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

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

帝人ファーマ株式会社

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当する資料はない。

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

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

帝人ファーマ株式会社

2.7.2 臨床薬理試験

該当する資料はない。

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

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザイン 5
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.2.1 TMX-67TLS-01 試験 8
2.7.3.2.2 FLO-01 試験 9
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.3.3.1 試験対象集団 10
2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びその他の基準値の特性 10
2.7.3.3.1.2 投与量 13
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 14
2.7.3.3.2.1 主要評価項目 14
2.7.3.3.2.2 副次評価項目 15
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 24
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 24
2.7.3.6 付録 24

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
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
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group：米国がん臨床試験グループ
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
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
P	Phosphorus：リン
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」
SD	Standard deviation：標準偏差
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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）は、悪性腫瘍の治療などで腫瘍細胞が急速に崩壊した結果、細胞内成分（核酸、リン、カリウムなど）とその代謝産物（尿酸など）が生体の処理能力を超えて体内に蓄積し、多彩な病態を生じる症候群である[1)]。TLS では、腎尿細管で尿酸が結晶化することによる急性腎不全など、重篤な症状を呈する場合があるため、悪性腫瘍の種類、腫瘍細胞量、治療方法、患者の腎機能の状態などから、TLS 発症リスク（低、中間、高）を予測し、それぞれの発症リスクに応じた適切な予防処置を施すことが重要であるとされている[2)、3)]。

一般的な予防処置として、補液による尿量の確保に加えて、中間リスク患者では尿酸生成抑制薬［キサンチン酸化還元酵素（以下、XOR）阻害剤］であるアロプリノールの使用、高リスク患者に対しては、尿酸分解酵素製剤であるラスブリカーゼの使用が「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス」（以下、TLS 診療ガイダンス）で推奨されている[3)]。

また近年、帝人ファーマ株式会社が開発した、アロプリノールとは全く異なる化学構造を有する XOR 阻害剤であるフェブキソスタット[4)]も、アロプリノールと同様に実臨床の現場で使用されている。しかし、ラスブリカーゼが悪性腫瘍患者の化学療法に伴う高尿酸血症治療薬として開発されたのに対し[5)]、アロプリノールとフェブキソスタットは化学療法に伴う高尿酸血症に対する適応を有しておらず、適応外使用されているのが現状である。フェブキソスタットは、痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験で血中尿酸低下作用と良好な忍容性を認め、また腎臓だけでなく胆汁排泄経路も有するため、中等度の腎機能低下患者でも、血中尿酸低下作用は影響を受けず忍容性も良好であった。

本剤（販売名：フェブリク®錠、治験成分記号：TMX-67）が「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認を取得するまでの臨床試験成績及び独立行政法人　医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ、化学療法施行予定の悪性腫瘍患者に対する本剤 60 mg（1 日 1 回）の有効性及び安全性を検討するために、アロプリノール 300 mg（100 mg を 1 日 3 回）を対照とし、血清尿酸値 AUC を主要評価項目とした非劣性検証試験（TMX-67TLS-01 試験）を計画した。

なお、安全性評価の参考資料とした、化学療法が予定されている造血器腫瘍患者を対象とした海外アロプリノール対照試験（FLO-01 試験）についても記載した。

試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　化学療法が予定されている悪性腫瘍患者を対象とした有効性評価に用いた試験

区分	試験番号 報告書番号	治験 デザイン	被験 者数	用法・用量	主要評価項目
国内	TMX-67TLS-01 5.3.5.1-1 評価	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間比較	99	本剤： 60 mg/日 アロプリノール： 300 mg/日又は 200 mg/日 6 日間（最大 14 日間）	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

2.7.3.1.1 試験デザイン

（1）試験デザインの概略

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 2.7.3-1 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。

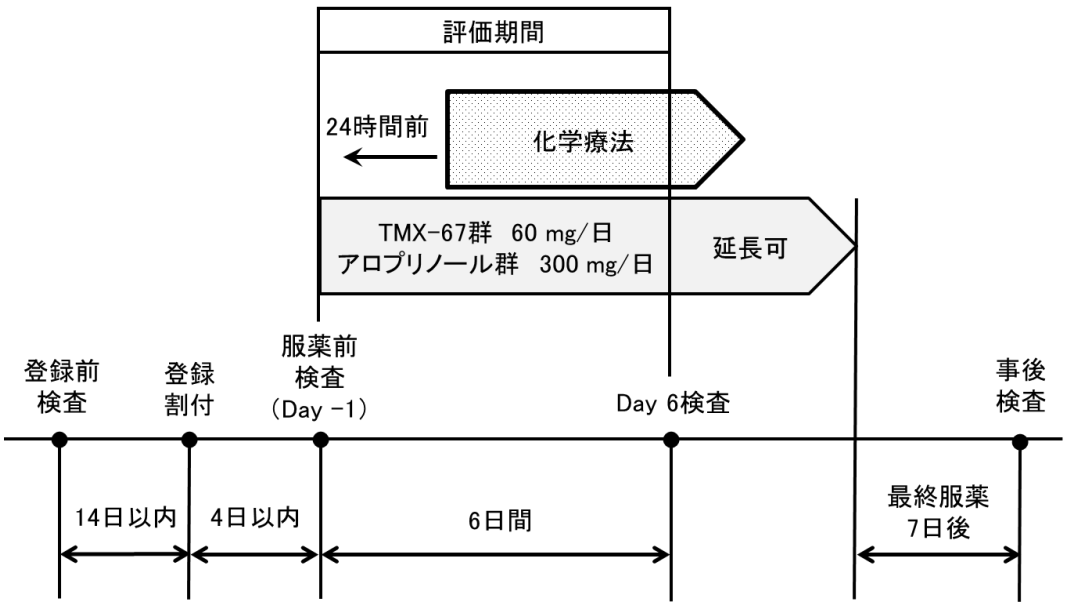


図 2.7.3-1 治験デザイン〔TMX-67TLS-01 試験〕

FLO-01 試験では、化学療法の第 1 コース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血清尿酸値及び腎機能の維持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。

（2）対象

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である、20 歳以上（同意取得時）の患者を対象とした。

化学療法第 2 コース以降では腫瘍量の減少などの理由から、TLS を発症する可能性が低いため、本治験では第 1 コースの化学療法が計画されている者を対象とした。また、TLS

中間リスク患者に対してアロプリノールの使用が推奨されていること[3)]、本剤がアロプリノールと同じ機序（XOR 阻害）で血清尿酸低下作用を示すことから、中間リスク患者を対象とした。更に、高リスク患者に対してはラスブリカーゼの使用が推奨されているが[3)]、患者背景、病状などを総合的に勘案して、一部アロプリノールが使用されている現状を踏まえ、高リスク患者のうちラスブリカーゼを使用する予定がない患者を対象として設定した。

なお、小児での本剤の安全性が確立されていないこと、及び本治験では被験者本人からの同意取得を前提としたことから、未成年者は本治験の対象から除外した。

FLO-01 試験では、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 歳以上の患者を対象とした。

（3）用法・用量

TMX-67TLS-01 試験では、本剤群は 20 mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 1 回（60 mg/日）、原則として朝食後に服薬した。

アロプリノール群は 100 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 3 回（300 mg/日）、原則として毎食後に服薬した。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≦eGFR＜45 mL/min/1.73 m^2）では、アロプリノール 100 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回（200 mg/日）、原則として朝、夕食後に服薬した。

どちらの群も、化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に服薬を開始し、6 日間服薬した（Day -1～Day 5）。なお、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）の治験薬服薬を可とした。

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低下させる必要があるため、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、減量が必要となることがある。このため、腎機能障害の重篤度を CKD 診療ガイド[6)]を参考に判断し、腎機能が中等度～高度に低下している患者（30≦eGFR＜45 mL/min/1.73 m^2）では、アロプリノールの服薬量は 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り、既に生成された尿酸を分解する作用は無い。したがって、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のが望ましい。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）[2)、3)]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）の治験薬服薬を可とした。

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 日間服薬であった。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 日間服薬であった。治験責任医師は、無作為化時に被験者への適切な投与用量（標準用量、高用量、低用量）を選択し、投与中はいつでも減量可能とした。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。

（4）有効性評価項目

TMX-67TLS-01 試験では、主要評価項目は治験薬服薬前検査（Day -1）～治験薬服薬開始 6 日後検査（Day 6）の血清尿酸値 AUC とした。

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重要であるため、Day -1 から Day 6 までを評価期間とした。また、本剤のアロプリノール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。

副次評価項目は、（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、（2）治験薬服薬開始時から 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を超えた被験者の割合、（3）治験薬服薬開始時から Day 6 において、Laboratory TLS（以下、LTLS）又は Clinical TLS（以下、CTLS）を発症した被験者の割合、（4）治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了（治験薬服薬期間延長時）において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者の割合、とした。

FLO-01 試験では、主要評価項目は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た。また、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。

（5）併用禁止治療・併用制限治療

TMX-67TLS-01 試験では、治験薬の有効性の評価に影響を及ぼす可能性があると考えられるため[7)]、登録前検査（血清尿酸値）の 2 週間前から治験薬服薬終了時まで、治験薬以外の尿酸降下薬、メルカプトプリン水和物、アザチオプリンの使用を禁止した。

また、登録前検査（血清尿酸値）の 2 週間前から治験薬服薬終了時まで、血中尿酸値に影響を及ぼす降圧剤（ロサルタン）、尿酸排泄に影響する消炎鎮痛剤（サリチル酸誘導体（アスピリン、PL 顆粒など））、尿酸排泄に影響する抗結核薬（ピラジナミド、エタンブトール）、その他の血中尿酸値に影響を及ぼす薬剤（アトルバスタチン、フェノフィブラート、ミゾリビン、シクロスポリン、ニコチン酸系製剤、テオフィリン）の新たな使用、用

法・用量の変更を禁止した。

FLO-01 試験では、他の治験薬、尿酸降下薬（ラスブリカーゼ、プロベネシドなど）、メルカプトプリン水和物、アザチオプリンの使用を禁止した。

（6）統計解析方法

TMX-67TLS-01 試験では、登録された症例のうち、治験薬の投与が一度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、FAS のうち、治験実施計画書から大きな逸脱のない症例の集団を有効性評価に関する治験実施計画書適合集団（Per Protocol Set：以下、PPS）と定義し、副次的に 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 Day -1 の血清尿酸値で調整して算出した。

FLO-01 試験では、有効性の主要評価の解析対象は Intent-to-Treat（ITT）とした。また、治験実施計画書に適合した患者の集団を PPS と定義し、有効性の主要評価の解析を実施した。

主要評価項目（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）について、投与群間差の両側 95%信頼区間を算出した。信頼区間は TLS 発症リスク及び血清尿酸値で調整して算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 TMX-67TLS-01 試験

解析対象は、登録された 100 例のうち文書同意に不備があった GCP 不遵守例 1 例を除く 99 例（本剤群 49 例、アロプリノール群 50 例）であった。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）について、主要解析では本剤群で 479.82±13.26 mg·h/dL、アロプリノール群で 513.44±13.13 mg·h/dL であった。投与群間差の最小二乗平均値は 33.61 mg·h/dL、その 95%信頼区間は-3.45～70.67 であった。本治験では非劣性マージンを 150 mg·h/dL と設定したが、信頼区間の下限は-150 mg·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。また、PPS による解析、異なるモデルによる解析の感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた。

副次評価項目は、いずれも投与群間で統計的な有意差は認められなかった。

本剤群、アロプリノール群ともに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。また、LDH は化学療法開始日（Day 1）以降、経時的に減少し、血清クレアチニン値、血清電解質はほぼ一定で推移した。

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%）1 件、アロプリノール群で 3 例（6.0%）3 件であった。該当した被験者はいずれも 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 が高値であったために 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。

治験薬服薬期間中に LTLS 又は CTLS を発症した被験者は本剤群で 1 例（2.0%）1 件、アロプリノール群で 2 例（4.0%）2 件であった。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/日投与群）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。

部分集団解析では、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 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、90 mL/min/1.73 m^2 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た。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。

2.7.3.2.2 FLO-01 試験

有効性解析では、投与期間全体にわたる血清尿酸値のコントロールに関して、フェブキソスタットのベネフィットがアロプリノールを上回るという明確な結果が示された。また、両投与群とも腎機能の悪化は認められなかった。

主要解析について、血清尿酸値 AUC の平均値（±SD）はフェブキソスタット群が 514.0±225.71 mg·h/dL、アロプリノール群が 708.0±234.42 mg·h/dL であり、統計的に有意に小さかった（$p<0.0001$、ANCOVA モデルによる）。治験薬服薬開始 1 日後（Day 2）から評価日（Day 8）までの血清尿酸値の平均値は、各時点でフェブキソスタット群がアロプリノール群よりも有意に低かった。治験薬服薬前検査時（Day 1）から Day 8 までの血清クレアチニン値の変化率（平均値±SD）は、各時点で投与群間に統計的な有意差は認められなかった（それぞれ-0.83±26.977%及び-4.92±16.695%、$p=0.0903$、ANCOVA モデルによる）。また、Day 1 から Day 8 までの血清クレアチニン値の平均値

の変化は、両投与群とも小さく、どの時点においても統計的な有意差は認められなかった。なお、PPS による解析の感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた。

副次解析では、治療効果が認められた被験者の割合について投与群間に統計的な有意差は認められなかった（p=0.1993）。治療不成功率は低く（2.9%）、フェブキソスタット群がアロプリノール群よりも低かったが、投与群間に統計的な有意差は認められなかった（それぞれ 1.7%、4.0%）。なお、治療不成功は 2 回以上連続して血清尿酸値が欠測又は 7.5 mg/dL を越えたことと定義した。LTLS の発現率（フェブキソスタット群：8.1%、アロプリノール群：9.2%、p=0.8488）及び CTLS の発現率（フェブキソスタット群：1.7%、アロプリノール群：1.2%、p=1.0000）のいずれも投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

探索的解析では、主要解析と同様の結果が、基準値の特性（血清尿酸値、TLS 発症リスク、血清クレアチニン値、ECOG PS スコア、及び疾患の種類）別の部分集団においても確認された。例外は、血清クレアチニン値が基準値上限を超えた患者及び PS=3 であった患者の部分集団であったが、これらの部分集団の症例数は少なかった（それぞれ n=16 及び n=9）。これらの部分集団において、いずれの共主要変数にも統計的な有意差は認められなかった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的及びその他の基準値の特性

TMX-67TLS-01 試験では、104 例をスクリーニングし、100 例が登録された。割付けた被験者数は本剤群が 49 例、アロプリノール群が 51 例であり、すべての被験者が治験薬を服薬した。なお、アロプリノール群の 1 例は、文書同意に不備があったため GCP 不遵守例として取り扱い、すべての解析から除外した。治験薬服薬開始後に中止した被験者は 2 例であり、いずれもアロプリノール群であった。

人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）を表 2.7.3-2 に示した。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、BMI、既往歴有無であった。

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、投与群間に差は認められなかった。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。

表 2.7.3-2 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
年齢(歳)					
被験者数	49	50	99	F=2.91	P=0.091
平均値	64.6	68.7	66.7	DF=1	
標準偏差	13.3	10.1	11.9		
中央値	67.0	71.0	69.0		
最小値	22	30	22		
最大値	87	84	87		
年齢(歳)					
25 未満	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	X^2=3.51	P=0.743
25 以上 35 未満	2 (4.1%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	DF=6	
35 以上 45 未満	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)		
45 以上 55 未満	3 (6.1%)	3 (6.0%)	6 (6.1%)		
55 以上 65 未満	13 (26.5%)	10 (20.0%)	23 (23.2%)		
65 以上 75 未満	17 (34.7%)	22 (44.0%)	39 (39.4%)		
75 以上	12 (24.5%)	14 (28.0%)	26 (26.3%)		
年齢(歳)					
65 未満	20 (40.8%)	14 (28.0%)	34 (34.3%)		P=0.208
65 以上	29 (59.2%)	36 (72.0%)	65 (65.7%)		
性別					
男	30 (61.2%)	27 (54.0%)	57 (57.6%)		P=0.544
女	19 (38.8%)	23 (46.0%)	42 (42.4%)		
身長(cm)					
被験者数	49	50	99	F=3.36	P=0.070
平均値	161.87	158.40	160.12	DF=1	
標準偏差	10.12	8.66	9.52		
中央値	164.70	158.90	160.00		
最小値	135.2	142.4	135.2		
最大値	180.2	178.0	180.2		
体重(kg)					
被験者数	49	50	99	F=4.26	P=0.042
平均値	60.18	55.54	57.84	DF=1	
標準偏差	13.07	8.98	11.38		
中央値	58.70	54.35	57.20		
最小値	36.7	34.9	34.9		
最大値	88.9	72.9	88.9		
BMI(kg／m^2)					
被験者数	49	50	99	F=1.67	P=0.199
平均値	22.87	22.02	22.44	DF=1	
標準偏差	4.13	2.20	3.31		
中央値	22.26	21.81	22.00		
最小値	16.4	17.2	16.4		
最大値	32.5	26.0	32.5		
BMI(kg／m^2)					
18.5 未満	8 (16.3%)	3 (6.0%)	11 (11.1%)	X^2=10.62	P=0.014
18.5 以上 25.0 未満	26 (53.1%)	41 (82.0%)	67 (67.7%)	DF=3	
25.0 以上 30.0 未満	12 (24.5%)	6 (12.0%)	18 (18.2%)		
30.0 以上	3 (6.1%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

表 2.7.3-2 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕（続き）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
被験者数	49	50	99	F=0.17	P=0.683
平均値	5.65	5.52	5.59	DF=1	
標準偏差	1.35	1.76	1.56		
中央値	5.50	5.35	5.40		
最小値	3.2	2.4	2.4		
最大値	8.9	10.7	10.7		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
7.0 以下	43 (87.8%)	41 (82.0%)	84 (84.8%)		P=0.577
7.0 を超える	6 (12.2%)	9 (18.0%)	15 (15.2%)		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
7.5 以下	44 (89.8%)	45 (90.0%)	89 (89.9%)		P=1.000
7.5 を超える	5 (10.2%)	5 (10.0%)	10 (10.1%)		
TLS 発症リスク分類					
低リスク	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	X^2=0.00	P=0.947
中間リスク	34 (69.4%)	35 (70.0%)	69 (69.7%)	DF=1	
高リスク	15 (30.6%)	15 (30.0%)	30 (30.3%)		
評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
原疾患					
白血病	5 (10.2%)	5 (10.0%)	10 (10.1%)	X^2=0.03	P=0.983
リンパ腫	33 (67.3%)	33 (66.0%)	66 (66.7%)	DF=2	
固形がん	11 (22.4%)	12 (24.0%)	23 (23.2%)		
臨床病期					
Ⅰ期又はⅡ期	7 (14.3%)	14 (28.0%)	21 (21.2%)	X^2=3.44	P=0.179
Ⅲ期又はⅣ期	26 (53.1%)	19 (38.0%)	45 (45.5%)	DF=2	
リンパ腫でない	16 (32.7%)	17 (34.0%)	33 (33.3%)		
病変のサイズ					
bulky 病変なし	25 (51.0%)	28 (56.0%)	53 (53.5%)	X^2=0.88	P=0.643
bulky 病変あり	8 (16.3%)	5 (10.0%)	13 (13.1%)	DF=2	
リンパ腫でない	16 (32.7%)	17 (34.0%)	33 (33.3%)		
Day -1 の血清クレアチニン値 (mg/dL)					
被験者数	49	50	99	F=0.57	P=0.452
平均値	0.799	0.766	0.782	DF=1	
標準偏差	0.233	0.198	0.215		
中央値	0.740	0.725	0.740		
最小値	0.35	0.38	0.35		
最大値	1.41	1.34	1.41		
Day -1 の血清クレアチニン値 (mg/dL)					
基準値上限*以下	42 (85.7%)	45 (90.0%)	87 (87.9%)		P=0.554
基準値上限*を超える	7 (14.3%)	5 (10.0%)	12 (12.1%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

表 2.7.3-2 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕（続き）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)					
被験者数	49	50	99	F=0.01	P=0.905
平均値	72.79	72.31	72.54	DF=1	
標準偏差	20.26	19.63	19.85		
中央値	69.65	69.98	69.65		
最小値	40.2	34.2	34.2		
最大値	148.8	121.1	148.8		
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)					
45 未満	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (4.0%)	X^2=1.89	P=0.595
45 以上 60 未満	10 (20.4%)	13 (26.0%)	23 (23.2%)	DF=3	
60 以上 90 未満	30 (61.2%)	25 (50.0%)	55 (55.6%)		
90 以上	8 (16.3%)	9 (18.0%)	17 (17.2%)		
NYHA 分類					
心疾患なし	45 (91.8%)	42 (84.0%)	87 (87.9%)	X^2=1.69	P=0.429
Ⅰ度	3 (6.1%)	7 (14.0%)	10 (10.1%)	DF=2	
Ⅱ度	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)		
Ⅲ度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Ⅳ度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Performance Status					
0	26 (53.1%)	25 (50.0%)	51 (51.5%)	X^2=0.37	P=0.830
1	19 (38.8%)	22 (44.0%)	41 (41.4%)	DF=2	
2	4 (8.2%)	3 (6.0%)	7 (7.1%)		
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
合併症					
なし	2 (4.1%)	3 (6.0%)	5 (5.1%)		P=1.000
あり	47 (95.9%)	47 (94.0%)	94 (94.9%)		
既往歴					
なし	45 (91.8%)	40 (80.0%)	85 (85.9%)		P=0.148
あり	4 (8.2%)	10 (20.0%)	14 (14.1%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

2.7.3.3.1.2 投与量

TMX-67TLS-01 試験での治験薬の服薬率、服薬日数、総服薬量の集計結果を表 2.7.3-3 に示した。治験薬服薬開始日（Day -1）から治験薬服薬開始 5 日後（Day 5）までの服薬率は本剤群で全症例が 100%、アロプリノール（300 mg/日）群で 97%（平均値）、100%（中央値）、アロプリノール（200 mg/日）群で全症例が 100%であり、いずれの投与群とも高かった。服薬率が 75%未満の被験者（解析除外症例）はアロプリノール群（300 mg/日）で 1 例であり、この被験者は Day 1 に中止したためであった。服薬日数は本剤群で全症例が 6.0 日、アロプリノール群（300 mg/日）で 5.8 日（平均値）、6.0 日（中央値）、アロプリノール（200 mg/日）群で全症例が 6.0 日であった。また、有害事象発現（下痢）により服薬を中止した被験者がアロプリノール群で 1 例、有害事象発現（嘔吐）により一時的に治験薬が服薬できなかった被験者がアロプリノール群で 1 例あった。

表 2.7.3-3 治験薬の服薬率、服薬日数の集計結果（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 (全体) N=50 n (%)	アロプリノール 300 mg/日群 N=47 n (%)	アロプリノール 200 mg/日群 N=3 n (%)
服薬率(%)*1				
被験者数	49	50	47	3
平均値	100.00	97.00	96.81	100.00
標準偏差	0.00	12.46	12.83	0.00
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値	100.0	16.7	16.7	100.0
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
服薬率(%)*1				
25 未満	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
25 以上 50 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
50 以上 75 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
75 以上	49 (100.0%)	49 (98.0%)	46 (97.9%)	3 (100.0%)
服薬率(%)*2				
被験者数	49	50	47	3
平均値	100.00	97.67	97.52	100.00
標準偏差	0.00	8.25	8.50	0.00
中央値	100.00	100.00	100.00	100.00
最小値	100.0	50.0	50.0	100.0
最大値	100.0	100.0	100.0	100.0
服薬率(%)*2				
25 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
25 以上 50 未満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
50 以上 75 未満	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
75 以上	49 (100.0%)	49 (98.0%)	46 (97.9%)	3 (100.0%)
服薬日数(日)*3				
被験者数	49	50	47	3
平均値	6.0	5.8	5.8	6.0
標準偏差	0.0	0.7	0.8	0.0
中央値	6.0	6.0	6.0	6.0
最小値	6	1	1	6
最大値	6	6	6	6

