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

2.7 臨床概要

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 分析法 4
2.7.1.1.1.1 ヒト血漿中フェブキソスタット濃度測定法のバリデーション 4
2.7.1.1.1.2 実試料分析の精度管理 5
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 6
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 6
2.7.1.4 付録 6

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ISR	incurred sample reanalysis	定量値の再現性確認のための実試料の再分析
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
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
QC	quality control	精度管理

2.7.1　生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1　背景及び概観

本邦において、TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）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。

本承認申請は、本剤の「痛風、高尿酸血症」への適応を小児に拡大することを目的とし、小児に対する用法・用量の追加、並びにフェブリク®錠 10 mg の割線錠への規格変更を行うための製造販売承認事項一部変更承認申請である。

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 試験では、血漿中フェブキソスタット濃度を測定し、その分析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、本分析法の妥当性及び再現性を確認した［2.7.1.1.1 項］。

2.7.1.1.1　分析法

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、LC-MS/MS を用いた。本分析法のバリデーション試験及び実試料分析は[redacted]で実施した。

2.7.1.1.1.1　ヒト血漿中フェブキソスタット濃度測定法のバリデーション

本分析法では、ヒト血漿試料をアセトニトリルで除タンパクし、液体クロマトグラフィーで分離後、エレクトロスプレーイオン化法で発生させたフェブキソスタット及びその内部標準物質の陽イオンを多重反応モニタリング（multiple reaction monitoring：MRM）により検出した。ヒト血漿中フェブキソスタット濃度は、重み付け $1/X^2$ の一次回帰式で作成した検量線より算出した。バリデーションで評価した各種パラメータ（選択性、真度、精度、マトリックス効果、回収率、キャリーオーバー、希釈妥当性、安定性）はいずれも判定基準を満たし、定量範囲 0.5～500 ng/mL での本分析法の妥当性を確認した。本分析法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1　ヒト血漿中フェブキソスタット濃度分析法のバリデーション結果

試験報告書番号 ［CTD 資料番号］		NB18051V ［5.3.1.4-1］
分析方法（検出モード）		LC-MS/MS（MRM、陽イオン検出）
マトリックス（抗凝固剤）		ヒト血漿（ヘパリンナトリウム）
前処理法		アセトニトリルによる除タンパク
定量範囲		0.5～500 ng/mL
回帰モデル		一次回帰（重み付け：$1/X^2$）
選択性 [a]		フェブキソスタット及び内標準物質の保持時間に妨害ピークなし。
真度（%） [b]	分析単位内	99.7～106.6%
	分析単位間	99.9～103.4%
精度（%） [b]	分析単位内	0.7～4.6%
	分析単位間	1.6～4.2%
マトリックス効果 [a] （マトリックスファクター）		平均値の範囲：0.997～1.06 精度：2.1～8.7%
回収率		98.7～106.5%
キャリーオーバー		影響なし
希釈妥当性		100 倍希釈まで
安定性	標準原液及び 標準溶液 [c]	24 時間（室温） 31 日間（4°C）
	前処理後試料	72 時間（4°C）
	凍結融解	5 回（-20°C／室温）
	短期保存	24 時間（室温）
	長期保存	181 日（-20°C）

a）日本人 6 名及び外国人 6 名（男女各 3 名）の個体別血漿で評価した。
b）4 濃度の QC 試料（0.5 ng/mL、1 ng/mL、50 ng/mL、400 ng/mL）のうちの最小値と最大値を記載した。
c）本申請に係らない剤形追加の開発の際に実施したバリデーション（試験報告書番号：NB11077V）［5.3.1.4-2］の結果を引用した。

2.7.1.1.1.2　実試料分析の精度管理

TMX-67HK-201 及び 202 試験の実試料分析では、分析単位ごとに 3 濃度の QC（quality control）試料を実試料と共に測定した。採用基準を満たしたすべての分析単位の QC 試料の平均真度及び精度を表 2.7.1-2 に示した。いずれの濃度でも平均真度は理論値の±15.0%以内、精度は 15.0%以内であった。

表 2.7.1-2　QC 試料の分析結果

臨床試験番号	測定報告書番号	QC 試料の 分析数	QC 試料全体の 平均真度	QC 試料全体の 精度
TMX-67HK-201	NB18107D TMX-67HK-201	各濃度 34 本 (1、50、400 ng/mL)	1 ng/mL：　102.6% 50 ng/mL：　100.6% 400 ng/mL：　98.8%	1 ng/mL：　10.5% 50 ng/mL：　3.4% 400 ng/mL：　3.4%
TMX-67HK-202	NB18107D TMX-67HK-202	各濃度 28 本 (1、50、400 ng/mL)	1 ng/mL：　100.0% 50 ng/mL：　100.0% 400 ng/mL：　98.3%	1 ng/mL：　4.5% 50 ng/mL：　3.1% 400 ng/mL：　3.3%

ISR（incurred sample reanalysis）は、実試料総数の 10%以上を評価した。初回分析値と再分析値の乖離度を表 2.7.1-3 に示した。いずれの試験でも 3 分の 2 以上の試料で乖離度は±20.0%以内であった。

表 2.7.1-3　ISR の結果

臨床試験番号	測定報告書番号	ISR 試料数／全測定試料数（ISR 割合）	乖離度	乖離度が±20.0%以内の割合
TMX-67HK-201	NB18107D TMX-67HK-201	26／260 （10.0%）	−13.5～11.9%	100%
TMX-67HK-202	NB18107D TMX-67HK-202	6／52 （11.5%）	−2.8～4.9%	100%

以上の結果より、実試料分析における分析法及び測定値の妥当性及び再現性を確認した。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

該当なし

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.2　臨床薬理の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 小児を対象とした国内臨床試験 7
2.7.2.2.1.1 TMX-67HK-201 試験 7
2.7.2.2.1.2 TMX-67HK-202 試験 9
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
2.7.2.3.1 国内臨床試験データを用いた TMX-67 の母集団薬物動態解析 10
2.7.2.3.1.1 被験者背景及び血漿中フェブキソスタット濃度 10
2.7.2.3.1.2 TMX-67 の母集団薬物動態モデルの構築及び適格性評価 12
2.7.2.3.1.3 TMX-67 の薬物動態パラメータに対する共変量の影響 14
2.7.2.3.1.4 TMX-67HK-201 及び 202 試験における日本人の小児患者の薬物動態 16
2.7.2.3.1.5 日本人の小児患者と成人集団における TMX-67 の薬物動態の比較 17
2.7.2.3.2 TMX-67 の薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響 20
2.7.2.3.2.1 内因性要因の影響 21
2.7.2.3.2.2 外因性要因の影響 23
2.7.2.4 特別な試験 23
2.7.2.5 付録 23

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
ALAG1	lag time	吸収遅延時間、ラグタイム
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
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
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
CV	coefficient of variation	変動係数
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FOCE-INTER	first-order conditional estimation with interaction	相関を考慮した条件付き 1 次近似
IQR	interquartile range	四分位範囲（第 3 四分位数 − 第 1 四分位数）
Ka	first-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
pc-VPC	prediction corrected-visual predictive check	母集団予測値で補正した視覚的事後予測性能評価
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q/F	apparent inter-compartment clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
RSE	relative standard error	相対標準誤差
SE	standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	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
V2/F	apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V3/F	apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
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
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.2　臨床薬理の概要

2.7.2.1　背景及び概観

本邦において、TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）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。

本承認申請は、本剤の「痛風、高尿酸血症」への適応を小児に拡大することを目的とし、小児に対する用法・用量の追加、及びフェブリク®錠 10 mg の割線錠への規格変更を行うための製造販売承認事項一部変更承認申請である。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、痛風を含む高尿酸血症の小児患者における本剤の PK の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。TMX-67HK-201 試験は、日本人の痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤を 34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、及び薬物動態を評価した、非盲検、非対照、多施設共同、国内第 II 相臨床試験である。海外では本剤の小児適応を目的とした臨床開発が実施されていないことを考慮し、TMX-67HK-201 試験での本剤の用法・用量は、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（TMX-67-ﾔ*、ﾌ*、及びｶ*試験）のデータを併合した母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001］に基づいて、小児の PK を 2 つの体重区分（40 kg 未満、40 kg 以上）で層別してシミュレーションした結果より設定した。TMX-67HK-201 試験の継続投与試験である TMX-67HK-202 試験では、日本人の痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤を TMX-67HK-201 試験とあわせて 52 週間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を評価した。

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 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 5 試験のデータを併合した PPK 解析［5.3.3.5-2　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-002］、さらに、TMX-67HK-202 試験も含めた計 6 試験のデータを併合した PPK 解析［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003］を実施した。

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）のデータを用いて実施した［2.7.3.3 項］。

表 2.7.2-1　日本人の痛風を含む高尿酸血症の小児患者の薬物動態評価に用いた臨床試験一覧

試験番号 報告書番号 資料区分	試験の相 実施国	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	PK 評価項目	PK 評価対象集団 [a)]	PK 評価時点 [b)]
TMX-67HK-201 5.3.5.2-1 評価資料	第 II 相 日本	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	血漿中フェブキソスタット濃度	30 名 （体重 40 kg 未満：10 名、40 kg 以上：20 名）	2、10、18、及び 26 週の投与後 18～30 時間（トラフ付近）、6、14、22、及び 30 週の投与後 5～10 時間（変曲点付近）、34 週の投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）
TMX-67HK-202 5.3.5.2-2 評価資料	第 II 相 日本	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	血漿中フェブキソスタット濃度	27 名 （体重 40 kg 未満：10 名、40 kg 以上：17 名）	42 及び 52 週の投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、又は投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）[c)]
TMX-67-ヤ* 5.3.1.1-1 参考資料	第 I 相 日本	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	血漿中及び尿中のフェブキソスタット、酸化代謝物、グルクロン酸抱合体の各 PK パラメータ	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	薬物動態試験： 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、及び 96 時間 食事の影響試験： 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、48、72、及び 96 時間
TMX-67-フ* 5.3.3.1-1 参考資料	第 I 相 日本	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 を絶食下に単回経口投与	血漿中及び尿中のフェブキソスタット、グルクロン酸抱合体、及び酸化代謝物濃度、並びに PK パラメータ	本剤 80、120、及び 160 mg：各 6 名	投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、及び 48 時間

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-1　日本人の痛風を含む高尿酸血症の小児患者の薬物動態評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号 報告書番号 資料区分	試験の相 実施国	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	PK 評価項目	PK 評価対象集団 a)	PK 評価時点 b)
TMX-67-カ* 5.3.3.1-2 参考資料	第 I 相 日本	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	血漿中及び尿中のフェブキソスタット、グルクロン酸抱合体、及び酸化代謝物濃度による PK パラメータ	1 日 1 回群：本剤 40、80、120、及び 160 mg/日：各 6 名 1 日 2 回群：本剤 40、80、及び 120 mg/日：各 6 名	1 日 1 回群： 投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、及び 14 時間後（Day 1、7） Day 1 投与後 16 時間（Day 2） 投与前（Day 2～6） 最終投与後 16、24、及び 48 時間（Day 8 以降） 1 日 2 回群： 朝投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10（夕投与前）、11、12、及び 14 時間後（Day 1、7） Day 1 朝投与後 16 時間（Day 2） 朝投与前（Day 2～6） 最終朝投与後 16、24、及び 48 時間（Day 8 以降）
TMX-67-ウ* 5.3.3.3-1 参考資料	第 I 相 日本	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	血漿中及び尿中のフェブキソスタット、酸化代謝物、及びグルクロン酸抱合体濃度、並びに各 PK パラメータ フェブキソスタット血漿蛋白結合率	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 d)	投与開始前日 投与前（Day 2、5） 投与前、投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、及び 24 時間後（Day 7）

a）PPK 解析の対象とした被験者数（除外前）を示した。
b）血漿中フェブキソスタット濃度の評価時点を示した。
c）採血時点の詳細は、2.7.2.2.1.2 項に示した。
d）症例登録時のクレアチニンクリアランス（CLcr）に基づいて下記の分類とした。
腎機能正常群：80 mL/min ≤ CLcr、軽度腎機能低下群：50 mL/min ≤ CLcr < 80 mL/min、中等度腎機能低下群：30 mL/min ≤ CLcr < 50 mL/min

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

小児を対象とした TMX-67HK-201 及び 202 試験の概要を本項に示す。PPK 解析に用いた成人を対象とした 4 試験（TMX-67-ｳ*、ﾔ*、ﾌ*、及びｶ*試験）の PK に関する結果は初回承認申請資料に示した［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.1 項、2.7.2 項］。

2.7.2.2.1　小児を対象とした国内臨床試験

2.7.2.2.1.1　TMX-67HK-201 試験

TMX-67HK-201 試験は、日本人の 6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症の小児患者 30 名を対象に、本剤を体重区分に応じた用量（登録前検査時の体重 40 kg 未満の患者に対して 5～30 mg、体重 40 kg 以上の患者に対して 10～60 mg）で、1 日 1 回 34 週間漸増しながら反復経口投与したときの有効性、安全性、及び薬物動態を評価した、非盲検、非対照、多施設共同試験である。TMX-67HK-201 試験の治験デザインを図 2.7.2-1 に示す。投与開始日を Day 1 とし、6 週（Day 42）まで低用量、7 週（Day 43）～14 週（Day 98）では中用量とした。15 週（Day 99）～22 週（Day 154）及び 23 週（Day 155）～34 週（Day 238）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。

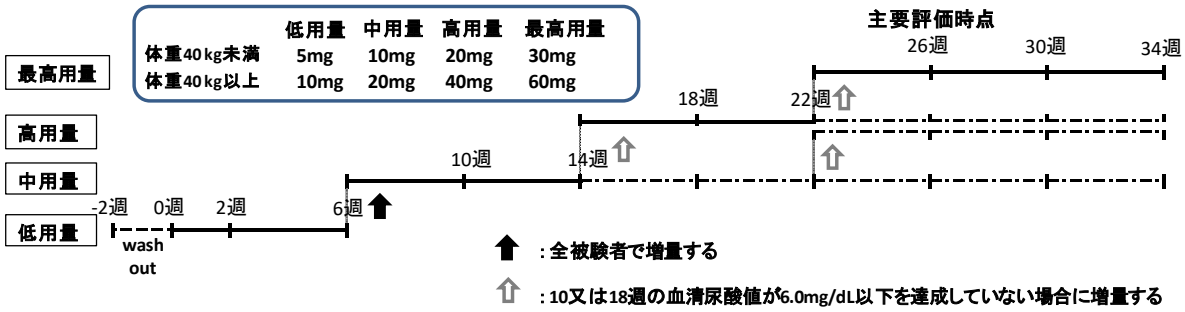


図 2.7.2-1　治験デザイン（TMX-67HK-201 試験）

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　図 9-1］

本試験での本剤の用量設定は、一般的に小児の PK パラメータが成人の PK パラメータからアロメトリックモデルにより推定できること [1)、2)] を踏まえて、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（TMX-67-ﾔ*、ﾌ*、及びｶ*試験）のデータを併合した PPK 解析の結果に基づいている。すなわち、当該 PPK 解析の最終モデルを用いて小児における PK をシミュレーションした結果、体重 15～40 kg の小児に本剤を 5、10、20、及び 30 mg の用量で、並びに体重 40～65 kg の小児に本剤を 10、20、40、及び 60 mg の用量で食後に 1 日 1 回反復経口投与したとき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（$AUC_{\tau,ss}$）は、成人に本剤を 10、20、40、及び 60 mg の用量で同用法にて投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ と同程度となることが予測された（図 2.7.2-2）。また、成人に本剤 60 mg を投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ と比較して、体重 15 kg の小児に本剤 30 mg を投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 147%及び 136%、体重 40 kg の小児に本剤 60 mg を投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ はそれぞれ 126%及

び 130%と、成人の曝露量よりも高くなる傾向が予測されたが（表 2.7.2-2）、いずれの投与条件においても成人で忍容性が確認されている曝露量の実績（TMX-67-カ*試験で健康成人に本剤 160 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ は 5085.12 ± 1274.84 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ は 23061.50 ± 3625.29 ng·h/mL）の範囲内であった。これらの結果に基づき、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ことによって、小児患者で成人集団とおおむね同程度の曝露量を得ることは可能であると判断し、本用量を設定した［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001］。

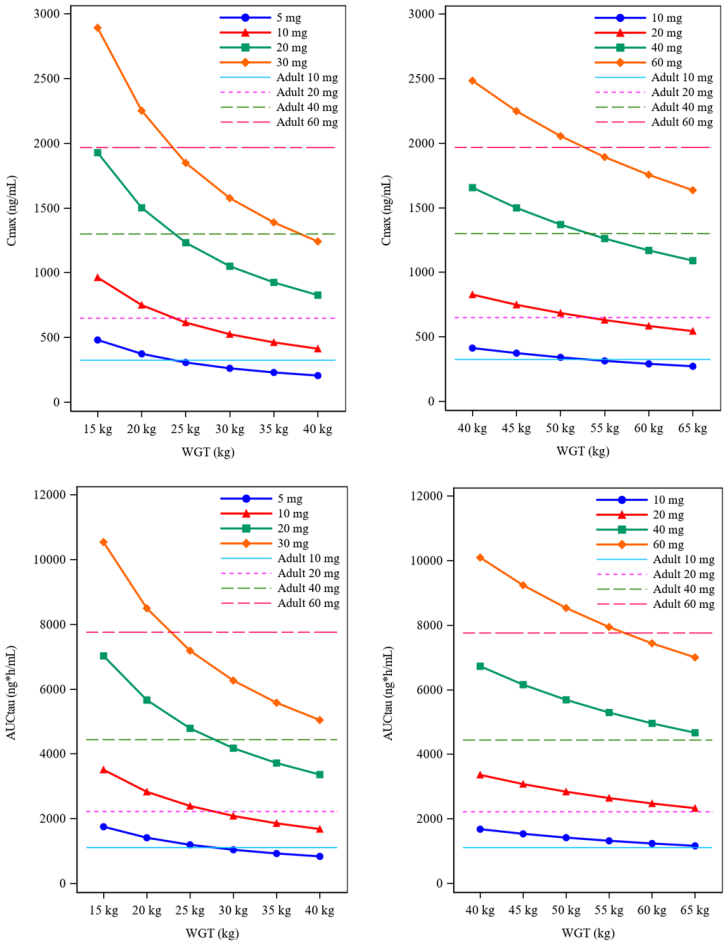


図 2.7.2-2　TMX-67HK-201 試験の TMX-67 の用量設定に関する成人から小児への外挿（定常状態での曝露量と体重の関係性のシミュレーション結果）

左図：体重 40 kg 未満の小児に本剤を 5、10、20、及び 30 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（上段：$C_{max,ss}$、下段：$AUC_{\tau,ss}$）
右図：体重 40 kg 以上の小児に本剤を 10、20、40、及び 60 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（上段：$C_{max,ss}$、下段：$AUC_{\tau,ss}$）
成人の定常状態での曝露量は、TMX-67-カ*試験で健康成人男性に TMX-67 を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの曝露量を引用又は比例計算により算出した。
各プロットは母集団予測値を用いて算出した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ を示す。
出典：［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001　図 10］

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.2-2　TMX-67HK-201 試験の TMX-67 の用量設定に関する成人から小児への外挿
（定常状態での成人に対する小児の曝露量比のシミュレーション結果）

小児体重 15～40 kg	$C_{max,ss}$				$AUC_{\tau,ss}$			
	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg
15 kg	148	148	148	147	158	158	158	136
20 kg	115	116	116	114	128	128	128	110
25 kg	95	95	95	94	108	108	108	93
30 kg	81	81	81	80	94	94	94	81
35 kg	71	71	71	71	84	84	84	72
40 kg	64	64	64	63	76	76	76	65
対照成人投与量	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg

小児体重 40～65 kg	$C_{max,ss}$				$AUC_{\tau,ss}$			
	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
40 kg	127	127	127	126	152	152	152	130
45 kg	115	115	115	114	139	139	139	119
50 kg	105	105	105	104	128	128	128	110
55 kg	97	97	97	96	119	119	119	102
60 kg	90	90	90	89	112	112	112	96
65 kg	84	84	84	83	105	105	105	90
対照成人投与量	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg

成人の各用量での曝露量を 100%とした場合の小児の曝露量の割合（%）を示す。
出典：［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001　表 11］

痛風を含む高尿酸血症の小児患者における本剤の PK を検討するために、本試験では血漿中未変化体濃度が定常状態にあると考えられる時期に、採血を次のとおり分散させて実施した。投与開始後 2、10、18、及び 26 週は投与後 18～30 時間（トラフ付近）に、投与開始後 6、14、22、及び 30 週は投与後 5～10 時間（変曲点付近）に、投与開始後 34 週は投与後 1～3 時間［最高血漿中濃度（C_{max}）付近］に血漿検体を採取した。測定して得られた血漿中フェブキソスタット濃度データを用いて、小児患者及び成人集団のデータ（計 5 試験）を併合した PPK 解析［5.3.3.5-2　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-002］を行った。

2.7.2.2.1.2　TMX-67HK-202 試験

TMX-67HK-202 試験の治験デザインを図 2.7.2-3 に示す。

本試験は、TMX-67HK-201 試験の継続投与試験として、日本人の 6 歳以上 18 歳以下の痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤を TMX-67HK-201 試験とあわせて 52 週間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を検討した非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は、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のうち、代諾者の同意が得られた被験者を対象とし、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。

本試験では、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した投与開始後 42 週及び 52 週（本試験の投与開始後 8 週及び 18 週）の、投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、又は投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）に血漿検体を採取した。検査時点の採血時間（トラフ付近、C_{max} 付近、変曲点付近）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。測定して得られた血漿中フェブキソスタット濃度データを用いて、小児患者及び成人集団のデータ（計 6 試験）を併合した PPK 解析［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003］を行った。PPK 解析の詳細は 2.7.2.3 項に示す。

