-0}$ (%) | 6.10 ± 1.05 | 4.24 ± 0.55 | 5.17 ± 1.26 | 6.02 ± 1.09 | 5.42 ± 0.87 | 5.72 ± 0.99 | 6.06 ± 1.02 | 4.83 ± 0.93 |
| $FE_{0-24}$ (%) | 14.00 ± 1.48 | 13.07 ± 2.52 | 13.53 ± 2.03 | 15.11 ± 2.47 | 14.85 ± 1.85 | 14.98 ± 2.09 | 14.56 ± 2.03 | 13.96 ± 2.30 |
| $FE_{24-48}$ (%) | 6.78 ± 0.81 | 5.52 ± 0.96 | 6.15 ± 1.07 | 7.74 ± 1.46 | 7.37 ± 1.56 | 7.56 ± 1.46 | 7.26 ± 1.23 | 6.45 ± 1.57 |
| $FE_{0-24}/FE_{24-0}$ | 2.33 ± 0.33 | 3.12 ± 0.68 | 2.73 ± 0.65 | 2.52 ± 0.12 | 2.76 ± 0.29 | 2.64 ± 0.25 | 2.42 ± 0.25 | 2.94 ± 0.53 |
| $FE_{24-48}/FE_{24-0}$ | 1.13 ± 0.14 | 1.31 ± 0.23 | 1.22 ± 0.20 | 1.29 ± 0.12 | 1.36 ± 0.18 | 1.32 ± 0.15 | 1.21 ± 0.15 | 1.34 ± 0.20 |

各値は平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.2.7，表14.2.2.9，表14.2.2.10，表14.2.2.11，表14.2.2.14改変]

表 2.7.6.8-13　単回経口投与時の PD パラメータの群間比較（FYU-981-004）

| p値 | 高齢者男性 vs 非高齢者男性 | 高齢者女性 vs 非高齢者女性 | 高齢者 vs 非高齢者 | 高齢者男性 vs 高齢者女性 | 非高齢者男性 vs 非高齢者女性 | 男性 vs 女性 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $\Delta EC_{max}$ (mg/dL) | 0.040* | 0.334 | 0.021* | 0.689 | 0.164 | 0.501 |
| $\Delta AUEC_{0-48}$ (mg·hr/dL) | 0.173 | 0.162 | 0.047* | 0.949 | 0.474 | 0.586 |
| $FE_{24-0}$ (%) | 0.003* | 0.313 | 0.005* | 0.901 | 0.019* | 0.248 |
| $FE_{0-24}$ (%) | 0.453 | 0.837 | 0.506 | 0.368 | 0.194 | 0.100 |
| $FE_{24-48}$ (%) | 0.035* | 0.676 | 0.171 | 0.187 | 0.034* | 0.013* |
| $FE_{0-24}/FE_{24-0}$ | 0.029* | 0.082 | 0.006* | 0.223 | 0.265 | 0.674 |
| $FE_{24-48}/FE_{24-0}$ | 0.114 | 0.434 | 0.083 | 0.056 | 0.705 | 0.172 |

*：$p < 0.05$（平均の差のt検定）

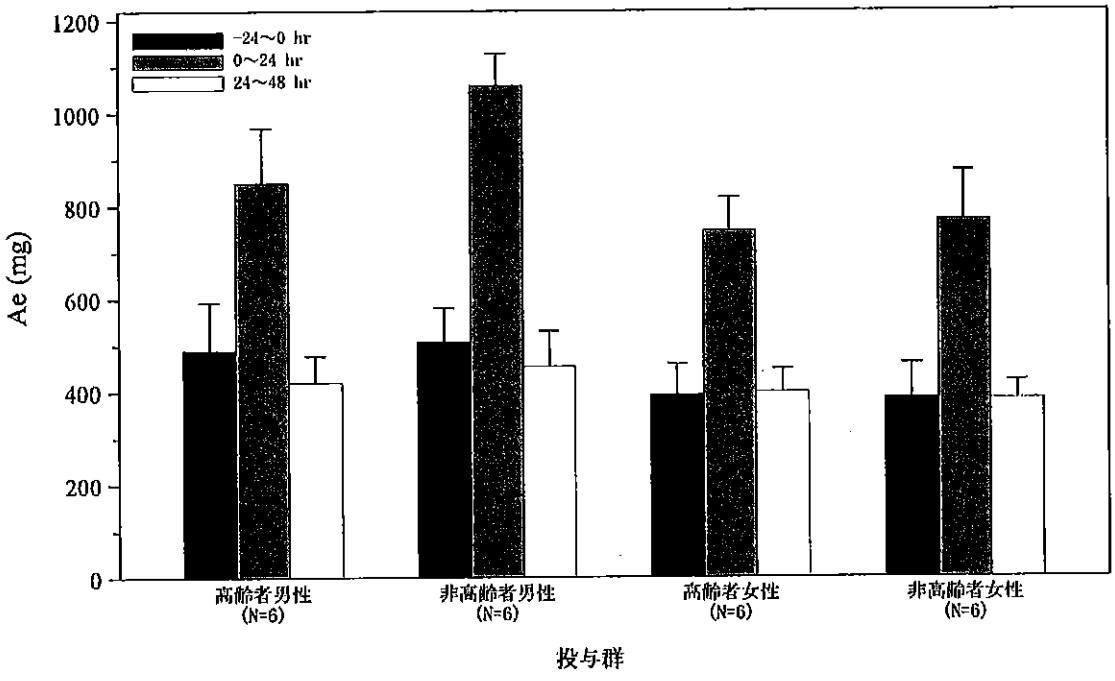
[CSR FYU-981-004（資料5.3.3.3-3）表14.2.2.9，表14.2.2.10，表14.2.2.11，表14.2.2.12，表14.2.2.13，表14.2.2.14改変]

b）尿中尿酸濃度

各群の尿中尿酸排泄量（$Ae_{0-t}$）の推移を図 2.7.6.8-5 に，尿中尿酸クリアランス（$CL_R$）の推移を図 2.7.6.8-6 に，尿中尿酸排泄率（FE）の推移を図 2.7.6.8-7 に，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.8-12 に，PD パラメータの群間比較を表 2.7.6.8-13 に示した．

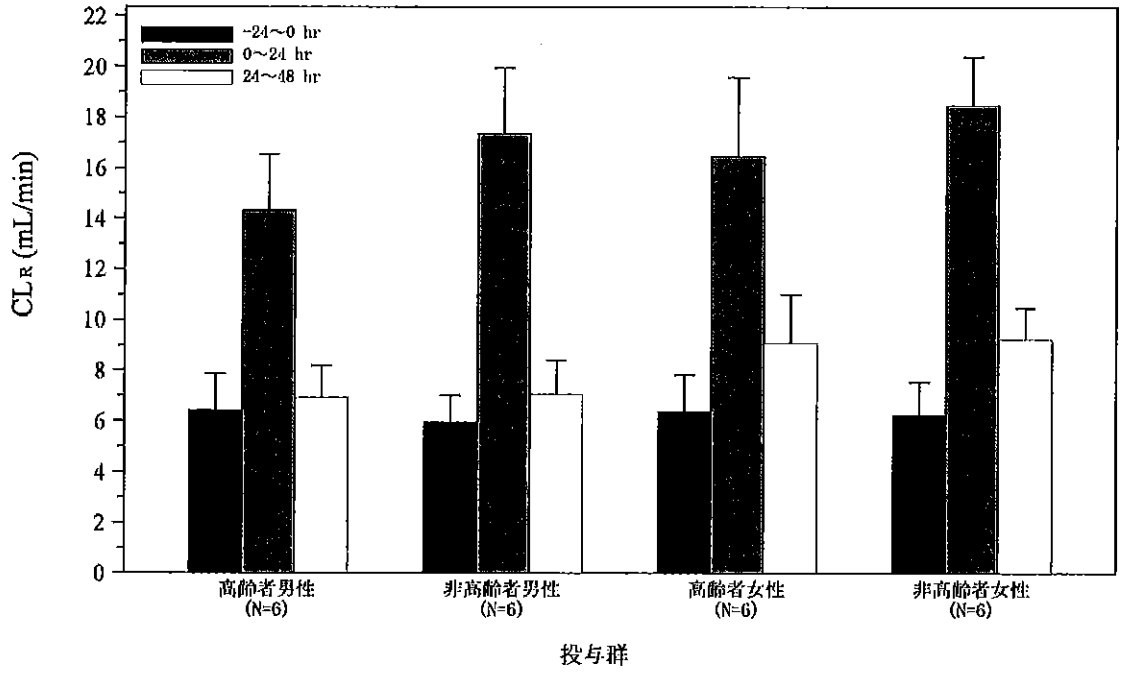
各群とも FYU-981 投与後 $CL_R$ 及び FE が亢進し，$Ae_{0-24}$ は投与前値（$Ae_{-24-0}$）に比べ約 2 倍に増加したが，$Ae_{24-48}$ は低下し投与前値と同程度の排泄量となった．また，PD パラメータの群間比較の結果，高齢者男性と非高齢者男性間では $FE_{-24-0}$，$FE_{24-48}$ 及び $FE_{0-24}/FE_{-24-0}$ に有意差が認められたが，高齢者女性と非高齢者女性間では各パラメータとも有意差は認められず，全体では $FE_{-24-0}$ 及び $FE_{0-24}/FE_{-24-0}$ に有意差が認められた．また，男性と女性では，高齢者男性と高齢者女性間の PD パラメータに有意差は認められなかったが，非高齢者男性と非高齢者女性間では $FE_{-24-0}$ 及び $FE_{24-48}$ に有意差が認められ，これは女性ホルモン（エストロゲン）による尿酸クリアランスの増加が一因と推察された[1)]．しかし，両者の血清中尿酸濃度低下率の経時推移は比較的近似していることから，性差に伴う薬力学（血清中尿酸濃度低下作用）への影響は少ないものと推察された．

図 2.7.6.8-5　単回経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移（FYU-981-004）



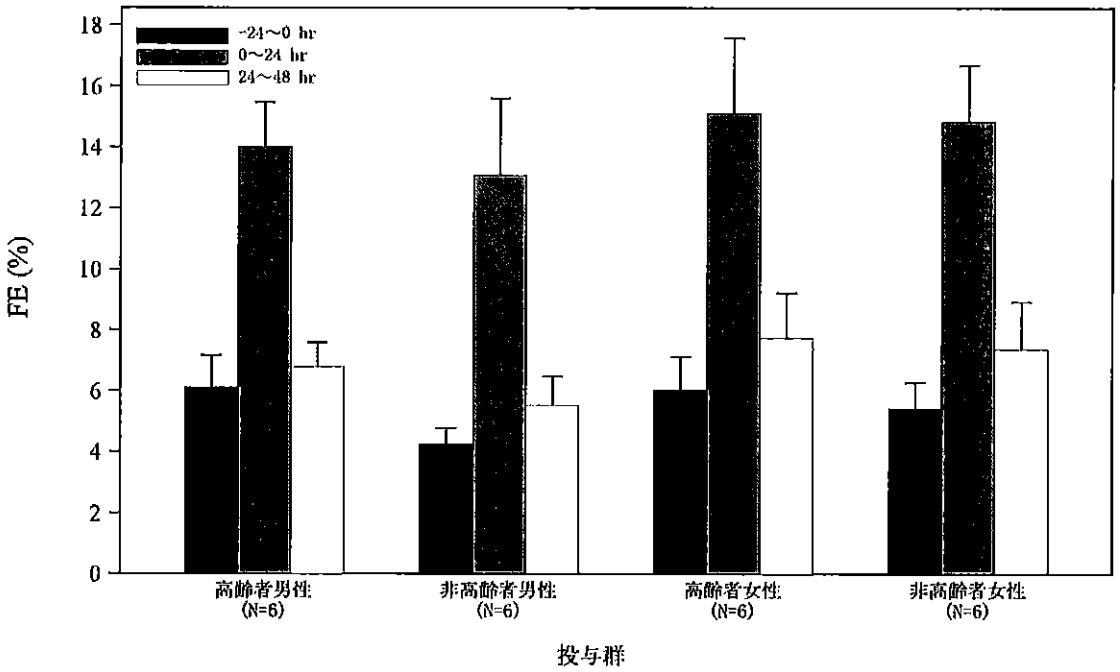

平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.2.4]

図 2.7.6.8-6　単回経口投与時の尿中尿酸クリアランスの推移




平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.2.5]

図 2.7.6.8-7　単回経口投与時の尿中尿酸排泄率の推移




平均値+標準偏差
[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）図 14.2.2.6]

(6) 安全性の結果

本試験における有害事象名は MedDRA/J Ver.17.0 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.8-14 に示した．

安全性評価対象例数 24 例中 14 例（58.3%）23 件に有害事象が認められたが，全て重症度は「軽度」，重篤度は「非重篤」と判断され，無処置で「消失（回復）」した．

各群の発現例数（発現率）発現件数は，高齢者男性に 3 例（50.0%）4 件，非高齢者男性に 3 例（50.0%）3 件，高齢者女性に 3 例（50.0%）4 件，非高齢者女性に 5 例（83.3%）12 件であった．

表 2.7.6.8-14 有害事象一覧（FYU-981-004）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 有害事象発現症例数（発現率（%））<br>高齢者男性 | 非高齢者男性 | 高齢者女性 | 非高齢者女性 | 全体合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | | | | | |
| 上室性期外収縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 2 (8.3) |
| 下痢 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 硬便 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 0 (0.0) | 2 (8.3) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (8.3) |
| 軟便 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 2 (8.3) |
| 一般・全身傷害および投与部位の状態 | | | | | |
| 倦怠感 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 尿中 β2 ミクログロブリン増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 尿中白血球陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 3 (12.5) |
| 尿沈渣陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (8.3) |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 細菌検査陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 尿円柱陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| α1 ミクログロブリン増加 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 発現件数 | 4 | 3 | 4 | 12 | 23 |
| 発現症例数 | 3 | 3 | 3 | 5 | 14 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 発現率（%）※ | 50.0 | 50.0 | 50.0 | 83.3 | 58.3 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

[CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.3.1.2 改変]

2) 副作用

副作用一覧を表 2.7.6.8-15 に示した．

副作用は，24 例中 6 例（25.0%）認められ，各群の発現例数（発現率）は高齢者男性に 1 例（16.7%），高齢者女性に 2 例（33.3%），非高齢者女性に 3 例（50.0%）であった．非高齢者男性には副作用は認められなかった．

高齢者男性に尿円柱陽性が 1 例（16.7%），高齢者女性に上室性期外収縮が 1 例（16.7%）及び硬便が 1 例（16.7%），非高齢者女性に尿中白血球陽性が 3 例（50.0%），尿沈渣陽性が 2 例（33.3%）及び細菌検査陽性が 1 例（16.7%）認められ，因果関係は全て「関連あるかもしれない」であった．

表 2.7.6.8-15　副作用一覧（FYU-981-004）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用発現症例数（発現率（%））<br>高齢者男性 | 非高齢者男性 | 高齢者女性 | 非高齢者女性 | 全体合計 |
|---|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | | | | | |
| 上室性期外収縮 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 胃腸障害 | | | | | |
| 硬便 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 臨床検査 | | | | | |
| 尿中白血球陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 3 (50.0) | 3 (12.5) |
| 尿沈渣陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (33.3) | 2 (8.3) |
| 細菌検査陽性 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 1 (4.2) |
| 尿円柱陽性 | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (4.2) |
| 発現件数 | 1 | 0 | 2 | 7 | 10 |
| 発現症例数 | 1 | 0 | 2 | 3 | 6 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 6 | 24 |
| 発現率（%）※ | 16.7 | 0.0 | 33.3 | 50.0 | 25.0 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
［CSR FYU-981-004（資料 5.3.3.3-3）表 14.3.1.6 改変］

3）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

本治験において，死亡例はなかった．

b）その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象はなかった．

c）他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した．

本治験において，他の重要な有害事象はなかった．

4）臨床検査

臨床検査値における計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各群の各時点ともに投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値においては，基準値外が散見されたが，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．異常変動（有害事象）と認められた項目は，入院期間中の白血球反応で非高齢者女性 1 例，尿沈渣で高齢者男性 1 例及び非高齢者女性 3 例，事後検査の血清血糖で非高齢者女性 1 例，尿 AMG，尿 BMG 及び尿ケトン体でいずれも高齢者男性 1 例であり，これらのうち，白血球反応（非高齢者女性 1 例），尿沈渣（高齢者男性 1 例及び非高齢者女性 3 例）が副作用と判定された．なお，尿潜血において，入院期間中と事後検査で非高齢者女性各 1 例が月経のために判定不能とされた．クレアチニンクリアランスにおいて，高齢者男性及び高齢者女性の投与後 24～48 時間で投与前値と有意差が認められたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．

5) 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

バイタルサイン（体温，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有意差が認められた項目が散見されたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．12誘導心電図において，各群とも投与前と有意差は認められなかった．個々の被験者においては高齢者女性の2例（1例：投与4時間後，1例：投与24時間後）に臨床的に問題となる所見が認められ，そのうちの1例（投与24時間後）は異常変動（有害事象）とされ，副作用（上室性期外収縮）と判定された．

自他覚所見について，医師診察において異常所見が散見されたが，副作用と判定された事象は高齢者女性1例の硬便のみで，治験薬投与約7時間後に発現し，その約24時間後には「消失（回復）」した．

(7) まとめ

薬物動態において，高齢者と非高齢者では，血漿中FYU-981の主要なPKパラメータに有意差は認められなかった．また，男性と女性では，高齢者間で$C_{max}$等に有意差が認められたが，非高齢者間では各PKパラメータに有意差は認められなかった．この差は体重（体格差）が一因と考えられた．

薬力学において，高齢者男性と非高齢者男性間では一部のパラメータに有意差が認められたが，全体的な両群の薬力学にほとんど差はないものと考えられた．また，高齢者女性と非高齢者女性間ではPDパラメータに有意差は認められなかった．男性と女性では，高齢者男性と高齢者女性間のPDパラメータに有意差は認められなかったが，非高齢者男性と非高齢者女性間では$FE_{24-0}$及び$FE_{24-48}$に有意差が認められ，これは女性ホルモン（エストロゲン）による尿酸クリアランスの増加が一因と推察された[1)]．両者の血清中尿酸濃度低下率の経時推移は比較的近似していることから，性差に伴う薬力学（血清中尿酸濃度低下作用）への影響は少ないものと推察された．

安全性においては，有害事象・副作用が認められたが，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，クレアチニンクリアランス，バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数），12誘導心電図においては特記すべきものは認められなかった．

以上の結果から，本薬の薬物動態及び薬力学において，加齢に伴う大きな影響は認められず，また，安全性についても特段の臨床的に問題となるような有害事象及び副作用は認められなかったことより，本薬は高齢者に対しても用量調節をせずに適用可能であることが示された．

## 2.7.6.9 FYU-981 オキサプロジンとの臨床薬物相互作用試験（FYU-981-017）[資料 5.3.3.4-1]

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.9-2 に示した.

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（FYU-981-017）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性を対象として，FYU-981 の薬物動態及び安全性に対するオキサプロジン併用の影響について検討する. |
| 試験のデザイン | 非盲検 2 期上乗せ試験 |
| 開発フェーズ | 第 I 相試験 |
| 被験者母集団 | 健康成人男性 |
| 選択基準 | (1) 本人の自由意思により治験への参加を希望した者で，同意能力を有し，本人による治験参加の同意が文書で得られた者<br>(2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の男性<br>(3) スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m$^2$ 以上 25.0 kg/m$^2$ 未満の者 |
| 除外基準 | (1) 治験責任（分担）医師が治験参加に不適当と考える，心臓，肝臓，腎臓，肺，血液，消化管，甲状腺，精神神経，代謝・電解質等に関する障害のある者，又は既往歴のある者<br>(2) スクリーニング時の免疫学的検査が陽性の者<br>(3) 薬物アレルギー又は薬物過敏症のある者<br>(4) 腹部超音波検査等で尿路結石が認められた者<br>(5) 第 1 期の被験薬投与前 7 日以内に一般用医薬品・要指導医薬品を含む医薬品又はビタミン剤（栄養ドリンクを含む）を使用した者<br>(6) 第 1 期の被験薬投与前 4 週以内にセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>(7) 第 1 期の被験薬投与前 7 日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>(8) スクリーニング時の尿中薬物検査又はアルコール検査が陽性の者<br>(9) 薬物乱用，アルコール中毒の症状のある者又は既往歴のある者<br>(10) 第 1 期被験薬投与前 3 日以内に飲酒した者<br>(11) 第 1 期被験薬投与前 3 日以内に過度の運動をした者<br>(12) スクリーニング検査前の 3 ヵ月間に 1 日 11 本以上の喫煙をしている者又は来院当日及び入院期間中に喫煙を止められない者<br>(13) 消化性潰瘍を有する者<br>(14) 薬物相互作用薬に対するアレルギー（過敏症を含む）の症状のある者又はその既往のある者<br>(15) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往のある者<br>(16) 第 1 期の被験薬投与前 2 週以内に成分採血をした者，4 週以内に 200 mL 以上又は 12 週以内に 400 mL 以上の全血採血をした者<br>(17) 同意取得日の 1 年前から第 1 期の被験薬投与前日までに，本治験以外で累積 1000 mL 以上の全血採血をした者<br>(18) 臨床試験に参加し，第 1 期の被験薬投与前 12 週以内に既承認医薬品と同一有効成分の治験薬の投与を承認された用法用量の範囲で受けた者，又は第 1 期の被験薬投与前 16 週以内にその他の治験薬の投与を受けた者<br>(19) 過去に FYU-981 の投与を受けた者<br>(20) その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した者 |
| 目標被験者数及び設定根拠 | 12 例<br><br>【設定根拠】<br>血漿中 FYU-981 濃度について単独投与時及び薬物相互作用薬併用時の薬物動態プロファイルを確認するために，実施可能性を考慮し，本試験の目標被験者数は 12 例とした.<br>なお，FYU-981 の単回投与による臨床薬理試験（FYU-981-001）より，本試験の薬物動態パラメータの変動係数（CV）を 0.16，単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の薬物動態パラメータの比を 1.0 と仮定した場合，その両側 90%信頼区間が 0.8～1.25 に入る確率が 80%以上となる被験者数は 11 例と算出された. |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験薬剤 | FYU-981 錠 1 mg：1 錠中に FYU-981 を 1 mg 含有する白色～淡黄白色の素錠（以下，被験薬）<br>オキサプロジン錠 200 mg：1 錠中にオキサプロジンを 200 mg 含有する白色の素錠（以下，薬物相互作用薬） |
| 用法・用量<br>投与期間 | 第 1 期は FYU-981 として 4 mg（FYU-981 の 1 mg 錠を 4 錠）を朝食摂取完了後 30 分に水 180 mL を用いて単回経口投与した．<br>第 2 期はオキサプロジンとして 600 mg（200 mg 錠を 3 錠）を 5 日間，朝食摂取完了後 30 分に水 180 mL を用いて経口投与した．投与 6 日目については，オキサプロジンとして 600 mg（200 mg 錠を 3 錠）及び FYU-981 として 4 mg（FYU-981 の 1 mg 錠を 4 錠）を朝食摂取完了後 30 分に水 200 mL（必要に応じて 300 mL）を用いて経口投与した． |
| 評価基準 | 【薬物動態】<br>・血漿中 FYU-981 濃度<br>・尿中代謝物（グルクロン酸抱合体）濃度<br>・尿中代謝物（硫酸抱合体）濃度<br>・血漿中非結合型 FYU-981 濃度<br>・血漿中オキサプロジン濃度<br>・eGFR<br><br>【安全性】<br>・有害事象<br>・自覚症状及び他覚所見<br>・バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）<br>・心電図（標準 12 誘導心電図）<br>・臨床検査 |
| 解析対象 | (1) 薬物動態評価解析対象集団<br>(2) 安全性解析対象集団<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態評価解析対象集団<br>以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした．<br>1) 被験薬を投与された被験者<br>2) 被験薬投与後，少なくとも 1 時点の血漿中 FYU-981 濃度データがある被験者<br>(2) 安全性解析対象集団<br>以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした．<br>1) 1 回でも治験薬を投与された被験者<br>2) 安全性の評価に関するデータがある被験者 |
| 解析方法 | 【人口統計学的変数】<br>以下の人口統計学的変数を要約した．<br>(1) 人口統計学的変数<br>年齢（同意取得時），身長，体重，BMI，人種<br><br>【薬物動態】<br>薬物動態評価指標について解析を実施した．<br>(1) 主要な解析<br>血漿中 FYU-981 濃度について，単独投与時及び薬物相互作用薬併用時ごとに各測定時点の要約統計量を算出するとともに，時間推移のプロットを作成した．<br>血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0\text{-}t}$，$AUC_{0\text{-}inf}$，$CL_{tot}/F$，kel，Vd/F 及び $MRT_{0\text{-}t}$）を被験者ごとに求め，単独投与時及び薬物相互作用薬併用時ごとの要約統計量を算出した．<br>(2) その他の解析<br>尿中 FYU-981 代謝物について，単独投与時及び薬物相互作用薬併用時ごとに，各評価時期の累積排泄量の要約統計量を算出するとともに，薬物動態パラメータ（$Ae_{0\text{-}t}$，$f_e$）の要約統計量を算出した．<br>血漿中 FYU-981 濃度及び尿中 FYU-981 代謝物の薬物動態パラメータについて，単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の比の幾何平均及び両側 90%信頼区間を算出した．<br>血漿中非結合型 FYU-981 濃度，血漿中蛋白非結合型分率（%）及び血漿中蛋白結合率（%）について，測定時点ごと投与状況ごとに要約統計量を算出するとともに，血漿中蛋白非結合型分率について，被験者ごとに単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の比を求め，測定時点ごとにその幾何平均及び両側 90%信頼区間を算出した．<br>血漿中オキサプロジン濃度について，第 2 期薬物相互作用薬投与前，第 2 期被験薬投与前及 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | び第2期被験薬投与24時間後ごとに要約統計量を算出した.<br><br>【安全性】<br>安全性評価指標について解析を実施した．なお，有害事象の集計は，ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）の基本語（PT）を用いて行った.<br>(1) 主要な解析<br>第1期の被験薬投与後から第2期事後検査終了時までの有害事象について，発現時期ごとの発現頻度を算出するもしくは一覧表を作成した．なお，発現時期は以下の通りとした.<br>被験薬単独投与時：<br>第1期の被験薬投与後から第2期の薬物相互作用薬投与前まで<br>薬物相互作用薬単独投与時：<br>第2期の薬物相互作用薬投与後から第2期の被験薬投与前まで<br>被験薬及び薬物相互作用薬併用時：<br>第2期の被験薬投与後から第2期の事後検査終了まで<br>(2) 臨床検査値の異常変動<br>第1期及び第2期について，被験薬の投与前日と投与後24，48時間の検査値及び事後検査の検査値を比較し，「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」[1]を参考に設定した「臨床検査値の異常変動の定義」に従って臨床検査値の異常変動を特定し，その一覧表を作成した.<br>(3) その他の解析<br>以下の項目について解析を実施した.<br>1) バイタルサイン<br>体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数の測定値について各測定時点における要約統計量を算出した．また，投与前からの変化量についても各測定時点における要約統計量を算出した．さらに，必要に応じて，投与前からの変化量についてWilcoxon 1 標本検定を行った.<br>2) 臨床検査<br>各一般臨床検査項目（尿検査項目（定性値）を除く）の測定値について，各測定時点における要約統計量を算出した．また，投与前からの変化量についても要約統計量を算出した．さらに，必要に応じて，投与前からの変化量についてWilcoxon 1 標本検定を行った.<br>尿検査値（定性値）については，各尿検査項目の測定値について各測定時点における各測定値の例数及び割合を算出した.<br><br>【有意水準及び信頼区間】<br>検定を行う場合の有意水準は両側5%とした．区間推定の信頼係数は0.95とし，両側95%信頼区間を用いた．薬物動態の解析では区間推定の信頼係数は0.90とし，両側90%信頼区間を用いた. |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

