

## 審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日  
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] フェブリク錠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 27 年 7 月 29 日

### [審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、本品目の再審査期間は 4 年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

平成 28 年 4 月 4 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  
[一 般 名] フェブキソスタット  
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 29 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 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部  
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法に伴う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。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

#### [効能又は効果]

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

(下線部追加)

#### [用法及び用量]

1. 痛風、高尿酸血症

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。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

通常、成人にはフェブキソスタットとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

#### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

平成28年2月25日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] フェブリク錠 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] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 平成27年7月29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

- [申請時の効能又は効果] 1. 痛風、高尿酸血症  
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制

(下線部追加)

- [申請時の用法及び用量] 1. 痛風、高尿酸血症  
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。  
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制  
通常、成人にはフェブキソスタットとして60 mg を1日1回経口投与する。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	4
8. 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 .....	17
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価 .....	17

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the Concentration Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
CTCAE v4.0-JCOG	Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0-Japan Clinical Oncology Group	有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 日本臨床腫瘍研究グループ
CTLS	Clinical Tumor Lysis Syndrome	－（該当なし）
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	推定糸球体ろ過量
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
LOCF	Last Observation Carried Forward	－（該当なし）
LDH	Lactate Dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LTLS	Laboratory Tumor Lysis Syndrome	－（該当なし）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
SOC	System Organ Class	MedDRA 器官別大分類
TLS	Tumor Lysis Syndrome	腫瘍崩壊症候群
TLS panel consensus	TLS panel consensus (Br J Haematol 2010; 149: 578-86)	－（該当なし）
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
血清尿酸値 AUC	－（該当なし）	血清尿酸値－時間曲線下面積
国内 TLS 診療ガイドランス	－（該当なし）	「腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス」(日本臨床腫瘍学会編、金原出版; 2013)
副作用	－（該当なし）	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	－（該当なし）	フェブリク錠
本薬	－（該当なし）	フェブキシソスタット
ラスブリカーゼ	－（該当なし）	ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

フェブリク錠（本剤）は、帝人ファーマ株式会社（旧帝人株式会社）が創製したキサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキソスタット（本薬）を有効成分として含有する経口剤であり、2011年1月に「痛風、高尿酸血症」を効能・効果として承認されている。

がん化学療法において腫瘍細胞が急速に崩壊すると、細胞内の核酸、カリウム、リン、タンパク等が血中へ大量に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症や高リン血症等の電解質異常、腎障害から多臓器不全を来す腫瘍崩壊症候群（TLS）を引き起こす場合がある。特に、がん化学療法による高尿酸血症では、尿の pH が低下することにより腎尿細管で尿酸結晶が析出しやすくなり、尿酸結晶が沈着すると尿細管閉塞から急性腎不全や死亡に至る場合がある。また、血清尿酸値が高い患者では TLS 発症リスク及び腎機能障害発症リスクが高いことが報告されており（J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78）、TLS を発症するとその後のがん治療の継続が困難になることから、がん化学療法施行時には、血清尿酸値を適切にコントロールすることが臨床的に重要であると考えられている。

本邦においては、がん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、尿酸分解酵素製剤であるラスブリカーゼ（遺伝子組換え）が 2009 年 10 月に承認されている。また、国内の TLS 診療ガイドランス（腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドランス、日本臨床腫瘍学会編、金原出版;2013）では、尿酸生成阻害薬であるアロプリノール等の投与が推奨されているが、がん化学療法に伴う高尿酸血症の適応を取得していない。

今般、申請者は、国内第 III 相試験により本剤のがん化学療法に伴う高尿酸血症に対する有効性及び安全性が確認できたとして医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外においては、本剤は、TLS 発症リスクが中間リスクから高リスクの造血器腫瘍患者におけるがん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、2015 年 4 月に欧州で承認され、2016 年 1 月現在、世界 33 ヶ国において承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験に関連する分析法」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

## 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内第 III 相試験 (TMX-67TLS-01 試験)、参考資料として、海外第 III 相試験 (FLO-01 試験) の成績が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: TMX-67TLS-01 試験<2014 年 1 月~9 月>)

がん化学療法を実施予定の悪性腫瘍患者 (目標被験者数 100 例、各群 50 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、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。

主な選択基準は、悪性腫瘍に対する化学療法 (分子標的薬を含む) が計画されており、TLS 発症リスク<sup>1)</sup>が中間リスク又はラスブリカーゼを使用する予定のない高リスクである 20 歳以上の患者とされた。

用法・用量は、本剤 60 mg を 1 日 1 回 (60 mg/日) 朝食後又はアロプリノール 100 mg を 1 日 3 回 (300 mg/日) 毎食後に経口投与とされた。ただし、アロプリノール群において、登録時に推定糸球体ろ過量 (eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)) が 30 以上 45 未満の被験者では、アロプリノール 100 mg を 1 日 2 回 (200 mg/日) 朝夕食後に経口投与とされた。投与期間は、悪性腫瘍に対する化学療法の 24 時間前から 6 日間とされ、治験担当医師の判断により最大 14 日間まで延長可能とされた。

総投与例数 100 例のうち GCP 不遵守例 (文書の同意に不備) 1 例 (アロプリノール群) を除く 99 例 (本剤群 49 例、アロプリノール群 50 例) が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、FAS) とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 2 例 (アロプリノール群) であり、中止理由の内訳は有害事象 1 例及び化学療法開始時まで治験薬の規定用量を未服用 1 例<sup>2)</sup>であった。

有効性について、主要評価項目である FAS におけるベースライン (治験薬投与開始時) から投与 6 日後までの血清尿酸値-時間曲線下面積 (血清尿酸値 AUC) は、表 1 のとおりであった。ベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値 AUC における本剤群とアロプリノール群の群間差 (本剤群-アロプリノール群) の最小二乗平均 [両側 95%信頼区間] は、-33.61 [-70.67, 3.45] mg·h/dL 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<sup>3)</sup>。また、血清尿酸値の経時推移は、図 1 のとおりであった。

表 1 ベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値 AUC (FAS)

投与群	血清尿酸値 (mg/dL)		血清尿酸値 AUC (mg·h/dL) <sup>a) b)</sup>	群間差 <sup>b)</sup>
	ベースライン	投与 6 日後 <sup>a)</sup>		
本剤群 (49 例)	5.65 ± 1.35	2.55 ± 1.20	479.82 ± 13.26	-33.61 [-70.67, 3.45]
アロプリノール群 (50 例)	5.52 ± 1.76	2.67 ± 1.04	513.44 ± 13.13	-

血清尿酸値: 平均値 ± 標準偏差

血清尿酸値 AUC: 最小二乗平均 ± 標準誤差、最小二乗平均 [両側 95%信頼区間]

a) Last Observation Carried Forward (LOCF) による欠測値の補完

b) 投与群を因子、ベースラインの血清尿酸値を共変量とした共分散分析モデル

<sup>1)</sup> TLS panel consensus を参考に、原疾患 (固形がん、多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫等)、病期/病型、白血球数、乳酸脱水素酵素 (LDH)、腎機能、尿酸値等に基づき判断された。

<sup>2)</sup> がん化学療法開始の前日及び当日に本剤群及びアロプリノール群で規定の用量 (本剤群では 120 mg、アロプリノール群では 400 mg (腎機能が低下している被験者では 300 mg)) を服用することとされ、服用できなかった被験者は治験を中止することとされた。

<sup>3)</sup> 臨床試験計画時において、群間差は (アロプリノール群-本剤群) と定義されたが、結果においては (本剤群-アロプリノール群) として記載した。非劣性限界値は本邦で実施された臨床研究 (Anticancer Research 2014; 34:7287-96) を参考に、フェブキソスタット投与時 (9 例) のベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値 AUC 及びベースライン値 (6.5 mg/dL) より設定された。当該結果より、アロプリノール群の血清尿酸値 AUC を 610 mg·h/dL と想定し、プラセボ投与時の血清尿酸値 AUC を血清尿酸値が一定に維持されると仮定し 936 mg·h/dL と想定した。非劣性限界値はアロプリノール群とプラセボ群の血清尿酸値 AUC の差 (326 mg·h/dL) の 1/2 以下の値として設定された。