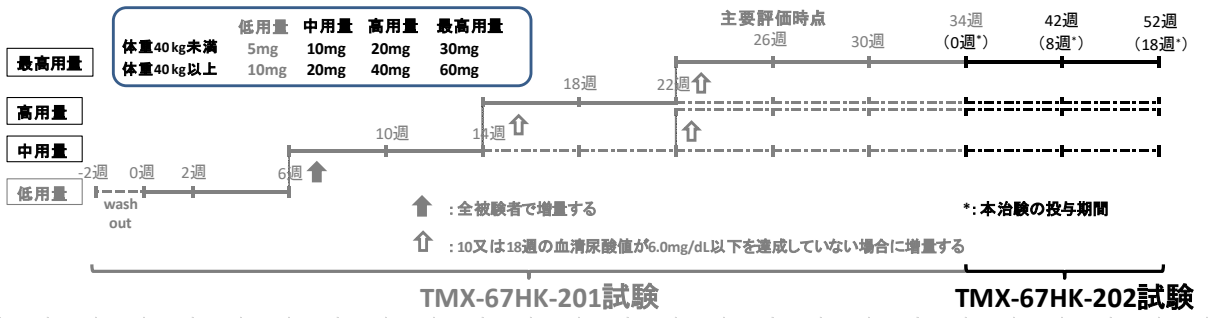


図 2.7.2-3　治験デザイン（TMX-67HK-202 試験）

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　図 9-1］

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　国内臨床試験データを用いた TMX-67 の母集団薬物動態解析

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、小児患者を対象とした国内第 II 相試験（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 PPK 解析を実施した［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003］。

2.7.2.3.1.1　被験者背景及び血漿中フェブキソスタット濃度

PPK 解析のデータセット作成において、解析に適さない被験者及び濃度データを除外した後、各被験者の腎機能区分を推算糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）基準で分類した。腎機能区分は、eGFR（単位：mL/min/1.73 m^2）を基準に 5 つのカテゴリー（90 以上：腎機能正常、60 以上 90 未満：軽度低下、30 以上 60 未満：中等度低下、15 以上 30 未満：重度低下、15 未満：末期腎不全）とした。最終的な PPK 解析のデータセットには、痛風を含む高尿酸血症の小児患者 29 名（体重 40 kg 未満：10 名、体重 40 kg 以上：19 名）及び成人集団 113 名の計 142 名から得られた 2611 点（体重 40 kg 未満の小児患者：110 点、体重 40 kg 以上の小児患者：190 点、成人集団：2311 点）の血漿中フェブキソスタット濃度データを含めた。PPK 解析データセットの被験者背景を表 2.7.2-3 に示す。

体重については、40 kg 以上の小児患者と成人集団で体重の平均値は同程度であったが、中央値は体重 40 kg 以上の小児患者よりも成人集団で大きかった。腎機能については、成人集団に対して小児患者、特に体重 40 kg 未満の小児患者で腎機能低下の被験者の割合が多く、eGFR の平均値及び中央値は体重 40 kg 未満の小児患者、体重 40 kg 以上の小児患者、成人集団の順に小さかった。

表 2.7.2-3　TMX-67 の PPK 解析に用いた被験者背景因子

項目	統計量	小児		成人
		体重 40 kg 未満	体重 40 kg 以上	
被験者数	例数	10	19	113
年齢 (歳)	平均値（標準偏差）	11.8 (2.6)	14.0 (2.1)	30.1 (15.1)
	中央値（最小値~最大値）	11.5 (8～16)	13.0 (9～18)	24.0 (20～72)
性別	男性の例数（割合）	5 (50.0%)	18 (94.7%)	110 (97.3%)
	女性の例数（割合）	5 (50.0%)	1 (5.3%)	3 (2.7%)
体重 (kg)	平均値（標準偏差）	36.2 (3.8)	62.1 (18.7)	63.0 (7.9)
	中央値（最小値~最大値）	36.9 (26.7～39.9)	52.7 (41.1～94.3)	61.3 (48.1～86.5)
腎機能 ［eGFR (mL/min/1.73 m^2)］	平均値（標準偏差）	70.4 (24.6)	88.3 (32.6)	93.1 (23.7)
	中央値（最小値~最大値）	66.4 (41.4～115)	84.1 (33.9～145)	99.5 (20.9～144)
腎機能区分 ［eGFR 基準］	正常の例数（割合）	2 (20.0%)	9 (47.4%)	76 (67.3%)
	軽度低下の例数（割合）	4 (40.0%)	7 (36.8%)	23 (20.4%)
	中等度低下の例数（割合）	4 (40.0%)	3 (15.8%)	12 (10.6%)
	重度低下の例数（割合）	-	-	2 (1.8%)

腎機能は、PPK 解析の中で算出した eGFR を指標とした。腎機能区分は、eGFR（単位：mL/min/1.73 m^2）基準により腎機能正常（90 以上：Grade 1）、軽度低下（60 以上 90 未満：Grade 2）、中等度低下（30 以上 60 未満：Grade 3）、重度低下（15 以上 30 未満：Grade 4）、末期腎不全（15 未満：Grade 5）とした。末期腎不全に該当する被験者はいなかった。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　Appendix 20 改変］

小児患者及び成人集団に本剤を経口投与したときの血漿中フェブキソスタット濃度を、表 2.7.2-1 に示した各試験の用量で補正し、直近投与後時間に対してプロットした散布図を図 2.7.2-4 に示す。小児患者の血漿中フェブキソスタット濃度は、分布のばらつきが比較的大きいものの、体重 40 kg 未満及び 40 kg 以上のいずれの体重区分においても成人集団の血漿中フェブキソスタット濃度とおおむね同程度の分布範囲で経時的に推移した。

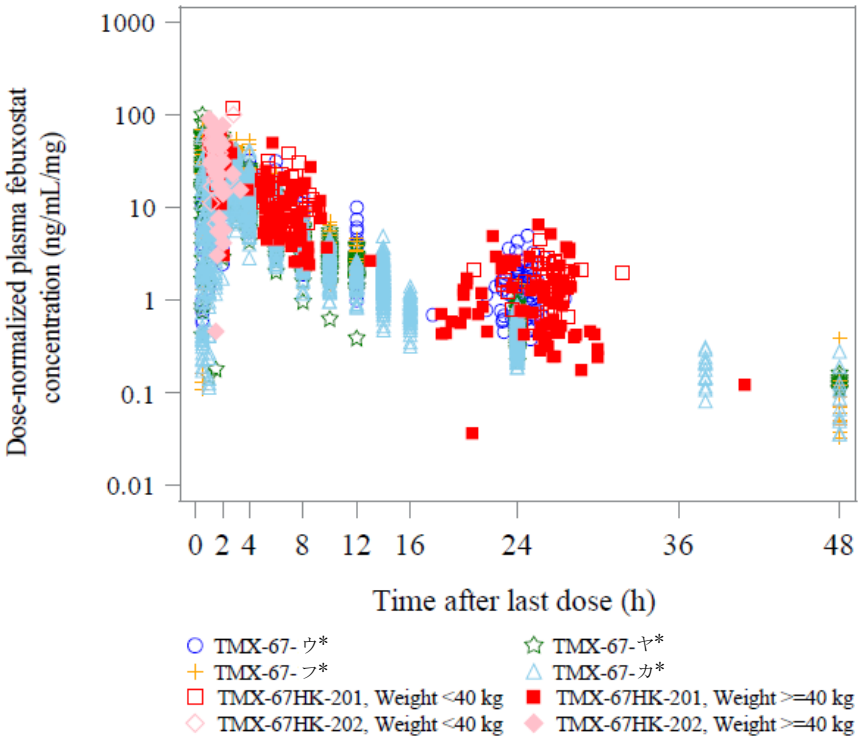


図 2.7.2-4　小児患者及び成人集団における用量で補正した血漿中フェブキソスタット濃度の経時的推移

出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　図 2］

2.7.2.3.1.2　TMX-67 の母集団薬物動態モデルの構築及び適格性評価

PPK 解析は非線形混合効果モデル法を用いて実施した。解析アルゴリズムには、個体間変動パラメータと個体内変動パラメータとの相関を考慮した条件付き 1 次近似（FOCE-INTER）法を用いた。

日本人の小児患者及び成人集団における PPK 解析の基本モデルは、ラグタイム（ALAG1）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で記述した。個体間変動は指数誤差モデルで見かけの全身クリアランス（CL/F）、中央コンパートメントの見かけの分布容積（V2/F）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V3/F）、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）、及び 1 次吸収速度定数（Ka）についてそれぞれ記述し、CL/F - V2/F 間及び Q/F - V3/F 間にそれぞれ共分散を設定した。個体内（残差）変動は指数誤差モデルで記述した。

また、母集団平均 PK パラメータに影響を及ぼしうる共変量候補として、被験者背景因子の分布範囲や因子間の関係性、基本モデルの個体別 PK パラメータの事後推定値と被験者背景因子の関係性、並びに生理学的・薬物動態学的な知見を考慮しながら、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、eGFR、eGFR カテゴリー、及び食事の有無を選定した。変数増加法及び変数減少法を組み合わせたステップワイズ法により最終モデル候補を検討した結果、CL/F に対して体重及び eGFR、バイオアベイラビリティ（F）に対して食事の有無を統計学的に有意な共変量として特定し、PPK 最終モデルに組み入れた。年齢は統計学的に有意な共変量として特定されなかった。なお、CL/F に対する体重及び eGFR の影響はそれぞれの中央値で補正したパワーモデルで記述し、

また、F に対する食事の有無の影響は、データの説明が最良であった時間区分（食事あり：食後 0.5 時間以内の経口投与時、食事なし：絶食下又は食後 0.5 時間超えてからの経口投与時）を選定して、食事なしのときの F（1 に固定）に対する食事ありのときの F の割合（相対的バイオアベイラビリティ）として記述した。PPK 最終モデルのパラメータ推定値を表 2.7.2-4 に示した。

表 2.7.2-4　小児患者及び成人集団における TMX-67 の PPK 最終モデルのパラメータ推定値

PK Parameter		Estimate ± SE	95% CI [Estimate ± 1.96 × SE]	CV (%)	RSE (%)
Fixed Effect					
CL/F	(L/h)	6.53 ± 0.198	6.14 ~ 6.92	—	3.0
V2/F	(L)	19.4 ± 0.835	17.8 ~ 21.0	—	4.3
Ka	(1/h)	3.43 ± 0.843	1.78 ~ 5.08	—	24.6
Q/F	(L/h)	1.80 ± 0.129	1.55 ~ 2.05	—	7.2
V3/F	(L)	15.6 ± 0.827	14.0 ~ 17.2	—	5.3
ALAG1	(h)	0.437 ± 0.0200	0.398 ~ 0.476	—	4.6
F(FED)		0.838 ± 0.0332	0.773 ~ 0.903	—	4.0
CLWGT		0.584 ± 0.119	0.351 ~ 0.817	—	20.4
CLEGFR		0.324 ± 0.0561	0.214 ~ 0.434	—	17.3
Inter-individual Variability					
$\omega_{CL/F}^2$		0.0662 ± 0.0116	0.0435 ~ 0.0889	26.2	17.5
$\omega_{CL/F\text{-}V2/F}^2$		0.0483 ± 0.0104	0.0279 ~ 0.0687	—	21.5
(Correlation variability)					
$\omega_{V2/F}^2$		0.0638 ± 0.0194	0.0258 ~ 0.102	25.7	30.4
ω_{Ka}^2		2.34 ± 0.510	1.34 ~ 3.34	306.3	21.8
$\omega_{Q/F}^2$		0.411 ± 0.0729	0.268 ~ 0.554	71.3	17.7
$\omega_{Q/F\text{-}V3/F}^2$		0.307 ± 0.0567	0.196 ~ 0.418	—	18.5
(Correlation variability)					
$\omega_{V3/F}^2$		0.259 ± 0.0532	0.155 ~ 0.363	54.4	20.5
ω_{ALAG1}^2		0FIX			
$\omega_{F(FED)}^2$		0FIX			
Residual Variability					
σ^2		0.136 ± 0.00839	0.120 ~ 0.152	36.9	6.2

η-Shrinkage (%)	
CL/F	6.0
V2/F	22.0
Ka	13.5
Q/F	14.5
V3/F	13.5

ε-Shrinkage (%)	
σ^2	6.5

SE：標準誤差、95%CI：95%信頼区間、CV：変動係数、RSE：相対標準誤差
CL/F：見かけの全身クリアランス、V2/F：中央コンパートメントの見かけの分布容積、Ka：1 次吸収速度定数、Q/F：見かけのコンパートメント間クリアランス、V3/F：末梢コンパートメントの見かけの分布容積、ALAG1：吸収遅延時間（ラグタイム）、F(FED)：食後投与時の相対的バイオアベイラビリティ、CLWGT：CL/F に対する体重の影響を表す共変量、CLEGFR：CL/F に対する eGFR の影響を表す共変量、ω^2：個体間変動分散又は共分散、σ^2：個体内（残差）変動分散、η：個体間変動を表す平均 0，分散 1 の確率変数、ε：個体内変動を表す平均 0，分散 1 の確率変数、個体間変動の CV (%) = SQRT (EXP (ω^2) − 1) * 100、個体内（残差）変動の CV (%) = σ * 100
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　表 8 改変］

モデル診断により PPK 最終モデルのパラメータ推定値及びそれに基づく予測値の妥当性を確認した後、ブートストラップ解析により PPK 最終モデルのパラメータ推定の精度が高いこと、バイアスは低いことを確認した。さらに、PPK 最終モデルの適格性評価として、母集団予測値で補正した視覚的事後予測性能評価（prediction corrected-visual predictive check：pc-VPC）を実施した結果を図 2.7.2-5 に示す。小児患者及び成人集団の血漿中フェブキソスタット濃度の実測値の中央値は、おおむね予測値の中央値の 95%信頼区間内にあることが示された。また、小児患者及び成人

集団の実測値の大部分が、PPK 最終モデルによる予測値の 2.5 及び 97.5 パーセント点の 95%信頼区間の範囲内に分布し、モデルからの予測値と実測値はおおむね一致することを確認した。

以上より、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。

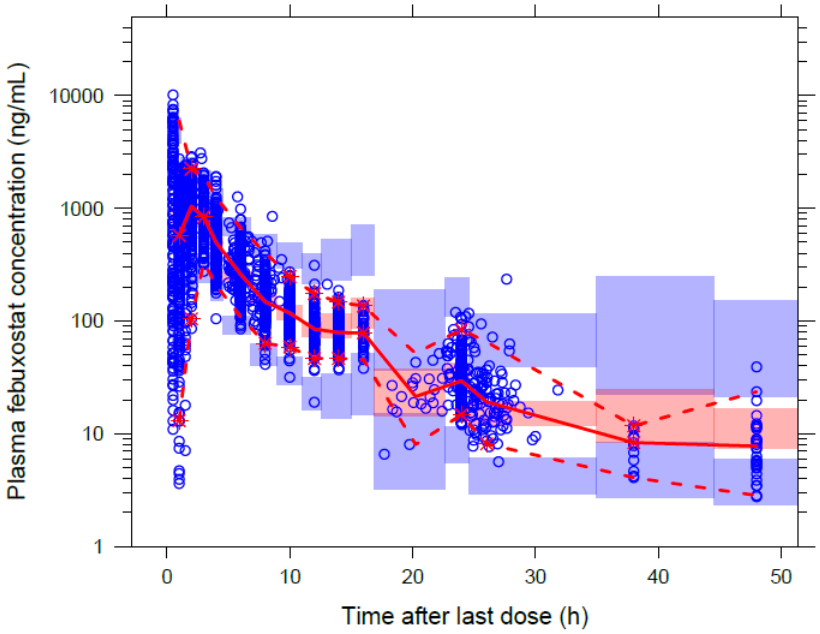


図 2.7.2-5　小児患者及び成人集団における TMX-67 の PPK 最終モデルの pc-VPC

丸マーカー：血漿中濃度の実測値*、赤色実線：血漿中濃度の実測値*の中央値、赤色破線：血漿中濃度の実測値*の 2.5 及び 97.5 パーセント点、赤色領域：1000 回シミュレーションから得られた血漿中濃度の予測値*の中央値の 95%信頼区間、青色領域：1000 回シミュレーションから得られた血漿中濃度の予測値*の 2.5 及び 97.5 パーセント点の 95%信頼区間

*：母集団予測値で標準化した値

出典：[5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003　図 9]

2.7.2.3.1.3　TMX-67 の薬物動態パラメータに対する共変量の影響

PPK 最終モデルの共変量として見出された体重、eGFR、及び食事の有無について、本剤の PK パラメータ（CL/F、$C_{max,ss}$、及び $AUC_{\tau,ss}$）に対する影響を評価した。なお、共変量の影響は、体重 60.6 kg（PPK 最終モデルの中央値）かつ腎機能正常（eGFR = 98.6 mL/min/1.73 m^2：PPK 最終モデルの中央値）の被験者に本剤 20 mg を絶食下で 1 日 1 回反復経口投与したときの PK パラメータを基準として感度分析により検討した。各 PK パラメータの感度分析の結果を図 2.7.2-6 に示す。

（1）体重の影響

CL/F については、体重を中央値（60.6 kg）とした場合と比較して、5 パーセント点（38.4 kg）で 76.6%、95 パーセント点（82.6 kg）で 119.8%となり、体重の減少に伴って CL/F が低下する傾向が認められた。$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ については、5 パーセント点でそれぞれ 130.5%

及び 105.3%、95 パーセント点でそれぞれ 83.5%及び 96.6%となり、体重の減少に伴って $AUC_{\tau,ss}$ 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。

（2）eGFR（連続値）の影響

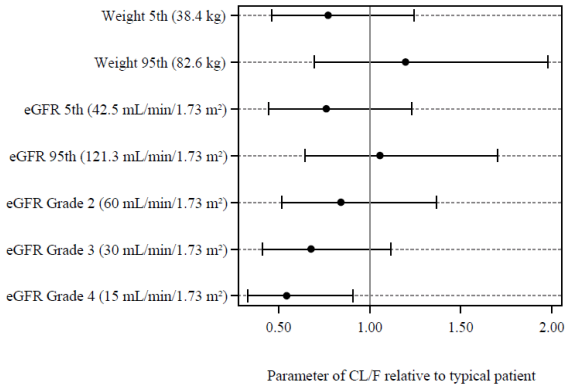
CL/F については、eGFR を中央値（98.6 mL/min/1.73 m^2）とした場合と比較して、5 パーセント点（42.5 mL/min/1.73 m^2）で 76.1%、95 パーセント点（121.3 mL/min/1.73 m^2）で 107.0%となり、eGFR の低下によって CL/F が低下する傾向が認められた。$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ については、5 パーセント点でそれぞれ 131.3%及び 105.4%、95 パーセント点でそれぞれ 93.5%及び 98.8%となり、eGFR の低下によって $AUC_{\tau,ss}$ は増加する傾向が認められたが、$C_{max,ss}$ は顕著に変化しなかった。

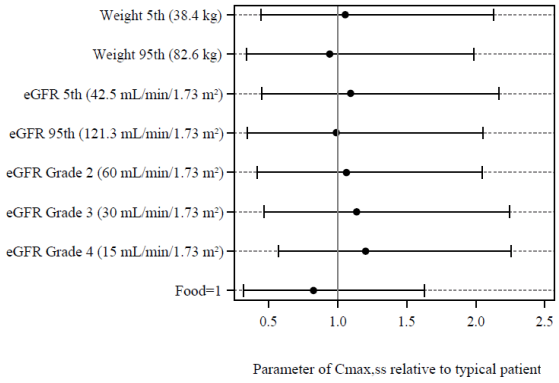
（3）eGFR カテゴリー（離散値）の影響

CL/F については、eGFR の Grade 1（98.6 mL/min/1.73 m^2 のとき：PPK 最終モデルの中央値）と比較して、Grade 2（60 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 85.1%、Grade 3（30 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 72.5%、Grade 4（15 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 54.3%となり、eGFR の Grade の重症度に応じて CL/F が低下する傾向が認められた。$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ については、eGFR の Grade 1 と比較して、Grade 2 でそれぞれ 117.5%及び 103.1%、Grade 3 でそれぞれ 147.0%及び 107.8%、Grade 4 でそれぞれ 183.9%及び 113.0%となり、eGFR の Grade の重症度に応じて $AUC_{\tau,ss}$ 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。

（4）食事の影響

バイオアベイラビリティについては、食事なし（絶食下又は食後 0.5 時間超えてからの経口投与時）の場合と比較して、食事あり（食後 0.5 時間以内の経口投与時）の場合では 83.8%と低下する傾向が認められた。$AUC_{\tau,ss}$ 及び $C_{max,ss}$ も、食事ありの場合ではいずれも 83.8%と低下する傾向が認められた。





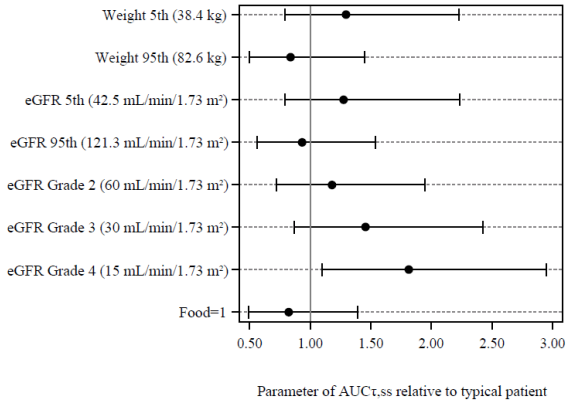


図 2.7.2-6　TMX-67 の PK パラメータに対する共変量の影響（フォレストプロット）

丸マーカー及びひげ線の範囲：基準被験者の PK パラメータに対する変動比の平均値及び 95%信頼区間
体重 60.6 kg かつ腎機能正常（eGFR = 98.6 mL/min/1.73 m²）の被験者に本剤 20 mg を絶食下で 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での PK パラメータを基準として、各条件 1000 例で感度分析した。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　図 10］