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
*1 ：(Day -1～Day 5 までで規定の用法・用量通りに服薬した日数) / 6 × 100
*2 ：(Day -1～Day 5 (Day 5 までの中止症例は中止時) までで規定の用法・用量通りに服薬した日数) / (Day -1～Day 5 (Day 5 までの中止症例は中止時)までの日数) × 100
*3 ：Day -1～Day 5 までで規定の用法・用量通りに服薬した日数

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

TMX-67TLS-01 試験では、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）の血清尿酸値 AUC（最小二乗平均±標準誤差）は本剤群で 479.82±13.26 mg·h/dL、アロプリノール群で 513.44±13.13 mg·h/dL であった（表 2.7.3-4）。投与群間差の最小二乗平均値は 33.61 mg·h/dL、その 95%信頼区間は-3.45～70.67 であり、信頼区間の下限は非劣性マージンの-150 mg·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。また、PPS による解析、異なるモデルによる解析の感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.3-4 主要評価項目：血清尿酸値AUC（主要解析）（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

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。

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

（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

FAS の各測定項目の測定値及び変化率の記述統計量を表 2.7.3-5 及び表 2.7.3-6 に示した。また、血清尿酸値の経時推移図（FAS）を図 2.7.3-2 に示した。

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。

- 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。

表 2.7.3-5 血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量（FAS：TMX-67 群）
〔TMX-67TLS-01 試験〕

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
尿酸	Day -1	49	5.65	1.35	3.2	8.9	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	4.21	1.27	2.1	7.5	49	-26.29	7.84	-41.8	-11.9	612.5	< 0.001
	Day 2	49	3.29	1.26	1.1	6.5	49	-42.92	13.37	-69.4	-7.0	612.5	< 0.001
	Day 3	49	3.08	1.34	1.1	6.6	49	-46.78	16.37	-76.1	15.8	610.5	< 0.001
	Day 4	49	2.88	1.29	0.8	6.5	49	-50.21	16.76	-82.6	14.0	610.5	< 0.001
	Day 5	49	2.69	1.23	0.8	5.7	49	-53.84	15.49	-82.6	0.0	588.0	< 0.001
	Day 6	49	2.55	1.20	0.7	5.3	49	-56.43	15.06	-85.5	-8.8	612.5	< 0.001
	最終時点	49	2.55	1.20	0.7	5.3	49	-56.43	15.06	-85.5	-8.8	612.5	< 0.001
	事後検査	49	4.17	1.46	1.3	7.7	49	-25.45	24.21	-72.0	51.2	499.0	< 0.001
LDH	Day -1	49	414.9	273.2	159	1498	-	-	-	-	-	-	-
(U/L)	Day 1	49	409.7	252.3	174	1266	49	1.22	11.16	-18.4	42.7	56.5	0.579
	Day 2	49	400.7	241.6	148	1448	49	0.50	19.32	-44.9	67.4	9.0	0.928
	Day 3	49	381.6	249.0	140	1454	49	-5.49	21.33	-49.7	73.5	230.0	0.013
	Day 4	49	348.5	217.6	119	1191	49	-12.94	22.10	-61.9	67.0	401.5	< 0.001
	Day 5	49	319.4	178.3	125	975	49	-17.81	20.04	-66.4	23.3	482.5	< 0.001
	Day 6	49	303.8	176.0	129	900	49	-21.76	21.18	-65.4	23.9	522.5	< 0.001
	最終時点	49	303.8	176.0	129	900	49	-21.76	21.18	-65.4	23.9	522.5	< 0.001
	事後検査	49	258.6	168.0	125	1029	49	-31.17	25.93	-74.4	49.1	538.5	< 0.001
クレアチニン	Day -1	49	0.799	0.233	0.35	1.41	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	0.790	0.241	0.36	1.58	49	-0.98	7.77	-25.0	13.6	51.5	0.554
	Day 2	49	0.747	0.235	0.36	1.48	49	-6.44	9.55	-28.7	14.3	355.5	< 0.001
	Day 3	49	0.760	0.237	0.37	1.44	49	-4.41	13.22	-31.5	46.5	257.0	0.005
	Day 4	49	0.743	0.223	0.35	1.34	49	-6.43	12.29	-30.6	41.9	366.0	< 0.001
	Day 5	49	0.747	0.225	0.31	1.43	49	-5.73	14.05	-29.8	43.0	294.0	0.002
	Day 6	49	0.764	0.218	0.34	1.43	49	-2.94	15.62	-28.6	33.7	167.0	0.087
	最終時点	49	0.764	0.218	0.34	1.43	49	-2.94	15.62	-28.6	33.7	167.0	0.087
	事後検査	49	0.804	0.247	0.29	1.61	49	2.46	23.84	-31.0	74.6	47.0	0.645

表 2.7.3-5 血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量（FAS：TMX-67 群）〔TMX-67TLS-01 試験〕（続き）

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
K	Day -1	49	4.13	0.42	2.9	4.8	-	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	Day 1	49	4.17	0.45	2.5	5.1	49	1.11	5.78	-16.7	10.9	116.0	0.106
	Day 2	49	4.04	0.46	2.9	5.3	49	-1.97	8.25	-15.4	15.4	142.0	0.122
	Day 3	49	4.10	0.48	2.7	5.4	49	-0.30	9.60	-20.0	22.7	34.0	0.696
	Day 4	49	4.02	0.41	2.9	4.9	49	-2.17	8.79	-17.5	24.1	172.0	0.036
	Day 5	49	4.11	0.48	2.7	4.8	49	0.03	11.39	-25.0	37.9	18.5	0.842
	Day 6	49	4.12	0.51	2.6	5.1	49	0.12	11.80	-25.0	37.9	20.0	0.812
	最終時点	49	4.12	0.51	2.6	5.1	49	0.12	11.80	-25.0	37.9	20.0	0.812
	事後検査	49	4.27	0.48	2.9	5.1	49	4.13	14.70	-21.3	65.5	158.0	0.084
Ca	Day -1	49	8.69	0.69	7.0	11.9	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	8.64	0.72	6.8	11.3	49	-0.61	3.29	-7.7	7.1	90.0	0.213
	Day 2	49	8.42	0.64	6.7	10.2	49	-2.89	5.53	-20.9	9.2	259.0	< 0.001
	Day 3	49	8.38	0.62	6.6	9.6	49	-3.45	5.61	-21.8	5.9	300.0	< 0.001
	Day 4	49	8.40	0.59	6.8	9.7	49	-3.09	6.17	-27.7	8.2	278.5	0.001
	Day 5	49	8.41	0.62	6.7	9.5	49	-2.94	6.78	-33.6	9.4	257.5	0.003
	Day 6	49	8.47	0.60	6.8	9.6	49	-2.23	7.20	-36.1	7.0	136.5	0.151
	最終時点	49	8.47	0.60	6.8	9.6	49	-2.23	7.20	-36.1	7.0	136.5	0.151
	事後検査	49	8.25	0.54	6.5	9.4	49	-4.71	6.80	-37.0	4.9	416.0	< 0.001
P	Day -1	49	3.42	0.49	1.8	4.5	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	3.40	0.62	1.6	4.6	49	-0.63	11.78	-28.6	21.1	12.0	0.887
	Day 2	49	3.34	0.63	2.2	5.1	49	-1.89	15.82	-37.1	30.8	68.0	0.434
	Day 3	49	3.43	0.71	2.0	5.9	49	1.11	19.60	-39.4	51.3	17.5	0.860
	Day 4	49	3.42	0.62	1.8	4.6	49	0.97	19.29	-38.7	70.8	16.5	0.845
	Day 5	49	3.41	0.73	1.5	5.6	49	0.73	23.78	-45.2	104.2	4.0	0.966
	Day 6	49	3.45	0.72	1.1	5.0	49	2.08	23.43	-64.5	91.7	66.5	0.487
	最終時点	49	3.45	0.72	1.1	5.0	49	2.08	23.43	-64.5	91.7	66.5	0.487
	事後検査	49	3.18	0.86	1.4	6.4	49	-6.77	21.49	-54.8	64.1	225.5	0.012

表 2.7.3-6 血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量（FAS：アロプリノール群）
〔TMX-67TLS-01 試験〕

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
尿酸	Day -1	50	5.52	1.76	2.4	10.7	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	4.57	1.64	1.7	9.1	50	-17.98	9.09	-37.3	0.0	612.5	< 0.001
	Day 2	49	3.51	1.49	1.5	8.3	49	-36.99	12.34	-61.3	-8.3	612.5	< 0.001
	Day 3	49	3.12	1.29	1.4	7.4	49	-43.13	13.89	-73.3	-11.7	612.5	< 0.001
	Day 4	49	2.88	1.19	1.4	6.4	49	-46.99	14.94	-77.3	-13.3	612.5	< 0.001
	Day 5	49	2.74	1.05	1.3	5.6	49	-49.26	13.71	-77.3	-15.0	612.5	< 0.001
	Day 6	49	2.60	0.94	1.0	4.9	49	-51.44	13.86	-78.7	-17.1	612.5	< 0.001
	最終時点	50	2.67	1.04	1.0	5.9	50	-50.51	15.22	-78.7	-4.8	637.5	< 0.001
	事後検査	49	3.78	1.54	1.1	6.8	49	-28.98	25.88	-80.0	38.6	518.0	< 0.001
LDH	Day -1	50	371.5	222.9	123	1044	-	-	-	-	-	-	-
(U/L)	Day 1	50	363.6	216.3	114	1114	50	-0.97	9.99	-30.7	26.8	59.5	0.559
	Day 2	49	371.2	236.1	111	1141	49	-0.37	16.99	-33.8	55.7	113.0	0.236
	Day 3	49	351.7	249.3	110	1544	49	-4.90	21.73	-52.5	71.5	258.5	0.009
	Day 4	49	311.4	194.7	116	1194	49	-13.12	19.70	-60.7	47.3	411.0	< 0.001
	Day 5	49	292.6	183.6	114	1103	49	-18.19	19.22	-64.6	36.6	508.5	< 0.001
	Day 6	49	277.5	172.6	101	1121	49	-20.81	21.10	-66.5	30.0	518.5	< 0.001
	最終時点	50	277.1	170.9	101	1121	50	-20.50	21.00	-66.5	30.0	538.5	< 0.001
	事後検査	49	209.2	77.6	101	508	49	-34.11	23.16	-75.9	9.2	595.5	< 0.001
クレアチニン	Day -1	50	0.766	0.198	0.38	1.34	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	0.756	0.178	0.40	1.24	50	-0.57	6.73	-15.7	12.9	65.0	0.497
	Day 2	49	0.724	0.199	0.38	1.27	49	-5.05	10.12	-30.2	18.4	307.0	0.001
	Day 3	49	0.721	0.184	0.35	1.15	49	-5.07	11.59	-23.8	18.6	284.5	0.004
	Day 4	49	0.708	0.187	0.33	1.18	49	-6.96	11.72	-28.6	18.3	307.0	< 0.001
	Day 5	49	0.710	0.181	0.36	1.20	49	-6.52	11.36	-34.3	18.2	328.0	< 0.001
	Day 6	49	0.707	0.172	0.39	1.18	49	-6.40	14.07	-31.7	46.8	319.0	< 0.001
	最終時点	50	0.708	0.170	0.39	1.18	50	-6.40	13.92	-31.7	46.8	335.5	< 0.001
	事後検査	49	0.752	0.268	0.35	1.89	49	0.90	42.21	-44.4	263.5	144.5	0.140

表 2.7.3-6 血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量（FAS：アロプリノール群）〔TMX-67TLS-01 試験〕（続き）

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
K	Day -1	50	4.27	0.41	2.9	5.3	-	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	Day 1	50	4.23	0.37	3.0	4.9	50	-0.79	5.64	-13.2	13.5	87.0	0.347
	Day 2	49	4.19	0.45	3.2	5.3	49	-1.79	8.74	-20.5	17.5	102.0	0.157
	Day 3	49	4.20	0.49	3.0	5.8	49	-1.57	10.05	-25.0	27.6	108.5	0.162
	Day 4	49	4.17	0.52	2.9	5.7	49	-2.51	9.21	-27.5	12.5	149.5	0.115
	Day 5	49	4.13	0.57	2.6	5.7	49	-3.17	11.40	-39.5	21.6	174.5	0.048
	Day 6	49	4.12	0.48	2.7	5.3	49	-3.45	9.60	-32.6	24.1	224.0	0.013
	最終時点	50	4.12	0.48	2.7	5.3	50	-3.23	9.63	-32.6	24.1	211.5	0.024
	事後検査	49	4.34	0.51	2.8	5.5	49	1.90	11.13	-26.3	28.9	114.0	0.217
Ca	Day -1	50	8.81	0.71	7.3	12.3	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	8.57	0.51	7.1	9.7	50	-2.48	4.45	-23.6	4.9	344.0	< 0.001
	Day 2	49	8.32	0.59	6.9	9.5	49	-5.17	7.24	-39.8	3.4	422.5	< 0.001
	Day 3	49	8.31	0.56	6.7	9.4	49	-5.26	7.85	-45.5	3.4	457.5	< 0.001
	Day 4	49	8.25	0.56	6.4	9.4	49	-5.95	7.84	-48.0	4.6	510.0	< 0.001
	Day 5	49	8.28	0.65	5.9	9.5	49	-5.56	8.88	-52.0	5.5	445.0	< 0.001
	Day 6	49	8.39	0.63	5.7	9.6	49	-4.26	8.99	-53.7	6.9	368.0	< 0.001
	最終時点	50	8.39	0.63	5.7	9.6	50	-4.20	8.91	-53.7	6.9	380.5	< 0.001
	事後検査	49	8.24	0.63	6.0	9.2	49	-6.02	8.59	-51.2	4.8	495.0	< 0.001
P	Day -1	50	3.50	0.61	1.4	4.8	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	3.38	0.56	1.3	4.4	50	-2.73	9.57	-27.1	20.8	172.0	0.059
	Day 2	49	3.38	0.74	2.0	5.3	49	-1.76	20.73	-47.4	50.0	83.0	0.370
	Day 3	49	3.56	1.00	1.8	7.6	49	3.93	31.18	-52.6	137.5	47.0	0.613
	Day 4	49	3.37	0.82	1.5	6.8	49	-1.25	26.66	-60.5	88.9	50.0	0.590
	Day 5	49	3.36	0.85	1.6	6.9	49	-1.97	26.10	-57.9	91.7	79.5	0.406
	Day 6	49	3.37	0.82	1.6	6.4	49	-2.21	23.13	-57.9	77.8	86.5	0.366
	最終時点	50	3.37	0.81	1.6	6.4	50	-1.98	22.95	-57.9	77.8	81.0	0.412
	事後検査	49	3.22	0.85	1.0	5.1	49	-6.94	24.74	-73.7	75.9	183.0	0.060

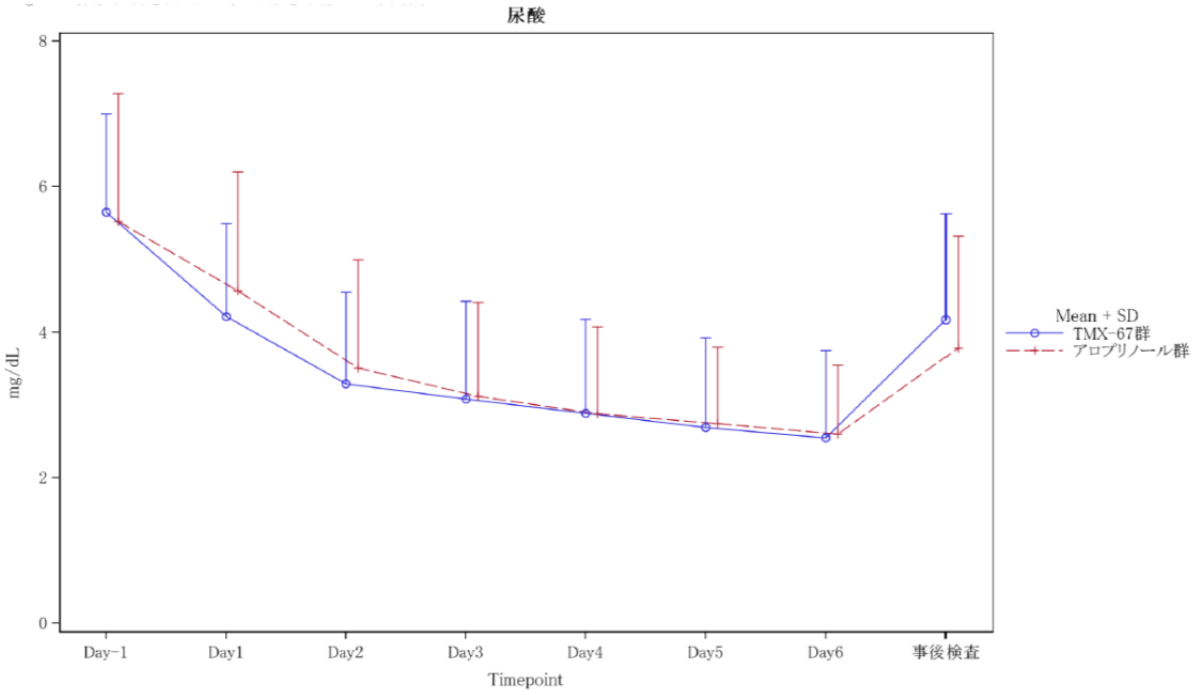


図 2.7.3-2 血清尿酸値の経時推移図（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

（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

治験薬服薬前検査（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表 2.7.3-7 に示した。

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）。該当した被験者はいずれも 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 で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。

表 2.7.3-7 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（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

カテゴリー*	TMX-67 群 n/N(%)	アロプリノール群 n/N(%)	リスク差(95%信頼区間)	リスク比(95%信頼区間)	Fisher's exact test P 値	CMH test P 値
7.0 以下	0/43 (0.0%)	0/41 (0.0%)	-	-	-	-
7.0 を超える	1/6 (16.7%)	3/9 (33.3%)	-0.17(-0.60,0.26)	0.50(0.07,3.75)	0.604	-
合計	1/49 (2.0%)	3/50 (6.0%)	-0.04(-0.12,0.04)	0.34(0.04,3.16)	0.617	0.490

N ：総被験者数
n ：発現例数
% ：n / N × 100 (%)
* Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)

（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 を発症した被験者の割合（治験実施計画書規定時点以外の検査結果も含む）を表 2.7.3-8 に示した。

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った（p = 1.000）。

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。この被験者の治験薬服薬前検査（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。

表 2.7.3-8 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、LTLS又はCTLS を発症した被験者の割合（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

カテゴリー*	TMX-67 群 n/N(%)	アロプリノール群 n/N(%)	リスク差(95%信頼区間)	リスク比(95%信頼区間)	Fisher's exact test P 値	CMH test P 値
7.0 以下	1/43 (2.3%)	0/41 (0.0%)	0.02(-0.02,0.07)	-	1.000	-
7.0 を超える	0/6 (0.0%)	2/9 (22.2%)	-0.22(-0.49,0.05)	-	0.486	-
合計	1/49 (2.0%)	2/50 (4.0%)	-0.02(-0.09,0.05)	0.51(0.05,5.45)	1.000	0.708

N ：総被験者数
n ：発現例数
% ：n / N × 100 (%)
* Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)

（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 を発症した被験者の割合（治験実施計画書規定時点以外の検査結果も含む）を表 2.7.3-9 に示した。

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）。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。

表 2.7.3-9 治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者の割合（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

カテゴリー*	TMX-67 群 n/N(%)	アロプリノール群 n/N(%)	リスク差(95%信頼区間)	リスク比(95%信頼区間)	Fisher's exact test P 値	CMH test P 値
7.0 以下	1/43 (2.3%)	0/41 (0.0%)	0.02(-0.02,0.07)	-	1.000	-
7.0 を超える	0/6 (0.0%)	2/9 (22.2%)	-0.22(-0.49,0.05)	-	0.486	-
合計	1/49 (2.0%)	2/50 (4.0%)	-0.02(-0.09,0.05)	0.51(0.05,5.45)	1.000	0.708

N ：総被験者数
n ：発現例数
% ：n / N × 100 (%)
* Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、90 mL/min/1.73 m^2 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た。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（表 2.7.3-10）。

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。

表 2.7.3-10 血清尿酸値AUC（部分集団解析）（FAS）〔TMX-67TLS-01 試験〕

評価項目	カテゴリー	TMX-67 群			アロプリノール群			|t 値|	p 値
		被験者数	平均値	標準偏差	被験者数	平均値	標準偏差		
Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)	7.0 以下	43	448.72	148.30	41	458.90	152.95	0.31	0.758
	7.0 を超える	6	754.80	60.61	9	727.20	161.16	0.40	0.698
TLS 発症リスク分類	低リスク	0	-	-	0	-	-	-	-
	中間リスク	34	475.66	142.63	35	464.40	170.66	0.30	0.767
	高リスク	15	510.08	231.71	15	607.04	183.41	1.27	0.214
原疾患	白血病	5	633.84	160.28	5	637.20	248.68	0.03	0.980
	リンパ腫	33	456.58	165.25	33	484.47	180.38	0.65	0.515
	固形がん	11	507.93	177.67	12	515.50	160.65	0.11	0.916
Day -1 の血清クレアチニン値(mg/dL)	基準値上限*以下	42	474.97	171.58	45	487.84	167.95	0.35	0.725
	基準値上限*を超える	7	553.54	178.55	5	681.36	257.50	1.02	0.331
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)	45 未満	1	552.00	-	3	840.40	187.36	1.33	0.314
	45 以上 60 未満	10	525.96	175.41	13	529.48	162.28	0.05	0.961
	60 以上 90 未満	30	490.96	169.10	25	470.59	167.97	0.45	0.657
	90 以上	8	410.40	193.58	9	465.60	166.91	0.63	0.537
性別	男	30	558.56	143.82	27	561.51	200.69	0.06	0.949
	女	19	371.94	154.62	23	443.43	143.72	1.55	0.129
年齢	65 歳未満	20	545.70	179.68	14	495.77	155.29	0.84	0.406
	65 歳以上	29	445.16	158.37	36	511.63	197.04	1.47	0.146
体重	60 kg 未満	26	392.77	143.85	35	468.99	163.91	1.89	0.064
	60 kg 以上	23	591.81	140.54	15	596.32	205.49	0.08	0.936

*：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の予定される効能・効果及び用法・用量を表 2.7.3-11 に示した。

表 2.7.3-11 本剤の予定される効能・効果及び用法・用量

【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。

本剤は、「痛風、高尿酸血症」の効能で 60 mg までの用量で承認を取得しており、その時に実施した治験の結果で、1 日 1 回 60 mg で安全性を確認している。がん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で重篤な急性腎不全を発症し得ることから、そのリスクを抑えるために血清尿酸値を十分に低下させ、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。また、対象はがん化学療法施行予定の患者であり、痛風関節炎（痛風発作）のリスクを有するため漸増が必要な痛風・高尿酸血症の患者ではない。したがって、第Ⅲ相臨床試験の用法・用量は、漸増法は用いずに、1 日 1 回 60 mg を選択した。

分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬による化学療法を施行予定の悪性腫瘍患者（白血病、リンパ腫、固形がん）を対象に実施した TMX-67TLS-01 試験の結果、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 において、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。

以上のことから、用法・用量は「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。」に設定できると考えた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤 60 mg/日の 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、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。

なお、がん化学療法に伴う高尿酸血症に使用する場合、投与期間は長期にならないことが想定される。また、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。

