

## 審議結果報告書

令和 5 年 6 月 6 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      フェブリク錠10mg、同錠20mg、同錠40mg  
[一 般 名]      フェブキソスタット  
[申 請 者 名]    帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日]    令和4年6月29日

### [審 議 結 果]

令和5年6月2日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和5年4月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名] ①フェブリク錠 10 mg、②同錠 20 mg、同錠 40 mg  
[一 般 名] フェブキソスタット  
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月29日  
[剤形・含量] ①1錠中にフェブキソスタット 10 mg を含有するフィルムコーティング錠  
②1錠中にフェブキソスタット 20 又は 40 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申 請 区 分] ①医療用医薬品（6）新用量医薬品、（10の3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの）  
②医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の小児の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

(変更なし)

### [用法及び用量]

1. 痛風、高尿酸血症

#### 成人

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

## 小児

通常、小児には体重に応じてフェブキシソスタットとして下記の投与量を1日1回経口投与する。

体重40 kg未満：通常、1日5 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回20 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回30 mgとする。

体重40 kg以上：通常、1日10 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60 mgとする。

## 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

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

(下線部追記)

## [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和 5 年 3 月 7 日

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

## 申請品目

- [販 売 名] ①フェブリク錠 10 mg、②同錠 20 mg、同錠 40 mg
- [一 般 名] フェブキソスタット
- [申 請 者] 帝人ファーマ株式会社
- [申請年月日] 令和 4 年 6 月 29 日
- [剤形・含量] ①1 錠中にフェブキソスタット 10 mg を含有するフィルムコーティング錠  
②1 錠中にフェブキソスタット 20 又は 40 mg を含有するフィルムコーティング錠

## [申請時の効能・効果]

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

1. 痛風、高尿酸血症

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

小児：通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を1日1回経口投与する。

体重40 kg未満：通常、1日5 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回20 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回30 mgとする。

体重40 kg以上：通常、1日10 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60 mgとする。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

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

(下線部追記)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）により創薬されたフェブキシostatを有効成分とする錠剤である。本薬は、酸化型及び還元型キサンチンオキシダーゼを阻害することにより尿酸の合成を抑制し、血清尿酸値を低下させる。本邦において、本剤は成人患者に対する治療薬として2011年1月に「痛風、高尿酸血症」、2016年5月に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果で承認されている。

高尿酸血症は、血清尿酸値が7.0 mg/dLを超える状態と定義されており、高尿酸血症が長期間持続すると関節滑膜に尿酸塩結晶が析出し、この結晶が関節腔内に剥脱し、白血球が貪食することによって痛風関節炎が生じる。血清尿酸値が高いほど関節内の尿酸塩結晶の沈着が進行しやすく、将来の痛風関節炎の発症率が高いことから、成人においては、薬物治療によって、痛風関節炎の発症抑制を目的として、血清尿酸値を6.0 mg/dL以下に維持することが目標とされている。

本邦においては小児の痛風、高尿酸血症に対する用法・用量が承認されている尿酸降下薬はないが、小児の痛風、高尿酸血症患者に対しても尿酸降下薬を用いた治療がなされている実態がある（BMC Pediatr 2020; 20: 481、BMC Pediatr 2021; 21: 581）。

今般、申請者は、小児の痛風、高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験の成績を主要な根拠として、当該患者に対する用法及び用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

海外において本剤は、成人の痛風に対して、2008年4月に欧州、2009年2月に米国で承認され、2023年2月現在、80以上の国又は地域で承認されているが、小児に対する用法・用量が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、10 mg 錠の割線追加に関する品質に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において品質に関する審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラットを用いた毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づき、本薬を反復経口投与したときの薬物動態が検討された。血清中本薬濃度の測定にはLC-MS/MS法が用いられ、定量下限は1 ng/mLであった。以下に、主な試験の成績を記述する。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 反復投与（CTD4.2.3.5.4-2）

幼若ラットに本薬を1日1回反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg)	測定時点	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-24 h</sub> (ng・h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
1	1日目	3	599	580	4810	4950
	29日目	3	434	697	2410	3250
3	1日目	3	1400	1870	13200	16900
	29日目	3	1850	2250	8710	11900
10	1日目	3	10300	12300	84400	82500
	29日目	3	6770	9520	30200	51600
30	1日目	3	37600	48500	291000	266000
	29日目	3	20500	26900	178000	157000

平均値、C<sub>max</sub>：最高血清中濃度、AUC<sub>0-24 h</sub>：投与後 0～24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積

## 4.2 分布

分布に関する試験は実施されていない。

## 4.3 代謝

代謝に関する試験は実施されていない。

## 4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

## 4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、特段の問題は認められなかったものと判断した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、本薬の毒性試験として、幼若動物を用いた毒性試験の成績が提出された。なお、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は、本薬の初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

### 5.1 幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験が実施され（表 2）、その結果、初回承認時に提出された成熟ラットを用いた反復経口投与毒性試験と同様に、本薬の薬理作用による尿中のキサンチン濃度の上昇に起因する無定形物質／結石の形成及びそれに伴う腎臓並びに膀胱の二次的変化が認められたが、成熟ラットと比較して新たな毒性及び既知の毒性の増強は認められなかった。

表 2 幼若動物試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (出生後 21 日～49 日) (1 回/日)	0 <sup>a)</sup> 、3、12、48	≥3：尿中の球状結晶／花弁状結晶、腎臓の淡色領域の出現（雄）、閉塞性腎症 <sup>b)</sup> （雄） ≥12：血漿中尿素及びクレアチニンの高値（雄）、腎臓重量の高値、腎臓の淡色領域の出現（雌）・蒼白・腫大・表面の顆粒状変化／斑状変化、閉塞性腎症 <sup>b)</sup> （雌） 48：体重増加量の低値（雄）、摂餌量の低値、血漿中尿素及びクレアチニンの高値（雌）、ヘモグロビン値・ヘマトクリット値・赤血球数の低値	雄：<3 雌：3	4.2.3.5.4-1
幼若雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (出生後 21 日～49 日) (1 回/日) ＋ 休薬 6 週間	0 <sup>a)</sup> 、1、3、10、30	≥3：尿中の球状結晶／花弁状結晶（雄）・血色素（雄）、腎臓の軽微な尿細管拡張を伴う皮質／髄質における好塩基性尿細管（雄） ≥10：血漿中尿素及びクレアチニンの高値（雄）、尿中の球状結晶／花弁状結晶（雌）、腎臓の淡色領域の出現・蒼白・表面の顆粒状変化・異常内容物（淡色物質）・腫大・腎盂の拡張又は陥凹状変化、閉塞性腎症 <sup>b)</sup> 、 30：体重増加量の低値（雄）、血漿中尿素及びクレアチニンの高値（雌）、尿中の血色素（雌）、腎臓重量の高値、甲状腺重量の高値（雌）、膀胱の粘膜肥厚・移行上皮細胞の過形成・無定形結石 回復性：あり	雄：1 雌：3	4.2.3.5.4-2

検査項目：一般状態、体重、摂餌量、尺骨長（成長の評価）、神経行動学的評価（自発運動量、聴覚性驚愕反応、モリス型水迷路）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、器官重量、剖検、病理組織学的検査、トキシコキネティクス

a) 0.5 w/v% メチルセルロース溶液

b) 病理組織学的所見として尿細管拡張、好塩基性尿細管、間質の炎症と無定形物質で構成された皮髄境界部位における種々の程度の線状変化が認められ、これらの所見から閉塞性腎症と判断された。また、髄質領域の尿細管／集合管における無定形物質（軽微又は軽度）、乳頭先端部上皮の過形成／空胞化（軽微又は軽度）、乳頭上皮の過形成（軽微～中等度）、乳頭の炎症性細胞浸潤（軽微又は軽度）を伴う例も認められた。

## 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、毒性学的観点からは本薬の臨床使用時において特段の懸念は認められないと判断した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト生体試料中の本薬の定量には LC-MS/MS 法が用いられた。血漿中本薬濃度の定量下限は 0.5 ng/mL であった。