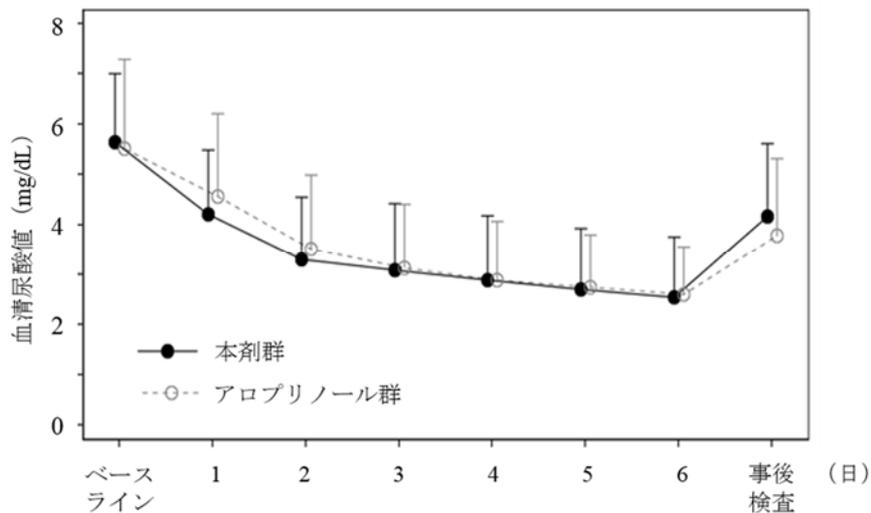


図1 血清尿酸値の経時推移 (FAS) (平均値±標準偏差) (\*事後検査：治験薬最終投与7日後)

副次評価項目の結果は、表2のとおりであった。

表2 副次評価項目の結果 (FAS)

評価項目	本剤群 (49例)		アロプリノール群 (50例)	
	投与開始時	投与6日後 <sup>a)</sup>	投与開始時	投与6日後 <sup>a)</sup>
血清尿酸値 (mg/dL)	5.65±1.35	2.55±1.20	5.52±1.76	2.67±1.04
血清LDH (U/L)	414.9±273.2	303.8±176.0	371.5±222.9	277.1±170.9
血清クレアチニン (mg/dL)	0.799±0.233	0.764±0.218	0.766±0.198	0.708±0.170
血清カリウム (mEq/L)	4.13±0.42	4.12±0.51	4.27±0.41	4.12±0.48
血清カルシウム (mg/dL)	8.69±0.69	8.47±0.60	8.81±0.71	8.39±0.63
血清リン (mg/dL)	3.42±0.49	3.45±0.72	3.50±0.61	3.37±0.81

平均値±標準偏差

a) LOCFによる欠測値の補完

その他の副次評価項目とされた TLS<sup>4)</sup>の発現状況について、ベースラインから投与6日後までに TLSを発症した被験者の割合は、本剤群 2.0% (1/49例)、アロプリノール群 4.0% (2/50例)であった。

安全性について、有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象(副作用)の発現割合は、本剤群 93.9% (46/49例)及び 2.0% (1/49例)、アロプリノール群 96.0% (48/50例)及び 2.0% (1/50例)であった。いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象の発現状況は、表3のとおりであった。副作用は、本剤群で1例2件(アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加)、アロプリノール群で1例1件 (ALT 増加)認められた。

<sup>4)</sup> TLSはLaboratory TLS (LTLS)とClinical TLS (CTL)に大別される。LTLSは基準値上限を超える高尿酸血症、高カリウム血症又は高リン血症のうち2項目以上認められる場合と定義された。CTLはLTLSに加え、血清クレアチニンが基準値上限の1.5倍以上、不整脈、痙攣又は死亡のいずれかを伴う場合と定義された。

表3 いずれかの投与群で5%以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (49 例)	アロプリノール群 (50 例)
すべての有害事象	93.9 (46)	96.0 (48)
白血球数減少	53.1 (26)	54.0 (27)
便秘	32.7 (16)	58.0 (29)
悪心	28.6 (14)	26.0 (13)
好中球数減少	26.5 (13)	24.0 (12)
倦怠感	20.4 (10)	28.0 (14)
食欲減退	18.4 (9)	28.0 (14)
リンパ球数減少	18.4 (9)	22.0 (11)
高血糖	16.3 (8)	16.0 (8)
下痢	14.3 (7)	14.0 (7)
血小板数減少	12.2 (6)	28.0 (14)
発熱性好中球減少症	12.2 (6)	12.0 (6)
貧血	10.2 (5)	22.0 (11)
体重増加	10.2 (5)	6.0 (3)
肝機能異常	8.2 (4)	16.0 (8)
しゃっくり	8.2 (4)	14.0 (7)
不眠症	8.2 (4)	10.0 (5)
白血球減少症	8.2 (4)	6.0 (3)
浮腫	8.2 (4)	2.0 (1)
嘔吐	8.2 (4)	2.0 (1)
腹部不快感	6.1 (3)	6.0 (3)
発熱	6.1 (3)	4.0 (2)
血中尿素増加	6.1 (3)	4.0 (2)
骨髄機能不全	6.1 (3)	4.0 (2)
注入に伴う反応	6.1 (3)	2.0 (1)
口内炎	4.1 (2)	12.0 (6)
末梢性浮腫	4.1 (2)	10.0 (5)
低ナトリウム血症	4.1 (2)	6.0 (3)
味覚異常	4.1 (2)	6.0 (3)
好中球減少症	2.0 (1)	8.0 (4)
末梢性ニューロパチー	2.0 (1)	6.0 (3)
低カリウム血症	0.0 (0)	8.0 (4)
末梢性感覚ニューロパチー	0.0 (0)	8.0 (4)
脱毛症	0.0 (0)	6.0 (3)

発現割合%（発現例数）、MedDRA ver.16.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、アロプリノール群に2例2件（敗血症、クリプトコッカス性真菌血症）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。投与中止に至った有害事象は、アロプリノール群に1例1件（下痢）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、以下のように説明している。国内 TMX-67TLS-01 試験において、主要評価項目であるベースラインから投与6日後までの血清尿酸値 AUC について、アロプリノール群に対する本剤群の非劣性が示された。なお、アロプリノールは、本邦においてがん化学療法に伴う高尿酸血症の適応を有していないが、専門医で構成された国際的な委員会により2010年に提唱された TLS panel consensus (Br J Haematol 2010; 149: 578-86) において、主に TLS 発症リスクが中間リスクの患者に対し尿酸生成阻害薬であるアロプリノール投与が推奨されていること、本邦の実臨床で広く使用されていることから、対照群として設定した。

ベースラインから投与6日後までの血清尿酸値 AUC について、サブグループ別の有効性を検討した結果は表4のとおりであった。ベースラインの血清尿酸値、原疾患、ベースラインの eGFR、性別、年齢におけるサブグループ別の有効性について、いずれのサブグループでも投与群間で大きな違いはなかつ

た。TLS 発症リスクが高リスクの患者ではラスブリカーゼの使用が推奨されているが、TLS 発症リスクが高リスクでもラスブリカーゼが使用できない場合等では尿酸生成阻害薬の投与が推奨されている。TLS 発症リスク別の有効性について、国内 TMX-67TLS-01 試験で TLS 発症リスクが中間リスク及びラスブリカーゼの使用予定のない高リスクの患者を対象とした結果、中間リスクの被験者では血清尿酸値 AUC に投与群間で違いがなかったが、高リスクの被験者では本剤群でアロプリノール群と比べ血清尿酸値 AUC が小さかった。投与群間の血清尿酸値 AUC の違いは投与群のベースラインの血清尿酸値の違いによるものと考えられ、投与群間の血清尿酸値 AUC に大きな違いはないと考える。