## 表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（FYU-981-017）

スクリーニング期から第1期休薬期間まで

| | | スクリーニング期 | 第1期 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 前観察期 | 観察期 | | | | | | | 後観察期 | | |
| 第1期被験薬投与日からの日数 | | −29〜 | −1 | 1 | | | | 2 | | | 3 | 4〜6 | |
| 評価時期 / 観察・検査及び調査項目 | | | 投与前日 | 投与前 | 0 hr | 4 hr | 10 hr | 24 hr | 28 hr | 34 hr | 48 hr | 休薬期間[c] | |
| 同意取得 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 来院（入院） | | ○ | ○ | ← | — | — | — | — | — | — | → | | |
| 選択基準・除外基準 | | ○ | ○ | ○ | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | | ○ | ○ | | | | | | | | | | |
| 腹部超音波検査[a] | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 尿中薬物検査及び免疫学的検査 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 血液学的検査及び血液生化学的検査 | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | | |
| 臨床検査 | 尿検査 | ○ | ○ | | | | | ○ | | | | | |
| 身長 | | ○ | | | | | | | | | | | |
| 体重 | | ○ | ○ | | | | | | | | | | |
| バイタルサイン | | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | | |
| 心電図 | | ○ | ○ | | | | | ○ | | | | | |
| アルコール検査 | | ○ | ○ | | | | | | | | | | |
| 被験薬の投与 | | | | | ○ | | | | | | | | |
| 薬物相互作用薬の投与 | | | | | | | | | | | | | |
| 食事[b] | | | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | | |
| 血漿中薬物濃度評価用血液の採取 | | | | ○ | 投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48 時間 | | | | | | | | |
| 尿中代謝物濃度評価用尿の蓄尿 | | | | ○ | 投与後0〜6、6〜12、12〜24、24〜48時間 | | | | | | | | |
| 自覚症状 | | ← | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | |
| 他覚所見 | | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | | |
| 有害事象 | | | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | |
| 併用薬・併用療法 | | | | | ← | — | — | — | — | — | — | — | |
| 被験者遵守事項 | | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | | |

a：必要に応じて腹部単純X線検査を実施した．
b：バイタルサイン，心電図，臨床検査，血漿中薬物濃度評価用血液の採取と食事の予定時間が同時刻の場合，全ての検査終了後に食事摂取とした．
c：第1期と第2期の治験薬投与日の間隔を原則7日とするが，最大14日までの延長を許容した．なお，投与日は，期ごとに全ての被験者で同一日とした．
d：第2期の投与日1日の薬物相互作用薬投与前のみ実施した．
［CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 9.4-1 改変］

表 2.7.6.9-2　治験スケジュール（FYU-981-017）（続き）

第 1 期事後検査から第 2 期事後検査まで

| | | 第1期 | 第2期 | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 後観察期 | 前観察期 | | | 観察期 | | | | | | | | 後観察期 |
| 第 1 期被験薬投与日からの日数 | | 7 | 7 | 8~11 | 12 | 13 | | | | 14 | | | 15 | 19~23 |
| 第 2 期薬物相互作用薬投与日からの日数 | | −1 | −1 | 1~4 | 5 | 6 | | | | 7 | | | 8 | 12~16 |
| 評価時期 / 観察・検査及び調査項目 | | 事後検査 | 投与前日 | 投与日 | 投与日 | 投与前 | 0 hr | 4 hr | 10 hr | 24 hr | 28 hr | 34 hr | 48 hr | 事後検査 |
| 同意取得 | | | | | | | | | | | | | | |
| 来院（入院） | | ○ | ← | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → | ○ |
| 選択基準・除外基準 | | | | | | | | | | | | | | |
| 被験者背景 | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹部超音波検査 | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿中薬物検査及び免疫学的検査 | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床検査 | 血液学的検査及び血液生化学的検査 | ○ | | | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ |
| | 尿検査 | ○ | | | ○ | | | | | ○ | | | | ○ |
| 身長 | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | | ○ | | | | | | | | | | | | ○ |
| バイタルサイン | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | | | ○ | | | ○ | ○ |
| 心電図 | | ○ | | | ○ | | | | | ○ | | | | ○ |
| アルコール検査 | | ○ | | | | | | | | | | | | |
| 被験薬の投与 | | | | | | | ○ | | | | | | | |
| 薬物相互作用薬の投与 | | | | ○ | ○ | | ○ | | | | | | | |
| 食事[b] | | ○ | | ○ | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | |
| 血漿中薬物濃度評価用血液の採取 | | | | ○[d] | | ○ | 投与後0.5、1、2、4、6、8、12、24、36、48時間 | | | | | | | |
| 尿中代謝物濃度評価用尿の蓄尿 | | | | | | ○ | 投与後0～6、6～12、12～24、24～48時間 | | | | | | | |
| 自覚症状 | | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| 他覚所見 | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ |
| 有害事象 | | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| 併用薬・併用療法 | | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | ― | → |
| 被験者遵守事項 | | ○ | ○ | ○ | ○ | | | | | ○ | | | ○ | ○ |

a：必要に応じて腹部単純 X 線検査を実施した．
b：バイタルサイン，心電図，臨床検査，血漿中薬物濃度評価用血液の採取と食事の予定時間が同時刻の場合，全ての検査終了後に食事摂取とした．
c：第 1 期と第 2 期の治験薬投与日の間隔を原則 7 日とするが，最大 14 日までの延長を許容した．なお，投与日は，期ごとに全ての被験者で同一日とした．
d：第 2 期の投与日 1 日の薬物相互作用薬投与前のみ実施した．
［CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 9.4-1 改変］

(2) 被験者の内訳

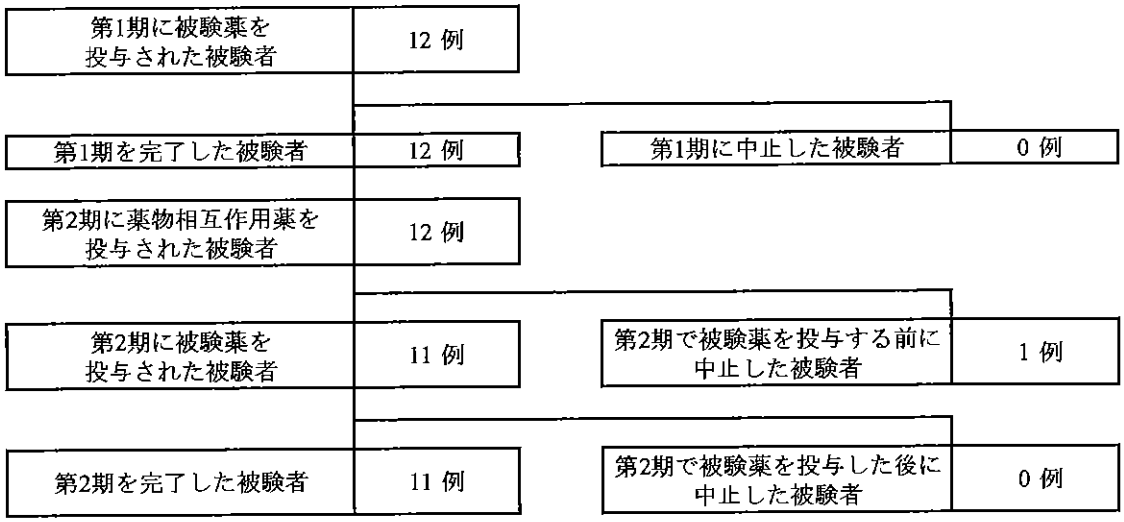
被験者の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した.

第 1 期に被験薬を投与された被験者は 12 例であった.

第 1 期に中止となった被験者はいなかった. 第 2 期に薬物相互作用薬を投与された被験者は 12 例であった.

第 2 期の被験薬投与前に 1 例が「有害事象が発現し, 治験継続が困難と治験責任（分担）医師が判断した」ことから中止となり, 第 2 期の被験薬を投与しなかった. 第 2 期に被験薬を投与された被験者は 11 例であった.

図 2.7.6.9-1　被験者の内訳（FYU-981-017）




[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）図 10.1-1]

(3) 解析したデータセット

1) 薬物動態

薬物動態評価解析対象集団は 12 例であった. 薬物動態評価解析対象から除外された被験者はいなかった.

2) 安全性

安全性解析対象集団は 12 例であった. 安全性解析対象から除外された被験者はいなかった.

(4) 被験者背景

治験薬を投与された被験者の背景を表 2.7.6.9-3 に示した.

現有疾患「あり」の 2 例の疾患は, いずれも花粉症であった.

表 2.7.6.9-3　被験者背景（FYU-981-017）

| 項目 | 分類 | 全体<br>(12例) |
|---|---|---|
| 年齢<br>(歳) | 平均値<br>標準偏差<br>最小値<br>中央値<br>最大値 | 25.7<br>5.4<br>20<br>23.5<br>34 |
| 身長<br>(cm) | 平均値<br>標準偏差<br>最小値<br>中央値<br>最大値 | 176.18<br>4.88<br>166[redacted]<br>176.05<br>183[redacted] |
| 体重<br>(kg) | 平均値<br>標準偏差<br>最小値<br>中央値<br>最大値 | 66.92<br>6.76<br>55[redacted]<br>65.80<br>82[redacted] |
| BMI<br>($kg/m^2$) | 平均値<br>標準偏差<br>最小値<br>中央値<br>最大値 | 21.53<br>1.56<br>19.1<br>21.15<br>24.6 |
| 人種 | アジア人<br>その他 | 12 (100.0)<br>0 ( 0.0) |
| 現有疾患 | なし<br>あり | 10 ( 83.3)<br>2 ( 16.7) |

［CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.2-1 改変］

(5) 薬物動態の結果

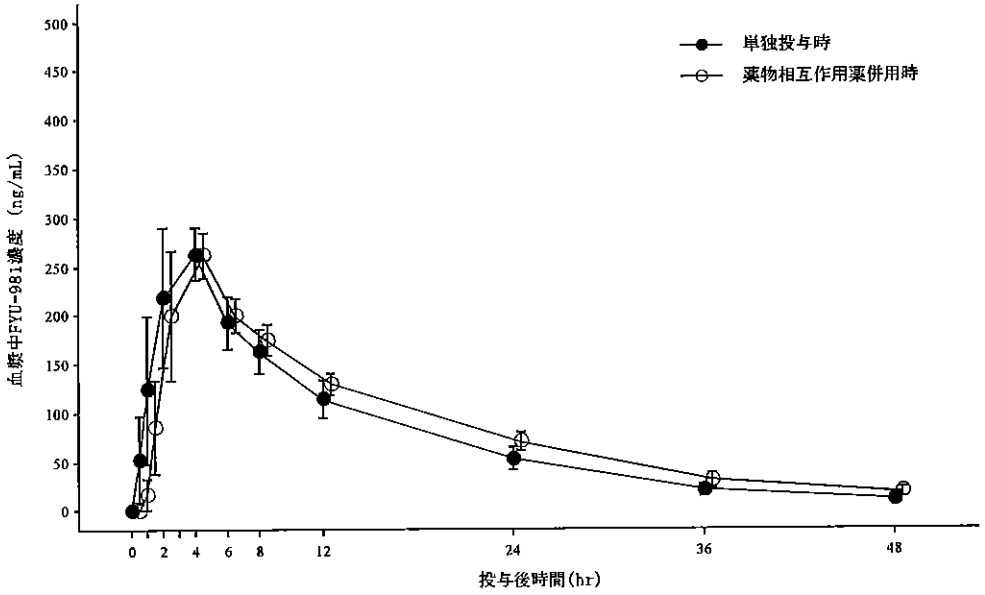
1) 血漿中 FYU-981 濃度

FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時における血漿中 FYU-981 濃度の推移を図 2.7.6.9-2 に、薬物動態パラメータの要約統計量を表 2.7.6.9-4 に示した.

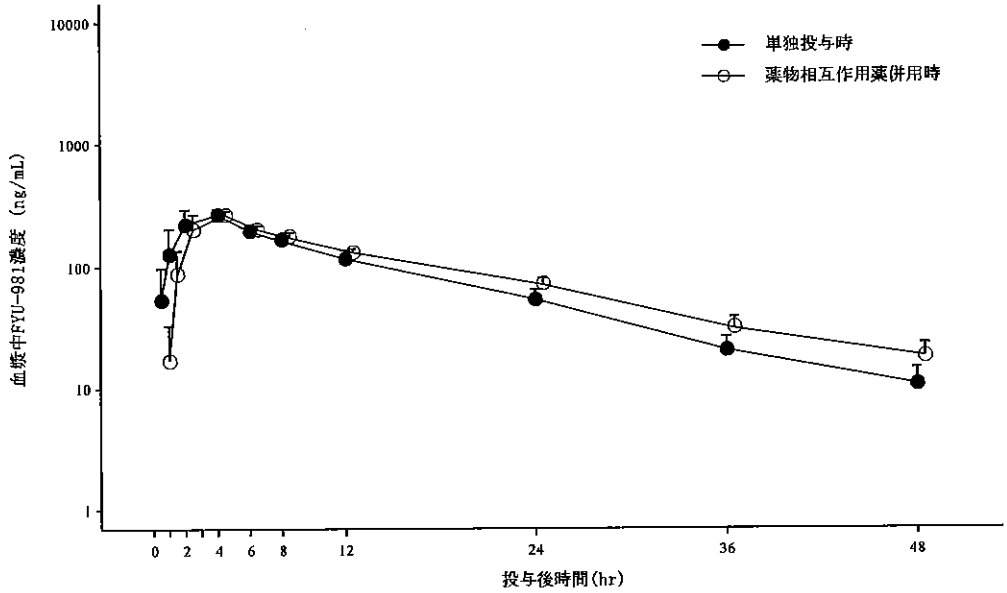
血漿中 FYU-981 濃度推移は，単独投与時及び薬物相互作用薬併用時のいずれにおいても FYU-981 投与後 4 時間で最高値に達した．また，消失相における血漿中 FYU-981 濃度は薬物相互作用薬併用時で高く推移した．単独投与時の血漿中 FYU-981 濃度の $C_{max}$ は 270.77±26.61 ng/mL（平均値±標準偏差，以下同様），$T_{max}$ は 3.67±0.78 hr，$T_{1/2}$ は 9.85±1.06 hr，$AUC_{0-t}$ は 3690.49±524.99 ng•hr/mL であった．一方，薬物相互作用薬併用時の血漿中 FYU-981 濃度の $C_{max}$ は 266.11±27.01 ng/mL，$T_{max}$ は 3.64±0.81 hr，$T_{1/2}$ は 11.89±1.33 hr，$AUC_{0-t}$ は 4171.77±374.20 ng•hr/mL であった.

図 2.7.6.9-2　血漿中 FYU-981 濃度の推移
（単独投与時：n=12，薬物相互作用薬併用時：n=11）（FYU-981-017）

血漿中FYU-981濃度(実スケール)-時間グラフ
MEAN±S.D.表示




血漿中FYU-981濃度(片対数スケール)-時間グラフ
MEAN+S.D.表示




[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）図 11.4-1，図 11.4-2]

表 2.7.6.9-4　血漿中 FYU-981 濃度の薬物動態パラメータの要約統計量（FYU-981-017）

実測値

| 項目 | 単独投与時 | | | | | | 薬物相互作用薬併用時 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 12 | 270.77 | 26.61 | 212.2 | 273.10 | 297.6 | 11 | 266.11 | 27.01 | 202.7 | 272.50 | 302.7 |
| $T_{max}$ (hr) | 12 | 3.67 | 0.78 | 2.0 | 4.00 | 4.0 | 11 | 3.64 | 0.81 | 2.0 | 4.00 | 4.0 |
| $T_{1/2}$ (hr) | 12 | 9.85 | 1.06 | 7.2 | 9.85 | 11.4 | 11 | 11.89 | 1.33 | 9.1 | 11.80 | 13.9 |
| $AUC_{0-t}$ (ng・hr/mL) | 12 | 3690.49 | 524.99 | 2596.9 | 3829.30 | 4583.7 | 11 | 4171.77 | 374.20 | 3529.0 | 4212.85 | 4789.4 |
| $AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL) | 12 | 3845.95 | 578.70 | 2627.2 | 3964.43 | 4838.9 | 11 | 4487.36 | 480.21 | 3634.4 | 4488.09 | 5255.2 |
| $CL_{tot}/F$ (L/hr) | 12 | 1.065 | 0.184 | 0.83 | 1.009 | 1.52 | 11 | 0.901 | 0.099 | 0.76 | 0.891 | 1.10 |
| kel (/hr) | 12 | 0.0712 | 0.0089 | 0.061 | 0.0704 | 0.096 | 11 | 0.0590 | 0.0071 | 0.050 | 0.0587 | 0.076 |
| Vd/F (L) | 12 | 14.93 | 1.48 | 13.3 | 14.99 | 18.1 | 11 | 15.30 | 0.94 | 13.9 | 15.01 | 17.4 |
| $MRT_{0-t}$ (hr) | 12 | 12.62 | 1.20 | 10.0 | 12.69 | 14.4 | 11 | 14.42 | 1.03 | 12.2 | 14.31 | 15.6 |

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

2）FYU-981 血漿中蛋白非結合型分率

FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時の血漿中非結合型 FYU-981 濃度，血漿中蛋白非結合型分率及び血漿中蛋白結合率の要約統計量を表 2.7.6.9-5 に示した．

$C_{max}$ 時点（FYU-981 投与後 2 もしくは 4 時間）の FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率（平均値±標準偏差）は，FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時で，それぞれ 0.534±0.067 及び 0.859±0.100%であった．また，FYU-981 低濃度時点（FYU-981 投与後 8 もしくは 12 時間）の FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率（平均値±標準偏差）は，FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時で，それぞれ 0.635±0.097 及び 0.873±0.127%であった．

表 2.7.6.9-5　血漿中非結合型 FYU-981 濃度，血漿中蛋白非結合型分率及び血漿中蛋白結合率の要約統計量（FYU-981-017）

| 測定時点 | 項目 | 単独投与時（12 例） | 薬物相互作用薬併用時（11 例） |
|---|---|---|---|
| $C_{max}$ 時 | 血漿中非結合型 FYU-981 濃度（ng/mL） | 1.447±0.234 | 2.278±0.293 |
| | 血漿中蛋白非結合型分率（%） | 0.534±0.067 | 0.859±0.100 |
| | 血漿中蛋白結合率（%） | 99.466±0.067 | 99.141±0.100 |
| 低濃度時 | 血漿中非結合型 FYU-981 濃度（ng/mL） | 0.751±0.156 | 1.174±0.207 |
| | 血漿中蛋白非結合型分率（%） | 0.635±0.097 | 0.873±0.127 |
| | 血漿中蛋白結合率（%） | 99.365±0.097 | 99.127±0.127 |

平均値±標準偏差

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

3）尿中 FYU-981 代謝物

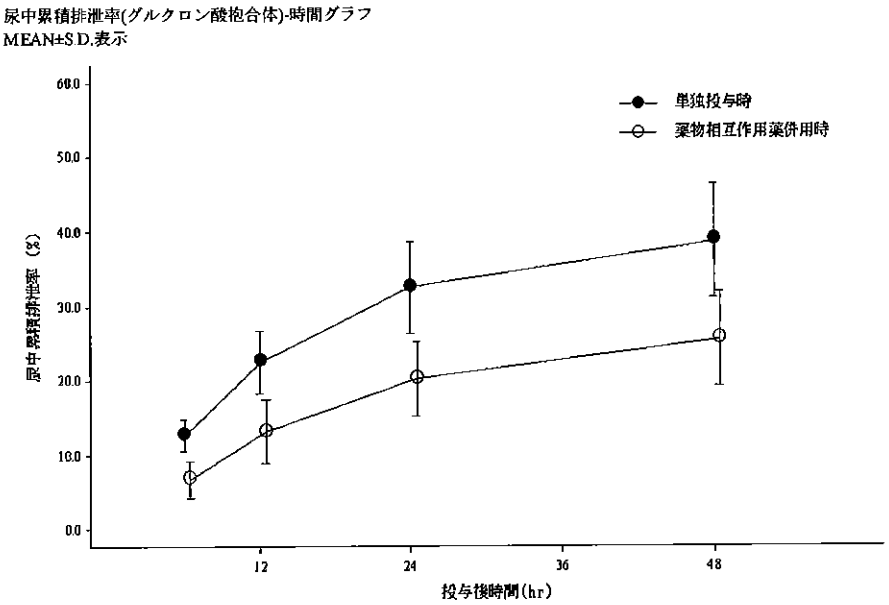
FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時における尿中 FYU-981 代謝物の尿中累積排泄率の推移を図 2.7.6.9-3 及び図 2.7.6.9-4 に，投与時から 48 時間後までの尿中累積排泄量及び尿中累積排泄率の要約統計量を表 2.7.6.9-6 に示した．

グルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率は FYU-981 単独投与時に比較して薬物相互作用薬