なお、以降において、例えば TMX-67HK-201 試験を HK-201 試験、TMX-67-ウ\*試験を ウ\*試験と記載するように、試験番号のうち「TMX-67」又は「TMX-67-」を省略して記載する。

### 6.2 臨床薬理試験

評価資料として国内の 2 試験（HK-201、HK-202 試験）及び母集団薬物動態解析の結果が提出された。以下に、主な試験の成績を記述する。

#### 6.2.1 母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-2）

日本人健康成人、腎機能障害者及び小児高尿酸血症患者を対象に実施された 5 試験（ウ\*試験、ヤ\*試験、フ\*試験、カ\*試験及び HK-201 試験）の 142 例（性：男性 133 例、女性 9 例、被験者の違い：成人 113 例、小児高尿酸血症患者 29 例）から得られた 2560 点の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された（使用したソフトウェア：NONMEM（ver.7.4.3））。



母集団薬物動態解析対象とされた被験者の各背景項目（中央値〔範囲〕）について、年齢は 22 [8、72] 歳、体重は 60.75 [26.7、94.3] kg、ベースライン時の eGFR は 98.0 [21、145] mL/min/1.73 m<sup>2</sup>であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮した 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。見かけの全身クリアランス (CL/F) に対する共変量として体重、eGFR、クレアチニンクリアランス及び年齢、中心コンパートメントにおける見かけの分布容積 (V<sub>2</sub>/F) に対する共変量として年齢、吸収速度定数 (K<sub>a</sub>)、バイオアベイラビリティ (F1) 及びラグタイム (ALAG1) に対する共変量として食事の影響 (FOOD1~FOOD4<sup>1)</sup>) が、ステップワイズ法により検討された。その結果、CL/F に対する共変量として体重及び eGFR が、バイオアベイラビリティ (F1) に対して食事の影響 (FOOD2) が、最終モデルに組み込まれた。

最終モデルから、高尿酸血症患者に本剤 20 mg を 1 日 1 回経口投与したときの AUC<sub>τ,ss</sub> は、体重が 60.6 kg の患者に対し、38.4 及び 82.6 kg の患者ではそれぞれ 1.31 及び 0.84 倍、eGFR が 98.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者に対し、42.5 及び 121.3 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者ではそれぞれ 1.28 及び 0.94 倍となることが推定された。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 小児患者に対する本剤の用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした HK-201 試験では、成人患者に対して本剤の承認用法・用量で投与した際に得られる本薬の曝露量と同程度の曝露量が得られると期待される用法・用量を設定することとした。

小児患者における本薬の曝露量の推定について、腎機能の程度によって本薬の薬物動態に影響を及ぼすことが示されているが（「平成 22 年 11 月 8 日付け フェブリク錠 10 mg 他 審査報告書」を参照）、腎機能の指標である eGFR は生後 1~2 歳頃にはほぼ成人と同程度に達すると報告されている（日児腎誌 2013; 26: 70-75）。一方で、本薬は主にグルクロン酸抱合及び酸化による代謝を受けることが示されており（「平成 22 年 11 月 8 日付け フェブリク錠 10 mg 他 審査報告書」を参照）、複数のグルクロン酸抱合酵素 (UGT1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、1A10 及び 2B7) 及び CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、1B1、2C8、2C9、3A4 及び 4A11) が本薬の代謝に関与するが、一部の薬物代謝酵素 (UGT1A3、1A7、1A8 及び 1A10、並びに CYP1A1、1B1 及び 4A11) の酵素活性や発現量と年齢との関連は不明であり、本薬の肝代謝能として出生後どの時点で成人と同程度に達するかを正確に予測することは困難であると考えられた。これらの情報に加え、健康成人を対象とした国内臨床試験 3 試験（ヤ\*、フ\* 及び カ\* 試験）から得られた血漿中本薬濃度に基づいて母集団薬物動態モデル<sup>2)</sup> (CTD5.3.3.5-1) を構築したところ、体重が本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量であることが示されたことも考慮し、HK-201 試験で対象となる 6 歳以上 18 歳以下の患者において成人と同程度の曝露量が得られる投与量を決定するために、当該母集団薬物動態モデルにおける全身クリアランス及び分布容積に対し体重に基づくアロメトリックスケーリング（全身クリアランスに対して 0.75、分布容積に対して 1）を組み込んだモデルを構築することとした。当該モデ

<sup>1)</sup> 食事の影響について、以下の定義で共変量解析を実施した。

FOOD1：食事摂取時刻及び投与時刻に関わらず食後投与が規定されている被験者をすべて食事ありとした場合

FOOD2：食後 0.5 時間以内に投与された場合のみを食事ありとした場合

FOOD3：食後 2 時間以内に投与された場合のみを食事ありとした場合

FOOD4：食後 4 時間以内に投与された場合のみを食事ありとした場合

<sup>2)</sup> 健康成人を対象とした臨床試験 3 試験（ヤ\*、フ\* 及び カ\* 試験）で本剤を単回又は反復経口投与した際の、92 例から得られた血漿中本薬濃度データを用いて実施された母集団薬物動態解析（CTD5.3.3.5-1）

ルに基づく、40 kg 未満の患者では成人の半量、40 kg 以上の患者では成人と同一とすることで、成人と同程度の曝露量が得られると考えられたことから、HK-201 試験では上記の体重に基づいた用法・用量を設定することとした（具体的な用法・用量の設定は「7.1.1 国内臨床試験」の項を参照）。

HK-201 試験で得られた本薬の血漿中濃度データに基づき、母集団薬物動態モデル（「6.2.1 母集団薬物動態解析」の項を参照）を用いて、定常状態における本薬の曝露量（ $C_{\max, ss}$ 、 $AUC_{\tau, ss}$ ）を推定した結果は表 3 のとおりであり、HK-201 試験で設定した用法・用量で本薬を投与することで、小児患者及び成人における薬物動態パラメータに大きな違いは認められないものと考えられた。

表 3 小児患者及び成人に本剤を経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータの推定値

対象	体重区分	用量 (mg)	例数	体重 (kg)	$C_{\max, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau, ss}$ (ng·h/mL)
成人	—	10	8	63.5±9.3	362±134	1177±285
小児	40 kg 未満	5	10	36.2±3.8	193±54	1199±371
	40 kg 以上	10	19	62.1±18.7	301±90	1686±709
成人	—	20	29	65.4±9.4	518±219	2766±847
小児	40 kg 未満	10	10	36.2±3.8	386±107	2398±743
	40 kg 以上	20	18	63.3±18.6	604±184	3426±1439
成人	—	40	28	62.9±8.8	1347±396	4760±1050
小児	40 kg 未満	20	6	36.5±1.5	797±282	4798±1902
	40 kg 以上	40	12	60.7±17.7	1252±343	6724±2343
成人	—	60	83	63.8±8.5	1784±658	7536±1984
小児	40 kg 未満	30	2	34.9, 36.5	788, 1432	4251, 11305
	40 kg 以上	60	4	68.2±17.9	1719±495	7582±559

平均値±標準偏差、—：該当なし、2 例以下の場合は個々の値

$C_{\max, ss}$ ：定常状態における最高血漿中濃度、 $AUC_{\tau, ss}$ ：定常状態における投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積

以上より、小児患者に対する用法・用量は、40 kg 未満の患者では成人の半量とすること、及び 40 kg 以上の患者では成人と同一とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。小児の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした HK-201 試験で得られた本薬の血漿中濃度データも用いて構築した母集団薬物動態モデルでの検討の結果、小児患者において、申請者の提示する本剤の用法・用量を投与することで成人と同程度の曝露量が得られることを確認した。小児患者に対する本剤の用法・用量の適切性については、有効性及び安全性の成績も踏まえ、引き続き検討する（「7.R.4 用法・用量について」の項を参照）。

