

審査報告書

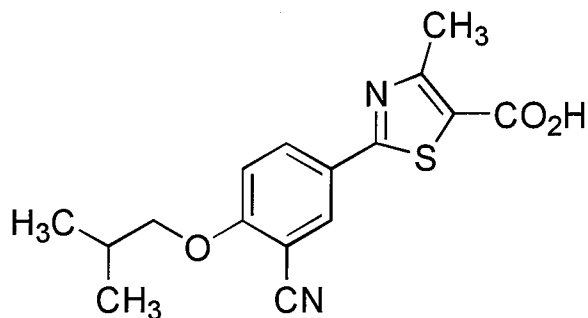
平成 22 年 11 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	フェブリク錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg（フェブリック錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg から変更）
〔一 般 名〕	フェブキシスタット
〔申 請 者 名〕	帝人ファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 12 月 25 日
〔剤形・含量〕	1 錠中に、フェブキシスタット 10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有する錠剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
〔化学構造〕	



分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

分子量：316.37

化学名：

（日 本 名） 2- [3-シアノ-4- (2-メチルプロポキシ) フェニル] -4-メチルチアゾール-5-カルボン酸

（英 名） 2- [3-cyano-4- (2-methylpropoxy) phenyl] -4-methylthiazole-5-carboxylic acid

〔特 記 事 項〕 なし

〔審査担当部〕 新薬審査第一部

審査結果

平成 22 年 11 月 8 日

[販 売 名] フェブリック錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg（フェブリック錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg から変更）

[一 般 名] フェブキソスタット

[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 25 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤投与時の痛風性関節炎や、甲状腺機能、肝機能、心血管系に関連する有害事象、腎機能障害や肝機能障害のある患者、高齢者、女性における安全性等については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 痛風、高尿酸血症

[用法・用量] 通常、成人にはフェブキソスタットとして 1 日 10 mg より開始し、1 日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40 mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60 mg とする。

審査報告 (1)

平成 22 年 9 月 30 日

I. 申請品目

[販 売 名]	フェブリック錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg
[一 般 名]	フェブキソスタット
[申 請 者 名]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 12 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中に、フェブキソスタット 10 mg、20 mg 又は 40 mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	次の疾患における高尿酸血症の改善 痛風、高尿酸血症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはフェブキソスタットとして 40 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減し、最大投与量は 1 日 60 mg とする。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

尿酸は、主に肝臓でキサンチンオキシダーゼ（以下、「XOD」）によりヒポキサンチンから生成された後、腎臓を介して尿中に排泄されるが、何らかの原因により生体内の尿酸の生成が亢進、又は尿中への尿酸の排泄が低下すると、血中尿酸値が上昇する。

高尿酸血症は長期間放置されると、激しい痛みを伴う痛風性関節炎が発現し、さらに放置されると痛風性関節炎の頻発と遷延化を招き、尿酸塩結晶を多く含む肉芽組織（痛風結節）が形成され関節の変形・破壊が進むことがある。これらの痛風性関節炎や痛風結節は四肢末端関節（特に第一中足趾節関節）に多くみられ、その激しい痛みと関節機能の低下により歩行困難となるなど、日常生活が著しく障害される。また、尿酸塩が腎臓に沈着すれば痛風腎となり、尿毒症へ進展し生命予後を脅かすこともある。

現在、本邦で使用されている高尿酸血症治療薬には尿酸生成抑制薬（アロプリノール）と尿酸排泄促進薬（ベンズブロマロン、プロベネシド、ブコローム）があるが、唯一の尿酸生成抑制薬であるアロプリノールでは腎機能低下患者において副作用の懸念から減量が必要とされており、一方、尿酸排泄促進薬では腎機能低下患者において効果が減弱又は無効となることが報告されている。

フェブリック錠は、帝人ファーマ株式会社（旧帝人株式会社）が創製したフェブキソスタット（XOD 阻害薬）を有効成分として含有する製剤（以下、「本剤」）であり、腎機能低下患者において用量調節を要しない等、新たな尿酸生成抑制薬となることを期待して開発された薬剤である。

本剤の国内臨床試験は 19■ 年から開始され、20■ 年 ■ 月に承認申請が行われたが、アロプリノール対照二重盲検比較試験 (TMX-67-■ 試験) の本剤群における痛風性関節炎の発現割合がアロプリノール群より高く、適切な用法・用量のさらなる検討が必要であると判断されたことにより、20■ 年 ■ 月に当該申請が取り下げられた。その後、申請者はプラセボ対照用量反応比較試験 (TMX-67-■ 試験) 等を追加実施することにより、新たな漸増方法での本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認申請を行った。

海外において本剤は、2008 年 4 月に欧州、2009 年 2 月に米国、同年 6 月に韓国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるフェブキソスタットは、■ で製造される。製造方法は、■
■ を出発物質とする ■ からなる。Step■ において、■ が ■ され、
■ が合成され、Step■ において、■ が ■ され、■
■ を得る。Step■ において、■ され ■ を得て、Step■ において、
■ が ■ され、原薬を得る。Step■ において、原薬が包装・保管・試験される。Step■ が重要工程とされ、■ として乾燥減量及び ■、
■ について外観及び確認試験が管理項目として設定されている。また、Step■ では、■ (液体クロマトグラフィー (HPLC))、■ (乾燥減量)、■ について外観、確認試験 (赤外吸収スペクトル (IR)、HPLC)、類縁物質 (■、■ (HPLC)) 及び含量 (HPLC)、Step■ では、■ (HPLC)、■ について、外観、確認試験 (IR、HPLC)、類縁物質 (■、■ (HPLC)) 及び含量 (HPLC) が管理されている。なお、■ が ■ を逸脱した場合には、■ による ■ 又は ■、■ が ■ を逸脱した場合には、Step■ の ■、原薬が規格を逸脱した場合には、Step■ 又は Step■ の ■ がそれぞれ設定されている。

原薬は白色の粉末であり、その化学構造は元素分析、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、IR、核磁気共鳴スペクトル、結晶多形 (粉末 X 線回折、IR、■、■、■、示差走査熱量、熱質量、溶解速度、飽和溶解度)、粒子径により確認されている。物理的・化学的性質については、性状、溶解性、吸湿性、融点、熱分解、pH、解離定数及び分配係数が検討されている。原薬を製造工程で ■ を用いて再結晶した場合には、III* (■)、IV*、I*、V* (■)、II* (■) 晶の 5 種の結晶多形が得られている。

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR)、重金属、類縁物質 (■、■

■ (HPLC¹))、残留溶媒 (■)、乾燥減量、強熱残分、粉末 X 線回折、■及び含量 (HPLC) が設定されている。また、規格には設定されていないが、確認試験 (HPLC)、■、微生物限度試験及び含量 (■) についても検討されている。

原薬の安定性については、■ (■、■) のポリエチレン袋に入れ、■製ドラムに入れた包装形態で 3 ロット (■) について、長期保存試験 (25°C/60 %RH、■ヵ月) 及び加速試験 (40°C/75 %RH、6 ヲ月) が実施された。これらの試験では、性状、確認試験 (IR)、類縁物質 (■、■ (HPLC))、乾燥減量、粉末 X 線回折、■、含量 (HPLC) が測定項目とされた。また、■と同一の包装形態で 3 ロット (■) について、長期保存試験 (30°C/65 %RH、■ヵ月) が実施され、性状、類縁物質 (■、■ (HPLC))、乾燥減量、粉末 X 線回折、■、含量 (HPLC) が測定項目とされた。さらに、1 ロット (■) について、苛酷試験 (温度 [70°C、3 ヲ月、ポリエチレン袋/■ドラム]、温度/湿度 [50°C、60°C、70°C、3 ヲ月、褐色ガラス瓶 (密栓)²]、光 [D65 蛍光ランプ、積算照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m² 以上、シャーレ (開放)]) が実施され、性状、類縁物質 (■、■ (HPLC))、乾燥減量、粉末 X 線回折及び含量 (HPLC) が測定項目とされた。その結果、いずれの測定項目についても開始時からの変化は認められなかった。以上より、原薬の■は、■で包装し、室温で保存する場合、■年間と設定された。

(2) 製剤

製剤は、原薬、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤及び可塑剤により構成されるフィルムコーティング錠であり、申請製剤は原薬を 10、20 又は 40 mg 含有する。包装形態は、PTP (ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔) 包装又はポリエチレン瓶包装とされている。

製剤は、帝人ファーマ株式会社で製造される。製造工程は、第■工程 (■)、第■工程 (■)、第■工程 (■)、第■工程 (■) 及び第■工程 (包装、表示、保管、試験工程) からなり、うち第■工程が重要工程とされ、■及び硬度が管理されている。また、第■工程において中間製品試験として性状、確認試験 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)、純度試験 (HPLC)、溶出性、製剤均一性及び含量 (HPLC) が設定されている。なお、これらの管理値及び試験方法は、製剤の規格及び試験方法と同一とされている。

製剤の開発においては、リスク分析による評価の結果、■の■が溶出性及び含量均一性に与える影響が大きいと判断され、重要品質特性として管理することとされ、■の■として設定されている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (HPLC、紫外可視吸光度測定法)、純度

¹ ■ (■ nm/■ mm、■ cm、■ (■ μm)) で■及び■ (■ nm/■ mm、■ cm、■ (■ μm)) で■との■。

² 褐色ガラス瓶 (密栓) にて 40°C/75 %RH 条件下に 1 週間保存したのち密栓とし、試験を開始した。

試験（HPLC）、溶出性、製剤均一性及び含量（HPLC）が設定されている。また、規格には設定されていないが、純度試験（類縁物質）、硬度、水分、微生物限度試験、XXXXXXXXXX及び粉末X線回折についても検討されている。なお、本剤の規格及び試験方法については、第XXXX工程における中間製品試験（性状、確認試験、純度試験、溶出性、製剤均一性及び含量）で代替される。

製剤の安定性については、PTP包装又はポリエチレン瓶包装（XXXX（XXXXXXXXXX））、XXXX（XXXXXXXXXX）及び500錠）（XXXX）それぞれ3ロットについて、長期保存試験（25℃/60%RH、10及び20mg錠XXXXヵ月（XXXXポリエチレン瓶包装XXXXヵ月）、40mg錠XXXXヵ月）及び加速試験（40℃/75%RH、6ヵ月）が実施された。これらの試験では、性状（外観、におい）、確認試験（HPLC、紫外可視吸光度測定法）、溶出試験、類縁物質（XXXX、XXXX（HPLC））、硬度、水分、微生物限度試験、XXXX及び含量（HPLC）が測定項目とされた。さらに、1ロット（XXXX）について、苛酷試験（温度[60℃、XXXX℃、3ヵ月、ガラス瓶（密栓）]、湿度[25℃/75%RH、3ヵ月、ガラス瓶（開栓）]、光[D65蛍光灯、積算照度120万lux・h以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m²以上、シャーレ（開放）、PTP、XXXX、ポリエチレン瓶包装（XXXX（XXXXXXXXXX））、XXXX（XXXXXXXXXX）及び500錠）]が実施され、性状（外観、におい）、類縁物質（XXXX、XXXX（HPLC））、溶出試験及び含量（HPLC）が測定項目とされ、苛酷試験（温度）及び苛酷試験（湿度）では、確認試験（HPLC、紫外可視吸光度測定法）、硬度、及び水分も測定項目とされた。その結果、長期保存試験及び加速試験では、水分のXXXX及び硬度のXXXXが認められた。苛酷試験（温度）では、性状の変化（甘くこげたにおいに変化、XXXX℃保存品でのみXXXX）、水分のXXXX及び硬度のXXXXが認められ、XXXX℃保存品ではXXXXのXXXX、不純物のわずかな増加が認められた。苛酷試験（湿度）では、水分の増加及び硬度の低下が認められた。苛酷試験（光）では、シャーレにおいて、性状の変化（XXXX）、類縁物質A*、分解生成物B*、分解生成物C*及び分解生成物D*が認められた。PTP包装においても、類縁物質A*、分解生成物B*、分解生成物C*及び分解生成物D*が認められた。その他の測定項目については、変化は認められなかった。

以上より、本剤の有効期間は、PTP包装又はポリエチレン瓶包装で室温保存するとき10mg錠及び20mg錠は3年間、40mg錠は2年間と設定された。

<審査の概略>

(1) 結晶多形について

機構は、XXXX%のⅡ*晶がXXXX（XXXX）が認められたことについて、原因と対策（XXXX）について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。XXXXは開発初期に製造され、XXXXに関する知見が十分に得られていなかったため、暫定的にXXXXのXXXXをXXXXとしていた。その後、XXXXとXXXXがXXXXに及ぼす影響を検討した結果、XXXXがXXXXではV*晶XXXXリスクが大きく、また、V*晶がXXXXした場合、XXXXによりⅡ*晶にXXXX

する可能性があることが明らかとなった。以上のことから、[]における []が適切ではなかったことが []に II*晶が []した原因であると推察された。なお、 []と []は重要工程の重要因子として管理される。

機構は、III*晶の []を []することも、 []を []する上で重要と申請者が説明していることについて、 []の []を管理する必要はないか説明を求めた。

申請者は、III*晶の []を []することは、 []に重要と考えるため、 []はIII*晶であることを管理すると回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) 中間製品の安定性について

機構は、第 []工程における中間製品試験により規格及び試験方法が代替されていることについて、中間製品の安定性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤については、 []までの間、中間製品として保存されることがある。この間、製剤を保存する場合は []にて保存する予定である。 []での安定性については、市販用包装形態による長期保存条件で 10 mg 錠及び 20 mg 錠では []ヵ月間、40 mg 錠では []ヵ月間（継続中）、加速条件でいずれの製剤でも 6 ヶ月間安定であることが確認されている。よって、 []、中間製品として製剤が保存された場合でも、最終製品の品質への影響はないと考える。

機構は、中間製品として保存される際の保存形態（容器の材質・大きさ、錠数等）を示し、市販包装形態の安定性試験結果から中間製品の保存形態における安定性を評価することの妥当性及び想定される中間製品での保存期間を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。中間製品の保存形態としては、 []（ []L）を予定している。当該容器は市販包装形態である PTP 包装及びポリエチレン瓶包装と同様の []であり、市販包装形態による安定性試験結果から中間製品の保存形態における安定性を評価することは妥当と考える。また、今後プロセスバリデーションで得られる中間製品について、 []で安定性を評価する予定であり、保存期間は []年間を予定している。

機構は、市販包装形態の長期安定性試験及び加速試験において、品質に対する大きな影響は認められていないことから、中間製品を保存することが規格及び試験方法の結果に大きな影響を与える可能性は低いと考え、回答を了承した。

以上より機構は、原薬及び製剤について設定された規格及び試験方法、貯法、原薬の []、製剤の有効期間は、いずれも妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験として、*in vitro* において XOD に対する阻害活性及び阻害形式、XOD 以外の核酸代謝酵素に対する阻害作用、並びに酸化代謝物の XOD に対する阻害作用、*in vivo* において高尿酸血症ラット及び正常ラットにおける尿酸値低下作用が検討された。安全性薬理試験については、試験実施当時は「安全性薬理試験ガイドライン」(平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号)の施行下になかったため、HEK293 細胞を用いた hERG チャネルに対する作用を検討した試験、イヌプルキンエ線維を用いた活動電位に対する作用を検討した試験及び無麻酔イヌを用いた呼吸・循環器系に及ぼす影響を検討した試験以外の試験は非 GLP 下で実施され、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、摘出平滑筋、水・電解質代謝、血液凝固系・血小板凝集能に対する作用が検討された。副次的薬理試験は実施されなかった。薬力学的相互作用試験として、降圧薬(ニフェジピン)及び血糖降下薬(グリベンクラミド)との併用に対する影響が検討された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 薬理試験

① XOD 阻害活性及び阻害形式 (4.2.1.1-1)

ウシミルク由来精製 XOD を用いて、キサンチンからの尿酸生成に対するフェブキシostat (以下、「本薬」)の作用が検討された。その結果、本薬は XOD を阻害し、Lineweaver-Burk plot より混合型の阻害を示した。なお、酸化型及び還元型 XOD に対する K_i 値はそれぞれ 0.6 及び 3.1 nmol/L であり、酸化型、還元型 XOD のいずれも阻害した。

② 他の核酸代謝酵素に対する作用 (4.2.1.1-2～6)

尿酸を最終代謝産物とするプリン代謝やプリン体と同様に核酸の構成成分であるピリミジン体の代謝に関わる XOD 以外の代謝酵素に対する本薬(1、10 及び 100 $\mu\text{mol/L}$)の影響が検討された。その結果、本薬はグアニンデアミナーゼ、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)、オロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ(OPRT)及びオロチジル酸デカルボキシラーゼ(OMPDC)の活性に影響を及ぼさなかった。一方、ヒポキサンチン-グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)については、10 $\mu\text{mol/L}$ までは活性に影響を及ぼさなかったが、100 $\mu\text{mol/L}$ では対照群に比べ活性を $14.5 \pm 18.9\%$ (平均値 $\pm$ 標準偏差)低下させた。

2) *In vivo* 薬理試験

① ウリカーゼ阻害剤処置ラットにおける尿酸値低下作用 (4.2.1.1-7)

ヒトやチンパンジー等の類人猿はウリカーゼをもたず、最終プリン代謝産物として尿酸を排泄するが、げっ歯類をはじめとするほとんどの哺乳類ではウリカーゼが存在し、尿酸は水溶性の高いアラントインに代謝される。そのため、ウリカーゼ阻害剤(オキシネートカリウム)を前処置した高尿酸血症モデルラットを用いて、本薬とアロプリノールの尿酸値低下作用が比較検討された。

2.5 %オキシネートカリウム含有飼料を摂餌した雄性ラット(各群 6 例)に本薬(1、3 及

び 10 mg/kg)、アロプリノール (3、10 及び 30 mg/kg) 又は溶媒 (0.5 %メチルセルロース液、以下、「0.5 %MC 液」) が単回経口投与され、投与後 0、1、2 及び 6 時間における血漿尿酸値から AUC_{0-6h} が直線台形法により算出された。その結果、本薬及びアロプリノールは用量依存的な血漿尿酸値低下作用を示し、血漿尿酸値 (AUC_{0-6h}) はいずれの用量においても溶媒対照群と比べ有意な低下を示した。溶媒対照群の AUC_{0-6h} に対する血漿尿酸値低下率を検討した結果、本薬 1 mg/kg とアロプリノール 3 mg/kg、本薬 3 mg/kg とアロプリノール 10 mg/kg、本薬 10 mg/kg とアロプリノール 30 mg/kg は同程度の血漿尿酸値低下率を示した。

② 正常ラットにおける尿酸、アラントイン、キサンチン、及びキサンチン結石形成に対する作用 (4.2.1.1-8)

雄性ラット (各群 27~30 例) に本薬 (1、3、10、30 及び 100 mg/kg)、アロプリノール (3、10、30、100 及び 200 mg/kg) 又は溶媒 (0.5 %MC 液) が 1 日 1 回 28 日間反復経口投与された。また、無処置の雄性ラット (6 例) が設定された。採血については、投与 1 日目と 28 日目の投与後 1、2、6 及び 24 時間に各ポイントあたり 6 例ずつ採血され、投与 28 日目の 0 時間は 28 日目の 24 時間と同じラットを用いて採血された。投与 1 日目の 0 時間値は無処置ラットでの測定値とされた。採尿についてはすべてのポイントで同じ動物 (各群 6 例) が用いられ、投与 1 日目及び 28 日目では、投与後 0~6 時間及び 6~24 時間に、投与 3、7、14 及び 21 日目では、投与後 0~24 時間に蓄尿された。また、最終投与日の翌日に腎の結晶沈着・結石が病理組織学的に観察された。その結果、本薬群及びアロプリノール群において、投与 1 日目に溶媒対照群に比べ尿中の尿酸及びアラントイン総排泄量の減少並びに尿中キサンチン排泄量の増加が認められ、それらの作用は投与 28 日目にも認められた。投与 1 日目における本薬群の尿中の尿酸及びアラントイン総排泄量の減少に対する用量反応曲線とキサンチン排泄量増加に対する用量反応曲線は、アロプリノール群と同様のパターンを示し、同程度の作用を示す本薬の用量はアロプリノールの 1/30~1/10 であった。また、本薬群では、血漿キサンチン値の上昇及び血漿尿酸値の低下が認められたが、アラントイン値は終始高値を示していた。投与 1 日目における血漿キサンチン値の AUC に対する用量反応曲線について、同程度の作用を示す本薬の用量はアロプリノールの 1/30~1/10、血漿尿酸値の AUC については 1/10~1/3 であった。さらに、本薬 10 mg/kg 群で 30 例中 1 例に、アロプリノール 30 mg/kg 群で 30 例中 2 例に腎のキサンチン結晶沈着・キサンチン結石が認められ、本薬 30 mg/kg 以上の群及びアロプリノール 100 mg/kg 以上の群ではほぼ全例にキサンチン結石が認められたため、アロプリノールと同頻度のキサンチン結石を形成させる本薬の用量は、アロプリノールの約 1/3 と推定された。

③ 腎機能を低下させたウリカーゼ阻害剤処置ラットにおける血漿尿酸値低下作用 (4.2.1.1-9)

雄性ラット (各群 6 例) に 5/6 腎摘出術を施した 21 日後、一晩絶食させた後に本薬 (0.3、1 及び 3 mg/kg) 又は溶媒 (0.5 %MC 液) が単回経口投与された。本薬投与 1 時間前、投与 1、3 及び 5 時間後にウリカーゼ阻害剤 (オキシネートカリウム) 62.5 mg/kg が皮下投与された。投与後 0、1、2 及び 6 時間における血漿尿酸値から AUC_{0-6h} が直線台形法により算出さ

れた。偽手術群（各群 6 例）が設定され、本薬及び溶媒が 5/6 腎摘出術と同様に単回経口投与された。その結果、本薬は 5/6 腎摘群、偽手術群とも血漿尿酸値 (AUC_{0-6h}) を低下させ、溶媒対照群に対する抑制率及び低下値（溶媒対照群と本薬群の血漿尿酸値 AUC_{0-6h} の差）は 5/6 腎摘群及び偽手術群で同程度であった。

3) 酸化代謝物の XOD 阻害活性及び阻害様式 (4.2.1.1-1)

本薬の酸化代謝物 (67M-1 (R) ³、67M-1 (S) ⁴、67M-2、67M-3 及び 67M-4) の XOD 阻害作用がウシミルク由来精製 XOD を用いて検討された。その結果、いずれも XOD を強く阻害し、その阻害様式は本薬と同様に混合型であった。酸化型 XOD に対する K_i 値はそれぞれ 0.6、0.8、1.6、2.0 及び 1.6 nmol/L、還元型 XOD に対する K_i 値はそれぞれ 3.7、4.2、4.4、10.5 及び 8.2 nmol/L であった。

(2) 安全性薬理試験

1) 一般症状に及ぼす影響 (4.2.1.3-1)

雄性マウス（各群 4 例）に本薬（10、30、100 及び 300 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が単回経口投与され、一般症状が Irwin 法により観察された結果、100 及び 300 mg/kg で運動能の低下が認められた。

2) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2～6)

雄性マウス（各群 5 例）に本薬（10、30 及び 100 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が単回経口投与され、自発運動量に及ぼす影響が検討された。その結果、30 mg/kg の投与 1 時間後に自発運動の有意な低下が認められたが、100 mg/kg では影響は認められなかった。その他、ヘキソバルビタール誘発睡眠（各群 10 例）、ペンテトラゾール誘発又は電撃誘発による痙攣（それぞれ各群 10 例）、酢酸ライジング法又はホットプレート法による痛覚（それぞれ各群 10 例）及び直腸体温（各群 6 例）に及ぼす影響も検討された。なお、本薬 30 mg/kg 投与時の C_{max} ⁵は、本剤申請用量の最大用量（60 mg/日）における C_{max} の推定値 6.2 μ mol/L（2.0 μ g/mL）の 21.8 倍である。

3) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

① hERG チャネル電流に対する作用 (4.2.1.3-7、4.2.1.3-8)

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（0、0.1、1、50 及び 500 μ mol/L）の作用が検討された。その結果、本薬は hERG チャネル電流の再分極相に対し抑制を示さなかったが、脱分極相において増強を示した。頻度依存性及び温度依存性は認められなかった。次に、内因性の電位依存性 K^+ チャネルを発現していない CHO 細胞に hERG を発現させ、本

³ 本薬の酸化代謝物（67M-1）の R 体

⁴ 本薬の酸化代謝物（67M-1）の S 体

⁵ マウスがん原性試験の予備試験（試験番号 3500（011-022）・3501（011-023）、投与初日）の雄の 24 mg/kg 投与群の C_{max} を引用。

薬 (0、0.0001、0.001、0.01、0.1、1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$) の hERG チャネル電流の増強作用の電位依存性が検討された結果、電位依存的な増強作用を示し、脱分極相において顕著であった。脱分極相での増強作用は二相性であり、本薬添加後 1~2 分の初期における最大反応と添加後 3 分以降の定常状態でやや弱い反応が認められ、 EC_{50} 値はそれぞれ 3 及び 70 nmol/L であった。また、本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ の hERG チャネル電流の増強作用の頻度依存性が検討された結果、0.3 Hz では増強作用が示されなかったが、3 Hz で増強作用が示され、頻度依存性が認められた。

② 活動電位に対する作用 (4.2.1.3-9)

イヌ心筋より単離されたプルキンエ線維を用いて、本薬 (0、0.1、1、50 及び 500 $\mu\text{mol/L}$) の作用が検討された。その結果、刺激頻度が 1 及び 0.5 Hz の条件下において、本薬 0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ は静止膜電位 (以下、「RMP」)、脱分極最大立ち上がり速度 (以下、「MRD」)、活動電位振幅 (以下、「APA」) 及び 60 及び 90 %再分極時における活動電位持続時間 (以下、それぞれ「 APD_{60} 」及び「 APD_{90} 」) に対し作用を示さなかった。50 $\mu\text{mol/L}$ では APA を 1 Hz の刺激頻度では 4 mV、0.5 Hz の刺激頻度では 5 mV 低下させ、MRD を 1 Hz では 12 %、0.5 Hz では 17 %低下させたが、溶媒⁶対照と比べ有意ではなかった。一方、 APD_{60} 及び APD_{90} を 1 Hz ではそれぞれ 22 及び 20 %、0.5 Hz ではそれぞれ 26 及び 25 %短縮させ、溶媒対照と比べ有意であった。RMP には作用を示さなかった。500 $\mu\text{mol/L}$ では両刺激頻度において RMP の脱分極が認められた。また、6 標本のうち 5 標本において興奮性の消失が認められ、活動電位が発生せず、残りの 1 標本でも両刺激頻度で APA 及び MRD が大幅に低下した。陽性対照の *dl*-ソタロール (50 $\mu\text{mol/L}$) では溶媒対照と比べ APD_{60} 及び APD_{90} の有意な延長が認められた。

③ Na^+ チャネルに対する作用 (4.2.1.3-10)

ヒト心 Na^+ チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (1、10、50、100 及び 500 $\mu\text{mol/L}$) の作用が検討された。その結果、0.1 Hz の条件下において、本薬は濃度依存的に内向き Na^+ 電流を抑制した (IC_{50} 値 : 75 $\mu\text{mol/L}$)。この作用は、0.3 及び 3 Hz では認められず、頻度依存的ではなかった。陽性対照のリドカイン (300 $\mu\text{mol/L}$) では、 Na^+ 電流が抑制された。

④ Ca^{2+} チャネルに対する作用 (4.2.1.3-11)

モルモット心室筋細胞を用いて、本薬 (5、50、100 及び 500 $\mu\text{mol/L}$) の作用が検討された。その結果、0.05 Hz の条件下において、本薬は濃度依存的に Ca^{2+} チャネル電流を抑制したが、500 $\mu\text{mol/L}$ でも 37 %しか抑制しなかった。この作用は、0.3 及び 3 Hz では認められず、頻度依存的ではなかった。陽性対照のニフェジピン (0.1 $\mu\text{mol/L}$) では、 Ca^{2+} 電流が抑制された。

⑤ 麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数、左大腿動脈血流量及び心電図に及ぼす影響 (4.2.1.3-12)

⁶ Physiological Salt Solution (PSS) : 125 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 1.8 mM CaCl_2 , 1.0 mM MgCl_2 , 1.2 mM NaH_2PO_4 , 25 mM NaHCO_3 , 5.5 mM D-glucose

麻酔された雄性イヌ（各群 4 例）に本薬（10 及び 100 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が十二指腸内に投与され、投与後 240 分まで経時的に呼吸数、血圧、心拍数、左大腿動脈血流量、心電図及び左心室内圧が測定された結果、影響は認められなかった。なお、本薬 100 mg/kg 投与時の C_{max} （10.7331 $\mu\text{g/mL}$ ）は、本剤申請用量の最大用量（60 mg/日）における C_{max} の推定値 6.2 $\mu\text{mol/L}$ （2.0 $\mu\text{g/mL}$ ）の 5.4 倍である。

⑥ 無麻酔イヌの呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（4.2.1.3-13）

無麻酔の雌雄イヌ（雄雌各群 3 例）に本薬（5 及び 50 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が 14 日間反復経口投与された結果、呼吸数及び心電図に対し、本薬は影響を及ぼさなかったが、50 mg/kg では投与 1 日目に、5 mg/kg では投与 6～7 日目に 6 例中 2 例（それぞれ雄雌 1 例）で 1.5～2 時間持続する急性の血圧低下が認められ、平均収縮期血圧は 26 %低下した。血圧低下を示した 4 例のうち、5 mg/kg 投与の 1 例において心拍数の減少が認められたが、投与期間以外でも認められる程度の変化であり、有意な変化ではなかった。申請者は、これらの変化はそれぞれの個体において反復投与期間中に 1 回認められただけであり、投与後の日数及び発現時間が一定ではなく用量相関性も認められないことから、本薬の投与による可能性は低いと考察している。なお、雄性イヌ及び雌性イヌにおける本薬 50 mg/kg 投与時の C_{max} （雄：29.5607 $\mu\text{g/mL}$ 、雌：46.7042 $\mu\text{g/mL}$ ）は、本剤申請用量の最大用量（60 mg/日）における C_{max} の推定値 6.2 $\mu\text{mol/L}$ （2.0 $\mu\text{g/mL}$ ）のそれぞれ 14.8 及び 23.4 倍である。

4) 消化器系に及ぼす影響（4.2.1.3-14）

雄性マウス（各群 6 例）に本薬（10、30 及び 100 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が単回経口投与された結果、本薬は小腸炭末輸送能に対し影響を及ぼさなかった。

5) 摘出回腸平滑筋に及ぼす影響（4.2.1.3-15、4.2.1.3-16）

雄性モルモットの摘出回腸を用いて、各種収縮薬により惹起された収縮及び自動運動に対する本薬（0、3、10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ ）の影響が検討された結果、本薬はアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮に対し影響を及ぼさなかった。一方、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ までは自発運動に影響を及ぼさなかったが、本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ で自発運動を軽度到低下させた。

6) 水・電解質代謝に及ぼす影響（4.2.1.3-17）

雄性ラット（各群 6 例）に本薬（10、30 及び 100 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が単回経口投与された結果、100 mg/kg で尿量、尿中 K 排泄量及び尿中 Cl 排泄量の増加が認められた。また、すべての用量で溶媒対照群と比べ尿中キサンチン排泄量の有意な増加が認められた。

7) 血液凝固系・血小板凝集能に及ぼす影響（4.2.1.3-18）

ヒト血液凝固時間（活性化部分トロンボプラスチン時間及びプロトロンビン時間）及び血

小板アデノシン 2 リン酸凝集に対し、本薬（0、3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ ）は影響を及ぼさなかった。

（3）薬力学的相互作用試験（4.2.1.4-1、4.2.1.4-2）

高尿酸血症では高血圧や糖尿病等の循環器系疾患を合併することが多いため、想定される併用薬のうち、降圧薬のニフェジピン及び血糖降下薬のグリベンクラミドの薬理作用に対する本薬の影響が検討された。ニフェジピンについては、雄性自然発症高血圧ラット（各群 8 例）に本薬（1 及び 10 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が単回経口投与され、直後にニフェジピン（5 mg/kg）が単回経口投与された。その結果、本薬 1 mg/kg 群では影響は認められなかったが、10 mg/kg 群では投与 10 分後にニフェジピンの降圧作用をわずかに減弱させたが、投与 30 分から 6 時間後までは影響は認められなかった。また、ニフェジピンによる心拍数の増加に対し、本薬はいずれの用量においても影響を及ぼさなかった。グリベンクラミドについては、雄性ラット（各群 8 例）に本薬（1 及び 10 mg/kg）又は溶媒（0.5 %MC 液）が単回経口投与され、直後にグリベンクラミド（3 mg/kg）が単回経口投与された。投与直後から 24 時間まで血糖値を測定した結果、グリベンクラミドの血糖降下作用に対する本薬の影響はみられなかった。

<審査の概略>

（1）本薬の尿酸値低下作用について

機構は、ヒトと同様にウリカーゼをもたない動物種における本薬の尿酸値低下作用について、試験結果又は文献等を基に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。チンパンジーにおいて、本薬とアロプリノールの血清尿酸値低下作用を比較検討した報告があり（Komoriya K, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1993; 250:455-460）、雄性チンパンジー 3 例に両薬物 5 mg/kg が 1 日 1 回 3 日間反復経口投与された結果、アロプリノール及び本薬は初回投与 24、48 及び 72 時間後の血清尿酸値をそれぞれ 28.1、41.6 及び 45.1 %並びに 55.9、69.6 及び 73.6 %低下させ、同一用量での血清尿酸値低下作用は本薬の方が強かったとされている。また、24 時間尿中総尿酸排泄量を比較すると初回投与 72 時間後にアロプリノールでは 78.6 %、本薬では 96.5 %減少させたことから、血清尿酸値低下作用における両薬物の相対関係を反映していると考ええる。さらに、両薬物投与前の尿中キサンチン値は検出限界以下であったが、両薬物投与後の尿中キサンチン値は上昇していたことから、一用量での結果であるため明確な比較はできないが、血清尿酸値低下作用は本薬の方が強いものと考ええる。

機構は、一用量の結果であり、また投与期間が短期間（3 日間）の試験であるため本薬とアロプリノールとの明確な比較はできないが、本薬の尿酸値低下作用は示されていると考え、回答を了承した。

（2）心血管系への作用について

機構は、本薬の hERG チャネル電流に対する作用を検討した試験（（2）安全性薬理試験 3）呼吸・循環器系に及ぼす影響 ①hERG チャネル電流に対する作用（4.2.1.3-7、4.2.1.3-8））にお

