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]

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.12-2 に示した．

表 2.7.6.12-1　試験方法の概要 (FYU-981-013)

項目	内容
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症（尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型）の外来患者を対象として，FYU-981 を 14 週間経口投与したときの薬力学及び安全性を検討する．
試験のデザイン	多施設共同非盲検強制漸増試験
開発フェーズ	第 I 相試験
被験者母集団	痛風を含む高尿酸血症の外来男性患者（尿酸産生過剰型及び尿酸排泄低下型）
選択基準	(1) 前観察期開始日の血清尿酸値が，以下 1) ～3) のいずれかの条件を満たす患者 1) 痛風患者（痛風の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL 以上 2) 高尿酸血症患者（以下の疾患*あり）：8.0 mg/dL 以上 3) 高尿酸血症患者（以下の疾患*なし）：9.0 mg/dL 以上 *：治療又は経過観察中の高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームのうちいずれか (2) 前観察期開始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 (3) 年齢が 20 歳以上の男性患者（同意取得時） (4) 本人の自由意思に基づく文書による同意が得られた患者 (5) 外来患者 (6) 前観察期終了日に，24 時間蓄尿が適切に実施できた患者
除外基準	(1) 痛風性関節炎が，前観察期終了日の 14 日前までに消失していない患者 (2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 1) レッシュ-ナイハン症候群 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群） 5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌） 6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血） 7) 腫瘍融解症候群 8) 横紋筋融解症 9) 甲状腺機能低下症 10) 多発性嚢胞腎 11) 鉛中毒・鉛腎症 12) ダウン症候群 13) 家族性若年性痛風腎症 14) 高乳酸血症 15) 1 型糖原病 (3) 前観察期開始日の 28 日前から前観察期終了日までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤を使用した患者 1) プロベネシド，ブコローム，ベンズブロマロン 2) アロプリノール，フェブキソスタット，トピロキソスタット (4) 前観察期開始日の 14 日前から前観察期終了日までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤を使用した患者 1) コルヒチン 2) サリチル酸系解熱鎮痛剤（サリチルアミド及び血栓・塞栓形成の抑制を目的としたアスピリンを除く） 3) オキサプロジン製剤 4) ヘキサミン (5) 前観察期開始日の 14 日前から前観察期終了日までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる以下の薬剤の用法・用量を変更した患者 1) 血清尿酸値に影響を与える可能性がある薬剤又はそれを含む配合剤 a) ミゾリビン，シクロスポリン，タクロリムス水和物 b) ピラジナミド，エタンブトール塩酸塩

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>c) フェノフィブラート，アトルバスタチン，ロスバスタチン，ピタバスタチン
d) ロサルタンカリウム
e) SGLT2 阻害薬
f) ニコチン酸，ニコチン酸アミド，トコフェロールニコチン酸エステル
g) テオフィリン
h) アスピリン（血栓・塞栓形成の抑制目的）
2) 尿量に影響を与える可能性がある薬剤
利尿薬
(6) クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤に対するアレルギー（過敏症を含む）の既往歴のある患者
(7) 尿路結石の既往あるいは前観察期開始日の腹部超音波検査又は腹部単純 X 線検査において尿路結石を認めた患者
(8) 過去に FYU-981 の治験に参加し，FYU-981 の投与を受けた患者
(9) 前観察期開始日の検査で HbA1c が 8.4%以上の患者
(10) 悪性腫瘍を合併している又は合併が疑われる所見を認める患者
(11) 重篤な心，肝，腎，血液又は内分泌疾患などの合併症を有する患者
(12) 前観察期開始日の検査で AST（GOT）又は ALT（GPT）が 100 IU/L 以上の患者
(13) 前観察期開始日の検査で eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
(14) 前観察期開始日の検査で収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の患者
(15) 薬物アレルギー（過敏症含む）の既往がある患者
(16) 前観察期開始日の 16 週以内に他の治験薬を投与された患者
(17) その他，治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>目標被験者数及び設定根拠</td><td>24 例（1 群 12 例）

【設定根拠】
高尿酸血症患者を対象として薬力学を検討する上で必要な例数及び他の臨床薬理試験の例数を参考に設定した．入院管理下の試験では，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）（試験番号：FYU-981-001）が各用量 6 例で実施され，用量依存的な血清尿酸値の低下及び尿中尿酸排泄量の増加が観察されている．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（試験番号：FYU-981-008）では尿酸産生過剰型患者及び尿酸排泄低下型患者の各 6 例で血清尿酸値及び尿中尿酸排泄量の比較が実施され，それぞれの対象群での傾向が確認されている．本治験は外来患者を対象にしており，食事条件及び生活様式が多様な実臨床に近い状態であるためにデータのばらつきが大きいと予想されること，煩雑な蓄尿作業による途中脱落が予想されること，及び実施可能性を考慮して，1 群 12 例を設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981 錠 0.25 mg：1 錠中に FYU-981 0.25 mg を含有する白色～淡黄白色の素錠
FYU-981 錠 1 mg：1 錠中に FYU-981 1 mg を含有する白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量
投与期間</td><td>用法：1 日 1 回朝食後に，14 週間（初期 I：2 週間，初期 II：4 週間，維持期 I：4 週間，維持期 II：4 週間）経口投与した．
用量：各対象群の 1 回あたりの投与量は以下のとおりとした．
<table>
<tr><th>対象群</th><th>初期 I
(2 週間)</th><th>初期 II
(4 週間)</th><th>維持期 I
(4 週間)</th><th>維持期 II
(4 週間)</th></tr>
<tr><td>尿酸産生過剰型群</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td></tr>
<tr><td>尿酸排泄低下型群</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg</td><td>2 mg</td><td>4 mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【薬力学】
(1) 尿中尿酸排泄量
(2) 血清尿酸値
(3) 尿中尿酸値/尿中クレアチニン値

【安全性】
(1) 有害事象
(2) 痛風性関節炎
(3) 腹部超音波検査及び腹部単純 X 線検査
(4) 一般臨床検査
(5) バイタルサイン
(6) 12 誘導心電図</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td>解析対象集団として，次の集団を定めた．薬力学の解析に用いる解析対象は最大の解析対象集団（FAS）とし，FAS を主要な解析対象集団とした．安全性の解析に用いる解析対象は安全性解析対象集団とした．</td></tr>
</table>

項目	内容
	【定義】 (1) 薬力学評価解析対象集団 症例登録された被験者のうち，以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした. 1) 治験薬を 1 回以上投与された被験者 2) 治験薬投与後，薬力学に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が 1 項目でも測定された被験者 (2) 安全性解析対象集団 症例登録された被験者のうち，以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした. 1) 治験薬を 1 回以上投与された被験者 2) 治験薬投与後，安全性の評価が可能な情報が得られている被験者
解析方法	【人口統計学的変数及び他の基準値の特性】 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. (1) 人口統計学的変数 性別，年齢（同意取得時），人種，身長，体重，BMI (2) その他の因子 1) 尿路結石の既往の有無 2) 痛風を含む高尿酸血症の家族歴の有無 3) 飲酒習慣の有無 4) 痛風・高尿酸血症の経緯（罹病期間，治療歴の有無，治療期間，痛風性関節炎の既往の有無，痛風結節の有無） 5) 血清尿酸値 6) 病型分類 7) eGFR 8) 合併症の有無 9) 高尿酸血症に対する直前治療薬の有無とその内容 10) 併用薬（療法）の有無 【薬力学】 (1) 主要評価項目の解析 各時点における尿中尿酸排泄量について，対象群ごとに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. (2) 副次評価項目の解析 以下の各評価項目に関して，解析を実施した．なお，計量値の評価項目については，対象群ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した．計数値の評価項目については，対象群ごとに割合を算出した．各時点における尿中尿酸値/尿中クレアチニン値については，対象群ごとに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. 1) 各時点における尿中尿酸値/尿中クレアチニン値 2) 各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値低下率 3) 各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の有無 4) 各時点（投与前，投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における血清尿酸値 5) 各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量 【安全性】 以下の安全性評価項目に関して解析を実施した．なお，計量値の評価項目については，対象群ごとに要約統計量を算出し，計数値の評価項目については，対象群ごとに割合を算出した．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. (1) 有害事象 (2) 痛風性関節炎 (3) 腹部超音波検査及び腹部単純 X 線検査 (4) 一般臨床検査 (5) バイタルサイン (6) 12 誘導心電図 【有意水準及び信頼区間】 評価項目における検定の有意水準は両側 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．人口統計学的変数及び他の基準値における対象群間の不均衡を検定する場合，有意水準は両側 15%とした.
実施施設	[redacted] 他 9 医療機関
治験期間	[redacted]
公表文献	なし

表 2.7.6.12-2　治験スケジュール（FYU-981-013）

	前観察期		投与期（14週間）			
	前観察期	前観察期	初期（6週間）		維持期（8週間）	
	開始日	終了日	初期I（2週間）	初期II（4週間）	維持期I（4週間）	維持期II（4週間）
			投与2週後	投与6週後	投与10週後	投与14週後又は中止時
Visit	1	2	3	4	5	6
同意取得	○[a]					
被験者背景	○					
症例登録		○				
治験薬処方		○	○	○	○	
治験薬回収			○	○	○	○
治験薬服用			←	—	—	→
服用状況の確認			○	○	○	○
指定併用薬服用			←	—	—	→
24時間蓄尿[b]		○	○	○	○	○[d]
尿中尿酸排泄量		○	○	○	○	○[d]
血清尿酸値	○		○	○	○	○
尿中尿酸値/尿中クレアチニン値		○	○	○	○	○[d]
一般臨床検査	○		○	○	○	○
バイタルサイン	○		○	○	○	○
12誘導心電図	○					○
病型分類，eGFR，HbA1c	○					
腹部超音波検査	○[c]					○
腹部単純X線検査	○[c]					○
痛風性関節炎	←	—	—	—	—	→
有害事象			←	—	—	→

○：実施項目

←→：その期間を通して実施した．

a：併用禁止薬を使用していた場合，同意取得後，28 日以上又は 14 日以上の Wash out を行った後に前観察期へ移行した．

b：規定来院日の前日，各用量の投与開始当日及び翌日に 24 時間蓄尿を行った．また，投与 14 週後の規定来院日の前日に 24 時間蓄尿を行った．

c：同意取得後から前観察期開始日までに実施可能とした．

d：中止時は取得しなかった．

［CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 9.5-1 改変］

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.12-3 に示した.

症例登録例は 26 例（尿酸産生過剰型群 13 例，尿酸排泄低下型群 13 例）であり，全例に治験薬が投与された.

投与期全体の中止例は 13 例（尿酸産生過剰型群 5 例，尿酸排泄低下型群 8 例）であった．中止理由は，いずれも「中止基準 (7) 尿中尿酸排泄量：各用量の投与開始日翌日の尿中尿酸排泄量が，各用量の投与開始日の尿中尿酸排泄量よりも 15%以上増加した場合」への該当であった.

表 2.7.6.12-3　被験者の内訳 (FYU-981-013)

	尿酸産生過剰型群	尿酸排泄低下型群	全体
	例数		
症例登録例	13	13	26
投与期(初期I)			
投与開始例	13	13	26
完了例	11	9	20
中止例	2	4	6
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	0	0	0
(3) 痛風及び高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	0	0
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) 尿中尿酸排泄量	2	4	6
(8) AST(GOT), ALT(GPT)	0	0	0
(9) 被験者都合	0	0	0
(10) その他	0	0	0
投与期(初期II)			
投与開始例	11	9	20
完了例	8	8	16
中止例	3	1	4
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	0	0	0
(3) 痛風及び高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	0	0
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) 尿中尿酸排泄量	3	1	4
(8) AST(GOT), ALT(GPT)	0	0	0
(9) 被験者都合	0	0	0
(10) その他	0	0	0

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 10.1-1 改変]

表 2.7.6.12-3　被験者の内訳（FYU-981-013）（続き）

	尿酸産生過剰型群	尿酸排泄低下型群	全体
	例数		
症例登録例	13	13	26
投与期(維持期I)			
投与開始例	8	8	16
完了例	8	7	15
中止例	0	1	1
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	0	0	0
(3) 痛風及び高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	0	0
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) 尿中尿酸排泄量	0	1	1
(8) AST(GOT), ALT(GPT)	0	0	0
(9) 被験者都合	0	0	0
(10) その他	0	0	0
投与期(維持期II)			
投与開始例	8	7	15
完了例	8	5	13
中止例	0	2	2
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	0	0	0
(3) 痛風及び高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	0	0
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) 尿中尿酸排泄量	0	2	2
(8) AST(GOT), ALT(GPT)	0	0	0
(9) 被験者都合	0	0	0
(10) その他	0	0	0
投与期全体			
投与開始例	13	13	26
完了例	8	5	13
中止例	5	8	13
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	0	0	0
(3) 痛風及び高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	0	0
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) 尿中尿酸排泄量	5	8	13
(8) AST(GOT), ALT(GPT)	0	0	0
(9) 被験者都合	0	0	0
(10) その他	0	0	0

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 10.1-1 改変]

(3) 解析したデータセット

1) 薬力学

薬力学評価解析対象集団（FAS）は 26 例であった．薬力学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 26 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

FAS における被験者の背景を表 2.7.6.12-4（人口統計学的変数），表 2.7.6.12-5（その他の因子）及び表 2.7.6.12-6（ベースライン）に示した.

尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群の年齢（平均値±標準偏差）はそれぞれ 50.5±10.3 歳及び 61.6±10.0 歳，尿中尿酸排泄量のベースライン値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 648.84±111.84 mg 及び 609.58±244.36 mg，血清尿酸値のベースライン値（平均値±標準偏差）はそれぞれ 8.31±0.56 mg/dL 及び 8.29±0.60 mg/dL であった.

表 2.7.6.12-4　被験者背景（人口統計学的変数）(FYU-981-013)

項目	分類	尿酸産生過剰型群 (13例)	尿酸排泄低下型群 (13例)	全体 (26例)
性別				
例数(%)	男性	13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)				
例数		13	13	26
平均値		50.5	61.6	56.0
標準偏差		10.3	10.0	11.4
最小値		31	40	31
25%点		45.0	56.0	47.0
中央値		49.0	63.0	56.0
75%点		58.0	69.0	65.0
最大値		67	73	73
例数(%)	45歳未満	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (11.5)
	45歳以上55歳未満	7 (53.8)	2 (15.4)	9 (34.6)
	55歳以上65歳未満	3 (23.1)	4 (30.8)	7 (26.9)
	65歳以上	1 (7.7)	6 (46.2)	7 (26.9)
人種				
例数(%)	アジア人	13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長(cm)				
例数		13	13	26
平均値		169.00	169.40	169.20
標準偏差		6.10	6.96	6.41
最小値		157[redacted]	157[redacted]	157[redacted]
25%点		165.80	165.40	165.40
中央値		167.80	170.20	168.80
75%点		172.80	172.20	172.80
最大値		180[redacted]	185[redacted]	185[redacted]
例数(%)	170.0 cm未満	8 (61.5)	6 (46.2)	14 (53.8)
	170.0 cm以上	5 (38.5)	7 (53.8)	12 (46.2)

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.2-1]

表 2.7.6.12-4　被験者背景（人口統計学的変数）(FYU-981-013)（続き）

項目	分類	尿酸産生過剰型群 (13例)	尿酸排泄低下型群 (13例)	全体 (26例)
体重(投与前)(kg)				
例数		13	13	26
平均値		72.62	76.14	74.38
標準偏差		14.63	12.34	13.38
最小値		50[redacted]	54[redacted]	50[redacted]
25%点		65.10	68.70	65.50
中央値		70.20	76.20	72.70
75%点		75.70	83.70	82.50
最大値		111[redacted]	97[redacted]	111[redacted]
例数(%)	70.0 kg未満	6 (46.2)	5 (38.5)	11 (42.3)
	70.0 kg以上80.0 kg未満	5 (38.5)	3 (23.1)	8 (30.8)
	80.0 kg以上	2 (15.4)	5 (38.5)	7 (26.9)
BMI(投与前)(kg/m^2)				
例数		13	13	26
平均値		25.43	26.44	25.94
標準偏差		5.06	3.32	4.23
最小値		18.8	20.3	18.8
25%点		22.62	24.66	22.75
中央値		24.96	26.33	25.75
75%点		26.83	27.82	27.77
最大値		39.6	33.6	39.6
例数(%)	18.5 kg/m^2未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	18.5 kg/m^2以上22.0 kg/m^2未満	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (11.5)
	22.0 kg/m^2以上25.0 kg/m^2未満	5 (38.5)	3 (23.1)	8 (30.8)
	25.0 kg/m^2以上	6 (46.2)	9 (69.2)	15 (57.7)

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.2-1]

表 2.7.6.12-5　被験者背景（その他の因子）(FYU-981-013)

項目	分類	尿酸産生過剰型群 (13例)	尿酸排泄低下型群 (13例)	全体 (26例)
尿路結石の既往の有無				
例数(%)	なし	13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痛風を含む高尿酸血症の家族歴の有無				
例数(%)	なし	12 (92.3)	10 (76.9)	22 (84.6)
	あり	1 (7.7)	3 (23.1)	4 (15.4)
飲酒習慣の有無				
例数(%)	なし	4 (30.8)	3 (23.1)	7 (26.9)
	あり	9 (69.2)	10 (76.9)	19 (73.1)
罹病期間(年)				
例数(%)	1年未満	0 (0.0)	2 (15.4)	2 (7.7)
	1年以上10年未満	8 (61.5)	3 (23.1)	11 (42.3)
	10年以上	5 (38.5)	8 (61.5)	13 (50.0)
治療歴の有無				
例数(%)	なし	3 (23.1)	3 (23.1)	6 (23.1)
	あり	10 (76.9)	10 (76.9)	20 (76.9)
高尿酸血症に対する直前治療薬の有無				
例数(%)	なし	8 (61.5)	9 (69.2)	17 (65.4)
	あり	5 (38.5)	4 (30.8)	9 (34.6)
治療期間(年)[a]				
例数(%)	1年未満	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (11.1)
	1年以上10年未満	4 (80.0)	3 (75.0)	7 (77.8)
	10年以上	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (11.1)
痛風性関節炎の既往の有無				
例数(%)	なし	0 (0.0)	5 (38.5)	5 (19.2)
	あり	13 (100.0)	8 (61.5)	21 (80.8)
痛風結節の有無				
例数(%)	なし	13 (100.0)	13 (100.0)	26 (100.0)
	あり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
病型分類				
例数(%)	尿酸産生過剰型	13 (100.0)	0 (0.0)	13 (50.0)
	尿酸排泄低下型	0 (0.0)	13 (100.0)	13 (50.0)
合併症の有無				
例数(%)	なし	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (11.5)
	あり	11 (84.6)	12 (92.3)	23 (88.5)
併用薬(療法)の有無				
例数(%)	なし	7 (53.8)	3 (23.1)	10 (38.5)
	あり	6 (46.2)	10 (76.9)	16 (61.5)

a：高尿酸血症に対する直前治療薬の有無が「あり」の場合のみ

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.2-2 改変]

表 2.7.6.12-6　被験者背景（ベースライン）(FYU-981-013)

項目	分類	尿酸産生過剰型群 (13例)	尿酸排泄低下型群 (13例)	全体 (26例)
尿中尿酸排泄量(投与前)(mg)				
例数		13	13	26
平均値		648.84	609.58	629.21
標準偏差		111.84	244.36	187.26
最小値		487.6	274.8	274.8
25%点		561.20	511.80	538.20
中央値		644.10	540.20	590.70
75%点		691.30	647.90	691.30
最大値		876.4	1265.8	1265.8
血清尿酸値(投与前)(mg/dL)				
例数		13	13	26
平均値		8.31	8.29	8.30
標準偏差		0.56	0.60	0.57
最小値		7.5	7.5	7.5
25%点		7.90	7.90	7.90
中央値		8.20	8.10	8.20
75%点		8.70	8.70	8.70
最大値		9.2	9.4	9.4
例数(%)	7.0 mg/dL以上8.0 mg/dL未満	4 (30.8)	5 (38.5)	9 (34.6)
	8.0 mg/dL以上9.0 mg/dL未満	6 (46.2)	6 (46.2)	12 (46.2)
	9.0 mg/dL以上10.0 mg/dL未満	3 (23.1)	2 (15.4)	5 (19.2)
	10.0 mg/dL以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR(投与前)(mL/min/1.73m^2)				
例数		13	13	26
平均値		79.5	66.5	73.0
標準偏差		11.1	10.7	12.6
最小値		60	50	50
25%点		72.0	57.0	66.0
中央値		82.0	72.0	72.5
75%点		87.0	74.0	82.0
最大値		103	81	103
例数(%)	30 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満	0 (0.0)	4 (30.8)	4 (15.4)
	60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満	12 (92.3)	9 (69.2)	21 (80.8)
	90 mL/min/1.73m^{2}以上	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.8)

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.2-3]

表 2.7.6.12-6　被験者背景（ベースライン）（FYU-981-013）（続き）

項目　　分類	尿酸産生過剰型群 (13例)	尿酸排泄低下型群 (13例)	全体 (26例)
尿中尿酸値／尿中クレアチニン値(投与前)			
例数	13	13	26
平均値	0.457	0.411	0.434
標準偏差	0.076	0.067	0.074
最小値	0.31	0.32	0.31
25%点	0.422	0.370	0.382
中央値	0.445	0.397	0.434
75%点	0.494	0.440	0.473
最大値	0.61	0.55	0.61
E_{UA}(投与前)(mg/kg/hr)			
例数	13	13	26
平均値	0.8226	0.3435	0.5830
標準偏差	0.3634	0.0948	0.3569
最小値	0.529	0.183	0.183
25%点	0.6080	0.2710	0.3640
中央値	0.6660	0.3640	0.5005
75%点	0.8610	0.4170	0.6660
最大値	1.895	0.472	1.895
C_{UA}(投与前)(mL/min/1.73m^2)			
例数	13	13	26
平均値	11.368	4.875	8.121
標準偏差	5.437	1.439	5.113
最小値	7.41	2.37	2.37
25%点	7.930	3.890	5.140
中央値	9.450	5.140	7.140
75%点	12.800	6.140	9.450
最大値	27.10	6.87	27.10

[CSR FYU-981-013（資料 5.3.4.2-2）表 11.2-3]

(5) 薬力学の結果

1) 主要評価項目

a) 尿中尿酸排泄量

各対象群（尿酸産生過剰型群，尿酸排泄低下型群）及び各評価時期の尿中尿酸排泄量の要約統計量を表 2.7.6.12-7 に，尿中尿酸排泄量の推移を図 2.7.6.12-1 に示した．

全ての被験者の各評価時期において蓄尿の失敗は無かった．

各対象群の尿中尿酸排泄量を比較するにあたり，投与期全体を通しての尿中尿酸排泄量の推移を検討した．初期 I 初回投与前，初期 I 初回投与日，初期 I 投与 2 日目及び初期 II 初回投与前の尿中尿酸排泄量（平均値±標準偏差）は，尿酸産生過剰型群で 648.84±111.84 mg，874.12±222.98 mg，829.48±246.84 mg 及び 801.65±177.50 mg，尿酸排泄低下型群で 609.58±244.36 mg，864.21±371.25 mg，788.88±310.64 mg 及び 669.13±99.44 mg であった．いずれの対象群においても，投与開始による一過性の尿中尿酸排泄量の増加と，その後の減少

が認められ，尿酸産生過剰型群でやや高値傾向であるものの，対象群間で初期Ⅰの尿中尿酸排泄量の推移に大きな違いは認められなかった．また，初期Ⅱ，維持期Ⅰ及び維持期Ⅱにおいても同様の推移が認められた．

尿中尿酸排泄量は一過性に増加した後，いずれの対象群でも評価時期によらず 800 mg 程度まで減少し，初期Ⅱ初回投与前，維持期Ⅰ初回投与前，維持期Ⅱ初回投与前及び維持期Ⅱ投与終了時の尿中尿酸排泄量（平均値±標準偏差）は，尿酸産生過剰型群で 801.65±177.50 mg，796.61±143.45 mg，752.63±174.31 mg 及び 820.33±135.34 mg，尿酸排泄低下型群で 669.13±99.44 mg，778.68±354.69 mg，801.60±374.43 mg 及び 729.68±124.60 mg であった．

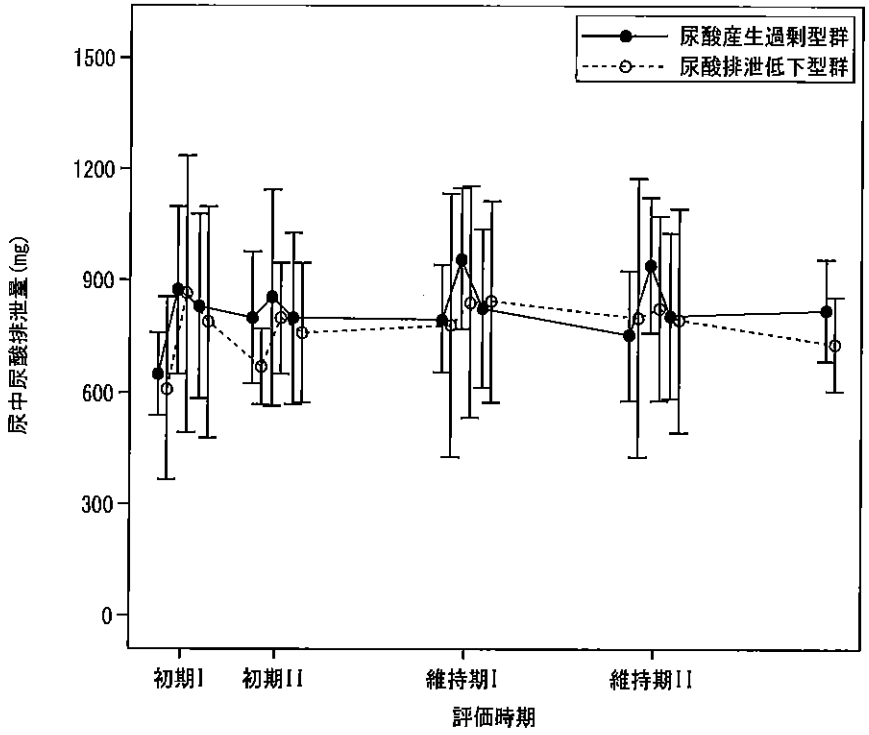
尿中尿酸排泄量の平均値は，いずれの対象群も 1000 mg 未満で推移し，最も高値であった評価時期は，尿酸産生過剰型群は維持期Ⅰ初回投与日，尿酸排泄低下型群は初期Ⅰ初回投与日であった（それぞれ 959.53 mg 及び 864.21 mg）．また，投与期終了時（維持期Ⅱ投与終了時）の尿中尿酸排泄量は，全ての被験者で 1000 mg 未満であった．

表 2.7.6.12-7　尿中尿酸排泄量の要約統計量（FYU-981-013）

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

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

図 2.7.6.12-1　尿中尿酸排泄量の推移（FYU-981-013）



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

平均値±標準偏差

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

b）尿中尿酸排泄量の変化量及び変化率

尿中尿酸排泄量について，初期 I 初回投与前（投与前）からの変化量及び変化率を表 2.7.6.12-8 に，各投与期の初回投与前（増量前）からの変化量及び変化率を表 2.7.6.12-9 に示した．

各投与期で尿中尿酸排泄量が増加する初回投与日について，投与前からの変化量及び変化率，ならびに増量前からの変化量及び変化率について検討した．各投与期の初回投与日における，初期 I 初回投与前（投与前）からの変化量（平均値±標準偏差）は，尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群でそれぞれ初期 I が 225.28±175.35 mg 及び 254.62±185.16 mg，初期 II が 200.87±210.18 mg 及び 131.88±162.11 mg，維持期 I が 313.76±104.39 mg 及び 156.84±178.20 mg，維持期 II が 296.19±131.56 mg 及び 134.87±182.69 mg であった．一方，投与前からの変化率（平均値±標準偏差）は，それぞれ初期 I が 35.31±26.08%及び 45.91±39.01%，初期 II が 29.09±28.10%及び 32.69±47.48%，維持期 I が 48.97±14.93%及び 31.34±44.98%，維持期 II が 46.81±21.72%及び 32.43±51.08%であった．

また，各投与期の初回投与日における，各投与期の初回投与前（増量前）からの変化量（平均値±標準偏差）は，尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群でそれぞれ初期 I が 225.28±175.35 mg 及び 254.62±185.16 mg，初期 II が 53.45±178.93 mg 及び 129.63±122.74

mg，維持期 I が 162.91±206.25 mg 及び 64.44±309.89 mg，維持期 II が 189.33±231.21 mg 及び 25.03±214.11 mg であった．一方，増量前からの変化率（平均値±標準偏差）は，それぞれ初期 I が 35.31±26.08%及び 45.91±39.01%，初期 II が 5.86±21.13%及び 20.22±18.62%，維持期 I が 22.83±26.78%及び 17.60±42.62%，維持期 II が 28.82±30.34%及び 8.51±23.73%であった．

以上より，各投与期の初回投与日における，投与前及び増量前からの変化量及び変化率は，各投与期の平均値は対象群間で異なるものの，特定の対象群で常に高値となるような一定の傾向は認められなかった．

各投与期の投与 2 日目における，投与前からの変化量及び変化率は，対象群間で大きな違いは認められなかった．増量前からの変化量及び変化率は，各投与期の平均値は対象群間で異なるものの，特定の対象群で常に高値となるような一定の傾向は認められなかった．

表 2.7.6.12-8　尿中尿酸排泄量変化量及び変化率の要約統計量（投与前からの変化）
(FYU-981-013)

対象群	評価時期		尿中尿酸排泄量変化量(投与前からの変化)(mg)							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
尿酸産生過剰型群	初期I	初回投与日	13	225.28	175.35	-168.3	202.40	544.0	119.31	331.24
		投与2日目	13	180.64	193.13	-127.2	168.90	533.6	63.93	297.34
	初期II	初回投与前	11	147.43	131.41	-53.5	175.00	328.8	59.14	235.71
		初回投与日	11	200.87	210.18	-56.4	122.00	663.3	59.67	342.08
		投与2日目	11	144.59	156.66	-148.1	158.00	514.0	39.35	249.84
	維持期I	初回投与前	8	150.85	173.85	-98.7	176.20	375.9	5.50	296.20
		初回投与日	8	313.76	104.39	180.0	290.90	473.1	226.49	401.04
		投与2日目	8	180.08	130.75	-2.2	182.85	343.7	70.77	289.38
	維持期II	初回投与前	8	106.86	181.60	-114.4	102.20	457.8	-44.96	258.69
		初回投与日	8	296.19	131.56	173.1	250.00	510.0	186.20	406.17
		投与2日目	8	158.18	189.56	-24.4	122.70	532.4	-0.30	316.65
		投与終了時	8	174.56	148.30	-36.8	201.70	433.8	50.58	298.55
尿酸排泄低下型群	初期I	初回投与日	13	254.62	185.16	103.6	162.90	688.6	142.73	366.52
		投与2日目	13	179.29	198.74	-252.9	244.10	444.4	59.20	299.39
	初期II	初回投与前	9	2.24	209.94	-437.4	57.70	241.2	-159.13	163.62
		初回投与日	9	131.88	162.11	-217.0	132.40	422.7	7.27	256.49
		投与2日目	9	94.13	180.29	-169.9	55.60	372.6	-44.45	232.71
	維持期I	初回投与前	8	92.40	181.05	-95.8	40.45	390.5	-58.96	243.76
		初回投与日	8	156.84	178.20	-113.2	176.55	366.1	7.86	305.82
		投与2日目	8	157.51	151.95	-43.5	101.90	358.3	30.48	284.55
	維持期II	初回投与前	7	109.84	202.34	-95.5	66.00	441.3	-77.29	296.98
		初回投与日	7	134.87	182.69	-115.2	116.00	360.2	-34.09	303.83
		投与2日目	7	101.53	186.48	-226.9	125.60	377.0	-70.94	274.00
		投与終了時	5	122.02	95.06	42.1	105.60	275.5	3.99	240.05

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

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

表 2.7.6.12-9　尿中尿酸排泄量変化量及び変化率の要約統計量（増量前からの変化）
(FYU-981-013)

対象群	評価時期		尿中尿酸排泄量変化量(増量前からの変化)(mg)							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
尿酸産生過剰型群	初期I	初回投与日	13	225.28	175.35	-168.3	202.40	544.0	119.31	331.24
		投与2日目	13	180.64	193.13	-127.2	168.90	533.6	63.93	297.34
	初期II	初回投与前	11	147.43	131.41	-53.5	175.00	328.8	59.14	235.71
		初回投与日	11	53.45	178.93	-163.2	99.00	334.5	-66.76	173.65
		投与2日目	11	-2.84	248.21	-401.1	-24.60	558.6	-169.59	163.91
	維持期I	初回投与前	8	-57.74	248.61	-417.7	-72.45	306.7	-265.58	150.11
		初回投与日	8	162.91	206.25	-195.9	132.65	538.9	-9.51	335.34
		投与2日目	8	29.23	237.92	-294.0	-15.80	438.5	-169.68	228.13
	維持期II	初回投与前	8	-43.99	270.28	-355.6	-100.45	556.5	-269.95	181.98
		初回投与日	8	189.33	231.21	-225.5	203.05	512.1	-3.97	382.62
		投与2日目	8	51.31	285.33	-475.0	152.30	310.6	-187.23	289.85
		投与終了時	8	67.70	170.89	-250.3	58.65	284.6	-75.17	210.57
尿酸排泄低下型群	初期I	初回投与日	13	254.62	185.16	103.6	162.90	688.6	142.73	366.52
		投与2日目	13	179.29	198.74	-252.9	244.10	444.4	59.20	299.39
	初期II	初回投与前	9	2.24	209.94	-437.4	57.70	241.2	-159.13	163.62
		初回投与日	9	129.63	122.74	-74.4	160.30	278.4	35.29	223.98
		投与2日目	9	91.89	125.70	-100.6	115.40	267.5	-4.73	188.51
	維持期I	初回投与前	8	115.60	281.98	-230.2	14.40	698.5	-120.14	351.34
		初回投与日	8	64.44	309.89	-421.4	111.80	461.9	-194.64	323.51
		投与2日目	8	65.11	178.72	-157.4	73.25	388.1	-84.30	214.53
	維持期II	初回投与前	7	60.03	117.47	-85.2	69.60	217.0	-48.62	168.67
		初回投与日	7	25.03	214.11	-376.5	50.00	245.3	-172.99	223.05
		投与2日目	7	-8.31	136.64	-157.7	-64.30	204.1	-134.68	118.05
		投与終了時	5	15.28	113.27	-165.8	52.20	111.3	-125.36	155.92

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

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

2) 副次評価項目

a) 尿中尿酸値/尿中クレアチニン値

尿中尿酸値/尿中クレアチニン値の要約統計量を表 2.7.6.12-10 に示した.

初期 I 初回投与前，初期 I 初回投与日，初期 I 投与 2 日目及び初期 II 初回投与前の尿中尿酸値/尿中クレアチニン値（平均値±標準偏差）は，尿酸産生過剰型群で，0.457±0.076, 0.611±0.125, 0.578±0.086 及び 0.597±0.173，尿酸排泄低下型群で 0.411±0.067，0.562±0.102, 0.532±0.116 及び 0.434±0.057 であり，いずれの対象群においても，投与開始による一過性の尿中尿酸値/尿中クレアチニン値の増加と，その後の減少が認められ，尿酸産生過剰型群でやや高値傾向であった．この傾向は，主要評価項目である尿中尿酸排泄量と同様であった．また，初期 II，維持期 I 及び維持期 II においても類似した推移が認められた.

表 2.7.6.12-10　尿中尿酸値/尿中クレアチニン値の要約統計量（FYU-981-013）

対象群	評価時期		尿中尿酸値/尿中クレアチニン値							
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
尿酸産生過剰型群	初期I	初回投与前	13	0.457	0.076	0.31	0.445	0.61	0.411	0.503
		初回投与日	13	0.611	0.125	0.35	0.662	0.79	0.536	0.687
		投与2日目	13	0.578	0.086	0.46	0.593	0.71	0.526	0.630
	初期II	初回投与前	11	0.597	0.173	0.43	0.519	1.03	0.481	0.713
		初回投与日	11	0.658	0.182	0.41	0.673	0.95	0.535	0.780
		投与2日目	11	0.569	0.103	0.46	0.557	0.73	0.500	0.639
	維持期I	初回投与前	8	0.574	0.138	0.41	0.540	0.79	0.458	0.689
		初回投与日	8	0.760	0.257	0.52	0.690	1.34	0.545	0.975
		投与2日目	8	0.671	0.200	0.48	0.579	1.01	0.504	0.838
	維持期II	初回投与前	8	0.580	0.229	0.39	0.494	1.07	0.388	0.771
		初回投与日	8	0.711	0.204	0.46	0.734	1.09	0.541	0.881
		投与2日目	8	0.589	0.102	0.44	0.607	0.73	0.503	0.674
		投与終了時	8	0.583	0.174	0.43	0.512	0.93	0.437	0.728
尿酸排泄低下型群	初期I	初回投与前	13	0.411	0.067	0.32	0.397	0.55	0.370	0.451
		初回投与日	13	0.562	0.102	0.42	0.556	0.72	0.501	0.624
		投与2日目	13	0.532	0.116	0.34	0.572	0.72	0.462	0.602
	初期II	初回投与前	9	0.434	0.057	0.33	0.439	0.54	0.390	0.477
		初回投与日	9	0.552	0.098	0.45	0.531	0.77	0.477	0.628
		投与2日目	9	0.487	0.070	0.34	0.497	0.58	0.433	0.540
	維持期I	初回投与前	8	0.501	0.095	0.30	0.518	0.60	0.421	0.580
		初回投与日	8	0.573	0.151	0.36	0.609	0.82	0.447	0.699
		投与2日目	8	0.559	0.094	0.48	0.535	0.77	0.480	0.638
	維持期II	初回投与前	7	0.513	0.096	0.38	0.523	0.65	0.424	0.603
		初回投与日	7	0.610	0.052	0.56	0.588	0.69	0.562	0.658
		投与2日目	7	0.528	0.100	0.37	0.565	0.64	0.436	0.620
		投与終了時	5	0.498	0.049	0.42	0.514	0.55	0.437	0.559

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-5]

b) 血清尿酸値低下率

血清尿酸値低下率の要約統計量を表 2.7.6.12-11 に示した.

血清尿酸値低下率は，投与期を通して，対象群間で大きな違いは認められなかった．

表 2.7.6.12-11　血清尿酸値低下率の要約統計量（FYU-981-013）

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

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

c) 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成

血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の集計を表 2.7.6.12-12 に示した．

血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は，投与期を通して，対象群間で大きな違いは認められなかった．

表 2.7.6.12-12　血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の集計（FYU-981-013）

評価時期	対象群	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成				
		例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間	
					下限値	上限値
投与2週後	尿酸産生過剰型群	10	2	20.0	2.5	55.6
	尿酸排泄低下型群	9	4	44.4	13.7	78.8
投与6週後	尿酸産生過剰型群	8	4	50.0	15.7	84.3
	尿酸排泄低下型群	8	6	75.0	34.9	96.8
投与10週後	尿酸産生過剰型群	8	8	100.0	63.1	100.0
	尿酸排泄低下型群	7	7	100.0	59.0	100.0
投与14週後	尿酸産生過剰型群	8	8	100.0	63.1	100.0
	尿酸排泄低下型群	5	5	100.0	47.8	100.0
投与終了時	尿酸産生過剰型群	11	9	81.8	48.2	97.7
	尿酸排泄低下型群	9	9	100.0	66.4	100.0

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-7]

d) 血清尿酸値及び血清尿酸値変化量

血清尿酸値及び血清尿酸値変化量の要約統計量を表 2.7.6.12-13 に示した．

各対象群の血清尿酸値及び血清尿酸値変化量は，投与期を通して，対象群間で大きな違い

は認められなかった.

表 2.7.6.12-13　血清尿酸値及び血清尿酸値変化量の要約統計量（FYU-981-013）

血清尿酸値 (mg/dL)	評価時期	対象群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
測定値	投与前	尿酸産生過剰型群	13	8.31	0.56	7.5	8.20	9.2	7.97	8.65
		尿酸排泄低下型群	13	8.29	0.60	7.5	8.10	9.4	7.93	8.66
	投与2週後	尿酸産生過剰型群	10	6.60	1.29	4.1	6.70	8.5	5.67	7.53
		尿酸排泄低下型群	9	6.39	0.97	5.2	6.40	8.1	5.64	7.14
	投与6週後	尿酸産生過剰型群	8	5.94	1.08	4.4	6.00	7.4	5.03	6.84
		尿酸排泄低下型群	8	5.68	1.12	4.6	5.45	8.1	4.74	6.61
	投与10週後	尿酸産生過剰型群	8	4.48	1.02	3.1	4.85	5.6	3.62	5.33
		尿酸排泄低下型群	7	4.29	1.19	2.8	4.30	5.8	3.19	5.39
	投与14週後	尿酸産生過剰型群	8	3.19	0.78	2.4	2.90	4.7	2.53	3.84
		尿酸排泄低下型群	5	3.58	0.99	2.5	3.40	5.2	2.35	4.81
	投与終了時	尿酸産生過剰型群	11	3.98	1.55	2.4	3.70	6.9	2.94	5.02
		尿酸排泄低下型群	9	3.93	1.28	2.5	3.40	6.0	2.95	4.92
変化量	投与2週後	尿酸産生過剰型群	10	-1.81	1.21	-4.1	-2.00	-0.1	-2.67	-0.95
		尿酸排泄低下型群	9	-2.04	0.76	-3.3	-1.90	-1.2	-2.62	-1.46
	投与6週後	尿酸産生過剰型群	8	-2.48	0.96	-3.8	-2.50	-1.3	-3.28	-1.67
		尿酸排泄低下型群	8	-2.88	0.84	-3.8	-2.85	-1.3	-3.58	-2.17
	投与10週後	尿酸産生過剰型群	8	-3.94	0.87	-5.2	-3.70	-2.8	-4.66	-3.21
		尿酸排泄低下型群	7	-4.23	0.91	-5.5	-4.50	-2.8	-5.07	-3.38
	投与14週後	尿酸産生過剰型群	8	-5.23	0.97	-6.6	-5.10	-3.7	-6.04	-4.41
		尿酸排泄低下型群	5	-5.06	1.09	-6.0	-5.60	-3.4	-6.42	-3.70
	投与終了時	尿酸産生過剰型群	11	-4.35	1.73	-6.6	-4.60	-1.6	-5.51	-3.18
		尿酸排泄低下型群	9	-4.50	1.44	-6.0	-4.90	-2.0	-5.61	-3.39

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 11.4-8]

3）尿中尿酸排泄量増加による中止例

本治験では，「中止基準（7）尿中尿酸排泄量：各用量の投与開始日翌日の尿中尿酸排泄量が，各用量の投与開始日の尿中尿酸排泄量よりも 15%以上増加した場合」への該当による中止例が対象群を問わず認められ，中止例数は 13 例（尿酸産生過剰型群 5 例，尿酸排泄低下型群 8 例）であった.

本中止基準は，FYU-981 の薬理作用による尿中尿酸排泄量の増加が，尿路結石のリスクを高める可能性があることから，各投与期において，初回投与前から初回投与日及び初回投与日から投与 2 日目にかけて，尿中尿酸排泄量が減少することなく連続で増加した被験者に対する安全の確保を目的として設定した.

中止例の尿中尿酸排泄量の推移を個別に確認したところ，中止時の尿中尿酸排泄量が 1000 mg を大きく超えた被験者は，尿酸産生過剰型群の 1 例，尿酸排泄低下型群の 1 例であり，それぞれ 1343.4 mg 及び 1461.6 mg であった．当該被験者の尿路結石のリスクを検討するため，尿中尿酸排泄量以外のデータについても確認したところ，中止時の尿中尿酸値は，前者が 40.1 mg/dL，後者が 46.4 mg/dL であり，投与期完遂例と比較して大きな違いは認めら

れなかった．一方で，いずれの被験者も，中止時の尿量が健常人の一日尿量の基準値上限とされる 1500 mL[1] を大きく超えており，それに伴い尿中尿酸排泄量が高値を示したと推測された．なお，当該被験者の尿量の基準値超過は，初期 I 初回投与前から投与期全体を通して認められており，被験者固有のものであると考えられた．

その他の 11 例は，各投与期において，初回投与前から初回投与日及び初回投与日から投与 2 日目にかけて，連続した増加が認められたものの尿中尿酸排泄量自体は高くない症例，初回投与日に一度低下し投与 2 日目に増加したために本中止基準に該当した症例であった．

(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 2.7.6.12-14 に，副作用の発現率を表 2.7.6.12-15 に示した．

有害事象は，尿酸産生過剰型群及び尿酸排泄低下型群で，それぞれ 13 例中 2 例 4 件（15.4%）及び 13 例中 5 例 5 件（38.5%）に認められ，副作用はそれぞれ 13 例中 1 例 1 件（7.7%）及び 13 例中 2 例 2 件（15.4%）に認められた．

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，高度の有害事象は認められなかった．

尿酸産生過剰型群に認められた有害事象は，上咽頭炎（1 例 2 件），浮動性めまい及び低比重リポ蛋白増加（それぞれ 1 例 1 件）であった．尿酸排泄低下型群に認められた有害事象は，気道感染，上気道の炎症，筋骨格不快感，末梢性浮腫及び口渇（それぞれ 1 例 1 件）であった．いずれの対象群においても 2 例以上に認められた有害事象はなかった．

有害事象の重症度は，いずれの対象群においても全てが軽度であった．

有害事象の発現時期は，初期 I，初期 II，維持期 I 及び維持期 II の順に，尿酸産生過剰型群ではそれぞれ 1 例 1 件，2 例 2 件，1 例 1 件及び 0 例 0 件，尿酸排泄低下型群ではそれぞれ 0 例 0 件，1 例 1 件，3 例 3 件及び 1 例 1 件であり，発現時期に特記すべき傾向は認められなかった．

有害事象の転帰は，尿酸産生過剰型群の 4 件はいずれも「消失（回復）」であり，尿酸排泄低下型群の 5 件は，3 件が「消失（回復）」，1 件（末梢性浮腫）が「軽快」，1 件（筋骨格不快感）が「不変」であった．

表 2.7.6.12-14　有害事象の発現率（FYU-981-013）

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	尿酸産生過剰型群 (13例)			尿酸排泄低下型群 (13例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	2	(15.4)	4	5	(38.5)	5
感染症及び寄生虫症	1	(7.7)	2	1	(7.7)	1
上咽頭炎	1	(7.7)	2	0	(0.0)	0
気道感染	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
神経系障害	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
浮動性めまい	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
呼吸器，胸郭及び縦隔障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
上気道の炎症	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
筋骨格系及び結合組織障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	(0.0)	0	2	(15.4)	2
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
口渇	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
臨床検査	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
低比重リポ蛋白増加	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 12.2-2 改変]

表 2.7.6.12-15　副作用の発現率（FYU-981-013）

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用					
	尿酸産生過剰型群 (13例)			尿酸排泄低下型群 (13例)		
	発現例数	発現率(%)	発現件数	発現例数	発現率(%)	発現件数
全体	1	(7.7)	1	2	(15.4)	2
筋骨格系及び結合組織障害	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
筋骨格不快感	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
一般・全身障害及び投与部位の状態	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	1	(7.7)	1
臨床検査	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0
低比重リポ蛋白増加	1	(7.7)	1	0	(0.0)	0

[CSR FYU-981-013（資料番号 5.3.4.2-2）表 12.2-3 改変]

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

c-1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は認められなかった.

c-2）痛風性関節炎

FYU-981 の薬理効果による血清尿酸値の急激な変動に伴い，痛風性関節炎が誘発される可能性があることから痛風性関節炎について別途集計を行った.

痛風性関節炎は認められなかった.

c-3）尿路結石

FYU-981 の薬理効果により尿中尿酸排泄量が増加すると尿路結石の誘発リスクが高まる可能性があることから，投与終了時の腹部超音波検査及び腹部単純 X 線検査により確認した尿路結石について別途集計を行った.

尿路結石の発現は認められなかった.

3）臨床検査

a）要約統計量

各臨床検査値（定量値）について，いずれの対象群でも一部の評価時期において，平均値又は中央値が基準値外であった項目が認められたが，基準値との差は大きくなかった．各臨床検査値（定量値）の変化量について，以下の項目の一部の評価時期で尿酸産生過剰型群と尿酸排泄低下型群の間で有意差が認められた（Wilcoxon 2 標本検定：$p<0.05$）．有意差が認められた項目は，総蛋白（投与 6 週後），アルブミン（投与 6 週後），A/G 比（投与 14 週後），ALP（投与 14 週後，終了時），CPK（投与 2 週後），K（投与終了時），Cl（投与 6，10 週後），BMG（投与 2，6 及び 10 週後）であった．このうち，総蛋白，アルブミン，A/G 比，K 及び Cl は，有意差が認められた評価時期において，測定値が基準値外を示した被験者は認められなかった．ALP，CPK 及び BMG は，測定値が基準値外を示した被験者も認められたが，有害事象と判断されたものはなかった.

臨床検査値（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

臨床検査値異常は，対象群を問わず認められ，多くの項目が対象群間で共通であった.

臨床検査値異常のうち，有害事象と判断されたものは，尿酸産生過剰型群における LDL-Cho 増加（有害事象名：低比重リポ蛋白増加）の 1 例 1 件のみであり，それ以外に有害事象と判断されたものはなかった.

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のうち，臨床検査値に関連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，尿酸産生過剰型群で1例，低比重リポ蛋白増加が認められた．治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」であり，副作用と判断されたが，重症度は軽度であり，投与期終了時までに回復した．また，尿酸排泄低下型群では臨床検査値に関連する有害事象は認められなかった．

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（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍）において，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）薬力学

主要評価項目である尿中尿酸排泄量は，いずれの対象群の各投与期においても，投与開始又は増量による一過性の尿中尿酸排泄量の増加と，その後の減少が認められ，尿酸産生過剰型群でやや高値傾向であるものの，対象群間で大きな違いは認められなかった．

尿中尿酸排泄量は一過性に増加した後，いずれの対象群でも評価時期によらず800 mg程度まで減少した．尿中尿酸排泄量の平均値は，いずれの対象群も1000 mg未満で推移した．また，投与期終了時（維持期II投与終了時）の尿中尿酸排泄量は，全ての被験者で1000 mg未満であった．

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

副次評価項目である尿中尿酸値/尿中クレアチニン値は，いずれの対象群においても，投与開始及び増量による一過性の増加と，その後の減少が認められ，尿酸産生過剰型群でやや高値傾向であった．この傾向は，主要評価項目である尿中尿酸排泄量と同様であった．血清尿酸値低下率，血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率，血清尿酸値及び血清尿酸値変化量は，投与期を通して，対象群間で大きな違いは認められなかった．

なお，本治験では，「中止基準（7）尿中尿酸排泄量：各用量の投与開始日翌日の尿中尿酸排泄量が，各用量の投与開始日の尿中尿酸排泄量よりも15%以上増加した場合」への該当による中止例が対象群を問わず認められ，26例中13例の中止例（尿酸産生過剰型群5例，尿酸排泄低下型群8例）が認められた．

2）安全性

有害事象は，尿酸産生過剰型群で13例中2例4件（15.4%）及び尿酸排泄低下型群で13例中5例5件（38.5%）に認められた．2例以上に認められた有害事象はなかった．

副作用は，尿酸産生過剰型群で 13 例中 1 例 1 件（7.7%）及び尿酸排泄低下型群で 13 例中 2 例 2 件（15.4%）に認められた．

有害事象の重症度は，全てが軽度であった．

転帰は，尿酸産生過剰型群の 4 件はいずれも「消失（回復）」であり，尿酸排泄低下型群の 5 件は，「消失（回復）」が 3 件，「軽快」が 1 件（末梢性浮腫），「不変」が 1 件（筋骨格不快感）であった．

死亡，その他の重篤な有害事象，中止に至った有害事象は認められなかった．一般臨床検査，バイタルサイン及び心電図において特記すべき問題は認められなかった．

以上の結果から，FYU-981 の安全性に特記すべき問題はなく，対象群によって大きな違いは認められなかった．

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］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.13-1に示した.

表2.7.6.13-1　試験方法の概要（FYU-981-003）

項目	内容
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，ランダム化割付（動的割付），プラセボ対照，二重盲検法により，初期漸増，維持期固定用量のFYU-981を8週間（初期：4週間，維持期：4週間）経口投与し，安全性及び投与終了時における血清尿酸値低下率を指標に用量反応性及び至適用量の検討を探索的に行う.
試験のデザイン	多施設共同，ランダム化（動的割付），用量漸増，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験
開発フェーズ	第II相（IIa）試験
被験者母集団	痛風を含む高尿酸血症患者
選択基準	(1) 血清尿酸値 1) 痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL以上 2) 高尿酸血症患者（合併症*あり）：8.0 mg/dL以上 3) 高尿酸血症患者（合併症*なし）：9.0 mg/dL以上 *：高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームの治療を受けている又は診断されている患者 (2) 日本人 (3) 年齢が20歳以上65歳未満の患者（同意取得時） (4) 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 (5) 治験参加中の遵守事項を守れる患者
除外基準	(1) 痛風性関節炎が，割付日の14日前までに消失していない患者 (2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 1) レッシュ-ナイハン症候群 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群） 5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌） 6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血） 7) 腫瘍融解症候群 8) 横紋筋融解症 9) 甲状腺機能低下症 10) 慢性腎疾患 11) 多発性嚢胞腎 12) 鉛中毒・鉛腎症 13) ダウン症候群 14) 家族性若年性痛風腎症 15) 高乳酸血症 16) 1型糖原病 (3) HbA1cが8.4%以上の患者 (4) 前観察開始日の14日前から割付日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した患者 (5) 病型分類において「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者 (6) 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 (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 (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AST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者 (9) 腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）の合併のある患者 (10) 腎機能低下患者（eGFR値：60 mL/min/1.73m^{2}未満） (11) III度高血圧の患者（収縮期血圧180 mmHg以上又は拡張期血圧110 mmHg以上） (12) 薬物アレルギーの既往がある患者 (13) 妊婦又は妊娠している可能性がある患者，授乳中の患者，治験期間中に妊娠を希望する女性患者，あるいは挙児希望の男性患者 (14) 治験薬投与前12週間以内に他の臨床試験（臨床研究，医療機器の試験及び製造販売後臨床試験を含む）に参加した患者 (15) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>(16) その他，治験責任（分担）医師が治験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>80例（各群20例）

【設定根拠】
本試験における主要評価項目は血清尿酸値低下率であり，Jonckheere-Terpstra検定によりその用量反応性を検討することから，Jonckheere-Terpstra検定の検出力が90%以上となる例数を算出することとした．第I相単回投与試験（FYU-981-001）の結果は，各投与群（プラセボ，1 mg，2 mg，5 mg群）の投与24時間後の低下率はそれぞれ-1.98，34.49，56.84，66.64%であり，第I相反復投与試験（FYU-981-002）の結果は，2 mg投与群の最終投与24時間後の低下率は65.59%であった．これらの結果から，4 mg投与時の低下率を5 mg投与時の結果から推測し，更に反復投与による効果の増強を考慮し，本試験での各投与群（1 mg，2 mg，4 mg群）の低下率をそれぞれ45，65，70%，標準偏差を10%，有意水準を5%，検出力を90%と仮定して例数設計を実施したところ，1群あたり6症例となった．しかし，探索的に安全性を評価できる例数及び解析から除外される例数を考慮し，1群20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0.25 mg又は1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠
プラセボ錠：FYU-981を含まず，それぞれの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
投与期間</td><td>治験薬を1日1回朝食後に経口投与する．
各群の初期I，初期II及び維持期の治験薬の1日用量を以下に示す．
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">初期I（2週間）</th><th colspan="2">初期II（2週間）</th><th colspan="2">維持期（4週間）</th></tr>
<tr><th>錠剤及び錠数</th><th>1日用量</th><th>錠剤及び錠数</th><th>1日用量</th><th>錠剤及び錠数</th><th>1日用量</th></tr>
<tr><td>FYU-981
1 mg群</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×4</td><td>1 mg</td></tr>
<tr><td>FYU-981
2 mg群</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>FYU-981
1 mg錠，P錠
×各2</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>FYU-981
4 mg群</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>FYU-981
0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>FYU-981
1 mg錠×4</td><td>4 mg</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>P錠×1</td><td>－</td><td>P錠×2</td><td>－</td><td>P錠×4</td><td>－</td></tr>
</table>
P錠：プラセボ錠を示し，全て同一規格</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目
：時期</td><td>被験者背景：前観察期間又はWash out期間
病型分類：前観察期間
eGFR：前観察期間
腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：前観察期間又はWash out期間
治験薬の服用状況：投与2，4，6，8週後（又は中止時）
血清尿酸値：前観察期間，投与2，4，6，8週後（又は中止時）
自他覚随伴症状：前観察期間，割付日，投与2，4，6，8週後（又は中止時）
バイタルサイン（血圧，脈拍数）：前観察期間，投与2，4，6，8週後（又は中止時）
12誘導心電図：前観察期間，投与2，4，6，8週後（又は中止時）
臨床検査：前観察期間，投与2，4，6，8週後（又は中止時）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【有効性評価項目】
(1) 主要評価項目
1) 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率
[血清尿酸値低下率（%）＝（投与前値－投与後値）／（投与前値）×100]
(2) 副次評価項目
1) 投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率*
2) 各時点（投与2，4，6，8週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率
3) 各時点（投与2，4，6，8週後，投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量
4) 各時点（投与前，投与2，4，6，8週後，投与終了時）における血清尿酸値
5) 各時点（投与2，4，6，8週後）における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率*
*：血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（%）
＝投与終了時又は各時点の血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数／有効性評価対象症例数×100

【安全性評価項目】
(1) 有害事象発現率
(2) 副作用発現率
(3) 痛風性関節炎の発現率
(4) 各時点の臨床検査値，バイタルサイン及び投与8週後/中止時までの異常変動発現率
(5) 投与前後の12誘導心電図</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td>最大の解析対象集団（FAS）
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）
安全性解析対象集団（SP）</td></tr>
</table>

項目	内容
	【定義】 (1) 最大の解析対象集団（FAS） 以下の基準を満たす被験者とした． 1) 選択基準に合致し，除外基準に抵触しない症例 2) 治験薬を1回以上服用した症例 3) 有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている症例 4) 重大なGCP違反をしていない症例 (2) 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 最大の解析対象集団（FAS）のうち，以下の基準を満たす被験者とした． なお，基準を満たさない場合でも，症例検討会において有効性評価に影響しないと判断された症例については，PPSに含めることとした． 1) 治験薬投与期間中，8週間の評価がなされている症例 2) 治験薬投与期間中の治験薬の服用率が70%以上の症例 3) 治験実施計画書からの逸脱がない症例 (3) 安全性解析対象集団（SP） 治験薬を1回以上服用し，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を安全性解析対象例とした．ただし，重大なGCP違反例は除くこととした．
解析方法	【被験者背景】 FAS，PPS及びSPに対し，被験者背景（性別，年齢，Wash outの有無，身長，体重，合併症の有無，高尿酸血症の経緯（罹病期間，治療歴の有無），血清尿酸値（割付日に最も近い検査日の測定値），病型分類，痛風性関節炎の既往（前観察期間を含まない）の有無，痛風結節の有無，家族歴の有無，飲酒習慣，尿路結石の既往の有無，前治療薬（療法）・併用薬（療法）の有無）について，投与群別に度数集計あるいは要約統計量を算出した．また，計数値について，名義尺度はχ^2検定，順序尺度はKruskal-Wallis検定，計量値については分散分析を行い，投与群間の不均衡を検討した． 【服用率】 FAS，PPS及びSPに対し，各時期及び投与期間全体の服用率について4段階（90%以上，70%以上90%未満，50%以上70%未満，50%未満）に分類し，投与群別及び全体で分類ごとに頻度を示し，Kruskal-Wallis検定を行った． 【有効性】 FASを主たる解析対象集団として以下の解析を行った．また，PPSを副次解析集団として同様な解析を行った．データは適宜，図表にまとめて提示した． (1) 主要評価項目 血清尿酸値低下率について，以下の通り解析を行った． 投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率及びその両側95%信頼区間を用量群別に算出し，Jonckheere-Terpstra検定により用量反応性を検討した． (2) 副次評価項目 副次評価項目について，以下の通り解析を行った． 1) 投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率 投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率及びその両側95%信頼区間を用量群別に算出し，Cochran-Armitage検定により用量反応性を検討した． 2) 各時点（投与2，4，6，8週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率 投与2週後，4週後，6週後及び8週後における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率及びその両側95%信頼区間を算出した． 3) 各時点（投与2，4，6，8週後，投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量 投与2週後，4週後，6週後，8週後及び投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値変化量及びその両側95%信頼区間を算出した． 4) 各時点（投与前，投与2，4，6，8週後，投与終了時）における血清尿酸値 投与前，投与2週後，4週後，6週後，8週後及び投与終了時における血清尿酸値及びその両側95%信頼区間を算出した． 5) 各時点（投与2，4，6，8週後）における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率 投与2週後，4週後，6週後及び8週後における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率及びその両側95%信頼区間を算出した． 【安全性】 SPについて解析を行った． (1) 有害事象及び副作用 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． 1) 有害事象発現率及び副作用発現率を提示した．

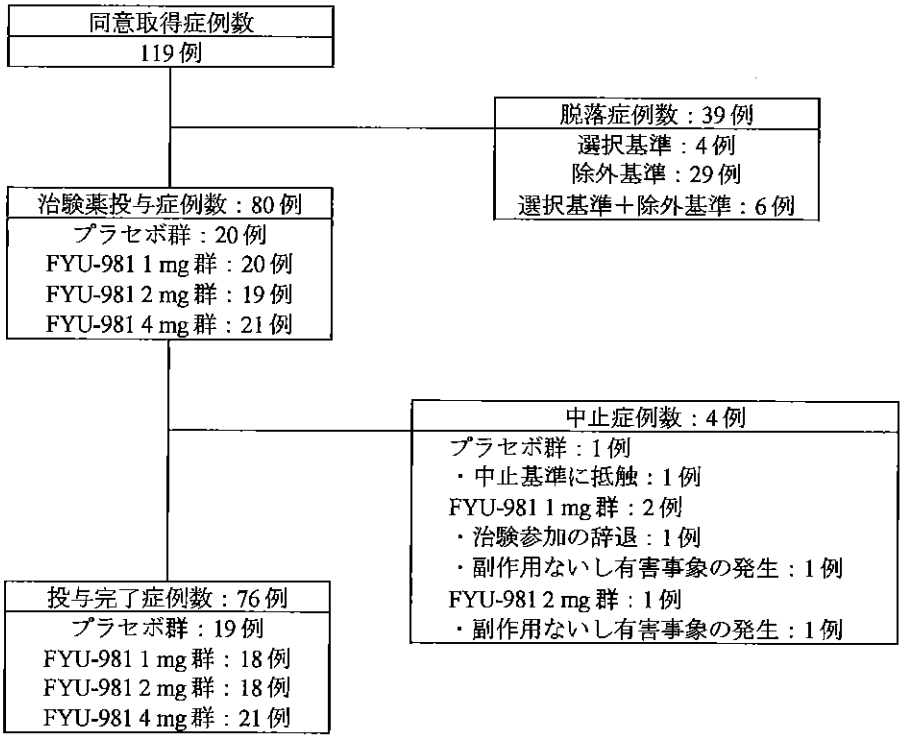
項目	内容
	2）投与群ごとに分類別（器官別，因果関係別等）の発現率を提示した． 3）痛風性関節炎を除いた有害事象発現率及び副作用発現率を提示した． （2）臨床検査値及びバイタルサイン 投与群別に以下の解析を行った． 1）計量値に関しては，各時点（投与2，4，6，8週後）における値と投与前値について対応のあるt検定を行った． 2）順序カテゴリー値及び定性値に関しては，各時点（投与2，4，6，8週後）における値と投与前値についてWilcoxonの符号付き順位和検定を行った． 3）投与群ごとに異常変動率を提示した． （3）12誘導心電図 投与群別に以下の解析を行った． 1）「臨床的に問題となる所見」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． 2）投与群ごとに異常変動率を提示した． （4）痛風性関節炎の発現率 投与群別に以下の解析を行った． 1）投与群ごとに発現率（例数）を提示した． 2）各時点（投与2，4，6，8週後）の発現率を提示した． 【有意水準】 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． 【共変量による調整】 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，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，追加解析は実施せず，共変量による調整も行わなかった． 【中間解析】 実施しなかった． 【多施設共同試験】 1施設あたりの症例数が少ないため，施設間差を考慮した解析は実施しなかった． 【多重性比較・多重性】 多重性を考慮した． 【部分集団の解析】 主要評価項目，副次評価項目に対して，病型分類，投与前血清尿酸値，eGFR値及び飲酒習慣の有無を主要因子とした層別解析を行った．
実施施設	[redacted] 他5医療機関
治験期間	[redacted]
公表文献	なし

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.13-1 に示した.

