

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

2.5 臨床に関する概括評価

帝人ファーマ株式会社

目次

| | | |
|----------|-----------------------------------|----|
| 2.5 | 臨床に関する概括評価 | 4 |
| 2.5.1 | 製品開発の根拠 | 4 |
| 2.5.1.1 | はじめに | 4 |
| 2.5.1.2 | 申請医薬品の薬理学的分類 | 4 |
| 2.5.1.3 | 目標適応症と用法・用量 | 4 |
| 2.5.1.4 | TLS の臨床的及び病態生理学的側面とがん化学療法に伴う高尿酸血症 | 5 |
| 2.5.1.5 | 臨床開発の経緯 | 12 |
| 2.5.1.6 | 準拠したガイドライン | 16 |
| 2.5.2 | 生物薬剤学に関する概括評価 | 16 |
| 2.5.3 | 臨床薬理に関する概括評価 | 16 |
| 2.5.4 | 有効性の概括評価 | 16 |
| 2.5.4.1 | 有効性の評価に用いた臨床試験 | 16 |
| 2.5.4.2 | TMX-67TLS-01 試験 | 16 |
| 2.5.4.3 | 全試験を通してのまとめ | 21 |
| 2.5.4.4 | 推奨用法・用量の検討 | 21 |
| 2.5.4.5 | 有効性評価の結論 | 22 |
| 2.5.5 | 安全性の概括評価 | 22 |
| 2.5.5.1 | 安全性の評価に用いた臨床試験 | 22 |
| 2.5.5.2 | 安全性の評価方法及び評価項目 | 23 |
| 2.5.5.3 | 治験薬の曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性 | 23 |
| 2.5.5.4 | 死亡及びその他の重篤な有害事象 | 24 |
| 2.5.5.5 | 比較的よくみられる有害事象 | 25 |
| 2.5.5.6 | 臨床検査値の評価 | 31 |
| 2.5.5.7 | バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 | 32 |
| 2.5.5.8 | 特別な患者集団及び状況下における安全性 | 32 |
| 2.5.5.9 | 市販後使用経験 | 33 |
| 2.5.5.10 | 安全性評価の結論 | 33 |
| 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論 | 33 |
| 2.5.6.1 | 本剤のベネフィット | 33 |
| 2.5.6.2 | 本剤のリスク | 34 |
| 2.5.6.3 | ベネフィットとリスクの結論 | 35 |
| 2.5.7 | 参考文献 | 35 |

略号一覧表

| 略号 | 正式名称 |
|--------|--|
| AL | Acute leukemia : 急性白血病 |
| ANCOVA | Analysis of covariance : 共分散分析 |
| AUC | Area under the concentration time curve : 血漿中濃度-時間曲線下面積 |
| BMI | Body mass index : 体格指数 |
| Ca | Calcium : カルシウム |
| CK | Creatine kinase : クレアチンキナーゼ |
| CKD | Chronic kidney disease : 慢性腎臓病 |
| CLL | Chronic lymphocytic leukemia : 慢性リンパ性白血病 |
| CTLS | Clinical tumor lysis syndrome |
| eGFR | Estimated glomerular filtration rate : 推定糸球体濾過量 |
| FAS | Full Analysis Set : ランダム化が行われた全被験者から除くべき理由のある最低限の被験者を除外した「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 |
| G6PD | Glucose-6-phosphate dehydrogenase : グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ |
| ITT | Intent-to-Treat : 無作為化されたすべての患者の集団 |
| K | Potassium : カリウム |
| LDH | Lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素 |
| LTLS | Laboratory tumor lysis syndrome |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities : 国際医薬用語集 |
| NYHA | New York Heart Association : ニューヨーク心臓協会 |
| P | Phosphorus : リン |
| PD | Pharmacodynamics : 薬力学 |
| PK | Pharmacokinetics : 薬物動態 |
| PPS | Per Protocol Set : 治験実施計画書を遵守して実施された「治験実施計画書に適合した対象集団」 |
| PT | Preferred Term : 基本語 |
| SD | Standard deviation : 標準偏差 |
| SmPC | Summary of product Characteristics : 製品概要 |
| SOC | System Organ Class : 器官別大分類 |
| TESS | Treatment Emergent Signs and Symptoms : 治療前には見られなかった事象、及び治療前からあったが治療中に悪化した事象 |
| TLS | Tumor lysis syndrome : 腫瘍崩壊症候群 |
| XOR | Xanthine oxidoreductase : キサンチン酸化還元酵素 |

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 はじめに

急性白血病や進行したバーキットリンパ腫は、腫瘍の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。このような腫瘍に対して抗がん剤による化学療法を行うと、腫瘍細胞は一挙にアポトーシスに陥り、宿主細胞の処理能力を超えて腫瘍細胞の核酸、タンパク、リン、カリウムなどが大量に血中に流入する。その結果、高尿酸血症、電解質異常、腎障害から多機能不全をきたす腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）を発症することがあり、死の転帰をとることもまれではない¹⁾。また、近年、新たに分子標的薬が市場に登場し、従来薬剤感受性が低いと考えられていた固形がんなどの腫瘍に著効を示し、TLS をきたす例が増えている¹⁾。

フェブキシスタットは尿酸生成を掌るキサンチン酸化還元酵素（以下、XOR）を阻害することによって尿酸生成を抑制する薬剤であり、本邦ではフェブリク[®]錠として「痛風、高尿酸血症」を効能・効果とした製造販売承認（2011年1月21日）を取得している。尿酸を生成する機序は、生活習慣病の高尿酸血症と TLS で同一であることから、TLS における高尿酸血症の発症抑制でもフェブキシスタットの薬効が期待できると考え、「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」の効能追加を企図した開発に至った。

2.5.1.2 申請医薬品の薬理学的分類

フェブキシスタットは、プリン骨格を持たない尿酸生成抑制薬である。従来の尿酸生成抑制薬であるアロプリノールとは異なり、XOR を選択的に、かつその酸化型及び還元型 XOR のいずれも阻害する。

アロプリノール及びその活性代謝物であるオキシプリノールは、XOR 以外の種々の核酸塩基の代謝酵素に対する阻害作用も有している。一方、フェブキシスタットはこれらの酵素に対する阻害作用がなく、XOR 選択性が極めて高い²⁾。また、オキシプリノールが還元型 XOR のみを強く阻害するのに対し³⁾、フェブキシスタットは酸化型及び還元型の両方を強力に阻害する⁴⁾。

本邦で「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の保険適用を持つ唯一の薬剤として、ラスブリカーゼがある。ラスブリカーゼは遺伝子組み換え型尿酸オキシダーゼであり、尿酸をアラントインに代謝する。この代謝は速やかであり、生成物のアラントインの尿中溶解度は尿酸と比較して極めて高く、血中尿酸値は急速に低下する¹⁾。

2.5.1.3 目標適応症と用法・用量

本剤（販売名：フェブリク[®]錠、治験成分記号：TMX-67）の目標とする効能・効果及び用法・用量を表 2.5-1 に示す。

表 2.5-1 目標とする効能・効果及び用法・用量

| | |
|----------|--|
| 申請区分 | 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品 |
| 申請品目 | 販売名：フェブリク®錠 10 mg/20 mg/40 mg 一般名：フェブキソスタット |
| 効能・効果（案） | がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制 |
| 用法・用量（案） | 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。 |

2.5.1.4 TLS の臨床的及び病態生理学的側面とがん化学療法に伴う高尿酸血症

2.5.1.4.1 TLS の病因と病態

TLS は、腫瘍細胞の急速な崩壊により、細胞内の核酸、タンパク、リン、カリウムなどが血中へ大量に放出されることによって引き起こされる代謝異常の総称である。TLS は、悪性リンパ腫、急性白血病などの造血器腫瘍において認められることが多いが、固形がんでも、腫瘍量が多い、あるいは化学療法や放射線療法に対する感受性が高い場合や、分子標的薬など治療効果の高い薬剤を使用した場合は、腫瘍細胞が急速に崩壊して、TLS が出現することがある。また、腫瘍量が多く細胞回転が著しく亢進している場合、悪性腫瘍に対する治療前から TLS がみられることも報告されている¹⁾。

TLS の主な病態は尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシスなどで、尿酸やリン酸カルシウムが尿細管で結晶化するため、腎機能障害を引き起こし、急性腎不全や死亡に至る場合もある⁵⁾。

TLS の病因、病態に国内外で大きな違いはない^{1)、5)、6)}。

2.5.1.4.2 TLS の診断基準及びリスク評価方法

TLS の診断基準、リスク評価方法、予防と治療に関して、国際的には 2008 年に TLS ガイドライン⁵⁾、2010 年には 2008 年のガイドラインをベースに、より幅広いがん腫の TLS リスク評価のアルゴリズムを提示した TLS panel consensus（以下、BJH2010 勧告）⁶⁾ が発表されている。近年、英国血液学標準化委員会から新たなガイドライン⁷⁾ が発行されたが、TLS の診断基準及びリスク評価方法に関して、BJH2010 勧告から大きく変更された項目はない。本邦では、2013 年に日本臨床腫瘍学会より「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドランス」（以下、TLS 診療ガイドランス）が発行されており¹⁾、その内容は BJH2010 勧告の詳細な解説である。

TLS の分類としては、Hande-Garrow 分類⁸⁾を改訂して 2004 年に報告された Cairo-Bishop 分類⁹⁾に基づき、Laboratory TLS（以下、LTLS）と Clinical TLS（以下、CTLs）に大別する定義が広く受け入れられている¹⁾。この定義では、LTLS は高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症のうち、いずれか 2 つ以上の代謝異常が化学療法開始の 3 日前から 7 日後までに起こった場合とされ、CTLs は LTLS に加えて以下のいずれかの臨床症状を伴う場合とされている。

- (1) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上
- (2) 不整脈、突然死
- (3) 痙攣

TLS 診療ガイドランスでは、TLS のリスク評価は「LTLS の有無」「疾患による TLS リスク分類」「腎機能による TLS リスク調整」の 3 ステップで実施される。これは、BJH2010 勧告の評価方法に準じている (図 2.5-1)。

(1) LTLS の有無

TLS の診断基準に従って、LTLS の有無を判定する。LTLS が認められたら、CTLS の有無を判定し、必要な治療を開始する。LTLS が認められなければ、次のリスク評価ステップへ進む。

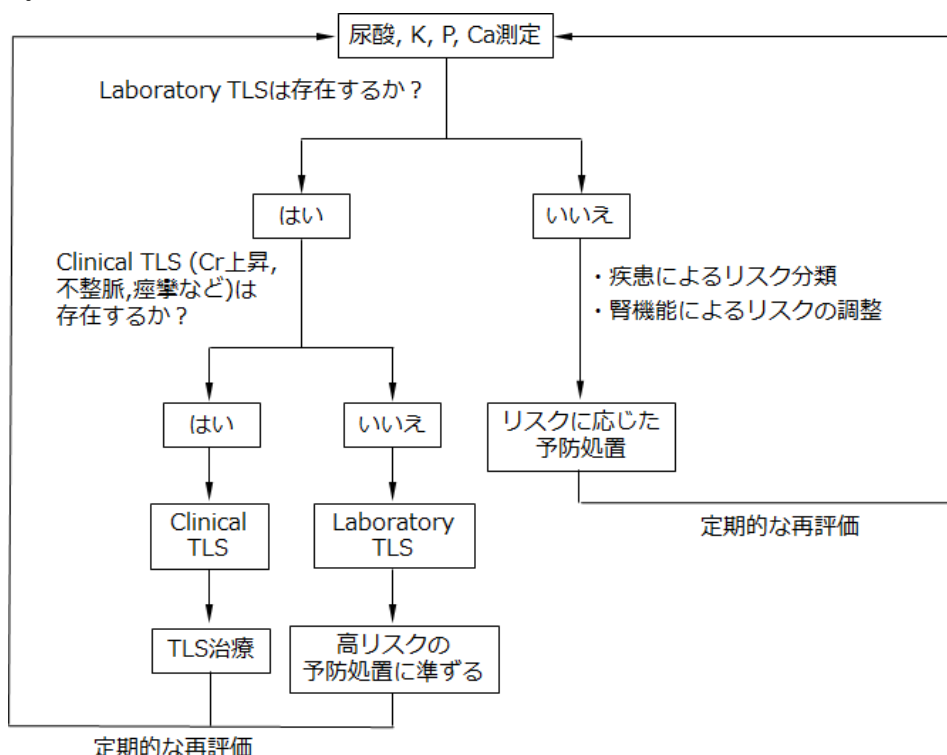


図 2.5-1 TLSリスク評価の手順

(2) 疾患による TLS リスク分類

固形がん (図 2.5-2)、多発性骨髄腫 (図 2.5-3)、白血病 (図 2.5-4、図 2.5-5)、悪性リンパ腫 (図 2.5-6) それぞれの評価方法に従って、TLS 発生リスクを低リスク疾患、中間リスク疾患、高リスク疾患に分類する。各リスク疾患における予想される TLS 発症率は以下のとおりである。

