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

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

帝人ファーマ株式会社

目次

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）.....5
2.5.1　製品開発の根拠.....5
2.5.1.1　高尿酸血症・痛風の病態と小児における疫学及び医療上の必要性.....5
2.5.1.1.1　高尿酸血症・痛風の病態.....5
2.5.1.1.2　高尿酸血症・痛風の小児における疫学及び治療の必要性.....5
2.5.1.1.2.1　高尿酸血症・痛風の小児における疫学.....5
2.5.1.1.2.2　小児における高尿酸血症・痛風の治療の必要性.....7
2.5.1.2　小児における高尿酸血症・痛風の治療目標及び治療の現状と課題.....8
2.5.1.2.1　小児における高尿酸血症・痛風の治療目標.....8
2.5.1.2.2　小児における高尿酸血症・痛風の治療の現状と課題.....9
2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類.....10
2.5.1.4　小児を対象とした臨床開発計画及びデータパッケージ.....10
2.5.1.5　規制当局との協議.....13
2.5.1.6　治験の倫理的実施.....14
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価.....14
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価.....14
2.5.3.1　母集団薬物動態解析.....15
2.5.3.1.1　小児患者及び成人集団の母集団薬物動態モデルの構築及び適格性評価.....15
2.5.3.1.2　TMX-67HK-201 及び 202 試験における小児患者の薬物動態.....15
2.5.3.1.3　小児患者と成人集団の薬物動態の比較.....15
2.5.3.1.4　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因.....17
2.5.4　有効性の概括評価.....18
2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略.....18
2.5.4.1.1　試験方法.....18
2.5.4.1.2　有効性評価項目.....22
2.5.4.1.3　統計解析手法.....22
2.5.4.1.3.1　小児を対象とした臨床試験.....22
2.5.4.1.3.2　成人を対象とした臨床試験.....23
2.5.4.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性.....23
2.5.4.3　有効性の結果の概略.....24
2.5.4.3.1　各臨床試験の結果.....24
2.5.4.3.1.1　TMX-67HK-201 試験.....25
2.5.4.3.1.2　TMX-67HK-202 試験.....28
2.5.4.3.2　小児と成人での有効性の比較.....29
2.5.4.3.3　部分集団解析.....34
2.5.4.4　効果の持続、耐薬性.....36

2.5.4.5　有効性評価のまとめ 36
2.5.5　安全性の概括評価 38
2.5.5.1　安全性評価の概略 38
2.5.5.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性 38
2.5.5.3　曝露状況 38
2.5.5.4　有害事象 39
2.5.5.4.1　特に注目すべき有害事象 45
2.5.5.4.2　部分集団別解析及び内因性要因の検討 46
2.5.5.5　臨床検査 47
2.5.5.6　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 47
2.5.5.7　その他の安全性における論点 47
2.5.5.7.1　薬物相互作用 47
2.5.5.7.2　妊娠及び授乳時の使用 47
2.5.5.7.3　過量投与 47
2.5.5.7.4　薬物乱用 48
2.5.5.7.5　離脱症状及び反跳現象 48
2.5.5.7.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 48
2.5.5.8　市販後データ 48
2.5.5.9　安全性評価のまとめ 48
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 49
2.5.6.1　治療の背景 49
2.5.6.1.1　疾患又は症状 49
2.5.6.1.2　現行の治療 50
2.5.6.2　ベネフィット 50
2.5.6.3　リスク 52
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 52
2.5.7　参考文献 53

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{\tau,ss}$	area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval (τ) at steady state	定常状態時の 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態時の最高血漿中濃度
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
DPC	diagnosis procedure combination	診断群分類
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HbA1c	hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン A1c
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク
LOCF	last observation carried forward	－
MDV	Medical Data Vision	－
OC	observed case	－
P	phosphate	無機リン
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	基本語
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
Vd_{β}/F	apparent volume of distribution during terminal phase	消失相における見かけの分布容積
XOD	xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ

2.5　臨床に関する概括評価（臨床概括評価）

2.5.1　製品開発の根拠

TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）は、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、本邦では、成人の「痛風、高尿酸血症」及び「がん化学療法に伴う高尿酸血症」を適応症とし、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg として販売されている。

今般、「痛風、高尿酸血症」の小児の用法・用量追加を目的とし、製造販売承認事項一部変更承認申請する。また、小児の用法・用量追加に併せて、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。

2.5.1.1　高尿酸血症・痛風の病態と小児における疫学及び医療上の必要性

2.5.1.1.1　高尿酸血症・痛風の病態

尿酸は、主に肝臓でキサンチンオキシダーゼ（xanthine oxidase : XOD）によりヒポキサンチンから生成された後、腎臓を介して尿中に排泄される。血清尿酸値は尿酸の生成と排泄のバランスによって決まるため、食生活を含む生活習慣や基礎疾患、薬物投与などの何らかの原因により生体内の尿酸の産生が亢進、又は尿中への排泄が低下すると、血中の尿酸濃度が上昇する。日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」[1)] では、男女、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ている。

高尿酸血症は、発症初期は特に臨床症状はない（無症候性高尿酸血症）ものの、高尿酸血症が長期間無治療又は十分な治療が行われないと、関節内の尿酸塩結晶の沈着が進行し、結果として激しい痛みを伴う痛風関節炎を発症する。更に放置されると痛風関節炎の頻発と遷延化を招き、尿酸塩結晶を多く含む肉芽組織（痛風結節）が形成され関節の変形・破壊が進むことがある。これらの痛風（痛風関節炎や痛風結節）が発症すると、激しい痛みや関節機能の低下によって歩行が困難になるなど、日常生活が著しく障害される。最近では、痛風関節炎の起因となる尿酸塩結晶を関節内で検出する画像技術が進み、痛風関節炎の発症の有無にかかわらず尿酸塩結晶の沈着が進行することが明らかになってきている [2)]。また、超音波画像解析では、血清尿酸値が 8.0 mg/dL を超える患者の 17%～42%で、関節内の尿酸塩結晶の沈着が起きていたと報告されている [3)]。血清尿酸値が高いほど将来の痛風関節炎の発症率が高いことはよく知られており [4) ~6)]、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いと考えられる。

2.5.1.1.2　高尿酸血症・痛風の小児における疫学及び治療の必要性

2.5.1.1.2.1　高尿酸血症・痛風の小児における疫学

慢性的に高尿酸血症が認められる小児の患者は、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ことが多い [1)]。これら基礎疾患を伴う高尿酸血症は、基礎疾患の治癒が困難であり、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[7)]。

小児の高尿酸血症に関する調査・研究報告は少ないため、JMDC 社の健康保険レセプトデータベース及び Medical Data Vision（MDV）社の診断群分類（diagnosis procedure combination：DPC）／レセプトデータベースを用いて、尿酸降下薬が処方された小児患者の基礎疾患に加え、患者数の実態について解析した。

（1）JMDC データベース

2016 年 4 月～2017 年 3 月に継続的に追跡できた 18 歳以下の小児の保険加入者 696,277 名のうち、「痛風」又は「炎症性関節炎及び痛風結節性疾患の徴候を伴わない高尿酸血症」が付与された患者は 276 名で、レセプト上で尿酸降下薬が処方された患者は 97 名であった。97 名の患者で最も併存割合が高かった疾患は腎疾患、次いでメタボリックシンドローム、心血管系疾患であった[8)、9)]。

（2）MDV データベース

[redacted]、20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に、尿酸降下薬が処方された 18 歳以下の小児患者 341 名を対象に基礎疾患の分布を解析した。その結果、腎疾患、心血管系疾患、メタボリックシンドロームを併発している患者がみられた。また、12 歳以上では腎疾患、心血管系疾患、及びメタボリックシンドロームのいずれの基礎疾患も有さない患者も多く存在した[10)]。

高尿酸血症の頻度は全人口の男性で 20%、女性で 5%と報告されており、痛風の有病率は、30 歳以上の男性では 1%を超えると推定されている。また、国民生活基礎調査で推定される痛風患者数は、2016 年の時点では全国で 100 万人を超えているとされている[1)]。全人口又は成人での痛風・高尿酸血症の頻度及び患者数に比べて、上記のデータベースから推定される小児の痛風・高尿酸血症の患者数は極めて少ないことが確認された。

小児の痛風に関して、大規模の調査は限られているが、2014 年に小児科を有する全国の病院 935 施設を対象とした調査の結果、過去 5 年間における小児科入院・外来患者総数およそ 2300 万人のうち、小児の痛風の頻度は極めて低く、12～18 歳の 7 名が痛風と診断され、基礎疾患を有する小児患者が高尿酸血症を伴う場合は、痛風関節炎に注意する必要がある旨が報告されている[11)]。前述の JMDC データベースの解析でも、97 名中 18 名が痛風と診断されていた。先天性心疾患や先天性代謝異常症では、年少期から高尿酸血症が持続するため、10 歳以下で痛風を起こすことがある。左心室低形成症候群を有する 5 歳の女児では、骨破壊を伴う腫瘍様の痛風結節がみられ、結節の生検では、針状結晶沈着と結晶周囲の炎症性細胞浸潤を認めたと報告されている[12)]。その他、海外の症例でも小児期に痛風（痛風関節炎や痛風結節）を発症したと推測される、又は痛風が疑われる事例が認められている。

以上より、小児の痛風・高尿酸血症の患者数は少ないものの基礎疾患を有する患者を中心に認められる。基礎疾患としては腎疾患が最も多く、次いで、メタボリックシンドローム、心血管系

疾患の順序で多かった。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り、稀ではあるが、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。

2.5.1.1.2.2　小児における高尿酸血症・痛風の治療の必要性

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。

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ことが困難であるため、尿酸降下薬の投与による治療を行うことが妥当であると考えられる。「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」[13] においては、糖原病に合併する高尿酸血症に対し、尿酸降下薬による治療が推奨されている。未成年者における高尿酸血症・痛風の患者に対し、食習慣の改善と適度な運動による肥満の回避などが推奨されている [14] が、痛風の発症リスクの高い思春期以降の肥満に対して、尿酸降下薬による治療の必要性も検討されている [15]。

小児の高尿酸血症に対する薬物治療の実態に関して、[redacted]医師を対象にアンケート調査を実施した。その結果、基礎疾患を有する小児の高尿酸血症のうち痛風の既往がない無症候性高尿酸血症に対しても、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」を参考に、血中尿酸値が 8.0 mg/dL 以上又は 9.0 mg/dL 以上の患者に対し、尿酸降下薬による治療が開始されているケースが多かった。特に、痛風の既往がある場合には、積極的に尿酸降下薬による治療が行われており、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医師が考えていることを確認した。

「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せず、本剤を含め尿酸降下薬が適応外使用されている。2016 年に日本小児腎臓病学会より本剤の小児適応の開発要望を受け、本剤に関する学会報告やデータベース調査等により小児での本剤を含めた尿酸降下薬の処方状況を確認した。その結果、腎機能低下がみられる高尿酸血症の小児患者に本剤を使用した学会報告が増えてきていることが判明した [16] ~[21]。また、2.5.1.1.2.1 項に示した JMDC データベースで尿酸降下薬が処方された 97 名の小児患者のうち、本剤が処方された患者は 54 名（55.7%）であった [9]。尿酸降下薬が処方された 97 名の小児患者の基礎疾患は、2.5.1.1.2.1 項に示したように腎疾患が多く、学会報告の結果と併せて考えると、小児の慢性腎臓病など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が高まっていると考えられた。高尿酸血症に対する尿酸降下薬の治療実態の詳細は 2.5.1.2.2 項に示した。

また、成人を対象とした試験であるが、中等度腎機能障害を伴う無症候性高尿酸血症患者を対象に本剤を使用したプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験が医師主導臨床研究として実施された。その結果、本剤の 2 年間の投与により、副次評価項目である痛風関節炎の発現率がプラセボ群と比較して本剤群で有意に低く、血清尿酸値も本剤群で有意に低下した。本剤で無症候性高尿酸血症の血清尿酸値を是正することによって痛風関節炎の発症リスクが抑制されるなどのエビデンスが得られ、無症候性高尿酸血症の血清尿酸値を是正することの医療上の意義が示唆され

た[22]。さらに成人を対象とした疫学研究でも、無症候性高尿酸血症患者に尿酸降下薬による治療介入を行うことで痛風関節炎の発現率が低下することが示された[23]。

以上より、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り、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。また、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。

2.5.1.2　小児における高尿酸血症・痛風の治療目標及び治療の現状と課題

2.5.1.2.1　小児における高尿酸血症・痛風の治療目標

日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」[1]では、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ている。当該ガイドラインでは、1）痛風関節炎の既往や痛風結節を有するケースは血清尿酸値 7.0 mg/dL を超える場合、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など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 以上が尿酸降下薬適応の目安とされている。また、血清尿酸値の治療目標値は 6.0 mg/dL 以下を推奨している。

腎疾患を合併する高尿酸血症については、「腎障害進展予防と腎代替療法へのスムーズな移行 慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）ステージ G3b～5 診療ガイドライン 2017（2015 追補版）」[24]で、「CKD ステージ G3b～5 の患者の腎機能の悪化抑制、死亡リスク抑制の観点から、無症候性であっても血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超えたら生活指導、8.0 mg/dL 以上から薬物治療開始を推奨する。」とされ、治療開始後の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下の維持が推奨されている。また、高血圧患者に合併する高尿酸血症については、「高血圧治療ガイドライン 2019」（日本高血圧学会）[25]で、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」を参照し、血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える場合、生活指導を開始することを提唱し、8.0 mg/dL 以上の場合、尿酸降下薬の開始を考慮し、血清尿酸値の管理目標を 6.0 mg/dL 以下としている。

小児については、一般に血清尿酸値は成人より低く、年齢と共に上昇する。「小児肥満症診療ガイドライン 2017」[26]では、高尿酸血症の基準として中学生男子及び高校生男女では 7.0 mg/dL を超える状態、小学生男女及び中学生女子では 6.0 mg/dL を超える状態としている。「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」では、小児を対象とした開発を開始した当時の第 2 版[27]には、小児の高尿酸血症に関する記述がなかった。第 3 版においては、小児では年齢と共に血清尿酸値が上昇するため、小児の高尿酸血症の診断には、乳児から思春期に至る一律のカットオフ値を設定するのではなく、年齢を考慮した基準値を用いるのが妥当であるとしている。基準値の例として 4～6 歳で 5.5 mg/dL、7～9 歳で 5.9 mg/dL、10～12 歳で 6.2 mg/dL、13～15 歳の男児で 7.0 mg/dL、女児

で 6.2 mg/dL が示されているが、具体的な治療目標値の設定はない。小児における治療についてもエビデンスを集積中であり、明確な治療方針等の記載はない。

以上より、現状では小児の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く、治療の目的が痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症を予防することであるため、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」における成人での治療目標値及び治療方針を参考に、治療を行うことが妥当であると考える。痛風関節炎の発症例では、成人でのエビデンスをもとに、増加した尿酸プールを積極的に減らすべく血清尿酸値を尿酸塩結晶の体液中溶解度より低い 6.0 mg/dL 以下に低下・維持することが再発防止に有効であると考える。高尿酸血症が長期間継続すると、痛風関節炎が発症するリスクが高まるため、小児でも成人同様に血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持することが重要と考える。