併用時で低い値で推移した．一方，硫酸抱合体の尿中累積排泄率は，FYU-981 単独投与時と薬物相互作用薬併用時でほぼ同様の推移を示した．

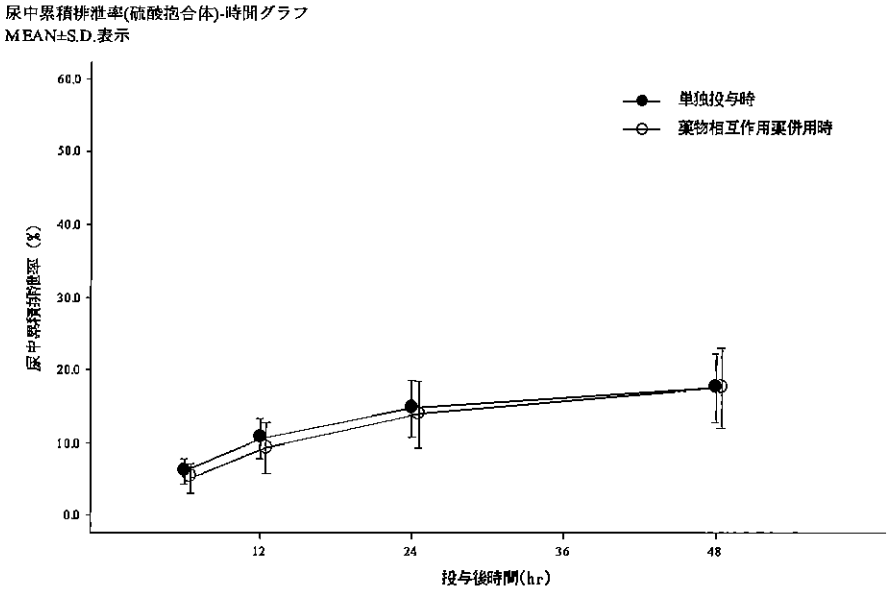
FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時のグルクロン酸抱合体の $f_e$（平均値±標準偏差）はそれぞれ 38.6292±7.5862 及び 25.5714±6.2528%，硫酸抱合体の $f_e$（平均値±標準偏差）はそれぞれ 17.5183±4.7531 及び 17.5317±5.4901 %であった．

図 2.7.6.9-3　グルクロン酸抱合体の尿中累積排泄率の推移
（単独投与時：n=12，薬物相互作用薬併用投与時：n=11）（FYU-981-017）




[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）図 11.4-3]

図 2.7.6.9-4　硫酸抱合体の尿中累積排泄率の推移
（単独投与時：n=12，薬物相互作用薬併用投与時：n=11）(FYU-981-017)




[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）図 11.4-4]

表 2.7.6.9-6　尿中 FYU-981 代謝物の累積排泄量及び累積排泄率の要約統計量
(FYU-981-017)

| 尿中FYU-981代謝物 | 投与状況 | 検査項目 (単位) | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| グルクロン酸抱合体 | 単独投与時 | $Ae_{0\text{-}t}$ (μg) | 12 | 2304.90 | 452.65 | 1335.6 | 2434.24 | 2904.7 |
| | | $f_e$ (%) | 12 | 38.6292 | 7.5862 | 22.384 | 40.7970 | 48.682 |
| | 薬物相互作用薬併用時 | $Ae_{0\text{-}t}$ (μg) | 11 | 1525.77 | 373.09 | 780.5 | 1643.16 | 1930.2 |
| | | $f_e$ (%) | 11 | 25.5714 | 6.2528 | 13.081 | 27.5387 | 32.350 |
| 硫酸抱合体 | 単独投与時 | $Ae_{0\text{-}t}$ (μg) | 12 | 857.35 | 232.62 | 487.4 | 858.82 | 1251.9 |
| | | $f_e$ (%) | 12 | 17.5183 | 4.7531 | 9.960 | 17.5484 | 25.580 |
| | 薬物相互作用薬併用時 | $Ae_{0\text{-}t}$ (μg) | 11 | 858.01 | 268.69 | 347.9 | 864.58 | 1271.4 |
| | | $f_e$ (%) | 11 | 17.5317 | 5.4901 | 7.108 | 17.6660 | 25.979 |

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

4）薬物動態パラメータ及び血漿中蛋白非結合型分率の比の幾何平均（両側 90%信頼区間）

FYU-981 単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の血漿中 FYU-981 濃度及び尿中 FYU-981 代謝物の薬物動態パラメータの比の幾何平均及び両側 90%信頼区間を表 2.7.6.9-7 に，FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率の比の幾何平均及びその両側 90%信頼区間を表 2.7.6.9-8 に示した．

FYU-981 単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の血漿中 FYU-981 濃度の $C_{max}$ 及び $T_{max}$ の比の幾何平均（両側 90%信頼区間）は，それぞれ 0.982（0.945～1.021）及び 1.000（0.844～1.185）であり，同様の値を示した．

FYU-981 単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の $CL_{tot}/F$ 及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の比の幾何平

均（両側 90%信頼区間）は，それぞれ 0.858（0.820～0.898）及び 1.165（1.114～1.219）であり，薬物相互作用薬の併用により $CL_{tot}/F$ の低下及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加が認められた．

FYU-981 単独投与時に対する薬物相互作用薬併用時の FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率及び尿中 FYU-981 代謝物の比の幾何平均（両側 90%信頼区間）は，血漿中蛋白非結合型分率（$C_{max}$ 時点）で 1.615（1.454～1.794），グルクロン酸抱合体の $Ae_{0\text{-}t}$ で 0.657（0.624～0.692），硫酸抱合体の $Ae_{0\text{-}t}$ で 0.968（0.900～1.041）であり，薬物相互作用薬の併用により FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率の増加及び尿中グルクロン酸抱合体排泄量の低下が認められた．

表 2.7.6.9-7　血漿中 FYU-981 濃度及び尿中 FYU-981 代謝物の薬物動態パラメータの比の幾何平均及び信頼区間（FYU-981-017）

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

a：薬物動態パラメータの比＝(薬物相互作用薬併用時) / (単独投与時)
[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-3]

表 2.7.6.9-8　FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率の比の幾何平均及び信頼区間（FYU-981-017）

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

a：比＝(薬物相互作用薬併用時) / (単独投与時)，薬物相互作用薬併用時と単独投与時の FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率がともに得られている 11 例を対象とした
[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-4]

5) その他の解析

a) 血漿中オキサプロジン濃度

薬物相互作用薬初回投与前，被験薬投与前及び被験薬投与後 24 時間の血漿中オキサプロジン濃度を表 2.7.6.9-9 に示した.

第 2 期 FYU-981 投与前及び投与後 24 時間の血漿中オキサプロジン濃度（平均値±標準偏差）は，それぞれ 102.30±10.45 及び 102.18±10.39 μg/mL であった.

表 2.7.6.9-9　血漿中オキサプロジン濃度の要約統計量（FYU-981-017）

| 検査項目<br>(単位) | 時期 | 測定時点 | 例数 | 平均値 | 標準<br>偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 血漿中オキサプロジン濃度<br>(μg/mL) | 第2期 | 薬物相互作用薬初回投与前 | 12 | 0.00 | 0.00 | 0.0 | 0.00 | 0.0 |
| | | 被験薬投与前 | 11 | 102.30 | 10.45 | 87.2 | 102.70 | 117.6 |
| | | 被験薬投与後24時間 | 11 | 102.18 | 10.39 | 85.8 | 102.20 | 118.4 |

[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 11.4-5]

b) eGFR

FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時の eGFR の要約統計量を表 2.7.6.9-10 に示した.

第 1 期及び第 2 期の FYU-981 投与前の eGFR（平均値±標準偏差）は，それぞれ 101.2±13.2，93.6±10.2 mL/min/1.73 $m^2$ であった．FYU-981 単独投与時と薬物相互作用薬併用時の eGFR に大きな変動は認められなかった.

表 2.7.6.9-10　eGFR の要約統計量（FYU-981-017）

| 検査項目<br>(単位) | 時期 | 測定時間 | 例数 | 平均値 | 標準<br>偏差 | 最小値 | 中央値 | 最大値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| eGFR[a]<br>(mL/min/1.73$m^2$) | 第1期<br>(単独投与時) | 投与前日 | 12 | 101.2 | 13.2 | 79 | 101.0 | 124 |
| | | 投与後24時間 | 12 | 100.9 | 13.0 | 83 | 96.5 | 122 |
| | | 投与後48時間 | 12 | 97.8 | 13.2 | 80 | 97.0 | 118 |
| | 第2期<br>(薬物相互作用<br>薬併用時) | 被験薬投与前日 | 12 | 93.6 | 10.2 | 82 | 93.5 | 112 |
| | | 被験薬投与後24時間 | 11 | 93.3 | 13.0 | 73 | 95.0 | 116 |
| | | 被験薬投与後48時間 | 11 | 94.1 | 10.5 | 80 | 94.0 | 112 |

a：eGFR=194×血清クレアチニン$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$

[CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 14.2.4]

(6) 安全性の結果

1) 有害事象の要約

有害事象の発現率を表 2.7.6.9-11 に示した.

有害事象は，FYU-981 単独投与時で 12 例中 2 例 2 件（16.7%，咽頭炎及び尿中 β2 ミクログロブリン増加），薬物相互作用薬単独投与時で 12 例中 1 例 1 件（8.3%，扁桃周囲膿瘍）に認められ，FYU-981 と薬物相互作用薬併用時では認められなかった．2 例以上に認められ

た有害事象はなかった．副作用は認められなかった．

死亡は認められず，その他の重篤な有害事象は，薬物相互作用薬単独投与時に認められた扁桃周囲膿瘍であった．扁桃周囲膿瘍は重度であり，その他の有害事象（咽頭炎及び尿中β2 ミクログロブリン増加）は軽度であった．

中止に至った有害事象は，FYU-981 単独投与時に認められた咽頭炎及び薬物相互作用薬単独投与時に認められた扁桃周囲膿瘍であり，同一被験者で認められた事象であった．

有害事象の転帰は，いずれも回復であった．

表 2.7.6.9-11　有害事象発現率（FYU-981-017）

第1期の被験薬投与後から第2期の事後検査終了時まで　　用語辞書：MedDRA/J Ver.20.1

| 投与状況 | 被験薬単独投与時 | | | 薬物相互作用薬単独投与時 | | | 被験薬および薬物相互作用薬併用時 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性解析対象例数 | 12 例 | | | 12 例 | | | 11 例 | | |
| 有害事象発現例数 | 2 例 | | | 1 例 | | | 0 例 | | |
| 有害事象発現率(%) | 16.7 % | | | 8.3 % | | | 0.0 % | | |
| 有害事象発現件数 | 2 件 | | | 1 件 | | | 0 件 | | |
| 器官別大分類(SOC)<br>基本語(PT) | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 | 発現例数 | 発現率(%) | 発現件数 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 8.3 | 1 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 扁桃周囲膿瘍 | 0 | 0.0 | 0 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 1 | 8.3 | 1 | 0 | 0.0 | 0 | 0 | 0.0 | 0 |

［CSR FYU-981-017（資料 5.3.3.4-1）表 12.2-1］

2）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

死亡は認められなかった．

b）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は，第 2 期の薬物相互作用薬単独投与 5 日目に発現した扁桃周囲膿瘍 1 例 1 件であった．本事象については，「2）c）他の重要な有害事象」に後述した．

c）他の重要な有害事象

本項では，他の重要な有害事象として，中止に至った有害事象について記載した．

中止に至った有害事象は，同一被験者において第 1 期の FYU-981 単独投与 6 日目に発現した咽頭炎及び第 2 期の薬物相互作用薬単独投与 5 日目に発現した扁桃周囲膿瘍の 1 例 2 件であった．重症度は，咽頭炎が軽度，扁桃周囲膿瘍が重度であった．扁桃周囲膿瘍は他の医療機関による穿刺排膿及び切開排膿の施行ならびに薬物治療により症状は回復した．咽頭炎は扁桃周囲膿瘍の治療に伴い回復した．扁桃周囲膿瘍は，明らかな感染性の事象であることから，被験薬との因果関係を否定できると治験責任医師によって判断された．

以下に，重篤な有害事象であった扁桃周囲膿瘍の詳細を記載した．

| | |
|---|---|
| 被験者識別コード | 02 |
| 性別 | 男性 |
| 年齢 | 21 歳 |

| | | |
|---|---|---|
| 有害事象（基本語）<br>（下線が重篤な有害事象） | | 咽頭炎，扁桃周囲膿瘍 |
| 重篤な有害事象に関連すると思われる合併症 | | なし |
| 重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤 | | なし |
| 経過 | 第2期投与前2日<br>（入院前日） | 入院前日の確認の電話にて，第2期投与前3日の夜から咽頭痛がある旨を聴取した．併用薬を使用出来なくとも治験継続の意思があることを確認した． |
| | 第2期投与前日<br>（入院日） | 第2期投与前3日及び第2期投与前2日は咽頭痛が強かったものの，回復傾向にあった．診察にて，咽頭発赤がないことを確認した． |
| | 第2期投与1日目 | 咽頭痛は持続していたが，他の症状はなかった．薬物相互作用薬の投与を開始した． |
| | 第2期投与2日目 | 咽頭痛は持続していた． |
| | 第2期投与3日目 | 咽頭痛は改善傾向にあるが持続していた． |
| | 第2期投与4日目 | 咽頭痛は持続していた． |
| | 第2期投与5日目<br>（中止日*） | 第2期投与4日目の夜より咽頭痛が増強した．嗄声が認められた．<br>8:40 治験継続の意思を確認した．<br>9:05 咽頭痛により朝食を全量摂取出来なかった．薬物相互作用薬投与．昼食は全量摂取出来た．<br>18:30 咽頭痛が増強した．38.9°C の発熱．倦怠感出現．被験者より同意が撤回され，治験中止となった．<br>18:45 医師の指示にてカロナール 200 mg 2 錠内服． |
| | 中止後2日目 | 1:00 カロナール 200 mg 2 錠内服．<br>6:30 咽頭痛増強．体温は 40.3°C．<br>7:00 医師の指示にてロキソニン 60 mg 内服．<br>8:10 体温は 37.9°C．<br>10:45 家族迎えにて退所．<br>退所後に他院を受診した．他院にて右扁桃周囲膿瘍との診断を受け，穿刺排膿及び切開排膿を施行した．入院した．スルバシリン 3 mg を4回，クリンダマイシン 600 mg を2回の投与とソルデム 3A 1500 mL/日の補液を行った． |
| | 中止後5日目 | 症状が改善し退院した．退院時に，アモキシシリン 4 カプセル/日，ダラシン 4 カプセル/日を 5 日分，ロキソプロフェン 5 錠（頓服）が処方された．退院時に判明した培養結果は，Fusobacterium sp.3+であった．<br>治験実施医療機関退所後から他院を退院した本日までの経過について，被験者より連絡があり，扁桃周囲膿瘍を重篤な有害事象と判断した． |
| | 中止後10日目 | 他院退院時に処方された薬剤の内服が終了した．なお，ロキソプロフェンは内服しなかったことを確認した． |
| 治験担当医師の見解 | 第1報 | スクリーニング期の診察時に扁桃腺肥大は存在したが，発赤・腫脹はなく，本治験への組み入れに問題ないと判断した．第1期の治験薬服用後に問題は認められなかった．第2期投与前3日（入院前2日）から咽頭痛が発現したものの，第2期投与前日（入院日）には回復傾向で明らかな咽頭発赤もなく，治験継続可能と判断した．<br>おそらく第2期投与前日（入院日）に存在した初期の扁桃周囲膿瘍が薬物相互作用薬の服用で症状などがマスクされており，気づかずに増悪していたものと思われる．明らかな感染性の扁桃周囲膿瘍であり，治験薬との因果関係はなしと判断する． |
| | 第2報 | 第1報に同じ． |
| | 第3報 | 第1報に同じ．扁桃周囲膿瘍の発現日は，咽頭痛が増強した第2期投与5日目と判断した． |

*：中止日を中止後1日目とした．

3) 臨床検査

a) 要約統計量

FYU-981 の投与 2 日目での尿酸値（平均値及び中央値）の基準値外への低下が，FYU-981 単独投与時及び薬物相互作用薬併用時ともに認められ，治験責任医師により本薬の薬理作用によるものと判断された．尿酸値は，事後検査時にほぼ投与前日の値に回復した．その他，臨床検査値の要約統計量の平均値及び中央値に特記すべきものはなかった．また，一般臨床検査値（尿検査値（定性値））の集計においても，特記すべきものはなかった．

b) 臨床検査値異常

第 1 期及び第 2 期について，FYU-981 投与前日の検査値と FYU-981 投与後 24 時間，48 時間の検査値及び事後検査の検査値を比較し，異常変動が認められた検査項目は，尿酸，CPK，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，単球，リンパ球），総ビリルビン，中性脂肪，尿中 AMG，尿中 BMG 及び尿中 NAG であった．治験責任医師に有害事象と判断されたものは，FYU-981 単独投与時で認められた尿中 β2 ミクログロブリン増加の 1 例 1 件であった．その他の異常変動について，尿酸値の変動は前述のとおり治験責任医師により本薬の薬理作用によるものと判断され，他は全て生理的変動又は被験者固有の変動範囲内と判断された．

c) 個々の被験者の臨床的に重要な異常

臨床検査値に関連する有害事象として，器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象について検討した．

臨床検査値に関連する有害事象は，FYU-981 単独投与時での尿中 β2 ミクログロブリン増加 1 例 1 件（8.3%）であった．重症度は軽度であり，無処置で回復し，因果関係は否定された．

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

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）の変動は，生理的変動又は被験者固有の変動範囲内であり，臨床的に問題となる変動は認められなかった．心電図に関連する有害事象に該当する異常所見は認められなかった．

(7) まとめ

1) 薬物動態

薬物相互作用薬の併用により FYU-981 の全身クリアランスの低下，血漿中 FYU-981 濃度の消失半減期の延長及び $AUC_{0\text{-}inf}$ の増加が認められた．薬物相互作用の評価は，「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」の公表について（平成 26 年 7 月 8 日，事務連絡）において「臨床試験の結果に基づく薬物相互作用の有無の判定は，相互作用薬の併用時及び非併用時で得られた薬物動態パラメータの幾何平均比の 90%信頼区間に基づき行う．幾何平均比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲にあるとき，一般的には当該薬物間の薬物動態学的な相互作用は無いと判断する」とされている．したがって，

血漿中 FYU-981 濃度のいずれのパラメータも幾何平均比の両側 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であることから，当該薬物間の薬物動態学的な相互作用はないと判断された．

また，薬物相互作用薬併用投与時の FYU-981 の血漿中蛋白非結合型分率及びグルクロン酸抱合体排泄率の幾何平均比（薬物相互作用薬併用時/FYU-981 単独投与時，両側 90%信頼区間）は 0.8～1.25 の範囲外であったものの，硫酸抱合体の排泄率には変動が認められず，血漿中 FYU-981 濃度の $AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均比の両側 90%信頼区間も 0.8～1.25 の範囲にあったことから，FYU-981 の血漿中非蛋白結合型分率やグルクロン酸抱合反応の変動は FYU-981 の全身クリアランスに対してほとんど影響しないものと考えられた．

なお，薬物相互作用薬の第 2 期 FYU-981 投与前及び第 2 期 FYU-981 投与後 24 時間の血漿中濃度はほぼ同様の値を示した．このことから，薬物相互作用薬の血漿中濃度は第 2 期 FYU-981 投与時においては定常状態に達しているものと考えられた．

以上の結果から，FYU-981 と薬物相互作用薬の間で臨床的に問題となる薬物動態学的な相互作用はないものと考えられた．

2）安全性

有害事象は，FYU-981 単独投与時で 2 例 2 件，薬物相互作用薬単独投与時で 1 例 1 件に認められ，FYU-981 と薬物相互作用薬併用投与時では認められなかった．2 例以上に認められた有害事象はなかった．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記すべき問題は認められなかった．

以上の結果から，FYU-981 単独投与，薬物相互作用薬単独投与及び FYU-981 と薬物相互作用薬の併用において安全性に問題は認められなかった．

## 2.7.6.10　健康成人男女を対象としたFYU-981のQT/QTc評価クロスオーバー試験（FYU-981-007）［資料5.3.4.1-1］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.10-1に示した.