表 4 被験者背景別のベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値 AUC (TMX-67TLS-01 試験：FAS)

被験者背景		本剤群 (49 例)			アロプリノール群 (50 例)		
		例数	ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	血清尿酸値 AUC (mg·h/dL)	例数	ベースラインの血清尿酸値 (mg/dL)	血清尿酸値 AUC (mg·h/dL)
ベースライン血清尿酸値 (mg/dL)	7.0 以下	43	5.29±0.97	448.72±148.30	41	4.94±1.24	458.90±152.95
	7.0 超	6	8.27±0.54	754.80±60.61	9	8.19±1.23	727.20±161.16
TLS 発症リスク分類	中間リスク	34	5.62±1.19	475.66±142.63	35	5.00±1.38	464.40±170.66
	高リスク	15	5.71±1.70	510.08±231.71	15	6.74±1.98	607.04±183.41
原疾患	白血球	5	6.20±1.29	633.84±160.28	5	6.94±3.06	637.20±248.68
	リンパ腫	33	5.48±1.34	456.58±165.25	33	5.37±1.50	484.47±180.38
	固形がん	11	5.90±1.42	507.93±177.67	12	5.36±1.68	515.50±160.65
ベースライン eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	45 未満	1	5.80	552.00	3	8.07±1.48	840.40±187.36
	45 以上 60 未満	10	6.14±1.69	525.96±175.41	13	5.80±1.59	529.48±162.28
	60 以上 90 未満	30	5.79±1.20	490.96±169.10	25	5.16±1.41	470.59±167.97
	90 以上	8	4.49±0.92	410.40±193.58	9	5.28±2.37	465.60±166.91
性別	男	30	6.20±1.29	558.56±143.82	27	5.69±1.76	561.51±200.69
	女	19	4.78±0.93	371.94±154.62	23	5.33±1.77	443.43±143.72
年齢	65 歳未満	20	5.92±1.40	545.70±179.68	14	5.61±1.84	495.77±155.29
	65 歳以上	29	5.47±1.30	445.16±158.37	36	5.49±1.75	511.63±197.04

平均値±標準偏差

機構は、血清尿酸値を管理することの臨床上の目的は、TLS に伴う急性腎不全の発症抑制であることから、TLS の発現状況並びに腎機能障害に関連する事象の発現状況について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 TLS 診療ガイドランスでは、TLS の診断規準について TLS panel consensus の使用が推奨されており、TLS を Laboratory TLS (LTLS) と Clinical TLS (CTLTS) に分類している。LTLS は、高尿酸血症、高カリウム血症又は高リン血症のうち 2 項目以上が、がん化学療法開始 3 日前から開始 7 日後までに認められた場合とされている。CTLTS は、LTLS に加えて腎機能（血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上）、不整脈、突然死又は痙攣のいずれかの臨床症状を伴う場合とされており、CTLTS を発症すると厳重な管理と集中的な治療が必要となる。TLS の発現状況について、国内 TMX-67TLS-01 試験では TLS は本剤群で 1 例 1 件、アロプリノール群で 2 例 2 件に認められたが、いずれも LTLS であり、CTLTS の発現は認められなかった。本剤群及びアロプリノール群 (300 mg/日) の各 1 例については、いずれも投与 3 日後に血清カリウム値及び血清リン値が基準値の上限を超えたため LTLS と判断された症例であった。残りのアロプリノール群 (200 mg/日) の 1 例では、ベースラインの血清尿酸値が基準値の上限を超えており (9.7 mg/dL)、治験薬の投与開始後に血清尿酸値が経時的に低下したが、投与 3 日後まで血清尿酸値及び血清リン値が基準値の上限を超えていたため LTLS と判断された症例であった。当該症例では、投与 4 日後に血清尿酸値及び血清リン値は回復した。なお、血清電解質はいずれの投与群においても投与期間中に大きな変化は認められず (表 2)、TLS に関連する代謝異常の発現状況も投与群間で発現割合に大きな違いはなかった (表 5)。

表5 TLSに関連する代謝異常の発現状況 (TMX-67TLS-01 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (49 例)	アロプリノール群 (50 例)
高カリウム血症	2.0 (1)	2.0 (1)
低カルシウム血症	0.0 (0)	4.0 (2)
血中カリウム増加	2.0 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)、MedDRA ver.16.0

海外第 III 相試験 (FLO-01 試験<sup>5)</sup>) において、がん化学療法開始時から開始 6 日目までの LTLS の発現割合 (本剤群：8.1% (14/173 例)、アロプリノール群：9.2% (16/173 例)) 及び CTLS の発現割合 (本剤群：1.7% (3/173 例)、アロプリノール群：1.2% (2/173 例)) に投与群間で大きな違いはなかった。

腎機能障害に関連する事象の発現状況について、国内 TMX-67TLS-01 試験においていずれの投与群においても試験期間中に透析移行した被験者は認められなかった。また、急性腎障害<sup>6)</sup>は本剤群の 1 例のみに発現し、当該被験者では投与 3 日後に、血清クレアチニン値がベースラインから 0.3 mg/dL 以上上昇し、投与 6 日後まで高値が持続した。試験終了時における転帰は不変であったが、試験期間中に血清尿酸値は基準値上限未満であったため、腫瘍崩壊に伴う高尿酸血症により腎機能障害が生じた可能性は低いと考える。なお、本剤群及びアロプリノール群のいずれも血清クレアチニンの変化は認められず、腎機能は投与期間中ほぼ一定であった (表 2)。

機構は、以下のように考える。国内 TMX-67TLS-01 試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値 AUC について、本剤群のアロプリノール群に対する非劣性が示されている。したがって、本剤のがん化学療法に伴う高尿酸血症に対する有効性は示されたと判断して差し支えない。なお、対照薬とされたアロプリノールはがん化学療法に伴う高尿酸血症の適応を有していないが、国内 TLS 診療ガイドラインにおいて TLS 発症リスクが中間リスク及びラスブリカーゼが使用できない高リスク患者に対し投与が推奨されていること、本邦の実臨床で広く使用されていることから、対照薬とすることは受入れ可能である。臨床試験における TLS 及び腎機能障害に関連する事象の発現状況に投与群間で明らかな違いはなかったが、当該事象の臨床試験における評価には限界があることから、製造販売後に TLS 及び腎機能障害に関する情報を引き続き収集する必要がある。

## 7.R.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。国内 TMX-67TLS-01 試験における有害事象の発現状況は表 3 のとおりであり、投与群間で特段の違いはなかった。発現の多い有害事象は、白血球数減少、便秘、悪心、好中球数減少、倦怠感であったが、いずれもがん化学療法実施時に予想される事象及び被験者集団の合併症から予想される事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

初回承認時の国内臨床試験成績及び海外安全性情報等から本剤投与時に注目すべき事象<sup>7)</sup>とされた痛風関節炎、肝機能障害関連事象、過敏症関連事象、腎機能障害関連事象、血球減少関連事象、甲状腺機

<sup>5)</sup> FLO-01 試験：造血器腫瘍患者 (登録被験者数：346 例) を対象に、本剤のがん化学療法に伴う高尿酸血症に対する有効性及び安全性を評価することを目的としたアロプリノール対照無作為化二重盲検並行群間比較試験。用法・用量は本剤 120 mg/日若しくはアロプリノール 200~300 mg/日を 1 日 1 回、又は本剤 120 mg/日若しくはアロプリノール 600 mg/日を 1 日 2 回経口投与とされた。なお、本剤群で 1 日 2 回投与する場合は、本剤 120 mg 及び本剤のプラセボをそれぞれ 1 日 1 回投与することとされた。投与期間は、悪性腫瘍に対する化学療法の 2 日前から 7 日間とされ、治験担当医師の判断により、最大 9 日間まで延長可能とされた。