いて、脱分極相における hERG チャネル電流の増強作用が低濃度から濃度依存的に認められていること、short-QT syndrome が心突然死や心室性不整脈と関連があるという文献 (Brugada R, *et al.*, *Circulation*, 2004; 109: 30-35) 等があることから、ヒトの心血管系への影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。Short-QT syndrome は遺伝性疾患として 2000 年に初めて報告された家族性突然死、短い心室不応期及び誘発性心室細動を特徴とする症候群であり、Short-QT syndrome の原因として、心筋のカリウムチャネルをコードする遺伝子 (KCNH2、KCNQ1 及び KCNJ2) の突然変異が報告されている (Brugada R, *et al.*, *Circulation*, 2004; 109: 30-35、Bellocq C, *et al.*, *Circulation*, 2004; 109: 2394-2397、Priori SG, *et al.*, *Circ Res*, 2005; 96: 800-807)。これら遺伝子の突然変異により心室再分極に関わるカリウムチャネル電流が増加した結果、*in vitro* では心室筋細胞の活動電位持続時間が短縮し、*in vivo* では心電図の QT 間隔が短縮すると考えられている。hERG チャネル電流を増加させる薬物が活動電位持続時間や QT 間隔を短縮させること及び心室細動を引き起こすことが 2008 年に報告され (Lu HR, *et al.*, *Br J Pharmacol*, 2008; 154: 1427-1438.)、hERG チャネル電流の増強による心電図の QT 間隔の短縮が催不整脈作用の原因となる可能性が提唱されているが、薬物による QT 間隔短縮の程度と薬物誘発性催不整脈作用 (心室頻拍や心室細動) との関係についてはデータが十分ではなく、*in vitro* データに加え、*in vivo* データ及び臨床データを注意深く精査していくことが重要と考えている。hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて検討した結果 (4.2.1.3-7)、脱分極相において hERG チャネル電流の増強が認められたことから、hERG チャネルを発現させた CHO 細胞を用いて検討を行った (4.2.1.3-8)。その結果、本薬は hERG チャネル電流の特に脱分極相に対して電位依存的な増強作用を示した。脱分極相での増強作用は二相性を示し、本薬添加後 1~2 分に最大反応が認められ ($EC_{50}=3 \text{ nmol/L}$)、電流が定常状態となる添加後 3 分以降ではやや弱い反応が認められた ($EC_{50}=70 \text{ nmol/L}$)。イヌのプルキンエ線維を用いた試験 (4.2.1.3-9) において、本薬 $50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ で APD_{60} 及び APD_{90} の有意な短縮が認められ、MRD 及び APA のわずかな低下が認められた。 $500 \text{ } \mu\text{mol/L}$ では 6 標本のうち 5 標本で興奮性の消失が認められ活動電位が発生せず、残りの 1 標本でも MRD 及び APA が大幅に低下した。さらに、 Na^+ チャネル及び Ca^{2+} チャネルに対する影響を検討した試験 (4.2.1.3-10 及び 4.2.1.3-11) において、本薬はそれぞれのチャネルを濃度依存的に抑制したが、 Na^+ チャネルに対する IC_{50} 値が $75 \text{ } \mu\text{mol/L}$ であるのに対し、 Ca^{2+} チャネルに対しては $500 \text{ } \mu\text{mol/L}$ の高濃度でも 37 %程度の抑制作用しか認められなかった。以上の結果を勘案すると、イヌのプルキンエ線維の評価において、 $50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 以上で認められた APD_{60} 及び APD_{90} の短縮は、主に Na^+ チャネル抑制に起因した変化と考えられた。本薬のヒトでの血漿タンパク結合率は 97.8~99.0 %であり、申請最大用量 (60 mg/日) での推定 C_{max} が $6.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($=2.0 \text{ } \mu\text{g/mL}$) であることから、血漿中の非結合体 C_{max} は $0.062 \sim 0.136 \text{ } \mu\text{mol/L}$ と推定される。したがって、hERG チャネル電流に対する二相性の増強作用の EC_{50} 値、3 及び 70 nmol/L は、申請最大用量を投与したときの推定非結合体 C_{max} に対してそれぞれ約 0.02~0.05 及び 0.5~1.1 倍となる。しかしながら、イヌプルキンエ線維を用いた活動電位に対する検討では、 $1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ まで影響が認められず、 $1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ は申請最大用量を投与したときの推定非結合体 C_{max}

に対して約 7~16 倍となる。また、50 $\mu\text{mol/L}$ 以上で Na^+ チャネル抑制に起因すると考えられる活動電位持続時間の短縮が認められているが、50 $\mu\text{mol/L}$ は、申請最大用量を投与したときの推定非結合体 C_{max} に対して約 360~800 倍となる。一方、本薬を 14 日間反復経口投与した *in vivo* のイヌテレメトリー試験 (4.2.1.3-13) において、本薬 50 mg/kg 投与でも心電図の QT/QTc 間隔に対して影響は認められず、このときの曝露量 (投与 14 日目の C_{max} : 38.1225 $\mu\text{g/mL}$) はヒトに本薬 (60 mg/日) を投与したときの推定曝露量 (C_{max} : 2.0 $\mu\text{g/mL}$) の約 19 倍であった。以上の結果から、*in vitro* 試験で hERG チャネル電流の増強作用が本薬の低濃度から認められたが、イヌプルキンエ線維の活動電位に対する試験では 1 $\mu\text{mol/L}$ まで影響は認められなかったこと、50 $\mu\text{mol/L}$ 以上で Na^+ チャネル抑制作用に起因すると考えられる活動電位持続時間の短縮が認められたものの、*in vivo* の 14 日間反復投与によるイヌテレメトリー試験では QT 間隔への影響を含め心電図への影響が認められず、また、米国で実施した本薬の QTc 間隔延長作用検討試験 (5.3.4.1-1) においても、QT/QTcF 間隔の短縮は認められなかったことから、本薬がヒトの心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請最大用量 (60 mg/日) における推定非結合体濃度 (0.062~0.136 $\mu\text{mol/L}$) よりも低い濃度において hERG チャネル電流の増強作用が認められていることから、本薬投与時の心血管系への作用について、引き続き検討する必要があると考える。以上を踏まえ、ヒトにおける心血管系への影響に関しては、臨床の項において引き続き検討したいと考える (「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 6) 心血管系有害事象」の項を参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬 ^{14}C 標識体をマウス、ラット及びイヌに静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。また、毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づく反復投与時の薬物動態も検討された。生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター (検出下限：試料と同時に測定したバックグラウンド試料の測定値の 2 倍) 又はオートラジオグラフィー、代謝物の構造解析には高速液体クロマトグラフィー/質量分析計 (LC-MS) 又は高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計 (LC-MS/MS) が用いられた。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 吸収 (4.2.2.2-1~3、4.2.3.1-2、4.2.3.2-2~4、4.2.3.3.2-3、4.2.3.4.1-1,3,4、4.2.3.5.2-3)

雌雄マウス、雄性ラット及び雄性イヌに本薬 ^{14}C 標識体を単回静脈内投与及び単回経口投与したときの血漿中総放射能又は血漿中未変化体の薬物動態パラメータは、表 1 のとおりであった。静脈内投与時の血漿クリアランス及び分布容積⁷ (それぞれ総放射能、未変化体の順) は、ラットで 143.5、211.4 mL/h/kg 及び 1107.7、505.9 mL/kg、イヌで 539.1、1158.8 mL/h/kg 及び 9736.8、3274.3 mL/kg であった。1 mg/kg を静脈内投与及び経口投与したときの血漿中未変化体の AUC_{inf} 比から算出した絶対的バイオアベイラビリティは、ラットで 78.4 %、イヌで 48.0 %

⁷ ラットでは定常状態分布容積、イヌでは消失相分布容積

であった。

表 1 単回投与時の血漿中総放射能又は血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量 (mg/kg)	性別	例数	測定対象	t _{max}	C _{max}	AUC _{obs}	AUC _{inf}	t _{1/2}
マウス	i.v.	1	♂	6 ^{a)}	総放射能	—	3850 ^{b)}	3355	3372	3.2
			♀			—	5097 ^{b)}	6039	6063	3.2
	p.o.	3	♂			0.5	1670	5037	5051	2.9
			♀			2.0	2020	11420	11465	3.0
ラット	i.v.	1	♂	5	総放射能	—	8202.9±508.0 ^{b)}	6910.3	6967.1	48.5
					未変化体	—	7611.2±672.1 ^{b)}	4253.1	4730.6	4.2
	p.o.	1			総放射能	0.25	1971.8±1096.5	5894.0	5945.1	42.1
					未変化体	0.25	1669.0±915.1	3095.6	3707.4	3.4
		3			総放射能	0.25	7306.3±623.9	21666.8	21791.3	55.7
					未変化体	0.25	7012.9±791.2	11524.9	16490.0	4.8
		10			総放射能	0.25	23654.1±7942.2	67463.4	67616.0	18.0
					未変化体	0.25	21219.0±7202.3	38276.2	45920.8	3.0
イヌ	i.v.	1	♂	3	総放射能	—	2588.8±190.3 ^{c)}	1715.7±185.1	1855.7±42.3	12.4±5.1
					未変化体	—	2242.5±231.7 ^{c)}	869.4±114.5	872.9±113.9	2.0±0.4
	p.o.	1			総放射能	0.4±0.1	387.0±91.2	797.2±155.3	838.8±152.7	7.1±1.5
					未変化体	0.4±0.1	294.2±73.6	370.1±51.5	419.5±55.6	18.1±28.7

平均値±標準偏差（マウスについては2つのプール検体（1プール3例）の平均値、ラットについては $C_{\max}$ 以外のパラメータは平均血漿中濃度から算出した値）、—：算出せず

$t_{\max}$ ：最高濃度到達時間（単位：h）、 $C_{\max}$ ：最高濃度（単位：総放射能は ng eq./mL（マウスのみ ng eq./g）、未変化体は ng/mL）、 AUC_{obs} ：最終測定時点までの濃度-時間曲線下面積（単位：総放射能は ng eq.・h/mL（マウスのみ ng eq.・h/g）、未変化体は ng・h/mL）、 AUC_{inf} ：無限大時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積（単位：総放射能は ng eq.・h/mL（マウスのみ ng eq.・h/g）、未変化体は ng・h/mL）、 $t_{1/2}$ ：消失相半減期（単位：h）

a)各採血時点の例数

b)最初の測定時点（マウスは投与後6分、ラットは投与後5分）の実測値

c)投与後0.5時間までのデータから外挿した投与後0時間の推定値

雄性ラット（3～5例）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを1日1回14日間反復経口投与したとき、投与14日目の $t_{\max}$ （血漿中総放射能、血漿中未変化体の順、以下同様）はいずれも0.25時間、 $C_{\max}$ は1016.2 ng eq./mL及び687.7 ng/mL、 AUC_{obs} は5445.0 ng eq.・h/mL及び2345.3 ng・h/mL、 AUC_{inf} は5653.0 ng eq.・h/mL及び3483.1 ng・h/mL、 $t_{1/2}$ は平均58.4時間及び5.7時間であった。

毒性試験でのトキシコキネティクス評価において、血清中未変化体の $AUC_{0-24\text{h}}$ の平均比（雌/雄）はマウス（3～48 mg/kg/日（13週間））で3.3～3.9、ラット（3～450 mg/kg（単回）、3～150 mg/kg/日（13週間）、3～48 mg/kg/日（26週間））で0.8～1.6、イヌ（5～80 mg/kg/日（13週間）、5～45 mg/kg/日（52週間））で1.2～4.1であり、イヌでは雌雄ともに用量比を上回る $AUC_{0-24\text{h}}$ の上昇がみられた。妊娠ウサギ（3～48 mg/kg/日（13日間））において血清中未変化体の $AUC_{0-24\text{h}}$ は用量に概ね比例して上昇した。

(2) 分布 (4.2.2.2-3、4.2.2.3-1、4.2.2.3-6,7)

雄性ラット（3例/時点）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与した結果、放射能濃度は大腸で投与後8時間、その他の組織で投与後1時間に最高値を示し、投与後1時間の放射能濃度は胃、小腸、腎臓、肝臓、膀胱の順に血漿より高かった（血漿の1.2～9.6倍）。放射能濃度は最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下したが、168時間においても肝臓、腎臓、副腎、肺、小腸、膀胱、顎下腺リンパ、顎下腺、褐色脂肪、脾臓、胸腺、精巣上体、血

漿の順に高い放射能が検出され、血漿中放射能濃度に対する平均比は3.0～46.9であった。

雄性ラット（3例/時点）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与及び1日1回14日間反復経口投与した結果、単回投与時及び反復投与14日目の放射能濃度は大部分の組織で投与後1時間に最高値を示し、投与後1時間の放射能濃度は単回投与時では胃、大腸、小腸、肝臓、腎臓の順に血漿より高く（血漿の1.4～6.3倍）、反復投与14日目では胃、小腸、腎臓、肝臓、膀胱の順に血漿より高かった（血漿の1.3～9.2倍）。単回投与時及び反復投与14日目の放射能濃度はいずれも最高値に達した後、大部分の組織において経時的に低下し、血漿では投与後96時間以降、放射能は検出されなかったが、肝臓、皮膚、腎臓、小腸、脾臓、副腎、肺、大腸、胃、顎下腺リンパ、骨髄、褐色脂肪、膀胱、顎下腺、腸間膜リンパ、脂肪、睪臓、精巣上体、心臓、胸腺、精巣、骨格筋、眼球（反復投与14日目のみ）では投与後168時間においても放射能が検出された。反復投与14日目のAUC_{0-24h}の単回投与時のAUC_{inf}に対する平均比は血漿で1.0、胃で1.2であり、その他の組織では1.0未満であった。

妊娠ラット（妊娠19日目、3例/時点）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与した結果、母動物の血漿中放射能濃度に対する平均比は、投与後1、4、8時間では胎盤で0.16～0.45、胎児肝臓で0.01～0.03であり、胎児体部で検出下限未満であったが、投与後24時間では胎盤で1.79、胎児肝臓で0.21、胎児体部で0.50であった。

ラット血漿における本薬¹⁴C標識体（0.5～50 µg/mL）のタンパク結合率（限外濾過法）は平均99.4～99.5%、ラットに本薬¹⁴C標識体を単回静脈内投与（1 mg/kg）及び単回経口投与（1～10 mg/kg）したときの投与後4時間までの血漿タンパク結合率（限外濾過法）は平均98.7～99.6%であった。雄性ラット（3例/時点）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを単回経口投与及び1日1回14日間反復経口投与したときの投与後24時間までの血球移行率（平均値）は単回投与時で1.6～20.0%、反復投与14日目で0.0～29.9%であり、雄性イヌ（3例）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kgを単回静脈内投与及び単回経口投与したときの投与後12時間及び24時間までの血球移行率（平均値）は、3.3～34.2%及び12.7～45.7%であった（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照）。

（3）代謝（4.2.2.4-1～7、4.2.2.4-9、4.2.2.4-13）

雌雄のマウス、ラット及びイヌ遊離肝細胞を用いて本薬¹⁴C標識体（25 µM）の代謝を検討した結果、酸化代謝物（67M-1：イソブチル基3位水酸化体、67M-2：イソブチル基2位水酸化体、67M-3：脱イソブチル体、67M-4：ジカルボン酸体、いずれも活性代謝物）及び未変化体のグルクロン酸抱合体（67-G）が検出され、マウス（雄）及びラット（雌雄）においては67M-3のグルクロン酸抱合体（67M-3-G）も検出された。雄性のマウス、ラット及びイヌ肝ミクロソームを用いて本薬の¹⁴C標識体（25 µM）の代謝を検討した結果、67M-1～4が検出され、UGTの補酵素添加により67-G及び67M-3-Gが検出された（ヒトのデータについては、「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験の概要（1）ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」の項を参照）。

雌雄マウス（各6例/時点/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg 単回静脈内投与及び3 mg/kg

単回経口投与した結果、投与後4時間までの各時点について、血漿中総放射能の91.4～96.5%（静脈内投与時）及び86.4～95.5%（経口投与時）が未変化体であった。雌雄マウス（各12例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回静脈内投与及び3 mg/kg単回経口投与した結果、いずれの投与経路においても投与後24時間までの尿中には雄で主に未変化体（8.6～21.6%（投与放射能に対する割合、以下同様））、雌で主に67-G（0.1～15.2%）が認められ、糞中にはいずれの性及び投与経路でも主に未変化体（15.5～29.5%）及び67M-2（8.4～20.2%）が認められた。胆管カニュレーション形成雌雄マウス（各2～4例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回静脈内投与及び3 mg/kg単回経口投与した結果、いずれの性でも投与後24時間までの胆汁中には、静脈内投与時では主に67-G（3.9～58.9%）、経口投与時では主に未変化体（1.8～13.3%）及び67-G（1.9～26.9%）が認められた。

雄性ラット（3例/時点）に本薬¹⁴C標識体を3 mg/kg単回経口投与した結果、血漿中には主に未変化体及び67M-3が認められ、血漿中総放射能AUC_{inf}に対する割合はそれぞれ66.0%及び12.9%であった。投与24時間後までの尿中には主に67M-1及び67M-3が認められた（それぞれ10.6%及び9.3%（投与放射能に対する割合の平均値、以下同様））。胆管カニュレーション形成雄性ラット（3例）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回経口投与した結果、胆汁中には主に67-Gが認められた（49.7%）。雄性ラット（3例/時点）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回経口投与した結果、投与1時間及び24時間後のいずれも肝臓中には主に未変化体が認められ、肝臓中放射能に対する割合の平均値はそれぞれ77.3%及び82.4%であった。授乳ラット（出産12～13日目、3例）に本薬の¹⁴C標識体を1 mg/kg単回経口投与した結果、投与4時間後の乳汁中には主に未変化体が認められ、乳汁中放射能に対する割合の平均値は78.8%であった。

雄性イヌ（3例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回静脈内投与及び単回経口投与した結果、血漿中には主に未変化体及び67M-3が認められ、血漿中総放射能AUC_{inf}に対する割合は未変化体が47%及び50%、67M-3が25%及び19%であった。静脈内及び経口投与72時間後までの尿中には主に67M-1が認められ、投与放射能に対する割合の平均値はそれぞれ2.6%及び2.1%であった。

雄性ラット（4例/群）に本薬1又は20 mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した結果、肝湿重量は1 mg/kg群、肝ミクロソームタンパク量は両群で減少が認められたが、体重、その他のタンパク量及び酵素活性についてはいずれの群においても変化しなかった。

(4) 排泄 (4.2.2.2-1、4.2.2.5-1～4)

雌雄マウス（各12例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回静脈内投与及び3 mg/kg単回経口投与した結果、投与後120時間までに静脈内及び経口投与時の雄では20.7%（投与放射能に対する割合の平均値、以下同様）及び20.2%、雌では17.3%及び8.5%が尿中に回収され、糞中には、雄では57.4%及び55.4%、雌では53.0%及び55.2%が回収された。胆管カニュレーション形成雌雄マウス（各3～4例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg単回静脈内投与及び3 mg/kg単回経口投与した結果、投与後24時間までに静脈内及び経口投与時の雄では21.3%及び29.4%、雌では47.8%及び18.1%が胆汁中に回収された。

雄性ラット（5例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg 単回静脈内投与及び単回経口投与した結果、投与後168時間までに47.7%及び34.0%が尿中、46.6%及び53.5%が糞中に回収された。雄性ラット（5例）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg 単回経口投与した結果、投与後168時間までに37.7%が尿中、59.4%が糞中に回収された。胆管カニュレーション形成雄性ラット（5例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg 単回静脈内投与及び単回経口投与した結果、投与後48時間までに57.2%及び52.2%が胆汁中に回収された。雄性ラット（5例）に本薬¹⁴C標識体1 mg/kg を1日1回14日間反復経口投与した結果、最終投与後168時間までに25.3%が尿中、77.9%が糞中に回収された。授乳ラット（出産14日目、3例/時点）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg 単回経口投与した結果、血漿及び乳汁中の放射能濃度はそれぞれ投与後0.5時間及び4時間に最高値を示し、投与後48時間まで経時的に低下した。平均放射能濃度比（乳汁/血漿）は投与後0.5時間までは1より小さく、投与後1時間及び2時間では1.79及び4.51、投与後4時間以降は6.45～7.89であった。

雄性イヌ（3例/投与経路）に本薬¹⁴C標識体を1 mg/kg 単回静脈内投与及び単回経口投与した結果、投与後168時間までに9.1%及び5.6%が尿中、85.1%及び89.7%が糞中に回収された。

（5）5/6腎摘ラットにおける薬物動態試験（4.2.2.7-1、2）

5/6腎摘雄性ラット及び偽手術雄性ラットに本薬（各3例）又はアロプリノール（各4例）の¹⁴C標識体を0.5 mg/kg 単回静脈内投与した結果、本薬¹⁴C標識体投与時の血清中総放射能の全身クリアランス（以下、「CL」）は、偽手術群で168.4±17.6 mL/h/kg（推定値±標準偏差、以下同様）、5/6腎摘群で78.1±6.4 mL/h/kgであり、投与後24時間までに偽手術群で投与放射能の45.8%（平均値、以下同様）、5/6腎摘群で28.0%が尿中に回収された。一方、アロプリノール¹⁴C標識体投与時の血清中総放射能のCLは、偽手術群で398.4±38.6 mL/h/kg、5/6腎摘群で84.3±8.6 mL/h/kgであり、投与後24時間までに偽手術群で投与放射能の71.4%、5/6腎摘群で67.0%が尿中に回収された。

<審査の概略>

（1）皮膚への分布について

機構は、本薬の¹⁴C標識体投与によるラットの組織分布試験において、皮膚からの放射能の消失が遅いことが示されていることについて、海外の市販後に報告されている皮膚および皮下組織障害との関連性を考察した上で、臨床的に問題とならないか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。第2回定期的安全性最新報告（2008年10月21日～2009年4月20日）⁸において、皮膚および皮膚組織障害に分類される有害事象として全身性皮疹、顔面性腫脹、そう痒性皮疹、蕁麻疹、そう痒症、発疹が報告されているが、いずれも重篤ではなかった。一方、ラットにおいて、皮膚からの放射能の消失は遅い（単回経口投与後の $t_{1/2}$ は50時間、14日間反復経口投与後の $t_{1/2}$ は100時間）ものの、ラットを用いた26週間反復投与毒性試験の投与終了時の検査では、溶媒対照群を含む雌雄全例に上記の市販後報告のような皮膚

⁸ 本調査期間のうち、承認後に患者に使用されたのは米国にて約3ヵ月間（2009年2月～4月）

関連の特記すべき所見は認められていない。したがって、本薬の ^{14}C 標識体投与時のラットの皮膚からの放射能の消失が遅いことと、市販後に報告されている皮膚および皮下組織障害との関連性は低く、ラットで認められた皮膚からの消失遅延は、臨床上大きな問題を生じる可能性を示唆するものではないと考える。

機構は、本薬のメラニン親和性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。メラニン親和性を検討した試験としては、有色ラットを用いて組織移行性を検討するための試験を米国にて実施した。当該試験の結果においても、皮膚からの本薬由来の放射能の消失は緩徐であったが、 $t_{1/2}$ は Pigmented skin (313 時間) と Non-pigmented skin (289 時間) で大きな差は認められず、また、眼における $t_{1/2}$ は 5.44 時間であったことから、本薬のメラニンへの強い親和性はないと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の ^{14}C 標識体投与によるラットの組織分布試験において、皮膚からの放射能の消失が遅いことと、市販後に報告されている皮膚および皮下組織障害との関連性は低く、ラットで認められた皮膚からの消失遅延は、臨床上大きな問題を生じる可能性を示唆するものではないとする申請者の説明を裏付けるデータは十分ではないと考える。また、第3回及び第4回定期的安全性最新報告(2009年4月21日～2010年4月20日)においては、重篤な皮膚および皮膚組織障害がそれぞれ3件及び6件報告されていることから、ヒトの皮膚に関する安全性については臨床の項で引き続き検討したいと考える(「4. 臨床に関する資料(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 5) 皮膚関連の有害事象」の項を参照)。

(2) 5/6 腎摘ラットにおける薬物動態試験について

機構は、5/6 腎摘ラットにおける薬物動態試験の投与後 24 時間までの累積尿中総放射能排泄率について、本薬 ^{14}C 標識体投与時は、偽手術群 (45.8 %) と比較して 5/6 腎摘群 (28.0 %) で低下したのに対し、アロプリノール ^{14}C 標識体投与時は、偽手術群 (71.4 %) と 5/6 腎摘群 (67.0 %) とで同程度であったことについて説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。アロプリノールはその活性代謝物のオキシプリノールとして 8 割近くが尿中に排泄されるため (Hande KR, *et al.*, *Am J Med.* 1984; 76: 47-56)、投与後 4 時間までの累積尿中総放射能排泄率は、偽手術群で 55.5 % であるのに対して 5/6 腎摘群では 21.1 % に低下するものの、他の経路からほとんど排泄されないために、投与後 24 時間までの累積尿中総放射能排泄率は偽手術群と 5/6 腎摘群とで同程度になったと考える。一方、本薬 ^{14}C 標識体投与時では、投与後 4 時間までの累積尿中総放射能排泄率は、偽手術群で 34.6 %、5/6 腎摘群で 17.9 % と 5/6 腎摘群で低下し、投与後 24 時間までの累積尿中総放射能排泄率についても、それぞれ 45.8 %、28.0 % と 5/6 腎摘群で低下しているが、5/6 腎摘により尿中に排泄できなくなった総放射能は胆汁等の別の経路より排泄されたと推察する。

機構は、本薬 ^{14}C 標識体投与において、5/6 腎摘により尿中に排泄できなくなった総放射能が投与後 24 時間までに胆汁等の別の経路より排泄されたか否かは、胆汁等における総放射能の測定がなされていないことから不明であると考えるが、上記のような申請者の考察には一定の合

理性があるものと考え、回答を了承した（ヒトにおける腎機能低下時の薬物動態については「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (1) 腎機能低下患者における薬物動態及び薬力学的作用について」の項を参照)。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、及びその他の毒性試験（抗原性試験及び毒性発現の機序に関する試験）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1-1、4.2.3.1-3)

単回投与毒性試験については、ラット及びイヌにおける経口投与試験が実施されている。ラットでは、自発運動低下、流涎、呼吸不整、体温低下、尿失禁、混濁尿及び間代性痙攣等がみられ、剖検で腎臓及び膀胱に黄色顆粒物が認められている。イヌでは、一過性の嘔吐とそれに引き続く自発運動低下、横臥位、下痢、流涎及び体重減少が認められている。概略の致死量は、ラットで 300～600 mg/kg、及びイヌで 2000 mg/kg を超える量と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、ラット（5 及び 26 週間）及びイヌ（13 及び 52 週間）における経口投与試験が実施されている。主な影響として、ラット及びイヌで腎臓及び膀胱に結石、尿細管及び間質の炎症性変化及び腎盂移行上皮及び膀胱移行上皮の過形成等、ラットで甲状腺ホルモンの減少が認められている。腎臓及び膀胱における結石は、本薬の薬理作用が強く発現して生成したキサンチンによるものとされ、尿中プリン代謝産物の体重当たりの 1 日排泄量がげっ歯類ではヒトに比べて多いこと (Hitchings GH, *Ann Rheum Dis*, 1966; 25: 601-607, Shimo T, *et al. Toxicol Pathol*, 2009; 37: 438-445)、類薬のアロプリノールでは、プリン代謝異常亢進を特徴とする Lesch-Nyhan 症候群等の患者を除きヒトでキサンチン結石の報告がないこと、及びヒトの尿量はラットやイヌより多いこと (Hitchings GH, *Ann Rheum Dis*, 1966; 25: 601-607) から、本薬投与でヒトにキサンチンによる結石が生じる可能性は低いと考察されている。ラット（26 週間）及びイヌ（52 週間）における無毒性量（ラット：12 mg/kg/日、イヌ：15 mg/kg/日）投与時の AUC と本剤申請用量の最大用量（60 mg/日）投与時の AUC（7760.35 ng・h/mL）との比較では、ラットで 6.8～11.1 倍、イヌで 4.1～5.0 倍と推定されている。

1) ラットを用いた 5 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌雄ラットに本薬 0（溶媒⁹）、3、15、75 及び 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 週間経口投与した試験で、投与に関連した死亡が 75 mg/kg/日の雄で 1/20 例、150 mg/kg/日の雄で 2/20 例認められている。3 mg/kg/日以上で尿沈渣に球状顆粒、15 mg/kg/日以上で流涎、腎臓に尿細管及び間

⁹ 0.5%MC 液

質の炎症性変化、75 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加、腎重量増加、腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成等、同群の雄で膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成が認められている。また、電子顕微鏡検査では、150 mg/kg/日で尿細管に高電子密度物質の沈着が観察されている。さらに、甲状腺への影響として、甲状腺ホルモンであるトリヨードチロニン（以下、「T₃」）は75 mg/kg/日以上の雄、サイロキシシン（以下、「T₄」）は75 mg/kg/日の雄及び150 mg/kg/日の雌雄で減少が認められている。甲状腺重量の増加及び甲状腺濾胞上皮の過形成が75 mg/kg/日以上で観察され、甲状腺ホルモンの減少に伴う甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）の持続的増加によるものと考察されている。4週間の休薬により、一般症状、体重、摂餌量、膀胱及び甲状腺の変化には回復性がみられたが、摂水量及び腎臓での変化（尿細管への結晶沈着及び腎盂結石、尿細管及び間質の炎症性変化、腎盂移行上皮過形成等）に回復性は認められていない。薄層クロマトグラフ法及びフーリエ変換 IR 分析により、尿沈渣中の球状顆粒の主成分はキサンチンと同定されたことから、腎臓及び膀胱における結石は本薬の薬理作用が強く発現して生成したキサンチンによるものとされ、腎盂移行上皮及び膀胱移行上皮の過形成は結石の機械的刺激によるものと考察されている。15 mg/kg/日で認められた尿沈渣中の顆粒及び腎盂結石は、本薬の薬理作用に起因する軽微な変化とされ、キサンチンの結晶沈着・結石がヒトで生じる可能性は低いとの前述の考察を踏まえ、本試験の無毒性量は15 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌雄ラットに本薬0（溶媒⁹⁾、3、12 及び 48 mg/kg/日を1日1回26週間経口投与した試験では、投与に関連した死亡はみられず、12 mg/kg/日以上で流涎、尿沈渣中に球状顆粒及び花弁状顆粒、腎臓に腎盂結石、48 mg/kg/日で摂水量増加、腎臓に尿細管及び間質の炎症性変化及び腎盂移行上皮過形成等、48 mg/kg/日の雄で甲状腺重量の増加傾向、膀胱に結石及び膀胱移行上皮の過形成が認められている。6週間の休薬により、流涎、尿沈渣中の顆粒、膀胱での結石及び膀胱移行上皮過形成に回復性が認められている。12 mg/kg/日で認められた尿沈渣中の顆粒及び腎盂結石は、本薬の薬理作用に起因する軽微な変化とされ、キサンチンの結晶沈着・結石がヒトで生じる可能性は低いとの前述の考察を踏まえ、本試験の無毒性量は12 mg/kg/日と判断されている。

3) イヌを用いた 13 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌雄イヌに本薬0、5、20 及び 80 mg/kg/日を1日1回13週間経口投与した試験では、20 mg/kg/日以上で尿沈渣中に球状顆粒、腎臓に腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成、膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成、80 mg/kg/日で尿潜血、腎臓に尿細管拡張及び細胞浸潤等が認められている。6週間休薬しても、腎臓における細胞浸潤、腎盂結石、腎盂移行上皮過形成には回復性は認められていない。20 mg/kg/日で認められた変化は、本薬の薬理作用に起因する軽微な変化とされ、キサンチン結晶沈着・結石がヒトで生じる可能性は低いとの前述の考察を踏まえ、本試験の無毒性量は20 mg/kg/日と判断されている。

4) イヌを用いた 52 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌雄イヌに本薬 0、5、15 及び 45 mg/kg/日を 1 日 1 回 52 週間経口投与した試験では、45 mg/kg/日の雌雄各 1/6 例が一般状態の重篤化（背弯姿勢、褐色尿、体温低下等）により切迫殺されている。15 mg/kg/日以上で尿沈渣中の球状顆粒、尿潜血、腎盂結石、45 mg/kg/日で流涎、黄濁尿、腎重量の増加、腎盂拡張、膀胱結石、腎盂粘膜下細胞浸潤、腎盂及び膀胱移行上皮の過形成、血液生化学的検査で尿素窒素及びクレアチニンの増加等が認められている。13 週間の休薬により、一般状態、尿検査、血液生化学的検査及び器官重量にみられた変化には回復性は認められたが、腎盂結石、腎盂拡張、腎盂粘膜下細胞浸潤、腎盂移行上皮の過形成には回復性は認められていない。15 mg/kg/日で認められた変化は、本薬の薬理作用に起因する軽微な変化とされ、キサンチン結晶沈着・結石がヒトで生じる可能性は低いとの前述の考察を踏まえ、本試験の無毒性量は 15 mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来 (CHL) 細胞を用いる染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いる遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験として、マウス骨髄を用いる小核試験、ラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験、ラット骨髄を用いる染色体異常試験が実施されている。CHL 細胞を用いる染色体異常試験では短時間処理法において陽性反応が認められたが、その他の試験成績は陰性であったことから、本薬には生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性試験については、マウス及びラットを用いた 104 週間反復経口投与試験が実施され、雌性マウス及び雄性ラットに膀胱移行上皮乳頭腫及び膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められている。げっ歯類では、長期にわたる結石等の機械的刺激により上皮の過形成から癌に至ることから（伊東信行、日本病理学会誌 1986; 75: 3-37、Fukushima S, *et al.*, *Cancer Res*, 1992; 52: 1675-1680、Shirai T, *et al.*, *Carcinogenesis*, 1995; 16: 501-505、Okumura M. *et al.*, *Carcinogenesis*, 1992; 13: 1043-1045）、がん原性試験で認められた増殖性変化（腎盂移行上皮過形成、膀胱移行上皮過形成、尿道移行上皮過形成、膀胱移行上皮乳頭腫、膀胱移行上皮癌）は、本薬の薬理作用が強く発現して生じたキサンチンの結晶沈着・結石に起因するものとされ、キサンチン結晶沈着・結石がヒトで生じる可能性は低いとの前述の考察から、げっ歯類で認められた腫瘍性の変化がヒトで生じる懸念は極めて低いと考察されている。マウス及びラットにおける非発がん量（マウス（雌）：7.5 mg/kg/日、ラット（雄）：12 mg/kg/日）での AUC と本剤申請用量の最大用量（60 mg/日）投与時の AUC（7760.35 ng・h/mL）との比較では、マウス（雌）で 4.9 倍、ラット（雄）で 8.6 倍と推定されている。

1) マウスを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-6、4.2.3.4.1-7)

雌雄 B6C3F₁ マウスに本薬 0 (溶媒⁹⁾)、3、7.5 及び 18.75 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与した試験では、18.75 mg/kg/日の雌で、膀胱移行上皮乳頭腫 (0/50 (溶媒)、0/50 (3 mg/kg/日)、0/50 (7.5 mg/kg/日) 及び 3/50 例 (18.75 mg/kg/日) ; 以下同様)、膀胱移行上皮癌 (雌 : 0/50、0/50、0/50 及び 1/50 例) の発生頻度増加がみられたが、Fisher の Exact 検定では統計学的有意差は認められていない。非腫瘍性病変として、18.75 mg/kg/日の膀胱 (雌) に浮腫、リンパ球浸潤、線維化及び膀胱移行上皮過形成、腎臓 (雌) に線維化及び結石、尿道 (雄) に結石が認められている。

2) ラットを用いたがん原性試験 (4.2.3.4.1-8、4.2.3.4.1-9)

雌雄 F344 ラットに本薬 0 (溶媒⁹⁾)、3、6、12 及び 24 mg/kg/日を 1 日 1 回 104 週間経口投与した試験では、24 mg/kg/日の雄で膀胱移行上皮乳頭腫 (0/50、0/50、0/50、0/50 及び 10/50 例) 及び膀胱移行上皮癌 (0/50、0/50、0/50 及び 7/50 例) の発生頻度増加が認められている。非腫瘍性病変として、12 mg/kg/日の雄及び 24 mg/kg/日の雌雄で膀胱移行上皮過形成、24 mg/kg/日で膀胱結石 (雄)、腎臓に間質性腎炎及び腎盂移行上皮過形成、尿道 (雄) で結石、細胞浸潤及び尿道移行上皮過形成、副甲状腺 (雄) で限局性の過形成が認められ、副甲状腺での限局性過形成は本薬投与による慢性腎不全に起因した変化 (二次性上皮小体機能亢進症) と考察されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施されている。親動物の生殖機能に本薬の影響はなく、催奇形性は認められていない。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F₁ 出生児への影響として、腎臓、尿管及び膀胱に黄白色顆粒、甲状腺重量の増加傾向、発育抑制 (離乳率の低下、体重増加抑制、眼瞼開裂遅延等) が認められている。F₁ 出生児に対する無毒性量での母動物の AUC は、本剤申請用量の最大用量 (60 mg/日) 投与時の AUC (7760.35 ng·h/mL) の 2.1 倍と推定されている。なお、ラットにおいて胎盤通過性が低いこと (4.2.2.3-7) 及び乳汁への移行性 (4.2.2.5-4) が示されている。

1) ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験 (4.2.3.5.1-1)

雌雄ラットに本薬 0 (溶媒⁹⁾)、3、12 及び 48 mg/kg/日を、雄は交配 64 日前から剖検前日まで、雌は交配 15 日前から妊娠 7 日まで 1 日 1 回経口投与した試験で、48 mg/kg/日で腎臓に黄白色顆粒状物質、及び同群の雄の膀胱に黄白色顆粒状物質、甲状腺重量の増加がみられたが、精子検査、交尾率、受胎率、性周期、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重、胚・胎児死亡率等に影響は認められていない。本試験の無毒性量は、親動物の一般毒性について 12 mg/kg/日、親動物の生殖機能及び胚・胎児について 48 mg/kg/日と判断されている。

2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-1)

妊娠ラットに本薬0 (溶媒⁹⁾)、3、12 及び 48 mg/kg/日を妊娠 7～17 日まで 1 日 1 回経口投与した試験では、母動物に 48 mg/kg/日で腎臓に黄白色顆粒状物質がみられたが、母動物の生殖機能及び胚・胎児に本薬投与による影響は認められていない。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性について 12 mg/kg/日、母動物の生殖機能及び胚・胎児について 48 mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-2)

妊娠ウサギに本薬0 (溶媒⁹⁾)、3、12 及び 48 mg/kg/日を妊娠 6～18 日まで 1 日 1 回経口投与した試験では、母動物では 3 及び 48 mg/kg/日の各 1/21 例で流産がみられたが、流産例では流産の数日前から摂餌不振が認められ、ウサギでは摂餌量の制限で流産の発生頻度が高くなることから (Matsuzawa T, *et al.*, *Toxicology*, 1981; 22: 255-259)、これらの流産は摂餌不振が原因と考察されている。なお、いずれの投与群においても統計学的に有意な摂餌量の減少は認められていないことから、流産例での摂餌不振は本薬投与による影響ではないと考察されている。また、胎児の生存、発育、外表、内臓及び骨格に異常は認められていない。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性及び生殖毒性並びに胚・胎児について、いずれも 48 mg/kg/日と判断されている。

4) ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-1)

妊娠ラットに本薬0 (溶媒⁹⁾)、3、12 及び 48 mg/kg/日を妊娠 7 日～授乳 20 日まで 1 日 1 回経口投与した試験では、48 mg/kg/日の母動物で 1/24 例の死亡及び 1/24 例の分娩困難による切迫殺がみられ、12 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量の減少、腎臓及び膀胱に黄白色顆粒、48 mg/kg/日で腎臓及び甲状腺重量の増加、全児死亡母動物数の増加が認められている。母動物における死亡、分娩困難及び全児死亡母動物数の増加は、本薬の薬理作用により腎臓にキサンチン結晶沈着・結石が発生し、母動物の全身状態が悪化したことによるものと考察されている。F₁ 出生児では、12 mg/kg/日で雄 1/48 例、雌 1/48 例、48 mg/kg/日で雄 5/33 例の離乳後の死亡及び瀕死動物が認められている。12 mg/kg/日以上で腎臓、尿管及び膀胱に黄白色顆粒、48 mg/kg/日で甲状腺重量の増加傾向、離乳率の低下、体重増加抑制、眼瞼開裂の遅延、陰茎亀頭及び包皮分離の遅延等が認められ、乳汁を介した本薬の曝露により、腎臓への影響及び甲状腺ホルモンの減少による発育抑制とそれに関連した変化と考察されている。F₁ 出生児の外表及び骨格、機能検査、学習能、生殖機能への影響は認められていない。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性について 3 mg/kg/日、母動物の生殖機能について 12 mg/kg/日、F₁ 出生児について 3 mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

その他の毒性試験として、抗原性試験及び毒性発現の機序に関する試験が実施されている。

1) 抗原性試験

① マウスを用いた抗原性試験 (4.2.3.7.1-1)

雄性マウスに本薬を水酸化アルミニウムゲルとともに腹腔内投与 (4 週間隔、計 2 回) し、最終感作の 14 日後に得られた血清を無処置ラットに皮内投与して受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を惹起した試験では、本薬感作群において PCA 反応はみられず、抗原性は認められていない。

② モルモットを用いた抗原性試験 (4.2.3.7.1-2)

雄性モルモットに本薬をフロイント完全アジュバントとともに皮下投与 (7 日間隔、計 3 回) し、最終感作の 15 日後に本薬を静脈内投与して能動全身性アナフィラキシー (ASA) 反応を、また最終感作の 14 日後に得られた血清を無処置モルモットに皮内投与して PCA 反応を惹起した試験では、本薬感作群において ASA 反応及び PCA 反応ともにみられず、抗原性は認められていない。

2) 毒性発現の機序に関する試験

① 尿 pH 調整飼料を給餌したマウス 1 ヶ月反復投与毒性試験 (4.2.3.7.7-1、4.2.3.7.7-2)

雌雄マウスに正常餌、尿 pH 調整飼料 (Altromin 1321、正常餌に炭酸水素ナトリウム添加、又は正常餌に炭酸カルシウム添加)、塩化ナトリウムを各尿 pH 調整飼料に添加した飼料、又は塩化ナトリウムを正常餌に添加した飼料を給餌して本薬 0 (溶媒⁹⁾¹⁰及び 250 mg/kg/日を 1 日 1 回 4 週間経口投与する試験が実施されている。すべての本薬投与群で尿細管間質性腎炎がみられ、尿 pH 調整飼料、及び塩化ナトリウムを添加した尿 pH 調整飼料を給餌しても腎尿細管間質性腎炎の抑制は認められていない。正常餌を給餌した本薬投与群 (雄) において、X 線解析及びフーリエ変換 IR で主成分がキサンチンと同定された膀胱結石及び膀胱移行上皮過形成が観察されているが、尿 pH 調整飼料及び塩化ナトリウムを添加した尿 pH 調整飼料の給餌では膀胱結石が抑制され、いずれの群でも膀胱上皮過形成は認められていない。反復投与毒性試験及びがん原性試験で認められた尿路 (腎盂、膀胱及び尿道) での移行上皮の増殖性の変化は、本薬の薬理作用が強く発現した結果、キサンチン結晶沈着・結石が生成し、その長期間の機械的刺激によって生じたものと考察されている。

② ラットを用いた 5 週間反復経口投与による甲状腺ホルモン変動解析試験 (4.2.3.7.7-3)

雄性ラットに本薬 0 (溶媒⁹⁾ 及び 150 mg/kg/日を 1 日 1 回 5 週間経口投与した試験では、本薬投与により血漿中の TSH 増加、遊離型 T₃ 及び遊離型 T₄ の減少、甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮の過形成及び肥大が認められたが、これらの変化は T₄ 50 µg/kg/日を併用皮下投与することで抑制されている。

¹⁰ 溶媒投与群には正常餌又は尿 pH 調整飼料 (Altromin 1321) を給餌。

<審査の概略>

(1) 甲状腺への影響について

機構は、ラットでの甲状腺への影響について考察を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラットを用いた 5 週間反復経口投与による甲状腺ホルモン変動解析試験から、ラットにおける甲状腺肥大及び甲状腺濾胞上皮過形成は、甲状腺ホルモンの減少に伴い、TSH の持続的な増加により生じたものとする。現時点でラットにおける甲状腺ホルモン減少の機序は不明であるが、サイロキシン結合グロブリン（以下、「TBG」）を発現しないラットは、甲状腺ホルモンの $t_{1/2}$ が短く、甲状腺の恒常性の乱れに対する感受性が高いと考えられること（Larsson M, *et al.*, *General and Comparative Endocrinology*, 1985; 58: 360-375、Hooth MJ, *et al.*, *Toxicologic Pathology*, 2001; 29: 250-259）、ラットを用いたがん原性試験ではヒト曝露量の約 25～26 倍に相当する本薬を 2 年間投与しても甲状腺に変化はみられなかったこと、及びヒトと同様に TBG を発現するイヌを用いた反復投与毒性試験では甲状腺の変化が認められなかったことから、本薬投与による甲状腺への影響はラット特有の変化であり、ヒトにおいて甲状腺ホルモンの変動が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本薬の高い乳汁移行性により、甲状腺ホルモンに感受性の高い発達期への影響が懸念されることから、ヒトでのリスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。生殖発生毒性試験において、胎児の器官形成期までの投与では胚・胎児への影響はみられていないが、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、主に乳汁を介した曝露により甲状腺ホルモン減少に起因すると考えられる発育抑制が認められている。甲状腺ホルモンは児の発達に必須であり、発達期における甲状腺ホルモン減少は脳の発達障害及び行動障害を惹起することが報告されている（Axelstad M, *et al.*, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2008; 232: 1-13）。しかしながら、本薬投与による行動・機能、学習能及び生殖機能への影響は認められていないこと、及び抗甲状腺薬プロピルチオウラシルの毒性所見と比較して、出生児における甲状腺重量増加は軽度であることから（プロパジール錠 50 mg インタビューフォーム）、本薬投与によりラット出生児に脳発達障害をもたらすほどの甲状腺ホルモン減少は発現しないと考えられる。さらに、本薬の甲状腺ホルモンへの影響は TBG を発現しないラットに特有の変化と考えられることから、ヒト出生児に影響を与える可能性は極めて低いと考えるが、ラットで乳汁移行性が認められていること、及び乳児における授乳期の投与に関する安全性は確認されていないことから、添付文書（案）において、授乳婦には本剤投与中の授乳を避けさせる旨、及びラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で認められた所見を記載し、注意喚起を行う。

機構は、甲状腺ホルモン減少の機序は不明であることから、ヒトの甲状腺への影響については臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 3) 甲状腺機能関連の有害事象」の項を参照）。なお、甲状腺ホルモン減少に起因する生殖発生毒性（出生児の発育抑制）については、添付文書において適切に注意喚起するように求めたところ、申請者によって適切な対応がなされたことから、毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

(2) キサンチン結晶・結石について

機構は、尿路でのキサンチン結晶・結石について、尿中尿酸排泄量が増加する尿酸産生過剰型高尿酸血症患者でのリスクを考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。高尿酸血症は「尿酸排泄低下型高尿酸血症」と「尿酸産生過剰型高尿酸血症」及び両者が混在した「混合型高尿酸血症」に大別されるが、尿酸産生過剰型では正常型に比べ尿中尿酸排泄量が約 1.3 倍増加することが報告されている（「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」（日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編、以下、「国内治療ガイドライン第 2 版」））。一方、尿中プリン代謝産物の排泄量については、ヒトに比べラットでは約 40 倍及びイヌでは約 7 倍多いこと（Hitchings GH, *Ann Rheum Dis*, 1966; 25: 601-607, Shimo T, *et al. Toxicol Pathol*, 2009; 37: 438-445）、さらにラット及びイヌではヒトに比べ尿量が少なく尿中キサンチン濃度が高くなることを勘案すると、尿酸産生過剰型高尿酸血症患者における尿中尿酸排泄量の増加を考慮しても、ラット及びイヌで認められたキサンチン結晶・結石が高尿酸血症患者において生じる可能性は低いと考える。

機構は、回答を了承した。

(3) 腎毒性について

機構は、尿 pH 調整飼料を給餌したマウス 1 ヶ月反復投与毒性試験において、腎臓及び膀胱に結石が生成しない条件下で尿細管間質性腎炎が認められたことから、尿細管間質性腎炎の発現機序を説明し、ヒトでのリスクについて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。尿 pH 調整飼料を給餌したマウス 1 ヶ月反復投与毒性試験における尿細管間質性腎炎の発現機序は不明であるが、尿 pH 調整飼料により尿細管腔内ではキサンチン結晶・結石の生成と溶解が同時に進行していると想定され、腎臓実質にキサンチン結晶・結石が一時的に生成し、炎症反応が繰り返されたことで尿細管間質性腎炎が発現したと考える。さらに、キサンチン酸化還元酵素欠損マウスでも尿細管病変（結晶等の沈着物、尿細管拡張）及び間質の線維化が認められていることから（Ohtsubo T, *et al.*, *Hypertension*, 2009; 54: 868-876）、本試験で認められた尿細管間質性腎炎は尿細管腔内で生成したキサンチン結晶に起因するものと考え。一方、国内外の臨床試験では腎・尿路結石の有害事象の発現割合はいずれも低いこと、海外長期投与試験（C02-021 及び TMX-005 試験）でも用量依存性は認められていないこと、さらに尿細管の機能に関係する臨床検査項目（ β_2 ミクログロブリン（以下、「MG」）及び β -N アセチル D グルコサミニダーゼ（以下、「NAG」））に明らかな影響は認められていないことから、ヒトにおいて本薬が腎機能に影響を与える可能性は低いと考える。

機構は、本薬がヒトの腎機能に与える影響については、上記内容も含めて臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（3）安全性について 2）腎・膀胱関連の有害事象」の項を参照）。

(4) 光毒性について

機構は、本薬の光毒性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の光化学的性質のうち光吸収性については、紫外線吸収スペクトルによる検討で 215 及び 314 nm に吸収が認められている。しかしながら、ラットを用いた 26 週間反復投与毒性試験、イヌを用いた 52 週間反復投与毒性試験、及びがん原性試験において、眼及び皮膚に光毒性を示唆する毒性所見は認められていない。さらに、海外長期投与試験（C02-021 試験：参考資料）では本剤投与との因果関係が否定できない光線過敏症反応が 1 例に認められているが重症度は軽度であること、さらに国内臨床試験及び外国市販後データでは、皮膚および皮膚組織障害に分類される有害事象として光線過敏性反応は認められていないことから、本薬が光毒性を示す可能性は低いと考える。

機構は、本薬は紫外線領域に光吸収を示すにもかかわらず、光毒性に関する非臨床試験が実施されていないことから、ヒトにおける光線過敏性反応等に係る安全性については臨床の項において引き続き検討したいと考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (3) 安全性について 5) 皮膚関連の有害事象」の項を参照）。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

生物薬剤学に関する評価資料として、国内臨床試験（TMX-67-■、TMX-67-■試験）、海外臨床試験（TMX-■-018 試験）、溶出試験（TMX-■-002F、TMX-■-002F、TMX-67/■/01R、TMX-67/■/02、TMX-■-A）の成績が提出された。

国内臨床試験において得られたヒト生体試料中の定量には、血漿中の本薬未変化体、並びに尿中の本薬未変化体及び代謝物（67M-1、67M-2、67M-4）では HPLC/蛍光検出器、血漿中の代謝物（67M-1、67M-2、67M-4）では LC-MS/MS、血漿中並びに尿中の尿酸、キサンチン及びヒポキサンチンでは HPLC/紫外可視吸光度計が用いられ、本薬未変化体の定量下限（血漿、尿の順、以下同様）はいずれも 4 ng/mL、代謝物については 0.5 又は 5 ng/mL 及び 100 ng/mL、尿酸については 10 µM 又は 0.168 mg/dL 及び 100 µM 又は 1.68 mg/dL、キサンチンについては 1 µM 又は 0.0152 mg/dL 及び 5 µM 又は 0.76 µg/mL、ヒポキサンチンについては 1 µM 又は 0.0136 mg/dL 及び 5 µM 又は 0.68 µg/mL であった。以下に主な試験の成績を記述する。

(1) 最終製剤の臨床薬物動態試験及び食事の影響試験 (5.3.1.1-1 : 試験番号 TMX-67-■<20■年■月～■月>)

日本人健康成人男性を対象に、最終製剤の薬物動態、薬力学的作用及び安全性並びに食事が薬物動態及び薬力学的作用に及ぼす影響を検討するため、それぞれ非盲検並行群間比較試験（以下、「最終製剤の薬物動態の検討」）及び非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験（以下、「食事の影響の検討」）が実施された。

用法・用量は、最終製剤の薬物動態の検討では、本剤 10 mg（10 mg 錠 1 錠）、20 mg（20 mg 錠 1 錠）又は 40 mg（20 mg 錠 2 錠）を朝絶食下单回経口投与、食事の影響の検討では、ステッ

プ1及び2に、本剤40 mg（20 mg錠2錠）を朝絶食下又は朝食後単回経口投与とされた。ステップ1と2の間の休薬期間は7日間とされた。

総投与例数32例（最終製剤の薬物動態の検討24例、食事の影響の検討16例¹¹⁾）全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象とされた。

最終製剤の薬物動態の検討において、本薬未変化体の薬物動態パラメータは表2のとおりであり、 C_{max} 及びAUCは用量の増加とともに上昇し、 t_{max} 、CL/F、MRT、 V_{dss}/F 、 $t_{1/2}$ 、 $V_{d\beta}/F$ は用量にかかわらずほぼ一定であった。投与後96時間までに尿中に排泄された本薬未変化体の95%以上は投与後24時間までに尿中に排泄され、CLrはCL/Fの2.1~3.6%であった。酸化代謝物（67M-1、67M-2、67M-4）の C_{max} 及びAUC_{inf}は未変化体のそれぞれ平均0.90~1.41%及び0.92~2.06%、67-Gの C_{max} 及びAUC_{inf}は未変化体のそれぞれ平均10.07~18.89%及び14.80~25.30%であった。酸化代謝物（67M-1、67M-2、67M-4）及び67-Gの fe_{0-96h} はそれぞれ平均2.19~5.53%及び49.03~51.61%であり、投与後96時間までに尿中に排泄された代謝物（67M-1、67M-2、67M-4、67-G）の95%以上は投与後24時間までに尿中に排泄され、代謝物（67M-1、67M-2、67M-4、67-G）のCLrは平均9820~26137 mL/hであった。血漿中尿酸の t_{min} （最低濃度到達時間）は平均13.25~18.00時間であり、投与後24時間の血漿中尿酸値は投与前に対し平均7.59%（10 mg群）、14.35%（20 mg群）及び22.75%（40 mg群）低下した。血漿中キサンチンの t_{max} は平均6.00~8.25時間であり、投与後48時間にはほぼ投与前の濃度となった。血漿中ヒポキサンチンの t_{max} は平均2.00~2.38時間であり、投与後8~12時間で投与前よりも低い濃度となり、投与後24時間以降は投与前の濃度又は投与前よりも低い濃度でほぼ一定となった。本剤投与後、尿酸の尿中排泄量は減少し、キサンチン及びヒポキサンチンの尿中排泄量は増加した。

表2 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	10 mg 群 (n=8)	20 mg 群 (n=8)	40 mg 群 (n=8)
t_{max} (h)	1.38±1.06	1.31±0.46	1.19±0.84
C_{max} (ng/mL)	496.24±165.95	1088.31±178.92	2270.28±866.68
AUC _{obs} (ng·h/mL)	1476.20±432.10	3175.36±689.06	6952.60±1384.63
AUC _{inf} (ng·h/mL)	1537.04±430.88	3296.24±751.87	7085.21±1341.22
CL/F (L/h)	6.900±1.634	6.338±1.382	5.820±1.047
MRT (h)	5.26±0.57	5.43±1.03	5.53±0.81
V_{dss}/F (L)	36.771±10.718	33.473±4.655	31.686±4.971
$t_{1/2}$ (h)	6.21±0.92	6.20±1.10	7.29±1.79
β (1/h)	0.11368±0.01531	0.11494±0.01882	0.10073±0.02843
$V_{d\beta}/F$ (L)	62.894±20.937	55.878±12.883	59.729±11.881
fe_{0-96h} (%)	3.85±2.08	2.18±0.45	2.74±1.87
CLr (mL/h)	251.15±99.33	134.54±26.46	160.56±113.87

平均値±標準偏差

MRT：平均滞留時間、 V_{dss}/F ：定常状態分布容積、

β ：消失相の傾き、 $V_{d\beta}/F$ ：消失相分布容積、 fe ：尿中排泄率（尿中排泄量の用量に対する割合）、CLr：腎クリアランス

食事の影響の検討では、本薬未変化体の C_{max} 及びAUC_{inf}の幾何平均比（食後/絶食下）とそ

¹¹⁾ 食事の影響の検討における絶食下投与と先行例（8例）の絶食下投与時のデータが、最終製剤の薬物動態の検討における本剤40 mg投与群（8例）のデータとされた。

の両側 90 %信頼区間は、0.72 [0.61, 0.84] 及び 0.82 [0.77, 0.86] であり、食後投与によりそれぞれ約 28 %及び 18 %低下した。 $t_{\max}$ は絶食下投与と比較して食後投与で平均 0.6 時間遅延した。絶食下投与時及び食後投与時の血漿中尿酸の $C_{\min}$ (最低濃度) (平均値、以下同様) は 4.060 及び 3.911 mg/dL、 $C_{\min}$ 変化率¹²は-23.43 及び-26.48 %、 $C_{\text{mean}, 48 \text{ h}}$ (投与後 48 時間までの平均濃度) は 4.417 及び 4.390 mg/dL、血漿中キサンチンの $C_{\max}$ は 0.1713 及び 0.1612 mg/dL、 $C_{\text{mean}, 48 \text{ h}}$ は 0.0898 及び 0.0883 mg/dL、血漿中ヒポキサンチンの $C_{\max}$ は 0.1455 及び 0.1480 mg/dL、 $C_{\text{mean}, 48 \text{ h}}$ は 0.0683 及び 0.0800 mg/dL であり、投与後 24 時間の尿中の尿酸排泄量は 422.23 及び 491.44 mg、キサンチン排泄量は 131.18 及び 131.54 mg、ヒポキサンチン排泄量は 45.62 及び 37.53 mg であった。

安全性について、最終製剤の薬物動態の検討では 24 例中 3 例に 5 件の有害事象 (血中トリグリセリド増加、下腹部痛/下痢 2 件、血中トリグリセリド増加) が認められ、食事の影響の検討では延べ 32 例中 5 例に 7 件の有害事象 (絶食下投与：下腹部痛/下痢 2 件、下痢、血中トリグリセリド増加、食後投与：下痢 2 例各 1 件) が認められたが、いずれも軽度であった。

(2) 第 I 相試験 (単回経口投与における食事の影響) (5.3.1.1-2 : 試験番号 TMX-67- <19 年 月~ 月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態及び安全性に対する食事の影響を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 服薬時~第 3 服薬時に、本剤 12.5 mg を絶食下投与、食前 30 分投与又は食後 30 分投与とされ、各服薬時の間の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 12 例全例が安全性解析対象とされ、1 例が有害事象により第 3 服薬時 (食後 30 分投与) 前に治験を中止したため、絶食下投与及び食前 30 分投与については 12 例、食後 30 分投与については 11 例が薬物動態及び薬力学的作用解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ (いずれも平均値) は、絶食下投与で 571.6 ng/mL 及び 1503.9 ng·h/mL、食前 30 分投与で 570.9 ng/mL 及び 1347.4 ng·h/mL、食後 30 分投与で 388.9 ng/mL 及び 1259.7 ng·h/mL であり、絶食下投与と比較して $C_{\max}$ は食後 30 分投与で約 32 %低下、 $\text{AUC}_{0-24 \text{ h}}$ は食前 30 分投与で約 10 %低下、食後 30 分投与で約 16 %低下した。

薬力学的作用について、血漿中尿酸値は絶食下投与で最も低下が小さく、食前 30 分投与と食後 30 分投与とでは同程度であり、血漿中キサンチン値の上昇は絶食下投与で最も大きく、食前 30 分投与と食後 30 分投与とでは同程度であった。

安全性について、有害事象は絶食下投与時の 2 例に 3 件、食前 30 分投与時の 2 例に 4 件、食後 30 分投与時の 1 例に 1 件認められ、3 件 (尿潜血陽性、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性、いずれも中等度) の因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) が認められた食前 30 分投与の 1 例は治験を中止した。

¹² { ($C_{\min}$ —投与前濃度) / 投与前濃度 } × 100 (%)

(3) 最終製剤間の溶出試験 (5.3.1.2-4,6 : 試験番号 TMX-67-■■■■/02<20■■年■■月~20■■年■■月>、TMX-■■■■-A<20■■年■■月~20■■年■■月>)

最終製剤の含量違い製剤 (10 mg 錠、20 mg 錠、40 mg 錠) 間の「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号 平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号により一部改正) に基づく処方変更水準は、10 mg 錠と 20 mg 錠については C 水準、20 mg 錠と 40 mg 錠については A 水準であり、いずれも溶出試験により製剤間の生物学的同等性が示された。

(4) 帝人ファーマ製剤と Abbott 製剤の相対的生物学的利用率評価試験 (5.3.1.2-5 : 試験番号 TMX-■■■■-018<20■■年■■月~■■月>)

外国人健康成人 (目標被験者数 28 例) を対象に、Abbott 製剤 B1 20 mg 錠の生物学的利用率を帝人ファーマ製剤 20 mg 錠と比較すること、及び Abbott 製剤 B1 20 mg 錠×4 の生物学的利用率を Abbott 製剤 B1 80 mg 錠と比較し、20~80 mg までの用量比例性を検討するため、無作為化非盲検 4 期クロスオーバー試験が実施された。帝人ファーマ製剤と Abbott 製剤の生物学的利用率の比較について以下に示す。

用法・用量は、帝人ファーマ製剤 20 mg 錠 1 錠又は Abbott 製剤 B1 20 mg 錠 1 錠を朝絶食下に単回経口投与とされ、各期の休薬期間は 6 日間以上とされた。

総投与例数 28 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治験を中止した 2 例 (同意の撤回、個人的理由) を除く 26 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均比 (Abbott 製剤/帝人ファーマ製剤) とその両側 90 % 信頼区間は、0.96 [0.84, 1.08] 及び 0.97 [0.92, 1.02] であった。

安全性について、有害事象は帝人ファーマ製剤投与時の 5 例に、Abbott 製剤投与時の 8 例に認められ、それぞれにおいて 2 例以上に認められた有害事象は注射部位出血¹³ (帝人ファーマ製剤 4 例、Abbott 製剤 2 例) であった。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内臨床試験 (TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■、TMX-67-■■■■ 試験) の成績が提出された。また、参考資料として、海外臨床試験 (C■■■■-040、TMX-■■■■-001、TMX-■■■■-016、TMX-■■■■-008、TMX-■■■■-012、C■■■■-005、C■■■■-013、TMX-■■■■-006、C■■■■-006、TMX-■■■■-014、TMX-■■■■-017、C03-059、C03-057、F-P■■■■-162、C■■■■-023、TMX-67_101 試験) の成績が提出された。その他、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1-1~4、5.3.2.2-1~18) の成績も提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、国内臨床試験に関して、試験終了から 10 年以上を経過した試験があるため、本申請に先立ち申請者がすべての治験実施医療機関における原資料の保管状況を調査した結果、診療録又は同意書を確認できなかった症例が 5 例 (TMX-67-■■■■ 試験 2 例、TMX-67-■■■■

¹³ 静脈穿刺部位の挫傷等

試験 2 例、TMX-67-■ 試験 1 例) あった。本審査において機構はそれらの症例を除外した結果と除外しなかった結果を確認し、特段の問題はないと判断した上で、本審査報告には TMX-67-■ 試験について、該当症例を除外した成績を記載している。

(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (5.3.2.1-3,4、5.3.2.2-1,2、5.3.2.2-11~18)

ヒト血漿における本薬 ^{14}C 標識体 (0.4~10 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率 (限外濾過法、以下同様) は 97.8~99.0 % (平均値、以下同様)、ヒト血清アルブミン (40 mg/mL) 及びヒト α_1 -酸性糖タンパク (1 mg/mL) に対する本薬 ^{14}C 標識体 (0.1~100 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率は 98.9~99.1 % (結合部位はジアゼパムサイト) 及び 3.2~15.9 % (非特異的結合) であった。ヒト血漿における本薬 ^{14}C 標識体 (0.4~10 $\mu\text{g/mL}$) のタンパク結合率は、ワルファリン (10 $\mu\text{g/mL}$)、ジゴキシシン (0.005 $\mu\text{g/mL}$)、イブプロフェン (20、200 $\mu\text{g/mL}$)、カプトプリル (0.8、8 $\mu\text{g/mL}$)、ベザフィブラート (3.5、35 $\mu\text{g/mL}$)、ベラパミル (0.1、1.0 $\mu\text{g/mL}$)、ニトレンジピン (0.1、1.0 $\mu\text{g/mL}$) の共存下では 97.2~98.9 % であった。一方、本薬 (0.4~10 $\mu\text{g/mL}$) 共存下のワルファリン ^{14}C 標識体 (10 $\mu\text{g/mL}$)、イブプロフェン ^3H 標識体 (20、200 $\mu\text{g/mL}$)、ベラパミル ^3H 標識体 (0.1、1.0 $\mu\text{g/mL}$)、ニトレンジピン ^3H 標識体 (0.1、1.0 $\mu\text{g/mL}$) の血漿タンパク結合率を本薬非共存下と比較した結果、有意に低下したのは本薬 10 $\mu\text{g/mL}$ 共存下のベラパミル (0.1 $\mu\text{g/mL}$: 86.2 % → 80.8 %、1.0 $\mu\text{g/mL}$: 89.5 % → 85.0 %) 及びニトレンジピン (0.1 $\mu\text{g/mL}$: 89.8 % → 85.2 %、1.0 $\mu\text{g/mL}$: 91.4 % → 88.4 %) であった。

ヒト遊離肝細胞を用いて本薬の ^{14}C 標識体 (25 μM) の代謝を検討した結果、67M-1~4 及び 67-G が生成し、ヒト肝ミクロソームを用いて本薬の ^{14}C 標識体 (25 μM) の代謝を検討した結果、67M-1~4 が検出され、UGT の補酵素添加により 67-G が検出された。ヒト肝ミクロソームを用いた本薬 (100 μM) の 67M-2 への代謝反応は、CYP1A2、2C8、2C9 に対する抗体 (ウサギ抗血清) 添加により、ウサギ血清添加時と比較してそれぞれ平均 52.5、55.9 及び 66.4 % 低下した。ヒト CYP 及び UGT 発現系ミクロソームを用いた検討より、67M-1 は CYP2C9、67M-2 は CYP1A1 及び 1A2、67M-3 は CYP1A1、67-G は UGT1A1、1A8、1A9、1A7、1A3、2B7、1A10 がそれぞれの生成に主に関与すると考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いて各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬 (CYP2B6 は 1~100 μM 、CYP2C8 は 20~80 μM 、それ以外の分子種は 50 及び 100 μM) の阻害作用を検討した結果、CYP2C8 及び 2D6 に対して阻害作用を示した (それぞれ K_i 値が 20 μM 及び 40 μM)。ヒト初代肝細胞を用いて本薬 (3~300 μM) の各 CYP 分子種 (CYP1A1/2、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対する誘導能を検討した結果、濃度依存的な誘導作用は認められなかった。

(2) 臨床薬物動態及び薬力学試験

1) 健康成人における薬物動態及び薬力学

① 第 I 相試験 (単回経口投与試験) (5.3.3.1-1 : 試験番号 TMX-67-■ <19■ 年 ■ 月~19■ 年 ■ 月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討

するため、単盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 から 7 において、本剤 0.2 mg、0.8 mg、3.2 mg、6.25 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg を朝絶食下に単回投与とされた。各ステップの被験者（8 例）のうち、本剤群に 6 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 56 例全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、0.2 mg 群の血漿中本薬未変化体濃度はすべての採血時点で定量下限未満であり、0.8～50 mg 群の血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC において 6.25 mg まで用量比を下回る上昇、12.5 mg 以上で用量に比例した上昇がみられ、 $t_{\max}$ （平均値）は 0.7～1.3 時間、 $t_{1/2}$ （平均値）は 0.8 mg 及び 3.2 mg 群で 2.3 及び 3.3 時間、6.25～50 mg 群で 5.4～5.8 時間であった。0.2～50 mg 群の投与後 96 時間までの尿中排泄率は本薬未変化体について平均 0.0～3.8 %、本薬未変化体と 67-G の合計について平均 31.7～49.4 %であった。

薬力学的作用について、3.2 mg 以上の用量群で投与直前と比較して血漿中尿酸値は有意に低下、血漿中キサンチン値は有意に上昇した。キサンチン及びヒポキサンチン（両者を合わせて以下、「オキシプリン」）の尿中排泄量は用量とともに増加した。

安全性について、有害事象は 26 例に 46 件（プラセボ群 9 例 13 件、0.8 mg 群 4 例 4 件、3.2 mg 群 2 例 10 件、6.25 mg 群 2 例 2 件、12.5 mg 群 5 例 8 件、25 mg 群 1 例 1 件、50 mg 群 3 例 8 件）認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

② 第 I 相試験（高用量単回経口投与試験）（5.3.3.1-2：試験番号 TMX-67- <20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性を対象に、本剤 160 mg までの単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 から 3 において、本剤 80 mg、120 mg、160 mg を朝絶食下に単回投与とされた。各ステップの被験者（8 例）のうち、本剤群に 6 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 24 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 18 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、パワーモデル解析の結果、80～160 mg 群の血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ は用量に比例した上昇、 $AUC_{\inf}$ は用量比を上回る上昇を示し、 $t_{\max}$ （平均値）は 0.9～2.7 時間、 $t_{1/2}$ （平均値）は 5.9～6.9 時間であった。

表 3 単回経口投与時の本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	80 mg 群 (n=6)	120 mg 群 (n=6)	160 mg 群 (n=6)
$t_{\max}$ (h)	1.92±1.02	0.92±0.38	2.67±1.37
$C_{\max}$ (ng/mL)	3765.25±1008.34	7078.22±2102.99	8240.27±1325.03
$AUC_{\inf}$ (ng·h/mL)	13300.47±3032.31	23430.77±2066.89	38905.63±7963.33
$t_{1/2}$ (h)	6.90±1.82	5.85±1.52	6.55±2.32

平均値±標準偏差

薬力学的作用について、薬力学パラメータは表 4 のとおりであり、120 mg 群の血漿中尿酸値低下作用は 80 mg 群より大きかったが、160 mg 群と同程度であった。血漿中キサンチンの AUC_{0-24h} は用量とともにわずかに上昇した。プラセボ群と比較して尿酸及びオキシプリンの尿中排泄量はそれぞれ減少及び増加した。

表 4 単回経口投与時の本薬未変化体の薬力学パラメータ

パラメータ	プラセボ群 (n=6)	80 mg 群 (n=6)	120 mg 群 (n=6)	160 mg 群 (n=6)
血漿中尿酸 $C_{mean, 24h}$ 変化率 (%)	2.10±2.01	-20.27±1.96	-24.40±1.44	-23.58±3.34
血漿中キサンチン AUC_{0-24h} (mg·h/mL)	0.3708±0.0236	3.5753±0.3159	3.9880±0.2945	4.0182±0.2872
尿中尿酸排泄量 (mg) (投与後 24 時間)	583.48±78.54	408.30±36.49	346.35±118.27	411.62±32.58
尿中オキシプリン排泄量 (mg) (投与後 24 時間)	19.45±3.30	194.83±29.63	186.70±64.08	224.05±14.14

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 7 例に 18 件（プラセボ群 1 例 6 件：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加/血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加/血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）増加/尿中 K 増加/尿中 Cl 増加/尿中電解質増加、80 mg 群 2 例 2 件：尿中 β_2 MG 増加、血中 TSH 増加、120 mg 群 1 例 4 件：尿中 K 増加/尿中 Cl 増加/尿中電解質増加 2 件、160 mg 群 3 例 6 件：AST 増加/血中 CK 増加、血中ブドウ糖増加、ヘマトクリット減少/ヘモグロビン減少/赤血球数減少）認められたが、いずれも軽度であった。