表2.7.6.10-1　試験方法の概要（FYU-981-007）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 健康成人男性及び女性を対象に，FYU-981単回投与時のQT/QTc間隔に対する影響についてプラセボを対照に比較検討する．また，モキシフロキサシンを陽性対照として，本試験のQT/QTc間隔の分析感度を確認する. |
| 試験のデザイン | 無作為化，陽性対照，プラセボ対照，二重盲検，クロスオーバー試験 |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 被験者母集団 | 日本人健康成人男性及び女性 |
| 選択基準 | (1) 同意取得時の年齢が20歳以上40歳未満<br>(2) スクリーニング検査時及び第I期治験薬投与2日前（入院日）のBMIが18.5以上27.5未満の者<br>(3) スクリーニング検査時及び第I期治験薬投与2日前（入院日）の体重が50 kg以上の男性又は40 kg以上の女性<br>(4) 入院期間中禁煙可能な者<br>(5) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる者 |
| 除外基準 | (1) スクリーニング検査時<br>1) 治験参加に不適当と考えられる既往歴又は現病歴を有する者<br>2) 消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>3) 癌，脳梗塞，心筋梗塞の既往のある者<br>4) 心不全，低カリウム血症，低マグネシウム血症又は低カルシウム血症の既往のある者<br>5) 心室頻拍，先天性QT延長症候群の既往歴，あるいは原因不明の失神又は意識消失の既往歴がある者<br>6) トルサード・ド・ポアンツ（TdP），先天性QT延長症候群又は突然死の家族歴がある者<br>7) ブルガダ症候群を有する者<br>8) 感染系検査のうち少なくとも一つが陽性であった者<br>9) 尿中乱用薬物検査のうち少なくとも一つが陽性であった者<br>10) 尿路結石を有する者<br>11) 薬物に対してアレルギー症状を有する者，又はその既往のある者<br>12) 過度の喫煙習慣のある者（1日に20本を超える喫煙者）<br>13) 過度の飲酒習慣のある者（1日平均日本酒で3合，ビール大びんで3本以上）<br>14) 収縮期血圧が90 mmHg未満又は140 mmHg以上の者<br>15) 拡張期血圧が40 mmHg未満又は90 mmHg以上の者<br>16) 脈拍数が40／分未満又は100／分以上の者<br>17) 男性で第I期治験薬投与前12週間以内に，女性で第I期治験薬投与前16週間以内に400 mL以上の採血（献血など）をした者<br>18) 第I期治験薬投与前12週間以内に他の治験薬の臨床試験に参加した者又は医療機器の臨床試験に参加した者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>19) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた者<br>(2) スクリーニング検査時又は第I期治験薬投与前日<br>20) QTcF間隔の3回連続測定における平均値が450 msを超える者（心電図装置固有の機器読み取り値）<br>21) 第I期治験薬投与前3日以内にアルコールを摂取した者<br>22) 第I期治験薬投与前3日以内に過度の運動をした者<br>23) 第I期治験薬投与前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した者<br>24) 第I期治験薬投与前7日以内に他の薬剤（一般用医薬品，ビタミン剤，栄養ドリンクを含む）の全身投与が必要な者又は全身投与を受けた者（ただし全身作用を期待しない局所製剤は除く）<br>25) 第I期治験薬投与前4週間以内にセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した者<br>26) 第I期治験薬投与前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした者<br>27) 妊婦又は妊娠している可能性のある者，授乳中の者，同意取得時から第IV期治験薬投与後90日間の避妊に同意できない者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>28）その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した者，又は，治験期間中，治験実施計画書の遵守事項を守れないと判断した者</td></tr>
<tr><td>目標被験者数及び設定根拠</td><td>48例（男性24例，女性24例）<br><br>【設定根拠】<br>本試験におけるΔQTcF及びΔΔQTcFの標準偏差をともに14 msと仮定する[1]．本剤投与時のΔΔQTcFを4 msと仮定した場合に片側95%信頼上限が10 msを超えない検出力80%を確保するためには36例が必要となる．中止等によるデータの欠測を考慮し48例とした．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>【治験薬】<br>（1）FYU-981 1 mg錠：1錠中にFYU-981を1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠<br>（2）FYU-981プラセボ錠：FYU-981を含まず，FYU-981 1 mg錠と外観上識別不能な白色～淡黄白色の素錠<br>（3）モキシフロキサシンカプセル：1錠中にモキシフロキサシンを400 mg含有する淡灰赤色の割線入りフィルムコーティング錠（アベロックス®錠400 mg）を1錠封入したカプセル<br>（4）モキシフロキサシンプラセボカプセル：モキシフロキサシンカプセルと外観について識別不能で，アベロックス®錠400 mgを封入せず，乳糖を封入したカプセル</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>本治験の投与グループとして，以下に示す4グループを設定し，各グループにおいて例数が等しくなるように割り付けた．
<table>
<tr><th></th><th>第I期</th><th>第II期</th><th>第III期</th><th>第IV期</th></tr>
<tr><td>グループ1</td><td>FYU-981<br>2 mg</td><td>FYU-981<br>10 mg</td><td>モキシフロキサシン<br>400 mg</td><td>プラセボ</td></tr>
<tr><td>グループ2</td><td>FYU-981<br>10 mg</td><td>プラセボ</td><td>FYU-981<br>2 mg</td><td>モキシフロキサシン<br>400 mg</td></tr>
<tr><td>グループ3</td><td>プラセボ</td><td>モキシフロキサシン<br>400 mg</td><td>FYU-981<br>10 mg</td><td>FYU-981<br>2 mg</td></tr>
<tr><td>グループ4</td><td>モキシフロキサシン<br>400 mg</td><td>FYU-981<br>2 mg</td><td>プラセボ</td><td>FYU-981<br>10 mg</td></tr>
</table>
各グループ及び各投与期において，各被験者は10時間以上の絶食後に各治験薬を以下の通り，単回経口投与した．<br>（1）FYU-981 2 mg投与時<br>FYU-981 1 mg錠2錠及びFYU-981プラセボ錠8錠，モキシフロキサシンプラセボカプセル1カプセルを水200 mL（必要に応じて300 mLまで可とした）と共に絶食下で単回経口投与した．<br>（2）FYU-981 10 mg投与時<br>FYU-981 1 mg錠10錠，モキシフロキサシンプラセボカプセル1カプセルを水200 mL（必要に応じて300 mLまで可とした）と共に絶食下で単回経口投与した．<br>（3）モキシフロキサシン400 mg投与時<br>FYU-981プラセボ錠10錠，モキシフロキサシンカプセル1カプセルを水200 mL（必要に応じて300 mLまで可とした）と共に絶食下で単回経口投与した．<br>（4）プラセボ投与時<br>FYU-981プラセボ錠10錠，モキシフロキサシンプラセボカプセル1カプセルを水200 mL（必要に応じて300 mLまで可とした）と共に絶食下で単回経口投与した．<br><br>【投与期間】<br>1日（単回投与）×4回（4期クロスオーバー）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>（1）被験者背景：スクリーニング検査時，第I期投与前日（前治療）<br>（2）腹部超音波検査（必要と判断した場合のみ，腹部単純X線検査）：スクリーニング検査時<br>（3）PK濃度測定（血漿）<br>1）血漿中FYU-981濃度（未変化体濃度），血漿中モキシフロキサシン濃度：第I～IV期の治験薬投与日（治験薬投与前，治験薬投与0.5，1，2，3，4，6，8，12時間後），第I～IV期の退院日（治験薬投与24時間後）<br>（4）心電図検査（薬力学）：第I期の治験薬投与前日（治験薬投与予定時間前，治験薬投与予定時間0.5，1，2，3，4，6，8，10，12時間後），第I～IV期の治験薬投与日（治験薬投与前，治験薬投与0.5，1，2，3，4，6，8，12時間後），第I～IV期の退院日（治験薬投与24時間後）<br>（5）医師の診察（診察所見・自覚症状）：スクリーニング検査時，第I～IV期の入院日，第I期の治験薬投与前日（治験薬投与予定時間前），第I～IV期の治験薬投与日（治験薬投与前），第I～IV期の退院日（治験薬投与24時間後），事後検査時<br>（6）身体検査（身長※，体重，BMI）：スクリーニング検査時，第I期入院時</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | (7) バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，第I期入院日，第I期の治験薬投与前日（治験薬投与予定時間前，治験薬投与予定時間2，4時間後），第II～IV期の入院日，第I～IV期の治験薬投与日（治験薬投与前，治験薬投与2，4時間後），第I～IV期の退院日（治験薬投与24時間後），事後検査時<br>(8) 心電図検査（安全性）：スクリーニング検査時，第I期の治験薬投与前日（治験薬投与予定時間前），第II～IV期の入院日，第I～IV期の治験薬投与日（治験薬投与前，治験薬投与2，4，8時間後），第I～IV期の退院日（治験薬投与24時間後），事後検査時<br>(9) 臨床検査［血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※，尿中乱用薬物検査※，その他（妊娠検査※※）］：スクリーニング検査時，第I期の治験薬投与前日（治験薬投与予定時間前），第II～IV期の入院日，第I～IV期の退院日（治験薬投与24時間後），事後検査時<br>※：スクリーニング検査時のみ実施<br>※※：妊娠が可能である女性のみを対象とし，スクリーニング検査時，第I期の治験薬投与前日，第II～IV期の入院日（治験薬投与前日）のみ実施 |
| 評価基準 | 【薬物動態評価項目】<br>(1) 血漿中FYU-981濃度及び薬物動態（PK）パラメータ<br>(2) 血漿中モキシフロキサシン濃度及び薬物動態（PK）パラメータ<br><br>【薬力学評価項目】<br>(1) QT/QTc間隔（QT間隔，QTcF，QTcI，QTcP）<br>(2) その他心電図間隔（PR間隔，QRS間隔，RR間隔）<br>(3) 心拍数<br><br>【安全性評価項目】<br>(1) 有害事象及び副作用<br>(2) バイタルサイン<br>(3) 心電図の異常所見<br>(4) 臨床検査値 |
| 解析対象 | (1) 薬物動態評価の解析対象集団<br>(2) 薬力学評価の解析対象集団<br>(3) 安全性の解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>(1) 薬物動態評価の解析対象集団<br>全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした．<br>1) 不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2) 治験期間のPKに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3) 重大なGCP違反があった症例<br>(2) 薬力学評価の解析対象集団<br>全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした．<br>1) 不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2) 治験期間のPDに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3) 重大なGCP違反があった症例<br>(3) 安全性の解析対象集団（SP）<br>治験薬投与後の安全性（臨床検査，有害事象の有無）に関するデータが全くない症例を除いたものとした． |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>性別，年齢，身長，体重，BMIについて，グループ別に集計を行い，要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）を提示した．データは適宜，図表にまとめて提示した．なお，性別，年齢及び身長についてはスクリーニング検査時，体重及びBMIについては第I期入院日のデータを用いて集計した．<br><br>【薬力学の評価】<br>薬力学評価の解析対象集団に対して実施した．<br>QT/QTc延長作用の判定については，QT/QTc延長作用の中心傾向の解析において全ての時点で信頼区間の上限が10 msを超えないことで陰性と判定した．判定にはQTcFの結果を重視したが，その他の補正における結果を踏まえて総合的に判断した．<br>(1) QT/QTc間隔<br>QTcF以外のQT及び各QTcについても，QTcFと同様に以下の解析を行った．<br>1) 治験薬処置別に各時点のQTcF間隔及び投与前からのQTcF間隔の変化量（ΔQTcF）の要約統計量を算出した．<br>2) 中心傾向の解析として，FYU-981及びモキシフロキサシン投与時の各時点のΔQTcFと同一時点に測定されたプラセボ投与時のΔQTcFとの差（ΔΔQTcF）について，その点推定値及び両側 |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 90%信頼区間を線形混合モデル（薬剤，時期，投与順序，時点，薬剤と時点の交互作用を固定効果，被験者を変量効果，各投与期の治験薬投与前QTcF測定値を共変量）によって推定した．<br>また，各被験者の$T_{max}$付近におけるΔΔQTcFについて，治験薬処置別に最小二乗平均値及び両側90%信頼区間を線形混合モデル（薬剤，時期，投与順序を固定効果，被験者を変量効果，各投与期の治験薬投与前QTcF測定値を共変量）によって推定した．<br>3）カテゴリカル解析として，治験薬処置別に各時点のQTcF間隔の測定値については「>450 ms，>480 ms，>500 ms」のカテゴリーに，ΔQTcFについては「>30 ms，>60 ms」のカテゴリーに，それぞれ該当した症例数と割合を算出した．<br>（2）その他心電図間隔（PR間隔，QRS間隔，RR間隔）<br>それぞれの心電図間隔について治験薬処置別に各時点の心電図間隔及び投与前からの変化量の要約統計量を算出した．<br>（3）心拍数<br>治験薬処置別に各時点の心拍数及び投与前からの変化量の要約統計量を算出した．<br><br>【薬物動態の評価】<br>薬物動態評価の解析対象集団に対して実施した．<br>（1）血漿中FYU-981濃度<br>治験薬処置別に各時点の測定値及び薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$AUC_{0-24}$）の要約統計量を算出した．<br>（2）血漿中モキシフロキサシン濃度<br>治験薬処置別に各時点の測定値及び薬物動態パラメータ（$C_{max}$，$T_{max}$，$AUC_{0-24}$）の要約統計量を算出した．<br><br>【PK/PD解析】<br>薬力学評価の解析対象集団に対して実施した．<br>血漿中FYU-981濃度とQT間隔及び各種QTc間隔の散布図を図示した．同様に，血漿中モキシフロキサシン濃度とQT間隔及び各種QTc間隔の散布図を図示した．<br><br>【安全性の評価】<br>安全性解析対象集団に対して実施した．治験薬処置別に集計した．<br>（1）有害事象及び副作用<br>有害事象及び副作用は，発現時点以前に投与された直近の治験薬で集計した．<br>1）有害事象及び副作用について，発現件数，発現例数及び発現率を算出した．<br>2）有害事象について，各症状の重症度・因果関係別の発現件数，発現例数及び発現率を算出した．<br>3）有害事象により中止した症例における中止例数及び中止率を算出した．<br>4）死亡，その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象について，発現件数，発現例数及び発現率を集計した．<br>（2）臨床検査<br>1）各項目の各時点における測定値の要約統計量を算出した．<br>2）各期の投与前からの変化量について，計量データに対しては対応のあるt検定を，順序データに対してはWilcoxonの符号付順位検定を行った．<br>（3）バイタルサイン<br>1）各項目の各時点における測定値の要約統計量を算出した．<br>2）各期の投与前からの変化量について対応のあるt検定を行った．<br>（4）心電図の異常所見（心電図波形の形態学的変化を含む）<br>心電図所見について臨床的に問題のある異常と認められた症例数と割合を算出した．<br><br>【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%（片側2.5%）とした．ただし，被験者背景の比較は両側15%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>計画された解析として共変量の調整を行った．<br><br>【中間解析】<br>中間解析は実施しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設のみでの治験を実施したため解析は実施しなかった．<br><br>【多重比較・多重性】<br>多重性を考慮しなかった． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【部分集団の検討】<br>薬力学解析に対して，性別を主要因子とした層別解析を行った．なお，必要に応じて因子を追加する場合は，統計解析計画書に規定して実施することとした． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.10-2 及び図 2.7.6.10-1 に示した．

本治験において，48 例（4 期，延べ 179 例）の被験者に治験薬が投与された．

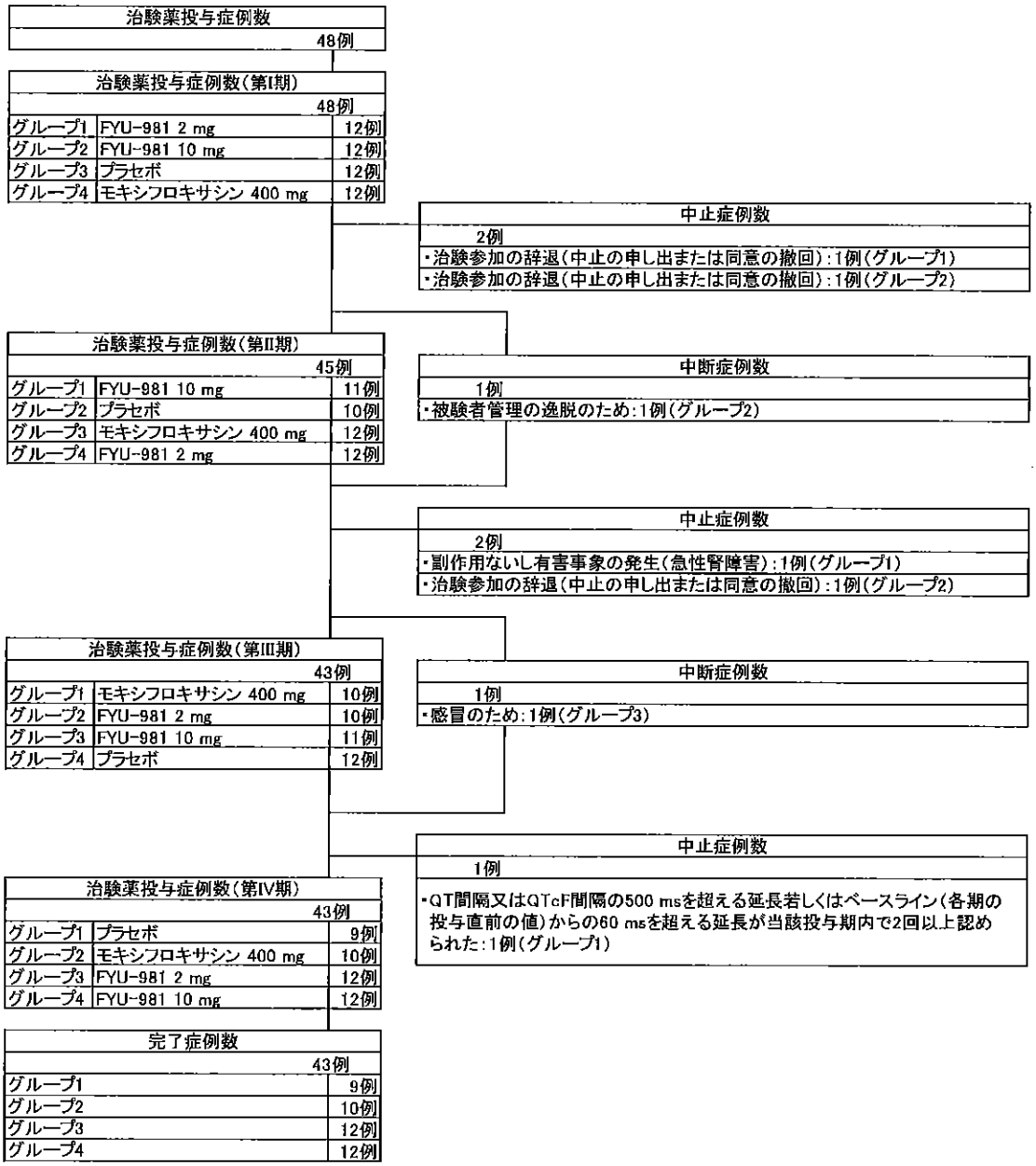
表 2.7.6.10-2　被験者の内訳（FYU-981-007）

| | 例数 | グループ 1 | グループ 2 | グループ 3 | グループ 4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 割付例数 | 48 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 投与例数（延べ例数） | 48（179） | 12（42） | 12（42） | 12（47） | 12（48） |
| 第 I 期 | 48 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 第 II 期 | 45 | 11 | 10 | 12 | 12 |
| 第 III 期 | 43 | 10 | 10 | 11 | 12 |
| 第 IV 期 | 43 | 9 | 10 | 12 | 12 |
| 完了例数 | 43 | 9 | 10 | 12 | 12 |
| 中止例数 | 5 | 3 | 2 | 0 | 0 |
| 中断例数※ | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 |

※：途中の期で投与されなかった又は投与されたがデータ不採用となった症例

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 10.1.1 改変]

図 2.7.6.10-1　被験者の内訳（FYU-981-007）




[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 10.1.1]

(3) 解析したデータセット

被験者の解析対象の構成を表 2.7.6.10-3 に示した．投与症例において，48 例全例が薬物動態評価，薬力学評価及び安全性の解析対象集団であった．

表 2.7.6.10-3　被験者の解析対象の構成（FYU-981-007）

| | 全体 | FYU-981 2 mg | FYU-981 10 mg | プラセボ | モキシフロキサシン 400 mg |
|---|---|---|---|---|---|
| 投与例数 | 48 | 46 | 46 | 43 | 44 |
| 薬物動態評価の解析対象集団 | 48 | 46 | 46 | 43 | 44 |
| 薬力学評価の解析対象集団 | 48 | 46 | 46 | 43 | 44 |
| 安全性の解析対象集団 | 48 | 46 | 46 | 43 | 44 |

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 10.1.2 改変]

(4) 被験者背景

治験薬投与症例の被験者背景（性別，年齢，身長，体重及び BMI）について，グループ別の要約統計量を表 2.7.6.10-4 に示した．

表 2.7.6.10-4　被験者背景（FYU-981-007）

| | グループ1 (N＝12) 男性6例 女性6例 平均値 ± 標準偏差 | グループ2 (N＝12) 男性6例 女性6例 平均値 ± 標準偏差 | グループ3 (N＝12) 男性6例 女性6例 平均値 ± 標準偏差 | グループ4 (N＝12) 男性6例 女性6例 平均値 ± 標準偏差 | 全体 (N＝48) 男性24例 女性24例 平均値 ± 標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳）※ | 28.8 ± 5.7 | 28.4 ± 5.0 | 27.1 ± 5.3 | 29.1 ± 6.7 | 28.3 ± 5.6 |
| 身長（cm）※ | 165.73 ± 7.55 | 165.91 ± 8.25 | 165.72 ± 5.35 | 166.00 ± 6.68 | 165.84 ± 6.81 |
| 体重（kg）※※ | 61.71 ± 8.44 | 59.58 ± 6.89 | 62.13 ± 6.25 | 60.77 ± 9.26 | 61.05 ± 7.61 |
| BMI（$kg/m^2$）※※ | 22.33 ± 1.80 | 21.63 ± 2.26 | 22.63 ± 2.41 | 21.88 ± 2.09 | 22.11 ± 2.12 |

※：スクリーニング検査時，※※：第 I 期入院日

[CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.1.1.1改変]

(5) 薬物動態・薬力学の結果

1) 薬物動態

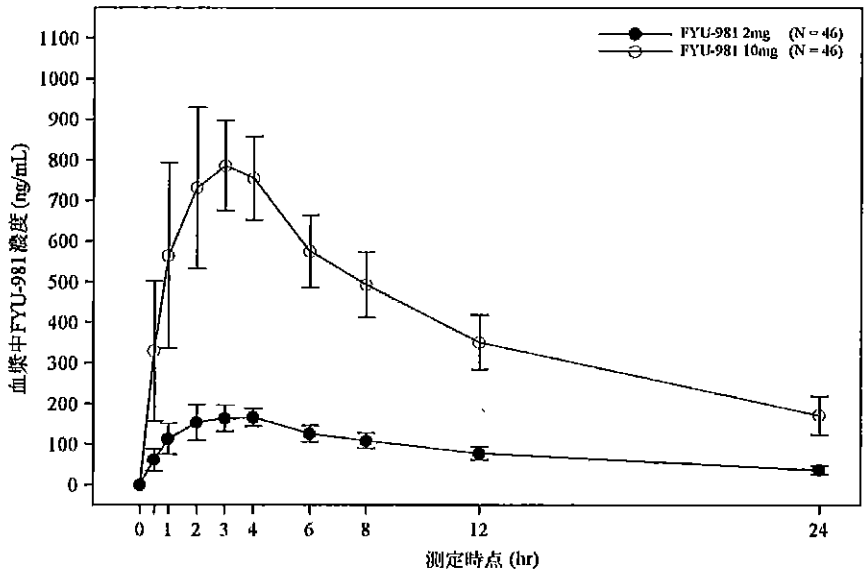
a) 血漿中 FYU-981 濃度

各 FYU-981 処置別（FYU-981 2 mg 投与時，FYU-981 10 mg 投与時）の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.6.10-2 に，各 FYU-981 処置別の血漿中 FYU-981 濃度推移（性別）を図 2.7.6.10-3 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.10-5 に示した．

各 FYU-981 処置別の PK パラメータ（平均値±標準偏差）において，$C_{max}$ はそれぞれ 180.22±25.63 ng/mL 及び 854.05±104.28 ng/mL，$T_{max}$ はそれぞれ 3.04±0.99 hr 及び 2.59±1.05 hr，$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ 2099.35±338.17 ng･hr/mL 及び 9692.03±1347.22 ng･hr/mL であった．

図 2.7.6.10-2　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（FYU-981-007）

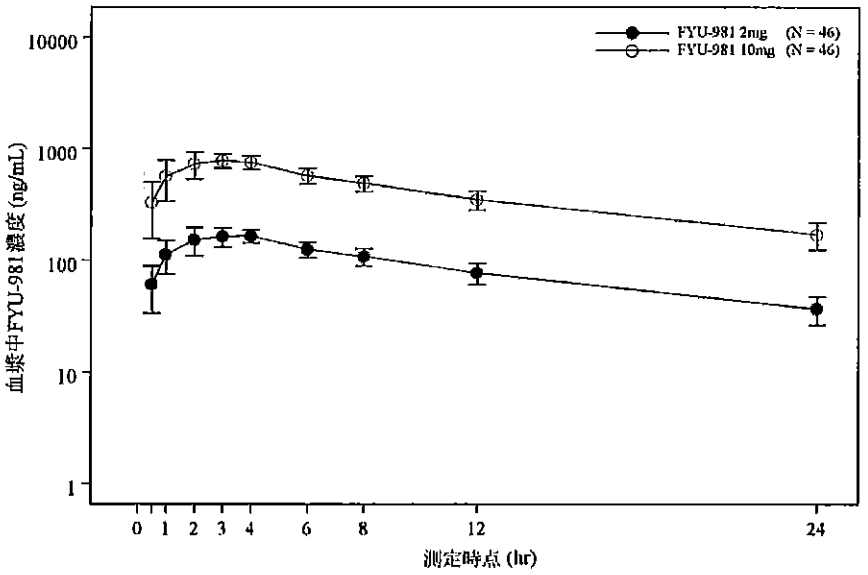
（標準目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.1.1]

（対数目盛）

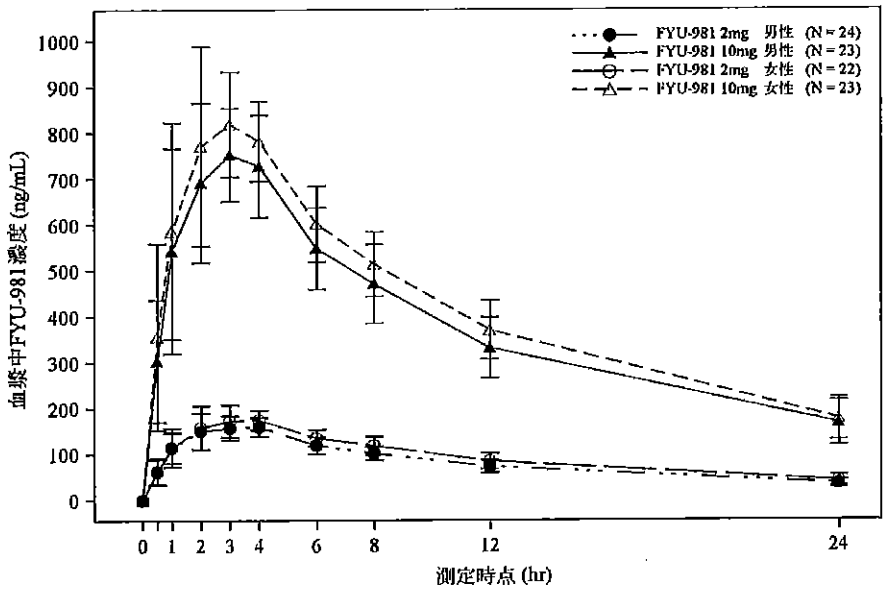



平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.1.2]

図 2.7.6.10-3　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（性別）（FYU-981-007）