2.7.2.3.1.4　TMX-67HK-201 及び 202 試験における日本人の小児患者の薬物動態

構築した PPK 最終モデルを用いて、TMX-67HK-201 及び 202 試験における日本人の小児患者の本剤の PK パラメータを個体別に事後推定し、表 2.7.2-5 に要約した。なお、TMX-67HK-201 試験が同一被験者での用量漸増デザインであることを考慮して、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定常状態での PK パラメータ推定値を示した。

小児患者の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）推定値（平均値 ± 標準偏差）は、体重 40 kg 未満群で 1.43 ± 0.40 h、体重 40 kg 以上群で 1.35 ± 0.51 h と体重区分間でほぼ同じであった。CL/F 推定値は、体重 40 kg 未満群で 4.28 ± 1.20 L/h、体重 40 kg 以上群で 6.59 ± 2.45 L/h であり、体重 40 kg 未満群で 0.65 倍低かった。消失相における見かけの分布容積（Vd_{β}/F）推定値は体重 40 kg 未満群で 58.4 ± 15.0 L、体重 40 kg 以上群で 79.3 ± 22.8 L であり、体重 40 kg 未満群で 0.74 倍低かった。消失半減期（$t_{1/2}$）推定値は体重 40 kg 未満群で 9.53 ± 0.58 h、体重 40 kg 以上群で 8.71 ± 1.60 h と体重区分間で同程度であった。$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値は、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、体重 40 kg 未満群でそれぞれ 1781 ng/mL 及び 11402 ng·h/mL、体重 40 kg 以上群で 3737 ng/mL 及び 22500 ng·h/mL であり、成人集団で忍容性が確認されている曝露量の実績（健康成人に本剤 160 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの $C_{max,ss}$ は 5085.12 ± 1274.84 ng/mL、$AUC_{\tau,ss}$ は 23061.50 ± 3625.29 ng·h/mL）の範囲内であった。

表 2.7.2-5　日本人の小児患者における 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)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)	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)	855 (152)	5026 (1433)	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)	1427 (414)	7056 (3011)	1.35 (0.51)	8.71 (1.60)	6.59 (2.45)	79.3 (22.8)

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。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003　表 10 改変］

2.7.2.3.1.5　日本人の小児患者と成人集団における TMX-67 の薬物動態の比較

2.7.2.3.1.5.1　薬物動態パラメータの事後推定値による比較検討

PPK 最終モデルから事後推定した PK パラメータを用いて、日本人の小児患者（TMX-67HK-201 及び 202 試験）と成人集団（TMX-67-ｳ*、ﾔ*、ﾌ*、及びｶ*試験）における本剤の定常状態での PK パラメータを比較した。なお、PK パラメータは、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。

小児患者と成人集団における本剤の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の推定値を用量で補正した値を表 2.7.2-6 及び図 2.7.2-7 に示した。用量補正 $C_{max,ss}$ 推定値（平均値 ± 標準偏差）は、体重 40 kg 未満及び 40 kg 以上の小児患者でそれぞれ 42.7 ± 7.6 ng/mL/mg 及び 35.7 ± 10.4 ng/mL/mg であり、成人集団の 30.2 ± 10.6 ng/mL/mg 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、体重 40 kg 未満及び 40 kg 以上の小児患者でそれぞれ 251 ± 72 ng·h/mL/mg 及び 176 ± 75 ng·h/mL/mg であり、成人集団の 128 ± 32 ng·h/mL/mg に対してそれぞれ 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 の中央値が体重 40 kg 未満の小児患者ではそれぞれ 36.9 kg 及び 66.4 mL/min/1.73 m^2、体重 40 kg 以上の小児患者ではそれぞれ 52.7 kg 及び 84.1 mL/min/1.73 m^2 と、成人集団の体重及び

eGFR の中央値（それぞれ 61.3 kg 及び 99.5 mL/min/1.73 m^2）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 が成人集団の CL/F 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 2.7.2-6　日本人の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)

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］

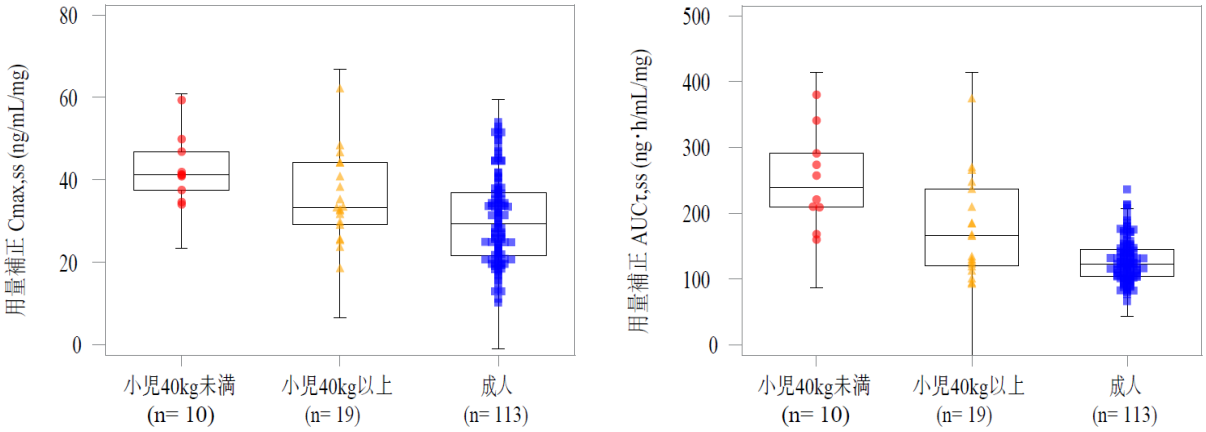


図 2.7.2-7　小児患者及び成人集団における TMX-67 の用量で補正した $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$（事後推定値）

箱ひげ図の箱の下辺は第 1 四分位数、上辺は第 3 四分位数、中央の線は中央値を示す。箱の下辺及び上辺から伸びる線の先端はそれぞれ「第 1 四分位数−1.5×IQR」及び「第 3 四分位数+1.5×IQR」を示す。IQR（interquartile range）は四分位範囲（第 3 四分位数−第 1 四分位数）を示す。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003　図 11］

2.7.2.3.1.5.2　確率論的シミュレーションによる比較検討

本承認申請で予定している本剤の各臨床用量での曝露量（$C_{max,ss}$ 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。すなわち、曝露量のシミュレーションは、体重 40 kg 未満の小児患者に本剤を 5、10、20、及び 30 mg の用量で、並びに体重 40 kg 以上の小児患者及び成人集団に本剤を 10、20、40、及び 60 mg の用量で食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの曝露量を、用量及び体重の条件ごとに 1000 例ずつ実施した。なお、比較可能性を考慮して、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）で統一した。各用量での曝露量（中央値）と体重の関係性のシミュレーション結果を図 2.7.2-8 に示す。

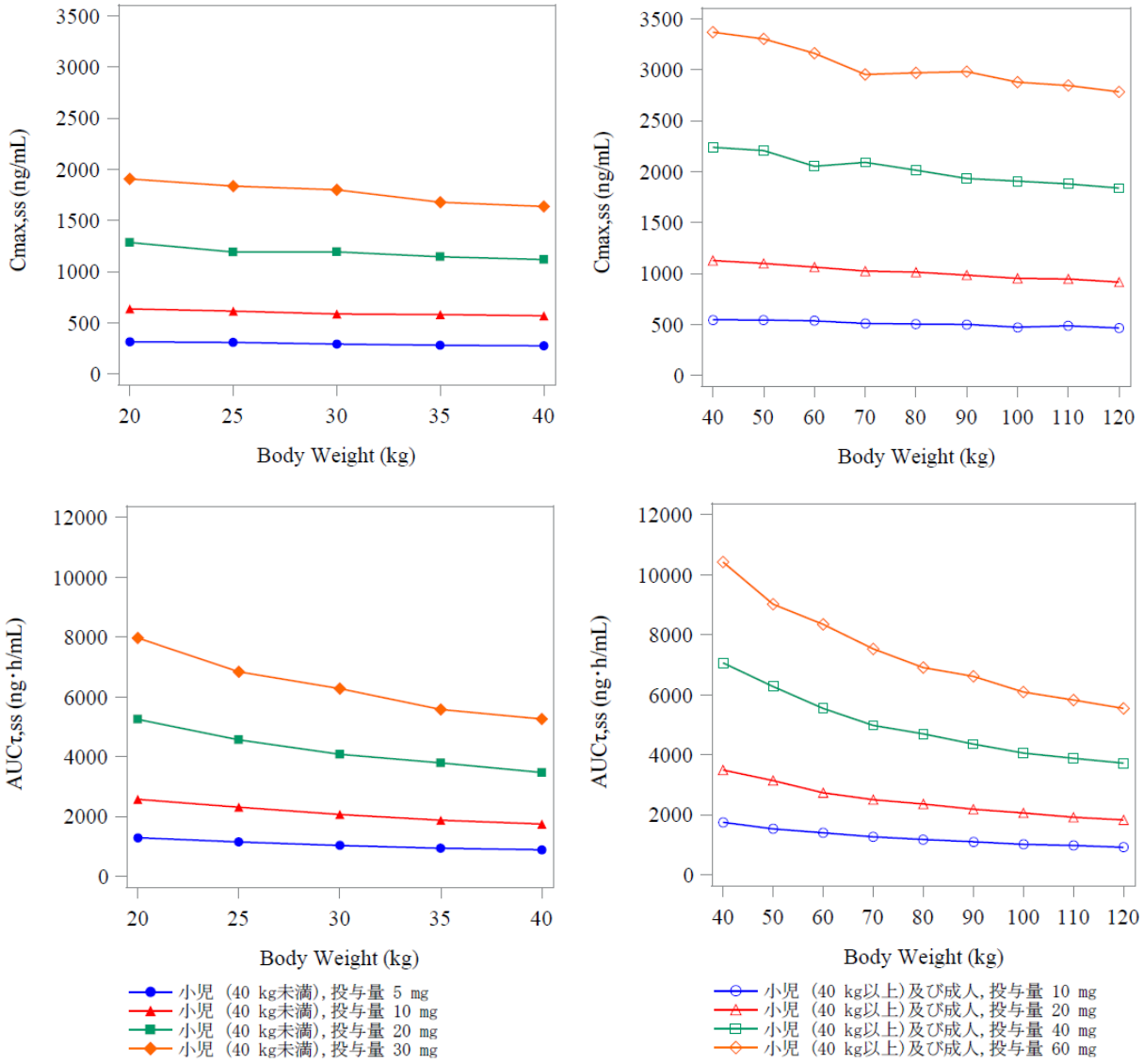


図 2.7.2-8　TMX-67 の定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）と体重の関係性

左図：体重 40 kg 未満の小児患者に本剤 5、10、20、及び 30 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（上段：$C_{max,ss}$、下段：$AUC_{\tau,ss}$）
右図：体重 40 kg 以上の小児患者及び成人集団に本剤を 10、20、40、及び 60 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（上段：$C_{max,ss}$、下段：$AUC_{\tau,ss}$）
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。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）の中央値を示す。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　図 12］

また、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）での曝露量（中央値及び 90%予測区間）と体重の関係性のシミュレーション結果を図 2.7.2-9 に示す。シミュレーション結果より、体重 20～40 kg の小児患者に本剤 20 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$ 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本剤 40 mg を同用法にて投与したときの定常状態での曝露量の 90%予測区間におおむね含まれることが示された。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。

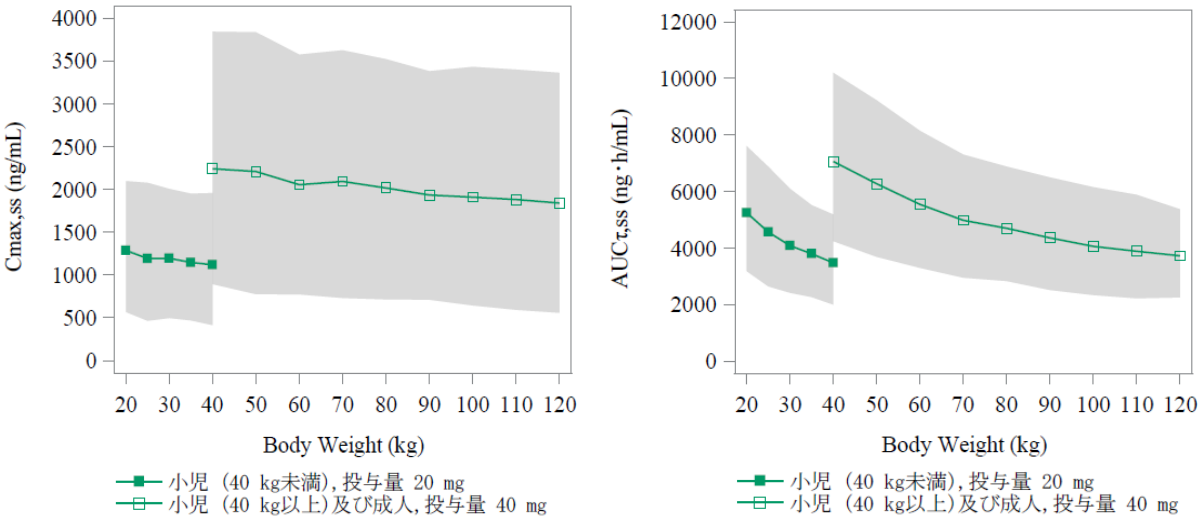


図 2.7.2-9　維持量における TMX-67 の定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）と体重の関係性

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］

2.7.2.3.2　TMX-67 の薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響

本項では、PPK 解析の結果を踏まえて、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。なお、臨床試験の結果に基づいた成人における本剤の PK に対する内因性要因及び外因性要因の影響に関する成績は、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 2.7.2 項］。

2.7.2.3.2.1　内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1.1　体重

体重は、CL/F に対して統計的に有意な共変量として PPK 最終モデルに組み込まれ、体重の減少に伴って CL/F が低下し、$AUC_{\tau,ss}$ が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（2.7.2.3.1.3 項）。体重の変化に伴う曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の変化をシミュレーションした結果は 2.7.2.3.1.5.2 項に示した。

2.7.2.3.2.1.2　年齢

年齢は、統計的に有意な共変量として PPK 最終モデルに組み込まれなかったことから、年齢が本剤の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2.1.3　性別

PPK モデルの共変量の検討において、男性が 133 名（小児：23 名、成人：110 名）であったのに対して、女性 9 名（小児：6 名、成人：3 名）と少なかったため共変量候補として検討しなかったが、PPK 最終モデルから事後推定した CL/F を体重で補正した値は、小児と成人のいずれにおいても男性と女性で明らかな差は認められなかった（図 2.7.2-10）。

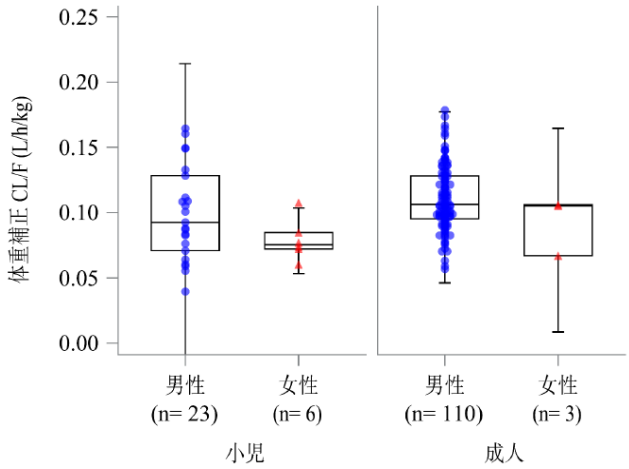


図 2.7.2-10　TMX-67 の体重で補正した CL/F（事後推定値）と性別の関係性

箱ひげ図の箱の下辺は第 1 四分位数、上辺は第 3 四分位数、中央の線は中央値を示す。箱の下辺及び上辺から伸びる線の先端はそれぞれ「第 1 四分位数−1.5×IQR」及び「第 3 四分位数+1.5×IQR」を示す。IQR（interquartile range）は四分位範囲（第 3 四分位数−第 1 四分位数）を示す。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　Appendix 21］

2.7.2.3.2.1.4　腎機能

腎機能の指標である eGFR は、CL/F に対して統計的に有意な共変量として PPK 最終モデルに組み込まれた。PPK 最終モデルを用いた感度分析の結果（2.7.2.3.1.3 項）より、CL/F 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 14.9%低下、中等度腎機能低下患者（eGFR = 30 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 27.5%低下、重度腎機能低下患者（eGFR = 15 mL/min/1.73 m^2 のとき）で 45.7%低下する可能性が示された。$C_{max,ss}$ については、腎機能正常者に対して軽度腎機能低下患者で 3.1%増加、中等度腎機能低下患者で 7.8%増加、重度腎機能低下患者で 13.0%増加する可能性が示された。$AUC_{\tau,ss}$ については、腎機能正常者に対して軽度腎機能低下患者で 17.5%増加、中等度腎機能低下患者で 47.0%増加、重度腎機能低下患者で 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（図 2.7.2-11）、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。

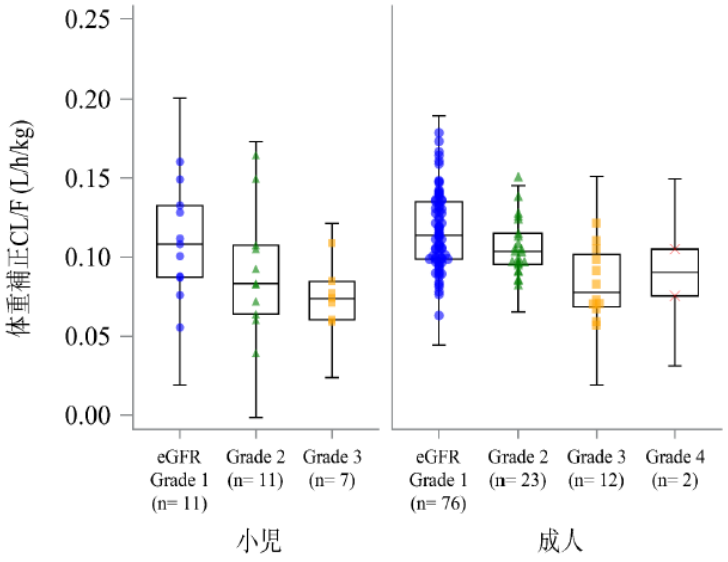


図 2.7.2-11　TMX-67 の体重で補正した CL/F（事後推定値）と腎機能の関係性

箱ひげ図の箱の下辺は第 1 四分位数、上辺は第 3 四分位数、中央の線は中央値を示す。箱の下辺及び上辺から伸びる線の先端はそれぞれ「第 1 四分位数−1.5×IQR」及び「第 3 四分位数+1.5×IQR」を示す。IQR（interquartile range）は四分位範囲（第 3 四分位数−第 1 四分位数）を示す。
腎機能区分は、eGFR（単位：mL/min/1.73 m^2）基準により腎機能正常（90 以上：Grade 1）、軽度低下（60 以上 90 未満：Grade 2）、中等度低下（30 以上 60 未満：Grade 3）、重度低下（15 以上 30 未満：Grade 4）とした。
出典：［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003　Appendix 23］

2.7.2.3.2.1.5　肝機能

PPK モデルの共変量の検討において、被験者の肝機能パラメータ（ALT、AST、総ビリルビン、γ-GTP）の分布はおおむね基準値範囲内であり、共変量としての影響を考慮するほどの分布の幅がなかったこと、又は事後推定した各 PK パラメータとの相関性が認められなかったことから、肝機能は共変量候補として検討しなかった。

なお、外国人の成人の肝機能低下患者［Child-Pugh 分類 A（軽度低下）又は B（中等度低下）］に本剤 80 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ は、肝機能正常者と比較して肝機能低下患者でそれぞれ 23.5%～53.4%及び 29.7%～54.7%増加したが、いずれの曝露量に対しても肝機能低下の影響は統計学的に有意ではなかったこと、また、肝機能正常者と軽度又は中等度肝機能低下患者との比較においても統計学的に有意な差は認められなかったことが確認されている［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.2 項］。

2.7.2.3.2.2　外因性要因の影響

2.7.2.3.2.2.1　食事の影響

食事の有無は、バイオアベイラビリティに対して統計的に有意な共変量として PPK 最終モデルに組み込まれた。PPK 最終モデルを用いた感度分析の結果（2.7.2.3.1.3 項）より、バイオアベイラビリティは、食事なし（絶食下又は食後 0.5 時間超えてからの経口投与時）の場合と比較して、食事あり（食後 0.5 時間以内の経口投与時）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。

2.7.2.3.2.2.2　薬物間相互作用

本剤の薬物間相互作用については初回承認申請資料に示しており［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.2 項］、痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした本剤の臨床薬物間相互作用試験は実施していない。