本治験では, 119 例の同意取得がなされ, このうち 80 例に治験薬が割り付けられた. 割り付けられた 80 症例は全て治験薬の投与が開始され, 投与中止された 4 症例を除く 76 例が投与完了した.

図 2.7.6.13-1　被験者の内訳 (FYU-981-003)



[CSR FYU-981-003 (資料 5.3.5.1-1) 図 10.1.1.1, 表 10.1.1.2, 表 10.1.1.3 改変]

(3) 解析したデータセット

PPS，FAS及びSPにおける採用・不採用被験者の内訳を表2.7.6.13-2に示した．

有効性の解析対象集団はFAS及びPPSとし，FASを主要な解析対象集団とした．治験薬投与症例において，SP及びFASでは解析から除外された症例は無く，PPSでは治験薬投与後の中止症例4例及び逸脱症例7例（中止症例2例を含む）の計9例が解析から除外された．

表2.7.6.13-2　被験者の採否（FYU-981-003）

項目	例数					
	プラセボ群	FYU-981				全体
		1 mg群	2 mg群	4 mg群	全体	
同意取得例数	—	—	—	—	—	119
投与例数	20	20	19	21	60	80
SP採用例数	20	20	19	21	60	80
SP不採用例数	0	0	0	0	0	0
FAS採用例数	20	20	19	21	60	80
FAS不採用例数	0	0	0	0	0	0
PPS採用例数	17	17	17	20	54	71
PPS不採用例数	3	3	2	1	6	9
・治験実施計画書からの逸脱	3	2	1	1	4	7
・8週間の評価がない（中止）	1	2	1	0	3	4

[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表10.1.1.3，表10.2.1.1，表11.1.1.1改変]

(4) 被験者背景

FASにおける被験者背景を，表2.7.6.13-3に示した．

本治験における治験薬投与症例は，全て男性被験者であった．被験者背景において，eGFR値にのみ群間の偏りが認められたが，その他の被験者背景に偏りは認められなかった．なお，各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg群，2 mg群，4 mg群）の投与前の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，それぞれ8.85±1.30，8.79±1.00，8.91±1.23及び8.95±1.48 mg/dLであった．

表 2.7.6.13-3　被験者背景（FYU-981-003）

項目名	分類	プラセボ群 (20例)	FYU-981 1 mg群 (20例)	FYU-981 2 mg群 (19例)	FYU-981 4 mg群 (21例)	FYU-981合計 (60例)	全体合計 (80例)	検定結果
性別	男	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	80 (100.0)	χ^2=-
	女	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p=-
年齢（歳）**	平均値±標準偏差	48.8±9.7	52.7±9.4	50.1±8.3	51.2±7.4	51.4±8.3	-	F=0.719
	最大値-最小値	62-30	64-35	64-36	64-39	64-35	-	p=0.544
	中央値	49.5	54.5	50.0	50.0	51.0	-	
身長（cm）	平均値±標準偏差	170.07±6.44	173.03±6.69	171.47±6.54	172.39±7.05	172.31±6.69	-	F=0.738
	最大値-最小値	182[redacted]-160[redacted]	185[redacted]-160[redacted]	180[redacted]-159[redacted]	187[redacted]-159[redacted]	187[redacted]-159[redacted]	-	p=0.532
	中央値	169.60	171.75	171.40	171.60	171.55	-	
体重（kg）	平均値±標準偏差	76.23±14.47	73.22±10.40	75.92±13.67	78.95±17.36	76.08±14.13	-	F=0.555
	最大値-最小値	113[redacted]-53[redacted]	93[redacted]-56[redacted]	120[redacted]-62[redacted]	134[redacted]-60[redacted]	134[redacted]-56[redacted]	-	p=0.647
	中央値	75.05	74.70	74.60	75.00	74.80	-	
罹病期間（年）	平均値±標準偏差	12.19±9.01	15.96±12.12	12.75±8.56	14.61±8.74	14.47±9.86	-	F=0.633
	最大値-最小値	36.0-3.0	39.8-1.3	31.0-0.8	34.0-3.7	39.8-0.8	-	p=0.596
	中央値	10.00	11.50	11.83	11.83	11.83	-	
eGFR (mL/min/1.73m^2)	平均値±標準偏差	80.8±10.5	75.8±9.5	73.6±11.3	74.8±9.7	74.8±10.0	-	F=1.885
	最大値-最小値	96-62	95-61	101-60	95-60	101-60	-	p=0.139*
	中央値	83.0	77.5	71.0	74.0	73.5	-	
血清尿酸値（mg/dL）	平均値±標準偏差	8.85±1.30	8.79±1.00	8.91±1.23	8.95±1.48	8.88±1.24	-	F=0.060
	最大値-最小値	12.6-7.2	10.9-7.6	11.6-7.1	13.4-7.3	13.4-7.1	-	p=0.980
	中央値	8.70	8.30	8.60	8.40	8.45	-	
Wash outの有無	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	χ^2=-
	あり	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	80 (100.0)	p=-
合併症の有無	なし	2 (10.0)	3 (15.0)	4 (21.1)	2 (9.5)	9 (15.0)	11 (13.8)	χ^2=1.434
	あり	18 (90.0)	17 (85.0)	15 (78.9)	19 (90.5)	51 (85.0)	69 (86.3)	p=0.698
尿路結石の既往の有無	なし	20 (100.0)	16 (80.0)	17 (89.5)	17 (81.0)	50 (83.3)	70 (87.5)	χ^2=4.777
	あり	0 (0.0)	4 (20.0)	2 (10.5)	4 (19.0)	10 (16.7)	10 (12.5)	p=0.189
前治療薬（療法）及び併用薬（療法）の有無	なし	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (3.3)	2 (2.5)	χ^2=1.954
	あり	20 (100.0)	19 (95.0)	19 (100.0)	20 (95.2)	58 (96.7)	78 (97.5)	p=0.582
治療歴（高尿酸血症）の有無	なし	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	χ^2=-
	あり	20 (100.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	80 (100.0)	p=-

計数値・名義尺度はN（%），検定方法：計数値・名義尺度はχ^2検定，計量値は分散分析，**：同意取得時，*：p<0.15
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.1.1.2，表14.1.2.2改変］

表 2.7.6.13-3　被験者背景（FYU-981-003）（続き）

項目名	分類	プラセボ群 (20例)	FYU-981 1 mg群 (20例)	FYU-981 2 mg群 (19例)	FYU-981 4 mg群 (21例)	FYU-981合計 (60例)	全体合計 (80例)	検定結果
痛風関節炎の既往の有無	なし	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (3.3)	3 (3.8)	$\chi^2=0.973$
	あり	19 (95.0)	19 (95.0)	19 (100.0)	20 (95.2)	58 (96.7)	77 (96.3)	$p=0.808$
痛風結節の有無	なし	19 (95.0)	20 (100.0)	19 (100.0)	21 (100.0)	60 (100.0)	79 (98.8)	$\chi^2=3.038$
	あり	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	$p=0.386$
家族歴の有無	なし	10 (50.0)	12 (60.0)	11 (57.9)	16 (76.2)	39 (65.0)	49 (61.3)	$\chi^2=3.145$
	あり	10 (50.0)	8 (40.0)	8 (42.1)	5 (23.8)	21 (35.0)	31 (38.8)	$p=0.370$
飲酒習慣の有無	なし	3 (15.0)	5 (25.0)	2 (10.5)	2 (9.5)	9 (15.0)	12 (15.0)	$\chi^2=2.361$
	あり	17 (85.0)	15 (75.0)	17 (89.5)	19 (90.5)	51 (85.0)	68 (85.0)	$p=0.501$
病型	尿酸排泄低下型	15 (75.0)	18 (90.0)	17 (89.5)	18 (85.7)	53 (88.3)	68 (85.0)	$\chi^2=2.267$
	混合型+正常型	5 (25.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (14.3)	7 (11.7)	12 (15.0)	$p=0.519$

計数値・名義尺度はN（%），検定方法：計数値・名義尺度はχ^2検定，計量値は分散分析，**：同意取得時，*：$p<0.15$
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.1.1.2，表14.1.2.2改変］

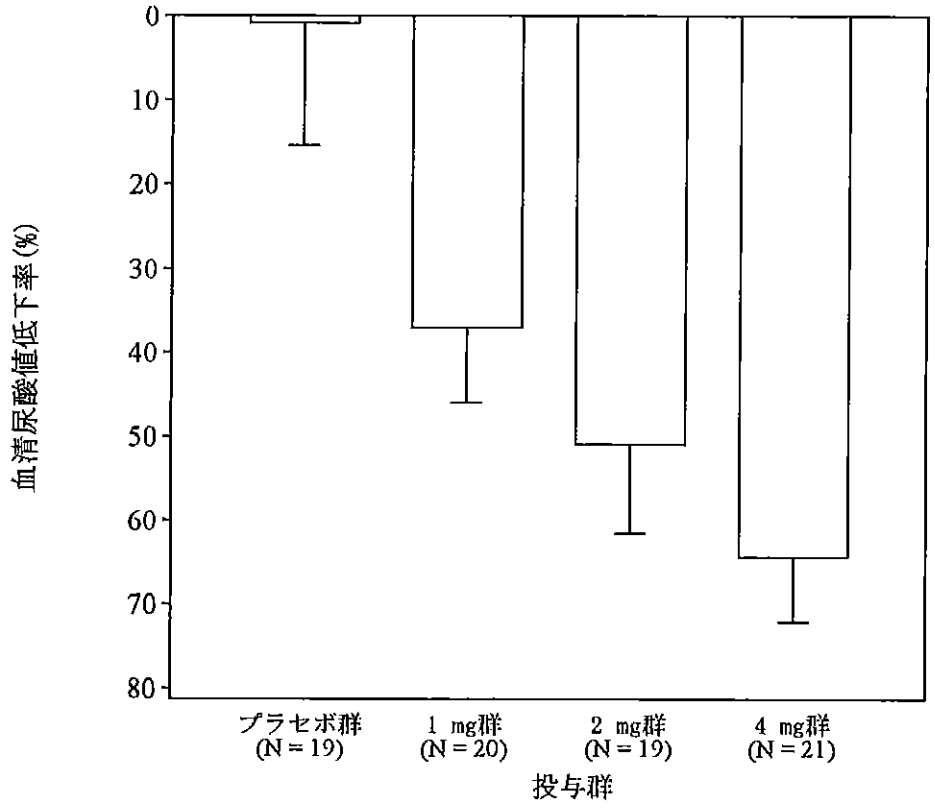
(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

主要評価項目である，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率の FAS の結果を図 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-4 に示した.

FAS における各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ 0.85±14.53，37.03±8.92，50.91±10.61 及び 64.37±7.67%で，用量反応性が認められ（Jonckheere-Terpstra 検定：p<0.001），また，プラセボ群と FYU-981 の各投与群において有意差が認められた（Tukey-Kramer 検定：p<0.001）.

図 2.7.6.13-2　投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-003）



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

表 2.7.6.13-4　投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-003）

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

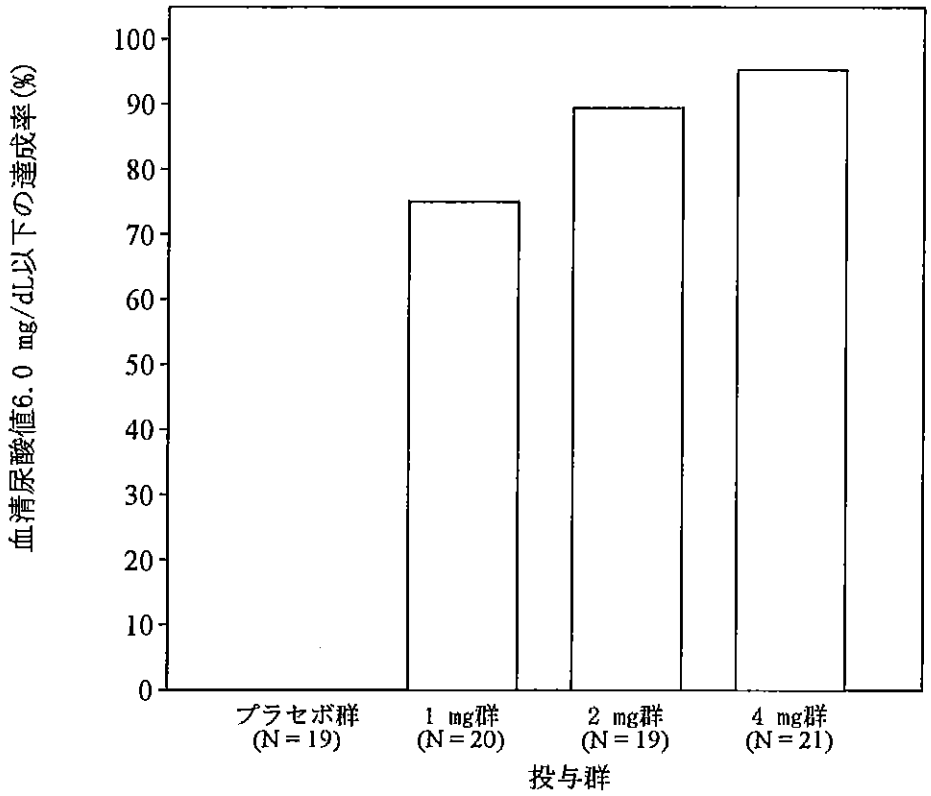
単位：%，*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.1.1改変］

2）副次評価項目

a）投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

FAS の投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を図 2.7.6.13-3 及び表 2.7.6.13-5 に示した．FAS における各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は，それぞれ 0.0（0/19 例），75.0（15/20 例），89.5（17/19 例）及び 95.2%（20/21 例）で，用量反応性が認められた（Cochran-Armitage 検定：p<0.001）．また，プラセボ群と FYU-981 の各群間に有意差が認められたが（χ^2 検定：p<0.001），FYU-981 1 mg 群と 2 mg 群間（同：p=0.239），FYU-981 2 mg 群と 4 mg 群間（同：p=0.489）及び FYU-981 1 mg 群と 4 mg 群間（同：p=0.067）の各用量間では有意差は認められなかった．

図 2.7.6.13-3 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率
(FYU-981-003)



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

表 2.7.6.13-5 投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率
(FYU-981-003)

投与群	症例数	血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成例数（達成率%）			検定結果		
		6.0 mg/dL 以下	6.0 mg/dL より大きい	達成率の 95%信頼区間	χ^2検定		Cochran-Armitage検定
プラセボ群	19	0 (0.0)	19 (100.0)	0.0～17.6	-	-	Z=6.199 p<0.001*
FYU-981 1 mg群	20	15 (75.0)	5 (25.0)	50.9～91.3	P vs 1 mg	χ^2=23.156 p<0.001*	
FYU-981 2 mg群	19	17 (89.5)	2 (10.5)	66.9～98.7	P vs 2 mg	χ^2=30.762 p<0.001*	
FYU-981 4 mg群	21	20 (95.2)	1 (4.8)	76.2～99.9	P vs 4 mg	χ^2=36.190 p<0.001*	
					1 mg vs 2 mg	χ^2=1.386 p=0.239	
					1 mg vs 4 mg	χ^2=3.359 p=0.067	
					2 mg vs 4 mg	χ^2=0.478 p=0.489	

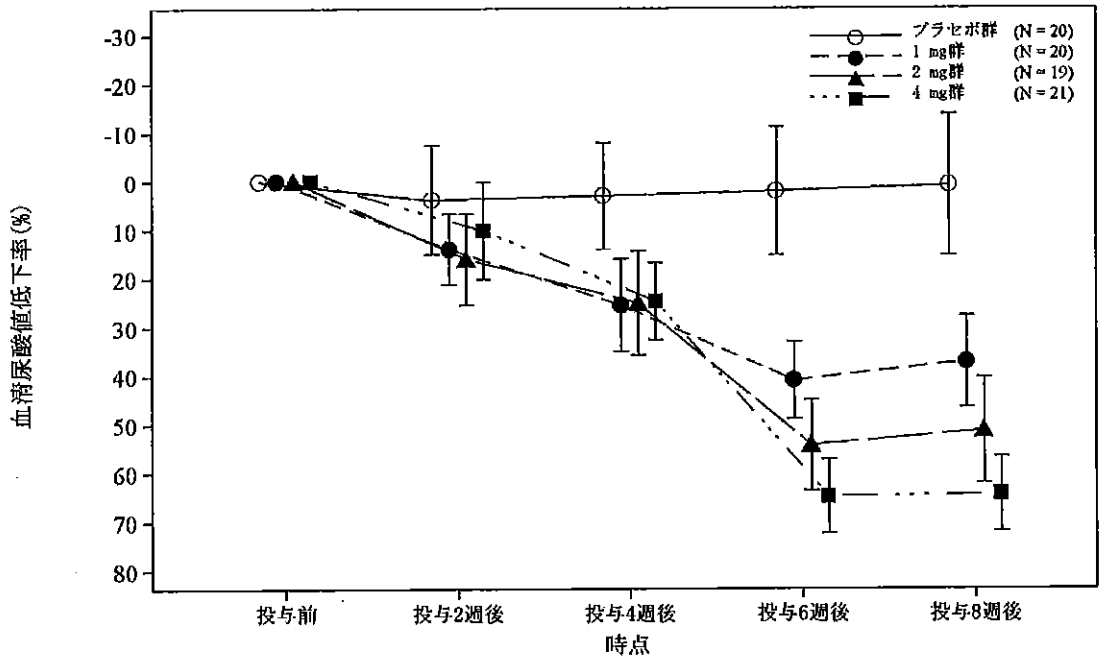
*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.2.1改変]

b）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率

FAS の各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における血清尿酸値低下率を図 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-6 に示した．

投与 2 週後の血清尿酸値低下率（平均値）は，プラセボ群及び FYU-981 群全体（投与量：0.25 mg）で，それぞれ 3.80 及び 13.24%であった．同様に，投与 4 週後の血清尿酸値低下率（平均値）は，プラセボ群及び FYU-981 群全体（同：0.5 mg）で，それぞれ 2.99 及び 25.08%であった．また，投与 6 週後の各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値低下率（平均値）は，それぞれ 2.06，40.98，54.30 及び 64.86%，投与 8 週後では，それぞれ 0.85，37.14，51.23，64.37%であった．投与 2 週後と投与 4 週後の FYU-981 群全体とプラセボ群に有意差が認められた（t 検定：$p<0.001$）．また，投与 6 週後と投与 8 週後の各 FYU-981 群とプラセボ群に有意差が認められた（Tukey-Kramer 検定：$p<0.001$）．

図 2.7.6.13-4　各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における血清尿酸値低下率（FYU-981-003）



平均値±標準偏差，N：症例数，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）図14.2.3.1]

表 2.7.6.13-6　各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における
血清尿酸値低下率（FYU-981-003）

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

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

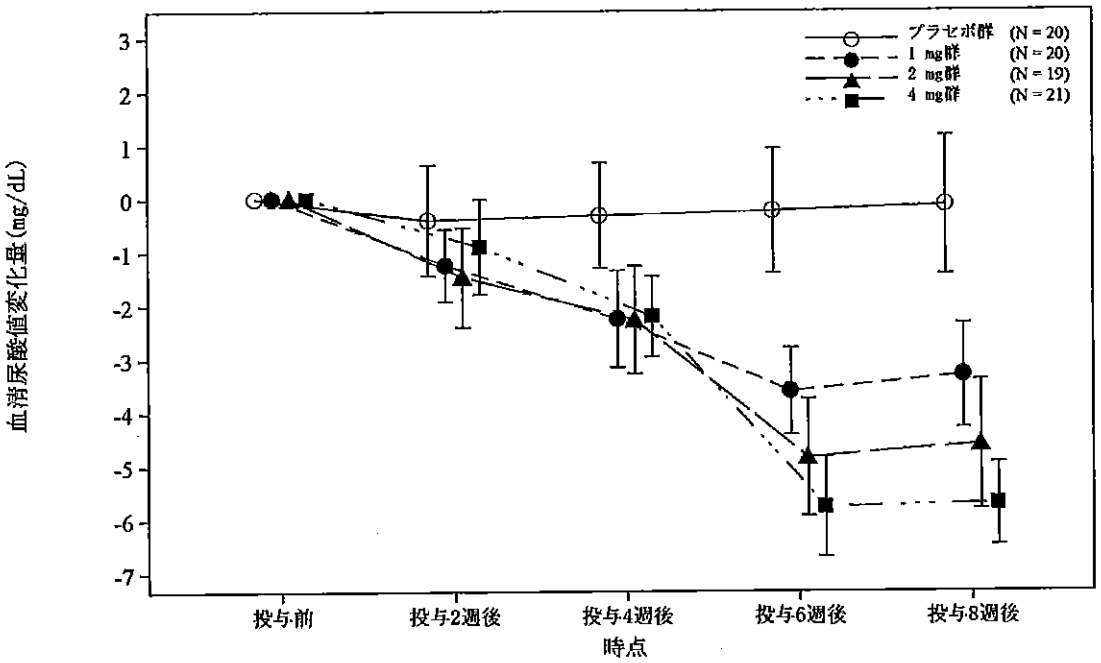
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.3.1改変］

c）各時点における投与前値からの血清尿酸値変化量

FAS の各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後，投与終了時）における血清尿酸値変化量を図 2.7.6.13-5（投与終了時を除く）及び表 2.7.6.13-7 に示した．

投与 2 週後の血清尿酸値変化量（平均値）は，プラセボ群及び FYU-981 群全体（投与量：0.25 mg）で，それぞれ-0.40 及び-1.20 mg/dL であった．同様に，投与 4 週後のプラセボ群及び FYU-981 群全体（同：0.5 mg）で，それぞれ-0.32 及び-2.24 mg/dL であった．また，投与 6 週後の各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値変化量（平均値）は，それぞれ-0.24，-3.61，-4.85 及び-5.77 mg/dL，投与 8 週後では，それぞれ-0.13，-3.31，-4.59 及び-5.70 mg/dL，投与終了時では，それぞれ-0.13，-3.27，-4.55 及び-5.70 mg/dL であった．投与 2 週後と投与 4 週後の FYU-981 群全体とプラセボ群に有意差が認められた（t 検定：$p \leqq 0.001$）．また，投与 6 週後，投与 8 週後及び投与終了時の各 FYU-981 群とプラセボ群に有意差が認められた（Tukey-Kramer 検定：$p<0.001$）．

図 2.7.6.13-5　各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における血清尿酸値変化量（FYU-981-003）



平均値±標準偏差，N：症例数，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）図14.2.4.1]

表 2.7.6.13-7　各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後，投与終了時）における血清尿酸値変化量（FYU-981-003）

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

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

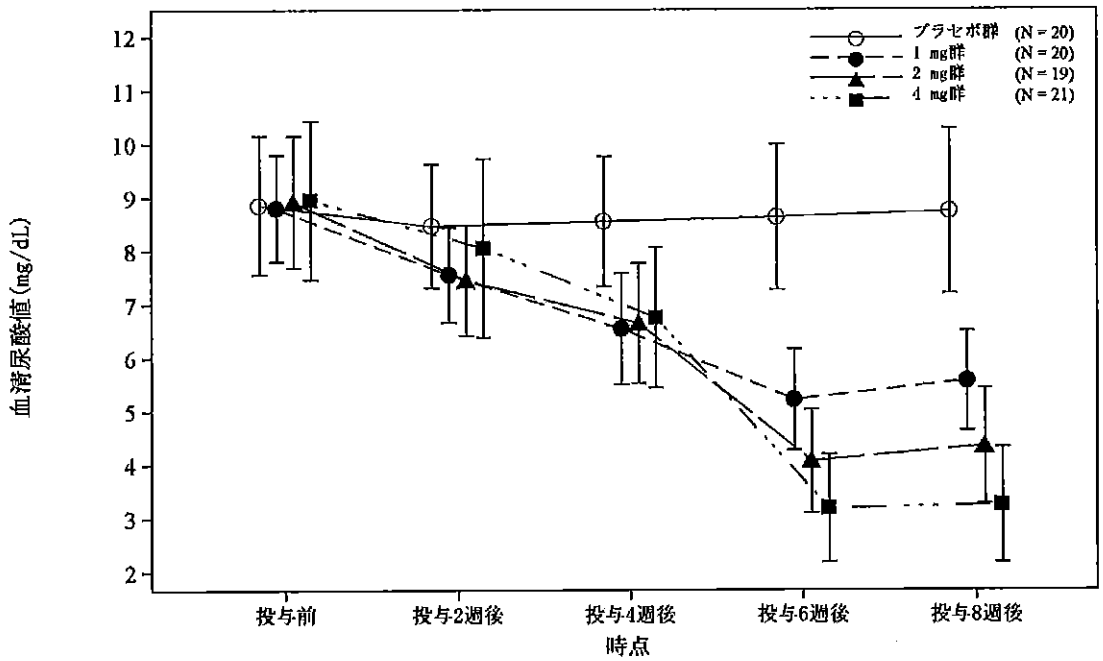
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.4.1改変］

d）各時点における血清尿酸値

FAS の各時点（投与前，投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後，投与終了時）における血清尿酸値を図 2.7.6.13-6（投与終了時を除く）及び表 2.7.6.13-8 に示した．

FYU-981 群全体の投与前，投与 2 週後（投与量：0.25 mg）及び投与 4 週後（同：0.5 mg）の血清尿酸値（平均値）は，それぞれ 8.88，7.69 及び 6.64 mg/dL であり，プラセボ群では，それぞれ 8.85，8.46 及び 8.54 mg/dL であった．また，投与 6 週後の各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値（平均値）は，それぞれ 8.62，5.21，4.06 及び 3.18 mg/dL，投与 8 週後では，それぞれ 8.73，5.56，4.34 及び 3.24 mg/dL，投与終了時の各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値（平均値）は，それぞれ 8.73，5.52，4.36 及び 3.24 mg/dL であった．プラセボ群では全ての時点で投与前値から変化量に有意差が認められなかったが（対応のある t 検定：$p \geqq 0.110$），各 FYU-981 群では全ての時点で有意差が認められた（同：$p<0.001$）．

図 2.7.6.13-6　各時点（投与前，投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における血清尿酸値（FYU-981-003）



平均値±標準偏差，N：症例数，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）図14.2.5.1]

表 2.7.6.13-8　各時点（投与前，投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後，投与終了時）における血清尿酸値（FYU-981-003）

	症例数	血清尿酸値		投与前値からの差***		対応のある t検定	t検定**
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
プラセボ群							
投与前	20	8.85	1.30	–	–	–	–
投与2週後	19	8.46	1.16	-0.40	1.04	p=0.110	–
投与4週後	19	8.54	1.22	-0.32	0.98	p=0.178	–
投与6週後	19	8.62	1.36	-0.24	1.16	p=0.387	–
投与8週後	19	8.73	1.54	-0.13	1.29	p=0.675	–
投与終了時	19	8.73	1.54	-0.13	1.29	p=0.675	–
FYU-981 1 mg群							
投与前	20	8.79	1.00	–	–	–	–
投与2週後	20	7.55	0.88	-1.25	0.68	p<0.001*	–
投与4週後	20	6.54	1.04	-2.26	0.90	p<0.001*	–
投与6週後	19	5.21	0.94	-3.61	0.81	p<0.001*	–
投与8週後	18	5.56	0.93	-3.31	0.97	p<0.001*	–
投与終了時	20	5.52	0.90	-3.27	0.93	p<0.001*	–
FYU-981 2 mg群							
投与前	19	8.91	1.23	–	–	–	–
投与2週後	19	7.44	1.03	-1.47	0.94	p<0.001*	–
投与4週後	19	6.64	1.12	-2.27	1.01	p<0.001*	–
投与6週後	19	4.06	0.97	-4.85	1.10	p<0.001*	–
投与8週後	18	4.34	1.08	-4.59	1.21	p<0.001*	–
投与終了時	19	4.36	1.05	-4.55	1.19	p<0.001*	–
FYU-981 4 mg群							
投与前	21	8.95	1.48	–	–	–	–
投与2週後	21	8.05	1.67	-0.90	0.89	p<0.001*	–
投与4週後	21	6.74	1.31	-2.20	0.75	p<0.001*	–
投与6週後	21	3.18	1.00	-5.77	0.93	p<0.001*	–
投与8週後	21	3.24	1.07	-5.70	0.77	p<0.001*	–
投与終了時	21	3.24	1.07	-5.70	0.77	p<0.001*	–
FYU-981群							
投与前	60	8.88	1.24	–	–	–	p=0.918
投与2週後	60	7.69	1.26	-1.20	0.86	p<0.001*	p=0.021*
投与4週後	60	6.64	1.15	-2.24	0.87	p<0.001*	p<0.001*

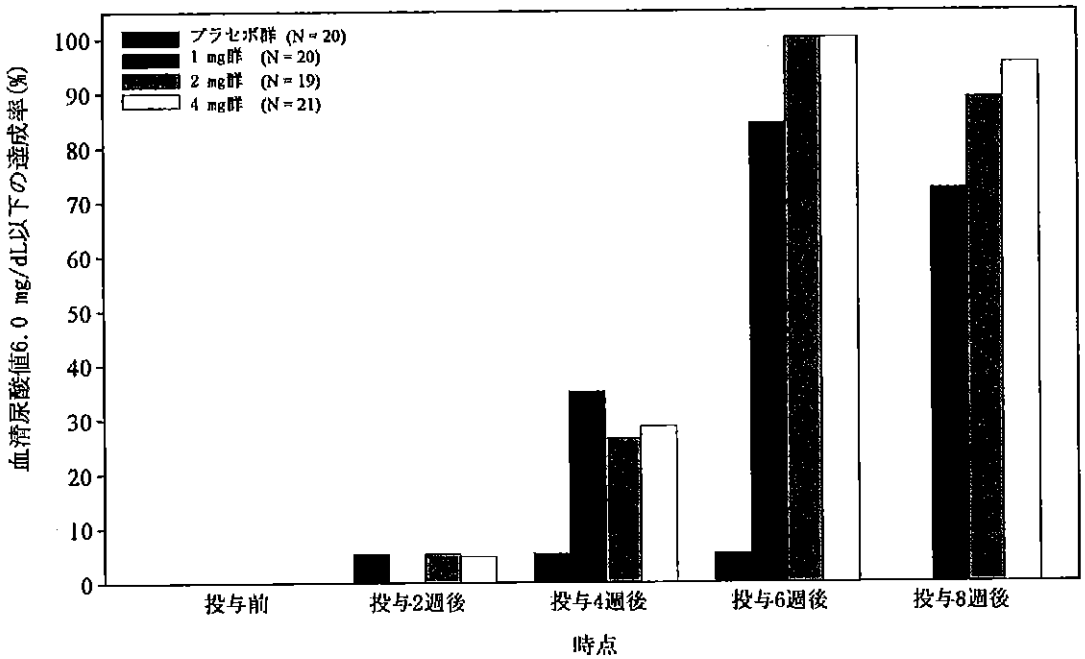
単位：mg/dL，*：p<0.05，**：プラセボ群とFYU-981群全体のt検定，***：各時点-投与前
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.5.1改変］

e）各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

FAS の各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を図 2.7.6.13-7 及び表 2.7.6.13-9 に示した．

投与 2 週後の達成率は，プラセボ群及び FYU-981 群全体（投与量：0.25 mg）で，それぞれ 5.3（1/19 例）及び 3.3%（2/60 例）で，投与 4 週後ではプラセボ群及び FYU-981 群全体（同：0.5 mg）で，それぞれ 5.3（1/19 例）及び 30.0%（18/60 例）であった．また，投与 6 週後の各群（プラセボ群，FYU-981 1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の達成率は，それぞれ 5.3（1/19 例），84.2（16/19 例），100.0（19/19 例）及び 100.0%（21/21 例），投与 8 週後では，それぞれ 0.0（0/19 例），72.2（13/18 例），88.9（16/18 例）及び 95.2%（20/21 例）であった．FYU-981 群全体とプラセボ群において，投与 2 週後では有意差は認められなかったが（χ^2 検定：p=0.701），投与 4 週後では有意差が認められ（同：p=0.028），更に，投与 6 週後及び投与 8 週後の各 FYU-981 群とプラセボ群に有意差が認められた（同：p<0.001）．また，投与 6 週後及び投与 8 週後において，用量反応性が認められた（Cochran-Armitage 検定：p<0.001）．

図 2.7.6.13-7　各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-003）



N：症例数，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）図14.2.6.1]

表 2.7.6.13-9　各時点（投与 2 週後，4 週後，6 週後，8 週後）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-003）

投与群	症例数	6.0 mg/dL以下 症例数（%）	6.0 mg/dLより大きい 症例数（%）	Cochran-Armitage検定	χ^2検定 投与群	χ^2検定 P値
投与2週後						
プラセボ群	19	1（5.3）	18（94.7）			
FYU-981 1 mg群	20	0（0.0）	20（100.0）			
FYU-981 2 mg群	19	1（5.3）	18（94.7）	-		
FYU-981 4 mg群	21	1（4.8）	20（95.2）			
FYU-981群（0.25 mg）	60	2（3.3）	58（96.7）		P vs D	p=0.701
投与4週後						
プラセボ群	19	1（5.3）	18（94.7）			
FYU-981 1 mg群	20	7（35.0）	13（65.0）			
FYU-981 2 mg群	19	5（26.3）	14（73.7）	-		
FYU-981 4 mg群	21	6（28.6）	15（71.4）			
FYU-981群（0.5 mg）	60	18（30.0）	42（70.0）		P vs D	p=0.028*
投与6週後						
プラセボ群	19	1（5.3）	18（94.7）			-
FYU-981 1 mg群	19	16（84.2）	3（15.8）		P vs 1 mg	p<0.001*
FYU-981 2 mg群	19	19（100.0）	0（0.0）	p<0.001*	P vs 2 mg	p<0.001*
FYU-981 4 mg群	21	21（100.0）	0（0.0）		P vs 4 mg	p<0.001*
投与8週後						
プラセボ群	19	0（0.0）	19（100.0）			-
FYU-981 1 mg群	18	13（72.2）	5（27.8）		P vs 1 mg	p<0.001*
FYU-981 2 mg群	18	16（88.9）	2（11.1）	p<0.001*	P vs 2 mg	p<0.001*
FYU-981 4 mg群	21	20（95.2）	1（4.8）		P vs 4 mg	p<0.001*

*：p<0.05，P：プラセボ群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群，
D：FYU-981群
［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.2.6.1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.17.0」で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象の要約

本治験の有害事象発現状況について表 2.7.6.13-10 に示した．

各群の有害事象の発現例数・発現率は，プラセボ群で 20 例中 7 例（35.0%），FYU-981 1 mg 群で 20 例中 6 例（30.0%），2 mg 群で 19 例中 12 例（63.2%）及び 4 mg 群で 21 例中 11 例（52.4%）であり，用量依存的な発現傾向は認められなかったが（Cochran-Armitage 検定：p=0.089），FYU-981 1 mg 群と 2 mg 群間に有意差が認められた（χ^2 検定：p=0.038）．また，FYU-981 群全体では，60 例中 29 例（48.3%）であった．

各群の副作用の発現例数・発現率は，プラセボ群で 20 例中 3 例（15.0%），FYU-981 1 mg 群で 20 例中 3 例（15.0%），2 mg 群で 19 例中 5 例（26.3%）及び 4 mg 群で 21 例中 2 例（9.5%）であり，用量依存的な発現傾向は認められず（Cochran-Armitage 検定：p=0.859），各群間にも有意差は認められなかった（χ^2 検定：p≧0.163）．また，FYU-981 群全体では，60 例中 10 例（16.7%）であった．

本治験で認められた有害事象は全て非重篤であった．

有害事象の PT 別で 2 例以上発現した事象は，プラセボ群の尿中β２ミクログロブリン増加（2 例），1 mg 群の四肢不快感（2 例），2 mg 群の鼻咽頭炎（3 例），四肢不快感（2 例），β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（3 例），4 mg 群の鼻咽頭炎（2 例），α１ミクログロブリン増加（2 例）であり，副作用の PT 別で 2 例以上発現した事象は，1 mg 群の四肢不快感（2 例），2 mg 群の四肢不快感（2 例）であった．

表 2.7.6.13-10　有害事象一覧表（FYU-981-003）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	因果関係問わない				因果関係否定できない			
		プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
	症例数	20	20	19	21	20	20	19	21
合計		7 (35.0)	6 (30.0)	12 (63.2)	11 (52.4)	3 (15.0)	3 (15.0)	5 (26.3)	2 (9.5)
感染症及び寄生虫症									
	胃腸炎			1 (5.3)	1 (4.8)				
	インフルエンザ				1 (4.8)				
	鼻咽頭炎	1 (5.0)		3 (15.8)	2 (9.5)				
	咽頭炎	1 (5.0)							
	歯髄炎				1 (4.8)				
	感染性滑液包炎	1 (5.0)							
神経系障害									
	頭痛				1 (4.8)				
	傾眠		1 (5.0)						
血管障害									
	高血圧				1 (4.8)				
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
	咳嗽				1 (4.8)				
	上気道の炎症			1 (5.3)					
胃腸障害									
	腹部不快感			1 (5.3)				1 (5.3)	
	下痢	1 (5.0)							
	消化不良	1 (5.0)				1 (5.0)			
	口内炎				1 (4.8)				
皮膚および皮下組織障害									
	湿疹		1 (5.0)						
筋骨格系および結合組織障害									
	四肢不快感	1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.5)		1 (5.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	
	痛風性関節炎		1 (5.0)	1 (5.3)	1 (4.8)		1 (5.0)	1 (5.3)	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態									
	倦怠感			1 (5.3)				1 (5.3)	
	発熱	1 (5.0)							

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した．

［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.3.1.2，表14.3.1.4，表14.3.1.8，表14.3.1.14，表14.3.1.17，表14.3.1.22改変］

表 2.7.6.13-10　有害事象一覧表（FYU-981-003）（続き）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	因果関係問わない				因果関係否定できない			
		プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	プラセボ群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
	症例数	20	20	19	21	20	20	19	21
臨床検査									
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1（5.3）	1（4.8）				
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1（5.3）	1（4.8）				
	尿中β２ミクログロブリン増加	2（10.0）	1（5.0）	1（5.3）		1（5.0）			
	β－Nアセチルグルコサミニダーゼ増加	1（5.0）		3（15.8）	1（4.8）			1（5.3）	
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（5.0）		1（5.3）		1（5.0）			
	血中トリグリセリド増加		1（5.0）		1（4.8）				
	尿中血陽性			1（5.3）					
	好中球数増加				1（4.8）				1（4.8）
	白血球数増加	1（5.0）			1（4.8）				1（4.8）
	α１ミクログロブリン増加	1（5.0）		1（5.3）	2（9.5）			1（5.3）	
傷害、中毒および処置合併症									
	靭帯捻挫	1（5.0）		1（5.3）					

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した．

［CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.3.1.2，表14.3.1.4，表14.3.1.8，表14.3.1.14，表14.3.1.17，表14.3.1.22改変］

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

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

本治験の他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.13-11 に示した．なお，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，有害事象による投与中止症例が 2 例（被験者識別コード F-23 及び F-41）認められた．F-23（FYU-981 2 mg 群）の有害事象名は「胃部不快感」で，因果関係は「多分関連あり」と判定され，F-41（FYU-981 1 mg 群）の有害事象名は「眠気」で，因果関係は「多分関連なし」と判定された．

また，重症度が中等度以上の有害事象が 4 例（被験者識別コード C-07，F-30，F-41 及び F-47）認められた．C-07（FYU-981 1 mg 群）の有害事象名は「痛風関節炎（左足関節）」で，重症度は中等度，因果関係は「多分関連あり」と判定され，F-30（プラセボ群）の有害事象名は「左肘感染性滑液包炎」で，重症度は中等度，因果関係は「関連なし」と判定され，F-47（FYU-981 4 mg 群）の有害事象名は「ALT 高値」で，重症度は高度，因果関係は「多分関連なし」と判定された．なお，F-41 は前述した中止症例で，「眠気」の重症度は中等度であった．

表 2.7.6.13-11　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-003）

投与群	被験者識別コード	医師記載有害事象名	MedDRA/J Ver.17.0 PT（基本語）	発現時期	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	重症度	因果関係
プラセボ群	F-30	左肘感染性滑液包炎	感染性滑液包炎	維持期	軽快（あり）	継続	中等度	関連なし
1 mg 群	C-07	痛風関節炎（左足関節）	痛風性関節炎	初期 II	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり
	F-41	眠気	傾眠	初期 II	軽快（あり）	中止	中等度	多分関連なし
2 mg 群	F-23	胃部不快感	腹部不快感	維持期	消失（回復）（なし）	中止	軽度	多分関連あり
4 mg 群	F-47	ALT 高値	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	維持期	消失（回復）（なし）	完了	高度	多分関連なし

1 mg 群：FYU-981 1 mg 群，2 mg 群：FYU-981 2 mg 群，4 mg 群：FYU-981 4 mg 群

［CSR FYU-981-003（資料 5.3.5.1-1）表 14.3.1.1，表 14.3.2.1，表 16.2.7.3，表 16.2.7.4，表 16.2.7.5 改変］

3）痛風性関節炎

本治験の痛風性関節炎は，FYU-981 1 mg群で20例中1例（5.0%），2 mg群で19例中1例（5.3%）及び4 mg群で21例中1例（4.8%）に発現し，プラセボ群では認められなかった（表2.7.6.13-10）．なお，痛風性関節炎は全て因果関係ありと判定され，副作用であった．時期別の痛風性関節炎の発現状況について表2.7.6.13-12に示した．初期IIにFYU-981 1 mg群と2 mg群に各1例（それぞれ5.0，5.3%），維持期に4 mg群に1例（4.8%）発現した．

表2.7.6.13-12　痛風性関節炎の発現例数・発現率（時期別）（FYU-981-003）

時期	プラセボ群			FYU-981 1 mg群			FYU-981 2 mg群			FYU-981 4 mg群		
	解析対象例数	発現症例数	発現率(%)	解析対象例数	発現症例数	発現率(%)	解析対象例数	発現症例数	発現率(%)	解析対象例数	発現症例数	発現率(%)
初期I[1)]	20	0	0.0	20	0	0.0	19	0	0.0	21	0	0.0
初期II[2)]	19	0	0.0	20	1	5.0	19	1	5.3	21	0	0.0
維持期	19	0	0.0	19	0	0.0	19	0	0.0	21	1	4.8

[CSR FYU-981-003（資料5.3.5.1-1）表14.3.1.19，表14.3.1.23改変]

1)：FYU-981群は、いずれも0.25 mg/日投与

2)：FYU-981群は、いずれも0.5 mg/日投与

4）臨床検査

本治験の臨床検査値における計量値において，以下の項目で投与前値からの変化量に有意差が認められた（対応のあるt検定：$p<0.05$）．

FYU-981投与群では，赤血球数（4 mg群：投与2週後），ヘモグロビン量（4 mg群：投与2週後），ヘマトクリット値（4 mg群：投与2週後），好中球（1 mg群：投与4，8週後），リンパ球（1 mg群：投与2，4，8週後），単球（4 mg群：投与6週後），AST（2 mg群：投与8週後），ALP（1 mg群：投与6週後，2 mg群：投与2週後），CPK（2 mg群：投与2週後），総蛋白（4 mg群：投与2週後），クレアチニン（4 mg群：投与2，8週後），尿素窒素（1 mg群：投与2，4，6，8週後），LDL-Cho（2 mg群：投与4，8週後），Na（1 mg群：投与2，4，6週後，2 mg群：投与2，4，6，8週後，4 mg群：投与4，6週後），K（2 mg群：投与4週後），Cl（1 mg群：投与4週後，2 mg群：投与4，8週後，4 mg群：投与8週後），Ca（4 mg群：投与8週後），血糖（2 mg群：投与4，6週後），NAG（1 mg群：投与6週後），α1-ミクログロブリン（4 mg群：投与2，4週後），β2-ミクログロブリン（4 mg群：投与6週後），尿pH（1 mg群：投与8週後），尿比重（1 mg群：投与2週後，2 mg群：投与2週後），尿浸透圧（1 mg群：投与2週後，2 mg群：投与2，4，8週後）であり，プラセボ群では，好酸球（投与8週後），総蛋白（投与4，6週後），アルブミン（投与6週後），Na（投与4，6，8週後），Ca（投与6週後），アミラーゼ（投与2，6週後）であった．以上の項目は投与前値からの変化量に有意差が認められたものの，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．

なお，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値と有意差は認められなかった（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p\geqq0.148$）．

個々の臨床検査値については，基準値外項目が散見されたものの，その多くが臨床的に問題のない変動と判断された．

個々の臨床検査値において異常変動（有害事象）が認められた項目は，プラセボ群（20例）では，白血球数，CPK，NAG及びα1-ミクログロブリンに各1例（5.0%），β2-ミクログロブリンに2例（10.0%），FYU-981 1 mg群（20例）では，中性脂肪及びβ2-ミクログロブリンに各1例（5.0%），2 mg群（19例）では，AST，ALT，CPK，α1-ミクログロブリン，β2-ミクログロブリン及び尿潜血に各1例（5.3%），NAGに3例（15.8%），4 mg群（21例）では，白血球数，好中球，AST，ALT，中性脂肪及びNAGに各1例（4.8%），α1-ミクログロブリンに2例（9.5%）であった．これらのうち，プラセボ群ではCPK，β2-ミクログロブリンの各1例（各5.0%），FYU-981 2 mg群ではα1-ミクログロブリン，NAGの各1例（各5.3%），4 mg群では白血球数，好中球の各1例（4.8%）が副作用と判定された．

以上のように異常変動（有害事象）が散見されたが，用量に依存するような異常変動はないものと考えられた．

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

本治験の収縮期血圧において，プラセボ群の投与2，4週後に，拡張期血圧において，FYU-981 2 mg群の投与8週後，4 mg群の投与4週後に投与前値との有意差が認められたが（対応のあるt検定：$p<0.05$），用量依存的，経時的な作用ではないと考えられ，脈拍数は各群の全ての時点で有意差は認められなかった．また，異常変動（有害事象）は，血圧において，FYU-981 4 mg群（21例）の1例（4.8%）に認められた．

本治験の12誘導心電図については，各群の各時点ともに投与前と有意差は認められず（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p\geqq0.05$），異常変動（有害事象）は認められなかった．

(7) まとめ

本薬は，有効性において，用量に依存した血清尿酸値低下率を示し，血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率においても，プラセボ群と比較して各FYU-981投与群は有意な達成率を示すことが確認された．一方，安全性において，重篤な有害事象は認められず，FYU-981投与群に偏った有害事象及び副作用も認められず，安全性が確認された．

以上，本治験における探索的な検討結果から，本薬は維持期用量として1 mg/日以上で血清尿酸値低下作用を示し，安全性に問題のないことが示された．

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］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.14-1に示した.

表2.7.6.14-1　試験方法の概要（FYU-981-006）

項目	内容
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，ランダム化割付（動的割付），プラセボ対照，二重盲検法により，初期漸増，維持期固定用量のFYU-981を12週間（初期：4週間，維持期：8週間）経口投与し，安全性及び投与終了時における血清尿酸値低下率を指標に用量反応性及び至適用量を検証する.
試験のデザイン	多施設共同，ランダム化（動的割付），用量漸増，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験
開発フェーズ	第II相（IIb）試験
被験者母集団	痛風を含む高尿酸血症患者
選択基準	(1) 血清尿酸値 1) 痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL以上 2) 高尿酸血症患者（合併症*あり）：8.0 mg/dL以上 3) 高尿酸血症患者（合併症*なし）：9.0 mg/dL以上 *：高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームの治療又は診断を受けている患者 (2) 日本人 (3) 年齢が20歳以上の患者（同意取得時） (4) 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) 痛風性関節炎が，割付日の14日前までに消失していない患者 (2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 1) レッシュ-ナイハン症候群 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群） 5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌） 6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血） 7) 腫瘍融解症候群 8) 横紋筋融解症 9) 甲状腺機能低下症 10) 慢性腎疾患 11) 多発性嚢胞腎 12) 鉛中毒・鉛腎症 13) ダウン症候群 14) 家族性若年性痛風腎症 15) 高乳酸血症 16) 1型糖原病 (3) 前観察期間の検査でHbA1c（NGSP値）が8.4%以上の患者 (4) 前観察開始日の14日前から割付日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した患者 (5) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者 (6) 前観察期間の病型分類において，「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者 (7) 腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）の合併のある患者 (8) 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 (9) 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 (10) 重篤な肝疾患（例えば非代償性肝硬変）を有する患者，あるいは前観察期間の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者 (11) 前観察期間の検査でeGFR値が30 mL/min/1.73m^{2}未満の患者 (12) 前観察期間の検査で収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者 (13) 薬物アレルギーの既往がある患者 (14) 妊婦又は妊娠している可能性がある患者，授乳中の患者，治験期間中に妊娠を希望する女性患者，あるいは挙児希望の男性患者 (15) 治験薬投与前12週間以内に他の臨床試験（臨床研究，医療機器の試験及び製造販売後臨床試験を含む）に参加した患者

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>(16) その他，治験責任（分担）医師が治験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>200例（各群40例）

【設定根拠】
本試験における主要評価項目は血清尿酸値低下率であり，FYU-981-003試験（プラセボ群，FYU-981 1 mg群，FYU-981 2 mg群，FYU-981 4 mg群）で確認されたFYU-981の用量反応性を検証することである．本薬は，FYU-981-003試験において各群19～21例での血清尿酸値低下率の用量反応性（Jonckheere-Terpstra検定：p＜0.001）が確認されており，また，副次評価項目の血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率においても，用量反応性（Cochran-Armitage検定：p＜0.001）が確認されている．このことから本試験では，1群20例で有効性の検証は十分可能と判断されるが，安全性評価の例数を考慮して，1群40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0.25 mg又は1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠
プラセボ錠：FYU-981を含まず，それぞれの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
投与期間</td><td>治験薬を1日1回朝食後に経口投与する．
各群の初期I，初期II及び維持期の治験薬の1日用量を以下に示す．
<table>
<tr><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">初期Ⅰ（2週間）</td><td colspan="2">初期Ⅱ（2週間）</td><td colspan="2">維持期（8週間）</td></tr>
<tr><td>錠剤及び錠数</td><td>1日用量</td><td>錠剤及び錠数</td><td>1日用量</td><td>錠剤及び錠数</td><td>1日用量</td></tr>
<tr><td>FYU-981
0.5 mg群</td><td>0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>0.25 mg錠，P錠×各2</td><td>0.5 mg</td></tr>
<tr><td>FYU-981
1 mg群</td><td>0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>0.25 mg錠×4</td><td>1 mg</td></tr>
<tr><td>FYU-981
2 mg群</td><td>0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg錠，P錠×各2</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>FYU-981
4 mg群</td><td>0.25 mg錠×1</td><td>0.25 mg</td><td>0.25 mg錠×2</td><td>0.5 mg</td><td>1 mg錠×4</td><td>4 mg</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>P錠×1</td><td>－</td><td>P錠×2</td><td>－</td><td>P錠×4</td><td>－</td></tr>
</table>
P錠：プラセボ錠を示し，全て同一規格</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目
：時期</td><td>被験者背景：前観察期間又はWash out期間
病型分類：前観察期間
eGFR：前観察期間
腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：前観察期間又はWash out期間
治験薬の服用状況：投与2，4，8，12週後（又は中止時）
血清尿酸値：前観察期間，投与2，4，8，12週後（又は中止時）
自他覚随伴症状：前観察期間，割付日，投与2，4，8，12週後（又は中止時）
バイタルサイン：前観察期間，投与2，4，8，12週後（又は中止時）
12誘導心電図：前観察期間，投与2，4，8，12週後（又は中止時）
臨床検査：前観察期間，投与2，4，8，12週後（又は中止時）</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【有効性評価項目】
(1) 主要評価項目
1) 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率
[血清尿酸値低下率（%）＝（投与前値－投与後値）/（投与前値）×100]
(2) 副次評価項目
1) 投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率*
2) 各時点（投与2，4，8，12週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率
3) 各時点（投与2，4，8，12週後，投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量
4) 各時点（投与前，投与2，4，8，12週後，投与終了時）における血清尿酸値
5) 各時点（投与2，4，8，12週後）における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率*
*：血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（%）
=投与終了時又は各時点の血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数/有効性評価対象症例数×100

【安全性評価項目】
(1) 有害事象発現率
(2) 副作用発現率
(3) 痛風性関節炎の発現率
(4) 各時点の臨床検査値，バイタルサイン及び投与12週後/中止時までの異常変動発現率
(5) 投与前後の12誘導心電図</td></tr>
<tr><td>解析対象</td><td>最大の解析対象集団（FAS）
治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）
安全性解析対象集団（SP）

【定義】
(1) 最大の解析対象集団（FAS）
以下の基準を満たす被験者とした．</td></tr>
</table>

項目	内容
	1）選択基準に合致し，除外基準に抵触しない症例 2）治験薬を1回以上服用した症例 3）有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている症例 4）重大なGCP違反をしていない症例 (2) 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 最大の解析対象集団（FAS）のうち，以下の基準を満たす被験者とした． なお，基準を満たさない場合でも，症例検討会において有効性評価に影響しないと判断された症例については，PPSに含めた． 1）治験薬投与期間中，12週間の評価がなされている症例 2）治験薬投与期間中の治験薬の服用率が70%以上の症例 3）治験実施計画書からの逸脱がない症例 (3) 安全性解析対象集団（SP） 治験薬を1回以上服用し，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を安全性解析対象例とした．ただし，重大なGCP違反例は除くこととした．
解析方法	【被験者背景】 FAS，PPS及びSPに対し，被験者背景（性別，年齢，Wash outの有無，身長，体重，合併症の有無，高尿酸血症の経緯（罹病期間，治療歴の有無），血清尿酸値（割付日に最も近い検査日の測定値），eGFR，病型分類，痛風性関節炎の既往（前観察期間を含まない）の有無，痛風結節の有無，家族歴の有無，飲酒習慣，尿路結石の既往の有無，前治療薬（療法）・併用薬（療法）の有無）について，投与群別に度数集計あるいは要約統計量を算出した．また，計数値について，名義尺度はχ^2検定，順序尺度はKruskal-Wallis検定，計量値については分散分析を行い，投与群間の不均衡を検討した． 【服用率】 FAS，PPS及びSPに対し，各時期及び投与期間全体の服用率について4段階（90%以上，70%以上90%未満，50%以上70%未満，50%未満）に分類し，投与群別及び全体で分類ごとに頻度を示し，Kruskal-Wallis検定を行った． 【有効性】 FASを主たる解析対象集団として以下の解析を行った．また，PPSを副次解析集団として同様な解析を行った．データは適宜，図表にまとめて提示した． (1) 主要評価項目 主要評価項目について以下の解析を行った． 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率について，以下の通り解析を行った． 投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率及びその両側95%信頼区間を用量群別に算出し，群間比較を行った．また，Jonckheere-Terpstra検定によりFYU-981の用量反応性を検討した． (2) 副次評価項目 副次評価項目について，以下の解析を行った． 1）投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率 投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率及びその両側95%信頼区間を用量群別に算出し，群間比較を行った．また，Cochran-Armitage検定によりFYU-981の用量反応性を検討した． 2）各時点（投与2，4，8，12週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率 投与2週後，4週後，8週後及び12週後における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率及びその両側95%信頼区間を算出し，時点ごとに群間比較を行った．また，投与8週後，12週後については用量反応性を検討した． 3）各時点（投与2，4，8，12週後，投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量 投与2週後，4週後，8週後，12週後及び投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値変化量及びその両側95%信頼区間を算出し，時点ごとに群間比較を行った．また，投与8週後，12週後については用量反応性を検討した． 4）各時点（投与前，投与2，4，8，12週後，投与終了時）における血清尿酸値 投与前，投与2週後，4週後，8週後，12週後及び投与終了時における血清尿酸値及びその両側95%信頼区間を算出し，群ごとに投与前後の比較を行った． 5）各時点（投与2，4，8，12週後）における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率 投与2週後，4週後，8週後及び12週後における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率及びその両側95%信頼区間を算出し，時点ごとに群間比較を行った．また，投与8週後，12週後については用量反応性を検討した． 【安全性】 SPを対象集団として解析を行った． (1) 有害事象及び副作用 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

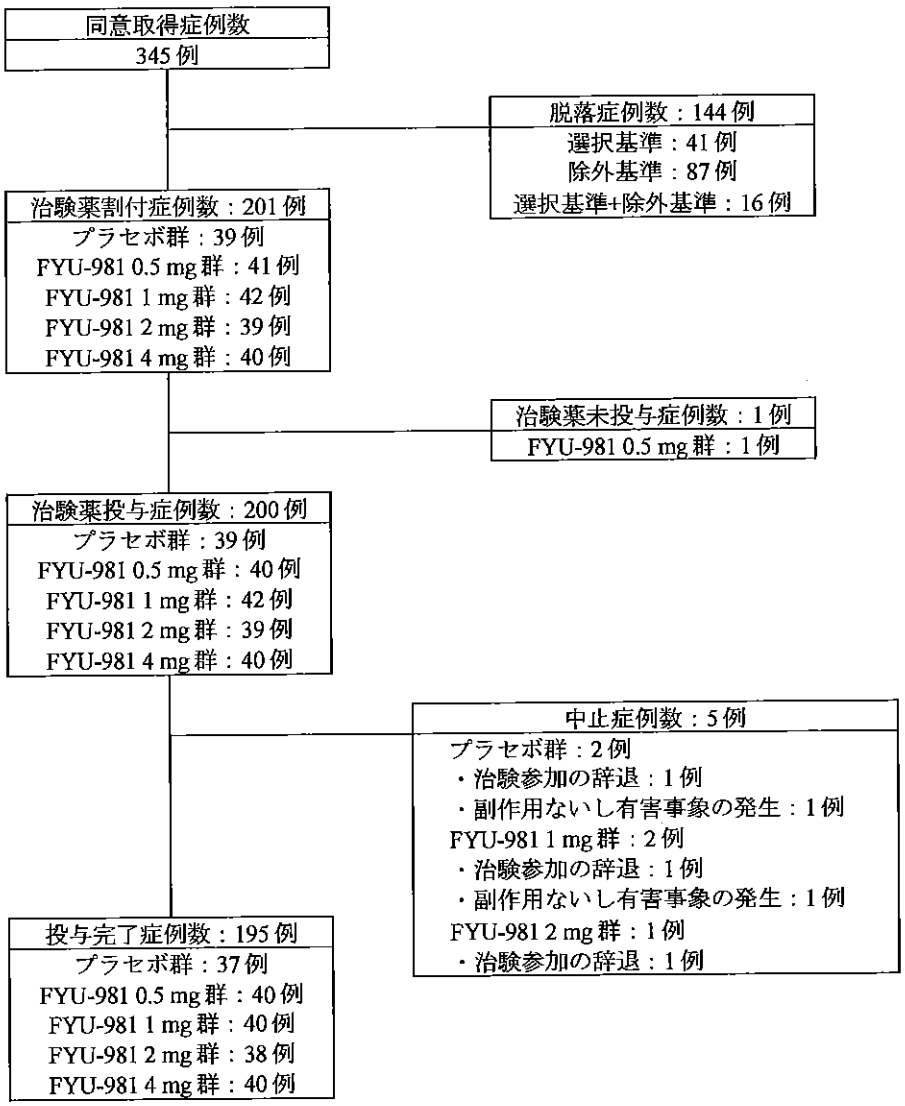
項目	内容
	替えて，これを基に集計した． 1）有害事象発現率及び副作用発現率を提示し，群間比較及びFYU-981の用量反応性を検討した． 2）投与群ごとに分類別（器官別，因果関係別等）の発現率を提示した． 3）痛風性関節炎又はそれを除く有害事象発現率及び副作用発現率を提示した． (2) 臨床検査値及びバイタルサイン 投与群別に以下の解析を行った． 1）計量値に関しては，各時点（投与2，4，8，12週後）における値と投与前値について対応のあるt検定を行った． 2）順序カテゴリ値及び定性値に関しては，各時点（投与2，4，8，12週後）における値と投与前値についてWilcoxonの符号付き順位和検定を行った． 3）投与群ごとに異常変動率を提示した． (3) 12誘導心電図 投与群別に以下の解析を行った． 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． 2）投与群ごとに異常変動率を提示した． (4) 痛風性関節炎の発現率 投与群別に以下の解析を行った． 1）投与群ごとに発現率（例数）を提示した． 2）各時点（投与2，4，8，12週後）の発現率を提示した． 【有意水準】 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． 【共変量による調整】 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，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，追加解析は実施せず，共変量による調整も行わなかった． 【中間解析】 実施しなかった． 【多施設共同試験】 1施設あたりの症例数が少ないため，施設間差を考慮した解析は実施しなかった． 【多重性比較・多重性】 多重性を考慮した． 【部分集団の解析】 主要評価項目，副次評価項目に対して，病型分類，投与前血清尿酸値，eGFR値及び飲酒習慣の有無を主要因子とした層別解析を行った．また，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が，痛風性関節炎の既往の有無の違いにより，血清尿酸値低下作用あるいは痛風発作の発現に影響を与えるかどうかを検討するため，痛風性関節炎の既往の有無別について部分集団解析を実施することとし，統計解析計画書に記載した．
実施施設	[redacted] 他13医療機関
治験期間	[redacted]
公表文献	なし

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.14-1 に示した.