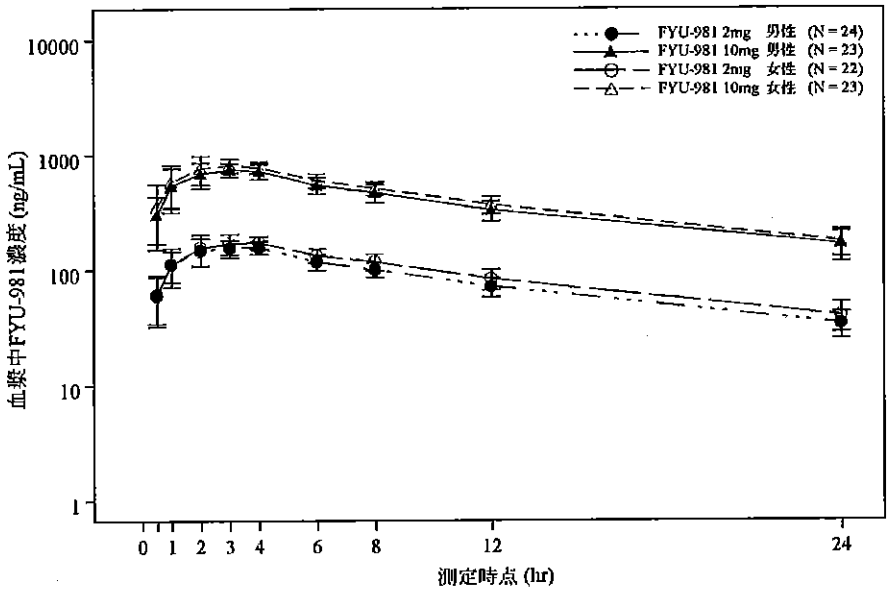
（標準目盛）




平均値±標準偏差

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

（対数目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.1.4]

表 2.7.6.10-5　単回経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-007）

| | | 例数 | $C_{max}$（ng/mL）<br>平均値±標準偏差 | $T_{max}$（hr）<br>平均値±標準偏差 | $AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）<br>平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|
| FYU-981 2 mg | 全体 | 46 | 180.22 ± 25.63 | 3.04 ± 0.99 | 2099.35 ± 338.17 |
| | 男性 | 24 | 173.44 ± 21.86 | 2.83 ± 0.92 | 1974.23 ± 277.20 |
| | 女性 | 22 | 187.61 ± 27.83 | 3.27 ± 1.03 | 2235.84 ± 351.41 |
| FYU-981 10 mg | 全体 | 46 | 854.05 ± 104.28 | 2.59 ± 1.05 | 9692.03 ± 1347.22 |
| | 男性 | 23 | 823.21 ± 97.61 | 2.52 ± 0.95 | 9249.70 ± 1324.07 |
| | 女性 | 23 | 884.88 ± 103.58 | 2.65 ± 1.15 | 10134.37 ± 1245.08 |

各値は平均値±標準偏差
［CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.2.1.3改変］

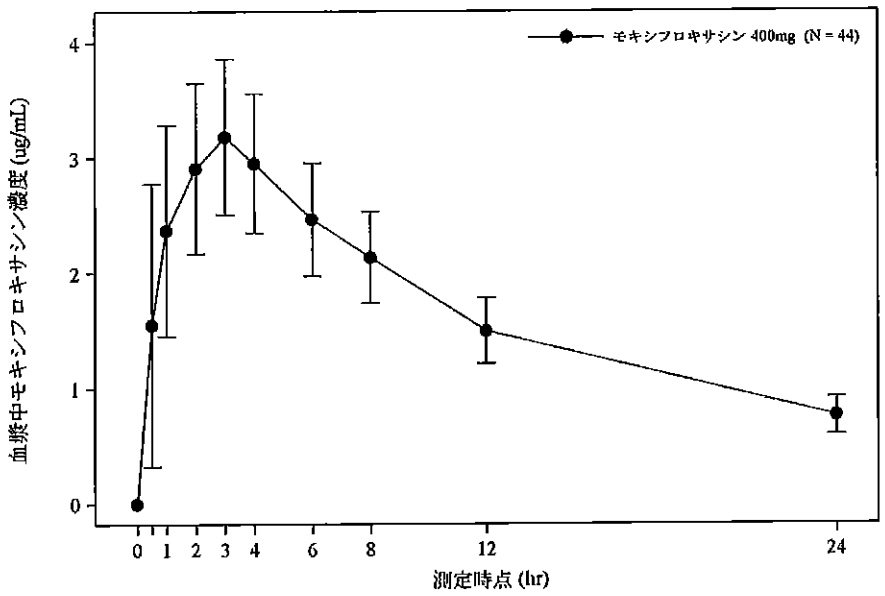
b）血漿中モキシフロキサシン濃度

モキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与時の血漿中モキシフロキサシン濃度推移を図 2.7.6.10-4 に，血漿中モキシフロキサシン濃度推移（性別）を図 2.7.6.10-5 に，PK パラメータの要約統計量を表 2.7.6.10-6 に示した．これらの PK パラメータは添付文書の内容と同程度であった．

モキシフロキサシン投与時の PK パラメータ（平均値±標準偏差）において，$C_{max}$ は 3.410±0.618 μg/mL，$T_{max}$ は 2.16±0.98 hr，$AUC_{0\text{-}24}$ は 40.840±7.261 μg·hr/mL であった．

図 2.7.6.10-4　単回経口投与時の血漿中モキシフロキサシン濃度推移（FYU-981-007）

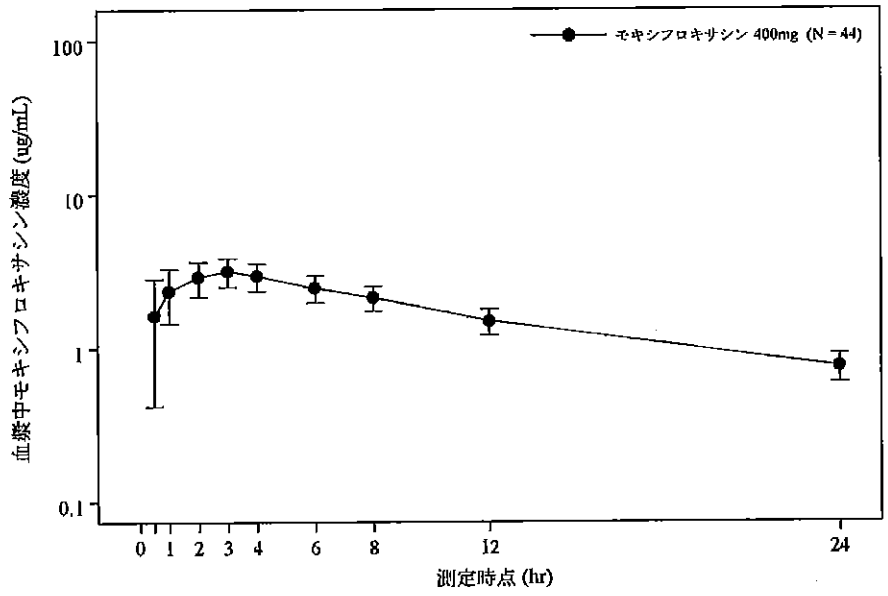
(標準目盛)




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.2.1]

(対数目盛)

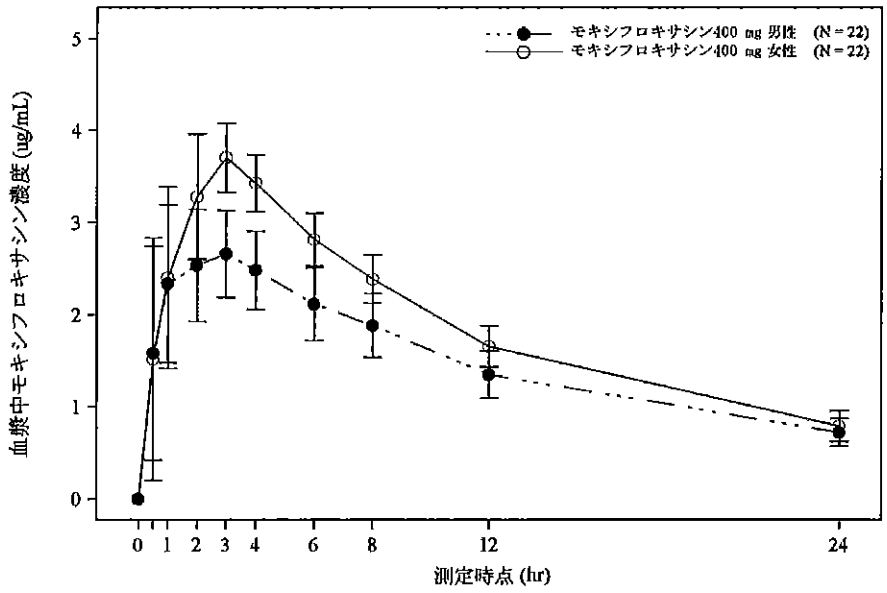



平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.2.2]

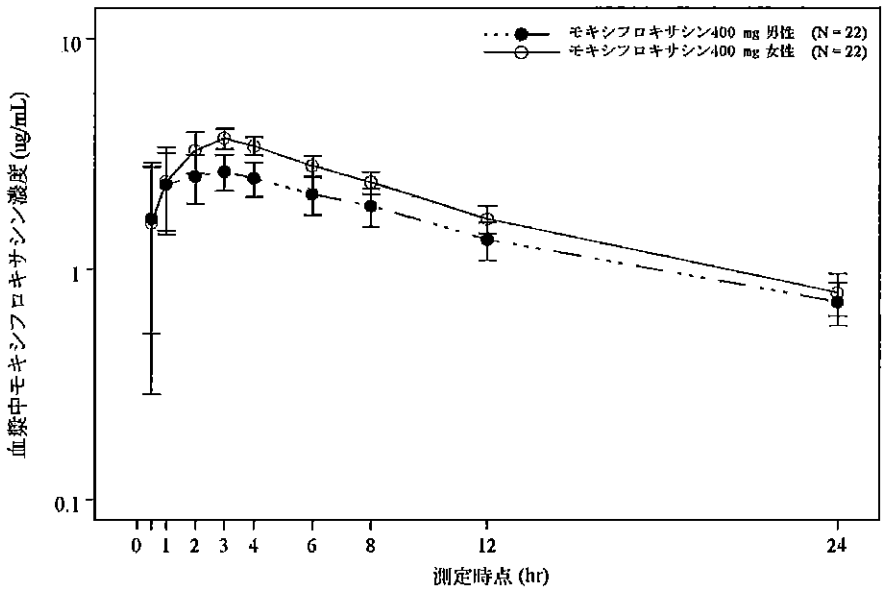
図 2.7.6.10-5　単回経口投与時の血漿中モキシフロキサシン濃度推移（性別）
(FYU-981-007)

(標準目盛)




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.2.3]

(対数目盛)




平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.2.2.4]

表 2.7.6.10-6　単回経口投与時の血漿中モキシフロキサシンの PK パラメータ
(FYU-981-007)

| | | 例数 | $C_{max}$ (μg/mL)<br>平均値±標準偏差 | $T_{max}$ (hr)<br>平均値±標準偏差 | $AUC_{0\text{-}24}$ (μg·hr/mL)<br>平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|
| モキシフロキサシン 400 mg | 全体 | 43 | 3.410±0.618 | 2.16±0.98 | 40.840±7.261 |
| | 男性 | 22 | 3.033±0.508 | 1.86±1.06 | 36.416±5.824 |
| | 女性 | 21 | 3.805±0.458 | 2.48±0.80 | 45.475±5.570 |

各値は平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.2.2.3改変]

2）薬力学（QT/QTc 間隔）

a）ΔΔQTcF

治験薬処置別にΔΔQTcF［ΔQTcF（投与後各時点における投与前からの QTcF 間隔の変化量）と同一時点に測定されたプラセボ投与時のΔQTcF との差］の最小二乗平均値及び両側 90%信頼区間の推移を図 2.7.6.10-6 に，要約統計量を表 2.7.6.10-7 に示した．

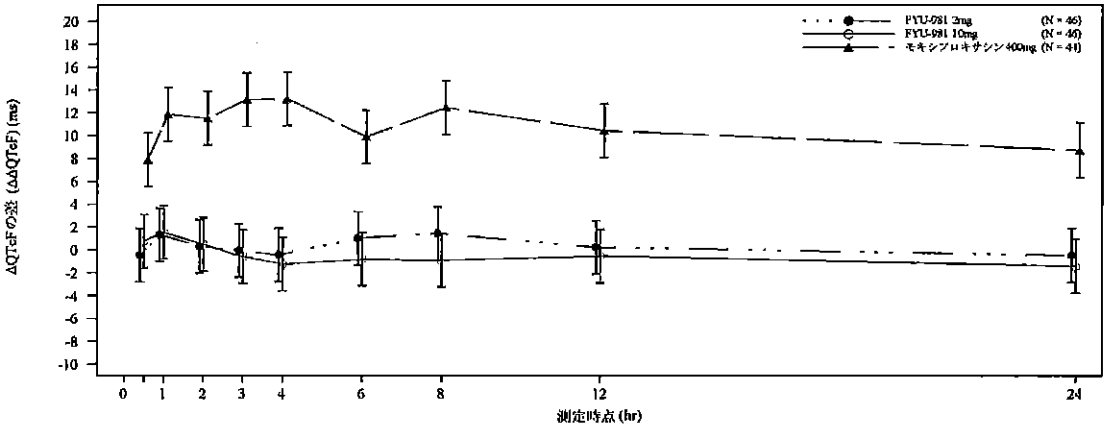
モキシフロキサシン投与時におけるΔΔQTcF の信頼下限は投与30分後から投与24時間後まで全ての時点で5 ms を超え，最小二乗平均値（両側90%信頼区間）は投与4時間後に最大となり13.2（10.9～15.6）ms であった．ΔΔQT は投与4時間後に最大となり，またΔΔQTcI 及びΔΔQTcP の信頼下限についても投与1時間後から投与24時間後までの時点で5 ms を超え，いずれの最小二乗平均値（両側90%信頼区間）も投与4時間後に最大となった．

FYU-981 2 mg 投与時におけるΔΔQTcF の最小二乗平均値（両側 90%信頼区間）は投与 8 時間後に最大となり 1.5（-0.9～3.8）ms であった．ΔΔQT は投与 1 時間後に最大となり，またΔΔQTcI 及びΔΔQTcP の信頼下限についてはいずれの最小二乗平均値（両側 90%信頼区間）も投与 1 時間後に最大となった．

FYU-981 10 mg 投与時におけるΔΔQTcF の最小二乗平均値（両側 90%信頼区間）は投与 1 時間後に最大となり 1.5（-0.8～3.9）ms であった．ΔΔQT は投与 2 時間後に最大となり，またΔΔQTcI 及びΔΔQTcP の信頼下限についてはいずれの最小二乗平均値（両側 90%信頼区間）も投与 1 時間後に最大となった．

なお，モキシフロキサシン 400 mg 投与時におけるΔΔQTcF は投与 4 時間後に最大の 13.2（10.9～15.6）ms となり，両側 90%信頼区間下限が 5 ms を超えていることより，本試験の分析感度が確認された．

図 2.7.6.10-6　各投与群とプラセボ投与時の QTcF の変化量の差（Δ ΔQTcF）の経時推移
(FYU-981-007)




最小二乗平均値±90%信頼区間
[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 11.4.1.2.1]

表 2.7.6.10-7　各投与群とプラセボ投与時の QTcF の変化量の差（Δ ΔQTcF）の比較
(FYU-981-007)

| 治験薬 | ΔQTcF の差（Δ ΔQTcF）(ms) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 測定時点 | 投与 30 分後 | 投与 1 時間後 | 投与 2 時間後 | 投与 3 時間後 | 投与 4 時間後 | 投与 6 時間後 | 投与 8 時間後 | 投与 12 時間後 | 投与 24 時間後 |
| FYU-981 2mg － プラセボ | | | | | | | | | |
| 例数 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 45 |
| 最小二乗平均値 | -0.5 | 1.3 | 0.3 | -0.1 | -0.4 | 1.0 | 1.5 | 0.2 | -0.5 |
| 90%信頼区間 | -2.8～1.8 | -1.0～3.6 | -2.0～2.6 | -2.4～2.3 | -2.8～1.9 | -1.3～3.3 | -0.9～3.8 | -2.1～2.6 | -2.8～1.9 |
| t 値 | -0.341 | 0.931 | 0.222 | -0.041 | -0.309 | 0.715 | 1.027 | 0.160 | -0.325 |
| p 値 | 0.734 | 0.352 | 0.825 | 0.967 | 0.757 | 0.475 | 0.305 | 0.873 | 0.745 |
| FYU-981 10mg － プラセボ | | | | | | | | | |
| 例数 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 46 | 45 | 46 |
| 最小二乗平均値 | 0.8 | 1.5 | 0.5 | -0.6 | -1.2 | -0.8 | -0.9 | -0.5 | -1.4 |
| 90%信頼区間 | -1.6～3.1 | -0.8～3.9 | -1.8～2.8 | -2.9～1.7 | -3.6～1.1 | -3.2～1.5 | -3.2～1.4 | -2.9～1.8 | -3.8～0.9 |
| t 値 | 0.531 | 1.080 | 0.340 | -0.413 | -0.880 | -0.579 | -0.636 | -0.382 | -0.993 |
| p 値 | 0.595 | 0.280 | 0.734 | 0.680 | 0.379 | 0.563 | 0.525 | 0.702 | 0.321 |
| モキシフロキサシン 400mg － プラセボ | | | | | | | | | |
| 例数 | 44 | 44 | 44 | 44 | 44 | 44 | 44 | 43 | 43 |
| 最小二乗平均値 | 7.9 | 11.9 | 11.5 | 13.2 | 13.2 | 9.9 | 12.5 | 10.4 | 8.7 |
| 90%信頼区間 | 5.5～10.2 | 9.5～14.2 | 9.1～13.9 | 10.8～15.5 | 10.9～15.6 | 7.5～12.2 | 10.1～14.8 | 8.1～12.8 | 6.4～11.1 |
| t 値 | 5.523 | 8.311 | 8.050 | 9.216 | 9.251 | 6.927 | 8.721 | 7.257 | 6.042 |
| p 値 | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* | <0.001* |

* : $p < 0.05$
[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.3.2.1 改変]

b) カテゴリカル解析

QTcF ではいずれの治験薬投与時においても治験薬投与後に「>500 ms」及び「>480 ms」に該当した症例は認められなかった．また，ΔQTcF ではいずれの治験薬投与時においても「>60 ms」に該当した症例は認められなかった．

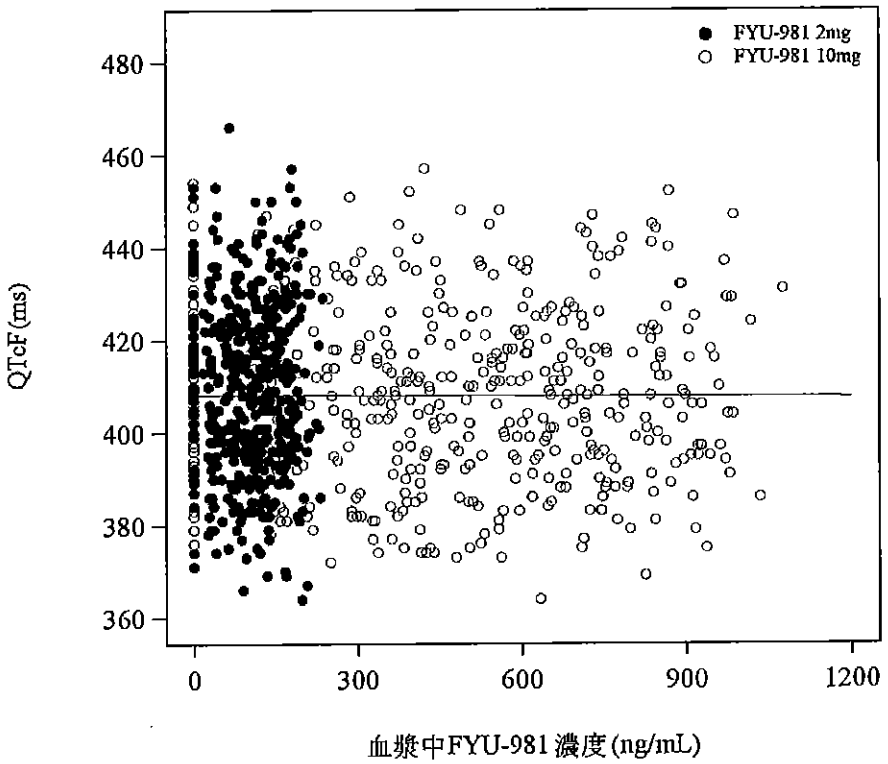
c）その他の心電図間隔（PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔）及び心拍数

その他の心電図間隔（PR 間隔，QRS 間隔，RR 間隔），心拍数において，特に問題となる変動は認められなかった．

3）PK/PD 解析

血漿中 FYU-981 濃度と QTcF の散布図を図 2.7.6.10-7 に，相関係数を表 2.7.6.10-8 に，血漿中モキシフロキサシン濃度と QTcF の散布図を図 2.7.6.10-8 に，相関係数を表 2.7.6.10-9 に示した．

図 2.7.6.10-7　血漿中 FYU-981 濃度と QTcF の散布図（FYU-981-007）



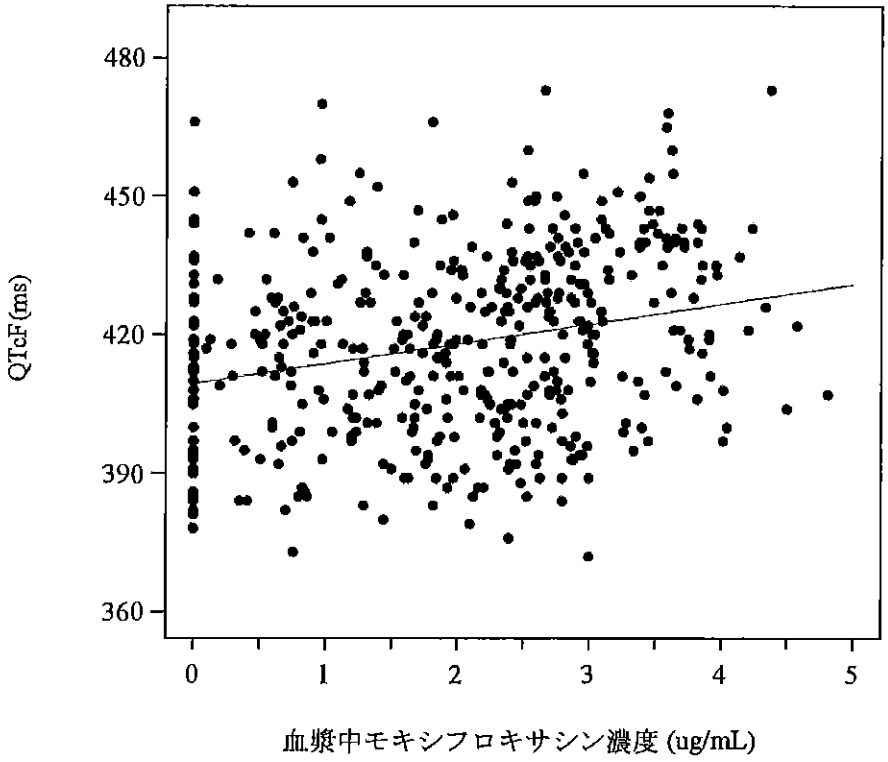

[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.3.6.2]

表 2.7.6.10-8　血漿中 FYU-981 濃度と QTcF の相関係数（FYU-981-007）

| | 切片 | 回帰係数 | 寄与率 | Pearsonの相関係数 | Spearmanの相関係数 |
|---|---|---|---|---|---|
| QTcF | 408.90 | -0.002 | 0.001 | -0.023 | -0.029 |

[CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.3.6.1改変]

図 2.7.6.10-8　血漿中モキシフロキサシン濃度と QTcF の散布図（FYU-981-007）




[CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）図 14.3.6.38]

表 2.7.6.10-9　血漿中モキシフロキサシン濃度と QTcF の相関係数（FYU-981-007）

| | 切片 | 回帰係数 | 寄与率 | Pearsonの相関係数 | Spearmanの相関係数 |
|---|---|---|---|---|---|
| QTcF | 409.41 | 4.288 | 0.064 | 0.254 | 0.267 |

[CSR FYU-981-007（資料5.3.4.1-1）表14.3.6.2改変]

(6) 安全性の結果

本治験における有害事象名は MedDRA/J Ver.18.1 で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表 2.7.6.10-10 に示した．

安全性評価対象例数 48 例中 32 例（66.7%）63 件に有害事象が認められた．FYU-981 2 mg 投与時に 11 例（23.9%）13 件，FYU-981 10mg 投与時に 12 例（26.1%）18 件，プラセボ投与時に 7 例（16.3%）10 件，モキシフロキサシン投与時に 18 例（40.9%）22 件認められた．有害事象は全て「非重篤」であり，重症度は FYU-981 10 mg 投与時に認められた腎機能障害（1 例：他の重要な有害事象）のみ「中等度」で，その他は「軽度」であった．また，有害事象による中止は，FYU-981 10 mg 投与時の 1 例（2.2%）（腎機能障害）のみであった．

表 2.7.6.10-10　有害事象一覧（FYU-981-007）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 有害事象発現症例数（発現率（%））<br>プラセボ | FYU-981<br>2 mg | FYU-981<br>10 mg | FYU-981<br>合計 | モキシフロキサシン | 全体<br>合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | |
| 口角口唇炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 胃腸炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 麦粒腫 | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 失神寸前の状態 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 1 (2.3) | 2 (4.2) |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 心臓障害 | | | | | | |
| 動悸 | 1 (2.3) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 血管障害 | | | | | | |
| ほてり | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 上気道の炎症 | 0 (0.0) | 3 (6.5) | 1 (2.2) | 4 (8.3) | 0 (0.0) | 4 (8.3) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.2) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 下痢 | 2 (4.7) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.2) | 0 (0.0) | 4 (8.3) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 軟便 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 1 (2.3) | 2 (4.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | |
| 湿疹 | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | |
| 血尿 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 腎機能障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | |
| 血管穿刺部位出血 | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 2 (4.3) | 3 (6.3) | 0 (0.0) | 3 (6.3) |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 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) | 1 (2.1) |
| 尿中β2ミクログロブリン増加 | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| β-Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 | 2 (4.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (4.2) |
| 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) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 心電図 QT 延長 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 4 (9.1) | 5 (10.4) |
| 尿中血陽性 | 1 (2.3) | 2 (4.3) | 2 (4.3) | 4 (8.3) | 4 (9.1) | 9 (18.8) |
| 尿中赤血球陽性 | 1 (2.3) | 0 (0.0) | 2 (4.3) | 2 (4.2) | 3 (6.8) | 6 (12.5) |
| 尿中ケトン体陽性 | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | | | | | |
| 挫傷 | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 0 (0.0) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 皮膚擦過傷 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 発現件数 | 10 | 13 | 18 | 31 | 22 | 63 |
| 発現症例数 | 7 | 11 | 12 | 21 | 18 | 32 |
| 安全性評価対象症例数 | 43 | 46 | 46 | 48 | 44 | 48 |
| 発現率（%）※ | 16.3 | 23.9 | 26.1 | 43.8 | 40.9 | 66.7 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

［CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.4.1.4 改変］

2）副作用

副作用一覧を表 2.7.6.10-11 に示した.