2.5.1.2.2　小児における高尿酸血症・痛風の治療の現状と課題

小児の用法・用量が設定されている尿酸降下薬は、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能を持つラスブリカーゼのみである。「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 [9]。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 [28]、2.5.1.1.2.2 項に示したように、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が、本剤を含む尿酸降下薬の用法・用量は、医師の裁量で決定されているのが現状である。

実臨床の治療実態として、20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月の MDV 社の DPC／レセプトデータベースにおいて、18 歳以下で尿酸降下薬処方前後の血清尿酸値のデータが取得可能な患者を 38 名特定した。これらの患者では用量が漸増されていないケースや、処方が継続されていないと考えられるケースも含まれていた。38 名の血清尿酸値を解析した結果、尿酸降下薬処方前は血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える高尿酸血症の状態（血清尿酸値の平均値 ± 標準偏差は 8.82 ± 1.15 mg/dL）であったのに対し、尿酸降下薬処方後は血清尿酸値が低下（血清尿酸値の平均値 ± 標準偏差は 6.82 ± 1.58 mg/dL）したものの、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は 28.9%（11/38）であった [10]。すなわち、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、血清尿酸値が適切にコントロールされていない可能性が示唆された。

以上より、小児における高尿酸血症及び痛風に対し、医師の裁量で尿酸降下薬を適応外使用せざるを得ない現状、また患者の特徴を考慮して用量を使い分けている傾向はあるが、血清尿酸値が適切にコントロールできていない現状を確認した。

前述の実態に加え、2016 年に日本小児腎臓病学会より当社に対して本剤の小児適応の開発要望を受け、本剤が高尿酸血症及び痛風の小児患者での適切な用法・用量を設定し適応を取得することにより、より良好な血清尿酸値コントロールに寄与できると考えた。

2.5.1.3　申請医薬品の薬理学的分類

フェブキソスタットは、プリン骨格を持たない尿酸生成抑制薬である。XOD を選択的に、かつその酸化型及び還元型 XOD のいずれも強力に阻害するため低濃度で尿酸生成阻害作用を示す[29)]。

2.5.1.4　小児を対象とした臨床開発計画及びデータパッケージ

本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5-1 に示す。

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）を評価資料とし、健康成人男性、成人の腎機能低下患者、又は痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした 7 試験（TMX-67-ﾛ*、ﾉ*、ｳ*、ﾔ*、ﾌ*、ｶ*、及びﾄ*試験）を参考資料とした。いずれの試験も国内で実施した。

有効性の評価では、小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）、成人患者を対象とした 3 試験（TMX-67-ﾛ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）のほか、痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした 2 試験（TMX-67-ｷ*及びﾙ*試験）のデータも参照した。TMX-67-ｷ*及びﾙ*試験の概略は［2.7.3.1 項　表 2.7.3-2］に示す。

薬物動態の評価では、小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）、健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（TMX-67-ﾔ*、ﾌ*、及びｶ*試験）、並びに成人の腎機能低下患者を対象とした国内第 I 相試験（TMX-67-ｳ*試験）のデータを併合した母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析を実施した。

安全性の評価では、国内で実施した痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした試験のうち、無作為化並行群間比較試験の 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）並びに長期投与試験の 2 試験（TMX-67-ﾆ*及びｱ*試験）についてそれぞれ併合解析を実施し、小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）と比較した。併合解析を実施した成人患者を対象とした試験の概略は［2.7.4.1.1.1 項　表 2.7.4-2］に示す。

表 2.5-1 臨床データパッケージ

試験番号 報告書番号 資料区分	試験の相 実施国	目的	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	被験者数 a)
TMX-67HK-201 5.3.5.2-1 評価資料	第 II 相 日本	有効性 安全性 薬物動態	痛風を含む高尿酸血症の小児患者	非盲検、非対照、多施設共同	本剤を 1 日 1 回 34 週間漸増しながら朝食後に反復経口投与 6 週まで低用量、7～14 週では中用量。15～22 週及び 23～34 週では、それぞれ 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量 投与量（低用量、中用量、高用量、最高用量）: 体重 40 kg 未満の患者では 5、10、20、30 mg 体重 40 kg 以上の患者では 10、20、40、60 mg	FAS：30 名 （体重 40 kg 未満 : 10 名、40 kg 以上 : 20 名） （TMX-67HK-201 試験のデータと TMX-67HK-202 試験のデータを統合して解析） 治験薬を投与された被験者数 TMX-67HK-201 試験 : 30 名（体重 40 kg 未満：10 名、40 kg 以上：20 名） TMX-67HK-202 試験 : 27 名（体重 40 kg 未満：10 名、40 kg 以上：17 名）
TMX-67HK-202 5.3.5.2-2 評価資料	第 II 相 日本	安全性 有効性 薬物動態	痛風を含む高尿酸血症の小児患者	非盲検、非対照、多施設共同	本剤を TMX-67HK-201 試験の終了時の用量である最終用量で継続して 1 日 1 回 18 週間、朝食後に反復経口投与	
TMX-67-ヤ* 5.3.1.1-1 参考資料	第 I 相 日本	薬物動態試験： 薬物動態 薬力学 安全性 食事の影響試験： 食事が薬物動態と薬力学に及ぼす影響	健康成人男性	単施設、無作為化、非盲検、単回投与 薬物動態試験： 並行群間比較 食事の影響試験： クロスオーバー比較	薬物動態試験： 本剤 10、20、又は 40 mg を絶食下単回経口投与 食事の影響試験： 本剤 40 mg を絶食下又は食後に単回経口投与	薬物動態試験： 本剤 10、20、及び 40 mg：各 8 名 食事の影響試験： 16 名
TMX-67-フ* 5.3.3.1-1 参考資料	第 I 相 日本	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	健康成人男性	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、単回投与	プラセボ又は本剤 80、120、若しくは 160 mg を絶食下単回経口投与	本剤 80、120、及び 160 mg：各 6 名、計 18 名 プラセボ群：計 6 名
TMX-67-カ* 5.3.3.1-2 参考資料	第 I 相 日本	安全性 忍容性 薬物動態 薬力学	健康成人男性	単施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、反復投与	1 日 1 回群：プラセボ又は本剤 40、80、120、若しくは 160 mg/日を 1 日 1 回 7 日間、朝食後に反復経口投与 1 日 2 回群：プラセボ又は本剤 40、80、若しくは 120 mg/日を 1 日 2 回 7 日間、朝夕食後に反復経口投与	1 日 1 回群：本剤 40、80、120、及び 160 mg/日：各 6 名、プラセボ：8 名 1 日 2 回群 : 本剤 40、80、及び 120 mg/日：各 6 名、プラセボ：6 名

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-1 臨床データパッケージ（続き）

試験番号 報告書番号 資料区分	試験の相 実施国	目的	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	被験者数 a)
TMX-67-ウ* 5.3.3.3-1 参考資料	第 I 相 日本	薬物動態 薬力学 安全性	成人の腎機能正常者及び腎機能低下患者	多施設共同、非盲検、反復投与	本剤 20 mg/日を 1 日 1 回 7 日間、朝食後に反復経口投与	腎機能正常：10 名 軽度腎機能低下：5 名 中等度腎機能低下：9 名
TMX-67-ロ* 5.3.5.1-1 参考資料	第 III 相 日本	有効性 安全性	20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者	多施設共同、無作為化、アロプリノール対照、ダブルダミー二重盲検、並行群間比較	本剤を 1 日 1 回、アロプリノールを 1 日 1～2 回、合計 8 週間経口投与 導入期間（12 日間） 本剤群に 10 mg/日を、アロプリノール群に 100 mg/日を、1 日 1 回朝食後に投与 治療期間（44 日間） 本剤群に 40 mg/日（1 日 1 回朝食後）を、アロプリノール群に 200 mg/日（1 日 2 回朝夕食後）を投与	FAS： 本剤 40 mg/日群：122 名 アロプリノール群：120 名
TMX-67-ノ* 5.3.5.1-2 参考資料	第 III 相 日本	有効性 安全性	20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	本剤又はプラセボを 1 日 1 回合計 8 週間、朝食後に経口投与 導入期間（2 週間） 本剤群に 10 mg/日を、プラセボ群にプラセボを投与 治療期間（6 週間） 本剤群に 20 又は 40 mg/日を、プラセボ群にはプラセボを投与	FAS： 本剤 20 mg/日群：35 名 本剤 40 mg/日群：34 名 プラセボ群：33 名
TMX-67-ト* 5.3.5.1-3 参考資料	第 II 相 日本	用量反応性 有効性 安全性	20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較	本剤又はプラセボを 1 日 1 回合計 16 週間、朝食後に経口投与。本剤群は 10 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量（20、40、60、又は 80 mg/日）まで用量を段階的に増量。増量のタイミングは、投与開始後 2、6、及び 10 週間後とし、それ以降 16 週まで用量を維持。	FAS： 本剤 20 mg/日群：43 名 本剤 40 mg/日群：41 名 本剤 60 mg/日群：36 名 本剤 80 mg/日群：41 名 プラセボ群：38 名

投与群	0～2 週	2～6 週	6～10 週	10～14 週	14～16 週
20 mg/日群	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
40 mg/日群	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	40 mg
60 mg/日群	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	60 mg
80 mg/日群	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	80 mg
プラセボ群	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ	プラセボ

a）TMX-67-ウ*、ヤ*、フ*、及びカ*試験では安全性解析対象集団とした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.1.5　規制当局との協議

TMX-67HK-201 試験の実施に先立って、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted] 号）を実施し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から以下の助言を得た。

（1）[redacted]について

[redacted]である。

（2）[redacted]

[redacted]について

1）[redacted]

申請者は、[redacted]について、[redacted]旨を説明した。これに対し、機構から、以下のような見解が示された：[redacted]。[redacted]。また、[redacted]については、[redacted]。

申請者は了解した。

2）[redacted]

申請者の[redacted]に対して、機構から、以下のような見解が示された：[redacted]。

申請者は了解し、[redacted]こととした。

3）[redacted]

申請者は、[redacted]旨、及び[redacted]旨を説明した。これに対し、機構から、以下のような見解が示された：[redacted]

[redacted]。

申請者は了解した。

4）[redacted]及び[redacted]

申請者の[redacted]に対し、機構は[redacted]との考えを述べた。また、[redacted]については、[redacted]ことを確認した。

[redacted]について、申請者は[redacted]旨説明した。機構から、以下のような見解が示された：[redacted]。

申請者は了解した。

2.5.1.6　治験の倫理的実施

本承認申請の資料として使用したすべての臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」の精神及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（Good Clinical Practice：GCP）」を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした TMX-67HK-201 試験及びその継続投与試験である TMX-67HK-202 試験では、国内市販製剤である 10 mg、20 mg、及び 40 mg 錠、並びに開始用量として治験薬 5 mg 錠を使用した。治験薬 5 mg 錠又は規格変更予定の 10 mg 割線錠と、国内市販製剤である 10 mg 錠の製剤間では、それぞれ溶出試験結果に基づいた製剤学的同等性が確認されたため［2.3.P.2 項］、本承認申請では新たな生物薬剤学試験は実施していない。

TMX-67HK-201 及び 202 試験における血漿中フェブキソスタット濃度測定には、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：LC-MS/MS）を用いた。バリデーション試験及び臨床試験の実試料分析の成績から、本分析法の妥当性と再現性を確認した。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験、並びに成人の健康被験者及び痛風を含む高尿酸血症患者における臨床薬理試験［薬物動態（pharmacokinetics：PK）、薬力学、PK に影響を及ぼしうる内因性要因及び外因性要因］の成績に関しては、初回承認申請資料で評価済みである［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.6.4 項、2.7.2 項］。

本承認申請では、日本人の痛風を含む高尿酸血症の小児患者における本剤の PK の検討、PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響の検討、並びに小児患者と成人集団の PK の比較を包括

的に行うために、TMX-67HK-201 及び 202 試験、健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（TMX-67-ヤ*、フ*、及びカ*試験）、並びに成人の腎機能低下患者を対象とした国内第 I 相試験（TMX-67-ウ*試験）の計 6 試験のデータを併合した PPK 解析を実施した［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003］。

薬力学（血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率）の検討には、TMX-67HK-201 及び 202 試験のほか、痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）のデータを用い、結果は 2.5.4.3.2 項に示した。

2.5.3.1　母集団薬物動態解析

2.5.3.1.1　小児患者及び成人集団の母集団薬物動態モデルの構築及び適格性評価

小児患者及び成人集団の PPK モデルは、ラグタイムを含む 1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う線形 2-コンパートメントモデルとし、個体間変動及び個体内変動は指数誤差モデルで記述した。母集団平均 PK パラメータに影響を及ぼす共変量として、見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して体重及び推算糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）、バイオアベイラビリティに対して食事の有無が特定された。なお、年齢は有意な共変量ではなかった。

共変量を組み込んだ PPK 最終モデルの診断及び適格性評価を実施した結果、構築した PPK 最終モデルは、日本人の小児患者及び成人集団に共通の PPK モデルとして、良好なパラメータ推定精度及び予測性能を有し、安定かつ頑健なモデルであると考えられた［2.7.2.3.1.2 項］。

2.5.3.1.2　TMX-67HK-201 及び 202 試験における小児患者の薬物動態

PPK 最終モデルから事後推定した個体別 PK パラメータを用いて、TMX-67HK-201 及び 202 試験における小児患者の本剤の定常状態時の最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）及び 1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{\tau,ss}$）を検討した。本承認申請で予定している小児患者の維持量（体重 40 kg 未満では 20 mg、体重 40 kg 以上では 40 mg）で本剤を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値（平均値 ± 標準偏差）は、体重 40 kg 未満群でそれぞれ 855 ± 152 ng/mL 及び 5026 ± 1433 ng·h/mL、体重 40 kg 以上群で 1427 ± 414 ng/mL 及び 7056 ± 3011 ng·h/mL であった。

また、本承認申請で予定している小児患者の最大投与量（体重 40 kg 未満では 30 mg、体重 40 kg 以上では 60 mg）で本剤を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の個体別推定値（本承認申請で予定している小児患者の維持量での曝露量からの換算値）の最大値は、成人集団で忍容性が確認されている曝露量の実績の範囲内であった［2.7.2.3.1.4 項］。

2.5.3.1.3　小児患者と成人集団の薬物動態の比較

PPK 最終モデルを用いて、小児患者及び成人集団における本剤の定常状態での $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値を用量で補正した値を比較した。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は、各試験の用量（小児患者の用量：体重 40 kg 未満群では 20 mg、体重 40 kg 以上群では 40 mg、成人集団の用量：10～160 mg）

で本剤を食後に 1 日 1 回反復経口投与という条件に統一して推定した。その結果、用量補正 $C_{max,ss}$ 推定値は、成人集団に対して体重 40 kg 未満の小児患者では 1.41 倍高く、体重 40 kg 以上の小児患者では 1.18 倍と同程度であった。また、用量補正 $AUC_{\tau,ss}$ 推定値は、成人集団に対して体重 40 kg 未満及び 40 kg 以上の小児患者でそれぞれ 1.96 倍及び 1.38 倍高かった。体重 40 kg 未満及び 40 kg 以上の小児患者で共に用量補正 $AUC_{\tau,ss}$ 推定値が高くなった要因としては、CL/F の共変量である体重及び eGFR の中央値が成人集団と比較していずれも低かったために、体重 40 kg 未満及び 40 kg 以上の小児患者の CL/F が成人集団に対してそれぞれ 0.52 倍及び 0.80 倍と小さくなったことによると考えられた（表 2.5-2）［2.7.2.3.1.5.1 項］。