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

評価資料として、国内臨床試験（HK-201 及び HK-202 試験）の成績が提出された（表 4）。

表 4 有効性及び安全性に関する主な臨床試験一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	HK-201	II	痛風を含む高尿酸血症患者 (6 歳以上 18 歳以下)	30	体重 40 kg 未満の患者に対して本剤 5～30 mg、体重 40 kg 以上の患者に対して本剤 10～60 mg を、1 日 1 回 34 週間、漸増しながら経口投与	有効性 安全性 薬物動態
	国内	HK-202	II	痛風を含む高尿酸血症患者 (HK-201 試験を完了した患者)	27	HK-201 試験終了時の用量を継続、1 日 1 回 18 週間、経口投与	安全性 有効性 薬物動態

以下に、試験の成績を記述する。

## 7.1 第Ⅱ相試験

### 7.1.1 国内臨床試験（CTD5.3.5.2-1：TMX-67HK-201試験＜20 年 月～20 年 月＞）

6歳以上18歳以下の痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数30例<sup>3)</sup>：スクリーニング時の体重40kg未満10例、体重40kg以上20例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、6歳以上18歳以下であり、スクリーニング時の血清尿酸値7.0mg/dL超の痛風患者<sup>4)</sup>又は高尿酸血症患者<sup>5)</sup>とされた。高尿酸血症を呈する遺伝性代謝疾患（レッシュ・ナイハン症候群、ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症、先天性筋原性高尿酸血症）、腫瘍融解症候群、急性若しくは一過性の高尿酸血症の患者及びスクリーニング時のeGFRが30mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の患者は除外された。

本試験は、wash-out期（2週間以上）、スクリーニング期（最長4週間）、治験薬投与期（34週間）から構成された。

用法・用量は、スクリーニング時の体重区分別（40kg未満、40kg以上）に規定された用量の本剤を1日1回34週間経口投与とされた。40kg未満の患者では、開始用量5mgとし、投与開始7週時から10mgに増量し、その後、投与開始10週時及び18週時に測定された血清尿酸値が6.0mg/dL以下を達成していない場合には、それぞれ投与開始15週時及び23週時に10mgずつ増量（最大30mg）することとされた。40kg以上の患者では、開始用量10mgとし、投与開始7週時から20mgに増量し、その後、投与開始10週時及び18週時に測定された血清尿酸値が6.0mg/dL以下を達成していない場合には、それぞれ投与開始15週時及び23週時に20mgずつ増量（最大60mg）することとされた。

登録された30例（体重40kg未満10例、体重40kg以上20例）全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。治験中止例は3例（被験者からの希望、有害事象及び医師の判断、各1例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与開始26週時の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成割合（達成例数/評価例数）〔95%信頼区間〕<sup>6)</sup>は、63.3%（19/30例）〔43.9, 80.1〕であり、95%信頼区間の下限が閾値達成割合である30%を上回った。また、血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率及び血清尿酸値6.0mg/dL以下達成割合の推移は表5のとおりであり、その体重区分別の結果は表6のとおりであった。

表5 血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率、血清尿酸値6.0mg/dL以下達成割合の推移（HK-201試験：FAS、OC）

評価時期	例数	血清尿酸値 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%)	達成割合 (%)
ベースライン	30	9.01±1.23	—	—
投与開始2週時	30	7.13±1.28	−20.81±8.85	13.3（4例）
投与開始6週時	30	6.59±1.09	−26.69±8.64	26.7（8例）
投与開始10週時	29	6.26±1.04	−30.46±8.84	37.9（11例）
投与開始14週時	29	5.76±1.08	−35.95±10.63	62.1（18例）
投与開始26週時	28	5.55±0.87	−37.08±11.47	67.9（19例）
投与開始34週時	28	5.39±1.05	−38.71±14.03	60.7（17例）

血清尿酸値及びベースラインからの変化率は平均値±標準偏差、達成割合は%（達成例数）、—：該当なし

<sup>3)</sup> 血清尿酸値6.0mg/dL以下達成割合について、期待達成割合を70%、閾値達成割合を30%と仮定した上で、片側有意水準2.5%で検出力90%を確保するために必要な症例数は18例と算出された。以上の検討に加え、HK-201試験は6歳以上を対象としたこと及び体重40kgをカットオフ値として本剤の用量を設定したことから、試験の実施可能性や異なる体重区分（異なる用量区分）ごとの検討も考慮して、体重40kg未満で10例、体重40kg以上で20例の合計30例が目標被験者数とされた。

<sup>4)</sup> 痛風関節炎の既往を1回以上、又は痛風結節が認められる患者

<sup>5)</sup> 合併症（腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病又はメタボリックシンドローム）を有する無症候性高尿酸血症の場合は血清尿酸値が8.0mg/dL以上、合併症を有さない無症候性高尿酸血症の場合は血清尿酸値が9.0mg/dL以上の患者

<sup>6)</sup> 欠測値は、投与開始2、10及び18週時の血清尿酸値のデータを用いたLOCFにより補完された。また、95%信頼区間はClopper-Pearson法により算出された。

表 6 体重区分別の血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の推移  
(HK-201 試験：FAS、OC)

評価時期	血清尿酸値 (mg/dL)		ベースラインからの変化率 (%)		達成割合 (%)	
	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)
ベースライン	8.78±0.87 (10 例)	9.12±1.39 (20 例)	—	—	—	—
投与開始 2 週時	6.81±0.73 (10 例)	7.29±1.47 (20 例)	−22.15±8.31 (10 例)	−20.15±9.24 (20 例)	10.0 (1/10 例)	15.0 (3/20 例)
投与開始 6 週時	6.37±0.76 (10 例)	6.70±1.22 (20 例)	−27.07±9.34 (10 例)	−26.50±8.51 (20 例)	30.0 (3/10 例)	25.0 (5/20 例)
投与開始 10 週時	6.03±0.88 (10 例)	6.38±1.12 (19 例)	−30.86±11.04 (10 例)	−30.24±7.78 (19 例)	40.0 (4/10 例)	36.8 (7/19 例)
投与開始 14 週時	5.82±1.08 (10 例)	5.73±1.10 (19 例)	−33.27±13.14 (10 例)	−37.36±9.13 (19 例)	60.0 (6/10 例)	63.2 (12/19 例)
投与開始 26 週時	5.49±1.02 (10 例)	5.58±0.80 (18 例)	−36.60±14.31 (10 例)	−37.34±10.02 (18 例)	60.0 (6/10 例)	72.2 (13/18 例)
投与開始 34 週時	5.45±1.21 (10 例)	5.36±0.98 (18 例)	−36.92±16.57 (10 例)	−39.70±12.82 (18 例)	50.0 (5/10 例)	66.7 (12/18 例)

血清尿酸値及びベースラインからの変化率は平均値±標準偏差（評価例数）、達成割合は%（達成例数/評価例数）、—：該当なし

安全性について、2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況は、表 7 のとおりであり、副作用は、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、関節痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心電図異常が各 1 例に認められた。

表 7 2 例以上に認められた有害事象及びその副作用の発現状況（HK-201 試験：安全性解析対象集団）

事象名	全体 (30例)	
	有害事象	副作用
すべての事象	86.7 (26)	16.7 (5)
上咽頭炎	33.3 (10)	0 (0)
ざ瘡	13.3 (4)	0 (0)
アレルギー性鼻炎	10.0 (3)	0 (0)
インフルエンザ	6.7 (2)	0 (0)
胃腸炎	6.7 (2)	0 (0)
代謝症候群	6.7 (2)	0 (0)
頭痛	6.7 (2)	0 (0)
鼻出血	6.7 (2)	0 (0)
背部痛	6.7 (2)	0 (0)

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver.24.0

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は 1 例（代謝症候群）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

### 7.1.2 国内臨床試験（CTD5.3.5.2-2：TMX-67HK-202 試験＜2019 年 9 月～20 年 月＞）

HK-201 試験の継続投与試験として、34 週間の観察を完了した痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

主な選択基準は、HK-201 試験に参加し、34 週間の観察を完了した患者とされた。

本試験は、HK-201 試験に引き続く治験薬投与期（18 週間）から構成された。

用法・用量は、HK-201 試験における本剤の最終投与量を継続することとされた。

本試験には 27 例（登録前検査時体重 40 kg 未満 10 例、体重 40 kg 以上 17 例）が登録され、治験中止例は認められなかった。

有効性について、血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の推移は表 8 のとおりであり、その体重区分別の結果は表 9 のとおりであった。