<sup>6)</sup> 「急性腎障害のための KDIGO 診療ガイドライン」(日本腎臓学会監訳、東京医学社; 2014) における急性腎障害の定義を参考に、「化学療法開始後 48 時間以内に血清クレアチニン値がベースラインから 0.3 mg/dL 以上上昇した場合」又は「本剤投与 6 日後までに血清クレアチニン値がベースラインより 1.5 倍以上上昇した場合」と定義した。

<sup>7)</sup> 痛風関節炎、肝機能障害関連事象、過敏症関連事象、腎機能障害関連事象、血球減少関連事象、甲状腺機能関連事象、心血管系事象及び横紋筋融解症関連事象について、申請者により定義された事象が用いられた。

能関連事象、心血管系事象及び横紋筋融解症関連事象の発現状況は、表 6 のとおりであった。

表 6 有害事象の発現状況 (TMX-67TLS-01 試験：安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (49 例)	アロプリノール群 (50 例)
すべての有害事象	93.9 (46)	96.0 (48)
すべての副作用	2.0 (1)	2.0 (1)
重篤な有害事象	0.0 (0)	4.0 (2)
中止に至った有害事象	0.0 (0)	2.0 (1)
Grade 3/4 <sup>a)</sup> の有害事象	77.6 (38)	76.0 (38)
痛風関節炎	0.0 (0)	2.0 (1)
肝機能障害関連事象	16.3 (8)	20.0 (10)
過敏症関連事象	16.3 (8)	22.0 (11)
腎機能障害関連事象	14.3 (7)	8.0 (4)
血球減少関連事象	69.4 (34)	72.0 (36)
甲状腺機能関連事象	0.0 (0)	0.0 (0)
心血管系事象	6.1 (3)	4.0 (2)
横紋筋融解症関連事象	2.0 (1)	0.0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) CTCAE v4.0-JCOG を用いて治験担当医師が判断した。

肝機能障害関連事象、過敏症関連事象、血球減少関連事象の発現割合について、本剤群でアロプリノール群と比較して高い傾向は認められなかった。また、甲状腺機能関連事象はいずれの投与群においても認められなかった。痛風関節炎について、尿酸降下薬では急激な尿酸低下により痛風関節炎が発症することが知られているが、国内 TMX-67TLS-01 試験では本剤群に認められず、アロプリノール群の 1 例に認められたのみであった。当該症例は痛風の既往歴を有する被験者であり、アロプリノール投与終了 9 日後に発現が認められた。腎機能障害関連事象は本剤群でアロプリノール群と比較して多く認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。心血管系事象について、いずれの投与群においても認められた事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。なお、痛風患者を対象とした海外臨床試験において、本剤群で対照群と比べ発現割合が高い傾向が示唆されたことから、現在海外で本剤の心血管系リスクを明らかにする目的で海外市販後臨床試験を実施中である (TMX-67\_301 試験<sup>8)</sup>、FUM005 試験<sup>9)</sup>)。横紋筋融解症関連事象について、本剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 例認められたが、非重篤であり治験薬との因果関係は否定された。

海外 FLO-01 試験における有害事象の発現状況は表 7 のとおりであった。発現割合の高かった有害事象は、好中球減少症、貧血、白血球減少症、血小板減少症、悪心、発熱であり、このうち貧血 (本剤群：22.5%、アロプリノール群：14.5%) 及び発熱 (本剤群：13.9%、アロプリノール群：10.4%) は、本剤群でアロプリノール群と比較して発現割合が高かった。副作用の発現割合は投与群間で同様であり、本剤群で認められた副作用はいずれも軽度又は中等度であった。死亡例は、本剤群に 6 例 (肺炎/敗血症/敗血症性ショック、心筋虚血/急性心不全、血尿/敗血症/ショック、気管支炎、心房細動/肺炎/腎不全<sup>10)</sup>、発熱性好中球減少症/肺炎/呼吸不全) 認められたが、ほとんどの事象は本剤投与終了後に認められていること、原疾患及びがん化学療法に伴う合併症に起因すると考えられたこと等から、いずれも治験薬との因

<sup>8)</sup> TMX-67\_301 試験：心血管系リスクの高い痛風患者を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価するアロプリノール対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (目標症例数 7500 例)。本剤 40~80 mg/日、又はアロプリノール 200~600 mg/日を投与したときの「主要 MACE (心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、緊急血行再建に伴う不安定狭心症) に含まれるいずれかの事象が最初に発現するまでの期間」を評価することとされている (Am Heart J 2012; 164: 14-20)。

<sup>9)</sup> FUM005 試験：心血管系リスクの高い痛風患者を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価するアロプリノール対照無作為化非盲検並行群間比較試験 (目標症例数 5706 例)。本剤 80~120 mg/日、又はアロプリノール (至適用量) を投与したときの「Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) に基づき定義されたいずれかの事象が最初に発現するまでの期間」を評価することとされている (BMJ Open 2014; 4: e005354)。

<sup>10)</sup> 本剤投与終了 6 日後に TLS の再発及び腎不全が確認され、その 5 日後に死亡した症例であり、本剤の効果不十分による腎不全及び死亡ではないと考えられると申請者は説明している。

果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群でアロプリノール群より多く認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本剤群に 1 例（血尿/敗血症/ショック）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重症度が重度の有害事象は、本剤群でアロプリノール群より多く認められたが、多くは治験薬との因果関係が否定され、副作用はアロプリノール群に 2 例（胆汁うっ滞/肝毒性、悪心）認められたのみであった。

表 7 有害事象の発現状況（FLO-01 試験：安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (173 例)	アロプリノール群 (173 例)
すべての有害事象	67.6 (117)	64.7 (112)
すべての副作用	6.4 (11)	6.4 (11)
死亡	3.5 (6)	0.0 (0)
重篤な有害事象	12.1 (21)	3.5 (6)
中止に至った有害事象	0.6 (1)	0.0 (0)
重度の有害事象	31.2 (54)	18.5 (32)
中等度の有害事象	41.0 (71)	37.6 (65)
軽度の有害事象	56.6 (98)	56.1 (97)

発現割合%（発現例数）

以上より、がん化学療法に伴う高尿酸血症の対象患者について、国内外の臨床試験における安全性を検討した結果、本剤群にアロプリノール群と比べてリスクが増大する懸念はないと考える。

製造販売後データの国内安全性定期報告<sup>11)</sup>において、痛風関節炎 4 例、肝機能障害関連事象 39 例、過敏症関連事象 21 例、腎障害関連事象 38 例、血球減少関連事象 30 例、甲状腺機能関連事象 1 例、心血管系事象 26 例、横紋筋融解症関連事象 8 例の重篤な副作用が認められたが、現時点で特に問題となる新たなリスクは認められなかった。また、当該調査単位期間中に、脳梗塞、心不全、心室性不整脈、心突然死、慢性腎不全、薬物性肝障害等を含む本剤との因果関係が否定できない転帰死亡例が 11 例認められたが、基礎疾患、他の被疑薬又は併用薬等の他の要因も考えられ、本剤との関連は明らかでなかった。

以上の国内外の臨床試験成績及び製造販売後データを踏まえ、がん化学療法に伴う高尿酸血症について新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。国内外の臨床試験における本剤群とアロプリノール群の間に臨床的に大きな問題となるような安全性の違いはなく、製造販売後データにおいても臨床上問題となる新たな安全性の懸念は認められていない。したがって、既存効能・効果と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能である。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。薬剤感受性の高い腫瘍は一般的に増殖スピードが速く、診断がついたときには進行していて腫瘍量が多いことが知られている。がん化学療法において腫瘍細胞が急速に崩壊すると、細胞内の核酸、カリウム、リン、タンパク等が血中へ大量に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症や高リン血症等の電解質異常、腎障害から多臓器不全を来す TLS を引き起こす場合がある。特に、がん化学療法による高尿酸血症では、尿の pH が低下することにより腎尿細管で尿酸結晶が析出しやすくなり、尿酸結晶が沈着すると尿細管閉塞から急性腎不全や死亡に至る場合がある。したがって、TLS は発症リスクに応じた適切な予防処置を施すことが最も重要であり、特に TLS に伴う急性腎不全等の腎機能障害の発症を抑制するため、血清尿酸値を適切に管理することが重要であると考えら