2.7.3.6 付録

該当なし

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

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 5
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 8
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.2.1 有害事象の解析 13
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 16
2.7.4.2.1.2 死亡 20
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 21
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 23
2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析 23
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 23
2.7.4.3 臨床検査値の評価 23
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 24
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 24
2.7.4.5.1 内因性要因 24
2.7.4.5.2 外因性要因 25
2.7.4.5.3 薬物相互作用 25
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳児の使用 25
2.7.4.5.5 過量投与 25
2.7.4.5.6 薬物乱用 25
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 25
2.7.4.5.8 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 26
2.7.4.6 市販後データ 26
2.7.4.6.1 国内外における市販後の安全性情報 26
2.7.4.6.2 国内外における市販後の累積使用患者数 27
2.7.4.6.3 国内における市販後データ 27
2.7.4.6.3.1 使用成績調査 27
2.7.4.6.4 副作用・感染症症例報告 27
2.7.4.7 付録 29

略号一覧表

略号	正式名称
AL	Acute leukemia：急性白血病
BMI	Body mass index：体格指数
CK	Creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CLL	Chronic lymphocytic leukemia：慢性リンパ性白血病
CTD	Common Technical Document
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group：米国がん臨床試験グループ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate：推定糸球体濾過量
ITT	Intent-to-Treat：無作為化されたすべての患者の集団
LLT	Lowest Level Terms：下層語
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
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

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

本剤（販売名：フェブリク®錠、治験成分記号：TMX-67）の安全性の評価には、化学療法施行予定の悪性腫瘍患者（白血病、リンパ腫、固形がん）を対象とした国内アロプリノール対照試験（TMX-67TLS-01 試験）を評価資料、化学療法施行予定の造血器腫瘍患者を対象とした海外アロプリノール対照試験（FLO-01 試験）を参考資料として用いた。

試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

表 2.7.4-1 化学療法が予定されている悪性腫瘍患者を対象とした安全性評価に用いた試験

区分	試験番号 報告書番号	治験 デザイン	被験 者数	用法・用量	主要評価項目
国内	TMX-67TLS-01 5.3.5.1-1 評価	多施設共同 非盲検 無作為化 並行群間比較	99	本剤： 60 mg/日 アロプリノール： 300 mg/日又は 200 mg/日 6 日間（最大 14 日間）	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
海外	FLO-01 5.3.5.1-2 参考	多施設共同 二重盲検 無作為化 並行群間比較	346	フェブキソスタット： 120 mg/日 アロプリノール： 300 mg/日、600 mg/日又は 200 mg/日 7 日間（最大 9 日間）	・治験薬服薬前検査（Day 1）から評価日（Day 8）までの血清尿酸値 AUC ・治験薬服薬前検査（Day 1）から評価日（Day 8）までの血清クレアチニン値の変化

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。

安全性評価は、医師が自覚症状・他覚所見、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、標準 12 誘導心電図を観察して検討した。

有害事象は、自覚症状・他覚所見、臨床検査については臨床上問題となる変動について、有害事象名、発現日、最も重症な時期の重症度、重篤度、治験薬の措置（服薬継続、服薬中止、休薬など）、有害事象に対する処置、転帰日、経過・観察、治験薬との因果関係などを調査した。

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。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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≦eGFR＜45 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。

被験者の内訳を表 2.7.4-2 に示した。本剤群 49 例、アロプリノール群 50 例が治験薬の投与を受けた。このうち、本剤群 49 例（100%）、アロプリノール群 48 例（96.0%）が治験を完了し、アロプリノール群 2 例（4.0%）が投与を中止した。2 例の中止理由はそれぞれ以下の通りであった。

・被験者番号 08-002 ：初回化学療法開始時までに服薬総量としてアロプリノール群では 400 mg の服薬ができなかった
・被験者番号 11-005 ：有害事象の発現、合併症の悪化、原疾患の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験の継続が妥当でないと判断した

表 2.7.4-2 被験者の内訳〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群	アロプリノール群		
		全体	300 mg/日	200 mg/日
	N=49 n(%)	N=50 n(%)	N=47 n(%)	N=3 n(%)
終了状況				
完了	49(100.0%)	48(96.0%)	45(95.7%)	3(100.0%)
中止	0(0.0%)	2(4.0%)	2(4.3%)	0(0.0%)
中止理由				
死亡した	0	0	0	0
有害事象の発現、合併症の悪化、原疾患の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験の継続が妥当でないと判断した	0	1	1	0
治験薬服薬開始時までに選択基準に合致していない、又は除外基準に抵触していることが新たに判明した	0	0	0	0
初回化学療法開始時までに服薬総量として TMX-67 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）の服薬ができなかった	0	1	1	0
化学療法が規定通り開始できなかった	0	0	0	0
女性被験者が治験薬服薬期間中に妊娠したか、あるいは妊娠中と知り得た	0	0	0	0
被験者の都合若しくはその他の理由により必要な検査、調査の実施が不可能であることが判明した	0	0	0	0
被験者が治験からの離脱を希望した	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が上記以外の理由により治験の継続が適切ではないと判断した	0	0	0	0

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)

治験薬の服薬日数及び総服薬量を表 2.7.4-3 に示した。治験薬の服薬日数の中央値は本剤群とアロプリノール群いずれも 6.0 日であった。治験薬の総服薬量（平均値±標準偏差）は、本剤群では 383.3±95.5 mg、アロプリノール群では 1928.0±668.2 mg（300 mg 群 : 1940.4±660.3 mg、200 mg 群 : 1733.3±923.8 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。

表 2.7.4-3 治験薬の服薬日数及び総服薬量〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 (全体) N=50 n (%)	アロプリノール 300 mg/日群 N=47 n (%)	アロプリノール 200 mg/日群 N=3 n (%)
服薬日数(日)*1				
被験者数	49	50	47	3
平均値	6.4	6.7	6.6	8.7
標準偏差	1.6	2.4	2.3	4.6
中央値	6.0	6.0	6.0	6.0
最小値	6	2	2	6
最大値	14	15	15	14
服薬日数(日)*1				
6 未満	0 (0.0%)	1 (2.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)
6	46 (93.9%)	43 (86.0%)	41 (87.2%)	2 (66.7%)
7 以上	3 (6.1%)	6 (12.0%)	5 (10.6%)	1 (33.3%)
総服薬量(mg)*1				
被験者数	49	50	47	3
平均値	383.3	1928.0	1940.4	1733.3
標準偏差	95.5	668.2	660.3	923.8
中央値	360.0	1800.0	1800.0	1200.0
最小値	360	300	300	1200
最大値	840	4200	4200	2800

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
*1 ：Day-1 から治験薬服薬終了時まで

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 日間服薬であった。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 日間服薬であった。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 9 日間の治験薬服薬を可とした。

346 例（男性 214 例、女性 132 例）が無作為化され、すべての患者が治験薬投与を受けた。このうち、7 例（2.0%）が無作為化後に治験を中止し、治験を完了した患者は 339 例であった。

治療の遵守状況を表 2.7.4-4 に、治験薬の曝露を表 2.7.4-5 に示した。遵守率の平均値は両投与群で高く、フェブキソスタット群で 101.2%、アロプリノール群で 100.3%であった。治験薬の曝露期間の平均値（±SD）は 7.6（±0.92）日であり、投与群間に顕著な差は認められなかった。

表 2.7.4-4 治療の遵守状況〔FLO-01 試験〕

Compliance %	Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Mean (±SD)	101.23 (±6.620)	100.29 (±2.744)	100.76 (±5.082)
Median	100.00	100.00	100.00
(Min ; Max)	(85.71 ; 171.43)	(100.00 ; 128.57)	(85.71 ; 171.43)

表 2.7.4-5 治験薬の曝露〔FLO-01 試験〕

	Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Mean (±SD)	7.54 (±0.853)	7.59 (±0.988)	7.56 (±0.922)
Median	7.00	7.00	7.00
(Min ; Max)	6.00 ; 9.00	2.00 ; 9.00	2.00 ; 9.00

Note: value reported in days of exposure

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

TMX-67TLS-01 試験における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.4-6 に示した。

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。

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、投与群間に差は認められなかった。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、89 例（89.9%）が 7.5 mg/dL 以下であり、10 例（10.1%）が 7.5 mg/dL 超であった。

表 2.7.4-6 人口統計学的及びその他の基準値の特性〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
年齢(歳)					
被験者数	49	50	99	F=2.91	P=0.091
平均値	64.6	68.7	66.7	DF=1	
標準偏差	13.3	10.1	11.9		
中央値	67.0	71.0	69.0		
最小値	22	30	22		
最大値	87	84	87		
年齢(歳)					
25 未満	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	X^2=3.51	P=0.743
25 以上 35 未満	2 (4.1%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	DF=6	
35 以上 45 未満	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)		
45 以上 55 未満	3 (6.1%)	3 (6.0%)	6 (6.1%)		
55 以上 65 未満	13 (26.5%)	10 (20.0%)	23 (23.2%)		
65 以上 75 未満	17 (34.7%)	22 (44.0%)	39 (39.4%)		
75 以上	12 (24.5%)	14 (28.0%)	26 (26.3%)		
年齢(歳)					
65 未満	20 (40.8%)	14 (28.0%)	34 (34.3%)		P=0.208
65 以上	29 (59.2%)	36 (72.0%)	65 (65.7%)		
性別					
男	30 (61.2%)	27 (54.0%)	57 (57.6%)		P=0.544
女	19 (38.8%)	23 (46.0%)	42 (42.4%)		
身長(cm)					
被験者数	49	50	99	F=3.36	P=0.070
平均値	161.87	158.40	160.12	DF=1	
標準偏差	10.12	8.66	9.52		
中央値	164.70	158.90	160.00		
最小値	135.2	142.4	135.2		
最大値	180.2	178.0	180.2		
体重(kg)					
被験者数	49	50	99	F=4.26	P=0.042
平均値	60.18	55.54	57.84	DF=1	
標準偏差	13.07	8.98	11.38		
中央値	58.70	54.35	57.20		
最小値	36.7	34.9	34.9		
最大値	88.9	72.9	88.9		
BMI(kg／m^2)					
被験者数	49	50	99	F=1.67	P=0.199
平均値	22.87	22.02	22.44	DF=1	
標準偏差	4.13	2.20	3.31		
中央値	22.26	21.81	22.00		
最小値	16.4	17.2	16.4		
最大値	32.5	26.0	32.5		
BMI(kg／m^2)					
18.5 未満	8 (16.3%)	3 (6.0%)	11 (11.1%)	X^2=10.62	P=0.014
18.5 以上 25.0 未満	26 (53.1%)	41 (82.0%)	67 (67.7%)	DF=3	
25.0 以上 30.0 未満	12 (24.5%)	6 (12.0%)	18 (18.2%)		
30.0 以上	3 (6.1%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

表 2.7.4-6 人口統計学的及びその他の基準値の特性〔TMX-67TLS-01 試験〕（続き）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
被験者数	49	50	99	F=0.17	P=0.683
平均値	5.65	5.52	5.59	DF=1	
標準偏差	1.35	1.76	1.56		
中央値	5.50	5.35	5.40		
最小値	3.2	2.4	2.4		
最大値	8.9	10.7	10.7		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
7.0 以下	43 (87.8%)	41 (82.0%)	84 (84.8%)		P=0.577
7.0 を超える	6 (12.2%)	9 (18.0%)	15 (15.2%)		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
7.5 以下	44 (89.8%)	45 (90.0%)	89 (89.9%)		P=1.000
7.5 を超える	5 (10.2%)	5 (10.0%)	10 (10.1%)		
TLS 発症リスク分類					
低リスク	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	X^2=0.00	P=0.947
中間リスク	34 (69.4%)	35 (70.0%)	69 (69.7%)	DF=1	
高リスク	15 (30.6%)	15 (30.0%)	30 (30.3%)		
評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
原疾患					
白血病	5 (10.2%)	5 (10.0%)	10 (10.1%)	X^2=0.03	P=0.983
リンパ腫	33 (67.3%)	33 (66.0%)	66 (66.7%)	DF=2	
固形がん	11 (22.4%)	12 (24.0%)	23 (23.2%)		
臨床病期					
Ⅰ期又はⅡ期	7 (14.3%)	14 (28.0%)	21 (21.2%)	X^2=3.44	P=0.179
Ⅲ期又はⅣ期	26 (53.1%)	19 (38.0%)	45 (45.5%)	DF=2	
リンパ腫でない	16 (32.7%)	17 (34.0%)	33 (33.3%)		
病変のサイズ					
bulky 病変なし	25 (51.0%)	28 (56.0%)	53 (53.5%)	X^2=0.88	P=0.643
bulky 病変あり	8 (16.3%)	5 (10.0%)	13 (13.1%)	DF=2	
リンパ腫でない	16 (32.7%)	17 (34.0%)	33 (33.3%)		
Day -1 の血清クレアチニン値 (mg/dL)					
被験者数	49	50	99	F=0.57	P=0.452
平均値	0.799	0.766	0.782	DF=1	
標準偏差	0.233	0.198	0.215		
中央値	0.740	0.725	0.740		
最小値	0.35	0.38	0.35		
最大値	1.41	1.34	1.41		
Day -1 の血清クレアチニン値 (mg/dL)					
基準値上限*以下	42 (85.7%)	45 (90.0%)	87 (87.9%)		P=0.554
基準値上限*を超える	7 (14.3%)	5 (10.0%)	12 (12.1%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

表 2.7.4-6 人口統計学的及びその他の基準値の特性〔TMX-67TLS-01 試験〕（続き）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)					
被験者数	49	50	99	F=0.01	P=0.905
平均値	72.79	72.31	72.54	DF=1	
標準偏差	20.26	19.63	19.85		
中央値	69.65	69.98	69.65		
最小値	40.2	34.2	34.2		
最大値	148.8	121.1	148.8		
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)					
45 未満	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (4.0%)	X^2=1.89	P=0.595
45 以上 60 未満	10 (20.4%)	13 (26.0%)	23 (23.2%)	DF=3	
60 以上 90 未満	30 (61.2%)	25 (50.0%)	55 (55.6%)		
90 以上	8 (16.3%)	9 (18.0%)	17 (17.2%)		
NYHA 分類					
心疾患なし	45 (91.8%)	42 (84.0%)	87 (87.9%)	X^2=1.69	P=0.429
Ⅰ度	3 (6.1%)	7 (14.0%)	10 (10.1%)	DF=2	
Ⅱ度	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)		
Ⅲ度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Ⅳ度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Performance Status					
0	26 (53.1%)	25 (50.0%)	51 (51.5%)	X^2=0.37	P=0.830
1	19 (38.8%)	22 (44.0%)	41 (41.4%)	DF=2	
2	4 (8.2%)	3 (6.0%)	7 (7.1%)		
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
合併症					
なし	2 (4.1%)	3 (6.0%)	5 (5.1%)		P=1.000
あり	47 (95.9%)	47 (94.0%)	94 (94.9%)		
既往歴					
なし	45 (91.8%)	40 (80.0%)	85 (85.9%)		P=0.148
あり	4 (8.2%)	10 (20.0%)	14 (14.1%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

FLO-01 試験における人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.4-7 に示した。

男性の割合がフェブキソスタット群 62.4%、アロプリノール群 61.3%であり高かった。年齢の平均値はフェブキソスタット群 58.5 歳、アロプリノール群 58.3 歳であった。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 168.8 cm、169.7 cm、73.5 kg、79.4 kg、25.8 kg/m^2、27.6 kg/m^2 であった。

表 2.7.4-7 人口統計学的及びその他の基準値の特性〔FLO-01 試験〕

		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Age (years)	N	173	173	346
	Mean	58.51	58.26	58.39
	Median	61.00	60.00	60.00
	StdDev	14.259	13.264	13.751
	Min	20.00	20.00	20.00
	Max	87.00	85.00	87.00
BMI (kg/m^2)	N	173	171	344
	Mean	25.77	27.61	26.68
	Median	25.00	27.40	26.25
	StdDev	4.726	5.311	5.101
	Min	14.90	16.40	14.90
	Max	46.10	52.70	52.70
Height (cm)	N	173	171	344
	Mean	168.76	169.67	169.21
	Median	170.00	170.00	170.00
	StdDev	9.643	9.862	9.749
	Min	145.00	140.00	140.00
	Max	192.00	195.00	195.00
Weight (kg)	N	173	173	346
	Mean	73.48	79.35	76.42
	Median	71.40	80.00	76.00
	StdDev	14.923	16.220	15.837
	Min	42.10	44.00	42.10
	Max	124.00	140.00	140.00
Ethnicity	Overall	173/(50.00%)	173/(50.00%)	346/(100.00%)
	Black	1/(0.58%)	0/(0.00%)	1/(0.29%)
	Caucasian	167/(96.53%)	164/(94.80%)	331/(95.66%)
	Other	5/(2.89%)	9/(5.20%)	14/(4.05%)
Sex	Overall	173/(50.00%)	173/(50.00%)	346/(100.00%)
	Female	65/(37.57%)	67/(38.73%)	132/(38.15%)
	Male	108/(62.43%)	106/(61.27%)	214/(61.85%)

Note: For Sex and Ethnicity percentage calculated from the number of respective group.

造血器腫瘍（HM）の種類、TLS 発症リスク、治験薬服薬前検査時（Day 1）の血清尿酸値、投与量に関する投与群別のデータを表 2.7.4-8 に示した。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。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。TLS 発症リスク（中間リスク、高リスク）及び Day 1 の血清尿酸値（7.5 mg/dL 以下、7.5 mg/dL 超）は、無作為化の手順により投与群間でバランスが取れていた。投与量に関しては、標準用量に 286 例（82.7%）、高用量に 55 例（15.9%）、低用量に 5 例（1.4%）が割

り当てられた。各投与量に割り当てられた患者の割合は投与群間で同程度であったが、これらの3用量を適用したのはアロプリノールのみであり、フェブキソスタットは一定用量であった。

表 2.7.4-8 その他の基準値の特性〔FLO-01 試験〕

		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
HM	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	AL	34 (19.7%)	25 (14.5%)	59 (17.1%)
	CLL	80 (46.2%)	94 (54.3%)	174 (50.3%)
	Lymphoma	59/(34.1%)	54/(31.2%)	113/(32.6%)
TLS risk	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	High	30/(17.3%)	32/(18.5%)	62/(17.9%)
	Intermediate	143/(82.7%)	141/(81.5%)	284/(82.1%)
sUA level	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	≤ 7.5 mg/dL	151/(87.3%)	152/(87. 9%)	303/(87.6%)
	> 7.5 mg/dL	22/(12.7%)	21/(12.1%)	43/(12.4%)
Dose	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	High	26/(15.0%)	29/(16.8%)	55/(15.9%)
	Low	4/(2.3%)	1/(0.5%)	5/(1.4%)
	Standard	143/(82.7 %)	143/(82.7%)	286/(82.7%)

Note: Percentages calculated from the number of subjects belong to ITT population in the respective treatment group. Rows and columns overall percentages calculated on the overall ITT population

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

TMX-67TLS-01 試験で、投与群ごとの有害事象発現率を表 2.7.4-9、副作用発現率を表 2.7.4-10 に示した。有害事象は、本剤群に 46 例（93.9%）252 件、アロプリノール群に 48 例（96.0%）304 件認められた。そのうち、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。

重症度が Grade 3 以上の有害事象は、本剤群に 38 例（77.6%）83 件、アロプリノール群に 38 例（76.0%）108 件認められたが、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（2.7.6.2.5 安全性 表 2.7.6-15 参照)。

表 2.7.4-9 有害事象発現率（安全性解析対象集団）〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50			合計 N=99		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	46	93.9	252	48	96.0	304	94	94.9	556
重症度									
Grade 1	2	4.1	103	4	8.0	123	6	6.1	226
Grade 2	6	12.2	66	6	12.0	73	12	12.1	139
Grade 3	18	36.7	50	15	30.0	69	33	33.3	119
Grade 4	20	40.8	33	23	46.0	39	43	43.4	72
Grade 5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤度									
重篤でない	46	93.9	252	46	92.0	302	92	92.9	554
重篤である	0	0.0	0	2	4.0	2	2	2.0	2
治験薬の措置									
投与中止(治験中止に至った有害事象)	0	0.0	0	1	2.0	1	1	1.0	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

表 2.7.4-10 副作用発現率（安全性解析対象集団）〔TMX-67TLS-01 試験〕

	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50			合計 N=99		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	1	2.0	2	1	2.0	1	2	2.0	3
重症度									
Grade 1	1	2.0	2	1	2.0	1	2	2.0	3
Grade 2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Grade 3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Grade 4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Grade 5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤度									
重篤でない	1	2.0	2	1	2.0	1	2	2.0	3
重篤である	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
治験薬の措置									
投与中止(治験中止に至った有害事象)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

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

FLO-01 試験で認められた有害事象（TESS）の概要を表 2.7.4-11 に示した。フェブキソスタット群に 117 例（67.6%）635 件、アロプリノール群に 112 例（64.7%）503 件の有害事象が発現した。軽度と判定された有害事象の発現率に両投与群で差は認められなかったが、中等度又は重度と判定された有害事象の発現率はフェブキソスタット群の方が高かった（中等度：フェブキソスタット群 41.0%、アロプリノール群 37.6%、重度：フェブキソスタット群 31.2%、アロプリノール群 18.5%）。

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、投与群間に差は認められなかった（表 2.7.4-12）。

表 2.7.4-11 有害事象の概要〔FLO-01 試験〕

All TESSs				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		117/(67.6%)|635	112/(64.7%)|503	229/(66.2%)|1138
Intensity	Mild	98/(56.6%)|339	97/(56.1%)|273	195/(56.4%)|612
	Moderate	71/(41.0%)|152	65/(37.6%)|155	136/(39.3%)|307
	Severe	54/(31.2%)|144	32/(18.5%)|75	86/(24.9%)|219
SAE	No	116/(67.1%)|598	112/(64.7%)|495	228/(65.9%)|1093
	Yes	21/(12.1%)|37	6/(3.5%)|8	27/(7.8%)|45
Treatment-related TESSs				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		11/(6.4%)|13	11/(6.4%)|19	22/(6.4%)|32
Intensity	Mild	9/(5.2%)|10	6/(3.5%)|7	15/(4.3%)|17
	Moderate	2/(1.2%)|3	8/(4.6%)|9	10/(2.9%)|12
	Severe	0/(0.0%)|0	2/(1.2%)|3	2/(0.6%)|3
SAE	No	11/(6.4%)|13	11/(6.4%)|19	22/(6.4%)|32
	Yes	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0
TESSs leading to treatment withdrawal				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		1/(0.6%)|3	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|3
SAE	No	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0
	Yes	1/(0.6%)|3	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|3
TESSs resulting in death				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		6/(3.5%)|15	0/(0.0%)|0	6/(1.7%)|15
Relationship	No	6/(3.5%)|15	0/(0.0%)|0	6/(1.7%)|15
	Yes	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0

Note: Number of patients /(percentages calculated from the number of patients 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
Note: TESSs leading to treatment withdrawal are those occurring in early terminated patients with “drug permanently withdrawn” recorded as action taken on the AE page
Note: TESSs resulting in death are those with “death” recorded as event outcome on the AE page
Note: TESSs resulting in death include also those which started within the study period but resulted in death after the End of Study Visit

表 2.7.4-12 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	2/(0.6%)|2
	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

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

TMX-67TLS-01 試験で、本剤群又はアロプリノール群のいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-13 に示した。

比較的よく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 2.7.4-13 比較的よくみられる有害事象〔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、フェブキソスタット群又はアロプリノール群のいずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-14 に示した。

比較的よく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%）が多かった。これらの有害事象のうち、好中球減少症（フェブキソスタット群：17.9%、アロプリノール群：23.7%）を発現した患者の割合は、フェブキソスタット群よりアロプリノール群で高かった。貧血（フェブキソスタット群：22.5%、アロプリノール群：14.5%）及び発熱（フェブキソスタット群：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ソ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。

表 2.7.4-14 比較的よくみられる有害事象〔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

2.7.4.2.1.2 死亡

TMX-67TLS-01 試験では死亡例の報告はなく、死亡例が報告されたのは FLO-01 試験のみであった。

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。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。6 例のうち、治験期間中に有害事象を発現し治験終了来院前に死亡に至ったのは 3 例であった（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）。