- 低リスク疾患 : TLS 発生率が 1%未満
- 中間リスク疾患 : TLS 発生率が 1~5%
- 高リスク疾患 : TLS 発生率が 5%以上

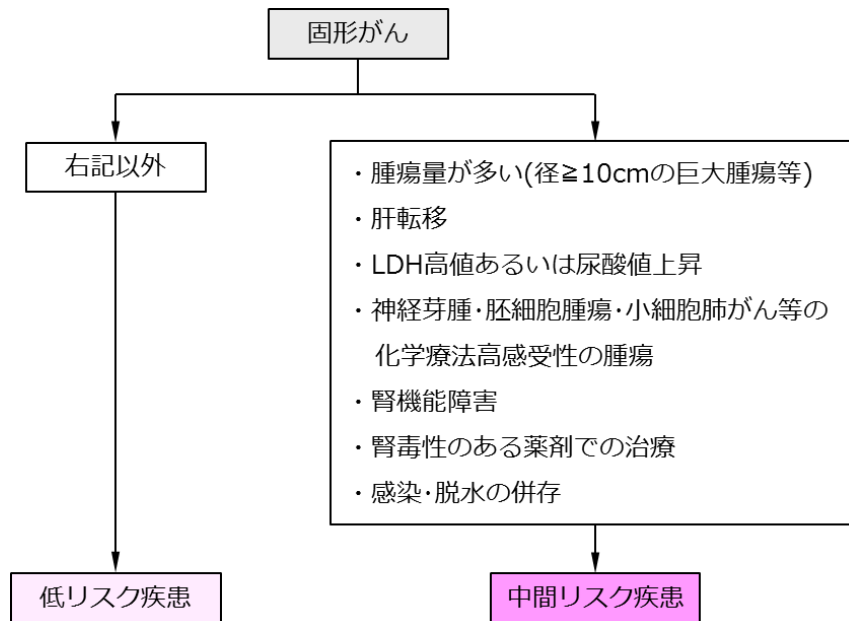


図 2.5-2 固形がんのTLSリスク分類

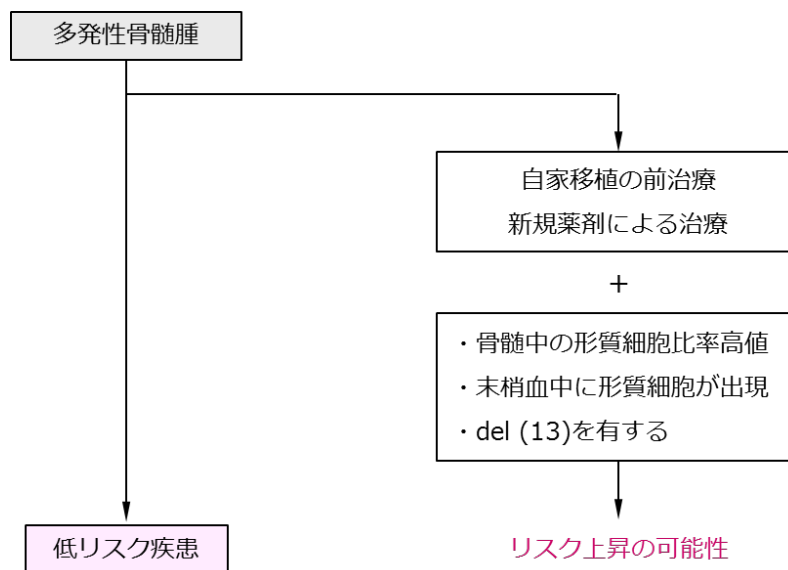


図 2.5-3 多発性骨髄腫のTLSリスク分類

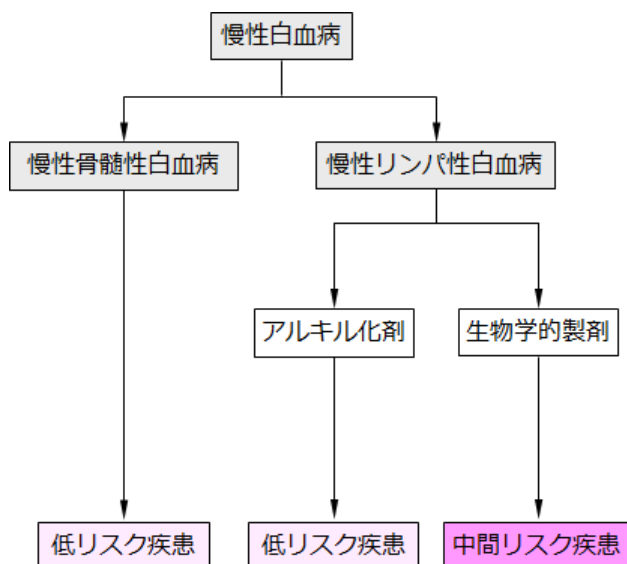


図 2.5-4 慢性白血病のTLSリスク分類

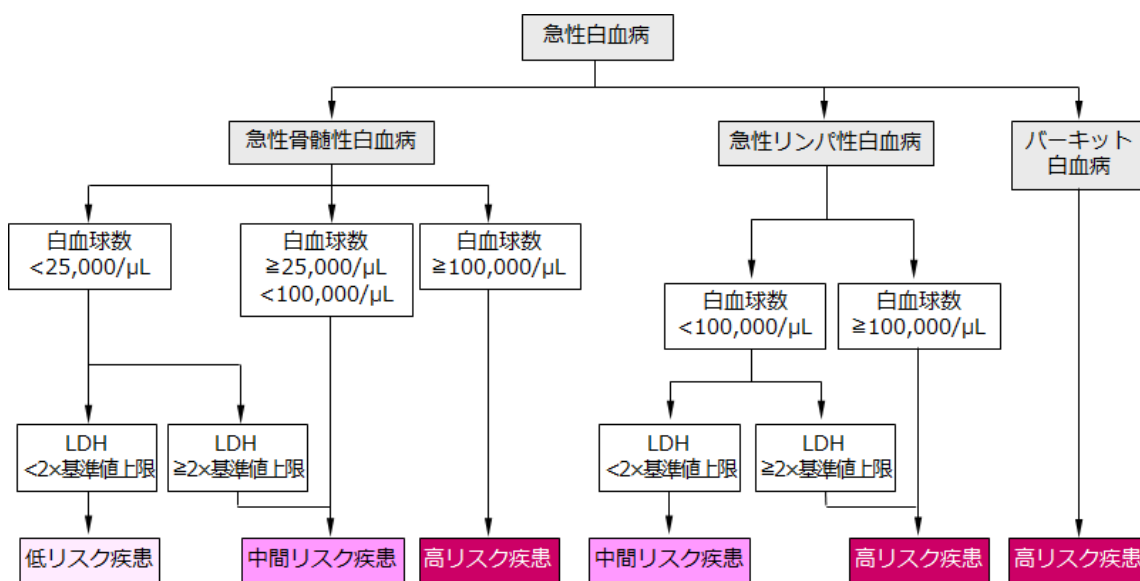


図 2.5-5 急性白血病のTLSリスク分類

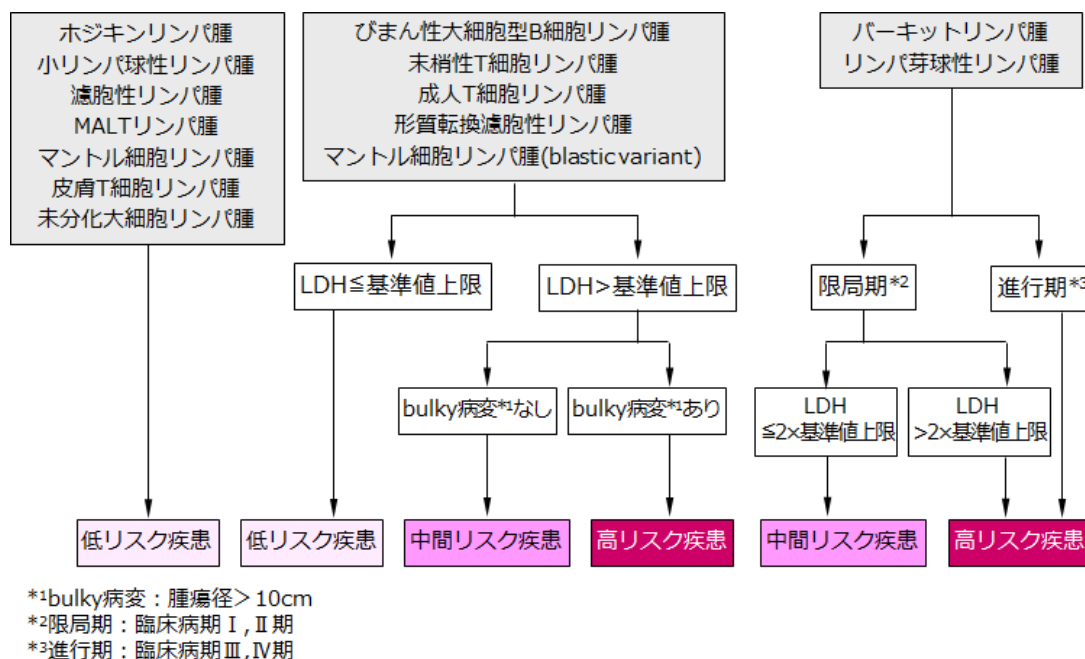


図 2.5-6 悪性リンパ腫のTLSリスク分類

(3) 腎機能による TLS リスク調整

クレアチニンが基準値上限を超えている場合、腎機能障害ありと判断する。白血病、悪性リンパ腫では、腎機能による TLS リスクを調整し最終的にリスクを決定する(図 2.5-7)。固形がん、骨髄腫は、基本的には腎機能によらず低リスク疾患=低リスクとなる。

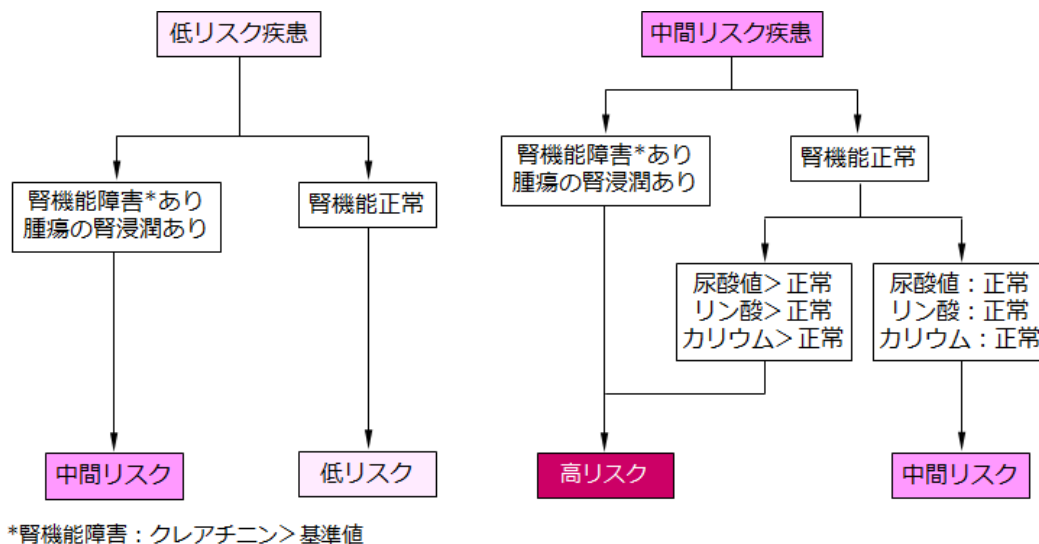


図 2.5-7 腎機能によるTLSリスク調整

2.5.1.4.3 TLS 発症リスクのある患者数

本邦では TLS に関する大規模な疫学調査は行われていない。

本邦における政府統計の人口データ¹⁰⁾及び国立がん研究センター・がん対策情報センターの「地域がん登録全国推計によるがん罹患データ（1975年～2008年）」¹¹⁾から、年間罹患者数を悪性リンパ腫で22,000人、白血病で11,000人と推定した。また、TLSのリスク因子や予防・治療実態について、造血器腫瘍及び固形がん患者を治療している医師 \blacksquare 名を対象に調査¹²⁾（以下、TLS実態調査）を行い、それぞれの医師が診察した造血器腫瘍患者のTLS発症リスクを調べたところ、「リスクなし」「低リスク」「中間リスク」「高リスク」と判断された患者比率はそれぞれ約 \blacksquare %、 \blacksquare %、 \blacksquare %、 \blacksquare %であった。この結果から、造血器腫瘍患者数は中間リスクで約 \blacksquare 人、高リスクで約 \blacksquare 人と推定した。