副作用は，48 例中 12 例（25.0%）認められ，FYU-981 2 mg 投与時に 1 例（2.2%），FYU-981 10 mg 投与時に 5 例（10.9%），プラセボ投与時に 1 例（2.3%），モキシフロキサシン投与時に 6 例（13.6%）認められた．副作用は全て「非重篤」であり，重症度については FYU-981 10 mg 投与時の腎機能障害（1 例）のみ「中等度」で，その他は「軽度」であった．なお，副作用による中止は，FYU-981 10 mg 投与時の 1 例（2.2%）（腎機能障害）のみであり，有害事象による中止例と同じであった.

表 2.7.6.10-11　副作用一覧（FYU-981-007）

| 器官別大分類（SOC）<br>基本語（PT） | 副作用発現症例数（発現率（%））<br>プラセボ | FYU-981<br>2 mg | FYU-981<br>10 mg | FYU-981<br>合計 | モキシフロキサシン | 全体<br>合計 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 神経系障害 | | | | | | |
| 傾眠 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 腹部不快感 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 下痢 | 1 (2.3) | 1 (2.2) | 1 (2.2) | 2 (4.2) | 0 (0.0) | 3 (6.3) |
| 悪心 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.3) | 1 (2.1) |
| 軟便 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 1 (2.3) | 2 (4.2) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | |
| 腎機能障害 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 臨床検査 | | | | | | |
| 血中クレアチニン増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (2.1) | 0 (0.0) | 1 (2.1) |
| 心電図 QT 延長 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 4 (9.1) | 4 (8.3) |
| 発現件数 | 1 | 1 | 6 | 7 | 6 | 14 |
| 発現症例数 | 1 | 1 | 5 | 6 | 6 | 12 |
| 安全性評価対象症例数 | 43 | 46 | 46 | 48 | 44 | 48 |
| 発現率（%）※ | 2.3 | 2.2 | 10.9 | 12.5 | 13.6 | 25.0 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数
［CSR FYU-981-007（資料 5.3.4.1-1）表 14.4.1.5 改変］

3）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

死亡例は認められなかった.

b）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった.

c）他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した.

FYU-981 10 mg 投与時で腎機能障害が 1 例 1 件認められた．重症度は「中等度」，因果関係は「多分関連あり」と判定され，中止に至った有害事象であった（表 2.7.6.10-12）.

腎機能障害が発現した被験者は，腎疾患の既往もなく，スクリーニング検査時の臨床検査においても腎機能検査関連項目に基準値外は認められなかった症例であった．当該被験者は，第 II 期において，FYU-981 10 mg を投与後に血清クレアチニンが 0.78 から 2.02 mg/dL へ上

昇しており，尿蛋白も（−）から（+1）への上昇が認められた．本薬は腎にて薬効・薬理作用を発現すると考えられることから，腎に対して何らかの影響を与えている可能性もあるが，当該事象は1例のみの発現であり，発現状況に一定の傾向は認められなかった．

表 2.7.6.10-12　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-007）

| 時点 | 被験者識別コード | 医師記載有害事象名 | MedDRA/J Ver.18.1 PT（基本語） | 発現日 | 転帰<br>転帰日<br>（治療の有無） | 重症度 | 因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第II期<br>FYU-981<br>10 mg投与時 | 108 | 急性腎障害 | 腎機能障害 | 第II期投与1日後 | 消失（回復）<br>第II期投与30日後<br>（なし） | 中等度 | 多分関連あり |

クレアチニン値の推移

| 時期<br>（時点） | スクリーニング検査時 | 第I期<br>投与前日 | 第I期<br>投与24 hr後 | 第II期<br>入院日 | 第II期<br>投与24 hr後 | 中止時<br>検査<br>（第II期投与3日後） | 追跡<br>調査<br>（第II期投与6日後） | 再追跡<br>調査<br>（第II期投与30日後） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第I期<br>投与23日前 | 第I期<br>投与1日前 | 第I期<br>投与1日後 | 第I期<br>投与6日後 | 第I期<br>投与8日後 | 第I期<br>投与10日後 | 第I期<br>投与13日後 | 第I期<br>投与37日後 |
| Cre<br>(mg/dL)<br>基準値:<br>0.60～1.10 | 0.71 | 0.75 | 0.97 | 0.78 | 2.02 H | 2.02 H | 1.27 H | 0.75 |

4）臨床検査

臨床検査値における計量値では，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，いずれの治験薬を投与した場合でも投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値においては，基準値外が散見されたが，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．異常変動発現率が高かった（2例以上）項目は，FYU-981 2 mg投与時に尿潜血（2/46例，4.3%），FYU-981 10 mg投与時にクレアチニン（2/46例，4.3%），尿潜血（2/46例，4.3%）及び尿沈渣（2/46例，4.3%），プラセボ投与時に尿中NAG（2/43例，4.7%），尿中β2-ミクログロブリン（2/43例，4.7%），モキシフロキサシン投与時に尿潜血（5/43例，11.6%）及び尿沈渣（4/43例，9.3%）であったが，いずれも「軽度」，「非重篤」であり，特に処置することなく「消失（回復）」した．これらのうち，FYU-981 10 mg投与時のクレアチニン（1例）が副作用とされた．また，FYU-981 10 mg投与時のクレアチニン（別の1例）は腎機能障害の重症度が「中等度」と判断された被験者であり，有害事象及び副作用は「腎機能障害」として評価された．

5）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

バイタルサイン（体温，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有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．12誘導心電図においては，いずれの治験薬を投与した場合でも投与前と有意差は認められなかったが，個々の被験者においてはFYU-981 10 mg投与時で1例，モキシフロキサシン投与時で4例に心電図QT延長の異常変動（有害事象）が認められた．これらのう

ち，モキシフロキサシン投与時の心電図 QT 延長（4 例）が副作用とされたが，全て投与当日に発現し，無処置でその日のうちに「消失（回復）」し，重篤度が「非重篤」，重症度が「軽度」と判断された．

自他覚所見について，医師の診察において副作用と判定された事象は，傾眠（FYU-981 10 mg 投与時：1 例），腹部不快感（FYU-981 10 mg 投与時：1 例），下痢（FYU-981 2 mg 投与時，FYU-981 10 mg 投与時及びプラセボ投与時：各 1 例），悪心（モキシフロキサシン投与時：1 例），軟便（FYU-981 10 mg 投与時及びモキシフロキサシン投与時：各 1 例）であり，いずれも重篤度が「非重篤」，重症度が「軽度」と判断された．

(7) まとめ

モキシフロキサシン 400 mg 投与時における Δ Δ QTcF は投与 4 時間後に両側 90%信頼区間下限が 5 ms を超えていることより，本試験の分析感度が確認された．FYU-981 2 mg 投与時及び FYU-981 10 mg 投与時における Δ Δ QTcF の両側 90%信頼区間上限は治験薬投与後全ての時点で 10 ms を超えていないことから，QT/QTc 延長作用は陰性であった．

## 2.7.6.11 高尿酸血症男性患者を対象としたFYU-981の7日間反復投与による臨床薬理試験（FYU-981-008）［資料5.3.4.2-1］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.11-1に示した.

表2.7.6.11-1 試験方法の概要（FYU-981-008）

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型の高尿酸血症男性患者を対象に，FYU-981を7日間反復経口投与したときの薬力学，薬物動態及び安全性について検討を行う．また，尿酸産生過剰型の患者においては，尿酸生成抑制薬の併用についても検討を行う． |
| 試験のデザイン | 非盲検試験 |
| 開発フェーズ | 第II相 |
| 被験者母集団 | 高尿酸血症男性患者（尿酸排泄低下型，尿酸産生過剰型） |
| 選択基準 | (1) スクリーニング検査時及び初回投与前日の血清尿酸値が7.0 mg/dL以上の患者<br>(2) スクリーニング検査時及び初回投与前日の病型分類において，尿酸産生過剰型又は尿酸排泄低下型と判定された患者<br>(3) 日本人<br>(4) 年齢が20歳以上の男性患者（同意取得時）<br>(5) 入院期間中，禁煙可能な患者<br>(6) 被験者本人の自由意思に基づく文書による同意が得られる患者 |
| 除外基準 | (1) 同意取得日前1年以内に痛風関節炎の既往又は痛風結節の既往あるいは合併のある患者，又は同意取得日以降初回投与までに痛風関節炎を発現した患者<br>(2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者<br>1) レッシュ-ナイハン症候群<br>2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症<br>3) 先天性筋原性高尿酸血症<br>4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群）<br>5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌）<br>6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血）<br>7) 腫瘍融解症候群<br>8) 横紋筋融解症<br>9) 甲状腺機能低下症<br>10) 多発性嚢胞腎<br>11) 鉛中毒・鉛腎症<br>12) ダウン症候群<br>13) 家族性若年性痛風腎症<br>14) 高乳酸血症<br>15) I型糖原病<br>(3) スクリーニング検査でHbA1c（NGSP値）が8.4%以上の患者<br>(4) 消化器（消化管，肝臓，胆嚢，胆管，膵臓等）及び腎臓に手術歴のある患者．ただし，薬物の吸収に影響を及ぼさないと考えられる手術（盲腸手術，痔手術等）は除く<br>(5) 重篤な心疾患（例えば心不全，不安定狭心症）を有する患者，あるいは1年以内に心筋梗塞，狭心症発作を起こした患者<br>(6) 脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）を有する患者，あるいは1年以内に脳梗塞を起こした患者<br>(7) 悪性新生物の合併あるいは既往（同意取得前5年間）のある患者<br>(8) 重篤な肝疾患（例えば非代償性肝硬変）を有する患者，あるいはスクリーニング検査及び初回投与前日の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者<br>(9) スクリーニング検査日の14日前から初回投与までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用，又は用法・用量を変更した患者<br>(10) トピロキソスタット，クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤及びコルヒチンに対するアレルギー（過敏症を含む）の既往のある患者<br>(11) 尿路結石の既往あるいはスクリーニング検査時の腹部超音波検査及び腹部単純X線検査において尿路結石が認められた患者<br>(12) スクリーニング検査時のeGFR値が30 mL/min/1.73m²未満の患者<br>(13) スクリーニング検査で収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者<br>(14) 食物・薬物・金属に対してアレルギー症状又は特異体質を有する患者，又はその既往のある患者 |

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>（15）感染系検査のうち少なくとも一つが陽性であった患者<br>（16）尿中乱用薬物検査のうち少なくとも一つが陽性であった患者<br>（17）入院日前12週間以内に400 mL以上の献血をした者，又は入院日前4週間以内に成分献血若しくは200 mL以上の献血をした患者<br>（18）入院日前日以降にアルコールを摂取した患者<br>（19）入院日前7日以内にグレープフルーツ又はグレープフルーツ含有物を摂取した患者<br>（20）入院日前4週間以内にセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）又はセイヨウオトギリソウ含有物を摂取した患者<br>（21）入院日前12週間以内に他の治験薬の臨床試験に参加した者又は医療機器の臨床試験に参加した患者（ただしパッチテストの場合は4週間）<br>（22）治験期間中に挙児希望の患者．なお，避妊はコンドーム等を用い，適切に避妊に努めること<br>（23）過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者<br>（24）その他治験責任（分担）医師が本治験の対象として好ましくないと判断した患者</td></tr>
<tr><td>目標被験者数及び設定根拠</td><td>24例（1群6例，計4群）<br><br>【設定根拠】<br>本治験は，有効性を検討する試験ではなく，高尿酸血症患者を対象として薬物動態及び薬力学を評価する上で最低限必要な例数及び他の臨床薬理試験の例数を考慮し設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981 1 mg錠：1錠中にFYU-981を1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠<br>トピロキソスタット40 mg錠：1錠中にトピロキソスタットを40 mg含有し，片面に割線を有する白色～淡黄白色の素錠（トピロリック®錠40 mg）</td></tr>
<tr><td>用法・用量<br>投与期間</td><td>【用法・用量】<br>各被験者は各治験薬を1日1回，朝食後に7日間反復経口投与した．なお，治験薬は朝食摂取後30分以内に180 mLの水と共に投与するものとした．<br>なお，投与7日目の時点で痛風関節炎が消失していない場合は最長1週間それぞれの治験薬を継続投与できるものとした．
<table>
<tr><th>投与群</th><th>投与量及び投与方法</th><th>1日用量</th></tr>
<tr><td>産生過剰型群</td><td>FYU-981 1 mg錠×1<br>1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td><td>FYU-981 1mg</td></tr>
<tr><td>排泄低下型群1</td><td>FYU-981 1 mg錠×1<br>1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td><td>FYU-981 1mg</td></tr>
<tr><td>排泄低下型群2</td><td>FYU-981 1 mg錠×1<br>1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td><td>FYU-981 1mg</td></tr>
<tr><td>併用群※</td><td>FYU-981 1mg錠×1<br>トピロキソスタット40 mg錠×2<br>1日1回，朝食後に7日間反復経口投与</td><td>FYU-981 1 mg<br>トピロキソスタット80 mg</td></tr>
</table>
尿アルカリ化剤及びコルヒチンを併用することとした．<br>※：尿酸産生過剰型被験者<br><br>【治験計画の変更】<br>治験期間中における治験実施計画の変更により，排泄低下型群は排泄低下型群1に群名称を変更し，新たに排泄低下型群2を追加した（【治験計画の変更】参照）．<br><br>【投与期間】<br>7日間（1日1回投与）</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目<br>：時期</td><td>（1）被験者背景：スクリーニング検査時，入院時（治療歴）<br>（2）病型分類：スクリーニング検査時，初回投与前日<br>（3）腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：スクリーニング検査時<br>（4）腎機能検査（eGFR）：スクリーニング検査時<br>（5）薬物動態及び薬力学（血漿・血清）<br>1）血漿中FYU-981濃度，血漿中トピロキソスタット濃度：投与1，7日目（投与前，投与30分，1，2，3，4，6，8，12時間後），投与2～6日目（投与前），8日目（最終投与24時間後），9日目（最終投与48時間後）<br>2）血清中尿酸濃度：投与1，4，7日目（投与前，投与1，2，4，8，12時間後），投与2，3，5，6日目（投与前，投与12時間後），8日目（最終投与24時間後），9日目（最終投与48時間後）<br>（6）薬力学（蓄尿）<br>1）尿中尿酸濃度：初回投与前日（初回投与24時間前～初回投与直前），投与1～7日目（各日において，投与後0～24時間），8日目（最終投与後24～48時間）<br>（7）医師の診察（診察所見・自覚症状）：スクリーニング検査時，初回投与前日（入院時），投与1～7日目（投与前），8日目（最終投与24時間後），9日目（最終投与48時間後），事後検査</td></tr>
</table>

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 時<br>（8）身体検査（身長※，体重）：スクリーニング検査時，初回投与前日（入院時），投与4，7日目（投与前），8日目（最終投与24時間後）<br>（9）バイタルサイン（体温，血圧，脈拍数）：スクリーニング検査時，投与1，4，7日目（投与前），9日目（最終投与48時間後），事後検査時<br>（10）12誘導心電図：スクリーニング検査時，投与1，4，7日目（投与前），9日目（最終投与48時間後），事後検査時<br>（11）臨床検査［血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，感染系検査※，尿中乱用薬物検査※］：スクリーニング検査時，初回投与前日（入院時），投与4，7日目（投与前），8日目※※（最終投与24時間後），9日目（最終投与48時間後），事後検査時<br>（12）クレアチニンクリアランス（24時間蓄尿法）：初回投与前（初回投与24時間前～初回投与直前），投与4日目（投与後0～24時間），投与7日目（投与後0～24時間），8日目（最終投与後24～48時間）<br>※：スクリーニング検査時のみ実施<br>※※：Ccr算出のため，血清Cre測定用の採血のみ実施 |
| 評価基準 | 【薬物動態評価項目】<br>（1）血漿中FYU-981及びトピロキソスタット濃度<br>（2）薬物動態（PK）パラメータ（$C_{max}$，$C_{min}$，$T_{max}$，$T_{1/2}$，$AUC_{0-24}$，$AUC_{0-inf}$，kel，Vd/F，$CL_{tot}/F$，$MRT_{0-inf}$）<br><br>【薬力学評価項目】<br>（1）血清中尿酸濃度<br>（2）尿中尿酸濃度<br>（3）薬力学（PD）パラメータ（ΔEC，$\Delta EC_{max}$，AUEC，$\Delta AUEC_{0-24}$，血清中尿酸値低下率，血清中尿酸値最大低下率，$Ae_{0-24}$，$CL_{R0-24}$，$FE_{0-24}$）<br>（4）尿酸クリアランス（24時間法），尿酸排泄率<br><br>【安全性評価項目】<br>（1）有害事象発現率<br>（2）副作用発現率<br>（3）臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図 |
| 解析対象 | （1）薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>（2）安全性解析対象集団（SP）<br><br>【定義】<br>（1）薬物動態・薬力学評価の解析対象集団<br>全被験者集団から以下の被験者を除いたものとした．<br>1）不適格例（選択基準に該当しない症例，除外基準に抵触する症例）<br>2）治験期間のPK・PDに関するデータのうち，採用できるデータが全くない症例<br>3）重大なGCP違反があった症例<br>（2）安全性解析対象集団（SP）<br>治験薬投与後の安全性（臨床検査，有害事象の有無）に関するデータが全くない症例を除いたものとした． |
| 解析方法 | 【被験者背景】<br>年齢，身長，体重，BMI，eGFRの項目について，群別に集計を行い，要約統計量（例数，平均値，標準偏差，最小値，中央値，最大値）を提示した．データは適宜，図表にまとめて提示した．なお，年齢，身長及びeGFRはスクリーニング時，体重及びBMIについては初回投与前日の値を用いた．<br><br>【薬物動態の評価】<br>（1）PKデータの測定値として，血漿中のFYU-981及びトピロキソスタットを解析した．<br>（2）PKに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>（3）各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した．<br>（4）PKパラメータをモデルに依存しない解析で算出した．また，kelの算出に用いた測定点と遡及点数を示した．更に，PKパラメータに関して，コンパートメントモデルに基づく解析を実施した．これらのPKパラメータについては，群ごとに要約統計量を算出し，必要に応じて，各々算出値を対数変換し，群ごとに要約統計量を算出した．<br>（5）PKパラメータの$C_{min}$を用いて，定常状態の確認を行った．なお，詳細な内容については統計解析計画書に記載した．<br>（6）コンパートメントモデルに基づいて算出された投与1日目のPKパラメータより投与7日目の血漿中薬物濃度を推定し，群ごとに一覧表を作成し，要約統計量を算出した．また，推定値の平均値と血漿中薬物濃度の実測値の平均値を被験者ごとに推移図として作成した． |

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| | 【薬力学の評価】<br>(1) PDデータの測定値として，血清中及び尿中の尿酸を解析した．<br>(2) PDに関して得られたデータ，統計量等は，適宜，図表にまとめて提示した．<br>(3) 各測定時点について群ごとに要約統計量を算出した．<br>(4) PDパラメータとして尿酸の$\Delta EC_{max}$，低下率及び$\Delta AUEC_{0\text{-}24}$を算出し，群ごとに要約統計量を算出した．<br>(5) 尿中尿酸濃度及び尿量より，各測定時点の$Ae_{0\text{-}24}$，$CL_R$を算出し，更に，$CL_R$とCcrよりFE(%)を算出し，群ごとに要約統計量を算出した．<br>(6) PDパラメータについて，群ごとに一覧表を作成し，要約統計量を算出した．<br><br>【安全性の評価】<br>(1) 有害事象<br>症例報告書に記載された有害事象名は，治験責任医師へ確認の上，「MedDRA/J」を用いて読み替えて，これを基に集計した．なお，治験薬投与終了後に発現した有害事象について，収集は行うが，集計には用いないこととした．<br>1) 治験責任（分担）医師が記載した有害事象名から，MedDRA/Jのコードへの読み替えについて，一覧表を作成した．<br>2) 有害事象について，被験者ごとに一覧表を作成した．<br>3) 有害事象の発現例数及び発現率について，群・因果関係別に集計した．<br>4) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群別に集計した．<br>5) 有害事象及び副作用の発現例数及び発現率について，群・重篤度別及び群・重症度別に集計した．<br>(2) 臨床検査値<br>各項目の測定値について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出し，推移図を提示した．更に，初回投与前日からの変化量について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出した．Ccrについても同様に実施した．順序データ及び定性データについては，群及び測定時点ごとに頻度分布を提示した．また，群ごとに異常変動発現率を提示した．<br>(3) バイタルサイン<br>各項目の測定値について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出し，推移図を提示した．更に，初回投与前からの変化量について，群及び測定時点ごとに要約統計量を算出した．また，群ごとに異常変動発現率を提示した．<br>(4) 12誘導心電図<br>12誘導心電図について，「異常所見の有無」の「なし」，「あり」の例数を集計し，提示した．また，群ごとに異常変動発現率を提示した．<br><br>【有意水準】<br>検定の有意水準は両側5%とした．ただし，被験者背景の検定を実施する場合の有意水準は両側15%とした．<br><br>【共変量による調整】<br>計画された解析として共変量による調整は行わなかった．<br><br>【中間解析】<br>実施しなかった．<br><br>【多施設共同試験】<br>1施設のみの試験なので考慮しなかった．<br><br>【多重比較・多重性】<br>本治験では，血清中及び尿中尿酸濃度におけるPDパラメータ（$\Delta AUEC_{0\text{-}24}$，$CL_{R0\text{-}24}$，$Ae_{0\text{-}24}$，$FE_{0\text{-}24}$）について，Dunnettの多重比較を用いて産生過剰型群を基準とし，排泄低下型群2及び併用群間の平均値の差の検討を行った．<br><br>【部分集団の検討】<br>計画された解析として部分集団の検討は実施しなかった． |
| 実施施設 | [redacted] |
| 治験期間 | [redacted] |
| 公表文献 | なし |