一方､3 例は治験期間中に有害事象を発現し治験終了来院後に死亡した(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)。症例 380901 が治験期間中、死亡する 2 日前まで市販のアロプリノール 300 mg の 1 日 2 回投与を受け(「腎不全」の有害事象への適応)、これは治験実施計画書からの重大な逸脱と報告された。

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様でなかったこと、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、本剤投与によるものではないとの判断は妥当と考えた。

2.7.4.2.1.3 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(表 2.7.4-15)。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-15 その他の重篤な有害事象〔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*
合計	0	0.0	0	2	4.0	2
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	2	4.0	2
敗血症	0	0.0	0	1	2.0	1
クリプトコッカス性真菌血症	0	0.0	0	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 試験では、その他の重篤な有害事象がフェブキソスタット群で 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(表 2.7.4-16)。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、例外はフェブキソスタット群の症例 390702 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。

表 2.7.4-16 その他の重篤な有害事象〔FLO-01 試験〕

Patient number	Treatment group	PT	Outcome	Seriousness
340303	Allopurinol	Pneumonia	resolved	Requires or prolongs hospitalization
340702	Febuxostat	Tumour lysis syndrome	resolved	Requires or prolongs hospitalization
340707	Febuxostat	Sepsis	resolved	Life-threatening
340903	Febuxostat	Pneumonia	not resolved	Other: CHEST DISCOMFORT TO INSPIRE
360106	Febuxostat	Febrile neutropenia	not resolved	Life-threatening
360128	Febuxostat	Hypovolaemia	resolved	Requires or prolongs hospitalization
360403	Febuxostat	Bronchitis	not resolved	Requires or prolongs hospitalization
360405	Febuxostat	Atrial fibrillation	resolved	Requires or prolongs hospitalization
380107	Allopurinol	Hypokalaemia	resolved	Persistent or significant disability or incapacity
380203	Allopurinol	Pneumonia	resolved	Other: LEFT SIDE PNEUMONIE
380709	Allopurinol	Hypotension	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390101	Allopurinol	Febrile neutropenia Platelet count decreased	resolved resolved with sequelae	Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization
390107	Febuxostat	Headache	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390109	Febuxostat	Febrile neutropenia Leukopenia Anaemia Platelet count decreased	resolved resolved resolved resolved	Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization
390110	Febuxostat	Headache	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390111	Febuxostat	Blood bilirubin increased Leukopenia Neutropenia	not resolved resolved resolved	Requires or prolongs hospitalization Other: GRADE 4 , RELATED TO CHEMOTHERAPY Other: RELATED TO CHEMOTHERAPY
390112	Febuxostat	White blood cell count decreased	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390301	Febuxostat	Pleural effusion	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390702	Febuxostat	Cerebral ischaemia	not resolved	Persistent or significant disability or incapacity
480102	Febuxostat	Pneumonia	resolved	Other: DYSPNOE AND HYPOXEMIA WHICH NEEDED OXYGENE
550501	Febuxostat	Abdominal pain	resolved	Requires or prolongs hospitalization
810102	Allopurinol	Neutropenia Thrombocytopenia	resolved resolved	Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization
850103	Febuxostat	Pyrexia	unknown	Requires or prolongs hospitalization

MedDRA version: 14.1

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

「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、フェブキソスタット群の 4 例に減量に至る有害事象が 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）発現し、アロプリノール群に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。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。

2.7.4.2.1.5 器官別または症候群別有害事象の解析

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が、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も高かった。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（フェブキソスタット群：39.9%、アロプリノール群：35.3%）、胃腸障害（フェブキソスタット群：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（フェブキソスタット群：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ソスタット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。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

TMX-67TLS-01 試験で報告された重篤な有害事象、FLO-01 試験で報告された重篤な有害事象の被験者ごとの詳細については第 5 部の総括報告書に添付した。

2.7.4.3 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（Day6）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（被験者番号 20-005）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 値の平均値の低下傾向が両投与群に認められたが、投与群間で差は認められなかった。これらの低下傾向は造血器腫瘍全般に対する化学療法の効果の結果として予想されたものであった。更に治験薬投与期間を通じて血清尿酸値の平均値の低下傾向も両投与群に認められ、有効性の結果と整合してフェブキソスタット群でより顕著であった。その他の血液生化学的検査項目の経時的変化で注目すべき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、単球数及び好中球数の平均値に低下傾向が認められたが、投与群間に注目すべき差は認められなかった。リンパ球数、血小板数及び白血球数の平均値の低下傾向はいずれもフェブキソスタット群が大きかった。被験者集団を考慮するとこうした傾向は予想されたことであり、投与群間に認められたわずかな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の経時的変化で臨床上、特筆すべき傾向は認められなかった。両投与群とも、治験中の尿検査項目における経時的変化に臨床上、特筆すべき傾向は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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は、臨床上問題となる変動は認められなかった。

FLO-01 試験では、治験終了時におけるバイタルサインの平均値及び標準 12 誘導心電図所見を治験薬服薬前検査時と比較したところ、臨床に関係する変化は認められなかった。また、投与群間で臨床に関係する差は認められなかった。治験終了時で ECOG PS スコアがそれぞれの治験薬服薬前検査時より悪化して高くなった患者の割合はごくわずかで、投与群間に偏りはなかった。また、治験終了時で身体所見が治験薬服薬前検査時より悪化したと診断された患者はごく少数であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 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（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。

なお、FLO-01 試験では内因性要因の検討は行っていない。

2.7.4.5.2 外因性要因

TMX-67TLS-01 試験及び FLO-01 試験とも、外因性要因の検討は行っていない。なお、「痛風、高尿酸血症」を効能・効果とする国内承認時には、食事及び飲酒の影響を検討した（既承認フェブリク錠「痛風、高尿酸血症」の CTD[8)]）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用については、既承認フェブリク錠「痛風、高尿酸血症」の CTD[8)] に示した。本承認申請に際し、薬物相互作用を検討するための臨床薬理試験は実施していない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳児の使用

TMX-67TLS-01 試験及び FLO-01 試験とも、妊婦又は授乳中の患者及び治験中に妊娠を希望する患者は対象としなかった。いずれの試験でも試験期間中の妊娠は認められなかった。

フェブキソスタットの国内添付文書では、使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」で以下のように記載している。

> (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
> (2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（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）の 12 mg/kg/日（60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 11.1 倍）以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48 mg/kg/日（60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 39.3 倍）で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている。]

2.7.4.5.5 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。

既承認フェブリク錠「痛風、高尿酸血症」の CTD[8)] に示したとおり、本剤の数回の過量投与が安全性に直ちに影響を及ぼす可能性は低いと考えている。

2.7.4.5.6 薬物乱用

既承認フェブリク錠「痛風、高尿酸血症」の CTD[8)] に示したとおり、非臨床試験で特異的な中枢神経作用は認められていないことから、本剤には薬物依存性はないものと考えられる。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.5.8 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、並びに精神機能に障害を与えると考えられる有害事象は認められなかった。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内外における市販後の安全性情報

フェブキソスタットは 2008 年 4 月 21 日に欧州で初めて承認された。痛風、及び/又は高尿酸血症治療薬として 2015 年 4 月現在、64 ヵ国で承認され、42 ヵ国で販売されている。更に、造血器腫瘍に対する化学療法施行中で腫瘍崩壊症候群（TLS）発症リスクが中～高リスクの成人患者における高尿酸血症の予防と治療の適応として、欧州で適応を取得（2015 年 4 月 8 日承認）している。

2008 年 4 月 21 日から 2015 年 4 月 20 日までに入手し、安全性データベースに登録された情報に基づき、市販後データについてまとめた。調査期間中、833 例 1546 件の重篤な副作用を医薬品医療機器総合機構に報告した。表 2.7.4-17 に報告した重篤な副作用件数を SOC で示した。安全性データベースに登録された症例は、自発報告、規制当局からの報告及び医学文献による報告等が含まれる。本項では、高尿酸血症または痛風に対してフェブキソスタットを服用している患者についてまとめた。

表 2.7.4-17 国内外の重篤な副作用報告件数

ID	SOC分類	海外（例数）	海外（件数）	国内（例数）	国内（件数）
1	感染症および寄生虫症	26	32	4	4
2	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	11	13	9	10
3	血液およびリンパ系障害	50	62	21	23
4	免疫系障害	10	10	1	1
5	内分泌障害	2	2	0	0
6	代謝および栄養障害	29	33	10	11
7	精神障害	16	19	0	0
8	神経系障害	75	92	18	18
9	眼障害	17	26	3	3
10	耳および迷路障害	4	7	0	0
11	心臓障害	117	139	12	13
12	血管障害	37	39	4	4
13	呼吸器、胸郭および縦隔障害	41	49	10	12
14	胃腸障害	74	94	10	11
15	肝胆道系障害	38	42	34	35
16	皮膚および皮下組織障害	102	122	26	29
17	筋骨格系および結合組織障害	61	79	12	14
18	腎および尿路障害	135	150	32	33
20	生殖系および乳房障害	3	4	0	0
22	一般・全身障害および投与部位の状態	101	126	18	21
23	臨床検査	63	77	39	54
24	傷害、中毒および処置合併症	14	17	2	2
25	外科および内科処置	10	13	0	0
26	社会環境	1	1	0	0

MedDRA/J Ver.17.1

2.7.4.6.2 国内外における市販後の累積使用患者数

2008 年 4 月 21 日～2015 年 4 月 20 日までの国内及び海外における推定累積使用患者数は 4,565,348 患者･年である。

フェブキソスタットの推定累積使用患者数を表 2.7.4-18 に示す。

表 2.7.4-18 フェブキソスタットの推定累積使用患者数

用量	患者・年				
	北米		欧州 オセアニア CIS[a)]	アジア 中東	全世界
	米国	カナダ			
10 mg	0	0	0	1,062,200	1,062,200
20 mg	0	0	0	1,362,757	1,362,757
40 mg	597,859	0	0	118,563	716,422
80 mg	183,339	35,210	1,009,211	103,347	1,331,107
120 mg	0	0	92,380	482	92,862
2008 年 4 月 21 日 – 2015 年 4 月 20 日 累計	781,198	35,210	1,101,591	2,647,349	4,565,348

a）Commonwealth of Independent States：独立国家共同体

2.7.4.6.3 国内における市販後データ

本剤は、本邦では「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で 2011 年 1 月 21 日に製造販売承認を取得し、2011 年 5 月 17 日より販売している。販売開始から 2015 年 4 月 20 日までに入手し、安全性データベースに登録された情報に基づき作成した第 1 回から第 7 回までの安全性定期報告の要約を［2.7.4.6.3.1 項］及び［2.7.4.6.4 項］に示した。

2.7.4.6.3.1 使用成績調査

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）は 2012 年 4 月 23 日に開始し、2013 年 12 月 31 日までに 3,743 症例を登録し、症例登録を終了した。

観察期間が 3 年間であるため調査票は 3 分冊からなり、現在は 1 年次及び 2 年次調査票を回収中である。

2.7.4.6.4 副作用・感染症症例報告

販売開始から 2015 年 4 月 20 日に医薬品医療機器総合機構へ報告した重篤な副作用は 216 例 298 件であった。このうち、未知・重篤な副作用は 178 例 237 件、既知・重篤な副作用は 49 例 61 件であった。これらの副作用の内訳を次に示した。

（1）未知で重篤な副作用

販売開始から 2015 年 4 月 20 日に収集した 1271 例 1814 件の副作用のうち、未知で重篤な副作用は 179 例 238 件であった。多く報告された症例の内訳は「急性腎不全」11 件、「腎

機能障害」10 件、「血小板数減少」8 件、「血中クレアチニン増加」、「横紋筋融解症」、「無顆粒球症」、「間質性肺疾患」各 5 件、「血中尿素増加」、「倦怠感」、「脳梗塞」、「腎不全」、「急性肝炎」各 4 件、「貧血」、「白血球減少症」、「血小板減少症」、「高カリウム血症」、「意識変容状態」、「血中カリウム増加」、「血圧低下」、「全身紅斑」、「慢性腎不全」、「白血球数減少」各 3 件等であった。なお、「血小板減少症」は医薬品医療機器総合機構からの情報で重篤だが企業からの報告は不要とされた症例が 1 件あった。

また、転帰死亡に至った 11 例について、表 2.7.4-19 に示す。

表 2.7.4-19 転帰死亡例

SOC 分類	PT	死亡例数
代謝および栄養障害	高カリウム血症	1
神経系障害	意識変容状態	1
神経系障害	脳梗塞	1
心臓障害	心不全	1
心臓障害	心筋梗塞	1
心臓障害	心室性不整脈	1
肝胆道系障害	薬物性肝障害	1
肝胆道系障害	劇症肝炎	1
腎および尿路障害	慢性腎不全	1
一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	1
一般・全身障害および投与部位の状態	心突然死	1

MedDRA/J Ver.17.1

転帰死亡例については、本剤との関連性が低いと考えられる症例、本剤以外に併用被疑薬が認められるものあるいは死因が不明であるなどの理由から原因を本剤に特定することが困難な症例であった。そのため今後とも継続して適正使用情報の収集に努める。

(2) 既知で重篤な副作用

販売開始から 2015 年 4 月 20 日に収集した 1271 例 1814 件の副作用のうち、既知で重篤な副作用は 51 例 63 件であった。多く報告された副作用の内訳は、「肝機能異常」12 件、「肝障害」、「薬物性肝障害」各 8 件、「発疹」6 件、「薬疹」、「薬物相互作用（アザチオプリン）」、「肝機能検査異常」各 4 件、「痛風」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「白血球数減少」各 3 件等であった。

「白血球数減少」は、本剤の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に記載している。通常であれば「未知」として扱うが、「併用禁忌」とされている薬剤（アザチオプリン）との併用による「薬物相互作用」と共に報告されたものであり、添付文書の「併用禁忌」部分に「臨床症状」として記載している「骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。」に該当すると判断したため「既知」として扱った。

その他「使用上の注意」の記載内容の変更を要するような新規情報は得られていないことから、今後とも継続して適正使用情報の収集に努める。

2.7.4.7 付録

該当なし

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

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

帝人ファーマ株式会社

1）厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 腫瘍崩壊症候群、2011 年 3 月［5.4-27］
2）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］
3）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］
4）帝人ファーマ株式会社、フェブリク®錠 10 mg／フェブリク®錠 20 mg／フェブリク®錠 40 mg 添付文書（2014 年 9 月改訂　第 7 版）［5.4-28］
5）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］
6）CKD 診療ガイド 2012　日本腎臓学会編［5.4-18］
7）高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版［5.4-26］
8）フェブリク®錠 10 mg/20 mg/40 mg　第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）［CTD1.13.1-1］

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

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 臨床試験一覧表 4
2.7.6.2 TMX-67 の化学療法施行予定悪性腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照非盲検無作為化群間比較による検証的試験（第 III 相試験）（治験実施計画書番号：TMX-67TLS-01）［5.3.5.1-1］ 5
2.7.6.2.1 試験方法の概要 5
2.7.6.2.2 被験者の内訳 10
2.7.6.2.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性 13
2.7.6.2.4 有効性 16
2.7.6.2.5 安全性 27
2.7.6.2.6 結論 32
2.7.6.3 造血器腫瘍患者を対象としたアロプリノールに対するフェブキソスタットの腫瘍崩壊症候群の発症抑制効果を評価する無作為化二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験；FLORENCE）（治験実施計画書番号：FLO-01）［5.3.5.1-2］ 33
2.7.6.3.1 試験方法の概要 33
2.7.6.3.2 被験者の内訳 37
2.7.6.3.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性 38
2.7.6.3.4 有効性 39
2.7.6.3.5 安全性 44
2.7.6.3.6 結論 51

略号一覧表

略号	正式名称
AL	Acute leukemia：急性白血病
ALT（GPT）	Alanine aminotransferase（glutamic pyruvate transaminase）：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance：共分散分析
AST（GOT）	Aspartate aminotransferase（glutamic oxaloacetic transaminase）：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
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
CLL	Chronic lymphocytic leukemia：慢性リンパ性白血病
CTLS	Clinical tumor lysis syndrome
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group：米国がん臨床試験グループ
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」
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
LLT	Lowest Level Terms：下層語
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
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
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

治験実施計画書番号 （国内／海外） 評価／参考	試験の目的	試験のデザイン	治験薬 投与方法	被験者数	被験者	投与期間	資料番号
TMX-67TLS-01 （国内） 評価資料	有効性及び安全性の検討	多施設共同、非盲検、無作為化、アロプリノール対照、並行群間比較	・TMX-67 1 日 1 回投与 60 mg/日 ・アロプリノール 1 日 2 回投与 200 mg/日 又は 1 日 3 回投与 300 mg/日	投与：99 例 FAS：99 例 安全性：99 例	化学療法施行予定の悪性腫瘍患者	6 日間 （最大 14 日間）	5.3.5.1-1
FLO-01 （海外） 参考資料	有効性及び安全性の検討	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	・フェブキソスタット 1 日 1 回投与 120 mg/日 ・アロプリノール 1 日 1 回投与 200 若しくは 300 mg/日 又は 1 日 2 回投与 600 mg/日	投与：346 例 ITT：346 例 安全性：346 例	化学療法施行予定の造血器腫瘍患者	7 日間 （最大 9 日間）	5.3.5.1-2

2.7.6.2 TMX-67 の化学療法施行予定悪性腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照非盲検無作為化群間比較による検証的試験（第 III 相試験）（治験実施計画書番号：TMX-67TLS-01）[5.3.5.1-1]

2.7.6.2.1 試験方法の概要

表 2.7.6-2 試験方法

項目	内容
目的	化学療法施行予定の悪性腫瘍患者を対象に、TMX-67 の有効性及び安全性を、アロプリノールを対照とした多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験で検討する。有効性の主要評価項目を治験薬服薬前検査から 6 日間の血清尿酸値 AUC として、対照群に対する非劣性を検証する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検、無作為化、アロプリノール対照、並行群間比較
対象	1.対象 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 2.選択基準 以下の基準をすべて満たす者を被験者として選択した。 （1）同意取得時に 20 歳以上の者 （2）悪性腫瘍に対する化学療法（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いる者 （3）腫瘍崩壊症候群（TLS）発症リスクが中間リスクの者、又はラスブリカーゼを使用する予定のない高リスクの者 （4）本治験への参加について本人から文書による同意が得られた者 3.除外基準 以下の基準のいずれかに抵触する者は被験者から除外した。 （1）血清尿酸値が 10.0 mg/dL 以上の者 （2）Laboratory TLS、又は Clinical TLS と診断される者 （3）痛風関節炎を呈している者 （4）登録前検査（血清尿酸値）前 2 週間以内に併用禁止薬を使用した者 （5）登録前検査（血清尿酸値）前 12 週間以内に他の治験薬を使用した者 （6）下記疾患を呈している者 1） レッシュ・ナイハン症候群［ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HPRT）欠損］ 2） 5-ホスホリボシル-1-ピロホスファターゼ（PRPPase）亢進症 3） 先天性筋原性高尿酸血症 4） 尋常性乾癬 5） 溶血性貧血 6） 甲状腺機能低下症 7） 横紋筋融解症 8） 糖原病 I 型（高乳酸血症による） 9） 多発性嚢胞腎 10） 鉛腎症 11） ダウン症候群 12） サルコイドーシス （7）フェブキソスタット又はアロプリノールに対しアレルギー反応の既往を有する者 （8）肝機能に障害のある者（AST、ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える者） （9）腎機能に障害のある者（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）

<table>
<tr><td></td><td>推算 GFR（以下、eGFR）は下記推算式により算出した。
男性：eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194×Cr$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$
女性：eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194×Cr$^{-1.094}$×年齢$^{-0.287}$×0.739
Cr：血清クレアチニン値
（10）心機能に重度の障害のある者（NYHA 分類における III、IV）
（11）重症の高血圧症（収縮期血圧≧180 mmHg 又は拡張期血圧≧110 mmHg）、又は当該基準に該当しないが降圧剤による血圧コントロールが不良の者
（12）HbA1c が 8.0%以上の者、又は当該基準に該当しないが糖尿病治療薬による血糖コントロールが不良の者
（13）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）Performance Status（PS）評価が 3 以上の者
（14）活動性の重複がんを有する者
（15）全身的治療を要する感染症を有する者
（16）活動性の B 型肝炎、C 型肝炎又はヒト免疫不全ウイルス感染を有することが確認されている者
（17）メルカプトプリン水和物、アザチオプリンの服薬が計画されている者、服薬中の者
（18）治験中に適切な避妊を行なわない者、妊娠若しくは授乳中の者、又は妊娠が疑われる者
（19）その他、治験責任医師又は治験分担医師が被験者として不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時　合計 100 例（TMX-67 群 50 例、アロプリノール群 50 例）
解析時　有効性（FAS）　：99 例（TMX-67 群 49 例、アロプリノール群 50 例）
有効性（PPS）　：91 例（TMX-67 群 45 例、アロプリノール群 46 例）
安全性　：99 例（TMX-67 群 49 例、アロプリノール群 50 例）
＜目標症例数の設定根拠＞
TMX-67 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）となる。脱落を考慮し、本治験の必要症例数は 100 例（50 例/群×2 群）と設定した。
＜非劣性マージンの設定根拠＞
本疾患領域において、尿酸降下薬を投与しなかった場合、化学療法開始に伴って血清尿酸値は上昇するが、プラセボ群を設定した臨床試験により多数の患者において血清尿酸値の上昇を明らかにした報告は存在しない。そのため、プラセボ投与群の血清尿酸値の経時推移を保守的に見積もり、尿酸降下薬投与開始時の血清尿酸値が評価期間を通じて一定に維持されると仮定した。福井大学の臨床研究で 9 例の尿酸降下薬投与開始時の血清尿酸値は 6.5 mg/dL であり、プラセボ群の血清尿酸値 AUC は 6.5 mg/dL×144 h = 936 mg·h/dL とした。一方、血清尿酸値が上昇した場合、プラセボ群の血清尿酸値 AUC は 1200 mg·h/dL 程度になることが想定される。
プラセボ群の血清尿酸値 AUC を 936 mg·h/dL 又は 1200 mg·h/dL と想定した場合、アロプリノール群との血清尿酸値 AUC と想定した 610 mg·h/dL との差は 326 mg·h/dL 又は 590 mg·h/dL となる。以上より、非劣性マージンを 150 mg·h/dL とした。この値は上記の差の 25%～46%に相当し、1/2 以下である。</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>以下の治験薬を使用した。
<table>
<tr><th>項目</th><th>被験薬</th><th>対照薬</th></tr>
<tr><td>治験成分記号</td><td>TMX-67</td><td>－</td></tr>
<tr><td>一般名</td><td>フェブキソスタット</td><td>アロプリノール</td></tr>
<tr><td>含量</td><td>1 錠中にフェブキソスタットを 20 mg 含有</td><td>1 錠中にアロプリノールを 100 mg 含有</td></tr>
<tr><td>製造番号</td><td>[redacted]</td><td>[redacted]</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