本治験では，345 例の同意取得がなされ，このうち 201 例に治験薬が割付けられた．割付後に除外基準に抵触していることが判明した 1 例を除く 200 例に治験薬の投与が開始され，投与中止された 5 例を除く 195 例が投与完了した.

図 2.7.6.14-1　被験者の内訳（FYU-981-006）



[CSR FYU-981-006（資料 5.3.5.1-2）図 10.1.1.1，表 10.1.1.2 改変]

(3) 解析したデータセット

PPS，FAS及びSPにおける採用・不採用被験者の内訳を表2.7.6.14-2に示した.

有効性の解析対象集団はFAS及びPPSとし，FASを主要な解析対象集団とした．SPでは治験薬が投与された全症例が採用され，FASでは，逸脱症例1例が解析から除外され，PPSでは，治験薬投与後の中止症例5例及び逸脱症例14例（中止症例1例を含む）の計18例が解析から除外された.

表2.7.6.14-2 被験者の採否（FYU-981-006）

項目	例数						
	プラセボ群	FYU-981					全体
		0.5 mg群	1 mg群	2 mg群	4 mg群	全体	
同意取得例数	—	—	—	—	—	—	345
投与例数	39	40	42	39	40	161	200
SP採用例数	39	40	42	39	40	161	200
SP不採用例数	0	0	0	0	0	0	0
FAS採用例数	39	39	42	39	40	160	199
FAS不採用例数	0	1	0	0	0	1	1
・治験実施計画書からの逸脱	0	1	0	0	0	1	1
PPS採用例数	35	35	37	35	40	147	182
PPS不採用例数	4	5	5	4	0	14	18
・治験実施計画書からの逸脱	2	5	4	3	0	12	14
・12週間の評価がない（中止）	2	0	2	1	0	3	5

[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表10.1.1.3，表10.2.1.1，表11.1.1.1改変]

(4) 被験者背景

FASにおける被験者背景を，表2.7.6.14-3に示した.

本治験における被験者背景においては，前治療薬（療法）及び併用薬（療法）の有無について群間に偏りが認められた．また，各群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg群，1 mg群，2 mg群，4 mg群）の投与前血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，それぞれ8.93±1.04，9.02±1.20，8.84±1.07，8.96±1.14及び8.94±1.10 mg/dLであった.

表 2.7.6.14-3　被験者背景（FYU-981-006）

項目名	分類	プラセボ群 (39例)	FYU-981 0.5 mg群 (39例)	FYU-981 1 mg群 (42例)	FYU-981 2 mg群 (39例)	FYU-981 4 mg群 (40例)	FYU-981 合計 (160例)	全体合計 (199例)	検定結果
性別	男	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)	38 (97.4)	39 (97.5)	158 (98.8)	196 (98.5)	χ^2=2.092
	女	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (2.5)	2 (1.3)	3 (1.5)	p=0.719
年齢（歳）**	平均値±標準偏差	52.8±11.0	58.5±12.1	57.4±12.4	55.0±13.5	58.0±10.5	57.2±12.1	-	F=1.563
	最大値-最小値	75-35	79-30	82-31	77-24	75-39	82-24	-	p=0.186
	中央値	50.0	61.0	56.0	54.0	59.0	58.0	-	
身長（cm）	平均値±標準偏差	169.86±5.82	169.61±6.22	167.96±5.72	169.18±7.33	170.64±6.55	169.33±6.48	-	F=0.995
	最大値-最小値	182[redacted]-157[redacted]	181[redacted]-155[redacted]	179[redacted]-156[redacted]	183[redacted]-155[redacted]	189[redacted]-151[redacted]	189[redacted]-151[redacted]	-	p=0.412
	中央値	170.50	169.00	169.05	169.00	170.35	169.40	-	
体重（kg）	平均値±標準偏差	76.49±13.41	76.33±14.93	74.26±8.11	76.42±17.10	79.97±12.52	76.72±13.52	-	F=0.948
	最大値-最小値	132[redacted]-55[redacted]	112[redacted]-43[redacted]	95[redacted]-56[redacted]	126[redacted]-53[redacted]	112[redacted]-54[redacted]	126[redacted]-43[redacted]	-	p=0.437
	中央値	75.20	73.20	72.95	72.70	79.70	75.50	-	
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	26.47±4.12	26.41±4.28	26.41±3.41	26.57±4.98	27.45±4.07	26.71±4.19	-	F=0.454
	最大値-最小値	41.9-20.5	36.9-17.6	35.7-20.3	42.7-18.2	41.8-20.6	42.7-17.6	-	p=0.769
	中央値	26.13	25.69	25.79	25.21	27.82	25.97	-	
eGFR (mL/min/1.73m^2)	平均値±標準偏差	71.4±13.9	69.2±15.1	71.2±15.5	71.0±15.4	69.8±13.9	70.3±14.9	-	F=0.171
	最大値-最小値	104-42	103-37	105-34	116-43	103-41	116-34	-	p=0.953
	中央値	72.0	69.0	72.0	69.0	69.5	70.0	-	
血清尿酸値（mg/dL）	平均値±標準偏差	8.93±1.04	9.02±1.20	8.84±1.07	8.96±1.14	8.94±1.10	8.94±1.12	-	F=0.140
	最大値-最小値	12.3-7.1	11.5-7.0	12.0-7.2	12.4-7.1	11.3-7.0	12.4-7.0	-	p=0.967
	中央値	8.90	8.80	8.75	8.90	8.85	8.80	-	
Wash outの有無	なし	9 (23.1)	8 (20.5)	14 (33.3)	11 (28.2)	11 (27.5)	44 (27.5)	53 (26.6)	χ^2=2.030
	あり	30 (76.9)	31 (79.5)	28 (66.7)	28 (71.8)	29 (72.5)	116 (72.5)	146 (73.4)	p=0.730
合併症の有無	なし	3 (7.7)	3 (7.7)	0 (0.0)	3 (7.7)	2 (5.0)	8 (5.0)	11 (5.5)	χ^2=3.529
	あり	36 (92.3)	36 (92.3)	42 (100.0)	36 (92.3)	38 (95.0)	152 (95.0)	188 (94.5)	p=0.474
尿路結石の既往の有無	なし	37 (94.9)	34 (87.2)	38 (90.5)	35 (89.7)	35 (87.5)	142 (88.8)	179 (89.9)	χ^2=1.656
	あり	2 (5.1)	5 (12.8)	4 (9.5)	4 (10.3)	5 (12.5)	18 (11.3)	20 (10.1)	p=0.799
前治療薬（療法）及び併用薬（療法）の有無	なし	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	4 (2.5)	7 (3.5)	χ^2=6.930
	あり	36 (92.3)	38 (97.4)	42 (100.0)	39 (100.0)	37 (92.5)	156 (97.5)	192 (96.5)	p=0.140*
治療歴（高尿酸血症）の有無	なし	9 (23.1)	7 (17.9)	14 (33.3)	11 (28.2)	11 (27.5)	43 (26.9)	52 (26.1)	χ^2=2.796
	あり	30 (76.9)	32 (82.1)	28 (66.7)	28 (71.8)	29 (72.5)	117 (73.1)	147 (73.9)	p=0.593

計数値・名義尺度はN（%），検定方法：計数値・名義尺度はχ^2検定，計量値は分散分析，**：同意取得時，*：p<0.15
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.1.1.2，表14.1.2.2改変］

表 2.7.6.14-3　被験者背景（FYU-981-006）（続き）

項目名	分類	プラセボ群 (39例)	FYU-981 0.5 mg群 (39例)	FYU-981 1 mg群 (42例)	FYU-981 2 mg群 (39例)	FYU-981 4 mg群 (40例)	FYU-981 合計 (160例)	全体合計 (199例)	検定結果
痛風関節炎の既往の有無	なし	4 (10.3)	8 (20.5)	7 (16.7)	6 (15.4)	10 (25.0)	31 (19.4)	35 (17.6)	χ^2=3.348
	あり	35 (89.7)	31 (79.5)	35 (83.3)	33 (84.6)	30 (75.0)	129 (80.6)	164 (82.4)	p=0.501
痛風結節の有無	なし	38 (97.4)	39 (100.0)	42 (100.0)	37 (94.9)	40 (100.0)	158 (98.8)	196 (98.5)	χ^2=5.589
	あり	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.5)	p=0.232
家族歴の有無	なし	31 (79.5)	30 (76.9)	35 (83.3)	29 (74.4)	31 (77.5)	125 (78.1)	156 (78.4)	χ^2=1.076
	あり	8 (20.5)	9 (23.1)	7 (16.7)	10 (25.6)	9 (22.5)	35 (21.9)	43 (21.6)	p=0.898
飲酒習慣の有無	なし	14 (35.9)	15 (38.5)	15 (35.7)	13 (33.3)	16 (40.0)	59 (36.9)	73 (36.7)	χ^2=0.458
	あり	25 (64.1)	24 (61.5)	27 (64.3)	26 (66.7)	24 (60.0)	101 (63.1)	126 (63.3)	p=0.977
病型	尿酸排泄低下型	33 (84.6)	31 (79.5)	39 (92.9)	29 (74.4)	34 (85.0)	133 (83.1)	166 (83.4)	χ^2=5.567
	混合型+正常型	6 (15.4)	8 (20.5)	3 (7.1)	10 (25.6)	6 (15.0)	27 (16.9)	33 (16.6)	p=0.234

計数値・名義尺度はN（%），検定方法：計数値・名義尺度はχ^2検定，計量値は分散分析，**：同意取得時，*：p<0.15
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.1.1.2，表14.1.2.2改変］

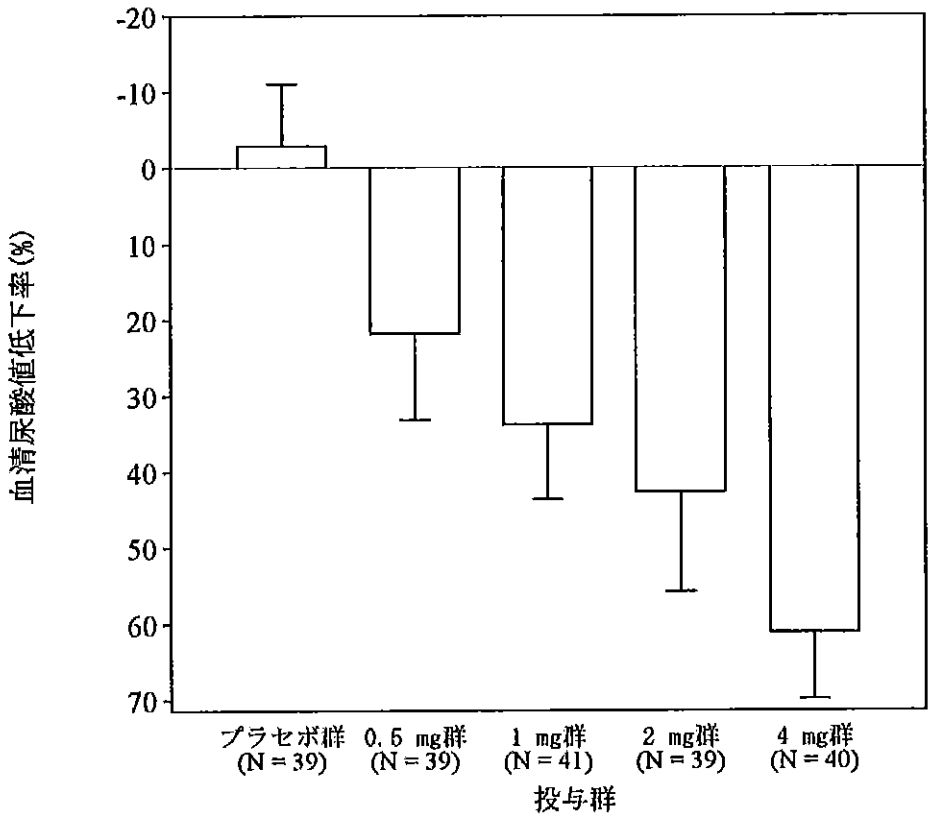
(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

主要評価項目である，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率のFASの結果を図2.7.6.14-2及び表2.7.6.14-4に示した.

FASにおける各群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg群，1 mg群，2 mg群，4 mg群）の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ-2.83±8.19，21.81±11.35，33.77±9.82，42.66±13.16及び61.09±8.75%で，用量反応性が認められ（Jonckheere-Terpstra検定：$p<0.001$），また，プラセボ群とFYU-981の各投与群において有意差が認められた（Tukey-Kramer検定：$p<0.001$）.

図2.7.6.14-2　投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-006）



平均値+標準偏差，N：症例数，0.5 mg群：FYU-981 0.5 mg群，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群

[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）図14.2.1.1]

表 2.7.6.14-4　投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-006）

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

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

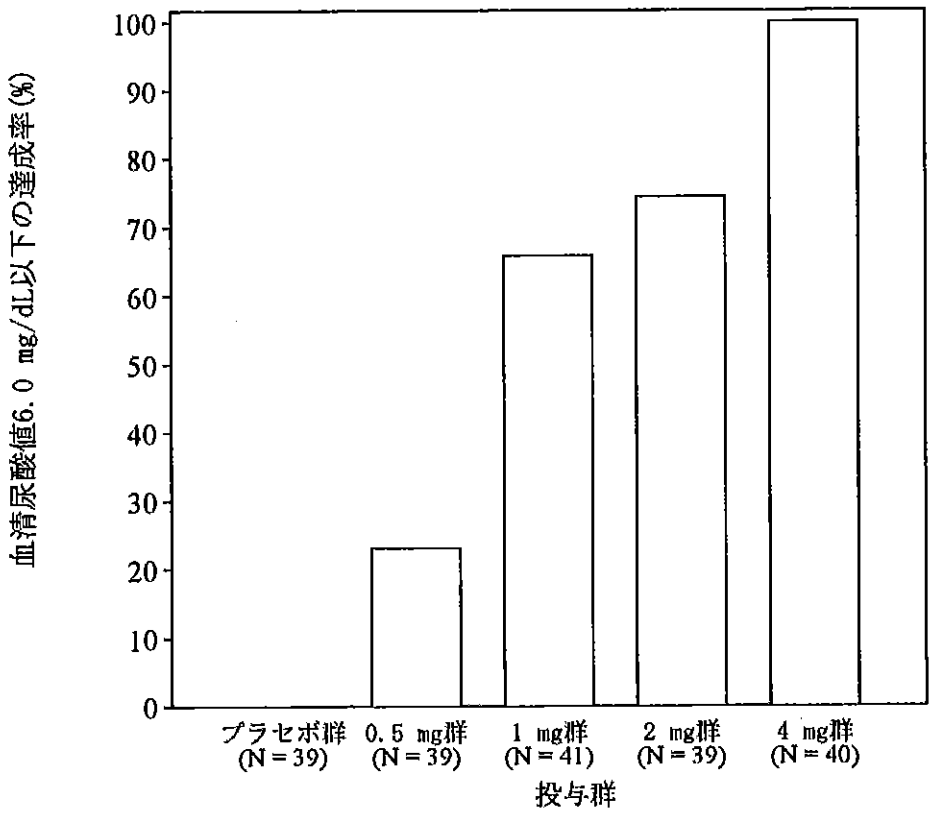
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.1.1改変］

2）副次評価項目

a）投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

FAS の投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を図 2.7.6.14-3 及び表 2.7.6.14-5 に示した．FAS における各群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg 群，1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は，それぞれ 0.0（0/39 例），23.1（9/39 例），65.9（27/41 例），74.4（29/39 例）及び 100.0%（40/40 例）であり，用量反応性が認められた（Cochran-Armitage 検定：$p<0.001$）．また，FYU-981 の各群とプラセボ群間に有意差が認められ（χ^2検定：$p<0.001$），FYU-981 の各群間においては，FYU-981 1 mg 群と 2 mg 群間（同：$p=0.407$）で有意差は認められなかったが，その他の FYU-981 の各群間では有意差が認められた（同：$p<0.001$）．

図 2.7.6.14-3　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率
(FYU-981-006)



N：症例数，0.5 mg群：FYU-981 0.5 mg群，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群

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

表 2.7.6.14-5　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率
(FYU-981-006)

投与群	例数	血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成例数（達成率%）			検定結果		
		6.0 mg/dL 以下	6.0 mg/dL より大きい	達成率の 95%信頼区間	χ^2検定		Cochran-Armitage検定
プラセボ群	39	0 (0.0)	39 (100.0)	(0.0～9.0)	P vs 0.5 mg	χ^2=10.174 p<0.001*	-
FYU-981 0.5 mg群	39	9 (23.1)	30 (76.9)	(11.1～39.3)	P vs 1 mg	χ^2=38.767 p<0.001*	Z=7.083 p<0.001*
FYU-981 1 mg群	41	27 (65.9)	14 (34.1)	(49.4～79.9)	P vs 2 mg	χ^2=46.163 p<0.001*	
FYU-981 2 mg群	39	29 (74.4)	10 (25.6)	(57.9～87.0)	P vs 4 mg	χ^2=79.000 p<0.001*	
FYU-981 4 mg群	40	40 (100.0)	0 (0.0)	(91.2～100.0)	0.5 mg vs 1 mg	χ^2=14.777 p<0.001*	
					0.5 mg vs 2 mg	χ^2=20.526 p<0.001*	
					0.5 mg vs 4 mg	χ^2=49.608 p<0.001*	
					1 mg vs 2 mg	χ^2=0.689 p=0.407	
					1 mg vs 4 mg	χ^2=16.513 p<0.001*	
					2 mg vs 4 mg	χ^2=11.743 p<0.001*	

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

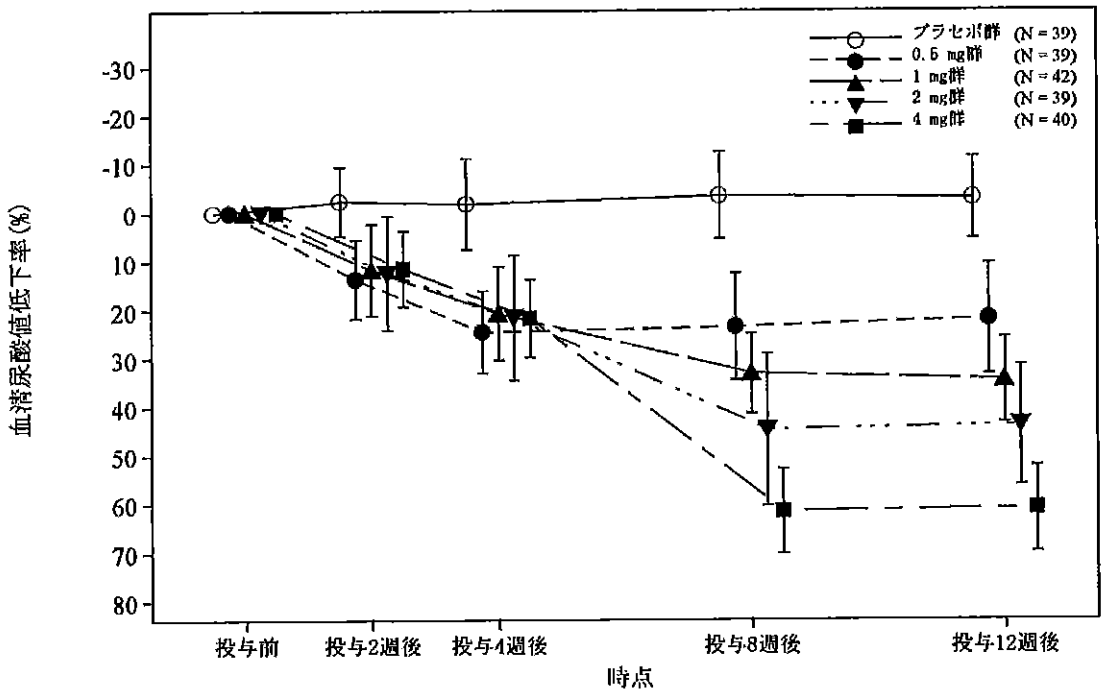
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.2.1改変］

b）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率

FASの各時点（投与2週後，4週後，8週後，12週後）における血清尿酸値低下率を図2.7.6.14-4及び表2.7.6.14-6に示した．

投与2週後のプラセボ群及びFYU-981群全体（投与量：0.25 mg）の投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ-2.37±7.05及び12.28±9.34%，投与4週後のプラセボ群及びFYU-981群全体（同：0.5 mg）の投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ-1.79±9.37及び22.15±9.93%であった．また，投与8週後の各群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg群，1 mg群，2 mg群，4 mg群）の投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ-3.50±8.94，23.58±11.02，33.19±8.26，44.80±15.65及び61.61±8.68%，投与12週後は，それぞれ-3.01±8.36，21.92±11.48，34.52±8.71，43.86±12.34及び61.09±8.75%であり，両時点ともにFYU-981の用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra検定：$p<0.001$）．投与2，4週後のFYU-981群全体とプラセボ群間に有意差が認められた（t検定：$p<0.001$）．また，投与8，12週後の各FYU-981群とプラセボ群間に有意差が認められた（Tukey-Kramer検定：$p<0.001$）．

図2.7.6.14-4　各時点（投与2週後，4週後，8週後，12週後）における血清尿酸値低下率（FYU-981-006）



平均値±標準偏差，N：症例数，0.5 mg群：FYU-981 0.5 mg群，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群

[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）図14.2.3.1]

表 2.7.6.14-6　各時点（投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後）における
血清尿酸値低下率（FYU-981-006）

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

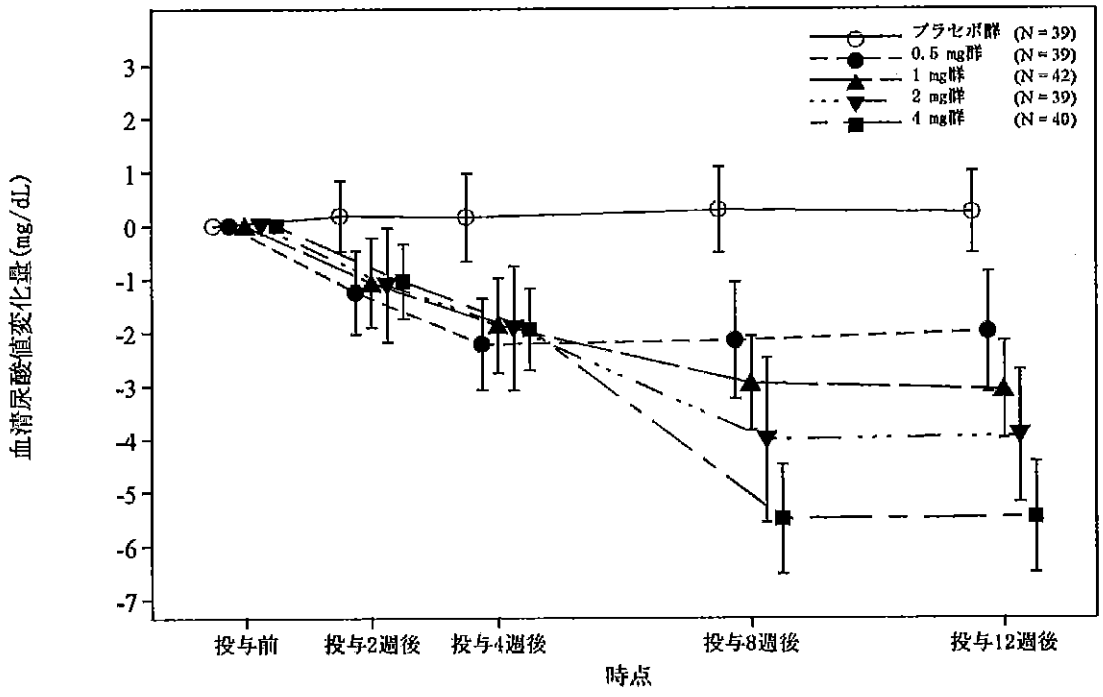
単位：%，*：p<0.05，P：プラセボ群，0.5 mg：FYU-981 0.5 mg群，1 mg：FYU-981 1 mg群，2 mg：FYU-981 2 mg群，4 mg：FYU-981 4 mg群，D：FYU-981群
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.3.1改変］

c）各時点における投与前値からの血清尿酸値変化量

FASの各時点（投与2週後，4週後，8週後，12週後，投与終了時）における血清尿酸値変化量を図2.7.6.14-5（投与終了時を除く）及び表2.7.6.14-7に示した．

投与2週後のプラセボ群及びFYU-981群全体（投与量：0.25 mg）の投与前値からの血清尿酸値変化量（平均値±標準偏差）は，それぞれ0.18±0.67及び-1.11±0.85 mg/dL，投与4週後のプラセボ群及びFYU-981群全体（同：0.5 mg）は，それぞれ0.16±0.82及び-1.99±0.93 mg/dLであった．また，投与8週後の各投与群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg群，1 mg群，2 mg群，4 mg群）の投与前値からの血清尿酸値変化量（平均値±標準偏差）は，それぞれ0.29±0.80，-2.16±1.10，-2.96±0.89，-4.02±1.54及び-5.51±1.02 mg/dL，投与12週後は，それぞれ0.24±0.76，-1.99±1.13，-3.08±0.92，-3.95±1.24及び-5.47±1.03 mg/dL，投与終了時は，それぞれ0.23±0.75，-1.98±1.11，-3.01±1.00，-3.82±1.29及び-5.47±1.03 mg/dLであり，いずれの時点においてもFYU-981の用量反応性が認められた（Jonckheere-Terpstra検定：$p<0.001$）．投与2，4週後のFYU-981群全体とプラセボ群間に有意差が認められた（t検定：$p<0.001$）．また，投与8，12週後及び投与終了時における各FYU-981群とプラセボ群間に有意差が認められた（Tukey-Kramer検定：$p<0.001$）．

図2.7.6.14-5　各時点（投与2週後，4週後，8週後，12週後）における血清尿酸値変化量（FYU-981-006）



平均値±標準偏差，N：症例数，0.5 mg群：FYU-981 0.5 mg群，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群

[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）図14.2.4.1]

表 2.7.6.14-7　各時点（投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後，投与終了時）における血清尿酸値変化量（FYU-981-006）

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

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

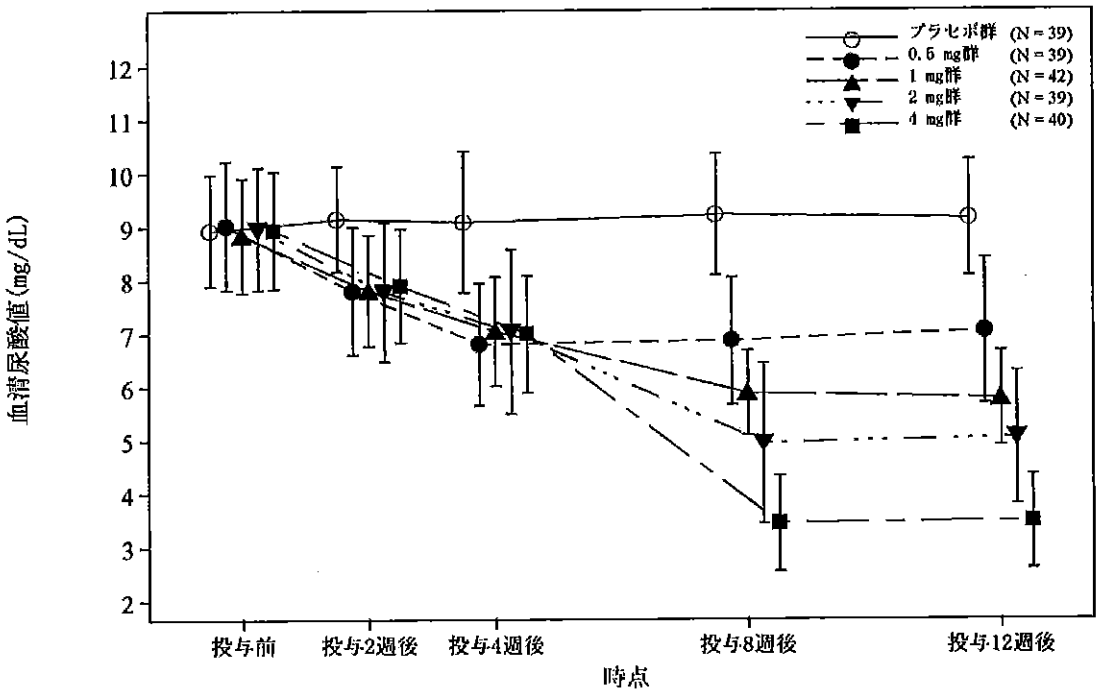
〔CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.4.1改変〕

d）各時点における血清尿酸値

FAS の各時点（投与前，投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後，投与終了時）における血清尿酸値を図 2.7.6.14-6（投与終了時を除く）及び表 2.7.6.14-8 に示した．

FYU-981 群全体の投与前，投与 2 週後（投与量：0.25 mg）及び投与 4 週後（同：0.5 mg）の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，それぞれ 8.94±1.12，7.82±1.15 及び 6.97±1.20 mg/dL であり，プラセボ群では，それぞれ 8.93±1.04，9.15±0.98 及び 9.09±1.32 mg/dL であった．また，投与 8 週後の各群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg 群，1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，それぞれ 9.22±1.14，6.86±1.19，5.88±0.79，4.94±1.50 及び 3.44±0.89 mg/dL，投与 12 週後は，それぞれ 9.16±1.08，7.04±1.36，5.78±0.89，5.04±1.25 及び 3.48±0.88 mg/dL，投与終了時は，それぞれ 9.16±1.06，7.04±1.34，5.87±1.05，5.14±1.35 及び 3.48±0.88 mg/dL であった．プラセボ群では，全時点で投与前と比べて血清尿酸値は上昇傾向であったが，FYU-981 群では，いずれの群においても，全時点で投与前と比べて血清尿酸値は低下し，有意差が認められた（対応のある t 検定：$p<0.001$）．

図 2.7.6.14-6　各時点（投与前，投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後）における血清尿酸値（FYU-981-006）



平均値±標準偏差，N：症例数，0.5 mg群：FYU-981 0.5 mg群，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，4 mg群：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）図14.2.5.1]

表 2.7.6.14-8 各時点（投与前，投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後，投与終了時）における血清尿酸値（FYU-981-006）

	症例数	血清尿酸値		投与前値からの差***		対応のある t検定	t検定**
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差		
プラセボ群							
投与前	39	8.93	1.04	–	–	–	–
投与2週後	38	9.15	0.98	0.18	0.67	p=0.096	–
投与4週後	39	9.09	1.32	0.16	0.82	p=0.240	–
投与8週後	37	9.22	1.14	0.29	0.80	p=0.034*	–
投与12週後	36	9.16	1.08	0.24	0.76	p=0.065	–
投与終了時	39	9.16	1.06	0.23	0.75	p=0.067	–
FYU-981 0.5 mg群							
投与前	39	9.02	1.20	–	–	–	–
投与2週後	37	7.80	1.20	-1.25	0.78	p<0.001*	–
投与4週後	39	6.80	1.14	-2.22	0.85	p<0.001*	–
投与8週後	38	6.86	1.19	-2.16	1.10	p<0.001*	–
投与12週後	38	7.04	1.36	-1.99	1.13	p<0.001*	–
投与終了時	39	7.04	1.34	-1.98	1.11	p<0.001*	–
FYU-981 1 mg群							
投与前	42	8.84	1.07	–	–	–	–
投与2週後	41	7.81	1.05	-1.07	0.84	p<0.001*	–
投与4週後	40	7.04	1.02	-1.87	0.89	p<0.001*	–
投与8週後	38	5.88	0.79	-2.96	0.89	p<0.001*	–
投与12週後	40	5.78	0.89	-3.08	0.92	p<0.001*	–
投与終了時	41	5.87	1.05	-3.01	1.00	p<0.001*	–
FYU-981 2 mg群							
投与前	39	8.96	1.14	–	–	–	–
投与2週後	38	7.78	1.31	-1.11	1.07	p<0.001*	–
投与4週後	38	7.03	1.54	-1.92	1.16	p<0.001*	–
投与8週後	38	4.94	1.50	-4.02	1.54	p<0.001*	–
投与12週後	36	5.04	1.25	-3.95	1.24	p<0.001*	–
投与終了時	39	5.14	1.35	-3.82	1.29	p<0.001*	–
FYU-981 4 mg群							
投与前	40	8.94	1.10	–	–	–	–
投与2週後	40	7.90	1.07	-1.04	0.70	p<0.001*	–
投与4週後	40	7.00	1.10	-1.95	0.77	p<0.001*	–
投与8週後	40	3.44	0.89	-5.51	1.02	p<0.001*	–
投与12週後	40	3.48	0.88	-5.47	1.03	p<0.001*	–
投与終了時	40	3.48	0.88	-5.47	1.03	p<0.001*	–
FYU-981群							
投与前	160	8.94	1.12	–	–	–	p=0.971
投与2週後	156	7.82	1.15	-1.11	0.85	p<0.001*	p<0.001*
投与4週後	157	6.97	1.20	-1.99	0.93	p<0.001*	p<0.001*

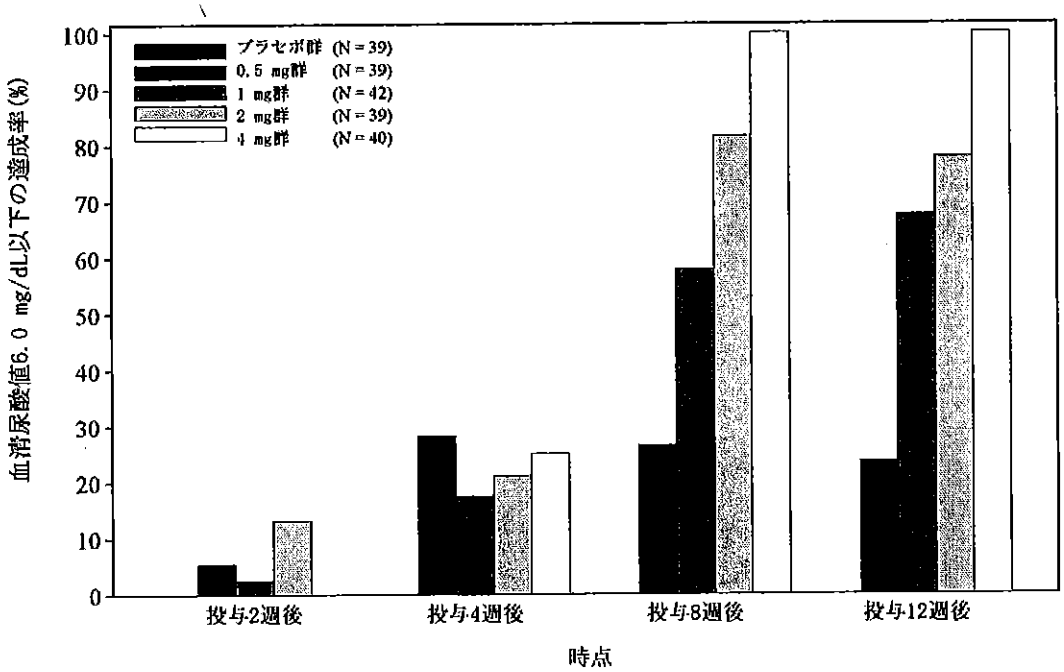
単位：mg/dL，*：p<0.05，**：プラセボ群とFYU-981群全体のt検定，***：各時点-投与前
［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.5.1改変］

e）各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

FAS の各時点（投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を図 2.7.6.14-7 及び表 2.7.6.14-9 に示した．

投与 2 週後のプラセボ群及び FYU-981 群全体（投与量：0.25 mg）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は，それぞれ 0.0（0/38 例）及び 5.1%（8/156 例），投与 4 週後のプラセボ群及び FYU-981 群全体（同：0.5 mg）では，それぞれ 0.0（0/39 例）及び 22.9%（36/157 例）であった．また，投与 8 週後の各群（プラセボ群，FYU-981 0.5 mg 群，1 mg 群，2 mg 群，4 mg 群）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は，それぞれ 0.0（0/37 例），26.3（10/38 例），57.9（22/38 例），81.6（31/38 例）及び 100.0%（40/40 例），投与 12 週後では，それぞれ 0.0（0/36 例），23.7（9/38 例），67.5（27/40 例），77.8（28/36 例）及び 100.0%（40/40 例）であり，両時点ともに血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率に FYU-981 の用量反応性が認められた（Cochran-Armitage 検定：$p<0.001$）．FYU-981 群全体とプラセボ群において，投与 2 週後では有意差は認められなかったが（χ^2 検定：$p=0.154$），投与 4 週後では有意差が認められ（同：$p<0.001$），更に，投与 8，12 週後の各 FYU-981 群とプラセボ群に有意差が認められた（同：$p<0.01$）．

図 2.7.6.14-7　各時点（投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後）における
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-006）



N：症例数，0.5 mg群：FYU-981 0.5 mg群，1 mg群：FYU-981 1 mg群，2 mg群：FYU-981 2 mg群，
4 mg群：FYU-981 4 mg群
[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）図14.2.6.1]

表 2.7.6.14-9　各時点（投与 2 週後，4 週後，8 週後，12 週後）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-006）

	症例数	6.0 mg/dL以下 症例数（%）	6.0 mg/dLより大きい 症例数（%）	Cochran-Armitage検定	χ^2検定 投与群	χ^2検定 p値
投与2週後						
プラセボ群	38	0（0.0）	38（100.0）			
FYU-981 0.5 mg群	37	2（5.4）	35（94.6）			
FYU-981 1 mg群	41	1（2.4）	40（97.6）			
FYU-981 2 mg群	38	5（13.2）	33（86.8）	-		
FYU-981 4 mg群	40	0（0.0）	40（100.0）			
FYU-981群	156	8（5.1）	148（94.9）		P vs D	p=0.154
投与4週後						
プラセボ群	39	0（0.0）	39（100.0）			
FYU-981 0.5 mg群	39	11（28.2）	28（71.8）			
FYU-981 1 mg群	40	7（17.5）	33（82.5）			
FYU-981 2 mg群	38	8（21.1）	30（78.9）	-		
FYU-981 4 mg群	40	10（25.0）	30（75.0）			
FYU-981群	157	36（22.9）	121（77.1）		P vs D	p<0.001*
投与8週後						
プラセボ群	37	0（0.0）	37（100.0）			-
FYU-981 0.5 mg群	38	10（26.3）	28（73.7）		P vs 0.5 mg	p<0.001*
FYU-981 1 mg群	38	22（57.9）	16（42.1）		P vs 1 mg	p<0.001*
FYU-981 2 mg群	38	31（81.6）	7（18.4）	p<0.001*	P vs 2 mg	p<0.001*
FYU-981 4 mg群	40	40（100.0）	0（0.0）		P vs 4 mg	p<0.001*
投与12週後						
プラセボ群	36	0（0.0）	36（100.0）			-
FYU-981 0.5 mg群	38	9（23.7）	29（76.3）		P vs 0.5 mg	p=0.002*
FYU-981 1 mg群	40	27（67.5）	13（32.5）		P vs 1 mg	p<0.001*
FYU-981 2 mg群	36	28（77.8）	8（22.2）	p<0.001*	P vs 2 mg	p<0.001*
FYU-981 4 mg群	40	40（100.0）	0（0.0）		P vs 4 mg	p<0.001*

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

［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.2.6.1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.19.0」で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象の要約

本治験の有害事象発現状況について表 2.7.6.14-10 に示した．

各群の有害事象の発現例数・発現率は，プラセボ群で 39 例中 20 例（51.3%），FYU-981 0.5 mg 群で 40 例中 24 例（60.0%），1 mg 群で 42 例中 21 例（50.0%），2 mg 群で 39 例中 20 例（51.3%）及び 4 mg 群で 40 例中 13 例（32.5%）であり，副作用の発現例数・発現率は，プラセボ群で 39 例中 6 例（15.4%），FYU-981 0.5 mg 群で 40 例中 6 例（15.0%），1 mg 群で 42 例中 8 例（19.0%），2 mg 群で 39 例中 7 例（17.9%）及び 4 mg 群で 40 例中 7 例（17.5%）であった．有害事象の発現率において，FYU-981 の用量依存的な低下が認められたが（Cochran-Armitage 検定：p=0.021），副作用において，用量依存的な発現傾向は認められなかった（Cochran-Armitage 検定：p=0.814）．また，有害事象の発現率において，FYU-981 0.5 mg 群と 4 mg 群間で有意差が認められた（χ^2 検定：p=0.014）．

PT 別で 10%以上発現した有害事象は，プラセボ群の鼻咽頭炎（20.5%），0.5 mg 群の鼻咽頭炎（15.0%），2 mg 群の鼻咽頭炎（20.5%），β—N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（10.3%），4 mg 群の鼻咽頭炎（12.5%），尿中 β_2 ミクログロブリン増加（10.0%）で，FYU-981 全体では，鼻咽頭炎（13.0%）であった．また，PT 別で 5%以上発現した副作用は，プラセボ群の尿中 β_2 ミクログロブリン増加（5.1%），1 mg 群の β—N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（7.1%），2 mg 群の痛風性関節炎（7.7%），尿中 β_2 ミクログロブリン増加（5.1%），β—N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（5.1%）及び白血球数増加（5.1%），4 mg 群の痛風性関節炎（7.5%），α_1 ミクログロブリン増加（5.0%），尿中 β_2 ミクログロブリン増加（5.0%）及び β—N アセチル D グルコサミニダーゼ増加（5.0%）であった．

表 2.7.6.14-10 有害事象一覧表（FYU-981-006）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	因果関係問わない					因果関係否定できない				
	プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
症例数	39	40	42	39	40	39	40	42	39	40
合計	20 (51.3)	24 (60.0)	21 (50.0)	20 (51.3)	13 (32.5)	6 (15.4)	6 (15.0)	8 (19.0)	7 (17.9)	7 (17.5)
感染症及び寄生虫症										
口角口唇炎		1 (2.5)								
気管支炎	1 (2.6)									
胃腸炎	1 (2.6)	1 (2.5)	1 (2.4)							
ウイルス性胃腸炎		1 (2.5)								
歯肉炎		1 (2.5)			1 (2.5)					
鼻咽頭炎	8 (20.5)	6 (15.0)	2 (4.8)	8 (20.5)	5 (12.5)					
鼻炎				1 (2.6)						
副鼻腔炎				1 (2.6)						
上気道感染	1 (2.6)	2 (5.0)	2 (4.8)							
化膿		1 (2.5)								
口腔ヘルペス	1 (2.6)									
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）										
結腸癌			1 (2.4)							
前立腺癌				1 (2.6)						
血液およびリンパ系障害										
貧血			1 (2.4)							
神経系障害										
感覚鈍麻				1 (2.6)						
坐骨神経痛				1 (2.6)						
眼障害										
結膜出血	1 (2.6)									
耳および迷路障害										
耳鳴	1 (2.6)									
血管障害										
高血圧		1 (2.5)								
呼吸器、胸郭および縦隔障害										
アレルギー性鼻炎			1 (2.4)							
口腔咽頭痛		1 (2.5)		1 (2.6)						

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した．

［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.3.1.2，表14.3.1.3，表14.3.1.8，表14.3.1.14，表14.3.1.17，表14.3.1.22改変］

表 2.7.6.14-10　有害事象一覧表（FYU-981-006）（続き）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC）　基本語（PT）	因果関係問わない					因果関係否定できない				
	プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
症例数	39	40	42	39	40	39	40	42	39	40
胃腸障害										
腹部不快感		2 (5.0)	1 (2.4)							
上腹部痛			1 (2.4)							
便秘				1 (2.6)					1 (2.6)	
出血性腸憩室			1 (2.4)							
硬便			1 (2.4)					1 (2.4)		
悪心		1 (2.5)								
軟便					1 (2.5)					
皮膚および皮下組織障害										
脱毛症		1 (2.5)					1 (2.5)			
接触性皮膚炎			1 (2.4)							
湿疹	1 (2.6)					1 (2.6)				
蕁麻疹				1 (2.6)						
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛					1 (2.5)					1 (2.5)
背部痛		1 (2.5)	2 (4.8)							
痛風性関節炎		1 (2.5)	2 (4.8)	3 (7.7)	3 (7.5)		1 (2.5)	2 (4.8)	3 (7.7)	3 (7.5)
筋骨格痛	1 (2.6)									
変形性関節症				1 (2.6)	1 (2.5)					
四肢痛		2 (5.0)								
変形性脊椎症	1 (2.6)									
椎間板突出	1 (2.6)									
筋骨格不快感		1 (2.5)					1 (2.5)			
四肢不快感	1 (2.6)	1 (2.5)		1 (2.6)		1 (2.6)	1 (2.5)		1 (2.6)	

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した．

［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.3.1.2，表14.3.1.3，表14.3.1.8，表14.3.1.14，表14.3.1.17，表14.3.1.22改変］

表 2.7.6.14-10 有害事象一覧表（FYU-981-006）（続き）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	因果関係問わない					因果関係否定できない				
	プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群	プラセボ群	FYU-981 0.5 mg群	FYU-981 1 mg群	FYU-981 2 mg群	FYU-981 4 mg群
症例数	39	40	42	39	40	39	40	42	39	40
臨床検査										
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		2 (5.0)	1 (2.4)	2 (5.1)			1 (2.5)			
アミラーゼ増加				1 (2.6)						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (2.5)	2 (4.8)	2 (5.1)				1 (2.4)		
尿中β_2ミクログロブリン増加	2 (5.1)	3 (7.5)	2 (4.8)	3 (7.7)	4 (10.0)	2 (5.1)			2 (5.1)	2 (5.0)
βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	1 (2.6)	2 (5.0)	3 (7.1)	4 (10.3)	2 (5.0)	1 (2.6)		3 (7.1)	2 (5.1)	2 (5.0)
血中ビリルビン増加					1 (2.5)					1 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.6)	3 (7.5)	1 (2.4)		1 (2.5)		1 (2.5)			
血中ブドウ糖増加					1 (2.5)					
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (2.5)			1 (2.5)					
血中トリグリセリド増加	2 (5.1)		1 (2.4)							
尿中結晶陽性			1 (2.4)					1 (2.4)		
心電図ＱＴ延長			1 (2.4)					1 (2.4)		
心電図Ｔ波逆転	1 (2.6)									
好酸球数増加	1 (2.6)		1 (2.4)			1 (2.6)		1 (2.4)		
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加		2 (5.0)	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (5.0)		1 (2.5)	1 (2.4)		
尿中ブドウ糖陽性			1 (2.4)					1 (2.4)		
ヘマトクリット減少			1 (2.4)							
尿中血陽性	1 (2.6)		1 (2.4)			1 (2.6)				
ヘモグロビン減少			1 (2.4)							
赤血球数減少			1 (2.4)							
白血球数増加			1 (2.4)	2 (5.1)				1 (2.4)	2 (5.1)	
尿中蛋白陽性		1 (2.5)			1 (2.5)					1 (2.5)
尿中ケトン体陽性	1 (2.6)									
尿量増加			1 (2.4)							
α１ミクログロブリン増加	1 (2.6)			1 (2.6)	2 (5.0)	1 (2.6)				2 (5.0)
傷害、中毒および処置合併症										
挫傷		1 (2.5)		1 (2.6)						

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した．

［CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.3.1.2，表14.3.1.3，表14.3.1.8，表14.3.1.14，表14.3.1.17，表14.3.1.22改変］

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

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FYU-981 1 mg群で2例2件，2 mg群で1例1件認められたが，全事象の因果関係が関連なしと判定された．

以下に，その他の重篤な有害事象の詳細を記載した．

【被験者識別コード：B-27（FYU-981 1 mg群）】

有害事象名（PT）：結腸癌

・被験者背景

性別：男性，年齢（同意取得時）：68歳

身長：[redacted]cm，体重：[redacted]kg

原疾患の罹病期間：10年以上

合併症：2型糖尿病，脂質異常症，高血圧症，足白癬，脂漏性皮膚炎，痔核，大腸ポリープ

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：エクア錠（合併症：2型糖尿病），セイブル錠（合併症：2型糖尿病），リバロOD錠（合併症：脂質異常症）

・有害事象詳細

有害事象名（医師記載名）：悪性腫瘍（S状結腸）

重症度：軽度，重篤度：重篤，投与の継続：継続

発現日：[redacted]（投与35日目）（維持期）

転帰日（転帰）：[redacted]（最終投与12日後）（消失（回復））

治療の有無：あり（[redacted]：腹腔鏡手術）

因果関係：関連なし

因果関係の判定理由：治験薬投与前から度々認められた事象，季節性の事象で発現時期と治験薬投与に時間的な相関関係がない．

・経過

	経過
投与122日前	健診にて便潜血検査実施（検体採取日：投与123日前，投与122日前）．
投与78日前	便潜血検査にて陽性所見の為，大腸内視鏡検査および病理組織検査実施．結果：大腸ポリープ．病理組織検査の結果：Group3，tubular adenoma with moderate atypia (low grade adenoma)
投与57日前	大腸ポリープについて他院に紹介．
投与29日前	FYU-981-006治験参加．
投与1日目	初期I治験薬投与開始．
投与16日目	初期II治験薬投与開始．
投与29日目	維持期治験薬投与開始．
投与57日目	他院にて大腸内視鏡検査実施．
投与84日目（最終投与日）	治験薬投与終了．投与後12週来院．下記情報を被験者より聴取．S状結腸に悪性腫瘍が見つかったとのこと．投与95日目（最終投与11日後）入院，投与96日目（最終投与12日後）腹腔鏡手術予定．1週間から10日程度の入院の予定．現時点で今後の抗癌剤治療等は無いとのこと．経過，使用薬剤等の情報提供依頼のレターを渡した．
最終投与12日後	腹腔鏡手術．
最終投与28日後	追跡調査来院．転帰確認．

最終投与35日後	郵送にて調査連絡用紙を受領し，他院にて投与35日目に悪性腫瘍（S状結腸）と診断されたことを確認.

【被験者識別コード：G-07（FYU-981 1 mg群）】
有害事象名（PT）：出血性腸憩室
・被験者背景
性別：男性，年齢（同意取得時）：69歳
身長：[redacted]cm，体重：[redacted]kg
原疾患の罹病期間：10年以上
合併症：高血圧，脂質異常症，脂肪肝，脊椎管狭窄症，角膜乾燥症
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：メバチロン錠（合併症：脂質異常症），ユニシア配合錠HD（合併症：高血圧），ザンタック錠（胃粘膜保護），ツムラ麻杏よく甘湯エキス顆粒（合併症：脊椎管狭窄症），ボルタレンSRカプセル（合併症：脊椎管狭窄症），セルベックスカプセル（胃粘膜保護），メチコバール錠（合併症：脊椎管狭窄症），ジクアス点眼液（合併症：角膜乾燥症），ロキソニンテープ（合併症：脊椎管狭窄症）

・有害事象詳細
有害事象名（医師記載名）：大腸憩室出血
重症度：中等度，重篤度：重篤，投与の継続：服用中止（[redacted]：投与12日目），治験中止（[redacted]：最終投与2日後）
発現日：[redacted]（投与13日目，最終投与1日後）（初期I）
転帰日（転帰）：[redacted]（投与13日目，最終投与1日後）（消失（回復））
治療の有無：あり（[redacted]：チチナ静注，[redacted]：トラネキサム酸，[redacted]：ラクテックG輸液，[redacted]：ピタメジン静注用，[redacted]：ソルデム3A輸液，[redacted]：ラクテック注）
因果関係：関連なし
因果関係の判定理由：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.

・経過

	経過
投与31日前	FYU-981-006治験参加.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与12日目（最終投与日）	初期I治験薬投与終了.
最終投与1日後（投与13日目）	深夜2時頃，排便時に下血が生じ，それが原因で朝方に貧血が起こったため，他院を受診．検査等のため入院．また，投与13日目は治験薬を服用してないことを確認.
最終投与2日後	治験中止．最終投与5日後に退院予定である旨，被験者より連絡があり，治験実施医療機関を受診できるかは，体調次第とのことであった．治験薬の服用は中止するよう被験者に伝えた.
最終投与5日後	他院を退院．CT所見：結腸には憩室を散見し，周囲脂肪織はわずかに濃度上昇している．明らかな造影剤漏出や腸管内貯留は指摘できない．十二指腸傍乳頭部に憩室を認める．肝，胆，膵，脾，腎に明らかな異常は認めない．大腸内視鏡検査（CF）所見：前処置なしのCFではS状結腸に多量のコアグラを認める．前処置後のCFでは，活動性出血は認めないが，上行結腸，横行結腸，S状結腸に多数の憩室を認め，そこから大腸憩室出血が生じたものと考える.
最終投与8日後	被験者より郵送にて診療情報提供書を受領したが，治験責任医師が不在であったため，治験分担医師が内容を確認．診療情報提供書の内容は治験分担医師から治験責任医師へ報告され，下血の原因が「大腸憩室出血」によるものであり，治験薬との因果関係はないと治験責任医師が判断した.
最終投与14日後	中止時検査来院．診察時，大腸憩室出血による貧血の症状は改善されていたが，本日実施した採血結果を基に回復とするか判断することとなった.