③ 第 I 相試験（反復経口投与試験）(5.3.3.1-3：試験番号 TMX-67- <19 年 月～19 年 月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 12.5 mg を 1 日 1 回 (qd) 朝食後、プラセボ又は本剤 12.5 mg を 1 日 2 回 (bid) 朝食後及び夕食後に 7 日間投与とされた。

総投与例数 20 例（12.5 mg qd 群 8 例、12.5 mg bid 群 7 例、プラセボ群 5 例）全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、12.5 mg qd 群の投与 1 日目及び 7 日目の血漿中本薬未変化体の C_{max} （平均値、以下同様）は 337.0 及び 467.5 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 1352.0 及び 1405.7 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 4.9 及び 5.7 時間、12.5 mg bid 群の投与 1 日目及び 7 日目の血漿中本薬未変化体の C_{max} は朝食後で 325.7 及び 451.2 ng/mL、夕食後で 278.1 及び 257.4 ng/mL、朝食後 AUC_{0-10h} は 1114.4 及び 1296.9 ng·h/mL、夕食後 AUC_{10-24h} は 1450.1 及び 1278.6 ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 2.6～4.4 時間であった。

薬力学的作用について、投与 7 日目の血漿中尿酸の C_{min} （平均値、以下同様）及び血漿中キサンチンの C_{max} は 12.5 mg qd 群で 3.786 及び 0.0991 mg/dL、12.5 mg bid 群（朝食後、夕食

後の順) で 2.976、2.847 及び 0.1736、0.1731 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 16 例に 37 件 (プラセボ群 3 例 11 件、12.5 mg qd 群 7 例 14 件、12.5 mg bid 群 6 例 12 件) 認められたが、いずれも軽度であった。

④ 第 I 相試験 (反復経口投与追加試験) (5.3.3.1-4 : 試験番号 TMX-67-■<19■年■月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本剤 25 mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間投与とされた。

総投与例数 11 例 (本剤群 8 例、プラセボ群 3 例) 全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 1 日目及び 7 日目の血漿中本薬未変化体の C_{max} (平均値、以下同様) は 712.5 及び 812.1 ng/mL、 $AUC_{0-24 h}$ は 2480.3 及び 3096.6 ng・h/mL であった。

薬力学的作用について、投与 1 日目及び 7 日目の血漿中尿酸の C_{min} (平均値、以下同様) は 4.285 及び 3.490 mg/dL、血漿中キサンチンの C_{max} は 0.1776 及び 0.2068 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 3 例に 5 件 (プラセボ群 2 例 3 件、本剤群 1 例 2 件) 認められたが、いずれも軽度であった。

⑤ 第 I 相試験 (高用量反復経口投与試験) (5.3.3.1-5 : 試験番号 TMX-67-■<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤 160 mg までの 1 日 1 回及び本剤 60 mg までの 1 日 2 回反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、qd 群はステップ 1-1 から 1-4 において、本剤 40 mg、80 mg、120 mg、160 mg を 1 日 1 回朝食後、bid 群はステップ 2-1 から 2-3 において、本剤 20 mg、40 mg、60 mg を 1 日 2 回朝食後及び夕食後に、それぞれ 7 日間投与とされた。各ステップの被験者 (8 例) のうち、本剤群に 6 例、プラセボ群に 2 例が無作為に割り付けられた。

総投与例数 56 例全例が薬力学的作用及び安全性解析対象とされ、このうち本剤が投与された 42 例が薬物動態解析対象とされた¹⁴。

薬物動態について、40～160 mg qd 群の血漿中本薬未変化体の C_{max} 比 (投与 7 日目/投与 1 日目) は 1.06～1.67 (平均値、以下同様)、 AUC 比 (投与 7 日目の $AUC_{0-24 h}$ /投与 1 日目の $AUC_{0-24 h}$) は 1.14～1.22、 $t_{1/2}$ は 5.5～9.7 時間、20～60 mg bid 群の AUC 比 (投与 7 日目の $AUC_{0-10 h}$ /投与 1 日目の $AUC_{0-10 h}$) は 1.32～1.40 であった。投与 2～7 日目の朝服薬前の血漿中本薬未変化体濃度の推移より、qd 群、bid 群のいずれにおいても投与 3 日目には定常状態に達していると推定された。投与 1 日目及び 7 日目における血漿中本薬未変化体に対する各代謝物の $AUC_{0-24 h}$ 比率は、40 mg 及び 160 mg qd 群について 67M-1 が 1.4～1.8 %、67M-2 が

¹⁴ ステップ 2-1 において投与 2 日目の朝投与直前の採血で採血管の取り違いがあったため、当該時点の全 8 例の血漿中薬物濃度並びに血漿中尿酸、キサンチン及びヒポキサンチンデータは解析から除外された。

2.5～3.0 %、67M-4 が 1.7～2.8 %、67-G が 19.1～27.0 %であった。40 mg qd 群の投与 1～7 日目の 1 日尿中排泄率（平均値）は本薬未変化体が 1.3～1.8 %、67M-1 が 4.9～5.3 %、67M-2 が 4.9～6.1 %、67M-4 が 2.6～3.2 %、67-G が 38.9～47.0 %であった。

薬力学について、血漿中尿酸の $C_{\text{mean}, 24\text{h}}$ 変化率は、qd 群では 40 mg より 80 mg で大きかったが、80～160 mg では同程度であった。血漿中キサンチンの $C_{\text{mean}, 24\text{h}}$ は、qd 群では 120 mg まで用量とともに上昇したが、120 mg と 160 mg とでは同程度であった。20 mg bid 群と比較して 40 mg qd 群の血漿中尿酸の $C_{\text{mean}, 24\text{h}}$ 変化率は小さかった。qd 群では、尿酸の尿中排泄量は 40 mg よりも 80 mg で減少し、80 mg 以上では同程度、オキシプリンの尿中排泄量は 120 mg まで用量とともに増加したが、120 mg と 160 mg とでは同程度であった。

安全性について、有害事象は 17 例に 37 件（プラセボ群 4 例 8 件、40 mg qd 群 1 例 1 件、80 mg qd 群 3 例 5 件、120 mg qd 群 1 例 8 件、160 mg qd 群 2 例 2 件、20 mg bid 群 2 例 4 件、40 mg bid 群 1 例 3 件、60 mg bid 群 3 例 6 件）認められ、60 mg bid 群の鼻炎及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加（各 1 例 1 件）が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。

⑥ 代謝及び排泄（5.3.3.1-7：試験番号 C-040<20 年 月～ 月>参考資料）

外国人健康成人男性を対象に、本薬 ^{14}C 標識体を用いて単回経口投与時の代謝及び排泄を評価するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の ^{14}C 標識体 80 mg を絶食下に単回投与とされた。

総投与例数 6 例全例が薬物動態¹⁵及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、血漿中総放射能 AUC_{inf} に対する未変化体 AUC_{inf} の割合は 82.7 %であり、投与 4 時間後までの各測定時点における代謝物の血漿中放射能に対する割合（平均値）は、67-G が 2.3～6.8 %、67M-1 が 1.1～4.4 %、67M-2 が 0.8～5.5 %、67M-4 が 0.0～1.3 %であった。投与後 0.5、3、12、24 時間における放射能の血漿/血液濃度の平均比は 1.4～1.6 であった。投与後 192 時間までに投与放射能の 49.1 %（平均値）が尿中、44.9 %（平均値）が便中に回収された。投与後 24 時間までに尿中に未変化体が投与放射能の 1.1～3.5 %（個々の値の範囲、以下同様）、67-G が 25.9～37.1 %、67M-1 が 2.5～7.1 %、67M-2 が 3.9～7.3 %、67M-4 が 0.1～3.1 %回収され、投与後 120 時間までに便中に未変化体が投与放射能の 7.8～15.8 %、67-G が 0.4～1.0 %、67M-1 が 3.6～7.1 %、67M-2 が 3.7～6.7 %、67M-4 が 7.8～15.0 %回収された。

安全性について、3 例に 5 件の有害事象（結膜炎、鼓張/下痢/多汗症、歯痛）が認められたが、いずれも軽度であった。

⑦ QTc 間隔延長作用検討試験（5.3.4.1-1：試験番号 C-023<20 年 月～ 月>参考資料）

外国人健康成人を対象に、本剤反復経口投与時の QTc 間隔延長に及ぼす影響を評価する

¹⁵ 個人的な理由により投与後 7 日目の試料採取後に治験を中止した 1 例は、尿及び便中の総放射能の集計から除外された。

ため、無作為化 4 期クロスオーバー試験¹⁶が実施された。

用法・用量は、第 1 期～4 期に、プラセボ、モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）、本剤 80 mg 又は 300 mg を 1 日 1 回 4 日間投与とされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

総投与例数 44 例全例が安全性解析対象とされ、このうち治験を中止した 3 例（同意の撤回、個人的理由、臨床検査値上昇）を除く 41 例が心電図データ解析対象、薬物動態パラメータの算出可能な被験者が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 4 日目における血漿中本薬未変化体の $t_{\max}$ 及び $C_{\max}$ （いずれも平均値）は、本剤 80 mg 群（ $n=43$ ）では 2.4 時間及び 2.46 $\mu\text{g/mL}$ 、本剤 300 mg 群（ $n=41$ ）では 2.8 時間及び 10.41 $\mu\text{g/mL}$ であった。

心電図について、投与 4 日目の、投与後に測定された QT_{F_c} の最大値及びすべての QT_{F_c} 値の平均についてプラセボとの差の 90 %信頼区間の上限値は、いずれも本剤 80 mg 及び 300 mg 群の両群で 10 msec を下回り、モキシフロキサシン群では上回った。

安全性について、副作用により 1 例（本剤 80 mg 4 日間投与後にアミラーゼの増加及びリパーゼの増加、重症度はそれぞれ中等度及び高度）が治験を中止した。

2) 患者における薬物動態及び薬力学

① 高尿酸血症患者における血清尿酸値の日内変動及び薬物動態の検討（5.3.4.2-4：試験番号 TMX-67- $\blacksquare$ <20 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月～20 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月>）

日本人高尿酸血症患者（痛風患者を含む）を対象に、本剤投与時の血清尿酸値の日内変動、薬物動態及び安全性を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、10 mg（導入用量）を 1 日 1 回朝食後に 2 週間投与後、20 mg（維持用量）を 1 日 1 回朝食後に 4 週間投与とされた。

総投与例数 10 例全例が薬物動態、血清尿酸値の日内変動及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、維持用量投与 4 週目の血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ （平均値、以下同様）は 541.8 ng/mL、 AUC_{obs} は 2092.3 ng $\cdot$ h/mL、 $t_{\max}$ は 2.2 時間、 $t_{1/2}$ は 8.2 時間であった。血漿中本薬未変化体に対する酸化代謝物（67M-1、67M-2、67M-4）の $C_{\max}$ 比率（平均値）は 0.9～1.5 %であった。

血清尿酸値の日内変動について、各測定時点¹⁷における血清尿酸値（平均値）の最小値～最大値は、導入用量投与開始前で 8.37（投与 20 時間前）～9.11（投与直前） mg/dL、維持用量投与 4 週目で 5.51（投与 8 時間後）～6.40（投与 24 時間後） mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 4 例に 10 件認められ、中等度の消化器不調（1 例 2 件）以外はいずれも軽度であった。

② 初期第 II 相臨床試験（40 mg 群追加試験）（5.3.4.2-3：試験番号 TMX-67- $\blacksquare$ <20 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月～20 $\blacksquare$ 年 $\blacksquare$ 月>）

¹⁶ プラセボ及び本剤は二重盲検下、モキシフロキサシンは非盲検下で投与された。

¹⁷ 導入用量投与開始前：投与前 24、22、20、18、16、12 時間、直前、維持用量投与 4 週目：投与直前、投与後 2、4、6、8、12、24 時間

月～■月＞)

日本人高尿酸血症患者（痛風患者を含む）を対象に、本剤の臨床的有效用量について探索的に検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、5 mg（導入用量）を1日1回朝食後に2週間投与後、40 mg（維持用量）を1日1回朝食後に6週間投与とされた。

総投与例数 15 例全例が有効性及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始 8 週間における投与開始前からの血漿尿酸値変化量（平均値±標準偏差）は、 -3.63 ± 1.18 mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 15 例に 47 件、副作用は 5 例に 8 件（好酸球百分率増加、下痢、ALT 増加、AST 増加/ALT 増加/ γ -GTP 増加/ALP 増加、傾眠）認められた。痛風発作は 3 例に認められた。

3) 特別な患者集団における薬物動態及び薬力学的作用

① 腎機能低下患者における臨床薬理試験（単回経口投与試験）（5.3.3.3-2：試験番号 TMX-67-■<20■年■月～■月>）

日本人の腎機能正常被験者及び腎機能低下患者を対象に、本剤単回経口投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能低下の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を朝食後 30 分以内に単回投与とされた。

総投与例数 14 例（腎機能正常被験者 4 例、軽度腎機能低下患者 5 例¹⁸、中等度腎機能低下患者 5 例¹⁹）²⁰全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、腎機能正常被験者と比較して軽度及び中等度腎機能低下患者では血漿中本薬未変化体の $t_{\max}$ は 2.3 及び 2.5 倍（平均値による比較、以下同様）、 $C_{\max}$ は 0.54 及び 0.60 倍、 AUC_{obs} は 0.82 及び 1.41 倍、 $t_{1/2}$ は 1.2 及び 1.8 倍であり、血漿中本薬未変化体及び酸化代謝物の合計の $C_{\max}$ は 0.55 及び 0.61 倍、 AUC_{obs} は 0.83 及び 1.42 倍であった。本薬未変化体の腎クリアランスは 0.91 及び 0.42 倍であった。

薬力学的作用について、腎機能正常被験者と比較して軽度及び中等度腎機能低下患者では、血漿中尿酸の ΔAUC ²¹ は 2.0 及び 1.9 倍（平均値による比較、以下同様）、血漿中キサンチンの ΔAUC ²² は 1.1 及び 1.9 倍、尿中排泄量は尿酸が 0.98 及び 0.69 倍、キサンチンが 0.87 及び 0.70 倍、ヒポキサンチンが 0.83 及び 0.51 倍、オキシプリンが 0.97 及び 0.70 倍であった。

安全性について、有害事象は腎機能低下患者にのみ認められ、内訳は便秘（軽度腎機能低下患者で 1 例 1 件）、頭痛、上気道の炎症、悪心（いずれも中等度腎機能低下患者で各 1 例

¹⁸ うち痛風患者及び高尿酸血症患者は各 1 例

¹⁹ うち高尿酸血症患者は 4 例

²⁰ 登録時のクレアチニンクリアランス（以下、「 C_{Cr} 」）により 3 群に分類（腎機能正常被験者： $C_{\text{Cr}} \geq 80$ mL/min、軽度腎機能低下患者 $50 \leq C_{\text{Cr}} < 80$ mL/min、中等度腎機能低下患者 $30 \leq C_{\text{Cr}} < 50$ mL/min）

²¹ 投与前濃度 $\times 48 - AUC_{0-48\text{h}}$

²² $AUC_{0-48\text{h}} - \text{投与前濃度} \times 48$

1 件) であり、悪心は副作用と判断された。なお、いずれの有害事象も軽度であった。

② 腎機能低下患者における薬物動態試験（反復経口投与試験）（5.3.3.3-3：試験番号 TMX-67-■<20■年■月～■月>）

日本人の腎機能正常被験者及び腎機能低下患者を対象に、本剤反復経口投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能低下の影響を検討するため、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を 1 日 1 回朝食後 30 分（目安）に 7 日間反復投与とされた。

総投与例数 29 例全例が安全性解析対象とされ、このうち 8 例（登録前検査の血清総タンパク 6.0 g/dL 以下 1 例、投与開始前日の C_{CR} が正しい手順で測定されなかった 5 例、併用薬・併用療法に変更があり、薬物動態・薬力学評価に影響なしと判断できない 2 例）を除く 21 例（腎機能正常被験者 9 例²³、軽度腎機能低下患者 5 例²⁴、中等度腎機能低下患者 7 例²⁵）²⁶が薬物動態及び薬力学的作用解析対象とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の平均血漿タンパク結合率（限外濾過法）²⁷及び平均非結合率は、腎機能正常被験者で 99.40 及び 0.60 %、軽度腎機能低下患者で 99.34 及び 0.66 %、中等度腎機能低下患者で 99.14 及び 0.86 %であった。腎機能正常被験者と比較して軽度及び中等度腎機能低下患者では血漿中本薬未変化体及び代謝物のトラフ濃度が上昇したが、本薬未変化体は投与 2 日目、代謝物は投与 7 日目までにほぼ定常状態に達したと考えられた。投与 7 日目における本薬未変化体の薬物動態パラメータは、表 5 のとおりであった。

表 5 本剤 20 mg 反復経口投与時の投与 7 日目における本薬未変化体の薬物動態パラメータ

パラメータ	腎機能正常被験者 (n=9)	軽度腎機能低下患者 (n=5)		中等度腎機能低下患者 (n=7)	
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値の比 ^{a)}	平均値±標準偏差	平均値の比 ^{a)}
t_{max} (h)	2.33±1.66	3.80±2.28	1.6	2.21±1.35	0.9
C_{max} (ng/mL)	495.57±157.64	504.06±146.53	1.0	621.81±270.93	1.3
$C_{max,u}$ (ng/mL)	2.95±0.97	3.18±0.77	1.1	5.24±2.20	1.8
AUC_{0-24h} (ng・h/mL)	2123.43±461.26	3238.09±1088.82	1.5	3557.80±1096.30	1.7
$AUC_{0-24h,u}$ (ng・h/mL)	12.65±2.47	20.36±6.22	1.6	30.31±12.14	2.4
CL/F (L/h)	9.269±1.765	6.300±2.708	0.7	5.569±2.258	0.6
CL_u/F (L/h)	1555.593±332.398	950.429±264.344	0.6	674.778±282.583	0.4
$t_{1/2}$ (h)	6.89±1.01	7.39±2.10	1.1	8.18±1.63	1.2
fe_{0-24h} (%)	1.86±0.84	2.96±1.25	1.6	2.81±1.82	1.5
CL _r (mL/h)	177.29±78.48	202.62±100.49	1.1	158.66±91.69	0.9

$C_{max,u}$ ：非結合体の C_{max} ($C_{max} \times$ 非結合体分率)、 $AUC_{0-24h,u}$ ：非結合体の AUC_{0-24h} ($AUC_{0-24h} \times$ 非結合体分率)、

CL_u/F：非結合体の CL/F (用量/ $AUC_{0-24h,u}$)

a) 腎機能低下患者/腎機能正常被験者

腎機能正常被験者と比較して軽度及び中等度腎機能低下患者では、投与 7 日目における血

²³ うち高尿酸血症患者は 3 例

²⁴ うち高尿酸血症患者は 3 例

²⁵ うち高尿酸血症患者は 3 例

²⁶ 投与開始前日の C_{CR} (2 時間法) により 3 群に分類 (腎機能正常被験者: $C_{CR} \geq 80$ mL/min、軽度腎機能低下患者 $50 \leq C_{CR} < 80$ mL/min、中等度腎機能低下患者 $30 \leq C_{CR} < 50$ mL/min)

²⁷ 投与開始前日の採血によって調整された血漿を用いて測定

漿中本薬未変化体及び酸化代謝物の合計の $C_{\max}$ はそれぞれ 1.05 及び 1.26 倍、 AUC_{0-24h} は 1.57 及び 1.72 倍、血漿中本薬未変化体、酸化代謝物及び 67-G の合計の $C_{\max}$ は 1.21 及び 1.52 倍、 AUC_{0-24h} は 1.77 及び 2.35 倍であった。

薬力学的作用について、投与 7 日目における本薬未変化体の薬力学パラメータは、表 6 のとおりであった。投与開始前日及び投与開始後 8 日目の C_{CR} (平均値) は、腎機能正常被験者で 114.87 及び 112.44 mL/h、軽度腎機能低下被験者で 64.89 及び 58.66 mL/h、中等度腎機能低下被験者で 42.42 及び 45.71 mL/h であった。

表 6 本剤 20 mg 反復経口投与時の投与 7 日目における本薬未変化体の薬力学パラメータ

パラメータ	腎機能正常被験者 (n=9)	軽度腎機能低下患者 (n=5)		中等度腎機能低下患者 (n=7)	
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値の比 ^{a)}	平均値±標準偏差	平均値の比 ^{a)}
血漿中尿酸					
投与開始前濃度 (mg/dL)	5.883±0.887	6.284±0.632	1.1	6.829±1.890	1.2
ΔAUC (mg·h/dL)	47.161±12.001	46.593±19.804	1.0	60.145±27.811	1.3
$C_{mean, 24h}$ (mg/dL)	3.918±0.716	4.343±1.100	1.1	4.323±1.543	1.1
$C_{mean, 24h}$ 変化率 (%)	-33.491±7.217	-31.268±13.866	0.9	-36.768±12.713	1.1
尿中尿酸排泄量 (mg) (投与後 24 時間)	392.120±98.240	288.589±81.175	0.7	190.711±67.383	0.5
血漿中キサンチン					
投与開始前濃度 (mg/dL)	0.0161±0.0031	0.0184±0.0035	1.1	0.0233±0.0139	1.4
ΔAUC (mg·h/dL)	1.8491±0.5150	3.5373±0.9157	1.9	4.1518±1.3698	2.2
$C_{mean, 24h}$ (mg/dL)	0.0932±0.0206	0.1658±0.0360	1.8	0.1963±0.0571	2.1
尿中キサンチン排泄量 (mg) (投与後 24 時間)	110.006±28.898	113.312±49.178	1.0	70.257±25.902	0.6

a) 腎機能低下患者/腎機能正常被験者

安全性について、有害事象は腎機能正常被験者の 2 例に 2 件 (悪心、発疹)、軽度腎機能低下患者の 2 例に 2 件 (消化不良、血中ビリルビン増加)、中等度腎機能低下患者の 2 例に 3 件 (下痢 2 件、尿中 β_2 MG 増加) 認められ、悪心及び下痢は副作用と判断された。なお、発疹 (中等度) 以外の有害事象は軽度であった。

③ 腎機能低下患者における安全性、薬物動態及び薬力学的作用検討試験 (5.3.3.3-4 : 試験番号 TMX-008<20 年 月～ 月>参考資料)

外国人の腎機能正常被験者及び腎機能低下患者を対象に、本剤反復経口投与時の薬物動態、薬力学的作用及び安全性に及ぼす腎機能低下の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 80 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間投与とされた。

総投与例数 32 例全例が安全性解析対象とされ、このうち個人的理由により治験を中止した重度腎機能低下患者 1 例を除く 31 例 (腎機能正常被験者 11 例、軽度腎機能低下患者 6 例、中等度腎機能低下患者 7 例、重度腎機能低下患者 7 例)²⁸が薬物動態解析対象とされ、この

²⁸ 投与開始前日に測定した 24 時間 C_{CR} により 4 群に分類 (腎機能正常被験者 : $C_{CR}>80$ mL/min、軽度腎機能低下患者 $50\leq C_{CR}\leq 80$ mL/min、中等度腎機能低下患者 $30\leq C_{CR}\leq 49$ mL/min、重度腎機能低下患者 $10\leq C_{CR}\leq 29$ mL/min)

うち投与開始前日の薬力学的作用評価用試料を初回投与後に採取した中等度及び重度腎機能低下患者各 1 例を除く 29 例が薬力学解析対象とされた。

薬物動態について、腎機能正常被験者と比較して軽度、中等度及び重度腎機能低下患者の投与 7 日目における血漿中本薬未変化体の $t_{\max}$ はそれぞれ 1.2、0.8 及び 0.8 倍（平均値による比較、以下同様）、 $C_{\max}$ は 1.4、1.0 及び 1.0 倍、 $C_{\max, u}$ は 1.4、1.0 及び 1.3 倍、 $AUC_{0-24 h}$ は 1.5、1.5 及び 1.8 倍、 $AUC_{0-24 h, u}$ は 1.5、1.4 及び 2.3 倍、 $t_{1/2}$ は 1.6、1.9 及び 1.5 倍であり、投与後 24 時間までの尿中排泄率は本薬未変化体が 1.0、0.8 及び 0.5 倍であった。

薬力学的作用について、腎機能正常被験者と比較して軽度、中等度及び重度腎機能低下患者の投与 7 日目における血清中尿酸の $C_{\text{mean}, 24 h}$ 変化率はそれぞれ 1.1、1.0 及び 0.9 倍（平均値による比較、以下同様）、血清中キサンチンの $C_{\text{mean}, 24 h}$ は 1.4、2.6 及び 4.2 倍、24 時間尿中排泄量は尿酸が 0.5、0.3 及び 0.5 倍、キサンチンが 0.9、0.8 及び 0.5 倍、ヒポキサンチンが 0.8、0.4 及び 0.1 倍であった。

安全性について、有害事象及び副作用は腎機能正常被験者では 6 例及び 4 例、軽度腎機能低下患者では 3 例及び 1 例、中等度腎機能低下患者では 4 例及び 3 例、重度腎機能低下患者では 7 例及び 2 例に認められ、重度腎機能低下患者に認められた高血圧及びアシドーシス（各 1 件）、軽度腎機能低下患者に認められた便秘（1 件）が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。

④ 肝機能障害患者における安全性、薬物動態及び薬力学的作用検討試験（5.3.3.3-5：試験番号 TMX-■-012<20■年■月～20■年■月>参考資料）

外国人肝機能障害患者における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を肝機能正常被験者と比較するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 80 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間投与とされた。

総投与例数 28 例全例が安全性解析対象とされ、このうち試験期間中に本剤を服薬していなかった可能性が疑われた肝機能正常被験者 1 例を除く 27 例（肝機能正常被験者 11 例、軽度肝機能障害患者 8 例、中等度肝機能障害患者 8 例）²⁹が薬物動態及び薬力学解析対象とされた。

薬物動態について、肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者の投与 7 日目における血漿中本薬未変化体の $t_{\max}$ はそれぞれ 1.0 及び 0.6 倍（平均値による比較、以下同様）、 $C_{\max}$ は 1.2 及び 1.5 倍、 $C_{\max, u}$ は 1.2 及び 1.2 倍、 $AUC_{0-24 h}$ は 1.3 及び 1.5 倍、 $AUC_{0-24 h, u}$ は 1.3 及び 1.2 倍、 $t_{1/2}$ は 1.3 及び 1.0 倍であり、投与後 24 時間までの尿中排泄率は本薬未変化体が 1.3 及び 1.4 倍であった。

薬力学的作用について、肝機能正常被験者と比較して軽度及び中等度肝機能障害患者の投与 7 日目における血清中尿酸の $C_{\text{mean}, 24 h}$ 変化率はそれぞれ 0.8 及び 0.8 倍（平均値による比較、以下同様）、血清中キサンチンの $C_{\text{mean}, 24 h}$ は 1.1 及び 1.0 倍、24 時間尿中排泄量は尿酸が 1.0 及び 1.3 倍、キサンチンが 0.7 及び 0.7 倍、ヒポキサンチンが 0.9 及び 0.7 倍であった。

²⁹ Child-Pugh 分類により分類（軽度肝機能障害患者 Child-Pugh 分類 A、中等度肝機能障害患者 Child-Pugh 分類 B）

安全性について、有害事象及び副作用は肝機能正常被験者では3例及び2例、軽度肝機能障害患者では5例及び5例、中等度肝機能障害患者では6例及び5例に認められたが、すべて軽度であった。

⑤ 年齢及び性別の影響検討試験 (5.3.3.3-1: 試験番号 TMX-016<20 年 月>参考資料)

外国人健康成人 (目標被験者数男女各 24 例) を対象に、本剤反復経口投与時の安全性、薬物動態並びに薬力学的作用に及ぼす年齢及び性別の影響を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本剤 80 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間投与とされた。

総投与例数 48 例 (年齢別: 若年者 (18~40 歳) 及び高齢者 (65 歳以上) 各 24 例、性別: 男女各 24 例) 全例が薬物動態、薬力学的作用及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 7 日目における血漿中本薬未変化体の $C_{max, u}$ 、 $AUC_{0-24 h, u}$ 及び $t_{1/2}$ の平均値の比 (高齢者/若年者) は、1.0、1.1 及び 1.2 であり、若年者と比較して高齢者では投与後 24 時間までの尿中排泄率は本薬未変化体が 0.9 倍 (平均値による比較、以下同様) であった。投与 7 日目における血漿中本薬未変化体の $C_{max, u}$ 、 $AUC_{0-24 h, u}$ 及び $t_{1/2}$ の平均値の比 (女性/男性) は、1.3、1.2 及び 1.0 であり、男性と比較して女性では投与後 24 時間までの尿中排泄率は本薬未変化体が 1.1 倍であった。

薬力学的作用について、投与 7 日目における血清中尿酸の $C_{mean, 24 h}$ 変化率の平均値の比 (高齢者/若年者、女性/男性の順、以下同様) は 1.0 及び 1.1、血清中キサンチンの $C_{mean, 24 h}$ は 1.2 及び 0.8、24 時間尿中排泄量は尿酸が 0.8 及び 0.6、キサンチンが 1.1 及び 1.0、ヒポキサンチンが 0.9 及び 0.8 であった。

安全性について、有害事象及び副作用は若年者では 7 例及び 6 例、高齢者では 14 例及び 10 例、男性では 6 例及び 3 例、女性では 15 例及び 13 例に認められた。有害事象について、若年者と比較して高齢者では便秘 (若年者 3 例、高齢者 7 例) 及び外傷 (若年者 0 例、高齢者 2 例)、男性と比較して女性では便秘 (男性 1 例、女性 9 例) 及び頭痛 (男性 0 例、女性 3 例) が多く認められた。

4) 薬物相互作用試験

① 本剤の薬物動態に対するコルヒチンの影響検討試験 (5.3.3.4-3: 試験番号 TMX-006<20 年 月>参考資料)

外国人健康被験者 (目標被験者数 24 例) を対象に、コルヒチンが本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期及び第 2 期に、本剤 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間 (1~7 日目) 投与、かつコルヒチン 0.6 mg を 1 日 2 回朝食前及び夕食後に 4 日間 (4~7 日目) 投与、又は本剤 40 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間 (1~7 日目) 投与のみとされた。

総投与例数 22 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 7 日目における血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその両側 90 %信頼区間は、1.120 [0.980, 1.281] 及び 1.070 [1.025, 1.117] であった。

安全性について、有害事象は併用投与期の 6 例、単独投与期の 5 例に認められた。

② コルヒチンの薬物動態に対する本剤の影響検討試験 (5.3.3.4-4: 試験番号 C-006<20 年 月～月>参考資料)

外国人健康被験者（目標被験者数 33 例）を対象に、定常状態の本剤がコルヒチンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化二重盲検³⁰ 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期～第 3 期に、本剤 120 mg とコルヒチン 0.6 mg（併用）、プラセボとコルヒチン 0.6 mg（コルヒチン単独）又は本剤 120 mg（本剤単独）をそれぞれ本剤及びプラセボは 1 日 1 回（朝食前）、コルヒチンは 1 日 2 回（朝食前及び夜食後）14 日間投与とされた。

総投与例数 33 例全例が安全性解析対象とされ、本剤又はコルヒチンの 2 用法のいずれかを完了しなかった 7 例（有害事象による中止 5 例、個人的理由による中止 2 例）及び第 3 期（併用投与期）に治験薬を服用しなかった疑いのあった 1 例を除く 25 例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与 14 日目における朝投与後の血漿中コルヒチンの $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-12\text{ h}}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ の幾何平均比（併用投与/コルヒチン単独投与）とその両側 90 %信頼区間は、0.885 [0.813, 0.963]、0.963 [0.912, 1.017] 及び 0.974 [0.927, 1.024] であった。

安全性について、有害事象は併用投与期の 25 例、コルヒチン単独投与期の 16 例、本剤単独投与期の 19 例に認められた。有害事象により 5 例（本剤単独投与期 7 日目：膵炎、併用投与期 7 日目：血清 AST 増加/CK 増加、併用投与開始後 10 日目：肝炎、コルヒチン単独投与開始後 28 日目：貧血/低色素性貧血、コルヒチン単独投与開始後 47 日目：鉄欠乏性貧血）が治験を中止し、膵炎及び CK 増加は高度、鉄欠乏性貧血以外は副作用と判断された。

③ ナプロキセンとの薬物相互作用検討試験 (5.3.3.4-2: 試験番号 C-013<20 年 月～月>参考資料)

外国人健康被験者（目標被験者数 27 例）を対象に、本剤及びナプロキセン併用投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期、第 2 期及び第 3 期に、本剤 80 mg、ナプロキセン 500 mg 又は本剤 80 mg とナプロキセン 500 mg（併用）をそれぞれ本剤は 1 日 1 回（朝食後）、ナプロキセンは 1 日 2 回（朝食後及び夕食後）7 日間投与とされた。

総投与例数 27 例全例が安全性解析対象とされ、本剤又はナプロキセンの 2 用法のいずれ

³⁰ コルヒチンについては非盲検下で投与された。

かを完了しなかった2例（いずれも有害事象による中止）を除く25例が薬物動態解析対象³¹とされた。

薬物動態について、投与7日目における血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は、1.280 [1.1812, 1.3874] 及び1.396 [1.3325, 1.4621]、投与7日目における朝投与後の血漿中ナプロキセンの $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-12\text{ h}}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ の幾何平均比（併用投与/ナプロキセン単独投与）とその両側90%信頼区間は、1.001 [0.9753, 1.0272]、1.013 [0.9927, 1.0332] 及び0.996 [0.9801, 1.0127] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与期、ナプロキセン単独投与期及び併用投与期の各9例に認められた。有害事象により3例（ナプロキセン単独投与期1、4、5日目にそれぞれ中等度の咳嗽、軽度の肝機能検査異常、中等度の血管浮腫を発現）が治験を中止した。

④ インドメタシンとの薬物相互作用検討試験（5.3.3.4-6：試験番号 TMX-■■■■-017<20■■■■年■■■■月～■■■■月>参考資料）

外国人健康被験者（目標被験者数27例）を対象に、本剤及びインドメタシン併用投与時の薬物相互作用を検討するため、無作為化非盲検3期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期、第2期及び第3期に、本剤80 mg、インドメタシン50 mg又は本剤80 mgとインドメタシン50 mg（併用）をそれぞれ本剤は1日1回（朝食後）、インドメタシンは1日2回（朝食後及び夕食後）5日間投与とされた。

総投与例数27例全例が安全性解析対象とされ、併用投与期を完了しなかった1例（有害事象による中止）を除く26例が薬物動態解析対象とされた。

薬物動態について、投与5日目における血漿中本薬未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ の幾何平均比（併用投与/本剤単独投与）とその両側90%信頼区間は、0.931 [0.8189, 1.0579] 及び1.017 [0.9739, 1.0610]、投与5日目における朝投与後の血漿中インドメタシンの $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-12\text{ h}}$ 及び $AUC_{0-24\text{ h}}$ の幾何平均比（併用投与/インドメタシン単独投与）とその両側90%信頼区間は、0.981 [0.9117, 1.0564]、1.070 [1.0405, 1.1011] 及び0.997 [0.9629, 1.0322] であった。

安全性について、有害事象は本剤単独投与期の10例、インドメタシン単独投与期の14例、併用投与期の17例に認められた。併用投与期完了後、中等度の接触性皮膚炎により1例が治験を中止した。