投与量及び投与方法	1.TMX-67 群 TMX-67 20 mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 1 回（60 mg/日）、原則として朝食後に服薬した。 化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に服薬を開始し、6 日間服薬した（Day -1～Day 5）。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）の治験薬服薬を可とした。 2.アロプリノール群 アロプリノール 100 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 3 回（300 mg/日）、原則として毎食後に服薬した。ただし、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≦eGFR＜45（mL/min/1.73 m^2））では、アロプリノール 100 mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 2 回（200 mg/日）、原則として朝、夕食後に服薬した。 化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に服薬を開始し、6 日間服薬した（Day -1～Day 5）。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）の治験薬服薬を可とした。
投与期間	6 日間（最大 14 日間）
評価項目	1.有効性 （1）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 （2）副次評価項目 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）及びそれらの治験薬服薬前検査値に対する変化率 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 3）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、Laboratory TLS 又は Clinical TLS を発症した被験者の割合 4）治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了（治験薬服薬期間延長時）において、Laboratory TLS 又は Clinical TLS を発症した被験者の割合 2.安全性 有害事象の発現率及び発現件数、バイタルサインの推移、標準 12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）の推移
観察・検査	表 2.7.6-3 参照
併用禁止薬	登録前検査（血清尿酸値）の 2 週間前から治験薬服薬終了時まで、治験薬以外の尿酸降下薬、メルカプトプリン水和物及びアザチオプリンの使用を禁止した。また、登録前検査（血清尿酸値）の 12 週間前から治験薬服薬終了時まで、他の治験薬の使用を禁止した。
統計手法	1.有効性 （1）主要解析 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 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。非劣性マージンを 150 mg·h/dL とし、信頼区間の下限が-150 mg·h/dL より大きい場合に、非劣性が検証されたと判断することとした。なお、信頼区間は Day -1 の血清尿酸値で調整して算出した。 統計的仮説検定の帰無仮説（H_0）と対立仮説（H_1）を下記に示す。 H_0：$\mu_0+\Delta<\mu_1$ H_1：$\mu_0+\Delta\geqq\mu_1$ ただし、TMX-67 群の平均をμ_1、アロプリノール群の平均をμ_0、Δを非劣性マージン（150 mg·h/dL）とした。 （2）副次解析 1）血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）及び

	それらの治験薬服薬前検査値に対する変化率 服薬群ごと、検査時点ごとに記述統計量を算出し、投与群間差の 95%信頼区間を算出した。なお、信頼区間は Day -1 の血清尿酸値で調整して算出した。 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 服薬群ごとに割合を算出し、Day -1 の血清尿酸値を層とした Mantel-Haenszel 検定を行い、群間比較を行った。 3）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、Laboratory TLS 又は Clinical TLS を発症した被験者の割合 服薬群ごとに割合を算出し、Day -1 の血清尿酸値を層とした Mantel-Haenszel 検定を行い、群間比較を行った。 4）治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了（治験薬服薬期間延長時）において、Laboratory TLS 又は Clinical TLS を発症した被験者の割合 服薬群ごとに割合を算出し、Day -1 の血清尿酸値を層とした Mantel-Haenszel 検定を行い、群間比較を行った。 2.安全性 （1）有害事象 服薬群ごとに有害事象及び副作用について、重篤度、重症度及び発現時期別に発現例数、発現率及び発現件数を集計した。 また、治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に入力した有害事象名を MedDRA により下層語（LLT）に読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて発現例数、発現率及び発現件数を集計した。 （2）バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） 服薬群ごと、検査項目ごと、検査時点ごとに記述統計量の算出又は集計を行った。また、検査項目ごとに異常変動の有無を集計した。
治験実施期間	2014 年 1 月 17 日～2014 年 9 月 30 日
治験実施施設	24 施設（26 診療科）

表 2.7.6-3 観察・検査・評価項目及び実施時期

項目／実施時期			同意	登録前検査[1]	登録／割付	評価期間								治験薬延長	事後検査	中止時[3]
						Day −1		Day 1[2]	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6			
						治験薬服薬前検査	治験薬服薬開始									
許容範囲			−	登録前14日以内	治験薬服薬開始前4日以内	治験薬服薬開始2時間前～治験薬服薬	化学療法開始20～28時間前	−	−	−	−	−	有効性：Day 6 安全性：Day 6～Day 8	～Day 13	治験薬最終服薬日の4日後～10日後	−
来院（○）／入院（●）			○/●	○/●		●	●	●	●	●	●	●	●		○/●	○/●
同意取得			○													
背景調査				○												
身体計測（身長、体重）				○												
妊娠検査[4]				○												
登録・割付					○											
治験薬服薬（治験薬服薬延長時：△）							○	○	○	○	○	○	△[5]	△		
化学療法[6]								●	→	→	→	→	→	→		
有効性評価	臨床検査[7]	血液生化学的検査Ⅰ[8]		○		○		○	○	○	○	○	○		○	○
安全性評価	臨床検査[7]	血液学的検査[9]		○		○							○		○	○
		血液生化学的検査Ⅱ[10]		○		○							○		○	○
		尿検査[11]		○		○							○		○	○
	バイタルサイン[12]			○		○							○		○	○
	標準12誘導心電図			○		○[13]							○		○	○
採血量[14]				施設規定量		8 mL		3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	3 mL	8 mL		8 mL	8 mL
LTLS/CTLS評価				○		○	→	→	→	→	→	→	→	→	→	○
有害事象							→	→	→	→	→	→	→	→	→	○
併用薬調査				○		○		○	○	○	○	○	○		○	○

1) 同意取得前であっても登録前14日以内の検査結果が存在する場合は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により登録前検査結果として採用可とする。

2) 化学療法開始日をDay 1とする。

3) Day 6の評価・観察終了後に中止した場合は中止時検査は不要とし、事後検査が中止時検査を兼ねることとする。

4) 閉経前女性のみ実施する。

5) 治験薬の服薬を延長する場合は、Day 6の有効性評価のための採血が終了した後に治験薬を服薬する。

6) 化学療法の施行期間は本治験計画で規定しない。

7) 登録前検査は院内で実施する。

8) 尿酸、LDH、クレアチニン、電解質（K、Ca、P）

9) 白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球分画（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球）

10) 総蛋白、アルブミン、BUN、血糖、総ビリルビン、AST、ALT、γ−GTP、CK、ALP、LDH、クレアチニン、電解質（Na、K、Cl、Ca、P）、HbA1c（登録前検査のみ）

11) pH、定性（蛋白、糖、潜血）、沈渣

12) 血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数、体温

13) 標準12誘導心電図の許容範囲は、治験薬服薬開始日前14日以内とする。

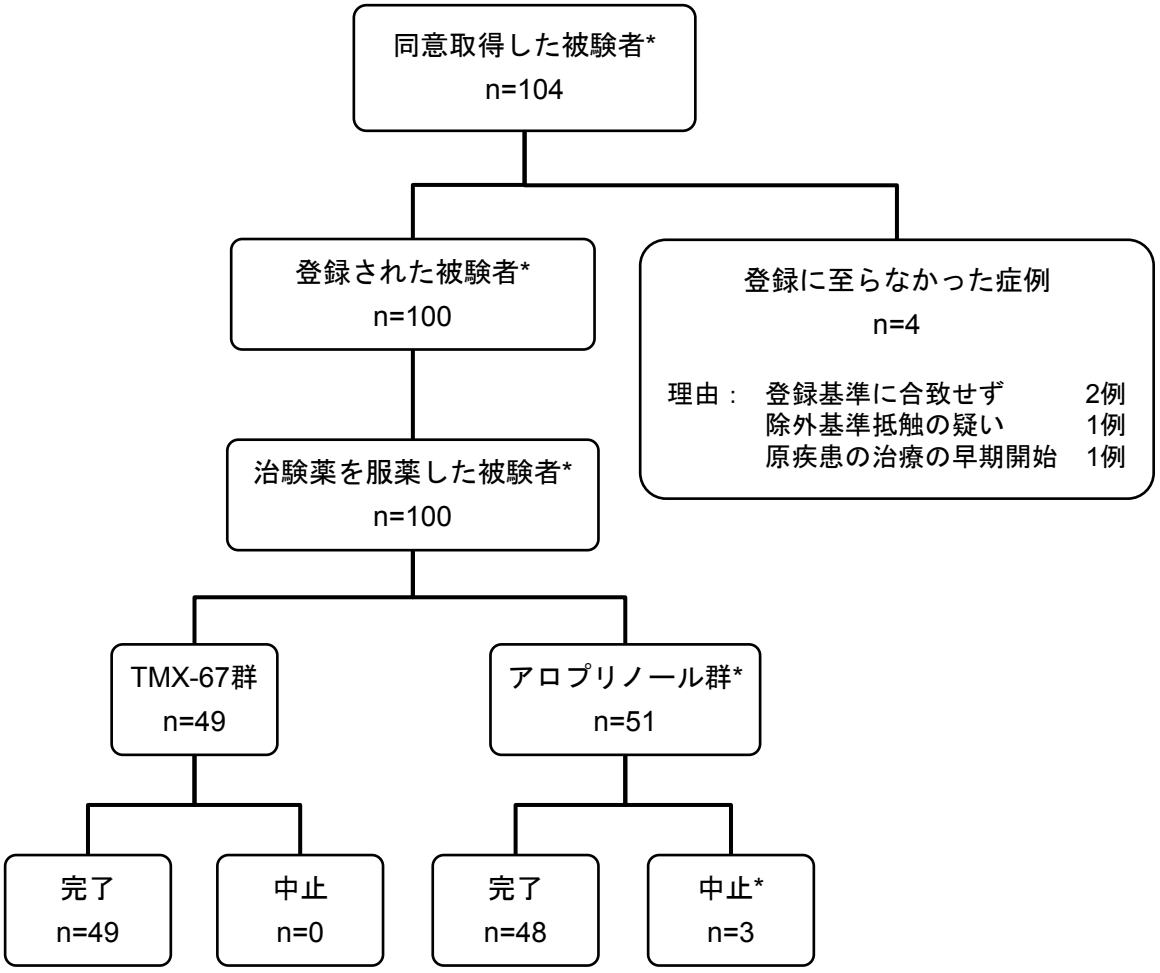
14) 臨床検査測定施設に提出する血液量は、合計39 mL。登録前検査の採血量は施設規定に従う。

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-1 に示した。本治験では、104 例をスクリーニングし、100 例が登録された。登録された被験者は、登録前検査の血清尿酸値（7.0 mg/dL 以下、7.0 mg/dL を超える）、TLS 発症リスク（中間リスク、高リスク）、原疾患（白血病、リンパ腫、固形がん）及び治験実施医療機関を割付調整因子とした最小化法を用いて無作為に割付けた。割付けた被験者数は TMX-67（以下、本剤）群が 49 例、アロプリノール群が 51 例であり、すべての被験者が治験薬を服薬した。なお、アロプリノール群の 1 例（被験者番号 20-007）は、文書同意に不備があったため GCP 不遵守例として取り扱い、すべての解析から除外した。

中止症例の集計結果を表 2.7.6-4 に示した。治験薬服薬開始後に中止した被験者は 2 例（被験者番号 08-002、11-005）であり、いずれもアロプリノール群であった。中止理由はそれぞれ以下の通りであった。

・被験者番号 08-002 ：初回化学療法開始時までに服薬総量としてアロプリノール 400 mg の服薬ができなかった
・被験者番号 11-005 ：有害事象の発現、合併症の悪化、原疾患の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験の継続が妥当でないと判断した



* GCP 不遵守例（1 例）を含む

図 2.7.6-1　被験者の内訳

表 2.7.6-4 中止症例の集計（安全性解析対象集団）

	TMX-67 群	アロプリノール群		
		全体	300 mg/日	200 mg/日
	N=49 n(%)	N=50 n(%)	N=47 n(%)	N=3 n(%)
終了状況				
完了	49(100.0%)	48(96.0%)	45(95.7%)	3(100.0%)
中止	0(0.0%)	2(4.0%)	2(4.3%)	0(0.0%)
中止理由				
死亡した	0	0	0	0
有害事象の発現、合併症の悪化、原疾患の悪化により、治験責任医師又は治験分担医師が当該被験者の治験の継続が妥当でないと判断した	0	1	1	0
治験薬服薬開始時までに選択基準に合致していない、又は除外基準に抵触していることが新たに判明した	0	0	0	0
初回化学療法開始時までに服薬総量として TMX-67 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）の服薬ができなかった	0	1	1	0
化学療法が規定通り開始できなかった	0	0	0	0
女性被験者が治験薬服薬期間中に妊娠したか、あるいは妊娠中と知り得た	0	0	0	0
被験者の都合若しくはその他の理由により必要な検査、調査の実施が不可能であることが判明した	0	0	0	0
被験者が治験からの離脱を希望した	0	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が上記以外の理由により治験の継続が適切ではないと判断した	0	0	0	0

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)

2.7.6.2.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値の特性について、投与群ごとにカテゴリー変数の項目はカテゴリーごとに集計し、連続変数の項目は記述統計量を算出した。また、カテゴリー変数は Fisher の直接確率計算法又はχ^2検定、連続変数は一元配置分散分析を用いて、投与群間で分布に偏りがないか仮説検定を行った。有効性解析対象集団（FAS）の解析結果を表 2.7.6-5 に示した。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、BMI、既往歴有無であった。なお、FAS 及び安全性解析対象集団は同一であった。

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、投与群間に差は認められなかった。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。

表 2.7.6-5 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
年齢(歳)					
被験者数	49	50	99	F=2.91	P=0.091
平均値	64.6	68.7	66.7	DF=1	
標準偏差	13.3	10.1	11.9		
中央値	67.0	71.0	69.0		
最小値	22	30	22		
最大値	87	84	87		
年齢(歳)					
25 未満	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)	X^2=3.51	P=0.743
25 以上 35 未満	2 (4.1%)	1 (2.0%)	3 (3.0%)	DF=6	
35 以上 45 未満	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (1.0%)		
45 以上 55 未満	3 (6.1%)	3 (6.0%)	6 (6.1%)		
55 以上 65 未満	13 (26.5%)	10 (20.0%)	23 (23.2%)		
65 以上 75 未満	17 (34.7%)	22 (44.0%)	39 (39.4%)		
75 以上	12 (24.5%)	14 (28.0%)	26 (26.3%)		
年齢(歳)					
65 未満	20 (40.8%)	14 (28.0%)	34 (34.3%)		P=0.208
65 以上	29 (59.2%)	36 (72.0%)	65 (65.7%)		
性別					
男	30 (61.2%)	27 (54.0%)	57 (57.6%)		P=0.544
女	19 (38.8%)	23 (46.0%)	42 (42.4%)		
身長(cm)					
被験者数	49	50	99	F=3.36	P=0.070
平均値	161.87	158.40	160.12	DF=1	
標準偏差	10.12	8.66	9.52		
中央値	164.70	158.90	160.00		
最小値	135.2	142.4	135.2		
最大値	180.2	178.0	180.2		
体重(kg)					
被験者数	49	50	99	F=4.26	P=0.042
平均値	60.18	55.54	57.84	DF=1	
標準偏差	13.07	8.98	11.38		
中央値	58.70	54.35	57.20		
最小値	36.7	34.9	34.9		
最大値	88.9	72.9	88.9		
BMI(kg／m^2)					
被験者数	49	50	99	F=1.67	P=0.199
平均値	22.87	22.02	22.44	DF=1	
標準偏差	4.13	2.20	3.31		
中央値	22.26	21.81	22.00		
最小値	16.4	17.2	16.4		
最大値	32.5	26.0	32.5		
BMI(kg／m^2)					
18.5 未満	8 (16.3%)	3 (6.0%)	11 (11.1%)	X^2=10.62	P=0.014
18.5 以上 25.0 未満	26 (53.1%)	41 (82.0%)	67 (67.7%)	DF=3	
25.0 以上 30.0 未満	12 (24.5%)	6 (12.0%)	18 (18.2%)		
30.0 以上	3 (6.1%)	0 (0.0%)	3 (3.0%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

表 2.7.6-5 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（続き）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
被験者数	49	50	99	F=0.17	P=0.683
平均値	5.65	5.52	5.59	DF=1	
標準偏差	1.35	1.76	1.56		
中央値	5.50	5.35	5.40		
最小値	3.2	2.4	2.4		
最大値	8.9	10.7	10.7		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
7.0 以下	43 (87.8%)	41 (82.0%)	84 (84.8%)		P=0.577
7.0 を超える	6 (12.2%)	9 (18.0%)	15 (15.2%)		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)					
7.5 以下	44 (89.8%)	45 (90.0%)	89 (89.9%)		P=1.000
7.5 を超える	5 (10.2%)	5 (10.0%)	10 (10.1%)		
TLS 発症リスク分類					
低リスク	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	X^2=0.00	P=0.947
中間リスク	34 (69.4%)	35 (70.0%)	69 (69.7%)	DF=1	
高リスク	15 (30.6%)	15 (30.0%)	30 (30.3%)		
評価不能	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
原疾患					
白血病	5 (10.2%)	5 (10.0%)	10 (10.1%)	X^2=0.03	P=0.983
リンパ腫	33 (67.3%)	33 (66.0%)	66 (66.7%)	DF=2	
固形がん	11 (22.4%)	12 (24.0%)	23 (23.2%)		
臨床病期					
Ⅰ期又はⅡ期	7 (14.3%)	14 (28.0%)	21 (21.2%)	X^2=3.44	P=0.179
Ⅲ期又はⅣ期	26 (53.1%)	19 (38.0%)	45 (45.5%)	DF=2	
リンパ腫でない	16 (32.7%)	17 (34.0%)	33 (33.3%)		
病変のサイズ					
bulky 病変なし	25 (51.0%)	28 (56.0%)	53 (53.5%)	X^2=0.88	P=0.643
bulky 病変あり	8 (16.3%)	5 (10.0%)	13 (13.1%)	DF=2	
リンパ腫でない	16 (32.7%)	17 (34.0%)	33 (33.3%)		
Day -1 の血清クレアチニン値 (mg/dL)					
被験者数	49	50	99	F=0.57	P=0.452
平均値	0.799	0.766	0.782	DF=1	
標準偏差	0.233	0.198	0.215		
中央値	0.740	0.725	0.740		
最小値	0.35	0.38	0.35		
最大値	1.41	1.34	1.41		
Day -1 の血清クレアチニン値 (mg/dL)					
基準値上限*以下	42 (85.7%)	45 (90.0%)	87 (87.9%)		P=0.554
基準値上限*を超える	7 (14.3%)	5 (10.0%)	12 (12.1%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

表 2.7.6-5 人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（続き）

	TMX-67 群 N=49 n (%)	アロプリノール群 N=50 n (%)	合計 N=99 n (%)	検定統計量 自由度	P 値
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)					
被験者数	49	50	99	F=0.01	P=0.905
平均値	72.79	72.31	72.54	DF=1	
標準偏差	20.26	19.63	19.85		
中央値	69.65	69.98	69.65		
最小値	40.2	34.2	34.2		
最大値	148.8	121.1	148.8		
Day -1 の eGFR (mL/min/1.73 mm^2)					
45 未満	1 (2.0%)	3 (6.0%)	4 (4.0%)	X^2=1.89	P=0.595
45 以上 60 未満	10 (20.4%)	13 (26.0%)	23 (23.2%)	DF=3	
60 以上 90 未満	30 (61.2%)	25 (50.0%)	55 (55.6%)		
90 以上	8 (16.3%)	9 (18.0%)	17 (17.2%)		
NYHA 分類					
心疾患なし	45 (91.8%)	42 (84.0%)	87 (87.9%)	X^2=1.69	P=0.429
Ⅰ度	3 (6.1%)	7 (14.0%)	10 (10.1%)	DF=2	
Ⅱ度	1 (2.0%)	1 (2.0%)	2 (2.0%)		
Ⅲ度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Ⅳ度	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
Performance Status					
0	26 (53.1%)	25 (50.0%)	51 (51.5%)	X^2=0.37	P=0.830
1	19 (38.8%)	22 (44.0%)	41 (41.4%)	DF=2	
2	4 (8.2%)	3 (6.0%)	7 (7.1%)		
3	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
4	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)		
合併症					
なし	2 (4.1%)	3 (6.0%)	5 (5.1%)		P=1.000
あり	47 (95.9%)	47 (94.0%)	94 (94.9%)		
既往歴					
なし	45 (91.8%)	40 (80.0%)	85 (85.9%)		P=0.148
あり	4 (8.2%)	10 (20.0%)	14 (14.1%)		

N ：総被験者数
n ：カテゴリーごとの総被験者数
% ：n / N × 100 (%)
* ：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

2.7.6.2.4 有効性

（1）主要評価項目

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 に対して、投与群を因子とし、Day -1 の血清尿酸値を共変量とする ANCOVA を行った。投与群ごとに最小二乗平均及びその標準誤差を算出し、最小二乗平均の投与群間差及びその 95%信頼区間を算出した。FAS の結果を表 2.7.6-6 に示した。血清尿酸値 AUC（最小二乗平均±標準誤差）は本剤群で 479.82±13.26 mg·h/dL、アロプリノール群で 513.44±13.13 mg·h/dL であった。投与群間差の最小二乗平均値は 33.61 mg·h/dL、その 95%信頼区間は-3.45～70.67 であり、信頼区間の下限は非劣性マージンの-150 mg·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。また、PPS による解析、異なるモデルによ

る解析の感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた。

表 2.7.6-6 主要評価項目：血清尿酸値AUC（主要解析）（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）副次評価項目

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）及びそれらの治験薬服薬前検査値に対する変化率

測定値及び変化率について、投与群ごと、検査時点ごとに記述統計量を算出した。投与群間比較のために投与群を因子とし、治験薬服薬前検査（Day -1）の血清尿酸値を共変量とする ANCOVA を行い、最小二乗平均の投与群間差及びその 95%信頼区間を算出した。また、2 標本 t 検定に基づく投与群間差の 95%信頼区間を算出した。FAS の各測定項目の測定値及び変化率の記述統計量を表 2.7.6-7 及び表 2.7.6-8 に示した。また、血清尿酸値の経時推移図（FAS）を図 2.7.6-2 に示した。

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。

- 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。

表 2.7.6-7 副次評価項目：血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量

（FAS：TMX-67 群）

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
尿酸	Day -1	49	5.65	1.35	3.2	8.9	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	4.21	1.27	2.1	7.5	49	-26.29	7.84	-41.8	-11.9	612.5	< 0.001
	Day 2	49	3.29	1.26	1.1	6.5	49	-42.92	13.37	-69.4	-7.0	612.5	< 0.001
	Day 3	49	3.08	1.34	1.1	6.6	49	-46.78	16.37	-76.1	15.8	610.5	< 0.001
	Day 4	49	2.88	1.29	0.8	6.5	49	-50.21	16.76	-82.6	14.0	610.5	< 0.001
	Day 5	49	2.69	1.23	0.8	5.7	49	-53.84	15.49	-82.6	0.0	588.0	< 0.001
	Day 6	49	2.55	1.20	0.7	5.3	49	-56.43	15.06	-85.5	-8.8	612.5	< 0.001
	最終時点	49	2.55	1.20	0.7	5.3	49	-56.43	15.06	-85.5	-8.8	612.5	< 0.001
	事後検査	49	4.17	1.46	1.3	7.7	49	-25.45	24.21	-72.0	51.2	499.0	< 0.001
LDH	Day -1	49	414.9	273.2	159	1498	-	-	-	-	-	-	-
(U/L)	Day 1	49	409.7	252.3	174	1266	49	1.22	11.16	-18.4	42.7	56.5	0.579
	Day 2	49	400.7	241.6	148	1448	49	0.50	19.32	-44.9	67.4	9.0	0.928
	Day 3	49	381.6	249.0	140	1454	49	-5.49	21.33	-49.7	73.5	230.0	0.013
	Day 4	49	348.5	217.6	119	1191	49	-12.94	22.10	-61.9	67.0	401.5	< 0.001
	Day 5	49	319.4	178.3	125	975	49	-17.81	20.04	-66.4	23.3	482.5	< 0.001
	Day 6	49	303.8	176.0	129	900	49	-21.76	21.18	-65.4	23.9	522.5	< 0.001
	最終時点	49	303.8	176.0	129	900	49	-21.76	21.18	-65.4	23.9	522.5	< 0.001
	事後検査	49	258.6	168.0	125	1029	49	-31.17	25.93	-74.4	49.1	538.5	< 0.001
クレアチニン	Day -1	49	0.799	0.233	0.35	1.41	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	0.790	0.241	0.36	1.58	49	-0.98	7.77	-25.0	13.6	51.5	0.554
	Day 2	49	0.747	0.235	0.36	1.48	49	-6.44	9.55	-28.7	14.3	355.5	< 0.001
	Day 3	49	0.760	0.237	0.37	1.44	49	-4.41	13.22	-31.5	46.5	257.0	0.005
	Day 4	49	0.743	0.223	0.35	1.34	49	-6.43	12.29	-30.6	41.9	366.0	< 0.001
	Day 5	49	0.747	0.225	0.31	1.43	49	-5.73	14.05	-29.8	43.0	294.0	0.002
	Day 6	49	0.764	0.218	0.34	1.43	49	-2.94	15.62	-28.6	33.7	167.0	0.087
	最終時点	49	0.764	0.218	0.34	1.43	49	-2.94	15.62	-28.6	33.7	167.0	0.087
	事後検査	49	0.804	0.247	0.29	1.61	49	2.46	23.84	-31.0	74.6	47.0	0.645