最終投与21日後	再考の結果，集取した情報を総合的に判断し，大腸憩室からの出血は当日に止血したと考え，SAEとして報告した「大腸憩室出血」の転帰は，投与13日目に回復とする．AEとして報告している「貧血」については，中止時（最終投与14日後）の臨床検査結果から，血球数がやや低値であったため軽快とし，継続して追跡調査を実施することとした．
最終投与28日後	他院より入院時に使用した治療薬情報を入手した．
最終投与35日後	情報収集が完了し，SAE対象事象も回復しているため，報告を終了とする．

【被験者識別コード：H-09（FYU-981 2 mg 群）】

有害事象名（PT）：前立腺癌

・被験者背景

性別：男性，年齢（同意取得時）：66 歳

身長：[redacted]cm，体重：[redacted]kg

原疾患の罹病期間：1 年以上 10 年未満

合併症：高血圧症，脂質異常症，前立腺肥大症，花粉症

重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤：フェブリク錠（高尿酸血症），フリバス錠（合併症：前立腺肥大症），ミコンビ配合錠（合併症：高血圧症），アムロジピン錠（合併症：高血圧症），トライコア錠（合併症：脂質異常症）

・有害事象詳細

有害事象名（医師記載名）：前立腺癌

重症度：軽度，重篤度：重篤，投与の継続：治験薬投与終了後

発現日：[redacted]（最終投与 61 日後）

転帰日（転帰）：[redacted]（最終投与 129 日後）（不変）

治療の有無：なし

因果関係：関連なし

因果関係の判定理由：その他（時間的な合理性がないと判断したため）

・経過

	経過
投与22日前	FYU-981-006治験参加．
投与1日目	初期 I 治験薬投与開始．
投与15日目	初期 II 治験薬投与開始．
投与16日目	他院にて PSA 測定（9.00 ng/ml）
投与29日目	維持期治験薬投与開始．
投与84日目（最終投与日）	治験薬投与終了．U-NAG 値上昇が回復と判断されないため，追跡調査開始．
最終投与28日後	追跡調査実施．NAG 値高値のため追跡継続．
最終投与44日後	他院にて PSA 高値の為，MRI を撮像．前立腺癌を指摘された．
最終投与56日後	追跡調査実施．NAG 値高値のため追跡継続．
最終投与61日後	他院にて針生検施行．Adenocarcinoma,Gleason：3+4=7
最終投与84日目	追跡調査実施．来院時，被験者より前立腺癌の報告を受ける．
最終投与85日後	因果関係は否定されており治験実施計画書上は報告対象外だが，SAE として「前立腺癌」を依頼者に報告すると治験責任医師が判断した．
最終投与130日後	治験責任医師が，因果関係が否定できることに変わりはなく，事象の特性から回復まで追跡する必要はないと判断した．

c）他の重要な有害事象

本治験の他の重要な有害事象一覧表を表 2.7.6.14-11 に示した．なお，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，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が 4 例 4 件に認められた（被験者識別コード：A-03，C-31，E-16 及び H-10）．A-03（FYU-981 2 mg 群）の有害事象名は「坐骨神経痛」で，重症度は「中等度」，因果関係は「関連なし」と判定された．C-31（プラセボ群）の有害事象名（PT）は「尿中 β2 ミクログロブリン増加」で，重症度は「軽度」，因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された．E-16（プラセボ群）の有害事象名は「胃腸炎」で，重症度は「軽度」，因果関係は「多分関連なし」と判定された．H-10（FYU-981 1 mg 群）の有害事象名は「痛風関節炎（左足関節）」で，重症度は「軽度」，因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された．

また，重症度が中等度以上の有害事象のうち重篤な有害事象を除いた事象が 6 例 7 件に認められた（被験者識別コード：A-03，A-07，F-18，G-07，G-27 及び M-20）．A-03（FYU-981 2 mg 群）は「坐骨神経痛」であった．A-07（FYU-981 0.5 mg 群）の有害事象名は「痛風関節炎（右アキレス腱付着部）」で，因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された．F-18（FYU-981 4 mg 群）の有害事象名は「痛風関節炎（右母趾 MP 関節）」で，因果関係は「多分関連あり」と判定された．G-07（FYU-981 1 mg 群）の有害事象名は「貧血」で，因果関係は「関連なし」と判定された．G-27（FYU-981 1 mg 群）の有害事象名は「痛風関節炎（左第一趾，左外踵部）」で，因果関係は両部位ともに「多分関連あり」と判定された．M-20（FYU-981 2 mg 群）の有害事象名は「痛風関節炎（右肘）」で，因果関係は「多分関連あり」と判定された．

表 2.7.6.14-11　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-006）

投与群	被験者識別コード	医師記載有害事象名	MedDRA/J Ver.19.0 PT（基本語）	発現時期	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	重症度	因果関係
プラセボ群	C-31	β2-MG 尿高値	尿中 β2 ミクログロブリン増加	初期 I	軽快（なし）	中止	軽度	関連あるかもしれない
	E-16	急性胃腸炎	胃腸炎	維持期	軽快（あり）	中止	軽度	多分関連なし
0.5 mg 群	A-07	痛風関節炎（右アキレス腱付着部）	痛風性関節炎	初期 II	消失（回復）（あり）	継続	中等度	関連あるかもしれない
1 mg 群	G-07	貧血	貧血	初期 I	軽快（あり）	継続	中等度	関連なし
	G-27	痛風関節炎（左第一趾）	痛風性関節炎	維持期	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり
	G-27	痛風関節炎（左外踵部）	痛風性関節炎	維持期	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり
	H-10	痛風関節炎（左足関節）	痛風性関節炎	維持期	消失（回復）（あり）	継続	軽度	関連あるかもしれない
2 mg 群	A-03	坐骨神経痛	坐骨神経痛	初期 II	消失（回復）（あり）	中止	中等度	関連なし
	M-20	痛風関節炎（右肘）	痛風性関節炎	初期 II	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり
4 mg 群	F-18	痛風関節炎（右母趾 MP 関節）	痛風性関節炎	維持期	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり

0.5 mg 群：FYU-981 0.5 mg 群，1 mg 群：FYU-981 1 mg 群，2 mg 群：FYU-981 2 mg 群，4 mg 群：FYU-981 4 mg 群
［CSR FYU-981-006（資料 5.3.5.1-2）表 14.3.1.1，表 14.3.2.2，表 16.2.7.3，表 16.2.7.4，表 16.2.7.5 改変］

3) 痛風性関節炎

本治験の痛風性関節炎は，FYU-981 0.5 mg群で40例中1例（2.5%），1 mg群で42例中2例（4.8%），2 mg群で39例中3例（7.7%）及び4 mg群で40例中3例（7.5%）認められ，プラセボ群では認められなかった（表2.7.6.14-10）．なお，痛風性関節炎は全て因果関係ありと判定され，副作用であった．時期別の痛風性関節炎の発現状況について，表2.7.6.14-12に示した．初期Iでは，FYU-981群全体で2例（1.2%），初期IIでは，FYU-981群全体で3例（1.9%）であった．維持期において，FYU-981 1 mg群で2例（4.9%），2 mg群で3例（7.9%），4 mg群で3例（7.5%）であった．

表2.7.6.14-12 痛風性関節炎の発現例数・発現率（時期別） (FYU-981-006)

時期	プラセボ群			FYU-981 0.5 mg群			FYU-981 1 mg群			FYU-981 2 mg群			FYU-981 4 mg群			FYU-981群 全体		
	解析対象例数	発現症例数	発現率	解析対象例数	発現症例数	発現率	解析対象例数	発現症例数	発現率	解析対象例数	発現症例数	発現率	解析対象例数	発現症例数	発現率	解析対象例数	発現症例数	発現率
初期I[1)]	39	0	0.0	40	0	0.0	42	1	2.4	39	0	0.0	40	1	2.5	161	2	1.2
初期II[2)]	39	0	0.0	40	1	2.5	41	1	2.4	39	1	2.6	40	0	0.0	160	3	1.9
維持期	39	0	0.0	40	0	0.0	41	2	4.9	38	3	7.9	40	3	7.5	159	8	5.0

発現率：%

[1)]：FYU-981群は、いずれも0.25 mg/日投与

[2)]：FYU-981群は、いずれも0.5 mg/日投与

[CSR FYU-981-006（資料5.3.5.1-2）表14.3.1.18改変]

4) 臨床検査

臨床検査値の推移については，投与前値からの変化量で有意差の認められた臨床検査項目が散見されたが，その変化量は大きいものではなく，そのほとんどが基準値内での変動であり，臨床的に問題ないものと考えられた．また，個々の被験者において，基準値外の値が散見されたが，そのほとんどが臨床的に問題のない変動と判断された．

個々の臨床検査値において異常変動（有害事象）が認められた項目は，プラセボ群（39例）で，好酸球，CPK，NAG，AMG，尿潜血及び尿ケトン体で各1例（2.6%），中性脂肪及びBMGで各2例（5.1%），0.5 mg群（40例）で，AST，LDH及び尿蛋白で各1例（2.5%），ALT，γ-GTP及びNAGで各2例（5.0%），CPK及びBMGで各3例（7.5%），1 mg群（42例）で，白血球数，赤血球数，ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，好酸球，中性脂肪，ALT，γ-GTP，CPK，尿糖，尿潜血及び尿沈渣（鏡検）で各1例（2.4%），AST及びBMGで各2例（4.8%），NAGで3例（7.1%），2 mg群（39例）で，アミラーゼ及びAMGで各1例（2.6%），白血球数，AST，ALT及びγ-GTPで各2例（5.1%），BMGで3例（7.7%），NAGで4例（10.3%），4 mg群（40例）で，総ビリルビン，LDH，CPK，血糖及び尿蛋白で各1例（2.5%），γ-GTP，NAG及びAMGで各2例（5.0%），BMGで4例（10.0%）であった．これらの内，プラセボ群で4例（10.3%），0.5 mg群で3例（7.5%），1 mg群で5例（11.9%），2 mg群で5例（12.8%），4 mg群で4例（10.0%）が副作用と判定された．

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

本治験の収縮期血圧において，FYU-981 1 mg群の投与2週後，2 mg群の投与8週後，4 mg群の投与2週後に，脈拍数において，プラセボ群の投与12週後，0.5 mg群の投与8，12週後，2 mg群の投与2，4，8，12週後，4 mg群の投与2，4，8，12週後に投与前値との有意差が認められた（対応のあるt検定：$p<0.05$）．一方，バイタルサイン（血圧，脈拍数）で異常変動（有害事象）が認められたものはなかった．

本治験の12誘導心電図については，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（Wilcoxonの符号付順位和検定：$p>0.05$）．また，FYU-981 1 mg群で1例（2.4%），プラセボ群で1例（2.6%）に異常変動（有害事象）が認められたが，いずれも軽度，非重篤であり，特に処置することなく回復した．

（7）まとめ

本薬は維持期用量としてFYU-981 0.5 mgから4 mg群の間で用量に依存した血清尿酸値低下率を示すことが確認された．安全性においては，痛風性関節炎の発現率にFYU-981の用量依存性はなく，プラセボ群と各FYU-981群の痛風性関節炎の発現率を比較しても有意差は認められなかった．また，重篤な有害事象がFYU-981 1 mg群で2例2件，2 mg群で1例1件認められたが，いずれも因果関係は否定され，FYU-981群に偏った有害事象及び副作用も認められず，安全性にも問題ないことが確認された．

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］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.15-1に示した.

表2.7.6.15-1　試験方法の概要（FYU-981-011）

項目	内容
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，投与終了時における血清尿酸値低下率を主要評価項目として，FYU-981（初期I：0.5 mg，初期II：1 mg，維持期：2 mg）及びベンズブロマロン（初期I：25 mg，初期II：50 mg，維持期：50 mg）をランダム化割付，二重盲検法により14週間［初期：6週間（初期I：2週間，初期II：4週間），維持期：8週間］経口投与し，FYU-981のベンズブロマロンに対する非劣性を検証する．また，両群の安全性についても併せて検討する．
試験のデザイン	多施設共同，ランダム化（動的割付），ベンズブロマロン対照，二重盲検，用量漸増，並行群間比較
開発フェーズ	第III相試験
被験者母集団	痛風を含む高尿酸血症患者
選択基準	(1) 血清尿酸値（割付日前14日以内の前観察期間の検査） 1) 痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL以上 2) 高尿酸血症患者（合併症*あり）：8.0 mg/dL以上 3) 高尿酸血症患者（合併症*なし）：9.0 mg/dL以上 *：高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームの治療又は診断を受けている患者 (2) 日本人 (3) 年齢が20歳以上の患者（同意取得時） (4) 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 (5) 外来患者
除外基準	(1) 痛風性関節炎が，割付日の14日前までに消失していない患者 (2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 1) レッシュ-ナイハン症候群 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群） 5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌） 6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血） 7) 腫瘍融解症候群 8) 横紋筋融解症 9) 甲状腺機能低下症 10) 多発性嚢胞腎 11) 鉛中毒・鉛腎症 12) ダウン症候群 13) 家族性若年性痛風腎症 14) 高乳酸血症 15) I型糖原病 (3) 前観察開始日の14日前から割付日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した患者 (4) 前観察開始日の14日前から割付日までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤の用法・用量を変更した患者 (5) 前観察期間の病型分類において，「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者 (6) 腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）の合併のある患者 (7) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者 (8) 前観察期間の検査でHbA1c（NGSP値）が8.4%以上の患者 (9) 悪性新生物の合併あるいは既往（同意取得日前5年間）のある患者 (10) 重篤な心疾患（例えば心不全，不安定狭心症）を有する患者，あるいは同意取得日前1年以内に心筋梗塞，狭心症発作を起こした患者 (11) 脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）を有する患者，あるいは同意取得日前1年以内に脳梗塞を起こした患者 (12) 肝障害患者［「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」グレード2を目安］，あるい

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>は前観察期間の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者
（13）前観察期間の検査でeGFRが30 mL/min/1.73m^{2}未満の患者
（14）前観察期間の検査で収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者
（15）ベンズブロマロン又はその他の薬物アレルギー（過敏症を含む）の既往がある患者
（16）妊婦又は妊娠している可能性がある患者，授乳中の患者，治験参加期間中に妊娠を希望する女性患者，あるいは挙児希望の男性患者
（17）割付日前12週間以内に他の臨床試験（臨床研究，医療機器の試験及び製造販売後臨床試験を含む）に参加した患者
（18）その他，治験責任（分担）医師が治験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>200例（各群100例）

【設定根拠】
臨床第II相試験（IIb試験）より，本試験における本剤2 mg群での投与終了時の血清尿酸値低下率を42%と仮定した．また，ベンズブロマロンの製造販売後調査[1]において，ベンズブロマロン25～50 mg/日を投与した際の血清尿酸値低下率は37%であったことより，ベンズブロマロン50 mg/日を投与した際の血清尿酸値低下率を37%と仮定した．各群の標準偏差を10.0%，検出力を90%として，有意水準片側2.5%で本剤のベンズブロマロンに対する非劣性（非劣性マージン10%）を検証するために必要な症例数を算出すると1群あたり10例となった．安全性評価の例数及び中止等によるデータ不採用例の発生を考慮し，症例数は1群100例と設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981錠：1錠中にFYU-981を0.25 mg又は1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠
FYU-981錠プラセボ：FYU-981及びベンズブロマロンを含まず，FYU-981錠0.25 mg及びFYU-981錠1 mgと外観上識別不能な白色～淡黄白色の素錠
ベンズブロマロンカプセル：1カプセル中にベンズブロマロン錠25 mgとプラセボ各1錠，又はベンズブロマロン錠25 mg 2錠を封入する褐色不透明の硬カプセル（外径約8 mm，全長約13.5 mm）
ベンズブロマロンカプセルプラセボ：1カプセル中にプラセボ2錠を封入する褐色不透明の硬カプセルであり，ベンズブロマロンカプセル25 mg及びベンズブロマロンカプセル50 mgと重量並びに外観が識別不能な製剤（外径約8 mm，全長約13.5 mm）</td></tr>
<tr><td>用法・用量
投与期間</td><td>FYU-981-011試験の投与群として以下に示す2群を設定し，朝食後に1日1回経口投与する．初期Iは錠剤2個とカプセル1個を2週間，初期IIは錠剤1個とカプセル1個を4週間，維持期は錠剤2個とカプセル1個を8週間経口投与する．

<table>
<tr><th></th><th colspan="2">初期I（2週間）</th><th colspan="2">初期II（4週間）</th><th colspan="2">維持期（8週間）</th></tr>
<tr><th></th><th>製剤及び数量</th><th>1日用量</th><th>製剤及び数量</th><th>1日用量</th><th>製剤及び数量</th><th>1日用量</th></tr>
<tr><td>FYU-981群</td><td>0.25 0.25 P</td><td>0.5 mg</td><td>1 P</td><td>1 mg</td><td>1 1 P</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>ベンズブロマロン群</td><td>P P 25</td><td>25 mg</td><td>P 50</td><td>50 mg</td><td>P P 50</td><td>50 mg</td></tr>
</table>
0.25 1 ：FYU-981錠 0.25 mg又は1 mg
P ：FYU-981錠プラセボ
25 50 ：ベンズブロマロンカプセル 25 mg又は 50 mg
P ：ベンズブロマロンカプセルプラセボ</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目
：時期</td><td>被験者背景：前観察期間又はWash out期間
病型分類：前観察期間
eGFR：前観察期間
腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：前観察期間又はWash out期間
治験薬の服用状況：投与2，6，10，14週後又は中止時
血清尿酸値：前観察期間，投与2，6，10，14週後又は中止時
自他覚随伴症状：前観察期間，割付日，投与2，6，10，14週後又は中止時
バイタルサイン：前観察期間，投与2，6，10，14週後又は中止時
12誘導心電図：前観察期間，投与14週後又は中止時
臨床検査：前観察期間，投与2，6，10，14週後又は中止時</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【有効性評価項目】
（1）主要評価項目</td></tr>
</table>

項目	内容
	投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 血清尿酸値低下率（%）＝（投与前値-投与終了時における投与後値）/投与前値×100 （2）副次評価項目 1）各時点（投与2，6，10，14週後）及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率* *：血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（%）=投与終了時又は各時点の血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数/有効性評価対象症例数×100 2）各時点（投与2，6，10，14週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率 3）各時点（投与2，6，10，14週後）及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量 4）各時点（投与前，投与2，6，10，14週後）及び投与終了時における血清尿酸値 【安全性評価項目】 （1）有害事象 （2）副作用 （3）痛風関節炎 （4）臨床検査値，バイタルサイン，12誘導心電図
解析対象	最大の解析対象集団（FAS） 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 安全性解析対象集団（SP） 【定義】 （1）最大の解析対象集団（FAS） 以下の基準を満たす被験者とした． 1）選択基準に合致し，除外基準に抵触しない症例 2）治験薬を1回以上服用した症例 3）有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている症例 4）重大なGCP違反をしていない症例 （2）治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 最大の解析対象集団（FAS）のうち，以下の基準を満たす被験者とした． なお，基準を満たさない場合でも，症例検討会において有効性評価に影響しないと判断された症例については，PPSに含めることとした． 1）治験薬投与期間中，14週間の評価がなされている症例 2）治験薬投与期間中の治験薬の服用率が70%以上の症例 3）治験実施計画書からの逸脱がない症例 （3）安全性解析対象集団（SP） 以下の基準を満たす被験者とした． 1）治験薬を1回以上服用した症例 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 3）重大なGCP違反をしていない症例
解析方法	【被験者背景】 FAS，PPS及びSPに対し，被験者背景［性別，年齢，Wash outの有無，尿路結石の既往の有無，家族歴の有無，飲酒習慣の有無，痛風・高尿酸血症の経緯（罹病期間，治療歴の有無，治療期間，痛風性関節炎の既往の有無，痛風結節の有無），身長，体重，BMI，血清尿酸値（割付日に最も近い検査日の測定値），病型分類，eGFR，合併症の有無，前治療薬（療法）・併用薬（療法）の有無］について度数集計あるいは要約統計量を算出した． 【服用率】 FAS，PPS及びSPに対し，各時期及び投与期間全体の服用率について4段階（90%以上，70%以上90%未満，50%以上70%未満，50%未満）に分類して頻度を示した． 【有効性】 FASを主たる解析対象集団として以下の解析を行った．また，PPSを副次解析集団として同様な解析を行った．データは適宜，図表にまとめて提示した．また，投与前値については，割付日に最も近い検査日の測定値とした． （1）主要評価項目 主要評価項目について以下の解析を行った． 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率について，以下の通り解析を行った． 投与群ごとの血清尿酸値低下率の基礎統計量及び両側95%信頼区間を算出し，ベンズブロマロンに対するFYU-981の非劣性（Δ=10%）を検証した．また，感度分析を実施した． （2）副次評価項目 副次評価項目について，以下の通り解析を行った． 1）各時点及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率 各時点（投与2，6，10，14週後）及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率及び

項目	内容
	その両側95%信頼区間を群別に算出し，群間比較を行った． 2）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率 　各時点（投与2，6，10，14週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率の要約統計量及びその両側95%信頼区間を群別に算出し，時点ごとに群間比較を行った． 3）各時点及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量 　各時点（投与2，6，10，14週後）及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量の要約統計量及びその両側95%信頼区間を群別に算出し，時点ごとに群間比較を行った． 4）各時点及び投与終了時における血清尿酸値 　各時点（投与前，投与2，6，10，14週後）及び投与終了時における血清尿酸値の要約統計量及びその両側95%信頼区間を群別に算出し，群ごとに投与前後の比較を行った． 【安全性】 　SPについて解析を行った．なお，各解析は，群ごと，並びに時期全体及び時期ごとに実施した． （1）有害事象及び副作用 　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,1）～3）の解析を行った． 1）有害事象発現率及び副作用発現率を提示した． 2）分類別（器官別，因果関係別等）の発現率を提示した． 3）痛風性関節炎又はそれを除く有害事象発現率及び副作用発現率を提示した． （2）臨床検査値及びバイタルサイン 1）計量値に関しては，各時点（投与2，6，10，14週後）及び投与終了時の要約統計量及び両側95%信頼区間を算出し，投与前後の比較を行った． 2）順序カテゴリー値及び定性値に関しては，投与前値と各時点（投与2，6，10，14週後）及び投与終了時でクロス集計を行い，投与前後の比較を行った． 3）投与群ごとに異常変動率を提示した． （3）12誘導心電図 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，投与群ごとに投与前と投与14週後又は中止時に対してクロス集計を行い，投与前後の比較を行った． 2）投与群ごとに異常変動率を提示した． （4）痛風性関節炎 1）投与群ごとに発現率（例数）を提示した． 2）各時点（投与2，6，10，14週後）の発現率を提示した． 【有意水準】 　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． 【共変量による調整】 　共変量による調整は行わなかった． 【中間解析】 　本治験では，中間解析は計画しておらず，実施しなかった． 【多施設共同試験】 　1施設あたりの症例数が少ないため，施設間差を考慮した解析は実施しなかった． 【多重比較・多重性】 　本治験では，多重比較・多重性の検討は計画しておらず，実施しなかった． 【部分集団の解析】 　FASを対象に，治験実施計画書に規定された高尿酸血症病型分類別，投与前血清尿酸値別，投与前eGFR別，飲酒習慣の有無別及び痛風関節炎の既往の有無別を指標に層別解析を行った．
実施施設	[redacted] 他16医療機関
治験期間	[redacted]
公表文献	なし

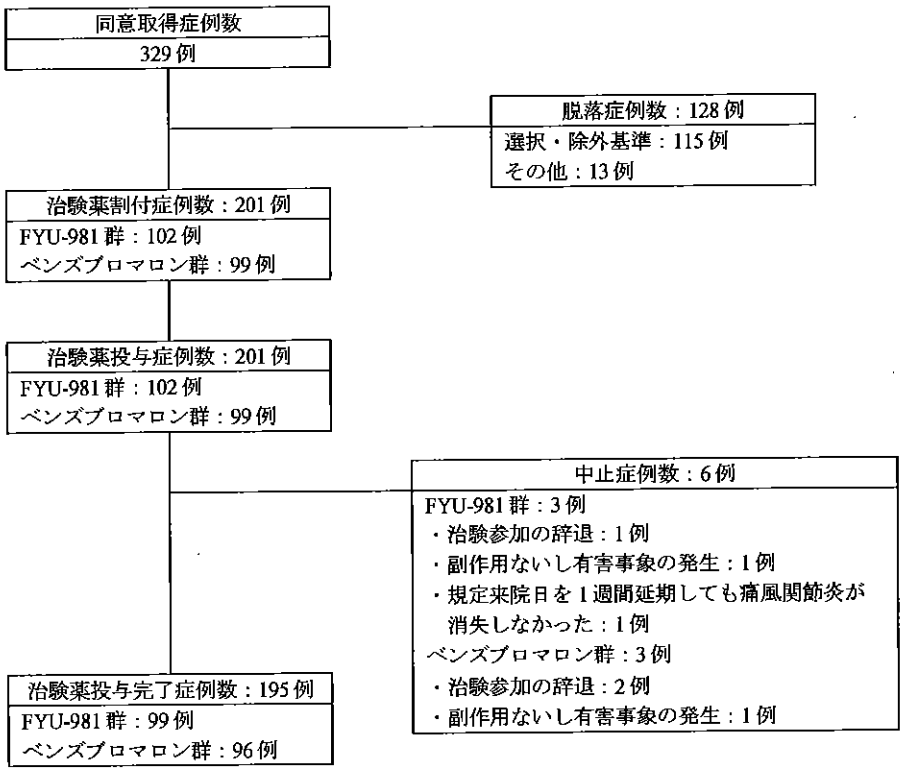
(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.15-1 に示した.

本治験では，329 例の同意取得がなされた．このうち，128 例が選択基準からの逸脱や除外基準に抵触したことに伴い脱落し，適格であることが確認された 201 例に治験薬が割付けられた（FYU-981 群：102 例，ベンズブロマロン群：99 例）.

また，201 例の被験者に対して治験薬の投与が開始されたが，6 例が中止となった．投与完了例数は FYU-981 群が 99 例，ベンズブロマロン群が 96 例で，全体では 195 例であった.

図 2.7.6.15-1　被験者の内訳（FYU-981-011）



[CSR FYU-981-011（資料 5.3.5.1-3）図 10.1.1.1，表 10.1.1.1，表 10.1.1.2，表 10.1.1.3 改変]

(3) 解析したデータセット

有効性の解析対象集団は，治験実施計画書の規定に基づき，FAS を主たる解析対象集団，PPS を副次解析対象集団とし，安全性の解析対象集団は，SP とした．解析したデータセットを表 2.7.6.15-2 に示した．

FAS では，選択基準に合致せず，除外基準に抵触した症例 1 例が解析から除外され，PPS では，FAS のうち治験薬投与期間中，14 週間の評価がなされなかった症例 11 例（うち逸脱症例 5 例）及び逸脱症例 13 例の計 19 例が解析から除外された．その結果，FAS 採用例数は 200 例（FYU-981 群：102 例，ベンズブロマロン群：98 例）及び PPS 採用例数は 181 例（FYU-981 群：91 例，ベンズブロマロン群：90 例）であった．また，SP では治験薬投与症例数 201 例（FYU-981 群：102 例，ベンズブロマロン群：99 例）の全症例が採用された．

表 2.7.6.15-2　解析したデータセット（FYU-981-011）

対象集団	例数		
	全体	FYU-981 群	ベンズブロマロン群
割付例	201	102	99
投与例	201	102	99
SP			
SP 採用例	201	102	99
SP 不採用例	0	0	0
FAS			
FAS 採用例	200	102	98
FAS 不採用例	1	0	1
・選択基準に合致せず，除外基準に抵触した	1	0	1
PPS			
PPS 採用例	181	91	90
PPS 不採用例	19	11	8
・治験薬投与期間中，14 週間の評価がなされなかった	11	6	5
・治験実施計画書から逸脱した	13	8	5

[CSR FYU-981-011（資料 5.3.5.1-3）表 11.1.1.1 改変]

(4) 被験者背景

FAS における被験者背景を表 2.7.6.15-3 に示した．

各投与群（FYU-981 群，ベンズブロマロン群）の投与前血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，それぞれ 8.90±1.16 及び 8.92±1.28 mg/dL であった．

表 2.7.6.15-3　被験者背景（FYU-981-011）

項目名	分類	全体合計 (200例)	FYU-981群 (102例)	ベンズブロマロン群 (98例)
性別	男	198 (99.0)	100 (98.0)	98 (100.0)
	女	2 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	54.8±10.3	55.0±10.3	54.7±10.4
	最大値-最小値	76-23	76-23	75-33
	中央値	55.0	55.0	54.0
身長（cm）	平均値±標準偏差	169.98±7.02	170.95±6.75	168.96±7.18
	最大値-最小値	191[redacted]-152[redacted]	184[redacted]-152[redacted]	191[redacted]-152[redacted]
	中央値	169.95	170.80	168.15
体重（kg）	平均値±標準偏差	75.30±12.95	75.73±13.30	74.85±12.63
	最大値-最小値	113[redacted]-45[redacted]	113[redacted]-45[redacted]	109[redacted]-50[redacted]
	中央値	74.10	74.40	73.30
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	25.96±3.94	25.80±3.98	26.14±3.91
	最大値-最小値	43.5-16.6	43.5-19.7	38.5-16.6
	中央値	25.50	25.30	25.75
eGFR（$mL/min/1.73m^2$）	平均値±標準偏差	65.8±11.8	65.3±11.5	66.2±12.1
	最大値-最小値	103-36	103-42	91-36
	中央値	65.0	65.0	65.0
血清尿酸値（mg/dL）	平均値±標準偏差	8.91±1.21	8.90±1.16	8.92±1.28
	最大値-最小値	13.5-7.0	12.3-7.1	13.5-7.0
	中央値	8.65	8.65	8.65
Wash outの有無	なし	52 (26.0)	29 (28.4)	23 (23.5)
	あり	148 (74.0)	73 (71.6)	75 (76.5)
合併症の有無	なし	18 (9.0)	11 (10.8)	7 (7.1)
	あり	182 (91.0)	91 (89.2)	91 (92.9)
尿路結石の既往の有無	なし	175 (87.5)	92 (90.2)	83 (84.7)
	あり	25 (12.5)	10 (9.8)	15 (15.3)
前治療薬（療法）の有無	なし	51 (25.5)	27 (26.5)	24 (24.5)
	あり	149 (74.5)	75 (73.5)	74 (75.5)
併用薬（療法）の有無	なし	16 (8.0)	7 (6.9)	9 (9.2)
	あり	184 (92.0)	95 (93.1)	89 (90.8)
治療歴（高尿酸血症）の有無	なし	51 (25.5)	28 (27.5)	23 (23.5)
	あり	149 (74.5)	74 (72.5)	75 (76.5)
痛風関節炎の既往の有無	なし	40 (20.0)	19 (18.6)	21 (21.4)
	あり	160 (80.0)	83 (81.4)	77 (78.6)
痛風結節の有無	なし	199 (99.5)	101 (99.0)	98 (100.0)
	あり	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0.0)
家族歴の有無	なし	152 (76.0)	77 (75.5)	75 (76.5)
	あり	48 (24.0)	25 (24.5)	23 (23.5)
飲酒習慣の有無	なし	60 (30.0)	35 (34.3)	25 (25.5)
	あり	140 (70.0)	67 (65.7)	73 (74.5)
病型	尿酸排泄低下型	181 (90.5)	91 (89.2)	90 (91.8)
	混合型+正常型	19 (9.5)	11 (10.8)	8 (8.2)

計数値・名義尺度はn（%）
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.1.1.2，表14.1.2.2改変］

(5) 有効性の結果

1) 主要評価項目

主要評価項目として，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率を検討した．FASにおける要約統計量を表2.7.6.15-4に，その低下率（平均値+標準偏差）を図2.7.6.15-2に示した．

FASを対象とした各投与群（FYU-981群，ベンズブロマロン群）の投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ45.92±11.94及び43.87±11.84%であった．FYU-981群のベンズブロマロン群に対する平均値の差の両側95%信頼区間は-1.27～5.37%であり，両側95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性マージン（-10%）を上回ったため，FYU-981群のベンズブロマロン群に対する非劣性が検証された．また，非劣性マージン（Δ=10%）を考慮した2標本t検定では，投与群間に有意差が認められた（$p < 0.001$）．

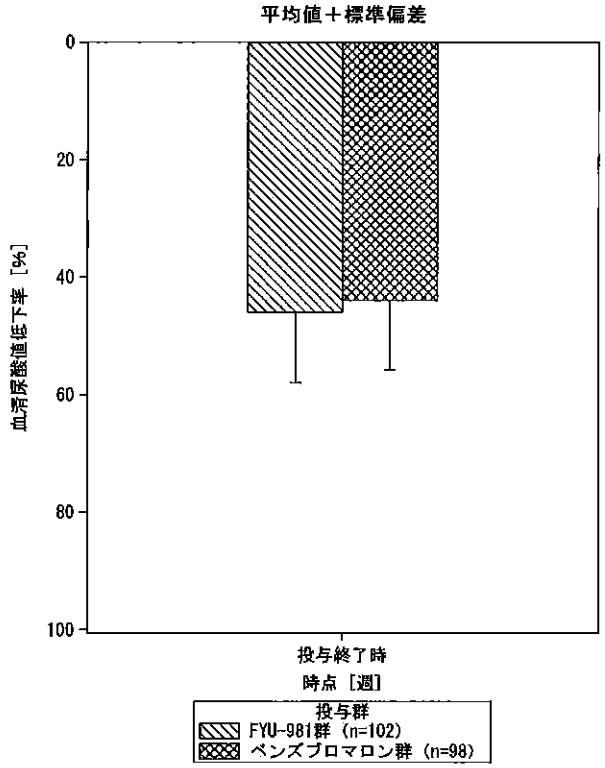
表2.7.6.15-4　投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-011）

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

単位：%，*：p<0.05

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

図2.7.6.15-2　投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-011）



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

2）副次評価項目

a）各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

各時点（投与 2，6，10，14 週後，投与終了時）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率を検討した．FAS における頻度集計を表 2.7.6.15-5 に，その推移を図 2.7.6.15-3 に示した．

FAS において，投与 2 週後の各投与群（FYU-981 群，ベンズブロマロン群）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は，それぞれ 23.76（24/101 例）及び 60.20%（59/98 例），投与 6 週後では，それぞれ 57.58（57/99 例）及び 87.63%（85/97 例），投与 10 週後では，それぞれ 90.00（90/100 例）及び 80.00%（76/95 例），投与 14 週後では，それぞれ 87.23（82/94 例）及び 84.95%（79/93 例），投与終了時では，それぞれ 86.27（88/102 例）及び 83.67%（82/98 例）であった．投与群間において，投与 2，6 週後では有意差が認められ（Fisher Exact 検定：$p < 0.001$），投与 10，14 週後，投与終了時では有意差が認められなかった（同：$p > 0.05$）．

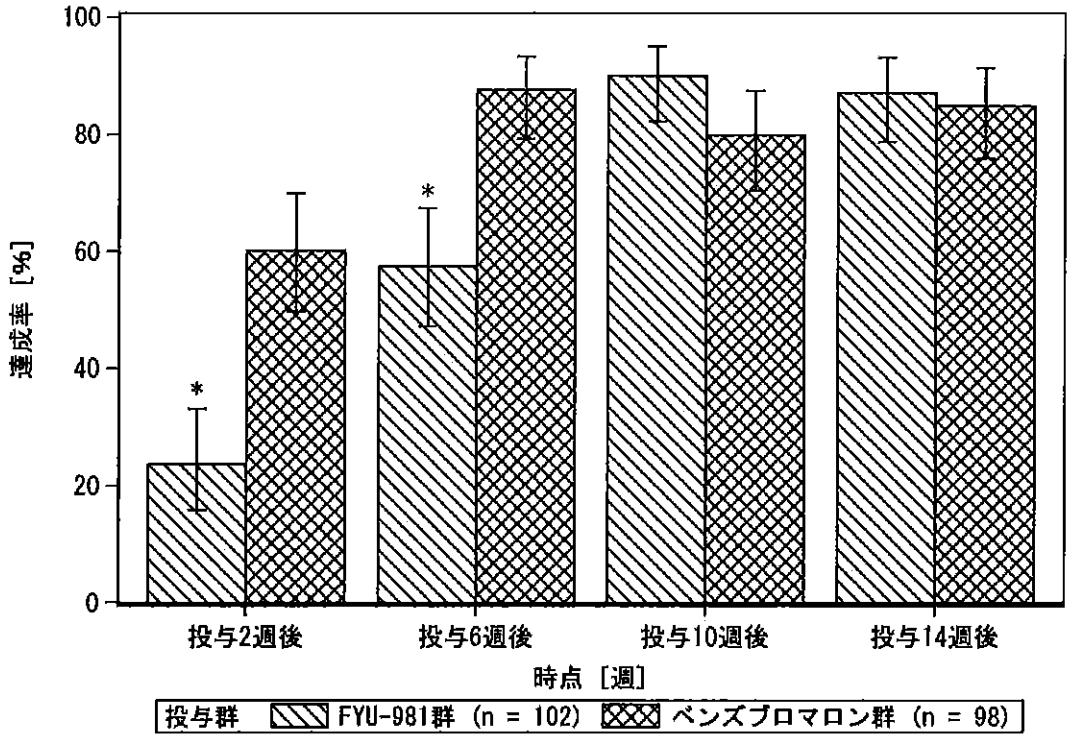
表 2.7.6.15-5　各時点（投与 2，6，10，14 週後，投与終了時）における
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-011）

投与群	時点	対象例数	達成例数	非達成例数	達成率[%]	達成率[%]の両側95%信頼区間	Fisher Exact 検定 両側 p 値
FYU-981 群	投与 2 週後	101	24	77	23.76	15.86～33.26	p<0.001*
	投与 6 週後	99	57	42	57.58	47.23～67.45	p<0.001*
	投与 10 週後	100	90	10	90.00	82.38～95.10	p=0.069
	投与 14 週後	94	82	12	87.23	78.76～93.23	p=0.678
	投与終了時	102	88	14	86.27	78.04～92.29	p=0.693
ベンズブロマロン群	投与 2 週後	98	59	39	60.20	49.82～69.96	
	投与 6 週後	97	85	12	87.63	79.39～93.44	
	投与 10 週後	95	76	19	80.00	70.54～87.51	
	投与 14 週後	93	79	14	84.95	76.03～91.52	
	投与終了時	98	82	16	83.67	74.84～90.37	

*：p<0.05

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

図 2.7.6.15-3　各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-011）



n：症例数，*：p<0.05
[CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）図14.2.2.1]

b）各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率

各時点（投与 2，6，10，14 週後，投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値低下率を検討した．FAS における要約統計量を表 2.7.6.15-6 に，経時推移（平均値±標準偏差）（投与終了時除く）を図 2.7.6.15-4 に示した．

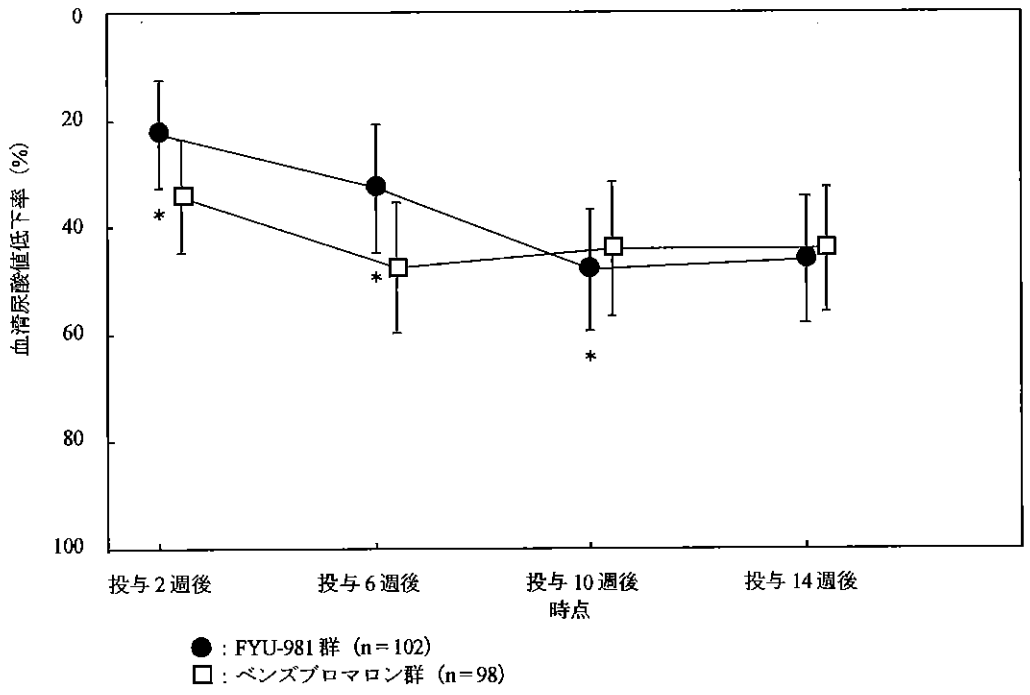
FAS において，投与 2 週後の各投与群（FYU-981 群，ベンズブロマロン群）の投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，それぞれ 22.55±10.17 及び 34.28±10.55%，投与 6 週後では，それぞれ 32.79±12.00 及び 47.59±12.32%，投与 10 週後では，それぞれ 48.11±11.44 及び 44.15±12.56%，投与 14 週後では，それぞれ 46.21±11.90 及び 44.16±11.66%，投与終了時では，それぞれ 45.92±11.94 及び 43.87±11.84%であった．投与群間において，投与 2，6，10 週後では有意差が認められたが（2 標本 t 検定：それぞれ $p < 0.001$，$p < 0.001$，$p=0.022$），投与 14 週後，投与終了時では有意差が認められなかった（同：$p > 0.05$）．

表 2.7.6.15-6　各時点（投与 2，6，10，14 週後，投与終了時）における
血清尿酸値低下率（FYU-981-011）

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

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

図 2.7.6.15-4　各時点（投与 2，6，10，14 週後）における血清尿酸値低下率
(FYU-981-011)



平均値±標準偏差，n：症例数，*：p<0.05
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）図14.2.3.1改変］

c）各時点における投与前値からの血清尿酸値変化量

各時点（投与2，6，10，14週後，投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量を検討した．FASにおける要約統計量を表2.7.6.15-7に，経時推移（平均値±標準偏差）（投与終了時を除く）を図2.7.6.15-5に示した．

FASにおいて，投与2週後の各投与群（FYU-981群，ベンズブロマロン群）の投与前値からの血清尿酸値変化量（平均値±標準偏差）は，それぞれ-2.03±0.99及び-3.07±1.08 mg/dL，投与6週後では，それぞれ-2.94±1.20及び-4.27±1.35 mg/dL，投与10週後では，それぞれ-4.28±1.18及び-3.96±1.32 mg/dL，投与14週後では，それぞれ-4.12±1.26及び-3.98±1.30 mg/dL，投与終了時では，それぞれ-4.10±1.25及び-3.94±1.30 mg/dLであった．各投与群において，全時点で投与前と比べて有意差が認められた（対応のあるt検定：$p < 0.001$）．また，投与群間において，投与2，6週後では有意差が認められたが（2標本t検定：$p < 0.001$），投与10，14週後，投与終了時では有意差が認められなかった（同：$p > 0.05$）．

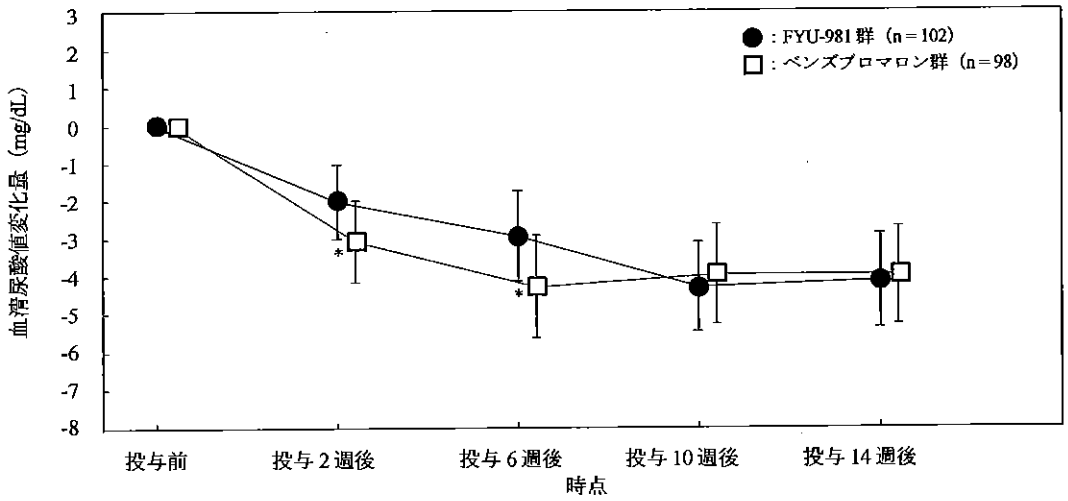
表2.7.6.15-7　各時点（投与2，6，10，14週後，投与終了時）における血清尿酸値変化量（FYU-981-011）

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

単位：mg/dL，*：$p<0.05$

［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.2.4.1改変］

図 2.7.6.15-5　各時点（投与 2，6，10，14 週後）における
血清尿酸値変化量（FYU-981-011）



平均値±標準偏差，n：症例数，*：p<0.05
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）図14.2.4.1改変］

d）各時点における血清尿酸値

各時点（投与前，投与 2，6，10，14 週後，投与終了時）における血清尿酸値を検討した．FAS における要約統計量を表 2.7.6.15-8 に，経時推移（平均値±標準偏差）（投与終了時を除く）を図 2.7.6.15-6 に示した．

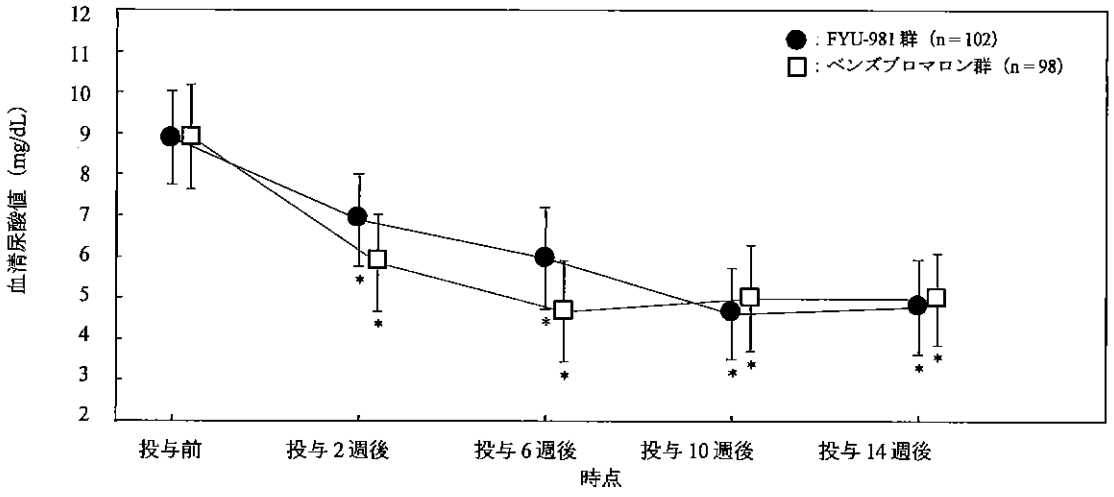
FAS において，投与前の各投与群（FYU-981 群，ベンズブロマロン群）の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，それぞれ 8.90±1.16 及び 8.92±1.28 mg/dL，投与 2 週後では，それぞれ 6.88±1.13 及び 5.85±1.19 mg/dL，投与 6 週後では，それぞれ 5.97±1.25 及び 4.66±1.23 mg/dL，投与 10 週後では，それぞれ 4.61±1.12 及び 4.98±1.30 mg/dL，投与 14 週後では，それぞれ 4.76±1.15 及び 4.96±1.11 mg/dL，投与終了時では，それぞれ 4.80±1.15 及び 4.98±1.14 mg/dL であった．

表 2.7.6.15-8　各時点（投与前，投与 2，6，10，14 週後，投与終了時）における血清尿酸値（FYU-981-011）

投与群	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間	対応のあるt検定 両側p値	2標本t検定 両側p値
FYU-981 群	投与前	102	8.90	1.16	8.67～9.13	—	—
	投与 2 週後	101	6.88	1.13	6.66～7.11	—	—
	投与 6 週後	99	5.97	1.25	5.72～6.21	—	—
	投与 10 週後	100	4.61	1.12	4.38～4.83	—	—
	投与 14 週後	94	4.76	1.15	4.53～5.00	—	—
	投与終了時	102	4.80	1.15	4.57～5.02	—	—
ベンズブロマロン群	投与前	98	8.92	1.28	8.66～9.18	—	
	投与 2 週後	98	5.85	1.19	5.61～6.09	—	
	投与 6 週後	97	4.66	1.23	4.41～4.91	—	
	投与 10 週後	95	4.98	1.30	4.72～5.25	—	
	投与 14 週後	93	4.96	1.11	4.73～5.19	—	
	投与終了時	98	4.98	1.14	4.75～5.21	—	

単位：mg/dL
［CSR FYU-981-011（資料 5.3.5.1-3）表 14.2.5.1 改変］

図 2.7.6.15-6　各時点（投与前，投与 2，6，10，14 週後）における血清尿酸値（FYU-981-011）



平均値±標準偏差，n：症例数，*：p<0.05
［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）図14.2.5.1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.20.1」で読み替えて集計，記載した．

1）有害事象の要約

各投与群（FYU-981群，ベンズブロマロン群）における有害事象及び副作用の発現例数・発現率を表2.7.6.15-9に示した．

各投与群における有害事象は，FYU-981群で46/102例（45.1%），ベンズブロマロン群で40/99例（40.4%）認められた．有害事象の発現率において，投与群間で有意差は認められなかった（Fisher Exact検定：$p > 0.05$）．

各投与群における副作用は，FYU-981群で15/102例（14.7%），ベンズブロマロン群で15/99例（15.2%）認められた．副作用の発現率において，投与群間で有意差は認められなかった（Fisher Exact検定：$p > 0.05$）．

PT別で10%以上発現した有害事象は，FYU-981群で「上咽頭炎」13/102例（12.7%），5%以上発現した副作用は，FYU-981群で「痛風性関節炎」8/102例（7.8%），ベンズブロマロン群で「痛風性関節炎」5/99例（5.1%）であった．

表 2.7.6.15-9　有害事象一覧表（FYU-981-011）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	因果関係問わない		因果関係否定できない	
	FYU-981群	ベンズブロマロン群	FYU-981群	ベンズブロマロン群
症例数	102	99	102	99
合計	46（45.1）	40（40.4）	15（14.7）	15（15.2）
感染症及び寄生虫症				
気管支炎	1（1.0）			
胃腸炎		1（1.0）		
歯肉炎	1（1.0）			
上咽頭炎	13（12.7）	7（7.1）		
歯周炎	1（1.0）			
咽頭炎	2（2.0）	1（1.0）		
肺炎	1（1.0）			
扁桃炎		1（1.0）		
上気道感染	2（2.0）			
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ含む）				
胃癌		1（1.0）		
神経系障害				
頭痛	1（1.0）			
眼障害				
アレルギー性結膜炎		1（1.0）		
複視		1（1.0）		
心臓障害				
頻脈		1（1.0）		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喘息		1（1.0）		
上気道の炎症		1（1.0）		
胃腸障害				
下痢		1（1.0）		
歯肉肥厚		1（1.0）		
血便排泄		1（1.0）		1（1.0）
口内炎	1（1.0）			
心窩部不快感		1（1.0）		1（1.0）
食道不快感	1（1.0）		1（1.0）	
皮膚および皮下組織障害				
円形脱毛症		1（1.0）		1（1.0）
異汗性湿疹	1（1.0）			
湿疹	2（2.0）	3（3.0）		
脂漏性皮膚炎		1（1.0）		
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2（2.0）	2（2.0）		
関節炎	4（3.9）	2（2.0）	3（2.9）	1（1.0）
背部痛	1（1.0）	1（1.0）		
滑液包炎	1（1.0）		1（1.0）	
痛風性関節炎	8（7.8）	5（5.1）	8（7.8）	5（5.1）
筋骨格痛	1（1.0）			
四肢痛	1（1.0）			
関節周囲炎		1（1.0）		
筋骨格不快感		3（3.0）		1（1.0）
四肢不快感	1（1.0）	1（1.0）		1（1.0）
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感		1（1.0）		
末梢性浮腫	1（1.0）	1（1.0）		

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した

［CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.3.1.2，表14.3.1.3，表14.3.1.5，表14.3.1.10，表14.3.1.13，表14.3.1.17改変］

表 2.7.6.15-9　有害事象一覧表（FYU-981-011）（続き）

症例数（発現率［%］）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	因果関係問わない		因果関係否定できない	
	FYU-981群	ベンズブロマロン群	FYU-981群	ベンズブロマロン群
症例数	102	99	102	99
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（1.0）	2（2.0）		2（2.0）
尿中アルブミン陽性	1（1.0）			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（1.0）	2（2.0）		2（2.0）
尿中β２ミクログロブリン増加		3（3.0）		1（1.0）
血中ビリルビン増加	1（1.0）			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（2.0）	3（3.0）		1（1.0）
血中クレアチニン増加	2（2.0）	1（1.0）		
血中乳酸脱水素酵素増加	1（1.0）		1（1.0）	
血中尿素増加		2（2.0）		1（1.0）
好酸球数増加	1（1.0）	1（1.0）	1（1.0）	
尿中ブドウ糖陽性	1（1.0）	1（1.0）		
ヘマトクリット減少		1（1.0）		
ヘモグロビン減少		1（1.0）		
赤血球数減少		1（1.0）		
尿中アルブミン／クレアチニン比増加		1（1.0）		1（1.0）
傷害、中毒および処置合併症				
節足動物刺傷	1（1.0）			
手骨折		1（1.0）		
損傷	1（1.0）			
眼の擦過傷	1（1.0）			
肉離れ		1（1.0）		
挫傷	1（1.0）	1（1.0）		
創傷		2（2.0）		

*：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「多分関連なし」，「関連なし」の5段階で判定し，「明らかに関連あり」，「多分関連あり」及び「関連あるかもしれない」を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として集計した．

〔CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.3.1.2，表14.3.1.3，表14.3.1.5，表14.3.1.10，表14.3.1.13，表14.3.1.17改変〕

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

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ベンズブロマロン群で１例１件認められ，有害事象名は「胃癌」で，重症度は「高度」，因果関係は「多分関連なし」と判断された．

【被験者識別コード：C-20（ベンズブロマロン群）】

有害事象名：胃癌

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	なし
年齢（同意取得時）	59歳	痛風関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10年以上	家族歴	なし
治療期間	なし	飲酒習慣	あり
合併症	糖尿病，花粉症		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ウリンメット配合錠（尿アルカリ化），メトグルコ錠250 mg（合併症：糖尿病）		

・有害事象詳細

事象名	胃癌	重症度	高度
発現日	[redacted]：投与48日目（維持期）	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与43日後（不変）	投与の措置	投与継続
因果関係	多分関連なし	治療の有無	あり [redacted]：タケプロンOD錠15, [redacted]～継続：ネキシウムカプセル20 mg)
因果関係の判定理由	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 因果関係判定の判断根拠：末期癌であり，進行度より治験開始前からあったと考えられるため.		

・経過

投与22日前	同意取得.
投与1日目	治験薬投与開始.
投与15日目	初期Ⅱ治験薬投与開始.
投与43日目	維持期治験薬投与開始.
投与70日目	投与10週後検査実施．投与48日目から胃部症状がある旨を聴取．有害事象「逆流性食道炎疑い」にてタケプロンOD錠を処方.
投与98日目（最終投与日）	投与14週後検査実施．胃部症状が継続していたため処方をネキシウムカプセル20 mgへ変更．最終投与51日後に胃内視鏡検査実施予定とした.
最終投与27日後	追跡調査実施．被験者より体重減少及び黒色便が時々ある旨を聴取. 当日は茶色便であり治験としては被験者の安全性に問題なく，今後は通常診療にてフォロー可能なため追跡終了とした. 黒色便が時々認められることから胃内視鏡検査を最終投与51日後から最終投与28日後へ日程変更し施行とした.
最終投与28日後	胃内視鏡検査を実施した結果，胃体上部から下部にかけて隆起性病変があり出血していたため胃癌疑いとし，他院へ紹介とした.
最終投与35日後	他院医師へ現状を電話にて確認したところ，CTの結果にて腹膜播種があり入院中であることを確認．同日，重篤と判断した.
最終投与43日後	他院より診療情報提供書を入手．検査の結果，腹膜播種およびリンパ節転移を伴うStageIV胃癌であることを確認した. 今後は他院にてSOX療法開始予定となった. 本事象について治験薬との因果関係はなく，今後は他院フォローとするため本内容をもって当院のフォローを終了とする.

c）他の重要な有害事象

本治験における他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.15-10 に示した．なお，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，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がFYU-981群で2例2件（被験者識別コード：A-06，A-12），ベンズブロマロン群で1例5件（被験者識別コード：K-22）に認められた．A-06（FYU-981群）の有害事象名は「痛風性関節炎」で，重症度は「軽度」，因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された．A-12（FYU-981群）の有害事象名は「滑液包炎」で，重症度は「軽度」，因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された．K-22（ベンズブロマロン群）の有害事象名は「血中クレアチ

ニン増加」で，重症度は「中等度」，因果関係は「多分関連なし」と判断された．また，K-22の「血中尿素増加」，「ヘモグロビン減少」，「赤血球数減少」及び「ヘマトクリット減少」は，重症度は「軽度」，因果関係は全て「多分関連なし」と判断された．

また，重症度が中等度以上の有害事象のうち，重篤な有害事象を除いた事象がFYU-981群で4例4件（被験者識別コード：G-19，M-08，M-10，Q-07），ベンズブロマロン群で4例5件（被験者識別コード：K-22，K-34，M-01，Q-09）に認められた．G-19（FYU-981群）の有害事象名は「関節炎」で，因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された．M-08（FYU-981群）の有害事象名は「血中クレアチニン増加」で，因果関係は「多分関連なし」と判断された．M-10（FYU-981群）の有害事象名は「湿疹」で，因果関係は「多分関連なし」と判断された．Q-07（FYU-981群）の有害事象名は「関節炎」で，因果関係は「多分関連あり」と判断された．K-22（ベンズブロマロン群）の有害事象名は「血中クレアチニン増加」で，因果関係は「多分関連なし」と判断された．また，K-22の「血中尿素増加」，「ヘモグロビン減少」，「赤血球数減少」及び「ヘマトクリット減少」で，重症度は「軽度」であり，因果関係は全て「多分関連なし」と判断された．K-34（ベンズブロマロン群）の有害事象名は「痛風性関節炎」で，因果関係は「多分関連あり」と判断された．M-01（ベンズブロマロン群）の有害事象名は「痛風性関節炎」で，因果関係は「明らかに関連あり」と判断された．Q-09（ベンズブロマロン群）の有害事象名は「手骨折」及び「創傷」で，因果関係は両事象ともに「関連なし」と判断された．

表 2.7.6.15-10　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-011）

投与群	被験者識別コード	有害事象名（症例報告書記載）	MedDRA/J Ver.20.1 PT（基本語）	発現時期	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	重症度	因果関係
FYU-981群	A-12	左足関節滑液包炎症	滑液包炎	初期I	消失（回復）（なし）	中止	軽度	関連あるかもしれない
	G-19	関節炎（左足甲）	関節炎	維持期	消失（回復）（あり）	継続	中等度	関連あるかもしれない
	M-08	クレアチニン増加	血中クレアチニン増加	初期II	消失（回復）（なし）	継続	中等度	多分関連なし
	M-10	湿疹・皮フ炎	湿疹	維持期	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連なし
	Q-07	関節炎（右小趾基節骨関節周辺）	関節炎	初期II	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり
	A-06	痛風関節炎（左足首）	痛風性関節炎	初期II	消失（回復）（あり）	中止	軽度	関連あるかもしれない
ベンズブロマロン群	Q-09	骨折（右第4指末節骨）	手骨折	維持期	軽快（あり）	継続	中等度	関連なし
		挫創（右第4指末節部）	創傷	維持期	軽快（あり）	継続	中等度	関連なし
	K-22	クレアチニン値上昇	血中クレアチニン増加	維持期	軽快（なし）	中止	中等度	多分関連なし
		尿素窒素上昇	血中尿素増加	維持期	軽快（なし）	中止	軽度	多分関連なし
		ヘマトクリット減少	ヘマトクリット減少	維持期	不変（なし）	中止	軽度	多分関連なし
		血色素量減少	ヘモグロビン減少	維持期	不変（なし）	中止	軽度	多分関連なし
		赤血球数減少	赤血球数減少	維持期	不変（なし）	中止	軽度	多分関連なし
	K-34	痛風関節炎（左母趾MP関節）	痛風性関節炎	初期II	消失（回復）（あり）	継続	中等度	多分関連あり
	M-01	痛風関節炎（左足かかと）	痛風性関節炎	維持期	消失（回復）（あり）	継続	中等度	明らかに関連あり

［CSR FYU-981-011（資料5.3 5.1-3）表 14.3.2.7，表 14.3.2.8，表 14.3.2.9 改変］

3）痛風性関節炎

痛風性関節炎は全て副作用と判定された．各投与群（FYU-981群，ベンズブロマロン群）における有害事象（副作用）としての痛風性関節炎の発現例数・発現率を表2.7.6.15-9に示した．

各投与群における痛風性関節炎は，FYU-981群で8/102例（7.8%），ベンズブロマロン群で5/99例（5.1%）認められた．痛風性関節炎の発現率において，投与群間で有意差は認められなかった（Fisher Exact検定：$p > 0.05$）．

各投与群における時期別の痛風性関節炎の発現状況について表2.7.6.15-11に示した．初期I（投与2週後）では，FYU-981群で1/102例（1.0%），初期II（投与6週後）では，FYU-981群で3/102例（2.9%），ベンズブロマロン群で2/99例（2.0%），維持期（投与10週後）では，FYU-981群で3/100例（3.0%），ベンズブロマロン群で2/98例（2.0%），維持期（投与10から14週後）では，FYU-981群で1/99例（1.0%），ベンズブロマロン群で1/97例（1.0%），維持期全体では，FYU-981群で4/100例（4.0%），ベンズブロマロン群で3/98例（3.1%）であった．時期別の痛風関節炎の発現率において，投与群間で有意差は認められなかった（Fisher Exact検定：$p > 0.05$）．

表2.7.6.15-11　痛風性関節炎の発現例数・発現率（時期別）（FYU-981-011）

時期（時点）	FYU-981群				ベンズブロマロン群				Fisher Exact検定 両側p値
	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間	対象例数	発現例数	発現率(%)	発現率の両側95%信頼区間	
全体	102	8	7.8	3.4～14.9	99	5	5.1	1.7～11.4	p=0.569
初期I（投与2週後）	102	1	1.0	0.0～5.3	99	0	0.0	0.0～3.7	p=1.000
初期II（投与6週後）	102	3	2.9	0.6～8.4	99	2	2.0	0.2～7.1	p=1.000
維持期（投与10週後）	100	3	3.0	0.6～8.5	98	2	2.0	0.2～7.2	p=1.000
維持期（投与14週後）	99	1	1.0	0.0～5.5	97	1	1.0	0.0～5.6	p=1.000
維持期	100	4	4.0	1.1～9.9	98	3	3.1	0.6～8.7	p=1.000

[CSR FYU-981-011（資料5.3.5.1-3）表14.3.1.13改変]

4）臨床検査

臨床検査値の要約統計量において，両群ともに投与前と比較して投与後に有意差（対応のあるt検定）の認められた臨床検査項目が散見されたが，中性脂肪を除く全ての項目の平均値は，前観察期間から投与終了時まで全ての時点において基準値内であった．中性脂肪の平均値について，両群において前観察期間から投与終了時まで基準値外高値であったが，その変動は大きいものではなく，個々の中性脂肪の臨床検査値について，治験責任（分担）医師により異常変動ありと判断されたものはなかった．個々の被験者において，基準値外の値が散見されたが，そのほとんどが臨床的に問題のない変動と判断された．臨床検査の異常変動発現率において，異常変動（有害事象）と判断された項目で発現率が2.0%以上のものは，FYU-981群でクレアチニン（2/102例，2.0%），CPK（2/102例，2.0%）であり，ベンズブロマロン群ではAST（GOT）（2/99例，2.0%），ALT（GPT）（2/99例，2.0%），尿素窒素（2/99例，2.0%），CPK（3/99例，3.0%），BMG（3/99例，3.0%）であった．そのうち副作用と判断された項目は，FYU-981群では認められず，ベンズブロマロン群でAST（GOT）

（2/99 例，2.0%），ALT（GPT）（2/99 例，2.0%），BMG（1/99 例，1.0%），CPK（1/99 例，1.0%），尿素窒素（1/99 例，1.0%）であった．

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）の要約統計量において，投与前値からの変化量について，一部の時点で有意差が認められたが（対応のあるｔ検定：$p < 0.05$），全て基準値内の変動であった．

また，バイタルサイン（血圧，脈拍数）の投与前後の異常変動（有害事象）は，FYU-981 群では認められず，ベンズブロマロン群の脈拍数で 1/99 例（1.0%）に認められた．ベンズブロマロン群における異常変動（有害事象）は「頻脈」であったが，治験薬との因果関係は「多分関連なし」であり，重症度は「軽度」，重篤度は「非重篤」，無処置にて回復した．

12 誘導心電図において，投与前後の臨床的に問題となる所見の有無については各投与群とも投与前と比べて有意差は認められなかった（Wilcoxon の符号付き順位検定：$p > 0.05$）．

また，12 誘導心電図の投与前後の異常変動（有害事象）は，FYU-981 群では認められず，ベンズブロマロン群で 1/98 例（1.0%）に認められた．ベンズブロマロン群における異常変動（有害事象）は「頻脈」（上記バイタルサインで認められた「頻脈」と同一事象）であったが，治験薬との因果関係は「多分関連なし」であり，重症度は「軽度」，重篤度は「非重篤」，無処置にて回復した．

（7）まとめ

本治験を実施した結果から，有効性においては，ベンズブロマロンの血清尿酸値低下作用に対する本薬の非劣性が検証された．安全性においては，FYU-981 群及びベンズブロマロン群間で有害事象，副作用及び痛風関節炎の発現率に有意差は認められなかった．また，重篤な有害事象がベンズブロマロン群で 1 例 1 件認められたが，FYU-981 群では認められず，FYU-981 投与群に偏った有害事象及び副作用も認められなかった．臨床検査値においては，ベンズブロマロン群で AST（GOT）上昇（2/99 例，2.0%），ALT（GPT）上昇（2/99 例，2.0%）が認められたが，FYU-981 群では認められなかった．バイタルサイン及び 12 誘導心電図においては，特記するものは認められなかった．これらのことから，FYU-981 の安全性に問題はないと考えられた．

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]

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に，治験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示した.