一方、固形がんは、TLS診療ガイドランスによると原則低リスク疾患に分類される（図2.5-2）。例外的に、腫瘍量が多く、化学療法に対する感受性が高い腫瘍（神経芽細胞腫、胚細胞腫瘍、小細胞肺癌など）の場合は中間リスク疾患に分類される。腫瘍が巨大で化学療法に対する感受性が高い固形がんの例として小細胞肺癌が知られており¹³⁾、その成人患者数（年間）は約15,000人と推定した。

2.5.1.4.4 TLSの治療方法・予防方法：がん化学療法に伴う高尿酸血症の予防治療と問題点

CTLsを発症すると嚴重な管理と集中的な治療が必要となり、本来のがん治療継続が困難となる事態も予測されるため、その発症を予防することが重要である。TLSの重篤な病態のひとつに、急激な腫瘍崩壊に伴って高尿酸血症となった結果、尿酸が結晶化して生じる急性腎不全がある。83名の非ホジキンリンパ腫患者を対象としたレトロスペクティブ調査で、血清尿酸値が中程度（4 mg/dL以上、8 mg/dL未満）又は低い（4 mg/dL未満）患者群に比べ、高い（8 mg/dL以上）患者群では有意にTLS発症率及び腎臓イベントリスクが高かった⁵⁾。このことから、血清尿酸値を適切にコントロールすることはTLS発症を抑制するために重要と考えた。

TLS診療ガイドランスでは、TLS発症リスクに基づき、高尿酸血症に対する予防治療が以下のように推奨されている。

(1) 低リスク

TLS及びその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで1日1回モニタリング（尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分In/Out量）を実施する。また、通常量の補液を行い、高尿酸血症に対する尿酸降下薬投与は不要である。ただし、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アロプリノール、フェブキソスタットの投与が推奨される。

(2) 中間リスク

TLS及びその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与24時間後まで8～12時間ごとにモニタリング（尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分In/Out量）を実施する。また、大量補液（2,500～3,000 mL/m²/日、体重が10 kg以下

の場合は 200 mL/kg/日) を行う。更に、アロプリノール (300 mg/m²/日 (10 mg/kg/日) 分 3 内服) あるいは本剤 (1 日 1 回 10 mg より開始し、増量。最大 60 mg まで) の投与を化学療法の 1~2 日前から開始し、終了後 3~7 日目まで継続する。

コンセンサスはないが、アロプリノール、フェブキソスタットによる予防にも関わらず血清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にはラスブリカーゼ投与を考慮する。

(3) 高リスク

ICU (intensive care unit) 又はそれに準じた環境での治療が望ましい。

TLS 及びその合併症発症について治療開始後、最終の化学療法薬投与 24 時間後まで頻回に (4~6 時間ごと) モニタリング (尿酸、リン酸、カリウム、クレアチニン、カルシウム、LDH、水分 In/Out 量、心電図) を実施する。また、大量補液 (2,500~3,000 mL/m²/日、体重が 10 kg 以下の場合 200 mL/kg/日) を行う。更に、ラスブリカーゼ (0.1~0.2 mg/kg/回) を投与し、臨床的に必要であれば繰り返す (承認用法及び用量は、0.2 mg/kg を 1 日 1 回、最大 7 日間)。G6PD 欠損症患者に対しラスブリカーゼは禁忌であるため、その際はアロプリノールあるいはフェブキソスタットを投与する。

このように、主に TLS 発症リスクが中間リスクの患者に対するがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制薬として、アロプリノールが推奨されているが、本邦ではがん化学療法に伴う高尿酸血症発症抑制の適応を取得していない。また、アロプリノールは、患者によっては血清尿酸値を低下・維持する効果が不十分¹⁴⁾で、低頻度だが中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎、過敏症候群などの重篤な皮膚障害又は過敏性血管炎や、ショック、アナフィラキシー様症状などの重篤な副作用が発現することが知られている¹⁵⁾。更に、腎機能障害のある患者ではアロプリノールやその代謝物の排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するため、副作用の懸念があり投与量の減量や投与間隔の延長を考慮しなければならない¹⁵⁾。また、一般に化学療法施行中は嘔気・嘔吐が発現することが知られており、1 日 3 回服薬のアロプリノールは患者にとって負担が大きい。

一方、TLS 発症リスクが高リスクの患者に対しては十分な補液とラスブリカーゼの投与が推奨されている。ラスブリカーゼは点滴静注製剤ではあるが、血清尿酸降下作用が強く、尿酸値が低下する速度も速いことが知られている¹⁴⁾。しかし、ラスブリカーゼはヒト由来のタンパクではなく、抗ラスブリカーゼ抗体 (中和抗体) の発現が報告されている¹⁶⁾。また、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者にラスブリカーゼを再度投与した際に重篤なアレルギー症状の発現報告があるため、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¹⁶⁾。更に、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症が報告されており¹⁶⁾、使用には注意を要する。薬価も高額であり、経済的負担も大きい。

このような状況から、服薬回数が少なく、腎機能障害のある患者でも用量調節なく使用できる安価な尿酸降下薬が望まれていた。本剤は保険適用外ながら主に TLS 発症リスクが中間リスクの患者に対する予防投与の選択肢として TLS 診療ガイドランスに記載されており、アロプリノールと

比べて1日1回投与で優れた尿酸値低下作用を持つこと及び腎で代謝されることが少ないために軽度～中等度の腎機能障害時でも用量調節が不要で安全性が高いことが特徴とされている。しかしながら、その投与方法・投与用量は、明確な根拠がないまま痛風・高尿酸血症患者と同一とされており、対象患者や疾患の特性を踏まえた適切な用法・用量に検討の余地がある。

2.5.1.5 臨床開発の経緯

2.5.1.5.1 がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制におけるフェブキソスタットの科学的背景

本剤は尿酸生成を掌る XOR を阻害することによって尿酸生成を抑制する薬剤である。尿酸を生成する機序は、生活習慣病の高尿酸血症と TLS で同一であることから、TLS における高尿酸血症の発症抑制においても本剤の薬効が期待できると考えた。

本邦で実施された臨床研究¹⁷⁾で、TLS 発症リスクが中間リスクの造血器腫瘍患者 10 名に対し、化学療法施行時の高尿酸血症発症抑制を目的としてフェブリク®錠 40 mg/日又は 60 mg/日が1日1回投与された。本臨床研究ではフェブリク®錠投与開始後に顕著な尿酸値低下作用が認められ、10 名中 9 名の患者で投与翌日には血清尿酸値が 8.0 mg/dL 未満となり、最終観察日である化学療法開始 7 日後まで 8.0 mg/dL 未満を維持し続けた。残りの 1 名は化学療法前の血清尿酸値が 10.6 mg/dL と高値であり、事前に血清尿酸値を低下させておくことが望ましかったが、化学療法開始日と同日にフェブリク®錠が投与された。この患者は、投与翌日の血清尿酸値は 8.0 mg/dL 未満にはならなかったものの、投与 2 日後には 8.0 mg/dL 未満となり、その後も最終観察日である化学療法開始 7 日後まで 8.0 mg/dL 未満を維持し続けた。

2.5.1.5.2 がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制におけるフェブキソスタットの開発と承認状況

海外では、メナリーニ社が 2012 年～2013 年に造血器腫瘍の化学療法に伴う TLS に対する高尿酸血症の発症抑制に関する第 III 相試験を実施した (2.7.6.3 参照)。当該試験結果をもって、メナリーニ社は「成人造血器腫瘍患者の化学療法に伴う、中間から高リスクの TLS に対する高尿酸血症の予防及び治療」(prevention and treatment of hyperuricaemia in adult patients undergoing chemotherapy for haematologic malignancies at intermediate to high risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS)) の効能・効果追加を欧州当局に申請し、2015 年 4 月に承認された。

2.5.1.5.3 本剤の臨床開発の経緯

2.5.1.5.3.1 痛風・高尿酸血症治療薬としての開発

本剤は帝人株式会社生物医学総合研究所 (現帝人ファーマ株式会社生物医学総合研究所) が見出した 2-アリアルチアゾール誘導体であり、キサンチンオキシダーゼ阻害に基づく尿酸産生抑制作用を有することから、痛風を含む高尿酸血症に対する治療薬として以下のように開発を進めた。はじめに、健康成人男性を対象とした第 I 相単回経口投与試験から開始し、第 I 相反復経口投与試

験、食事の影響試験、腎機能低下患者を対象とした臨床薬理試験及び薬物動態試験、初期第 II 相臨床試験、後期第 II 相臨床試験、PK/PD 試験、長期投与試験、アロプリノール対照二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験）、プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験）などを実施した。これらの試験結果から、痛風を含む高尿酸血症患者に対する有効性及び安全性を確認し、2011 年 1 月に本邦において「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。本邦での通常の用法及び用量は、1 日 1 回 10 mg より開始し、維持量は 1 日 1 回 40 mg、最大投与量は 1 日 1 回 60 mg とされた。現在、欧米、アジアなどでも広く使用されている。

2.5.1.5.3.2 がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制薬としての開発

2013 年 10 月から、化学療法施行予定の悪性腫瘍患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をアロプリノールと比較するため、本邦で第 III 相試験（TMX-67TLS-01 試験）を実施した。本試験の重要な試験デザインの設定根拠を以下に記載する。なお、試験計画立案の最終段階まで TLS 診療ガイドランスは未発行であったため、海外の最新の基準である BJH2010 勧告を参考に計画・実施した。

(1) 対象疾患

TLS は急性白血病（急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病）や悪性リンパ腫などの造血器腫瘍で高い頻度で発症することが知られているため、主な対象疾患を造血器腫瘍とすることとした。しかし、頻度は低いものの固形がんでも TLS の発症が認められている。また、TLS 実態調査¹²⁾では医師から固形がんでも TLS 発症リスクを懸念する意見があったことから、対象疾患は造血器腫瘍に限らず、固形がんも含めた悪性腫瘍とした。なお、海外第 III 相試験では、造血器腫瘍のみが対象疾患となっている。

(2) 主要評価項目

本剤 60 mg のアロプリノール 300 mg に対する非劣性を検証するため、評価指標は血清尿酸値 AUC を設定した。一般的に TLS が発症しやすいとされている時期（化学療法開始 12 ～72 時間後）を通じて、血清尿酸値を低値に維持することが TLS の発症抑制に重要であるため、治験薬服薬前検査から治験薬服薬開始 6 日後検査までを評価期間とした。

海外第 III 相試験では、「ベースライン（治験薬投与開始日）から評価日（治験薬投与開始 7 日後）までの血清尿酸値 AUC」を主要評価項目に設定しており、国内第 III 相試験とほぼ同様の評価項目である。また、海外第 III 相試験では「ベースライン（治験薬投与開始日）から評価日（治験薬投与開始 7 日後）までの血清クレアチニン値の変化率」も併せて主要評価項目に設定しているが、国内第 III 相試験においては当該指標を副次評価項目として評価している。

(3) 対照薬

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、BJH2010

勧告で使用が推奨されており¹⁶⁾、実臨床で当該効能に対して広く使用されている¹²⁾。■
■¹⁸⁾に基づき、本剤の■を明確にするため、アロプリノールを非劣性検証の対照薬として設定した。なお、海外第 III 相試験においても対照薬はアロプリノールである。

(4) 盲検化

有効性の主な評価指標は血清尿酸値をはじめとする臨床検査値である。いずれも客観的評価指標であることから、非盲検により有効性評価にバイアスが混入する可能性は低いと考えた。また、二重盲検を行うためにはダブルダミー法を採用し、両群とも実薬錠に加えプラセボ錠を服薬する必要があるが、化学療法による嘔気・嘔吐などの好発が予想される被験者への負担が大きい。これらのことから、非盲検試験とした。

海外第 III 相試験でも評価指標や被験者への負荷は同様であるが、二重盲検を維持しながら、治験責任医師の判断で被験者ごとにアロプリノールの用量を調節できるよう、カプセルを使用した投与方法が採用された。