表 2.7.6-7 副次評価項目：血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量
（FAS：TMX-67 群）（続き）

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
K	Day -1	49	4.13	0.42	2.9	4.8	-	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	Day 1	49	4.17	0.45	2.5	5.1	49	1.11	5.78	-16.7	10.9	116.0	0.106
	Day 2	49	4.04	0.46	2.9	5.3	49	-1.97	8.25	-15.4	15.4	142.0	0.122
	Day 3	49	4.10	0.48	2.7	5.4	49	-0.30	9.60	-20.0	22.7	34.0	0.696
	Day 4	49	4.02	0.41	2.9	4.9	49	-2.17	8.79	-17.5	24.1	172.0	0.036
	Day 5	49	4.11	0.48	2.7	4.8	49	0.03	11.39	-25.0	37.9	18.5	0.842
	Day 6	49	4.12	0.51	2.6	5.1	49	0.12	11.80	-25.0	37.9	20.0	0.812
	最終時点	49	4.12	0.51	2.6	5.1	49	0.12	11.80	-25.0	37.9	20.0	0.812
	事後検査	49	4.27	0.48	2.9	5.1	49	4.13	14.70	-21.3	65.5	158.0	0.084
Ca	Day -1	49	8.69	0.69	7.0	11.9	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	8.64	0.72	6.8	11.3	49	-0.61	3.29	-7.7	7.1	90.0	0.213
	Day 2	49	8.42	0.64	6.7	10.2	49	-2.89	5.53	-20.9	9.2	259.0	< 0.001
	Day 3	49	8.38	0.62	6.6	9.6	49	-3.45	5.61	-21.8	5.9	300.0	< 0.001
	Day 4	49	8.40	0.59	6.8	9.7	49	-3.09	6.17	-27.7	8.2	278.5	0.001
	Day 5	49	8.41	0.62	6.7	9.5	49	-2.94	6.78	-33.6	9.4	257.5	0.003
	Day 6	49	8.47	0.60	6.8	9.6	49	-2.23	7.20	-36.1	7.0	136.5	0.151
	最終時点	49	8.47	0.60	6.8	9.6	49	-2.23	7.20	-36.1	7.0	136.5	0.151
	事後検査	49	8.25	0.54	6.5	9.4	49	-4.71	6.80	-37.0	4.9	416.0	< 0.001
P	Day -1	49	3.42	0.49	1.8	4.5	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	49	3.40	0.62	1.6	4.6	49	-0.63	11.78	-28.6	21.1	12.0	0.887
	Day 2	49	3.34	0.63	2.2	5.1	49	-1.89	15.82	-37.1	30.8	68.0	0.434
	Day 3	49	3.43	0.71	2.0	5.9	49	1.11	19.60	-39.4	51.3	17.5	0.860
	Day 4	49	3.42	0.62	1.8	4.6	49	0.97	19.29	-38.7	70.8	16.5	0.845
	Day 5	49	3.41	0.73	1.5	5.6	49	0.73	23.78	-45.2	104.2	4.0	0.966
	Day 6	49	3.45	0.72	1.1	5.0	49	2.08	23.43	-64.5	91.7	66.5	0.487
	最終時点	49	3.45	0.72	1.1	5.0	49	2.08	23.43	-64.5	91.7	66.5	0.487
	事後検査	49	3.18	0.86	1.4	6.4	49	-6.77	21.49	-54.8	64.1	225.5	0.012

表 2.7.6-8 副次評価項目：血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量
（FAS：アロプリノール群）

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
尿酸	Day -1	50	5.52	1.76	2.4	10.7	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	4.57	1.64	1.7	9.1	50	-17.98	9.09	-37.3	0.0	612.5	< 0.001
	Day 2	49	3.51	1.49	1.5	8.3	49	-36.99	12.34	-61.3	-8.3	612.5	< 0.001
	Day 3	49	3.12	1.29	1.4	7.4	49	-43.13	13.89	-73.3	-11.7	612.5	< 0.001
	Day 4	49	2.88	1.19	1.4	6.4	49	-46.99	14.94	-77.3	-13.3	612.5	< 0.001
	Day 5	49	2.74	1.05	1.3	5.6	49	-49.26	13.71	-77.3	-15.0	612.5	< 0.001
	Day 6	49	2.60	0.94	1.0	4.9	49	-51.44	13.86	-78.7	-17.1	612.5	< 0.001
	最終時点	50	2.67	1.04	1.0	5.9	50	-50.51	15.22	-78.7	-4.8	637.5	< 0.001
	事後検査	49	3.78	1.54	1.1	6.8	49	-28.98	25.88	-80.0	38.6	518.0	< 0.001
LDH	Day -1	50	371.5	222.9	123	1044	-	-	-	-	-	-	-
(U/L)	Day 1	50	363.6	216.3	114	1114	50	-0.97	9.99	-30.7	26.8	59.5	0.559
	Day 2	49	371.2	236.1	111	1141	49	-0.37	16.99	-33.8	55.7	113.0	0.236
	Day 3	49	351.7	249.3	110	1544	49	-4.90	21.73	-52.5	71.5	258.5	0.009
	Day 4	49	311.4	194.7	116	1194	49	-13.12	19.70	-60.7	47.3	411.0	< 0.001
	Day 5	49	292.6	183.6	114	1103	49	-18.19	19.22	-64.6	36.6	508.5	< 0.001
	Day 6	49	277.5	172.6	101	1121	49	-20.81	21.10	-66.5	30.0	518.5	< 0.001
	最終時点	50	277.1	170.9	101	1121	50	-20.50	21.00	-66.5	30.0	538.5	< 0.001
	事後検査	49	209.2	77.6	101	508	49	-34.11	23.16	-75.9	9.2	595.5	< 0.001
クレアチニン	Day -1	50	0.766	0.198	0.38	1.34	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	0.756	0.178	0.40	1.24	50	-0.57	6.73	-15.7	12.9	65.0	0.497
	Day 2	49	0.724	0.199	0.38	1.27	49	-5.05	10.12	-30.2	18.4	307.0	0.001
	Day 3	49	0.721	0.184	0.35	1.15	49	-5.07	11.59	-23.8	18.6	284.5	0.004
	Day 4	49	0.708	0.187	0.33	1.18	49	-6.96	11.72	-28.6	18.3	307.0	< 0.001
	Day 5	49	0.710	0.181	0.36	1.20	49	-6.52	11.36	-34.3	18.2	328.0	< 0.001
	Day 6	49	0.707	0.172	0.39	1.18	49	-6.40	14.07	-31.7	46.8	319.0	< 0.001
	最終時点	50	0.708	0.170	0.39	1.18	50	-6.40	13.92	-31.7	46.8	335.5	< 0.001
	事後検査	49	0.752	0.268	0.35	1.89	49	0.90	42.21	-44.4	263.5	144.5	0.140

表 2.7.6-8 副次評価項目：血清尿酸値、LDH、血清クレアチニン値、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及び変化率 記述統計量
（FAS：アロプリノール群）（続き）

項目	検査時点	測定値					変化率						
		被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	被験者数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	検定統計量	P 値
K	Day -1	50	4.27	0.41	2.9	5.3	-	-	-	-	-	-	-
(mEq/L)	Day 1	50	4.23	0.37	3.0	4.9	50	-0.79	5.64	-13.2	13.5	87.0	0.347
	Day 2	49	4.19	0.45	3.2	5.3	49	-1.79	8.74	-20.5	17.5	102.0	0.157
	Day 3	49	4.20	0.49	3.0	5.8	49	-1.57	10.05	-25.0	27.6	108.5	0.162
	Day 4	49	4.17	0.52	2.9	5.7	49	-2.51	9.21	-27.5	12.5	149.5	0.115
	Day 5	49	4.13	0.57	2.6	5.7	49	-3.17	11.40	-39.5	21.6	174.5	0.048
	Day 6	49	4.12	0.48	2.7	5.3	49	-3.45	9.60	-32.6	24.1	224.0	0.013
	最終時点	50	4.12	0.48	2.7	5.3	50	-3.23	9.63	-32.6	24.1	211.5	0.024
	事後検査	49	4.34	0.51	2.8	5.5	49	1.90	11.13	-26.3	28.9	114.0	0.217
Ca	Day -1	50	8.81	0.71	7.3	12.3	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	8.57	0.51	7.1	9.7	50	-2.48	4.45	-23.6	4.9	344.0	< 0.001
	Day 2	49	8.32	0.59	6.9	9.5	49	-5.17	7.24	-39.8	3.4	422.5	< 0.001
	Day 3	49	8.31	0.56	6.7	9.4	49	-5.26	7.85	-45.5	3.4	457.5	< 0.001
	Day 4	49	8.25	0.56	6.4	9.4	49	-5.95	7.84	-48.0	4.6	510.0	< 0.001
	Day 5	49	8.28	0.65	5.9	9.5	49	-5.56	8.88	-52.0	5.5	445.0	< 0.001
	Day 6	49	8.39	0.63	5.7	9.6	49	-4.26	8.99	-53.7	6.9	368.0	< 0.001
	最終時点	50	8.39	0.63	5.7	9.6	50	-4.20	8.91	-53.7	6.9	380.5	< 0.001
	事後検査	49	8.24	0.63	6.0	9.2	49	-6.02	8.59	-51.2	4.8	495.0	< 0.001
P	Day -1	50	3.50	0.61	1.4	4.8	-	-	-	-	-	-	-
(mg/dL)	Day 1	50	3.38	0.56	1.3	4.4	50	-2.73	9.57	-27.1	20.8	172.0	0.059
	Day 2	49	3.38	0.74	2.0	5.3	49	-1.76	20.73	-47.4	50.0	83.0	0.370
	Day 3	49	3.56	1.00	1.8	7.6	49	3.93	31.18	-52.6	137.5	47.0	0.613
	Day 4	49	3.37	0.82	1.5	6.8	49	-1.25	26.66	-60.5	88.9	50.0	0.590
	Day 5	49	3.36	0.85	1.6	6.9	49	-1.97	26.10	-57.9	91.7	79.5	0.406
	Day 6	49	3.37	0.82	1.6	6.4	49	-2.21	23.13	-57.9	77.8	86.5	0.366
	最終時点	50	3.37	0.81	1.6	6.4	50	-1.98	22.95	-57.9	77.8	81.0	0.412
	事後検査	49	3.22	0.85	1.0	5.1	49	-6.94	24.74	-73.7	75.9	183.0	0.060

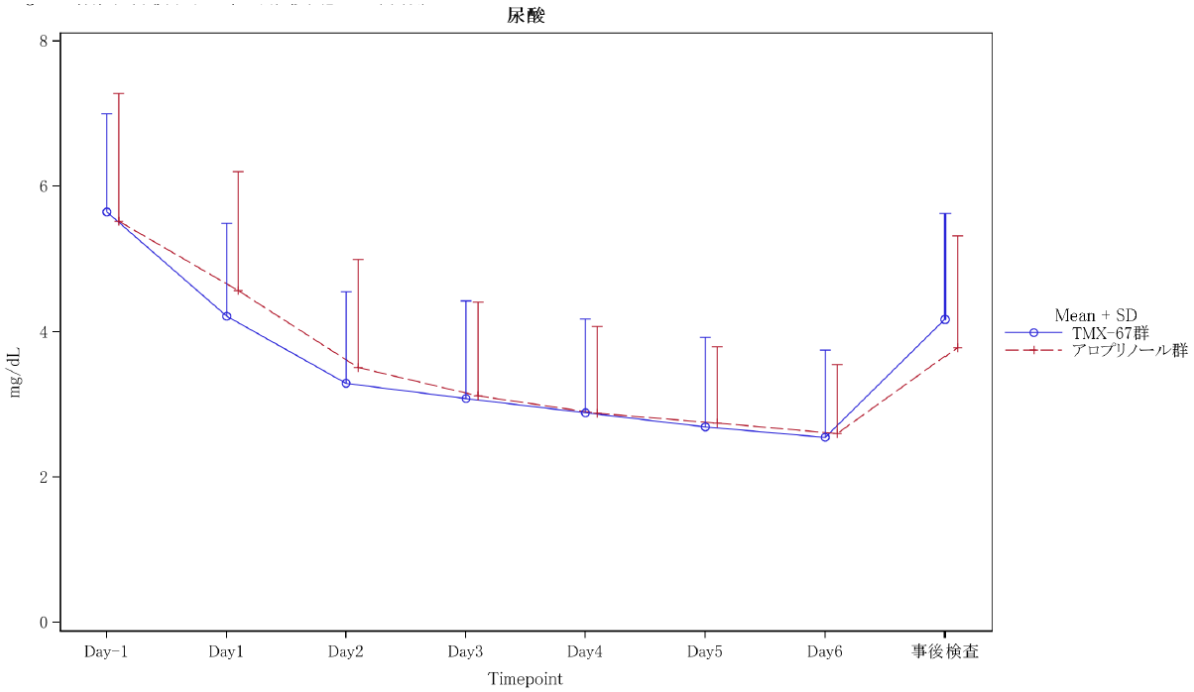


図 2.7.6-2 血清尿酸値の経時推移図（FAS）

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

治験薬服薬前検査（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投与群ごとに算出し、Day -1 の血清尿酸値（7.0 mg/dL 以下、7.0 mg/dL を超える）を層とした Mantel-Haenszel 検定を行い、投与群間比較を行った。FAS の結果を表 2.7.6-9 に示した。

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は本剤群で 1 例（2.0%）1 件、アロプリノール群で 3 例（6.0%）3 件であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった（p＝0.617）。該当した被験者はいずれも 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 で高値であったために化学療法開始日（Day 1）でも基準値上限を超え、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。

追加で Day 1 から Day 6 においての同様の解析を実施した結果では、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はアロプリノール群の 2 例（4.0%）であり（本剤群は該当被験者なし）、投与群間に統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6-9 副次評価項目：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（FAS）

カテゴリー*	TMX-67 群 n/N(%)	アロプリノール群 n/N(%)	リスク差(95%信頼区間)	リスク比(95%信頼区間)	Fisher's exact test P 値	CMH test P 値
7.0 以下	0/43 (0.0%)	0/41 (0.0%)	-	-	-	-
7.0 を超える	1/6 (16.7%)	3/9 (33.3%)	-0.17(-0.60,0.26)	0.50(0.07,3.75)	0.604	-
合計	1/49 (2.0%)	3/50 (6.0%)	-0.04(-0.12,0.04)	0.34(0.04,3.16)	0.617	0.490

N ：総被験者数
n ：発現例数
% ：n / N × 100 (%)
* Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)

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 を発症した被験者の割合（治験実施計画書規定時点以外の検査結果も含む）を投与群ごとに算出し、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）を層とした Mantel-Haenszel 検定を行い、投与群間で比較した。FAS の結果を表 2.7.6-10 に示した。

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%）1 件、アロプリノール群で 2 例（4.0%）2 件であり、投与群間に有意差は認められなかった（p＝1.000）。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。

表 2.7.6-10 副次評価項目：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、LTLS又はCTLSを発症した被験者の割合（FAS）

カテゴリー*	TMX-67 群 n/N(%)	アロプリノール群 n/N(%)	リスク差(95%信頼区間)	リスク比(95%信頼区間)	Fisher's exact test P 値	CMH test P 値
7.0 以下	1/43 (2.3%)	0/41 (0.0%)	0.02(-0.02,0.07)	-	1.000	-
7.0 を超える	0/6 (0.0%)	2/9 (22.2%)	-0.22(-0.49,0.05)	-	0.486	-
合計	1/49 (2.0%)	2/50 (4.0%)	-0.02(-0.09,0.05)	0.51(0.05,5.45)	1.000	0.708

N ：総被験者数
n ：発現例数
% ：n / N × 100 (%)
* Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)

4）治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了（治験薬服薬期間延長時）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（治験薬服薬期間延長時）において、LTLS 又は CTLS を発症した被験者の割合（治験実施計画書規定時点以外の検査結果も含む）を副次評価項目 3）と同様に算出し、投与群間比較を行った。FAS の結果を表 2.7.6-11 に示した。

治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了（治験薬服薬期間延長時）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%）1 件、アロプリノール群で 2 例（4.0%）2 件であり、副次評価項目 3）と同様に投与群間に有意差は認められなかった（p＝1.000）。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。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。

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。この被験者の治験薬服薬前検査（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。

表 2.7.6-11　副次評価項目：治験薬服薬開始時から治験薬服薬終了において、LTLS又はCTLSを発症した被験者の割合（FAS）

カテゴリー*	TMX-67 群 n/N(%)	アロプリノール群 n/N(%)	リスク差(95%信頼区間)	リスク比(95%信頼区間)	Fisher's exact test P 値	CMH test P 値
7.0 以下	1/43 (2.3%)	0/41 (0.0%)	0.02(-0.02,0.07)	-	1.000	-
7.0 を超える	0/6 (0.0%)	2/9 (22.2%)	-0.22(-0.49,0.05)	-	0.486	-
合計	1/49 (2.0%)	2/50 (4.0%)	-0.02(-0.09,0.05)	0.51(0.05,5.45)	1.000	0.708

N　：総被験者数
n　：発現例数
%　：n / N × 100 (%)
* Day -1 の血清尿酸値 (mg/dL)

（3）部分集団の解析

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 m^2 未満、45 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満、90 mL/min/1.73 m^2 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た。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（表 2.7.6-12）。

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。

表 2.7.6-12 血清尿酸値AUC（部分集団解析）（FAS）

評価項目	カテゴリー	TMX-67 群			アロプリノール群			|t 値|	p 値
		被験者数	平均値	標準偏差	被験者数	平均値	標準偏差		
Day -1 の血清尿酸値(mg/dL)	7.0 以下	43	448.72	148.30	41	458.90	152.95	0.31	0.758
	7.0 を超える	6	754.80	60.61	9	727.20	161.16	0.40	0.698
TLS 発症リスク分類	低リスク	0	-	-	0	-	-	-	-
	中間リスク	34	475.66	142.63	35	464.40	170.66	0.30	0.767
	高リスク	15	510.08	231.71	15	607.04	183.41	1.27	0.214
原疾患	白血病	5	633.84	160.28	5	637.20	248.68	0.03	0.980
	リンパ腫	33	456.58	165.25	33	484.47	180.38	0.65	0.515
	固形がん	11	507.93	177.67	12	515.50	160.65	0.11	0.916
Day -1 の血清クレアチニン値(mg/dL)	基準値上限*以下	42	474.97	171.58	45	487.84	167.95	0.35	0.725
	基準値上限*を超える	7	553.54	178.55	5	681.36	257.50	1.02	0.331
Day -1 の eGFR(mL/min/1.73 mm^2)	45 未満	1	552.00	-	3	840.40	187.36	1.33	0.314
	45 以上 60 未満	10	525.96	175.41	13	529.48	162.28	0.05	0.961
	60 以上 90 未満	30	490.96	169.10	25	470.59	167.97	0.45	0.657
	90 以上	8	410.40	193.58	9	465.60	166.91	0.63	0.537
性別	男	30	558.56	143.82	27	561.51	200.69	0.06	0.949
	女	19	371.94	154.62	23	443.43	143.72	1.55	0.129

*：血清クレアチニンの基準値：男性は 1.09、女性は 0.82

2.7.6.2.5 安全性

（1）有害事象の要約

投与群ごとの有害事象発現率を表 2.7.6-13、副作用発現率を表 2.7.6-14 に示した。有害事象は、本剤群に 46 例（93.9%）252 件、アロプリノール群に 48 例（96.0%）304 件認められた。そのうち、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。

重症度が Grade 3 以上の有害事象は、本剤群に 38 例（77.6%）83 件、アロプリノール群に 38 例（76.0%）108 件認められたが、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（表 2.7.6-15）。

重篤な有害事象は、アロプリノール群に 2 例 2 件（敗血症及びクリプトコッカス性真菌血症）認められたが、治験担当医師により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がアロプリノール群に 1 例 1 件（下痢）認められ、重症度は Grade 3 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。

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。

また、高頻度に発現した有害事象（いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象）を表 2.7.6-16 に示した。

表 2.7.6-13 有害事象発現率（安全性解析対象集団）

	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50			合計 N=99		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	46	93.9	252	48	96.0	304	94	94.9	556
重症度									
Grade 1	2	4.1	103	4	8.0	123	6	6.1	226
Grade 2	6	12.2	66	6	12.0	73	12	12.1	139
Grade 3	18	36.7	50	15	30.0	69	33	33.3	119
Grade 4	20	40.8	33	23	46.0	39	43	43.4	72
Grade 5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤度									
重篤でない	46	93.9	252	46	92.0	302	92	92.9	554
重篤である	0	0.0	0	2	4.0	2	2	2.0	2
治験薬の措置									
投与中止(治験中止に至った有害事象)	0	0.0	0	1	2.0	1	1	1.0	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

表 2.7.6-14 副作用発現率（安全性解析対象集団）

	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50			合計 N=99		
	n	%	n*	n	%	n*	n	%	n*
合計	1	2.0	2	1	2.0	1	2	2.0	3
重症度									
Grade 1	1	2.0	2	1	2.0	1	2	2.0	3
Grade 2	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Grade 3	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Grade 4	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Grade 5	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
重篤度									
重篤でない	1	2.0	2	1	2.0	1	2	2.0	3
重篤である	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
治験薬の措置									
投与中止(治験中止に至った有害事象)	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

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

表 2.7.6-15 重症度がGrade 3 以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	38	77.6	83	38	76.0	108
感染症および寄生虫症	1	2.0	1	4	8.0	5
慢性副鼻腔炎	0	0.0	0	1	2.0	1
敗血症	0	0.0	0	1	2.0	1
感染性腸炎	0	0.0	0	1	2.0	1
肺感染	1	2.0	1	0	0.0	0
シュードモナス感染	0	0.0	0	1	2.0	1
クリプトコッカス性真菌血症	0	0.0	0	1	2.0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	1	2.0	1
癌疼痛	0	0.0	0	1	2.0	1
血液およびリンパ系障害	15	30.6	20	12	24.0	18
貧血	5	10.2	5	3	6.0	3
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
血小板減少症	1	2.0	1	0	0.0	0
骨髄機能不全	3	6.1	3	2	4.0	2
代謝および栄養障害	6	12.2	6	16	32.0	20
電解質失調	0	0.0	0	1	2.0	1
高血糖	6	12.2	6	7	14.0	7
低カルシウム血症	0	0.0	0	1	2.0	1
低カリウム血症	0	0.0	0	3	6.0	3
低ナトリウム血症	0	0.0	0	3	6.0	3
食欲減退	0	0.0	0	5	10.0	5

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

表 2.7.6-15 重症度がGrade 3 以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50		
	n	%	n*	n	%	n*
神経系障害	1	2.0	1	2	4.0	2
失神寸前の状態	1	2.0	1	1	2.0	1
傾眠	0	0.0	0	1	2.0	1
心臓障害	1	2.0	1	0	0.0	0
心不全	1	2.0	1	0	0.0	0
血管障害	1	2.0	1	0	0.0	0
高血圧	1	2.0	1	0	0.0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	1	2.0	1
誤嚥性肺炎	0	0.0	0	1	2.0	1
胃腸障害	3	6.1	3	4	8.0	5
便秘	1	2.0	1	0	0.0	0
下痢	1	2.0	1	1	2.0	1
麻痺性イレウス	0	0.0	0	1	2.0	1
悪心	1	2.0	1	1	2.0	1
口内炎	0	0.0	0	2	4.0	2
肝胆道系障害	0	0.0	0	1	2.0	1
肝機能異常	0	0.0	0	1	2.0	1
皮膚および皮下組織障害	1	2.0	1	0	0.0	0
蕁麻疹	1	2.0	1	0	0.0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	2.0	1	0	0.0	0
浮腫	1	2.0	1	0	0.0	0
臨床検査	28	57.1	48	27	54.0	55
血中ビリルビン増加	1	2.0	1	0	0.0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	2.0	1	0	0.0	0
血中フィブリノゲン減少	0	0.0	0	1	2.0	1
血中ブドウ糖増加	1	2.0	1	2	4.0	2
リンパ球数減少	8	16.3	8	10	20.0	10
好中球数減少	13	26.5	13	11	22.0	11
血小板数減少	3	6.1	3	9	18.0	9
白血球数減少	20	40.8	20	22	44.0	22
血中ブドウ糖変動	1	2.0	1	0	0.0	0