2.7.2.4　特別な試験

該当なし

2.7.2.5　付録

該当なし

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.3　臨床的有効性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 治験デザインの概略 8
2.7.3.1.1.1 小児を対象とした臨床試験 8
2.7.3.1.1.2 成人を対象とした臨床試験 11
2.7.3.1.2 有効性評価項目 12
2.7.3.1.2.1 小児を対象とした臨床試験における有効性評価項目の設定根拠 13
2.7.3.1.3 統計解析手法 14
2.7.3.1.3.1 小児を対象とした臨床試験 14
2.7.3.1.3.2 成人を対象とした臨床試験 18
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 小児を対象とした臨床試験 18
2.7.3.2.1.1 TMX-67HK-201 試験 18
2.7.3.2.1.2 TMX-67HK-202 試験 33
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
2.7.3.3.1 試験対象集団 43
2.7.3.3.1.1 対象及び組入れ基準 43
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳 45
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性 47
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 52
2.7.3.3.2.1 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 52
2.7.3.3.2.2 血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率 54
2.7.3.3.2.3 有効性試験結果の比較のまとめ 57
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 57
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.4.1 効能・効果及び用法・用量 67
2.7.3.4.2 設定根拠 67
2.7.3.4.2.1 用法 67
2.7.3.4.2.2 用量 67
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 70
2.7.3.6 付録 70

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	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度‐時間曲線下面積
$AUC_{\tau,ss}$	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
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
HbA1c	hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン A1c
LOCF	last observation carried forward	－
MDV	Medical Data Vision	－
OC	observed case	－
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

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

本邦において、TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）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®錠として販売されている。

本承認申請の目的は、「痛風、高尿酸血症」への適応を小児に拡大することである。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 及び表 2.7.3-2 に示す。

痛風を含む高尿酸血症の小児を対象とした 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）を参考資料とした。そのほか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。

表 2.7.3-1　有効性評価に用いた小児を対象とした臨床試験一覧

試験番号 報告書番号 資料区分	試験の相 実施国	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	主な有効性評価項目	有効性解析対象集団又は治験薬を投与された被験者数
TMX-67HK-201 5.3.5.2-1 評価資料	第 II 相 日本	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	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（主要評価項目:投与開始後 26 週の達成割合） 血清尿酸値 血清尿酸値変化率	FAS：30 名 （体重 40 kg 未満：10 名、40 kg 以上：20 名） PPS：25 名 （体重 40 kg 未満：8 名、40 kg 以上：17 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）
TMX-67HK-202 5.3.5.2-2 評価資料	第 II 相 日本	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	血清尿酸値 血清尿酸値変化率 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合	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）

表 2.7.3-2 有効性評価に用いた成人を対象とした臨床試験一覧

<table>
<tr><th>試験番号
報告書番号
資料区分</th><th>試験の相
実施国</th><th>対象被験者</th><th>治験デザイン</th><th>治験薬の用法・用量
投与期間</th><th>主な有効性評価項目</th><th>有効性解析対象集団
（FAS）</th></tr>
<tr><td>TMX-67-ロ*
5.3.5.1-1
参考資料</td><td>第 III 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>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</td><td>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</td><td>血清尿酸値変化率
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 a)
血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成割合</td><td>本剤 40 mg/日群：122 名
アロプリノール群：120 名</td></tr>
<tr><td>TMX-67-ノ*
5.3.5.1-2
参考資料</td><td>第 III 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>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</td><td>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</td><td>血清尿酸値変化率
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合
血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成割合</td><td>本剤 20 mg/日群：35 名
本剤 40 mg/日群：34 名
プラセボ群：33 名</td></tr>
<tr><td>TMX-67-ト*
5.3.5.1-3
参考資料</td><td>第 II 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>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</td><td>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。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>0～2 週</th><th>2～6 週</th><th>6～10 週</th><th>10～14 週</th><th>14～16 週</th></tr>
<tr><td>20 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td><td>20 mg</td></tr>
<tr><td>40 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg</td></tr>
<tr><td>60 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>60 mg</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>80 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>80 mg</td><td>80 mg</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td><td>プラセボ</td></tr>
</table></td><td>血清尿酸値変化率
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合
血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成割合</td><td>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</td></tr>
<tr><td>TMX-67-キ*
―
―</td><td>第 II 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較</td><td>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 10、20、又は 40 mg/日を、プラセボ群にプラセボを投与</td><td>血清尿酸値変化率
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合
血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成割合</td><td>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</td></tr>
</table>

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3-2　有効性評価に用いた成人を対象とした臨床試験一覧（続き）

<table>
<tr><th>試験番号
報告書番号
資料区分</th><th>試験の相
実施国</th><th>対象被験者</th><th>治験デザイン</th><th>治験薬の用法・用量
投与期間</th><th>主な有効性評価項目</th><th>有効性解析対象集団
（FAS）</th></tr>
<tr><td>TMX-67-ル*
－
－</td><td>第 II 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>多施設共同、無作為化、アロプリノール対照、非盲検、並行群間比較</td><td>本剤を 1 日 1 回朝食後、アロプリノールを 1 日 1～3 回食後に、合計 16 週間経口投与。
本剤群は、10 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量（40 及び 60 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、以降 16 週まで用量を維持。
アロプリノール群は、100 mg/日から投与を開始し、固定維持用量の 300 mg/日まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは、投与開始後 2 及び 6 週間後とし、以降 16 週まで用量を維持。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>0～2 週</th><th>2～6 週</th><th>6～10 週</th><th>10～14 週</th><th>14～16 週</th></tr>
<tr><td>40 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg</td></tr>
<tr><td>60 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>60 mg</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>アロプリノール群</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td></tr>
</table>
</td><td>血清尿酸値変化率
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合
血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成割合</td><td>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</td></tr>
</table>

a）成人を対象とした試験では試験実施時に「達成率」としていたが、本承認申請では小児を対象とした試験での「達成割合」に合わせ、以下、表記を統一した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3.1.1 治験デザインの概略

2.7.3.1.1.1 小児を対象とした臨床試験

（1）TMX-67HK-201 試験

TMX-67HK-201 試験は、痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤を 34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、及び薬物動態を検討する非盲検、非対照、多施設共同試験である。主要評価項目は投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合とした。以下を考慮して、非盲検、非対照のデザインとした。

- 「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」に従い、倫理面に配慮
- 有効性評価項目の血清尿酸値が客観的な定量値
- 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

主な選択基準は、登録前検査時の年齢が 6 歳以上、18 歳以下で、登録前検査時の血清尿酸値が下記基準に該当する者とした。

- 痛風患者[*1]の場合、7.0 mg/dL 超
- 合併症[*2]を有する無症候性高尿酸血症患者[*3]の場合、8.0 mg/dL 以上
- 合併症[*2]を有さない無症候性高尿酸血症患者[*3]の場合、9.0 mg/dL 以上

*1：痛風関節炎の既往が 1 回以上ある者あるいは痛風結節を認める者

*2：腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドローム

*3：痛風関節炎の既往がなく、痛風結節を認めない者

主な除外基準を以下に示した。

- 登録前検査時に痛風関節炎を呈している者、若しくは痛風関節炎消失後 14 日未満の者
- 登録前検査時の採血日が、尿酸降下薬を最後に投与した又は併用制限療法の内容を最後に変更した日から 14 日未満の者
- 登録前検査時の推算糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者
- 登録前検査時の AST、ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超える者
- 登録前検査時の血圧が stage II 以上の者、又は血圧コントロールが不良な者
- 登録前検査時の HbA1c が 9.0%以上の者、又は血糖コントロールが不良な者
- 重度な心疾患や薬物アレルギーの既往を有する者
- 登録前検査から投与 34 週検査終了時までに併用禁止療法の実施又は併用制限療法の内容を変更する予定がある者

治験デザインを図 2.7.3-1 に示す。

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 5～30 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。投与開始日を Day 1 とし、6 週（Day 42）まで

低用量、7 週（Day 43）～14 週（Day 98）では中用量とした。15 週（Day 99）～22 週（Day 154）及び 23 週（Day 155）～34 週（Day 238）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。

＜治験デザインの設定根拠＞

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験結果から構築した薬物動態モデル及び体重を用いた予想に基づき、40 kg 未満と 40 kg 以上の 2 つの体重区分に対して異なる臨床推定用量を設定した［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001］。幼若ラットの非臨床試験結果から成人と小児で安全性に差異があることを示唆する情報は得られていないこと、成人を対象とした臨床試験で最高用量 60 mg/日を 1 年間投与しても安全性に問題は認められていないことから本試験の臨床推定用量は安全性上も問題ないと考えた。なお、本試験では腎機能が中等度まで低下した小児患者が組み入れられる可能性がある。小児の腎機能低下患者における曝露量に関する情報が得られていないため、腎機能低下時の曝露量の増加率が小児と成人で変わらないと仮定すれば、成人の中等度腎機能低下患者に対する臨床試験結果［最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）が腎機能正常被験者に比べそれぞれ 1.3 倍、1.7 倍］と同様の結果が予想され、成人での曝露実績の範囲内で治験が実施可能と考えた。また、腎機能が中等度まで低下した成人患者に対して本剤の投与量を変更する必要はない。以上より、本試験において腎機能が低下している小児患者で用量を調節する必要はないと判断した。

成人と同様に 1 日 1 回投与とした。尿酸降下薬による血清尿酸値の急激な低下は痛風関節炎の発症リスクを高めるため、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」[1)] 及びフェブリク®錠添付文書を参考に用量を漸増する用法とした。成人の試験実績より、増量せずに本試験の低用量の投与を継続した場合は、血清尿酸値の治療目標値である 6.0 mg/dL 以下に到達する被験者は少数に限られると想定されることから、低用量から中用量へは全被験者で増量することにした。日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験結果を参考にすると 1 週間以上の投与で血中薬物濃度及び血清尿酸値が定常状態となると考え、中用量から高用量、高用量から最高用量への増量判定は、増量前の用量で少なくとも 4 週間投与した後のタイミングとなる 10、18 週時点で判定可能と判断した。

本試験は、同意取得後、登録前検査、投与前検査に続く 34 週間の治験薬投与期間で構成された。なお、本試験参加前に尿酸降下薬を使用している被験者は、最後に使用した日から 14 日間以上の Wash out 期間を経た後に登録前検査を実施した。

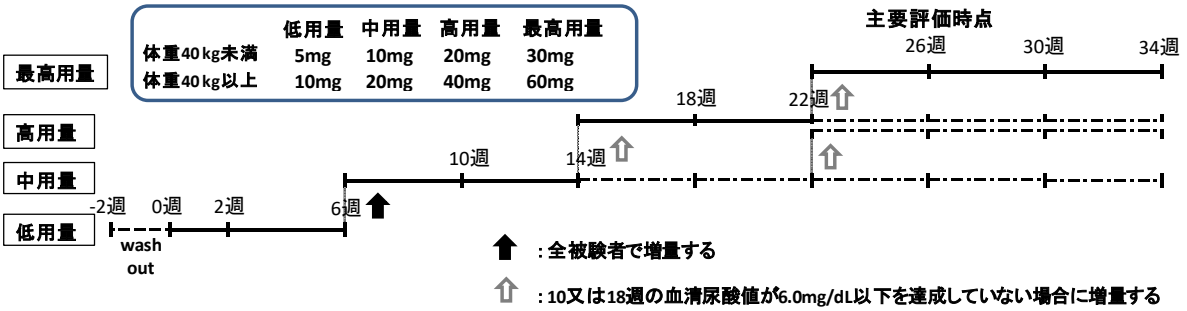


図 2.7.3-1　治験デザイン（TMX-67HK-201 試験）

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　図 9-1］

（2）TMX-67HK-202 試験

TMX-67HK-202 試験の治験デザインを図 2.7.3-2 に示す。

本試験は、TMX-67HK-201 試験の継続投与試験で、痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤を TMX-67HK-201 試験とあわせて 52 週間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する非盲検、非対照、多施設共同試験である。本試験は、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のうち、代諾者の同意が得られた被験者を対象とし、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。

本試験は、同意取得後、登録前検査に続く 18 週間の治験薬投与期間で構成された。なお、本試験では、TMX-67HK-201 試験の投与前検査結果を基点として安全性及び有効性を評価した。

＜治験デザインの設定根拠＞

「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」を参考に、本剤を小児に長期間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を評価するための適切な投与期間として 52 週と設定した。また、TMX-67HK-201 試験の 34 週間の投与・観察を完了した被験者に、継続して 18 週間投与することで 52 週間の投与期間となるよう設定した。本剤の長期投与時の安全性、有効性、及び薬物動態を評価するため、投与量は TMX-67HK-201 試験期間中に設定した最適な維持用量（TMX-67HK-201 試験の終了時の用量である最終用量）を継続することとした。通常診療での来院頻度を踏まえ実行可能性を考慮し、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 週目（本試験の投与開始後 8 週及び 18 週目）の 2 回の来院を設定した。

なお、TMX-67HK-201 試験は、非盲検、非対照のデザインとしており、引き続き本試験でも同様のデザインとした。

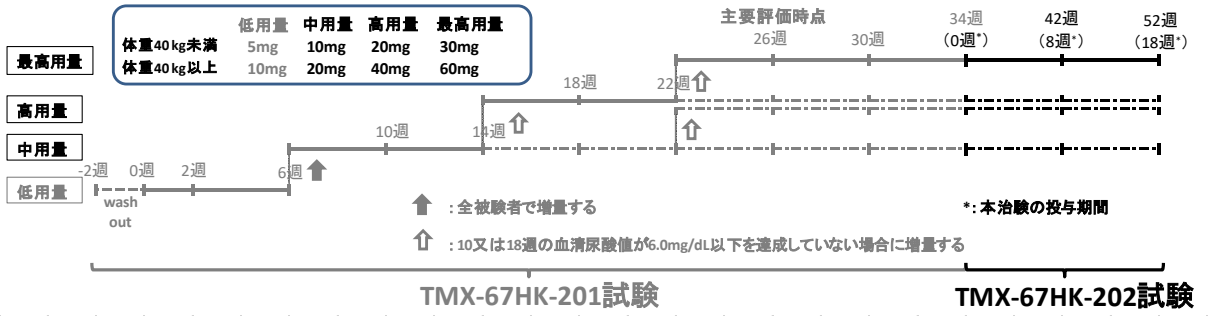


図 2.7.3-2　治験デザイン（TMX-67HK-202 試験）

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　図 9-1］

2.7.3.1.1.2　　成人を対象とした臨床試験

成人を対象とした臨床試験の治験デザインの概略を以下に示す。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。

（1）TMX-67-ロ*試験

TMX-67-ロ*試験は、本剤 40 mg/日とアロプリノール 200 mg/日との有効性及び安全性の比較を目的とした多施設共同、無作為化、ダブルダミー二重盲検、アロプリノール対照、並行群間比較試験である。年齢 20 歳以上、血清尿酸値が 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。

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 44 日間、1 日 1 回計 8 週間経口投与した。アロプリノール群では 1 日 1 回 100 mg/日を 12 日間投与し、13 日以降 1 日 2 回 200 mg/日に増量して 44 日間、計 8 週間経口投与した。

（2）TMX-67-ノ*試験

TMX-67-ノ*試験は、本剤 20 及び 40 mg/日の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。年齢 20 歳以上、血清尿酸値が 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。

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 6 週間、1 日 1 回計 8 週間経口投与した。プラセボは 1 日 1 回 8 週間経口投与した。

（3）TMX-67-ト*試験

TMX-67-ト*試験は、本剤 20、40、60、及び 80 mg/日の有効性の用量反応性及び安全性の検討を目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。年齢 20 歳以上、血清尿酸値 7.0 mg/dL を超える痛風患者、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上の合併症（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）を伴う高尿酸血症患者、及び血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の合併症を伴わない高尿酸血症患者を対象とした。

本剤群では以下に示すように 10 mg/日より投与を開始し、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漸増して 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。プラセボは 1 日 1 回 16 週間経口投与した。

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

（4）TMX-67-キ*試験

TMX-67-キ*試験は、本剤 10、20、及び 40 mg/日の有効性の用量反応性及び安全性の検討を目的とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。年齢 20 歳以上、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。

本剤群では、10 mg/日を 2 週間投与し、その後 10 mg/日を維持又は 20 若しくは 40 mg/日に増量して 6 週間、1 日 1 回計 8 週間経口投与した。プラセボは 1 日 1 回 8 週間経口投与した。

（5）TMX-67-ル*試験

TMX-67-ル*試験は、本剤 40 及び 60 mg/日とアロプリノール 300 mg/日との有効性の比較を目的とした多施設共同、無作為化、非盲検、アロプリノール対照、並行群間比較試験である。年齢 20 歳以上、血清尿酸値 7.0 mg/dL を超える痛風患者、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上の合併症（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）を伴う高尿酸血症患者、及び血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の合併症を伴わない高尿酸血症患者を対象とした。

本剤群では 10 mg/日より投与を開始し、その後 40 又は 60 mg/日まで段階的に漸増して 1 日 1 回計 16 週間経口投与した。アロプリノール群では 1 日 1 回 100 mg/日から投与を開始し、その後 1 日 3 回 300 mg/日まで段階的に漸増して計 16 週間経口投与した。

2.7.3.1.2　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 2.7.3.3.2 項に示した有効性評価項目を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3　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、2.7.3.3.2 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。

2.7.3.1.2.1　小児を対象とした臨床試験における有効性評価項目の設定根拠

（1）TMX-67HK-201 試験

TMX-67HK-201 試験における有効性評価項目の設定根拠を以下に示す。

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

血清尿酸値は痛風及び高尿酸血症の患者を管理するうえで重要な指標である。成人における痛風及び高尿酸血症の治療目標は、血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持することである。成人での治療目標値が尿酸の体液中での溶解限界を考慮し規定されていることから、小児でも成人と同等に設定することは妥当と考え、成人の治療目標である血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の割合を有効性の主要評価項目に設定した。血清尿酸値が定常状態にある時点で評価をするため、最終用量で少なくとも 4 週間投与した投与開始後 26 週を主要評価の評価時点とした。投与開始後 26 週では、成人における本剤の薬物動態と血清尿酸値の日内変動の関係を踏まえ、日内で血清尿酸値が高値を示すトラフ付近での採血を目安とした。

2）副次評価項目：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

投与開始後 26 週と同様に、投与開始後 2、10、及び 18 週では、漸増過程におけるトラフ付近での採血を目安とした。漸増過程における治療目標達成割合を確認する目的で主要評価時点以外の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を設定した。

3）副次評価項目：「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」並びに「その他の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」

本剤各用量での小児における尿酸低下作用を評価する目的で、トラフ付近での採血を目安とする投与開始後 2、10、18、及び 26 週を含めたすべての検査時点の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率も設定した。

4）副次評価項目：「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」並びに「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、最終用量の投与期間で得られた血清尿酸値の平均値 6.0 mg/dL 以下達成割合並びに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。

（2）TMX-67HK-202 試験

TMX-67HK-202 試験では、TMX-67HK-201 試験と同様の設定根拠により、血清尿酸値及び血清尿酸値変化率、並びに成人の治療目標である血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成の割合を有効性評価項目に設定した。被験者の通常診療での来院頻度を考慮し、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した 42 及び 52 週目（TMX-67HK-202 試験の投与開始後 8 及び 18 週目）を評価時点として設定した。42 及び 52 週の、投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、又は投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）に血漿検体を採取した。検査時点の採血時間（トラフ付近、C_{max} 付近、変曲点付近）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。

2.7.3.1.3 統計解析手法

2.7.3.1.3.1 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）被験者数の設定

1）TMX-67HK-201 試験

TMX-67HK-201 試験では、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合に関して、期待達成割合は 70%、閾値達成割合は 30%と設定した。片側有意水準を 2.5%、検出力を 90%とした場合、必要症例数は 18 名となる。本試験の投与量区分の基準を体重 40.0 kg としたことを踏まえ、実行可能性を考慮して、本試験の目標症例数を、体重 40 kg 未満で 10 名、体重 40 kg 以上で 20 名の合計 30 名とした。30 名は統計的な検討が可能であり、また体重 40 kg 未満における 10 名、体重 40 kg 以上における 20 名は、異なる体重区分（異なる投与量設定区分）で層ごとの検討がある程度可能な症例数と考えた。

TMX-67HK-201 試験での増量の方法（低用量から中用量は必ず増量するものの、初回の増量以後は血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した場合は用量を変更せずに投与を継続）及び小児を対象とした試験では成人を対象とした試験より脱落例が多くなることが懸念されることから、本試験の結果は成人を対象とした試験の結果よりも低くなる可能性があった。以上より、期待達成割合は成人を対象とした臨床試験（表 2.7.3-4）の 20 mg/日群［3 試験（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）の範囲：45.7%～65.5%、3 試験の併合：51.4%］以上、40 mg/日群［5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）の範囲：77.4%～91.2%、5 試験の併合：83.2%］未満の達成割合になると考え、70%と設定した。

閾値達成割合は、実臨床の治療実態を考慮し設定することとした。20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月の Medical Data Vision（MDV）社の診断群分類（diagnosis procedure combination：DPC）／レセプトデータにおいて、18 歳以下の患者で尿酸降下薬処方後の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は 28.9%（11/38 名）であった[2)]。小児において適切な用法・用量が確立されていない状況下では血清尿酸値が適切にコントロールされておらず、臨床的意義も低いと考え、30%を閾値達成割合に設定した。

表 2.7.3-4　成人を対象とした本剤の臨床試験における最終観察日の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