<sup>11)</sup> 推定使用患者数は 2,556,526 人・年

れている（腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドランス、日本臨床腫瘍学会編、金原出版; 2013）。

TLS 発症リスクは、疾患リスク分類及び腎機能によるリスク補正により、最終的に高リスク、中間リスク及び低リスクに分類される。まず、原疾患（固形がん、多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫等）、病期/病型、白血球数、乳酸脱水素酵素（LDH）等に基づき、TLS 発生率が 5%以上の高リスク疾患、TLS 発生率が 1～5%の中間リスク疾患、及び TLS 発生率が 1%未満の低リスク疾患に分類される。造血器腫瘍は、病期/病型、白血球数、LDH 等に基づき高リスク疾患から低リスク疾患に分類される。固形がんにおける TLS の発現は造血器腫瘍と比較して稀とされており、固形がん全体は低リスク疾患とされているが、神経芽腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍等の化学療法高感受性の腫瘍で、かつ腫瘍量の多い場合等は中間リスク疾患に分類される。その後、TLS 発症リスクを、高リスク疾患は高リスク、中間リスク疾患及び低リスク疾患は、腎機能及び血清尿酸値等により最終的なリスク補正を行い、高リスクから低リスクに分類する。

既存の支持療法として、TLS 発症リスクに関わらずすべての患者において補液が実施され、TLS 発症リスクに応じて尿酸降下薬の投与が考慮される。

TLS 発症リスクが高リスクの患者に対しては、大量補液を行った上で、尿酸分解酵素であるラスブリカーゼの投与が推奨されている。ラスブリカーゼは尿酸降下作用が強く、尿酸値が降下する速度も速いが、中和抗体の発現が報告されており、また抗体陽性患者に再投与した際に重篤なアレルギー症状が発現する報告があることから、ラスブリカーゼの治療歴がある患者には原則として使用できない。また、溶血性貧血やメトヘモグロビン血症等の発現が報告されており、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ欠損症等の患者には禁忌とされている。よって、TLS 発症リスクが高リスクでラスブリカーゼが投与できない患者に対しては、尿酸生成阻害薬の投与が推奨されている。

TLS 発症リスクが中間リスクの患者に対しては、大量補液を行った上で、尿酸生成阻害薬の投与が推奨されている。なお、TLS 発症リスクが中間リスクでも、尿酸生成阻害薬投与にも関わらずがん化学療法開始後に急激な血清尿酸値の上昇が起こった場合、診断時に既に尿酸値が高値の場合等、急速に血清尿酸値を低下させる必要がある場合には、ラスブリカーゼの投与が考慮され、尿酸生成阻害薬の投与は推奨されていない。

TLS 発症リスクが低リスクの患者に対しては、通常の補液を行い、高尿酸血症に対する尿酸降下薬の投与は不要とされているが、血清尿酸値が上昇傾向の場合、巨大腫瘍、かつ/又は進行病期、かつ/又は増殖の強い腫瘍の場合には尿酸生成阻害薬の投与が推奨されている。

腫瘍細胞から放出された核酸はプリン体に代謝された後、キサンチンオキシダーゼによりヒポキサンチン、キサンチンを経て尿酸となるが、アロプリノール及び本薬はキサンチンオキシダーゼを阻害することにより尿酸生成を阻害する尿酸生成阻害薬である。アロプリノールは、国内ではがん化学療法に伴う高尿酸血症の適応を有していないが、国内 TLS 診療ガイドランスにおいて、主に TLS 発症リスクが中間リスクの患者に対する投与が推奨されており、本邦の臨床現場においても広く使用されている。しかしながら、腎機能障害のある患者ではアロプリノールの活性代謝物であるオキシプリノールの排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するため、副作用の懸念から投与量の減量を考慮しなければならない。また、一般的にがん化学療法実施中は嘔気・嘔吐が発現することから、1日3回投与のアロプリノールは患者にとって負担が大きい。本剤は服薬回数が1日1回と少なく、腎臓での代謝の寄与が小さいために軽度から中等度の腎機能障害者では用量調節が不要である。

以上より、尿酸生成阻害薬である本剤は TLS 発症リスクに応じたがん化学療法に伴う高尿酸血症に対して治療選択肢の一つになり得ると考える。

機構は、血清尿酸値 AUC に対しアロプリノール群に対する本剤群の非劣性が認められていること（「7.R.1 有効性について」の項を参照）、臨床的に大きな問題となるような安全性の懸念が認められていないことから（「7.R.2 安全性について」の項を参照）、本剤はがん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、治療選択肢の一つになると考える。

#### 7.R.4 効能又は効果について

申請者は、以下のように説明している。TLS は、悪性リンパ腫、急性白血病等の造血器腫瘍において発症することが多いが、固形がんでも腫瘍量が多い場合、化学療法に対する感受性が高い場合、分子標的薬等の治療効果の高い薬剤を使用した場合等には TLS を発症することがある。国内 TMX-67TLS-01 試験では造血器腫瘍患者に加え、固形がん患者も組み入れた結果、主要評価項目である血清尿酸値 AUC について、造血器腫瘍患者と固形がん患者のいずれも本剤群とアロプリノール群で大きな違いがなかった（表 4）。安全性について、原疾患別の有害事象の発現割合は、白血病で本剤群 100%（5/5 例）、アロプリノール群 80.0%（4/5 例）、リンパ腫で本剤群 90.9%（30/33 例）、アロプリノール群 97.0%（32/33 例）、固形がんでは本剤群 100%（11/11 例）、アロプリノール群 100%（12/12 例）と、原疾患による有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。したがって、造血器腫瘍及び固形がんのいずれも投与対象になり得ると考える。

なお、本剤の投与対象については、国内 TLS 診療ガイドランス等の最新情報を参考に、TLS 発症リスク及び使用可能な薬剤の特性を考慮して選択する必要があると考える。がん化学療法を行う医師は、主に専門医療機関の専門医であり、TLS 発症リスクや推奨薬剤等、最新の治療指針を熟知した上で、個々の患者の状態も考慮して治療することが想定され、添付文書において TLS の発症リスクを考慮するよう注意喚起することで適切な患者を選択することが可能と考える。

尿酸生成阻害薬である本剤は、がん化学療法実施前から投与することで尿酸生成を阻害し、血清尿酸値をがん化学療法の終了時まで低値に維持することにより、TLS に伴う急性腎不全等の腎機能障害の発症抑制効果を期待できると考える。ラスブリカーゼの効能・効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症」とされているが、本剤はラスブリカーゼのように既に生成している尿酸を直接分解する作用はないことから、効能・効果を「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」とした。

機構は、国内 TMX-67TLS-01 試験においてベースラインの血清尿酸値が高値の被験者が除外されていることについて、当該患者を投与対象とする必要性も含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内 TMX-67TLS-01 試験では被験者の安全性確保の観点から、ベースラインの血清尿酸値が 10 mg/dL 以上の患者を除外した。がん化学療法実施前に血清尿酸値が高値となる場合、自発的な腫瘍崩壊が進行し、TLS 発症の兆候がある場合や既に TLS を発症している場合等が想定される。このような場合、迅速な尿酸管理が必要となるが、本剤はラスブリカーゼのように既に生成している血中の尿酸を直接分解する作用を有さないため、急速に血清尿酸値を低下させる必要がある場合での本剤投与は推奨されないと考える。国内 TLS 診療ガイドランスにおいても、「コンセンサスはないが、アロプリノール、フェブキシostatによる予防にも関わらず尿酸値が持続的に上昇する場合、診断時すでに高尿酸血症が認められる場合はラスブリカーゼ投与を考慮する」とされており、ベースラインの血清尿酸値が高値の患者では、ラスブリカーゼの投与を考慮すべきと考える。