(5) 服薬量・服薬方法

化学療法施行予定の悪性腫瘍患者では、TLS 発症を抑制するために事前に血清尿酸値を低下させておく必要がある。そのため服薬量は、本剤、アロプリノール、各々の既承認最大用量である 1 日 1 回 (60 mg/日)、1 日 3 回 (300 mg/日) とした。同様の理由から、既適応症の「痛風・高尿酸血症」で用いられている漸増法は採用しないこととした。ただし、腎機能障害のある患者では、アロプリノールやその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するため、アロプリノールの減量が必要となることがある。このため、アロプリノール群の中等度～高度腎機能低下患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) に限り、服薬量を 200 mg/日に減量することとした。

痛風適応における本剤及びアロプリノールの承認用量範囲が本邦と海外で異なるという背景があり、海外第 III 相試験ではフェブキソスタットは 120 mg/日、アロプリノールは最大 600 mg/日と、国内第 III 相試験に比べて高い用量になっている。腎機能障害患者ではアロプリノールのみ用量調節が必要なことは、国内外試験で同一である。

(6) 服薬期間

本剤及びアロプリノールの薬理作用は、いずれも XOR 阻害による尿酸産生阻害である。したがって、既に生成された尿酸を分解する作用はなく、化学療法に伴う高尿酸血症を抑制するためには事前服薬により血清尿酸値を低下させておく必要がある。そこで、実臨床における状況を考慮し、化学療法の 24 時間前 (許容範囲: ±4 時間) に服薬を開始することとした。また、一般的に TLS が発症しやすいとされている時期 (化学療法開始 12~72 時間後) に十分に血清尿酸値をコントロールできるよう 6 日間の服薬期間とした。更に、被験者に対する安全面への観点から、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、最大 14 日間 (Day 13 まで) の治験薬服薬を可能とした。

海外第 III 相試験では、化学療法開始予定日の 2 日前から投与を開始し、医師の裁量によって 7 日間又は 9 日間投与する規定となっている。国内第 III 相試験と細かな違いはあるものの、化学療法の前から服用を開始して血清尿酸値を低下させておき、TLS 好発時期が十分にカバーされるよう服用を継続するという方針は同一である。

国内で実施した TMX-67TLS-01 試験を評価資料、また、海外で実施された FLORENCE 試験 (FLO-01 試験) を参考資料として、今回の申請に至った。

2.5.1.5.4 規制当局による助言

国内臨床試験を実施する前に、事前面談 (20 年 月 日) 及び 相談 (20 年 月 日) ¹⁸⁾ を実施し、規制当局の助言を得た。

相談では、国内第 III 相試験計画に対して以下の助言を得た。

- (1) [Redacted]
- (2) [Redacted]
- (3) [Redacted]

これらの助言に対して以下のように回答した。

- (1) [Redacted]
- (2) [Redacted] 非劣性マージンを 150 mg·h/dL、 [Redacted]
- (3) [Redacted]

2.5.1.6 準拠したガイドライン

本剤の開発に関わる臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神及び「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)」を遵守して計画し実施された。また、治験審査委員会による承認を受け、本人からの文書による同意を治験参加前に得て実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

「痛風、高尿酸血症」を効能・効果とする承認時以降、生物薬剤学に関する新たな試験は実施しておらず、「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」を効能・効果(案)とする本申請では、生物薬剤学に関する新たな知見はない。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

「痛風、高尿酸血症」を効能・効果とする承認時以降、本邦では新たな本剤の臨床薬理試験は実施しておらず、「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」を効能・効果(案)とする本申請では、臨床薬理に関する新たな知見はない。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本剤の有効性は、国内で実施した化学療法(分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬)施行予定の悪性腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照試験(TMX-67TLS-01 試験)の成績に基づいて評価した。

2.5.4.2 TMX-67TLS-01 試験

2.5.4.2.1 試験デザイン

2.5.4.2.1.1 試験デザイン

TMX-67TLS-01 試験では、化学療法が予定されている悪性腫瘍患者に対してアロプリノールを比較対照とする多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較、非劣性検証試験とした。治験デザインを図 2.5-8 に示した。なお、本治験では、治験薬服薬開始日を Day -1、化学療法開始日を Day 1 とした。

アロプリノールは「悪性腫瘍に対する化学療法に伴う高尿酸血症」の適応を有していないが、BJH2010 勧告にも推奨されていること、かつ実臨床で広く使用されていることから本剤の臨床的位置づけを明確にするために対照薬として設定した。

本治験の必要症例数は 100 例(50 例/群×2 群)とした。本剤群とアロプリノール群の血清尿酸値 AUC を共に 610 mg·h/dL、標準偏差を 255 mg·h/dL、非劣性マージンを 150 mg·h/dL、有意水準(片側)を 2.5%、検出力を 80%とした場合、2 標本 t 検定に基づく必要症例数は 94 例(47 例/群×2 群)となり、脱落を考慮し、必要症例数を設定した。

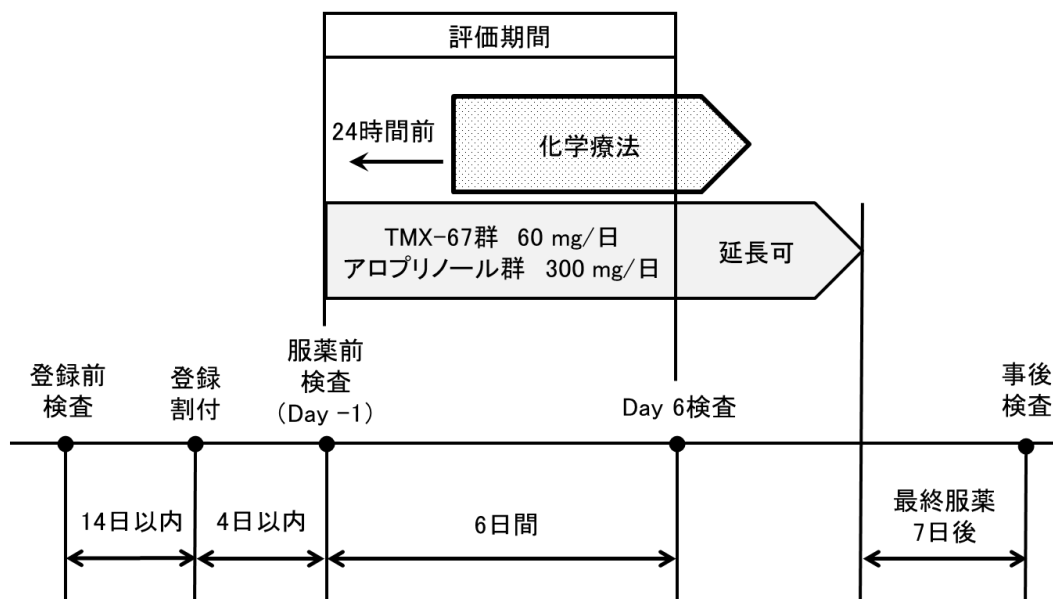


図 2.5-8 試験デザイン

2.5.4.2.1.2 試験対象集団の特性

TMX-67TLS-01 試験では、悪性腫瘍（白血病、リンパ腫、固形がん）に対する化学療法（分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬）の第 1 コースが計画されており、TLS 発症リスク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¹⁾である、20 歳以上（同意取得時）の患者を対象とした。

2.5.4.2.1.3 有効性の評価項目

TMX-67TLS-01 試験では、アロプリノールに対する非劣性を検証するため、主要評価項目に血清尿酸値 AUC を設定した。TLS の発症抑制には、一般的に TLS が発症しやすいとされている時期（化学療法開始 12～72 時間後）^{5)、6)}を通じて血清尿酸値を低値に維持することが重要であるため、評価期間は治験薬服薬前検査（Day -1）から治験薬服薬開始 6 日後検査（Day 6）と設定した。

また、各時点における血清尿酸低下作用及び腎機能に与える影響を評価するため、各検査時点における血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及びそれらの治験薬服薬前検査値に対する変化率、Day -1 から Day 6 において血清尿酸値が 2 回以上連続して検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者の割合を副次評価項目に設定した。更に、一般的に広く使用されている LTLS 又は CTLS の判定基準¹⁾を用い、治験薬服薬前検査時から治験薬服薬終了時において LTLS 又は CTLS を発症した被験者の割合を副次評価項目に設定し、臨床的意義を評価した。

2.5.4.2.1.4 用法・用量の選択

化学療法施行予定の悪性腫瘍患者では TLS 発症抑制のために事前に血清尿酸値を十分低下させる必要があるため、TMX-67TLS-01 試験の服薬量は各薬剤の既承認最大用量（本剤：60 mg/日、アロプリノール：300 mg/日）とし、漸増法は用いないこととした。ただし、腎機能障害のある患者では、アロプリノールやその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するため、減量が必要となる可能性がある。このため、腎機能障害の重篤度を CKD 診療ガイド¹⁹⁾を参考に判断し、アロプリノール群において腎機能が中等度～高度に低下している被験者（ $30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）では、服薬量を 200 mg/日とした。

本剤及びアロプリノールの薬理作用は、いずれも XOR 阻害による尿酸産生阻害である。したがって、既に生成された尿酸を分解する作用はなく、化学療法に伴う高尿酸血症を抑制するためには事前服薬により血清尿酸値を低下させておく必要がある。そこで、実臨床における状況を考慮し、化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に服薬を開始することとした。また、一般的に TLS が発症しやすいとされている時期（化学療法開始 12～72 時間後）^{5)、6)}に十分に血清尿酸値をコントロールできるよう 6 日間の服薬期間とした。更に、被験者に対する安全面への観点から、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、最大 14 日間（Day 13 まで）の治験薬服薬を可能とした。

2.5.4.2.2 解析方法

TMX-67TLS-01 試験では、登録された症例のうち、治験薬の服薬が一回でもあり服薬後の有効性評価が存在する被験者集団を、有効性評価に関する最大の解析対象集団（Full Analysis Set：以下、FAS）とした。また、副次的に治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：以下、PPS）を対象とした解析も実施した。主要評価項目（治験薬服薬前検査（Day -1）～治験薬服薬開始 6 日後検査（Day 6）の血清尿酸値 AUC）について、血清尿酸値 AUC の投与群間差の両側 95%信頼区間を算出した。なお、信頼区間は治験薬服薬前検査（Day -1）の血清尿酸値で調整して算出した。

2.5.4.2.3 有効性の成績

2.5.4.2.3.1 重要な分析結果

2.5.4.2.3.1.1 主要評価項目

TMX-67TLS-01 試験での治験薬服薬前検査（Day -1）から治験薬服薬開始 6 日後検査（Day 6）の血清尿酸値 AUC（最小二乗平均±標準誤差）は、本剤群で $479.82 \pm 13.26 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ 、アロプリノール群で $513.44 \pm 13.13 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ であった（表 2.5-2）。投与群間差の最小二乗平均値は $33.61 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ 、その 95%信頼区間は $-3.45 \sim 70.67$ であった。本治験では非劣性マージンを $150 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ と設定したが、信頼区間の下限は $-150 \text{ mg}\cdot\text{h/dL}$ より大きく、アロプリノール群に対する本剤群の非劣性が検証された。

表 2.5-2 主要評価項目：血清尿酸値AUC (FAS)

| 要因 | 自由度 | 平方和 | 平均平方 | F 値 | P 値 |
|---------------|-----|------------|------------|--------|--------|
| 投与群 | 1 | 27910.59 | 27910.59 | 3.24 | 0.075 |
| Day -1 の血清尿酸値 | 1 | 2283500.52 | 2283500.52 | 265.17 | <0.001 |
| 残差 | 96 | 826686.24 | 8611.31 | - | - |
| 総和 | 98 | 3121096.32 | - | - | - |

| 投与群 | 被験者数 | 最小二乗平均 | 標準誤差 | 95%信頼区間 |
|----------|------|--------|-------|---------------------|
| TMX-67 群 | 49 | 479.82 | 13.26 | (453.50 , 506.15) |
| アロプリノール群 | 50 | 513.44 | 13.13 | (487.38 , 539.50) |
| 群間差 | - | 33.61 | 18.67 | (-3.45 , 70.67) |

投与群 (因子)、Day -1 の血清尿酸値 (共変量) をモデルに含めた共分散分析

群間差：アロプリノール群-TMX-67 群

非劣性マージン：150 mg・h/dL、信頼区間下限値が-150 mg・h/dL より大きい場合、非劣性が検証されたと判断する。

2.5.4.2.3.1.2 副次評価項目

TMX-67TLS-01 試験で設定した副次評価項目の結果は以下のとおりであった。

- (1) 各検査時点における血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質 (K、Ca、P) の測定値及びそれらの治験薬服薬前検査値に対する変化率

本剤群、アロプリノール群ともに下記のような推移を示した (2.7.3.3.2.2 副次評価項目表 2.7.3-5、表 2.7.3-6、図 2.7.3-2 参照)。