表 8 血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の推移 (HK-202 試験 : FAS、OC)

評価時期 <sup>a)</sup>	例数	血清尿酸値 (mg/dL)	ベースラインからの変化率 (%) <sup>b)</sup>	達成割合 (%)
ベースライン	30	9.01±1.23	—	—
投与開始 42 週時	25	5.31±0.89	−39.69±11.70	80.0 (20 例)
投与開始 52 週時	27	5.59±1.51	−36.98±16.99	74.1 (20 例)

血清尿酸値及びベースラインからの変化率は平均値±標準偏差、達成割合は% (達成例数)、— : 該当なし

a) HK-201 試験の開始時からの投与期間

b) HK-201 試験のベースラインからの変化率として算出

表 9 体重区分別の血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の推移 (HK-202 試験 : FAS、OC)

評価時期 <sup>a)</sup>	血清尿酸値 (mg/dL)		ベースラインからの変化率 (%) <sup>b)</sup>		達成割合 (%)	
	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)
ベースライン	8.78±0.87 (10 例)	9.12±1.39 (20 例)	—	—	—	—
投与開始 42 週時	5.34±0.60 (10 例)	5.29±1.05 (15 例)	−38.30±11.10 (10 例)	−40.61±12.38 (15 例)	90.0 (9/10 例)	73.3 (11/15 例)
投与開始 52 週時	5.39±1.30 (10 例)	5.70±1.66 (17 例)	−38.06±15.52 (10 例)	−36.35±18.24 (17 例)	70.0 (7/10 例)	76.5 (13/17 例)

血清尿酸値及びベースラインからの変化率は平均値±標準偏差 (評価例数)、達成割合は% (達成例数/評価例数)、— : 該当なし

a) HK-201 試験の開始時からの投与期間

b) HK-201 試験のベースラインからの変化率として算出

安全性について、有害事象の発現割合は 48.1% (13/27 例) であり、2 例以上に認められた事象は、上咽頭炎 (3 例) 及び悪心 (2 例) であった。副作用は認められなかった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、以下のように説明している。高尿酸血症は、発症初期は特段の臨床症状は認められないものの、高尿酸血症に対して長期間無治療又は十分な治療が行われない場合、関節内の尿酸塩結晶の沈着が進行することで激しい痛みを伴う痛風関節炎を発症し、さらに放置されることで尿酸塩結晶を多く含む肉芽組織 (痛風結節) の形成による関節の変形・破壊が進行することがある。また、血清尿酸値が高いほど関節内の尿酸塩結晶の沈着が進行しやすく、将来の痛風関節炎の発症率が高いことが報告されている (Am J Med 1987; 82: 421-6、J Rheumatol 2000; 27: 1501-5、Arthritis Rheum 2004; 51: 321-5)。小児の痛風に関する大規模調査は限られているが、JMDC データベースを用いた解析において、2016 年 4 月～2017 年 3 月にレセプト上で尿酸降下薬が処方された小児患者は 97 例 (うち本剤が処方された症例は 54 例) であり、そのうち 18 例が痛風と診断されており、基礎疾患として腎疾患、メタボリックシンドローム、心血管系疾患の併存割合が高かった (BMC Pediatr 2020; 20: 481、BMC Pediatr 2021; 21: 581)。「痛風、高尿酸血症」に対して小児用法・用量が設定された尿酸降下薬は承認されておらず、2016 年には一般社団法人日本小児腎臓病学会より申請者に対して本剤の小児適応の開発が要望されたことも考慮すると、小児の慢性腎臓病等、基礎疾患を有する患者を中心に、小児での高尿酸血症に対する医療ニーズは高いと考えられる。

小児期の高尿酸血症を適切に治療しなかった場合の最大の問題は、その後、成人期にかけて痛風に移行し、重症化することである。未成年者における痛風、高尿酸血症の患者に対しては、食習慣の改善と適度な運動による肥満の回避等が推奨されている (高尿酸血症と痛風 2007; 15: 66-8) が、基礎疾患を有する小児の高尿酸血症は、その原因が基礎疾患にあることが多く、食事や運動等の生活指導によって血清尿酸値を下げるのが困難であるため、尿酸降下薬の投与による治療を行うことが適切と考えられる。

実際に、糖原病に合併する高尿酸血症（「新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019」（一般社団法人日本先天代謝異常学会編））や痛風の発症リスクの高い思春期以降の肥満に対しては、尿酸降下薬による治療の必要性も検討されている（小児科 2016; 57: 1229-32）。

成人については、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」（一般社団法人日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編））においては、尿酸塩結晶の体液中溶解度の観点より、性別、年齢を問わず血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状態を高尿酸血症と定義し、1) 痛風関節炎の既往や痛風結節を有する場合は血清尿酸値 7.0 mg/dL 超、2) 痛風の症状がなく腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、又はメタボリックシンドローム等の合併症がある場合は血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上、3) 痛風の症状も合併症もない場合は血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上が尿酸降下薬による治療開始の目安とされている。また、血清尿酸値の治療目標値として 6.0 mg/dL 以下が推奨されている。一方、小児においては、高尿酸血症の治療目標値及び高尿酸血症・痛風の治療方針を体系的にまとめたガイドライン等は存在しない。しかしながら、小児期であっても成人と同様、高尿酸血症が持続することにより関節内の尿酸塩結晶の沈着が起これ、痛風関節炎の発症例や重症化した痛風結節の報告例が確認されていることから、小児と成人における高尿酸血症・痛風の病態に大きな違いはないと考えられ、治療の目的が痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症抑制することであることを考慮すると、小児においても成人での治療目標値及び治療方針を参考にすることにより、適切な治療を行うことが可能と考える。

以上より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対して本剤の適切な用法・用量を設定することは、小児の痛風、高尿酸血症患者のより良好な血清尿酸値のコントロールを可能とし、日常生活を著しく障害する痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症リスクを抑制することが期待できると考えられることから、臨床的に意義があるものとする。

機構は、以下のように考える。小児の痛風、高尿酸血症患者に対して本邦で用法・用量が設定された尿酸降下薬は存在しないものの、慢性腎臓病やメタボリックシンドローム等の基礎疾患を有する小児の高尿酸血症患者を中心に本剤を含む尿酸降下薬が処方されている実態があることから、医療現場におけるニーズが存在するものと考えられる。また、小児においても高尿酸血症の治療の目的は成人と大きな違いはなく、小児においても痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症抑制等を目的として血清尿酸値を適切に維持することが重要であるとする申請者の説明は理解可能である。したがって、本邦の医療現場において小児の痛風、高尿酸血症患者に対して投与実態が確認できる本剤について、「痛風、高尿酸血症」の効能・効果に対する小児の用法・用量を設定することには一定の臨床的意義があるものとする。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、以下のように説明している。6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした HK-201 試験においては、有効性の主要評価項目は成人患者における治療目標である血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合と設定した。また、血清尿酸値が定常状態にある時点で評価するため、最終投与量で少なくとも 4 週間投与した時点となる投与開始 26 週時を主要評価の評価時点とした。その結果、投与開始 26 週時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（達成例数/評価例数）[95%信頼区間]<sup>9)</sup>は、63.3%（19/30 例）[43.9, 80.1] であり、95%信頼区間の下限が閾値達成割合として設定した 30%を上回った。また、血清尿酸値の推移について、ベースライン値（平均値±標準偏差）は 9.01±1.23 mg/dL であり、投与開始以降は経時的に低下し、投与開始 14 週以降では平均値として 6.0 mg/dL 以下を維持した（表

5)。また、HK-201 試験の継続試験である HK-202 試験において HK-201 試験と合わせて本剤を 52 週間投与した結果、その有効性は維持される傾向が示された（表 8）。