機構は、以下のように考える。国内 TMX-67TLS-01 試験より、がん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、造血器腫瘍及び固形がんのいずれのサブグループにおいても本剤の有効性及び安全性に大きな違いは認

められていないことから（「7.R.1 有効性について」の項\*を参照）、造血器腫瘍及び固形がんのいずれも投与対象とすることに特段の問題はない。本剤の投与対象については、国内 TLS 診療ガイドランス等の最新情報を参考に、TLS 発症リスク等を考慮して適切な患者を選択するよう情報提供する必要がある。効能・効果を「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」とし「発症抑制」を記載する必要性について、効能・効果に「発症抑制」を記載しなくとも本剤の投与時期及び本剤は尿酸を直接分解する作用はない旨を適切に注意喚起することにより、本剤の適正使用は可能であると考え。効能・効果等の記載の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.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。用法・用量について、本剤の「痛風、高尿酸血症」の適応取得時に実施された国内第 II 相探索試験（TMX-67-■■■■試験）における治験薬投与開始時から投与 16 週までの血清尿酸値変化率（平均値）は、アロプリノール 300 mg/日で -36.6%、本剤 40 mg/日で -43.0%、60 mg/日で -52.5%であった。維持用量におけるアロプリノールの 1 日用量（1 日 3 回）300 mg と本剤の 1 日用量（1 日 1 回）40 mg 及び 60 mg の有効性を比較したところ、本剤 40 mg とアロプリノール 300 mg は同程度の効果であり、本剤 60 mg ではアロプリノール 300 mg より低下率が大きかった。

また、尿酸降下薬では急激な尿酸低下により痛風関節炎が発症することが知られており、既承認の「痛風、高尿酸血症」の適応では漸増投与することとされている。痛風関節炎のリスクは、血清尿酸値の高さ及び持続時間に依存すると考えられており、痛風・高尿酸血症の患者では長期にわたり血清尿酸値が高値に維持されることにより、関節内に沈着した尿酸塩結晶により痛風関節炎が誘発される（高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第 2 版、日本痛風・核酸代謝学会編、メディカルレビュー社; 2010）。

漸増投与の必要性について、がん化学療法に伴う高尿酸血症の投与対象である悪性腫瘍患者では、痛風・高尿酸血症患者と異なり、一般的に血清尿酸値が長期間高値に維持されている状態ではなく、関節内に尿酸塩結晶が沈着する可能性は低いため、痛風関節炎の発症リスクは低いと考える。また、本剤の「痛風、高尿酸血症」の適応取得時に実施された国内第 I 相試験（TMX-67-■■■■試験）の健康成人男性において、漸増せずに本剤 160 mg/日（1 日 1 回）までを 7 日間反復経口投与したときの忍容性が確認されている。したがって、がん化学療法に伴う高尿酸血症については痛風関節炎が誘発されるリスクは低く、本剤 60 mg から開始したときの安全性の懸念は低いと考え、漸増投与の必要はないと考える。

以上より、がん化学療法に伴う高尿酸血症の患者を対象とした国内 TMX-67TLS-01 試験では漸増法は用いず、血清尿酸値を十分低下させることが可能となるよう本剤及びアロプリノールの用量を既承認最大用量（本剤群：60 mg/日、アロプリノール群：300 mg/日（患者の状態により 200 mg/日））として試験を実施した。その結果、主要評価項目とされたベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値 AUC について、本剤群のアロプリノール群に対する非劣性が示された。安全性について、国内 TMX-67TLS-01 試験においてもアロプリノール群と本剤群で違いは認められず、痛風関節炎は本剤群では認められなかった。

がん化学療法実施前の本剤投与開始時期について、国内 TMX-67TLS-01 試験では、TLS panel consensus を参考に、がん化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）から本剤投与を開始し試験を実施した。また、国内 TLS 診療ガイドランスでは、がん化学療法の 1～2 日前から尿酸生成阻害薬を投与することが推奨されている。しかしながら、医療現場では固形がんのように化学療法開始までの緊急性が低く、より確実に TLS を回避するための尿酸管理の観点から、がん化学療法開始の数日前より尿酸降下薬の投与を開始する場合もあることから、投与開始時期を厳密に設定するのではなく、がん化学療法開始の 1 日以

\* 新薬承認情報提供時に修正

（修正前：「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」の項

上前から投与を開始することが適切と考える。

がん化学療法開始後の本剤投与期間について、一般的に TLS はがん化学療法開始後 12～72 時間に発症しやすいと報告されている (J Clin Oncol 2008; 26: 2767-78、Br J Haematol 2010; 149: 578-86)。また、固形がんでは造血器腫瘍と比較して、細胞周期の違いや化学療法への感受性の違いにより、TLS 発症時期は、治療開始後 24 時間以内から数日後又は数週間後までと様々であることが報告されている (Clin Oncol 2006; 18: 773-80)。したがって、国内 TMX-67TLS-01 試験では、本剤投与期間は少なくともがん化学療法開始後 12～72 時間を含む必要があると考え、がん化学療法開始 5 日目までの 6 日間投与することとし、原疾患、化学療法及び患者の状態等に基づき最大 14 日間まで投与期間の延長を可能とした。その結果、本剤群 49 例中 3 例及びアロプリノール群 50 例中 6 例で投与期間が 6 日間を超えて延長された。本剤群で投与期間が 6 日間を超えて延長された 3 例について、いずれも投与 6 日後以降にがん化学療法の実施が予定されていた。1 例目はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であり TLS 発症リスクが高リスクと判断された患者で、計 13 日間投与された。2 例目はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫であり TLS 発症リスクが高リスクと判断された患者で、計 10 日間投与された。残りの 1 例は小細胞肺癌であり TLS 発症リスクが高リスクと判断された患者で、計 14 日間投与された。

以上より、本剤のがん化学療法に伴う高尿酸血症に対する用法・用量は、漸増投与を行わず 60 mg 1 日 1 回投与とすることが妥当と考える。また、投与開始時期及び投与期間について、投与期間上限を厳密に設定するのではなく、がん化学療法開始の 1 日以上前から投与を開始し、原則としてがん化学療法開始 5 日目まで投与するが、患者の状態により投与期間を適宜延長することを用法・用量に関連する使用上の注意において注意喚起することが適切であると考える。

機構は、以下のように考える。用法・用量について、漸増投与を用いず本剤 60 mg を 1 日 1 回経口投与とすることに特段の問題はない。がん化学療法実施前の本剤投与開始時期について、国内 TMX-67TLS-01 試験においてがん化学療法 24 時間前から投与したときに、血清尿酸値 AUC についてアロプリノール群に対する本剤群の非劣性が認められていること、国内 TLS 診療ガイドラインにおいてがん化学療法の 1～2 日前から投与することが推奨されていることから、投与開始時期はがん化学療法の 1～2 日前とすることが適切である。がん化学療法開始後の本剤投与期間について、国内 TMX-67TLS-01 試験では投与期間は原則としてがん化学療法開始 5 日目までとされ、患者の状態に応じて最大 14 日間まで延長可能として試験が実施されている。国内 TMX-67TLS-01 試験ではがん化学療法開始 5 日目を超えて本剤を投与した経験は限られているが、既存効能・効果において長期投与時の安全性が確認されていることを踏まえると、原則として投与期間はがん化学療法開始 5 日目までとし、患者の状態により血清尿酸値をモニタリングしながら適宜投与期間を延長することに特段の問題はない。用法・用量、投与開始時期及び投与期間の適切性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.6 特別な背景を有する患者集団について

### 7.R.6.1 腎機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内 TMX-67TLS-01 試験について、腎機能別の有害事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。腎機能の程度によって有害事象及び副作用の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。本剤群で腎機能の低下に伴い腎機能障害関連事象及び血球減少関連事象の発現割合が増加する傾向が認められたが、血球減少関連事象はアロプリノール群でも同様の傾向が認められた。本剤群で認められた腎機能障害関連事象は血中尿素増加 3 例、腎機能障害 2 例、着色尿及び頻尿各