- 血清尿酸値は治験薬服薬開始後、経時的に減少し、治験薬服薬開始 4 日後検査 (Day 4) 以降はほぼ一定となった。
- LDH は化学療法開始日 (Day 1) 以降、経時的に減少した。
- 血清クレアチニン値、血清電解質はほぼ一定であった。

- (2) 治験薬服薬開始時から治験薬服薬開始 6 日後検査 (Day 6) において、血清尿酸値が 2 回以上連続して検査基準値の上限を超えた被験者の割合

血清尿酸値が 2 回以上連続して検査基準値の上限 (7.0 mg/dL) を超えた被験者は本剤群で 1 例 (2.0%)、アロプリノール群で 3 例 (6.0%) であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった ($p=0.617$) (2.7.3.3.2.2 副次評価項目 表 2.7.3-7 参照)。

該当した被験者はいずれも治験薬服薬前検査 (Day -1) の血清尿酸値が検査基準値の上限を超えていた。治験薬服薬により血清尿酸値は経時的な減少を示したものの、Day -1 に高値であったために化学療法開始日 (Day 1) でも検査基準値の上限を超え、2 回以上連続して検査基準値の上限を超えた被験者に該当した。

なお、Day -1 の血清尿酸値が検査基準値の上限以下であった被験者では、治験薬服薬開始以降に血清尿酸値が上昇し、検査基準値の上限を超えた被験者はいなかった。

- (3) 治験薬服薬開始時から Day 6 において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者の割合

治験薬服薬開始時から Day 6 において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者は本剤群で 1 例 (2.0%)、アロプリノール群で 2 例 (4.0%) であり、投与群間に有意差は認められなかつた。

った ($p=1.000$) (2.7.3.3.2.2 副次評価項目 表 2.7.3-8 参照)。

いずれの被験者も発症したのは LTLS のみであり、CTLS の発症はなかった。LTLS を発症した 3 例のうち、血清尿酸値が検査基準値の上限 (7.0 mg/dL) を超えたことにより「LTLS の評価基準」に該当した被験者は 1 例 (アロプリノール 200 mg/日) のみであった。この被験者の Day -1 の血清尿酸値は 9.7 mg/dL と高値であり、その後は経時的な減少を示したが、治験薬服薬開始 3 日後検査 (Day 3) まで検査基準値の上限を超えた。併せて治験薬服薬開始 2 日後検査 (Day 2) 及び Day 3 に P が検査基準値の上限を超えたため LTLS に該当した。残りの 2 例の LTLS を発症した被験者は、K 及び P が検査基準値の上限を超えたため LTLS に該当した。

なお、Day -1 の血清尿酸値が検査基準値の上限以下であった被験者では、治験薬服薬開始以降に血清尿酸値が上昇し、LTLS を発症した被験者はいなかった。

- (4) 治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了時において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者の割合

治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了時において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者は本剤群で 1 例 (2.0%)、アロプリノール群で 2 例 (4.0%) であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった ($p=1.000$) (2.7.3.3.2.2 副次評価項目 表 2.7.3-9 参照)。なお、Day 6 以降、LTLS 又は CTLS の発症はなく、これらの症例は上記 (3) で示した症例と同一であった。

2.5.4.2.3.2 効果の持続

本剤は既承認適応症で使用実績があり、耐薬性に関する報告はない。また、がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制に使用する場合、投与期間は長期にならないことが想定される。

なお、本剤 60 mg の 1 日 1 回、6 日間経口投与により、血清尿酸値は治験薬服薬開始 6 日後検査 (Day 6) まで経時的に減少した。化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限を超えた被験者はいなかった。また、本剤群で腫瘍崩壊症候群を発症した被験者は 1 例であったが、血清尿酸値が検査基準値の上限を超えたことによる発症ではなかった。したがって、本剤 60 mg の 1 日 1 回、6 日間経口投与での服薬期間中の効果の持続が示唆された。

2.5.4.2.3.3 部分集団における有効性

TMX-67TLS-01 試験では、治験薬服薬前検査 (Day -1) の血清尿酸値 (7.0 mg/dL 以下、7.0 mg/dL を超える)、TLS 発症リスク分類 (中間リスク、高リスク)、原疾患 (白血病、リンパ腫、固形がん)、Day -1 の血清クレアチニン値 (基準値上限以下、基準値上限を超える)、Day -1 の eGFR (45 mL/min/1.73 m² 未満、45 mL/min/1.73 m² 以上 60 mL/min/1.73 m² 未満、60 mL/min/1.73 m² 以上 90 mL/min/1.73 m² 未満、90 mL/min/1.73 m² 以上)、性別、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、体重 (60 kg 未満、60 kg 以上) について投与群ごとに血清尿酸値 AUC の記述統計量を算出し、有効性を解析

した (2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 表 2.7.3-10 参照)。その結果、いずれの部分集団でも投与群間で統計的な有意差は認められなかった。部分集団ごとに見ると、Day -1 の血清尿酸値で両投与群とも 7.0 mg/dL を超える集団が 7.0 mg/dL 以下の集団より血清尿酸値 AUC が大きかった。また、性別では両投与群とも男性が女性より血清尿酸値 AUC が大きかった。

2.5.4.3 全試験を通してのまとめ

TMX-67TLS-01 試験では、本剤 60 mg を 1 日 1 回、化学療法の 24 時間前から 6 日間服薬したときの治験薬服薬前検査 (Day -1) から治験薬服薬開始 6 日後検査 (Day 6) 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検証された。

血清尿酸値は Day 6 まで経時的に減少し、化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限を超えた被験者はいなかった。また、本剤群で腫瘍崩壊症候群を発症した被験者は 1 例であったが、血清尿酸値が検査基準値の上限を超えたことによる発症ではなかった。

2.5.4.4 推奨用法・用量の検討

TLS に伴う重篤な病態は、腎臓において尿酸が結晶化して生じる急性腎不全である。急性腎不全発症のリスクを抑えるには、血清尿酸値の急激な上昇が生じないように、できるだけ低値に血清尿酸値をコントロールすることが重要である。

本剤の用量を設定するにあたり、アロプリノールの TLS に対する使用実態調査¹²⁾を行った。その結果、アロプリノールの処方量は、TLS 発症リスクによらず、ほぼすべての医師が 1 日 300 mg 以下と回答した。

アロプリノール 300 mg/日と本剤 40 mg/日又は 60 mg/日の血清尿酸変化率は、本剤の「痛風、高尿酸血症」の効能取得時に実施した第 II 相試験 (TMX-67-■ 試験) で比較しており、本剤 40 mg 又は 60 mg の 1 日 1 回投与は、アロプリノール 300 mg/日 (100 mg を 1 日 3 回投与) と投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率を比較した結果、同程度又はそれ以上であった²⁰⁾。

生活習慣病としての高尿酸血症と悪性腫瘍に対する化学療法に伴う高尿酸血症は、尿酸生成の機序は同一であるため、本剤 40 mg/日、60 mg/日の 1 日 1 回投与は、悪性腫瘍に対する化学療法に伴う高尿酸血症の予防・治療においても十分な有効性が得られると考えた。

「痛風、高尿酸血症」の効能取得時に実施した治験で、1 日 1 回 40 mg、60 mg で安全性に特筆すべき差はなかった。一方、悪性腫瘍に対する化学療法により急激に血清尿酸値が上昇し、腎臓に尿酸が結晶化することによる急性腎不全発症のリスクを抑えるために血清尿酸値を急激に低下させ、更に低値にコントロールできる用法・用量を選択することが重要になる。そのため、第 III 相臨床試験 (TMX-67TLS-01 試験) の用法・用量は、漸増法は用いずに、1 日 1 回 60 mg を選択することとした。

TMX-67TLS-01 試験の結果、有効性の主要評価項目である治験薬服薬前検査 (Day -1) から治験薬服薬 6 日後検査 (Day 6) 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 60 mg の非劣性が検証された。

2.5.4.5 有効性評価の結論

主に TLS 発症リスクが中間リスクの患者に対するがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制に対しては、アロプリノールの投与が推奨されている。本剤の投与対象と想定している患者層に、適応外ではあるがアロプリノールが一般的に使用されている現状などを考慮し、アロプリノールを対照とした非劣性試験 (TMX-67TLS-01 試験) を実施した。

TMX-67TLS-01 試験の有効性成績から、本剤はがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制において有効な薬剤であると考えられた。また、本剤の用法・用量は、がん化学療法開始の 1 日以上前から少なくとも 5 日目まで、1 日 1 回 60 mg を経口投与することが妥当と考えた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性は、国内で実施した化学療法 (分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬) 施行予定の悪性腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照試験 (TMX-67TLS-01 試験) の成績に基づいて評価した。なお、海外でメナリーニ社が実施した第 1 コースの化学療法が計画されている造血器腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照試験 (FLO-01 試験) を参考にした。FLO-01 試験の試験デザインを以下に示した。

<FLO-01 試験の試験デザイン>

第 1 コースの化学療法が計画されている造血器腫瘍患者に対してアロプリノールに対するフェブキソスタットの TLS の発症抑制効果を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、アロプリノール対照、並行群間比較、優越性検証試験とした。

対象集団は、造血器腫瘍に対する化学療法の第 1 コースが予定されており、TLS 発症リスクが中間リスク又は高リスクであり、登録時の血清尿酸値が 10 mg/dL 未満の、アロプリノール治療の対象となる又はラスブリカーゼの治療予定のない 18 歳以上の患者とした。

有効性の評価は、主要評価項目を治験薬服薬前検査時 (Day 1) ~ 評価日 (Day 8) の血清尿酸値 AUC 及び血清クレアチニン値の変化率とし、副次評価項目は治療効果が認められた被験者の割合、LTLS 評価及び CTLS 評価とした。なお、治療効果が認められた被験者は、化学療法開始日 (Day 3) から Day 8 まで血清尿酸値が 7.5 mg/dL 以下で維持された被験者と定義した。

フェブキソスタットの投与量は 120 mg/日であり、1 日 1 回投与で 7 日間服薬とした。アロプリノールの投与量は 200、300、600 mg/日のいずれかであり、200、300 mg/日の場合は 1 日 1 回投与、600 mg/日の場合は 1 日 2 回投与で 7 日間服薬とした。いずれも化学療法開始日の 2 日前 (Day 1) から治験薬服薬を開始し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、最大 9 日間の治験薬服薬を可とした。

TMX-67TLS-01 試験及び FLO-01 試験の概要を表 2.5-3 に示した。

表 2.5-3 TMX-67TLS-01 試験及びFLO-01 試験の概要

| | TMX-67TLS-01 試験 | FLO-01 試験 |
|-----------|---------------------------------|----------------------------------|
| 試験の相 | 第 III 相 | 第 III 相 |
| 治験デザイン | 多施設共同、非盲検、無作為化、 並行群間比較、非劣性検証 | 多施設共同、二重盲検、無作為化、 並行群間比較、優越性検証 |
| 対象患者 | 悪性腫瘍患者 (白血病、リンパ腫、固形がん) | 造血器腫瘍患者 |
| 被験薬の用法・用量 | 60 mg/日 6 日間 (最大 14 日間) | 120 mg/日 7 日間 (最大 9 日間) |

2.5.5.2 安全性の評価方法及び評価項目

すべての安全性評価項目に関する解析対象集団は、1 回以上治験薬の投与を受けた被験者集団とした。

安全性評価における TMX-67TLS-01 試験と FLO-01 試験での主な相違点は、治験薬との因果関係及び重症度の判定である。治験薬との因果関係は、TMX-67TLS-01 試験では「因果関係が否定できる」、「因果関係が否定できない」のどちらかで治験担当医師が判定し、合理的な判断に基づき「因果関係が否定できない」と判定された場合に副作用とした。FLO-01 試験では「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「可能性あり」、「多分関連なし」、「関連なし」、「不明」のいずれかで治験担当医師が判定し、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「可能性あり」、「不明」と判定された場合に副作用とした。重症度は、TMX-67TLS-01 試験では CTCAE v4.0-JCOG を用いて治験担当医師が Grade 1～5 で判定した。FLO-01 試験では治験担当医師が軽度、中等度、高度で判定した。

2.5.5.3 治験薬の曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性

2.5.5.3.1 治験薬の曝露状況

TMX-67TLS-01 試験では、本剤の投与量は 60 mg/日であり、1 日 1 回投与で 6 日間服薬とした。アロプリノールの投与量は 300 mg/日であり、1 日 3 回投与で 6 日間服薬とした。登録前検査の結果、腎機能が中等度～高度低下している被験者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) では、投与量は 200 mg/日とした。いずれも治験責任医師又は治験分担医師の判断により、最大 14 日間の治験薬服薬を可とした。