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（FYU-981-014）

項目	内容
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症（尿酸排泄低下型及び混合型）患者を対象として，FYU-981 のフェブキソスタットに対する非劣性の検証及び安全性の検討を行う.
試験のデザイン	多施設共同二重盲検ランダム化実薬対照用量漸増並行群間比較試験
開発フェーズ	第 III 相試験
被験者母集団	痛風を含む高尿酸血症（尿酸排泄低下型，混合型又は正常型）の外来患者
選択基準	(1) 前観察期開始日の血清尿酸値が，以下 1) ～3) のいずれかの条件を満たす患者 1) 痛風患者（痛風の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL 以上 2) 高尿酸血症患者（以下の疾患*あり）：8.0 mg/dL 以上 3) 高尿酸血症患者（以下の疾患*なし）：9.0 mg/dL 以上 *：治療又は経過観察中の高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームのうちいずれか (2) 前観察期の病型分類において，「尿酸排泄低下型」，「混合型」又は「正常型」と判定された患者 (3) 年齢が 20 歳以上の患者（同意取得時） (4) 本人の自由意思に基づく文書による同意が得られた患者 (5) 外来患者
除外基準	(1) 痛風性関節炎が，割付登録日の 14 日前までに消失していない患者 (2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 1) レッシュ-ナイハン症候群 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群） 5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌） 6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血） 7) 腫瘍融解症候群 8) 横紋筋融解症 9) 甲状腺機能低下症 10) 多発性嚢胞腎 11) 鉛中毒・鉛腎症 12) ダウン症候群 13) 家族性若年性痛風腎症 14) 高乳酸血症 15) 1 型糖尿病 (3) 前観察期開始日の 14 日前から割付登録日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した患者 (4) 前観察期開始日の 14 日前から割付登録日までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤の用法・用量を変更した患者 (5) クエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合製剤に対するアレルギー（過敏症を含む）の既往歴のある患者 (6) 前観察期開始日の腹部超音波検査又は腹部単純 X 線検査において腎結石を認めた患者，又は血尿や背部痛等の臨床的な症状を伴う尿路結石がある患者 (7) 過去に FYU-981 の治験に参加し，FYU-981 の投与を受けた患者 (8) 前観察期開始日の検査で HbA1c が 8.4%以上の患者 (9) 悪性腫瘍を合併している，又は合併が疑われる所見を認める患者 (10) 重篤な心，肝，腎，血液又は内分泌疾患などの合併症を有する患者 (11) 前観察期開始日の検査で AST（GOT）あるいは ALT（GPT）が 100 IU/L 以上の患者 (12) 前観察期開始日の検査で eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の患者 (13) 前観察期開始日の検査で収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上の患者 (14) フェブキソスタット又はその他の薬物アレルギー（過敏症含む）の既往がある患者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>(15) 妊婦，授乳婦又は妊娠している可能性のある患者
(16) 前観察期開始日の 16 週以内に他の治験薬を投与された患者
(17) その他，治験責任（分担）医師が治験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>投与例として 200 例（1 群 100 例）

【設定根拠】
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）（試験番号：FYU-981-006）の投与終了時及びフェブキソスタットの後期第 II 相試験の投与開始 14 週後における血清尿酸値低下率を踏まえ，投与終了時における血清尿酸値低下率の両群間の差を 0%，標準偏差を 15%と仮定した．検出力を 90%，有意水準片側 2.5%で本剤のフェブキソスタットに対する非劣性（非劣性マージン 10%）を検証するために必要な症例数を算出すると，1 群あたり 49 例となった．本試験における安全性の検討に加え，別途実施しているベンズブロマロンを対照とした試験（FYU-981-011）との安全性成績の比較を行うこと，ならびに中止等によるデータ不採用例の発生を考慮し，症例数は 1 群 100 例と設定した．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>以下の治験薬を用いた．
<table>
<tr><th>治験薬</th><th>含有量</th><th>剤型</th></tr>
<tr><td>FYU-981 錠 0.25 mg</td><td>1 錠中に FYU-981 0.25 mg を含有</td><td rowspan="4">白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>FYU-981 錠 1 mg</td><td>1 錠中に FYU-981 1 mg を含有</td></tr>
<tr><td>FYU-981 錠 プラセボ（0.25 mg 対応）</td><td rowspan="2">FYU-981 を含有せず</td></tr>
<tr><td>FYU-981 錠 プラセボ（1 mg 対応）</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット カプセル 10 mg</td><td>1 カプセル中にフェブリク®錠 10 mg 1 錠及び日局「結晶セルロース」適量を含有</td><td rowspan="6">褐色不透明の硬カプセル剤</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット カプセル 20 mg</td><td>1 カプセル中にフェブリク®錠 20 mg 1 錠及び日局「結晶セルロース」適量を含有</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット カプセル 40 mg</td><td>1 カプセル中にフェブリク®錠 20 mg 2 錠及び日局「結晶セルロース」適量を含有</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット カプセル プラセボ（10 mg 対応）</td><td>1 カプセル中にプラセボ錠（フェブリク®錠 10 mg と同寸，同質量）1 錠及び日局「結晶セルロース」適量を含有</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット カプセル プラセボ（20 mg 対応）</td><td>1 カプセル中にプラセボ錠（フェブリク®錠 20 mg と同寸，同質量）1 錠及び日局「結晶セルロース」適量を含有</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット カプセル プラセボ（40 mg 対応）</td><td>1 カプセル中にプラセボ錠（フェブリク®錠 20 mg と同寸，同質量）2 錠及び日局「結晶セルロース」適量を含有</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>用法・用量
投与期間</td><td>1 日 1 回朝食後に，14 週間（初期 I：2 週間，初期 II：4 週間，維持期：8 週間）経口投与した．
治験薬の 1 回あたりの投与量を以下に示した．
<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th colspan="2">初期 I
(2 週間)</th><th colspan="2">初期 II
(4 週間)</th><th colspan="2">維持期
(8 週間)</th></tr>
<tr><th>製剤及び数量</th><th>1 回用量</th><th>製剤及び数量</th><th>1 回用量</th><th>製剤及び数量</th><th>1 回用量</th></tr>
<tr><td>FYU-981 群</td><td>0.25 0.25 Placebo</td><td>0.5 mg</td><td>1 Placebo</td><td>1 mg</td><td>1 1 Placebo</td><td>2 mg</td></tr>
<tr><td>フェブキソスタット群</td><td>P P 10</td><td>10 mg</td><td>P 20</td><td>20 mg</td><td>P P 40</td><td>40 mg</td></tr>
</table>
○ ：FYU-981 0.25 mg，1 mg またはプラセボ【錠剤】
⬭ ：フェブキソスタット 10 mg，20 mg，40 mg またはプラセボ【カプセル】</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【有効性】
(1) 主要エンドポイント
投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率
(2) 副次エンドポイント</td></tr>
</table>

項目	内容
	1）各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の有無 2）各時点（投与 2，6，10 及び 14 週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率 3）各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量 4）各時点（投与前，投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における血清尿酸値 【安全性】 （1）有害事象 （2）痛風性関節炎 （3）腹部超音波検査 （4）一般臨床検査 （5）バイタルサイン （6）12 誘導心電図
解析対象	（1）FAS （2）PPS （3）安全性解析対象集団 【定義】 （1）FAS 割付登録された被験者のうち，以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした． 1）治験薬を 1 回以上投与された被験者 2）治験薬投与後，有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が 1 項目でも測定された被験者 （2）PPS FAS に含まれる被験者のうち，以下の項目を全て満たす被験者の集団とした． 1）選択基準を満たし，除外基準に該当しない被験者 2）前観察期，投与期に「禁止する治療法及び許容する治療法」に抵触していない被験者 3）投与期中，14 週間の評価がなされている被験者 4）投与期中の治験薬の服用率が 70%以上の被験者 （3）安全性解析対象集団 割付登録された被験者のうち，以下の項目を全て満たす被験者を含む集団とした． 1）治験薬を 1 回以上投与された被験者 2）治験薬投与後，安全性の評価が可能な情報が得られている被験者
解析方法	【人口統計学的変数及び他の基準値の特性】 人口統計学的変数及び他の基準値の特性を要約した． （1）人口統計学的変数 性別，年齢（同意取得時），人種，身長，体重，BMI （2）その他の因子 1）尿路結石の既往の有無 2）痛風を含む高尿酸血症の家族歴の有無 3）飲酒習慣の有無 4）痛風・高尿酸血症の経緯（罹病期間，治療歴の有無，治療期間，痛風性関節炎の既往の有無，痛風結節の有無） 5）血清尿酸値 6）病型分類 7）eGFR 8）合併症の有無 9）高尿酸血症に対する直前治療薬の有無とその内容 10）併用薬（療法）の有無 【有効性】 （1）主要エンドポイントの解析 主解析として，FAS を対象とし，投与終了時における投与前値からの血清尿酸低下率について，投与群ごとに要約統計量を算出するとともに，投与群間の平均値の差及びその両側 95%信頼区間を算出し，FYU-981 群のフェブキソスタット群に対する非劣性（非劣性マージン：10%）を検証した． 主解析以外に以下の解析を行った． 1）投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率の共分散分析（投与群を因子とし，投与前の血清尿酸値及び eGFR を共変量とした） 2）投与 14 週後における投与前値からの血清尿酸値低下率の MMRM 解析（投与群，評価時期，投

項目	内容
	与群と評価時期の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とし，投与前の血清尿酸値及び eGFR を共変量とした） （2）副次エンドポイントの解析 以下の副次エンドポイントに関して，解析を実施した．なお，計量値のエンドポイントについては，投与群ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した．計数値のエンドポイントについては，投与群ごとに割合及び両側 95%信頼区間を算出した．また，血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成については，投与前の血清尿酸値及び eGFR で調整した投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の一般関連統計量に基づく CMH 検定も行った． 1）各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の有無 2）各時点（投与 2，6，10 及び 14 週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率 3）各時点（投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における投与前値からの血清尿酸値変化量 4）各時点（投与前，投与 2，6，10，14 週後及び投与終了時）における血清尿酸値 【安全性】 以下の安全性評価項目に関して，解析を実施した．なお，計量値のエンドポイントについては，投与群ごとに要約統計量を算出し，計数値のエンドポイントについては，投与群ごとに割合を算出した．有害事象の集計は，MedDRA/J の基本語を用いて行った． (1)　有害事象 (2)　痛風性関節炎 (3)　腹部超音波検査 (4)　一般臨床検査 (5)　バイタルサイン (6)　12 誘導心電図 【有意水準及び信頼区間】 エンドポイントにおける検定の有意水準は両側 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．人口統計学的変数の比較を行う場合は，有意水準は両側 15%とした．
実施施設	[redacted] 他 28 医療機関
治験期間	[redacted]
公表文献	なし

表 2.7.6.16-2　治験スケジュール（FYU-981-014）

	前観察期		投与期（14 週間）			
	前観察期開始日	前観察期終了日 割付登録日	初期（6 週間） 初期 I（2 週間） 投与 2 週後	初期 II（4 週間） 投与 6 週後	維持期（8 週間） 投与 10 週後	投与 14 週後又は中止時
Visit	1	2	3	4	5	6
同意取得	○[a]					
被験者背景	○					
被験者登録	○					
割付登録		○				
治験薬処方		○	○	○	○	
治験薬回収			○	○	○	○
治験薬服用			←―	――	――	―→
服用状況の確認			○	○	○	○
血清尿酸値	○		○	○	○	○
一般臨床検査	○		○	○	○	○
バイタルサイン	○		○	○	○	○
12 誘導心電図	○					○
妊娠検査[b]	○[c]					
病型分類，eGFR，HbA1c	○					
腹部超音波検査	○[c]					○
腹部単純 X 線検査	○[c]					
痛風性関節炎	←―	――	――	――	――	―→
有害事象			←―	――	――	―→

○：実施項目

←―→：その期間を通して実施した．

a：併用禁止薬を使用していた場合，同意取得後，14 日以上の Wash out を行った後に前観察期へ移行した．

b：妊娠可能な女性のみ実施した．

c：同意取得後から前観察期開始日までに実施可能とした．

［CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 9.5-1 改変］

(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.16-3 に示した.

被験者登録例 406 例のうち，割付登録例は 203 例（FYU-981 群 102 例，フェブキソスタット群 101 例）であった．割付登録例のうち FYU-981 群の 2 例が治験薬投与開始前に「被験者都合」及び「痛風性関節炎*」により中止となったため，201 例（FYU-981 群 100 例，フェブキソスタット群 101 例）に治験薬が投与された.

割付登録後，治験薬投与開始前に中止となった FYU-981 群の 2 例を含め，投与期全体の中止例は 14 例（FYU-981 群 7 例，フェブキソスタット群 7 例）であり，投与期中止例の主な中止理由は，FYU-981 群では「被験者都合」(4 例)，フェブキソスタット群では「有害事象」(4 例) であった.

「痛風性関節炎*」による中止例は 2 例（FYU-981 群 1 例，フェブキソスタット群 1 例）であり，FYU-981 群では治験薬投与開始前に中止となり，フェブキソスタット群では投与期 (初期 II) に中止となった.

*：1) 割付登録日，投与 2，6 週後の治験薬を処方されてから服用開始前の間に痛風関節炎を発症した場合

2) 投与 2，6 週後の来院予定日に痛風関節炎が発症しており，規定来院基準日から 1 週間以内に消失しなかった場合

表 2.7.6.16-3　被験者の内訳 (FYU-981-014)

	FYU-981群	フェブキソスタット群	全体
	例数		
被験者登録例			406
割付登録例	102	101	203
前観察期中止例			203
(1) 選択・除外基準			171
(2) 被験者都合			2
(3) 併用禁止薬			3
(4) その他			27
投与期(初期I)			
投与開始例	100	101	201
完了例	99	99	198
中止例[a]	3	2	5
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	0	2	2
(3) 痛風および高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	1	0	1
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) AST(GOT)、ALT(GPT)	0	0	0
(8) 妊娠	0	0	0
(9) 被験者都合	2	0	2
(10) その他	0	0	0
投与期(初期II)			
投与開始例	99	99	198
完了例	97	96	193
中止例	2	3	5
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	1	1	2
(3) 痛風および高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	1	1
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) AST(GOT)、ALT(GPT)	0	0	0
(8) 妊娠	0	0	0
(9) 被験者都合	1	1	2
(10) その他	0	0	0

a：割付登録後，未投与例を含む

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 10.1-1 改変]

表 2.7.6.16-3　被験者の内訳（FYU-981-014）（続き）

	FYU-981群	フェブキソスタット群	全体
	例数		
投与期(維持期)			
投与開始例	97	96	193
完了例	95	94	189
中止例	2	2	4
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	1	1	2
(3) 痛風および高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	0	0	0
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) AST(GOT)、ALT(GPT)	0	0	0
(8) 妊娠	0	0	0
(9) 被験者都合	1	1	2
(10) その他	0	0	0
投与期全体			
投与開始例	100	101	201
完了例	95	94	189
中止例[a]	7	7	14
(1) 選択・除外基準	0	0	0
(2) 有害事象	2	4	6
(3) 痛風および高尿酸血症の症状	0	0	0
(4) 痛風性関節炎	1	1	2
(5) 併用禁止薬	0	0	0
(6) 血清尿酸値	0	0	0
(7) AST(GOT)、ALT(GPT)	0	0	0
(8) 妊娠	0	0	0
(9) 被験者都合	4	2	6
(10) その他	0	0	0

a：割付登録後，未投与例を含む

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 10.1-1 改変]

(3) 解析したデータセット

1) 有効性

有効性の解析に用いる解析対象集団は FAS 及び PPS とし，主要な解析対象集団は FAS とした．

FAS は 199 例（FYU-981 群：99 例，フェブキソスタット群：100 例）であり，PPS は 185 例（FYU-981 群：95 例，フェブキソスタット群：90 例）であった．

割付登録例 203 例のうち FAS 除外例は 4 例（FYU-981 群：3 例，フェブキソスタット群：1 例）であり，除外理由は「治験薬が一度も投与されていない」（FYU-981 群：2 例）もしく

は「有効性評価のデータが 1 つもない」（FYU-981 群：1 例，フェブキソスタット群：1 例）であった．

FAS 199 例のうち PPS 除外例は 14 例（FYU-981 群：4 例，フェブキソスタット群：10 例）であり，除外理由は「血清尿酸値データの欠測」（FYU-981 群：4 例，フェブキソスタット群：9 例）もしくは「「併用禁止薬」，「併用制限薬」，「原疾患に対する食事療法及び運動療法」に抵触」（フェブキソスタット群：1 例）であった．

2）安全性

安全性解析対象集団は 200 例（FYU-981 群：99 例，フェブキソスタット群：101 例）であった．

割付登録例 203 例のうち安全性解析対象除外例は 3 例（いずれも FYU-981 群）であり，除外理由は「治験薬が一度も投与されていない」（2 例）もしくは「安全性評価のデータが 1 つもない」（1 例）であった．

（4）被験者背景

FAS における被験者背景を表 2.7.6.16-4（人口統計学的変数），表 2.7.6.16-5（その他の因子）及び表 2.7.6.16-6（ベースライン）に示した．

FAS における男性の割合は 100%であり，年齢（平均値±標準偏差）は 56.1±10.7 歳（FYU-981 群：55.1±10.8 歳，フェブキソスタット群：57.1±10.6 歳）であった．病型分類が尿酸排泄低下型の被験者の割合は 88.4%（FYU-981 群：87.9%，フェブキソスタット群：89.0%）であり，血清尿酸値のベースライン値（平均値±標準偏差）は 8.64±1.05 mg/dL（FYU-981 群：8.61±1.05 mg/dL，フェブキソスタット群：8.67±1.06 mg/dL）であった．

表 2.7.6.16-4　被験者背景（人口統計学的変数）(FYU-981-014)

項目	分類	FYU-981群 (99例)	フェブキソスタット群 (100例)	全体 (199例)
性別				
例数(%)	男性	99 (100.0)	100 (100.0)	199 (100.0)
	女性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
年齢(歳)				
例数		99	100	199
平均値		55.1	57.1	56.1
標準偏差		10.8	10.6	10.7
最小値		33	31	31
25%点		47.0	48.5	48.0
中央値		57.0	58.0	57.0
75%点		65.0	66.0	65.0
最大値		77	76	77
例数(%)	45歳未満	19 (19.2)	12 (12.0)	31 (15.6)
	45歳以上55歳未満	27 (27.3)	29 (29.0)	56 (28.1)
	55歳以上65歳未満	28 (28.3)	27 (27.0)	55 (27.6)
	65歳以上	25 (25.3)	32 (32.0)	57 (28.6)
人種				
例数(%)	アジア人	99 (100.0)	100 (100.0)	199 (100.0)
	その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長(cm)				
例数		99	100	199
平均値		171.16	169.73	170.44
標準偏差		5.66	5.93	5.83
最小値		159[redacted]	153[redacted]	153[redacted]
25%点		167.10	165.40	166.60
中央値		171.10	170.20	170.50
75%点		174.90	173.65	174.30
最大値		186[redacted]	185[redacted]	186[redacted]
例数(%)	170.0 cm未満	42 (42.4)	48 (48.0)	90 (45.2)
	170.0 cm以上	57 (57.6)	52 (52.0)	109 (54.8)

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.2-1]

表 2.7.6.16-4　被験者背景（人口統計学的変数）（FYU-981-014）（続き）

項目	分類	FYU-981群 (99例)	フェブキソスタット群 (100例)	全体 (199例)
体重(投与前)(kg)				
例数		99	100	199
平均値		78.63	75.27	76.94
標準偏差		12.36	12.37	12.45
最小値		54[redacted]	50[redacted]	50[redacted]
25%点		69.90	66.60	68.30
中央値		77.50	74.00	75.30
75%点		87.60	82.30	84.00
最大値		111[redacted]	116[redacted]	116[redacted]
例数(%)	70.0 kg未満	25 (25.3)	33 (33.0)	58 (29.1)
	70.0 kg以上80.0 kg未満	29 (29.3)	37 (37.0)	66 (33.2)
	80.0 kg以上	45 (45.5)	30 (30.0)	75 (37.7)
BMI(投与前)(kg/m^2)				
例数		99	100	199
平均値		26.79	26.08	26.43
標準偏差		3.68	3.76	3.73
最小値		20.0	17.9	17.9
25%点		24.13	23.96	23.98
中央値		26.38	25.37	25.88
75%点		28.98	28.08	28.73
最大値		37.9	38.7	38.7
例数(%)	18.5 kg/m^2未満	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.5)
	18.5 kg/m^2以上22.0 kg/m^2未満	10 (10.1)	10 (10.0)	20 (10.1)
	22.0 kg/m^2以上25.0 kg/m^2未満	21 (21.2)	30 (30.0)	51 (25.6)
	25.0 kg/m^2以上	68 (68.7)	59 (59.0)	127 (63.8)

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.2-1]

表 2.7.6.16-5　被験者背景（その他の因子）(FYU-981-014)

項目	分類	FYU-981群 (99例)	フェブキソスタット群 (100例)	全体 (199例)
尿路結石の既往の有無				
例数(%)	なし	78 (78.8)	81 (81.0)	159 (79.9)
	あり	21 (21.2)	19 (19.0)	40 (20.1)
痛風を含む高尿酸血症の家族歴の有無				
例数(%)	なし	80 (80.8)	81 (81.0)	161 (80.9)
	あり	19 (19.2)	19 (19.0)	38 (19.1)
飲酒習慣の有無				
例数(%)	なし	41 (41.4)	34 (34.0)	75 (37.7)
	あり	58 (58.6)	66 (66.0)	124 (62.3)
罹病期間(年)				
例数(%)	1年未満	4 (4.0)	7 (7.0)	11 (5.5)
	1年以上10年未満	52 (52.5)	52 (52.0)	104 (52.3)
	10年以上	43 (43.4)	41 (41.0)	84 (42.2)
治療歴の有無				
例数(%)	なし	15 (15.2)	16 (16.0)	31 (15.6)
	あり	84 (84.8)	84 (84.0)	168 (84.4)
高尿酸血症に対する直前治療薬の有無				
例数(%)	なし	31 (31.3)	37 (37.0)	68 (34.2)
	あり	68 (68.7)	63 (63.0)	131 (65.8)
治療期間(年)[a]				
例数(%)	1年未満	17 (25.0)	9 (14.3)	26 (19.8)
	1年以上10年未満	44 (64.7)	48 (76.2)	92 (70.2)
	10年以上	7 (10.3)	6 (9.5)	13 (9.9)
痛風性関節炎の既往の有無				
例数(%)	なし	25 (25.3)	28 (28.0)	53 (26.6)
	あり	74 (74.7)	72 (72.0)	146 (73.4)
痛風結節の有無				
例数(%)	なし	96 (97.0)	99 (99.0)	195 (98.0)
	あり	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
病型分類				
例数(%)	尿酸排泄低下型	87 (87.9)	89 (89.0)	176 (88.4)
	混合型／正常型	12 (12.1)	11 (11.0)	23 (11.6)
合併症の有無				
例数(%)	なし	4 (4.0)	6 (6.0)	10 (5.0)
	あり	95 (96.0)	94 (94.0)	189 (95.0)
併用薬(療法)の有無				
例数(%)	なし	16 (16.2)	14 (14.0)	30 (15.1)
	あり	83 (83.8)	86 (86.0)	169 (84.9)

a：高尿酸血症に対する直前治療薬の有無が「あり」の場合のみ

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.2-2 改変]

表 2.7.6.16-6　被験者背景（ベースライン）(FYU-981-014)

項目	分類	FYU-981群 (99例)	フェブキソスタット群 (100例)	全体 (199例)
血清尿酸値(投与前)(mg/dL)				
例数		99	100	199
平均値		8.61	8.67	8.64
標準偏差		1.05	1.06	1.05
最小値		7.0	7.0	7.0
25%点		8.00	8.00	8.00
中央値		8.50	8.45	8.50
75%点		9.00	9.10	9.10
最大値		12.4	12.5	12.5
例数(%)	7.0 mg/dL以上8.0 mg/dL未満	22 (22.2)	21 (21.0)	43 (21.6)
	8.0 mg/dL以上9.0 mg/dL未満	49 (49.5)	49 (49.0)	98 (49.2)
	9.0 mg/dL以上10.0 mg/dL未満	20 (20.2)	18 (18.0)	38 (19.1)
	10.0 mg/dL以上	8 (8.1)	12 (12.0)	20 (10.1)
eGFR(投与前)(mL/min/1.73m^2)				
例数		99	100	199
平均値		70.5	69.7	70.1
標準偏差		16.2	15.3	15.7
最小値		36	35	35
25%点		61.0	61.0	61.0
中央値		72.0	68.0	70.0
75%点		78.0	78.5	78.0
最大値		132	112	132
例数(%)	30 mL/min/1.73m^{2}以上 60 mL/min/1.73m^{2}未満	22 (22.2)	22 (22.0)	44 (22.1)
	60 mL/min/1.73m^{2}以上 90 mL/min/1.73m^{2}未満	67 (67.7)	68 (68.0)	135 (67.8)
	90 mL/min/1.73m^{2}以上	10 (10.1)	10 (10.0)	20 (10.1)

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.2-3]

表 2.7.6.16-6　被験者背景（ベースライン）(FYU-981-014)（続き）

項目　　分類	FYU-981群 (99例)	フェブキソスタット群 (100例)	全体 (199例)
E_{UA}(投与前)(mg/kg/hr)			
例数	99	100	199
平均値	0.3827	0.3632	0.3729
標準偏差	0.0988	0.1160	0.1079
最小値	0.113	0.035	0.035
25%点	0.3090	0.2825	0.2990
中央値	0.3810	0.3805	0.3810
75%点	0.4600	0.4415	0.4500
最大値	0.622	0.585	0.622
C_{UA}(投与前)(mL/min/1.73m^2)			
例数	99	100	199
平均値	5.280	4.916	5.097
標準偏差	1.396	1.658	1.540
最小値	1.37	0.49	0.49
25%点	4.330	3.755	3.920
中央値	5.110	5.110	5.110
75%点	6.400	6.350	6.360
最大値	8.46	8.10	8.46

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.2-3]

(5) 有効性の結果

1) 主要エンドポイント

a) 投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率

FAS を対象とした投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率の比較を表 2.7.6.16-7 に示した.

FAS における投与終了時の血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ 41.82±11.47%及び 44.00±10.63%であった. FYU-981 群とフェブキソスタット群との血清尿酸値低下率の平均値の差は−2.17%（両側 95%信頼区間：−5.26%～0.92%）で，投与群間の差の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性マージン（−10%）を上回ったため，FYU-981 群のフェブキソスタット群に対する非劣性が検証された.

共分散分析及び MMRM 解析からも同様の傾向が認められた.

表 2.7.6.16-7　血清尿酸値低下率（投与終了時）の比較（FYU-981-014）

投与群	血清尿酸値低下率(投与終了時)(%)											
	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		平均値の群間差[a]および両側95%信頼区間			片側p値[b]
							下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値	
FYU-981群	99	41.82	11.47	4.9	43.02	64.7	39.54	44.11	-2.17	-5.26	0.92	<0.001
フェブキソスタット群	100	44.00	10.63	17.9	44.38	68.9	41.89	46.11				

a：FYU-981群 - フェブキソスタット群

b：FYU-981群のフェブキソスタット群に対する非劣性検定(非劣性マージン=10%)

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

2）副次エンドポイント

a）血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成

a-1）血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成（投与終了時）の比較

FAS を対象とした投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の比較を表 2.7.6.16-8 に示した.

FAS における投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ 84.8%（84/99 例）及び 88.0%（88/100 例）であった．FYU-981 群とフェブキソスタット群との血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の差は−3.2%（両側 95%信頼区間：−12.7%～6.4%）であった.

CMH 検定結果からも同様の傾向が認められた.

表 2.7.6.16-8　血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成（投与終了時）の比較（FYU-981-014）

投与群	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成(投与終了時)							
	例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間		達成率の群間差[a]および両側95%信頼区間		
				下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
FYU-981群	99	84	84.8	76.2	91.3	-3.2	-12.7	6.4
フェブキソスタット群	100	88	88.0	80.0	93.6			

a：FYU-981群 - フェブキソスタット群

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

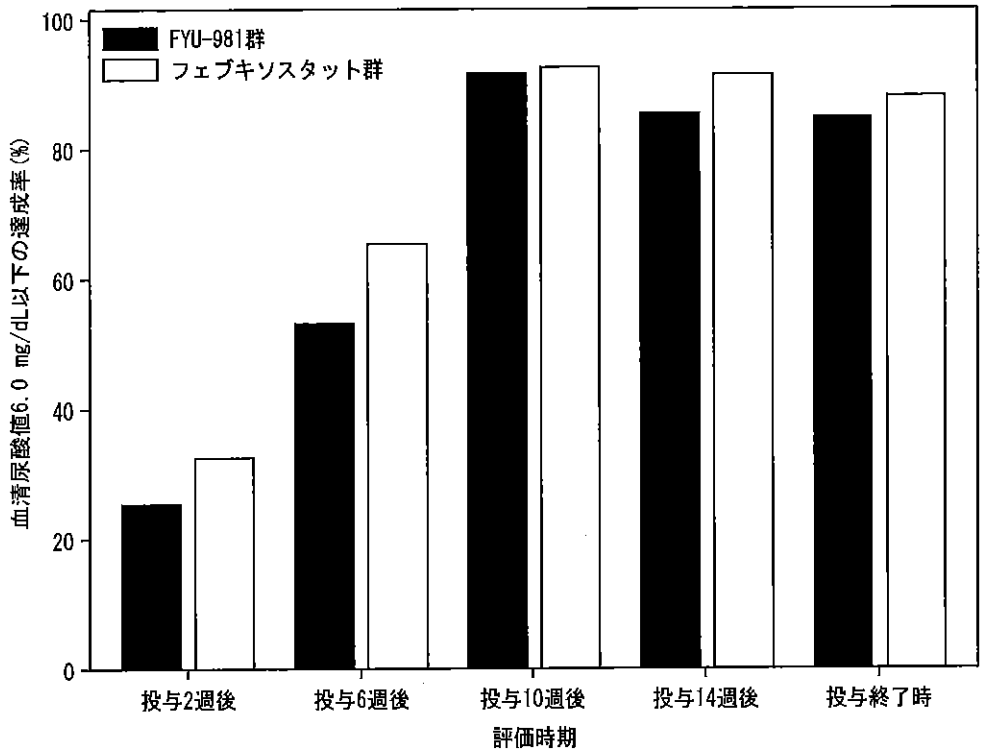
a-2）血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の経時的推移

FAS を対象とした血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の推移グラフを図 2.7.6.16-1 に示した．また，FAS を対象とした血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の集計を表 2.7.6.16-9 に示した.

FAS における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率[両側 95%信頼区間（下限値～上限値）]は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ投与 2 週後が 25.3%（17.1%～35.0%）及び 32.7%（23.5%～42.9%），投与 6 週後が 53.1%（42.7%～63.2%）及び 65.3%（55.0%～74.6%），投与 10 週後が 91.7%(84.2%～96.3%)及び 92.6%(85.3%～97.0%)，投与 14 週後が 85.3%(76.5%

～91.7%) 及び 91.5% (83.9%～96.3%), 投与終了時が 84.8% (76.2%～91.3%) 及び 88.0% (80.0%～93.6%) であった.

図 2.7.6.16-1　血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の推移グラフ (FYU-981-014)



FYU-981群 例数=	99	98	96	95	99
フェブキソスタット群 例数=	98	98	94	94	100

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

表 2.7.6.16-9　血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の集計（FYU-981-014）

評価時期	投与群	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成				
		例数	達成例数	達成率(%)	達成率の両側95%信頼区間	
					下限値	上限値
投与2週後	FYU-981群	99	25	25.3	17.1	35.0
	フェブキソスタット群	98	32	32.7	23.5	42.9
投与6週後	FYU-981群	98	52	53.1	42.7	63.2
	フェブキソスタット群	98	64	65.3	55.0	74.6
投与10週後	FYU-981群	96	88	91.7	84.2	96.3
	フェブキソスタット群	94	87	92.6	85.3	97.0
投与14週後	FYU-981群	95	81	85.3	76.5	91.7
	フェブキソスタット群	94	86	91.5	83.9	96.3
投与終了時	FYU-981群	99	84	84.8	76.2	91.3
	フェブキソスタット群	100	88	88.0	80.0	93.6

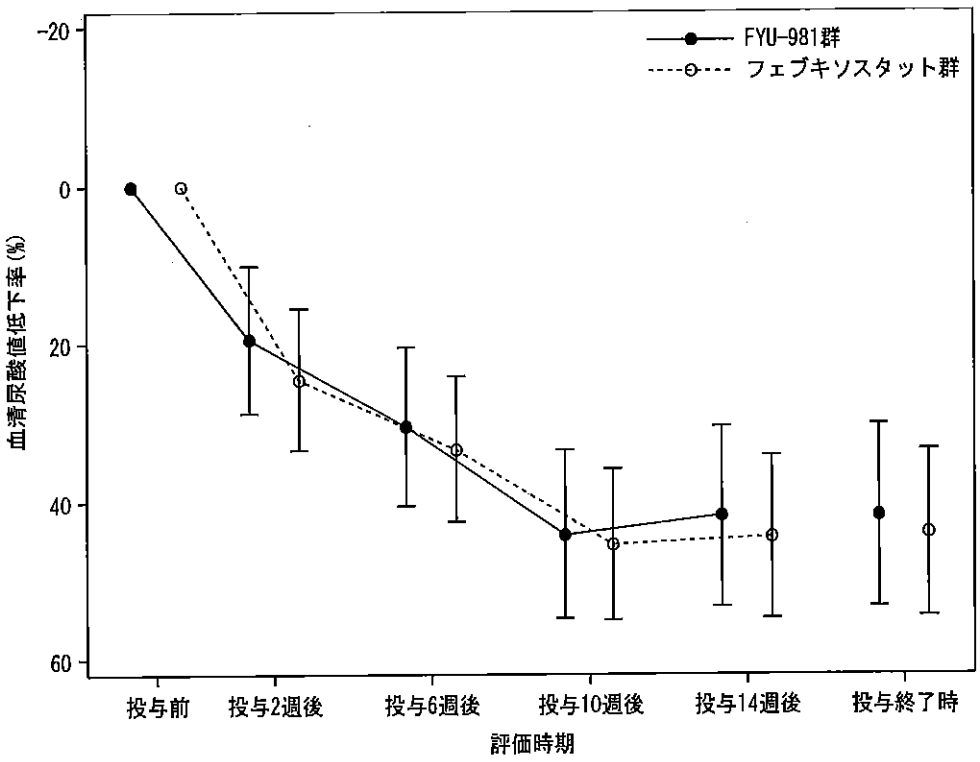
[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.4-6]

b）血清尿酸値低下率の経時的推移

FAS を対象とした血清尿酸値低下率の推移グラフを図 2.7.6.16-2 に示した．また，FAS を対象とした血清尿酸値低下率の要約統計量を表 2.7.6.16-10 に示した．

FAS における血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ投与 2 週後が 19.59±9.30%及び 24.54±8.88%，投与 6 週後が 30.53±10.16%及び 33.39±9.26%，投与 10 週後が 44.20±10.68%及び 45.48±9.56%，投与 14 週後が 41.93±11.49%及び 44.52±10.39%，投与終了時が 41.82±11.47%及び 44.00±10.63%であった．

図 2.7.6.16-2　血清尿酸値低下率の推移グラフ（FYU-981-014）



FYU-981群 例数= 99	99	98	96	95	99
フェブキソスタット群 例数=100	98	98	94	94	100

平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）図 11.4-2]

表 2.7.6.16-10　血清尿酸値低下率の要約統計量（FYU-981-014）

評価時期	投与群	血清尿酸値低下率(%)							
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
								下限値	上限値
投与2週後	FYU-981群	99	19.59	9.30	-7.1	21.11	42.4	17.74	21.45
	フェブキソスタット群	98	24.54	8.88	7.0	24.31	52.1	22.76	26.32
投与6週後	FYU-981群	98	30.53	10.16	8.6	30.06	52.5	28.50	32.57
	フェブキソスタット群	98	33.39	9.26	10.5	33.54	56.6	31.53	35.25
投与10週後	FYU-981群	96	44.20	10.68	20.0	44.44	63.2	42.04	46.36
	フェブキソスタット群	94	45.48	9.56	21.1	45.40	65.1	43.52	47.44
投与14週後	FYU-981群	95	41.93	11.49	4.9	43.21	64.7	39.59	44.28
	フェブキソスタット群	94	44.52	10.39	17.9	44.38	68.9	42.39	46.65
投与終了時	FYU-981群	99	41.82	11.47	4.9	43.02	64.7	39.54	44.11
	フェブキソスタット群	100	44.00	10.63	17.9	44.38	68.9	41.89	46.11

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

c）血清尿酸値及び変化量

c-1）血清尿酸値及び変化量（投与終了時）の比較

FAS を対象とした投与終了時における血清尿酸値及び変化量の比較を表 2.7.6.16-11 に示した.

FAS における投与終了時の血清尿酸値の平均値［両側 95%信頼区間（下限値～上限値）］は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ 5.01 mg/dL（4.78 mg/dL～5.24 mg/dL）及び 4.84 mg/dL（4.64 mg/dL～5.05 mg/dL）であった．FYU-981 群とフェブキソスタット群との血清尿酸値の平均値の差は 0.17 mg/dL（−0.14 mg/dL～0.47 mg/dL）であった.

また，FAS における投与終了時の血清尿酸値の変化量の平均値［両側 95%信頼区間（下限値～上限値）］は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ−3.61 mg/dL（−3.83 mg/dL～−3.38 mg/dL）及び−3.83 mg/dL（−4.05 mg/dL～−3.61 mg/dL）であった．FYU-981 群とフェブキソスタット群との血清尿酸値の変化量の平均値の差は 0.22 mg/dL（−0.09 mg/dL～0.53 mg/dL）であった.

表 2.7.6.16-11　血清尿酸値及び変化量（投与終了時）の比較（FYU-981-014）

項目	投与群	血清尿酸値(投与終了時)(mg/dL)										
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間		平均値の群間差[a]および両側95%信頼区間		
								下限値	上限値	群間差[a]	下限値	上限値
測定値	FYU-981群	99	5.01	1.15	2.8	4.90	8.1	4.78	5.24	0.17	-0.14	0.47
	フェブキソスタット群	100	4.84	1.03	2.6	4.75	7.8	4.64	5.05			
変化量	FYU-981群	99	-3.61	1.12	-7.7	-3.50	-0.4	-3.83	-3.38	0.22	-0.09	0.53
	フェブキソスタット群	100	-3.83	1.10	-7.3	-3.90	-1.5	-4.05	-3.61			

a：FYU-981群 - フェブキソスタット群

［CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 11.4-8］

c-2）血清尿酸値及び変化量の経時的推移

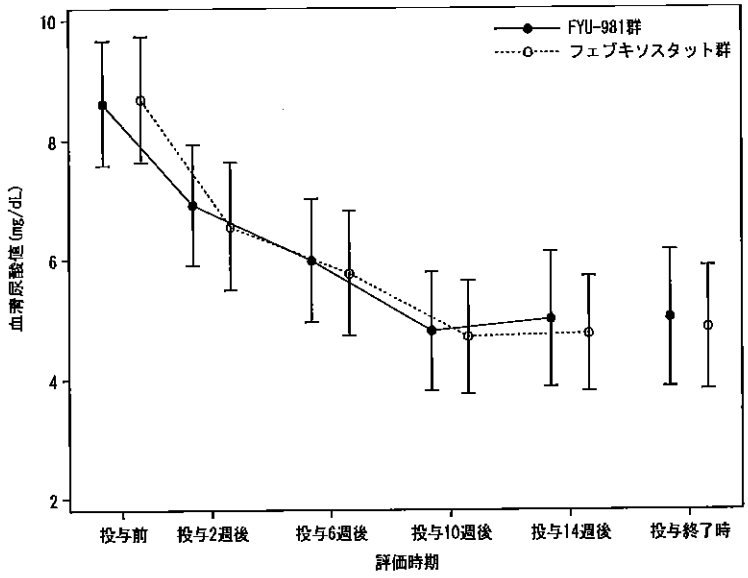
FAS を対象とした血清尿酸値の推移グラフを図 2.7.6.16-3 に，FAS を対象とした血清尿酸値変化量の推移グラフを図 2.7.6.16-4 に示した．また，FAS を対象とした血清尿酸値及び変化量の要約統計量を表 2.7.6.16-12 に示した.

FAS における血清尿酸値（平均値±標準偏差）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ投与前が 8.61±1.05 mg/dL 及び 8.67±1.06 mg/dL，投与 2 週後が 6.91±1.01 mg/dL 及び 6.55±1.06 mg/dL，投与 6 週後が 5.97±1.03 mg/dL 及び 5.76±1.04 mg/dL，投与 10 週後が 4.79±0.98 mg/dL 及び 4.69±0.95 mg/dL，投与 14 週後が 5.00±1.14 mg/dL 及び 4.76±0.95 mg/dL，投与終了時が 5.01±1.15 mg/dL 及び 4.84±1.03 mg/dL であった.

FAS における血清尿酸値変化量（平均値±標準偏差）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ投与 2 週後が−1.71±0.86 mg/dL 及び−2.14±0.87 mg/dL，投与 6 週後が−2.65±0.98 mg/dL 及び−2.90±0.92 mg/dL，投与 10 週後が−3.83±1.10 mg/dL 及び

−3.92±0.95 mg/dL，投与 14 週後が−3.61±1.12 mg/dL 及び−3.85±1.08 mg/dL，投与終了時が −3.61±1.12 mg/dL 及び−3.83±1.10 mg/dL であった．

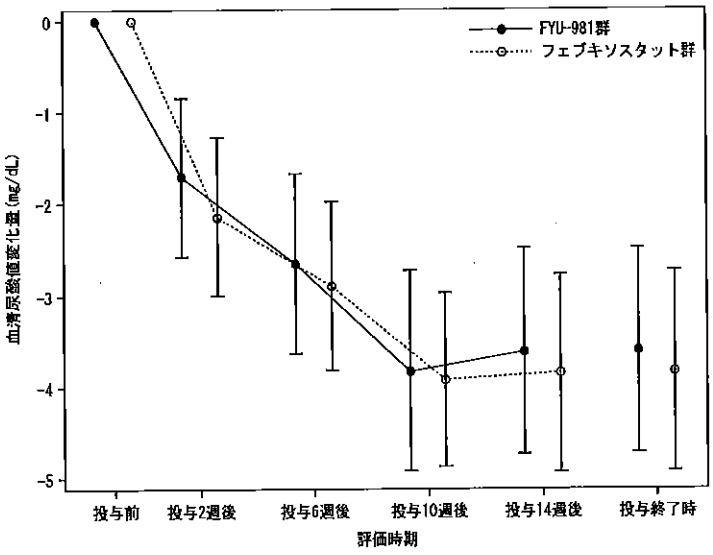
図 2.7.6.16-3　血清尿酸値の推移グラフ（FYU-981-014）



FYU-981群 例数= 99	99	98	96	95	99
フェブキソスタット群 例数=100	98	98	94	94	100

平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）図 11.4-3]

図 2.7.6.16-4　血清尿酸値変化量の推移グラフ（FYU-981-014）



FYU-981群 例数= 99	99	98	96	95	99
フェブキソスタット群 例数=100	98	98	94	94	100

平均値±標準偏差
[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）図 11.4-4]

表 2.7.6.16-12　血清尿酸値及び変化量の要約統計量（FYU-981-014）

血清尿酸値 (mg/dL)	評価時期	投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側95%信頼区間	
									下限値	上限値
測定値	投与前	FYU-981群	99	8.61	1.05	7.0	8.50	12.4	8.40	8.82
		フェブキソスタット群	100	8.67	1.06	7.0	8.45	12.5	8.46	8.88
	投与2週後	FYU-981群	99	6.91	1.01	4.8	6.90	10.3	6.70	7.11
		フェブキソスタット群	98	6.55	1.06	4.3	6.50	9.3	6.34	6.76
	投与6週後	FYU-981群	98	5.97	1.03	3.6	5.95	9.1	5.76	6.18
		フェブキソスタット群	98	5.76	1.04	3.8	5.70	9.7	5.56	5.97
	投与10週後	FYU-981群	96	4.79	0.98	2.8	4.75	7.4	4.59	4.99
		フェブキソスタット群	94	4.69	0.95	2.7	4.60	7.5	4.49	4.88
	投与14週後	FYU-981群	95	5.00	1.14	2.8	4.90	8.1	4.76	5.23
		フェブキソスタット群	94	4.76	0.95	2.6	4.70	7.8	4.56	4.95
	投与終了時	FYU-981群	99	5.01	1.15	2.8	4.90	8.1	4.78	5.24
		フェブキソスタット群	100	4.84	1.03	2.6	4.75	7.8	4.64	5.05
変化量	投与2週後	FYU-981群	99	-1.71	0.86	-4.2	-1.70	0.5	-1.88	-1.53
		フェブキソスタット群	98	-2.14	0.87	-5.0	-2.10	-0.7	-2.31	-1.97
	投与6週後	FYU-981群	98	-2.65	0.98	-5.7	-2.60	-0.7	-2.84	-2.45
		フェブキソスタット群	98	-2.90	0.92	-6.0	-2.85	-1.0	-3.09	-2.72
	投与10週後	FYU-981群	96	-3.83	1.10	-6.9	-3.80	-1.4	-4.05	-3.60
		フェブキソスタット群	94	-3.92	0.95	-6.9	-4.00	-1.6	-4.12	-3.73
	投与14週後	FYU-981群	95	-3.61	1.12	-7.7	-3.50	-0.4	-3.84	-3.39
		フェブキソスタット群	94	-3.85	1.08	-7.3	-3.90	-1.5	-4.07	-3.63
	投与終了時	FYU-981群	99	-3.61	1.12	-7.7	-3.50	-0.4	-3.83	-3.38
		フェブキソスタット群	100	-3.83	1.10	-7.3	-3.90	-1.5	-4.05	-3.61

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

（6）安全性の結果

1）有害事象の要約

有害事象の簡潔な要約を表 2.7.6.16-13 に示した.

有害事象の発現率（発現例数）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群（以下，同順）でそれぞれ 52.5%（52/99 例）及び 51.5%（52/101 例）であった. 副作用の発現率（発現例数）は，それぞれ 17.2%（17/99 例）及び 19.8%（20/101 例）であった.

高度の有害事象の発現率（発現例数）は，それぞれ 2.0%（2/99 例）及び 1.0%（1/101 例）であった. 高度の副作用の発現率（発現例数）は，それぞれ 0.0%（0/99 例）及び 1.0%（1/101 例）であった.

死亡に関する有害事象及び副作用は，認められなかった.

死亡を除く重篤な有害事象の発現率（発現例数）は，それぞれ 3.0%（3/99 例）及び 2.0%（2/101 例）であった. 死亡を除く重篤な副作用の発現率（発現例数）は，それぞれ 0.0%（0/99 例）及び 1.0%（1/101 例）であった.

投与中止に至った有害事象の発現率（発現例数）は，それぞれ 2.0%（2/99 例）及び 5.0%（5/101 例）であった. 投与中止に至った副作用の発現率（発現例数）は，それぞれ 0.0%（0/99 例）及び 4.0%（4/101 例）であった.

表 2.7.6.16-13　有害事象の簡潔な要約（FYU-981-014）

	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
有害事象	52	(52.5)	89	52	(51.5)	105
副作用	17	(17.2)	21	20	(19.8)	37
高度の有害事象	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
高度の副作用	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
死亡に関する有害事象	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡に関する副作用	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
死亡を除く重篤な有害事象	3	(3.0)	3	2	(2.0)	2
死亡を除く重篤な副作用	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
投与中止に至った有害事象	2	(2.0)	2	5	(5.0)	5
投与中止に至った副作用	0	(0.0)	0	4	(4.0)	4

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 12.2-1]

いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象の集計結果を表 2.7.6.16-14 に示した．なお，痛風性関節炎を除く全ての有害事象及び副作用の集計結果を，それぞれ付表 2.7.6.16-1 及び付表 2.7.6.16-2 に示した．

いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象は，FYU-981 群で上咽頭炎 10.1%（10/99 例），フェブキソスタット群で痛風性関節炎 5.9%（6/101 例）及び上気道の炎症 5.9%（6/101 例）であった．

いずれかの投与群で 5%以上に発現した副作用はなかった．

表 2.7.6.16-14　いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象（FYU-981-014）

PT(基本語)	有害事象					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	52	(52.5)	89	52	(51.5)	105
上咽頭炎	10	(10.1)	12	4	(4.0)	5
痛風性関節炎	3	(3.0)	4	6	(5.9)	8
上気道の炎症	2	(2.0)	2	6	(5.9)	6

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）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の発現率（発現例数）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ，3.0%（3/99 例）及び 2.0%（2/101 例）であった．死亡を除く重篤な有害事象の内訳は，FYU-981 群では結腸癌（1 例），悪性新生物（1 例）及び胃癌（1 例），フェブキソスタット群では肝障害（1 例）及び結腸腺癌（1 例）であった．

以上の重篤な有害事象のうち，副作用はフェブキソスタット群の肝障害（1 例）であった．本被験者は登録時より，中等度の慢性肝疾患（脂肪肝軽度）の所見が認められており，投与 2 週時に AST が有害事象共通用語規準のグレード 4 に相当する値（1110 U/L）に上昇したため，重篤な有害事象と判断された．治験薬とウラリット配合錠の投与を中止し，経過観察した結果，回復した．

以下に，その他の重篤な有害事象の詳細を記載した．

・FYU-981 群

結腸癌：症例番号 F117 の叙述

症例番号		F117
性別		男性
年齢		64 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		胃腸炎，結腸癌
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		メトホルミン塩酸塩錠 500 mg，トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス，グリメピリド錠 1 mg，ピオグリタゾン錠 15 mg，フォシーガ錠 5 mg，テルチア配合錠 BP，アムロジピン OD 錠 5 mg，エチゾラム錠 0.5 mg，オロパタジン塩酸塩錠，デュオドラパ配合点眼液，マグミット錠 500 mg，アローゼン顆粒，ウラリット配合錠，ペチジン塩酸塩注射液，ドルミカム注射液
経過	投与期開始 84 日目	夕方より嘔吐・下痢．
	投与期開始 87 日目	他院主治医を受診．急性胃腸炎と診断された．
	投与期開始 96 日目	被験者希望にて他院主治医で下部消化管内視鏡検査実施．直腸に 2 個，盲腸に 1 個ポリープが見つかったが，ポリープが大きいため，後日除去手術を日帰りで実施することとなった．
	投与期開始 98 日目 （最終投与日）	投与 14 週後来院．治験薬投与終了．被験者より投与期開始 84 日目に発生した有害事象の経過について聴取した．嘔吐は翌日に回復，下痢は 3 日後に回復．7 日後に腹部不快感が回復し，急性胃腸炎の症状が消失したことを確認した．
	最終投与 19 日後	他院主治医受診．上部消化管内視鏡検査実施．問題なし．
	最終投与 25 日後	他院主治医受診．下部消化管ポリープ除去手術実施．
	最終投与 39 日後	他院主治医受診．最終投与 25 日後の検査結果より，ポリープの 1 個が大腸早期癌であると診断．採血検査（腫瘍マーカー）実施．被験者より CRC に連絡があり，上記結果を聴取．
	最終投与 40 日後	治験責任医師が CRC より最終投与 39 日後の他院主治医受診結果について聴取し，重篤な有害事象と判断．
	最終投与 46 日後	他院主治医受診．CT 検査実施． 8 日後に他院主治医へ通院し，採血（腫瘍マーカー），CT 検査の結果を確認予定． 他院主治医からの診療情報提供書を入手． ・大腸ポリープ発現部位，大きさ：盲腸，8 mm． ・進行度：腺腫内癌で深達度は粘膜内．Stage 0． 現在の状態としては治癒切除であり，問題ないことを確認．

経過	最終投与 54 日後	他院主治医からの診療情報提供書を入手. ・腫瘍マーカー検査結果：CEA 4.9 ng/mL 正常範囲. ・CT 検査結果：転移の疑いのある所見なし. 被験者が他院主治医受診．大腸癌は転移していないこと，大腸癌に関するフォローは今後発生しないことを被験者より電話で聴取した.
治験担当医師の見解	第 2 報	他院主治医からの診療情報提供書により，8 mm 程の大きさの大腸ポリープが盲腸に発現しており，進行度としては腺腫腺癌で深達度は粘膜内の Stage 0 であり治癒切除のため，現在は特に問題ないという情報を入手した．被験者聴取より治験参加前からポリープがあったかは不明であるが，ポリープの大きさが 8 mm と大きいため，治験薬投与前から発生していたと考えられる．また，診断書にも，高分化腺癌で非浸潤上皮癌，形態分類は Is，TNM 分類では N0 と確認でき，切除された癌の状態からも治験薬投与から発現までの期間中に発生した可能性は低いと考えられるため，治験薬との時間的な相関関係がないと判断し，因果関係は否定できると考える.
	第 3 報	他院主治医からの診療情報提供書により，腫瘍マーカー（CEA）は 4.9 ng/mL と基準値内であり，転移の疑いのある所見なしという情報を入手したこと，さらに大腸癌に関して今後フォローが発生しないことが確認できたことから，当該事象については転帰を回復と判断した.

悪性新生物：症例番号 F167 の叙述

症例番号		F167
性別		男性
年齢		77 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		悪性新生物
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		毛嚢炎
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		バイアスピリン錠 100 mg，ザクラス配合錠 LD，ランソプラゾール OD 錠 15 mg，イコサペント酸エチル粒状カプセル 900 mg，ビーソフテンクリーム 0.3%，マイザー軟膏 0.05%，ウリンメット配合錠，ゲンタマイシン塩酸塩軟膏 0.1%
経過	被験者登録 3 日後	顔面の毛嚢炎が被験者登録前から発症していたため，他院皮膚科を受診し，病理検査を実施.
	割付登録日	前観察期終了日．他院皮膚科で頬の毛嚢炎の検査を行ったと来院時に被験者より聴取．当該所見を実際に確認した上で悪性腫瘍の疑いはないと判断．除外基準(9)に該当せず適格性に問題ないと判断し，治験継続・投与期移行．合併症名は皮膚科からの情報入手後に確定と判断.
	投与期開始 15 日目	前日に他院皮膚科を受診．病理検査の結果において着色が認められたため，後日皮膚生検実施予定であることを被験者より聴取．確定診断されておらず治療を要する状況ではないことから治験継続可能と判断し，再検査の結果をもって治験中止要否を判断することとした.
	投与期開始 27 日目	他院皮膚科を受診し，皮膚生検を実施
	投与期開始 35 日目	他院皮膚科での検査の結果，表皮内有棘細胞癌と診断されたことを被験者より聴取．腫瘍サイズは 1mm であり，皮膚生検時に全て切除済み．他院皮膚科からの情報提供をもって，転帰を検討する.
	投与期開始 36 日目 （最終投与日）	治験薬中止
	最終投与 4 日後	他院皮膚科より情報入手．疾患名は「左頬部皮フ悪性腫瘍」と記載され，薬剤「ゲンタマイシン塩酸塩軟膏 0.1%」を創傷治癒の為処方している旨確認した．有害事象名を「左頬部皮フ悪性腫瘍」に修正した．再度情報提供依頼を行い，転帰を検討することとした.
	最終投与 48 日後	他院皮膚科より情報入手．投与期開始 27 日に実施した皮膚生検の結果，癌のサイズは 8mm 大であり，断端陰性を確認した．癌転移に対する検査予定はない．次回 2 ヵ月後にフォロー予定，2 年程度はフォローする予定であることを確認．転移の可能性はなく，投与期開始 27 日目に回復したことが明確となったため，転帰「回復」と判断.