試験デザイン		二重盲検								非盲検		併合	
		プラセボ対照						アロプリノール対照					
		用量漸増											
試験番号		TMX-67-キ*		TMX-67-ノ*		TMX-67-ト*		TMX-67-ロ*		TMX-67-ル*[b]			
投与群		N[a]	達成率[c] (%)	N[a]	達成率[c] (%)	N[a]	達成率[c] (%)	N[a]	達成率[c] (%)	N[a]	達成率[c] (%)	N[a]	達成率 (%)
プラセボ		28	0.0	33	0.0	38	2.6	n.t.		n.t.		99	1.0
本剤	10 mg/日	29	24.1	n.t.		n.t.		n.t.		n.t.		29	24.1
	20 mg/日	29	65.5	35	45.7	43	46.5	n.t.		n.t.		107	51.4
	40 mg/日	31	77.4	34	91.2	41	82.9	122	82.0	10	90.0	238	83.2
	60 mg/日	n.t.		n.t.		36	83.3	n.t.		9	88.9	45	84.4
	80 mg/日	n.t.		n.t.		41	87.8	n.t.		n.t.		41	87.8
アロプリノール	200 mg/日	n.t.		n.t.		n.t.		120	70.0	n.t.		120	70.0
	300 mg/日	n.t.		n.t.		n.t.		n.t.		19	73.7	19	73.7

a）解析対象被験者数
b）他 4 試験と同様に、個々の被験者における最終検査時点の血清尿酸値に基づいて、投与群ごとの最終観察時の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率を算出した
c）各試験の主要評価時点は、TMX-67-キ*、TMX-67-ロ*、TMX-67-ノ*試験が投与開始後 8 週、TMX-67-ト*、TMX-67-ル*試験が投与開始後 16 週である
n.t.: not tested
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 9-13 改変］

2）TMX-67HK-202 試験

TMX-67HK-202 試験では、目標症例数は設定しなかった。TMX-67HK-201 試験で 34 週間の投与・観察を完了し、かつ本試験の基準に合致する被験者を対象とした。

（3）統計解析手法

1）TMX-67HK-201 試験

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。感度分析として、observed case（OC）解析及び欠測値を血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下未到達（non-responder）として補完した解析を行った。また、サブグループ解析を行った。各サブグループ（体重、最終用量、血清尿酸値、eGFR、年齢、治療基準等）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、主要評価項目のデータが欠測の場合、投与開始後 2、10、及び 18 週の血清尿酸値のうち最後に得られたデータで補完した LOCF 解析を行った。

副次評価項目のうち、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合については、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 2、10、及び 18 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合」については、欠測に関して、投与開始後 2、10、及び

18 週の血清尿酸値のうち最後に得られたデータで補完した LOCF 解析、OC 解析、並びに欠測値を non-responder として補完した解析を行った。

血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率については、記述統計量を算出した。「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」については、欠測に関して、投与開始後 2、10、及び 18 週の血清尿酸値のうち最後に得られたデータで補完した LOCF 解析並びに OC 解析を行った。

TMX-67HK-201 試験の追加解析として、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、サブグループ解析を行った。各サブグループ［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］について、記述統計量を算出した。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 LOCF 解析、OC 解析を行った。また、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に、「エビデンスに基づく慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）診療ガイドライン 2013」[3] を参考に、eGFR（単位 : mL/min/1.73 m^2）を基準に 4 つのカテゴリー（90 以上：腎機能正常、60 以上 90 未満：軽度低下、30 以上 60 未満：中等度低下、30 未満：重度低下）に分類し、投与開始前と投与開始後 26 週の血清尿酸値、投与開始後 26 週における変化率と血清尿酸値 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。なお、成人を対象とした 5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）についても最終観察時点のデータを用いて同様に解析を行った。

2）TMX-67HK-202 試験

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。したがって、「投与開始前」や「投与開始後 XX 週」は、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始を起点とした。

血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率については、検査時点ごとに記述統計量を算出した。血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合については、検査時点ごとに点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。

追加解析として、投与開始前・投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値、投与開始前に対する変化率、及び血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合について、サブグループ解析を行った。各サブグループ［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］に関して、血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率については、記述統計量を算出し、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合については、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。

TMX-67HK-202 試験では、欠測値の補完はしなかった。

2.7.3.1.3.2　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 2.7.3.3.2 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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

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。

2.7.3.2.1　小児を対象とした臨床試験

2.7.3.2.1.1　TMX-67HK-201 試験

2.7.3.2.1.1.1　被験者の内訳

30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名、以降同順）が本試験に登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 27 名（10 名、17 名）が試験を完了した。試験を中止した被験者は 3 名（いずれも体重 40 kg 以上）で、中止理由は「被験者の希望」、「有害事象のため」、及び「医師判断」が各 1 名であった［2.7.6.8.2 項］。

2.7.3.2.1.1.2　被験者背景

FAS 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。性別は、男性が全体で 80.0%（24/30 名）、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。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。BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者は、全体で 33.3%（10/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 0.0%（0/10 名）、40 kg 以上の被験者で 50.0%（10/20 名）であり、40 kg 以上の被験者で BMI が高い被験者の割合が高かった。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、全体で 23.3%（7/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 40.0%（4/10 名）、40 kg 以上の被験者で 15.0%（3/20 名）であり、40 kg 未満の被験者で

腎機能が低下している被験者の割合が高かった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者はいずれの体重のカテゴリーでも G3a 又は G3b に分類され、G4 又は G5 の被験者はいなかった。

投与前検査時の血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の被験者は全体で 43.3%（13/30 名）、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 40.0%（8/20 名）であった。投与前検査時の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、全体で 9.01 ± 1.23 mg/dL、体重別では 40 kg 未満の被験者で 8.78 ± 0.87 mg/dL、40 kg 以上の被験者で 9.12 ± 1.39 mg/dL であった。

原疾患の臨床診断名は、無症候性高尿酸血症が 96.7%（29/30 名）、痛風が 3.3%（1/30 名）であり、痛風患者 1 名は体重 40 kg 以上の被験者であった。無症候性高尿酸血症患者の治療基準はいずれも「合併症を有する無症候性高尿酸血症患者の場合、8.0 mg/dL 以上」（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）であった。痛風結節は全被験者で認められなかった。

PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.3 項］。

2.7.3.2.1.1.3　投与状況

FAS での治験薬の投与期間［中央値（四分位範囲）、以降同様］は、全体（30 名）で 232.0 日（224.0～236.0 日）、体重別では 40 kg 未満の被験者（10 名）で 232.5 日（226.0～238.0 日）、40 kg 以上の被験者（20 名）で 232.0 日（224.0～236.0 日）、投与日数は、全体で 231.0 日（222.0～236.0 日）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 229.0 日（222.0～237.0 日）、40 kg 以上の被験者で 231.0 日（222.5～234.0 日）であった。投与日数割合は、全体で 99.58%（98.27%～100.00%）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 99.79%（98.27%～100.00%）、40 kg 以上の被験者で 99.57%（98.02%～100.00%）であり、いずれの体重のカテゴリーでも服薬遵守状況は良好であった。PPS での結果は FAS での結果と同様であった［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　11.3 項］。

FAS での治験薬の漸増パターンを表 2.7.3-5 に示す。

漸増パターン（1～6 週、7～14 週、15～22 週、23～34 週での投与量）は、体重 40 kg 未満の被験者では、「5 mg－10 mg－10 mg－10 mg」及び「5 mg－10 mg－20 mg－20 mg」がいずれも 40.0%（4/10 名）と多く、次いで、「5 mg－10 mg－20 mg－30 mg」が 20.0%（2/10 名）であった。体重 40 kg 以上の被験者では、「10 mg－20 mg－40 mg－40 mg」が 35.0%（7/20 名）と最も多く、次いで「10 mg－20 mg－20 mg－20 mg」が 30.0%（6/20 名）、「10 mg－20 mg－40 mg－60 mg」が 20.0%（4/20 名）であった。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（中止例）、20 mg が 6 名、40 mg が 9 名（うち 2 名は中止例）、60 mg が 4 名であった。高用量又は最高用量への増量が必要であった被験者の割合は、いずれの体重のカテゴリーでも 60%以上であり、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。

また、投与前検査時の血清尿酸値（9.0 mg/dL 未満、9.0 mg/dL 以上）ごとの漸増パターンの解析において、高用量又は最高用量を投与した被験者の割合は、体重 40 kg 以上で「投与前検査時の血清尿酸値 9.0 mg/dL 未満」の被験者［41.7%（5/12 名）］より「投与前検査時の血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上」の被験者［100.0%（8/8 名）］で高い傾向にあったが、体重 40 kg 未満の被験者では、投与前

検査時の血清尿酸値による特筆すべき明らかな傾向はみられなかった。登録前検査時の年齢（11歳以下、12 歳以上）ごと、及び投与前検査時の eGFR（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）ごとの漸増パターンの解析では、特筆すべき明らかな傾向はみられなかった［2.7.6.8.4 項］。

表 2.7.3-5　治験薬の漸増パターン（FAS）（TMX-67HK-201 試験）

Subgroup Ascending-Dose Pattern	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)
Total		
5mg	0 (0.0)	-
5mg - 10mg	0 (0.0)	-
5mg - 10mg - 10mg	0 (0.0)	-
5mg - 10mg - 20mg	0 (0.0)	-
5mg - 10mg - 10mg - 10mg	4 (40.0)	-
5mg - 10mg - 10mg - 20mg	0 (0.0)	-
5mg - 10mg - 20mg - 20mg	4 (40.0)	-
5mg - 10mg - 20mg - 30mg	2 (20.0)	-
Total		
10mg	-	1 (5.0)
10mg - 20mg	-	0 (0.0)
10mg - 20mg - 20mg	-	0 (0.0)
10mg - 20mg - 40mg	-	1 (5.0)
10mg - 20mg - 20mg - 20mg	-	6 (30.0)
10mg - 20mg - 20mg - 40mg	-	1 (5.0)
10mg - 20mg - 40mg - 40mg	-	7 (35.0)
10mg - 20mg - 40mg - 60mg	-	4 (20.0)

Denominator is the number of subjects in the subgroup.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-7］

2.7.3.2.1.1.4　有効性の結果

（1）主要評価項目

FAS での投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.3-6 に示す。

主要解析である LOCF 解析では、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 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［2.7.6.8.5.1 項］。

表 2.7.3-6　投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）（TMX-67HK-201 試験）

Parameter	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]
Primary analysis: LOCF [b]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL	Week 26	30	19	63.3	43.9 - 80.1
OC [c]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL	Week 26	28	19	67.9	47.6 - 84.1
Non-responder imputation [d]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL	Week 26	30	19	63.3	43.9 - 80.1

a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
c) Missing values were not imputed (Observed case analysis).
d) Missing values were considered as non-responders.
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-9］

FAS での体重別及び最終用量別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.3-7 に示す。

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［2.7.6.8.5.1 項］。

表 2.7.3-7　体重別及び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（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）

Parameter Subgroup	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]
Serum uric acid <= 6.0mg/dL					
Weight [b] (kg)					
< 40	Week 26	10	6	60.0	26.2 - 87.8
40 <=	Week 26	20	13	65.0	40.8 - 84.6
Final dose					
Low dose	Week 26	1	0	0.0	0.0 - 97.5
Medium dose	Week 26	10	7	70.0	34.8 - 93.3
High dose	Week 26	13	9	69.2	38.6 - 90.9
Maximum dose	Week 26	6	3	50.0	11.8 - 88.2

Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Table 14.2.1.2-1］

（2）副次評価項目

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

FAS（LOCF）を対象とした投与開始後 2、10、及び 18 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.3-8 に示す。

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。

体重別では、40 kg 未満の被験者（10 名）でそれぞれ 10.0%（0.3%～44.5%）、40.0%（12.2%～73.8%）、及び 80.0%（44.4%～97.5%）、40 kg 以上の被験者（20 名）でそれぞれ 15.0%（3.2%～37.9%）、35.0%（15.4%～59.2%）、及び 65.0%（40.8%～84.6%）であり、いずれの体重のカテゴリーでも経時的に上昇した。

OC 解析及び欠測値を non-responder として補完した解析の結果は、いずれも LOCF 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［2.7.6.8.5.2.1 項］。

表 2.7.3-8　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（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）

Parameter Weight [a]	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [b]
LOCF [c]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL					
< 40kg	Week 2	10	1	10.0	0.3 - 44.5
	Week 10	10	4	40.0	12.2 - 73.8
	Week 18	10	8	80.0	44.4 - 97.5
40kg <=	Week 2	20	3	15.0	3.2 - 37.9
	Week 10	20	7	35.0	15.4 - 59.2
	Week 18	20	13	65.0	40.8 - 84.6
Total	Week 2	30	4	13.3	3.8 - 30.7
	Week 10	30	11	36.7	19.9 - 56.1
	Week 18	30	21	70.0	50.6 - 85.3

a) Prior enrolled test
b) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
c) Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-11］

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。

FAS を対象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 以下達成割合を表 2.7.3-9 に示す。

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。

体重別では、40 kg 未満の被験者（10 名）で 70.0%（34.8%～93.3%）、40 kg 以上の被験者（19 名）で 73.7%（48.8%～90.9%）であり、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への増量が必要であった被験者でも 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成した。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.5.2.2 項］。

表 2.7.3-9　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（FAS）（TMX-67HK-201 試験）

Parameter	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]
Mean serum uric acid <= 6.0mg/dL [b]				
Total	29	21	72.4	52.8 - 87.3
Final dose				
Medium dose	10	8	80.0	44.4 - 97.5
High dose	13	10	76.9	46.2 - 95.0
Maximum dose	6	3	50.0	11.8 - 88.2
Weight (kg) [c]				
< 40	10	7	70.0	34.8 - 93.3
40 <=	19	14	73.7	48.8 - 90.9
Weight (kg) [c] and final dose				
< 40 and medium dose (10mg)	4	3	75.0	19.4 - 99.4
< 40 and high dose (20mg)	4	3	75.0	19.4 - 99.4
< 40 and maximum dose (30mg)	2	1	50.0	1.3 - 98.7
40 <= and medium dose (20mg)	6	5	83.3	35.9 - 99.6
40 <= and high dose (40mg)	9	7	77.8	40.0 - 97.2
40 <= and maximum dose (60mg)	4	2	50.0	6.8 - 93.2

a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Mean serum uric acid at 10, 18 and 26 weeks after the start of administration obtained during the final dose administration period.
c) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-12］

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

FAS を対象とした投与開始後 2、10、18、及び 26 週の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の記述統計量（LOCF）を表 2.7.3-10 に、血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の平均値 ± 標準偏差の推移（LOCF）を図 2.7.3-3 に示す。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、以降同様）は 9.01 ± 1.23 mg/dL であった。血清尿酸値は経時的に低下し、投与開始後 18 週で 5.68 ± 1.00 mg/dL であり、18 週以降で平均値は 6.0 mg/dL 以下となった。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。

体重別では、投与開始前の血清尿酸値は、40 kg 未満の被験者及び 40 kg 以上の被験者（以降同順）でそれぞれ 8.78 ± 0.87 mg/dL 及び 9.12 ± 1.39 mg/dL、投与開始後 26 週の血清尿酸値は、それぞれ 5.49 ± 1.02 mg/dL 及び 5.69 ± 0.82 mg/dL、投与開始前に対する変化率は、それぞれ−36.60 ± 14.31%及び−36.80 ± 10.76%であり、各体重のカテゴリーで同様の結果であった。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.5.2.3 項］。

表 2.7.3-10　投与開始後 2、10、18、及び 26 週の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の記述統計量（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）

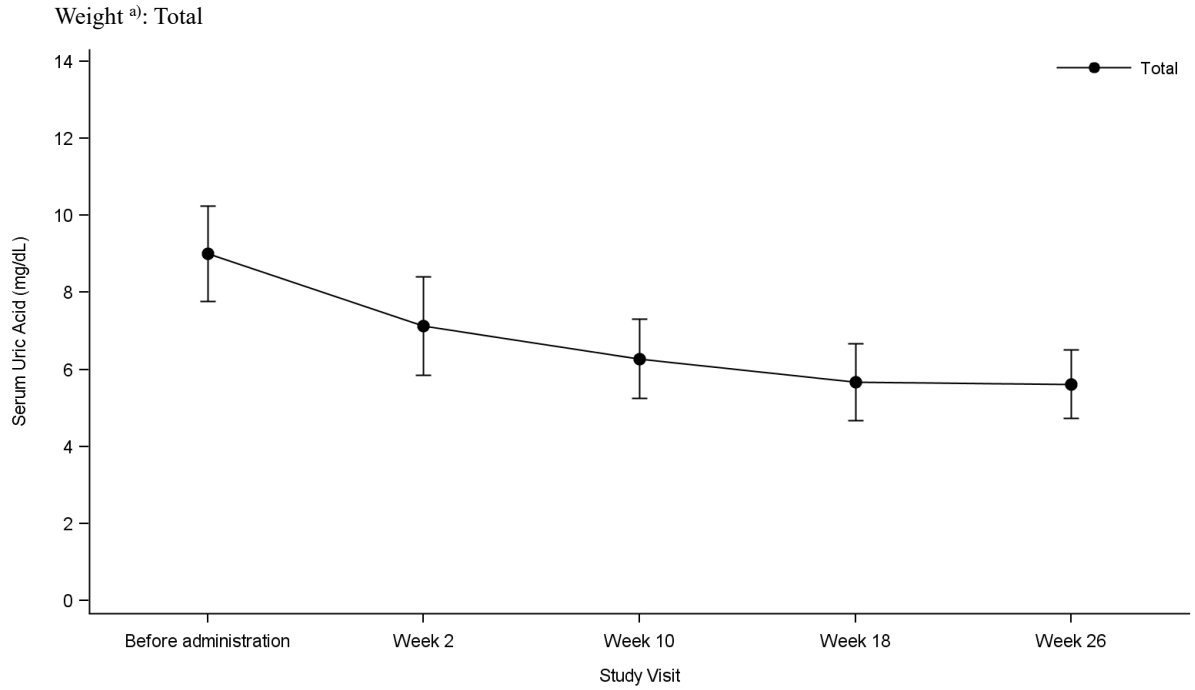
Parameter(Unit) Weight [a]	Study Visit	Observed Value									Percent Change from Before Administration								
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [b]	n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [b]
Serum uric acid (mg/dL)																			
< 40kg	Before administration	10	8.78	0.87	8.80	7.5	10.3	8.10	9.40	8.16 - 9.40	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
	Week 2	10	6.81	0.73	7.00	5.2	7.7	6.40	7.20	6.29 - 7.33	10	-22.15	8.31	-22.97	-35.0	-4.9	-25.00	-20.21	-28.09 - -16.20
	Week 10	10	6.03	0.88	6.15	4.2	6.9	5.80	6.80	5.40 - 6.66	10	-30.86	11.04	-25.85	-51.5	-20.2	-38.95	-23.46	-38.76 - -22.97
	Week 18	10	5.42	0.67	5.55	4.2	6.2	4.80	6.00	4.94 - 5.90	10	-37.46	11.32	-36.83	-59.2	-20.0	-42.68	-33.75	-45.56 - -29.37
	Week 26	10	5.49	1.02	5.40	3.9	6.9	4.60	6.50	4.76 - 6.22	10	-36.60	14.31	-34.85	-62.1	-18.7	-50.00	-27.37	-46.84 - -26.36
40kg <=	Before administration	20	9.12	1.39	8.70	6.9	12.5	8.20	9.80	8.47 - 9.77	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
	Week 2	20	7.29	1.47	7.05	5.0	11.2	6.15	7.85	6.60 - 7.98	20	-20.15	9.24	-19.14	-36.7	-3.1	-29.75	-13.27	-24.47 - -15.82
	Week 10	20	6.41	1.09	6.35	4.8	8.4	5.45	7.20	5.89 - 6.92	20	-29.59	8.12	-31.23	-41.4	-15.1	-36.07	-24.48	-33.39 - -25.78
	Week 18	20	5.81	1.13	5.65	3.9	8.1	5.00	6.55	5.28 - 6.33	20	-35.70	12.58	-38.39	-53.0	-15.9	-46.53	-24.59	-41.59 - -29.81
	Week 26	20	5.69	0.82	5.60	3.7	6.9	5.20	6.35	5.30 - 6.08	20	-36.80	10.76	-36.00	-53.2	-15.9	-46.96	-32.08	-41.83 - -31.76
Total	Before administration	30	9.01	1.23	8.70	6.9	12.5	8.20	9.70	8.55 - 9.47	-	-	-	-	-	-	-	-	- - -
	Week 2	30	7.13	1.28	7.05	5.0	11.2	6.20	7.50	6.65 - 7.61	30	-20.81	8.85	-20.23	-36.7	-3.1	-29.41	-14.94	-24.12 - -17.51
	Week 10	30	6.28	1.03	6.25	4.2	8.4	5.50	6.80	5.90 - 6.66	30	-30.01	9.02	-29.12	-51.5	-15.1	-37.18	-23.46	-33.38 - -26.64
	Week 18	30	5.68	1.00	5.55	3.9	8.1	4.80	6.20	5.30 - 6.05	30	-36.29	12.00	-37.96	-59.2	-15.9	-46.46	-25.93	-40.77 - -31.81
	Week 26	30	5.62	0.88	5.60	3.7	6.9	5.00	6.50	5.29 - 5.95	30	-36.73	11.81	-36.00	-62.1	-15.9	-47.20	-30.95	-41.14 - -32.32

Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.