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

表 2.7.6-16 高頻度に発現した有害事象発現率 MedDRA別集計（安全性解析対象集団）

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

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象発現率を表 2.7.6-17 に示した。

本治験期間中に死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象が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）認められたが、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

他の重要な有害事象（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）が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、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を服薬できなかった。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。

これらの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った。

表 2.7.6-17 重篤な有害事象発現率 MedDRA別集計（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	TMX-67 群 N=49			アロプリノール群 N=50		
	n	%	n*	n	%	n*
合計	0	0.0	0	2	4.0	2
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	2	4.0	2
敗血症	0	0.0	0	1	2.0	1
クリプトコッカス性真菌血症	0	0.0	0	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

（3）臨床検査値

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。

（4）バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

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は、臨床上問題となる変動はなかった。

2.7.6.2.6 結論

本剤はアロプリノールと同様の有効性、安全性を示した。

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。

安全性については、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 60 mg/日との因果関係は否定された。

2.7.6.3 造血器腫瘍患者を対象としたアロプリノールに対するフェブキソスタットの腫瘍崩壊症候群の発症抑制効果を評価する無作為化二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験；FLORENCE）（治験実施計画書番号：FLO-01）[5.3.5.1-2]

2.7.6.3.1 試験方法の概要

表 2.7.6-18 試験方法

項目	内容
目的	1.主要目的 治験薬服薬前検査時（Day 1）～評価日（Day 8）の、血清尿酸値のコントロール及び腎機能の保護を指標として、フェブキソスタットとアロプリノールの有効性を比較する。 2.副次目的 （1）下記項目について、フェブキソスタットとアロプリノールの有効性を比較する。 1）血清尿酸値の 7.5 mg/dL 以下での維持 2）Cairo-Bishop の基準における Laboratory TLS（LTLS）の発症 3）Cairo-Bishop の基準における Clinical TLS（CTLS）の発症 （2）フェブキソスタットとアロプリノールの安全性を比較する。
治験デザイン	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
対象	1.選択基準 以下の基準すべてを満たす患者を選択した。 （1）男性又は女性 1）18 歳以上の者 2）治療方針にかかわらず、造血器腫瘍に対する第 1 コースの化学療法が計画されている者 3）TLS 発症リスクが中間又は高リスクの者 4）無作為化時（Visit 1）の血清尿酸値が 10.0 mg/dL 未満の者 5）アロプリノール治療の対象となる者、又はラスブリカーゼの治療予定のない者 （2）Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）が 0～3 の者 （3）妊娠の可能性がある女性においては、スクリーニング検査時の妊娠検査結果が陰性で、効果の高い避妊法（妊娠率が年 1%未満）で避妊できる者 （4）あらゆる治験行為の前に文書による同意が得られる者 （5）治験中、予定されたすべての来院日に来院できる者 （6）余命が 1 ヵ月を超える者 2.除外基準 除外基準のいずれかに抵触した場合は、対象から除外した。 （1）フェブキソスタット又はアロプリノール、若しくはそれら製剤に使用された物質にアレルギーを有する患者 （2）先天的なガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症、又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を合併している患者 （3）虚血性心疾患又はうっ血性心不全を合併している患者 （4）妊娠中又は授乳中の患者 （5）無作為化時（Visit 1）の血清尿酸値が 10.0 mg/dL 以上の患者 （6）無作為化前 30 日以内にフェブキソスタット、アロプリノール、又はその他の尿酸降下薬（ラスブリカーゼ、プロベネシドなど）で治療を受けた患者

	(7) 無作為化前 14 日以内にメルカプトプリン又はアザチオプリンを服薬した患者 (8) アロプリノール治療が受けられない高リスク患者 (9) 重度の腎機能障害を有する患者 (10) 重度の肝機能障害を有する患者 (11) 無作為化時（Visit 1）に LTLS 又は CTLS と診断される患者 (12) 本治験の対象としてふさわしくないと治験責任医師が判断した重篤な合併症を有する患者 (13) 無作為化時（Visit 1）前 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者
被験者数	計画時　合計 340 例（フェブキソスタット群 170 例、アロプリノール群 170 例） 解析時　有効性（ITT）　：346 例 有効性（PPS）　：309 例 安全性　：346 例
治験薬	フェブキソスタット経口カプセル（120 mg 錠 1 錠をカプセル封入） アロプリノール経口カプセル（100 mg 錠をカプセル封入） 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、治験薬をゼラチンカプセルに封入した。
投与量及び投与方法	標準用量： フェブキソスタット 120 mg/日（120 mg 錠 1 錠入りのカプセル 1 個を 1 日 1 回投与） アロプリノール 300 mg/日（100 mg 錠 3 錠入りのカプセル 1 個を 1 日 1 回投与） 高用量： フェブキソスタット 120 mg/日（120 mg 錠 1 錠入りのカプセル 1 個及びプラセボ入りのカプセル 1 個をそれぞれ 1 日 1 回投与） アロプリノール 600 mg/日（100 mg 錠 3 錠入りのカプセル 1 個を 1 日 2 回投与） 低用量： フェブキソスタット 120 mg/日（120 mg 錠 1 錠入りのカプセル 1 個を 1 日 1 回投与） アロプリノール 200 mg/日（100 mg 錠 2 錠入りのカプセル 1 個を 1 日 1 回投与） 治験責任医師は、無作為化時に被験者への適切な投与用量（標準用量、高用量、低用量）を選択した。投与中はいつでも減量可能とした。
投与期間	7 日間（最大 9 日間）
評価項目	1.有効性 (1) 主要評価項目 1) 治験薬服薬前検査時（Day 1）から評価日（Day 8）までの血清尿酸値の濃度曲線下面積（血清尿酸値 AUC） 2) 治験薬服薬前検査時（Day 1）から評価日（Day 8）までの血清クレアチニン値の変化率 (2) 副次評価項目 1) 治療効果が認められた被験者の割合 治療効果が認められた被験者は、化学療法開始日（Day 3）から評価日（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。また、治療不成功は 2 回以上連続して血清尿酸値を欠測又は 7.5 mg/dL を超えたことと定義した。評価には中央測定機関で測定した血清尿酸値を使用した。 2) 化学療法開始日（Day 3）から評価日（Day 8）までの LTLS 評価 評価には各医療機関での測定値を使用した。 3) 化学療法開始日（Day 3）から評価日（Day 8）までの CTLS 評価

	2.安全性 （1）治療により発現した兆候及び症状（TESS；有害事象）の発現率、重症度、重篤度、治験薬との因果関係 （2）身体検査、安全性臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図における臨床的に重要な異常の発生頻度 （3）ECOG スケールでの PS の変化
観察・検査	表 2.7.6-19 参照
併用禁止薬	無作為化時の 30 日前から治験終了時まで、他の治験薬及び治験薬以外の尿酸降下薬（ラスブリカーゼ、プロベネシドなど）の使用を禁止した。また、無作為化時の 14 日前から治験終了時まで、メルカプトプリン水和物及びアザチオプリンの使用を禁止した。
統計手法	1.有効性 （1）主要解析 血清尿酸値 AUC により定量化した治療効果の群間差及び血清クレアチニン値の変化の群間差を、共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。これらの ANCOVA モデルによる解析は、2 つの層別因子（TLS 発症リスク、血清尿酸値）で調整し、主要な共変量として投与群を含めた。 （2）副次解析 1）治療効果が認められた被験者の割合の統計的な比較は Wilson’s method により算出した信頼区間で行った。 2）LTLS 及び CTLS の発現率は記述統計で要約し、統計的な比較は χ^2 検定を用いて行った。CTLS に関しては最も悪化した時のグレードで解析した。 2.安全性 （1）有害事象は MedDRA を用いてコーディングした。有害事象の発現率は、SOC、PT を投与群ごとに集計した。 （2）早期中止の理由を投与群ごとに集計した。 （3）臨床所見及び PS の変化は投与群ごとにシフトテーブルで集計した。 （4）バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、身体検査の臨床的異常所見は投与群ごとに一覧にした。
治験実施期間	2012 年 10 月 1 日～2013 年 10 月 11 日
治験実施施設	79 施設 （クロアチア共和国、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スペイン、ウクライナ、ブラジル）

表 2.7.6-19 観察・検査・評価項目及び実施時期

Procedure	Study Visits										
	Screening Visit Day -9 to Day 1	Treatment Period							Evaluation Visit 8 Day 8	*Visit 9* [e] *Day 9*	End of study Visit 10 Day 14±2
		Randomization Visit 1 Day 1	Visit 2 Day 2	Visit 3 Day 3	Visit 4 Day 4	Visit 5 Day 5	Visit 6 Day 6	Visit 7 Day 7			
Informed consent	X										
Inclusion/exclusion criteria	X	X									
Demographics	X										
Medical history	X										
Physical examination	X	X							X		X
PS evaluation [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	*X*	X
Vital signs	X	X	X	X	X	X	X	X	X	*X*	X
12-Lead ECG [g]	X	X		X	X	X	X	X	X		X
Safety Lab Tests [b,g]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	*X*	X
Target Lab Test [c]		X	X	X	X	X	X	X	X		
Pregnancy Test [b,g]	X										
Urinalysis [b,g]	X	X			X				X		X
LTLS/CTLS		X		X	X	X	X	X	X		
Randomization [d]		X									
Study drug administration		X	X	X	X	X	X	X	X[e]	*X*	
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X	X	*X*	X
Concomitant medication	X	X	X	X	X	X	X	X	X	*X*	X
Chemotherapy [f]				◆ - - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - -	- - - →	

a= Performance status evaluation according to ECOG scale
b= Safety lab tests, Urinalysis and Pregnancy test (if applicable) locally performed, to guarantee the management of the patient.
c= Blood samples for target lab tests (i.e. sUA and serum creatinine) could be collected in conjunction with safety lab test; however they were analyzed by the central laboratory for the efficacy purpose. ONLY at Visit 1 one additional sample for target lab tests was collected 3±1 hours after the study drug administration in the morning.
d= patients were stratified at randomization according to TLS risk (high or intermediate) and sUA levels measured by local lab (7.5 mg/dL and >7.5 mg/dL);
e= To be performed ONLY for patients scheduled to prolong hypouricemic treatment.
f = Chemotherapy to be started on Day 3 (Visit 3) and continue as per Investigator's judgment.
g= Results of Safety laboratory tests (biochemistry, haematology, coagulation, urinalysis, and pregnancy test, when appropriate) and ECG which have been performed in the context of the standard patient's management could be downloaded in the e-CRF under Screening Visit procedures, provided that they had been done within 24 hours prior to the Screening Visit

2.7.6.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-3 に示した。

本治験では 385 例をスクリーニングし、そのうち 346 例が無作為化され治験薬を服薬した。組み入れられたうち 1 例は母国語以外で発行された同意説明文書に署名しており、治験依頼者はこの患者のデータは許容できないと判断し、除外した。無作為化された 346 例のうち、7 例が治験薬服薬後に治験を中止した。中止理由は「死亡」が 3 例、「被験者の意思による中止」が 2 例、「治験実施計画書違反による中止」が 1 例、「予定された Visit 10 の実施の拒否による中止」が 1 例であった（表 2.7.6-20）。

主たる解析対象集団（ITT）は無作為化されたすべての被験者（346 例）、安全性解析対象集団は治験薬を服薬したすべての被験者（346 例）とした。

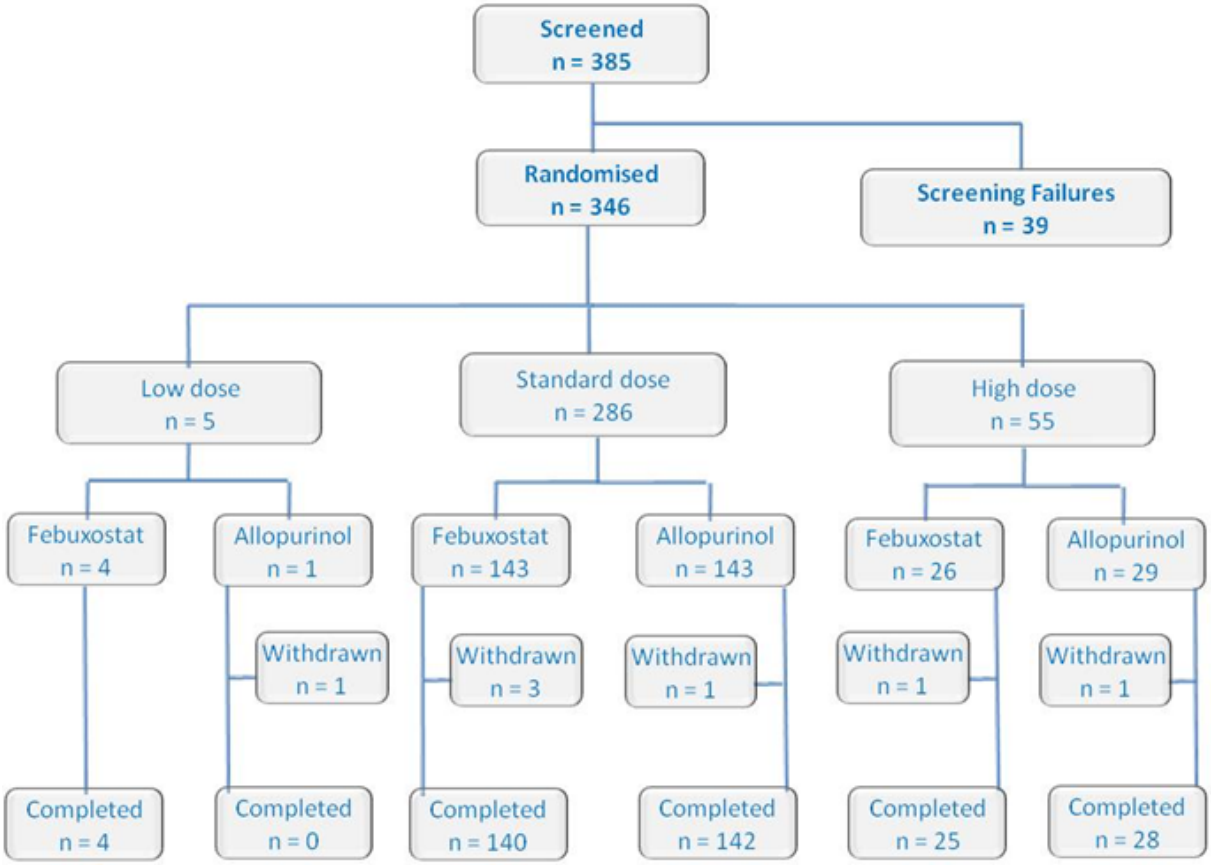


図 2.7.6-3 被験者の内訳

表 2.7.6-20 無作為化後に治験を中止した患者

Patient ID	Treatment	Reason	Analysis Population	Attended *End-of-study* visit
360106	Febuxostat	Death	ITT	No
380605	Febuxostat	Death	ITT	No
390105	Allopurinol	Withdrawal by patient	ITT	No
490103	Febuxostat	Death	ITT	No
490603	Allopurinol	Withdrawal by patient	ITT	No
490604	Allopurinol	Protocol Violation	ITT	No
850105	Febuxostat	Patient refused to come to scheduled Visit 10	ITT	No

2.7.6.3.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性

ITT 集団及び安全性解析対象集団の人口統計学的及びその他の基準値の特性を表 2.7.6-21 に示した。なお、ITT 集団及び安全性解析対象集団は同じであった。

人口統計学的及びその他の基準値の特性に関して、両投与群は類似していた。346 例中、132 例（38.2%）は女性、214 例（61.9%）は男性であった。民族に関しては、白人 331 例（95.7%）、黒人 1 例（0.3%）及びその他の民族 14 例（4.1%）であった。

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。

TLS 発症リスク（中間リスク、高リスク）及び治験薬服薬前検査時の血清尿酸値（7.5 mg/dL 以下、7.5 mg/dL 超）は、無作為化の手順により投与群間でバランスが取れていた。投与量に関しては、標準用量に 286 例（82.7%）、高用量に 55 例（15.9%）、低用量に 5 例（1.4%）が割り当てられた。各投与量に割り当てられた患者の割合は投与群間で同程度であったが、これらの 3 用量を適用したのはアロプリノール群（300 mg、600 mg、200 mg/日）であり、フェブキソスタットは 120 mg/日の 1 用量であった。

表 2.7.6-21 人口統計学的及びその他の基準値の特性

		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Age (years)	N	173	173	346
	Mean	58.51	58.26	58.39
	Median	61.00	60.00	60.00
	StdDev	14.259	13.264	13.751
	Min	20.00	20.00	20.00
	Max	87.00	85.00	87.00
BMI (kg/m^2)	N	173	171	344
	Mean	25.77	27.61	26.68
	Median	25.00	27.40	26.25
	StdDev	4.726	5.311	5.101
	Min	14.90	16.40	14.90
	Max	46.10	52.70	52.70
Height (cm)	N	173	171	344
	Mean	168.76	169.67	169.21
	Median	170.00	170.00	170.00
	StdDev	9.643	9.862	9.749
	Min	145.00	140.00	140.00
	Max	192.00	195.00	195.00
Weight (kg)	N	173	173	346
	Mean	73.48	79.35	76.42
	Median	71.40	80.00	76.00
	StdDev	14.923	16.220	15.837
	Min	42.10	44.00	42.10
	Max	124.00	140.00	140.00
Ethnicity	Overall	173/(50.00%)	173/(50.00%)	346/(100.00%)
	Black	1/(0.58%)	0/(0.00%)	1/(0.29%)
	Caucasian	167/(96.53%)	164/(94.80%)	331/(95.66%)
	Other	5/(2.89%)	9/(5.20%)	14/(4.05%)
Sex	Overall	173/(50.00%)	173/(50.00%)	346/(100.00%)
	Female	65/(37.57%)	67/(38.73%)	132/(38.15%)
	Male	108/(62.43%)	106/(61.27%)	214/(61.85%)
HM	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	AL	34 (19.7%)	25 (14.5%)	59 (17.1%)
	CLL	80 (46.2%)	94 (54.3%)	174 (50.3%)
	Lymphoma	59/(34.1%)	54/(31.2%)	113/(32.6%)
TLS risk	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	High	30/(17.3%)	32/(18.5%)	62/(17.9%)
	Intermediate	143/(82.7%)	141/(81.5%)	284/(82.1%)
sUA level	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	≤ 7.5 mg/dL	151/(87.3%)	152/(87. 9%)	303/(87.6%)
	> 7.5 mg/dL	22/(12.7%)	21/(12.1%)	43/(12.4%)
Dose	Overall	173/(50.0%)	173/(50.0%)	346/(100.0%)
	High	26/(15.0%)	29/(16.8%)	55/(15.9%)
	Low	4/(2.3%)	1/(0.5%)	5/(1.4%)
	Standard	143/(82.7 %)	143/(82.7%)	286/(82.7%)

2.7.6.3.4 有効性

（1）主要評価項目

治療効果の投与群間差を検討するために、治験薬服薬前検査時（Day 1）から評価日（Day 8）までの血清尿酸値の濃度曲線下面積（血清尿酸値 AUC）及び血清クレアチニン値の変

化率を共分散分析（ANCOVA）で解析した。

1）Day 1 から Day 8 までの血清尿酸値の濃度曲線下面積（血清尿酸値 AUC）

フェブキソスタット群の 1 例及びアロプリノール群の 1 例は、Day 1 のデータが欠測していたため解析から除外した。したがって、血清尿酸値 AUC は各投与群 172 例で算出した。

フェブキソスタット群及びアロプリノール群の血清尿酸値 AUC の平均値（±SD）は、それぞれ 514.0±225.71 mg·h/dL、708.0±234.42 mg·h/dL であり、フェブキソスタット群がアロプリノール群よりも有意に小さかった（p<0.0001）。なお、PPS による解析の感度分析でも主要解析と同様の結果が得られた。

Day 1 から Day 8 までの血清尿酸値の平均値の経時的変化を図 2.7.6-4 に示した。Day 1 の血清尿酸値の平均値は、フェブキソスタット群とアロプリノール群で有意差は認められなかった（それぞれ 5.6±1.82 及び 5.8±1.77 mg/dL、p=0.3008）が、Day 2 から Day 8 までの血清尿酸値の平均値は、各時点でフェブキソスタット群がアロプリノール群よりも有意に低く、Day 8 の血清尿酸値の平均値（±SD）はそれぞれ 2.7±1.76 及び 3.9±1.51 mg/dL であった（p<0.0001）。

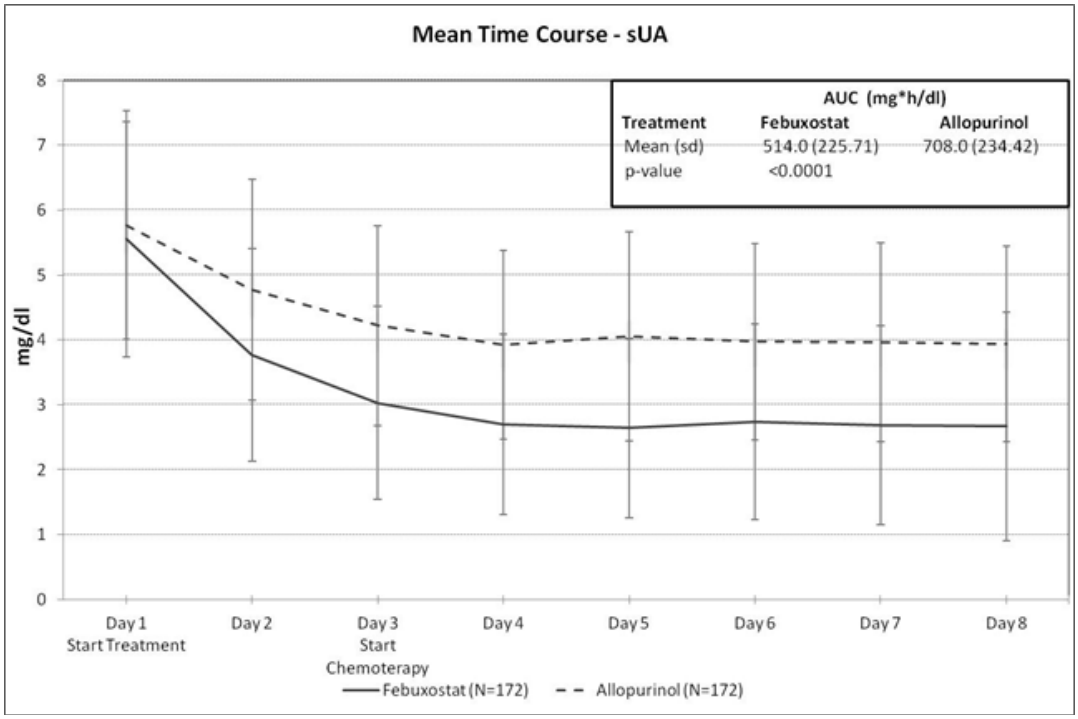


図 2.7.6-4 Day 1 からDay 8 までの血清尿酸値の平均値の経時的変化及び血清尿酸値AUC

2）Day 1 から Day 8 までの血清クレアチニン値の変化率

アロプリノール群の 2 例は Day 1 のデータが欠測していたため解析から除外した。したがって、血清クレアチニン値の変化率はフェブキソスタット群 173 例、アロプリノール群 171 例で算出した。