表 2.5-2　小児患者及び成人集団における TMX-67 の定常状態での PK パラメータ（事後推定値）

集団	体重区分	用量	N	体重 (kg)	eGFR (mL/min /1.73 m^2)	用量補正 $C_{max,ss}$ (ng/mL/mg)	用量補正 $AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL/mg)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	Vd_β/F (L)
小児	40 kg 未満	20 mg	10	36.9 (26.7, 39.9)	66.4 (41.4, 114.9)	42.7 (7.6)	251 (72)	1.43 (0.40)	9.53 (0.58)	4.28 (1.20)	58.4 (15.0)
	40 kg 以上	40 mg	19	52.7 (41.1, 94.3)	84.1 (33.9, 145.3)	35.7 (10.4)	176 (75)	1.35 (0.51)	8.71 (1.60)	6.59 (2.45)	79.3 (22.8)
成人	40 kg 以上	10～160 mg	113	61.3 (48.1, 86.5)	99.5 (20.9, 143.6)	30.2 (10.6)	128 (32)	1.46 (0.84)	7.98 (0.97)	8.27 (2.00)	94.5 (22.4)

t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、Vd_β/F：消失相における見かけの分布容積
体重及び eGFR は中央値（最小値, 最大値）を示した。PK パラメータは平均値（標準偏差）を示した。
用量は各試験の用量、食事はあり（食後 0.5 時間以内の経口投与時）、投与回数は 1 日 1 回という条件に統一して推定した。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　表 11 改変］

本剤の曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）と体重の関係性を小児患者と成人集団で比較するために、PPK 最終モデルを用いて確率論的シミュレーションを行った。PPK 最終モデルは小児患者と成人集団で共通であること［2.7.2.3.1.2 項］、また、本承認申請で予定している体重 40 kg 以上の小児患者の臨床用量と既承認の成人患者の臨床用量が同一であることを踏まえて、体重 40 kg 以上の小児患者と成人集団は同じグループとして同一用量でシミュレーションした。その結果、本承認申請で予定している小児患者の維持量（体重 40 kg 未満では 20 mg、体重 40 kg 以上では 40 mg）において、体重 20～40 kg の小児患者に食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の 90%予測区間は、体重 40～120 kg の小児患者及び成人集団に同用法にて投与したときの定常状態における曝露量の 90%予測区間におおむね含まれることが示された（図 2.5-1）。また、維持量での曝露量（中央値及び 90%予測区間）と体重の関係性は、本承認申請で予定している小児患者の他の用量（体重 40 kg 未満では 5、10、30 mg、体重 40 kg 以上では 10、20、60 mg）でも同様であった［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　Appendix 48、49、50］。

以上より、体重 40 kg 未満の小児患者には成人用量の半量、体重 40 kg 以上の小児患者には成人用量と同量とする本用量設定は、小児患者で成人集団と同程度の曝露量を得るための用量設定として適切であると考えられた［2.7.2.3.1.5.2 項］。

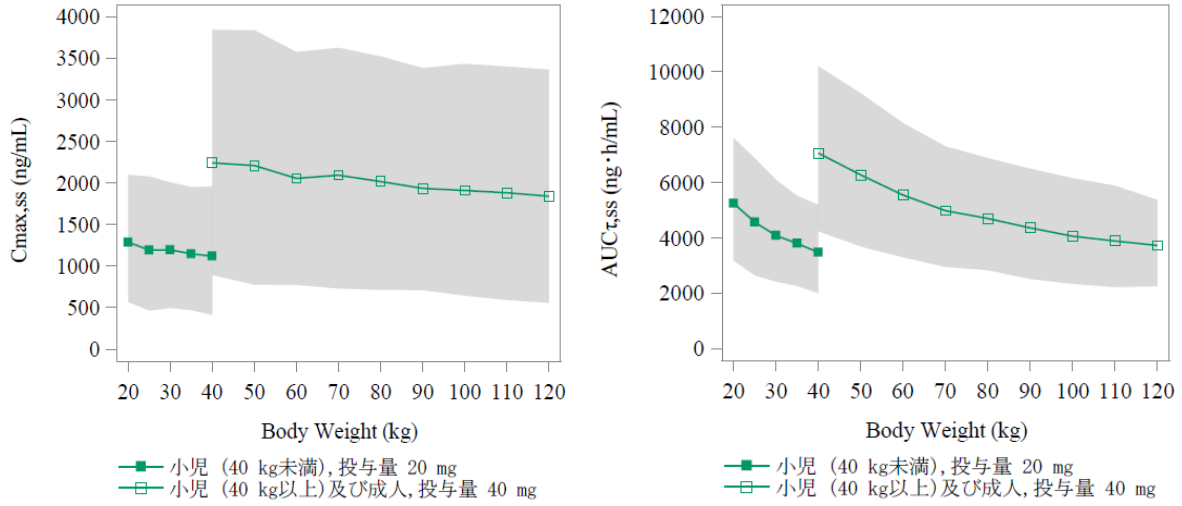


図 2.5-1　維持量における TMX-67 の定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）と体重の関係性

体重 40 kg 未満の小児患者に本剤を 20 mg の用量で、体重 40 kg 以上の小児患者及び成人集団に本剤を 40 mg の用量で食後に 1 日 1 回反復経口投与したときのシミュレーション結果
腎機能の条件は正常［eGFR = 98.6 mL/min/1.73 m^2（PPK 最終モデルの中央値）］とした。
左図：$C_{max,ss}$ と体重の関係性、右図：$AUC_{\tau,ss}$ と体重の関係性
各プロットは $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の予測値（仮想被験者 1000 例）の中央値、灰色領域は 90%予測区間を示す。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003　図 13］

2.5.3.1.4　薬物動態に影響を及ぼす内因性要因及び外因性要因

PPK 解析の結果から、小児患者及び成人集団における本剤の PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響について考察した。PPK 最終モデルに共変量として組み込まれた体重、eGFR、食事の有無の本剤の PK パラメータに対する影響を以下に要約した［2.7.2.3.2 項］。

（1）体重の減少に伴って CL/F が低下し、$AUC_{\tau,ss}$ は増加する傾向が認められたが、$C_{max,ss}$ は顕著に変化しなかった。$AUC_{\tau,ss}$ については、体重 60.6 kg（PPK 最終モデルの中央値）に対して、体重 38.4 kg（5 パーセント点）で 30.5%増加、体重 82.6 kg（95 パーセント点）で 16.5%減少した。

（2）腎機能（eGFR）の低下に伴って CL/F が低下し、$AUC_{\tau,ss}$ は増加する傾向が認められたが、$C_{max,ss}$ は顕著に変化しなかった。$AUC_{\tau,ss}$ については、腎機能正常者（eGFR = 98.6 mL/min/1.73 m^2：PPK 最終モデルの中央値）に対して軽度腎機能低下患者（eGFR = 60 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 17.5% 増加、中等度腎機能低下患者（eGFR = 30 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 47.0% 増加、重度腎機能低下患者（eGFR = 15 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 83.9%増加する可能性が示された。一方、体重で補正した CL/F は、比較が可能であったそれぞれの腎機能区分（正常、軽度低下、及び中等度

低下）で小児患者と成人集団に明らかな差は認められなかったことから、腎機能低下時の曝露量の増加率は小児と成人で同程度となることが示唆された。すなわち、本剤が、成人の軽度及び中等度の腎機能低下患者と同様に、小児の軽度及び中等度の腎機能低下患者に対しても用量調節することなく使用できることを支持する結果であった。

（3）バイオアベイラビリティは、食事なしの場合と比較して、食事ありの場合では 16.2%低下し、それに伴い $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ も 16.2%減少する可能性が示された。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験の概略

本剤の小児における有効性は、痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）を評価資料とし、痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした 3 試験（TMX-67-ﾛ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）を参考資料として評価した。また、データパッケージには含めないが、痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした 2 試験（TMX-67-ｷ*及びﾙ*試験）のデータも参照した。

2.5.4.1.1　試験方法

有効性の評価に用いた臨床試験の対象、主な組入れ基準、被験者数、及び治験薬の用法・用量を表 2.5-3 に示す。治験薬の用法・用量の詳細は表 2.5-1 に示す。

TMX-67HK-201 試験では、TMX-67-ﾄ*及びﾙ*試験と同様に、血清尿酸値 7.0 mg/dL 超の痛風患者、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上の合併症を有する無症候性高尿酸血症患者、又は血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の合併症を有さない無症候性高尿酸血症患者を対象とした。なお、合併症は、TMX-67HK-201 試験では腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、及びメタボリックシンドローム、TMX-67-ﾄ*及びﾙ*試験では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、及び耐糖能異常とした。TMX-67-ｷ*、ﾛ*、及びﾉ*試験では、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした。腎機能の除外基準について、小児では eGFR（30 mL/min/1.73 m^2 未満）、成人では血清クレアチニン（1.5 mg/dL 以上）の値を基準とした。成人の血清クレアチニンの基準値を eGFR に換算すると、20～80 歳では、男性で 35.4～52.7 mL/min/1.73 m^2、女性で 26.2～38.9 mL/min/1.73 m^2 であった。その他の主な組入れ基準は、年齢以外は小児と成人でおおむね類似していた。TMX-67HK-202 試験は TMX-67HK-201 試験の継続投与試験であり、TMX-67HK-201 試験に参加し 34 週間の投与・観察を完了した被験者を対象とした。

小児を対象とした TMX-67HK-201 試験では、登録前検査時の体重ごと（40 kg 未満、40 kg 以上）に投与量を設定し、体重 40 kg 未満の被験者に対して 5、10、20、又は 30 mg、体重 40 kg 以上の被験者に対して 10、20、40、又は 60 mg の本剤を、34 週間漸増しながら反復経口投与した。6 週まで低用量、7～14 週では中用量とした。15～22 週及び 23～34 週では、それぞれ 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量した。継

続投与試験である TMX-67HK-202 試験では、本剤を TMX-67HK-201 試験の終了時の用量である最終用量で継続して 18 週間反復経口投与した。

小児を対象とした試験は、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」に従って倫理面に配慮したこと、有効性評価項目の血清尿酸値が客観的な定量値であること、及び限られた症例数で薬剤投与実績を可能な限り取得する必要性があることから、非盲検、非対照のデザインとした。TMX-67HK-201 試験の主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の 95%信頼区間の下限値が、閾値達成割合として設定した 30%を上回った場合、有効と結論することとした。また、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の点推定値、血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の結果も踏まえ、総合的に有効性の結果を判断することとした。

成人を対象とした試験の本剤群では、10 mg/日を 2 週間（TMX-67-ロ*試験は 12 日間）投与した後、TMX-67-キ*、ロ*、及びノ*試験では 10、20、又は 40 mg/日（TMX-67-ロ*試験は 40 mg/日のみ、TMX-67-ノ*試験は 20 又は 40 mg/日）を 6 週間（TMX-67-ロ*試験は 44 日間）、計 8 週間投与し、TMX-67-ト*及びル*試験では固定維持用量［20、40、60、又は 80 mg/日（TMX-67-ル*試験では 40 又は 60 mg/日）］まで段階的に増量して計 16 週間投与した。

治験デザインの詳細は［2.7.3.1.1 項］に示す。

表 2.5-3　各試験の対象、主な組入れ基準、被験者数、及び治験薬の用法・用量（TMX-67HK-201 及び 202、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）

	小児を対象とした試験	成人を対象とした試験				
	TMX-67HK-201 及び 202 試験 a)	TMX-67-ロ*試験	TMX-67-ノ*試験	TMX-67-キ*試験	TMX-67-ト*試験	TMX-67-ル*試験
対象	痛風を含む高尿酸血症の小児患者	痛風を含む高尿酸血症の成人患者	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ
主な選択基準						
年齢	6 歳以上 18 歳以下	20 歳以上	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ
血清尿酸値		8.0 mg/dL 以上	8.0 mg/dL 以上	8.0 mg/dL 以上		
痛風患者	7.0 mg/dL 超	－	－	－	7.0 mg/dL 超	7.0 mg/dL 超
無症候性高尿酸血症患者						
合併症 b)あり	8.0 mg/dL 以上	－	－	－	8.0 mg/dL 以上	8.0 mg/dL 以上
合併症 b)なし	9.0 mg/dL 以上	－	－	－	9.0 mg/dL 以上	9.0 mg/dL 以上
主な除外基準						
腎機能（eGFR 又は血清クレアチニン）	eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者	血清クレアチニンが 1.5 mg/dL 以上の患者	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ
血糖コントロール（HbA1c 又は空腹時血糖を含む）	HbA1c が 9.0%以上の者、又は血糖コントロールが不良な者	HbA1c が 8.0%以上若しくは空腹時血糖が 140 mg/dL 以上の患者、又は糖尿病治療薬で血糖コントロールが不良の患者	TMX-67-ロ*試験に同じ	空腹時血糖が 140 mg/dL 以上の患者、又は糖尿病治療薬で血糖コントロールが不良の患者	HbA1c が 8.0%以上の患者、又は糖尿病治療薬で血糖コントロールが不良の患者	TMX-67-ト*試験に同じ
肝機能	AST、ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超える者	AST、ALT のいずれかが各医療機関の基準値上限の 2 倍を超える者	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ	TMX-67-ロ*試験に同じ
被験者数（FAS）	30 名 （体重 40 kg 未満：10 名、40 kg 以上：20 名）	本剤 40 mg/日群：122 名 アロプリノール群：120 名	本剤 20 mg/日群：35 名 本剤 40 mg/日群：34 名 プラセボ群：33 名	本剤 10 mg/日群:29 名 本剤 20 mg/日群:29 名 本剤 40 mg/日群:31 名 プラセボ群：28 名	本剤 20 mg/日群:43 名 本剤 40 mg/日群:41 名 本剤 60 mg/日群:36 名 本剤 80 mg/日群:41 名 プラセボ群：38 名	本剤 40 mg/日群：10 名 本剤 60 mg/日群:9 名 アロプリノール群：19 名

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-3 各試験の対象、主な組入れ基準、被験者数、及び治験薬の用法・用量（TMX-67HK-201 及び 202、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル* 試験）（続き）