a) Prior enrolled test

b) Methods based on one-sample t-test

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-13］



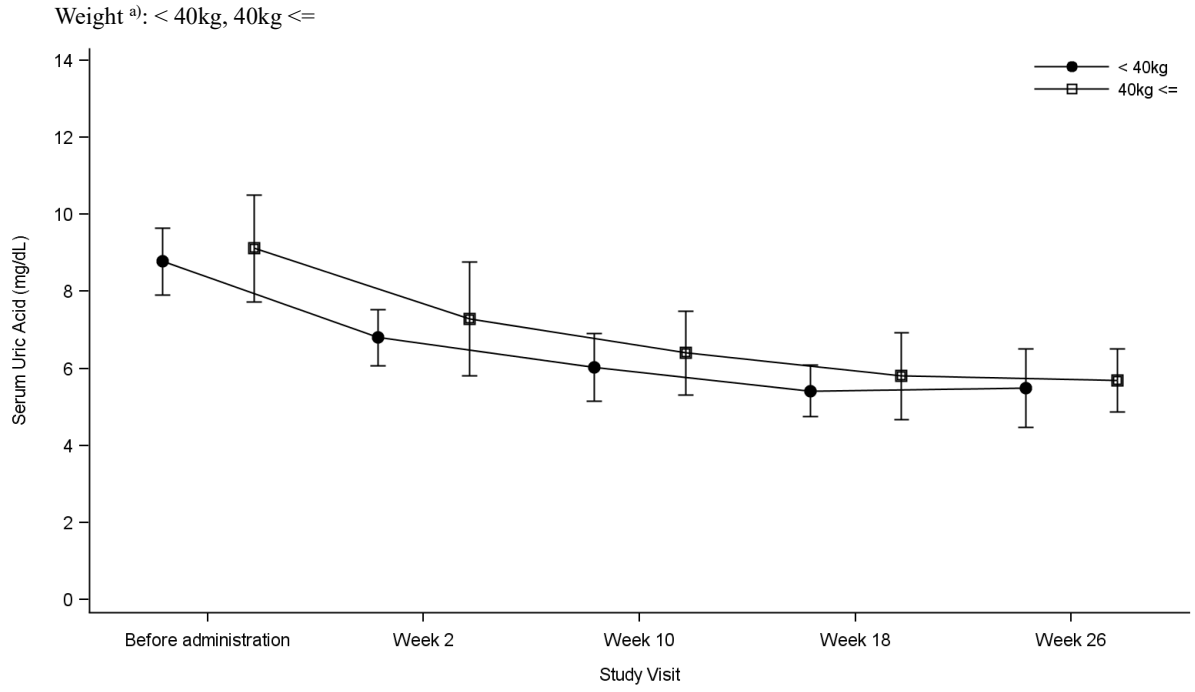
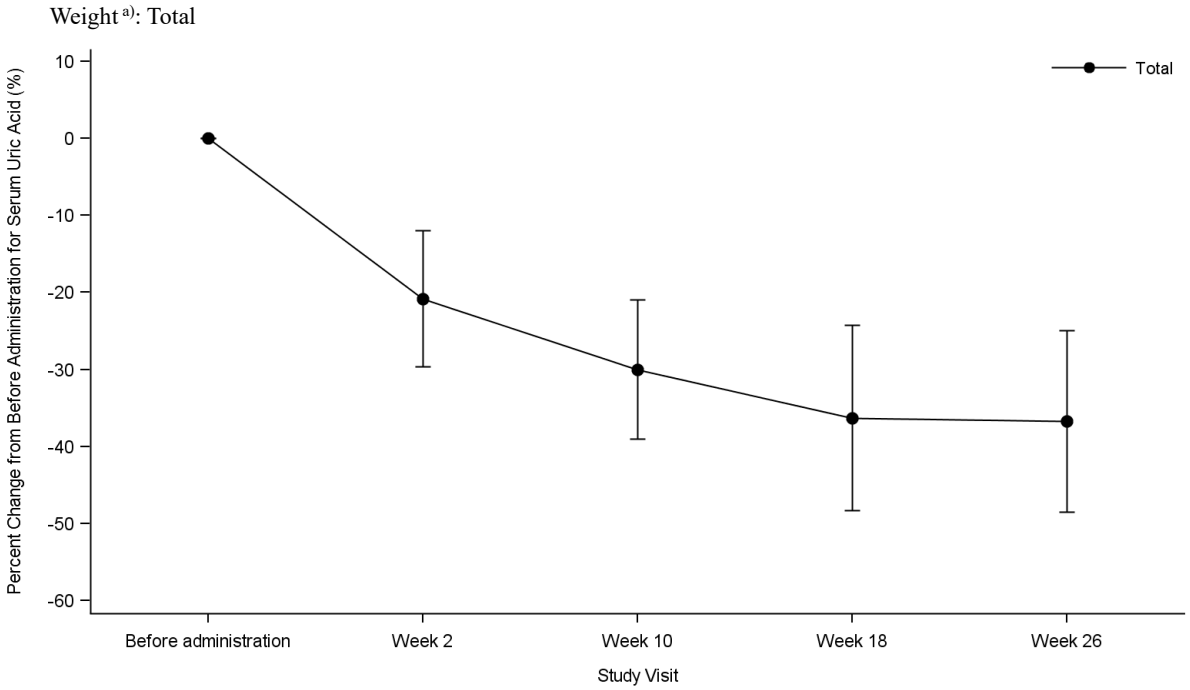


図 2.7.3-3 血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の平均値 ± 標準偏差の推移（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）



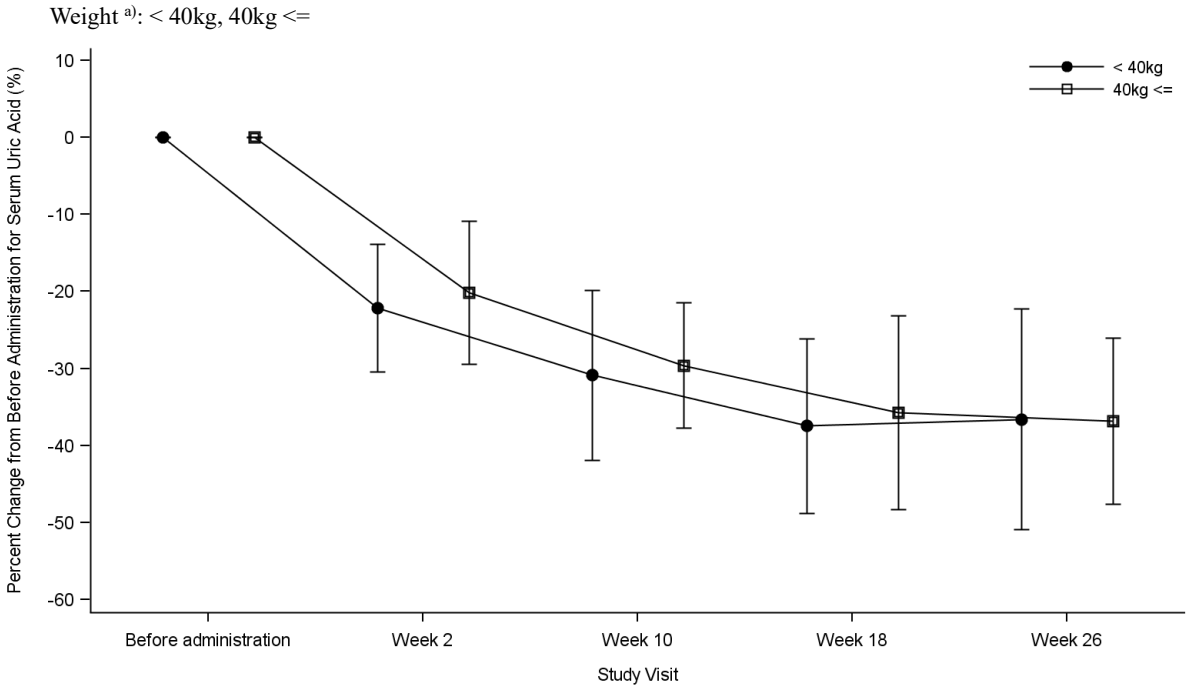


図 2.7.3-3　血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の平均値 ± 標準偏差の推移（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）（続き）

Mean ± SD are plotted.
Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　図 11-1］

FAS を対象とした漸増パターンごとの投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値並びに投与開始前に対する変化率（OC）を表 2.7.3-11 に示す。

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。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.5.2.3 項］。

表 2.7.3-11　漸増パターンごとの投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値並びに投与開始前に対する血清尿酸値変化率（FAS、OC）（TMX-67HK-201 試験）

	時点	血清尿酸値（mg/dL）		投与開始前に対する血清尿酸値変化率（%）	
体重		n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
漸増パターン					
40 kg 未満					
5 mg－10 mg－10 mg－10 mg	投与開始前	4	8.83 ± 1.30	-	-
	投与開始後 26 週	4	5.45 ± 1.32	4	−36.73 ± 18.83
5 mg－10 mg－20 mg－20 mg	投与開始前	4	8.75 ± 0.53	-	-
	投与開始後 26 週	4	5.50 ± 0.89	4	−37.06 ± 9.76
5 mg－10 mg－20 mg－30 mg	投与開始前	2	8.75 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	2	5.55 ± NC	2	−35.41 ± NC
40 kg 以上					
10 mg[a)]	投与開始前	1	8.20 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	0	-	-	-
10 mg－20 mg－40 mg[a)]	投与開始前	1	12.20 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	0	-	-	-
10 mg－20 mg－20 mg－20 mg	投与開始前	6	7.93 ± 0.60	-	-
	投与開始後 26 週	6	5.37 ± 1.02	6	−32.04 ± 13.78
10 mg－20 mg－20 mg－40 mg	投与開始前	1	8.90 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	1	4.60 ± NC	1	−48.31 ± NC
10 mg－20 mg－40 mg－40 mg	投与開始前	7	9.29 ± 0.76	-	-
	投与開始後 26 週	7	5.64 ± 0.69	7	−39.03 ± 7.55
10 mg－20 mg－40 mg－60 mg	投与開始前	4	10.13 ± 1.67	-	-
	投与開始後 26 週	4	6.05 ± 0.42	4	−39.59 ± 5.37

NC: Not calculated
a) 投与開始後 26 週以前の中止例
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-14］

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。

FAS を対象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」及び「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」の記述統計量を表 2.7.3-12 に示す。

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。

体重別の「血清尿酸値の平均値」は、40 kg 未満の被験者（10 名）で 5.37 ± 0.78 mg/dL、40 kg 以上の被験者（19 名）で 5.49 ± 0.66 mg/dL、「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」は、40 kg 未満の被験者で−38.05 ± 12.38%、40 kg 以上の被験者で−39.38 ± 8.19%であり、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、中用量（10 名）で 5.29 ± 0.72 mg/dL、高用量（13 名）で 5.37 ± 0.61 mg/dL、最高用量（6 名）で 5.88 ± 0.73 mg/dL であり、最高用量に増量した被験者でも 6.0 mg/dL 以下となった。最終用量別の「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」は、中用量で−35.24 ± 12.03%、高用量で−42.09 ± 5.95%、最高用量で−38.20 ± 10.95 %であり、最終用量によらず同程度の低下が認められた。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.5.2.4 項］。

表 2.7.3-12　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」及び「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」の記述統計量（FAS）（TMX-67HK-201 試験）

Parameter	Observed Value										Percent Change from Before Administration									
	n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]	
Mean serum uric acid [b]																				
Total	29	5.45	0.69	5.57	4.1	6.6	4.90	6.10	5.19	5.71	29	-38.92	9.63	-39.66	-57.6	-19.3	-46.97	-34.88	-42.59	-35.26
Final dose																				
Medium dose	10	5.29	0.72	5.42	4.1	6.2	4.80	5.97	4.78	5.81	10	-35.24	12.03	-36.31	-57.6	-19.3	-40.00	-24.80	-43.85	-26.63
High dose	13	5.37	0.61	5.25	4.6	6.5	4.90	5.80	5.00	5.74	13	-42.09	5.95	-40.85	-51.0	-32.7	-46.97	-39.66	-45.69	-38.49
Maximum dose	6	5.88	0.73	6.00	4.6	6.6	5.60	6.50	5.12	6.65	6	-38.20	10.95	-38.14	-51.1	-19.8	-47.20	-34.88	-49.69	-26.70
Weight (kg) [c]																				
< 40	10	5.37	0.78	5.25	4.4	6.5	4.70	6.10	4.81	5.92	10	-38.05	12.38	-37.72	-57.6	-19.8	-48.91	-32.74	-46.91	-29.19
40 <=	19	5.49	0.66	5.57	4.1	6.6	4.90	6.10	5.18	5.81	19	-39.38	8.19	-39.66	-51.0	-19.3	-46.97	-35.56	-43.33	-35.44
Weight (kg) [c] and final dose																				
< 40 and medium dose (10mg)	4	5.32	0.87	5.38	4.4	6.1	4.58	6.05	3.94	6.70	4	-38.37	15.30	-37.72	-57.6	-20.4	-48.80	-27.94	-62.72	-14.02
< 40 and high dose (20mg)	4	5.33	0.66	5.25	4.7	6.1	4.78	5.88	4.27	6.38	4	-39.05	7.51	-37.27	-48.9	-32.7	-44.88	-33.22	-50.99	-27.11
< 40 and maximum dose (30mg)	2	5.55	NC	NC	4.6	6.5	NC	NC	NC	NC	2	-35.41	NC	NC	-51.1	-19.8	NC	NC	NC	NC
40 <= and medium dose (20mg)	6	5.28	0.70	5.42	4.1	6.2	4.90	5.63	4.54	6.01	6	-33.15	10.35	-33.82	-47.7	-19.3	-39.46	-24.80	-44.01	-22.29
40 <= and high dose (40mg)	9	5.39	0.63	5.25	4.6	6.5	4.90	5.80	4.90	5.87	9	-43.44	5.03	-42.35	-51.0	-35.6	-46.97	-40.12	-47.31	-39.57
40 <= and maximum dose (60mg)	4	6.05	0.42	6.00	5.6	6.6	5.75	6.35	5.38	6.72	4	-39.59	5.37	-38.14	-47.2	-34.9	-43.19	-36.00	-48.13	-31.06

NC: Not calculated

a) Methods based on one-sample t-test

b) Mean serum uric acid at 10, 18 and 26 weeks after the start of administration obtained during the final dose administration period.

c) Prior enrolled test

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-15］

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

FAS を対象としたその他の各検査時点（投与開始後 6、14、22、30、及び 34 週）の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の記述統計量（OC）を表 2.7.3-13 に示す。投与開始後 6、14、22、及び 30 週では変曲点付近、34 週では C_{max} 付近で採血を行った。

投与開始後 6、14、22、30、及び 34 週の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。

体重別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。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.5.2.5 項］。

表 2.7.3-13　投与開始後 6、14、22、30、及び 34 週の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の記述統計量（FAS、OC）（TMX-67HK-201 試験）

Parameter(Unit) Weight [a]	Study Visit	Observed Value										Percent Change from Before Administration									
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [b]		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [b]	
Serum uric acid (mg/dL)																					
< 40kg	Before administration	10	8.78	0.87	8.80	7.5	10.3	8.10	9.40	8.16	9.40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 6	10	6.37	0.76	6.25	4.8	7.5	6.00	6.80	5.83	6.91	10	-27.07	9.34	-26.14	-41.7	-11.1	-33.70	-21.05	-33.75	-20.39
	Week 14	10	5.82	1.08	5.85	4.2	7.1	4.70	6.80	5.05	6.59	10	-33.27	13.14	-33.30	-57.3	-12.3	-38.04	-23.91	-42.66	-23.87
	Week 22	10	5.09	0.91	5.15	3.8	6.3	4.20	5.90	4.44	5.74	10	-41.25	13.42	-42.54	-59.2	-22.2	-51.25	-29.76	-50.85	-31.66
	Week 30	10	4.69	0.90	4.75	3.4	5.7	3.70	5.50	4.05	5.33	10	-45.74	12.91	-44.08	-67.0	-32.0	-59.78	-32.14	-54.98	-36.51
	Week 34	10	5.45	1.21	5.50	3.5	7.2	4.60	6.30	4.58	6.32	10	-36.92	16.57	-38.02	-66.0	-16.0	-48.91	-21.74	-48.77	-25.07
40kg <=	Before administration	20	9.12	1.39	8.70	6.9	12.5	8.20	9.80	8.47	9.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 6	20	6.70	1.22	6.50	4.9	9.4	5.75	7.30	6.12	7.27	20	-26.50	8.51	-26.54	-42.4	-11.0	-32.40	-21.72	-30.49	-22.52
	Week 14	19	5.73	1.10	5.30	3.8	7.8	5.00	6.70	5.19	6.26	19	-37.36	9.13	-39.39	-51.9	-19.6	-44.44	-30.43	-41.76	-32.96
	Week 22	19	5.42	1.67	4.90	3.2	11.0	4.30	6.40	4.62	6.23	19	-41.09	12.97	-44.83	-62.4	-9.8	-48.80	-34.02	-47.34	-34.84
	Week 30	18	5.06	0.88	5.10	3.9	7.3	4.20	5.50	4.62	5.49	18	-42.89	12.50	-43.95	-62.4	-11.0	-51.72	-35.05	-49.11	-36.67
	Week 34	18	5.36	0.98	5.15	3.8	7.5	4.60	6.20	4.87	5.84	18	-39.70	12.82	-40.11	-55.1	-11.8	-50.52	-34.62	-46.08	-33.33
Total	Before administration	30	9.01	1.23	8.70	6.9	12.5	8.20	9.70	8.55	9.47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 6	30	6.59	1.09	6.30	4.8	9.4	6.00	7.30	6.18	6.99	30	-26.69	8.64	-26.14	-42.4	-11.0	-33.33	-21.65	-29.92	-23.47
	Week 14	29	5.76	1.08	5.70	3.8	7.8	5.00	6.70	5.35	6.17	29	-35.95	10.63	-37.89	-57.3	-12.3	-43.82	-29.07	-39.99	-31.91
	Week 22	29	5.31	1.44	5.00	3.2	11.0	4.30	6.00	4.76	5.86	29	-41.15	12.89	-43.21	-62.4	-9.8	-48.80	-34.02	-46.05	-36.25
	Week 30	28	4.93	0.88	5.05	3.4	7.3	4.20	5.50	4.58	5.27	28	-43.91	12.49	-44.08	-67.0	-11.0	-53.39	-34.19	-48.75	-39.07
	Week 34	28	5.39	1.05	5.15	3.5	7.5	4.60	6.25	4.98	5.79	28	-38.71	14.03	-39.54	-66.0	-11.8	-50.46	-26.23	-44.15	-33.27

Missing values were not imputed (Observed case analysis).

a) Prior enrolled test

b) Methods based on one-sample t-test

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-16］

（3）TMX-67HK-201 試験の有効性の結論

有効性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（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。なお、本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 試験併合）以上、40 mg/日群（5 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。本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。

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。最終用量別では、高用量で血清尿酸値 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。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。

血清尿酸値は経時的に低下し、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であった。漸増パターンごとの解析の結果、体重 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が、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 まで低下した。投与開始前に対する変化率は、いずれの体重のカテゴリーでも漸増パターンによらず同程度の低下が認められた。

以上より、本剤の増量と共に、血清尿酸値は経時的に低下し、体重 40 kg を境とした用法・用量での漸増により臨床的に意義のある血清尿酸値低下作用（治療目標値である血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下への低下）が示されたと考える。

2.7.3.2.1.2　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。

2.7.3.2.1.2.1　被験者の内訳

TMX-67HK-201 試験を完了し、TMX-67HK-202 試験に登録された 27 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 17 名）すべてに治験薬が投与され、いずれも TMX-67HK-202 試験を完了した［2.7.6.9.2 項］。

2.7.3.2.1.2.2　被験者背景

本試験の被験者背景は 2.7.3.2.1.1.2 項に示した。

2.7.3.2.1.2.3　投与状況

FAS での治験薬の投与期間［中央値（四分位範囲）、以降同様］は、全体（30 名）で 352.5 日（343.0～357.0 日）、体重別では 40 kg 未満の被験者（10 名）で 353.5 日（345.0～361.0 日）、40 kg 以上の被験者（20 名）で 352.5 日（339.5～357.0 日）、投与日数は、全体で 343.5 日（336.0～356.0 日）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 350.5 日（337.0～360.0 日）、40 kg 以上の被験者で 342.5 日（333.5～353.0 日）であった。投与日数割合は、全体で 99.57%（97.71%～100.00%）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 99.72%（98.57%～100.00%）、40 kg 以上の被験者で 99.31%（97.39%～100.00%）であり、いずれの体重のカテゴリーでも服薬遵守状況は良好であった。PPS での結果は FAS での結果と同様であった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　11.3 項］。

2.7.3.2.1.2.4　有効性の結果

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。

（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（本試験の投与開始後 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 を対象とした各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量を表 2.7.3-14 に示す。

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。本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 2.7.3-3 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。

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。本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 40 kg 未満の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（10 名）で 8.78 ± 0.87 mg/dL、投与開始後 26 週（10 名）で 5.49 ± 1.02 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ 5.34 ± 0.60 及び 5.39 ± 1.30 mg/dL であ

った。体重 40 kg 以上の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（20 名）で 9.12 ± 1.39 mg/dL、投与開始後 26 週（18 名）で 5.58 ± 0.80 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（15 名）及び 52 週（17 名）では、それぞれ 5.29 ± 1.05 及び 5.70 ± 1.66 mg/dL であった。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。

体重 40 kg 未満の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26 週（10 名）では、−36.60 ± 14.31%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ−38.30 ± 11.10%及び−38.06 ± 15.52%であった。体重 40 kg 以上の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26 週（18 名）では、−37.34 ± 10.02%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（15 名）及び 52 週（17 名）では、それぞれ−40.61 ± 12.38%及び−36.35 ± 18.24%であった。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。

漸増パターン別の解析では、被験者数が少ない漸増パターンがあり、また採血時間の違いはあるものの、いずれの漸増パターンでも、漸増で経時的に低下した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［2.7.6.9.5.1 項］。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.9.5.1 項］。

追加解析として FAS を対象に、最終用量別、並びに体重及び最終用量別の血清尿酸値の推移を評価した。このうち、最終用量別の各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量を表 2.7.3-15 に示す。

最終用量が中用量の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（10 名）で 8.29 ± 0.99 mg/dL、投与開始後 26 週（10 名）では、5.40 ± 1.08 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ 5.20 ± 0.98 及び 5.30 ± 1.33 mg/dL であった。最終用量が高用量の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（13 名）で 9.32 ± 1.08 mg/dL、投与開始後 26 週（12 名）では、5.51 ± 0.75 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（9 名）及び 52 週（11 名）では、それぞれ 5.18 ± 0.63 及び 5.69 ± 1.89 mg/dL であった。最終用量が最高用量の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（6 名）で 9.67 ± 1.53 mg/dL、投与開始後 26 週（6 名）では、5.88 ± 0.73 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 6 名）では、それぞれ 5.68 ± 1.08 及び 5.87 ± 1.14 mg/dL であった。最終用量別の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。