治験担当医師の見解	第1報	治験薬投与後に実施した病理検査により事象名「左頬部皮フ悪性腫瘍」に確定したが，治験薬投与前から「毛嚢炎」として事象自体を認めていたため，治験薬との因果関係は否定できると判断した．また，本事象は，治験薬投与後の検査において確定診断されたことから有害事象とし，重篤な事象であると判断した．

胃癌：症例番号 F282 の叙述

症例番号		F282
性別		男性
年齢		67 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		腹部不快感，腹部膨満，上咽頭炎，胃癌，慢性胃炎
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		胃部不快感，腹部膨満感
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		カデチア配合錠 LD「テバ」，フルバスタチン錠 30 mg「JG」，ケトプロフェンテープ 20 mg「日医工」，MS 温シップ「タイホウ」
経過	投与期開始 14 日目	投与 2 週後来院時に胃部不快感があり，レバミピドを使用していることを聴取．治験の規定によりウラリット開始．
	投与期開始 41 日目	投与 6 週後来院時に腹部膨満感の訴えがあり，タケキャブを追加．
	投与期開始 65 日目	規定外来院．症状が続いており，食事もあまりとれなくなったとのことでガスモチンを追加．
	投与期開始 70 日目	投与 10 週後来院時，症状は改善なし．胃部不快感，腹部膨満感の原因として可能性があるためウラリットを一時中止．
	投与期開始 79 日目 （最終投与 1 日後）	被験者判断で治験薬休薬．
	最終投与 4 日後	規定外来院．食事があまりとれていないため，ソリタ T 点滴投与．治験薬休薬の継続を指示．また，近医にて胃カメラでの検査を指示．
	最終投与 6 日後	ソリタ T 点滴投与．
	最終投与 7 日後	ソリタ T 点滴投与．
	最終投与 8 日後	近医にて上部消化管内視鏡検査を実施．胃癌の疑いがあるため，そのまま入院となった．
	最終投与 11 日後	近医訪問し，「胃癌の確定診断日は現在未定だが，全身状況より転移の可能性を疑われる．」とのことを聴取した．被験者の状態を考慮して，治験については中止と判断した．
	最終投与 14 日後	診療情報提供書にて上部消化管内視鏡検査時点での情報を入手．「胃癌（噴門直下，小弯～前壁，半周性，3 型）及び萎縮性胃炎」上記診断結果より，事象名を進行胃癌へ変更した．
	最終投与 46 日後	他院レターにて，最終投与 42 日後時点での情報を入手．最終投与 16 日後より，胃癌の処置のためネキシウム 20 mg，六君子湯 7.5 g，トラマール 100 mg，センノシド 12 mg，TS-1 120 mg を使用．最終投与 36 日後に一時退院，外来でのフォローになったとのこと被験者より聴取．
	最終投与 61 日後	他院レターにて，最終投与 58 日後時点での情報を入手．最終投与 8 日後の入院期間中に TNM 分類は T4bN2M1 であると診断されたこと，PET 検査は未実施であったことを確認した．また，以下の新たな併用薬剤の情報を得た． 最終投与 20 日後より，マグミット 330 mg を使用． 最終投与 28 日後より，カロナール 500 mg を使用．
治験担当医師の見解	第 2 報	疾患の進行速度から考慮して，治験薬との因果関係はなし．被験者の全身状態より重症度は高度であると判断した．
	第 3 報	近医より診療情報提供書を入手．診断名が判明したため事象名を変更し，第 3 報として報告する．萎縮性胃炎は加齢によるものであり，進行胃癌・腹部膨満感・胃部不快感との関連はないと判断した．

治験担当医師の見解	第4報	近医からの他院レターにて，入院後の使用薬剤についての情報を入手した． 他院レター及び被験者聴取にて，入院中に使用した薬剤及び治療方針について情報を入手した．
	第5報	他院レターにて，入院中に使用した薬剤及び疾患進行速度の情報を新たに入手した．TNM分類の結果（T4bN2M1）より，治験薬との因果関係はないと判断できると考える．また，未回復ではあるものの，治験薬との因果関係は否定できること及び他院通常診療下にてフォローする治療方針を得ていることから，これ以上のフォローは不要と判断し，追跡調査を終了し本報を最終報告とする．

・フェブキソスタット群

肝障害：症例番号F109の叙述

症例番号		F109
性別		男性
年齢		57歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		肝障害
重篤な有害事象に関連すると思われる合併症		アルコール性肝障害，脂肪肝
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤		アダラートCR錠40 mg，アジルバ錠20 mg，ロトリガ粒状カプセル（2 g/包），フロセミド錠20 mg，ウラリット配合錠
経過	同意取得	腹部超音波検査の結果，「慢性肝疾患（中等度，脂肪肝軽度）」との所見を認めた．
	被験者登録	AST(GOT)：70 U/L，ALT(GPT)：55 U/L，γ-GTP：155 U/L，LD(LDH)：241 U/L，ALP：189 U/L
	投与期開始14日目	投与2週後 AST(GOT)：1110 U/L，ALT(GPT)：612 U/L，γ-GTP：240 U/L，LD(LDH)：1116 U/L，ALP：221 U/L
	投与期開始17日目 （最終投与日）	中止時 投与2週後の臨床検査にてAST，ALTの異常値アラート発生．中止基準に抵触するため，被験者に来院いただき中止時検査実施（院内検査 AST：59 U/L，ALT：155 U/L）． 腹部CT検査及び腹部超音波検査の結果，「慢性肝疾患（中等度，脂肪肝軽度），小さな肝のう胞多数」を認めたが，同意取得時に行った検査所見からほぼ変化はなく，急性肝障害に起因する所見は認められなかった．被験者に肝障害に起因する自覚症状なく，治験薬とウラリット配合錠を中止とし，要観察とした．治験薬投与開始以降，焼酎2杯/日での飲酒をしていたこと，治験の規定来院前日のみ飲酒をしていないこと確認した．また，治験薬投与開始以降，新たに服用した市販薬やサプリメントがないことを確認した． AST(GOT)：62 U/L，ALT(GPT)：158 U/L，γ-GTP：268 U/L，LD(LDH)：181 U/L，ALP：228 U/L
	最終投与7日後	追跡調査時 被験者に来院していただき追跡調査実施．採血実施したところ，院内検査結果はAST：32 U/L，ALT：45 U/Lであった．被験者に肝障害に起因する自覚症状なく，他覚所見も認められなかった．改善傾向が認められるが，肝機能の安定状態を見るため，1ヵ月後に再検査を行うこととした． AST(GOT)：29 U/L，ALT(GPT)：43 U/L，γ-GTP：205 U/L，LD(LDH)：159 U/L，ALP：205 U/L
	最終投与11日後	治験責任医師と治験依頼者の協議のもと緊急開鍵を行った．結果：フェブキソスタット群
	最終投与35日後	追跡調査実施．採血実施したところ，院内検査結果はAST：29 U/L，ALT：23 U/Lであった．被験者には著変なく，肝障害に起因する自覚症状はなく，他覚所見も認められなかった．肝機能が改善し安定状態になったとみられるため，本事象の転帰を回復と判断した．

治験担当医師の見解	第 1 報	治験薬服用後に発現したため，現時点では治験薬との因果関係を否定できない．
	第 2 報	当該事象は投与開始 14 日目に実施した血液生化学的検査での急激な上昇を伴い認められた．しかしながら，投与期開始 17 日目の血液検査にて関連する項目に減少傾向を認めており，さらに，投与期開始 17 日目に実施した血液検査（肝炎ウィルス検査，抗体検査），腹部超音波検査にて，急性肝障害の要因となる結果は認められなかった．また，同日実施の CT 検査でも胆石などの治験薬以外の原因は認められなかった．上記の通り，急性肝障害に関する明確な原因特定に至っていないものの，治験薬を継続及び増量して服用した期間中に検査値の改善傾向にあったことから，治験薬服用期間と事象経過との時間的相関関係が低いが，治験薬による一過性の肝障害が否定できず，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断する．また，事象発現の前後から被験者の自覚症状なく，投与期開始 17 日目に実施した臨床検査では改善傾向を認め，処置せず経過観察としている．現時点では，いずれの治験薬かで当該事象のための処置が変わることはないため，治験薬の開鍵は不要と判断する．
	第 3 報	治験依頼者との協議のもと，最終投与 11 日後に緊急開鍵を行い，フェブキソスタット群であったことが判明した．なお，今回の追加情報をもっても因果関係の判断に変更はなく，治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと考える．
	第 4 報	最終投与 35 日後に実施した血液検査結果から，肝機能が安定して改善傾向にあると認められたため，有害事象の転帰を回復であるとした．第 4 報をもって最終報とする．

結腸腺癌：症例番号 F348 の叙述

症例番号		F348
性別		男性
年齢		76 歳
有害事象（基本語） （下線が重篤な有害事象）		尿路感染，貧血，食道炎，びらん性十二指腸炎，脂肪肝，結腸腺癌，大腸腺腫，便秘，関節炎，高フェリチン血症
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		アムロジピン錠 10 mg，セララ錠 50 mg，セララ錠 25 mg，ウラリット配合錠，タケキャブ錠 10 mg
経過	被験者登録	Hb：13.4 g/dL
	割付登録日	被験者登録日の翌日頃より悪寒のような症状ありと訴えあり，インフルエンザ検査実施するも陰性．発熱等もなく現時点で感冒は否定的であり経過観察とする．診察にて明らかな異常所見ないため，治験参加に問題なしと判断．割付登録（98 組 1 番）
	投与期開始 14 日目	投与 2 週後 割付登録日から引き続き調子はよくないが少しよくなっているとのこと．一時食事摂取が進まず体重減少ありと訴えあり．上部消化管内視鏡検査勧めるも被験者よりもう少し様子を見たいとのことであり，経過観察となる．Hb：12.7 g/dL
	投与期開始 22 日目	規定外来院 食事量減少，嘔気あり．3～4 日程前から頻尿との訴え．院内採尿検査にて，細菌(+)判定となり尿路感染症にてクラビット 500mg（1 錠/日）処方．院内採血にて Hb 10.9 g/dL と減少あり．
	投与期開始 23 日目	腹部エコー：まだら脂肪肝，上部消化管内視鏡：食道炎，十二指腸びらん 食道炎，十二指腸びらんに対し，タケキャブ錠 10mg（1 錠/日）処方．Hb の減少については十二指腸びらんの可能性もあるが，下部消化管の可能性もあるため，他院へ精査依頼する．
	投与期開始 26 日目	他院受診．CT：脂肪肝悪化所見はあるが腫瘍性病変については評価困難なため今後 MRI 実施．Hb 10.5 g/dL であり，大腸内視鏡検査を今後実施予定．
	投与期開始 30 日目	他院にて MRI 施行し脂肪肝の診断

経過	投与期開始37日目	大腸内視鏡検査目的にて他院入院．S状結腸に腺癌あり，EMR施行．腫瘍細胞は粘膜内にとどまり，脈管侵襲はなし．切除断端は陰性．病変を全て切除し今後は1年に1回の定期検査となる．また，病変浸潤は否定されているが，S状結腸～直腸にポリープが複数個残存していることから，安全性を重視し，半年程度を目処に再検するよう指導を受けている． 内視鏡検査にあたり，以下薬剤投与 ・モビプレップ 1包 ・ソルデム3A 500 mL ・アドカル 100 mg 翌日退院．
	投与期開始42日目	投与6週後 被験者に他院への受診について確認したところ大腸内視鏡検査にてポリープを認めたため，切除したことを聴取した．検査に伴い入院したことや腺癌を認めたことはこの時点で聴取していない．
	投与期開始46日目	治験分担医師が他院より診療情報提供書を入手した．
	投与期開始47日目	他院から診療情報提供書を入手したことを治験分担医師から治験責任医師へ報告．診療情報提供書より被験者が大腸内視鏡検査のため入院していたこと，S状結腸腺癌を切除していたことが明らかになったため，本件を重篤な有害事象と判断し，治験依頼者へ報告した．
治験担当医師の見解	第2報	投与期開始22日目の規定外来院時より認められているHbの減少は，大腸ポリープの随伴症状の可能性があるため，今後経過を追っていく．治験薬との因果関係について，治験参加の4年以上前に実施した検査にて認めた多発する大腸ポリープのうち一部病変を切除したが，小さなポリープ（悪性所見なし）が残存した状態で現在まで経過しているという被験者背景を確認した．さらに，治験薬投与期間の短さ（37日間）から，治験薬が新たな腺癌及びポリープの発現に寄与することは否定でき，本事象の治験薬との因果関係は否定できる（関連なし）と判断した．なお，本事象について内視鏡治療にて全て病変が切除でき，完治していることから，治験継続は可能と判断した．

c）他の重要な有害事象

c-1）投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.16-15 に示した.

投与中止に至った有害事象の発現率（発現例数）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ 2.0%（2/99 例）及び 5.0%（5/101 例）であり，その内訳は FYU-981 群の悪性新生物（1 例）及び胃癌（1 例），フェブキソスタット群の肝障害（1 例），胆道仙痛（1 例），顔面浮腫（1 例）及び痛風性関節炎（2 例）であった．2 例以上認められた事象は，フェブキソスタット群で痛風性関節炎（2 例）であり，FYU-981 群では認められなかった．このうち，重篤な有害事象は前述した FYU-981 群の悪性新生物及び胃癌，フェブキソスタット群の肝障害であった．以上の重篤な有害事象 3 件はいずれも高度であり，他の投与中止に至った有害事象 4 件はいずれも軽度であった.

投与中止に至った副作用は，フェブキソスタット群の肝障害（1 例），顔面浮腫（1 例）及び痛風性関節炎（2 例）であった.

投与中止に至った有害事象で未回復であった事象は FYU-981 群の胃癌（1 例）であった．治験薬との因果関係が否定できること及び他院通常診療下にてフォローする治療方針を得ていることから，治験責任医師が最終投与 61 日後の確認結果をもって，これ以上のフォローは不要と判断し，追跡調査を終了した.

表 2.7.6.16-15　投与中止に至った有害事象一覧（FYU-981-014）

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
FYU-981群	F167	男	77	悪性新生物(左頬部皮フ悪性腫瘍)	27	1	関連なし	高度	重篤	投与中止	あり	消失(回復)
	F282	男	66	腹部不快感(胃部不快感)	7	87	関連なし	軽度	非重篤	投与継続	あり	不変
				腹部膨満(腹部膨満感)	16	78	多分関連なし	軽度	非重篤	投与継続	あり	不変
				上咽頭炎(感冒)	67	7	関連なし	軽度	非重篤	投与継続	あり	消失(回復)
				胃癌(進行胃癌)	86	8	関連なし	高度	重篤	投与中止	なし	不変
				慢性胃炎(萎縮性胃炎)	86	8	関連なし	軽度	非重篤	その他(治験薬休薬中)	なし	不変

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

該当する症例で発現した全ての有害事象について表示する.

a：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1

b：回復日又は転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1

c：前観察期及び投与期の併用薬剤・併用治療法を指す

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 12.3-2]

表 2.7.6.16-15　投与中止に至った有害事象一覧（FYU-981-014）（続き）

投与群	症例番号	性別	年齢(歳)	PT(基本語)(医師記載名)	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬に対する処置	治験薬以外の処置[c]	転帰
フェブキソスタット群	F109	男	57	肝障害(急性肝障害)	14	39	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	なし	消失(回復)
	F115	男	35	胆道仙痛(胆石発作（合併症の悪化）)	5	10	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	あり	消失(回復)
	F176	男	74	末梢性浮腫(左足首浮腫)	3	5	多分関連あり	軽度	非重篤	投与継続	なし	消失(回復)
				顔面浮腫(両顔面浮腫)	8	21	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	なし	消失(回復)
				肝機能検査異常(肝機能検査値異常)	14	15	多分関連あり	軽度	非重篤	その他(投与終了後に発現)	なし	消失(回復)
				腎機能障害(腎機能低下)	14	15	多分関連あり	軽度	非重篤	その他(投与終了後に発現)	なし	消失(回復)
	F231	男	48	末梢腫脹(左第1趾腫脹)	21	29	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与継続	あり	消失(回復)
				紅斑(左第1趾発赤)	21	29	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与継続	あり	消失(回復)
				痛風性関節炎	26	24	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与継続	あり	消失(回復)
				痛風性関節炎	29	42	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	あり	消失(回復)
	F377	男	60	関節炎(関節炎(右膝))	7	11	多分関連あり	軽度	非重篤	投与継続	あり	消失(回復)
				痛風性関節炎	54	27	多分関連あり	軽度	非重篤	投与中止	あり	消失(回復)

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0
該当する症例で発現した全ての有害事象について表示する．
a：有害事象発現日 - 投与開始日 + 1
b：回復日又は転帰確認日 - 有害事象発現日 + 1
c：前観察期及び投与期の併用薬剤・併用治療法を指す

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 12.3-2]

c-2）痛風性関節炎

FYU-981 の薬理効果による血清尿酸値の急激な変動に伴い，痛風性関節炎が誘発される可能性があることから痛風性関節炎について別途集計を行った．

痛風性関節炎の重症度別の有害事象の集計結果を表 2.7.6.16-16 に示した．

痛風性関節炎の有害事象の発現率（発現例数）は，FYU-981 群及びフェブキソスタット群でそれぞれ 3.0%（3/99 例）及び 5.9%（6/101 例）であり，副作用の発現率（発現例数）は，それぞれ 1.0%（1/99 例）及び 5.0%（5/101 例）であった．発現時期は初期 II 又は維持期であり，全て痛風性関節炎の既往が「あり」の被験者における発現であった．重症度は軽度又は中等度であり，高度の痛風性関節炎は認められなかった．中等度の痛風性関節炎はフェブキソスタット群では認められず，FYU-981 群で 1 例 1 件認められた．全ての痛風性関節炎が回復した．

表 2.7.6.16-16　痛風性関節炎の有害事象（重症度別）(FYU-981-014)

投与群	対象例数	有害事象(痛風性関節炎)											
		軽度			中等度			高度			全体		
		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
FYU-981群	99	2	(2.0)	3	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0	3	(3.0)	4
フェブキソスタット群	101	6	(5.9)	8	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	6	(5.9)	8

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）表 12.3-3 改変]

c-3）尿路結石

FYU-981 の薬理効果による尿中尿酸排泄量増加に伴った尿路結石の誘発リスクの上昇の可能性があることから，投与終了時の腹部超音波検査により確認し，尿路結石について別途集計を行った．

腹部超音波検査の結果は，全て尿路結石「なし」であった．

3）臨床検査

a）要約統計量

各臨床検査値（定量値）の測定値（平均値又は中央値）について，中性脂肪及び BMG はいずれかの群で基準値外が認められたが，中性脂肪及び BMG 以外の検査項目については，いずれの群においても全ての評価時期で基準値内であった．中性脂肪は FYU-981 群の全評価時期において平均値及び中央値が基準値外であり，フェブキソスタット群の全評価時期において平均値が基準値外であった．また，BMG はフェブキソスタット群の一部の評価時期において平均値が基準値外であった．いずれも基準値との差は大きくなかった．

各臨床検査値（定量値）の変化量について，以下の項目の一部の評価時期で FYU-981 群とフェブキソスタット群の間で有意差が認められた(Wilcoxon 2 標本検定:有意水準両側 5%)．

有意差が認められた項目は，AST（GOT）（投与 14 週後，終了時），ALT（GPT）（投与 14 週後，終了時），ALP（投与終了時），AMG（クレアチニン換算）（投与 10 週後，終了時）で

あり，これらのいずれの項目においても，有意差が認められた評価時期において測定値（AMGはクレアチニン換算前の検査値）が基準値外を示した被験者が認められ，一部は有害事象と判断された（AST（GOT）（フェブキソスタット群2例），ALT（GPT）（FYU-981群1例，フェブキソスタット群2例）及びALP（フェブキソスタット群1例））．フェブキソスタット群のAST（GOT）の2例及びALT（GPT）の2例は，同一被験者であった．ALPを含むフェブキソスタット群の3例はいずれも副作用と判断された．FYU-981群の1例は治験薬との因果関係が否定された．

臨床検査値（定性値）の集計において，特記すべきものはなかった．

b）臨床検査値異常

臨床検査基準値の下限未満あるいは上限超であったものを異常として，治験薬投与後に一度でも臨床検査値異常が認められた被験者を基準値下限未満と基準値上限超に分けて集計した．

基準値下限未満の検査値異常が10%以上発現した検査項目は，FYU-981群ではヘモグロビン，ヘマトクリット値及びHDL-Choであり，フェブキソスタット群では赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，リンパ球，HDL-Cho，CPK及びAMGであった．基準値上限超の検査値異常が10%以上発現した検査項目は，FYU-981群では好酸球，単球，LDL-Cho，中性脂肪，ALT（GPT），γ-GTP，CPK，血糖，尿素窒素，クレアチニン，蛋白，潜血，NAG及びBMGであり，フェブキソスタット群では好中球，好酸球，単球，総ビリルビン，LDL-Cho，中性脂肪，AST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，CPK，血糖，尿素窒素，クレアチニン，蛋白，潜血，NAG，AMG及びBMGであった．また，器官別大分類で「臨床検査」に該当する有害事象と判断された項目で検査値異常が10%以上発現した検査項目は，FYU-981群では中性脂肪，ALT（GPT），γ-GTP，蛋白及びBMGであり，フェブキソスタット群ではAST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，血糖，蛋白，NAG，AMG及びBMGであった．そのうち副作用と判断された項目は，FYU-981群では蛋白及びBMGであり，フェブキソスタット群ではAST（GOT），ALT（GPT），γ-GTP，蛋白，NAG，AMG及びBMGであった．

投与群間の検査値異常の割合が有意（Fisherの正確検定：有意水準両側5%）に異なった検査項目は赤血球数，中性脂肪及びAST（GOT）であり，中性脂肪はFYU-981群の検査値異常の割合が高く，赤血球数及びAST（GOT）はフェブキソスタット群の検査値異常の割合が高かった．

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

器官別大分類で「心臓障害」，「血管障害」及び「一般・全身障害及び投与部位の状態」に該当する有害事象のうち，バイタルサインに関連する有害事象はなかった．

投与前に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は，FYU-981群及びフェブキソスタット群でそれぞれ3.0%（3/99例）及び5.0%（5/101例）であった．また，投与終了時に心電図の異常所見が認められた被験者の割合は，FYU-981群及びフェブキソスタット群でそれぞ

れ 2.1%（2/97 例）及び 5.0%（5/101 例）であった．そのうち，投与終了時に新たに異常所見が認められたのは，フェブキソスタット群の上室性期外収縮（1 例）であり，その他は投与前に異常所見があった被験者であった．

心電図に関連する有害事象として，器官別大分類で「心臓障害」及び「臨床検査」に該当する有害事象のうち，心電図に関連する有害事象について検討した．

心電図に関連する有害事象は，フェブキソスタット群の上室性期外収縮（1 例）であり，重症度は軽度であった．また，副作用と判断された．

(7) まとめ

本治験を実施した結果から，有効性においては，フェブキソスタットの血清尿酸値低下作用に対する FYU-981 の非劣性が検証された．安全性においては，FYU-981 群及びフェブキソスタット群の間に有害事象，副作用及び痛風性関節炎の発現率に大きな違いは認められなかった．死亡例は認められず，重篤な有害事象の発現率（発現例数）は，FYU-981 群で 3.0%（3/99 例，結腸癌，悪性新生物及び胃癌が各 1 例 1 件），フェブキソスタット群で 2.0%（2/101 例，肝障害及び結腸腺癌が各 1 例 1 件）認められ，副作用と判断された事象は，フェブキソスタット群の肝障害のみであった．有害事象，副作用，臨床検査，バイタルサイン，心電図において，いずれの群でも特筆すべき問題は認められなかった．これらのことから，FYU-981 の安全性に問題はないと考えられた．

(8) 付表

付表 2.7.6.16-1　痛風性関節炎を除く有害事象（FYU-981-014）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	50	(50.5)	85	50	(49.5)	97
感染症および寄生虫症	20	(20.2)	26	13	(12.9)	16
上咽頭炎	10	(10.1)	12	4	(4.0)	5
胃腸炎	4	(4.0)	5	0	(0.0)	0
インフルエンザ	1	(1.0)	1	3	(3.0)	3
副鼻腔炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
蜂巣炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
慢性副鼻腔炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
蓄膿	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
歯周炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
咽頭炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
感染性腸炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
細菌性扁桃炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
体部白癬	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
気管支炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
結膜炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
歯肉炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
尿路感染	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
歯感染	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
気道感染	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	(3.0)	3	1	(1.0)	2
結腸癌	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
胃癌	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
悪性新生物	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
結腸腺癌	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
大腸腺腫	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	3	(3.0)	3
貧血	0	(0.0)	0	3	(3.0)	3
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	3	(3.0)	3
高トリグリセリド血症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
脂質異常症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
高フェリチン血症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
不眠症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
神経系障害	3	(3.0)	3	1	(1.0)	1
頭痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
感覚鈍麻	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
末梢性ニューロパチー	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
傾眠	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）14.3.1.3.1(1)]

付表 2.7.6.16-1　痛風性関節炎を除く有害事象（FYU-981-014）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
眼障害	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
結膜出血	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
糖尿病網膜症	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
アレルギー性結膜炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
心臓障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(5.1)	5	9	(8.9)	9
上気道の炎症	2	(2.0)	2	6	(5.9)	6
アレルギー性鼻炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
肺腫瘤	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
口腔咽頭痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
喘息	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
鼻出血	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
胃腸障害	13	(13.1)	16	9	(8.9)	13
腹部不快感	2	(2.0)	2	2	(2.0)	2
下痢	2	(2.0)	2	2	(2.0)	2
慢性胃炎	2	(2.0)	2	0	(0.0)	0
胃炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
腹部膨満	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
下腹部痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
消化不良	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
胃ポリープ	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
裂孔ヘルニア	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
嘔吐	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
大腸ポリープ	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
不正咬合	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
軟便	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
上腹部痛	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
便秘	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
齲歯	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
食道炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
口内炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
歯の脱落	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
びらん性十二指腸炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
肛門脱	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
肝胆道系障害	2	(2.0)	2	4	(4.0)	4
脂肪肝	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
胆石症	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
胆道仙痛	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
肝機能異常	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
肝障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）14.3.1.3.1(1)]

付表 2.7.6.16-1　痛風性関節炎を除く有害事象（FYU-981-014）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
皮膚および皮下組織障害	6	(6.1)	6	2	(2.0)	2
湿疹	2	(2.0)	2	0	(0.0)	0
過角化	2	(2.0)	2	0	(0.0)	0
皮膚嚢腫	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
アトピー性皮膚炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
ざ瘡	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
紅斑	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	9	(9.1)	10	9	(8.9)	9
関節炎	2	(2.0)	2	3	(3.0)	3
背部痛	2	(2.0)	2	2	(2.0)	2
関節痛	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
筋肉痛	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
筋膜炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
関節腫脹	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
結節性変形性関節症	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
四肢不快感	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
変形性関節症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
腱鞘炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
腎および尿路障害	1	(1.0)	2	2	(2.0)	2
血尿	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
尿道痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
排尿困難	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
腎機能障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
生殖系および乳房障害	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
良性前立腺肥大症	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(1.0)	1	3	(3.0)	4
発熱	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
顔面浮腫	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
末梢腫脹	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
臨床検査	6	(6.1)	7	12	(11.9)	20
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
尿中β２ミクログロブリン増加	1	(1.0)	1	5	(5.0)	5
尿中蛋白陽性	1	(1.0)	1	3	(3.0)	3
肝機能検査異常	1	(1.0)	1	2	(2.0)	2
血中トリグリセリド増加	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
尿中結晶陽性	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加	0	(0.0)	0	3	(3.0)	3
α１ミクログロブリン増加	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
グリコヘモグロビン増加	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）14.3.1.3.1(1)]

付表 2.7.6.16-1　痛風性関節炎を除く有害事象（FYU-981-014）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	有害事象					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.0)	1	5	(5.0)	6
歯牙破折	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
足骨折	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
腓骨骨折	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
挫傷	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
剥離骨折	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）14.3.1.3.1(1)]

付表 2.7.6.16-2　痛風性関節炎を除く副作用（FYU-981-014）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	16	(16.2)	19	17	(16.8)	31
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
尿路感染	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
貧血	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
高フェリチン血症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
神経系障害	2	(2.0)	2	0	(0.0)	0
頭痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
末梢性ニューロパチー	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
心臓障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
上室性期外収縮	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
肺腫瘤	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
胃腸障害	4	(4.0)	4	4	(4.0)	5
下痢	1	(1.0)	1	2	(2.0)	2
下腹部痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
慢性胃炎	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
軟便	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
胃炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
食道炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
びらん性十二指腸炎	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
肝胆道系障害	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
脂肪肝	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
肝障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
過角化	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
紅斑	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	3	(3.0)	4	2	(2.0)	2
関節炎	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
関節痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
関節腫脹	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
四肢不快感	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
変形性関節症	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
腎および尿路障害	1	(1.0)	2	2	(2.0)	2
血尿	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
尿道痛	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
排尿困難	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
腎機能障害	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
生殖系および乳房障害	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
良性前立腺肥大症	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

[CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4） 14.3.1.3.1(2)]

付表 2.7.6.16-2　痛風性関節炎を除く副作用（FYU-981-014）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	副作用					
	FYU-981群 (99例)			フェブキソスタット群 (101例)		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	0	2	(2.0)	3
顔面浮腫	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
末梢性浮腫	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
末梢腫脹	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
臨床検査	3	(3.0)	3	8	(7.9)	12
尿中β２ミクログロブリン増加	1	(1.0)	1	4	(4.0)	4
尿中蛋白陽性	1	(1.0)	1	1	(1.0)	1
尿中結晶陽性	1	(1.0)	1	0	(0.0)	0
β－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	2	(2.0)	2
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1
α１ミクログロブリン増加	0	(0.0)	0	1	(1.0)	1

用語辞書：MedDRA/J Ver.21.0

［CSR FYU-981-014（資料 5.3.5.1-4）14.3.1.3.1(2)］

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］

(1) 試験方法の概要

試験方法の概要を表2.7.6.17-1に示した.

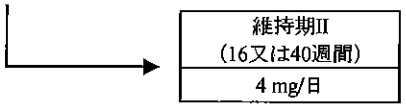
表2.7.6.17-1　試験方法の概要（FYU-981-010）

項目	内容
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に，初期用量として0.5 mg/日を2週間及び1 mg/日を4週間，維持期用量として2～4 mg/日を28又は52週間経口投与し，FYU-981の有効性及び安全性を検証する.
試験のデザイン	多施設共同，非盲検，漸増法
開発フェーズ	第III相試験
被験者母集団	痛風を含む高尿酸血症患者
選択基準	(1) 血清尿酸値（割付日前14日以内の前観察期間の検査） 1) 痛風患者（痛風発作の既往又は痛風結節のある患者）：7.0 mg/dL以上 2) 高尿酸血症患者（合併症*あり）：8.0 mg/dL以上 3) 高尿酸血症患者（合併症*なし）：9.0 mg/dL以上 *：高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームの治療又は診断を受けている患者 (2) 日本人 (3) 年齢が20歳以上の患者（同意取得時） (4) 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 (5) 外来患者
除外基準	(1) 痛風性関節炎が，割付日の14日前までに消失していない患者 (2) 高尿酸血症を呈する下記疾患の患者 1) レッシュ-ナイハン症候群 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 造血器腫瘍（急性白血病，悪性リンパ腫，骨髄増殖性疾患，骨髄異形成症候群） 5) 固形腫瘍（乳癌，精上皮腫，肉腫，ウィルムス腫瘍，小細胞肺癌） 6) 非腫瘍性疾患（尋常性乾癬，二次性多血症，溶血性貧血） 7) 腫瘍融解症候群 8) 横紋筋融解症 9) 甲状腺機能低下症 10) 多発性嚢胞腎 11) 鉛中毒・鉛腎症 12) ダウン症候群 13) 家族性若年性痛風腎症 14) 高乳酸血症 15) 1型糖原病 (3) 前観察開始日の14日前から割付日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した患者 (4) 前観察開始日の14日前から割付日までの間に効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤の用法・用量を変更した患者 (5) 前観察期間の病型分類において，「尿酸産生過剰型」と判定された患者あるいは「判定不能」の患者 (6) 腎結石あるいは臨床的な尿路結石（血尿，背部痛等）の合併のある患者 (7) 過去にFYU-981の治験に参加し，治験薬の投与を受けた患者 (8) 前観察期間の検査でHbA1c（NGSP値）が8.4%以上の患者 (9) 悪性新生物の合併あるいは既往（同意取得日前5年間）のある患者 (10) 重篤な心疾患（例えば心不全，不安定狭心症）を有する患者，あるいは同意取得日前1年以内に心筋梗塞，狭心症発作を起こした患者 (11) 脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）を有する患者，あるいは同意取得日前1年以内に脳梗塞を起こした患者 (12) 重篤な肝障害患者（例えば非代償性肝硬変）を有する患者，あるいは前観察期間の検査でAST（GOT）又はALT（GPT）が100 IU/L以上の患者 (13) 前観察期間の検査でeGFRが30 mL/min/1.73m^{2}未満の患者 (14) 前観察期間の検査で収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上の患者 (15) 薬物アレルギー（過敏症を含む）の既往がある患者 (16) 妊婦又は妊娠している可能性がある患者，授乳中の患者，治験参加期間中に妊娠を希望する女性患者，あるいは挙児希望の男性患者

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>（17）治験薬投与日前12週間以内に他の臨床試験（臨床研究，医療機器の試験及び製造販売後臨床試験を含む）に参加した患者
（18）その他，治験責任（分担）医師が治験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>330症例（34週間：330例，うち58週間：120例）

【設定根拠】
本試験は，長期投与試験であることから，「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成7年5月24日薬審第592号）を参考に，維持期28週間以上の投与完了症例数を300例（中止症例を考慮して目標症例数330例），維持期52週間の投与完了症例数を100例（中止症例を考慮して目標症例数120例）とした．</td></tr>
<tr><td>試験薬剤</td><td>FYU-981錠：1錠中にFYU-981を0.25 mg又は1 mg含有する白色～淡黄白色の素錠</td></tr>
<tr><td>用法・用量
投与期間</td><td>朝食後に1日1回経口投与する．初期Iは0.25 mg錠2錠を2週間，初期IIは1 mg錠1錠を4週間，維持期は1 mg錠2錠を28又は52週間経口投与する．ただし，投与14週後の血清尿酸値が6.0 mg/dL以下を達成していなかった場合は，投与18週後の来院翌日から1 mg錠4錠に増量して更に16又は40週間経口投与する．

<table>
<tr><th>初期I
（2週間）</th><th>初期II
（4週間）</th><th>維持期I
（12週間）</th><th>→</th><th>維持期II
（16又は40週間）</th></tr>
<tr><td>0.5 mg/日</td><td>1 mg/日</td><td>2 mg/日</td><td></td><td>2 mg/日</td></tr>
</table>


</td></tr>
<tr><td>検査・観察項目
：時期</td><td>被験者背景：前観察期間又はWash out期間
病型分類：前観察期間
治験薬の服用状況：投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者においては更に38，42，46，50，54，58週後，又は中止時
血清尿酸値：前観察期間，投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者においては更に38，42，46，50，54，58週後，又は中止時
eGFR：前観察期間，投与34週後，58週後（58週間投与被験者の場合），又は中止時
HOMA-IR（インスリンを含む）：前観察期間，投与34週後，58週後（58週間投与被験者の場合），又は中止時
自他覚随伴症状：前観察期間，割付日，投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者においては更に38，42，46，50，54，58週後，又は中止時
バイタルサイン：前観察期間，投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者においては更に投与38，42，46，50，54，58週後，又は中止時
12誘導心電図：前観察期間，投与34週後，58週後（58週間投与被験者の場合），又は中止時
臨床検査：前観察期間，投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者においては更に38，42，46，50，54，58週後，又は中止時
腹部超音波検査及び腹部単純X線検査：Wash out期間又は前観察期間，投与34週後，58週後（58週間投与被験者の場合），又は中止時</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>【有効性評価項目】
（1）主要評価項目
各時点における投与前値からの血清尿酸値低下率
血清尿酸値低下率（%）＝（投与前値-投与後値）/投与前値×100
（2）副次評価項目
1）血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率*
2）血清尿酸値低下率
3）血清尿酸値変化量
4）血清尿酸値
5）eGFR
6）HOMA-IR（インスリンを含む）
*：血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（%）=血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の症例数/有効性評価対象症例数×100

【安全性評価項目】
（1）有害事象
（2）副作用
（3）痛風性関節炎
（4）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	最大の解析対象集団（FAS） 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 安全性解析対象集団（SP） 【定義】 （1）最大の解析対象集団（FAS） 以下の基準を満たす被験者とした． 1）選択基準に合致し，除外基準に抵触しない症例 2）治験薬を1回以上服用した症例 3）有効性に関する評価項目（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が投与後に1項目でも測定されている症例 4）重大なGCP違反をしていない症例 （2）治験実施計画書に適合した対象集団（PPS） 最大の解析対象集団（FAS）のうち，以下の基準を満たす被験者とした． なお，基準を満たさない場合でも，症例検討会において有効性評価に影響しないと判断された症例については，PPSに含めることとした． 1）治験薬投与期間中，34週間投与被験者においては34週間（58週間投与被験者の34週後の結果を含む），58週間投与被験者においては58週間の評価がなされている症例 2）治験薬投与期間中の治験薬の服用率が70%以上の症例 3）治験実施計画書からの逸脱がない症例 （3）安全性解析対象集団（SP） 治験薬を1回以上服用し，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を安全性解析対象例とした．ただし，重大なGCP違反例は除く．
解析方法	【被験者背景】 FAS，PPS及びSPに対し，被験者背景（性別，年齢，Wash outの有無，身長，体重，合併症の有無，高尿酸血症の経緯（罹病期間，治療歴の有無），血清尿酸値（割付日に最も近い検査日の測定値），eGFR，病型分類，痛風性関節炎の既往（前観察期間を含まない）の有無，痛風結節の有無，家族歴の有無，飲酒習慣，尿路結石の既往の有無，前治療薬（療法）・併用薬（療法）の有無）について度数集計あるいは要約統計量を算出した． 【服用率】 FAS，PPS及びSPに対し，各時期及び投与期間全体の服用率について4段階（90%以上，70%以上90%未満，50%以上70%未満，50%未満）に分類して頻度を示した． 【有効性】 FASを主たる解析対象集団として以下の解析を行った．また，PPSを副次解析集団として同様な解析を行った．データは適宜，図表にまとめて提示した． （1）主要評価項目 主要評価項目について以下の解析を行った． 各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率について，要約統計量及び両側95%信頼区間をFYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに算出し，経時推移図（平均値±標準偏差）を作成した．また，各時点における血清尿酸値低下率において，1標本t検定を行った． （2）副次評価項目 副次評価項目について，1）～6）の解析を行った． 1）血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率 a）各時点及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の（累積）達成率 各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の（累積）達成率について，FYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに頻度集計を行い，（累積）達成率の両側95%信頼区間を算出した． 血清尿酸値6.0 mg/dL以下の達成率（%）＝各時点及び投与終了時における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の症例数／有効性評価対象症例数 ×100 投与量2 mgの達成率（%）＝各時点及び投与終了時における投与量2 mgの血清尿酸値6.0 mg/dL以下の症例数／有効性評価対象症例数 ×100 投与終了時における投与量4 mgの血清尿酸値6.0 mg/dL以下の累積達成率（%）＝2 mg及び4 mg（投与終了時）を投与した症例において，投与終了時に6.0 mg/dL以下を達成した症例数／有効性評価対象症例のうち，2 mg及び4 mg（投与終了時）を投与した症例数×100 b）各時点における血清尿酸値6.0 mg/dL以下の（累積）達成率の作図 投与終了時における（累積）達成率（達成率及び両側95%信頼区間）の棒グラフを作成した． 2）血清尿酸値低下率 a）投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率 投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率につ

項目	内容
	いて，FYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに要約統計量及び両側95%信頼区間を算出し，棒グラフ（平均値＋標準偏差）を作成した． b）各時点における投与18週後からの血清尿酸値低下率 投与終了時の投与量が4 mgの被験者に対して，各時点（投与22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）における投与18週後からの血清尿酸値低下率について，要約統計量及びその両側95%信頼区間を算出した．また，各時点における血清尿酸値低下率について，1標本t検定を行った． 3）血清尿酸値変化量 a）各時点及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量 各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）及び投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値変化量について，FYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに要約統計量及び両側95%信頼区間を算出した．また，各時点における血清尿酸値変化量の経時推移図（平均値±標準偏差）を作成した． b）各時点における投与18週後からの血清尿酸値変化量 投与終了時の投与量が4 mgの被験者に対して，各時点（投与22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）における投与18週後からの血清尿酸値変化量について要約統計量及びその両側95%信頼区間を算出した． 4）血清尿酸値 各時点（投与前，投与2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）及び投与終了時における血清尿酸値について，要約統計量及び両側95%信頼区間をFYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに算出した．投与終了時の投与量が4 mgの被験者に対しては，各時点（投与22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）における投与18週後からの血清尿酸値の変化量について，対応のあるt検定を行った．また，各時点における血清尿酸値の経時推移図（平均値±標準偏差）を作成した． 5）eGFR 投与34週後及び58週後（58週間投与被験者の場合）又は中止時における投与前値からのeGFR変化量を算出し，要約統計量及び両側95%信頼区間をFYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに算出し，対応のあるt検定を行った． eGFR変化量＝投与後eGFR－投与前eGFR 6）HOMA-IR（インスリンを含む） 投与34週後及び58週後（58週間投与被験者の場合）又は中止時における投与前値からのインスリン及びHOMA-IR変化量を算出し，要約統計量及び両側95%信頼区間をFYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとに算出し，対応のあるt検定を行った． インスリン変化量＝投与後インスリン－投与前インスリン HOMA-IR変化量＝投与後HOMA-IR－投与前HOMA-IR 【安全性】 SPについて解析を行った．なお，各解析は，FYU-981全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごと，並びに時期全体及び時期ごとに実施した． （1）有害事象及び副作用 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，1）～3）の解析を行った． 1）有害事象発現率及び副作用発現率を提示した． 2）分類別（器官別，因果関係別等）の発現率を提示した． 3）痛風性関節炎又はそれを除く有害事象発現率及び副作用発現率を提示した． （2）臨床検査値及びバイタルサイン 1）計量値に関しては，各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者集団においては更に38，42，46，50，54，58週後）の要約統計量及び両側95%信頼区間を算出し，投与前後で対応のあるt検定を行った． 2）順序カテゴリー値及び定性値に関しては，投与前値と各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者集団においては更に38，42，46，50，54，58週後）でクロス集計を行い，投与前後でWilcoxonの符号付き順位和検定を行った． 3）異常変動率を提示した． （3）12誘導心電図 「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，1）及び2）の解析を行った． 1）投与34週後及び58週後（58週間投与被験者の場合）における治験薬投与前からの判定の推移について，「正常→正常」「正常→異常」「異常→正常」「異常→異常」ごとの例数を集計し，Wilcoxonの符号付順位和検定を行った． 2）異常変動率を提示した． （4）痛風性関節炎 1）及び2）の解析を行った． 1）痛風性関節炎の発現率（例数）を提示した． 2）各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34週後，58週間投与被験者においては更に38，

項目	内容
	42，46，50，54，58週後）の痛風性関節炎の発現率（例数）を提示した． 【有意水準】 検定の有意水準は両側5%（片側2.5%）とした． 【共変量による調整】 計画された解析として共変量の調整は行わなかった．また，追加解析を実施したが共変量による調整は行わなかった． 【中間解析】 実施しなかった． 【多施設共同試験】 投与例数が10例以上あった施設を対象に，施設毎に投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率を算出し，一元配置分散分析によって主要評価項目に対する施設の影響を検討した． 【多重比較・多重性】 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．また，追加解析を実施したが多重比較・多重性の検討は行わなかった． 【部分集団の解析】 主要評価項目，副次評価項目，有害事象，副作用，eGFR変化量，痛風性関節炎に対して，投与前血清尿酸値，投与前eGFR，飲酒習慣の有無，痛風性関節炎の既往の有無及び高尿酸血症病型分類を主要因子とした層別解析を行った． 【追加解析】 申請資料における総合的な分析に用いることを目的として，本解析結果受領後に追加解析を実施した．
実施施設	[redacted] 他25医療機関
治験期間	[redacted]
公表文献	なし

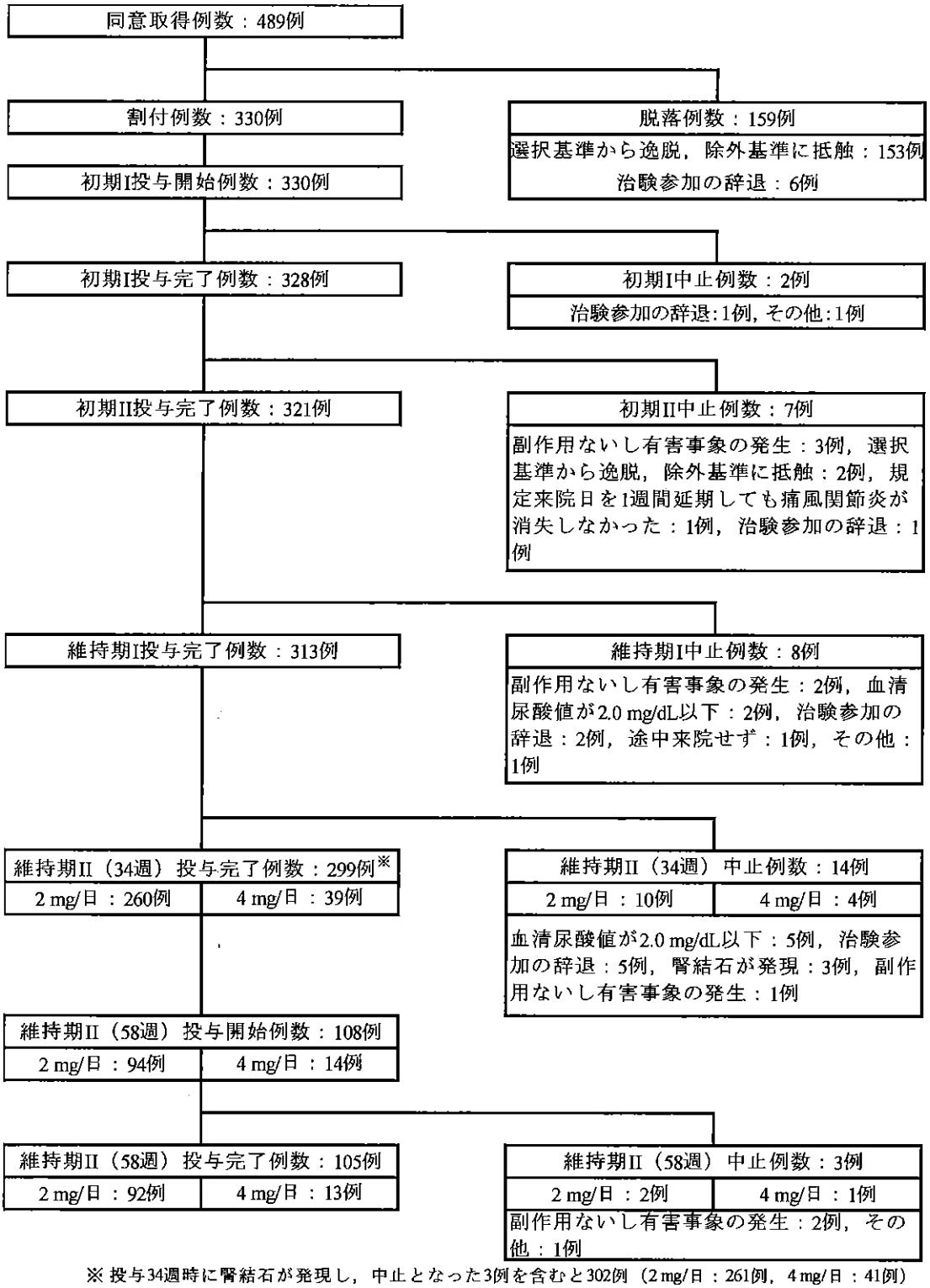
(2) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.17-1 に示した．

本治験では，489 例の同意取得がなされた．このうち，159 例が選択基準からの逸脱や除外基準に抵触したことに伴い脱落し，適格であることが確認された 330 例に治験薬が割付けられた．

また，330 例の被験者に対して治験薬の投与が開始されたが，34 例が中止となった．維持期 II に移行した症例は 313 例であり，そのうち，投与 18 週後以降 2 mg/日を継続した症例は 270 例，投与 18 週後から 4 mg/日に増量した症例は 43 例であった．また，34 週間投与完了症例は 299 例（34 週後に腎結石で中止症例となった 3 例を含むと 302 例），58 週間投与完了症例は維持期 II（58 週）投与開始例数：108 例中 105 例であった．34 週間投与完了症例（299 例）のうち，維持期用量を 2 mg/日で継続した症例は 260 例，4 mg/日に増量した症例は 39 例となり，58 週間投与完了症例（105 例）のうち，維持期用量を 2 mg/日で継続した症例は 92 例，4 mg/日に増量した症例は 13 例であった．

図 2.7.6.17-1　被験者の内訳（FYU-981-010）



※ 投与34週時に腎結石が発現し，中止となった3例を含むと302例（2 mg/日：261例，4 mg/日：41例）

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）図 10.1.1.1，表 16.2.1.3 改変]

(3) 解析したデータセット

有効性の解析対象集団は，治験実施計画書の規定に基づき，FAS を主たる解析対象集団，PPS を副次解析集団とし，安全性の解析対象集団は，SP とした．解析したデータセットを表 2.7.6.17-2 に示した．

FAS では，選択基準に合致せず，除外基準に抵触した症例が 3 例，有効性に関する評価項目が投与後に 1 項目も測定されなかった症例が 1 例，合計 4 例が解析から除外された．また PPS では，FAS のうち治験薬投与期間中，34 週間投与被験者においては 34 週間（58 週間投与被験者の 34 週後の結果を含む），58 週間投与被験者においては 58 週間の評価がなされなかった症例が 32 例，治験薬投与期間中の治験薬の服用率が 70%未満の症例が 2 例，治験実施計画書から逸脱した症例が 22 例，合計 51 例（重複あり）が解析から除外された．その結果，FAS 採用例は 326 例（投与終了時 2 mg 投与症例：276 例，同 4 mg 投与症例：43 例），PPS 採用例数は 275 例（投与終了時 2 mg 投与症例：241 例，同 4 mg 投与症例：34 例）であった．

表 2.7.6.17-2　解析したデータセット（FYU-981-010）

	例数 FYU-981 投与量（投与終了時）		
対象集団	全体*	2 mg	4 mg
割付例	330	277	43
割付後投与に到らず	0	0	0
投与例	330	277	43
SP 採用例	330	277	43
SP 不採用例	0	0	0
治験薬を 1 回も服用しなかった	0	0	0
治験薬投与後に安全性の評価が可能な情報が得られなかった	0	0	0
重大な GCP 違反をした	0	0	0
FAS 採用例	326	276	43
FAS 不採用例	4	1	0
選択基準に合致せず，除外基準に抵触した	3	1	0
治験薬を 1 回も服用しなかった	0	0	0
有効性に関する評価項目(主要評価項目，副次評価項目を問わず)が投与後に 1 項目も測定されなかった	1	0	0
重大な GCP 違反をした	0	0	0
PPS 採用例	275	241	34
PPS 不採用例	51	35	9
治験薬投与期間中，34 週間投与被験者においては 34 週間（58 週間投与被験者の 34 週後の結果を含む），58 週間投与被験者においては 58 週間の評価がなされなかった	32	19	6
治験薬投与期間中の治験薬の服用率が 70%未満	2	1	0
治験実施計画書から逸脱した	22	18	3

*：0.5 mg 投与及び 1 mg 投与で中止になった症例を含む

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 11.1.1.1 改変]

(4) 被験者背景

FASにおける被験者背景を表2.7.6.17-3に示した.

全体の投与前血清尿酸値（平均値±標準偏差）は8.79±1.13，各投与量（2 mg，4 mg）における投与前血清尿酸値は，それぞれ8.63±1.03及び9.76±1.25 mg/dLであった.