治験薬の総服薬量 (平均値±標準偏差) は、本剤群では $383.3 \pm 95.5 \text{ mg}$ 、アロプリノール群では $1928.0 \pm 668.2 \text{ mg}$ (300 mg 群: $1940.4 \pm 660.3 \text{ mg}$ 、200 mg 群: $1733.3 \pm 923.8 \text{ mg}$) であった。また、治験薬の総服薬量の最大値は、本剤群では 840 mg、アロプリノール 300 mg 群では 4200 mg、アロプリノール 200 mg 群では 2800 mg であった (2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 表 2.7.4-3 参照)。

FLO-01 試験では、フェブキソスタットの投与量は 120 mg/日であり、1 日 1 回投与で 7 日間服薬とした。アロプリノールの投与量は 200、300、600 mg/日のいずれかであり、200、300 mg/日の場合は 1 日 1 回投与、600 mg/日の場合は 1 日 2 回投与で 7 日間服薬とした。いずれも治験担当医師の判断により、最大 9 日間の治験薬服薬を可とした。

治験薬の曝露期間 (平均値±SD) は $7.6 \pm 0.92 \text{ 日}$ であり、投与群間に顕著な差は認められなかった (2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 表 2.7.4-5 参照)。

2.5.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

TMX-67TLS-01 試験では、有意水準 15%で統計的に有意となった項目は、年齢、身長、体重、既往歴の有無であった。年齢、身長、体重は本剤群、アロプリノール群でそれぞれ 64.6 歳、68.7 歳、161.87 cm、158.40 cm、60.18 kg、55.54 kg であった。「既往歴あり」であった被験者は本剤群で 4 例 (8.2%)、アロプリノール群で 10 例 (20.0%) であった (2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 表 2.7.4-6 参照)。

また、99 例中、10 例 (10.1%) は白血病、66 例 (66.7%) はリンパ腫、23 例 (23.2%) は固形がんであり、投与群間に差はなかった。TLS 発症リスクに関して、69 例 (69.7%) は中間リスク、30 例 (30.3%) は高リスクであった。治験薬服薬前検査 (Day -1) の血清尿酸値は、84 例 (84.8%) が 7.0 mg/dL 以下であり、15 例 (15.2%) が 7.0 mg/dL 超であった。

FLO-01 試験では、年齢、身長、体重、BMI の平均値はフェブキソスタット群、アロプリノール群でそれぞれ 58.5 歳、58.3 歳、168.8 cm、169.7 cm、73.5 kg、79.4 kg、25.8 kg/m²、27.6 kg/m² であった (2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 表 2.7.4-7 参照)。

また、346 例中、174 例 (50.3%) は慢性リンパ性白血病 (CLL)、113 例 (32.6%) はリンパ腫、59 例 (17.1%) は急性白血病 (AL) であった。AL 患者の割合はフェブキソスタット群がアロプリノール群よりも高く (フェブキソスタット群 : 19.7%、アロプリノール群 : 14.5%)、同様にリンパ腫の患者の割合もフェブキソスタット群がアロプリノール群よりも高かった (フェブキソスタット群 : 34.1%、アロプリノール群 : 31.2%)。一方、CLL 患者の割合はアロプリノール群が高かった (フェブキソスタット群 : 46.2%、アロプリノール群 : 54.3%)。TLS 発症リスクに関して、284 例 (82.1%) は中間リスク、62 例 (17.9%) は高リスクであった。治験薬服薬前検査時 (Day 1) の血清尿酸値は、303 例 (87.6%) が 7.5 mg/dL 以下であり、43 例 (12.4%) が 7.5 mg/dL 超であった (2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 表 2.7.4-8 参照)。

2.5.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

2.5.5.4.1 死亡

TMX-67TLS-01 試験では死亡例の報告はなかった。

FLO-01 試験では、6 例で死亡に至る有害事象が報告され、いずれもフェブキソスタット群であり、この群の 3.5%に相当した。6 例のうち 3 例 (症例 360106 肺炎、敗血症及び敗血症性ショック、症例 380605 心筋虚血及び急性心不全、症例 490103 血尿、敗血症及びショック) は治験期間中に死亡し、3 例 (症例 360403 気管支炎、症例 380901 心房細動、肺炎及び腎不全、症例 850104 発熱性好中球減少症、肺炎及び呼吸不全) は治験終了後に死亡した。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。FLO-01 試験の死亡率は、公表されている TLS 予防の臨床試験²¹⁾、²²⁾ 結果より予想される死亡率よりも低かった。また、フェブキソスタット群のみに死亡例が報告された理由としては、投与群間で造血器腫瘍や既往歴及び合併症が一樣でなかったこと、前化学療法や実施された化学療法の種類を限定していなかったことが想定され、フェブキソスタット投与によるものではないと考えた。

2.5.5.4.2 その他の重篤な有害事象

TMX-67TLS-01 試験では、その他の重篤な有害事象は本剤群では認められず、アロプリノール群で2例2件（敗血症1件、クリプトコッカス性真菌血症1件）認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

FLO-01 試験では、その他の重篤な有害事象がフェブキシostat群で17例22件発現したのに対し、アロプリノール群では6例8件であった（2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 表2.7.4-16参照）。これらの有害事象は、化学療法施行時に予想される事象及び対象となる被験者集団の合併症などから予想される事象であり、例外はフェブキシostat群の1例に発現した脳虚血であった。本事象は治験責任医師及び治験依頼者の両方で治験薬と多分関連なしと判断された。また、いずれの重篤な有害事象も投与中止には至らなかった。

なお、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.4.3 重要な有害事象/中止に至った有害事象

「他の重要な有害事象」の定義を、「何らかの処置（治験薬の服薬中止、減量、休薬又は重要な併用療法の追加）を必要としたすべての事象」及び「腫瘍崩壊症候群」とした。

TMX-67TLS-01 試験では、その他の重要な有害事象は本剤群では認められず、アロプリノール群で2例2件（下痢1件、嘔吐1件）認められた。下痢を発現した1例は投与を中止し、嘔吐を発現した1例は一時的に治験薬が服薬できなかった。また、腫瘍崩壊症候群が本剤群で1例（2.0%）1件、アロプリノール群で2例（4.0%）2件に認められた。いずれの事象もLTLSであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

FLO-01 試験では、フェブキシostat群で4例6件（腫瘍崩壊症候群、腎不全及び高リン酸塩血症各1件、血中尿酸減少3件）に減量に至る有害事象が発現し、アロプリノール群では同様の有害事象は発現しなかった。これらの有害事象のうち3件が治験薬と関連ありと判断され、いずれも血中尿酸減少であった。これらは同一の実施医療機関で連続して組み入れられた3例に発現した。治験薬と因果関係が否定された3件はすべて同一被験者に発現した腫瘍崩壊症候群、腎不全及び高リン酸塩血症であった。また、血尿、敗血症、ショックを発現した1例が投与中止に至った。これらの事象は重篤な有害事象であったが、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5 比較的良好みられる有害事象

2.5.5.5.1 主な有害事象及び副作用

TMX-67TLS-01 試験で、いずれかの投与群で5%以上に認められた有害事象を表2.5-4に示した。

比較的良好みられる有害事象は、白血球数減少（本剤群：53.1%、アロプリノール群：54.0%）が最も多かった。続いて、便秘（本剤群：32.7%、アロプリノール群：58.0%）、悪心（本剤群：28.6%、アロプリノール群：26.0%）、倦怠感（本剤群：20.4%、アロプリノール群：28.0%）、好中球数減少（本剤群：26.5%、アロプリノール群：24.0%）が多かった。これらの有害事象は化学療法施行

時に予想される事象及び対象となる被験者集団の合併症などから予想される事象であり、すべて治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）は本剤群 1 例 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、アロプリノール群に 1 例 1 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であり、投与群間で発現率に差はなかった。

表 2.5-4 比較的良好とみられる有害事象 [TMX-67TLS-01 試験]

| System Organ Class Preferred Term | TMX-67 群 N=49 | | | アロプリノール群 N=50 | | |
|--------------------------------------|------------------|------|----|------------------|------|----|
| | n | % | n* | n | % | n* |
| 血液およびリンパ系障害 | 15 | 30.6 | 19 | 17 | 34.0 | 26 |
| 貧血 | 5 | 10.2 | 5 | 11 | 22.0 | 11 |
| 発熱性好中球減少症 | 6 | 12.2 | 6 | 6 | 12.0 | 6 |
| 白血球減少症 | 4 | 8.2 | 4 | 3 | 6.0 | 3 |
| 好中球減少症 | 1 | 2.0 | 1 | 4 | 8.0 | 4 |
| 骨髄機能不全 | 3 | 6.1 | 3 | 2 | 4.0 | 2 |
| 代謝および栄養障害 | 17 | 34.7 | 19 | 20 | 40.0 | 29 |
| 高血糖 | 8 | 16.3 | 8 | 8 | 16.0 | 8 |
| 低カリウム血症 | 0 | 0.0 | 0 | 4 | 8.0 | 4 |
| 低ナトリウム血症 | 2 | 4.1 | 2 | 3 | 6.0 | 3 |
| 食欲減退 | 9 | 18.4 | 9 | 14 | 28.0 | 14 |
| 精神障害 | 4 | 8.2 | 4 | 5 | 10.0 | 5 |
| 不眠症 | 4 | 8.2 | 4 | 5 | 10.0 | 5 |
| 神経系障害 | 3 | 6.1 | 3 | 10 | 20.0 | 10 |
| 味覚異常 | 2 | 4.1 | 2 | 3 | 6.0 | 3 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 | 2.0 | 1 | 3 | 6.0 | 3 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 0.0 | 0 | 4 | 8.0 | 4 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 | 8.2 | 4 | 7 | 14.0 | 7 |
| しゃっくり | 4 | 8.2 | 4 | 7 | 14.0 | 7 |
| 胃腸障害 | 30 | 61.2 | 47 | 38 | 76.0 | 60 |
| 腹部不快感 | 3 | 6.1 | 3 | 3 | 6.0 | 3 |
| 便秘 | 16 | 32.7 | 16 | 29 | 58.0 | 29 |
| 下痢 | 7 | 14.3 | 7 | 7 | 14.0 | 8 |
| 悪心 | 14 | 28.6 | 14 | 13 | 26.0 | 13 |
| 口内炎 | 2 | 4.1 | 2 | 6 | 12.0 | 6 |
| 嘔吐 | 4 | 8.2 | 5 | 1 | 2.0 | 1 |
| 肝胆道系障害 | 4 | 8.2 | 4 | 8 | 16.0 | 8 |
| 肝機能異常 | 4 | 8.2 | 4 | 8 | 16.0 | 8 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0.0 | 0 | 3 | 6.0 | 3 |
| 脱毛症 | 0 | 0.0 | 0 | 3 | 6.0 | 3 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 | 32.7 | 19 | 20 | 40.0 | 22 |
| 倦怠感 | 10 | 20.4 | 10 | 14 | 28.0 | 14 |
| 浮腫 | 4 | 8.2 | 4 | 1 | 2.0 | 1 |
| 末梢性浮腫 | 2 | 4.1 | 2 | 5 | 10.0 | 5 |
| 発熱 | 3 | 6.1 | 3 | 2 | 4.0 | 2 |
| 臨床検査 | 34 | 69.4 | 62 | 33 | 66.0 | 69 |
| 血中尿素増加 | 3 | 6.1 | 3 | 2 | 4.0 | 2 |
| リンパ球数減少 | 9 | 18.4 | 9 | 11 | 22.0 | 11 |
| 好中球数減少 | 13 | 26.5 | 13 | 12 | 24.0 | 12 |
| 血小板数減少 | 6 | 12.2 | 6 | 14 | 28.0 | 14 |
| 体重増加 | 5 | 10.2 | 5 | 3 | 6.0 | 3 |
| 白血球数減少 | 26 | 53.1 | 26 | 27 | 54.0 | 27 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 | 6.1 | 3 | 1 | 2.0 | 1 |
| 注入に伴う反応 | 3 | 6.1 | 3 | 1 | 2.0 | 1 |

N : 総被験者数

n : 発現例数

n* : 発現件数

% : 発現率 = 発現例数(n) / 総被験者数(N) × 100

MedDRA version 16.0 を使用

FLO-01 試験で、いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.5-5 に、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象を表 2.5-6 に示した。

比較的良好にみられる有害事象は、好中球減少症 (20.8%)、貧血 (18.5%)、白血球減少症 (15.6%)、血小板減少症 (13.0%)、悪心 (12.4%)、発熱 (12.1%) であった。これらの有害事象のうち、好中球減少症 (フェブキシスタット群 : 17.9%、アロプリノール群 : 23.7%) を発現した患者の割合は、フェブキシスタット群よりアロプリノール群で高かった。貧血 (フェブキシスタット群 : 22.5%、アロプリノール群 : 14.5%) 及び発熱 (フェブキシスタット群 : 13.9%、アロプリノール群 : 10.4%) を発現した患者の割合は、アロプリノール群よりフェブキシスタット群で高かった。白血球減少症、血小板減少症、悪心については、投与群間に大きな差は認められなかった。