最終用量が中用量の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26 週（10 名）では、−33.92 ± 15.15%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ−36.37 ± 14.71%及び−35.75 ± 14.94%であった。

最終用量が高用量の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26 週（12 名）では、−39.15 ± 8.14%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（9 名）及び 52 週（11 名）では、それぞれ−42.56 ± 9.66%及び−37.14 ± 21.81%であった。最終用量が最高用量の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26 週（6 名）では、−38.20 ± 10.95%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 6 名）では、それぞれ−40.90 ± 8.93%及び−38.75 ± 11.90%であった。最終用量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、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。

体重及び最終用量別の解析では、被験者数が少ないカテゴリーがあり、また採血時間の違いはあるものの、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［2.7.6.9.5.1 項］。

表 2.7.3-14　各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量（FAS）（TMX-67HK-202 試験）

Parameter(Unit) Subgroup	Study Visit	Observed Value										Percent Change from Before Administration										
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a)]		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a)]	
Serum uric acid (mg/dL)																						
Total	Before administration	30	9.01	1.23	8.70	6.9	12.5	8.20	9.70	8.55	- 9.47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 2	30	7.13	1.28	7.05	5.0	11.2	6.20	7.50	6.65	- 7.61	30	-20.81	8.85	-20.23	-36.7	-3.1	-29.41	-14.94	-24.12	-	-17.51
	Week 6	30	6.59	1.09	6.30	4.8	9.4	6.00	7.30	6.18	- 6.99	30	-26.69	8.64	-26.14	-42.4	-11.0	-33.33	-21.65	-29.92	-	-23.47
	Week 10	29	6.26	1.04	6.20	4.2	8.4	5.50	6.80	5.87	- 6.66	29	-30.46	8.84	-30.00	-51.5	-15.1	-37.18	-25.00	-33.82	-	-27.10
	Week 14	29	5.76	1.08	5.70	3.8	7.8	5.00	6.70	5.35	- 6.17	29	-35.95	10.63	-37.89	-57.3	-12.3	-43.82	-29.07	-39.99	-	-31.91
	Week 18	29	5.64	1.00	5.50	3.9	8.1	4.80	6.20	5.26	- 6.02	29	-36.95	11.65	-39.13	-59.2	-15.9	-46.46	-26.83	-41.38	-	-32.52
	Week 22	29	5.31	1.44	5.00	3.2	11.0	4.30	6.00	4.76	- 5.86	29	-41.15	12.89	-43.21	-62.4	-9.8	-48.80	-34.02	-46.05	-	-36.25
	Week 26	28	5.55	0.87	5.60	3.7	6.9	4.95	6.15	5.21	- 5.89	28	-37.08	11.47	-36.00	-62.1	-15.9	-47.34	-31.03	-41.52	-	-32.63
	Week 30	28	4.93	0.88	5.05	3.4	7.3	4.20	5.50	4.58	- 5.27	28	-43.91	12.49	-44.08	-67.0	-11.0	-53.39	-34.19	-48.75	-	-39.07
	Week 34	28	5.39	1.05	5.15	3.5	7.5	4.60	6.25	4.98	- 5.79	28	-38.71	14.03	-39.54	-66.0	-11.8	-50.46	-26.23	-44.15	-	-33.27
	Week 42	25	5.31	0.89	5.30	3.3	7.4	4.70	5.90	4.94	- 5.67	25	-39.69	11.70	-39.51	-59.2	-14.5	-48.91	-32.93	-44.52	-	-34.86
	Week 52	27	5.59	1.51	5.40	3.5	10.8	4.50	6.10	4.99	- 6.18	27	-36.98	16.99	-38.37	-65.0	20.0	-48.45	-27.84	-43.71	-	-30.26

表 2.7.3-14　各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量（FAS）（TMX-67HK-202 試験）（続き）

Parameter(Unit) Subgroup	Study Visit	Observed Value										Percent Change from Before Administration										
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]			n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]		
Weight [b]																						
< 40kg	Before administration	10	8.78	0.87	8.80	7.5	10.3	8.10	9.40	8.16	-	9.40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 2	10	6.81	0.73	7.00	5.2	7.7	6.40	7.20	6.29	-	7.33	10	-22.15	8.31	-22.97	-35.0	-4.9	-25.00	-20.21	-28.09	-	-16.20
	Week 6	10	6.37	0.76	6.25	4.8	7.5	6.00	6.80	5.83	-	6.91	10	-27.07	9.34	-26.14	-41.7	-11.1	-33.70	-21.05	-33.75	-	-20.39
	Week 10	10	6.03	0.88	6.15	4.2	6.9	5.80	6.80	5.40	-	6.66	10	-30.86	11.04	-25.85	-51.5	-20.2	-38.95	-23.46	-38.76	-	-22.97
	Week 14	10	5.82	1.08	5.85	4.2	7.1	4.70	6.80	5.05	-	6.59	10	-33.27	13.14	-33.30	-57.3	-12.3	-38.04	-23.91	-42.66	-	-23.87
	Week 18	10	5.42	0.67	5.55	4.2	6.2	4.80	6.00	4.94	-	5.90	10	-37.46	11.32	-36.83	-59.2	-20.0	-42.68	-33.75	-45.56	-	-29.37
	Week 22	10	5.09	0.91	5.15	3.8	6.3	4.20	5.90	4.44	-	5.74	10	-41.25	13.42	-42.54	-59.2	-22.2	-51.25	-29.76	-50.85	-	-31.66
	Week 26	10	5.49	1.02	5.40	3.9	6.9	4.60	6.50	4.76	-	6.22	10	-36.60	14.31	-34.85	-62.1	-18.7	-50.00	-27.37	-46.84	-	-26.36
	Week 30	10	4.69	0.90	4.75	3.4	5.7	3.70	5.50	4.05	-	5.33	10	-45.74	12.91	-44.08	-67.0	-32.0	-59.78	-32.14	-54.98	-	-36.51
	Week 34	10	5.45	1.21	5.50	3.5	7.2	4.60	6.30	4.58	-	6.32	10	-36.92	16.57	-38.02	-66.0	-16.0	-48.91	-21.74	-48.77	-	-25.07
	Week 42	10	5.34	0.60	5.40	4.2	6.1	4.90	5.80	4.91	-	5.77	10	-38.30	11.10	-34.77	-59.2	-22.7	-47.87	-30.86	-46.24	-	-30.36
	Week 52	10	5.39	1.30	5.35	3.9	8.1	4.40	6.10	4.46	-	6.32	10	-38.06	15.52	-36.36	-57.6	-14.7	-53.19	-24.00	-49.16	-	-26.95
40kg <=	Before administration	20	9.12	1.39	8.70	6.9	12.5	8.20	9.80	8.47	-	9.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 2	20	7.29	1.47	7.05	5.0	11.2	6.15	7.85	6.60	-	7.98	20	-20.15	9.24	-19.14	-36.7	-3.1	-29.75	-13.27	-24.47	-	-15.82
	Week 6	20	6.70	1.22	6.50	4.9	9.4	5.75	7.30	6.12	-	7.27	20	-26.50	8.51	-26.54	-42.4	-11.0	-32.40	-21.72	-30.49	-	-22.52
	Week 10	19	6.38	1.12	6.30	4.8	8.4	5.40	7.20	5.84	-	6.92	19	-30.24	7.78	-31.31	-41.4	-15.1	-37.18	-25.77	-33.99	-	-26.50
	Week 14	19	5.73	1.10	5.30	3.8	7.8	5.00	6.70	5.19	-	6.26	19	-37.36	9.13	-39.39	-51.9	-19.6	-44.44	-30.43	-41.76	-	-32.96
	Week 18	19	5.75	1.13	5.50	3.9	8.1	4.70	6.50	5.21	-	6.30	19	-36.68	12.11	-40.00	-53.0	-15.9	-46.60	-25.93	-42.52	-	-30.84
	Week 22	19	5.42	1.67	4.90	3.2	11.0	4.30	6.40	4.62	-	6.23	19	-41.09	12.97	-44.83	-62.4	-9.8	-48.80	-34.02	-47.34	-	-34.84
	Week 26	18	5.58	0.80	5.60	3.7	6.9	5.20	6.10	5.19	-	5.98	18	-37.34	10.02	-36.00	-53.2	-15.9	-47.20	-32.10	-42.32	-	-32.36
	Week 30	18	5.06	0.88	5.10	3.9	7.3	4.20	5.50	4.62	-	5.49	18	-42.89	12.50	-43.95	-62.4	-11.0	-51.72	-35.05	-49.11	-	-36.67
	Week 34	18	5.36	0.98	5.15	3.8	7.5	4.60	6.20	4.87	-	5.84	18	-39.70	12.82	-40.11	-55.1	-11.8	-50.52	-34.62	-46.08	-	-33.33
	Week 42	15	5.29	1.05	5.20	3.3	7.4	4.40	6.10	4.70	-	5.87	15	-40.61	12.38	-40.23	-58.2	-14.5	-52.81	-34.02	-47.46	-	-33.76
	Week 52	17	5.70	1.66	5.40	3.5	10.8	5.00	6.00	4.85	-	6.55	17	-36.35	18.24	-38.37	-65.0	20.0	-46.15	-31.03	-45.73	-	-26.97

NC: Not calculated

The study visits from 'Before administration' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.

a) Methods based on one-sample t-test

b) Prior enrolled test at TMX-67HK-201

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-9］

表 2.7.3-15　最終用量別の各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量（FAS）（TMX-67HK-202 試験）

Parameter(Unit) Subgroup	Study Visit	Observed Value n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]	Percent Change from Before Administration n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]
Serum uric acid (mg/dL)																			
Final dose																			
Medium dose	Before administration	10	8.29	0.99	8.05	6.9	10.3	7.80	8.70	7.58 - 9.00									
	Week 26	10	5.40	1.08	5.40	3.7	6.9	4.90	6.10	4.63 - 6.17	10	-33.92	15.15	-32.08	-62.1	-15.9	-40.23	-18.84	-44.75 - -23.08
	Week 30	10	4.95	1.05	5.05	3.4	7.3	4.20	5.40	4.20 - 5.70	10	-39.22	15.32	-38.25	-67.0	-11.0	-48.10	-32.00	-50.17 - -28.26
	Week 34	10	5.16	0.99	5.15	3.5	6.4	4.60	6.10	4.45 - 5.87	10	-36.62	15.16	-35.80	-66.0	-16.0	-42.50	-21.95	-47.47 - -25.78
	Week 42	10	5.20	0.98	5.50	3.3	6.4	4.40	5.90	4.50 - 5.90	10	-36.37	14.71	-35.14	-59.2	-14.5	-43.59	-22.67	-46.89 - -25.85
	Week 52	10	5.30	1.33	5.30	3.7	8.1	4.20	5.70	4.35 - 6.25	10	-35.75	14.94	-34.48	-56.3	-14.7	-50.00	-24.00	-46.44 - -25.06
High dose	Before administration	13	9.32	1.08	9.00	8.2	12.2	8.60	9.90	8.66 - 9.97									
	Week 26	12	5.51	0.75	5.40	4.6	6.8	4.90	6.00	5.03 - 5.98	12	-39.15	8.14	-36.57	-50.0	-28.3	-47.89	-32.22	-44.32 - -33.97
	Week 30	12	4.78	0.77	4.70	3.7	5.7	4.10	5.55	4.29 - 5.26	12	-47.20	8.91	-48.53	-59.8	-32.1	-55.11	-39.58	-52.87 - -41.54
	Week 34	12	5.53	1.23	4.90	4.0	7.5	4.55	6.65	4.75 - 6.31	12	-38.61	15.03	-41.96	-55.1	-11.8	-51.46	-24.76	-48.15 - -29.06
	Week 42	9	5.18	0.63	5.20	4.2	6.1	4.70	5.50	4.69 - 5.66	9	-42.56	9.66	-42.39	-53.5	-28.6	-51.46	-32.93	-49.98 - -35.14
	Week 52	11	5.69	1.89	5.50	3.5	10.8	4.80	6.00	4.42 - 6.96	11	-37.14	21.81	-39.02	-65.0	20.0	-46.60	-31.03	-51.80 - -22.49
Maximum dose	Before administration	6	9.67	1.53	9.55	8.1	12.5	8.60	9.70	8.06 - 11.27									
	Week 26	6	5.88	0.73	6.00	4.6	6.6	5.60	6.50	5.12 - 6.65	6	-38.20	10.95	-38.14	-51.1	-19.8	-47.20	-34.88	-49.69 - -26.70
	Week 30	6	5.18	0.89	5.40	3.7	6.3	4.70	5.60	4.25 - 6.12	6	-45.14	13.15	-40.32	-62.4	-32.1	-60.64	-35.05	-58.93 - -31.34
	Week 34	6	5.48	0.81	5.70	4.3	6.2	4.80	6.20	4.63 - 6.34	6	-42.39	11.31	-44.39	-54.3	-24.7	-50.52	-36.08	-54.26 - -30.51
	Week 42	6	5.68	1.08	5.50	4.4	7.4	4.90	6.40	4.55 - 6.81	6	-40.90	8.93	-39.00	-54.6	-30.9	-47.87	-34.02	-50.28 - -31.53
	Week 52	6	5.87	1.14	5.80	4.4	7.2	5.00	7.00	4.67 - 7.06	6	-38.75	11.90	-40.39	-53.2	-22.2	-48.45	-27.84	-51.24 - -26.25

The study visits from 'Before administration' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.

a) Methods based on one-sample t-test

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-10 改変］

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

FAS を対象とした各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.3-16 に示す。

FAS（30 名）において、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、本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 40 kg 未満の被験者の投与開始後 26 週（10 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、60.0%（26.2%～87.8%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）の達成割合は、それぞれ 90.0%（55.5%～99.7%）及び 70.0%（34.8%～93.3%）であった。体重 40 kg 以上の被験者の投与開始後 26 週（18 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、72.2%（46.5%～90.3%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（15 名）及び 52 週（17 名）の達成割合は、それぞれ 73.3%（44.9%～92.2%）及び 76.5%（50.1%～93.2%）であった。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 週まで体重別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合に大きな低下はなかった。

漸増パターン別では、被験者数が少ない漸増パターンがあり、ま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 以下達成割合が大きく低下した漸増パターンはなかった［2.7.6.9.5.2 項］。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.9.5.2 項］。

追加解析として FAS を対象に、最終用量別、並びに体重及び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。このうち、最終用量別の各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.3-17 に示す。

最終用量が中用量の被験者の投与開始後 26 週（10 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、70.0%（34.8%～93.3%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）の達成割合は、それぞれ 80.0%（44.4%～97.5%）及び 80.0%（44.4%～97.5%）であった。最終用量が高用量の被験者の投与開始後 26 週（12 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、75.0%（42.8%～94.5%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（9 名）及び 52 週（11 名）の達成割合は、それぞれ 88.9%（51.8%～99.7%）及び 81.8%（48.2%～97.7%）であった。最終用量が最高用量の被験者の投与開始後 26 週（6 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、50.0%（11.8%～88.2%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 6 名）の達成割合は、それぞれ 66.7%（22.3%～95.7%）及び 50.0%（11.8%～88.2%）であった。最終用量別では、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、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用量はなかった。

体重及び最終用量別では、被験者数が少ないカテゴリーがあり、ま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 以下達成割合が大きく低下したカテゴリーはなかった［2.7.6.9.5.2 項］。

表 2.7.3-16　各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）（TMX-67HK-202 試験）

Parameter Subgroup	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a)]
Serum uric acid <= 6.0mg/dL					
Total	Week 2	30	4	13.3	3.8 - 30.7
	Week 6	30	8	26.7	12.3 - 45.9
	Week 10	29	11	37.9	20.7 - 57.7
	Week 14	29	18	62.1	42.3 - 79.3
	Week 18	29	21	72.4	52.8 - 87.3
	Week 22	29	23	79.3	60.3 - 92.0
	Week 26	28	19	67.9	47.6 - 84.1
	Week 30	28	26	92.9	76.5 - 99.1
	Week 34	28	17	60.7	40.6 - 78.5
	Week 42	25	20	80.0	59.3 - 93.2
	Week 52	27	20	74.1	53.7 - 88.9
Weight [b)]					
< 40kg	Week 2	10	1	10.0	0.3 - 44.5
	Week 6	10	3	30.0	6.7 - 65.2
	Week 10	10	4	40.0	12.2 - 73.8
	Week 14	10	6	60.0	26.2 - 87.8
	Week 18	10	8	80.0	44.4 - 97.5
	Week 22	10	9	90.0	55.5 - 99.7
	Week 26	10	6	60.0	26.2 - 87.8
	Week 30	10	10	100.0	69.2 - 100.0
	Week 34	10	5	50.0	18.7 - 81.3
	Week 42	10	9	90.0	55.5 - 99.7
	Week 52	10	7	70.0	34.8 - 93.3
40kg <=	Week 2	20	3	15.0	3.2 - 37.9
	Week 6	20	5	25.0	8.7 - 49.1
	Week 10	19	7	36.8	16.3 - 61.6
	Week 14	19	12	63.2	38.4 - 83.7
	Week 18	19	13	68.4	43.4 - 87.4
	Week 22	19	14	73.7	48.8 - 90.9
	Week 26	18	13	72.2	46.5 - 90.3
	Week 30	18	16	88.9	65.3 - 98.6
	Week 34	18	12	66.7	41.0 - 86.7
	Week 42	15	11	73.3	44.9 - 92.2
	Week 52	17	13	76.5	50.1 - 93.2

The study visits from 'Week 2' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.
a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-11］

表 2.7.3-17　最終用量別の各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）（TMX-67HK-202 試験）

Parameter Subgroup	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]		
Serum uric acid <= 6.0mg/dL							
Final dose							
Medium dose	Week 26	10	7	70.0	34.8	-	93.3
	Week 30	10	9	90.0	55.5	-	99.7
	Week 34	10	7	70.0	34.8	-	93.3
	Week 42	10	8	80.0	44.4	-	97.5
	Week 52	10	8	80.0	44.4	-	97.5
High dose	Week 26	12	9	75.0	42.8	-	94.5
	Week 30	12	12	100.0	73.5	-	100.0
	Week 34	12	7	58.3	27.7	-	84.8
	Week 42	9	8	88.9	51.8	-	99.7
	Week 52	11	9	81.8	48.2	-	97.7
Maximum dose	Week 26	6	3	50.0	11.8	-	88.2
	Week 30	6	5	83.3	35.9	-	99.6
	Week 34	6	3	50.0	11.8	-	88.2
	Week 42	6	4	66.7	22.3	-	95.7
	Week 52	6	3	50.0	11.8	-	88.2

The study visits from 'Week 2' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.
a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-12 改変］

（3）TMX-67HK-202 試験の有効性の結論

有効性の評価では、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。

FAS（30 名）において、血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始前（30 名）、投与開始後 26 週（28 名）、及び 52 週（27 名）では、それぞれ 9.01 ± 1.23、5.55 ± 0.87、及び 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 26 週（28 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（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ−37.08 ± 11.47%及び−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 26 週（28 名）及び 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、それぞれ 67.9%（47.6%～84.1%）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に、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して血清尿酸値の平均値は 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、体重別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合も全体と同様に、投与開始後 26 週以降 52 週まで大きな低下はなかった。

漸増パターン別、追加解析として実施した最終用量別、並びに体重及び最終用量別の血清尿酸値の解析でも、被験者数が少ないカテゴリーがあり、また採血時間の違いはあるものの、いずれのカテゴリーでも同様の結果であった。

以上の結果から、本剤の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、TMX-67HK-201 試験の最終用量を継続して投与することにより、投与開始後 52 週まで長期にわたり 6.0 mg/dL 以下又は 6.0 mg/dL 付近で維持された。体重別でも全体と同様に、本剤の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、投与開始後 52 週まで維持されたことから、体重 40 kg を境とし適切な用法・用量を設定できたと考える。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象及び組入れ基準

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 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）の対象及び主な組入れ基準を表 2.7.3-18 に示す。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。

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以下の算出式により 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。

＜eGFR 算出式＞

男性：eGFR（mL/min/1.73 m^2）$= 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$

女性：eGFR（mL/min/1.73 m^2）$= 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287} \times 0.739$

Cr：血清クレアチニン、age：年齢

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。

表 2.7.3-18　対象及び主な組入れ基準（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

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

2.7.3.3.1.2 被験者の内訳

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 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）の被験者の内訳を表 2.7.3-19 に示す。

TMX-67HK-201 試験（34 週間投与）で中止した被験者の割合［10.0%（3/30 名）］は、成人を対象とした試験（8 週間投与又は 16 週間投与）のうち投与期間が長い TMX-67-ト*及びル*試験（16 週間投与）の本剤群と大きな差は認められなかった。中止理由のカテゴリーは小児と成人で異なるが、中止理由の内訳に大きな差は認められなかった。TMX-67HK-202 試験（TMX-67HK-201 試験後の 18 週間投与）の期間中に中止した被験者はいなかった。

表 2.7.3-19　被験者の内訳（TMX-67HK-201 及び 202、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）