表2.7.6.17-3　被験者背景（FYU-981-010）

項目名	分類	全体合計 (326例)	2 mg (276例)	4 mg (43例)
性別	男	324 (99.4)	274 (99.3)	43 (100.0)
	女	2 (0.6)	2 (0.7)	0 (0.0)
年齢（歳）	平均値±標準偏差	53.9±10.5	54.2±10.4	51.3±10.5
	最大値-最小値	77-23	77-23	73-29
	中央値	53.0	54.0	51.0
身長（cm）	平均値±標準偏差	170.18±6.05	170.07±6.02	170.86±6.08
	最大値-最小値	190[redacted]-149[redacted]	190[redacted]-149[redacted]	182[redacted]-159[redacted]
	中央値	170.40	170.05	171.70
体重（kg）	平均値±標準偏差	76.77±12.37	76.01±11.90	82.17±14.12
	最大値-最小値	115[redacted]-52[redacted]	115[redacted]-52[redacted]	103[redacted]-61[redacted]
	中央値	75.60	75.10	79.80
BMI（kg/m^2）	平均値±標準偏差	26.42±3.78	26.19±3.61	28.07±4.53
	最大値-最小値	38.1-18.1	37.9-18.1	38.1-19.9
	中央値	25.70	25.70	27.30
eGFR（mL/min/1.73m^2）	平均値±標準偏差	69.6±13.2	69.7±12.7	70.0±15.7
	最大値-最小値	104-37	104-37	103-39
	中央値	69.0	69.0	69.0
血清尿酸値（mg/dL）	平均値±標準偏差	8.79±1.13	8.63±1.03	9.76±1.25
	最大値-最小値	13.4-7.0	12.9-7.0	13.4-7.6
	中央値	8.60	8.50	9.50
Wash outの有無	なし	188 (57.7)	163 (59.1)	22 (51.2)
	あり	138 (42.3)	113 (40.9)	21 (48.8)
合併症の有無	なし	42 (12.9)	38 (13.8)	3 (7.0)
	あり	284 (87.1)	238 (86.2)	40 (93.0)
尿路結石の既往の有無	なし	291 (89.3)	248 (89.9)	41 (95.3)
	あり	35 (10.7)	28 (10.1)	2 (4.7)
前治療薬（療法）の有無	なし	122 (37.4)	103 (37.3)	17 (39.5)
	あり	204 (62.6)	173 (62.7)	26 (60.5)
併用薬（療法）の有無	なし	8 (2.5)	7 (2.5)	1 (2.3)
	あり	318 (97.5)	269 (97.5)	42 (97.7)
治療歴（高尿酸血症）の有無	なし	180 (55.2)	156 (56.5)	21 (48.8)
	あり	146 (44.8)	120 (43.5)	22 (51.2)
痛風性関節炎の既往の有無	なし	55 (16.9)	49 (17.8)	6 (14.0)
	あり	271 (83.1)	227 (82.2)	37 (86.0)
痛風結節の有無	なし	320 (98.2)	272 (98.6)	42 (97.7)
	あり	6 (1.8)	4 (1.4)	1 (2.3)
家族歴の有無	なし	252 (77.3)	217 (78.6)	29 (67.4)
	あり	74 (22.7)	59 (21.4)	14 (32.6)
飲酒習慣の有無	なし	156 (47.9)	135 (48.9)	19 (44.2)
	あり	170 (52.1)	141 (51.1)	24 (55.8)
病型	尿酸排泄低下型	279 (85.6)	237 (85.9)	36 (83.7)
	混合型+正常型	47 (14.4)	39 (14.1)	7 (16.3)

計数値・名義尺度はn (%)

[CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.1.1.1，表14.1.2.1改変]

（5）有効性の結果

1）主要評価項目

主要評価項目として，各時点（投与2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値低下率を検討した．FASにおける要約統計量を表2.7.6.17-4に，その低下率（平均値±標準偏差）を図2.7.6.17-2に示した．

FASを対象とした各時点（投与2週後～投与58週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差，以下同様）は，投与全体で22.93±10.21%～48.43±11.38%で推移し，最大低下率は49.71±10.92%（投与54週後），全ての時点において投与前値に対して有意差が認められた（1標本t検定：$p<0.001$）．

投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の各時点（投与2週後～投与58週後）における投与前値からの血清尿酸値低下率は，2 mgで24.63±9.18%～47.17±11.18%で推移し，最大低下率は48.78±10.50%（投与54週後），4 mgで12.58±10.50%～57.35±8.73%で推移し，最大低下率は57.35±8.73%（投与58週後）であり，両投与量とも全ての時点において投与前値に対して有意差が認められた（1標本t検定：$p<0.001$）．

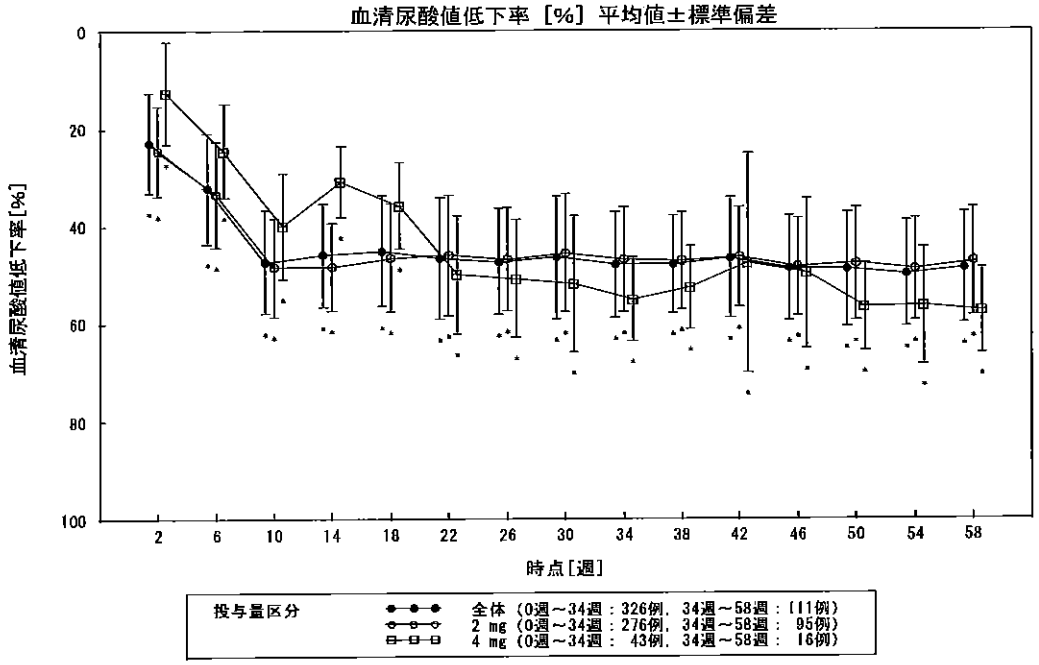
表 2.7.6.17-4　各時点における血清尿酸値低下率（FYU-981-010）

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間	1標本t検定 両側p値
全体	投与2週後	325	22.93	10.21	21.82～24.05	p<0.001*
	投与6週後	322	32.11	11.35	30.86～33.35	p<0.001*
	投与10週後	314	47.18	10.61	46.00～48.36	p<0.001*
	投与14週後	311	45.91	10.67	44.72～47.10	p<0.001*
	投与18週後	311	44.99	11.41	43.72～46.26	p<0.001*
	投与22週後	306	46.48	12.46	45.07～47.88	p<0.001*
	投与26週後	304	47.24	10.82	46.02～48.46	p<0.001*
	投与30週後	300	46.35	12.56	44.93～47.78	p<0.001*
	投与34週後	297	47.83	10.85	46.59～49.07	p<0.001*
	投与38週後	106	47.83	9.90	45.93～49.74	p<0.001*
	投与42週後	105	46.44	12.29	44.06～48.82	p<0.001*
	投与46週後	105	48.48	10.73	46.41～50.56	p<0.001*
	投与50週後	105	48.76	11.69	46.50～51.02	p<0.001*
	投与54週後	104	49.71	10.92	47.59～51.84	p<0.001*
	投与58週後	105	48.43	11.38	46.23～50.64	p<0.001*
2 mg	投与2週後	275	24.63	9.18	23.54～25.72	p<0.001*
	投与6週後	276	33.42	10.95	32.12～34.72	p<0.001*
	投与10週後	271	48.35	10.11	47.14～49.56	p<0.001*
	投与14週後	269	48.26	9.08	47.17～49.35	p<0.001*
	投与18週後	269	46.43	11.10	45.10～47.76	p<0.001*
	投与22週後	263	45.92	12.45	44.40～47.43	p<0.001*
	投与26週後	262	46.69	10.54	45.40～47.97	p<0.001*
	投与30週後	259	45.50	12.13	44.02～46.99	p<0.001*
	投与34週後	257	46.73	10.77	45.41～48.05	p<0.001*
	投与38週後	92	47.12	9.96	45.06～49.18	p<0.001*
	投与42週後	92	46.27	10.30	44.14～48.41	p<0.001*
	投与46週後	91	48.30	9.94	46.23～50.37	p<0.001*
	投与50週後	92	47.66	11.64	45.25～50.07	p<0.001*
	投与54週後	91	48.78	10.50	46.59～50.97	p<0.001*
	投与58週後	92	47.17	11.18	44.86～49.49	p<0.001*
4 mg	投与2週後	43	12.58	10.50	9.35～15.82	p<0.001*
	投与6週後	43	24.48	9.67	21.50～27.45	p<0.001*
	投与10週後	43	39.82	10.86	36.48～43.16	p<0.001*
	投与14週後	42	30.82	7.27	28.56～33.09	p<0.001*
	投与18週後	42	35.76	8.83	33.01～38.51	p<0.001*
	投与22週後	43	49.90	12.12	46.17～53.63	p<0.001*
	投与26週後	42	50.68	12.00	46.94～54.42	p<0.001*
	投与30週後	41	51.73	13.97	47.31～56.14	p<0.001*
	投与34週後	40	54.92	8.58	52.18～57.67	p<0.001*
	投与38週後	14	52.52	8.39	47.68～57.36	p<0.001*
	投与42週後	13	47.62	22.44	34.06～61.18	p<0.001*
	投与46週後	14	49.66	15.31	40.82～58.50	p<0.001*
	投与50週後	13	56.56	8.99	51.13～61.99	p<0.001*
	投与54週後	13	56.27	11.91	49.07～63.46	p<0.001*
	投与58週後	13	57.35	8.73	52.07～62.62	p<0.001*

単位：%，*：p<0.05（vs 投与前）

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

図 2.7.6.17-2　各時点における血清尿酸値低下率（FYU-981-010）



*：$p<0.05$（vs 投与前）

［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.1.1］

2）副次評価項目

a）血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率

a - 1）各時点及び投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の累積達成率

各時点（投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58 週後）及び投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の累積達成率を検討した．FAS における各時点の頻度集計を表 2.7.6.17-5 に，その推移（達成率及び両側 95%信頼区間）を図 2.7.6.17-3 に示した．また，投与終了時の頻度集計を表 2.7.6.17-6 に，累積達成率のグラフ（達成率及び両側 95%信頼区間）を図 2.7.6.17-4 及び図 2.7.6.17-5 に示した．

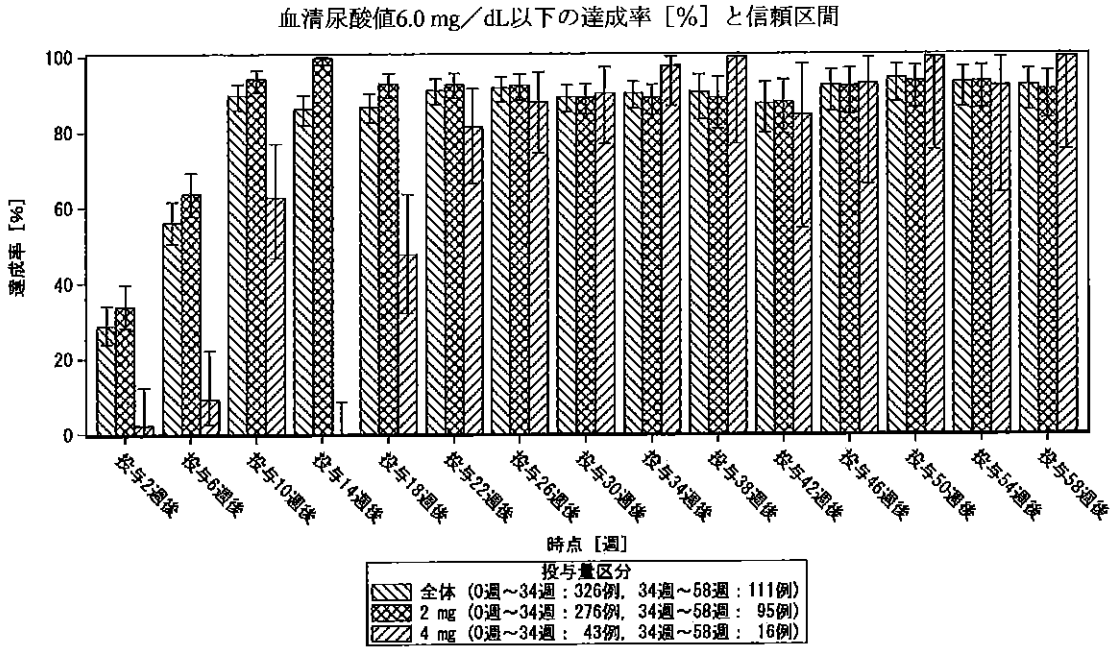
FAS において，各時点（投与 2 週後～投与 58 週後）における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率は，投与全体で 28.92%（94/325 例）～92.38%（97/105 例）で推移し，最高達成率は 94.29%（99/105 例：投与 50 週後）であった．投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の各時点（投与 2 週後～投与 58 週後）における達成率は，2 mg で 33.82%（93/275 例）～91.30%（84/92 例）で推移し，最高達成率は 99.63%（268/269 例：投与 14 週後），4 mg で 2.33%（1/43 例）～100.00%（13/13 例）で推移し，最高達成率は 100.00%（14/14 例：投与 38 週後），100.00%（13/13 例：投与 50 週後）及び 100.00%（13/13 例：投与 58 週後）であった．また，投与終了時の投与全体及び治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の累積達成率は，投与全体で 88.96%（290/326 例），2 mg 及び 4 mg（2 mg 症例も含む）でそれぞれ 89.86%（248/276 例）及び 90.60%（289/319 例）であった．

表 2.7.6.17-5　各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-010）

投与群	時点	対象例数	達成例数	非達成例数	達成率[%]	達成率[%]の両側95%信頼区間
全体	投与 2 週後	325	94	231	28.92	24.05～34.18
	投与 6 週後	322	181	141	56.21	50.60～61.71
	投与 10 週後	314	282	32	89.81	85.92～92.92
	投与 14 週後	311	268	43	86.17	81.83～89.81
	投与 18 週後	311	270	41	86.82	82.54～90.37
	投与 22 週後	306	279	27	91.18	87.42～94.10
	投与 26 週後	304	279	25	91.78	88.10～94.61
	投与 30 週後	300	268	32	89.33	85.28～92.59
	投与 34 週後	297	268	29	90.24	86.28～93.36
	投与 38 週後	106	96	10	90.57	83.33～95.38
	投与 42 週後	105	92	13	87.62	79.76～93.24
	投与 46 週後	105	97	8	92.38	85.54～96.65
	投与 50 週後	105	99	6	94.29	87.98～97.87
	投与 54 週後	104	97	7	93.27	86.62～97.25
	投与 58 週後	105	97	8	92.38	85.54～96.65
2 mg	投与 2 週後	275	93	182	33.82	28.25～39.74
	投与 6 週後	276	176	100	63.77	57.79～69.44
	投与 10 週後	271	255	16	94.10	90.59～96.59
	投与 14 週後	269	268	1	99.63	97.95～99.99
	投与 18 週後	269	250	19	92.94	89.19～95.69
	投与 22 週後	263	244	19	92.78	88.95～95.59
	投与 26 週後	262	242	20	92.37	88.46～95.28
	投与 30 週後	259	231	28	89.19	84.76～92.70
	投与 34 週後	257	229	28	89.11	84.64～92.64
	投与 38 週後	92	82	10	89.13	80.92～94.66
	投与 42 週後	92	81	11	88.04	79.61～93.88
	投与 46 週後	91	84	7	92.31	84.79～96.85
	投与 50 週後	92	86	6	93.48	86.34～97.57
	投与 54 週後	91	85	6	93.41	86.20～97.54
	投与 58 週後	92	84	8	91.30	83.58～96.17
4 mg	投与 2 週後	43	1	42	2.33	0.06～12.29
	投与 6 週後	43	4	39	9.30	2.59～22.14
	投与 10 週後	43	27	16	62.79	46.73～77.02
	投与 14 週後	42	0	42	0.00	0.00～8.41
	投与 18 週後	42	20	22	47.62	32.00～63.58
	投与 22 週後	43	35	8	81.40	66.60～91.61
	投与 26 週後	42	37	5	88.10	74.37～96.02
	投与 30 週後	41	37	4	90.24	76.87～97.28
	投与 34 週後	40	39	1	97.50	86.84～99.94
	投与 38 週後	14	14	0	100.00	76.84～100.00
	投与 42 週後	13	11	2	84.62	54.55～98.08
	投与 46 週後	14	13	1	92.86	66.13～99.82
	投与 50 週後	13	13	0	100.00	75.29～100.00
	投与 54 週後	13	12	1	92.31	63.97～99.81
	投与 58 週後	13	13	0	100.00	75.29～100.00

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

図 2.7.6.17-3　各時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の達成率（FYU-981-010）



［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.2.1］

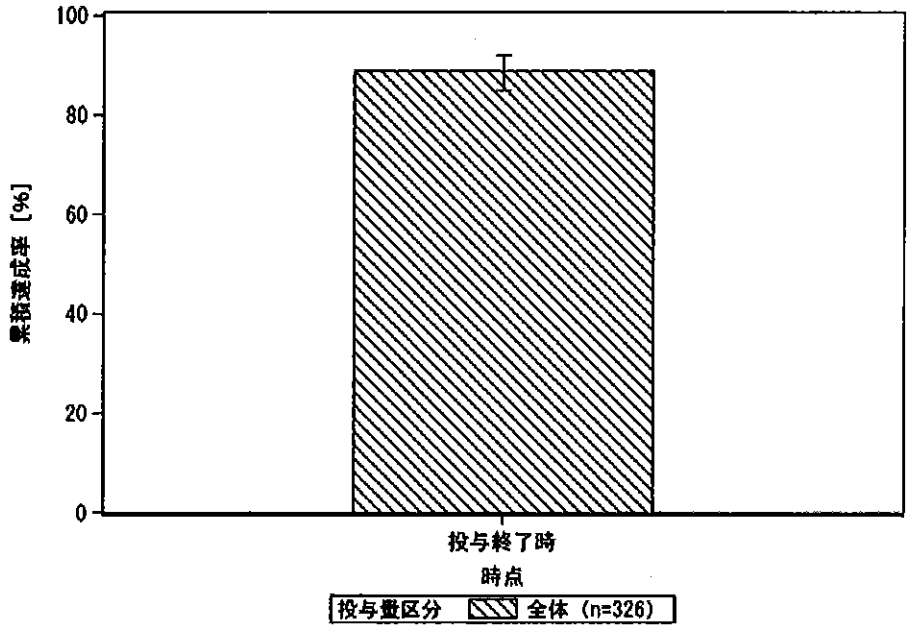
表 2.7.6.17-6　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の累積達成率（FYU-981-010）

投与群	時点	対象例数	累積達成例数	累積非達成例数	累積達成率[%]	累積達成率[%]の両側 95%信頼区間
全体	投与終了時	326	290	36	88.96	85.04～92.14
2 mg	投与終了時	276	248	28	89.86	85.67～93.15
4 mg*	投与終了時	319	289	30	90.60	86.85～93.56

*：投与量区分が 2 mg の症例も含める
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.2.3 改変］

図 2.7.6.17-4　投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の累積達成率 (FYU-981-010)

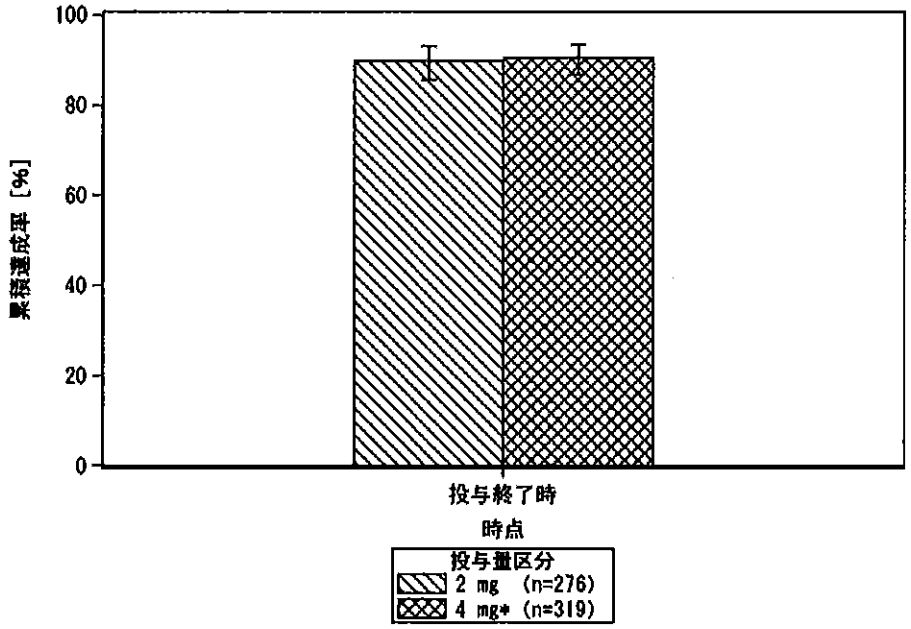
血清尿酸値6.0 mg／dL以下の累積達成率［%］と信頼区間



n：症例数
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.2.3］

図 2.7.6.17-5　投与量（2 mg, 4 mg）ごとの投与終了時における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の累積達成率 (FYU-981-010)

血清尿酸値6.0 mg／dL以下の累積達成率［%］と信頼区間



n：症例数，*：投与量区分が2 mgの症例も含める
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.2.5］

b）血清尿酸値低下率

b-1）投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率

投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率を検討した．FASにおける要約統計量を表2.7.6.17-7に，投与全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）のグラフ（平均値+標準偏差）を図2.7.6.17-6及び図2.7.6.17-7に示した．

FASにおいて，投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（平均値±標準偏差）は，投与全体，投与終了時の治験薬投与量が2 mg及び4 mgであった被験者で，それぞれ47.89±12.72%，47.52±11.99%，54.88±9.49%であり，いずれも投与前値に対して有意差が認められた（1標本t検定：$p<0.001$）．

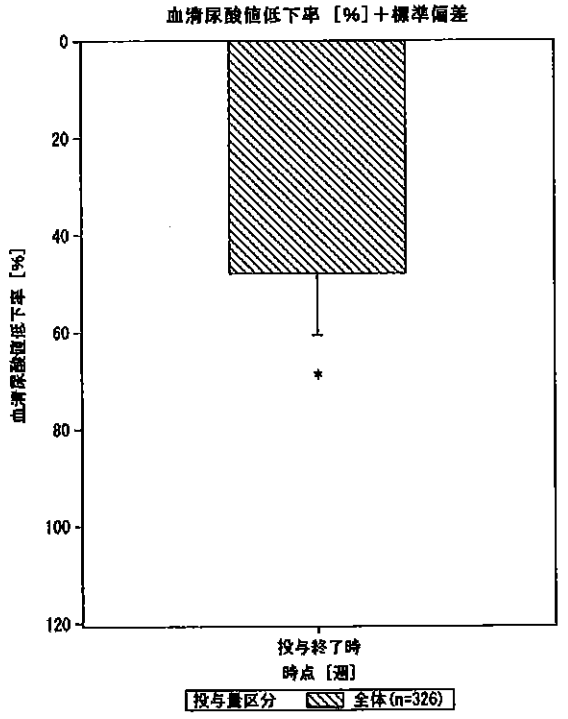
表2.7.6.17-7　投与全体及び投与量（2 mg，4 mg）ごとの投与終了時における血清尿酸値低下率（FYU-981-010）

FYU-981投与量（投与終了時）	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間	1標本t検定両側p値
全体	326	47.89	12.72	46.50～49.27	p<0.001*
2 mg	276	47.52	11.99	46.10～48.94	p<0.001*
4 mg	43	54.88	9.49	51.96～57.80	p<0.001*

単位：%，*：p<0.05（vs投与前）

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

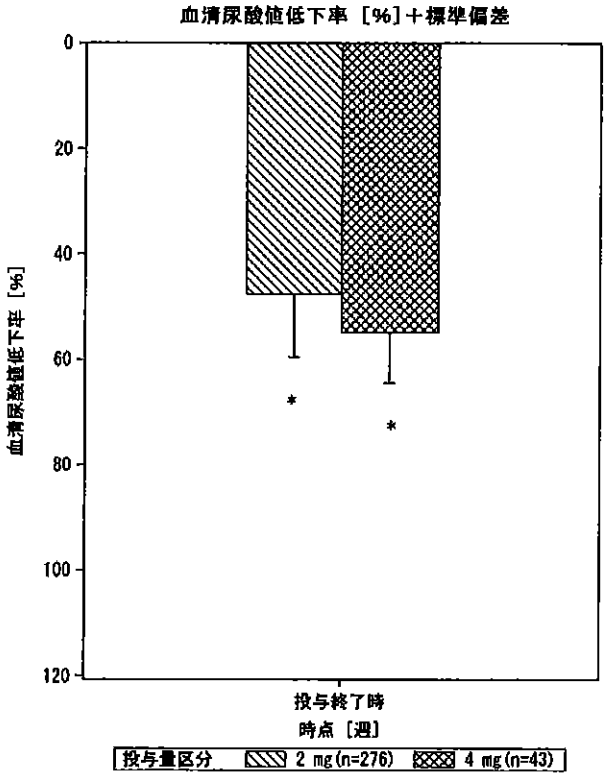
図2.7.6.17-6　投与終了時における投与前値からの血清尿酸値低下率（FYU-981-010）



n：症例数，*：p<0.05（vs投与前）

[CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.3.1]

図 2.7.6.17-7　投与量（2 mg, 4 mg）ごとの投与終了時における血清尿酸値低下率
(FYU-981-010)



n：症例数，*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.3.3］

b-2）各時点における投与18週後からの血清尿酸値低下率

投与終了時の投与量が4 mgの被験者において，各時点（投与22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）における投与18週後からの血清尿酸値低下率を検討した．FASにおける要約統計量を表2.7.6.17-8に，経時推移（平均値±標準偏差）を図2.7.6.17-8に示した．

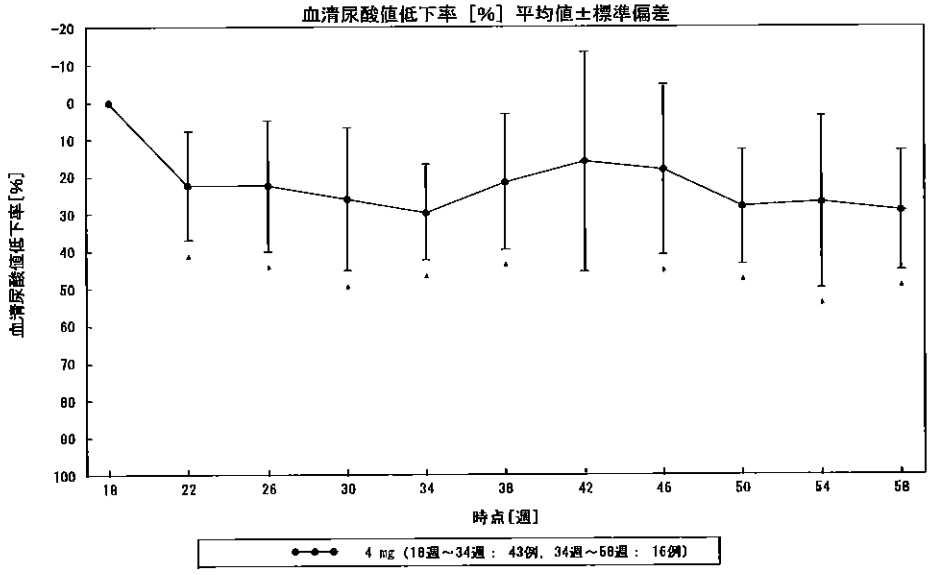
FASにおいて，投与終了時の治験薬投与量が4 mgであった被験者の各時点（投与22週後～投与58週後）における投与18週後からの血清尿酸値低下率は，22.36±14.71%～29.02±15.96%で推移し，また投与終了時における投与18週後からの血清尿酸値低下率は29.31±13.47%であり，投与42週後以外のいずれの時点においても投与18週後に対して有意差が認められた（1標本t検定：投与46週後はp=0.011，投与54週後はp=0.001，それ以外はp<0.001）．

表2.7.6.17-8　各時点における投与18週後からの血清尿酸値低下率（FYU-981-010）

FYU-981投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間	1標本t検定両側p値
4 mg	投与22週後	42	22.36	14.71	17.78～26.94	p<0.001*
	投与26週後	41	22.45	17.49	16.93～27.97	p<0.001*
	投与30週後	40	25.97	19.09	19.86～32.08	p<0.001*
	投与34週後	39	29.62	12.80	25.47～33.77	p<0.001*
	投与38週後	14	21.38	18.03	10.97～31.79	p<0.001*
	投与42週後	13	15.95	29.43	-1.84～33.73	p=0.075
	投与46週後	14	18.01	22.81	4.85～31.18	p=0.011*
	投与50週後	13	28.06	15.28	18.83～37.30	p<0.001*
	投与54週後	13	26.79	23.02	12.88～40.70	p=0.001*
	投与58週後	13	29.02	15.96	19.37～38.66	p<0.001*
	投与終了時	42	29.31	13.47	25.11～33.51	p<0.001*

単位：%，*：p<0.05（vs投与18週後）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）表14.2.3.3改変］

図2.7.6.17-8　各時点における投与18週後からの血清尿酸値低下率（FYU-981-010）



*：p<0.05（vs投与18週後）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.3.5］

c）血清尿酸値変化量

c - 1）各時点及び投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量

各時点（投与 2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58 週後）及び投与終了時における投与前値（割付日に最も近い検査日の測定値）からの血清尿酸値変化量を検討した．FAS における要約統計量を表 2.7.6.17-9 に，経時推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.17-9 に示した．

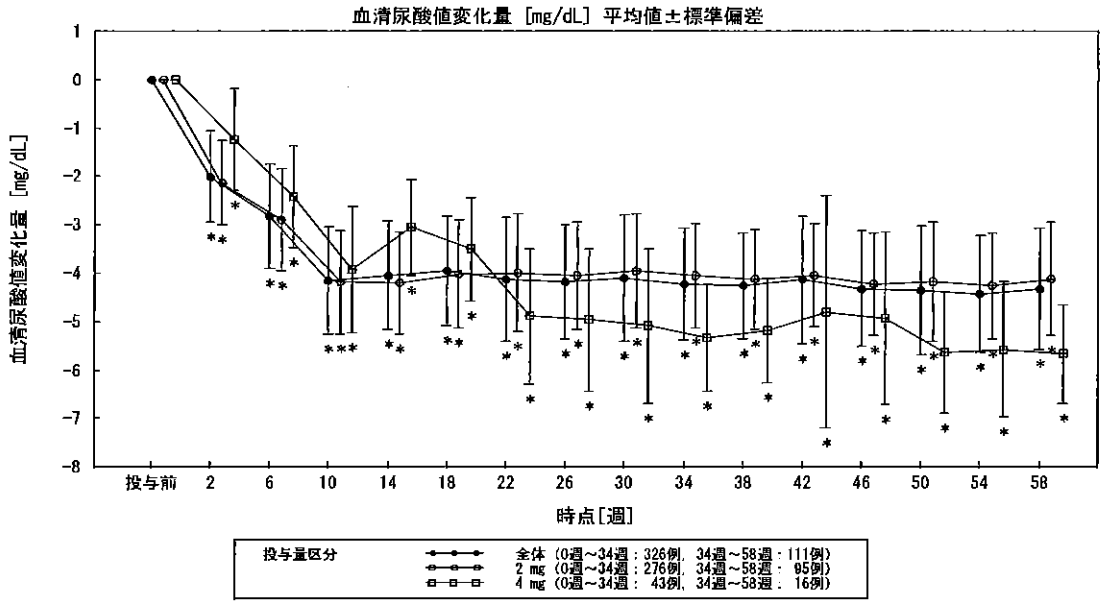
FAS において，各時点（投与 2 週後～投与 58 週後）における投与前値からの血清尿酸値変化量（平均値±標準偏差，以下同様）は，投与全体で-2.01±0.94 mg/dL～-4.31±1.26 mg/dL で推移し，最大変化量は-4.43±1.21 mg/dL（投与 54 週後），また投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量は-4.22±1.28 mg/dL であり，全ての時点において投与前値に対して有意差が認められた（対応のある t 検定：$p<0.001$）．投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の，各時点（投与 2 週後～投与 58 週後）における投与前値からの血清尿酸値変化量は，2 mg で-2.14±0.87 mg/dL～-4.12±1.17 mg/dL で推移し，最大変化量は-4.26±1.09 mg/dL（投与 54 週後），4 mg で-1.24±1.05 mg/dL～-5.67±1.02 mg/dL で推移し，最大変化量は-5.67±1.02 mg/dL（投与 58 週後），また投与終了時における投与前値からの血清尿酸値変化量は，2 mg で-4.10±1.16 mg/dL，4 mg で-5.35±1.09 mg/dL であり，両投与量とも全ての時点において投与前値に対して有意差が認められた（対応のある t 検定：$p<0.001$）．

表 2.7.6.17-9　各時点及び投与終了時における血清尿酸値変化量（FYU-981-010）

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間	対応のあるt検定両側p値
全体	投与2週後	325	-2.01	0.94	-2.11～-1.91	p<0.001*
	投与6週後	322	-2.83	1.08	-2.95～-2.71	p<0.001*
	投与10週後	314	-4.15	1.10	-4.27～-4.03	p<0.001*
	投与14週後	311	-4.04	1.12	-4.17～-3.92	p<0.001*
	投与18週後	311	-3.95	1.12	-4.07～-3.82	p<0.001*
	投与22週後	306	-4.12	1.28	-4.26～-3.97	p<0.001*
	投与26週後	304	-4.18	1.19	-4.31～-4.04	p<0.001*
	投与30週後	300	-4.11	1.31	-4.26～-3.96	p<0.001*
	投与34週後	297	-4.22	1.16	-4.35～-4.09	p<0.001*
	投与38週後	106	-4.26	1.09	-4.47～-4.05	p<0.001*
	投与42週後	105	-4.13	1.32	-4.39～-3.88	p<0.001*
	投与46週後	105	-4.32	1.20	-4.55～-4.08	p<0.001*
	投与50週後	105	-4.35	1.32	-4.61～-4.10	p<0.001*
	投与54週後	104	-4.43	1.21	-4.66～-4.19	p<0.001*
	投与58週後	105	-4.31	1.26	-4.56～-4.07	p<0.001*
	投与終了時	326	-4.22	1.28	-4.36～-4.08	p<0.001*
2 mg	投与2週後	275	-2.14	0.87	-2.24～-2.03	p<0.001*
	投与6週後	276	-2.90	1.05	-3.03～-2.78	p<0.001*
	投与10週後	271	-4.18	1.06	-4.31～-4.05	p<0.001*
	投与14週後	269	-4.20	1.05	-4.32～-4.07	p<0.001*
	投与18週後	269	-4.02	1.12	-4.15～-3.88	p<0.001*
	投与22週後	263	-3.99	1.22	-4.14～-3.84	p<0.001*
	投与26週後	262	-4.05	1.09	-4.18～-3.92	p<0.001*
	投与30週後	259	-3.95	1.19	-4.10～-3.81	p<0.001*
	投与34週後	257	-4.05	1.07	-4.18～-3.92	p<0.001*
	投与38週後	92	-4.12	1.03	-4.33～-3.91	p<0.001*
	投与42週後	92	-4.04	1.07	-4.26～-3.82	p<0.001*
	投与46週後	91	-4.22	1.06	-4.44～-4.00	p<0.001*
	投与50週後	92	-4.17	1.23	-4.43～-3.92	p<0.001*
	投与54週後	91	-4.26	1.09	-4.49～-4.03	p<0.001*
	投与58週後	92	-4.12	1.17	-4.37～-3.88	p<0.001*
	投与終了時	276	-4.10	1.16	-4.24～-3.97	p<0.001*
4 mg	投与2週後	43	-1.24	1.05	-1.56～-0.91	p<0.001*
	投与6週後	43	-2.41	1.05	-2.74～-2.09	p<0.001*
	投与10週後	43	-3.93	1.30	-4.33～-3.53	p<0.001*
	投与14週後	42	-3.05	1.00	-3.37～-2.74	p<0.001*
	投与18週後	42	-3.50	1.07	-3.84～-3.17	p<0.001*
	投与22週後	43	-4.89	1.40	-5.32～-4.46	p<0.001*
	投与26週後	42	-4.97	1.46	-5.42～-4.51	p<0.001*
	投与30週後	41	-5.09	1.59	-5.59～-4.58	p<0.001*
	投与34週後	40	-5.33	1.11	-5.69～-4.97	p<0.001*
	投与38週後	14	-5.17	1.08	-5.80～-4.55	p<0.001*
	投与42週後	13	-4.79	2.39	-6.24～-3.35	p<0.001*
	投与46週後	14	-4.94	1.78	-5.96～-3.91	p<0.001*
	投与50週後	13	-5.63	1.27	-6.40～-4.87	p<0.001*
	投与54週後	13	-5.58	1.40	-6.42～-4.73	p<0.001*
	投与58週後	13	-5.67	1.02	-6.28～-5.05	p<0.001*
	投与終了時	43	-5.35	1.09	-5.68～-5.01	p<0.001*

単位：mg/dL，*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.4.1 改変］

図 2.7.6.17-9　各時点における血清尿酸値変化量（FYU-981-010）



*：p<0.05（vs 投与前）

[CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.4.1]

c - 2）各時点における投与 18 週後からの血清尿酸値変化量

投与終了時の投与量が 4 mg の被験者において，各時点（投与 22，26，30，34，38，42，46，50，54，58 週後）における投与 18 週後からの血清尿酸値変化量を検討した．FAS における要約統計量を表 2.7.6.17-10 に，経時推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.17-10 に示した．

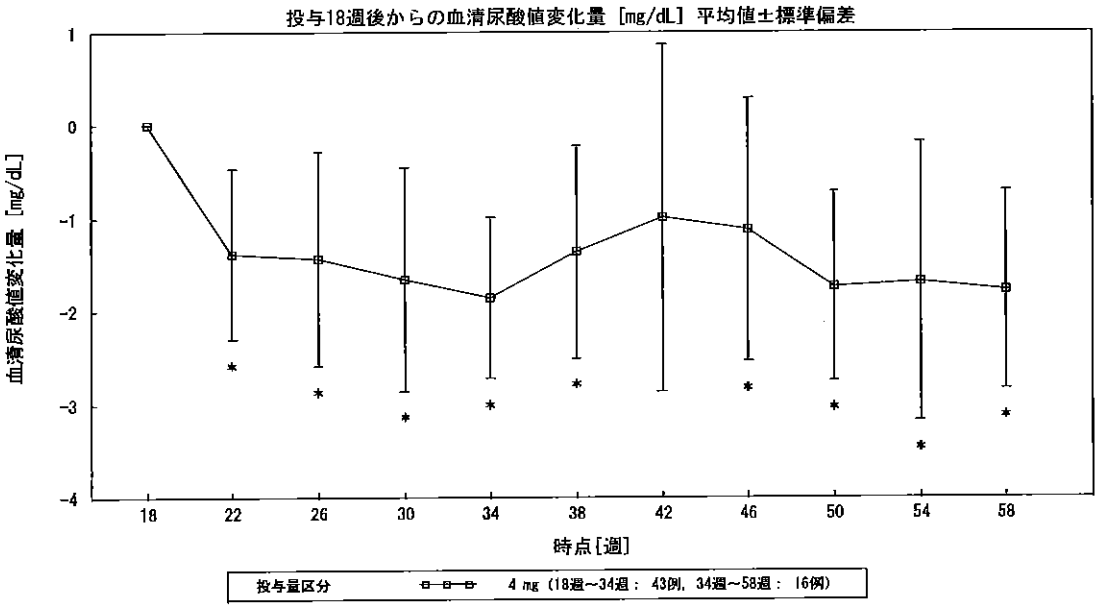
FAS において，投与終了時の治験薬投与量が 4 mg であった被験者の，各時点（投与 22 週後～投与 58 週後）における投与 18 週後からの血清尿酸値変化量は，-1.38±0.92 mg/dL～-1.77±1.07 mg/dL で推移し，最大変化量は-1.85±0.86 mg/dL（投与 34 週後）であり，また投与終了時における投与 18 週後からの血清尿酸値変化量は-1.82±0.86 mg/dL であり，投与 42 週後以外のいずれの時点においても投与 18 週後に対して有意差が認められた（対応のある t 検定：投与 46 週後は p=0.011，投与 54 週後は p=0.002，それ以外は p<0.001）．

表 2.7.6.17-10　投与 18 週後からの血清尿酸値変化量（FYU-981-010）

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間	対応のあるt検定 両側p値
4 mg	投与 22 週後	42	-1.38	0.92	-1.67～-1.09	p<0.001*
	投与 26 週後	41	-1.43	1.15	-1.80～-1.07	p<0.001*
	投与 30 週後	40	-1.65	1.20	-2.04～-1.26	p<0.001*
	投与 34 週後	39	-1.85	0.86	-2.13～-1.57	p<0.001*
	投与 38 週後	14	-1.36	1.14	-2.02～-0.70	p<0.001*
	投与 42 週後	13	-0.99	1.87	-2.12～0.14	p=0.079
	投与 46 週後	14	-1.12	1.41	-1.94～-0.30	p=0.011*
	投与 50 週後	13	-1.73	1.01	-2.34～-1.12	p<0.001*
	投与 54 週後	13	-1.68	1.50	-2.58～-0.77	p=0.002*
	投与 58 週後	13	-1.77	1.07	-2.41～-1.13	p<0.001*
	投与終了時	42	-1.82	0.86	-2.09～-1.55	p<0.001*

単位：mg/dL，*：p<0.05（vs 投与 18 週後）
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.4.3 改変］

図 2.7.6.17-10　投与 18 週後からの血清尿酸値変化量（FYU-981-010）



*：p<0.05（vs 投与18週後）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.4.3］

d) 血清尿酸値

各時点（投与前，投与2，6，10，14，18，22，26，30，34，38，42，46，50，54，58週後）及び投与終了時における血清尿酸値を検討した．FASにおける要約統計量を表2.7.6.17-11に，経時推移（平均値±標準偏差）を図2.7.6.17-11に示した．

FASにおいて，各時点（投与前，投与2週後～投与58週後）における血清尿酸値は，投与全体で投与前値が8.79±1.13 mg/dL（平均値±標準偏差，以下同様），投与後においては6.78±1.31 mg/dL～4.55±1.09 mg/dLで推移し，また投与終了時における血清尿酸値は4.58±1.25 mg/dLであった．投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の，各時点（投与前，投与2週後～投与58週後）における血清尿酸値は，2 mgで投与前値が8.63±1.03 mg/dL，投与後においては6.49±1.05 mg/dL～4.59±1.10 mg/dL，4 mgで投与前値が9.76±1.25 mg/dL，投与後においては8.52±1.43 mg/dL～4.22±0.95 mg/dLで推移し，投与終了時における血清尿酸値は4.53±1.16 mg/dL及び4.41±1.09 mg/dLであった．

表2.7.6.17-11　各時点及び投与終了時における血清尿酸値（FYU-981-010）

FYU-981投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間
全体	投与前	326	8.79	1.13	8.67～8.92
	投与2週後	325	6.78	1.31	6.64～6.92
	投与6週後	322	5.96	1.23	5.83～6.10
	投与10週後	314	4.64	1.10	4.52～4.76
	投与14週後	311	4.75	1.12	4.63～4.88
	投与18週後	311	4.84	1.21	4.70～4.97
	投与22週後	306	4.69	1.12	4.56～4.82
	投与26週後	304	4.62	1.02	4.50～4.73
	投与30週後	300	4.71	1.16	4.57～4.84
	投与34週後	297	4.57	1.06	4.45～4.69
	投与38週後	106	4.60	0.94	4.42～4.79
	投与42週後	105	4.72	1.17	4.50～4.95
	投与46週後	105	4.55	1.05	4.35～4.75
	投与50週後	105	4.51	1.06	4.30～4.71
	投与54週後	104	4.45	1.09	4.23～4.66
	投与58週後	105	4.55	1.09	4.34～4.76
	投与終了時	326	4.58	1.25	4.44～4.71

単位：mg/dL

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

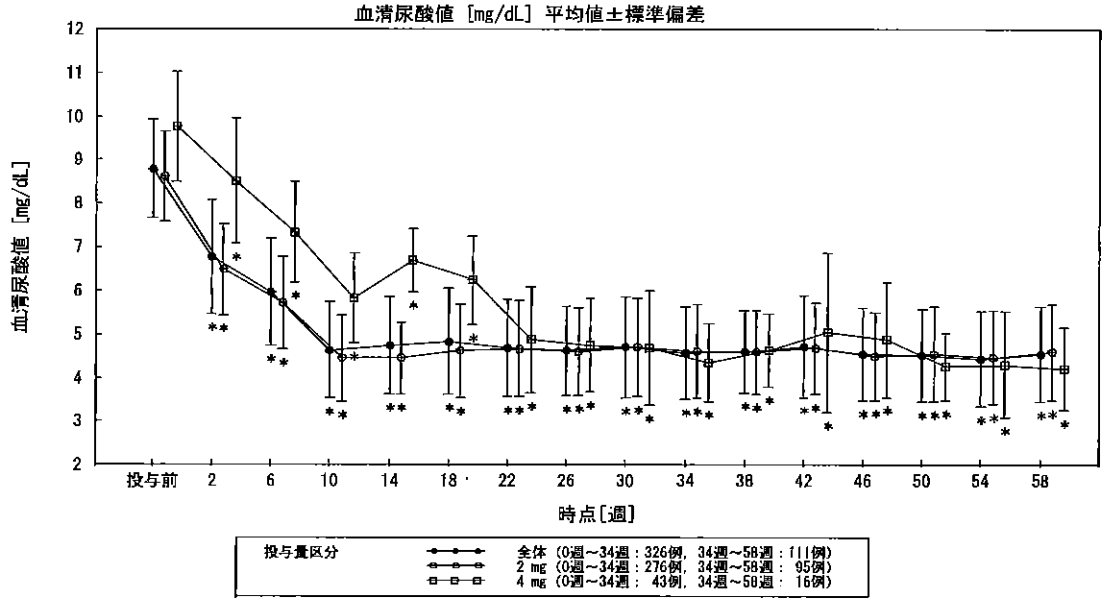
表 2.7.6.17-11　各時点及び投与終了時における血清尿酸値（FYU-981-010）（続き）

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側95%信頼区間
2 mg	投与前	276	8.63	1.03	8.51～8.75
	投与 2 週後	275	6.49	1.05	6.36～6.61
	投与 6 週後	276	5.73	1.06	5.60～5.86
	投与 10 週後	271	4.45	0.99	4.33～4.57
	投与 14 週後	269	4.45	0.83	4.35～4.55
	投与 18 週後	269	4.62	1.08	4.49～4.75
	投与 22 週後	263	4.66	1.10	4.53～4.79
	投与 26 週後	262	4.60	1.01	4.47～4.72
	投与 30 週後	259	4.71	1.13	4.57～4.85
	投与 34 週後	257	4.61	1.08	4.48～4.74
	投与 38 週後	92	4.60	0.96	4.40～4.80
	投与 42 週後	92	4.68	1.05	4.46～4.89
	投与 46 週後	91	4.50	1.01	4.29～4.71
	投与 50 週後	92	4.54	1.09	4.32～4.77
	投与 54 週後	91	4.47	1.07	4.24～4.69
	投与 58 週後	92	4.59	1.10	4.37～4.82
	投与終了時	276	4.53	1.16	4.39～4.67
4 mg	投与前	43	9.76	1.25	9.38～10.15
	投与 2 週後	43	8.52	1.43	8.08～8.96
	投与 6 週後	43	7.35	1.16	6.99～7.71
	投与 10 週後	43	5.83	1.03	5.51～6.15
	投与 14 週後	42	6.69	0.73	6.46～6.91
	投与 18 週後	42	6.24	1.01	5.92～6.55
	投与 22 週後	43	4.87	1.21	4.50～5.24
	投与 26 週後	42	4.75	1.07	4.42～5.09
	投与 30 週後	41	4.69	1.32	4.27～5.10
	投与 34 週後	40	4.35	0.90	4.07～4.64
	投与 38 週後	14	4.64	0.84	4.15～5.12
	投与 42 週後	13	5.04	1.83	3.93～6.14
	投与 46 週後	14	4.87	1.32	4.11～5.63
	投与 50 週後	13	4.25	0.77	3.79～4.72
	投与 54 週後	13	4.31	1.22	3.57～5.04
	投与 58 週後	13	4.22	0.95	3.64～4.79
	投与終了時	43	4.41	1.09	4.08～4.75

単位：mg/dL

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

図 2.7.6.17-11　各時点及び投与終了時における血清尿酸値（FYU-981-010）



*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.5.1］

e）eGFR

投与 34 週後及び 58 週後（58 週間投与被験者の場合）又は中止時における投与前値からの eGFR 変化量を検討した．FAS における要約統計量を表 2.7.6.17-12 に，経時推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.17-12 に示した．

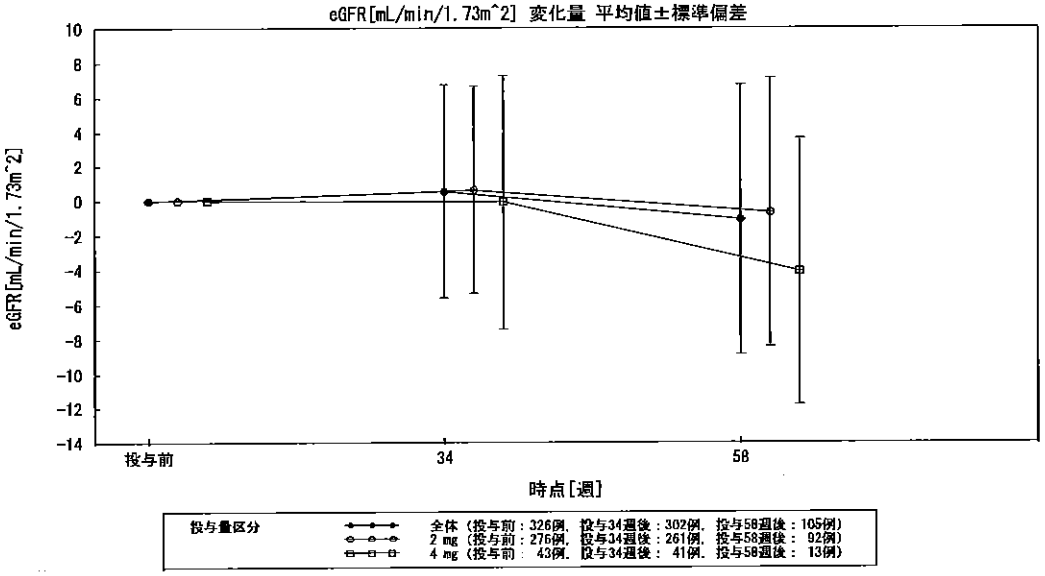
FAS において，投与 34 週後及び 58 週後，投与終了時における eGFR 変化量は，投与全体で投与 34 週後が 0.6±6.2 mL/min/1.73m^2（平均値±標準偏差，以下同様），投与 58 週後は -1.1±7.8 mL/min/1.73m^2，投与終了時は 0.7±6.8 mL/min/1.73m^{2}であり，また，投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の eGFR 変化量は，投与 34 週後では 2 mg 及び 4 mg でそれぞれ 0.6±6.0 mL/min/1.73m^{2}及び-0.1±7.3 mL/min/1.73m^2，投与 58 週後では-0.7±7.8 mL/min/1.73m^{2}及び-4.1±7.7 mL/min/1.73m^2，投与終了時では 0.9±6.7 mL/min/1.73m^{2}及び -0.5±7.6 mL/min/1.73m^{2}であった．これらのうち，2 mg 投与の投与終了時においてのみ投与前値に対して有意差が認められた（対応のある t 検定：p=0.038）．

表 2.7.6.17-12　投与 34 週後，58 週後及び投与終了時における投与前値からの eGFR 変化量

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間	対応のある t 検定 両側 p 値
全体	投与 34 週後	299	0.6	6.2	-0.1～1.3	p=0.122
	投与 58 週後	105	-1.1	7.8	-2.6～0.4	p=0.158
	投与終了時	310	0.7	6.8	-0.1～1.4	p=0.089
2 mg	投与 34 週後	259	0.6	6.0	-0.1～1.4	p=0.081
	投与 58 週後	92	-0.7	7.8	-2.3～0.9	p=0.416
	投与終了時	265	0.9	6.7	0.0～1.7	p=0.038*
4 mg	投与 34 週後	40	-0.1	7.3	-2.4～2.3	p=0.949
	投与 58 週後	13	-4.1	7.7	-8.7～0.6	p=0.081
	投与終了時	41	-0.5	7.6	-2.9～1.9	p=0.684

単位：mL/min/1.73m^2，*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.6.3 改変］

図 2.7.6.17-12　各時点における eGFR 変化量（FYU-981-010）



*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.6.3］

f) HOMA-IR（インスリンを含む）

投与 34 週後及び 58 週後（58 週間投与被験者の場合）又は中止時における投与前値からの HOMA-IR 及びインスリン変化量を検討した．FAS における HOMA-IR 及びインスリン変化量の要約統計量を表 2.7.6.17-13 及び表 2.7.6.17-14 に，経時推移（平均値±標準偏差）を図 2.7.6.17-13 及び図 2.7.6.17-14 に示した．

FAS において，投与 34 週後及び 58 週後，投与終了時における HOMA-IR 変化量は，投与全体で投与 34 週後は 0.05±1.69（平均値±標準偏差，以下同様），投与 58 週後は 0.17±1.20，投与終了時は 0.13±1.75 であり，また，投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）の HOMA-IR 変化量は，投与 34 週後では 2 mg 及び 4 mg でそれぞれ 0.08±1.56 及び-0.16±2.40，投与 58 週後では 0.23±1.25 及び-0.23±0.70，投与終了時では 0.18±1.63 及び-0.17±2.37 であった．全ての時点で投与前値に対して有意差は認められなかった（対応のある t 検定：$p>0.05$）．

投与 34 週後及び 58 週後，投与終了時におけるインスリン変化量は，投与全体で投与 34 週後は-0.32±5.32 μU/mL（平均値±標準偏差，以下同様），投与 58 週後は 0.16±3.88 μU/mL，投与終了時は-0.10±5.53 μU/mL，また，投与終了時の治験薬投与量ごと（2 mg，4 mg）のインスリン変化量は，投与 34 週後では 2 mg 及び 4 mg でそれぞれ-0.18±4.21 μU/mL 及び-1.19±9.93 μU/mL，投与 58 週後では 0.39±3.98 μU/mL 及び-1.45±2.60 μU/mL，投与終了時では 0.09±4.53 μU/mL 及び-1.31±9.80 μU/mL であった．全ての時点で投与前値に対して有意差は認められなかった（対応のある t 検定：p>0.05）．

表 2.7.6.17-13　投与前値からの HOMA-IR 変化量（FYU-981-010）

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間	対応のある t 検定 両側 p 値
全体	投与 34 週後	299	0.05	1.69	-0.15～0.24	p=0.630
	投与 58 週後	105	0.17	1.20	-0.06～0.40	p=0.153
	投与終了時	309	0.13	1.75	-0.07～0.33	p=0.194
2 mg	投与 34 週後	259	0.08	1.56	-0.11～0.27	p=0.419
	投与 58 週後	92	0.23	1.25	-0.03～0.48	p=0.087
	投与終了時	265	0.18	1.63	-0.02～0.37	p=0.080
4 mg	投与 34 週後	40	-0.16	2.40	-0.92～0.61	p=0.685
	投与 58 週後	13	-0.23	0.70	-0.65～0.19	p=0.258
	投与終了時	41	-0.17	2.37	-0.92～0.58	p=0.647

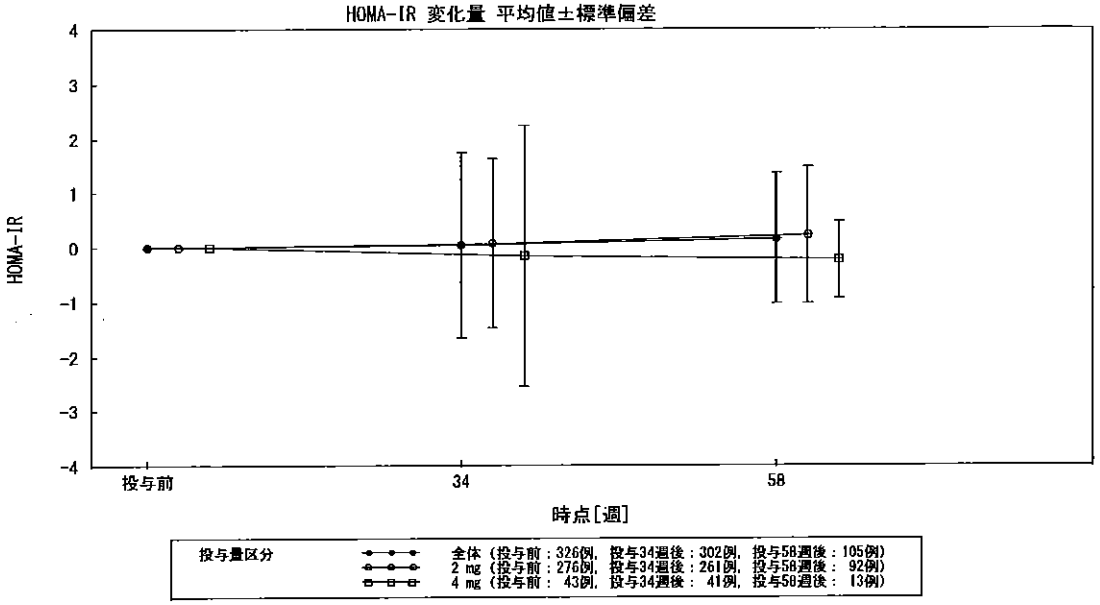
*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.7.3 改変］

表 2.7.6.17-14　投与前値からのインスリン変化量（FYU-981-010）

FYU-981 投与量（投与終了時）	時点	例数	平均値	標準偏差	平均値の両側 95%信頼区間	対応のある t 検定 両側 p 値
全体	投与 34 週後	299	-0.32	5.32	-0.92～0.29	p=0.307
	投与 58 週後	105	0.16	3.88	-0.59～0.91	p=0.675
	投与終了時	309	-0.10	5.53	-0.72～0.52	p=0.756
2 mg	投与 34 週後	259	-0.18	4.21	-0.69～0.33	p=0.492
	投与 58 週後	92	0.39	3.98	-0.44～1.21	p=0.355
	投与終了時	265	0.09	4.53	-0.46～0.64	p=0.744
4 mg	投与 34 週後	40	-1.19	9.93	-4.37～1.99	p=0.453
	投与 58 週後	13	-1.45	2.60	-3.01～0.12	p=0.068
	投与終了時	41	-1.31	9.80	-4.41～1.78	p=0.396

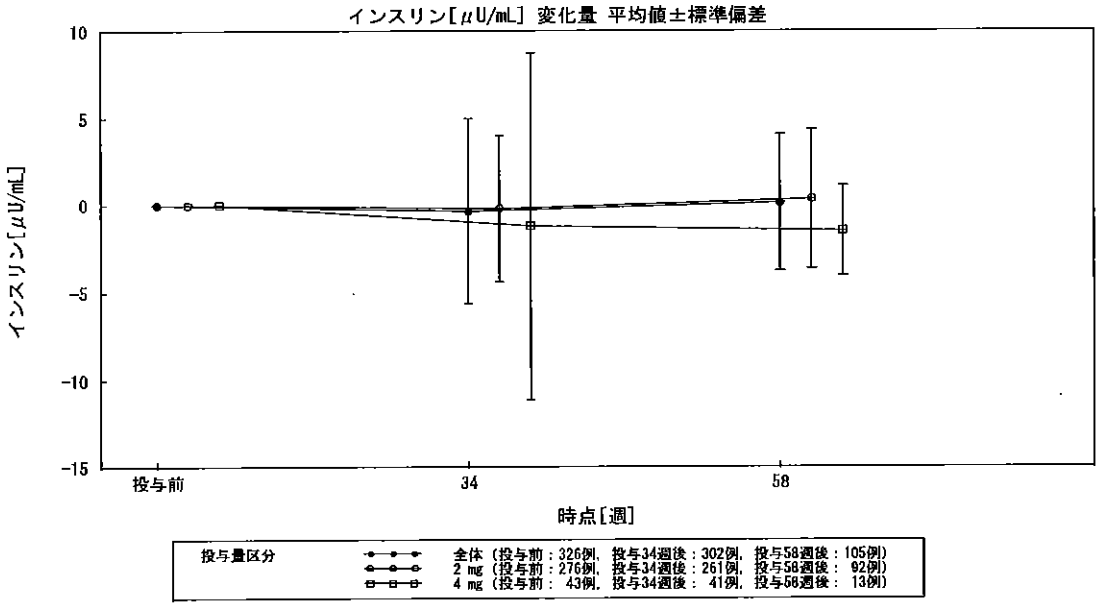
単位：μU/mL，*：p<0.05（vs 投与前）
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.2.7.7 改変］

図 2.7.6.17-13　投与 34 週後，58 週後における投与前値からの HOMA-IR 変化量
(FYU-981-010)



[CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.7.3]

図 2.7.6.17-14　投与 34 週後，58 週後における投与前値からのインスリン変化量
(FYU-981-010)



[CSR FYU-981-010（資料5.3.5.2-1）図14.2.7.7]

(6) 安全性の結果

本治験における有害事象名は，「MedDRA/J Ver.21.0」で読み替えて集計，記載した．

1) 有害事象の要約

FYU-981 全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）ごとにおける有害事象及び副作用の投与時点毎の発現例数・発現率を表 2.7.6.17-15，表 2.7.6.17-16 に，器官別大分類及び基本語別の発現例数・発現率・発現件数を表 2.7.6.17-17，表 2.7.6.17-18 に示した．

有害事象は 215/330 例（65.2%）に 582 件発現した．副作用は，72/330 例（21.8%）に 117 件発現した．有害事象について，発現時期に偏りは認められなかった．副作用について，維持期の後半で発現率が低下する傾向が認められた．また，投与 18 週後以降 4 mg へ増量した被験者と 2 mg を継続投与した被験者の間で，投与 18 週後以降の各時点における有害事象及び副作用の発現率は大きく異なることはなかった．

最も発現率の高かった有害事象（PT）は，上咽頭炎 59/330 例（17.9%）86 件であり，その他，発現率 5%以上の有害事象は，痛風性関節炎 43/330 例（13.0%）62 件であった．最も発現率の高かった副作用（PT）は，痛風性関節炎 42/330 例（12.7%）60 件で，その他，発現率 2%以上の副作用は，関節炎 7/330 例（2.1%）8 件，四肢不快感 7/330 例（2.1%）9 件であった．

死亡例は認められなかった．

重篤な有害事象は，9 例 9 件認められた．その内訳は，消化管間質性腫瘍，膀胱癌，橈骨骨折，エナメル上皮腫，狭心症，急性胆嚢炎，慢性副鼻腔炎，胃癌第 1 期，憩室炎（各 1 例）であった．発現時用量は，2 mg が 8 件，4 mg が 1 件であった．そのうち，重篤な副作用は，胃癌第 1 期であった．

表 2.7.6.17-15　有害事象発現例数・発現率（時期別）（FYU-981-010）

		FYU-981 投与量（投与終了時）								
		全体			2 mg			4 mg		
時期	時点	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		330	215	65.2	277	179	64.6	43	30	69.8
初期 I	投与 2 週後	330	38	11.5	277	24	8.7	43	9	20.9
初期 II	投与 6 週後	328	52	15.9	277	37	13.4	43	12	27.9
維持期	投与 10 週後	320	59	18.4	277	53	19.1	43	6	14.0
維持期	投与 14 週後	317	44	13.9	274	35	12.8	43	9	20.9
維持期	投与 18 週後	315	40	12.7	272	35	12.9	43	5	11.6
維持期	投与 22 週後	313	47	15.0	270	39	14.4	43	8	18.6
維持期	投与 26 週後	308	37	12.0	265	30	11.3	43	7	16.3
維持期	投与 30 週後	305	36	11.8	263	31	11.8	42	5	11.9
維持期	投与 34 週後	303	44	14.5	262	35	13.4	41	9	22.0
維持期	投与 38 週後	108	17	15.7	94	15	16.0	14	2	14.3
維持期	投与 42 週後	107	10	9.3	93	10	10.8	14	0	0.0
維持期	投与 46 週後	107	13	12.1	93	9	9.7	14	4	28.6
維持期	投与 50 週後	106	19	17.9	92	17	18.5	14	2	14.3
維持期	投与 54 週後	105	14	13.3	92	13	14.1	13	1	7.7
維持期	投与 58 週後	105	7	6.7	92	7	7.6	13	0	0.0

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

表 2.7.6.17-16　副作用発現例数・発現率（時期別）（FYU-981-010）

		FYU-981 投与量（投与終了時）								
		全体			2 mg			4 mg		
時期	時点	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		330	72	21.8	277	52	18.8	43	15	34.9
初期 I	投与 2 週後	330	10	3.0	277	3	1.1	43	3	7.0
初期 II	投与 6 週後	328	13	4.0	277	5	1.8	43	5	11.6
維持期	投与 10 週後	320	17	5.3	277	14	5.1	43	3	7.0
維持期	投与 14 週後	317	10	3.2	274	5	1.8	43	5	11.6
維持期	投与 18 週後	315	10	3.2	272	10	3.7	43	0	0.0
維持期	投与 22 週後	313	19	6.1	270	15	5.6	43	4	9.3
維持期	投与 26 週後	308	7	2.3	265	7	2.6	43	0	0.0
維持期	投与 30 週後	305	3	1.0	263	3	1.1	42	0	0.0
維持期	投与 34 週後	303	12	4.0	262	8	3.1	41	4	9.8
維持期	投与 38 週後	108	0	0.0	94	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 42 週後	107	0	0.0	93	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 46 週後	107	0	0.0	93	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 50 週後	106	0	0.0	92	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 54 週後	105	1	1.0	92	1	1.1	13	0	0.0
維持期	投与 58 週後	105	2	1.9	92	2	2.2	13	0	0.0