認められた有害事象は、併用した化学療法で予想される事象と大きく異ならなかった。

治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は各投与群 11 例 (6.4%) 計 22 例 (6.4%) に認められ、投与群間に差はなかった。

表 2.5-5 比較的良好にみられる有害事象 [FLO-01 試験]

| SOC | PT | Febuxostat (N=173) | Allopurinol (N=173) | Overall (N=346) |
|---|----------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Blood and lymphatic system disorders | Overall | 69/(39.9%) 164 | 61/(35.3%) 137 | 130/(37.6%) 301 |
| | - Anaemia | 39/(22.5%) 49 | 25/(14.5%) 31 | 64/(18.5%) 80 |
| | - Febrile neutropenia | 11/(6.4%) 13 | 7/(4.0%) 7 | 18/(5.2%) 20 |
| | - Leukopenia | 27/(15.6%) 28 | 27/(15.6%) 27 | 54/(15.6%) 55 |
| | - Neutropenia | 31/(17.9%) 33 | 41/(23.7%) 43 | 72/(20.8%) 76 |
| | - Thrombocytopenia | 25/(14.5%) 28 | 20/(11.6%) 21 | 45/(13.0%) 49 |
| Cardiac disorders | Overall | 11/(6.4%) 13 | 10/(5.8%) 12 | 21/(6.1%) 25 |
| Gastrointestinal disorders | Overall | 57/(32.9%) 101 | 50/(28.9%) 78 | 107/(30.9%) 179 |
| | - Constipation | 14/(8.1%) 16 | 11/(6.4%) 12 | 25/(7.2%) 28 |
| | - Diarrhoea | 16/(9.2%) 21 | 11/(6.4%) 13 | 27/(7.8%) 34 |
| | - Nausea | 22/(12.7%) 25 | 21/(12.1%) 23 | 43/(12.4%) 48 |
| | - Vomiting | 10/(5.8%) 11 | 12/(6.9%) 12 | 22/(6.4%) 23 |
| General disorders and administration site conditions | Overall | 40/(23.1%) 66 | 29/(16.8%) 47 | 69/(19.9%) 113 |
| | - Mucosal inflammation | 11/(6.4%) 11 | 3/(1.7%) 3 | 14/(4.0%) 14 |
| | - Pyrexia | 24/(13.9%) 26 | 18/(10.4%) 21 | 42/(12.1%) 47 |
| Infections and infestations | Overall | 24/(13.9%) 30 | 12/(6.9%) 14 | 36/(10.4%) 44 |
| Investigations | Overall | 36/(20.8%) 65 | 37/(21.4%) 59 | 73/(21.1%) 124 |
| | - Platelet count decreased | 10/(5.8%) 10 | 7/(4.0%) 7 | 17/(4.9%) 17 |
| Metabolism and nutrition disorders | Overall | 37/(21.4%) 64 | 33/(19.1%) 43 | 70/(20.2%) 107 |
| | - Hyperglycaemia | 6/(3.5%) 7 | 9/(5.2%) 10 | 15/(4.3%) 17 |
| | - Hyperphosphataemia | 9/(5.2%) 9 | 4/(2.3%) 4 | 13/(3.8%) 13 |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Overall | 13/(7.5%) 16 | 10/(5.8%) 11 | 23/(6.6%) 27 |
| Nervous system disorders | Overall | 24/(13.9%) 29 | 13/(7.5%) 16 | 37/(10.7%) 45 |
| | - Headache | 15/(8.7%) 16 | 5/(2.9%) 5 | 20/(5.8%) 21 |
| Psychiatric disorders | Overall | 6/(3.5%) 7 | 13/(7.5%) 13 | 19/(5.5%) 20 |
| Renal and urinary disorders | Overall | 13/(7.5%) 13 | 6/(3.5%) 6 | 19/(5.5%) 19 |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Overall | 12/(6.9%) 16 | 15/(8.7%) 16 | 27/(7.8%) 32 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Overall | 12/(6.9%) 19 | 14/(8.1%) 16 | 26/(7.5%) 35 |
| Vascular disorders | Overall | 12/(6.9%) 14 | 12/(6.9%) 14 | 24/(6.9%) 28 |

Note: Number of patient (Percentage calculated from the number of subjects in the respective group) | Number of TESSs

MedDRA version: 14.1

表 2.5-6 副作用一覧〔FLO-01 試験〕

| SOC | PT | Febuxostat (N=173) | Allopurinol (N=173) | Overall (N=346) |
|---|---|-----------------------|------------------------|--------------------|
| Blood and lymphatic system disorders | Overall | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Thrombocytopenia | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| Cardiac disorders | Overall | 2/(1.2%) 2 | 0/(0.0%) 0 | 2/(0.6%) 2 |
| | Bundle branch block left | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |
| | Sinus tachycardia | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |
| Gastrointestinal disorders | Overall | 3/(1.7%) 4 | 3/(1.7%) 5 | 6/(1.7%) 9 |
| | Abdominal pain upper | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.6%) 1 | 2/(0.6%) 2 |
| | Diarrhoea | 2/(1.2%) 2 | 1/(0.6%) 1 | 3/(0.9%) 3 |
| | Nausea | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.6%) 2 | 2/(0.6%) 3 |
| | Vomiting | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| General disorders and administration site conditions | Overall | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Oedema peripheral | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| Hepatobiliary disorders | Overall | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 2 | 1/(0.3%) 2 |
| | Cholestasis | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Hepatotoxicity | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| Investigations | Overall | 3/(1.7%) 3 | 5/(2.9%) 6 | 8/(2.3%) 9 |
| | Alanine aminotransferase increased | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Aspartate aminotransferase increased | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Blood urea increased | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Blood uric acid decreased | 3/(1.7%) 3 | 0/(0.0%) 0 | 3/(0.9%) 3 |
| | Gamma-glutamyltransferase increased | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | QRS axis abnormal | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | pH urine increased | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Metabolism and nutrition disorders | Overall | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.6%) 1 |
| Decreased appetite | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 | |
| Diabetes mellitus | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 | |
| Musculoskeletal and connective tissue disorders | Overall | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |
| | Muscular weakness | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |
| Psychiatric disorders | Overall | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| | Insomnia | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.6%) 1 | 1/(0.3%) 1 |
| Skin and subcutaneous tissue disorders | Overall | 1/(0.6%) 1 | 2/(1.2%) 2 | 3/(0.9%) 3 |
| | Hyperhidrosis | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |
| | Pruritus | 0/(0.0%) 0 | 2/(1.2%) 2 | 2/(0.6%) 2 |
| Vascular disorders | Overall | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |
| | Haemorrhage | 1/(0.6%) 1 | 0/(0.0%) 0 | 1/(0.3%) 1 |

Note: Number of patient (Percentage calculated from the number of subjects in the respective group) | Number of TESSs

Note: Treatment-related TESSs are those with relationship recorded as 'certainly related', 'probably related', 'possibly related' or 'unassessable/unclassifiable' on the AE page

MedDRA version: 14.1

2.5.5.5.2 重症度別及び因果関係別の有害事象

TMX-67TLS-01 試験では、重症度が Grade 3 以上の有害事象は本剤群で 38 例 (77.6%) 83 件、アロプリノール群で 38 例 (76.0%) 108 件であった (2.7.6.2.5 安全性 表 2.7.6-15 参照)。両投

与群とも、発現頻度の高かった有害事象は白血球数減少、好中球数減少、リンパ球数減少、白血球減少症、発熱性好中球減少症であり、SOCの血液およびリンパ系障害、臨床検査に関する有害事象であった。重症度が Grade 3 以上のすべての有害事象は、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

FLO-01 試験では、229 例 (66.2%) に有害事象が発現し、その多くが軽度及び中等度で、それぞれ 195 例 (56.4%) 及び 136 例 (39.3%) であった。これに対し重度の有害事象は 86 例 (24.9%) であった。各投与群での軽度の有害事象の割合は同等であり (フェブキシostat群 : 56.6%、アロプリノール群 : 56.1%)、中等度又は重度の割合はフェブキシostat群の方が高かった (中等度 : フェブキシostat群 41.0%、アロプリノール群 37.6% ; 重度 : それぞれ 31.2% 及び 18.5%)。

副作用の多くが軽度又は中等度で、中等度の割合はアロプリノール群の方が高かった [フェブキシostat群 2 例 (1.2%)、アロプリノール群 8 例 (4.6%)]。軽度及び中等度の主な副作用は下痢 [フェブキシostat群 2 例 (1.2%)、アロプリノール群 1 例 (0.6%)] 及び血中尿酸減少 [フェブキシostat群 3 例 (1.7%)] であった。重度の副作用はアロプリノール群で 2 例 (1.2%) 3 件 (悪心、胆汁うっ滞、肝毒性) 発現した。いずれも重篤でなく、投与中止には至らなかった。

2.5.5.5.3 器官別の有害事象

TMX-67TLS-01 試験で認められた有害事象について、SOC では、両投与群とも胃腸障害、臨床検査の発現頻度が高かった。また、胃腸障害、臨床検査よりは低い、血液およびリンパ系障害、代謝および栄養障害、並びに一般・全身障害および投与部位の状態の発現頻度が高かった。認められた有害事象は、ほとんどが化学療法施行時に予想される事象及び対象となる被験者集団の合併症などから予想される事象であった。

FLO-01 試験で認められた有害事象について、SOC では血液およびリンパ系障害、胃腸障害、臨床検査、代謝および栄養障害、一般・全身障害および投与部位の状態が多かった。これらの SOC のうち血液およびリンパ系障害 (フェブキシostat群 : 39.9%、アロプリノール群 : 35.3%)、胃腸障害 (フェブキシostat群 : 32.9%、アロプリノール群 : 28.9%)、一般・全身障害および投与部位の状態 (フェブキシostat群 : 23.1%、アロプリノール群 : 16.8%) に属する有害事象を発現した患者の割合は、アロプリノール群に比べてフェブキシostat群でわずかに高かった。臨床検査、代謝および栄養障害については投与群間に大きな差は認められなかった。

2.5.5.5.4 長期投与での安全性

がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制に使用する場合、投与期間は長期にならないことが想定される。なお、痛風、高尿酸血症の適応取得の治験では本剤 60 mg/日までの長期投与試験 (52 週間) を実施しており、長期投与したときの安全性に問題は認められなかった²³⁾。

2.5.5.6 臨床検査値の評価

TMX-67TLS-01 試験では、本剤群及びアロプリノール群間で特筆すべき検査値の差は認められなかった。CK について治験薬服薬開始 6 日後検査 (Day 6) でアロプリノール群が本剤群に比べ

て平均値が大きかったが、重篤な有害事象（クリプトコッカス性真菌血症）を発現した1例が高値（中央測定値：9032 U/L）であった影響によるものと考えた。また、服薬開始後に認められた各パラメータの平均値の変動については、血液学的検査の項目が化学療法の影響によるものと考えられる変動を示し、その変動は通常の化学療法を実施した際の変動から大きく逸脱したものではなかった。その他の項目の変動はいずれも軽微であり、臨床上問題となるものはなかった。治験担当医師により重篤と判断された臨床検査値の異常変動はなかった。

FLO-01 試験では、血液生化学的検査に関しては、LDH に治験薬服薬前検査時からの低下傾向が認められたが、投与群間で差は認められなかった。この低下傾向は造血器腫瘍全般に対する化学療法の効果として予想されたものであった。その他の血液生化学的検査項目で問題となる傾向は認められなかった。血液学的検査では、ヘモグロビン、ヘマトクリット、単球数、好中球数、リンパ球数、血小板数及び白血球数について低下傾向が認められた。ヘモグロビン、ヘマトクリット、単球数、好中球数では投与群間に差は認められず、リンパ球数、血小板数及び白血球数の低下傾向はいずれもフェブキシソスタット群が大きかった。被験者集団を考慮するとこの傾向は予想されたことであり、投与群間に認められた差は造血器腫瘍及び化学療法の違いによるものと考えられた。それ以外の血液学的検査項目で臨床上特筆すべき変化は認められなかった。尿検査項目では、投与群間で特筆すべき変化はなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