HK-201 試験における、スクリーニング時の体重区分別、最終投与量別、ベースライン時の血清尿酸値別及び腎機能別の有効性の結果は表 10 のとおりであった。ベースライン時の血清尿酸値別では、9.0 mg/dL 以上の集団で 9.0 mg/dL 未満の集団に比較して血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合が低い傾向が認められたものの、血清尿酸値のベースラインからの変化率についてはいずれの部分集団においても低下が認められ、投与開始 26 週時の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は 9.0 mg/dL 未満の集団で 5.51±0.81 mg/dL、9.0 mg/dL 以上の集団で 5.77±0.98 mg/dL であった。その他の部分集団解析については、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合が低い又は血清尿酸値のベースラインからの変化率が小さい部分集団は認められなかった。なお、HK-201 試験では痛風患者 1 例（体重 40 kg 以上）が組み入れられたが、血清尿酸値はベースライン時で 6.9 mg/dL、投与開始 26 週時で 5.6 mg/dL であり、低下が認められている。

表 10 被験者背景別の血清尿酸値、投与開始 26 週時の血清尿酸値のベースラインからの変化率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（HK-201 試験：FAS、LOCF）

項目		例数	血清尿酸値 (mg/dL)		投与開始 26 週時の血清尿酸値のベースラインからの変化率 (%)	達成割合 (%)
			ベースライン	投与開始 26 週時		
全体		30	9.01±1.23	5.62±0.88	-36.73±11.81	63.3 (19 例)
体重 (kg)	40 未満	10	8.78±0.87	5.49±1.02	-36.60±14.31	60.0 (6 例)
	40 以上	20	9.12±1.39	5.69±0.82	-36.80±10.76	65.0 (13 例)
最終投与量	低用量 <sup>a)</sup>	1	8.20	6.80	-17.07	0 (0 例)
	中用量 <sup>b)</sup>	10	8.29±0.99	5.40±1.08	-33.92±15.15	70.0 (7 例)
	高用量 <sup>c)</sup>	13	9.32±1.08	5.58±0.77	-39.73±8.08	69.2 (9 例)
	最高用量 <sup>d)</sup>	6	9.67±1.53	5.88±0.73	-38.20±10.95	50.0 (3 例)
血清尿酸値 (mg/dL)	9.0 未満	17	8.19±0.50	5.51±0.81	-32.43±11.24	76.5 (13 例)
	9.0 以上	13	10.07±1.09	5.77±0.98	-42.35±10.39	46.2 (6 例)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	60 未満	7	9.91±1.06	5.64±0.99	-42.84±10.37	57.1 (4 例)
	60 以上	23	8.73±1.17	5.62±0.87	-34.87±11.79	65.2 (15 例)

血清尿酸値及びベースライン値からの変化率は平均値±標準偏差、達成割合は%（達成例数）、1 例の場合は個別の値

- a) 体重 40 kg 未満では 5 mg、体重 40 kg 以上では 10 mg  
b) 体重 40 kg 未満では 10 mg、体重 40 kg 以上では 20 mg  
c) 体重 40 kg 未満では 20 mg、体重 40 kg 以上では 40 mg  
d) 体重 40 kg 未満では 30 mg、体重 40 kg 以上では 60 mg

HK-201 試験結果については、以下のとおり成人の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験 5 試験（キ\*<sup>7)</sup>、ロ\*<sup>8)</sup>、ノ\*<sup>9)</sup>、ト\*<sup>10)</sup>及びル\*<sup>11)</sup>試験）との比較も行った。当該 5 試験における最終評価時

- <sup>7)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数 120 例（本薬 10 mg 群、本薬 20 mg 群、本薬 40 mg 群、プラセボ群：各群 30 例））を対象に、本薬又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、8 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の成人患者とされた。
- <sup>8)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数 240 例（本剤群、アロプリノール群：各群 120 例））を対象に、本剤又はアロプリノールを 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、8 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の成人患者とされた。本剤の開始用量は 10 mg とされ、投与開始 13 日以降では本剤 40 mg に増量することとされた。
- <sup>9)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数 90 例（本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、プラセボ群：各群 30 例））を対象に、本剤又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、8 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の成人患者とされた。
- <sup>10)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数 200 例（本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、本剤 60 mg 群、本剤 80 mg 群、プラセボ群：各群 40 例））を対象に、本剤又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、16 週間の無作為化二重盲検並行群間比較試験。主な選択基準は血清尿酸値が、痛風患者（痛風関節炎の既往が 1 回以上ある患者）では 7.0 mg/dL 超、合併症（薬剤治療又は療法を必要とする尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常）を有する高尿酸血症患者では 8.0 mg/dL 以上、合併症を有しない高尿酸血症患者では 9.0 mg/dL 以上の成人患者とされた。本剤の開始用量は 10 mg とされ、各群の維持用量まで段階的に増量（投与開始 2 週間後に 20 mg、6 週間後に 40 mg、10 週間後に 60 mg 又は 80 mg に増量）することとされた。
- <sup>11)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数 40 例（本剤 40 mg 群及び本剤 60 mg 群：各群 10 例、アロプリノール群：20 例））を対象に、本剤を 1 日 1 回、又はアロプリノール 1 日 1～3 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、16 週間の無作為化非盲検並行群間比較試験。主な選択基準は、TMX-67-ト\*試験と同様であり、本剤の開始用量は 10 mg とされ、各群の維持用量まで段階的に増量（投与開始 2 週間後に 20 mg、6 週間後に 40 mg、10 週間後に 60 mg に増量）することとされた。

の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合及び血清尿酸値の結果は表 11 のとおりであり、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合及び血清尿酸値について、HK-201 試験と成人を対象とした試験で大きな差は認められなかった。

表 11 成人患者を対象とした各臨床試験における血清尿酸値、血清尿酸値のベースラインからの変化率、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（キ\*、ノ\*、ト\*、ロ\*、及びル\*試験：FAS）

投与群	キ* 試験					ノ* 試験				
	例数	ベースライン	最終評価時	変化率	達成割合	例数	ベースライン	最終評価時	変化率	達成割合
プラセボ	28	8.82±1.01	8.75±1.02	-0.32±10.65	0 (0)	33	8.95±1.13	8.72±1.01	-1.72±12.01	0 (0)
10 mg	29	9.21±1.38	6.95±1.14	-23.92±11.16	24.1 (7)	—	—	—	—	—
20 mg	29	8.97±1.26	5.87±0.96	-33.50±13.20	65.5 (19)	35	8.51±0.88	6.12±0.99	-27.75±11.57	45.7 (16)
40 mg	31	8.97±1.14	5.10±1.01	-43.14±8.39	77.4 (24)	34	8.52±1.00	4.75±1.04	-43.72±13.49	91.2 (31)
投与群	ト* 試験					ロ* 試験				
	例数	ベースライン	最終評価時	変化率	達成割合	例数	ベースライン	最終評価時	変化率	達成割合
プラセボ	38	8.94±0.99	8.76±1.46	-2.07±12.60	2.6 (1)	—	—	—	—	—
20 mg	43	8.80±1.29	6.16±1.19	-29.65±11.50	46.5 (20)	—	—	—	—	—
40 mg	41	8.58±1.09	5.04±1.17	-40.59±15.78	82.9 (34)	122	8.83±1.32	5.14±1.23	-41.49±12.12	82.0 (100)
60 mg	36	8.58±1.00	4.41±1.52	-48.35±17.93	83.3 (30)	—	—	—	—	—
80 mg	41	8.60±1.32	4.04±1.30	-52.02±17.49	87.8 (36)	—	—	—	—	—
投与群	ル* 試験					併合解析 <sup>a)</sup>				
	例数	ベースライン	最終評価時	変化率	達成割合	例数	ベースライン	最終評価時	変化率	達成割合
プラセボ	—	—	—	—	—	99	8.91±1.04	8.74±1.19	-1.46±11.78	1.0 (1)
10 mg	—	—	—	—	—	29	9.21±1.38	6.95±1.14	-23.92±11.16	24.1 (7)
20 mg	—	—	—	—	—	107	8.75±1.17	6.07±1.06	-30.07±12.10	51.4 (55)
40 mg	10	8.64±0.77	4.85±0.84	-42.96±13.33	90.0 (9)	238	8.75±1.20	5.05±1.15	-41.93±12.61	83.2 (198)
60 mg	9	8.48±1.15	4.06±1.17	-52.47±9.79	88.9 (8)	45	8.56±1.01	4.34±1.45	-49.18±16.61	84.4 (38)
80 mg	—	—	—	—	—	41	8.60±1.32	4.04±1.30	-52.02±17.49	87.8 (36)