	小児を対象とした試験	成人を対象とした試験				
	TMX-67HK-201 及び 202 試験 a)	TMX-67-ロ*試験	TMX-67-ノ*試験	TMX-67-キ*試験	TMX-67-ト*試験	TMX-67-ル*試験
治験薬の用法・用量	TMX-67HK-201 試験では、体重 40 kg 未満の被験者に対して 5～30 mg、体重 40 kg 以上の被験者に対して 10～60 mg の本剤を、1 日 1 回 34 週間漸増しながら反復経口投与した。 6 週まで低用量、7～14 週では中用量。15～22 週及び 23～34 週では、それぞれ 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量した。 TMX-67HK-202 試験では、TMX-67HK-201 試験の最終用量の本剤を継続して 1 日 1 回 18 週間（TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週間）反復経口投与した。	本剤群では、10 mg/日を 12 日間投与し、13 日以降 40 mg/日に増量して 1 日 1 回計 8 週間経口投与	本剤群では 10 mg/日を 2 週間投与し、その後 20 又は 40 mg/日に増量して 1 日 1 回計 8 週間経口投与	本剤群では 10 mg/日を 2 週間投与し、その後 10、20、又は 40 mg/日を 6 週間、1 日 1 回計 8 週間経口投与	本剤群では、10 mg/日から投与を開始し、その後各群の固定維持用量（20、40、60、又は 80 mg/日）まで用量を段階的に増量して 1 日 1 回計 16 週間経口投与した。増量のタイミングは、投与開始後 2、6、及び 10 週間後とし、それ以降 16 週まで用量を維持した。	本剤群では、10 mg/日から投与を開始し、その後各群の固定維持用量（40 及び 60 mg/日）まで用量を段階的に増量して 1 日 1 回計 16 週間経口投与した。増量のタイミングは、投与開始後 2、6、及び 10 週間後とし、以降 16 週まで用量を維持した。

a）TMX-67HK-202 試験は TMX-67HK-201 試験の継続投与試験であり、TMX-67HK-201 試験に参加し 34 週間の投与・観察を完了した被験者を対象とした。主な選択基準及び除外基準は TMX-67HK-201 試験の基準を示した。

b）TMX-67HK-201 試験では腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、及びメタボリックシンドローム、TMX-67-ト*及びル*試験では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、及び耐糖能異常

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.4.1.2　有効性評価項目

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）の有効性評価項目及び成人を対象とした 5 試験（TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）で 2.5.4.3.2 項に示した有効性評価項目を表 2.5-4 に示す。

表 2.5-4　有効性評価項目及びその評価時点（小児及び成人を対象とした試験）

	小児を対象とした試験		成人を対象とした試験	
	TMX-67HK-201 試験	TMX-67HK-202 試験	TMX-67-キ*, ロ*, ノ*試験	TMX-67-ト*, ル* 試験
主要評価時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合	◎ 26 週	―	○ 最終観察日 （8 週）	○ 最終観察日 （16 週）
各評価時点における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合	○ 2, 10, 18 週	○ 42, 52 週	―	―
規定した評価時点における血清尿酸値の平均値 6.0 mg/dL 以下達成割合（最終用量投与期間に得られたもの）	○ 10, 18, 26 週	―	―	―
各評価時点における血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率 a)	○ 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 30, 34 週	○ 42, 52 週	○ 最終観察日 （8 週）	○ 最終観察日 （16 週）
規定した評価時点における「血清尿酸値の平均値」及び「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」（最終用量投与期間に得られたもの）	○ 10, 18, 26 週	―	―	―

◎：TMX-67HK-201 試験の主要評価項目、○：評価項目（成人を対象とした試験は、2.5.4.3.2 項に示した評価項目）
小児を対象とした TMX-67HK-201 試験では、2、10、18、26 週は血漿中未変化体濃度のトラフ付近、6、14、22、30 週は変曲点付近、34 週は C_{max} 付近で採血を行った。TMX-67HK-202 試験の 42 及び 52 週では、TMX-67HK-201 試験を含め該当する検査までの採血実施数が最も少ない採血時間（TMX-67HK-201 試験の採血実施数が規定通りであれば C_{max} 付近）とした。また、最も少ない採血時間が同数となった場合の優先度は、トラフ付近、C_{max} 付近、変曲点付近の順番とした。
a）成人を対象とした試験との比較には 26 週のデータを用いた。

2.5.4.1.3　統計解析手法

2.5.4.1.3.1　小児を対象とした臨床試験

（1）解析対象集団

有効性評価の主たる解析対象集団は、最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）とした。補足的解析として治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）を対象とした解析を実施した。各解析対象集団の定義を以下に示す。

1）TMX-67HK-201 試験：

- FAS：登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団
- PPS：FAS のうち、治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を除いた集団

なお、治験実施計画書からの大きな逸脱には該当しないが、増量判断の検査日前日又は前々日に規定通りの治験薬が投与されなかった被験者も PPS 不採用とした。

2）TMX-67HK-202 試験：

- FAS：TMX-67HK-201 試験に登録された被験者のうち、TMX-67HK-201 試験で治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団
- PPS：FAS のうち、TMX-67HK-201 試験及び TMX-67HK-202 試験で治験実施計画書からの大きな逸脱のある被験者を除いた集団

なお、治験実施計画書からの大きな逸脱には該当しないが、増量判断の検査日前日又は前々日に規定通りの治験薬が投与されなかった被験者も PPS 不採用とした。

（2）統計解析手法

TMX-67HK-201 試験の主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合について、点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。投与開始後 26 週のデータが欠測の場合、投与開始後 2、10、及び 18 週のうち最後に得られたデータで補完した last observation carried forward（LOCF）解析を行い、主要解析とした。FAS で 95%信頼区間の下限値が、閾値達成割合として設定した 30%を上回った場合、有効と結論することとした。

TMX-67HK-201 試験のその他の統計解析手法、TMX-67HK-202 試験の統計解析手法、及び追加解析の手法は［2.7.3.1.3.1 項］に示す。なお、TMX-67HK-202 試験のデータは、TMX-67HK-201 試験のデータと統合して解析を行った。また、TMX-67HK-202 試験では、欠測値の補完はしなかった。

2.5.4.1.3.2　成人を対象とした臨床試験

成人を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）で 2.5.4.3.2 項に示した有効性の結果に関する解析対象集団及び統計解析手法を以下に示した。

（1）解析対象集団

有効性評価の解析対象集団は、FAS とした。FAS は、登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の有効性評価が存在する被験者の集団と定義した。

（2）統計解析手法

最終観察時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を算出し、血清尿酸値及び投与開始前に対する血清尿酸値変化率は平均値及び標準偏差を算出した。

2.5.4.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

TMX-67HK-201 試験及び成人を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）の人口統計学的及びその他の基準値の特性を［2.7.3.3.1.3 項　表 2.7.3-20］に示す。TMX-67HK-202 試験は TMX-67HK-201 試験の継続投与試験であり、人口統計学的及びその他の基準値は TMX-67HK-201 試験の被験者背景情報を用いた。

臨床診断名が痛風であった被験者の割合は、TMX-67HK-201 試験では 3.3%（1/30 名）であったのに対し、成人を対象とした試験の本剤群ではおおむね 40%～60%であった。TMX-67HK-201 試験での痛風患者 1 名は体重 40 kg 以上の被験者であった。痛風患者は小児では少なく、市販後に

使用が予想される患者集団の特徴を反映していた。TMX-67HK-201 試験では、すべての被験者が合併症（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）のいずれかの疾患又は複数の疾患を有しており［2.7.6.8.3 項］、高尿酸血症患者では合併症を有していることが多いという知見（2.5.1.1.2.1 項）と一致していた。

男性の割合は、TMX-67HK-201 試験の体重別では 40 kg 未満の被験者で 50.0%（5/10 名）、40 kg 以上の被験者で 95.0%（19/20 名）であり、40 kg 以上の被験者で男性の割合が高かった。成人を対象とした試験では男性の割合はいずれも 90%以上であった。男児の血清尿酸値が有意に女児を上回るのは約 13～15 歳と考えられており [1)]、年齢ごとの標準体重 [30)] をふまえると、市販後に使用が予想される患者集団の特徴を反映していた。

eGFR の平均値 ± 標準偏差（以降同様）は、TMX-67HK-201 試験の全体（30 名）で 85.79 ± 31.91 mL/min/1.73 m^2、体重別では 40 kg 未満の被験者（10 名）で 72.56 ± 25.91 mL/min/1.73 m^2、40 kg 以上の被験者（20 名）で 92.40 ± 33.13 mL/min/1.73 m^2 であり、40 kg 未満の被験者で eGFR が低かった。また、eGFR の平均値は、成人を対象とした試験の本剤群で 62.21～79.80 mL/min/1.73 m^2 であった。

腎機能低下の程度について eGFR を基準に 4 つのカテゴリー［腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度低下（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、重度低下（30 mL/min/1.73 m^2 未満）］に分類した。いずれの試験でも重度低下患者は除外した。腎機能正常、軽度低下、及び中等度低下の被験者の割合は、TMX-67HK-201 試験で、それぞれ 46.7%（14/30 名）、30.0%（9/30 名）、23.3%（7/30 名）、成人を対象とした試験（本剤群）で、それぞれ 0.0%～26.5%、27.6%～90.0%、10.0%～65.5%（多くの試験では約 20%～40%）であった。一般的に年齢が高くなるほど腎機能が低下し、小児での腎機能低下は少ないことを考慮すると、小児を対象とした TMX-67HK-201 試験で腎機能の軽度低下及び中等度低下の被験者が半数以上含まれたことは、痛風を含む高尿酸血症の小児患者では腎疾患を有していることが多いという知見（2.5.1.1.2.1 項）と一致していた。成人を対象とした試験では、試験によっては組入れのないカテゴリーがあったが、全体的に腎機能低下の被験者の割合が高く、また eGFR の平均値が低いことは、一般的に年齢が高くなるほど腎機能が低下することを考慮すると、妥当な結果であった。

上記以外では、小児と成人で異なることが明らかな年齢、身長、及び体重を除き、BMI 及び血清尿酸値は小児と成人で大きな差は認められなかった。

2.5.4.3　有効性の結果の概略

2.5.4.3.1　各臨床試験の結果

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）の結果を本項に示した。成人を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）の結果の詳細は初回承認申請資料［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.6.32～2.7.6.36 項］に示す。

2.5.4.3.1.1　TMX-67HK-201 試験

（1）主要評価項目：投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

血清尿酸値が定常状態にある時点で有効性を評価するため、最終用量で少なくとも 4 週間投与した投与開始後 26 週を主要評価項目の評価時点とし、日内で血清尿酸値が高値を示すトラフ付近で採血した。

FAS を対象に主要解析である LOCF 解析を行った結果、投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、全体（30 名）で 63.3%（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。

感度分析として実施した observed case（OC）解析及び欠測値を non-responder として補完した解析の結果は、主要解析の結果と同様であった。また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

体重別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、40 kg 未満の被験者（10 名）で 60.0%（26.2%～87.8%）、40 kg 以上の被験者（20 名）で 65.0%（40.8%～84.6%）であり、各体重のカテゴリーで同様の達成割合であった。

また、最終用量別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、低用量の被験者（1 名）で 0.0%（0.0%～97.5%）、中用量の被験者（10 名）で 70.0%（34.8%～93.3%）、高用量の被験者（13 名）で 69.2%（38.6%～90.9%）、最高用量の被験者（6 名）で 50.0%（11.8%～88.2%）であった。高用量で 6.0 mg/dL 以下を達成せず最高用量に増量した被験者でも 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成した。

なお、最終用量が最高用量の被験者で投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下が未達であった 3 名でも、血清尿酸値は投与開始前（8.1～12.5 mg/dL）から低下し、投与開始後 26 週で 6.1～6.6 mg/dL と 6.0 mg/dL に近い値となった［2.7.3.2.1.1.4 項］。

（2）副次評価項目

以下に FAS を対象とした結果を示した。PPS の結果はいずれも FAS での結果と同様であった。副次評価項目の結果の詳細は［2.7.3.2.1.1.4 項］に示した。

1）投与開始後 2、10、及び 18 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

LOCF 解析の結果、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、経時的に上昇し、全体（30 名）では、投与開始後 2、10、及び 18 週（以降同順）でそれぞれ 13.3%（3.8%～30.7%）、36.7%（19.9%～56.1%）、及び 70.0%（50.6%～85.3%）であった。また、いずれの体重のカテゴリーでも経時的に上昇した。

2）最終用量投与期間で得られた投与開始後 10、18、及び 26 週の血清尿酸値の平均値 6.0 mg/dL 以下達成割合

血清尿酸値の個体内変動を考慮し、最終用量投与期間で得られた「血清尿酸値の平均値 6.0 mg/dL 以下達成割合」を評価項目として設定した。最終用量の投与で得られた血

清尿酸値のうち、トラフ付近での採血を目安としている投与開始後 10、18、及び 26 週の結果を用いて、平均値を算出することとした。

最終用量投与期間で得られた投与開始後 10、18、及び 26 週の血清尿酸値の平均値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、全体（29 名）では 72.4%（52.8%～87.3%）であった。また、各体重のカテゴリーで同様の達成割合であった。

最終用量別では、中用量の被験者（10 名）で 80.0%（44.4%～97.5%）、高用量の被験者（13 名）で 76.9%（46.2%～95.0%）、最高用量の被験者（6 名）で 50.0%（11.8%～88.2%）であった。高用量で 6.0 mg/dL 以下を達成せず最高用量に増量した被験者でも 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成した。

3）投与開始後 2、10、18、及び 26 週における血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率

投与開始後 2、10、18、及び 26 週では、日内で血清尿酸値が高値を示すトラフ付近で採血を行った。

投与開始前の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は 9.01 ± 1.23 mg/dL であった。LOCF 解析の結果、血清尿酸値は経時的に低下し、平均値は投与開始後 18 週以降で 6.0 mg/dL 以下となった。投与開始後 26 週の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は 5.62 ± 0.88 mg/dL、投与開始前に対する変化率は−36.73 ± 11.81%であった。投与開始後 26 週の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率は、各体重のカテゴリーで同様の結果であった。

漸増パターンごとに OC 解析を行った結果、投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値は、被験者数が少ない漸増パターンはあるものの、体重 40 kg 未満の被験者では最終用量による大きな差は認められず、投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値はいずれの用量でも 6.0 mg/dL 以下となった。40 kg 以上の被験者では、最終用量が高いほど投与開始前の血清尿酸値が高く、投与開始後 26 週の血清尿酸値も高い傾向が認められた。40 kg 以上の被験者では最高用量に増量した被験者でも投与開始後 26 週の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は 6.05 ± 0.42 mg/dL まで低下し、投与開始前に対する変化率（平均値 ± 標準偏差）は−39.59 ± 5.37%と全体の結果と同程度の低下が認められた。

4）最終用量投与期間で得られた投与開始後 10、18、及び 26 週における「血清尿酸値の平均値」及び「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」

血清尿酸値の個体内変動を考慮し、最終用量投与期間で得られた「血清尿酸値の平均値」及び「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」を評価項目として設定した。最終用量の投与で得られた血清尿酸値のうち、トラフ付近での採血を目安としている投与開始後 10、18、及び 26 週の結果を用いて、平均値を算出することとした。

最終用量投与期間で得られた投与開始後 10、18、及び 26 週の「血清尿酸値の平均値」（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は 5.45 ± 0.69 mg/dL、「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」は−38.92 ± 9.63%であった。また、各体重のカテゴリーで同様の結

果であった。

最終用量別の「血清尿酸値の平均値」は、最高用量に増量した被験者でも 6.0 mg/dL 以下となった。「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」は、最終用量によらず同程度の低下が認められた。

5）その他の各検査時点における血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率

その他の各検査時点（投与開始後 6、14、22、30、及び 34 週）のうち、投与開始後 6、14、22、及び 30 週では変曲点付近、34 週では最高血漿中濃度（C_{max}）付近で採血を行った。