1 例で、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。臨床試験では eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満の被験者は除外されたため、がん化学療法に伴う高尿酸血症においても既存効能・効果である痛風、高尿酸血症と同様に重度腎機能障害を有する患者では、患者の状態を十分観察して慎重に投与する必要がある。なお、本剤投与時に注目すべき事象のうち、痛風関節炎、甲状腺機能関連事象、心血管系事象及び横紋筋融解症関連事象は全体での発現が少なく、腎機能別の安全性の考察は困難であった。

表 8 腎機能別の有害事象の発現状況 (TMX-67TLS-01 試験：安全性解析対象集団)

eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	本剤群				アロプリノール群			
	45 未満	45 以上 60 未満	60 以上 90 未満	90 以上	45 未満	45 以上 60 未満	60 以上 90 未満	90 以上
すべての有害事象	100.0 (1/1)	100.0 (10/10)	93.3 (28/30)	87.5 (7/8)	100.0 (3/3)	100.0 (13/13)	92.0 (23/25)	100.0 (9/9)
すべての副作用	0.0 (0/1)	0.0 (0/10)	3.3 (1/30)	0.0 (0/8)	0.0 (0/3)	0.0 (0/13)	4.0 (1/25)	0.0 (0/9)
肝機能障害関連事象	0.0 (0/1)	10.0 (1/10)	16.7 (5/30)	25.0 (2/8)	33.3 (1/3)	23.1 (3/13)	16.0 (4/25)	22.2 (2/9)
過敏症関連事象	0.0 (0/1)	10.0 (1/10)	16.7 (5/30)	25.0 (2/8)	0.0 (0/3)	30.8 (4/13)	28.0 (7/25)	0.0 (0/9)
腎機能障害関連事象	0.0 (0/1)	20.0 (2/10)	13.3 (4/30)	12.5 (1/8)	0.0 (0/3)	7.7 (1/13)	12.0 (3/25)	0.0 (0/9)
血球減少関連事象	100.0 (1/1)	80.0 (8/10)	70.0 (21/30)	50.0 (4/8)	66.7 (2/3)	92.3 (12/13)	72.0 (18/25)	44.4 (4/9)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

製造販売後の国内安全性定期報告において、重度腎機能障害患者 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) で重篤な副作用の発現に特段の傾向は認められなかった。海外市販後安全性情報において、腎機能障害患者 (SOC「腎および尿路障害」の既往歴あり) で腎機能障害関連事象の発現が多い傾向が認められたが、その他に特段の発現傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における腎機能別の有害事象の発現状況を踏まえ、中等度までの腎機能障害患者における安全性に大きな問題はない。しかしながら、臨床試験では重度腎機能障害患者は除外されていたことから、既存効能・効果と同様、重度腎機能障害患者に対しては慎重に投与するとともに、製造販売後において腎機能障害患者における安全性に関して引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.6.2 肝機能障害患者について

申請者は、以下のように説明している。国内 TMX-67TLS-01 試験について、肝機能異常の有無別の有害事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。肝機能異常ありの例数が少なく評価に限界があるが、本剤群で肝機能異常ありの被験者において肝機能異常なしの被験者に比べ肝機能障害関連事象、腎機能障害関連事象及び血球減少関連事象の発現割合が高い傾向が認められた。また、肝機能障害 (アルコール性肝硬変、胆石、胆嚢結石症、肝機能障害) を合併した被験者 6 例において、白血球数減少、食欲減退、悪心及び好中球数減少等の有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。臨床試験では AST、ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える被験者は除外されたことから、がん化学療法に伴う高尿酸血症においても既存効能・効果である痛風、高尿酸血症と同様に肝機能障害患者では患者の状態を十分観察して慎重に投与する必要がある。なお、本剤投与時に注目すべき事象のうち、痛風関節炎、甲状腺機能関連事象、心血管系事象及び横紋筋融解症関連事象は全体での発現が少なく、肝機能異常の有無別の安全性の考察は困難であった。

表 9 肝機能異常の有無別の有害事象の発現状況 (TMX-67TLS-01 試験：安全性解析対象集団)

肝機能異常 <sup>a)</sup>	本剤群		アロプリノール群	
	あり	なし	あり	なし
すべての有害事象	100.0 (8/8)	92.7 (38/41)	100.0 (8/8)	95.2 (40/42)
すべての副作用	12.5 (1/8)	0.0 (0/41)	0.0 (0/8)	2.4 (1/42)
肝機能障害関連事象	37.5 (3/8)	12.2 (5/41)	12.5 (1/8)	21.4 (9/42)
過敏症関連事象	12.5 (1/8)	17.1 (7/41)	25.0 (2/8)	21.4 (9/42)
腎機能障害関連事象	25.0 (2/8)	12.2 (5/41)	0.0 (0/8)	9.5 (4/42)
血球減少関連事象	87.5 (7/8)	65.9 (27/41)	62.5 (5/8)	73.8 (31/42)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) 肝機能異常：投与開始前の AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える患者

製造販売後の国内安全性定期報告において、肝機能異常ありの患者（肝機能異常：AST 又は ALT が 50 U/L 以上）で重篤な副作用の発現に特段の傾向はなかった。海外市販後安全性情報において、肝機能障害患者（肝機能障害：SOC「肝胆道系障害」の治療歴あり）で肝機能障害関連事象の発現が多い傾向が認められたが、その他に特段の発現傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験について、肝機能異常ありの例数が少なく評価に限界があるが、本剤群の肝機能異常ありのサブグループで肝機能障害関連事象が多く認められている。また、臨床試験では AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える患者が除外されている。したがって、既存効能・効果と同様、肝機能障害患者に対しては慎重に投与するとともに、製造販売後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。

### 7.R.6.3 高齢者について

国内 TMX-67TLS-01 試験について、年齢別の有害事象の発現状況は、表 10 のとおりであった。高齢者と非高齢者のいずれも有害事象及び副作用の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。本剤群の高齢者で非高齢者と比べ腎機能障害関連事象、肝機能障害関連事象及び過敏症関連事象の発現割合が高い傾向が認められたが、腎機能障害関連事象はアロプリノール群でも同様の傾向が認められた。肝機能障害関連事象について、本剤群の高齢者で認められた事象は肝機能異常 3 例、ALT 増加/AST 増加、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1 例であり、ALT 増加/AST 増加は副作用と判断されたが、非重篤かつ重症度は Grade1 であった。その他の肝機能障害関連事象についてはいずれも非重篤であり、治験薬との因果関係は否定された。過敏症関連事象について、本剤群の高齢者で認められた事象は、口内炎 2 例、湿疹、紅斑、潮紅、発疹及び蕁麻疹各 1 例であり、いずれも非重篤であり治験薬との因果関係は否定された。本剤投与時に注目すべき事象のうち、痛風関節炎、甲状腺機能関連事象、心血管系事象及び横紋筋融解症関連事象は全体での発現が少なく、年齢別の安全性の考察は困難であった。

表 10 年齢別の有害事象の発現状況 (TMX-67TLS-01 試験：安全性解析対象集団)

年齢	本剤群		アロプリノール群	
	65 歳以上	65 歳未満	65 歳以上	65 歳未満
すべての有害事象	93.1 (27/29)	95.0 (19/20)	94.4 (34/36)	100.0 (14/14)
すべての副作用	3.4 (1/29)	0.0 (0/20)	2.8 (1/36)	0.0 (0/14)
肝機能障害関連事象	20.7 (6/29)	10.0 (2/20)	19.4 (7/36)	21.4 (3/14)
過敏症関連事象	20.7 (6/29)	10.0 (2/20)	22.2 (8/36)	21.4 (3/14)
腎機能障害関連事象	20.7 (6/29)	5.0 (1/20)	11.1 (4/36)	0.0 (0/14)
血球減少関連事象	72.4 (21/29)	65.0 (13/20)	75.0 (27/36)	64.3 (9/14)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