⑤ テオフィリンとの薬物相互作用検討試験（5.3.3.4-10：試験番号 TMX-67_101<20■■■■年■■■■月～■■■■月>参考資料）

外国人健康被験者（目標被験者数24例）を対象に、定常状態の本剤がテオフィリンの薬物動態に及ぼす影響を検討するため、無作為化二重盲検2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、第1期及び第2期に、プラセボ又は本剤80 mgを1日1回朝食前に7日間（1～7日目）投与、かつテオフィリン無水物400 mgを5日目朝絶食下に単回経口投与とさ

³¹ 本剤及びナプロキセンの2用法完了例はそれぞれ25例及び24例であり、それぞれの解析対象例数は25例及び24例

れた。

総投与例数 24 例全例が薬物動態³²及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、投与 5 日目における血漿中テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均比（本剤併用投与/プラセボ併用投与）とその両側 90 %信頼区間は、1.03 [0.917, 1.149] 及び 1.04 [0.927, 1.156] であった。投与 5 日目及び 6 日目の本薬未変化体のトラフ濃度（平均値±標準偏差³³、以下同様）は 28.1±10.8 及び 32.6±13.3 ng/mL であった。投与 5 日目の投与後 72 時間までの尿中排泄量（プラセボ併用投与、本剤併用投与の順）は、1-メチル尿酸が 56.2±17.4 及び 3.1±4.0 mg、1-メチルキサンチンが 0.1±0.4 及び 40.1±7.6 mg、3-メチルキサンチンが 30.9±11.6 及び 26.9±9.5 mg、1,3-ジメチル尿酸が 114.8±32.2 及び 105.2±23.3 mg であった。

安全性について、有害事象は本剤併用投与期の 3 例に 7 件、プラセボ併用投与期の 3 例に 5 件認められた。

⑥ その他の薬物相互作用検討試験（5.3.3.4-1、5.3.3.4-5、5.3.3.4-7～9：試験番号 C-005、TMX-014、C03-059、C03-057、F-P-162<20 年 月～20 年 月>いずれも参考資料）

外国人健康被験者を対象に薬物相互作用検討試験が実施され、それらの結果は表 7 のとおりであった。

表 7 その他の薬物相互作用試験の結果

試験番号	本剤の用量	相互作用を検討した薬物と用量	血漿中測定対象 (例数)	C_{max} 比 ^{a)} [90 %CI]	$AUC^{b)}$ 比 ^{a)} [90 %CI]
C-005	120 mg/回	デシプラミン 25 mg/回	デシプラミン (n=18)	1.163 [1.0967, 1.2324]	1.242 [1.1369, 1.3570]
			2-ヒドロキシデシプラミン (n=18)	0.959 [0.9026, 1.0183]	1.059 [1.0089, 1.1122]
TMX-014	80 mg/回	液体制酸剤 ^{c)} 20 mL/回	本薬未変化体 (n=24)	0.676 [0.581, 0.786]	0.849 [0.802, 0.899]
C03-059	80 mg/回	ヒドロクロロチアジド 50 mg/回	本薬未変化体 (n=33)	1.001 [0.8593, 1.1664]	1.033 [0.9758, 1.0943]
C03-057	120 mg/回	ワルファリン ^{d)}	(R) -ワルファリン (n=13)	1.008 [0.9320, 1.0909]	1.022 [0.9792, 1.0670]
			(S) -ワルファリン (n=13)	1.011 [0.9073, 1.1261]	1.048 [1.0053, 1.0928]
F-P-162	80 mg/回	ワルファリン ^{e)}	(R) -ワルファリン (n=27)	0.9791 [0.9407, 1.0191]	0.9923 [0.9722, 1.0128]
			(S) -ワルファリン (n=27)	0.9973 [0.9534, 1.0432]	1.0103 [0.9887, 1.0323]

CI=信頼区間（両側）

a) 幾何平均比

b) C-005、TMX-014、C03-059、F-P-162 は AUC_{0-4} 、C03-057 は AUC_{0-24h}

c) 5 mL 中に水酸化マグネシウム 200 mg 及び水酸化アルミニウム 225 mg を含む

d) INR を 1.2～1.8 の範囲に維持する用量とされた

e) INR を 1.5～2.0 の範囲に維持する用量とされた

³² C_{max} 及び AUC_{0-4} の幾何平均比の算出は、各期を完了した 23 例（1 例はコチニン陽性のため第 2 期（プラセボ併用投与期）完了前に治験を中止した）を対象に行われた。

³³ 脚注 32 同様、23 例の値

<審査の概略>

(1) 腎機能低下患者における薬物動態及び薬力学的作用について

機構は、腎機能低下患者に投与タイミングを規定せずに本剤 60 mg を投与したときの薬物動態及び薬力学的作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤 60 mg を 1 日 1 回 7 日間絶食下に反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、軽度及び中等度腎機能低下患者については、TMX-67-■試験でみられた食事の影響、及び線形性を仮定して TMX-67-■試験成績に基づいて推定した場合、それぞれ 2100.25 ng/mL 及び 11846.65 ng·h/mL (軽度腎機能低下患者)、2590.89 ng/mL 及び 13016.35 ng·h/mL (中等度腎機能低下患者) であった。重度腎機能低下患者については、TMX-67-■試験における本剤 40 mg 及び 80 mg 投与時の平均曝露量から、食後に本剤 60 mg を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 1967 ng/mL 及び 7760 ng·h/mL と推定されたこと、TMX-■-008 試験において重度腎機能低下患者の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の平均値は、腎機能正常被験者に比べてそれぞれ 1.04 及び 1.76 倍であったこと、並びに TMX-67-■試験でみられた食事の影響から推定した場合、それぞれ 2841 ng/mL 及び 16656 ng·h/mL であった。以上より、腎機能低下患者に本剤 60 mg を絶食下に投与したときの曝露量は、健康成人で忍容性が認められた 160 mg 投与時の曝露量 (C_{max} は 5085.12 ng/mL、 AUC_{0-24h} は 23061.50 ng·h/mL) を上回らないと推定された。TMX-67-■及び TMX-■-008 試験において、血中尿酸の投与前濃度からの変化率は腎機能低下の程度に関係なく同程度であったこと、TMX-67-■試験において、血漿中尿酸の $C_{mean, 48h}$ は食事の条件に関係なく同程度であったこと、腎機能正常被験者に本剤 60 mg を投与したときの血漿中尿酸の $C_{mean, 24h}$ 変化率は、本剤 40 mg と 80 mg の用量間で用量に比例して上昇すると仮定した場合、TMX-67-■試験結果から -59.9 % になると推定されたことから、腎機能低下患者に投与タイミングを規定せずに本剤 60 mg を投与したときの血漿中尿酸の $C_{mean, 24h}$ 変化率は、食事のタイミング及び腎機能の程度に関係なく、腎機能正常被験者と同程度 (-59.9 %) と推定された。腎機能正常被験者に本剤 60 mg を投与したときの血漿中キサンチンの $C_{mean, 24h}$ は、本剤 40 mg と 80 mg の用量間で用量に比例して上昇すると仮定した場合、TMX-67-■試験結果から 0.150 mg/dL になると推定された。TMX-67-■試験において、血漿中キサンチンの $C_{mean, 48h}$ は食後投与と絶食下投与で差はみられていないこと、TMX-67-■試験において、血漿中キサンチンの $C_{mean, 24h}$ の対腎機能正常被験者比は軽度腎機能低下患者では 1.78 倍、中等度腎機能低下患者では 2.11 倍であったこと、これらの対腎機能正常被験者比は、TMX-■-008 試験 (軽度 : 1.42 倍、中等度 : 2.55 倍) と同程度であるため、日本人重度腎機能低下患者における対腎機能正常被験者比も外国人と大きく変わらないと考えられることから、腎機能低下被験者に投与タイミングを規定せずに本剤 60 mg を投与したときの血漿中キサンチンの $C_{mean, 24h}$ は、軽度腎機能低下患者では 0.27 mg/dL、中等度腎機能低下患者では 0.32 mg/dL、重度腎機能低下患者では 0.63 mg/dL と推定され、外国人の重度腎機能低下患者に本剤 80 mg を投与したときの血漿中キサンチンの $C_{mean, 24h}$ (0.6293 mg/dL) を超えないか同程度になると考えられた。

機構は、腎機能低下患者への投与について薬物動態及び薬力学的作用の観点から以下のように考える。腎機能低下患者における薬物動態について、申請者は総 (結合体+非結合体) 曝露量

の観点のみから説明しているが、TMX-67-■及びTMX-■-008試験において、総（結合体+非結合体）曝露量より非結合体の方が曝露量の増加の程度が大きいこと、腎機能低下に伴い、血中尿酸値の急激な低下はみられていないものの、血中キサンチン値が上昇すること等から、慎重に投与する必要があると考える。以上を踏まえ、腎機能低下患者への投与については有効性及び安全性の観点を含めて引き続き検討したいと考える（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（6）特別な患者集団について 1）腎機能低下患者」の項を参照）。

（2）薬物間相互作用について

機構は、XODにより代謝されるアザチオプリン及び6-メルカプトプリン、アロプリノールとの併用時に注意が必要な薬剤とされており、本剤と併用した場合もXOD阻害により6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇し、骨髓抑制等の副作用が増強する可能性があること、*in vitro*において本薬はアロプリノールに比べ約200～1200倍強いXOD阻害活性を示す（Osada Y, *et al.*, *Eur J Pharmacol*, 1993; 241: 183-188）と申請者は説明していること、米国の本剤の添付文書ではアザチオプリン及び6-メルカプトプリンとの併用は禁忌とされていることから、本剤とアザチオプリン及び6-メルカプトプリンとの相互作用について説明を求めるとともに、本邦においてもこれら薬剤と本剤との併用を禁忌とする必要がないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国の承認申請者である Takeda Pharmaceutical North America（以下、「TPNA」）社（旧 TAP Pharmaceutical Products Inc.）は、アロプリノールと同様に、本剤とアザチオプリン又は6-メルカプトプリンとの併用を警告として米国食品医薬品局（以下、「FDA」）に申請したが、本剤とこれらの薬剤との臨床薬物相互作用試験を実施しないのであれば、これらの薬剤との併用は禁忌とする必要があるとのFDAの見解を受けて、TPNA社は、本剤とアザチオプリン又は6-メルカプトプリンとの相互作用試験の実施は被験者に対する安全性上のリスクに懸念があるとの見解を示すとともに、両薬剤との併用を禁忌とすることに同意した。しかしながら、以下の理由から本邦においては本剤とこれらの薬剤との併用を禁忌とする必要はないと考える。本剤の*in vitro*でのXOD阻害活性はアロプリノールに比して強いことが示されているが、ヒトに投与した場合のXOD阻害作用の程度は各薬剤の薬物動態にも影響を受けることから、本剤とアロプリノールのXOD阻害作用強度の関係は、*in vitro*での阻害活性のみからではなく、臨床試験における血中尿酸値低下作用との関係から推察することが妥当と考える。本剤の国内5試験の統合成績では、本剤の申請用量である40及び60mgの血清尿酸値変化率はそれぞれ-41.9及び-49.2%であり、アロプリノールの通常用量である200及び300mg/日（それぞれ-35.2及び-36.6%）と比較して、1.14～1.40倍の血中尿酸値低下作用を有することが確認された。アロプリノールの添付文書では、アザチオプリン又は6-メルカプトプリンと併用する場合、アロプリノールがアザチオプリン又は6-メルカプトプリンの代謝酵素であるXODを阻害することによって6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇し、骨髓抑制などの副作用が増強するため、アザチオプリン又は6-メルカプトプリンの用量を1/3～1/4に減量する旨の注意喚起がなされている。したがって、アザチオプリン又は6-メルカプトプリンを本剤と併用する場合は、アザチオプリン又は6-メルカプトプリンの用量を通常の約1/3～1/6に減量することで、

アロプリノールとの併用時に推奨される用量（通常の 1/3～1/4）での血中濃度を超えることはないと考えることから、アロプリノールとの併用時に比べて副作用リスクが増加するとは考えにくく、本剤とこれらの薬剤との併用を禁忌とする必要はないと考える。なお、欧州の本剤の添付文書では、本剤とアザチオプリン及び 6-メルカプトプリンとの併用は禁忌とはされず、併用注意となっている。

機構は、アロプリノールと併用注意とされているシクロホスファミド及びイホスファミド、並びに XOD により代謝されるビダラビン（点滴静注）及びジダノシンとの相互作用について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。シクロホスファミド及びイホスファミドについては、アロプリノールと併用した場合、シクロホスファミドやイホスファミドの血中濃度が上昇することや、骨髄抑制の発現頻度が非併用群に比較して高くなることが報告されているが（エンドキサン錠 50 mg インタビューフォーム、注射用イホマイド 1 g インタビューフォーム）、これらの詳細な機序は明らかではなく、また、アロプリノールによる XOD の阻害に基づくものであるとの報告もない。したがって、本剤とシクロホスファミド及びイホスファミドとの併用時において、XOD 阻害に基づく相互作用により重大な副作用が生じる可能性は低いと考える。なお、国内臨床試験において本剤 5 mg/日とシクロホスファミド 750 mg（単回静脈内投与）との併用例が 1 例みられたが、当該被験者で有害事象は認められていない。以上のことから、現時点において、本剤とシクロホスファミド及びイホスファミドとの併用について注意喚起する必要はないと考える。ビダラビン（点滴静注）及びジダノシンについては、アロプリノールと同様に XOD 阻害に基づく薬物相互作用を惹起する可能性を否定できないことから、アロプリノールと同様に併用注意として添付文書（案）において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。ビダラビン（点滴静注）及びジダノシンについては、申請者の回答を了承できるものと判断する。一方、シクロホスファミド及びイホスファミドについては、アロプリノールとの相互作用の機序が XOD 阻害によるかが明らかでないことを踏まえると、現時点では申請者の回答を了承できるが、今後、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンについては、それらの用量を通常の約 1/3～1/6 に減量することで本剤との併用時の安全性が担保されるかは不明であると判断せざるを得ず、現時点ではアザチオプリン及び 6-メルカプトプリンとの併用を禁忌とすることが適切と考える。以上の点については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概略

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内の第Ⅱ相試験（TMX-67-■、TMX-67-■、TMX-67-■）、第Ⅲ相試験（TMX-67-■、TMX-67-■）及び長期投与試験（TMX-67-■、TMX-67-■）の成績が提出された。また、参考資料として海外臨床試験（F-GT06-153、C■-009、C■-010、TMX-67_III_20■、

TMX-005、C02-021)の成績が提出された。以下に主な試験の成績を記述する。なお、国内臨床試験に関して、試験終了から10年以上を経過した試験があるため、本申請に先立ち申請者がすべての治験実施医療機関における原資料の保管状況を調査した結果、診療録又は同意書を確認できなかった症例が53例(TMX-67-試験9例、TMX-67-試験31例、TMX-67-試験12例、TMX-67-試験1例)あった。本審査において機構はそれらの症例を除外した結果と除外しなかった結果を確認し、特段の問題はないと判断した上で、本審査報告には該当症例を除外した成績を記載している。

(1) 国内第Ⅱ相試験

1) プラセボ対照用量反応比較試験 (5.3.5.1-1: 試験番号 TMX-67- <20 年 月 ~ 月>)

痛風を含む高尿酸血症患者³⁴(目標症例数 120 例: 各群 30 例)を対象に、本剤の用量反応性並びに有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 10、20 又は 40 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与とされた。なお、本剤群では最初の 2 週間は本剤 10 mg、以降は本剤 10、20 又は 40 mg を経口投与とされた。投与期間は 8 週間とされた。

総投与例数 117 例(プラセボ群 28 例、本剤 10 mg 群 29 例、20 mg 群 29 例、40 mg 群 31 例)全例が Full Analysis Set (以下、「FAS」とされ、有効性の主たる解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例で、中止理由の内訳は有害事象(本剤 40 mg 群)及び個人的理由(本剤 10 mg 群)であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率は表 8 のとおりであり、本剤の各投与群とプラセボ群との差は有意であった。

表 8 投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値		調整 p 値 ^{a)}
	投与開始前 (mg/dL)	変化率 (%)	
プラセボ群 (n=28)	8.82±1.01	-0.3±10.6	—
10 mg 群 (n=29)	9.21±1.38	-23.9±11.2	p<0.001
20 mg 群 (n=29)	8.97±1.26	-33.5±13.2	p<0.001
40 mg 群 (n=31)	8.97±1.14	-43.1±8.4	p<0.001

平均値±標準偏差、Last observation carried forward (以下、「LOCF」)

a) 投与開始前の血清尿酸値、施設を共変量とした Dunnett-Hsu の多重比較法³⁵、有意水準片側 2.5 %

また、副次評価項目とされた投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、表 9 のとおりであった。

³⁴ 主な選択基準: 血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上。主な除外基準: 症例登録時に痛風性関節炎を呈している患者又は痛風性関節炎軽快後 2 週間未満の患者、治験薬の投与前 2 週間以内に痛風・高尿酸血症治療薬等の併用禁止薬を投与している患者、腎機能低下患者(血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上)、肝機能障害患者 (AST 又は ALT が各医療機関の基準値上限の 2 倍超)

³⁵ Hsu JC, *Journal of Computational Statistics and Graphics*, 1992; 1: 151-168

表 9 投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (%)
プラセボ群 (n=28)	0.0 (0/28)
10 mg 群 (n=29)	24.1 (7/29)
20 mg 群 (n=29)	65.5 (19/29)
40 mg 群 (n=31)	77.4 (24/31)

達成率% (達成例数/例数)

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 78.6 % (22/28 例) 50 件、本剤 10 mg 群 65.5 % (19/29 例) 62 件、20 mg 群 75.9 % (22/29 例) 71 件、40 mg 群 77.4 % (24/31 例) 66 件であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=28)	10 mg 群 (n=29)	20 mg 群 (n=29)	40 mg 群 (n=31)
鼻咽頭炎	3 (10.7)	5 (17.2)	1 (3.4)	5 (16.1)
傾眠	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.9)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (7.1)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (7.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.5)
痛風性関節炎	1 (3.6)	5 (17.2)	6 (20.7)	7 (22.6)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)
ALT 増加	2 (7.1)	2 (6.9)	4 (13.8)	2 (6.5)
AST 増加	2 (7.1)	1 (3.4)	2 (6.9)	0 (0.0)
尿中 β_2 MG 増加	3 (10.7)	1 (3.4)	6 (20.7)	2 (6.5)
NAG 増加	4 (14.3)	3 (10.3)	4 (13.8)	4 (12.9)
血中ビリルビン増加	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.2)
血中 CK 増加	3 (10.7)	2 (6.9)	5 (17.2)	4 (12.9)
血中トリグリセリド増加	4 (14.3)	1 (3.4)	5 (17.2)	2 (6.5)
C-反応性蛋白増加	1 (3.6)	8 (27.6)	2 (6.9)	9 (29.0)
γ -GTP 増加	1 (3.6)	1 (3.4)	4 (13.8)	2 (6.5)
白血球数増加	0 (0.0)	3 (10.3)	2 (6.9)	2 (6.5)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.12.0

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 7.1 % (2/28 例) 3 件、本剤 10 mg 群 27.6 % (8/29 例) 9 件、20 mg 群 17.2 % (5/29 例) 7 件、40 mg 群 16.1 % (5/31 例) 8 件であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験中止に至った有害事象として本剤 40 mg 群の 1 例に ALT 増加及び γ -GTP 増加 (各 1 件) みられたが、いずれも処置なく回復した。

痛風性関節炎の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 3.6 % (1/28 例) 1 件、本剤 10 mg 群 17.2 % (5/29 例) 5 件、20 mg 群 20.7 % (6/29 例) 9 件、40 mg 群 22.6 % (7/31 例) 14 件であった。

2) プラセボ対照用量反応比較試験 (追加実施試験) (5.3.5.1-2 : 試験番号 TMX-67-■■■■<20■■■■年■■月~■■月>)

痛風を含む高尿酸血症患者³⁶（目標症例数 200 例：各群 40 例）を対象に、本剤の用量反応性並びに有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20、40、60 又は 80 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与とされた。なお、本剤群では 10 mg から投与を開始し、各群の固定維持用量（20、40、60 又は 80 mg）まで段階的に増量（投与開始 2 週間後に 20 mg、6 週間後に 40 mg、10 週間後に 60 又は 80 mg に増量）された。投与期間は 16 週間とされた。

総投与例数 202 例のうち、本登録時の被験者背景調査手順を逸脱した 3 例を除く 199 例（プラセボ群 38 例、本剤 20 mg 群 43 例、40 mg 群 41 例、60 mg 群 36 例、80 mg 群 41 例）が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 18 例で、中止理由の内訳は有害事象 5 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 2 例、60 mg 群 1 例、80 mg 群 1 例）、被験者の都合 3 例（本剤 20 mg、40 mg、60 mg 群各 1 例）、被験者の希望 9 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 2 例、40 mg 群 2 例、60 mg 群 1 例、80 mg 群 3 例）、その他 1 例（本剤 60 mg 群）であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は表 11 のとおりであり、本剤の各投与群とプラセボ群との差は有意であった。

表 11 投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の結果（FAS）

投与群（例数）	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率（%）	p 値 ^{a)}
プラセボ群（n=38）	2.6（1/38）	—
20 mg 群（n=43）	46.5（20/43）	p<0.001
40 mg 群（n=41）	82.9（34/41）	p<0.001
60 mg 群（n=36）	83.3（30/36）	p<0.001
80 mg 群（n=41）	87.8（36/41）	p<0.001

達成率%（達成例数/例数）、LOCF

a) 臨床診断名³⁷、投与開始前血清尿酸値³⁸を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定、開検定手順による検定の多重性の調整、有意水準両側 5 %

また、副次評価項目とされた投与開始前からの投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率は、表 12 のとおりであった。

³⁶ 主な選択基準：血清尿酸値が、痛風患者（痛風性関節炎の既往が 1 回以上ある患者）では 7.0 mg/dL 超、合併症（薬剤治療又は療法を必要とする尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常）を有する高尿酸血症患者では 8.0 mg/dL 以上、合併症を有しない高尿酸血症患者では 9.0 mg/dL 以上。主な除外基準：本登録前検査採血時及び本登録時に痛風性関節炎を呈している患者又は痛風性関節炎消失後 2 週間未満の患者、登録前検査採血時が痛風・高尿酸血症治療薬等の併用禁止薬を最終投与後 2 週間経過していない患者、腎機能低下患者（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上）、肝機能障害患者（AST 又は ALT が各医療機関の基準値上限の 2 倍超）

³⁷ 痛風又は高尿酸血症

³⁸ 9.0 mg/dL 未満、9.0 mg/dL 以上 10.0 mg/dL 未満、10.0 mg/dL 以上

表 12 投与開始前からの投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値	
	投与開始前 (mg/dL)	変化率 (%)
プラセボ群 (n=38)	8.94±0.99	-2.07±12.60
20 mg 群 (n=43)	8.80±1.29	-29.65±11.50
40 mg 群 (n=41)	8.58±1.09	-40.59±15.78
60 mg 群 (n=36)	8.58±1.00	-48.35±17.93
80 mg 群 (n=41)	8.60±1.32	-52.02±17.49

平均値±標準偏差、LOCF

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 57.9 % (22/38 例) 47 件、本剤 20 mg 群 62.8 % (27/43 例) 63 件、40 mg 群 61.0 % (25/41 例) 56 件、60 mg 群 66.7 % (24/36 例) 46 件、80 mg 群 61.0 % (25/41 例) 56 件であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=38)	20 mg 群 (n=43)	40 mg 群 (n=41)	60 mg 群 (n=36)	80 mg 群 (n=41)
鼻咽頭炎	8 (21.1)	9 (20.9)	8 (19.5)	3 (8.3)	4 (9.8)
季節性アレルギー	1 (2.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
頭痛	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (5.6)	0 (0.0)
高血圧	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	3 (7.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.8)	1 (2.4)
そう痒症	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)
関節痛	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.9)	2 (5.6)	2 (4.9)
背部痛	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.3)	2 (4.9)
痛風性関節炎	2 (5.3)	4 (9.3)	3 (7.3)	3 (8.3)	9 (22.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (4.9)
変形性脊椎炎	2 (5.3)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
四肢不快感	2 (5.3)	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	2 (4.9)
倦怠感	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
ALT 増加	1 (2.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (4.9)
尿中 β_2 MG 増加	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.8)	0 (0.0)
血中 CK 増加	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.3)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (4.9)
血中 TSH 増加	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	3 (7.9)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.8)	1 (2.4)
γ -GTP 増加	0 (0.0)	2 (4.7)	1 (2.4)	1 (2.8)	1 (2.4)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J Ver.12.0

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 18.4 % (7/38 例) 14 件、本剤 20 mg 群 23.3 % (10/43 例) 22 件、40 mg 群 29.3 % (12/41 例) 19 件、60 mg 群 13.9 % (5/36 例) 8 件、80 mg 群 29.3 % (12/41 例) 22 件であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 3 例に 3 件（プラセボ群 1 例 1 件：ネフローゼ症候群、本剤 60 mg 群 2 例 2 件：脳梗塞、指変形）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象が 4 例に認められ、内訳は、蕁麻疹、ALT 増加/AST 増加/ γ -GTP 増加、発疹/肝機能異常（いずれも本剤

20 mg 群各 1 例)、甲状腺機能亢進症 (本剤 80 mg 群) であった。

痛風性関節炎の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 5.3 % (2/38 例) 4 件、本剤 20 mg 群 9.3 % (4/43 例) 5 件、40 mg 群 7.3 % (3/41 例) 4 件、60 mg 群 8.3 % (3/36 例) 6 件、80 mg 群 22.0 % (9/41 例) 15 件であった。

3) アロプリノール対照探索試験 (追加実施試験) (5.3.5.1-5 : 試験番号 TMX-67-■■<20■■ 年 ■■月~■■月>)

痛風を含む高尿酸血症患者³⁹ (目標症例数 40 例) を対象に、アロプリノールと本剤の有効性の比較検討を目的として、アロプリノール対照無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。

用量は、本剤群では 10 mg/日、アロプリノール群では 100 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量 (本剤 40、60 mg/日又はアロプリノール 300 mg/日) まで段階的に増量 (本剤群では、投与開始 2 週間後に 20 mg/日、6 週間後に 40 mg/日、10 週間後に 60 mg/日に増量、アロプリノール群では、投与開始 2 週間後に 200 mg/日、6 週間後に 300 mg/日に増量) された。

用法は、本剤群では投与期間を通じて 1 日 1 回朝食後、アロプリノール群では投与開始 2 週間までは 1 日 1 回朝食後、2~6 週間は 1 日 2 回朝夕食後、6~16 週間は 1 日 3 回毎食後とされた。投与期間は 16 週間とされた。

総投与例数 40 例 (本剤群各 10 例、アロプリノール群 20 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、治験薬投与開始後の血清尿酸値のデータがない 2 例 (本剤 60 mg 群、アロプリノール群各 1 例) を除く 38 例が FAS とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 3 例で、中止理由の内訳は被験者の都合、被験者の希望 (いずれも本剤 60 mg 群) 及び合併症の悪化 (アロプリノール群) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始前からの投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率は、表 14 のとおりであった。

表 14 投与開始前からの投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値	
	投与開始前 (mg/dL)	変化率 [95 %信頼区間] (%)
40 mg 群 (n=10)	8.64±0.77	-42.96±13.33 [-52.50, -33.42]
60 mg 群 (n=9)	8.48±1.15	-52.47±9.79 [-60.00, -44.94]
アロプリノール群 (n=19)	8.34±1.16	-36.55±18.59 [-45.52, -27.59]

平均値±標準偏差、LOCF

副次評価項目とされた投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (LOCF) は、本剤 40 mg 群 90.0 % (9/10 例)、60 mg 群 88.9 % (8/9 例)、アロプリノール群 73.7 % (14/19 例) であった。

³⁹ 主な選択基準：血清尿酸値が、痛風患者 (痛風性関節炎の既往が 1 回以上ある患者) では 7.0 mg/dL 超、合併症 (薬剤治療又は療法を必要とする尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常) を有する高尿酸血症患者では 8.0 mg/dL 以上、合併症を有しない高尿酸血症患者では 9.0 mg/dL 以上。主な除外基準：登録前検査採血時及び登録時に痛風性関節炎を呈している患者又は痛風性関節炎消失後 2 週間未満の患者、登録前検査採血時が痛風・高尿酸血症治療薬等の併用禁止薬を最終投与後 2 週間経過していない患者、腎機能低下患者 (血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上)、肝機能障害患者 (AST 又は ALT が各医療機関の基準値上限の 2 倍超)

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、本剤 40 mg 群 80.0 % (8/10 例) 25 件、60 mg 群 50.0 % (5/10 例) 9 件、アロプリノール群 80.0 % (16/20 例) 39 件であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 15 のとおりであった。

表 15 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

有害事象名	40 mg 群 (n=10)	60 mg 群 (n=10)	アロプリノール群 (n=20)
上気道の炎症	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
痛風性関節炎	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (20.0)
ALT 増加	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
AST 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
尿中 β_2 MG 増加	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
血中 CK 増加	2 (20.0)	0 (0.0)	4 (20.0)
血中トリグリセリド増加	3 (30.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
C-反応性蛋白増加	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
γ -GTP 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J Ver.12.0

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、本剤 40 mg 群 60.0 % (6/10 例) 8 件、60 mg 群 20.0 % (2/10 例) 6 件、アロプリノール群 25.0 % (5/20 例) 9 件であった。

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

痛風性関節炎の発現割合及び発現件数は、本剤 40 mg 群 10.0 % (1/10 例) 1 件、60 mg 群 10.0 % (1/10 例) 4 件、アロプリノール群 20.0 % (4/20 例) 7 件であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) アロプリノール対照二重盲検比較試験（5.3.5.1-4：試験番号 TMX-67-■■■■<20■■年■■月～20■■年■■月>）

痛風を含む高尿酸血症患者⁴⁰（目標症例数 240 例：各群 120 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験が実施された。

用法・用量は、最初の 12 日間は本剤群では本剤 10 mg、アロプリノール群ではアロプリノール 100 mg を 1 日 1 回朝食後、それ以降は本剤群では本剤 40 mg を 1 日 1 回朝食後、アロプリノール群ではアロプリノール 200 mg を 1 日 2 回に分割して朝夕食後に経口投与とされた。投与期間は 8 週間とされた。

総投与例数 244 例のうち、誤って本剤を投与されたアロプリノール群の 1 例を除く 243 例（本剤群 122 例、アロプリノール群 121 例）が安全性解析対象集団とされ、さらに血清尿酸値欠測であったアロプリノール群の 1 例を除く 242 例が FAS とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 8 例で、中止理由の内訳は被験者の申し出 4 例（本剤

⁴⁰ 主な選択基準：血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上。主な除外基準：症例登録前検査時及び症例登録時に痛風性関節炎を呈している患者又は痛風性関節炎軽快後 2 週間未満の患者、症例登録前検査 2 週間以内に痛風・高尿酸血症治療薬等の併用禁止薬を投与している患者、腎機能低下患者（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以上）、肝機能障害患者（AST 又は ALT が各医療機関の基準値上限の 2 倍超）

群 1 例、アロプリノール群 3 例)、有害事象、割付外治験薬投与、投与前検査時の血清尿酸値が著しく低値、その他各 1 例 (いずれもアロプリノール群) であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率は表 16 のとおりであり、本剤群のアロプリノール群に対する非劣性が示された。

表 16 投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値			p 値 ^{b)} (非劣性検証)
	投与開始前 (mg/dL)	変化率 (%)	変化率の群間差 ^{a)} [95 %信頼区間] (%)	
本剤群 (n=122)	8.83±1.32	-41.49±12.12	-6.24 [-9.65, -2.84]	p<0.001
アロプリノール群 (n=120)	8.89±1.24	-35.25±14.67		

平均値±標準偏差、LOCF

a) 投与群、投与開始前血清尿酸値、施設を説明変数とした重回帰モデル

b) アロプリノール群の各被験者の投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率から非劣性限界値である 5 %を差し引いた上で、投与群、投与開始前血清尿酸値、施設を因子とした分散分析、有意水準片側 2.5 %

また、副次評価項目とされた投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、本剤群 82.0 % (100/122 例)、アロプリノール群 70.0 % (84/120 例) であった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現割合及び発現件数は、本剤群 71.3 % (87/122 例) 213 件、アロプリノール群 66.1 % (80/121 例) 220 件であった。いずれかの投与群で発現割合が 3 %以上であった有害事象は、表 17 のとおりであった。

表 17 いずれかの投与群で発現割合が 3 %以上であった有害事象

有害事象名	本剤群 (n=122)	アロプリノール群 (n=121)
鼻咽頭炎	14 (11.5)	18 (14.9)
咽頭炎	4 (3.3)	1 (0.8)
上気道の炎症	5 (4.1)	10 (8.3)
下痢	4 (3.3)	9 (7.4)
痛風性関節炎	11 (9.0)	7 (5.8)
口渇	1 (0.8)	4 (3.3)
ALT 増加	4 (3.3)	4 (3.3)
AST 増加	3 (2.5)	7 (5.8)
尿中 β ₂ MG 増加	8 (6.6)	7 (5.8)
血中 CK 増加	7 (5.7)	5 (4.1)
血中トリグリセリド増加	7 (5.7)	6 (5.0)
C-反応性蛋白増加	18 (14.8)	11 (9.1)
γ-GTP 増加	3 (2.5)	5 (4.1)
尿中血陽性	2 (1.6)	7 (5.8)
尿中赤血球陽性	2 (1.6)	6 (5.0)
白血球数増加	3 (2.5)	5 (4.1)
尿中白血球陽性	4 (3.3)	2 (1.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	5 (4.1)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.12.0

副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現割合及び発現件数は、本剤群 8.2 % (10/122 例) 17 件、アロプリノール群 11.6 % (14/121 例) 26 件であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として四肢痛が本剤群の 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象として発疹がアロプリノール群の 1 例に 1 件認められた。顕著な臨床検査異常値が本剤群の 1 例に 1 件 (尿

中 β_2 MG 増加)、アロプリノール群の 3 例に 3 件 (血中ブドウ糖増加、白血球数増加、尿中蛋白陽性各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

痛風性関節炎の発現割合⁴¹及び発現件数は、本剤群 9.3 % (11/118 例) 14 件、アロプリノール群 6.0 % (7/117 例) 7 件であった。

2) プラセボ対照二重盲検比較試験 (5.3.5.1-3 : 試験番号 TMX-67-■■■■<20■■■■ 年 ■■■■ 月~20■■■■ 年 ■■■■ 月>)

痛風を含む高尿酸血症患者⁴² (目標症例数 90 例 : 各群 30 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 20 又は 40 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与とされた。なお、本剤群では最初の 2 週間は本剤 10 mg、以降は本剤 20 又は 40 mg を経口投与とされた。投与期間は 8 週間とされた。

総投与例数 102 例 (プラセボ群 33 例、本剤 20 mg 群 35 例、40 mg 群 34 例) 全例が FAS とされ、有効性の主たる解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例で、中止理由の内訳は有害事象 (本剤 20 mg 群) 及び被験者からの申し出 (本剤 40 mg 群) 各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目とされた投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は表 18 のとおりであり、本剤の各投与群とプラセボ群との差は有意であった。

表 18 投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 (%)	p 値 ^{a)}
プラセボ群 (n=33)	0.0 (0/33)	—
20 mg 群 (n=35)	45.7 (16/35)	p=0.007
40 mg 群 (n=34)	91.2 (31/34)	p<0.001

達成率% (達成例数/例数)、LOCF

a) 投与群、投与開始前血清尿酸値を共変量としたロジスティック回帰モデル⁴³における回帰係数の検定 (Wald 検定)、閉検定手順による検定の多重性の調整、有意水準片側 2.5 %