【治験計画の変更】

尿酸排泄低下型患者を対象とした排泄低下型群については全例投与完了したものの，尿酸産生過剰型患者を対象とした産生過剰型群及び併用群については，初回投与前の入院中における食事の影響等で初回投与前日の病型がスクリーニング時から変化してしまい，1例も組み入れることができなかった．そのため，治験計画を変更し，高尿酸血症患者の日常生活を維持した状態の病型で試験を実施するために初回投与前の入院期間を4日から1日に短縮することとした．本治験の目的を考慮すると，治験計画の変更に伴い，既に実施済みの尿酸排泄低下型の投与群についても，他の2群（産生過剰型群及び併用群）と同一試験計画下で検討する必要があることから，別途，尿酸排泄低下型の投与群として尿酸排泄低下型群2を追加した．なお，既に実施済みの排泄低下型群は排泄低下型群1へ群名称を変更した．

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表2.7.6.11-2に示した．

本治験において，産生過剰型群及び併用群は尿酸産生過剰型，排泄低下型群2及び排泄低下型群1は尿酸排泄低下型の高尿酸血症患者を対象とし，各群6例（産生過剰型群，排泄低下型群2，併用群，排泄低下型群1），計24例の被験者に治験薬が投与された．

表2.7.6.11-2　被験者の内訳（FYU-981-008）

| | 全体 | 産生過剰型群 | 排泄低下型群2 | 併用群 | 排泄低下型群1 |
|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬投与症例 | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 完了症例 | 23 | 6 | 6 | 6 | 5 |
| 中止症例 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 薬物動態評価の解析対象集団（PK） | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 薬力学評価の解析対象集団（PD） | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 安全性解析対象集団（SP） | 24 | 6 | 6 | 6 | 6 |

[CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表10.1.1.1改変]

(3) 解析したデータセット

治験薬投与症例において，解析から除外した症例はなかった．なお，排泄低下型群1については，他の3群（産生過剰型群，排泄低下型群2，併用群）と治験計画が異なるため，群間比較の対象としなかった．

(4) 被験者背景

被験者背景（計量値）について，薬物動態評価，薬力学評価及び安全性の解析対象集団における群ごとの要約統計量を表2.7.6.11-3に示した．また，スクリーニング時及び初回投与前日の病型分類一覧を表2.7.6.11-4に示した．

表 2.7.6.11-3 被験者背景（FYU-981-008）

| | 産生過剰型群 (N=6) 平均値±標準偏差 | 排泄低下型群2 (N=6) 平均値±標準偏差 | 併用群 (N=6) 平均値±標準偏差 | 排泄低下型群1 (N=6) 平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | 63.0 ± 9.7 | 52.8 ± 8.2 | 50.3 ± 6.0 | 54.7 ± 12.8 |
| 身長（cm） | 170.85 ± 4.73 | 164.35 ± 2.54 | 169.32 ± 3.68 | 164.83 ± 4.86 |
| 体重（kg）※ | 72.62 ± 9.85 | 69.40 ± 6.54 | 77.67 ± 7.62 | 65.20 ± 7.61 |
| BMI（$kg/m^2$）※ | 24.92 ± 3.68 | 25.75 ± 2.98 | 27.05 ± 2.01 | 23.98 ± 2.45 |
| 血清尿酸値（mg/dL） | 7.83 ± 0.36 | 8.70 ± 0.72 | 8.42 ± 1.04 | 7.90 ± 0.56 |
| 血清尿酸値（mg/dL）※ | 7.68 ± 0.47 | 8.30 ± 0.93 | 8.32 ± 0.50 | 7.82 ± 0.44 |
| $E_{UA}$（mg/kg/hr）※ | 0.5705 ± 0.0500 | 0.3378 ± 0.0676 | 0.6128 ± 0.1041 | 0.4363 ± 0.0236 |
| $C_{UA}$（$mL/min/1.73m^2$）※ | 8.390 ± 0.452 | 4.657 ± 1.064 | 8.812 ± 1.948 | 6.107 ± 0.348 |
| eGFR（$mL/min/1.73m^2$） | 74.0 ± 14.1 | 73.7 ± 8.4 | 80.8 ± 4.4 | 76.0 ± 8.2 |

※：初回投与前日

［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.1.1.1，表14.1.1.3及び表14.4.1.1改変］

表 2.7.6.11-4 病型分類一覧（スクリーニング時及び初回投与前日）（FYU-981-008）

| 投与群 | 被験者識別コード | 病型分類 | |
|---|---|---|---|
| | | スクリーニング時 | 初回投与前日 |
| 産生過剰型群 | Y1 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Y2 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Y3 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Y4 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Y5 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Y6 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| 排泄低下型群2 | R1 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | R2 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | R3 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | R4 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | R5 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | R6 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸排泄低下型 |
| 併用群 | Z1 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Z2 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Z3 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Z4 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Z5 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| | Z6 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸産生過剰型 |
| 排泄低下型群1 | X1 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | X2 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸排泄低下型 |
| | X3 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | X4 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | X5 | 尿酸排泄低下型 | 尿酸排泄低下型 |
| | X6 | 尿酸産生過剰型 | 尿酸排泄低下型 |

［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表11.2.1］

（5）薬物動態・薬力学の結果

1）薬物動態

a）血漿中 FYU-981 濃度

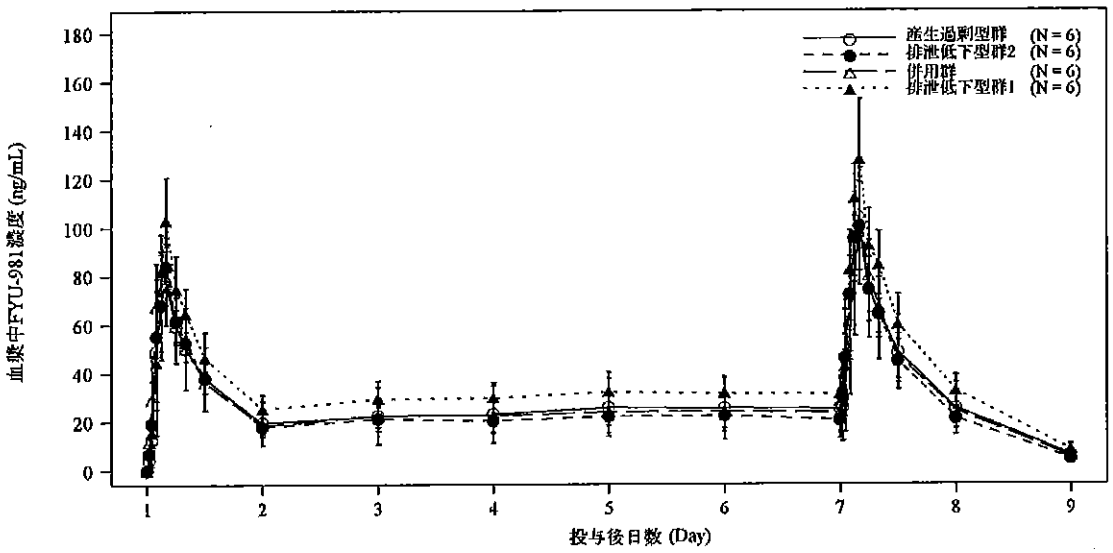
各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群，排泄低下型群 1）の血漿中 FYU-981 濃度推移を図 2.7.6.11-1 に，PK パラメータの要約統計量及び $C_{min}$ の推移を表 2.7.6.11-5 及び表 2.7.6.11-6 に示した．

各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群）の血漿中 FYU-981 濃度は類似した推移を示した．投与 1 日目における各群の PK パラメータ（平均値±標準偏差）について，$C_{max}$ はそれぞれ，78.68±14.92，83.80±9.77，83.28±10.22 ng/mL，$AUC_{0\text{-}24}$ はそれぞれ，933.38±284.39，

957.07±114.12，965.61±76.58 ng･hr/mLであった．また，投与７日目において，$C_{max}$はそれぞれ，102.90±21.43，101.20±18.28，108.33±15.49 ng/mL，$AUC_{0-24}$はそれぞれ，1209.40±365.96，1193.53±166.49，1257.48±210.14 ng･hr/mLであった．$C_{max}$及び$AUC_{0-24}$は各測定時点において，いずれの群も同程度の値を示し，その他のPKパラメータにおいても各測定時点において，いずれの群も同程度の値を示した．

図 2.7.6.11-1　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 濃度推移（FYU-981-008）

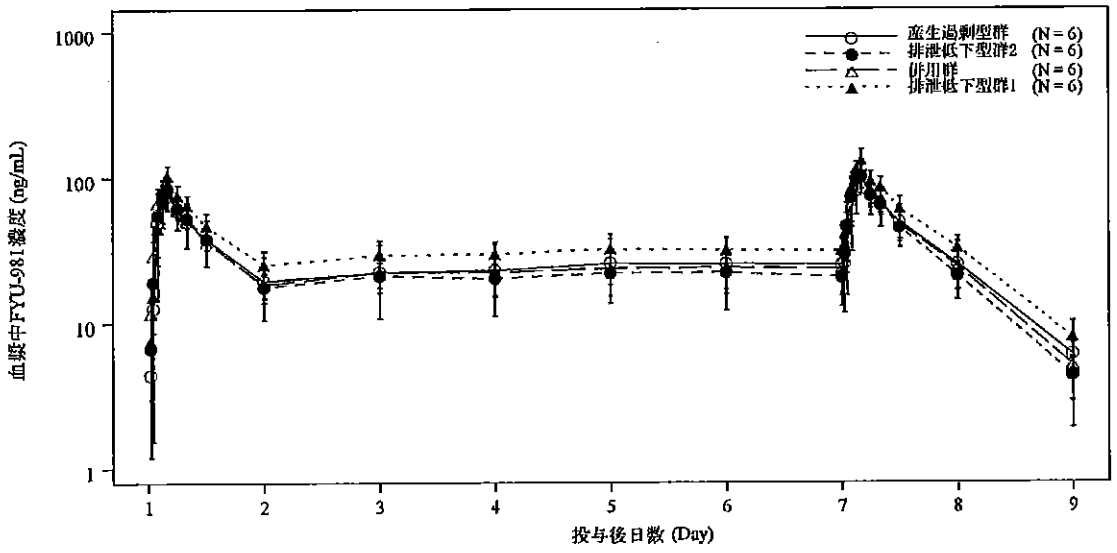
（標準目盛）




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.2.1.1]

（対数目盛）




平均値±標準偏差

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

表 2.7.6.11-5　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の PK パラメータ（FYU-981-008）

| | | 例数 | $C_{max}$（ng/mL）<br>平均値±標準偏差 | $AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）<br>平均値±標準偏差 | $T_{max}$（hr）<br>平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|
| 産生過剰型群 | 投与1日目 | 6 | 78.68±14.92 | 933.38±284.39 | 3.50±0.55 |
| (N=6) | 投与7日目 | 6 | 102.90±21.43 | 1209.40±365.96 | 3.67±0.52 |
| 排泄低下型群2 | 投与1日目 | 6 | 83.80±9.77 | 957.07±114.12 | 4.00±0.00 |
| (N=6) | 投与7日目 | 6 | 101.20±18.28 | 1193.53±166.49 | 3.17±0.98 |
| 併用群 | 投与1日目 | 6 | 83.28±10.22 | 965.61±76.58 | 3.17±0.41 |
| (N=6) | 投与7日目 | 6 | 108.33±15.49 | 1257.48±210.14 | 3.67±0.52 |
| 排泄低下型群1 | 投与1日目 | 6 | 103.98±17.16 | 1158.96±212.69 | 3.67±0.52 |
| (N=6) | 投与7日目 | 5 | 127.48±24.96 | 1546.78±271.28 | 4.00±0.00 |

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

各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群）における投与 2 日目～8 日目の $C_{min}$（平均値±標準偏差）はそれぞれ，19.45±8.98～25.57±11.93，17.70±3.91～22.07±5.13，18.40±3.62～24.12±7.15 ng/mL であり，各測定時点においていずれの群も同程度の値を示した．また，各群とも $C_{min}$ は投与 3 日目まで上昇傾向を示し，投与 3 日目以降はほぼ一定の濃度で推移することから投与 3 日目で定常状態に達していることが推測された．

表 2.7.6.11-6　反復経口投与時の血漿中 FYU-981 の $C_{min}$ 推移（FYU-981-008）

| | $C_{min}$（ng/mL） | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 産生過剰型群<br>(N=6) | | 排泄低下型群2<br>(N=6) | | 併用群<br>(N=6) | | 排泄低下型群1<br>(N=6) | |
| | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 | 例数 | 平均値±標準偏差 |
| 投与1日目 | 6 | N.C. | 6 | N.C. | 6 | N.C. | 6 | N.C. |
| 投与2日目 | 6 | 19.45±8.98 | 6 | 17.70±3.91 | 6 | 18.40±3.62 | 6 | 25.13±5.86 |
| 投与3日目 | 6 | 22.38±11.70 | 6 | 21.08±4.94 | 6 | 22.25±4.70 | 6 | 29.23±7.42 |
| 投与4日目 | 6 | 22.90±11.82 | 6 | 20.13±5.08 | 6 | 22.25±6.81 | 6 | 29.58±6.37 |
| 投与5日目 | 6 | 25.57±11.93 | 6 | 21.90±3.79 | 6 | 23.62±8.42 | 5 | 31.98±8.21 |
| 投与6日目 | 6 | 25.18±13.04 | 6 | 22.07±5.13 | 6 | 23.83±8.23 | 5 | 31.24±6.42 |
| 投与7日目 | 6 | 24.98±12.12 | 6 | 20.38±4.54 | 6 | 23.37±8.14 | 5 | 30.94±7.23 |
| 8日目 | 6 | 25.00±10.72 | 6 | 20.92±4.33 | 6 | 24.12±7.15 | 5 | 32.30±6.52 |
| 9日目 | 6 | 6.02±4.13 | 6 | 4.30±1.44 | 6 | 5.03±2.14 | 5 | 7.84±2.27 |

$C_{min}$：投与1～7日目の投与前値及び8日目，9日目はそれぞれ投与7日目の24，48時間値
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
[CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.2.1.9改変]

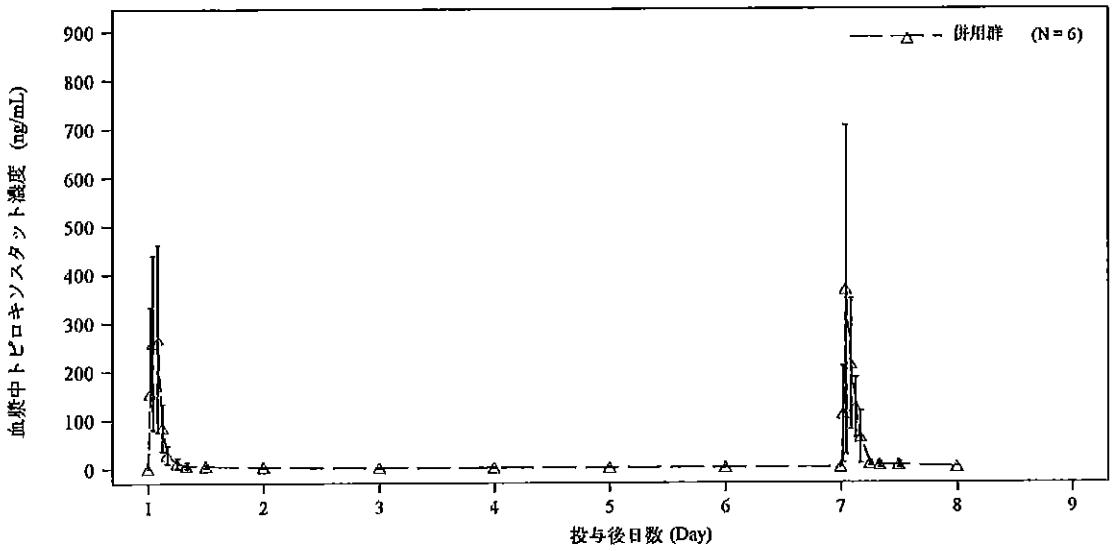
b) 血漿中トピロキソスタット濃度

併用群の血漿中トピロキソスタット濃度推移を図 2.7.6.11-2 に，PK パラメータの要約統計量及び $C_{min}$ の推移を表 2.7.6.11-7 及び表 2.7.6.11-8 に示した．

蓄積性はないものと推定された．

図 2.7.6.11-2　反復経口投与時の血漿中トピロキソスタット濃度推移（FYU-981-008）

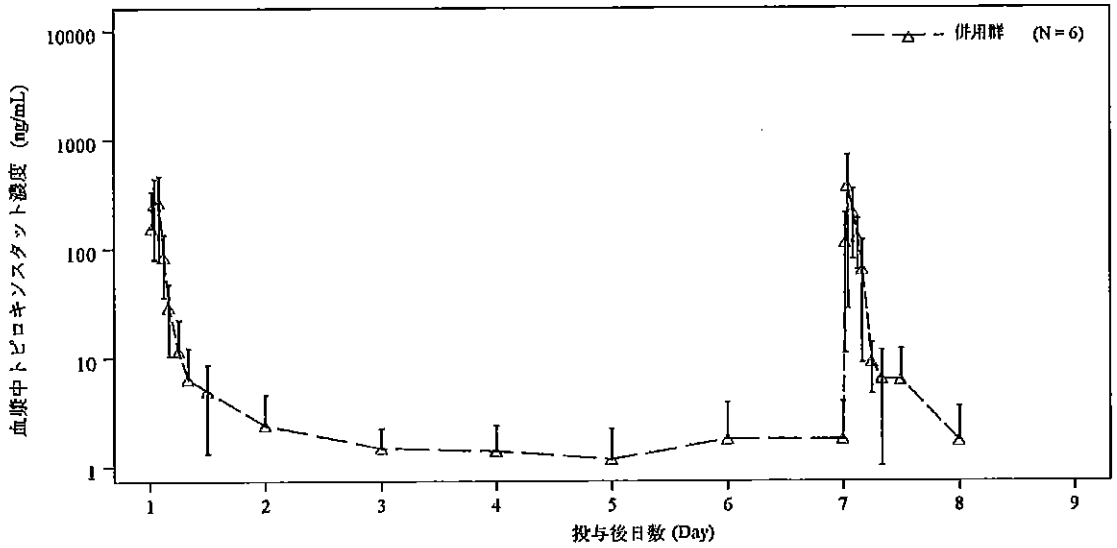
(標準目盛)




平均値±標準偏差

[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.2.2.1]

(対数目盛)




平均値±標準偏差

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

表 2.7.6.11-7 反復経口投与時の血漿中トピロキソスタットの PK パラメータ (FYU-981-008)

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

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

表 2.7.6.11-8 反復経口投与時の血漿中トピロキソスタットの $C_{min}$ 推移 (FYU-981-008)

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

$C_{min}$：投与1～7日目の投与前値及び8日目，9日目はそれぞれ投与7日目の24，48時間値
N.C.：測定値の半数以上が定量限界未満のため算出せず
[CSR FYU-981-008 (資料5.3.4.2-1) 表14.2.2.5改変]

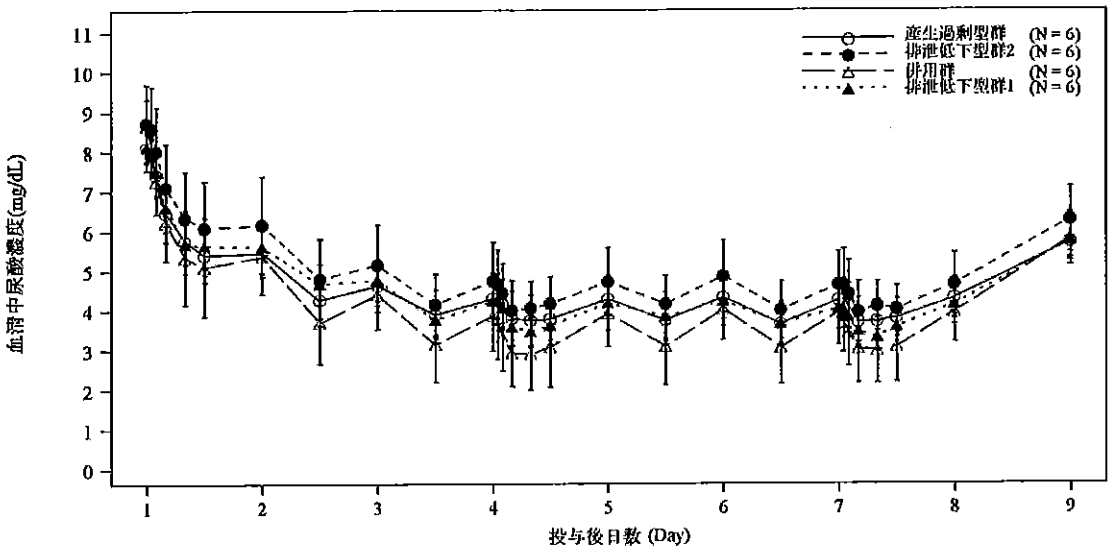
2) 薬力学

a) 血清中尿酸濃度

各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群，排泄低下型群 1）の血清中尿酸濃度の推移を図 2.7.6.11-3 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの変化量の推移を図 2.7.6.11-4 に，血清中尿酸濃度の投与前値からの低下率の推移を図 2.7.6.11-5 に，また，各測定時点における投与前の血清中尿酸濃度，変化量及び変化率を表 2.7.6.11-9 に，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.11-10 に示した．

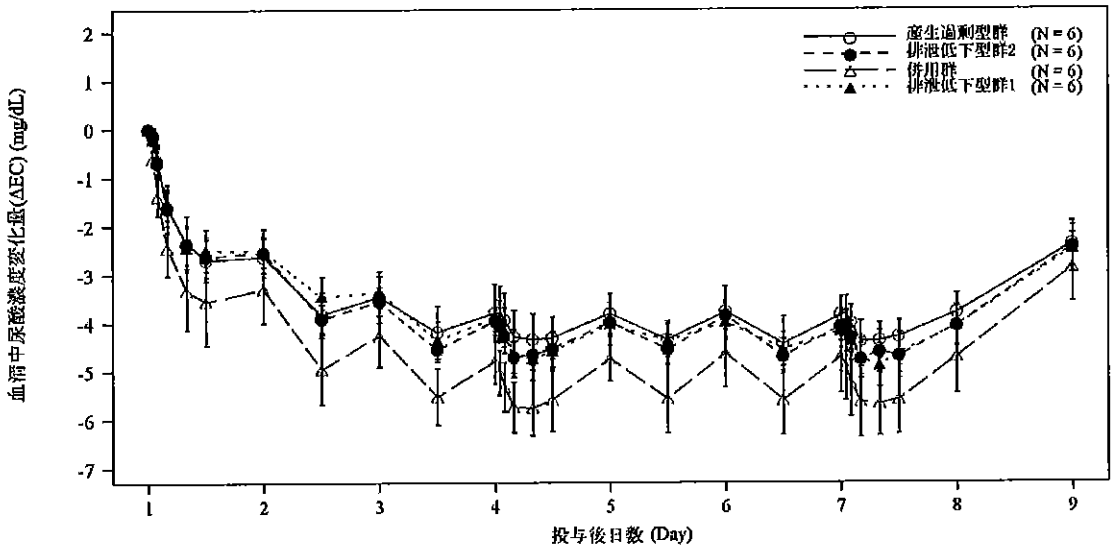
各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群）における投与 1 日目の投与前の血清中尿酸濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ，8.10±0.37，8.72±0.96，8.67±0.66 mg/dL であった．いずれの群においても，投与 1 日目より血清中尿酸濃度の低下作用が観察され，各群における投与 4 日目の投与前の血清中尿濃度低下率はそれぞれ，46.94±7.45，45.95±5.58，55.73±7.90%であり，投与 7 日目の投与前においては，それぞれ 47.59±4.96，47.16±4.76，54.52±8.88%であった．血清中尿酸濃度の推移から，いずれの群においても血清中尿酸濃度は投与 4 日目以降で安定した推移を示していると考えられ，最終投与日である投与 7 日目の投与後 8～12 時間以降，血清中尿酸濃度は徐々に上昇し始め，9 日目（最終投与 48 時間後）には，全ての症例で血清中尿酸濃度が 4.5 mg/dL 以上に回復した．また，血清中 PD パラメータ（$\Delta AUEC_{0-24}$）について，排泄低下型群 2 は産生過剰型群と同程度の値を示し，$\Delta AUEC_{0-24}$ は全ての時点（投与 1 日目，投与 4 日目，投与 7 日目）で有意差が認められなかった．一方，併用群は産生過剰型群よりも高値を示し，$\Delta AUEC_{0-24}$ は全ての時点で有意差が認められた．