血清尿酸値のベースライン、最終評価時、変化率は平均値±標準偏差、—：該当なし

ベースライン、最終評価時は mg/dL、変化率は最終評価時点におけるベースラインからの変化率（％）、

達成割合は最終評価時の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成した割合％（達成例数）

a) プラセボ群はキ\*、ノ\*及びト\*試験、20 mg 群はキ\*、ノ\*及びト\*試験、40 mg 群は 5 試験全て、60 mg 群はト\*及びル\*試験の併合結果、10 mg 群はキ\*試験、80 mg 群はト\*試験の結果

以上、HK-201 試験及び HK-202 試験結果から、小児の痛風を含む高尿酸血症患者に本剤を投与することにより、臨床的に意義のある血清尿酸値の低下作用が認められ、投与開始 52 週時まで長期にわたり有効性が維持されたことが示された。

機構は、以下のように考える。6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした HK-201 試験においては、主要評価項目とされた投与開始 26 週時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合について、成人を対象とした臨床試験の結果等から事前に規定された基準を満たした。HK-201 試験は非盲検非対照試験として実施され、また、症例数も限られることから評価には一定の限界はあるものの、血清尿酸値の推移も考慮すると、痛風を含む高尿酸血症の小児患者でも成人患者と同程度の血清尿酸値の低下作用が期待できるものと考えられる。HK-202 試験では投与開始 52 週まで有効性が維持される傾向が示されていることも踏まえ、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対して本剤の有効性は期待できると考える。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、以下のように説明している。HK-201 試験及び HK-202 試験における有害事象の発現状況について、死亡及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象は 1 例に代謝症候群が認められたが、治験薬との因果関係は否定された（「7.1.1 国内臨床試験」及び「7.1.2 国内臨床試験」の項を参照）。



HK-201 試験及び HK-202 試験の併合解析における有害事象の発現状況について、成人患者を対象とした無作為化並行群間比較試験 5 試験（キ\*、ロ\*、ノ\*、ト\*<sup>12)</sup>）及びル\*試験）の併合解析、及び長期投与試験 2 試験（ニ\*<sup>13)</sup>及びア\*<sup>14)</sup>試験）の併合解析結果と比較した。その結果は表 12 のとおりであり、投与期間の差を考慮すると、小児と成人患者で有害事象の発現割合に大きな差は認められていないものと考える。

表 12 HK-201 試験及び HK-202 試験の併合解析、成人対象試験の併合解析における有害事象の発現状況

事象名	HK-201 及び HK-202 試験の併合			成人 RCT 併合		成人長期試験併合 (474 例)
	全体 (30 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)	プラセボ群 (99 例)	本剤群 (420 例)	
すべての有害事象	93.3 (28)	100 (10)	90.0 (18)	70.7 (70)	69.3 (291)	90.5 (429)
すべての副作用	16.7 (5)	0 (0)	25.0 (5)	11.1 (11)	17.6 (74)	27.6 (131)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (4)	2.1 (10)
投与中止に至った有害事象	3.3 (1)	0 (0)	5.0 (1)	1.0 (1)	1.4 (6)	2.7 (13)
重症度	軽度	13.3 (4)	0 (0)	20.0 (4)	32.3 (32)	32.1 (135)
	中等度	76.7 (23)	100 (10)	65.0 (13)	37.4 (37)	36.2 (152)
	重度	3.3 (1)	0 (0)	5.0 (1)	1.0 (1)	1.0 (4.0)

発現割合%（発現例数）

成人 RCT 併合：キ\*、ロ\*、ノ\*、ト\* 及びル\*試験の併合結果、成人長期試験併合：ニ\* 及びア\*試験の併合結果

成人患者を対象とした臨床試験等を踏まえた特に注目すべき事象は肝機能障害、過敏症、痛風関節炎、腎機能障害、血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）、心血管系の事象、甲状腺機能に関する事象及び横紋筋融解症であり、HK-201 試験及び HK-202 試験の併合解析並びに成人における試験の併合解析における当該事象の発現状況は表 13 のとおりであった。痛風関節炎関連及び横紋筋融解症関連の有害事象は認められず、その他の事象についても成人における臨床試験の発現状況と大きな差は認められなかった。

<sup>12)</sup> 成人の痛風、高尿酸血症に対する承認用法・用量を超える用量である 80 mg 群の結果については併合しなかった。

<sup>13)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数 300 例（28 週間投与群：200 例、52 週間投与群：100 例））を対象に、本薬を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、52 週間の非盲検非対照試験。主な選択基準は血清尿酸値が 8.0 mg/dL 以上の成人高尿酸血症患者とされた。本薬の開始用量は 10 mg とされ、投与開始 4 週以降では本薬 10、20、40 mg の範囲で調節することとされた。

<sup>14)</sup> 痛風を含む高尿酸血症患者（目標症例数：60 mg への移行例として 30 例）を対象に、本剤を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、52 週間の非盲検非対照試験。主な選択基準は血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の成人高尿酸血症患者とされた。本剤の開始用量は 10 mg とされ、投与開始 2 週間後に 20 mg、6 週間後に 40 mg、10 週目の血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えた場合には 14 週間後に 60 mg に増量することとされた。

表 13 HK-201 及び HK-202 試験の併合解析、成人対象試験の併合解析における特に注目すべき事象の発現状況

事象名	HK-201 試験及び HK-202 試験の併合			成人 RCT 併合		成人長期試験併合 (474 例)
	全体 (30 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)	プラセボ群 (99 例)	本剤群 (420 例)	
肝機能障害関連事象 <sup>a)</sup>	6.7 (2)	0 (0)	10.0 (2)	13.1 (13)	9.5 (40)	20.0 (95)
過敏症関連事象 <sup>b)</sup>	26.7 (8)	50.0 (5)	15.0 (3)	3.0 (3)	6.7 (28)	19.4 (92)
痛風関節炎関連事象 <sup>c)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.1 (7)	11.7 (49)	19.8 (94)
腎機能障害関連事象 <sup>d)</sup>	6.7 (2)	10.0 (1)	5.0 (1)	9.1 (9)	8.3 (35)	12.2 (58)
血液障害関連事象 <sup>e)</sup>	3.3 (1)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)	2.1 (9)	2.7 (13)
心血管系の事象 <sup>f)</sup>	3.3 (1)	0 (0)	5.0 (1)	4.0 (4)	3.6 (15)	9.9 (47)
甲状腺機能に関する事象 <sup>g)</sup>	3.3 (1)	0 (0)	5.0 (1)	2.0 (2)	4.3 (18)	3.4 (16)
横紋筋融解症関連事象 <sup>h)</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.1 (8)	6.9 (29)	10.1 (48)

発現割合% (発現例数)