血清尿酸値は経時的に低下し、投与開始後 14 週以降 34 週まで平均値は 6.0 mg/dL 以下で維持され、投与開始前に対する変化率の平均値は−40%前後で推移した。また、各体重のカテゴリーで同様の結果であった。

（3）TMX-67HK-201 試験の有効性評価のまとめ

血清尿酸値は経時的に低下し、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は経時的に上昇した。主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、FAS（全体で 30 名）を対象とした主要解析（LOCF 解析）で 63.3%（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%を上回ったことから、本剤が痛風を含む高尿酸血症の小児患者にも有効であることが示された。なお、TMX-67HK-201 試験の期待達成割合は、成人を対象とした臨床試験の 20 mg/日群［3 試験（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）併合］以上、40 mg/日群［5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）併合］未満の達成割合（51.4%～83.2%）になると考え、70%と設定した。TMX-67HK-201 試験での達成割合の点推定値（63.3%）は、症例数設計で設定した期待達成割合（70%）には達しなかったものの、51.4%～83.2%の範囲に含まれていた。血清尿酸値の個体内変動を考慮し、最終用量投与期間で得られた投与開始後 10、18、及び 26 週の平均値の解析では、達成割合の点推定値が 72.4%であり、70%を超えた。体重別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、40 kg 未満の被験者（10 名）で 60.0%（26.2%～87.8%）、40 kg 以上の被験者（20 名）で 65.0%（40.8%～84.6%）であり、各体重のカテゴリーで同様の達成割合であった。

その他の評価項目はいずれも、各体重のカテゴリーで同様の結果であった。最終用量別では、高用量で 6.0 mg/dL 以下を達成せず最高用量に増量した被験者でも、投与開始後 26 週に 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成し、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下が未達であった 3 名でも、血清尿酸値は投与開始前（8.1～12.5 mg/dL）から低下し、投与開始後 26 週の血清尿酸値は 6.1～6.6 mg/dL と 6.0 mg/dL に近い値まで低下した。

2.5.4.3.1.2　TMX-67HK-202 試験

TMX-67HK-202 試験は TMX-67HK-201 試験の継続投与試験であり、TMX-67HK-201 及び 202 試験を統合した解析結果を示した。

維持用量投与下での長期的な有効性を評価するため、TMX-67HK-201 試験の最終用量を少なくとも 4 週間投与し血清尿酸値が安定した投与開始後 26 週以降 52 週まで（26、30、34、42、及び 52 週の計 5 時点）の血清尿酸値を評価した。結果の詳細は［2.7.3.2.1.2.4 項］及び［2.7.6.9.5 項］に示した。なお、PPS の結果はいずれも FAS での結果と同様であった。

（1）TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した 42 週及び 52 週（TMX-67HK-202 試験の投与開始後 8 週及び 18 週）の血清尿酸値、及び TMX-67HK-201 試験の投与前の血清尿酸値に対する変化率

FAS（30 名）において、TMX-67HK-201 試験の投与開始前（30 名）の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は 9.01 ± 1.23 mg/dL であり、投与開始後 26 週（28 名）の血清尿酸値は、5.55 ± 0.87 mg/dL であった。TMX-67HK-202 試験の評価項目である投与開始後 42 週（25 名）及び 52 週（27 名）の血清尿酸値は、それぞれ 5.31 ± 0.89 及び 5.59 ± 1.51 mg/dL であり、採血時間の違い（表 2.5-4 脚注参照）はあるものの、血清尿酸値の平均値は、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して 6.0 mg/dL 以下で維持された。体重別の血清尿酸値の平均値は、採血時間の違いはあるものの、全体と同様、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して 6.0 mg/dL 以下で維持された。

投与開始後 26 週（28 名）の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、−37.08 ± 11.47%であった。TMX-67HK-202 試験の評価項目である投与開始後 42 週（25 名）及び 52 週（27 名）の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、それぞれ−39.69 ± 11.70%及び−36.98 ± 16.99%であり、採血時間の違いはあるものの、血清尿酸値の投与開始前に対する変化率の平均値は、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して−40%前後で推移した。体重別の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率の平均値は、採血時間の違いはあるものの、全体と同様、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して−40%前後で推移した。

追加解析として FAS を対象に、最終用量別の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率を評価した。

血清尿酸値の平均値は、被験者数が少ない用量があり、また採血時間の違いはあるものの、いずれの最終用量でも投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して 6.0 mg/dL 以下で維持された。

投与開始前に対する変化率の平均値は、被験者数が少ない用量があり、また採血時間の違いはあるものの、いずれの最終用量でも投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して−40%前後で推移した。

（2）TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した 42 週及び 52 週（TMX-67HK-202

試験の投与開始後 8 週及び 18 週）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

投与開始後 26 週（28 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間、以降同様）は、67.9%（47.6%～84.1%）であり、TMX-67HK-202 試験の評価項目である投与開始後 42 週（25 名）及び 52 週（27 名）の達成割合は、それぞれ 80.0%（59.3%～93.2%）及び 74.1%（53.7%～88.9%）であった。採血時間の違いはあるものの、投与開始後 26 週以降 52 週まで血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合に大きな低下はなかった。体重別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、採血時間の違いはあるものの、全体と同様、投与開始後 26 週以降 52 週まで大きな低下はなかった。

追加解析として FAS を対象に、最終用量別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を評価した。

血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、被験者数が少ない用量があり、また採血時間の違いはあるものの、いずれの最終用量でも投与開始後 26 週以降 52 週まで大きな低下はなかった。

2.5.4.3.2　小児と成人での有効性の比較

小児を対象とした TMX-67HK-201 試験では、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に投与量を漸増する治験デザインとしたため、期待する治療効果は、強制漸増投与であった成人を対象とした試験の 20 mg/日群［3 試験（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）］と 40 mg/日群［5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）］の間の治療効果とした。

TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週及び成人を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）の最終観察日の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.5-5 に示す。

TMX-67HK-201 試験の主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、主要解析（LOCF）で 63.3%（19/30 名）であった。症例数設計で設定した期待達成割合 70%には達しなかったものの、成人を対象とした試験を併合した結果における 20 mg/日群［3 試験（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）併合］と 40 mg/日群［5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）併合］の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 51.4%～83.2%の範囲に含まれていた。

TMX-67HK-201 試験の体重別では、投与開始後 26 週の達成割合の点推定値は、40 kg 未満の被験者で 60.0%（6/10 名）、40 kg 以上の被験者で 65.0%（13/20 名）であり、被験者数が少なく結果の不確実性はあるものの、いずれの体重のカテゴリーでも全体と同様に、成人を対象とした試験の最終観察日での 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。

投与開始前と TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週及び成人を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）の最終観察日の血清尿酸値並びに投与開始前に対する変化率を表 2.5-6 に示す。

TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は 9.01 ± 1.23 mg/dL、投与開始後 26 週の血清尿酸値は 5.62 ± 0.88 mg/dL、投与開始前に対する変化率は−36.73 ± 11.81%であった。

成人を対象とした試験の投与開始前の血清尿酸値の平均値は、本剤 20 mg/日群（3 試験）で 8.51～8.97 mg/dL［3 試験の併合で平均値 ± 標準偏差（以降同様）が 8.75 ± 1.17 mg/dL］、40 mg/日群（5 試験）で 8.52～8.97 mg/dL（5 試験の併合で 8.75 ± 1.20 mg/dL）であり、投与開始前の血清尿酸値の平均値は、TMX-67HK-201 試験と成人を対象とした試験で同程度であった。成人を対象とした試験の最終観察日の血清尿酸値の平均値は、本剤 20 mg/日群（3 試験）で 5.87～6.16 mg/dL（3 試験の併合で 6.07 ± 1.06 mg/dL）、40 mg/日群（5 試験）で 4.75～5.14 mg/dL（5 試験の併合で 5.05 ± 1.15 mg/dL）であり、TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値（5.62 mg/dL）は、成人を対象とした試験の最終観察日での 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。

TMX-67HK-201 試験の体重別では、投与開始後 26 週の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、40 kg 未満の被験者で 5.49 ± 1.02 mg/dL、40 kg 以上の被験者で 5.69 ± 0.82 mg/dL であり、被験者数が少なく結果の不確実性はあるものの、いずれの体重のカテゴリーでも全体と同様に、成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。

TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値変化率の平均値（−36.73%）は、成人を対象とした試験の最終観察日での本剤 20 mg/日群（3 試験で−27.75%～−33.50%、3 試験の併合で−30.07 ± 12.10%）と 40 mg/日群（5 試験で−40.59%～−43.72%、5 試験の併合で−41.93 ± 12.61%）の間の値であった。

TMX-67HK-201 試験の体重別では、投与開始後 26 週の血清尿酸値変化率（平均値 ± 標準偏差）は、40 kg 未満の被験者で−36.60 ± 14.31%、40 kg 以上の被験者で−36.80 ± 10.76%であり、被験者数が少なく結果の不確実性はあるものの、いずれの体重のカテゴリーでも全体と同様に、成人を対象とした試験の最終観察日での 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。

TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合、血清尿酸値、及び血清尿酸値変化率のいずれも成人を対象とした試験の最終観察日での 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であり、成人と同程度の血清尿酸値の低下作用が認められたと考える。

表 2.5-5　投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）

	TMX-67HK-201			TMX-67-キ*			TMX-67-ノ*			TMX-67-ト*			TMX-67-ロ*			TMX-67-ル*			併合 c)		
	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]	N	n[a)]	達成割合 (%)[a)]
小児を対象とした試験																					
Total	30	19	63.3																		
Weight: < 40kg	10	6	60.0																		
Weight: 40kg <=	20	13	65.0																		
成人を対象とした試験																					
Placebo[b)]				28	0	0.0	33	0	0.0	38	1	2.6	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	99	1	1.0
Febuxostat[b)]																					
10mg				29	7	24.1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	29	7	24.1
20mg				29	19	65.5	35	16	45.7	43	20	46.5	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	107	55	51.4
40mg				31	24	77.4	34	31	91.2	41	34	82.9	122	100	82.0	10	9	90.0	238	198	83.2
60mg				n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	36	30	83.3	n.t.	n.t.	n.t.	9	8	88.9	45	38	84.4
80mg				n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	41	36	87.8	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	41	36	87.8

n.t.: not tested.

a) 小児を対象とした試験は投与後 26 週（欠測値は LOCF で補完）、成人を対象とした試験は最終観察日の時点で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者数(n)及び達成割合(%)を算出した。

b) 投与群

c) TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、ル*試験の併合

出典：［5.3.5.3-2　統計解析報告書 CTD 用解析（有効性）　Table 2.7.3-2 改変］

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-6　投与開始前及び投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）の血清尿酸値並びに投与開始前に対する変化率（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）

	TMX-67HK-201				TMX-67-キ*				TMX-67-ノ*				TMX-67-ト*			
	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]
小児を対象とした試験																
Total	30	9.01 (1.23)	5.62 (0.88)	-36.73 (11.81)												
Weight: < 40kg	10	8.78 (0.87)	5.49 (1.02)	-36.60 (14.31)												
Low dose (5mg)[b]	0	-	-	-												
Medium dose (10mg)[b]	4	8.83 (1.30)	5.45 (1.32)	-36.73 (18.83)												
High dose (20mg)[b]	4	8.75 (0.53)	5.50 (0.89)	-37.06 (9.76)												
Maximum dose (30mg)[b]	2	8.75 (NC)	5.55 (NC)	-35.41 (NC)												
Weight: 40kg <=	20	9.12 (1.39)	5.69 (0.82)	-36.80 (10.76)												
Low dose (10mg)[b]	1	8.20 (NC)	6.80 (NC)	-17.07 (NC)												
Medium dose (20mg)[b]	6	7.93 (0.60)	5.37 (1.02)	-32.04 (13.78)												
High dose (40mg)[b]	9	9.57 (1.19)	5.62 (0.77)	-40.92 (7.55)												
Maximum dose (60mg)[b]	4	10.13 (1.67)	6.05 (0.42)	-39.59 (5.37)												
成人を対象とした試験																
Placebo[c]					28	8.82 (1.01)	8.75 (1.02)	-0.32 (10.65)	33	8.95 (1.13)	8.72 (1.01)	-1.72 (12.01)	38	8.94 (0.99)	8.76 (1.46)	-2.07 (12.60)
Febuxostat[c]																
10mg					29	9.21 (1.38)	6.95 (1.14)	-23.92 (11.16)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
20mg					29	8.97 (1.26)	5.87 (0.96)	-33.50 (13.20)	35	8.51 (0.88)	6.12 (0.99)	-27.75 (11.57)	43	8.80 (1.29)	6.16 (1.19)	-29.65 (11.50)
40mg					31	8.97 (1.14)	5.10 (1.01)	-43.14 (8.39)	34	8.52 (1.00)	4.75 (1.04)	-43.72 (13.49)	41	8.58 (1.09)	5.04 (1.17)	-40.59 (15.78)
60mg					n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	36	8.58 (1.00)	4.41 (1.52)	-48.35 (17.93)
80mg					n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	41	8.60 (1.32)	4.04 (1.30)	-52.02 (17.49)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.5-6　投与開始前及び投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）の血清尿酸値並びに投与開始前に対する変化率（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）（続き）

	TMX-67-ロ*				TMX-67-ル*				併合[d]			
	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]
小児を対象とした試験												
Total												
Weight: < 40kg												
Low dose (5mg)[b]												
Medium dose (10mg)[b]												
High dose (20mg)[b]												
Maximum dose (30mg)[b]												
Weight: 40kg <=												
Low dose (10mg)[b]												
Medium dose (20mg)[b]												
High dose (40mg)[b]												
Maximum dose (60mg)[b]												
成人を対象とした試験												
Placebo[c]	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	99	8.91 (1.04)	8.74 (1.19)	-1.46 (11.78)
Febuxostat[c]												
10mg	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	29	9.21 (1.38)	6.95 (1.14)	-23.92 (11.16)
20mg	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	107	8.75 (1.17)	6.07 (1.06)	-30.07 (12.10)
40mg	122	8.83 (1.32)	5.14 (1.23)	-41.49 (12.12)	10	8.64 (0.77)	4.85 (0.84)	-42.96 (13.33)	238	8.75 (1.20)	5.05 (1.15)	-41.93 (12.61)
60mg	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	9	8.48 (1.15)	4.06 (1.17)	-52.47 (9.79)	45	8.56 (1.01)	4.34 (1.45)	-49.18 (16.61)
80mg	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	41	8.60 (1.32)	4.04 (1.30)	-52.02 (17.49)

NC: Not calculated. n.t.: not tested.

a) 平均値（標準偏差）。測定値及び変化率に関して、小児を対象とした試験は投与後 26 週（欠測値は LOCF で補完）、成人を対象とした試験は最終観察日の時点を算出。

b) 最終用量

c) 投与群

d) TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、ル*試験の併合

出典：［5.3.5.3-2　統計解析報告書 CTD 用解析（有効性）　Table 2.7.3-3 改変］

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.5.4.3.3　部分集団解析

TMX-67HK-201 試験の FAS でのサブグループごとの投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合及びフォレストプロットを［2.7.3.3.3 項　図 2.7.3-4］に示す。

登録前検査時の体重別及び最終用量別の結果は、2.5.4.3.1.1 項に示した。

投与前検査時の血清尿酸値別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の点推定値は、「9.0 mg/dL 未満」（17 名）で 76.5%、「9.0 mg/dL 以上」（13 名）で 46.2%であり、投与前検査時の血清尿酸値が高い被験者で低かった。