また、副次評価項目とされた投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率は、表 19 のとおりであった。

表 19 投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率の結果 (FAS)

投与群 (例数)	血清尿酸値	
	投与開始前 (mg/dL)	変化率 (%)
プラセボ群 (n=33)	8.95±1.13	-1.7±12.0
20 mg 群 (n=35)	8.51±0.88	-27.7±11.6
40 mg 群 (n=34)	8.52±1.00	-43.7±13.5

平均値±標準偏差、LOCF

⁴¹ 痛風性関節炎の治療以外の目的で消炎鎮痛剤を治験薬投与期間の 75 %以上の期間使用した 8 例 (本剤群及びアロプリノール群各 4 例) を除いて算出されているため、表 17 の発現割合と異なる。なお、除いた 8 例において痛風性関節炎は認められなかった。

⁴² 脚注 40 参照

⁴³ 本剤 20 mg 群とプラセボ群の比較を行う場合は本剤 40 mg 群をロジスティック回帰モデルに含めず、本剤 40 mg 群とプラセボ群の比較を行う場合は本剤 20 mg 群をモデルに含めず解析を実施した。

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 78.8 % (26/33 例) 67 件、本剤 20 mg 群 77.1 % (27/35 例) 93 件、40 mg 群 67.6 % (23/34 例) 74 件であった。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの投与群で 2 例以上に認められた有害事象

有害事象名	プラセボ群 (n=33)	20 mg 群 (n=35)	40 mg 群 (n=34)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
鼻咽頭炎	4 (12.1)	7 (20.0)	3 (8.8)
咽頭炎	4 (12.1)	4 (11.4)	1 (2.9)
咳嗽	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)
上気道の炎症	2 (6.1)	4 (11.4)	2 (5.9)
下痢	1 (3.0)	4 (11.4)	1 (2.9)
痛風性関節炎	4 (12.1)	2 (5.7)	6 (17.6)
損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
ALT 増加	4 (12.1)	3 (8.6)	2 (5.9)
AST 増加	2 (6.1)	2 (5.7)	3 (8.8)
尿中 β_2 MG 増加	3 (9.1)	3 (8.6)	3 (8.8)
NAG 増加	1 (3.0)	2 (5.7)	1 (2.9)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)
血中 CK 増加	5 (15.2)	5 (14.3)	2 (5.9)
血中 TSH 増加	1 (3.0)	2 (5.7)	2 (5.9)
血中トリグリセリド増加	2 (6.1)	8 (22.9)	3 (8.8)
C-反応性蛋白増加	9 (27.3)	11 (31.4)	2 (5.9)
γ -GTP 増加	3 (9.1)	4 (11.4)	1 (2.9)
白血球数増加	2 (6.1)	1 (2.9)	1 (2.9)
好中球百分率増加	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (5.9)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (8.8)
網状赤血球百分率増加	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J Ver.12.0

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、プラセボ群 6.1 % (2/33 例) 2 件、本剤 20 mg 群 11.4 % (4/35 例) 6 件、40 mg 群 20.6 % (7/34 例) 12 件であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として痛風性関節炎が本剤 40 mg 群の 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。胸痛を発現した本剤 20 mg 群の 1 例は、胸痛の原因と考えられる血栓の予防のために併用禁止薬の投与が必要と判断されたため、治験中止となった。

痛風性関節炎の発現割合⁴⁴及び発現件数は、プラセボ群 12.5 % (4/32 例) 5 件、本剤 20 mg 群 5.9 % (2/34 例) 2 件、40 mg 群 17.6 % (6/34 例) 12 件であった。

(3) 国内長期投与試験

1) 長期投与試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 TMX-67-■<20■年■月~20■年■月>)

痛風を含む高尿酸血症患者⁴⁵（目標症例数：28 週間投与群 200 例、52 週間投与群 100 例）

⁴⁴ 痛風性関節炎の治療以外の目的で消炎鎮痛剤を治験薬投与期間の 75 %以上の期間使用した 2 例（プラセボ群及び本剤 20 mg 群の各 1 例）を除いて算出されているため、表 20 の発現割合と異なる。なお、当該 2 例において痛風性関節炎は認められなかった。

⁴⁵ 脚注 34 参照。

を対象に、本剤を 28 又は 52 週間投与したときの有効性及び安全性の検討を目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、最初の 4 週間は本剤 10 mg、4 週以降は血清尿酸値を 4~6 mg/dL の範囲に維持するために治験担当医師の判断で段階的な用量変更 (10 mg↔20 mg↔40 mg) を行いながら、1 日 1 回朝食後に経口投与とされた。投与期間は 28 週間又は 52 週間とされた⁴⁶。

総投与例数 303 例 (28 週間投与群 171 例、52 週間投与群 132 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、28 週間投与群の選択基準違反例及び除外基準抵触例 (各 2 例) の 4 例を除く 299 例が Per Protocol Set (以下、「PPS」とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は 21 例で、中止理由の内訳は被験者の申し出 11 例 (28 週間投与群 5 例、52 週間投与群 6 例)、安全性への配慮 6 例 (28 週間投与群 5 例、52 週間投与群 1 例)、その他 4 例 (28 週間投与群 3 例、52 週間投与群 1 例) であった。

有効性について、投与後 28 及び 52 週の血清尿酸値、並びに血清尿酸値変化率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の経時推移は、表 21、図 1 及び図 2 のとおりであった。投与終了時 (28 又は 52 週) の用量の分布は、28 週間投与群では 10 mg が 34 例、20 mg が 63 例、40 mg が 57 例、52 週間投与群では 10 mg が 23 例、20 mg が 46 例、40 mg が 55 例であった。

表 21 投与後 28 及び 52 週の血清尿酸値 (PPS)

投与群	血清尿酸値 (mg/dL)		
	投与開始前	投与後 28 週	投与後 52 週
28 週間投与群	9.12±1.24 (167)	5.85±0.92 (154)	—
52 週間投与群	8.96±1.04 (132)	5.96±0.82 (125)	5.77±0.94 (124)

平均値±標準偏差 (例数)

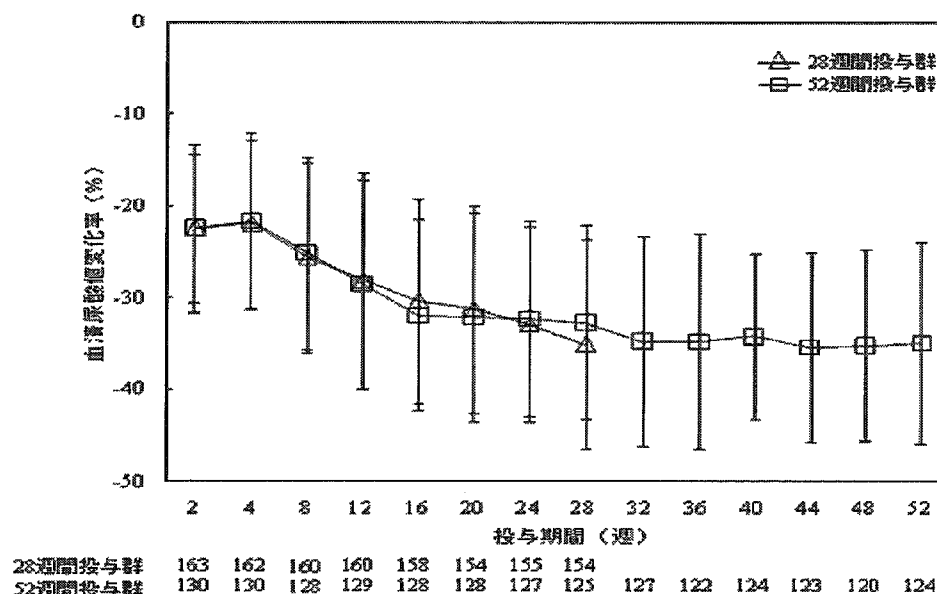


図 1 血清尿酸値変化率の経時推移 (平均値±標準偏差)

⁴⁶ 投与期間 (28 又は 52 週間) は治験責任医師と申請者が相談の上、施設ごとに決定した。また、一部の施設では被験者に投与期間を選択させた。

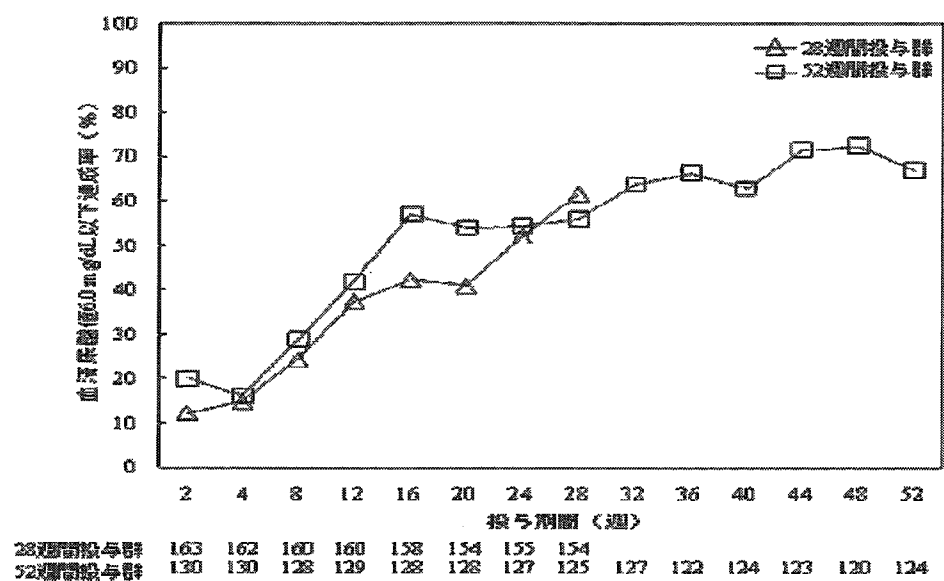


図2 血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率の経時推移

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、28週間投与群 81.9%（140/171 例）550 件、52週間投与群 97.7%（129/132 例）878 件であった。いずれかの投与群で発現割合が3%以上であった有害事象（臨床検査値の異常変動を除く）は、表22のとおりであった。

表 22 いずれかの投与群で発現割合が3%以上であった有害事象
(臨床検査値の異常変動を除く)

有害事象名	28 週間投与群 (n=171)	52 週間投与群 (n=132)
気管支炎	3 (1.8)	4 (3.0)
鼻咽頭炎	41 (24.0)	65 (49.2)
咽頭炎	8 (4.7)	4 (3.0)
浮動性めまい	4 (2.3)	9 (6.8)
頭痛	7 (4.1)	7 (5.3)
感覚鈍麻	4 (2.3)	6 (4.5)
咳嗽	1 (0.6)	6 (4.5)
鼻漏	2 (1.2)	4 (3.0)
上気道の炎症	10 (5.8)	16 (12.1)
口腔咽頭痛	5 (2.9)	8 (6.1)
腹部不快感	2 (1.2)	6 (4.5)
腹痛	2 (1.2)	5 (3.8)
上腹部痛	2 (1.2)	4 (3.0)
下痢	13 (7.6)	17 (12.9)
腸炎	0 (0.0)	5 (3.8)
悪心	1 (0.6)	5 (3.8)
口内炎	2 (1.2)	4 (3.0)
歯痛	1 (0.6)	4 (3.0)
紅斑	1 (0.6)	5 (3.8)
発疹	9 (5.3)	5 (3.8)
蕁麻疹	2 (1.2)	4 (3.0)
関節痛	8 (4.7)	14 (10.6)
背部痛	5 (2.9)	11 (8.3)
痛風性関節炎	28 (16.4)	29 (22.0)
筋骨格痛	2 (1.2)	4 (3.0)
筋肉痛	1 (0.6)	5 (3.8)
四肢痛	7 (4.1)	10 (7.6)
四肢不快感	1 (0.6)	5 (3.8)
胸痛	1 (0.6)	4 (3.0)
発熱	1 (0.6)	4 (3.0)

発現例数 (発現割合%)、MedDRA/J Ver.12.0

副作用 (臨床検査値の異常変動を含む) の発現割合及び発現件数は、28 週間投与群 22.8 % (39/171 例) 78 件、52 週間投与群 22.0 % (29/132 例) 60 件であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が、28 週間投与群の 4 例に 4 件 (被殻出血、靱帯断裂、扁桃炎、上気道の炎症各 1 例)、52 週間投与群の 2 例に 3 件 (骨関節炎、胆汁うっ滞/ γ -GTP 増加各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象が 28 週間投与群の 5 例に 8 件 (発疹、感覚鈍麻/四肢痛、全身性皮疹、AST 増加/ALT 増加、心電図異常/心拍数減少)、52 週間投与群の 2 例に 7 件 (AST 増加/ALT 増加/血中 LDH 増加、AST 増加/ALT 増加/血中 LDH 増加/ γ -GTP 増加) 認められた。

痛風性関節炎の発現割合⁴⁷及び発現件数は、28 週間投与群 16.6 % (27/163 例) 56 件、52 週間投与群 22.5 % (29/129 例) 63 件であった。痛風性関節炎の発現時期については、両群ともに 0~4 週の発現割合 (28 週間投与群 9.2 % (15/163 例) 16 件、52 週間投与群 7.8 % (10/129

⁴⁷ 痛風性関節炎の治療以外の目的でコルヒチン又は消炎鎮痛剤を治験薬投与期間の 75 %以上の期間使用した 11 例 (28 週間投与群 8 例、52 週間投与群 3 例) を除いて算出されているため、表 22 の発現割合と異なる。

例) 11 件) が他の期間に比べ高かったが、その後は血清尿酸値が良好にコントロールされるに従って徐々に発現割合が低下し、24～28 週においては 28 週間投与群 1.3 % (2 件/153 例) 2 件、52 週間投与群 4.0 % (5/125 例) 5 件となり、52 週間投与群の 48～52 週においては 1.6 % (2/122 例) 2 件であった。

臨床的に注意が必要と考えられる臨床検査値の異常変動の 28 週間投与群 (171 例) 及び 52 週間投与群 (132 例) における発現割合は、肝機能関連の検査項目では ALT 増加 9.9 % (17 例) 及び 14.4 % (19 例)、AST 増加 7.0 % (12 例) 及び 9.8 % (13 例)、 γ -GTP 増加 10.5 % (18 例) 及び 16.7 % (22 例)、血中 LDH 増加 2.3 % (4 例) 及び 6.1 % (8 例)、腎機能関連項目では尿中 β_2 MG 増加 4.7 % (8 例) 及び 9.1 % (12 例)、NAG 増加 3.5 % (6 例) 及び 6.1 % (8 例)、その他の項目では血中 CK 増加 10.5 % (18 例) 及び 15.2 % (20 例)、C-反応性蛋白増加 18.1 % (31 例) 及び 32.6 % (43 例)、血中 TSH 増加 2.9 % (5 例) 及び 3.8 % (5 例) であった。

2) 長期投与試験 (追加実施試験) (5.3.5.2-2 : 試験番号 TMX-67-■<20■年■月～20■年■月>)

痛風を含む高尿酸血症患者⁴⁸ (目標症例数 : 本剤 60 mg への移行例 30 例以上) を対象に、本剤を長期間投与したときの安全性及び有効性の確認を目的として、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 10 mg から投与を開始し、3 週目に 20 mg、7 週目に 40 mg、10 週目の血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えた場合には 15 週目に 60 mg (6.0 mg/dL 以下の場合は 40 mg を維持) を 1 日 1 回朝食後に経口投与とされた (15 週目以降維持された用量により、以下、「40 mg 群」又は「60 mg 群」)。投与期間は 52 週間とされた。

総投与例数 178 例のうち、GCP 違反 (治験審査委員会承認を受けていない募集方法による組み入れ) 7 例を除く 171 例 (本剤 40 mg 群⁴⁹ 131 例、60 mg 群⁵⁰ 40 例) が安全性解析対象集団とされ、さらに投与後の血清尿酸値のデータがない本剤 40 mg 群の 2 例を除く 169 例が FAS とされ、FAS が有効性の主たる解析対象集団とされた。治験中止例は投与開始 14 週までは 13 例 (中止理由の内訳 : 治験担当医師の判断 6 例、被験者の希望 3 例、投与前血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下 3 例、10 週採血日前日未投与かつ血清尿酸値 6.0 mg/dL 超 1 例)、15 週目以降は 18 例 (中止理由の内訳 : 被験者の希望 7 例 (本剤 40 mg 群 5 例、60 mg 群 2 例)、被験者の都合 6 例 (各群 3 例)、8 日以上連続して未投与 3 例及び有害事象 2 例 (いずれも本剤 40 mg 群)) であった。

有効性について、投与後 26 及び 52 週の血清尿酸値、並びに血清尿酸値変化率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の経時推移は、表 23、図 3 及び図 4 のとおりであった。

⁴⁸ 主な選択基準 : 血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上。主な除外基準 : 登録前検査時及び登録時に痛風性関節炎を呈している患者又は痛風性関節炎消失日から 13 日経過していない患者、登録前検査時が痛風・高尿酸血症治療薬等の併用禁止薬を最終投与後 13 日経過していない患者、腎機能低下患者 (血清クレアチニン 1.8 mg/dL 以上)、肝機能障害患者 (AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍超)

⁴⁹ 投与開始後 15 週目以降に本剤 40 mg を投与した被験者

⁵⁰ 投与開始後 15 週目以降に本剤 60 mg を投与した被験者

表 23 投与後 26 及び 52 週の血清尿酸値 (FAS)

投与群	血清尿酸値 (mg/dL)		
	投与開始前	投与後 26 週	投与後 52 週
40 mg 群	9.59±1.06 (129)	5.01±0.92 (118)	5.17±1.11 (110)
60 mg 群	10.60±1.38 (40)	5.58±1.13 (35)	5.29±0.81 (32)

平均値±標準偏差 (例数)

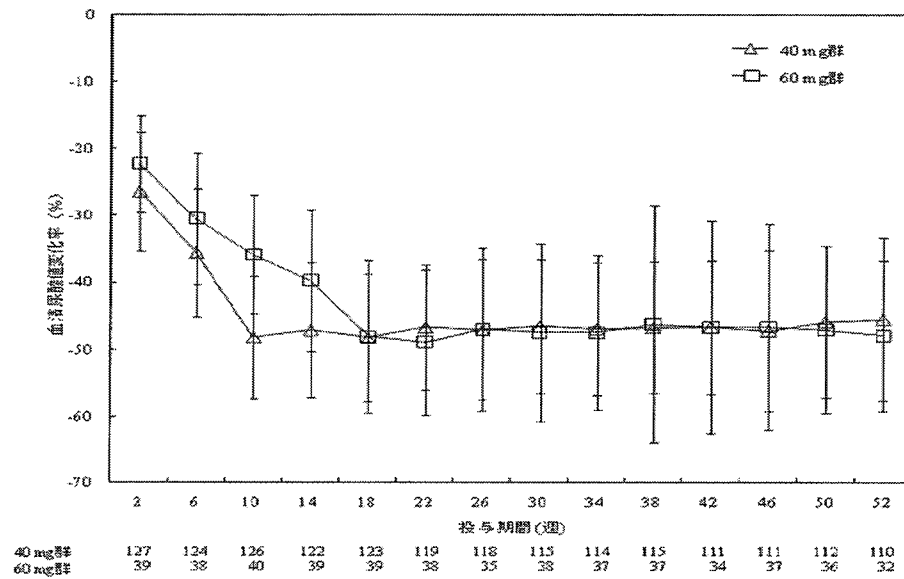


図 3 血清尿酸値変化率の経時推移 (平均値±標準偏差)

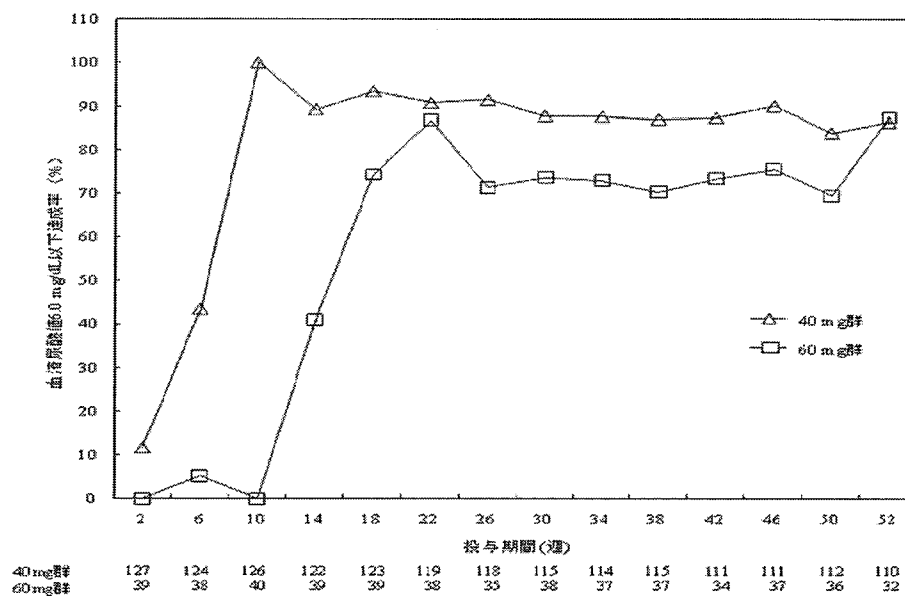


図 4 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の経時推移

安全性について、有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、40 mg 群 93.1 % (122/131 例) 574 件、60 mg 群 95.0 % (38/40 例) 178 件であった。いずれか

の投与群で発現割合が3 %以上であった有害事象（臨床検査値の異常変動を除く）は、表 24 のとおりであった。

表 24 いずれかの投与群で発現割合が3 %以上であった有害事象
（臨床検査値の異常変動を除く）

有害事象名	40 mg 群 (n=131)	60 mg 群 (n=40)
気管支炎	8 (6.1)	0 (0.0)
胃腸炎	3 (2.3)	4 (10.0)
インフルエンザ	6 (4.6)	1 (2.5)
鼻咽頭炎	52 (39.7)	14 (35.0)
咽頭炎	7 (5.3)	2 (5.0)
口腔ヘルペス	6 (4.6)	1 (2.5)
季節性アレルギー	4 (3.1)	1 (2.5)
回転性めまい	4 (3.1)	0 (0.0)
高血圧	5 (3.8)	5 (12.5)
腹部不快感	3 (2.3)	3 (7.5)
腹痛	4 (3.1)	2 (5.0)
上腹部痛	5 (3.8)	1 (2.5)
便秘	2 (1.5)	2 (5.0)
齲歯	3 (2.3)	2 (5.0)
下痢	8 (6.1)	1 (2.5)
肝機能異常	7 (5.3)	1 (2.5)
脂肪肝	2 (1.5)	2 (5.0)
接触性皮膚炎	1 (0.8)	2 (5.0)
湿疹	6 (4.6)	2 (5.0)
関節痛	16 (12.2)	7 (17.5)
背部痛	5 (3.8)	2 (5.0)
痛風性関節炎	27 (20.6)	10 (25.0)
筋肉痛	6 (4.6)	2 (5.0)
四肢痛	7 (5.3)	5 (12.5)
関節周囲炎	6 (4.6)	1 (2.5)
四肢不快感	6 (4.6)	4 (10.0)
挫傷	7 (5.3)	1 (2.5)

発現例数（発現割合%）、MedDRA/J Ver.12.0

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合及び発現件数は、40 mg 群 37.4 % (49/131 例) 111 件、60 mg 群 35.0 % (14/40 例) 46 件であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が 40 mg 群の 4 例に 4 件（出血性胃潰瘍、脊柱管狭窄症、副鼻腔炎、変形性脊椎炎各 1 例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象として貧血が 40 mg 群の 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

痛風性関節炎の発現割合及び発現件数は、40 mg 群 20.6 % (27/131 例) 52 件、60 mg 群 25.0 % (10/40 例) 26 件であった。痛風性関節炎の発現時期については、6～10 週において 6.5 % (11/168 例) 13 件（40 mg 群 5.5 % (7/128 例) 8 件、60 mg 群 10.0 % (4/40 例) 5 件）で他の期間に比べ高く、次いで 18～22 週において 5.6 % (9/161 例) 12 件（40 mg 群 4.9 % (6/122 例) 8 件、60 mg 群 7.7 % (3/39 例) 4 件）、38～42 週において 4.5 % (7/157 例) 7 件（40 mg 群 4.2 % (5/119 例) 5 件、60 mg 群 5.3 % (2/38 例) 2 件）であった。

臨床的に注意が必要と考えられる臨床検査値の異常変動の 40 mg 群（131 例）及び 60 mg 群（40 例）における発現割合は、肝機能関連の検査項目では AST 増加 3.1 % (4 例) 及び 0 %、

γ -GTP 増加 5.3 % (7 例) 及び 2.5 % (1 例)、腎機能関連項目では尿中 β_2 MG 増加 6.9 % (9 例) 及び 5.0 % (2 例)、その他の項目では血中 CK 増加 5.3 % (7 例) 及び 7.5 % (3 例)、C-反応性蛋白増加 6.9 % (9 例) 及び 12.5 % (5 例) であった。

<審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的意義について、以下のように説明している。「国内治療ガイドライン第2版」では、痛風を含む高尿酸血症に対する治療目標は、血清尿酸値6.0 mg/dL以下を維持することにより痛風性関節炎の発現抑制、痛風結節の退縮を図ることとされている。有効性評価の対象とした5つの国内無作為化並行群間試験 (TMX-67-■、TMX-67-■、TMX-67-■、TMX-67-■及びTMX-67-■試験、以下、「国内5試験」) における血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率は、本剤40 mgで77.4~91.2 %、60 mgで83.3~88.9 %であった。また、2つの国内長期投与試験 (TMX-67-■及びTMX-67-■試験、以下、「国内長期2試験」) において血清尿酸値は概ね6.0 mg/dL以下に維持され (図2及び図4)、治療期間の経過とともに痛風性関節炎の発現割合が低下した (「<提出された資料の概略> (3) 国内長期投与試験」の項を参照)。さらに、海外薬物相互作用試験の結果から、本剤は、併用される可能性のあるコルヒチン、制酸剤、インドメタシン、ヒドロクロロチアジド、ワルファリン及びテオフィリンとの薬物相互作用を起こす可能性が低いことが確認された (「(ii) 臨床薬理試験の概要<資料の概略> (2) 臨床薬物動態及び薬力学試験 4) 薬物相互作用試験」の項を参照)。また、軽度又は中等度の腎機能低下患者における本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は腎機能正常被験者の約1.0倍又は1.3倍、及び約1.5倍又は1.7倍となるものの (TMX-67-■試験)、国内臨床試験の結果から、本剤の有効性及び安全性は中等度までの腎機能低下であれば影響を受けないことが示された (「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能低下患者」の項を参照)。以上より、本剤は血清尿酸値を6.0 mg/dL以下に低下させ、かつ長期間その状態を維持することによって、痛風性関節炎の発現抑制、痛風結節の退縮が期待できると考えられた。また、本剤は中等度までの腎機能低下患者に対しても用量調節を行う必要がなく、併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用を起こすリスクも低いことから、治療薬の新たな選択肢を提供することができると考えた。

機構は、以下のように考える。本剤と同じ尿酸生成抑制薬に分類される既承認薬はアロプリノールのみであること、アロプリノールを対照とした本剤の第Ⅲ相試験 (TMX-67-■試験) 等から本剤の有効性が示されていること (「(2) 有効性について」の項を参照)、安全性は現時点で許容可能と考えること (「(3) 安全性について」の項を参照)、中等度までの腎機能低下患者において用量調節を行わずに投与したときの安全性に大きな問題はみられていないこと (「(6) 特別な患者集団について 1) 腎機能低下患者」の項を参照) から、本剤は新たな尿酸生成抑制薬の選択肢になり得ると考える。

(2) 有効性について

機構は、臨床診断名 (痛風又は高尿酸血症) の違いが本剤の有効性に与える影響について、

アロプリノール対照二重盲検比較試験 (TMX-67-■試験) の成績から検討した。当該試験における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び投与開始前からの血清尿酸値変化率は表 25 のとおりであり、痛風の部分集団と高尿酸血症の部分集団とでは血清尿酸値の投与開始前値に違いがあるものの、それぞれの部分集団における本剤 40 mg 群とアロプリノール群の投与開始前値に大きな違いはなく、また、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び投与開始前からの血清尿酸値変化率のいずれにおいても本剤 40 mg 群とアロプリノール群の群間差について、痛風の部分集団と高尿酸血症の部分集団とで大きな違いは認められなかった。

表 25 臨床診断名別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び投与開始前からの血清尿酸値変化率 (TMX-67-■試験)

臨床診断名	投与群	例数	血清尿酸値		
			投与開始前 (mg/dL)	6.0 mg/dL 以下 達成率 (%)	変化率 (%)
痛風	アロプリノール群	59	9.20±0.15	62.7	-35.12±2.03
	40 mg 群	54	9.31±0.20	72.2	-39.73±1.50
高尿酸血症	アロプリノール群	61	8.60±0.16	77.0	-35.37±1.77
	40 mg 群	68	8.44±0.13	89.7	-42.88±1.55

平均値±標準誤差

なお、TMX-67-■試験ではアロプリノール (200 mg/日) 群に対する本剤 (40 mg/日) 群の非劣性が検証されたものの、本剤 (40 mg/日) 群ではアロプリノール (200 mg/日) 群よりも多くの痛風性関節炎が発現し、初回申請時の審査において安全性 (痛風性関節炎の発現) の観点から本剤の適切な用量 (漸増方法) が設定されていないと判断されたことにより申請が取り下げられ、その後に新たな漸増方法で追加試験が実施された経緯がある。新たな漸増方法における本剤の有効性を確認するために、新たな漸増方法で実施されたプラセボ対照用量反応比較試験 (TMX-67-■試験)、及びアロプリノール対照探索試験 (TMX-67-■試験) の成績と、変更される前の漸増方法で実施された TMX-67-■試験の成績を比較検討したところ、以上の 3 試験における投与開始前からの血清尿酸値変化率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、表 26 のとおりであった。

表 26 投与開始前からの血清尿酸値変化率及び血清尿酸値 6mg/dL 以下達成率

	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (16 週間投与)	TMX-67- ■ (16 週間投与)
血清尿酸値変化率 (%)			
プラセボ群	—	-2.07±12.60 (n=38)	—
20 mg/日群	—	-29.65±11.50 (n=43)	—
40 mg/日群	-41.49±12.12 (n=122)	-40.59±15.78 (n=41)	-42.96±13.33 (n=10)
60 mg/日群	—	-48.35±17.93 (n=36)	-52.47±9.79 (n=9)
80 mg/日群	—	-52.02±17.49 (n=41)	—
アロプリノール (200 mg/日) 群	-35.25±14.67 (n=120)	—	—
アロプリノール (300 mg/日) 群	—	—	-36.55±18.59 (n=19)
血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成率 (%)			
プラセボ群	—	2.6 (n=38)	—
20 mg/日群	—	46.5 (n=43)	—
40 mg/日群	82.0 (n=122)	82.9 (n=41)	90.0 (n=10)
60 mg/日群	—	83.3 (n=36)	88.9 (n=9)
80 mg/日群	—	87.8 (n=41)	—
アロプリノール (200 mg/日) 群	70.0 (n=120)	—	—
アロプリノール (300 mg/日) 群	—	—	73.7 (n=19)

平均値±標準偏差

また、長期投与時の効果の持続については、新たな漸増方法で実施された長期投与試験 (TMX-67-■試験) における 52 週間の投与期間中、最大の血清尿酸値変化率は 40 mg 群で 18 週時-48.25 %、52 週時-45.47%であり、同様に 60 mg 群で 22 週時-48.92 %、52 週時-47.94 %であり、本剤の効果は持続していた (図 3)。さらに、当該試験における臨床診断名別の投与終了時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、痛風の部分集団では 81.2 % (95/117 例)、高尿酸血症の部分集団では 92.3 % (48/52 例) で良好な効果が得られ、投与開始前からの血清尿酸値変化率 (平均値±標準偏差) も、痛風では -47.12±12.78 %、高尿酸血症では-44.94±9.96 %であり、部分集団間で大きな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考える。TMX-67-■試験では、変更される前の漸増方法で有効性が評価されたものの、主要評価項目とされた投与開始前からの投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率に関して、本剤群のアロプリノール群に対する非劣性が検証されていること (表 16)、新たな漸増方法で実施された TMX-67-■試験において主要評価項目とされた投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率に関して、本剤の各投与群とプラセボ群との差は有意であったこと (表 11)、変更される前の漸増方法で実施された TMX-67-■試験と新たな漸増方法で実施された TMX-67-■及び TMX-67-■試験における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び投与開始前からの血清尿酸値変化率は、試験デザインが異なり厳密な比較は困難であるものの大きな違いは認められていないこと (表 26)、新たな漸増方法で実施された長期投与試験 (TMX-67-■試験) において効果の持続が確認されていること (表 23、図 3 及び図 4) 等を総合的に判断した結果、高尿酸血症患者における本剤の有効性は示されていると考える。

(3) 安全性について

国内 5 試験における有害事象及び副作用 (いずれも臨床検査値の異常変動を含む) の発現状況を比較検討した結果は、表 27 のとおりであった。TMX-67-■試験は例数が少なく比較が困難であるが、他の 4 試験における本剤群での有害事象の発現割合は、プラセボ群及びアロプリ

ノール群と比べて大きな違いはみられていない。一方、TMX-67-■試験を除く、4試験における本剤群での副作用の発現割合は、プラセボ群及びアロプリノール群と比べて概ね高い傾向を示しているが、以上の5試験において治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられていない。

表 27 国内5試験における有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合

	TMX-67-■ (8週間投与)	TMX-67-■ (8週間投与)	TMX-67-■ (8週間投与)	TMX-67-■ (16週間投与)	TMX-67-■ (16週間投与)
有害事象（臨床検査値の異常変動を含む）全体					
プラセボ群	22/28 (78.6)	—	26/33 (78.8)	22/38 (57.9)	—
10 mg 群	19/29 (65.5)	—	—	—	—
20 mg 群	22/29 (75.9)	—	27/35 (77.1)	27/43 (62.8)	—
40 mg 群	24/31 (77.4)	87/122 (71.3)	23/34 (67.6)	25/41 (61.0)	8/10 (80.0)
60 mg 群	—	—	—	24/36 (66.7)	5/10 (50.0)
80 mg 群	—	—	—	25/41 (61.0)	—
アロプリノール群	—	80/121 (66.1)	—	—	16/20 (80.0)
副作用（臨床検査値の異常変動を含む）全体					
プラセボ群	2/28 (7.1)	—	2/33 (6.1)	7/38 (18.4)	—
10 mg 群	8/29 (27.6)	—	—	—	—
20 mg 群	5/29 (17.2)	—	4/35 (11.4)	10/43 (23.3)	—
40 mg 群	5/31 (16.1)	10/122 (8.2)	7/34 (20.6)	12/41 (29.3)	6/10 (60.0)
60 mg 群	—	—	—	5/36 (13.9)	2/10 (20.0)
80 mg 群	—	—	—	12/41 (29.3)	—
アロプリノール群	—	14/121 (11.6)	—	—	5/20 (25.0)

発現例数/例数（発現割合）

また、国内長期2試験（TMX-67-■及びTMX-67-■試験）における有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現割合は、TMX-67-■試験（10～40 mg の範囲で用量変更可）では28週間投与群で81.9%（140/171例）及び22.8%（39/171例）、52週間投与群で97.7%（129/132例）及び22.0%（29/132例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられていない。TMX-67-■試験では40 mg 群で93.1%（122/131例）及び37.4%（49/131例）、60 mg 群で95.0%（38/40例）及び35.0%（14/40例）であり、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はみられていない。