図 2.7.6.11-3　反復経口投与時の血清中尿酸濃度の推移（FYU-981-008）



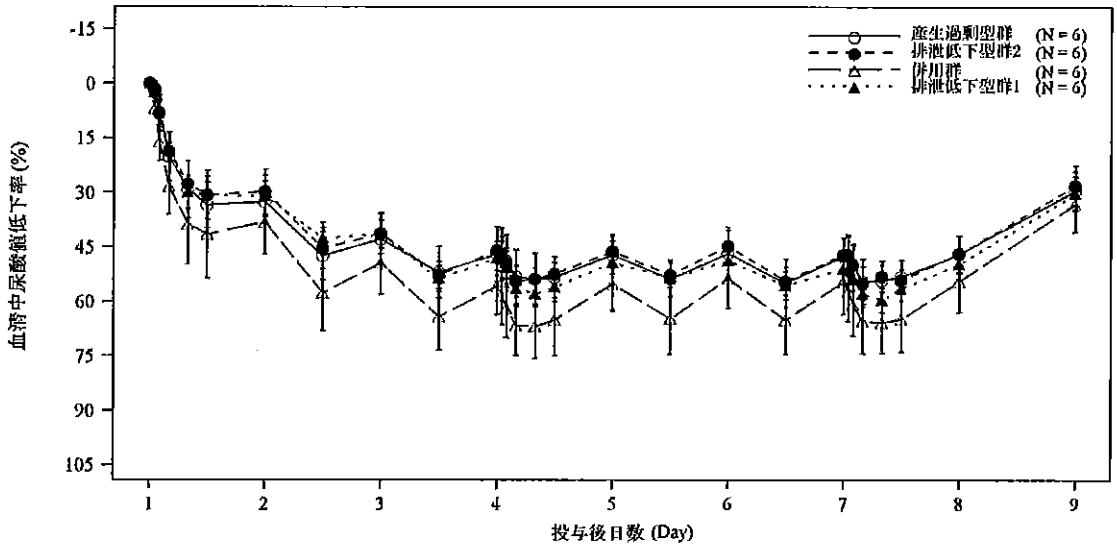

平均値±標準偏差（各群 6 例，排泄低下型群 1 の投与 4 日目以降は 5 例）
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.3.1.1]

図 2.7.6.11-4　反復経口投与時の血清中尿酸濃度変化量の推移（FYU-981-008）




平均値±標準偏差（各群 6 例，排泄低下型群 1 の投与 4 日目以降は 5 例）
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.3.1.3]

図 2.7.6.11-5　反復経口投与時の血清中尿酸濃度低下率の推移（FYU-981-008）




平均値±標準偏差（各群 6 例，排泄低下型群 1 の投与 4 日目以降は 5 例）
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.3.1.5]

表 2.7.6.11-9　反復経口投与時の血清中尿酸（FYU-981-008）

| | 投与前値 | 例数 | 血清中尿酸濃度 (mg/dL) 平均値±標準偏差 | 血清中尿酸濃度変化量 (mg/dL) 平均値±標準偏差 | 血清中尿酸濃度低下率 (%) 平均値±標準偏差 |
|---|---|---|---|---|---|
| 産生過剰型群 (N=6) | 投与1日目 | 6 | 8.10±0.37 | — | — |
| | 投与2日目 | 6 | 5.47±0.61 | -2.63±0.41 | 32.61±5.72 |
| | 投与3日目 | 6 | 4.63±0.67 | -3.47±0.53 | 42.88±7.14 |
| | 投与4日目 | 6 | 4.30±0.64 | -3.80±0.59 | 46.94±7.45 |
| | 投与5日目 | 6 | 4.28±0.50 | -3.82±0.41 | 47.16±5.22 |
| | 投与6日目 | 6 | 4.32±0.54 | -3.78±0.52 | 46.72±6.32 |
| | 投与7日目 | 6 | 4.25±0.49 | -3.85±0.37 | 47.59±4.96 |
| | 8日目※ | 6 | 4.30±0.52 | -3.80±0.39 | 46.98±5.22 |
| | 9日目※ | 6 | 5.70±0.46 | -2.40±0.46 | 29.59±5.40 |
| 排泄低下型群2 (N=6) | 投与1日目 | 6 | 8.72±0.96 | — | — |
| | 投与2日目 | 6 | 6.17±1.21 | -2.55±0.30 | 29.81±6.27 |
| | 投与3日目 | 6 | 5.15±1.01 | -3.57±0.29 | 41.33±5.55 |
| | 投与4日目 | 6 | 4.75±0.96 | -3.97±0.22 | 45.95±5.58 |
| | 投与5日目 | 6 | 4.72±0.85 | -4.00±0.27 | 46.22±4.66 |
| | 投与6日目 | 6 | 4.85±0.90 | -3.87±0.29 | 44.71±5.17 |
| | 投与7日目 | 6 | 4.63±0.84 | -4.08±0.31 | 47.16±4.76 |
| | 8日目※ | 6 | 4.65±0.78 | -4.07±0.41 | 46.87±4.87 |
| | 9日目※ | 6 | 6.27±0.82 | -2.45±0.52 | 28.12±5.58 |
| 併用群 (N=6) | 投与1日目 | 6 | 8.67±0.66 | — | — |
| | 投与2日目 | 6 | 5.37±0.94 | -3.30±0.71 | 38.23±8.89 |
| | 投与3日目 | 6 | 4.40±0.88 | -4.27±0.64 | 49.43±8.51 |
| | 投与4日目 | 6 | 3.87±0.88 | -4.80±0.47 | 55.73±7.90 |
| | 投与5日目 | 6 | 3.92±0.83 | -4.75±0.46 | 55.10±7.26 |
| | 投与6日目 | 6 | 4.02±0.77 | -4.65±0.69 | 53.73±8.03 |
| | 投与7日目 | 6 | 3.95±0.84 | -4.72±0.74 | 54.52±8.88 |
| | 8日目※ | 6 | 3.95±0.76 | -4.72±0.75 | 54.44±8.48 |
| | 9日目※ | 6 | 5.78±0.66 | -2.88±0.70 | 33.14±7.70 |
| 排泄低下型群1 (N=6) | 投与1日目 | 6 | 8.13±0.60 | — | — |
| | 投与2日目 | 6 | 5.62±0.68 | -2.52±0.44 | 31.01±5.68 |
| | 投与3日目 | 6 | 4.77±0.54 | -3.37±0.33 | 41.46±3.81 |
| | 投与4日目 | 6 | 4.23±0.58 | -3.90±0.36 | 48.06±4.64 |
| | 投与5日目 | 5 | 4.18±0.69 | -4.04±0.44 | 49.30±6.02 |
| | 投与6日目 | 5 | 4.22±0.62 | -4.00±0.37 | 48.79±4.94 |
| | 投与7日目 | 5 | 4.04±0.53 | -4.18±0.36 | 50.94±4.07 |
| | 8日目※ | 5 | 4.14±0.50 | -4.08±0.41 | 49.67±4.27 |
| | 9日目※ | 5 | 5.72±0.41 | -2.50±0.48 | 30.28±4.61 |

※：8日目，9日目はそれぞれ投与7日目の24，48時間値
［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.3.1.1，表14.3.1.3，表14.3.1.5改変］

表 2.7.6.11-10　反復経口投与時の PD パラメータ（FYU-981-008）

| | | 例数 | $\Delta AUEC_{0-24}$ (mg·hr/dL) 平均値 ± 標準偏差 | p値 | $CL_{R0-24}$ (mL/min) 平均値 ± 標準偏差 | p値 | $FE_{0-24}$ (%) 平均値 ± 標準偏差 | p値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 産生過剰型群 (N=6) | 初回投与前日 | 6 | — | — | 5.77 ± 0.64 | — | 4.77 ± 0.89 | — |
| | 投与1日目 | 6 | 52.90 ± 9.71 | — | 15.34 ± 2.21 | — | — | — |
| | 投与4日目 | 6 | 99.36 ± 11.20 | — | 14.92 ± 2.03 | — | 12.29 ± 2.04 | — |
| | 投与7日目 | 6 | 99.73 ± 8.70 | — | 14.13 ± 2.23 | — | 11.76 ± 1.68 | — |
| 排泄低下型群2 (N=6) | 初回投与前日 | 6 | — | — | 4.14 ± 0.68 | 0.017* | 3.57 ± 0.64 | 0.060 |
| | 投与1日目 | 6 | 51.93 ± 7.38 | 0.985 | 12.50 ± 3.18** | 0.361 | — | — |
| | 投与4日目 | 6 | 105.69 ± 7.10 | 0.501 | 13.33 ± 1.75 | 0.500 | 11.04 ± 2.26 | 0.511 |
| | 投与7日目 | 6 | 107.37 ± 9.38 | 0.460 | 12.60 ± 1.36 | 0.490 | 10.26 ± 1.51 | 0.308 |
| 併用群 (N=6) | 初回投与前日 | 6 | — | — | 6.96 ± 1.33 | 0.079 | 4.93 ± 1.08 | 0.939 |
| | 投与1日目 | 6 | 71.72 ± 16.46 | 0.027* | 15.25 ± 4.93 | 0.999 | — | — |
| | 投与4日目 | 6 | 129.05 ± 12.91 | <0.001* | 13.86 ± 3.80 | 0.721 | 10.35 ± 2.10 | 0.232 |
| | 投与7日目 | 6 | 127.98 ± 16.55 | 0.002* | 13.60 ± 3.53 | 0.909 | 10.25 ± 2.33 | 0.305 |
| 排泄低下型群1 (N=6) | 初回投与前日 | 6 | — | — | 4.65 ± 0.58 | — | 3.71 ± 0.43 | — |
| | 投与1日目 | 6 | 50.62 ± 8.43 | — | 12.13 ± 2.14 | — | — | — |
| | 投与4日目 | 5 | 106.18 ± 9.92 | — | 12.33 ± 1.08 | — | 9.88 ± 1.73 | — |
| | 投与7日目 | 5 | 108.39 ± 9.91 | — | 11.95 ± 1.40 | — | 9.58 ± 1.54 | — |

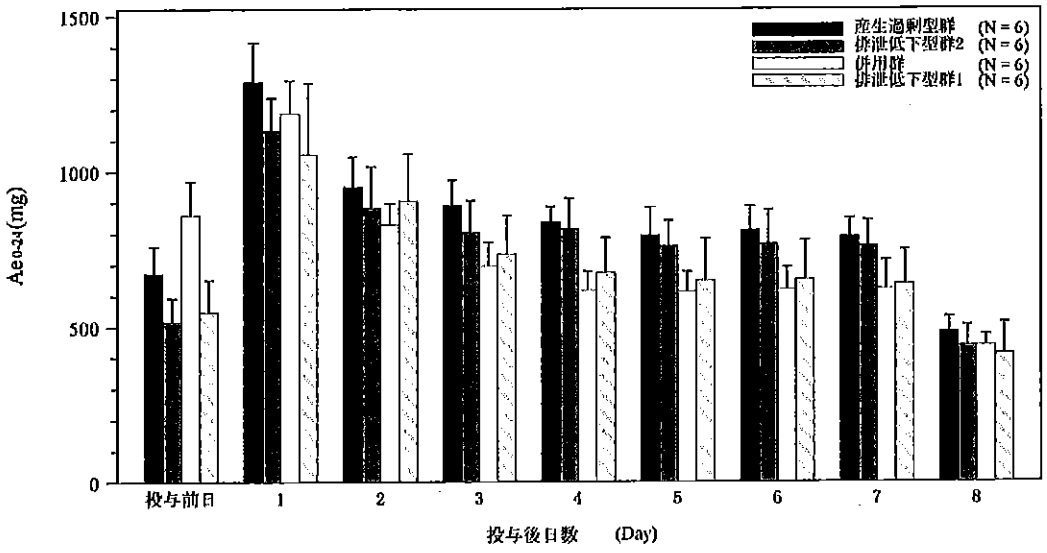
初回投与前日の「$_{0-24}$」は各々「$_{-24-0}$」と読み替える.
*：p<0.05（産生過剰型群を基準としたDunnettの多重比較）
**：排泄低下型2群の投与1日目の$CL_{R0-24}$は5例
［CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.3.1.9改変］

b）尿中尿酸濃度

各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群，排泄低下型群 1）の尿中尿酸排泄量（$Ae_{0-t}$）の推移を図 2.7.6.11-6 に，PD パラメータの要約統計量を表 2.7.6.11-10 及び表 2.7.6.11-11 に示した.

各群（産生過剰型群，排泄低下型群 2，併用群）における初回投与前日の $Ae_{0-24}$（平均値±標準偏差）はそれぞれ，673.40±85.52，516.25±76.62，858.92±108.63 mg であり，いずれの群においても投与 1 日目の $Ae_{0-24}$ は増加し，それぞれ，1289.33±126.45，1132.30±104.21，1187.77±104.29 mg であった．投与 2 日目以降，$Ae_{0-24}$ は全ての群で減少し，投与 2 日目の $Ae_{0-24}$ はそれぞれ，951.45±95.98，882.17±132.88，829.33±66.85 mg であった．投与 4 日目以降は各群で安定した推移を示し，各群において最終投与日の 7 日目までほぼ一定の値で推移していると考えられた．最終投与日翌日の 8 日目は，いずれの群においても初回投与前日と比較して低値を示した．また，産生過剰型群と排泄低下型群 2 の $Ae_{0-24}$ において，投与 4 日目以降は，病型が異なるものの同程度の値で推移した．一方，併用群の $Ae_{0-24}$ においては，産生過剰型群と類似した推移を示すものの，投与期間中は産生過剰型群と比較して常に低値を示した．排泄低下型群 2 及び併用群における投与 1，4，7 日目の尿酸クリアランス（$CL_{R0-24}$）又は投与 4，7 日目の尿中尿酸排泄率（$FE_{0-24}$）については，産生過剰型群と比較して全ての時点で有意差は認められなかった.

図 2.7.6.11-6　反復経口投与時の尿中尿酸排泄量の推移（FYU-981-008）




平均値+標準偏差
投与前日は初回投与 24 時間前から初回投与直前まで，8 日目は最終投与 24 時間後から 48 時間後までの測定値
[CSR FYU-981-008（資料 5.3.4.2-1）図 14.3.1.7]

表 2.7.6.11-11　反復経口投与時の尿中尿酸の PD パラメータ（FYU-981-008）

| | | 例数 | $Ae_{0-24}$ (mg) 平均値 ± 標準偏差 | $Ae_{0-24}$の変化量 (mg) 平均値 ± 標準偏差 | p値 | $Ae_{0-24}$の変化率 (%) 平均値 ± 標準偏差 | p値 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 産生過剰型群 | 初回投与前日 | 6 | 673.40 ± 85.52 | — | — | — | — |
| | 投与1日目 | 6 | 1289.33 ± 126.45 | 615.93 ± 96.73 | — | 92.88 ± 19.28 | — |
| | 投与2日目 | 6 | 951.45 ± 95.98 | 278.05 ± 84.03 | — | 42.45 ± 15.97 | — |
| | 投与4日目 | 6 | 838.15 ± 48.69 | 164.75 ± 73.85 | — | 25.90 ± 15.71 | — |
| | 投与7日目 | 6 | 790.30 ± 58.99 | 116.90 ± 78.60 | — | 18.62 ± 14.32 | — |
| | 8日目 | 6 | 483.35 ± 48.80 | -190.05 ± 70.87 | — | -27.64 ± 7.97 | — |
| 排泄低下型群2 | 初回投与前日 | 6 | 516.25 ± 76.62 | — | — | — | — |
| | 投与1日目 | 5 | 1132.30 ± 104.21 | 620.62 ± 58.70 | 0.993 | 124.11 ± 25.56 | 0.035* |
| | 投与2日目 | 6 | 882.17 ± 132.88 | 365.92 ± 118.52 | 0.366 | 72.51 ± 24.76 | 0.032* |
| | 投与4日目 | 6 | 816.02 ± 98.22 | 299.77 ± 44.25 | 0.064 | 58.85 ± 10.03 | 0.001* |
| | 投与7日目 | 6 | 760.50 ± 82.88 | 244.25 ± 52.82 | 0.114 | 48.54 ± 14.25 | 0.006* |
| | 8日目 | 6 | 439.25 ± 65.28 | -77.00 ± 30.61 | 0.057 | -14.81 ± 4.75 | 0.013* |
| 併用群 | 初回投与前日 | 6 | 858.92 ± 108.63 | — | — | — | — |
| | 投与1日目 | 6 | 1187.77 ± 104.29 | 328.85 ± 72.50 | <0.001* | 39.25 ± 12.87 | <0.001* |
| | 投与2日目 | 6 | 829.33 ± 66.85 | -29.58 ± 149.06 | <0.001* | -1.85 ± 16.44 | 0.002* |
| | 投与4日目 | 6 | 616.40 ± 62.45 | -242.52 ± 152.78 | <0.001* | -26.91 ± 13.36 | <0.001* |
| | 投与7日目 | 6 | 621.88 ± 92.18 | -237.03 ± 166.79 | <0.001* | -26.24 ± 15.97 | <0.001* |
| | 8日目 | 6 | 438.77 ± 36.35 | -420.15 ± 120.51 | <0.001* | -48.17 ± 8.10 | <0.001* |
| 排泄低下型群1 | 初回投与前日 | 6 | 547.45 ± 103.09 | — | — | — | — |
| | 投与1日目 | 6 | 1054.00 ± 228.88 | 506.55 ± 165.56 | — | 93.58 ± 28.10 | — |
| | 投与2日目 | 6 | 904.42 ± 151.84 | 356.97 ± 58.16 | — | 65.85 ± 7.67 | — |
| | 投与4日目 | 5 | 674.38 ± 111.70 | 127.68 ± 41.97 | — | 24.35 ± 9.61 | — |
| | 投与7日目 | 5 | 638.16 ± 110.98 | 91.46 ± 31.66 | — | 17.49 ± 7.38 | — |
| | 8日目 | 5 | 413.06 ± 99.97 | -133.64 ± 38.98 | — | -24.66 ± 6.53 | — |

初回投与前日の「$_{0-24}$」は各々「$_{-24-0}$」と読み替える．
*：p<0.05（産生過剰型群を基準としたDunnettの多重比較）
[CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.3.1.11，表14.3.1.13，表14.3.1.15改変]

(6) 安全性の結果

本試験における有害事象名はMedDRA/J Ver.20.0で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象

有害事象一覧を表2.7.6.11-12に示した．

有害事象は，排泄低下型群2に2例（33.3%）8件，併用群に1例（16.7%）1件，排泄低下型群1に1例（16.7%）2件認められた．いずれも重篤度は「非重篤」であり，重症度は「軽度」であった．なお，産生過剰型群で有害事象は認められなかった．

表2.7.6.11-12　有害事象一覧（FYU-981-008）

| 器官別大分類（SOC） | 有害事象発現症例数（発現率（%）） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 基本語（PT） | 産生過剰型群 | 排泄低下型群2 | 併用群 | 排泄低下型群1 |
| 神経系障害 | | | | |
| 頭痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 眼障害 | | | | |
| 眼痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | |
| 口腔咽頭腫脹 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 胃腸障害 | | | | |
| 腹部膨満 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 腹痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | |
| 頚部痛 | 0 (0.0) | 1 (16.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 四肢痛 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (16.7) |
| 臨床検査 | | | | |
| 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 (16.7) | 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 (16.7) |
| 発現件数 | 0 | 8 | 1 | 2 |
| 発現症例数 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 発現率（%）※ | 0.0 | 33.3 | 16.7 | 16.7 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

[CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.4.1.6改変]

2) 副作用

副作用一覧を表2.7.6.11-13に示した．

副作用は，併用群に1例（16.7%）認められ，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった．重篤度は「非重篤」であり，重症度は「軽度」であった．その他の群に副作用は認められなかった．

表2.7.6.11-13　副作用一覧（FYU-981-008）

| 器官別大分類（SOC） | 副作用発現症例数（発現率（%）） | | | |
|---|---|---|---|---|
| 基本語（PT） | 産生過剰型群 | 排泄低下型群2 | 併用群 | 排泄低下型群1 |
| 臨床検査 | | | | |
| 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 (16.7) | 0 (0.0) |
| 発現件数 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 発現症例数 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 安全性評価対象症例数 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 発現率（%）※ | 0.0 | 0.0 | 16.7 | 0.0 |

※：発現率（%）＝発現症例数／安全性評価対象症例数

[CSR FYU-981-008（資料5.3.4.2-1）表14.4.1.14改変]

3）死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

a）死亡

本治験において，死亡例はなかった．

b）その他の重篤な有害事象

本治験において，その他の重篤な有害事象は認められなかった．

c）他の重要な有害事象

本治験では有害事象の重症度が中等度以上の有害事象あるいは中止の原因となった有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象を「他の重要な有害事象」と定義した．

本治験において，他の重要な有害事象は認められなかった．

4）臨床検査

臨床検査値における計量値において，投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，ほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．尿検査の定性項目については，各群とも投与前と有意差は認められなかった．個々の臨床検査値においては，基準値外が散見されたものの，そのほとんどの項目で臨床的に問題のない変動と判断された．異常変動（有害事象）と認められた項目は，併用群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が1例（16.7%），排泄低下型群1で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が1例（16.7%）であり，これらのうちアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が副作用と判定された．クレアチニンクリアランスにおいては，排泄低下型群2の投与4，7日目及び8日目で投与前値からの変化量に有意差が認められたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては，異常変動（有害事象）は認められなかった．

5）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

バイタルサイン（体温，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数）において，初回投与前値からの変化量に有意差が認められた項目が散見されたが，全て基準値内の変動であり，臨床的に問題のない変動と考えられた．個々の被験者においては異常変動（有害事象）は認められなかった．12誘導心電図においては，いずれの群においても全ての時点で初回投与前と有意差は認められず，個々の被験者においても異常変動（有害事象）は認められなかった．

6）臨床的に重要な異常

投与2日目の尿中尿酸排泄量において，排泄低下型群1で1例，中止基準の「（6）投与3日目以降投与6日目において，前日の尿中尿酸排泄量が投与1日目より15%以上増加した場合」に該当したため，投与4日目投与前に中止となったが，投与3日目の尿中尿酸排泄量は減少傾向が観察された．他の症例も含め，尿中尿酸排泄量が継続して増加した症例は認められず，産生過剰型患者においても，入院下においては本薬投与により尿中尿酸排泄量が継続して増加することはないと推測された．

(7) まとめ

入院患者においては，病型（尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型）による本薬の薬物動態への影響はほぼ認められず，尿酸生成抑制薬の併用による本薬の薬物動態への影響も認められなかった．薬力学においても，入院患者では本薬の血清中尿酸濃度低下率は病型によらず同程度であることが推測され，尿酸産生過剰型よりも尿酸排泄低下型の患者に対して高い尿中尿酸排泄促進作用を示すことが推測されるものの，血清中尿酸濃度が安定すると，尿中尿酸排泄量は病型によらず同程度の値を示すことが示唆された．また，尿酸生成抑制薬を併用することにより，本薬の血清中尿酸濃度低下作用に上乗せ効果が認められ，かつ，本薬の単独投与時よりも尿中尿酸排泄量を抑制することが示唆された．安全性については，副作用が1例，併用群で認められたものの，軽度かつ非重篤であり，その他臨床的に問題となるような有害事象及び副作用は認められなかったことから，入院患者においては，病型による本薬の安全性への影響はないものと推測された．なお，本治験において，8例（産生過剰型群：1例，排泄低下型群2：6例，併用群：1例）にコルヒチンの過量投与による逸脱が発生した．当該逸脱症例においては，本薬の薬効に基づく痛風性関節炎の発現がマスクされている可能性を否定することはできないと考えられるため，本治験において痛風性関節炎の発現は認められなかったが，本薬の病型による痛風性関節炎のリスクについては今後も検討が必要と考えられた．

本治験において，初回投与前の入院中にプリン体を考慮した食事を摂取することにより，初回投与前日の病型がスクリーニング時から変化してしまう症例が数多く観察された．このことから，食事の影響等により病型が変化してしまう可能性が推察された．