Day 1 から Day 8 までの血清クレアチニン値の平均値及び血清クレアチニン値の変化率の平均値の経時的変化を図 2.7.6-5 に示した。

Day 1 の血清クレアチニン値の平均値（±SD）に投与群間の有意差はなく（フェブキソスタット群 : 0.94±0.347 mg/dL、アロプリノール群 : 0.94±0.266 mg/dL、p=0.5689）、同様に Day 8 においても有意差は認められなかった（フェブキソスタット群：0.91±0.359 mg/dL、アロプリノール群：0.88±0.273 mg/dL、p=0.8881）。

フェブキソスタット群及びアロプリノール群の Day 1 から Day 8 までの血清クレアチニン値の変化率の平均値（SD）は、それぞれ-0.83±26.977%及び-4.92±16.695%であり、投与群間に有意差は認められなかった（p=0.0903）。

投与期間中の腎機能の変化については、どの時点においても、血清クレアチニン値の平均値及び血清クレアチニン値の変化率の平均値のいずれも投与群間に有意差はなかった。

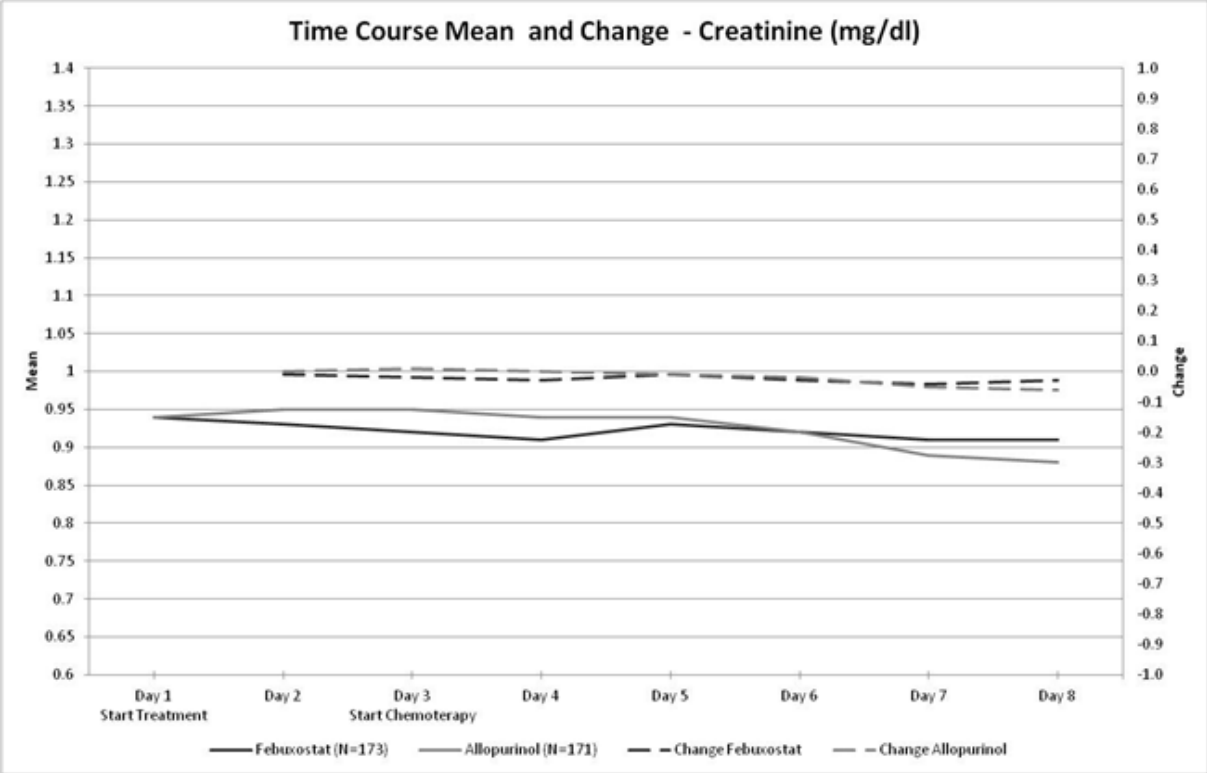


図 2.7.6-5　Day 1 からDay 8 までの血清クレアチニン値の平均値及び血清クレアチニン値の変化率の平均値の経時的変化

（2）副次評価項目

治療効果が認められた被験者の割合、LTLS 評価及び CTLS 評価を副次評価項目とした。

1）治療効果が認められた被験者の割合

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。

治療効果が認められた被験者の割合の記述統計量を表 2.7.6-22 に示した。いずれの投与群も治療不成功率は低く、投与群間に有意差は認められなかった（p=0.1993）。

表 2.7.6-22 治療効果が認められた被験者の割合の記述統計量

sUA Response Rate	Febuxostat (n=173)	Allopurinol (n=173)	Overall (n=346)
Success	170/(98.3%)	166/(96.0%)	336/(97.1%)
Failure	3/(1.7%)	7/(4.0%)	10/(2.9%)
Overall	173/(100.0%)	173/(100.0%)	346/(100.0%)

2）LTLS 評価

Day 3 から Day 8 までの LTLS 発現率の記述統計量を表 2.7.6-23 に示した。LTLS の発現率はフェブキソスタット群で 8.1%及びアロプリノール群で 9.2%であり、投与群間に有意差は認められなかった（p=0.8488）。

表 2.7.6-23 LTLS発現率の記述統計量

LTLS	Febuxostat (n=173)	Allopurinol (n=173)	Overall (n=346)
Yes	14/(8.1%)	16/(9.2%)	30/(8.7%)
No	159/(91.9%)	157/(90.8%)	316/(91.3%)
Overall	173/(100.0%)	173/(100.0%)	346/(100.0%)

3）CTLS 評価

Day 3 から Day 8 までの CTLS 発現率の記述統計量を表 2.7.6-24 に示した。CTLS の発現率はフェブキソスタット群で 1.7%及びアロプリノール群で 1.2%であり、投与群間に有意差は認められなかった（p=1.0000）。

表 2.7.6-24 CTLS発現率の記述統計量

CTLS	Febuxostat (n=173)	Allopurinol (n=173)	Overall (n=346)
Yes	3/(1.7%)	2/(1.2%)	5/(1.4%)
No	170/(98.3%)	171/(98.8%)	341/(98.6%)
Overall	173/(100.0%)	173/(100.0%)	346/(100.0%)

（3）部分集団の解析

FLO-01 試験での血清尿酸値 AUC 及び血清クレアチニン値 AUC の部分集団解析結果を表 2.7.6-25 及び表 2.7.6-26 に示した。解析結果は主要解析の結果と同様であった。

表 2.7.6-25 血清尿酸値AUC（部分集団解析）

Sub group	Category		AUC1-8 mg x h/dL		p-value
			Febuxostat	Allopurinol	
sUA level	≤ 7.5 mg/dL	n	153	153	< 0.0001
		Mean ± SD	472.3 ± 190.47	672.7 ± 217.02	
	> 7.5 mg/dL	n	19	19	0.0313
		Mean ± SD	850.5 ± 208.13	992.0 ± 169.05	
TLS Risk	Intermediate	n	142	143	< 0.0001
		Mean ± SD	506.2 ± 224.78	709.9 ± 223.45	
	High	n	30	29	0.0053
		Mean ± SD	551.0 ± 230.28	698.2 ± 286.83	
Creatinine level	≤ ULN	n	165	162	< 0.0001
		Mean ± SD	498.2 ± 213.75	697.3 ± 232.88	
	> ULN	n	7	9	0.7974
		Mean ± SD	887.5 ± 182.96	859.3 ± 197.67	
PS score	≤ 2	n	168	167	< 0.0001
		Mean ± SD	515.9 ± 227.36	708.0 ± 236.54	
	= 3	n	4	5	0.0804
		Mean ± SD	437.1 ± 135.00	704.7 ± 165.34	
Disease Type	AL	n	34	25	< 0.0001
		Mean ± SD	491.2 ± 248.55	649.7 ± 260.51	
	CLL+LYM	n	138	147	< 0.0001
		Mean ± SD	519.7 ± 220.34	717.9 ± 229.19	

Note: p-value refers to ANCOVA model with stratification factors (TLS risk and sUA level) and treatment as covariates

Note: AL= Acute Leukaemia; CLL= Chronic Lymphoid Leukaemia; LYM= Lymphoma

表 2.7.6-26 血清クレアチニン値AUC（部分集団解析）

Sub group	Category		Change (%) in Serum Creatinine level from Day1 to Day8		p-value
			Febuxostat	Allopurinol	
sUA level	≤ 7.5 mg/dL	n	154	152	0.1245
		Mean ± SD	-0.35 ± 24.538	-4.03 ± 16.973	
	> 7.5 mg/dL	n	19	19	0.4833
		Mean ± SD	-4.74 ± 42.637	-12.11 ± 12.431	
TLS Risk	Intermediate	n	142	143	0.2136
		Mean ± SD	-0.46 ± 24.334	-3.41 ± 16.681	
	High	n	31	28	0.1427
		Mean ± SD	-2.52 ± 37.225	-12.64 ± 14.751	
Creatinine level	≤ ULN	n	166	162	0.0524
		Mean ± SD	0.45 ± 26.469	-4.34 ± 16.458	
	> ULN	n	7	9	0.0515
		Mean ± SD	-31.19 ± 21.774	-15.40 ± 18.481	
PS score	≤ 2	n	169	166	0.0822
		Mean ± SD	-0.66 ± 26.891	-4.91 ± 16.694	
	= 3	n	4	5	0.9585
		Mean ± SD	-8.12 ± 34.015	-5.43 ± 18.716	
Disease Type	AL	n	34	25	0.3243
		Mean ± SD	-8.05 ± 22.264	-11.04 ± 12.211	
	CLL+LYM	n	139	146	0.0832
		Mean ± SD	0.94 ± 27.794	-3.88 ± 17.162	

Note: p-value refers to ANCOVA model with stratification factors (TLS risk and sUA level) and treatment as covariates
Note: AL= Acute Leukaemia; CLL= Chronic Lymphoid Leukaemia; LYM= Lymphoma

2.7.6.3.5 安全性

（1）有害事象の要約

本治験で認められた有害事象（TESS）の概要を表 2.7.6-27 に示した。フェブキソスタット群に 117 例（67.6%）635 件、アロプリノール群に 112 例（64.7%）503 件の有害事象が発現した。軽度と判定された有害事象の発現率に両投与群で差は認められなかったが、中等度又は重度と判定された有害事象の発現率はフェブキソスタット群の方が高かった（中等度：フェブキソスタット群 41.0%、アロプリノール群 37.6%；重度：フェブキソスタット群 31.2%、アロプリノール群 18.5%）。重篤な有害事象が 27 例（7.8%）45 件発現し、発現率はフェブキソスタット群の方が高かった（フェブキソスタット群 12.1%、アロプリノール群 3.5%）。

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、投与群間に差は認められなかった（表 2.7.6-28）。

治験中止に至る有害事象がフェブキソスタット群に 1 例（0.6%）3 件発現した。いずれも重篤であったが治験薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象（治験期間内に発現し、治験の最終来院後に死亡に至ったものも含む）がフェブキソスタット群に 6 例（3.5%）15 件発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、主な有害事象（いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象）を SOC、PT ごとに表 2.7.6-29 に示した。

表 2.7.6-27 有害事象の概要

All TESSs				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		117/(67.6%)|635	112/(64.7%)|503	229/(66.2%)|1138
Intensity	Mild	98/(56.6%)|339	97/(56.1%)|273	195/(56.4%)|612
	Moderate	71/(41.0%)|152	65/(37.6%)|155	136/(39.3%)|307
	Severe	54/(31.2%)|144	32/(18.5%)|75	86/(24.9%)|219
SAE	No	116/(67.1%)|598	112/(64.7%)|495	228/(65.9%)|1093
	Yes	21/(12.1%)|37	6/(3.5%)|8	27/(7.8%)|45
Treatment-related TESSs				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		11/(6.4%)|13	11/(6.4%)|19	22/(6.4%)|32
Intensity	Mild	9/(5.2%)|10	6/(3.5%)|7	15/(4.3%)|17
	Moderate	2/(1.2%)|3	8/(4.6%)|9	10/(2.9%)|12
	Severe	0/(0.0%)|0	2/(1.2%)|3	2/(0.6%)|3
SAE	No	11/(6.4%)|13	11/(6.4%)|19	22/(6.4%)|32
	Yes	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0
TESSs leading to treatment withdrawal				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		1/(0.6%)|3	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|3
SAE	No	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0
	Yes	1/(0.6%)|3	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|3
TESSs resulting in death				
		Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Overall		6/(3.5%)|15	0/(0.0%)|0	6/(1.7%)|15
Relationship	No	6/(3.5%)|15	0/(0.0%)|0	6/(1.7%)|15
	Yes	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0	0/(0.0%)|0

Note: Number of patients /(percentages calculated from the number of patients 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

Note: TESSs leading to treatment withdrawal are those occurring in early terminated patients with “drug permanently withdrawn” recorded as action taken on the AE page

Note: TESSs resulting in death are those with “death” recorded as event outcome on the AE page

Note: TESSs resulting in death include also those which started within the study period but resulted in death after the End of Study Visit

表 2.7.6-28 副作用一覧

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	2/(0.6%)|2
	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

表 2.7.6-29 いずれかの群で 5%以上の被験者に認められた有害事象一覧

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

（2）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

重篤な有害事象が、フェブキソスタット群に 21 例（12.1%）37 件、アロプリノール群に 6 例（3.5%）8 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。

重篤な有害事象を SOC、PT ごとに表 2.7.6-30 に示した。1%以上の被験者に認められた重篤な有害事象は、肺炎 7 例（2.0%）及び発熱性好中球減少症 4 例（1.2%）であった。いずれもフェブキソスタット群に多く認められた。

表 2.7.6-30 重篤な有害事象一覧

SOC	PT	Febuxostat (N=173)	Allopurinol (N=173)	Overall (N=346)
Blood and lymphatic system disorders	Overall	4/(2.3%)|7	2/(1.2%)|3	6/(1.7%)|10
	Anaemia	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Febrile neutropenia	3/(1.7%)|3	1/(0.6%)|1	4/(1.2%)|4
	Leukopenia	2/(1.2%)|2	0/(0.0%)|0	2/(0.6%)|2
	Neutropenia	1/(0.6%)|1	1/(0.6%)|1	2/(0.6%)|2
	Thrombocytopenia	0/(0.0%)|0	1/(0.6%)|1	1/(0.3%)|1
Cardiac disorders	Overall	3/(1.7%)|4	0/(0.0%)|0	3/(0.9%)|4
	Atrial fibrillation	2/(1.2%)|2	0/(0.0%)|0	2/(0.6%)|2
	Cardiac failure acute	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Myocardial ischaemia	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Gastrointestinal disorders	Overall	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Abdominal pain	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
General disorders and administration site conditions	Overall	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Pyrexia	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Infections and infestations	Overall	8/(4.6%)|11	2/(1.2%)|2	10/(2.9%)|13
	Bronchitis	1/(0.6%)|2	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|2
	Pneumonia	5/(2.9%)|5	2/(1.2%)|2	7/(2.0%)|7
	Sepsis	3/(1.7%)|3	0/(0.0%)|0	3/(0.9%)|3
	Septic shock	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Investigations	Overall	3/(1.7%)|3	1/(0.6%)|1	4/(1.2%)|4
	Blood bilirubin increased	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Platelet count decreased	1/(0.6%)|1	1/(0.6%)|1	2/(0.6%)|2
	White blood cell count decreased	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Metabolism and nutrition disorders	Overall	2/(1.2%)|2	1/(0.6%)|1	3/(0.9%)|3
	Hypokalaemia	0/(0.0%)|0	1/(0.6%)|1	1/(0.3%)|1
	Hypovolaemia	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Tumour lysis syndrome	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Nervous system disorders	Overall	3/(1.7%)|3	0/(0.0%)|0	3/(0.9%)|3
	Cerebral ischaemia	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Headache	2/(1.2%)|2	0/(0.0%)|0	2/(0.6%)|2
Renal and urinary disorders	Overall	2/(1.2%)|2	0/(0.0%)|0	2/(0.6%)|2
	Haematuria	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Renal failure	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Overall	2/(1.2%)|2	0/(0.0%)|0	2/(0.6%)|2
	Pleural effusion	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
	Respiratory failure	1/(0.6%)|1	0/(0.0%)|0	1/(0.3%)|1
Vascular disorders	Overall	1/(0.6%)|1	1/(0.6%)|1	2/(0.6%)|2
	Hypotension	0/(0.0%)|0	1/(0.6%)|1	1/(0.3%)|1
	Shock	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
MedDRA version: 14.1

1）死亡

本治験で 6 例に死亡に至る有害事象が認められた。表 2.7.6-31 に死亡症例を示した。いずれもフェブキソスタット群で認められたが、治験薬との因果関係はすべて否定さ

れた。

治験期間中に死亡したのは 6 例中 3 例であり、他の 3 例は治験の最終来院後に死亡した。6 例中 5 例は、化学療法の合併症（主に感染症）及び原疾患である造血器腫瘍に起因する有害事象により死亡に至ったが、症例 380605 は心筋虚血及び急性心不全により死亡した。症例 380605 には特筆すべき病歴はなく、事象発現の 4 日前に治験薬の最終投与を受け、Visit 9 までに心虚血の臨床所見や心電図所見は認められなかった。剖検により死因は急性虚血性心疾患とされたが、治験責任医師はこれらの事象と治験薬との因果関係を否定した。

表 2.7.6-31 死亡症例一覧

Patient Number	Treatment group	Fatal TESSs by PT
360106	Febuxostat	Pneumonia Sepsis Septic shock
380605	Febuxostat	Myocardial ischaemia Cardiac failure acute
490103	Febuxostat	Haematuria Sepsis Shock
360403	Febuxostat	Bronchitis
380901	Febuxostat	Atrial fibrillation Pneumonia Renal failure
850104	Febuxostat	Febrile neutropenia Pneumonia Respiratory failure

Note: patients 360403, 380901 and 850104 experienced during the study period TESSs which had a fatal outcome after the respective End of Study Visit
MedDRA version: 14.1

2）その他の重篤な有害事象

死亡に至らない重篤な有害事象がフェブキソスタット群に 17 例 22 件、アロプリノール群に 6 例 8 件認められた（表 2.7.6-32）。症例 390702 に発現した脳虚血以外、ほとんどの有害事象は対象となる被験者集団から予想されるものであった。治験責任医師及び治験依頼者のいずれも本事象と治験薬との因果関係は多分関連なしと判断した。

表 2.7.6-32 その他の重篤な有害事象一覧

Patient number	Treatment group	PT	Outcome	Seriousness
340303	Allopurinol	Pneumonia	resolved	Requires or prolongs hospitalization
340702	Febuxostat	Tumour lysis syndrome	resolved	Requires or prolongs hospitalization
340707	Febuxostat	Sepsis	resolved	Life-threatening
340903	Febuxostat	Pneumonia	not resolved	Other: CHEST DISCOMFORT TO INSPIRE
360106	Febuxostat	Febrile neutropenia	not resolved	Life-threatening
360128	Febuxostat	Hypovolaemia	resolved	Requires or prolongs hospitalization
360403	Febuxostat	Bronchitis	not resolved	Requires or prolongs hospitalization
360405	Febuxostat	Atrial fibrillation	resolved	Requires or prolongs hospitalization
380107	Allopurinol	Hypokalaemia	resolved	Persistent or significant disability or incapacity
380203	Allopurinol	Pneumonia	resolved	Other: LEFT SIDE PNEUMONIE
380709	Allopurinol	Hypotension	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390101	Allopurinol	Febrile neutropenia Platelet count decreased	resolved resolved with sequelae	Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization
390107	Febuxostat	Headache	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390109	Febuxostat	Febrile neutropenia Leukopenia Anaemia Platelet count decreased	resolved resolved resolved resolved	Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization
390110	Febuxostat	Headache	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390111	Febuxostat	Blood bilirubin increased Leukopenia Neutropenia	not resolved resolved resolved	Requires or prolongs hospitalization Other: GRADE 4 , RELATED TO CHEMOTHERAPY Other: RELATED TO CHEMOTHERAPY
390112	Febuxostat	White blood cell count decreased	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390301	Febuxostat	Pleural effusion	resolved	Requires or prolongs hospitalization
390702	Febuxostat	Cerebral ischaemia	not resolved	Persistent or significant disability or incapacity
480102	Febuxostat	Pneumonia	resolved	Other: DYSPNOE AND HYPOXEMIA WHICH NEEDED OXYGENE
550501	Febuxostat	Abdominal pain	resolved	Requires or prolongs hospitalization
810102	Allopurinol	Neutropenia Thrombocytopenia	resolved resolved	Requires or prolongs hospitalization Requires or prolongs hospitalization
850103	Febuxostat	Pyrexia	unknown	Requires or prolongs hospitalization

MedDRA version: 14.1

3）他の重要な有害事象

治験薬の投与量減量に至った有害事象がフェブキソスタット群に 4 例 6 件認められ、アロプリノール群には認められなかった。このうち 3 例 3 件は治験薬との因果関係あ

りと判断され、いずれも同一医療機関で認められた血中尿酸減少であった。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。

(3) 臨床検査値

血液生化学的検査に関しては、LDH 値の平均値の低下傾向が両投与群に認められたが、投与群間に注目すべき差は認められなかった。これらの低下傾向は造血器腫瘍全般に対する化学療法の効果の結果として予想されたものであった。更に治験薬投与期間を通じて血清尿酸値の平均値の低下傾向も両投与群に認められ、有効性の結果と整合してフェブキソスタット群でより顕著であった。その他の血液生化学的検査項目の経時的変化で注目すべき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、単球数及び好中球数の平均値に低下傾向が認められたが、投与群間に注目すべき差は認められなかった。好中球数については、治験終了来院時に重要な異常と判断された好中球数を示す患者の割合が増加したが、投与群間の差は認められなかった（安全性解析対象集団全体で治験薬服薬前検査時の 4.6%から治験終了来院時の 20.9%に増加）。また、リンパ球数、血小板数及び白血球数の平均値の低下傾向はいずれもフェブキソスタット群が大きかった。被験者集団を考慮するとこうした傾向は予想されたことであり、投与群間に認められたわずかな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の経時的変化で臨床上、特筆すべき傾向は認められなかった。

両投与群とも、治験中の尿検査項目における経時的変化に臨床上、特筆すべき傾向は認められなかった。

(4) バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

Visit 10（治験終了時）におけるバイタルサインの平均値及び標準 12 誘導心電図所見を治験薬服薬前検査時と比較したところ、臨床上問題となる変化は認められなかった。また、投与群間で臨床上、特筆すべき差は認められなかった。

Visit 10（治験終了時）で ECOG PS スコアが治験薬服薬前検査時より悪化した患者の割合はごくわずかで、投与群間に偏りはなかった。

Visit 10（治験終了時）で身体所見が治験薬服薬前検査時より悪化したと診断された患者はごく少数であった。

2.7.6.3.6 結論

(1) 有効性の結論

血清尿酸値 AUC の平均値はフェブキソスタット群がアロプリノール群よりも有意に小さく、血清尿酸値の平均値も Day 2 から Day 8 までフェブキソスタット群がアロプリノール群よりも有意に低かった。両投与群とも血清クレアチニン値の変化は認められず、腎機

能の悪化はなかった。副次評価項目である治療効果が認められた被験者の割合、LTLS 評価、CTLS 評価には、両投与群で差は認められなかった。

（2）安全性の結論

フェブキソスタット及びアロプリノールともに安全性上の懸念はなかった。

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。また、治験薬の副作用発現率は両投与群で差は認められなかった。