機構は、以上の国内5試験及び国内長期2試験の成績より、本剤の安全性は現時点で許容可能と考えるが、痛風性関節炎、腎・膀胱関連の有害事象等の個々の事象については、以降の1)～6)においてさらに検討した。

1) 痛風性関節炎

機構は、国内5試験における痛風性関節炎の発現状況（表28）から、以下のように考える。

表 28 国内 5 試験における痛風性関節炎の発現状況

	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (16 週間投与)	TMX-67- ■ (16 週間投与)
痛風性関節炎					
プラセボ群	1/28 (3.6)	—	4/33 (12.1)	2/38 (5.3)	—
10 mg 群	5/29 (17.2)	—	—	—	—
20 mg 群	6/29 (20.7)	—	2/35 (5.7)	4/43 (9.3)	—
40 mg 群	7/31 (22.6)	11/122 (9.0)	6/34 (17.6)	3/41 (7.3)	1/10 (10.0)
60 mg 群	—	—	—	3/36 (8.3)	1/10 (10.0)
80 mg 群	—	—	—	9/41 (22.0)	—
アロプリノール群	—	7/121 (5.8)	—	—	4/20 (20.0)
因果関係の否定できない痛風性関節炎					
プラセボ群	0/28 (0.0)	—	0/33 (0.0)	2/38 (5.3)	—
10 mg 群	4/29 (13.8)	—	—	—	—
20 mg 群	2/29 (6.9)	—	0/35 (0.0)	4/43 (9.3)	—
40 mg 群	2/31 (6.5)	4/122 (3.3)	4/34 (11.8)	3/41 (7.3)	1/10 (10.0)
60 mg 群	—	—	—	3/36 (8.3)	1/10 (10.0)
80 mg 群	—	—	—	8/41 (19.5)	—
アロプリノール群	—	2/121 (1.7)	—	—	4/20 (20.0)

発現例数/例数 (発現割合%)

治療初期に好発する痛風性関節炎は、急激に血清尿酸値が低下することが原因と一般に考えられているが、新たな漸増方法で実施された TMX-67-■ 試験では、本剤 80 mg 群（申請用量の上限を超える用量）を除いてプラセボ群と本剤群との間に大きな違いはみられていない。また、TMX-67-■ 試験では、症例数が少なく発現割合の評価には限界があるものの、アロプリノール群と比べて本剤群において発現割合が高い傾向は認められなかった。一方、10 mg の 2 週間投与（TMX-67-■ 試験では 12 日間）の後に 40 mg を投与した（40 mg 群の場合）、変更される前の漸増方法で実施された TMX-67-■ 試験、TMX-67-■ 試験及び TMX-67-■ 試験では、痛風性関節炎及び因果関係の否定できない痛風性関節炎の発現割合がプラセボ群並びにアロプリノール群より高い傾向が認められている。

以上より機構は、治療初期に好発する痛風性関節炎を軽減するために検討された本剤の新たな漸増方法で投与されたときの痛風性関節炎のリスクについては許容可能と考えるが、本剤投与中に痛風性関節炎が発現した場合の対応方法について適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き痛風性関節炎に関して情報収集する必要があると考える。

2) 腎・膀胱関連の有害事象

国内 5 試験で主に認められた腎・膀胱関連の有害事象は尿中 β_2 MG 増加であり、各試験における発現割合は表 29 のとおりであった。また、国内長期 2 試験での尿中 β_2 MG 増加の発現割合は、TMX-67-■ 試験の 28 週間投与群で 4.7 % (8/171 例)、52 週間投与群で 9.1 % (12/132 例)、TMX-67-■ 試験の本剤 40 mg 群で 6.9 % (9/131 例)、60 mg 群で 5.0 % (2/40 例) であった。

表 29 国内 5 試験における尿中 β_2 MG 増加の発現割合

投与群	TMX-67- ■■■ (8 週間投与)	TMX-67- ■■■ (8 週間投与)	TMX-67- ■■■ (8 週間投与)	TMX-67- ■■■ (16 週間投与)	TMX-67- ■■■ (16 週間投与)
プラセボ群	3/28 (10.7)	—	3/33 (9.1)	0/38 (0.0)	—
10 mg 群	1/29 (3.4)	—	—	—	—
20 mg 群	6/29 (20.7)	—	3/35 (8.6)	2/43 (4.7)	—
40 mg 群	2/31 (6.5)	8/122 (6.6)	3/34 (8.8)	1/41 (2.4)	3/10 (30.0)
60 mg 群	—	—	—	1/36 (2.8)	1/10 (10.0)
80 mg 群	—	—	—	0/41 (0.0)	—
アロプリノール群	—	7/121 (5.8)	—	—	2/20 (10.0)

発現例数/例数 (発現割合%)

国内 5 試験及び国内長期 2 試験のいずれにおいても、腎・膀胱関連の高度の有害事象は認められず、中等度の事象は尿管結石 (TMX-67-■■■試験の本剤 40 mg 群 1 例)、尿路結石 (TMX-67-■■■試験の 28 及び 52 週間投与群各 1 例)、末梢性浮腫 (TMX-67-■■■試験の 52 週間投与群、TMX-67-■■■試験の本剤 40 及び 60 mg 群各 1 例)、尿中血陽性 (TMX-67-■■■試験の 52 週間投与群 1 例)、尿中白血球陽性 (TMX-67-■■■試験の 28 週間投与群 1 例) であり、それら以外はすべて軽度の事象であった。また、副作用と判断された腎・膀胱関連の有害事象は、尿中 β_2 MG 増加 (TMX-67-■■■試験の 52 週間投与群、TMX-67-■■■試験のアロプリノール群、TMX-67-■■■試験の本剤 20 及び 40 mg 群、TMX-67-■■■試験の本剤 40 及び 60 mg 群、アロプリノール群並びに TMX-67-■■■試験の本剤 40 mg 群各 1 例)、血中クレアチニン増加 (TMX-67-■■■試験の 28 週間投与群及び TMX-67-■■■試験の本剤 40 mg 群各 1 例)、血中尿素増加 (TMX-67-■■■試験の本剤 40 mg 群 1 例)、尿中血陽性 (TMX-67-■■■試験のプラセボ群及び TMX-67-■■■試験の本剤 40 mg 群各 1 例)、尿中蛋白陽性 (TMX-67-■■■試験のアロプリノール群、TMX-67-■■■試験の本剤 40 mg 群各 1 例)、腎機能検査異常 (TMX-67-■■■試験の本剤 60 mg 群 1 例) であったが、いずれも軽度であった。キサンチン結石を疑わせる所見は認められなかった。

機構は、腎機能に及ぼす本剤の影響について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 5 試験及び国内長期 2 試験における投与前の eGFR 別に本剤投与後の eGFR⁵¹の推移を検討した結果 (図 5~7)、eGFR が時間とともに低下する傾向は認められなかった。

⁵¹ 正常: eGFR $\geq$ 90 mL/min、軽度: 60 $\leq$ eGFR<90 mL/min、中等度: 30 $\leq$ eGFR<60 mL/min、重度: eGFR<30 mL/min と定義

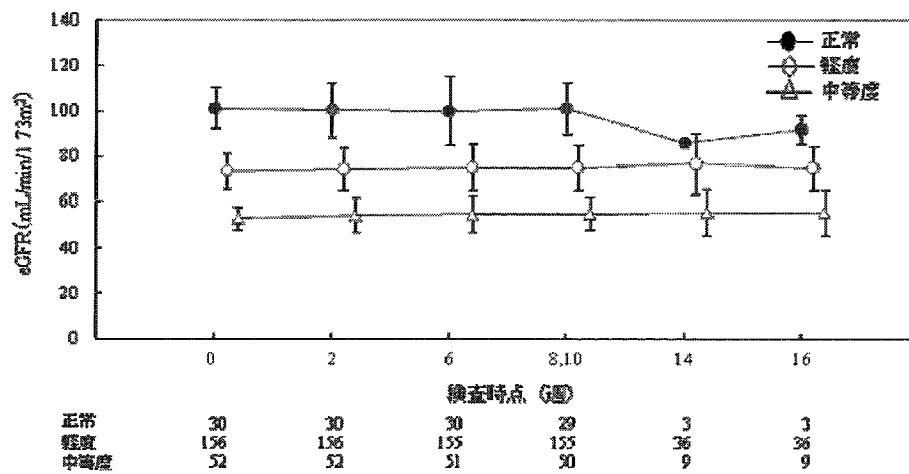


図5 国内5試験における投与前のeGFR別の本剤投与後のeGFR（平均値±標準偏差）の推移（本剤40mg群）

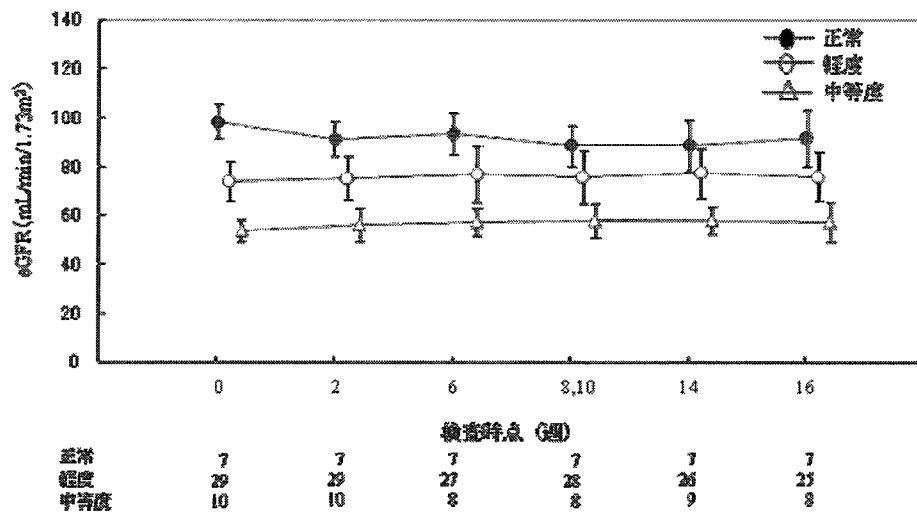
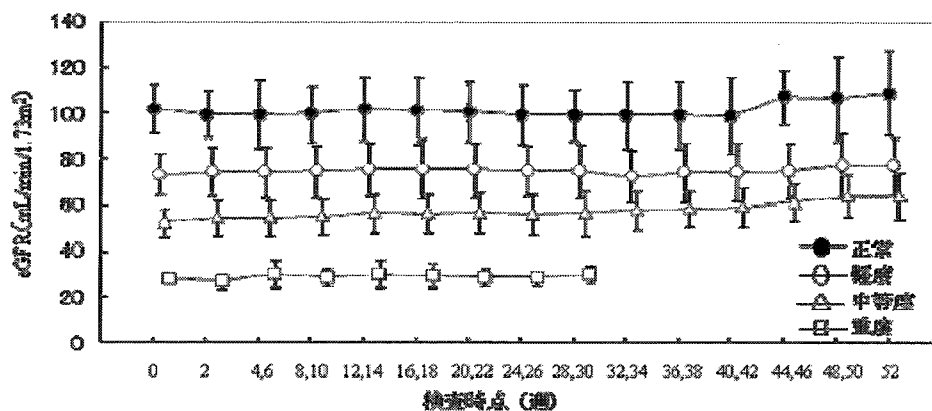


図6 国内5試験における投与前のeGFR別の本剤投与後のeGFR（平均値±標準偏差）の推移（本剤60mg群）



正常	47	47	47	47	46	46	45	45	22	5	5	5	5	5	5
軽度	303	302	302	306	299	298	293	289	186	83	82	82	82	81	81
中等度	119	119	117	114	114	112	110	107	81	39	39	39	39	38	38
重症	3	3	3	3	3	3	3	3	2						

図7 国内長期2試験における投与前のeGFR 別の本剤投与後のeGFR（平均値±標準偏差）の推移

機構は、国内5試験における本剤群の尿中 β_2 MG増加の発現割合はプラセボ群及びアロプリノール群と比べて一貫して高い傾向は認められてはならず、いずれも軽度であること、また、国内5試験及び国内長期2試験において本剤投与後のeGFRに低下がみられていないことから、本剤が腎機能に大きな影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

3) 甲状腺機能関連の有害事象

国内5試験で主に認められた甲状腺機能関連の有害事象は血中TSH増加であり、各試験における発現割合は表30のとおりであった。また、国内長期2試験における血中TSH増加の発現割合は、TMX-67-■試験の28週間投与群で2.9% (5/171例)、52週間投与群で3.8% (5/132例)、TMX-67-■試験の本剤40mg群で0.8% (1/131例)、60mg群で0.0% (0/40例)であった。

表30 国内5試験における血中TSH増加の発現割合

投与群	TMX-67-■ (8週間投与)	TMX-67-■ (8週間投与)	TMX-67-■ (8週間投与)	TMX-67-■ (16週間投与)	TMX-67-■ (16週間投与)
プラセボ群	1/28 (3.6)	—	1/33 (3.0)	0/38 (0.0)	—
10mg群	1/29 (3.4)	—	—	—	—
20mg群	0/29 (0.0)	—	2/35 (5.7)	1/43 (2.3)	—
40mg群	1/31 (3.2)	3/122 (2.5)	2/34 (5.9)	2/41 (4.9)	1/10 (10.0)
60mg群	—	—	—	0/36 (0.0)	0/10 (0.0)
80mg群	—	—	—	0/41 (0.0)	—
アロプリノール群	—	1/121 (0.8)	—	—	0/20 (0.0)

発現例数/例数（発現割合%）

なお、TMX-67-■試験の本剤10mg群1例、TMX-67-■試験の本剤40mg群及びアロプリノール群各1例、TMX-67-■試験の本剤40mg群1例、TMX-67-■試験の本剤40mg群2例

並びに TMX-67-■試験の本剤 40 mg 群 1 例に認められた血中 TSH 増加は副作用と判断された。また、TMX-67-■試験の 28 週間投与群の 2 例及び TMX-67-■試験の本剤 40 mg 群の 1 例に認められた血中 TSH 増加は、副作用と判断された。

機構は、以下のように考える。げっ歯類で認められた甲状腺ホルモン減少の機序が不明であること、国内 5 試験及び国内長期 2 試験において遊離型 T_3 及び遊離型 T_4 の減少はみられていないものの、プラセボ群及びアロプリノール群と比較して本剤群における血中 TSH 増加の発現割合が高く、海外長期投与試験 (TMX-■-05 及び C02-021 試験：参考資料) では甲状腺機能低下症が認められていること等から、本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施する旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き甲状腺機能関連の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

4) 肝機能関連の有害事象

国内 5 試験で主に認められた肝機能関連の有害事象は ALT 増加、AST 増加及び γ -GTP 増加であり、各試験における発現割合は表 31 のとおりであった。また、国内長期 2 試験における ALT 増加の発現割合は、TMX-67-■試験の 28 週間投与群で 9.9 % (17/171 例)、52 週間投与群で 14.4 % (19/132 例)、TMX-67-■試験の本剤 40 mg 群で 1.5 % (2/131 例)、60 mg 群で 0.0 % (0/40 例) であった。AST 増加の発現割合は、TMX-67-■試験の 28 週間投与群で 7.0 % (12/171 例)、52 週間投与群で 9.8 % (13/132 例)、TMX-67-■試験の本剤 40 mg 群で 3.1 % (4/131 例)、60 mg 群で 0.0 % (0/40 例) であった。 γ -GTP 増加の発現割合は、TMX-67-■試験の 28 週間投与群で 10.5 % (18/171 例)、52 週間投与群で 16.7 % (22/132 例)、TMX-67-■試験の本剤 40 mg 群で 5.3 % (7/131 例)、60 mg 群で 2.5 % (1/40 例) であった。なお、TMX-67-■試験の 28 週間投与群において ALT 増加及び AST 増加が認められた 1 例、52 週間投与群において ALT 増加及び AST 増加 (いずれも副作用) が認められた 1 例、ALT 増加、AST 増加及び γ -GTP 増加が認められた 1 例は治験中止となった。

表 31 国内 5 試験における主な肝機能関連の有害事象の発現割合

投与群	TMX-67- XXXXXXXXXX (8 週間投与)	TMX-67- XXXXXXXXXX (8 週間投与)	TMX-67- XXXXXXXXXX (8 週間投与)	TMX-67- XXXXXXXXXX (16 週間投与)	TMX-67- XXXXXXXXXX (16 週間投与)
ALT 増加					
プラセボ群	2/28 (7.1)	—	4/33 (12.1)	1/38 (2.6)	—
10 mg 群	2/29 (6.9)	—	—	—	—
20 mg 群	4/29 (13.8)	—	3/35 (8.6)	1/43 (2.3)	—
40 mg 群	2/31 (6.5)	4/122 (3.3)	2/34 (5.9)	0/41 (0.0)	0/10 (0.0)
60 mg 群	—	—	—	1/36 (2.8)	1/10 (10.0)
80 mg 群	—	—	—	2/41 (4.9)	—
アロプリノール群	—	4/121 (3.3)	—	—	2/20 (10.0)
AST 増加					
プラセボ群	2/28 (7.1)	—	2/33 (6.1)	1/38 (2.6)	—
10 mg 群	1/29 (3.4)	—	—	—	—
20 mg 群	2/29 (6.9)	—	2/35 (5.7)	1/43 (2.3)	—
40 mg 群	0/31 (0.0)	3/122 (2.5)	3/34 (8.8)	0/41 (0.0)	0/10 (0.0)
60 mg 群	—	—	—	0/36 (0.0)	0/10 (0.0)
80 mg 群	—	—	—	0/41 (0.0)	—
アロプリノール群	—	7/121 (5.8)	—	—	2/20 (10.0)
γ-GTP 増加					
プラセボ群	1/28 (3.6)	—	3/33 (9.1)	0/38 (0.0)	—
10 mg 群	1/29 (3.4)	—	—	—	—
20 mg 群	4/29 (13.8)	—	4/35 (11.4)	2/43 (4.7)	—
40 mg 群	2/31 (6.5)	3/122 (2.5)	1/34 (2.9)	1/41 (2.4)	0/10 (0.0)
60 mg 群	—	—	—	1/36 (2.8)	0/10 (0.0)
80 mg 群	—	—	—	1/41 (2.4)	—
アロプリノール群	—	5/121 (4.1)	—	—	3/20 (15.0)

発現例数/例数 (発現割合%)

また、TMX-67-XXXXXXXXXX試験の本剤 40 mg 群の 1 例に認められた ALT 増加及び γ-GTP 増加（いずれも副作用）の程度はいずれも高度であり、治験中止となった。TMX-67-XXXXXXXXXX試験の本剤 20 mg 群の 1 例に認められた ALT 増加、AST 増加及び γ-GTP 増加（いずれも副作用）の程度はいずれも中等度であり、治験中止となった。

機構は、以下のように考える。プラセボ群及びアロプリノール群と比べて本剤群での肝機能関連の有害事象の発現割合が一貫して高い傾向は認められていないものの、国内 5 試験及び国内長期 2 試験において、本剤との因果関係が否定できない肝酵素値上昇により治験中止に至った被験者がみられたこと、本剤の海外添付文書において定期的な肝機能検査を行うことが推奨されていること等を踏まえると、国内の添付文書においても、定期的な肝機能検査を行う旨の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において引き続き肝機能関連の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

5) 皮膚関連の有害事象

機構は、本薬の ^{14}C 標識体投与によるラットの組織分布試験において、皮膚からの放射能の消失が遅いこと、本薬は紫外線領域に光吸収を示すにもかかわらず、光毒性に関する非臨床試験が実施されていないことから、皮膚関連の有害事象について検討した。国内 5 試験における、MedDRA の器官別大分類で「皮膚および皮下組織障害」に分類される有害事象全体の発現割合は、表 32 のとおりであった。

表 32 国内 5 試験における皮膚および皮下組織障害に分類される有害事象全体の発現割合

投与群	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (8 週間投与)	TMX-67- ■ (16 週間投与)	TMX-67- ■ (16 週間投与)
プラセボ群	0/28 (0.0)	—	0/33 (0.0)	1/38 (2.6)	—
10 mg 群	1/29 (3.4)	—	—	—	—
20 mg 群	0/29 (0.0)	—	1/35 (2.9)	3/43 (7.0)	—
40 mg 群	0/31 (0.0)	7/122 (5.7)	1/34 (2.9)	0/41 (0.0)	0/10 (0.0)
60 mg 群	—	—	—	2/36 (5.6)	0/10 (0.0)
80 mg 群	—	—	—	1/41 (2.4)	—
アロプリノール群	—	6/121 (5.0)	—	—	0/20 (0.0)

発現例数/例数 (発現割合%)

TMX-67-■試験のアロプリノール群 4 例にみられたそう痒症、発疹、丘疹及び皮膚剥脱、TMX-67-■試験の本剤 20 mg 群 1 例にみられた発疹は副作用とされ、両試験の発疹はいずれも高度であり、当該被験者 2 例は治験を中止した。国内長期 2 試験では治験中止に至った副作用として発疹、全身性皮疹（各 1 例）がみられた。国内 5 試験及び国内長期 2 試験では光線過敏性反応等は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験では光線過敏性反応を含め、重篤な皮膚関連の有害事象はみられていない。しかしながら治験中止に至った副作用として高度の発疹（2 例）及び全身性皮疹（1 例）がみられていること、第 4 回定期的安全性最新報告（2009 年 10 月 21 日～2010 年 4 月 20 日）において、スティーブンス・ジョンソン症候群（2 例）が重篤な副作用として報告されていること、当該事象と関連する可能性のあるアナフィラキシー反応や血管炎も重篤な副作用として報告されていること等から、添付文書において注意喚起を行う必要があると考える。また、軽度ではあるものの海外長期投与試験（C02-021 試験：参考資料）では本剤との因果関係が否定できない光線過敏症反応が 1 例に認められていることから、製造販売後調査において引き続き光線過敏性反応を含め、皮膚関連の有害事象に関して情報収集する必要があると考える。

6) 心血管系有害事象

国内 5 試験と国内長期 2 試験を統合したときの心血管系有害事象の発現状況は、表 33 のとおりである。

表 33 心血管系有害事象の発現状況

有害事象	国内 5 試験			国内長期 2 試験
	プラセボ群 (n=99)	本剤群 (n=461)	アロプリノール群 (n=141)	本剤群 (n=474)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
頸動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
被殻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心房細動	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性期外収縮	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
肥大型心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.5)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
左室肥大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)
胸部不快感	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.8)
胸痛	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	8 (1.7)
血圧上昇	1 (1.0)	3 (0.7)	3 (2.1)	4 (0.8)
収縮期血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心電図異常	0 (0.0)	3 (0.7)	3 (2.1)	7 (1.5)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (0.6)
心電図異常 T 波	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現例数 (発現割合%)

機構は、表 33 において本剤群の心血管系有害事象の発現がプラセボ群及びアロプリノール群より特段に多い傾向はみられていないものの、限られた例数での結果であることを踏まえ、心血管系リスクに関する FDA 及び欧州医薬品庁（以下、「EMA」）の指示内容への対応について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

①米国における対応状況

FDA の指示内容と TPNA 社の対応状況（2004 年 12 月の販売承認申請以降）は、以下のとおりである。

FDA は承認審査において心血管系有害事象の発現割合が本剤群で高い傾向が示唆されたことに懸念を示し、2011 年 12 月に TPNA 社に新たな並行群間比較試験又は現時点でのデータの再解析により、本剤の安全性プロファイル、特に心血管系有害事象の発現に関する再評価を要求した。これを受けて 2012 年 12 月に TPNA 社は、第Ⅲ相無作為化比較試験（C02-009 及び C02-010 試験）の成績及び実施中であった長期延長試験（TMX-005 及び C02-021 試験）で新たに得られたデータを加え、心血管系有害事象の再解析を行った。再解析にあたっては Antiplatelet Trialists' Collaboration⁵²（以下、「APTC」）に準じて作成した基準に該当する MedDRA の基本語を参照して心血管系有害事象を特定した。さらに、すべての重篤な有害事象について、割付群をマスクした上で心臓専門医が心血管系有害事象を再特定した。その結果、本剤の

⁵² 抗血小板療法のランダム化比較試験のメタアナリシスにより、抗血小板療法の心筋梗塞や脳梗塞に対する再発予防効果を明らかにすることを目的として作られた国際共同研究組織。

心血管系有害事象の発現リスクは対照群と変わらないと結論づけた。これに対して FDA は、心血管系有害事象の発現例が少数であること、用量反応性がみられないこと、長期延長試験での実薬（アロプリノール）対照群の例数が少なくリスクの推定が正確にできないこと、APTC 基準の適用が post hoc であるという理由から、TPNA 社の判断は明確ではないと結論づけた。その後 20 年 月に FDA は、承認前に申請用量と心血管系リスクを明確にできる追加データ、及び/又は好ましいリスク・ベネフィットの特性を有するより低用量の有効性及び安全性データを示すことを要求し、心血管系有害事象の発現リスクを評価できる例数で再試験を実施するとともに、比較試験でより低用量の有効性及び安全性を評価することを提案した。TPNA 社は FDA の助言を得ながら、本剤とアロプリノール（200/300 mg）の有効性及び安全性の比較を目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験（F-GT06-153 試験）を計画し、20 年 月から 20 年 月にかけて当該試験を実施した。その結果、本剤群の心血管、血栓塞栓症有害事象の発現割合はアロプリノール群より低く、治験担当医師の報告による primary 及び secondary APTC 有害事象⁵³と心血管系有害事象評価判定委員会⁵⁴の評価による APTC 有害事象もアロプリノール群より少なかった。以上を踏まえ TPNA 社は、この結果及び継続していた長期投与延長試験の追加データを含めた再解析結果を加え、修正販売承認申請を行った。その後、FDA Amendments Act of 2007（FDAAA）for New Chemical Entities（NCEs）の要求に基づき FDA は、本剤の心血管系に対する安全性の判断及び好ましいリスク・ベネフィットをもたらす用量の評価のために、外部の専門家からなる Arthritis Advisory Committee（以下、「AAC」）の開催を依頼した。AAC の開催に先立って FDA では、TPNA 社の解析結果は本剤の心血管系有害事象の発現割合がアロプリノールより高いことを示唆しておらず、追加試験を実施する必要はないとの結論が下された。2008 年 11 月に開催された AAC において本剤のベネフィットはリスクを上回るとされ、承認可とされた。以上の経緯を経て、2009 年 2 月に Approval Letter が送付されたが、添付文書に心血管系の安全性情報を記載することに加え、市販後に本剤投与で認められる重篤な心血管系有害事象の発現割合をアロプリノールと比較できるだけの十分な症例数と観察期間の無作為化並行群間比較試験の実施を FDA は要求した。TPNA 社は FDA と合意に至った試験実施計画により市販後臨床試験（TMX-67_301 試験）を開始し、現在実施中である。

②欧州における対応状況

EMA の指示内容と Ipsen 社の対応状況（2006 年 8 月の中央審査方式による販売承認申請以降）は、以下のとおりである。

欧州医薬品委員会（以下、「CHMP」）は、第Ⅲ相試験（C02-009 及び C-010 試験）における primary APTC イベント（心血管死、非致死性の心筋梗塞、非致死性の心臓発作、非致死性の心停止の複合エンドポイント）の発現割合は本剤群 0.8 %、アロプリノール群 0.2 %であり、100 人・年（患者数と曝露期間の積）あたりのイベント発現数は本剤群 1.4、アロプリノール群 0.7

⁵³ primary APTC 有害事象：心血管系有害事象による死亡、非致死的な心筋梗塞、非致死的な脳卒中、非致死的な心停止。Secondary APTC 有害事象：狭心症、冠動脈再建、一過性脳虚血発作、静脈又は末梢動脈血管の血栓事象

⁵⁴ 第三者である 3 名の心臓専門家から構成されている。

であり、アロプリノール群に比べて本剤群で高い傾向が認められたこと、長期延長試験である TMX-005 及び C02-021 試験における primary APTC イベントの発現割合は本剤（80 及び 120 mg）群 2.64 %、アロプリノール群 0.56 %であり、100 人・年あたりのイベント発現数は本剤群 1.4、アロプリノール群 0.7 と本剤群で高い傾向が認められたことを踏まえ、APTC イベントの発現が用量依存的でないか検討するとともに、ハイリスク患者を特定するよう要求した。これを受けて Ipsen 社は、第Ⅲ相試験における本剤群とアロプリノール群を比較検討した結果、APTC イベントの発現割合に有意差は認められず、数値の上で APTC イベントの発現が増加していたことは偶然によるものであると結論づけたが、市販後に心血管系の有害事象を監視し、その発現割合が痛風患者において医療現場で予測される範囲内であることを確認すると回答した。CHMP は、痛風患者における本剤治療中の心血管系の有害事象のリスクを最小化するための方策をさらに検討すること、本剤又はアロプリノールを投与された患者を対象に、注意深くデザインされた前向き・比較・コホート臨床試験を実施し、疾患の重症度、リスク因子、有害事象アウトカムのデータを収集、解析することを要求した。Ipsen 社は、製品特性概要に心血管系の安全性に関する警告及び使用上の注意を記載し、教育資材を用いて補足すること、心血管系リスクを評価するための追加臨床試験を実施すると回答した。この追加臨床試験に関して議論を重ねた後、2008 年 4 月に販売承認が与えられた（2008 年 4 月に本剤に係る医薬品販売承認が Ipsen 社から Menarini 社に移管された）。なお、承認に際し、心血管系の安全性を検討する市販後臨床試験（FUM005：本剤又はアロプリノールを投与された患者を対象とした前向き、無作為化、比較、オープンラベル第Ⅳ相心血管系安全性試験）の実施を要求され、現在、試験実施計画について協議中である。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における心血管系有害事象の発現状況（表 33）を見る限り、プラセボ群及びアロプリノール群と比べて本剤群における心血管系有害事象の発現割合が特段高い傾向はみられていないものの、限られた例数における検討結果であり、また、国内 5 試験の投与期間は 8 又は 16 週間と短期間であること等から、日本人における本剤投与時の心血管系リスクを評価するには限界があると考ええる。さらに、「国内治療ガイドライン第 2 版」では、血清尿酸値の高値は独立した心血管系リスクと相関するとの報告がある一方で、心血管系リスク因子の存在により血清尿酸値が影響を受けているに過ぎないとの報告もあるという旨の記載があることから、高尿酸血症患者における心血管系リスクの増加の程度や、その民族差について現時点で明確にされているとは判断できない。以上を踏まえると、海外における本剤の市販後の安全性データや、海外で実施中の本剤の心血管系リスクを評価するための市販後臨床試験の成績を注視するとともに、国内の製造販売後調査において、海外のデータと比較検討できるような製造販売後調査を検討し、当該調査において引き続き心血管系有害事象に関して情報収集する必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

（4）効能・効果について

機構は、本剤の申請効能・効果（「次の疾患における高尿酸血症の改善：痛風、高尿酸血症」）の適切性について、既承認類薬や本剤の海外の承認国における効能・効果との違い、現時点の科学的知見等を踏まえ詳細に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アロプリノールの効能・効果は国によって異なり、その承認の経緯は不明であるが、米国と英国では痛風のみであるのに対し、ドイツ、フランス、イタリア及び韓国では痛風に加えて高尿酸血症も含まれている。アロプリノールのIMS処方統計調査結果によると、米国及び英国では痛風への処方がほとんどであるのに対し、ドイツ、フランス及びイタリアでは高尿酸血症に対する処方が痛風への処方の約■～■倍（■～■%）多く、効能・効果の違いが反映されているものと推察される。本邦でも、アロプリノール及びベンズブロマロンの処方の約■%は高尿酸血症に対するものであり、アロプリノールでは高尿酸血症に対する処方が痛風への処方の■倍（■%）にも達している。したがって、本邦、欧州ともに尿酸降下薬による高尿酸血症の治療は広く行われており、高尿酸血症に対する治療の必要性に関して現時点で一定のコンセンサスが得られていると考えられる。

一方、本剤の米国、欧州及び韓国における効能・効果は痛風のみであるが、それらの国における効能・効果が米国で実施した臨床試験（痛風患者のみを対象）の成績に基づいて決定されたからである。本邦では、血清尿酸値が測定された48177名の成人男女を対象とした7年間の調査で、血清尿酸値が正常域の集団に比較して、高尿酸血症の集団では末期腎不全への移行率が約6倍高いことが報告されている（Kunitoshi I, *et al.*, *Am J Kidney Dis*, 2004; 44:642-650）。この他にも、高尿酸血症患者の中足指節関節の関節液中にも尿酸塩結晶が確認されており（Rouault T, *et al.*, *Arthritis Rheum*, 1982; 25:209-212）、高尿酸血症の1/3の患者で膝や足首の腱、滑膜や軟組織に尿酸塩沈着が認められ、1/4の患者では炎症の兆候も認められるとの報告もある（Puig JG, *et al.*, *Nucleosides Nucleotides & Nucleic Acids*, 2008; 27:592-595）。これらの報告から、痛風の既往のない高尿酸血症患者であっても、尿酸塩の沈着は着実に進行し、これに伴う炎症が惹起されている患者が少なからず存在するものと考ええる。さらに、日本腎臓学会の「CKD診療ガイド（2009年）」では、高尿酸血症は腎機能障害のリスク因子であるため、痛風性関節炎の発症がなくとも高尿酸血症を治療することが望ましいとされている。また、「国内治療ガイドライン第2版」では、高尿酸血症は関節や腎等の体組織で尿酸が結晶化・沈着する尿酸塩沈着症の原疾患であり、血中尿酸値が高くなるとともに痛風性関節炎の発現割合が有意に高くなることから（Hall AP, *et al.*, *Am J Med*, 1967; 42:27-37、Campion EW, *et al.*, *Am J Med*, 1987; 82: 421-426、Lin KC, *et al.*, *J Rheumatol*, 2000; 27: 1501-1505）、痛風性関節炎の発現予防を目的とした、尿酸降下薬による高尿酸血症の治療が推奨されている。

以上より、本剤の申請効能・効果に高尿酸血症を含めることは、現在の科学的知見及び治療実態に照らし合わせても妥当であると考ええる。

機構は、以下のように考える。現時点では、痛風性関節炎、痛風結節のない高尿酸血症に対して治療を行う必要性や意義があるということについて、世界的なコンセンサスが得られてい

るわけではない。しかしながら、国内外を通じて豊富な臨床使用経験を有する既承認薬のアロプリノールにおいて、英国を除く欧州及び本邦では高尿酸血症に対する処方が痛風よりも多いという医療現場の実態は、高尿酸血症に対する治療の必要性や意義がある程度認識されていることを裏付けるものと考ええる。米国、欧州及び韓国では、痛風患者のみを対象とした米国臨床試験の成績に基づいて本剤の効能・効果が痛風のみとされているのに対し、本剤の国内臨床試験では痛風を含む高尿酸血症患者が対象とされ、有効性が示されている（「(2) 有効性について」の項を参照）。以上の点と、「国内治療ガイドライン第2版」に示されている尿酸降下薬の治療適応に関する記載を踏まえると、痛風患者に加えて、尿路結石を含む腎障害や心血管障害のリスク因子と考えられる高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の合併症を有し血清尿酸値が8.0 mg/dL以上の患者、生活習慣の改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0 mg/dL以上の患者を本剤の投与対象とすることに大きな問題はないと考える。なお、それらの患者が本剤の投与対象である旨を勘案した効能・効果に修正するとともに、「効能・効果に関連する使用上の注意」に適切な記載をする必要があると考える。以上については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。