TMX-67TLS-01 試験では、バイタルサインの各測定項目の平均値及び標準 12 誘導心電図について、臨床上問題となる変動はなかった。

FLO-01 試験では、バイタルサインの平均値及び標準 12 誘導心電図所見について、臨床症状に関連する変化は認められなかった。

2.5.5.8 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 内因性要因

TMX-67TLS-01 試験で認められた有害事象を年齢、性別、BMI、治験薬服薬前検査（Day -1）の血清尿酸値、TLS 発症リスク分類、原疾患、臨床病期、病変のサイズ、Day -1 の血清クレアチニン値、Day -1 の eGFR、NYHA 分類、Performance status、合併症及び既往歴で層別解析を行い、これらの内因性要因の本剤の安全性に対する影響を検討した。いずれの層別解析においても、有害事象の発現率に大きな差は認められなかった。

2.5.5.8.2 過量投与

TMX-67TLS-01 試験及び FLO-01 試験とも、過量投与に関する新たな知見は得られていない。

2.5.5.8.3 離脱症状及び反跳現象

TMX-67TLS-01 試験及び FLO-01 試験とも、離脱症状及び反跳現象は検討していない。

2.5.5.8.4 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の傷害

TMX-67TLS-01 試験及び FLO-01 試験とも、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすと考えられる有害事象、並びに精神機能に傷害を与えると考えられる有害事象は認められなかった。

2.5.5.9 市販後使用経験

市販後の使用経験を 2.7.4.6 項に示した。

2.5.5.10 安全性評価の結論

TMX-67TLS-01 試験では、本剤 60 mg の 1 日 1 回、化学療法の 24 時間前から 6 日間の服薬により、有害事象は本剤群で 46 例 (93.9%) 252 件、アロプリノール群で 48 例 (96.0%) 304 件認められた。副作用は本剤群で 1 例 (2.0%) 2 件、アロプリノール群で 1 例 (2.0%) 1 件認められ、いずれも Grade 1 であった。有害事象、副作用とも投与群間で発現率に差は認められなかった。

死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤群では認められなかった。その他の重要な有害事象としては腫瘍崩壊症候群が本剤群で 1 例 1 件認められた。本事象は LTLS であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

ほとんどの有害事象が化学療法施行時に予想される事象及び対象となる被験者集団の合併症などから予想される事象であり因果関係は否定された。

また、フェブキソスタット 120 mg を 1 日 1 回、7 日間の服薬で実施した FLO-01 試験でも、重篤な有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定され、認められた有害事象は併用した化学療法で予想される事象と大きく異ならず、副作用発現率もアロプリノール群との差は認められなかったことから、フェブキソスタットに安全性上の懸念はなかった。

以上の結果から、がん化学療法施行予定の悪性腫瘍患者に化学療法の 24 時間前から本剤 60 mg を 1 日 1 回 6 日間経口投与することについて安全性上特に問題となる事象は認められず、本剤はがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制において安全に使用できる薬剤であると考えた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本剤のベネフィット

本邦で「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に対する適応を持つ薬剤としてラスブリカーゼがあるが、異種タンパク製剤であり、過敏症の懸念があることなどから、TLS 診療ガイドランスでは主に TLS 発症リスクが高リスクの場合に限って使用が推奨されている¹⁾。一方、ラスブリカーゼの使用が推奨されない場合（低リスク、中間リスク、及び使用禁忌などで高リスクであってもラスブリカーゼを使用しない場合）は、本邦で適応を取得しており、かつ使用が推奨されている薬剤はない。TLS 診療ガイドランスでは、そのような場合に本剤又はアロプリノールの使用が推奨されており¹⁾、適応外ながら使用されているのが現状である¹²⁾。

国内第 III 相試験で、TLS 発症リスク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の悪性腫瘍患者を対象として、化学療法施行時の本剤の血清尿酸値低下作用をアロプリノールと比較したところ、本剤は 1 日 1 回投与、アロプリノールは 1 日 3 回投与で、がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制効果に違いは見られなかった。また、本剤群では、腎機能に応じて用量を調節しなくても安全性に問題はなかった。高リスク患者は TLS の発症リスクが高く、十分に血清尿酸値を下げる必要がある。本剤には尿酸を直接分解する作用はないため、高リスクでラスブリカーゼが使用可能な場合には、ラスブリカーゼを使用すべきと考える。ただし、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者にラスブリカーゼを再度投与した際に重篤なアレルギー症状の発現報告があるため、ラスブリカーゼの治療歴がある患者には再使用できない。また、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者には、投与禁忌となっている¹⁶⁾。国内第 III 相試験では、ラスブリカーゼを使用する予定のない高リスク患者でも本剤投与により血清尿酸値が十分にコントロールされていた。これらの国内第 III 相試験結果から、本剤は嘔気・嘔吐の発現する可能性の高い化学療法施行中の患者にとって、1 日 1 回という負担の少ない投与で、血清尿酸値を十分に低下させることが期待される。また、複数の抗がん剤を複雑な用法で組み合わせて使用することが多い医師にとって、患者の腎機能に応じた用量調節を行うことなく使用可能である本剤は利便性が高い。

以上のことから、本剤は「化学療法を施行予定の悪性腫瘍患者（ただし、高リスク患者はラスブリカーゼを使用する予定のない者に限る）」に対して、がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症を抑制することができると考えた。

2.5.6.2 本剤のリスク

国内第 III 相試験では、本剤はアロプリノールと同様の安全性を示した。ほとんどの有害事象が化学療法施行時に予想される事象及び対象となる被験者集団の合併症などから予想される事象であり、本剤との因果関係は否定された。海外第 III 相試験では、フェブキシソスタット及びアロプリノールの両群ともに安全性上の懸念はなく、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TESS (treatment-emergent signs and symptoms) は発現しなかった。有害事象は主として併用する化学療法で生じると予想されるものであり、治験薬と因果関係のある有害事象発現率は、両群でほぼ同じであった。これらの国内外で行われた第 III 相試験での対象は、いずれも悪性腫瘍患者であり、本剤の「痛風・高尿酸血症」適応取得に関する治験からは除外していた患者である。今回、悪性腫瘍患者を組み入れた治験を初めて実施したが、国内外第 III 相試験において新たな安全性上の懸念は生じなかった。しかしながら、治験に組み入れた症例数は多くはないことから、今後新たな安全性上の問題が発生する可能性は否定できないため、継続して安全性情報の集積や再評価が必要と考える。

これに加え、本剤の「痛風・高尿酸血症」適応における自発報告、特定使用成績調査、文献情報などから、悪性腫瘍患者に使用された情報を抽出して評価した。ただし、合併症に SOC で「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」があることを抽出条件としたため、国内外第 III 相試験の患者層とは厳密には一致しない。抽出された患者では、肝機能異常、関

節痛、血圧低下、倦怠感、腎機能障害、痛風関節炎などの発現が認められたものの、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

本剤の痛風・高尿酸血症患者でのリスクとして痛風関節炎（痛風発作）が存在する。痛風関節炎は、尿酸塩結晶が誘発する急性関節炎であり、疼痛が激しく短期間ではあるが痛風・高尿酸血症患者の生活の質を著しく低下させる²⁴⁾。痛風関節炎の原因は高尿酸血症であるため、その再発抑制には尿酸降下薬が用いられるが、急激な血清尿酸値の低下は痛風関節炎を発症させることが知られており^{25)、26)}、その発症リスクは、血清尿酸値の高さと持続時間に依存する²⁷⁾。このため、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン²⁷⁾では尿酸降下薬を少量（通常用量の1/6～1/2）から開始し、徐々に増量することが推奨されている。実際、痛風・高尿酸血症患者に本剤を使用する場合は、1日1回10 mgより開始し、徐々に増量して1日1回40 mgで維持するよう定めている。一方、今回適応追加を企図している効能・効果の投与対象者は悪性腫瘍患者であり、一般に長期間の高尿酸血症状態ではなく、尿酸塩結晶を有していないため、急激に血清尿酸値を低下させても痛風関節炎を発症する恐れはない²⁷⁾。したがって、今回適応追加を企図している効能・効果においては、痛風関節炎は本剤のリスクとは考えておらず、投与方法も少量から徐々に増量する方法とはしていない。

今回の適応追加により、重要な特定されたリスクや重要な潜在的リスクとして新たに追加すべきものはない。これまでの本剤の安全性情報を総合し、本剤の重要な特定されたリスクは、肝機能障害、過敏症、痛風関節炎（痛風・高尿酸適応対象のみ）、アザチオプリン/メルカプトプリンとの相互作用と考える。また、本剤の重要な潜在的リスクは、腎機能障害、血球減少、心血管系の事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症と考える。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクの結論

国内第III相試験では、本剤は1日1回投与で、腎機能による用量調節を行うことなく、アロプリノールと同様の有効性・安全性を有していることが示された。また、ラスブリカーゼを使用する予定のないTLS発症リスクが高リスクの患者でも十分な尿酸値の低下を示した。既承認の適応症を含め、本剤のリスクとして抽出されている事象はあるものの、国内外第III相試験では悪性腫瘍患者特有の安全性上大きな懸念はなかった。今後も継続して安全性情報の収集や再評価が必要ではあるが、TLSは生命を脅かす事象のため、化学療法に際して血清尿酸値を適切にコントロールすることは重要であり、本剤のベネフィットはリスクを上回っていると考えられる。したがって、がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制に対して、本剤は1日1回投与で有効かつ安全な薬剤であり、臨床現場での有用性が期待できる。

2.5.7 参考文献

- 1) 腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドライン 日本臨床腫瘍学会 [5.4-1]
- 2) Zhao L, Takano Y, Horiuchi H. Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway [abstract]. Arthritis Rheum. 2003; 48(Suppl 9): S531. Abstract 1352. [5.4-2]

- 3) Kelley WN, Beardmore TD, Fox IH, Meade JC. Effect of allopurinol and oxipurinol on pyrimidine synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochem Pharmacol* 1971; 20(7): 1471-8. [5.4-3]
- 4) Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem*. 2003; 278(3): 1848-55. [5.4-4]
- 5) Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review (2008) *J Clin Oncol*. 26, 2767-78. [5.4-5]
- 6) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010 May;149(4):578-86. [5.4-6]
- 7) Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2015 Jun;169(5):661-71 [5.4-7]
- 8) Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *The American Journal of Medicine*. 1993;94:133-9. [5.4-8]
- 9) Mitchell S, Cairo and Michael Bishop. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol*. 2004;127:3-11. [5.4-9]
- 10) 総務省 統計局統計調査部国勢統計課, 年齢 (各歳), 男女別人口及び人口性比—総人口, 日本人人口 (平成 24 年 10 月 1 日現在) [5.4-10]
- 11) Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H and The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2007: A Study of 21 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 43(3): 328-336, 2013. [5.4-11]
- 12) がん治療に関するアンケート (社内資料) [5.4-12]
- 13) Yasuhiro T, Tomio N, Akiko I, Hideaki T. Trends in Lung Cancer Incidence by Histological Type in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2008 August; 38(8): 534-39. [5.4-13]
- 14) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4207-13. [5.4-14]
- 15) グラクソ・スミスクライン株式会社, ザイロリック[®]錠 50/ザイロリック[®]錠 100 添付文書 (2015 年 3 月改訂 第 16 版) [5.4-15]
- 16) サノフィ株式会社, ラスリテック[®]点滴静注用 1.5 mg/ラスリテック[®]点滴静注用 7.5 mg 添付文書 (2015 年 5 月改訂 第 3 版) [5.4-16]

- 17) Takai M, Yamauchi T, Ookura M, Matsuda Y, Tai K, Kishi S, Yoshida A, Iwasaki H, Nakamura T, Ueda T. Febuxostat for management of tumor lysis syndrome including its effects on levels of purine metabolites in patients with hematological malignancies - a single institution's, pharmacokinetic and pilot prospective study. *Anticancer Research* 34:7287-7296(2014). [5.4-17]
- 18) 対面助言議事録（平成 年 月 日） [CTD1.13.2-1]
- 19) CKD 診療ガイド 2012 日本腎臓学会編 [5.4-18]
- 20) Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y. An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4 Suppl 2):S44-9. [5.4-19]
- 21) Goldman SC, Holcenber JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL et al. A randomized comparison between Rasburicase and Allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumour lysis. *Blood*. 2001;97:2998-3003. [5.4-20]
- 22) Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, Camitta B, Pui CH. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitekt), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005 Jan;19(1):34-8. [5.4-21]
- 23) Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y. Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout. *J Clin Rheumatol*. 2011 Jun;17(4 Suppl 2):S50-6. [5.4-22]
- 24) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 2012年追補版 [5.4-23]
- 25) Gutman AB, Yu TF: Uric acid nephrolithiasis. *Am J Med* 45: 756-779, 1968. [5.4-24]
- 26) Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, et al. Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment. *Adv Exp Med Biol* 1998; 431: 13-18. [5.4-25]
- 27) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 [5.4-26]