成人 RCT 併合:キ\*,ロ\*,ノ\*,ト\*及びル\*試験の併合結果、成人長期試験併合:ニ\*及びア\*試験の併合結果

a) SOC 肝胆道系障害、HLGT の肝胆道系検査、PT の血中乳酸脱水素酵素増加、血中アルカリホスファターゼ増加に該当する事象 (ただし、PT の急性肝炎、劇症肝炎、肝炎、中毒性肝炎に該当する事象を除く)

b) SMQ 過敏症 (広域) に該当する事象 (ただし、PT のアナフィラキシーショック、間質性肺疾患、水疱性皮膚炎、剥脱性皮膚炎、ステイブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症、中毒性皮疹、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、アナフィラキシー反応、ショックに該当する事象を除く)

c) PT の痛風、痛風関節炎に該当する事象

d) SOC 腎および尿路障害、HLGT の腎尿路系検査および尿検査、PT の  $\beta$ -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加に該当する事象

e) SOC 血液およびリンパ系障害、HLGT の血液学的検査 (血液型検査を含む) に該当する事象 (ただし、血球増加、凝固線溶系に関連する事象を除く)

f) SOC 心臓障害、HLGT の心血管系検査 (酵素検査を除く)、PT の高血圧、胸痛、胸部不快感、低血圧、末梢動脈閉塞性疾患、大動脈塞栓、視床出血、出血性ショック、大動脈瘤、不安定血圧、血圧変動、静脈塞栓症、高血圧クリーゼ、起立性低血圧、血栓症、静脈瘤、深部静脈血栓症、高血圧緊急症、末梢静脈疾患、心突然死、小脳梗塞、脳出血、脳梗塞、脳血管発作、脳血管障害、一過性脳虚血発作、突然死、ラクナ梗塞、虚血性脳卒中、脳動脈硬化症、腫瘍、心臓死、動脈瘤に該当する事象

g) PT の甲状腺腫、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン異常、血中甲状腺刺激ホルモン増加、血中甲状腺刺激ホルモン減少、遊離トリヨードチロニン異常、遊離トリヨードチロニン増加、遊離サイロキシン減少に該当する事象

h) PT の横紋筋融解症、高クレアチン血症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ミオグロビン増加に該当する事象

HK-201 及び HK-202 試験における発現時期別の有害事象の発現状況は表 14 のとおりであり、投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 14 発現時期別の有害事象及び副作用の発現状況 (HK-201 及び HK-202 試験の併合解析: 安全性解析対象集団)

事象名	体重区分	0~2 週	2~4 週	4~8 週	8~12 週	12~16 週	16~20 週	20~24 週
すべての有害事象	40 kg 未満	30.0 (3/10)	30.0 (3/10)	0 (0/10)	20.0 (2/10)	10.0 (1/10)	0 (0/10)	0 (0/10)
	40 kg 以上	20.0 (4/20)	5.0 (1/20)	35.0 (7/20)	15.8 (3/19)	5.3 (1/19)	0 (0/19)	0 (0/19)
すべての副作用	40 kg 未満	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)
	40 kg 以上	5.0 (1/20)	0 (0/20)	0 (0/20)	0 (0/19)	10.5 (2/19)	0 (0/19)	10.5 (2/19)
事象名	体重区分	24~28 週	28~32 週	32~36 週	36~40 週	40~44 週	44~48 週	48 週超
すべての有害事象	40 kg 未満	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	10.0 (1/10)	0 (0/10)	0 (0/9)
	40 kg 以上	0 (0/19)	0 (0/18)	5.6 (1/18)	0 (0/18)	0 (0/17)	5.9 (1/17)	0 (0/15)
すべての副作用	40 kg 未満	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/9)
	40 kg 以上	0 (0/19)	0 (0/18)	0 (0/18)	0 (0/18)	0 (0/17)	0 (0/17)	0 (0/15)

発現割合% (発現例数/評価例数)

HK-201 及び HK-202 試験における事象発現時の投与量別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであり、被験者毎に投与量や各用量の投与期間が異なること等から発現割合の単純な比較は困難であるが、用量が高くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 15 投与量別の有害事象の発現状況 (HK-201 及び HK-202 試験の併合解析: 安全性解析対象集団)

事象名	40 kg 未満				40 kg 以上			
	5 mg (10 例)	10 mg (10 例)	20 mg (6 例)	30 mg (2 例)	10 mg (20 例)	20 mg (19 例)	40 mg (13 例)	60 mg (4 例)
すべての有害事象	60.0 (6)	80.0 (8)	100 (6)	50.0 (1)	50.0 (10)	52.6 (10)	69.2 (9)	25.0 (1)
すべての副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	21.1 (4)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

HK-201 及び HK-202 試験における患者背景別の有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、いずれの部分集団解析においても有害事象の発現状況に特段の傾向は認められなかった。

表 16 背景因子別の有害事象の発現状況 (HK-201 及び HK-202 試験の併合解析：安全性解析対象集団)

項目		全体 (30 例)	40 kg 未満 (10 例)	40 kg 以上 (20 例)
全体		93.3 (28/30)	100 (10/10)	90.0 (18/20)
血清尿酸値 (mg/dL)	9.0 未満	100 (17/17)	100 (5/5)	100 (12/12)
	9.0 以上	84.6 (11/13)	100 (5/5)	75.0 (6/8)
年齢	11 歳以下	100 (6/6)	100 (5/5)	100 (1/1)
	12 歳以上	91.7 (22/24)	100 (5/5)	89.5 (17/19)
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	60 未満	100 (7/7)	100 (4/4)	100 (3/3)
	60 以上	91.3 (21/23)	100 (6/6)	88.2 (15/17)

発現割合% (発現例数/評価例数)

機構は、以下のように考える。HK-201 及び HK-202 試験においては、重篤な有害事象の発現は認められておらず、発現した事象も成人患者で認められた安全性プロファイルと異なる傾向は認められなかった。したがって、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対しても、既存の添付文書の注意喚起を行うことで本剤の安全性は許容可能と考えるが、臨床試験において本剤が投与された患者数は限られることから、製造販売後においても引き続き本剤の安全性等の情報について収集する必要がある。

#### 7.R.4 用法・用量について

申請者は、以下のように説明している。6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症を対象とした HK-201 試験では、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (ヤ\*、フ\* 及び カ\* 試験) の血漿中本薬濃度に基づいた母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション結果に基づき、体重 40 kg 未満の患者に対する用法・用量は成人用量の半量、体重 40 kg 以上の患者に対する用法・用量は成人用量と同量とすることとした (「6.R.1 小児患者に対する本剤の用法・用量について」の項を参照)。本剤の用法については、成人の痛風、高尿酸血症患者においては尿酸降下薬による治療初期において、急激に血中尿酸値を低下させた場合に痛風関節炎が多く発現することが知られており、小児患者でも同様のリスクがあると想定される。したがって、HK-201 試験においても低用量の初期用量から開始し、漸増する用法を設定した。なお、増量間隔については、対象が小児であること等の実施可能性を考慮した。以上の検討に基づき、40 kg 未満の患者では、開始用量 5 mg とし、投与開始 7 週時から 10 mg に増量し、その後、投与開始 15 週時及び 23 週時に 10 mg ずつ増量可能 (最大 30 mg) とし、40 kg 以上の患者では、開始用量 10 mg とし、投与開始 7 週時から 20 mg に増量し、その後、投与開始 15 週時及び 23 週時に 20 mg ずつ増量可能 (最大 60 mg) と設定した。その結果、主要評価項目である投与開始 26 週時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合について、事前に規定した基準を満たし、血清尿酸値の推移についても低下する傾向が認められた (「7.R.2 有効性について」の項を参照)。また、安全性についても小児で特有の新たな安全性上の懸念は認められなかった (「7.R.3 安全性について」の項を参照)。

本剤の維持用量に関して、各評価時点における用量別の被験者数は表 17 のとおりであった。なお、投与開始 26 週以降、HK-202 試験の試験期間を通じて用量が変更された被験者は認められなかった。

表 17 各評価時点における 1 日あたりの用量別の被験者数 (HK-201 試験：安全性解析対象集団)

評価時期	40 kg 未満 (10 例)				40 kg 以上 (20 例)			
	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
投与開始時	100 (10/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	100 (20/20)	0 (0/20)	0 (0/20)	0 (0/20)
投与開始 10 週時	0 (0/10)	100 (10/10)	0 (0/10)	0 (0/10)	0 (0/20)	100 (19/19)	0 (0/19)	0 (0/19)
投与開始 18 週時	0 (0/10)	40.0 (4/10)	60.0 (6/10)	0 (0/10)	0 (0/20)	36.8 (7/19)	63.2 (12/19)	0 (0/19)
投与開始 26 週時	0 (0/10)	40.0 (4/10)	40.0 (4/10)	20.0 (2/10)	0 (0/20)	33.3 (6/18)	44.4 (8/18)	22.2 (4/18)

該当する症例の割合% (該当例数/評価例数)