投与前検査時の eGFR 別（60 mL/min/1.73 m^2 未満／以上）の結果も含め、その他の項目では、各サブグループの被験者数が少なく評価に限界があるものの、被験者数が 3 名以上のカテゴリーにおいて明らかに血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合が低いサブグループは認められなかった。

TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値及び投与開始後 26 週における血清尿酸値、投与開始前に対する変化率について、追加のサブグループ解析を行った結果の詳細を［2.7.3.3.3 項］に示す。登録前検査時の体重及び最終用量別の結果は、2.5.4.3.2 項に示した。

投与前検査時の eGFR 別の投与開始前の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」の被験者（7 名）で 9.91 ± 1.06 mg/dL、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」の被験者（23 名）で 8.73 ± 1.17 mg/dL であり、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」の被験者でやや高かった。投与開始後 26 週の血清尿酸値変化率（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」で−42.84 ± 10.37%、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」で−34.87 ± 11.79%と各カテゴリー間で差があったが、いずれのカテゴリーでも投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は 6.0 mg/dL 以下であった。

投与前検査時の血清尿酸値別の投与開始前の血清尿酸値は、「9.0 mg/dL 未満」（17 名）で 8.19 ± 0.50 mg/dL、「9.0 mg/dL 以上」（13 名）で 10.07 ± 1.09 mg/dL であった。投与開始後 26 週の血清尿酸値変化率は、「9.0 mg/dL 未満」で−32.43 ± 11.24%、「9.0 mg/dL 以上」で−42.35 ± 10.39%と各カテゴリー間で差があったが、いずれのカテゴリーでも投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は 6.0 mg/dL 以下であった。

その他の項目では、各サブグループの被験者数が少なく評価に限界があるものの、いずれのカテゴリーでも同様の傾向であった。

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）でのサブグループごとの長期投与時の有効性を評価するため、追加解析として、投与開始後 26 週以降 52 週まで（26、30、34、42、及び 52 週の計 5 時点）の血清尿酸値、投与開始前に対する変化率、及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合のサブグループ解析［体重、最終用量、血清尿酸値、eGFR（60 mL/min/1.73 m^2 未満／以上）、年齢、治療基準等］を行った。追加解析の結果の詳細を［2.7.3.3.3 項］に示す。登録前検査時の体重及び最終用量別の結果は、［2.7.3.2.1.4 項］及び 2.5.4.3.1.2 項に示した。

サブグループによっては被験者数が少なく評価に限界があり、また採血時間の違いはあるものの、投与前検査時の血清尿酸値別や投与前検査時の eGFR 別を含め、いずれのカテゴリーでも血清尿酸値の平均値は投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して 6.0 mg/dL 付近で維持され、投与開

始前に対する変化率の平均値は投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して−40%前後で推移した。また、被験者数が 3 名以上のカテゴリーにおいて、投与開始後 26 週以降 52 週まで血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合が大きく低下したサブグループは認められなかった。

血清尿酸値、投与開始前に対する変化率、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合について、サブグループの中でも特に腎機能低下患者に対する治療効果の一貫性に着目して以下の検討を行った。

腎機能低下の程度について、eGFR を基準に 4 つのカテゴリーに分類し、投与開始前の血清尿酸値、投与開始後の血清尿酸値、投与開始前に対する変化率、及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を追加解析した。投与開始後の各有効性評価項目は、TMX-67HK-201 試験では投与開始後 26 週、成人を対象とした試験では最終観察日のデータを用いた。TMX-67HK-201 試験及び成人を対象とした 5 試験でサブグループ解析を行った結果を［2.7.3.3.3 項　表 2.7.3-23］に示す。カテゴリーは eGFR を基準に、腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度低下（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、重度低下（30 mL/min/1.73 m^2 未満）とした。なお、いずれの試験でも重度低下患者は除外した。

TMX-67HK-201 試験では、投与開始前の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は腎機能正常の被験者で 8.68 ± 0.91 mg/dL、軽度低下の被験者で 8.81 ± 1.54 mg/dL、中等度低下の被験者で 9.91 ± 1.06 mg/dL であり、中等度低下の被験者で高かった。投与開始後 26 週における血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、腎機能正常の被験者で 71.4%（10/14 名）、軽度低下の被験者で 55.6%（5/9 名）、中等度低下の被験者で 57.1%（4/7 名）（以降同順）であり、投与開始後 26 週の血清尿酸値は、それぞれ 5.72 ± 0.87 mg/dL、5.46 ± 0.89 mg/dL、5.64 ± 0.99 mg/dL、投与開始前に対する変化率は、それぞれ−33.19 ± 12.95%、−37.48 ± 9.85%、−42.84 ± 10.37%であった。投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は、いずれのカテゴリーでも 6.0 mg/dL 以下であり、血清尿酸値及び変化率共に、いずれのカテゴリーでも十分な血清尿酸値の低下を確認した。

また、腎機能低下の程度別の血清尿酸値及び変化率は、TMX-67HK-201 試験では成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値又は 40 mg/日群と同様の値であった。腎機能低下の程度別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、TMX-67HK-201 試験の腎機能正常及び軽度低下の被験者では、成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であり、中等度低下の被験者では、成人を対象とした試験の 20 mg/日群と同様の値であった。

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）で投与開始後 26 週以降 52 週までの腎機能低下の程度別の血清尿酸値、投与開始前に対する変化率、及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を検討したところ、採血時間の違いはあるものの、長期投与時の有効性の観点で腎機能低下の程度による明らかな差は認められなかった。詳細は［2.7.3.6 項　表 2.7.3.6-2］に示す。

以上より、被験者数が少なく評価に限界があるものの、小児でも成人と同様に、軽度から中等度の腎機能低下患者に対して、腎機能の低下に応じて投与量を調節することなく、腎機能正常者と同等に血清尿酸値がコントロールできることが示唆された。

2.5.4.4　効果の持続、耐薬性

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）でも、投与開始後 52 週までと長期にわたり本剤の血中尿酸低下作用は持続し、成人と同様に本剤に対する耐薬性は生じないと考えた。

2.5.4.5　有効性評価のまとめ

TMX-67HK-201 試験では、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対して登録前検査時の体重ごと（40 kg 未満、40 kg 以上）に投与量を設定し、6 週まで低用量、7～14 週では中用量とし、15～22 週及び 23～34 週では、それぞれ 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量した。

その結果、血清尿酸値は経時的に低下し、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合も経時的に上昇した。主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、FAS（全体で 30 名）を対象とした主要解析（LOCF 解析）で 63.3%（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%を上回ったことから、本剤が痛風を含む高尿酸血症の小児患者にも有効であることが示された。なお、TMX-67HK-201 試験での達成割合の点推定値（63.3%）は、症例数設計で設定した期待達成割合（70%）には達しなかったものの、成人を対象とした試験の 20 mg/日群（3 試験併合）と 40 mg/日群（5 試験併合）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 51.4%～83.2%の範囲に含まれていた。また、各体重のカテゴリーで同様の達成割合であった。最終用量別では、高用量で 6.0 mg/dL 以下を達成せず最高用量に増量した被験者でも、投与開始後 26 週に 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成した。

投与開始前の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は 9.01 ± 1.23 mg/dL であった。血清尿酸値は経時的に低下し、平均値は投与開始後 18 週以降で 6.0 mg/dL 以下となった。投与開始後 26 週の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は 5.62 ± 0.88 mg/dL、投与開始前に対する変化率は − 36.73 ± 11.81%であった。各体重のカテゴリーで同様の結果であった。

被験者背景が有効性に及ぼす影響を検討することを目的にサブグループ解析を行った。その結果、投与前検査時の血清尿酸値別の解析において、9.0 mg/dL 以上のサブグループでは、9.0 mg/dL 未満のサブグループに比べて投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合が低かったが、血清尿酸値変化率は高く、各カテゴリーの投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は 6.0 mg/dL 以下であった。各サブグループの被験者数が少なく評価に限界があるものの、腎機能低下を含めた他の背景因子の違いにおいて有効性に大きな違いは認められなかった。

腎機能低下の程度と血清尿酸値の低下作用の関連性を詳細に検討するため、腎機能低下の程度について eGFR を基準に 4 つのカテゴリー［腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度低下（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、重度低下（30 mL/min/1.73 m^2 未満）］に分類したサブグループ解析を行った。その結果（重度低下の被験者はなし）、腎機能低下の被験者では、投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は、いずれのカテゴリーでも 6.0 mg/dL 以下であり、血清尿酸値及び変化率共に各

カテゴリーで同様であった。以上より、軽度から中等度の腎機能低下患者に対して、腎機能の低下に応じて投与量を調節することなく、腎機能正常者と同等に血清尿酸値がコントロールできることが示唆された。

成人との有効性の一貫性を評価するため、小児を対象とした TMX-67HK-201 試験と成人を対象とした試験を比較した。その結果、投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、前述のとおり、成人を対象とした試験（最終観察日）の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。成人を対象とした試験の最終観察日の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は、20 mg/日群（3 試験の併合）で 6.07 ± 1.06 mg/dL、40 mg/日群（5 試験の併合）で 5.05 ± 1.15 mg/dL であり、TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差 : 5.62 ± 0.88 mg/dL）は、達成割合と同様に、成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。成人を対象とした試験の最終観察日における血清尿酸値変化率は、20 mg/日群（3 試験の併合）で −30.07 ± 12.10%、40 mg/日群（5 試験の併合）で−41.93 ± 12.61%であり、TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値変化率（平均値 ± 標準偏差 : −36.73 ± 11.81%）は、達成割合と同様に、成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。各体重のカテゴリーで同様の結果であった。小児でも成人と同様に、本剤の増量と共に、血清尿酸値は経時的に低下し、漸増により血清尿酸値を良好にコントロールできることが示唆された。

TMX-67HK-201 試験の継続投与試験である TMX-67HK-202 試験では、維持用量投与下での長期的な安全性及び有効性を評価するため、TMX-67HK-201 試験の最終用量の本剤を継続して 1 日 1 回 18 週間（TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週間）反復経口投与した。

その結果、血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始後 52 週（27 名）では 5.59 ± 1.51 mg/dL であった。採血時間の違いはあるものの、投与開始後 26 週以降 52 週まで（26、30、34、42、及び 52 週の計 5 時点）の血清尿酸値の平均値は 4.93～5.59 mg/dL であり、継続して 6.0 mg/dL 以下で維持された。投与開始後 52 週（27 名）の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率（平均値 ± 標準偏差）は、−36.98 ± 16.99%であった。採血時間の違いはあるものの、投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値の投与開始前に対する変化率の平均値は−43.91%～−36.98%であり、継続して −40%前後で推移した。投与開始後 52 週（27 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、74.1%（53.7%～88.9%）であった。採血時間の違いはあるものの、投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の点推定値は、60.7%～92.9%であり、投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合から大きな低下はなかった。体重別でも全体と同様の結果が得られた。

本剤の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、維持用量である最終用量の本剤を継続して投与することにより投与開始後 52 週まで維持され、継続投与による本剤に対する耐薬性は認められなかった。

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）で投与開始後 26 週以降 52 週までの腎機能低下の程度別の血清尿酸値、投与開始前に対する変化率、及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達

成割合を評価したところ、長期投与時の有効性の観点で腎機能低下の程度による明らかな差は認められなかった。

以上より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に本剤を体重 40 kg を境とした用法・用量で反復経口投与することにより、臨床的に意義のある血清尿酸値低下作用が示され、適切な用法・用量を設定できたと考える。長期投与時に有効性が維持されたことから、成人と同様に本剤に対する耐薬性は生じないと考えた。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価の概略

本剤の小児における安全性は、痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）を評価資料とし、主にこれらの試験結果に基づき評価した。TMX-67HK-201 試験のデータと TMX-67HK-202 試験のデータを統合して解析した結果では、以下「TMX-67HK-201/202 試験」と記載した。上記に加え、痛風を含む高尿酸血症の成人患者を対象とした試験のうち、無作為化並行群間比較試験の 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）並びに長期投与試験の 2 試験（TMX-67-ﾆ*及びｱ*試験）の有害事象の発現状況についてそれぞれ併合解析を実施し、小児における結果と比較した。ただし、TMX-67-ﾄ*試験の 80 mg 群のデータは承認用量でないため含めなかった。

2.5.5.2　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は、TMX-67HK-201 試験の被験者背景情報を用いた。

TMX-67HK-201 試験では、年齢は全体（30 名）で 8～18 歳であり、平均値 ± 標準偏差（以降同様）は 13.3 ± 2.5 歳であった。体重別では 40 kg 未満の被験者（10 名）で 11.8 ± 2.6 歳、40 kg 以上の被験者（20 名）で 14.1 ± 2.0 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、全体で 54.63 ± 21.09 kg、体重別では 40 kg 未満の被験者で 36.08 ± 3.82 kg、40 kg 以上の被験者で 63.91 ± 20.01 kg であった。性別は、男性が全体で 80.0%（24/30 名）であった。詳細は［2.7.4.1.3.1 項］に示した。

eGFR の平均値 ± 標準偏差は、全体で 85.79 ± 31.91 mL/min/1.73 m^2 であった。腎機能低下の程度について eGFR を基準に 4 つのカテゴリー（腎機能正常、軽度低下、中等度低下、重度低下）に分類したところ、腎機能正常、軽度低下、及び中等度低下の被験者の割合は、それぞれ 46.7%（14/30 名）、30.0%（9/30 名）、及び 23.3%（7/30 名）であり、重度低下の被験者は含まれなかった。詳細は 2.5.4.2 項に示した。

2.5.5.3　曝露状況

TMX-67HK-201/202 試験の治験薬の投与期間［中央値（四分位範囲）、以降同様］は 352.5 日（343.0～357.0 日）、投与日数は 343.5 日（336.0～356.0 日）、投与日数割合は 99.57%（97.71%～100.00%）であり、いずれも体重別で大きな差は認められなかった。

最終用量は、体重 40 kg 未満の被験者では 10 mg が 4 名、20 mg が 4 名、30 mg が 2 名、40 kg 以上の被験者では 10 mg が 1 名、20 mg が 6 名、40 mg が 9 名、60 mg が 4 名であった。なお、TMX-67HK-202 試験では、TMX-67HK-201 試験での最終用量で本剤を 18 週間継続して投与した。

最高用量を投与した被験者の割合はいずれの体重のカテゴリーでも 20.0%であった。詳細は［2.7.6.8.4 項］に示した。

成人併合解析での治験薬の投与期間［中央値（四分位範囲）、以降同様］は、比較試験の本剤群では 56.0 日（56.0～107.0 日）、長期投与試験では 357.0 日（196.0～364.0 日）であった［2.7.4.1.2.2 項］。

2.5.5.4　有害事象

TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5-7 に示す。詳細は［2.7.4.2 項］に示した。

TMX-67HK-201/202 試験の有害事象の発現割合は全体で 93.3%（28/30 名）、体重 40 kg 未満の被験者で 100.0%（10/10 名）、40 kg 以上の被験者で 90.0%（18/20 名）であった。

