

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.2 緒言

帝人ファーマ株式会社

2.2 緒言

TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）は、1991年に帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）が創製した尿酸生成抑制薬であり、キサンチンオキシダーゼ（xanthine oxidase：XOD）を選択的に、かつその酸化型及び還元型 XOD のいずれも阻害する。本邦では、2011 年 1 月 21 日に成人を対象に「痛風、高尿酸血症」を効能・効果として承認を取得し、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg として販売されている。また、2016 年 5 月 23 日に成人を対象に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果で承認を取得した。

慢性的に高尿酸血症が認められる乳幼児から思春期前の患者は、主として先天性心疾患、慢性腎疾患、甲状腺機能低下症、先天性代謝異常症など様々な慢性の基礎疾患を有している旨が報告されている¹⁾。これら基礎疾患を伴う高尿酸血症は、基礎疾患の治療が困難であり、成人期でも高尿酸血症が継続することから、長期にわたり高尿酸血症に対する注意が必要である。また、小児期から高尿酸血症を発症する基礎疾患を有するケースに加えて、近年では、肥満児の高尿酸血症による痛風の発症が懸念されている²⁾。

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重篤な痛風に移行することである。そのため、小児の高尿酸血症の治療意義として、血清尿酸値の低下により成人と同様に痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症を予防することは重要であると考えた。また、日本小児腎臓病学会から本剤の小児適応の開発要望があったことや本剤の小児への適応外使用に関する学会報告^{3)～8)}、尿酸降下薬の使用実態に関するデータベース調査^{9)、10)}等から小児の慢性腎臓病等の基礎疾患を有する患者を中心に小児の高尿酸血症に対する医療ニーズが高まっていると考えられた。さらに、成人のデータではあるが、尿酸降下薬による治療介入により、無症候性高尿酸血症患者の痛風関節炎の発症リスクが抑制されるエビデンスが得られた¹¹⁾ことから、小児の無症候性高尿酸血症患者においても、基礎疾患に対する治療や生活指導に加えて、尿酸降下薬による治療介入を考慮すべきと考えた。

「痛風・高尿酸血症」に対する小児の用法・用量が設定された尿酸降下薬は存在しない。そのため、本剤を含め尿酸降下薬が適応外使用されている¹⁰⁾。小児慢性腎臓病患者における高尿酸血症に対するアロプリノールの適応外使用は、腎機能の低下に応じた投与量の調整が必要であり¹²⁾、腎機能低下がみられる高尿酸血症の小児患者に本剤が適応外使用される機会が増加している^{3)～8)}。本剤を含む尿酸降下薬の小児の用法・用量は、医師の裁量で決定されているが、小児において適切な用法・用量が確立していないことにより、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下にコントロールされていない可能性が示唆された⁹⁾。そのため、小児の用法・用量が設定された尿酸降下薬の開発が医療現場から求められている。

このような背景のもと、本邦において本剤の「痛風、高尿酸血症」に対する小児の用法・用量の開発を行った。なお、本承認申請時点で、フェブキソスタットの「痛風、高尿酸血症」に対する小児適応が承認されている国又は地域はなく、また本邦以外に開発を実施している国又は地域もない。

今般、得られた非臨床試験成績及び臨床試験成績等より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対する、本剤の有効性が確認され、忍容性も良好であった。よって、表に示すとおり、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg について「痛風、高尿酸血症」の小児の用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。また、小児の用法・用量の追加に併せて、既承認フェブリク®錠 10 mg を割線錠に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

申請品目	販売名：フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg 一般名：フェブキソスタット
申請区分	フェブリク®錠 10 mg： 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） フェブリク®錠 20 mg、40 mg： 医療用医薬品（6）新用量医薬品
効能・効果（案）	1. 痛風、高尿酸血症 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症
用法・用量（案） <u>下線部追加</u>	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。 <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> <u>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。</u> 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。

【参考文献】

- 1) 加藤玲奈, 久保田優, 東山幸恵, 永井亜矢子. 小児期および思春期に発症した痛風に関する全国調査. 痛風と核酸代謝. 2014;38(1):43-8.
- 2) 久保田優. 小児の高尿酸血症：その臨床的意義の考察. 痛風と核酸代謝. 2013;37(1):1-7
- 3) 折山恭子, 高木信明, 高本光次郎, 日笠真一, 柴野貴之, 前川講平, ほか. 小児に対するフェブキソスタットの有用性及び有効性の検討. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会 OR36-5. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2014;27(1):201.
- 4) 赤木晋介, 加納沙代子, 長尾由佳, 高柳和伸. 当院の小児に対するフェブキソスタットの処方状況調査. 第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 P-72 講演要旨集.

2015;18:141

- 5) 郭義胤, 西村真直. 腎障害を伴う小児慢性腎臓病患者の高尿酸血症に対するフェブキソスタット. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 OR-131. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1):160.
- 6) 郭義胤, 西村真直. 腎障害を伴う逆流性腎症患者の高尿酸血症に対するフェブキソスタットの投与. 第 24 回日本逆流性腎症フォーラム記録集. 2016;24:32-4.
- 7) 山口玲子, 藤田直也, 山川聡, 田中一樹, 河口亜津彩, 伊藤創太郎. 小児の高尿酸血症患者におけるフェブキソスタットの治療効果の検討. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 OR-132. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1):160.
- 8) 白鳥孝俊, 中川拓, 神田杏子, 田中亮二郎. 小児・青年に対するフェブキソスタットの使用経験. 第 59 回日本腎臓病学会学術総会 P-065. 日本腎臓学会誌. 2016;58(3):331.
- 9) 帝人ファーマ株式会社. 解析結果報告書 小児の痛風・高尿酸血症患者における尿酸降下薬の治療実態に関するデータベース調査. 2022 (社内資料)
- 10) Honda M, Horiuchi H, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, et al. Urate-lowering therapy for gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. BMC Pediatr. 2021;21(1):581
- 11) Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):798-810.
- 12) ザイロリック錠 50/ザイロリック錠 100 添付文書. グラクソ・スミスクライン株式会社; 2020 Feb.