本剤の漸増と共に血清尿酸値は経時的に低下し、最終投与量が最高用量未満（体重 40 kg 未満では 20 mg まで、体重 40 kg 以上では 40 mg まで）の被験者では 16/24 例が投与開始 26 週時に血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した（表 10）。また、最終投与量が最高用量であった被験者は少数であったが、3/6 例で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成し、投与開始 26 週時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下が未達であった 3 例でも、血清尿酸値はベースラインから投与開始 26 週までに低下（ベースライン：8.1～12.5 mg/dL、投与開始 26 週時：6.1～6.6 mg/dL）する傾向が認められ、最高用量への増量の有用性が示された。安全性についても、最高用量を投与された被験者で安全性上の懸念は認められなかった。

小児の痛風、高尿酸血症患者に対する用法・用量は、以上の検討に加え、成人に対する用法・用量の規定を参考とし、体重 40 kg 未満の患者では 5 mg より開始し、維持量を 20 mg、最大投与量を 30 mg、体重 40 kg 以上の患者では 10 mg より開始し、維持量を 40 mg、最大投与量を 60 mg と規定すること、及び用法・用量に関連する注意の項において、10 mg（体重 40 kg 未満）又は 20 mg（体重 40 kg 以上）への増量は投与開始から 6 週間以降とすること、20 mg（体重 40 kg 未満）又は 40 mg（体重 40 kg 以上）への増量は投与開始 14 週間以降とする等、徐々に増量することを注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。HK-201 試験において、体重 40 kg 未満の場合は 5 mg を 1 日 1 回から開始した後、10 mg まで増量し、血清尿酸値を確認しながら最大 30 mg まで、体重 40 kg 以上の場合は 10 mg を 1 日 1 回から開始した後、20 mg まで増量し、血清尿酸値を確認しながら最大 60 mg までの増量を可能とした結果、投与開始 26 週時において、体重 40 kg 未満の場合は 10 mg、20 mg 及び 30 mg、体重 40 kg 以上の場合は 20 mg、40 mg 及び 60 mg のいずれの投与量でも投与されていた症例が確認できた（表 17）。また、各投与量の患者において血清尿酸値の低下作用は示され（表 10）、安全性についても用量が高くなるにつれて有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった（表 15）。本剤の投与方法については、成人においては尿酸降下薬による治療初期において、急激に血中尿酸値を低下させた場合に痛風関節炎が多く発現することから、小児においても血中尿酸値等を指標として漸増することが適切との申請者の考えは理解可能である。以上に加え、成人における痛風、高尿酸血症患者に対する用法・用量の規定や HK-201 及び HK-202 試験における投与量の分布も考慮すると、申請者の提示する小児患者の用法・用量を設定することは可能と考える。また、漸増方法の詳細については、HK-201 試験における規定も踏まえて添付文書等において注意喚起等することが適切と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下のように説明している。痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、使用実態下において本剤を長期投与した際の安全性等を検討することを目的とした特定使用成績調査（登録期間：約 1 年 8 カ月、観察期間：52 週間、調査期間：約 3 年 1 カ月）を実施し、患者背景、本剤の投与状況、安全性（有害事象等）、血清尿酸値等について情報収集する予定である。目標症例数については、実施可能性を考慮し、90 例と設定する。

機構は、申請者が提示する製造販売後調査計画については概ね適切と考える。

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の小児の痛風、高尿酸血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は小児の痛風、高尿酸血症に対して新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 4 月 25 日

### 申請品目

[販 売 名] ①フェブリク錠 10 mg、②同錠 20 mg、同錠 40 mg  
[一 般 名] フェブキソスタット  
[申 請 者] 帝人ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 4 年 6 月 29 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考えた。本邦での医療実態を考慮すると小児の高尿酸血症患者に対する本剤を含む尿酸降下薬の使用ニーズは存在するものと考えられる。また、小児と成人における高尿酸血症の治療の目的に大きな違いはなく、痛風関節炎や痛風結節の発症抑制等を目的として血中尿酸値を適切に維持することが重要と考えられることも踏まえると、本剤の小児の用法・用量を設定することに一定の臨床的意義はある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 1.2 有効性について

機構は、以下のように考えた。6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした HK-201 及び HK-202 試験結果から、痛風を含む高尿酸血症の小児患者でも成人患者と同様に血清尿酸値の低下作用が期待できるものと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 1.3 安全性について

機構は、以下のように考えた。HK-201 及び HK-202 試験においては、重篤な有害事象は認められておらず、発現した事象の種類や頻度からは、成人患者で認められた安全性プロファイルと異なる傾向は認められなかったことから、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対しても、既存の添付文書の注意喚起を行うことで本剤の安全性は管理可能である。ただし、臨床試験において本剤が投与された小児患者数は限られることから、製造販売後においても引き続き本剤の安全性等の情報について収集する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## 1.4 用法・用量について

機構は、以下のように考えた。HK-201 試験においては、成人患者に本剤を承認用法・用量で投与した際に得られる本薬の曝露量と同程度の曝露量が小児患者で得られると期待される用法・用量を設定することとし、体重 40 kg 未満の場合は 5 mg から投与を開始し 30 mg までの範囲で、体重 40 kg 以上の場合は 10 mg から投与を開始し 60 mg までの範囲で漸増投与することとされ、当該試験の結果、有効性が示され、得られた有効性情報を考慮すれば安全性も許容可能と判断された。また、本剤の投与方法について、成人では尿酸降下薬による治療初期に急激に血中尿酸値を低下させた場合に痛風関節炎が多く発現することから、HK-201 試験においても血中尿酸値等を指標として漸増投与がなされていたことも踏まえると、小児でも漸増することが適切と判断できる。以上に加え、成人患者に対する既承認の用法・用量等の規定を考慮すると、小児患者に対しては申請用法・用量を設定し、HK-201 試験における設定を参考にした漸増方法の詳細を添付文書において注意喚起することが適切である。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持され、他に、以下の意見が出された。

- HK-201 試験の継続試験である HK-202 試験においては、HK-201 試験で設定された用量を継続投与する規定とされていた。しかしながら、実臨床においては本薬の投与は長期に亘ること、及び体重は血中尿酸値に影響を及ぼす重要な要因の一つであることを踏まえると、小児期の成長により体重が変動することには注意が必要である。特に男子では思春期に平均尿酸値が大きく増加することを考慮すると、実臨床では適宜血中尿酸値を測定し、本薬を増量する等の用量調節が必要となる。したがって、添付文書においては、成長とともに必要に応じて血中尿酸値を測定し、用量を調節する旨の注意喚起を行うことが適切である。

以上を踏まえ、機構は、小児患者においては成長に伴う血中尿酸値の変動も考慮し、定期的に用量調節の必要性を検討するよう添付文書において注意喚起するよう申請者に求め、適切な対応がなされたことを確認した。

## 1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 19 及び表 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・肝機能障害 ・過敏症 ・痛風関節炎	・腎機能障害 ・血液障害（血小板数減少、白血球数減少等） ・心血管系の事象 ・甲状腺機能に関する事象 ・横紋筋融解症	・腎機能障害患者における安全性 ・肝機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 20 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	小児痛風、高尿酸血症患者
観察期間	52 週
予定症例数	90 例
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、安全性評価（有害事象等）、血清尿酸値等

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間は4年と設定することが適切と判断する。

### [効能・効果]

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

（変更なし）

### [用法・用量]

1. 痛風、高尿酸血症

#### 成人

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

#### 小児

通常、小児には体重に応じてフェブキシソスタットとして下記の投与量を1日1回経口投与する。

体重40 kg未満：通常、1日5 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回20 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回30 mgとする。

体重40 kg以上：通常、1日10 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60 mgとする。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

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

（下線部追記）

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上



## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC <sub>τ</sub>	Area under the drug plasma/serum concentration-time curve	血漿又は血清中濃度－時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	Maximum plasma/serum concentration	最高血漿又は血清中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HLGT	High level group term	高位グループ語
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	－（該当なし）
OC	Observed case	－（該当なし）
PT	Preferred terms	基本語
RCT	Randomised controlled trials	無作為化比較試験
SMQ	Standardised MedDRA queries	標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	フェブリク錠
本薬	－（該当なし）	フェブキシostat