TMX-67HK-201/202 試験の全体で最も発現割合が高かった有害事象［器官別大分類（system organ class：SOC）］は「感染症および寄生虫症」［60.0%（18/30 名）］で、次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［33.3%（10/30 名）］、「皮膚および皮下組織障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」［各 26.7%（8/30 名）］であった。有害事象（SOC）の発現割合に体重別で特筆すべき差は認められなかった［2.7.4.2.1.1.1 項］。

TMX-67HK-201/202 試験の全体で最も発現割合が高かった有害事象［基本語（preferred term：PT）］は上咽頭炎［40.0%（12/30 名）］で、次いで、ざ瘡［16.7%（5/30 名）］、アレルギー性鼻炎［13.3%（4/30 名）］、悪心［10.0%（3/30 名）］であり、これらはすべて治験薬との因果関係が否定された。有害事象（PT）の発現割合に体重別で特筆すべき差は認められなかった。なお、ざ瘡、アレルギー性鼻炎、及び悪心の発現割合は成人を対象とした試験と比較して高かったが、ざ瘡は年齢由来、アレルギー性鼻炎及び悪心は偶発症であると考えられた［2.7.4.2.1.1.1 項］。

TMX-67HK-201/202 試験の副作用の発現割合は全体で 16.7%（5/30 名）、体重 40 kg 以上の被験者で 25.0%（5/20 名）であり、40 kg 未満の被験者では認められなかった。なお、副作用が発現した被験者の体重は 41.4～94.3 kg と幅があり、特定の傾向は認められなかった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　13.2 項］。

TMX-67HK-201/202 試験の全体で最も発現割合が高かった副作用（SOC）は「臨床検査」［6.7%（2/30 名）］であった［2.7.4.2.1.1.2 項］。

発現した副作用（PT）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、及び心電図異常［各 3.3%（1/30 名）］であった。なお、高トリグリセ

リド血症のみ成人を対象とした試験で認められなかったが、高トリグリセリド血症の重症度は軽度であった［2.7.4.2.1.1.2 項］。

死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 3.3%（1/30 名）、体重 40 kg 以上の被験者で 5.0%（1/20 名）であり、40 kg 未満の被験者では認められなかった。

重症度が高度の有害事象の発現割合は全体で 3.3%（1/30 名）、体重 40 kg 以上の被験者で 5.0%（1/20 名）であり、40 kg 未満の被験者では認められなかった。なお、治験薬の投与中止に至った有害事象は高度の有害事象と同一事象（代謝症候群）であった。当該事象は合併症（メタボリックシンドローム）の悪化であり、有害事象の治療を優先させる必要があることから試験中止となった。なお、当該事象と治験薬との因果関係は否定された［2.7.4.2.1 項、2.7.4.2.1.4 項］。

投与期間が長くなるにつれ発現割合が高くなる有害事象や遅発性の有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.4 項］。また、事象発現時の投与量別の有害事象の発現割合は、TMX-67HK-201 試験における投与量の漸増が強制でない治験デザインであったため、被験者ごとに投与量や各用量の投与期間が異なったことや最高用量に達した被験者数が少なかったことから、評価に限界はあるものの、高用量及び最高用量で特筆すべき有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.1.5 項］。

以上より、TMX-67HK-201/202 試験の被験者数は少なく、評価に限界はあるが、小児に対する安全性上の懸念は認められなかった。

また、成人を対象とした試験と比較した結果、被験者数、投与日数、観察期間、及び因果関係判定基準に違いはあるものの、小児と成人で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差は認められなかった。なお、小児では、重症度が高度の有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は成人と同様に低く、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.5-7　TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の有害事象及び副作用の発現状況

		Pediatric			Adult		
					RCT		Long-Term
		Febuxostat			Placebo	Febuxostat	Febuxostat
Overall		< 40kg	40kg <=	Total			
System Organ Class	System Organ Class (Japanese)	(N = 10)	(N = 20)	(N = 30)	(N = 99)	(N = 420)	(N = 474)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Any adverse events		10 (100.0)	18 (90.0)	28 (93.3)	70 (70.7)	291 (69.3)	429 (90.5)
Any adverse drug reactions		0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)	11 (11.1)	74 (17.6)	131 (27.6)
Maximum severity							
Adverse events							
Mild		0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)	32 (32.3)	135 (32.1)	74 (15.6)
Moderate		10 (100.0)	13 (65.0)	23 (76.7)	37 (37.4)	152 (36.2)	345 (72.8)
Severe		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	1 (1.0)	4 (1.0)	10 (2.1)
Adverse drug reactions							
Mild		0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)	6 (6.1)	38 (9.0)	50 (10.5)
Moderate		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	5 (5.1)	34 (8.1)	76 (16.0)
Severe		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	5 (1.1)
Leading to death							
Any adverse events		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any adverse drug reactions		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious							
Any adverse events		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (1.0)	10 (2.1)
Any adverse drug reactions		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of study drug							
Any adverse events		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	1 (1.0)	6 (1.4)	13 (2.7)
Any adverse drug reactions		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)	7 (1.5)

表 2.5-7　TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の有害事象及び副作用の発現状況（続き）

		Pediatric			Adult		
					RCT		Long-Term
		Febuxostat			Placebo	Febuxostat	Febuxostat
Overall		< 40kg	40kg <=	Total			
System Organ Class	System Organ Class (Japanese)	(N = 10)	(N = 20)	(N = 30)	(N = 99)	(N = 420)	(N = 474)
Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Most common adverse events							
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	6 (60.0)	7 (35.0)	13 (43.3)	18 (18.2)	68 (16.2)	181 (38.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (50.0)	7 (35.0)	12 (40.0)	15 (15.2)	56 (13.3)	172 (36.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (5.1)	12 (2.9)	17 (3.6)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)	4 (4.0)	15 (3.6)	32 (6.8)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	1 (1.0)	5 (1.2)	15 (3.2)
Headache	頭痛	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)	3 (3.0)	10 (2.4)	17 (3.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (30.0)	3 (15.0)	6 (20.0)	2 (2.0)	22 (5.2)	48 (10.1)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.8)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)	2 (2.0)	15 (3.6)	29 (6.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	17 (3.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)	6 (6.1)	19 (4.5)	43 (9.1)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	6 (6.1)	17 (4.0)	39 (8.2)
Nausea	悪心	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	6 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (30.0)	2 (10.0)	5 (16.7)	0 (0.0)	5 (1.2)	32 (6.8)
Acne	ざ瘡	3 (30.0)	2 (10.0)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eczema	湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	15 (3.2)
Rash	発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	19 (4.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)	14 (14.1)	70 (16.7)	165 (34.8)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	3 (3.0)	11 (2.6)	53 (11.2)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)	2 (2.0)	7 (1.7)	23 (4.9)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.1)	49 (11.7)	94 (19.8)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	7 (1.7)	29 (6.1)
Limb discomfort	四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.5)	16 (3.4)

表 2.5-7　TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の有害事象及び副作用の発現状況（続き）

		Pediatric			Adult		
					RCT		Long-Term
		Febuxostat			Placebo	Febuxostat	Febuxostat
Overall System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg (N = 10) n(%)	40kg <= (N = 20) n(%)	Total (N = 30) n(%)	(N = 99) n(%)	(N = 420) n(%)	(N = 474) n(%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	36 (36.4)	145 (34.5)	212 (44.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	7 (7.1)	20 (4.8)	38 (8.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	12 (2.9)	29 (6.1)
Beta 2 microglobulin urine increased	尿中β２ミクログロブリン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (6.1)	31 (7.4)	31 (6.5)
Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased	β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (5.1)	18 (4.3)	14 (3.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.1)	29 (6.9)	48 (10.1)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	13 (3.1)	11 (2.3)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (9.1)	33 (7.9)	35 (7.4)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (10.1)	53 (12.6)	88 (18.6)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	19 (4.5)	48 (10.1)
White blood cell count increased	白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	12 (2.9)	23 (4.9)
Most common adverse drug reactions							
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	5 (5.1)	30 (7.1)	80 (16.9)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	10 (2.1)
Gouty arthritis	痛風性関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	28 (6.7)	69 (14.6)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (1.7)
Limb discomfort	四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (0.5)	5 (1.1)

表 2.5-7　TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の有害事象及び副作用の発現状況（続き）

		Pediatric			Adult		
					RCT		Long-Term
		Febuxostat			Placebo	Febuxostat	Febuxostat
Overall System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg (N = 10) n(%)	40kg <= (N = 20) n(%)	Total (N = 30) n(%)	(N = 99) n(%)	(N = 420) n(%)	(N = 474) n(%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	1 (1.0)	10 (2.4)	20 (4.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	1 (1.0)	4 (1.0)	11 (2.3)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)	5 (1.1)
Blood thyroid stimulating hormone increased	血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.4)	2 (0.4)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)	11 (2.3)

Adverse events are defined as any AE, regardless of relationship to study drug.
Adverse drug reactions are defined as AE that was identified by the investigator to be related to study drug.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term is counted only once in that level using the most severe incident.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The relationship with study drug was evaluated as follows; Pediatric studies was evaluated according to the CTD2.7.4 table 2.7.4-5.
Adult studies was evaluated according to the CTD2.7.4 table 2.7.4-6.
Most common AE are defined as follows; In Pediatric studies, events that occurred in 2 or more cases by weight. In Adult studies, events that occurred in 3% or more in the Febuxostat-administered group in each study category.
Most common ADR are defined as follows; In Pediatric studies, events that occurred in 2 or more cases. In Adult studies, events that occurred in 1% or more in the Febuxostat-administered group in each study category.
出典：［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.5.1］

2.5.5.4.1　特に注目すべき有害事象

TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の特に注目すべき有害事象及び副作用の発現状況を表 2.5-8 に示す。詳細は［2.7.4.2.1.5.1 項］に示した。

TMX-67HK-201/202 試験では、特に注目すべき有害事象のうち、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なかった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた特に注目すべき有害事象のうち、副作用と判断されたのは、肝機能障害関連の有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心血管系の事象関連の有害事象の心電図異常、及び甲状腺機能に関する事象関連の有害事象の甲状腺機能亢進症［各3.3%（1/30 名）］であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び心電図異常の重症度は「軽度」、転帰は「回復」、甲状腺機能亢進症の重症度は「中等度」、転帰は「回復」であった。いずれも重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び重症度が高度の事象ではなかった。また、いずれも、成人を対象とした試験でも治験薬との因果関係が否定されない事象として発現が認められた。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた特に注目すべき有害事象（肝機能障害関連、過敏症、腎機能障害関連、血液障害関連、心血管系の事象関連、及び甲状腺機能に関する事象関連）の発現割合に、小児と成人で特筆すべき差は認められなかった。

表 2.5-8　TMX-67HK-201/202 試験及び成人併合解析の特に注目すべき有害事象及び副作用の発現状況

Overall	Pediatric			Adult		
				RCT		Long-Term
	Febuxostat			Placebo	Febuxostat	Febuxostat
	< 40kg (N = 10) n(%)	40kg <= (N = 20) n(%)	Total (N = 30) n(%)	(N = 99) n(%)	(N = 420) n(%)	(N = 474) n(%)
Hepatic Function Disorder						
Any adverse events	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)	13 (13.1)	40 (9.5)	95 (20.0)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	2 (2.0)	8 (1.9)	24 (5.1)
Hypersensitivity						
Any adverse events	5 (50.0)	3 (15.0)	8 (26.7)	3 (3.0)	28 (6.7)	92 (19.4)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.7)	5 (1.1)
Gouty Arthritis						
Any adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (7.1)	49 (11.7)	94 (19.8)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	28 (6.7)	69 (14.6)
Renal Dysfunction						
Any adverse events	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)	9 (9.1)	35 (8.3)	58 (12.2)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (1.2)	6 (1.3)
Blood Disorder						
Any adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	9 (2.1)	13 (2.7)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Cardiovascular System						
Any adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	4 (4.0)	15 (3.6)	47 (9.9)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	4 (1.0)	4 (0.8)
Thyroid Function						
Any adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	2 (2.0)	18 (4.3)	16 (3.4)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	8 (1.9)	3 (0.6)
Rhabdomyolysis						
Any adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (8.1)	29 (6.9)	48 (10.1)
Any adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
出典：［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4.8-1-1～2.7.4.8-8-2］

2.5.5.4.2　部分集団別解析及び内因性要因の検討

TMX-67HK-201/202 試験の結果を用いて、性別、年齢、肝機能、腎機能、及び投与前検査時の血清尿酸値を、本剤投与による安全性プロファイルに影響しうる内因性要因として検討した結果、全体及び PT 別の有害事象の発現割合に内因性要因による大きな差は認められなかった。なお、腎機能低下の程度に伴って有害事象の発現割合が増加する傾向は、成人併合解析結果と同様に TMX-67HK-201/202 試験でも認められなかった。詳細は［2.7.4.5.1 項］に示した。

2.5.5.5　臨床検査

臨床検査値のいずれの項目でも、測定値の平均値又は中央値及び投与前検査からの変化量の平均値又は中央値の推移、基準値外となった被験者の割合に特筆すべき傾向は認められなかった。

臨床的に重要な値が 2 名以上に認められた項目とその発現割合は、血液学的検査では、ヘマトクリット値［16.7%（5/30 名）］、血液生化学検査では、P（高値）［33.3%（10/30）］、尿素窒素［20.0%（6/30 名）］、LDL コレステロール［10.0%（3/30 名）］、総コレステロール、クレアチニン、及び ALT［各 6.7%（2/30 名）］、尿検査では、蛋白及び潜血［各 10.0%（3/30 名）］、糖［6.7%（2/30 名）］であった。臨床的に重要な値のうち、1 名に認められた ALT の高値は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」として報告されたが、それ以外は有害事象と判断されなかった［2.7.4.3 項］。

2.5.5.6　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

バイタルサインのいずれの項目でも、測定値の平均値又は中央値及び投与前検査からの変化量の平均値又は中央値の推移に特筆すべき傾向は認められなかった。

バイタルサインで臨床的に重要な値が 2 名以上に認められた項目とその割合は、拡張期血圧（低値）［20.0%（6/30 名）］、収縮期血圧（低値）［6.7%（2/30 名）］であった。

臨床的に重要な値のうち有害事象と判断された項目はなかった。

体重 40 kg 以上の被験者 1 名で体重減少が有害事象として報告された。当該事象の治験薬との因果関係は否定された。

体重 40 kg 以上の被験者 1 名で心電図異常が有害事象として報告された。当該事象の治験薬との因果関係は否定されなかった［2.7.4.4 項］。

2.5.5.7　その他の安全性における論点

2.5.5.7.1　薬物相互作用

本承認申請に際して新たな薬物相互作用試験は実施していない。成人を対象とした薬物相互作用試験の結果は初回承認申請資料［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.4.5.3 項］を参照。

2.5.5.7.2　妊娠及び授乳時の使用

TMX-67HK-201/202 試験では、妊娠中又は妊娠している可能性のある患者、妊娠を希望する患者、及び授乳中の患者は対象とせず、試験期間中に妊娠は認められなかった。

2.5.5.7.3　過量投与

TMX-67HK-201/202 試験では、過量投与は報告されなかった。

初回承認申請資料［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.4.5.5 項］に示したとおり、成人を対象とした試験では、最大で 300 mg までの投与実績があるが、高用量投与に起因したと考えられる有害事象の発現は認められず、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推察された。