1) 用法

健康成人男性を対象とした反復投与試験（TMX-67-■試験）において、本剤は1日1回投与で十分な血中尿酸値低下作用が得られることが示唆された。患者の服薬の利便性の観点からも1日1回投与とすることが望ましいと考えられたため、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では当該用法にて有効性及び安全性が検討された。また、健康成人男性を対象に追加で実施した反復投与試験（TMX-67-■試験）において、1日1回又は2回投与したときの血中尿酸値低下作用を比較した。その結果、1日2回投与の方が作用は強いものの、1日1回投与でも十分な血中尿酸値低下作用が得られることが示された。治療初期の痛風性関節炎の発現リスクを低減する観点からも1日1回投与が望ましいと考えた。さらに、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相食事の影響試験（TMX-67-■及び■試験）で、本剤の薬物動態は食事の影響を受けて、吸収薬物量はAUCで13～18%減少するものの、血中尿酸値低下作用は影響を受けなかったため、食事と投与時期の関係については規定しないこととした。

2) 用量

①初期用量

尿酸降下薬により、治療初期に急激に血清尿酸値を低下させた場合、痛風性関節炎が多く発現することが知られているため、「国内治療ガイドライン第2版」においては尿酸降下薬を少量（通常用量の1/3～1/2）から開始することが推奨されている。初期第Ⅱ相試験（TMX-67-■及びTMX-67-■試験）の結果から、本剤の有効用量は20～40 mg/日の範囲と考えられたため、後期第Ⅱ相以降の試験では10 mg/日を初期用量とした。TMX-67-■、TMX-67-■、TMX-67-■及びTMX-67-■試験では本剤10 mg/日の投与期間での痛風性関節炎の発現割合は0.6% (2/314)

例)、アロプリノールの初期用量である 100 mg/日では 0.9 % (1/106 例) と大きな違いは認められておらず、また、プラセボの 3.2 % (2/63 例) より低かった。

②漸増方法

漸増方法の違いによる痛風性関節炎の発現割合を TMX-67-■、TMX-67-■、TMX-67-■及び TMX-67-■試験の成績に基づいて比較した。その結果、10 mg/日から 40 mg/日に 1 段階で増量した場合 (TMX-67-■及び TMX-67-■試験) の発現割合 11.0 % (12/109 例) に比べて、10 mg/日から開始して 20 mg/日、40 mg/日と 2 段階で増量した場合 (TMX-67-■及び TMX-67-■試験) の発現割合は 6.5 % (9/138 例) とほぼ半減し、プラセボ群 7.9 % (5/63 例) 及びアロプリノール群 6.6 % (7/106 例) と大きな違いは認められなかった。以上の結果から、本剤の初期用量を 10 mg/日とし、徐々に増量していく漸増方法が適切と考えた。なお、「用法・用量に関連する使用上の注意」に、尿酸降下薬による投与初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風性関節炎(痛風発作)が誘発されることがあるので、本剤の投与は 1 日 1 回 10 mg から開始し、血中尿酸値を確認しながら徐々に増量することが望ましい旨を記載することとした。

③通常用量

国内の長期投与試験を除く有効性評価対象の試験成績を統合した結果において、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は 10 mg/日 24.1 % (7/29 例)、20 mg/日 51.4 % (55/107 例)、40 mg/日 83.2 % (198/238 例) と用量依存的に上昇した。特に、投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率では、40 mg/日はアロプリノール (200 mg/日) 群より有意に高かった ($p=0.034$ 、TMX-67-■試験)。一方、60 mg/日では 84.4 % (38/45 例)、80 mg/日では 87.8 % (36/41 例) であり、40 mg/日と大きな違いはみられなかった。以上より、本剤の通常用量は 40 mg/日と判断した。

④最大用量

通常用量の項で述べたように、40 mg/日を超える用量での血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率の上昇はあまり期待できないものの、血清尿酸値変化率 (平均値 $\pm$ 標準偏差) について各試験を統合した場合、40 mg/日 -41.9 $\pm$ 12.6 %、60 mg/日 -49.2 $\pm$ 16.6 %、80 mg/日 -52.0 $\pm$ 17.5 %であった。TMX-67-■試験において、40 mg/日投与で服薬開始後 10 週に血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下とならなかった被験者において、服薬開始後 15 週目以降に 60 mg/日に増量したところ、52 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は 87.5 % (28/32 例) であった。また、安全性についても、40 mg/日群と 60 mg/日群に大きな違いはみられなかったことから、本剤の最大用量は 60 mg/日と判断した。

機構は、TMX-67-■試験等の臨床試験において、10mg/日から40mg/日に1段階で増量した場合に痛風性関節炎が多くみられたことを踏まえ、「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載内容の適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「国内治療ガイドライン第2版」では、治療初期の痛風性関節炎の発現リスクを低減するために、尿酸降下薬を少量 (通常用量の1/2~1/3) から開始し、その後、血清尿酸値を測定しながら徐々に増量して3~6ヵ月かけて維持用量を決定するという治療計画が推奨されていることを考慮し、「用法・用量に関連する使用上の注意」を以下

のように修正する。

「用法・用量に関連する使用上の注意」（下線部追記）

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風性関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は1日1回10 mgから開始し、20 mgを経て40 mgへと、血中尿酸値を確認しながら徐々に増量することが望ましい。

機構は、以下のように考える。開発初期の漸増方法で実施された試験、及び申請取り下げ後の新たな漸増方法で実施された試験における有効性及び安全性成績を勘案すると、初期用量を10 mg/日、通常用量を40 mg/日、最大用量を60 mg/日とし、食事と投与時期の関係を規定せずに1日1回経口投与とする申請者の見解に問題はないと考える。ただし、短期間に血清尿酸値を低下させることによる痛風性関節炎の発現を軽減する観点から、用法・用量に初期用量が10 mg/日であること及び徐々に増量することを明記するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、通常用量の40 mg/日に至るまでの漸増方法（用量と投与期間）について具体的に注意喚起する必要があると考えており、申請者にさらなる検討を求めているところである。用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

（6）特別な患者集団について

1) 腎機能低下患者

国内5試験及び国内長期2試験について、eGFR別の有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は、表34のとおりであった。

表34 有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（投与開始前のeGFR別）

		cGFR ^{a)}	国内 5 試験			国内長期 2 試験
			プラセボ群	本剤群	アロプリノール群	本剤群
有害事象						
全体	痛風性関節炎	正常	8/11 (72.7)	44/62 (71.0)	18/22 (81.8)	44/47 (93.6)
		軽度	38/53 (71.7)	189/285 (66.3)	52/83 (62.7)	274/303 (90.4)
		中等度	24/35 (68.6)	83/114 (72.8)	25/35 (71.4)	106/119 (89.1)
		重度	—	—	1/1 (100.0)	3/3 (100.0)
	痛風性関節炎	正常	1/11 (9.1)	7/62 (11.3)	1/22 (4.5)	13/47 (27.7)
		軽度	4/53 (7.5)	30/285 (10.5)	6/83 (7.2)	65/303 (21.5)
		中等度	2/35 (5.7)	21/114 (18.4)	4/35 (11.4)	14/119 (11.8)
		重度	—	—	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)
副作用						
全体	痛風性関節炎	正常	2/11 (18.2)	12/62 (19.4)	5/22 (22.7)	17/47 (36.2)
		軽度	6/53 (11.3)	49/285 (17.2)	10/83 (12.0)	83/303 (27.4)
		中等度	3/35 (8.6)	25/114 (21.9)	4/35 (11.4)	28/119 (23.5)
		重度	—	—	0/1 (0.0)	2/3 (66.7)
	痛風性関節炎	正常	0/11 (0.0)	4/62 (6.5)	1/22 (4.5)	10/47 (21.3)
		軽度	1/53 (1.9)	20/285 (7.0)	4/83 (4.8)	50/303 (16.5)
		中等度	1/35 (2.9)	12/114 (10.5)	1/35 (2.9)	8/119 (6.7)
		重度	—	—	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)

発現例数/例数（発現割合%）、—：該当せず

a) 正常：eGFR≥90 mL/min、軽度：60≤eGFR<90 mL/min、中等度：30≤eGFR<60 mL/min、重度：eGFR<30 mL/min と定義

申請者は、以下のように説明している。国内 5 試験及び国内長期 2 試験では、eGFR で層別した結果、腎機能が正常、軽度低下及び中等度低下の被験者における副作用の発現割合は、国内 5 試験でそれぞれ 19.4 % (12/62 例)、17.2 % (49/285 例) 及び 21.9 % (25/114 例)、国内長期 2 試験ではそれぞれ 36.2 % (17/47 例)、27.4 % (83/303 例) 及び 23.5 % (28/119 例) と、腎機能低下に伴う発現割合の上昇は認められなかった。また、国内臨床試験では、腎機能正常被験者及び軽度から中等度の腎機能低下患者のいずれにおいても、60～70 %以上の患者が血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成し、十分な有効性が認められた。本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、軽度又は中等度腎機能低下患者では腎機能正常被験者の約 1.0 又は 1.3 倍、及び約 1.5 倍又は 1.7 倍となるものの (TMX-67-■試験)、中等度までの腎機能低下患者において安全性及び有効性に特筆すべき相違は認められていないことから、中等度までの腎機能低下患者に対して用量調節を行う必要はないと考える。

機構は、透析患者を含む重度腎機能低下患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験において本剤が投与された重度の腎機能低下患者は、国内長期 2 試験における 3 例のみであり、これらの被験者に認められた有害事象は、口腔ヘルペス/高脂血症/回転性めまい/下痢/嘔吐/紅斑/胸痛、鼻咽頭炎/傾眠/末梢冷感/発疹/陰部そう痒症/便秘/挫傷、血中 TSH 増加であった。いずれも重症度は中等度以下であった。これらのうち、高脂血症、回転性めまい及び血中 TSH 増加は副作用と判断された。透析患者については、本剤の国内外の臨床試験では組み入れられなかったが、海外長期投与試験 (C02-021 試験：参考資料) において、治験期間中に 3 例が腎不全を発現し (いずれも治験薬との因果関係は否定された)、透析が施行された。透析開始後も本剤 80 mg/日の投与が継続された (投与期間は最長で 153 日)。透析開始後の本剤投与中、1 例に腎不全 (高度) 及び胃食道逆流性疾患 (軽度) が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。他の 2 例に有害事象は認められなかった。本剤の海外市販後調査では、7 例の透析患者での投与実績が報告されている (本剤の投与量は報告されたもので 40 又は 80 mg/日、投与期間は最長で約 1 年)。有害事象として、脳卒中、透析中止、致死性末期腎不全、血中クレアチニン増加、急性肝不全、うっ血性心不全/肺炎 (以上、重篤) 及び頭痛 (非重篤) がそれぞれの患者で各 1 件報告された。本剤との因果関係が否定されなかった急性肝不全及び頭痛を発現した患者 (各 1 例) では本剤の投与が中止され、それぞれ肝機能検査値は基準値まで回復し、頭痛は消失した。うっ血性心不全/肺炎を発現した患者は、当該有害事象により入院した後、軽快し、その時点で本剤の投与は継続された。以上より、これまでに実施された臨床試験では、重度の腎機能低下患者において、本剤の用量調節の必要性が示唆されるような安全性上問題となる有害事象は認められていないが、集積された投与経験は少なく、また透析患者への投与経験はほとんどないことから、透析患者を含む重度の腎機能低下患者に対する本剤の安全性は十分に確立されているとは言えない。したがって、今後も海外における重度腎機能低下患者でのデータを集積していくとともに、国内の製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

機構は、中等度までの腎機能低下患者においては本剤の用量調節は不要との申請者の主張に

について、有効性の観点から、新たな漸増方法で実施された試験（TMX-67-■■■、TMX-67-■■■ 及び TMX-67-■■■ 試験）のうち、投与期間が長く（3 試験の投与期間はそれぞれ 16 週間、16 週間、52 週間、以下同順）、かつ臨床用量である 40 及び 60 mg 群の評価例数が多い（41 及び 36 例、10 及び 9 例、129 及び 40 例）TMX-67-■■■ 試験の成績をもとに検討した（表 35）。

表 35 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び投与開始前からの血清尿酸値変化率
（TMX-67-■■■ 試験：投与開始前の eGFR 別）

投与群	eGFR ^{a)}	例数	血清尿酸値	
			6.0 mg/dL 以下 達成率（達成例数）	変化率 （%）
40 mg 群	全体	129	84.5 % (109)	-45.55±12.18
	正常	14	92.9 % (13)	-41.74±17.92
	軽度	89	80.9 % (72)	-45.07±11.49
	中等度	25	92.0 % (23)	-48.19±8.96
	重度	1	100.0 % (1)	-75.27
60 mg 群	全体	40	85.0 % (34)	-49.34±11.02
	正常	10	90.0 % (9)	-47.47±10.89
	軽度	26	84.6 % (22)	-49.34±10.99
	中等度	4	75.0 % (3)	-54.02±13.24
	重度	0	—	—

平均値±標準偏差

a) 正常：eGFR≥90 mL/min、軽度：60≤eGFR<90 mL/min、中等度：30≤eGFR<60 mL/min、
重度：eGFR<30 mL/min と定義

機構は、以下のように考える。表 34 から判断すると、中等度までの腎機能低下患者における安全性に大きな問題はないと考えるが、透析患者を含む重度腎機能低下患者における検討例数が極めて少ないことから、重度腎機能低下患者に対して慎重に投与する旨の注意喚起を行うとともに、腎機能低下患者における安全性に関して引き続き検討する必要があると考える。有効性については、表 35 から判断すると、40 mg 群の中等度までの腎機能低下患者、60 mg 群の軽度までの腎機能低下患者における血清尿酸値低下効果を疑うような状況ではないと考えるが、60 mg 群の中等度及び両群の重度腎機能低下患者における検討例数が少ないことから、それらの患者を含めて腎機能低下患者における有効性に関して引き続き検討する必要があると考える。なお、国内臨床試験成績をみる限り、腎機能低下患者において用量調節の必要性はないと考えるが、重度腎機能低下患者においては患者の状態を十分観察するとともに、漸増期間を十分長く確保する等の対応が適切と考える。以上を踏まえ、製造販売後調査において引き続き腎機能低下患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要があると考える。

2) 肝機能障害患者

国内 5 試験及び国内長期 2 試験における、ALT 又は AST のいずれかが基準値上限を超えた患者とそれ以外の患者に分けたときの有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は、表 36 のとおりであった。

表 36 有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（投与開始前の ALT 又は AST 別）

		ALT 又は AST	国内 5 試験			国内長期 2 試験
			プラセボ群	本剤群	アロプリノール群	
有害事象						
全体	基準値上限超	12/21 (57.1)	81/109 (74.3)	24/31 (77.4)	129/144 (89.6)	
		58/78 (74.4)	234/351 (66.7)	72/110 (65.5)	298/328 (90.9)	
	基準値上限以下	4/21 (19.0)	7/109 (6.4)	3/31 (9.7)	15/144 (10.4)	
		3/78 (3.8)	15/351 (4.3)	3/110 (2.7)	22/328 (6.7)	
	基準値上限超	4/21 (19.0)	5/109 (4.6)	5/31 (16.1)	12/144 (8.3)	
		1/78 (1.3)	7/351 (2.0)	4/110 (3.6)	16/328 (4.9)	
	基準値上限以下	3/21 (14.3)	6/109 (5.5)	5/31 (16.1)	17/144 (11.8)	
		1/78 (1.3)	14/351 (4.0)	3/110 (2.7)	31/328 (9.5)	
副作用						
全体	基準値上限超	3/21 (14.3)	21/109 (19.3)	5/31 (16.1)	40/144 (27.8)	
		8/78 (10.3)	64/351 (18.2)	14/110 (12.7)	90/328 (27.4)	
	基準値上限以下	1/21 (4.8)	4/109 (3.7)	0/31 (0.0)	2/144 (1.4)	
		0/78 (0.0)	2/351 (0.6)	1/110 (0.9)	9/328 (2.7)	
	基準値上限超	1/21 (4.8)	1/109 (0.9)	0/31 (0.0)	1/144 (0.7)	
		0/78 (0.0)	0/351 (0.0)	1/110 (0.9)	4/328 (1.2)	
	基準値上限以下	0/21 (0.0)	2/109 (1.8)	1/31 (3.2)	2/144 (1.4)	
		0/78 (0.0)	0/351 (0.0)	1/110 (0.9)	9/328 (2.7)	

発現例数/例数（発現割合%）

機構は、重度肝機能障害患者における安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 5 試験及び国内長期 2 試験では肝障害を有する患者を除外したため、添付文書（案）において重度肝機能障害患者を慎重投与とするとともに、重度肝機能障害患者に対する本剤の安全性は確立されていない旨の注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。国内 5 試験及び国内長期 2 試験では、AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者が除外されたこと、本剤投与中は定期的な肝機能検査を行うよう注意喚起することが必要と考えることから（「(3) 安全性について 4) 肝機能関連の有害事象」の項を参照）、重度肝機能障害患者に限定せず、肝機能障害患者に対して慎重投与とする旨を添付文書において注意喚起する必要があると考える。さらに、製造販売後調査において引き続き肝機能障害患者における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

3) 高齢者及び女性

国内 5 試験及び国内長期 2 試験について、年齢別及び性別の有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況は、表 37 のとおりであった。

表 37 有害事象及び副作用（いずれも臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（年齢別及び性別）

	年齢又は性別	国内 5 試験			国内長期 2 試験
		プラセボ群	本剤群	アロプリノール群	本剤群
有害事象全体	非高齢者	55/77 (71.4)	267/383 (69.7)	74/112 (66.1)	363/403 (90.1)
	高齢者	15/22 (68.2)	49/78 (62.8)	22/29 (75.9)	66/71 (93.0)
	男性	68/97 (70.1)	311/453 (68.7)	94/138 (68.1)	415/460 (90.2)
	女性	2/2 (100.0)	5/8 (62.5)	2/3 (66.7)	14/14 (100.0)
副作用全体	非高齢者	8/77 (10.4)	71/383 (18.5)	13/112 (11.6)	108/403 (26.8)
	高齢者	3/22 (13.6)	15/78 (19.2)	6/29 (20.7)	23/71 (32.4)
	男性	10/97 (10.3)	85/453 (18.8)	19/138 (13.8)	126/460 (27.4)
	女性	1/2 (50.0)	1/8 (12.5)	0/3 (0.0)	5/14 (35.7)

発現例数/例数（発現割合）

a) 非高齢者：65 歳未満、高齢者：65 歳以上と定義

申請者は、以下のように説明している。国内 5 試験では、高齢者と非高齢者の間に有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められなかった。本剤群の高齢者で発現割合が高かった主な有害事象は、CRP 増加（12.8 %、10/78 例）、鼻咽頭炎（9.0 %、7/78 例）、痛風性関節炎（7.7 %、6/78 例）、下痢、尿中 β_2 MG 増加、血中 CK 増加、血中 TSH 増加（いずれも 6.4%、5/78 例）であった。このうち非高齢者より高齢者で発現割合が高かった事象は CRP 増加（非高齢者 11.2 %、43/383 例）、下痢（非高齢者 3.4 %、13/383 例）、血中 TSH 増加（非高齢者 2.1 %、8/383 例）であった。国内長期 2 試験では、有害事象及び副作用の発現割合が高齢者でやや高かった。本剤群の高齢者で発現割合が高かった主な有害事象は、痛風性関節炎、四肢痛及び γ -GTP 増加（いずれも 9.9 %、7/71 例）であった。性別の違いによる安全性への影響については、国内 5 試験では男性 453 例に対して女性が 8 例、国内長期 2 試験では男性 460 例に対して女性が 14 例と例数に偏りがあったため、評価できなかった。

機構は、以下のように考える。高齢者では一般に生理機能が低下しており、急激に腎機能が低下することがあることから、慎重に投与する旨の注意喚起が必要と考える。また、女性患者に対する本剤の投与経験は少数例に限られていることから、製造販売後調査において引き続き高齢者及び女性における安全性に関して情報収集する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査について

申請者は、痛風患者及び高尿酸血症患者を対象に、本剤の長期使用における安全性及び有効性について検討することを目的とした製造販売後調査（調査予定症例数：■例、観察期間：■年間、調査期間：■年間）の実施を計画している。

機構は、以下のように考える。本剤の臨床試験における投与経験は限られていることから、本剤投与時の痛風性関節炎、甲状腺機能や肝機能に関連する有害事象、心血管系の有害事象、腎障害や肝障害のある患者、高齢者、女性における安全性等については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えており、申請者にさらなる検討を求めているところである。以上の点、特に心血管系リスクの評価方法については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施された。その結果、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-2、5.3.5.1-5 及び 5.3.5.2-2）に対して、GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書の選択基準を満たしていない被験者が治験に組み入れられていた事例、及び治験実施計画書からの逸脱（盲検性維持のため院内にて測定不可と規定されている臨床検査の測定）が認められた。また、治験依頼者において、治験実施計画書の選択基準を満たしていない被験者が治験に組み入れられていた上記の事例に関し、適切なモニタリングが実施されたとは言い難いことが認められた。提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は尿酸生成抑制薬であり、高尿酸血症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。なお、本剤投与時の痛風性関節炎、甲状腺機能や肝機能に関連する有害事象、心血管系の有害事象、腎障害や肝障害のある患者、高齢者、女性における安全性等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名] フェブリク錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg (フェブリック錠 10 mg、
同錠 20 mg、同錠 40 mg から変更)

[一 般 名] フェブキソスタット

[申 請 者 名] 帝人ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 12 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 心血管系リスクについて

機構は、以下のように考えた。本剤の心血管系リスクについては、国内臨床試験における心血管系有害事象の発現状況（審査報告 (1) 表 33）を見る限り、プラセボ群及びアロプリノール群と比べて本剤群における心血管系有害事象の発現割合が特段高い傾向はみられていないものの、限られた例数における検討結果であり、また、国内 5 試験の投与期間は 8 又は 16 週間と短期間であること等から、日本人における本剤投与時の心血管系リスクを評価するには限界があると考えた。さらに、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版」（以下、「国内治療ガイドライン第 2 版」）では、血清尿酸値の高値は独立した心血管系リスクと相関するとの報告がある一方で、心血管系リスク因子の存在により血清尿酸値が影響を受けているに過ぎないとの報告もある旨の記載があることから、高尿酸血症患者における心血管系リスクの増加の程度や、その民族差について現時点で明確にされているとは判断できないと考えた。以上を踏まえると、海外における本剤の市販後の安全性データや、海外で実施中の本剤の心血管系リスクを評価するための市販後臨床試験の成績を注視するとともに、国内の製造販売後調査において、それらの海外のデータと比較検討できるような製造販売後調査を立案し、当該調査において引き続き心血管系有害事象に関して情報収集する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査において心血管系リスクに関して情報収集するよう申請者に検討を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国及び欧州における心血管アウトカム試験は、いずれも心血管系リスクを有する患者を対象とした、本剤群とアロプリノール群の並行群間比較

試験で、症例数はそれぞれ■■■■例/群及び■■■■例/群、観察期間はそれぞれ最大■■年及び平均■■年である。これら2試験の本剤群と相互に参照が可能となるように、観察期間156週間（約3年間）、調査症例数3000例の長期使用に関する特定使用成績調査（以下、「本調査」）を実施する。本調査において年齢、性別、BMI、既往歴、飲酒・喫煙等の生活習慣、糖・脂質代謝の状態、併用薬剤の有無とその種類等の一般的な心血管系のリスク因子に関するデータを取得するとともに、一般の有害事象とは分けて心血管イベントに関連する事象を独立した調査項目とし、米国のアウトカム試験において **primary endpoint** とされている **MACE** (**major adverse cardiovascular events**) **composite** の定義で分類して検討する。海外の心血管アウトカム試験は心血管リスクを有する患者群が対象であり、本調査の対象患者と背景が異なるが、日本人の30歳以上の一般人口において心血管死及び脳虚血疾患死を合わせて0.0039例/人・年の死亡が想定されることから (Sakata K, *et al*, *Eur J Epidemiol*, 2001; 17: 461-468)、本調査においては、観察症例の脱落を考慮して仮に平均観察期間を■■年とすると、17.6例 (= 3000人 × ■■年 × 0.0039例/人・年) の脳・心血管死が想定され、また、血清尿酸値が8.5 mg/mLを超える群では、5.0 mg/mL以上6.4 mg/mL未満の群と比べて、冠動脈疾患で1.52倍、脳血管疾患で2.33倍の死亡率の上昇が認められていることから (Tomita M, *et al*, *J Epidemiol*, 2000; 10: 403-409)、本調査では20~30例程度の脳・心血管死が想定される。さらに、**endpoint** にMACEを採用すると、死亡以外の脳・心血管イベントが含まれるため、該当症例は20~30例よりも多くなるものと予想されることから、本調査で想定されるMACE症例、及び自発報告から得られるMACE症例を合わせて日本人の心血管イベントの情報を収集し、本剤の日本人における心血管リスクの評価を行うことを考えている。

機構は、回答を了承した。

(2) 効能・効果について

機構は、以下のように考えた。現時点では、痛風性関節炎、痛風結節のない高尿酸血症に対して治療を行う必要性や意義があるということについて、世界的なコンセンサスが得られているわけではないものの、国内外を通じて豊富な臨床使用経験を有する既承認類薬のアロプリノールにおいて、英国を除く欧州及び本邦では高尿酸血症に対する処方が痛風よりも多いという医療現場の実態は、高尿酸血症に対する治療の必要性や意義がある程度認識されていることを裏付けるものと考えた。また、米国、欧州及び韓国では、痛風患者のみを対象とした米国臨床試験の成績に基づいて本剤の効能・効果が痛風のみとされているのに対し、本剤の国内臨床試験では痛風を含む高尿酸血症患者が対象とされ、有効性が示されていること、国内治療ガイドライン第2版に示されている尿酸降下薬の治療適応に関する記載を踏まえると、痛風患者に加えて、尿路結石を含む腎障害や心血管障害のリスク因子と考えられる高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の合併症を有し血清尿酸値が8.0 mg/dL以上の患者、生活習慣の改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0 mg/dL以上の患者を本剤の投与対象とすることに大きな問題はないと考えた。これらの点と、国内治療ガイドライン第2版における高尿酸血症の定義（血清尿酸値7.0 mg/dL超）には薬物治療が必要な痛風患者が包含されていることを勘案

し、効能・効果を承認申請時の「次の疾患における高尿酸血症の改善 痛風、高尿酸血症」から「高尿酸血症」に修正するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意において、「本剤の適用にあたっては、日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症の治療指針」を参考に、薬物治療が必要とされる痛風患者、尿路結石を含む腎障害や高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の合併症を有する患者等を対象とすること。」と記載することが適切と考えた。さらに、国内 5 試験では男性 453 例に対して女性が 8 例、国内長期 2 試験では男性 460 例に対して女性が 14 例と、女性患者に対する本剤の投与経験は少数例に限られていることから、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」において、女性患者での安全性及び有効性は確立していない旨を記載することが適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。なお、一部の専門委員から、「ガイドラインは科学の進歩によって変更される可能性があるため、現時点で投与対象について限定的な記載をすることは避けた方が良い」、「血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下の痛風性関節炎を繰り返し起こす痛風患者も本剤の投与対象とすべきであり、効能・効果を高尿酸血症と表記した場合、それらの患者が投与対象外と解釈されるため、効能・効果を痛風、高尿酸血症とすることが適切と考える」、「既承認の尿酸降下薬の効能・効果には痛風が含まれているため、本剤の効能・効果を高尿酸血症とした場合、医療現場での混乱が危惧される」との意見が示された。機構は、本剤と同じ作用機序のアロプリノールは 1968 年 12 月に承認された古い薬剤であり、痛風や高尿酸血症の定義、薬物治療の適応、臨床試験の実施方法等が当時と現在とで異なると推察されることから、現在の科学的知見等を勘案すると、本剤の効能・効果をアロプリノールと同じ効能・効果とするまでの必要性は低く、また、アロプリノールと異なる効能・効果とした場合であっても、適切に注意喚起を行うことで医療現場での混乱を回避することは可能と考えた。一方、痛風性関節炎を繰り返す症例や痛風結節を認める症例は薬物治療の適応となり、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持することが望ましい旨が国内治療ガイドライン第 2 版に記載されていること、これらの症例の一部は国内治療ガイドライン第 2 版における高尿酸血症の定義（血清尿酸値 7.0 mg/dL 超）に該当しない場合も考えられ、また、これらの症例において生活指導のみでは体内の尿酸蓄積を解消することは難しく薬物治療が必要な場合もあり得ること等を踏まえると、効能・効果に痛風を含めることに一定の臨床的意義はあると考えた。なお、重要な基本的注意において本剤投与中に痛風性関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用する旨の注意喚起がなされており、アロプリノール等の既承認の尿酸降下薬は痛風性関節炎の治療に用いる薬剤ではなく、血中尿酸値を改善する薬剤であることは既承認の尿酸降下薬のいずれも販売開始から 20 年以上経過していることを踏まえると医療現場において認知されていると考えられることから、効能・効果を痛風、高尿酸血症における血中尿酸値の改善と表記しなくても大きな問題はないと考えた。以上を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう求めたところ、申請者から以下のとおり変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(変更後)

【効能・効果】

痛風、高尿酸血症

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。
- (2) 女性患者における安全性及び有効性は確立していない。〔使用経験が少ない。〕

(3) 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。開発初期の漸増方法で実施された試験、及び申請取り下げ後の新たな漸増方法で実施された試験における有効性及び安全性成績を勘案すると、初期用量を 10 mg/日、通常用量を 40 mg/日、最大用量を 60 mg/日とし、食事と投与時期の関係を規定せずに 1 日 1 回経口投与とする申請者の見解に大きな問題はないと考えた。ただし、短期間に血清尿酸値を低下させることによる痛風性関節炎の発現を軽減する観点から、用法・用量に初期用量が 10 mg/日であること及び徐々に増量することを明記するとともに、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、通常用量の 40 mg/日に至るまでの漸増方法（用量と投与期間）について具体的に注意喚起する必要があると考えた。以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。なお、一部の専門委員から、「臨床試験成績を踏まえると、40 mg/日へ増量する必要のない患者も想定されるため、血清尿酸値を確認しながら増量する旨の記載を追記した方が良い」との意見が示された。以上を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更するよう求めたところ、申請者から以下のとおり変更する旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(変更後)

【用法・用量】

通常、成人にはフェブキソスタットとして 1 日 10 mg より開始し、1 日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40 mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60 mg とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は 10 mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20 mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40 mg 1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること（「臨床成績」の項参照）。なお、増量後は経過を十分に観察すること。

(4) 本剤とアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンとの併用について

機構は、本剤とアザチオプリン及び 6-メルカプトプリンとの臨床薬物相互作用試験は実施されておらず、アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンの用量を通常の約 1/3～1/6 に減量す

ることで本剤との併用時の安全性が担保されるかは不明であると判断せざるを得ないことから、アザチオプリン及び 6-メルカプトプリンとの併用を禁忌とすることが適切と考えた。この機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与中の患者に対して本剤の投与を禁忌とするよう求めたところ、申請者からアザチオプリン又は 6-メルカプトプリンを投与中の患者に対して本剤の投与を禁忌とする旨の回答がなされたことから、機構は回答を了承した。

(5) 製造販売後調査の計画について

機構は、以下のように考えた。本剤の臨床試験における投与経験は限られていることから、本剤投与時の痛風性関節炎、甲状腺機能や肝機能に関連する有害事象、心血管系の有害事象の発現状況等並びに、腎障害や肝障害のある患者、高齢者、女性における安全性及び有効性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考えた。特に心血管系リスクを評価するためには、海外のデータと比較検討できることも考慮して、少なくとも 3 年間の観察期間を設定することが適切と考えた。以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ、機構は、製造販売後調査の計画案を再度提示するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤使用実態下における有効性、安全性及びその他の適正使用情報の把握を目的とした観察期間 3 年間、目標症例数 3000 例の長期使用に関する特定使用成績調査を実施する。痛風性関節炎については、その発現と転帰を記録できるように一般の有害事象とは別に独立した調査項目「痛風性関節炎の評価」を設けるとともに、尿酸値の推移、痛風性関節炎の発現時及び処置に用いた薬剤の使用状況を把握する。観察期間中に発現した甲状腺機能や肝機能に関連する有害事象については、一般の有害事象として取り扱い、その経過、処置、転帰及び関連する臨床検査データ（甲状腺機能：TSH、FT₃、FT₄、肝機能：AST、ALT、 γ -GTP）を記録する。心血管系リスクについても、本調査において評価する（「(1) 心血管系リスクについて」の項を参照）。腎機能障害のある患者については、透析の有無を把握するとともに、臨床検査項目に BUN、血清クレアチニン、 β_2 -ミクログロブリン、NAG 等を設定し、有害事象の発現頻度及び血清尿酸値に関して eGFR で層別して解析する。肝機能障害のある患者については、臨床検査項目に AST、ALT、 γ -GTP を設定し、肝機能障害の有無で層別して安全性及び有効性に関する解析を行う。高齢者及び女性についても、本調査において収集される症例の中で、安全性及び有効性情報の集積・解析を行う。なお、国内臨床試験における女性患者の割合（1027 例中 24 例、2.3 %）を参考にすると、本調査において 70 例程度の女性患者が収集されると見込まれる。

機構は、回答を了承した。

(6) 製剤の有効期間について

申請者は、40 mg 錠（PTP 包装又はポリエチレン瓶包装（500 錠））（XXXXXXXXXX）について、継続されていた長期保存試験（25°C/60 %RH）の XXXX ヶ月時の成績を提示した上で、製剤の安定性について以下のように説明した。いずれのロット及び包装形態においても、開

始時と比較して明らかな変化は認められなかったこと、■ヵ月保存時までの長期保存試験成績を使用し、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」(平成15年6月3日付 医薬審発第0603004号)に従い有効期間を外挿した結果を踏まえ、製剤の有効期間を36ヵ月とすることは妥当と考える。

機構は、製剤の有効期間を36ヵ月とすることに問題はないと判断した。

(7) 販売名について

本剤の販売名について、申請者より以下のように変更する旨の申し出があった。

承認申請時	変更後(下線部変更)
フェブリック錠 10 mg	→ フェブ <u>リ</u> ック錠 10 mg
フェブリック錠 20 mg	→ フェブ <u>リ</u> ック錠 20 mg
フェブリック錠 40 mg	→ フェブ <u>リ</u> ック錠 40 mg

III. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
19	18	推定値	平均値
24	13~15	24 mg/kg/日で膀胱結石(雄)、腎臓に間質性腎炎及び腎盂移行上皮過形成、尿道(雄)で結石、細胞浸潤及び尿道移行上皮過形成	12 mg/kg/日以上で尿道(雄)及び腎臓に結石、24 mg/kg/日で膀胱結石(雄)、腎臓に間質性腎炎及び腎盂移行上皮過形成、尿道(雄)で細胞浸潤及び尿道移行上皮過形成
31	32	尿潜血陽性	尿中血陽性
37	24	192 時間	216 時間
37	25	24 時間	48 時間
44	14~16	本剤又はコルヒチンの2用法のいずれかを完了しなかった7例(有害事象による中止5例、個人的理由による中止2例)及び第3期(併用投与期)に治験薬を服用しなかった疑いのあった1例を除く25例	コルヒチンの2用法のいずれかを完了しなかった6例(有害事象による中止4例、個人的理由による中止2例)及び第3期(併用投与期)に治験薬を服用しなかった疑いのあった1例を除く26例
44	19	AUC _{0-24h}	AUC _{0-24h} (投与24時間後の血漿中濃度が異常値であった1例は集計から除外)
62	2	(2件/153例)	(2/153例)
78	18~19	(FUM005:本剤又は・・・第IV相心血管系安全性試験)の実施	(本剤又は・・・第IV相心血管系安全性試験)の実施(FUM005)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬又は劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 痛風、高尿酸血症

[用法・用量] 通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10 mgより開始し、1日1

回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40 mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60 mg とする。