製造販売後の国内安全性定期報告及び海外市販後安全性情報において高齢者で重篤な副作用の発現に特段の傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。国内臨床試験における年齢別の有害事象の発現状況から高齢者における安全性に特段の懸念はない。しかしながら、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、患者の状態を観察し、十分に注意しながら投与する必要がある。また、製造販売後調査において引き続き高齢者における安全性に関して情報収集する必要がある。

#### **7.R.7 製造販売後の検討事項について\***

申請者は、がん化学療法に伴う高尿酸血症について、使用実態下における本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、調査症例数を300例、観察期間を本剤の投与開始から本剤の最終投与終了日より3日後以降の最初の診察日として使用成績調査を実施し、肝機能障害、過敏症、腎機能障害、血球減少、心血管系事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症の発現状況等を検討すると説明している。

機構は、申請者の検討に加え、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性等についても情報収集する必要があると考えるが、製造販売後調査の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

### **8. 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**

#### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

#### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

### **9. 審査報告(1)作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目のがん化学療法に伴う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。本剤は尿酸生成阻害薬として、がん化学療法における高尿酸血症における治療の選択肢を提供するものである。なお、機構は、肝機能障害、過敏症、腎機能障害、血球減少、心血管系事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症の発現状況、腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性等については、製造販売後にさらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

\* 新薬承認情報提供時に修正  
(修正前：7.R.7 製造販売後調査について)

## 審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 4 日

### 申請品目

[販 売 名]	フェブリク錠 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]	帝人ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 29 日

### 1. 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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性について

機構は、以下のように考えた。国内 TMX-67TLS-01 試験において、主要評価項目とされたベースラインから投与 6 日後までの血清尿酸値一時間曲線下面積（以下、「血清尿酸値 AUC」）について、フェブリク錠（以下、「本剤」）群のアロプリノール群に対する非劣性が示されている。したがって、本剤のがん化学療法に伴う高尿酸血症に対する有効性は示されたと判断して差し支えない。なお、対照薬とされたアロプリノールはがん化学療法に伴う高尿酸血症の適応を有していないが、腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドランス（以下、「国内 TLS 診療ガイドランス」、日本臨床腫瘍学会編、金原出版; 2013）において、TLS 発症リスクが中間リスク及びラスブリカーゼ（遺伝子組換え）が使用できない高リスク患者に対し投与が推奨されていること、本邦の実臨床で広く使用されていることから、対照薬とすることは受入れ可能である。臨床試験における TLS 及び腎機能障害に関連する事象の発現状況に投与群間で明らかな違いはなかったが、当該事象の臨床試験における評価には限界があることから、製造販売後に TLS 及び腎機能障害に関連する事象の発現に関する情報を引き続き収集する必要がある。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.2 安全性について

機構は、以下のように考えた。国内 TMX-67TLS-01 試験及び海外第 III 相試験（FLO-01 試験）における本剤群とアロプリノール群の間に臨床的に大きな問題となるような安全性の違いはなく、製造販売後データにおいても臨床上問題となる新たな安全性上の懸念は認められていない。したがって、本剤の既存効能・効果と同様の注意喚起がなされることを前提とすれば、本剤投与時の安全性は許容可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.3 効能又は効果について

機構は、以下のように考えた。国内 TMX-67TLS-01 試験より、がん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、造血管腫瘍及び固形がんのいずれのサブグループにおいても本剤の有効性及び安全性に大きな違いは認

められていないことから、造血器腫瘍及び固形がんのいずれも投与対象とすることに特段の問題はない。本剤の投与対象については、国内 TLS 診療ガイドライン等の最新情報を参考に、TLS 発症リスク等を考慮して適切な患者を選択するよう情報提供する必要がある。効能・効果を「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」とし「発症抑制」を記載する必要性について、効能・効果に「発症抑制」を記載しなくとも、用法・用量に関連する使用上の注意において本剤の適切な投与時期を情報提供すること、効能・効果に関連する使用上の注意において本剤は尿酸を直接分解する作用はない旨を注意喚起することにより、本剤の適正使用は可能である。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、実際の医療現場では既に高尿酸血症となっている場合にも本剤が投与されることが想定されるため、「発症抑制」を記載しない方がよい旨の意見が示された。

以上を踏まえ、機構は、効能・効果を「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に変更するよう申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

#### 1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。用法・用量について、漸増投与を用いず本剤 60 mg を 1 日 1 回経口投与とすることに特段の問題はない。がん化学療法実施前の本剤投与開始時期について、国内 TMX-67TLS-01 試験においてがん化学療法 24 時間前から投与したときに、血清尿酸値 AUC についてアロプリノール群に対する本剤群の非劣性が認められていること、国内 TLS 診療ガイドラインにおいてがん化学療法の 1～2 日前から投与することが推奨されていることから、投与開始時期はがん化学療法の 1～2 日前とすることが適切である。がん化学療法開始後の本剤投与期間について、国内 TMX-67TLS-01 試験では投与期間は原則としてがん化学療法開始 5 日目までとされ、患者の状態に応じて最大 14 日間まで延長可能として試験が実施されている。国内 TMX-67TLS-01 試験ではがん化学療法開始 5 日目を超えて本剤を投与した経験は限られているが、既存効能・効果において長期投与時の安全性が確認されていることを踏まえると、原則として投与期間はがん化学療法開始 5 日目までとし、患者の状態により血清尿酸値をモニタリングしながら適宜投与期間を延長することに特段の問題はない。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。なお、専門委員より、以下の意見が示された。

- ・ 急性白血病、悪性リンパ腫又は多発性骨髄腫等に対する化学療法においては、抗悪性腫瘍薬が 5 日間を超えて投与される場合や、週 1～2 回投与される場合もあり、本剤の投与期間を定めることが困難な場合がある。
- ・ 化学療法開始の 10 日から 2 週間後に TLS を発症する場合がある。
- ・ したがって、患者の状態により血清尿酸値をモニタリングしながら適宜投与期間を延長できることは重要である。

以上を踏まえ、機構は、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申請者に求め、適切に対応がなされたことを確認した。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 本剤は、がん化学療法開始 1～2 日前から投与を開始すること。
- (2) 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始 5 日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- ・ 腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以上について了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝機能障害</li> <li>・ 過敏症</li> <li>・ 痛風関節炎（痛風・高尿酸血症適応）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎機能障害</li> <li>・ 血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）</li> <li>・ 心血管系の事象</li> <li>・ 甲状腺機能に関する事象</li> <li>・ 横紋筋融解症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝機能障害患者における安全性</li> <li>・ 腎機能障害患者における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</li> <li>・ 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）<sup>a)</sup></li> </ul>		

a) 実施中

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</li> <li>・ 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</li> <li>・ 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</li> <li>・ 医療関係者向け資料の作成と提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</li> </ul>

a) 実施中

表 13 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	がん化学療法に伴う高尿酸血症の適応において、使用実態下で本剤が投与されたときの有効性および安全性の調査
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法に伴う高尿酸血症の適応で本剤が投与された患者
観察期間	原則として本剤投与開始日から、本剤投与終了日より 7 日後以降の最初の診察日（最終観察日）まで
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、化学療法レジメン、がん化学療法に伴う高尿酸血症に使用された前治療薬、併用薬剤、併用療法、有害事象、臨床検査値、TLS 発現状況等

## 2. 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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者において、治験に参加させる前に文書により同意が得られていなかった\*。
- \*なお、当該文書同意に不備が認められた 1 例は、承認申請資料作成段階において GCP 不遵守例として取り扱われ、承認申請資料中の全ての解析対象から除外されている。

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び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。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 痛風、高尿酸血症

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。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

通常、成人にはフェブキソスタットとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

(下線部追加)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上