2.5.5.7.4　薬物乱用

TMX-67HK-201/202 試験では、薬物乱用の報告はなかった。

初回承認申請資料［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.4.5.6 項］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。

2.5.5.7.5　離脱症状及び反跳現象

TMX-67HK-201/202 試験では、本剤の離脱作用及び反跳作用に関連する有害事象の発現は報告されなかった。

2.5.5.7.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害との関連性が考えられる SOC「神経系障害」及び SOC「精神障害」の発現割合は、TMX-67HK-201/202 試験ではそれぞれ 16.7%（5/30 名）及び 3.3%（1/30 名）であった。いずれの有害事象も本剤との因果関係は否定され、成人［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.4.5.8 項］と同様に、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害との関連性が考えられる有害事象は認められなかった。

2.5.5.8　市販後データ

再審査期間中に、小児（15 歳未満）への投与は 113 例収集されたが、そのうち副作用は 1 例 2 件（下痢、排便回数増加）であった。

再審査期間中に本剤の安全性を検討した結果、新たな懸念はなかった。

2.5.5.9　安全性評価のまとめ

TMX-67HK-201/202 試験では、有害事象の発現割合は全体で 93.3%（28/30 名）であり、体重別で特筆すべき差は認められなかった。副作用の発現割合は全体で 16.7%（5/30 名）であり、体重 40 kg 以上の被験者のみで認められていたが、体重 41.4～94.3 kg と幅があり、特定の傾向は認められなかった。

発現割合が高かった（発現割合が 10%以上）有害事象（PT）は、上咽頭炎、ざ瘡、アレルギー性鼻炎、及び悪心であったが、すべて治験薬との因果関係が否定された。

発現した副作用（PT）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、及び心電図異常［各 3.3%（1/30 名）］であった。なお、発現した副作用はいずれも、重症度が高度の事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った事象ではなかった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象の発現割合はそれぞれ全体で 3.3%（1/30 名）であり、共に同一被験者で認められた代謝症候群（1 名 1 件）であった。当該事象の治験薬との因果関係は否定された。

既承認である成人「痛風、高尿酸血症」適応での安全性検討事項をもとに肝機能障害、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、及び横紋筋融解症を特に注目すべき有害事象とした。このうち、肝機能障害、過敏症、腎機能障害、血液障害、心血管系の事象、及び甲状腺機能に関する事象関連の有害事象が発現したが、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った事象、及び重症度が高度の事象ではなかった。特に注目すべき有害事象のうち、副作用と判断されたのは、肝機能障害関連の有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心血管系の事象関連の有害事象の心電図異常、及び甲状腺機能に関する事象関連の有害事象の甲状腺機能亢進症で、いずれも発現割合は各 3.3%（1/30 名）であった。

TMX-67HK-201/202 試験の被験者数は少なく、評価に限界があるものの、小児に対する安全性上の懸念は認められなかった。

また、有害事象及び副作用の発現状況を、成人を対象とした試験と比較した結果、小児と成人で特筆すべき差は認められなかった。

以上より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に本剤を体重 40 kg を境とした用法・用量で 52 週間反復経口投与した際に、小児特有の新たな安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であった。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

高尿酸血症は、発症初期は特に臨床症状はない（無症候性高尿酸血症）ものの、高尿酸血症が長期間無治療又は十分な治療が行われないと、痛風（痛風関節炎や痛風結節）が発症し、激しい痛みや関節機能の低下によって歩行が困難になるなど、日常生活が著しく障害される。2.5.1.1.2.1 項に記載のデータベース調査の結果、小児の痛風・高尿酸血症の患者数は少ないものの基礎疾患を有する患者を中心に認められる。基礎疾患としては腎疾患が最も多く、次いで、メタボリックシンドローム、心血管系疾患の順序で多かった。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り、稀ではあるが、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。血清尿酸値が高いほど将来の痛風関節炎の発症率が高いことはよく知られており、小児期の高尿酸血症を適切に治療しなかった場合は、成人期にかけて重篤な痛風に移行すると考えられる。

詳細は 2.5.1.1 項に示した。

2.5.6.1.2　現行の治療

「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 [9]。実臨床での小児に対する尿酸降下薬の用法・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、血清尿酸値が適切にコントロールされていないのが現状である。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。

詳細は 2.5.1.2 項に示した。

2.5.6.2　ベネフィット

（1）本剤は、成人と同様に、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対して治療目標値（6.0 mg/dL 以下）まで血清尿酸値を低下させることができ、その効果を長期にわたって維持することができる。

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした非盲検、非対照、多施設共同試験（TMX-67HK-201 試験）において、登録前検査時の体重ごと（40 kg 未満、40 kg 以上）に投与量を設定し、低用量から中用量に増量後は、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量した。その結果、血清尿酸値は経時的に低下し、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は経時的に上昇し、投与後 34 週まで血清尿酸値の低下作用が維持された。主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、FAS を対象とした主要解析（LOCF 解析）では、全体（30 名）で 63.3%（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%を上回ったことから、本剤が痛風を含む高尿酸血症の小児患者にも有効であることが示された。

体重別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、40 kg 未満の被験者（10 名）で 60.0%（26.2%～87.8%）、40 kg 以上の被験者（20 名）で 65.0%（40.8%～84.6%）であり、各体重のカテゴリーで同様の達成割合であった。

また、TMX-67HK-201 試験では、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に投与量を漸増する治験デザインとしたため、期待する治療効果は、強制漸増投与であった成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の治療効果とした。その結果、TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合、血清尿酸値、及び血清尿酸値変化率のいずれも成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であり、成人と同程度の血清尿酸値の低下作用が認められたと考える。

投与前検査時の血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上のサブグループでは 9.0 mg/dL 未満のサブグループに比べて、投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は低かったが、血清尿酸値変化率は高く、各カテゴリーの投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は 6.0 mg/dL 以下であった。その他の背景因子では、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合及び血清尿酸値変化率に明らかな関連は認められなかった。

TMX-67HK-201 試験の継続投与試験である TMX-67HK-202 試験では、TMX-67HK-201 試

験の最終用量の本剤を継続して 18 週間（TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週間）反復経口投与した。その結果、投与開始後 52 週まで血清尿酸値の低下作用が維持された。また、体重別でも全体と同様の結果が得られた。

以上より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に本剤を体重 40 kg を境とした用法・用量で反復経口投与することにより、臨床的に意義のある血清尿酸値低下作用が認められ、治療目標（血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下）を達成し、長期にわたり維持することが可能である。小児期の高尿酸血症を適切に治療することで、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。

（2）本剤は、成人と同様に、軽度から中等度の腎機能低下患者に対して、腎機能正常者と同等の有効性を示し、かつ腎機能低下の程度に応じた用量調節も必要ない。

腎機能低下の程度について eGFR を基準に 4 つのカテゴリーに分類し、血清尿酸値、投与開始後 26 週又は 26 週以降 52 週までの変化率及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合についてサブグループ解析を行った。カテゴリーは eGFR を基準に、腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2 以上）、軽度低下（60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）、中等度低下（30 mL/min/1.73 m^2 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）、重度低下（30 mL/min/1.73 m^2 未満）とした。なお、重度低下の被験者は小児患者を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）には含めなかった。その結果、軽度から中等度の腎機能低下の被験者では、投与開始前の血清尿酸値が高かったが、26 週の血清尿酸値の平均値が 6.0 mg/dL 以下となり、投与開始前に対する血清尿酸値変化率は腎機能正常の被験者と同様であった。小児での軽度から中等度の腎機能低下の程度別の血清尿酸値変化率は、成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値又は 40 mg/日群と同様の値であった。また、小児での長期投与においても 26 週時点と同様に血清尿酸値、投与開始前に対する血清尿酸値変化率、及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は維持され、腎機能低下の程度による明らかな差は認められなかった。以上より、被験者数が少なく評価に限界があるものの、小児でも成人と同様に、軽度から中等度の腎機能低下患者に対して、腎機能の低下に応じて投与量を調節することなく、腎機能正常者と同等に血清尿酸値を長期にわたりコントロールできることが示唆された。

安全性については、被験者数が少なく評価に限界があるものの、小児でも腎機能低下の程度による有害事象の発現割合の上昇及び特有の有害事象の発現は認められなかった。

また、PPK 解析の結果から、体重で補正した CL/F はそれぞれの腎機能区分（正常、軽度低下、及び中等度低下）で小児患者と成人集団で明らかな差はなかったことから、腎機能低下時の曝露量の増加率は小児と成人で同程度となることが示唆された。

以上より、本剤は成人と同様に、小児の軽度から中等度の腎機能低下患者に対して、腎機能正常者と同等の有効性を示し、かつ安全性及び薬物動態の観点からも腎機能低下の程度に応じた用量調節も必要なく使用できると考えた。

2.5.6.3　リスク

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした非盲検、非対照、多施設共同試験（TMX-67HK-201 試験）において、本剤を 34 週間漸増しながら反復投与し、TMX-67HK-201 試験の継続投与試験である TMX-67HK-202 試験では、TMX-67HK-201 試験の最終用量の本剤を継続して 18 週間（TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週間）反復経口投与した。その結果、小児の被験者数は少なく、評価に限界があるものの、有害事象の発現状況に成人と大きな差は認められず、新たな安全性の懸念は確認されなかった。成人（痛風・高尿酸血症適応）では、重要な特定されたリスクとして「肝機能障害」、「過敏症」、及び「痛風関節炎」、重要な潜在的リスクとして「腎機能障害」、「血液障害（血小板減少、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」を設定している。TMX-67HK-201 及び 202 試験で、これらのリスクを特に注目すべき有害事象として評価した結果、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、その他のリスクについても成人と同等の発現状況であった。そのため、小児に特有のリスクはないと考えるが、成人と同様のリスクに留意する必要がある。

以上より、小児の痛風・高尿酸血症の患者における本剤のリスクは、既承認（成人）と同様、添付文書での注意喚起で管理可能であると考える。

成人では、「重度の腎機能障害のある患者」及び「肝機能障害のある患者」を対象とした臨床試験を実施しておらず、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起している。小児を対象とした TMX-67HK-201 試験でも、腎機能の重度低下（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）の患者、肝機能低下（AST、ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超える）の患者を除外している。TMX-67HK-201 及び 202 試験では、TMX-67HK-201 試験の除外基準に抵触しない範囲の腎機能障害及び肝機能障害について安全性の懸念は認められず、忍容性は良好であったが、被験者数が少なく情報が不足しているため、成人同様に添付文書で注意喚起し市販後に情報を収集する予定である。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

高尿酸血症は、長期間無治療又は不十分な治療の下に置かれると、痛風（痛風関節炎や痛風結節）を発症し、日常生活が著しく障害されるため、血清尿酸値をコントロールし、痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症を予防することが重要である。小児の痛風・高尿酸血症の患者数は少なく基礎疾患を有する患者を中心に認められるが、小児の「痛風・高尿酸血症」に対する用法・用量が設定された尿酸降下薬はなく、本剤を含め尿酸降下薬が適応外使用されている。しかし、小児の適切な用法・用量が確立していないことにより、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対し、血清尿酸値が適切にコントロールされていないのが現状である。

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした非盲検、非対照、多施設共同試験（TMX-67HK-201 試験）において、体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）に用法・用量を設定して本剤を 34 週間投与した。その結果、本剤の投与により、血清尿酸値の平均値は経時的に低下し、投与開始後 18 週以降で治療目標である 6.0 mg/dL 以下となった。血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は経時的に上昇し、主要評価項目である投与開始後 26 週の達成割合（95%信頼区間）は、全体（30 名）で 63.3%

（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、各体重のカテゴリーでも同様の達成割合であった。主要評価項目のほか、達成割合の点推定値、血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率、サブグループ解析の結果から、総合的に有効性を示すことができた。投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合、血清尿酸値、及び血清尿酸値変化率のいずれも成人を対象とした試験の 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であり、成人と同程度の血清尿酸値の低下作用が認められたと考える。対照群はないものの、無治療で高尿酸血症の患者の血清尿酸値が低下する可能性は低く、既存の医療情報データベースからも尿酸降下薬処方患者で血清尿酸値を下げきれていなかったことを勘案すると、TMX-67HK-201 試験の結果は臨床的な意義のある尿酸降下作用（血清尿酸値 6.0 mg/dL までの低下）を示し、症例数は少ないものの治療効果の一貫性も示唆された。また、TMX-67HK-201 試験の継続投与試験である TMX-67HK-202 試験で TMX-67HK-201 試験の最終用量の本剤を 18 週間継続して投与することにより、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算して 52 週まで血清尿酸値の低下作用が維持された。

本剤の 52 週間の投与により重要な有害事象の発現頻度は低く、臨床上問題となるようなリスクは確認されなかった。有害事象の発現状況に成人と大きな差は認められず、小児に特有のリスクはないと考えられた。

以上より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対して、体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）に投与量を設定し、血清尿酸値に応じて漸増投与することで治療目標の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成し、長期にわたり血清尿酸値の低下作用が維持された。小児期から血清尿酸値をコントロールすることで将来的な痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症リスクを回避できることが期待され、このベネフィットは生じ得るリスクの重篤性を勘案しても臨床的意義があると考えられる。本剤の小児に対する投与はベネフィットがリスクを上回ると考え、「痛風、高尿酸血症」への適応を小児に拡大する承認申請をすることとした。

2.5.7　参考文献

1）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 第 3 版. 診断と治療社; 2018.

2）Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):908-11.

3）Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. Adv Ther. 2015;32(1):31-41.

4）Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med. 1987;82(3):421-6.

5）Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J

Rheumatol. 2000;27(6):1501-5.
6）Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004;51(3):321-5.
7）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.
8）Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, et al. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. BMC Pediatr. 2020;20(1):481.
9）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.
10）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）
11）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.
12）八重樫幸典, 西田淳, 江原茂, 佐藤孝, 小山耕太郎, 嶋村正. 腫瘍様の画像所見を呈した痛風の小児例. 日本整形外科学会雑誌. 2011;85(6):S960.
13）日本先天代謝異常学会編集. 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. 診断と治療社; 2019.
14）山本徹也. 未成年者における高尿酸血症・痛風の患者教育. 高尿酸血症と痛風. 2007;15(1):66-8.
15）菊池透. 高尿酸血症の病態，疫学と管理. 小児科. 2016;57(10):1229-32.
16）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.
17）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.
18）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.
19）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.
20）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.
21）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.

22）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.

23）Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H. Serum uric acid control for prevention of gout flare in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a retrospective cohort study of health insurance claims and medical check-up data in Japan. Ann Rheum Dis. 2021;80(11):1483–90.

24）慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究. CKD ステージ G3b～5 診療ガイドライン 2017（2015 追補版）. 日本腎臓学会誌. 2017;59(8):1093-216.

25）日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集. 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版; 2019.

26）日本肥満学会編集. 小児肥満症診療ガイドライン 2017. ライフサイエンス出版; 2017.

27）日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 第 2 版. メディカルレビュー社; 2010.

28）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; 2021 Aug.

29）Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. J Biol Chem. 2003;278(3):1848-55.

30）文部科学省. 令和 2 年度学校保健統計調査の公表について. Available from: https://www.mext.go.jp/content/20210728-mxt_chousa01-000013187_1.pdf