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

表 2.7.6.17-17　有害事象一覧表（FYU-981-010）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体 (330 例)			2 mg (277 例)			4 mg (43 例)		
	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
全体	215	(65.2)	582	179	(64.6)	467	30	(69.8)	103
感染症および寄生虫症	94	(28.5)	144	75	(27.1)	116	18	(41.9)	27
気管支炎	6	(1.8)	6	5	(1.8)	5	1	(2.3)	1
蜂巣炎	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
慢性副鼻腔炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
結膜炎	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
憩室炎	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
胃腸炎	3	(0.9)	3	2	(0.7)	2	1	(2.3)	1
ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
歯肉炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
帯状疱疹	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
麦粒腫	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
インフルエンザ	9	(2.7)	9	7	(2.5)	7	2	(4.7)	2
上咽頭炎	59	(17.9)	86	49	(17.7)	75	10	(23.3)	11
外耳炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
耳下腺炎	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
歯周炎	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
咽頭炎	4	(1.2)	5	2	(0.7)	3	2	(4.7)	2
肺炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
鼻炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
副鼻腔炎	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
足部白癬	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
扁桃炎	3	(0.9)	3	2	(0.7)	2	1	(2.3)	1
上気道感染	3	(0.9)	4	1	(0.4)	1	1	(2.3)	2
ヘリコバクター感染	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
感染性腸炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
口腔ヘルペス	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	2	0	(0.0)	0	1	(2.3)	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(1.8)	6	5	(1.8)	5	1	(2.3)	1
膀胱癌	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
胃癌第１期	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
皮膚の新生物	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
消化管間質性腫瘍	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
エナメル上皮腫	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
免疫系障害	2	(0.6)	3	2	(0.7)	3	0	(0.0)	0
季節性アレルギー	2	(0.6)	3	2	(0.7)	3	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	4	(1.2)	4	4	(1.4)	4	0	(0.0)	0
糖尿病	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
コントロール不良の糖尿病	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
高トリグリセリド血症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
２型糖尿病	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
精神障害	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
不眠症	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
神経系障害	7	(2.1)	7	7	(2.5)	7	0	(0.0)	0
頚腕症候群	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
構語障害	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
頭痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
感覚鈍麻	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
脊髄症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
眼障害	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
眼精疲労	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）16.2.8 項　表 5.3.2.1.1 改変]

表 2.7.6.17-17　有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体 (330 例)			2 mg (277 例)			4 mg (43 例)		
	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
心臓障害	3	(0.9)	4	3	(1.1)	4	0	(0.0)	0
狭心症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
徐脈	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
右脚ブロック	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
動悸	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
血管障害	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
高血圧	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(4.8)	21	15	(5.4)	20	1	(2.3)	1
喘息	4	(1.2)	4	4	(1.4)	4	0	(0.0)	0
咳嗽	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
胸膜炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
アレルギー性鼻炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
扁桃肥大	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
上気道の炎症	5	(1.5)	7	4	(1.4)	6	1	(2.3)	1
口腔咽頭痛	2	(0.6)	4	2	(0.7)	4	0	(0.0)	0
胃腸障害	30	(9.1)	33	26	(9.4)	28	3	(7.0)	4
腹部膨満	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
腹痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
上腹部痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
慢性胃炎	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
齲歯	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
下痢	5	(1.5)	5	5	(1.8)	5	0	(0.0)	0
十二指腸潰瘍	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
出血性十二指腸潰瘍	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
消化不良	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
胃潰瘍	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
胃炎	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
裂孔ヘルニア	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
過敏性腸症候群	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
悪心	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
口内炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
歯痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
大腸ポリープ	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
歯周の炎症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
軟便	4	(1.2)	4	2	(0.7)	2	1	(2.3)	1
肝胆道系障害	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
急性胆嚢炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
胆石症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
脂肪肝	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	16	(4.8)	20	11	(4.0)	14	3	(7.0)	4
ざ瘡	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
皮膚炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
接触皮膚炎	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
湿疹	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
そう痒症	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発疹	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
脂漏性皮膚炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
蕁麻疹	4	(1.2)	6	3	(1.1)	5	1	(2.3)	1
乾皮症	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）16.2.8 項　表 5.3.2.1.1 改変]

表 2.7.6.17-17　有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体 (330例)			2 mg (277例)			4 mg (43例)		
	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
筋骨格系および結合組織障害	104	(31.5)	176	85	(30.7)	140	16	(37.2)	33
関節痛	16	(4.8)	25	14	(5.1)	20	2	(4.7)	5
関節炎	15	(4.5)	22	14	(5.1)	21	1	(2.3)	1
背部痛	13	(3.9)	14	13	(4.7)	14	0	(0.0)	0
滑液包炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
痛風性関節炎	43	(13.0)	62	31	(11.2)	43	9	(20.9)	16
関節腫脹	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
筋痙縮	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
筋骨格痛	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
筋肉痛	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
頚部痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
変形性関節症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
四肢痛	4	(1.2)	4	3	(1.1)	3	1	(2.3)	1
関節周囲炎	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
足底筋膜炎	4	(1.2)	4	4	(1.4)	4	0	(0.0)	0
多発性関節炎	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
変形性脊椎症	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
滑液嚢腫	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
腱炎	3	(0.9)	7	3	(1.1)	7	0	(0.0)	0
腱鞘炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
椎間板突出	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
筋骨格系胸痛	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
筋骨格硬直	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
四肢不快感	9	(2.7)	11	5	(1.8)	5	4	(9.3)	6
靱帯炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	11	(3.3)	11	8	(2.9)	8	3	(7.0)	3
腎石灰沈着症	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
腎結石症	5	(1.5)	5	2	(0.7)	2	3	(7.0)	3
夜間頻尿	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
頻尿	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
腎尿細管障害	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
前立腺結石	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(1.2)	4	4	(1.4)	4	0	(0.0)	0
倦怠感	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
疼痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
発熱	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
腋窩痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0

［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）16.2.8 項　表 5.3.2.1.1 改変］

表 2.7.6.17-17　有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体 (330 例)			2 mg (277 例)			4 mg (43 例)		
	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
臨床検査	76	(23.0)	119	64	(23.1)	96	9	(20.9)	18
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11	(3.3)	11	7	(2.5)	7	3	(7.0)	3
尿中アルブミン陽性	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
アミラーゼ増加	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	(2.7)	9	6	(2.2)	6	2	(4.7)	2
尿中β2ミクログロブリン増加	7	(2.1)	7	6	(2.2)	6	0	(0.0)	0
β－Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
血中ビリルビン増加	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16	(4.8)	16	16	(5.8)	16	0	(0.0)	0
血中クレアチニン増加	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
血中ブドウ糖増加	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
血中トリグリセリド増加	7	(2.1)	7	6	(2.2)	6	1	(2.3)	1
C－反応性蛋白増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
好酸球数増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(2.7)	9	7	(2.5)	7	1	(2.3)	1
尿中ブドウ糖陽性	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
グリコヘモグロビン増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
尿中血陽性	3	(0.9)	5	3	(1.1)	5	0	(0.0)	0
高比重リポ蛋白増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
リンパ球数減少	3	(0.9)	3	2	(0.7)	2	1	(2.3)	1
リンパ球数増加	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
単球数増加	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
好中球数増加	3	(0.9)	3	2	(0.7)	2	1	(2.3)	1
白血球数増加	8	(2.4)	9	6	(2.2)	6	2	(4.7)	3
骨髄球数増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
尿中蛋白陽性	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	8	(2.4)	8	5	(1.8)	5	3	(7.0)	3
心電図ＰＲ延長	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
α1ミクログロブリン増加	3	(0.9)	3	3	(1.1)	3	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	16	(4.8)	22	10	(3.6)	11	6	(14.0)	11
アルコール中毒	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
動物咬傷	2	(0.6)	3	1	(0.4)	1	1	(2.3)	2
節足動物刺傷	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
手骨折	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
関節脱臼	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
靱帯捻挫	3	(0.9)	3	2	(0.7)	2	1	(2.3)	1
筋断裂	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
橈骨骨折	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
肉離れ	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	1	(2.3)	1
挫傷	5	(1.5)	5	3	(1.1)	3	2	(4.7)	2
創傷	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
筋挫傷	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
外傷性関節症	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）16.2.8 項　表 5.3.2.1.1 改変]

表 2.7.6.17-18　副作用一覧表（FYU-981-010）

SOC(器官別大分類) PT(基本語)	本薬全体 (330 例)			2 mg (277 例)			4 mg (43 例)		
	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
全体	72	(21.8)	117	52	(18.8)	78	15	(34.9)	29
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
胃癌第１期	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
胃腸障害	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
軟便	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0	1	(2.3)	1
皮膚および皮下組織障害	3	(0.9)	3	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
湿疹	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
そう痒症	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	56	(17.0)	88	42	(15.2)	62	11	(25.6)	23
関節痛	2	(0.6)	5	1	(0.4)	3	1	(2.3)	2
関節炎	7	(2.1)	8	7	(2.5)	8	0	(0.0)	0
痛風性関節炎	42	(12.7)	60	30	(10.8)	42	9	(20.9)	15
四肢痛	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
関節周囲炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
多発性関節炎	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
腱炎	1	(0.3)	3	1	(0.4)	3	0	(0.0)	0
四肢不快感	7	(2.1)	9	3	(1.1)	3	4	(9.3)	6
腎および尿路障害	7	(2.1)	7	4	(1.4)	4	3	(7.0)	3
腎石灰沈着症	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
腎結石症	5	(1.5)	5	2	(0.7)	2	3	(7.0)	3
臨床検査	13	(3.9)	16	8	(2.9)	9	2	(4.7)	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
尿中アルブミン陽性	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
尿中β２ミクログロブリン増加	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
血中クレアチニン増加	2	(0.6)	2	2	(0.7)	2	0	(0.0)	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.6)	2	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
尿中血陽性	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
リンパ球数減少	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
好中球数増加	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0	2	(4.7)	2
心電図ＰＲ延長	1	(0.3)	1	1	(0.4)	1	0	(0.0)	0

［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）16.2.8 項　表 5.3.2.1.2 改変］

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

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9例9件認められた．その内訳は，消化管間質性腫瘍，膀胱癌，橈骨骨折，エナメル上皮腫，狭心症，急性胆嚢炎，慢性副鼻腔炎，胃癌第1期，趾室炎（各1例）であった．発現時用量は，2 mgが8件，4 mgが1件であった．重篤な副作用は，胃癌第1期であった．

【被験者識別コード：03-04】

有害事象名：消化管間質性腫瘍

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	なし
年齢（同意取得時）	66歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10年以上	家族歴	なし
治療期間	治療歴なし	飲酒習慣	なし
合併症	高血圧症，花粉症，2型糖尿病，鶏眼，前立腺肥大症，アトピー性皮膚炎，直腸ポリープ		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	アダラートCR錠20mg（合併症：高血圧症），ウラリット配合錠（尿アルカリ化），ロキソプロフェンNaテープ100 mg「三笠」（有害事象：膝関節痛（右）），ボルタレンゲル1%（有害事象：膝関節痛（右）），ハルナールD錠0.2 mg（合併症：前立腺肥大症），アンテベート軟膏0.05%（合併症：アトピー性皮膚炎），ヒルドイドソフト軟膏0.3%（合併症：アトピー性皮膚炎），バラシクロビル錠500 mg「アスペン」（有害事象：帯状疱疹），カロナール錠200（有害事象：帯状疱疹），メチコバール錠500 μg（有害事象：帯状疱疹），スタデルム軟膏5%（有害事象：帯状疱疹）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	消化管間質系腫瘍	重症度	中等度
発現日	[redacted]：投与303日目（維持期（投与34～58週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与105日後（不変）	投与の措置	中止（治験薬投与の中止日：[redacted]）
因果関係	多分関連なし	治療の有無	あり（[redacted]～：グリベック錠100 mg）
因果関係判定理由	治験参加前より発現している事象のため．合理的な理由がないため．		

・経過

投与15日前	同意取得．
投与1日目	初期I治験薬投与開始．
投与16日目	初期II治験薬投与開始．
投与43日目	維持期（1日用量：2 mg）治験薬投与開始
投与265日目	投与38週後来院．被験者より下記内容聴取．

	・投与261日目より便鮮血症状あり. ・投与264日目他院Aにて内痔核と診断を受け，座剤治療開始したが治癒せず. ・3年前にも便鮮血陽性で座剤で治療し，治験参加前には治癒していた. 上記内容を受け，経過観察することとした.
投与293日目	投与42週後来院．被験者より下記内容聴取. ・便鮮血改善しないため，投与279日目他院Bにて内視鏡検査実施し，直径10 cmのポリープと診断．今後検査入院し，精査予定. ・良性の可能性が高いと担当医から言われている. ・7，8年前より直腸ポリープを健診で指摘され，経過観察していた. 現時点では良性腫瘍と考えるため，重篤な有害事象とは判断せず，治験継続に問題ないと判断.
投与301日目	被験者より電話にて下記情報を入手. ・投与301日目に検査入院. ・投与303日目に内視鏡にてポリープの一部を摘出し生検実施予定. 現時点では検査入院であること，並びに良性腫瘍と考えるため，重篤な有害事象とは判断せず，治験継続に問題ないと判断.
投与306日目	他院Bを退院．他院B担当医より電話にて下記情報を入手. ・投与303日目に内視鏡にてポリープの一部を摘出し生検を実施したところ，直腸癌の可能性高く，今後抗がん剤治療を開始する予定. 重篤性を考慮し，本事象を重篤な有害事象と判断．治験中止と治験薬の中止を判断した.
投与307日目	被験者への診断について他院B担当医より告知されていないことを受けて，投与323日目他院Bにて被験者へ告知され次第，治験中止と治験薬の中止を指示することとした.
投与323日目 （最終投与日）	被験者より電話にて下記情報を入手. ・他院Bを受診し，消化管間質系腫瘍と診断された. ・他院Bを退院してから新しい薬剤の服用はしておらず，本日よりグリベック錠100 mgを服用開始した. ・今後腫瘍が縮小したら他院Bで入院し切除予定. ・3年前の便潜血に関しては，内視鏡での検査はしていない. 他院B担当医より電話にて下記情報を入手. ・消化管間質系腫瘍と診断した. 被験者へ治験中止と治験薬の中止を指示した. 治験薬投与終了.
最終投与5日後	中止時検査実施.
最終投与27日後	他院Bより診療情報提供書を入手. 被験者より電話にて下記情報を入手. ・最終投与12日後に他院Bを受診・2，3箇月は抗がん剤の治療を継続する予定. ・アダラートCR錠20 mgを最終投与12日後より10 mgに変更. ・最終投与33日後に他院Bを受診し経過観察する.
最終投与63日後	被験者より電話にて下記情報を入手. ・他院Bにて最終投与54日後にMRI検査を実施し，腫瘍が7 cm程度まで小さくなっていたため，2箇月程度抗がん剤の治療を継続する予定と最終投与61日後受診時に言われた. ・抗がん剤の副作用で浮腫みがあるため，利尿剤の治療を開始した.
最終投与105日後	他院Bより診療情報提供書を入手. ・今後手術を検討している．利尿剤についてはラシックス40，ラシックス20を服用している. 被験者より電話にて下記情報を入手. ・最終投与103日後に他院Bを受診した際は血液検査と薬剤の処方のみであった．体調は変わりない. 本事象は回復の判断が難しく，転帰は未回復となっているが，被験者の経過が順調であり，今後他院でのフォローで問題ないと医師が判断.

【被験者識別コード：03-07】

有害事象名：膀胱癌

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	なし
年齢（同意取得時）	71歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	1年未満	家族歴	あり
治療期間	治療歴なし	飲酒習慣	なし
合併症	突発性難聴，前立腺肥大症		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ウラリット配合錠（尿アルカリ化），タリビッド耳科用液0.3%（有害事象：外耳炎），デザレックス錠5 mg（有害事象：外耳炎），レボフロキサシン点眼液1.5%「ファイザー」（有害事象：麦粒腫），セフジニルカプセル100 mg「JG」（有害事象：麦粒腫），タリビッド眼軟膏0.3%（有害事象：麦粒腫）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	膀胱癌	重症度	中等度
発現日	[redacted]：投与240日目（維持期（投与18～34週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与87日後（軽快）	投与の措置	中止（治験薬投与の中止日：[redacted]
因果関係	多分関連なし	治療の有無	あり [redacted]：経尿道膀胱腫瘍切除術）
因果関係判定理由	合理的な理由がないため		

・経過

投与15日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与15日目	初期II治験薬投与開始.
投与43日目	維持期（1日用量：2 mg）用治験薬投与開始.
投与240日目	投与34週後検査のため来院．投与34週後での腹部超音波検査結果にて膀胱内に所見が見られため，前立腺肥大症で通院している他院を受診するよう指示.
投与259日目	他院にて精査.
投与265日目（最終投与日）	他院より診療情報提供書を入手. 投与259日目に膀胱鏡を実施し，膀胱腫瘍と診断．確定診断には至っていないが膀胱癌の疑いがあり，今後他院に入院して膀胱腫瘍を切除し，確定診断を行う予定. 精査の結果による重篤性を考慮し，本事象を重篤な有害事象と判断．治験中止と治験薬の中止を判断した. 被験者へ治験薬とウラリット配合錠の服薬を中止するよう伝えた. その際，入院日程は現在調整中とのことだが，最終投与56日後の週予定と聴取. 治験薬投与終了.
最終投与3日後	中止時検査実施.
最終投与28日後	最終投与56日後に他院へ入院し，最終投与57日後に半身麻酔にて内視鏡手術する予定と聴取．前回報告以降は経過観察のみで処置なしとのこと．また，他院は1年に一度，前立腺肥大症のために受診しており，最後に受診したのは投与4箇月目とのこと．他院へ診療情報提供書を送付し，治療方針の詳細を入手予定.
最終投与56日後	被験者より電話にて，予定通り他院に入院し，最終投与57日後に手術予定と聴取.
最終投与78日後	被験者より電話にて，最終投与60日後に退院し，ロキソプロフェンNa錠60 mg，レバミピド錠100 mgを1日3回，最終投与61日後～最終投与74日後に服用したと聴取. 投与中止84日後に他院を受診し，診断及び今後の治療方針について話をするとのこ

	と.
最終投与79日後	他院より診療情報提供書を入手. 投与中止57日後に経尿道膀胱腫瘍切除術を行ったとのこと. 診断名は膀胱癌とのこと.
最終投与87日後	被験者より電話にて，最終投与84日後に他院を受診し，膀胱癌の診断を受けたと聴取. ステージは1，一部2だったとのこと. 最終投与84日後受診時に尿検査を実施，潜血反応もなく経過は順調であり，今後は3箇月に1度膀胱内視鏡検査で経過観察をしていく予定とのこと. 最終投与85日後よりザルティア錠5 mgを1日1回服用中. また，最終投与57日後の手術の際は麻酔の使用のみで他の薬剤は使用しなかったとのこと. 本事象は回復の判断が難しく，転帰は軽快となっているが，被験者の経過が順調であり，今後他院でのフォローで問題ないと医師が判断.

【被験者識別コード：03-08】

有害事象名：橈骨骨折

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	なし
年齢（同意取得時）	59歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10年以上	家族歴	あり
治療期間	治療歴なし	飲酒習慣	あり
合併症	2型糖尿病，高血圧症，肝機能障害，脂質異常症		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	グルコバイ錠50 mg（合併症：2型糖尿病），ネシーナ錠25 mg（合併症：2型糖尿病），コニール錠8（合併症：高血圧症），ウラリット配合錠（尿アルカリ化）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	左橈骨遠位端骨折	重症度	中等度
発現日	[redacted]：投与358日目（維持期（投与34～58週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与21日後（軽快）	投与の措置	継続
因果関係	関連なし	治療の有無	あり [redacted]：観血的整復固定術，[redacted]：リハビリテーション，[redacted]～：リハビリテーション，[redacted]：セレコックス錠100 mg，[redacted]：ロキソニン錠60 mg）
因果関係判定理由	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		

・経過

投与15日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与15日目	初期II治験薬投与開始.
投与50日目	維持期（1日用量：2 mg）用治験薬投与開始.
投与361日目	規定外来院. ・投与358日目に雪で滑って転倒し，骨折.

	・投与368日目手術のため入院，投与370日目か投与371日目に退院予定と聴取． 他院より診療情報提供書を入手． ・左橈骨遠位端骨折と診断した． 治験薬との因果関係はないと考えるため，治験薬の継続を指示． 現時点で状態をみて重篤でないと判断し，入院した時点を起点日とし重篤な有害事象報告することとする．他院へ診療情報提供書を出した．
投与368日目	被験者より電話にて予定通り入院したことを聴取．これを以て重篤と判断した．
投与376日目	被験者より電話にて投与369日目に手術，投与371日目に退院したことを聴取．
投与377日目	投与54週後来院． 現在は痛みが少しあり，週1のリハビリテーションにて経過観察するとのこと． 下記薬剤を投与359日目～投与363日目に服用していたことを聴取． ・ロキソニン錠60 mg（3錠/日） ・ムコスタ錠100 mg（3錠/日） 下記薬剤を投与364日目～投与371日目に術前術後の血糖コントロールのため服用していたことを聴取． ・グリミクロンHA錠20 mg（0.5錠/日） 下記薬剤を投与370日目～投与376日目に服用していたことを聴取． ・セレコックス錠（4錠/日） ・ネキシウムカプセル20 mg（1錠/日） 麻酔，術式に関しては不明のため診療情報提供書入手次第追加報告する．
投与384日目	被験者より電話にて下記情報を入手． 下記薬剤を投与369日目に使用し，術式は骨折観血手術とのことを聴取． ・プロポフォール注射剤 ・アルチバ静注用 ・セファゾリン
投与405日目	治験薬投与終了．
最終投与21日後	他院より診療情報提供書を入手． ・術式は観血的整復固定術． ・今後はリハビリにて経過観察予定． 被験者より下記情報を聴取． ・現在痛みはほぼなく，リハビリテーションは3週間に1度に頻度が減り，回復傾向にある． 本事象の転帰は軽快となっているが，被験者の経過が順調であり，今後他院でのフォローで問題ないと医師が判断．

【被験者識別コード：08-08】

有害事象名：エナメル上皮腫

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	あり
年齢（同意取得時）	57歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10年以上	家族歴	なし
治療期間	10年以上	飲酒習慣	なし
合併症	高血圧症，こむら返り，頭皮湿疹，脂漏性湿疹		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	アテノロール錠25 mg「トーワ」（合併症：高血圧症），ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）（合併症：こむら返り），恵命我神散S（胃炎予防），ウラリット配合錠（尿アルカリ化），アレロックOD錠5（合併症：脂漏性湿疹），トプシム軟膏0.05%（合併症：脂漏性湿疹）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	左下顎エナメル上皮腫	重症度	中等度
発現日	[redacted]：投与 168 日目（維持期（投与 18～34 週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与 7 日後（軽快）	投与の措置	継続
因果関係	関連なし	治療の有無	あり [redacted]：ソル・コーテフ注射用 100 mg, [redacted]：ボルタレンサポ 50 mg, [redacted]：ソル・コーテフ注射用 100 mg, [redacted]：アセリオ静注液 1000 mg バッグ, [redacted]：セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バッグ「NP」, [redacted]：腫瘍摘出術, [redacted]：ロキソプロフェン錠 60 mg「EMEC」, [redacted]：アモキシシリンカプセル 250 mg「NP」）
因果関係判定理由	10 年前に手術，今回再発したもの．良性の新生物であり，治験薬は無関係．		

・経過

投与22日前	同意取得．
投与1日目	初期I治験薬投与開始．
投与15日目	初期II治験薬投与開始．
投与43日目	維持期（1日用量：2 mg）用治験薬投与開始．
投与124日目	維持期（1日用量：4 mg）用治験薬投与開始．
投与182日目	投与26週後来院．下顎腫瘍のため他院にて手術予定であるが手術日未定とのこと被験者より聴取． 他院レター送付．
投与203日目	投与30週後来院．投与225日目に入院予定である旨及び手術予定は投与226日目と被験者より聴取．直ちに入院が必要な程度ではなかったため，重篤度を非重篤と判断し，入院した時点を起点日とし重篤な有害事象報告することとする．
投与217日目	他院Aより下記内容の他院レター入手． ・疾患名：左下顎腫瘍（エナメル上皮腫）（診断日:投与168日目） ・薬剤名：アモキシシンカプセル250 mg/5日分，ロキソプロフェンナトリウム錠/10回分（疼痛時），レバミピド錠/10回分（疼痛時） ・コメント：現在（投与205日目）投薬はありません．投与225日目入院予定あり投与226日目OPE施行予定です．その際は全麻下にて行う予定でivにて抗菌薬，鎮痛薬を主体として3日～5日間投与予定です．
投与225日目	被験者より左下顎エナメル上皮腫切除のため入院したと電話連絡あり． これを以て重篤と判断した．
投与239日目	被験者より電話連絡があり，本日退院し，術後経過は良好であると聴取．投与242日目に34週後の来院予定． 手術時の使用薬剤の変更はないとのこと．他院レターを送付し，他院の情報を入手後，改めて転帰等を判断する予定である．
投与242日目（最終投与日）	34週時来院を実施．当日実施した心電図，X-P検査，超音波検査は異常無し．退院後の体調は問題ないと被験者より聴取．追跡調査の有無は他院レター受領後に判断する．本日，診療情報提供依頼書を作成し，送付した．
最終投与7日後	他院Aより下記内容の他院レターを入手． ・入院期間：投与225日目～投与239日目

	・入院中の使用薬剤：セファゾリンNa点滴静注用　4日間，アセリオ静注液バッグ4日間，ソル・コーテフ注射用100 mg　3日間，疼痛時頓用として，ボルタレンサポ50 mgを投与. ・病理結果：Ameloblastoma of the left mandibule ・手術後の経過について：開窓療法中のため感染に留意し今後洗浄・ガーゼ交換を継続していく予定. ・今後の来院予定について：週1回の来院で経過観察を行う予定. 被験者より電話にて下記聴取．最終投与翌日に退院後の受診があり，診察にて術後経過は良好であるとのことだった. 上記レターより，被験者は専門家のもとで経過観察していく予定のため，さらなる追跡調査は不要であると判断し，本報告をもって最終報告とする.

【被験者識別コード：10-26】

有害事象名：狭心症

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	なし
年齢（同意取得時）	64歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10年以上	家族歴	なし
治療期間	治療歴なし	飲酒習慣	あり
合併症	高血圧，脂肪肝		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ポトレンド配合錠（尿アルカリ化）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	労作性狭心症	重症度	軽度
発現日	[redacted]：投与197日目（維持期（投与18～34週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与5日後（軽快）	投与の措置	継続
因果関係	関連なし	治療の有無	あり [redacted]：経皮的冠動脈ステント留置術，[redacted]～：ビソプロロールフマル酸塩錠2.5 mg「サワイ」，[redacted]～：クレストール錠2.5 mg，[redacted]～：プラビックス錠75 mg，[redacted]～：バイアスピリン錠100 mg）
因果関係判定理由	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		

・経過

投与15日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与13日目	初期II治験薬投与開始.
投与43日目	維持期（1日用量：2 mg）治験薬投与開始.
投与231日目（最終投与日）	治験薬投与終了. 投与34週後検査のため当院受診，被験者より下記聴取し，重篤な有害事象となった. ・投与166日目　数日前より，運動時に胸痛があるため，他院Aを受診．レントゲンと心電図の検査をしたが，結果は異常なし.

	・投与176日目　再度他院Aを受診し，トレッドミル検査を実施．心電図に変化があったが，他院Aでは精査ができないため，他院Bに紹介． ・投与197日目　他院B受診．造影剤を用いCT検査をし，労作性狭心症と診断．投与216日目に経皮的冠動脈ステント留置術予定となり，下記薬剤処方． バイアスピリン錠100 mg，プラビックス錠75 mg，タケキャブ錠10 mg，クレストール錠2.5 mg（それぞれ朝食後，1錠） ・投与215日目　他院Bに経皮的冠動脈ステント留置術のため入院． ・投与216日目　経皮的冠動脈ステント留置術を実施． ・投与217日目　ビソプロロールフマル酸塩錠2.5 mg「サワイ」を処方され，服用開始．（朝食後，1錠） ・投与218日目　他院Bを退院．最終投与5日後に手術後の受診予定． 本日の心電図検査にて，洞除脈，陰性T V3，V4，V5が認められたが，ステント挿入によるものと分担医師が判断．他院A，他院Bに他院レターを送付した．
最終投与5日後	被験者より電話連絡あり，下記聴取． 手術後は狭心症症状なし．本日の診察の際に医師より，心電図も問題なく今後は予定通り月1回の定期受診でよいとの事．服薬中の薬に変更なし． 症状が安定しており，本事象は治験薬との因果関係もなく，今後は他院Bにてフォローするため，追跡は不要と考え治験を終了とする．他院レター返信入手次第，続報提出．
最終投与9日後	他院Bから診療情報提供書を入手した． 情報提供書の内容は下記のとおり． 【傷病名】労作性狭心症 【症状経過，検査結果，治療経過，今後のフォローなど】 投与5箇月目下旬より労作時の胸痛を自覚し，他院Aを受診． トレッドミル検査にて心電図のST低下を認めたため，投与183日目他院B循環器内科に紹介され初診となった． 労作性狭心症のため，投与197日目に入院し，同日冠動脈造影検査を施行．左前下行枝#6 90%，高位側壁枝（HL）90%，左室造影検査ではEF68%と正常だった．投与216日目に左前下行枝#6 90%に対して，経皮的冠動脈ステント留置術を施行した．（投与216日目XienceAlpineφ3.5/18 mm@左前下行枝#6） 症状消失のため高位側壁枝については薬物治療のみで経過観察の方針とした．なお，LDLコレステロール値は100未満が推奨されており，クレストール内服も追加している． 【現在の処方】 バイアスピリン（100）1T/1x（投与198日目服用開始） プラビックス（75）1T/1x（投与198日目服用開始） タケキャブ（10）1T/1x（投与198日目服用開始） ビソプロロールフマル酸塩（2.5）1T/1x（投与216日目服用開始） クレストール（2.5）1T/1x（投与198日目服用開始） 【投与197日目冠動脈造影検査時使用薬剤】 オイパロミン370（89 ml），ラクテック（500 ml），ヘパリン（3000 ml），1%キシロカイン（2 ml），ロキソプロフェン（60）屯用 【投与216日目経皮的冠動脈ステント留置術使用薬剤】 オイパロミン370（105 ml），ラクテック（1500 ml），ヘパリン（8000単位），1%キシロカイン（2 ml），ロキソプロフェン（60）屯用 他院Aからの他院レター返信入手次第，続報提出予定．
最終投与13日後	他院Aから診療情報提供書を入手した．

【被験者識別コード：14-01】

有害事象名：急性胆嚢炎

・被験者背景

性別	男性	Wash out の有無	あり
年齢（同意取得時）	67 歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	1 年以上 10 年未満	家族歴	なし
治療期間	1 年以上 10 年未満	飲酒習慣	なし
合併症	花粉症，鼠径ヘルニア，白内障，前立腺肥大症，胆石症		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	カリーユニ点眼液 0.005%（合併症：白内障）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	急性胆嚢炎	重症度	高度
発現日	[redacted]：投与 56 日目（維持期（投与 6～18 週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与 14 日後（消失（回復））	投与の措置	中止（治験薬投与の中止日：[redacted]）
因果関係	関連なし	治療の有無	あり [redacted]：ヴィーン D 輸液，[redacted]：ビタメジン静注用，[redacted]：アセトキープ 3G 注，[redacted]：ハルトマン液「コバヤシ」，[redacted]：ビーフリード輸液，[redacted]：セフタジジム静注用 1 g「日医工」，[redacted]：セフメタゾールナトリウム点滴静注用バッグ 1 g「NP」）
因果関係判定理由	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		

・経過

投与33日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与15日目	初期II治験薬投与開始.
投与43日目	維持期（1日用量：2 mg）治験薬投与開始.
投与56日目（最終投与日）	被験者は夜間に腹痛のため，他院へ救急搬送された．治験薬投与終了.
最終投与1日後	被験者は胆石を伴う急性胆嚢炎と診断され，入院となった．他院より治験責任医師へ，被験者が入院したとの連絡あり．治験責任医師は担当医より電話で診断内容を確認し，重篤有害事象「急性胆嚢炎」と判断した．治験薬は本日より休薬とした.
最終投与8日後	被験者が退院．治験責任医師は被験者より以下2点を聴取した. ・今後の治療方針として，外来にて経過観察の後，胆嚢摘出術予定であること. ・20代後半の頃に人間ドックにて胆石を指摘されており，当時，胆石は小さいものなので問題無いと言われていたこと．胆石があることは今回の胆嚢炎発現まで忘れていたこと. 治験責任医師は，被験者の治療を優先させ，安全性を守るために治験中止と判断した．また，急性胆嚢炎の転帰は軽快とした.
最終投与14日後	治験の中止時検査を実施．腹部超音波検査及びX線検査において胆石を認めた．急

	性胆嚢炎は回復とし，追跡調査は不要と判断された.
最終投与17日後	他院より入院中の診療情報を入手．中止時の臨床検査結果にて，安全性に問題はなく，治験終了と判断された.

【被験者識別コード：16-04】

有害事象名：慢性副鼻腔炎

・被験者背景

性別	男性	Wash out の有無	あり
年齢（同意取得時）	62 歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10 年以上	家族歴	なし
治療期間	1 年以上 10 年未満	飲酒習慣	あり
合併症	脂肪肝，不眠症，慢性副鼻腔炎		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ウラリット配合錠（尿アルカリ化），ルネスタ錠 2 mg（合併症：不眠症）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	慢性副鼻腔炎の悪化	重症度	中等度
発現日	[redacted]：投与 273 日目（維持期（投与 34～58 週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：投与 277 日目（消失（回復））	投与の措置	継続
因果関係	関連なし	治療の有無	あり [redacted]：内視鏡下鼻・副鼻腔手術，[redacted]：セファゾリン Na 点滴静注用 1 g バッグ）
因果関係判定理由	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		

・経過

投与34日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与15日目	初期II治験薬投与開始.
投与42日目	維持期（1日用量：2 mg）治験薬投与開始.
投与212日目	投与30週後来院．1974年に行った副鼻腔炎の術後，年に数回程度痛みを覚える事があり，フォローの為に他院へ通院しており，術後性両頬部のう胞と診断されている事を聴取．また投与273日目から投与277日目にかけて治療のため入院する旨も併せて聴取．合併症として「術後性両頬部のう胞」を追加．担当医師宛に追加情報入手のためのレターを送付．現時点では症状が治験開始前と同様であることから，合併症の範囲内と考え，有害事象とは判断しない．入院した時点を起点とし，重篤な有害事象とすることとした.
投与268日目	投与38週後来院．投与30週時に送付した他院レターの返信を受領した．レターを基に合併症名を「慢性副鼻腔炎」へ変更．再度詳細な情報入手の為，他院へのレターを被験者へ手交.
投与273日目	被験者より電話にて連絡あり．本日「慢性副鼻腔炎」の手術のため，入院した旨を聴取．入院をもって合併症の悪化と判断し，重篤な有害事象とした.
投与278日目	被験者より投与274日目に手術を行い，昨日退院した旨を聴取. 退院時にパセトシンカプセル250 mg，ザイザル錠5 mgが処方され，本日より服用開始するとのこと．入院時の詳細情報については，他院からのレターの返信を受領したら報告する.

投与287日目	他院よりレターの返信を受領し，下記内容確認. 術式：内視鏡下鼻・副鼻腔手術 投与274日目よりセファゾリンを抗菌目的にて投与（2 g/日，静脈注射） 手術中の使用薬剤がまだ不明である為，確認が取れ次第追加報を提出することとする.
投与292日目	投与42週後来院にて，薬剤手帳を確認し投与278日目に電話にて確認した治療状況に誤りがあり，正しくは投与277日目よりパセトシンカプセル250 mg，ザイザル錠5 mg，アラミスト点鼻液27.5 μg　56噴霧用を使用していた事を確認した. 治療状況を確認し，回復日について再考をし投与277日目へと変更することとする. 上記薬剤は，合併症の慢性副鼻腔炎へ対して使用していることと判断する.
投与341日目	本日，被験者より下記内容を電話にて聴取. 投与274日目の手術で使用した麻酔は下記の通り. ・アルチバ静注用2 mg：1バイアル ・フェンタニル注射液0.1 mg：3アンプル ・コカイン塩酸塩：0.1 g
投与405日目	治験薬投与終了.

【被験者識別コード：22-19】

有害事象名：胃癌第 1 期

・被験者背景

性別	男性	Wash out の有無	あり
年齢（同意取得時）	50 歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	1 年以上 10 年未満	家族歴	なし
治療期間	1 年以上 10 年未満	飲酒習慣	あり
合併症	高血圧，高脂血症，胃炎		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	アジルバ錠 10 mg（合併症：高血圧）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	早期胃癌	重症度	中等度
発現日	[redacted]：投与 149 日目（維持期（投与 18～34 週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与 109 日後（消失（回復））	投与の措置	継続
因果関係	関連あるかもしれない	治療の有無	あり [redacted]：上部内視鏡的消化管止血術，[redacted]：粘膜下層切開剥離術）

・経過

投与40日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与17日目	初期II治験薬投与開始.
投与46日目	維持期（1日用量：2 mg）治験薬投与開始.
投与149日目	他院にて健康診断実施.
投与214日目	投与30週後来院．健診結果より，CEA10.5の為，他院へ精査依頼，被験者へ紹介状を渡す.
投与216日目	「CEA増加」の有害事象と判断した.

投与242日目（最終投与日）	投与34週後来院．治験薬投与終了．被験者の都合がつかず治験薬投与期間中にCEA増加に関して他院受診ができなかった為，追跡調査とした．
最終投与44日後	他院にてCT検査実施．
最終投与51日後	他院にて上部内視鏡検査と下部内視鏡検査実施．
最終投与76日後	最終投与51日後の上部内視鏡検査結果にて「胃体上部小弯のびらんの生検でGroup4」との診断受け，上部内視鏡再検査実施．
最終投与93日後	他院より検査結果受領，診断結果は以下の通り． ・CT検査：右肺尖ブラ（+），両下葉背側胸膜沿いの濃度上昇（+），軽度間質影，胃小弯リンパ節描出（+）7 mm，S3肝嚢胞（+） ・下部内視鏡検査：腺腫（疑）※病理組織検査結果待ち，大腸憩室症，鋸歯病変，内痔核 ・上部内視鏡検査：早期胃癌（疑），バレット食道，慢性胃炎 ・報告書：早期胃癌 「CEA増加」について，事象名を「早期胃癌」に再考とする．
最終投与122日後	他院より診療情報を入手，追加情報は以下の通り． 最終投与101日後　粘膜下層切開剥離術（ESD）実施．2病変（既に指摘されていた体中部小弯の0-IIc病変，術前に確認された後壁側の小陥凹（Gr2））をまとめて10×5+5×5/45×22 mm大で一括切除． 最終投与107日後　ESD　POD7後出血の確認のため上部内視鏡検査実施．ESD後潰瘍には凝血塊の付着は無いが，発赤あり．同部位をhot biopsy鉗子で凝固止血．観察可能な範囲では出血所見無し． 最終投与116日後　早期胃癌：0-IIc tub1 10 mm pT1a（M）UL- ly0 v0 HM- VM-のため治癒切除と判断する．後壁側の陥凹性病変は，ESD標本では明らかな腺腫性変化を伴っていない．
最終投与123日後	他院へ問い合わせ．被験者の退院日が最終投与109日後である事を確認． 回復の転帰日を最終投与109日後と判断する．
最終投与124日後	他院報告書より，治癒切除と判断されており，回復とする．

【被験者識別コード：24-12】

有害事象名：憩室炎

・被験者背景

性別	男性	Wash outの有無	あり
年齢（同意取得時）	61歳	痛風性関節炎の既往	あり
身長	[redacted]cm	痛風結節の有無	なし
体重	[redacted]kg	尿路結石の既往	なし
原疾患の罹病期間	10年以上	家族歴	なし
治療期間	10年以上	飲酒習慣	あり
合併症	脂質異常症，2型糖尿病，脂肪肝，肝のう胞，高血圧，肩関節周囲炎，慢性膿皮症，右腎嚢胞		
重篤な有害事象発現時に使用していた薬剤	ダラシンTローション1%（合併症：慢性膿皮症），アトルバスタチン錠5 mg「KN」（合併症：脂質異常症），エクメット配合錠HD（合併症：2型糖尿病），ウラリット配合錠（尿アルカリ化），フエナゾール軟膏5%（合併症：慢性膿皮症）		

・有害事象詳細

事象名（医師記載）	結腸憩室炎	重症度	高度
発現日	[redacted]：投与67日目（維持期（投与6～18週後））	重篤度	重篤
転帰日（転帰）	[redacted]：最終投与35日後（消失（回復））	投与の措置	中止（治験薬投与の中止日：[redacted]）
因果関係	関連なし	治療の有無	あり [redacted]：セフメタゾールNa静注用1 g

			「NP」）
因果関係判定理由	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		

・経過

投与33日前	同意取得.
投与1日目	初期I治験薬投与開始.
投与17日目	初期II治験薬投与開始.
投与42日目	維持期（1日用量：2 mg）治験薬投与開始.
投与69日目	右脇腹痛のため来院あり，当院の他医受診．投与67日目ハイキング中に右脇腹の痛み，軽度の吐き気あり．痛みは一定で持続している．McBurney点に圧痛を認め．反跳痛はなし．血液検査にて炎症所見あり．急性虫垂炎の疑いで他院紹介となった． 他院より憩室炎のため入院となった旨の電話連絡あり． 本人より電話連絡あり．絶食で点滴による抗生物質での治療を行うことになったとのこと．飲水は可能なため，治験薬を含め服薬していた薬剤はすべて継続していることを聴取．他院に治験参加連絡レターを郵送．詳細情報については後日入手予定.
投与73日目 （最終投与日）	本人より電話連絡あり．本日血液検査を実施済であり，食事開始予定であるとのこと．退院予定日は最短で投与77日目であり，状況に応じて退院が延期となる可能性もあると聴取. 血液検査の結果や治療内容に関する新たな情報はなし．入院中に他院受診ができないため，処方済の治験薬の手持ち分がなくなるまでの来院は不可. 次回来院まで治験薬服用を継続できないことにより，安全性が担保できなくなることを考慮し，本日をもって治験中止と判断する．被験者にはその旨を連絡し，明日以降治験薬の服用はしないよう指示．治験薬投与終了.
最終投与4日後	本人より電話連絡あり．本日退院したが，今後も通院は継続予定であるとのこと．治験薬は服用していない旨，聴取した．検査結果や治療内容に関する新たな情報はなし．最終投与6日後に中止時検査のために来院予定.
最終投与6日後	中止時検査のため来院．本日院内でのCRP測定にて炎症の改善を認める. 本人より診療明細書入手し，入院中に下記の薬剤を使用していたことを確認．使用日については情報がないため，他院からの連絡待ち. KN3号輸液　500 ml，ビーフリード輸液　500 ml，ビタミンC注「フソー」 - 100 mg，ビタメジン静注用，ヘパリンNaロック100 U/mlシリンジオーツカ5 ml　500U，セフメタゾールNa静注用1 g「NP」，大塚生食注2ポート100 ml，オメプラゾール注射用20 mg「日医工」，大塚生食注　20 ml，ソルラクトD輸液　500 ml また，大腸内視鏡検査のため最終投与18日後に入院先に通院予定である旨，本人より聴取した.
最終投与7日後	最終投与6日後の中止時検査の臨床検査結果を確認．確認した検査結果においても炎症の改善を認める.
最終投与10日後	他院より診療情報提供書を入手．投与69日目の全腹部単純CTにて上行結腸憩室炎を疑う所見が認められており，今回の腹痛の症状と合わせて上行結腸憩室炎と診断され，入院，加療に至ったことを確認．（同様に全腹部単純CTにて認められた虫垂の腫大に関しては，所見として挙がってはいるものの，腹痛の原因とは考えられないと判断された．）その他追加の情報として，最終投与3日後の臨床検査結果を確認. 入院中に使用していた各薬剤の正確な使用量，使用期間については情報が不足しているため，再度レターを送付し，後日詳細確認予定.
最終投与25日後	他院より入院中に使用していた薬剤に関する追加情報を入手.
最終投与41日後	以下，本人より電話にて聴取. 最終投与18日後に他院にて大腸内視鏡検査を実施し，最終投与35日後に担当医の診察にて検査結果を確認．検査報告書等は受領していないとのこと. 憩室自体は見受けられるが，今回の憩室炎に関する詳細な部位特定や状態の観察は，憩室が大腸の管腔の外側に存在していることよりできなかったとのこと．その他に問題となる新たな所見はなし. 腹痛の消失やCRPの陰性化により本事象は軽快と判断していたが，腹痛の原因となるような新たな所見も認められておらず，今回の大腸内視鏡検査結果をもって本事象を回復と判断する.

c）他の重要な有害事象

本治験における他の重要な有害事象一覧を表 2.7.6.17-19 に示した．なお，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．

他の重要な有害事象は，75 例 109 件認められた．中等度以上の有害事象（重篤な有害事象を除く）は，65 例 97 件に認められ，このうち，高度の有害事象（重篤な有害事象を除く）は，7 例 7 件であった．

中止の原因となった有害事象（重篤な有害事象を除く）は，11 例 14 件認められた．その内訳は，そう痒症・軟便，尿中 β2 ミクログロブリン増加，コントロール不良の糖尿病，湿疹，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（以下，AST 増加）・アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（以下，ALT 増加）・γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（以下，γ-GTP 増加），痛風性関節炎（各 1 例），腎結石症（5 例）であった．発現時用量は，0.5 mg が 5 件，1 mg が 2 件，2 mg が 4 件，4 mg が 3 件であった．

中止の原因となった副作用（重篤な有害事象を除く）は，コントロール不良の糖尿病を除いた 13 件であった．

表 2.7.6.17-19　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-010）

投与量（投与終了時）	被験者識別コード	有害事象名（症例報告書記載）	MedDRA/J Ver.21.0 PT（基本語）	発現時期	重症度	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	因果関係
2 mg	01-03	頚肩腕症候群	頚腕症候群	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	01-03	肩関節周囲炎	関節周囲炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	02-01	CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし
2 mg	02-04	γGT 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	初期 II	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし
2 mg	02-06	AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	軽快（なし）	継続	関連なし
2 mg	02-06	CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	維持期（投与 18～34 週後）	高度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし
2 mg	02-16	痛風関節炎（右 1 趾）	痛風性関節炎	初期 II	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	02-16	痛風関節炎（右 1 趾）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	02-16	痛風関節炎（右膝）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	02-16	顔面挫傷	挫傷	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	03-08	痛風関節炎（左内踝）	痛風性関節炎	初期 II	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	03-08	変形性膝関節症	変形性関節症	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	軽快（あり）	継続	関連なし
2 mg	03-09	腱鞘炎	腱鞘炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	03-12	クレアチンキナーゼ高値	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	維持期（投与 6～18 週後）	高度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし
2 mg	04-08	痛風関節炎（右第一中足趾節関節）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.2.7，表 14.3.2.8，表 14.3.2.9 改変]

表 2.7.6.17-19　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

投与量（投与終了時）	被験者識別コード	有害事象名（症例報告書記載）	MedDRA/J Ver.21.0 PT（基本語）	発現時期	重症度	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	因果関係
2 mg	04-22	右足背関節炎	関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	05-04	CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし
2 mg	06-03	インフルエンザ	インフルエンザ	初期 I	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	06-20	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連なし
2 mg	07-01	右膝関節炎	関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-01	蕁麻疹	蕁麻疹	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-01	感冒	上咽頭炎	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-01	齲歯	齲歯	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-04	口唇ヘルペス	口腔ヘルペス	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-04	脂漏性湿疹	脂漏性皮膚炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	軽快（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-05	ウイルス性胃腸炎	ウイルス性胃腸炎	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-08	腰椎椎間板ヘルニア	椎間板突出	初期 II	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-08	齲歯	齲歯	維持期（投与 18～34 週））	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-08	根尖性歯周炎	歯周炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-08	感冒	上咽頭炎	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-08	感冒	上咽頭炎	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-08	気管支喘息	喘息	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-09	高血圧症の悪化	高血圧	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	軽快（あり）	継続	関連なし
2 mg	07-14	右膝痛	関節痛	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	08-02	急性扁桃炎	扁桃炎	初期 I	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	08-04	コントロール不良の糖尿病	コントロール不良の糖尿病	維持期（投与 6～18 週後）	軽度	軽快（あり）	中止	関連なし
2 mg	08-10	痛風関節炎（左第一 MTP 関節）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	08-11	湿疹	湿疹	維持期（投与 6～18 週後）	軽度	消失（回復）（あり）	中止	関連あるかもしれない
2 mg	08-12	血中トリグリセリド増加	血中トリグリセリド増加	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし
2 mg	09-11	腎結石	腎結石症	維持期（投与 18～34 週後）	軽度	消失（回復）（なし）	継続*	明らかに関連あり
2 mg	10-05	（両側）足関節炎	関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	10-08	アミラーゼ増加	アミラーゼ増加	初期 I	高度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし

*：治験薬の措置は継続だが，中止の原因となった有害事象として取り扱った
［CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.2.7，表 14.3.2.8，表 14.3.2.9 改変］

表 2.7.6.17-19 他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

投与量（投与終了時）	被験者識別コード	有害事象名（症例報告書記載）	MedDRA/J Ver.21.0 PT（基本語）	発現時期	重症度	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	因果関係
2 mg	10-12	B型インフルエンザウイルス感染	インフルエンザ	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	10-12	感冒	上咽頭炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	10-12	副鼻腔炎	副鼻腔炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	12-14	肺炎	肺炎	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	14-04	痛風関節炎（第 1 中足趾節関節(左)）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
2 mg	14-08	足底筋膜炎（右）	足底筋膜炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	14-12	左足関節炎	関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連なし
2 mg	14-15	痛風関節炎（第 1 中足趾節関節(右)）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
2 mg	14-15	第 3 中足基関節炎（左）	関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
2 mg	15-18	A型インフルエンザウイルス感染	インフルエンザ	初期 I	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	16-01	腎結石	腎結石症	維持期（投与 18～34 週後）	軽度	不変（なし）	中止	関連あるかもしれない
2 mg	16-33	右膝挫傷	靱帯損傷	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	17-01	背部痛	背部痛	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連なし
2 mg	17-01	帯状疱疹	帯状疱疹	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	17-07	血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし
2 mg	17-08	急性気管支炎	気管支炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	18-02	憩室炎	憩室炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連なし
2 mg	18-03	痛風関節炎（右第一中足趾節関節）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	18-04	A型インフルエンザウイルス感染	インフルエンザ	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	18-14	CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	初期 I	高度	軽快（なし）	継続	多分関連なし
2 mg	18-18	痛風関節炎（左手背）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	19-03	痛風関節炎（右足背部外側）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	19-09	痛風関節炎（右膝外側下部）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
2 mg	20-02	出血性十二指腸潰瘍	出血性十二指腸潰瘍	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連なし
2 mg	20-02	胃炎	胃炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	22-03	CK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	初期 I	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし
2 mg	22-12	血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加	初期 II	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連なし

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.2.7，表 14.3.2.8，表 14.3.2.9 改変]

表 2.7.6.17-19　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

投与量（投与終了時）	被験者識別コード	有害事象名（症例報告書記載）	MedDRA/J Ver.21.0 PT（基本語）	発現時期	重症度	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	因果関係
2 mg	24-02	CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	初期 II	中等度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし
2 mg	24-10	痛風関節炎（右内果）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
2 mg	24-24	CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	初期 I	高度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし
2 mg	24-25	関節炎（右第一中足趾節関節）	関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（なし）	継続	関連あるかもしれない
2 mg	24-26	GGT 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし
2 mg	24-27	急性腰痛症	背部痛	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
2 mg	25-01	急性上気道感染	上気道感染	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	01-16	蜂巣炎	蜂巣炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連なし
4 mg	03-03	痛風関節炎（右膝関節）	痛風性関節炎	初期 II	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	03-03	不眠	不眠症	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	03-03	インフルエンザ	インフルエンザ	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	03-15	腎結石	腎結石症	維持期（投与 18～34 週後）	軽度	不変（なし）	中止	多分関連あり
4 mg	03-16	腎結石	腎結石症	維持期（投与 18～34 週後）	軽度	不変（なし）	継続*	多分関連あり
4 mg	04-04	痛風関節炎（左第一中足趾節関節）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	09-14	痛風関節炎（左足趾（第一中足趾関節））	痛風性関節炎	初期 I	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
4 mg	12-17	中手骨骨折	手骨折	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	軽快（あり）	継続	関連なし
4 mg	12-22	痛風関節炎（左膝）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	12-22	痛風関節炎（左足甲）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	13-14	痛風関節炎（右くるぶし）	痛風性関節炎	初期 II	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	13-14	痛風関節炎（左くるぶし）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	13-14	痛風関節炎（左母趾）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	13-14	痛風関節炎（右くるぶし）	痛風性関節炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	17-03	膝の挫傷	挫傷	初期 II	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	17-03	酩酊	アルコール中毒	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	17-03	肩回旋筋腱板断裂	肩回旋筋腱板症候群	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	軽快（なし）	継続	関連なし
4 mg	17-03	肩関節脱臼	関節脱臼	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし

*：治験薬の措置は継続だが，中止の原因となった有害事象として取り扱った
[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.2.7，表 14.3.2.8，表 14.3.2.9 改変]

表 2.7.6.17-19　他の重要な有害事象一覧表（FYU-981-010）（続き）

投与量（投与終了時）	被験者識別コード	有害事象名（症例報告書記載）	MedDRA/J Ver.21.0 PT（基本語）	発現時期	重症度	転帰（治療の有無）	治験薬の措置	因果関係
4 mg	17-06	耳下腺炎	耳下腺炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	17-06	血清アミラーゼ増加	アミラーゼ増加	初期 II	高度	消失（回復）（なし）	継続	多分関連なし
4 mg	18-05	痛風関節炎（左足関節）	痛風性関節炎	初期 I	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連あるかもしれない
4 mg	18-05	B 型インフルエンザウイルス感染	インフルエンザ	維持期（投与 34～58 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	19-12	痛風関節炎（左膝）	痛風性関節炎	維持期（投与 6～18 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	多分関連あり
4 mg	21-10	胃腸炎	胃腸炎	維持期（投与 18～34 週後）	中等度	消失（回復）（あり）	継続	関連なし
4 mg	24-04	腎結石（左）	腎結石症	維持期（投与 18～34 週後）	軽度	不変（なし）	中止	多分関連あり
1 mg	01-08	軟便	軟便	初期 I	軽度	消失（回復）（なし）	中止	関連あるかもしれない
1 mg	01-08	皮膚そう痒（両前腕、下腿、臀部）	そう痒症	初期 I	軽度	消失（回復）（なし）	中止	関連あるかもしれない
1 mg	06-11	尿中β2ミクログロブリン増加	尿中β2ミクログロブリン増加	初期 I	軽度	消失（回復）（なし）	中止	多分関連あり
1 mg	15-27	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	初期 I	高度	消失（回復）（なし）	中止	関連あるかもしれない
1 mg	15-27	γ-GT 増加	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	初期 I	中等度	軽快（なし）	中止	関連あるかもしれない
1 mg	15-27	AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	初期 II	軽度	消失（回復）（なし）	中止	関連あるかもしれない
1 mg	25-02	痛風関節炎（左足関節）	痛風性関節炎	初期 II	軽度	消失（回復）（なし）	中止	関連あるかもしれない

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.2.7，表 14.3.2.8，表 14.3.2.9 改変]

3）痛風性関節炎

FYU-981 全体及び投与終了時の投与量（2 mg，4 mg）における有害事象としての痛風性関節炎の発現例数・発現率を表 2.7.6.17-20 に示した．

痛風性関節炎の有害事象は，43/330 例（13.0%）に 62 件発現した．投与終了時の治験薬投与量ごとでは，2 mg で 31/277 例（11.2%）に 43 件，4 mg で 9/43 例（20.9%）に 16 件発現した．痛風性関節炎の副作用は，42/330 例（12.7%）に 60 件発現した．投与終了時の治験薬投与量ごとでは，2 mg で 30/277 例（10.8%）に 42 件，4 mg で 9/43 例（20.9%）に 15 件発現した．

痛風性関節炎の発現率は，維持期の後半で低下する傾向が認められた．また，投与 18 週後以降 4 mg へ増量した被験者と 2 mg を継続投与した被験者の間で，投与 18 週後以降の各時点における痛風性関節炎の発現率は大きく異なることはなかった．

表 2.7.6.17-20　有害事象としての痛風性関節炎の発現例数・発現率（時期別）
(FYU-981-010)

		FYU-981 投与量（投与終了時）								
			全体			2 mg			4 mg	
時期	時点	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)	対象例数	発現例数	発現率 (%)
全体		330	43	13.0	277	31	11.2	43	9	20.9
初期 I	投与 2 週後	330	4	1.2	277	1	0.4	43	2	4.7
初期 II	投与 6 週後	328	8	2.4	277	3	1.1	43	3	7.0
維持期	投与 10 週後	320	11	3.4	277	10	3.6	43	1	2.3
維持期	投与 14 週後	317	4	1.3	274	1	0.4	43	3	7.0
維持期	投与 18 週後	315	7	2.2	272	7	2.6	43	0	0.0
維持期	投与 22 週後	313	12	3.8	270	10	3.7	43	2	4.7
維持期	投与 26 週後	308	5	1.6	265	5	1.9	43	0	0.0
維持期	投与 30 週後	305	1	0.3	263	1	0.4	42	0	0.0
維持期	投与 34 週後	303	3	1.0	262	2	0.8	41	1	2.4
維持期	投与 38 週後	108	0	0.0	94	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 42 週後	107	0	0.0	93	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 46 週後	107	1	0.9	93	1	1.1	14	0	0.0
維持期	投与 50 週後	106	0	0.0	92	0	0.0	14	0	0.0
維持期	投与 54 週後	105	1	1.0	92	1	1.1	13	0	0.0
維持期	投与 58 週後	105	1	1.0	92	1	1.1	13	0	0.0

[CSR FYU-981-010（資料 5.3.5.2-1）表 14.3.1.13 改変]

4）臨床検査

臨床検査について，投与前値からの変化量で有意差の認められた項目が散見されたが，ほとんどの項目ではその変化量は大きなものではなく，平均値は基準値内又は基準値を僅かに逸脱する程度であり，臨床的に問題ないものと考えられた．また，投与期間の延長に伴って変動する項目は認められず，投与量ごとでも特筆すべき問題は認められなかった．

個々の被験者において，基準値外の値が散見されたが，異常変動（有害事象）と判定されたものを除き，臨床的に問題ない変動と判断された．異常変動（有害事象）と判定された項目のうち，副作用と判断された項目は，ALT（「ALT 増加」0.3%），微量アルブミン（「尿中アルブミン陽性」0.6%，「尿中アルブミンクレアチニン比増加」0.6%），AST（「AST 増加」0.3%），γ-GTP（「γ-GTP 増加」0.6%），BMG（「尿中 β2 ミクログロブリン増加」0.6%），クレアチニン（「血中クレアチニン増加」0.6%），血液像（リンパ球）（「リンパ球数減少」0.3%），血液像（好中球）（「好中球数増加」0.3%），潜血（「尿中血陽性」0.3%）であった．

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）について，いずれの項目でも投与前値からの変化量で有意差が認められたが，その変化量は大きなものではなく，平均値は基準値内又は基準値を僅かに逸脱する程度であり，臨床的に問題ないものと考えられた．異常変動（有害事象）は，血圧と脈拍数で認められたが，副作用は認められなかった．

12 誘導心電図については，臨床的に問題となる所見の投与前後の推移において投与前と有意な差は認められなかったが，異常変動（有害事象）は，4/326 例（1.2%）に認められ，このうち，「心電図ＰＲ延長」の 1 例 1 件（0.3%）が副作用と判断された．

腹部超音波検査及び腹部単純 X 線検査において 5/326 例（1.5%）に腎結石が認められた（有害事象）．投与終了時の治験薬投与量ごとでは，2 mg では 2/275 例（0.7%），4 mg では 3/43 例（7.0%）であり，全て投与 34 週後に認められた．腎結石が認められた症例は，全症例で腎結石の既往歴はなく，また 4 例が尿アルカリ化剤を併用していた．全ての腎結石は副作用と判定され，重篤度は非重篤，重症度は軽度，治療を要する事象は認められなかった．

(7) まとめ

本治験を実施した結果から，FYU-981 は長期にわたり血清尿酸値低下作用が減弱することなく良好に維持されており，また FYU-981 2 mg/日で効果不十分症例において 4 mg/日へ増量することにより血清尿酸値低下作用が増強し，増量効果が認められた．安全性においては，長期投与による安全性上の大きな問題は認められず，また投与開始 6 箇月以降は痛風性関節炎の発現がほとんど認められなかった．

以上，FYU-981 の 58 週間経口投与（初期 I：0.5 mg，初期 II：1 mg，維持期用量 2 mg）による有効性及び安全性が検証された．また，段階的に 2 mg から 4 mg へ増量した場合についての安全性も確認された．