	TMX-67HK-201 試験			TMX-67HK-202 試験			TMX-67HK-201 及び 202 試験			TMX-67-ロ* 試験	TMX-67-ノ*試験		
	Total	体重 40 kg 未満	体重 40 kg 以上	Total	体重 40 kg 未満	体重 40 kg 以上	Total	体重 40 kg 未満	体重 40 kg 以上	本剤 40 mg/日	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日
	(N=30)	(N=10)	(N=20)	(N=27)	(N=10)	(N=17)	(N=30)	(N=10)	(N=20)	(N=123)	(N=34)	(N=35)	(N=35)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録被験者数	30 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	10 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	123 (100.0)	34 (100.0)	35 (100.0)	35 (100.0)
治験薬投与被験者数	30 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	27 (100.0)	10 (100.0)	17 (100.0)	30 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	122 (99.2)	33 (97.1)	35 (100.0)	34 (97.1)
完了被験者数	27 (90.0)	10 (100.0)	17 (85.0)	27 (100.0)	10 (100.0)	17 (100.0)	27 (90.0)	10 (100.0)	17 (85.0)	121 (98.4)	33 (97.1)	34 (97.1)	33 (94.3)
中止被験者数 a)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
中止理由													
被験者の希望 b)	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1
有害事象のため	1	0	1	0	0	0	1	0	1	－	－	－	－
医師判断	1	0	1	0	0	0	1	0	1	－	－	－	－
安全性への配慮	－	－	－	－	－	－	－	－	－	0	0	1	0
その他	－	－	－	－	－	－	－	－	－	0	0	0	0

	TMX-67-ト*試験					TMX-67-キ*試験				TMX-67-ル*試験	
	プラセボ	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 60 mg/日	本剤 80 mg/日	プラセボ	本剤 10 mg/日	本剤 20 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 40 mg/日	本剤 60 mg/日
	(N=38)	(N=43)	(N=41)	(N=38)	(N=42)	(N=28)	(N=29)	(N=30)	(N=31)	(N=10)	(N=10)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
登録被験者数	38 (100.0)	43 (100.0)	41 (100.0)	38 (100.0)	42 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)	30 (100.0)	31 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
治験薬投与被験者数	38 (100.0)	43 (100.0)	41 (100.0)	38 (100.0)	42 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)	29 (96.7)	31 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)
完了被験者数	36 (94.7)	38 (88.4)	38 (92.7)	34 (89.5)	38 (90.5)	28 (100.0)	28 (96.6)	29 (96.7)	30 (96.8)	10 (100.0)	8 (80.0)
中止被験者数 a)	2 (5.3)	5 (11.6)	3 (7.3)	4 (10.5)	4 (9.5)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (20.0)
中止理由											
被験者の希望 b)	1	2	2	1	3	0	1	0	0	0	1
有害事象のため	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
医師判断	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
安全性への配慮	1	2	0	1	1	0	0	0	1	0	0
その他	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	1

登録被験者数を分母とした割合を示した。

a）TMX-67HK-201 及び 202 試験では登録被験者数を分母に、成人を対象とした試験では治験薬を投与した被験者数を分母とした割合を示した。

b）成人を対象とした試験では「被験者の申し出」

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 10-3］、［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 10-3］、［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.3.3.1.1 項］

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及びその他の基準値の特性

TMX-67HK-201 試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性の詳細は 2.7.3.2.1.1.2 項に示した。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。

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（FAS）を表 2.7.3-20 に示す。

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。

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 [4]、年齢ごとの標準体重 [5] 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。

表 2.7.3-20　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）

	TMX-67HK-201*			TMX-67-キ*				TMX-67-ノ*		
					Febuxostat				Febuxostat	
	体重 40 kg 未満 (N = 10)	体重 40 kg 以上 (N = 20)	Total (N = 30)	プラセボ (N = 28)	10mg/日 (N = 29)	20mg/日 (N = 29)	40mg/日 (N = 31)	プラセボ (N = 33)	20mg/日 (N = 35)	40mg/日 (N = 34)
年齢 (歳)										
n	10	20	30	28	29	29	31	33	35	34
Mean (SD)	11.8 (2.6)	14.1 (2.0)	13.3 (2.5)	44.8 (13.9)	49.9 (15.3)	50.4 (12.4)	45.5 (12.5)	48.2 (13.4)	50.9 (14.0)	43.4 (13.6)
Median	11.5	13.5	13.0	42.5	48.0	48.0	46.0	50.0	48.0	42.0
Min, Max	8, 16	9, 18	8, 18	21, 72	22, 84	31, 73	20, 78	22, 75	26, 73	20, 67
Q1 , Q3	11.0, 12.0	13.0, 16.0	12.0, 16.0	36.5, 55.0	43.0, 58.0	42.0, 56.0	36.0, 50.0	39.0, 57.0	39.0, 65.0	35.0, 55.0
性別 (n[%])										
男	5 (50.0)	19 (95.0)	24 (80.0)	27 (96.4)	28 (96.6)	29 (100.0)	31 (100.0)	33 (100.0)	35 (100.0)	34 (100.0)
女	5 (50.0)	1 (5.0)	6 (20.0)	1 (3.6)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (cm)										
n	10	20	30	28	29	29	31	33	35	34
Mean (SD)	138.38 (12.24)	160.18 (11.26)	152.91 (15.45)	171.64 (6.20)	167.57 (7.05)	169.38 (6.57)	170.48 (5.78)	169.18 (6.17)	169.22 (7.12)	170.06 (5.16)
Median	142.70	161.90	160.30	171.35	167.00	169.80	171.40	168.30	168.10	170.65
Min, Max	116.5, 154.2	129.1, 173.3	116.5, 173.3	163.0, 186.0	153.0, 178.9	154.2, 180.2	157.3, 181.5	159.4, 183.8	158.6, 182.5	162.4, 181.0
Q1 , Q3	127.60, 146.60	160.30, 166.70	145.30, 163.30	166.65, 175.10	164.20, 173.80	164.80, 173.40	167.50, 174.10	164.20, 172.00	163.00, 175.80	165.90, 173.90
体重 (kg)										
n	10	20	30	28	29	29	31	33	35	34
Mean (SD)	36.08 (3.82)	63.91 (20.01)	54.63 (21.09)	78.11 (14.72)	70.05 (12.15)	71.97 (10.97)	73.15 (10.00)	71.37 (10.22)	72.94 (14.05)	71.63 (10.15)
Median	36.85	55.00	47.25	75.60	67.80	71.00	70.30	69.60	71.20	69.75
Min, Max	26.6, 39.9	41.1, 100.6	26.6, 100.6	55.0, 112.0	43.4, 93.2	55.8, 95.0	55.0, 96.6	49.7, 94.0	40.8, 105.9	55.8, 102.2
Q1 , Q3	34.50, 38.50	47.25, 81.45	38.50, 75.30	70.00, 82.70	61.30, 79.00	61.80, 77.60	66.00, 80.50	66.20, 75.30	63.00, 82.00	64.00, 77.00
BMI (kg/m^2)										
n	10	20	30	28	29	29	31	33	35	34
Mean (SD)	19.04 (2.37)	24.86 (6.99)	22.92 (6.45)	26.37 (3.78)	24.85 (3.35)	25.00 (2.79)	25.16 (3.16)	24.85 (2.58)	25.35 (3.92)	24.78 (3.39)
Median	18.68	24.88	20.08	25.84	24.63	24.59	24.94	24.79	25.06	24.16
Min, Max	15.6, 22.9	16.9, 38.4	15.6, 38.4	20.5, 35.8	17.2, 31.2	20.8, 31.2	18.7, 34.0	19.2, 31.2	16.1, 34.0	19.1, 34.1
Q1 , Q3	17.71, 20.49	18.18, 31.21	17.85, 27.93	24.49, 28.01	22.65, 27.42	22.61, 26.90	23.18, 26.83	23.19, 26.23	22.25, 27.78	23.25, 26.37

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3-20　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）（続き）

	TMX-67-ト*					TMX-67-ロ*	TMX-67-ル*	
		Febuxostat				Febuxostat	Febuxostat	
	プラセボ (N = 38)	20mg/日 (N = 43)	40mg/日 (N = 41)	60mg/日 (N = 36)	80mg/日 (N = 41)	40mg/日 (N = 122)	40mg/日 (N = 10)	60mg/日 (N = 9)
年齢 (歳)								
n	38	43	41	36	41	122	10	9
Mean (SD)	56.1 (13.3)	52.1 (14.0)	54.0 (11.8)	51.2 (11.9)	49.9 (12.8)	51.6 (13.1)	56.0 (8.2)	53.3 (11.0)
Median	55.5	52.0	55.0	52.0	46.0	49.0	56.0	52.0
Min, Max	34, 81	28, 79	32, 78	29, 72	28, 78	24, 82	44, 73	36, 74
Q1 , Q3	44.0, 68.0	42.0, 63.0	45.0, 61.0	44.0, 63.0	41.0, 58.0	41.0, 61.0	51.0, 59.0	51.0, 56.0
性別 (n[%])								
男	37 (97.4)	41 (95.3)	41 (100.0)	35 (97.2)	40 (97.6)	119 (97.5)	10 (100.0)	9 (100.0)
女	1 (2.6)	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.4)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
身長 (cm)								
n	38	43	41	36	41	122	10	9
Mean (SD)	167.06 (5.09)	169.29 (5.73)	168.66 (6.63)	168.75 (6.29)	168.25 (7.62)	167.61 (6.50)	169.90 (5.06)	167.27 (6.97)
Median	166.85	169.00	168.10	169.45	168.00	168.00	169.60	166.60
Min, Max	157.0, 176.7	155.4, 181.7	153.9, 185.0	147.0, 185.1	147.5, 183.6	149.5, 182.0	160.9, 177.7	157.5, 179.5
Q1 , Q3	163.90, 170.90	165.70, 174.20	164.00, 172.00	166.30, 171.00	165.00, 172.70	163.50, 172.00	166.60, 172.10	163.20, 169.20
体重 (kg)								
n	38	43	41	36	41	122	10	9
Mean (SD)	72.34 (10.54)	76.83 (11.86)	78.66 (13.63)	74.51 (10.51)	71.87 (12.88)	71.71 (12.45)	69.84 (5.52)	68.09 (9.72)
Median	70.40	77.00	75.70	74.60	70.60	70.00	71.35	66.70
Min, Max	51.2, 95.3	56.5, 115.0	59.5, 117.6	43.7, 96.3	37.0, 98.0	48.0, 140.2	62.2, 77.9	59.6, 84.2
Q1 , Q3	66.10, 82.10	67.50, 84.10	69.30, 85.30	69.90, 81.45	63.70, 80.00	64.00, 78.00	64.10, 73.80	60.40, 70.50
BMI (kg/m^2)								
n	38	43	41	36	41	122	10	9
Mean (SD)	25.85 (3.02)	26.79 (3.80)	27.58 (3.89)	26.11 (3.17)	25.25 (3.41)	25.50 (4.07)	24.19 (1.48)	24.32 (2.96)
Median	25.68	26.74	26.56	26.00	25.20	24.94	24.15	24.07
Min, Max	20.0, 31.7	20.2, 39.1	22.1, 38.6	19.3, 35.6	15.2, 31.4	18.8, 50.0	21.4, 26.5	21.3, 30.3
Q1 , Q3	23.86, 28.53	24.43, 28.57	24.92, 29.69	24.54, 28.32	23.10, 28.13	23.03, 27.55	23.37, 25.00	21.76, 26.13

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3-20　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）（続き）

	TMX-67HK-201*			TMX-67-キ*				TMX-67-ノ*		
					Febuxostat				Febuxostat	
	体重 40 kg 未満 (N = 10)	体重 40 kg 以上 (N = 20)	Total (N = 30)	プラセボ (N = 28)	10mg/日 (N = 29)	20mg/日 (N = 29)	40mg/日 (N = 31)	プラセボ (N = 33)	20mg/日 (N = 35)	40mg/日 (N = 34)
血清尿酸値 (mg/dL)										
n	10	20	30	28	29	29	31	33	35	34
Mean (SD)	8.78 (0.87)	9.12 (1.39)	9.01 (1.23)	8.82 (1.01)	9.21 (1.38)	8.97 (1.26)	8.97 (1.14)	8.95 (1.13)	8.51 (0.88)	8.52 (1.00)
Median	8.80	8.70	8.70	8.55	9.20	8.80	8.80	9.00	8.60	8.45
Min, Max	7.5, 10.3	6.9, 12.5	6.9, 12.5	7.4, 11.1	6.8, 12.1	7.1, 12.6	6.6, 11.9	7.2, 11.6	6.8, 11.2	7.0, 11.4
Q1 , Q3	8.10, 9.40	8.20, 9.80	8.20, 9.70	8.10, 9.50	8.00, 9.90	8.10, 9.50	8.20, 9.50	8.10, 9.40	7.80, 9.00	7.80, 9.40
eGFR [a)]										
n	10	20	30	28	29	29	31	33	35	34
Mean (SD)	72.56 (25.91)	92.40 (33.13)	85.79 (31.91)	61.34 (10.99)	63.19 (10.72)	62.21 (17.36)	68.90 (15.28)	76.64 (15.25)	75.42 (15.10)	79.80 (19.91)
Median	67.14	103.84	83.38	59.59	62.42	58.78	69.37	76.32	73.45	73.89
Min, Max	44.1, 119.8	34.2, 139.5	34.2, 139.5	46.6, 84.1	46.6, 100.2	42.7, 123.5	47.3, 106.0	52.7, 115.2	51.6, 116.6	48.2, 118.0
Q1 , Q3	52.37, 90.67	62.99, 119.06	62.49, 115.28	51.34, 69.34	54.36, 69.37	52.32, 62.76	54.77, 80.43	63.12, 86.50	64.33, 85.51	66.36, 91.54
eGFR Category (n[%])										
(欠測)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能正常: 90 <=	3 (30.0)	11 (55.0)	14 (46.7)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (9.7)	6 (18.2)	4 (11.4)	9 (26.5)
軽度低下: 60 <= < 90	3 (30.0)	6 (30.0)	9 (30.0)	12 (42.9)	16 (55.2)	8 (27.6)	18 (58.1)	21 (63.6)	26 (74.3)	19 (55.9)
中等度低下: 30 <= < 60	4 (40.0)	3 (15.0)	7 (23.3)	16 (57.1)	12 (41.4)	19 (65.5)	10 (32.3)	6 (18.2)	5 (14.3)	6 (17.6)
重度低下: < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床診断名 (n[%])										
痛風	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	13 (46.4)	14 (48.3)	16 (55.2)	17 (54.8)	19 (57.6)	17 (48.6)	14 (41.2)
高尿酸血症	10 (100.0)	19 (95.0)	29 (96.7)	15 (53.6)	15 (51.7)	13 (44.8)	14 (45.2)	14 (42.4)	18 (51.4)	20 (58.8)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3-20　人口統計学的及びその他の基準値の特性（FAS）（TMX-67HK-201、TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）（続き）

	TMX-67-ト*					TMX-67-ロ*	TMX-67-ル*	
		Febuxostat				Febuxostat	Febuxostat	
	プラセボ (N = 38)	20mg/日 (N = 43)	40mg/日 (N = 41)	60mg/日 (N = 36)	80mg/日 (N = 41)	40mg/日 (N = 122)	40mg/日 (N = 10)	60mg/日 (N = 9)
血清尿酸値 (mg/dL)								
n	38	43	41	36	41	122	10	9
Mean (SD)	8.94 (0.99)	8.80 (1.29)	8.58 (1.09)	8.58 (1.00)	8.60 (1.32)	8.83 (1.32)	8.64 (0.77)	8.48 (1.15)
Median	8.80	8.60	8.50	8.55	8.40	8.70	8.35	8.40
Min, Max	7.5, 11.8	6.7, 12.6	6.3, 11.9	6.7, 11.1	6.9, 12.0	5.4, 16.3	7.8, 9.9	6.7, 10.4
Q1 , Q3	8.20, 9.20	7.80, 9.70	7.90, 9.00	7.75, 9.15	7.70, 9.00	8.00, 9.40	8.00, 9.40	7.60, 8.70
eGFR[a)]								
n	38	43	41	36	41	122	10	9
Mean (SD)	69.25 (19.63)	73.95 (18.45)	67.72 (12.33)	72.80 (15.94)	75.41 (19.05)	72.89 (15.15)	72.70 (9.88)	73.69 (14.16)
Median	65.94	72.00	66.95	70.42	73.37	73.14	70.90	74.56
Min, Max	37.7, 114.4	39.5, 124.5	41.8, 99.0	43.9, 112.0	39.9, 141.1	40.0, 122.1	54.8, 87.2	48.9, 94.7
Q1 , Q3	56.55, 76.73	60.79, 86.51	61.04, 72.26	59.49, 83.17	62.54, 83.16	62.44, 83.05	66.60, 80.12	65.49, 83.54
eGFR Category (n[%])								
(欠測)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能正常: 90 <=	5 (13.2)	9 (20.9)	3 (7.3)	6 (16.7)	9 (22.0)	15 (12.3)	0 (0.0)	1 (11.1)
軽度低下: 60 <= < 90	20 (52.6)	25 (58.1)	28 (68.3)	21 (58.3)	25 (61.0)	82 (67.2)	9 (90.0)	7 (77.8)
中等度低下: 30 <= < 60	13 (34.2)	9 (20.9)	10 (24.4)	9 (25.0)	7 (17.1)	25 (20.5)	1 (10.0)	1 (11.1)
重度低下: < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床診断名 (n[%])								
痛風	23 (60.5)	26 (60.5)	24 (58.5)	23 (63.9)	22 (53.7)	54 (44.3)	8 (80.0)	4 (44.4)
高尿酸血症	15 (39.5)	17 (39.5)	17 (41.5)	13 (36.1)	19 (46.3)	68 (55.7)	2 (20.0)	5 (55.6)

a）単位は mL/min/1.73 m^2

成人を対象とした試験での eGFR 算出式

男性：　eGFR（mL/min/1.73 m^2）= $194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287}$

女性：　eGFR（mL/min/1.73 m^2）= $194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287} \times 0.739$

Cr：血清クレアチニン、age：年齢

* TMX-67HK-202 試験の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。

出典：［5.3.5.3-2　統計解析報告書 CTD 用解析（有効性）　Table 2.7.3-1 改変］

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

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。

2.7.3.3.2.1 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

2.7.3.2.1.1.4 項に示したように、TMX-67HK-201 試験の主要解析である LOCF 解析では、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。

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（FAS）を表 2.7.3-21 に示す。

成人を対象とした試験の最終観察日における 6.0 mg/dL 以下達成割合は、本剤 20 mg/日群［3 試験（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）］で 45.7%～65.5%（3 試験の併合で 51.4%）、40 mg/日群［5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）］で 77.4%～91.2%（5 試験の併合で 83.2%）であった。

TMX-67HK-201 試験の計画立案時に、小児での期待達成割合は成人を対象とした試験の 20 mg/日群以上、40 mg/日群未満の値になると考え、70%と設定していた。TMX-67HK-201 試験の主要評価項目の主要解析での達成割合の点推定値（63.3%）は、期待達成割合である 70%には達しなかったものの、成人を対象とした本剤の臨床試験 5 試験を併合した結果における 20 mg/日群と 40 mg/日群の血清尿酸値 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、2.7.3.2.1.1.4 項に示したように 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 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。

表 2.7.3-21　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

2.7.3.3.2.2 血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率

2.7.3.2.1.1.4 項に示したように、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。

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（FAS）を表 2.7.3-22 に示す。

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（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*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（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*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、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合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、2.7.3.2.1.1.4 項に示したように、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。

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の平均値は、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%）、40 mg/日群（5 試験）で−40.59%～−43.72%（5 試験の併合で−41.93 ± 12.61%）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、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下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。

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、2.7.3.2.1.1.4 項に示したように、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 20 mg/日群と 40 mg/日群の間の値であった。

表 2.7.3-22　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）

	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 2.7.3-22　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												
Placeboc)	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)
Febuxostatc)												
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

2.7.3.3.2.3 有効性試験結果の比較のまとめ

TMX-67HK-201 試験では、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。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、TMX-67HK-201 試験では、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。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。TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値の平均値は、成人を対象とした試験の最終観察日での 20 mg/日群（3 試験の併合で 6.07 ± 1.06 mg/dL）と 40 mg/日群（5 試験の併合で 5.05 ± 1.15 mg/dL）の間の値であった。また、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は、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合と同様に、成人を対象とした試験の最終観察日での 20 mg/日群（3 試験の併合で−30.07%）と 40 mg/日群（5 試験の併合で−41.93%）の間の値であった。TMX-67HK-201 試験では、投与開始後 26 週の血清尿酸値及び血清尿酸値変化率は、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。

以上より、小児でも成人と同様に、臨床的に意義のある血清尿酸値低下作用（治療目標値である血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下への低下）が示されたと考える。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）で、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 以下達成割合について、サブグループ解析を行い、以下に結果を示した。

（1）では、投与開始後 26 週（主要評価時点）のサブグループごとの結果を評価し、小児での治療効果の一貫性を検討した。

（2）では、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 週までのサブグループごとの結果を評価し、小児での長期投与時の有効性を検討した。

（3）では、サブグループの中でも腎機能低下の程度別に着目し検討した。投与開始後 26 週の結果を、成人を対象とした試験の同等のカテゴリーと比較した。また、投与開始後 26 週以降 52 週までの腎機能低下の程度別の結果を評価し、小児での長期投与時の有効性を検討した。

（1）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、血清尿酸値、及び投与開

始前に対する変化率

1）血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

TMX-67HK-201 試験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（FAS、LOCF）を図 2.7.3-4 に示す。

なお、PPS での結果は FAS での結果と同様であった［2.7.6.8.5.3 項］。

i）体重別

登録前検査時の体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、2.7.3.2.1.1.4 項に示した。

ii）最終用量別

最終用量別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、2.7.3.2.1.1.4 項に示した。

iii）投与前検査時の血清尿酸値別

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。

iv）投与前検査時の eGFR 別（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）

投与前検査時の eGFR 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、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」（7 名）で 57.1%、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」（23 名）で 65.2%であり、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」の被験者数が 7 名と少なかったことから結果の不確実性はあるものの、いずれのカテゴリーでも同様の達成割合であった。

v）その他の項目

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。

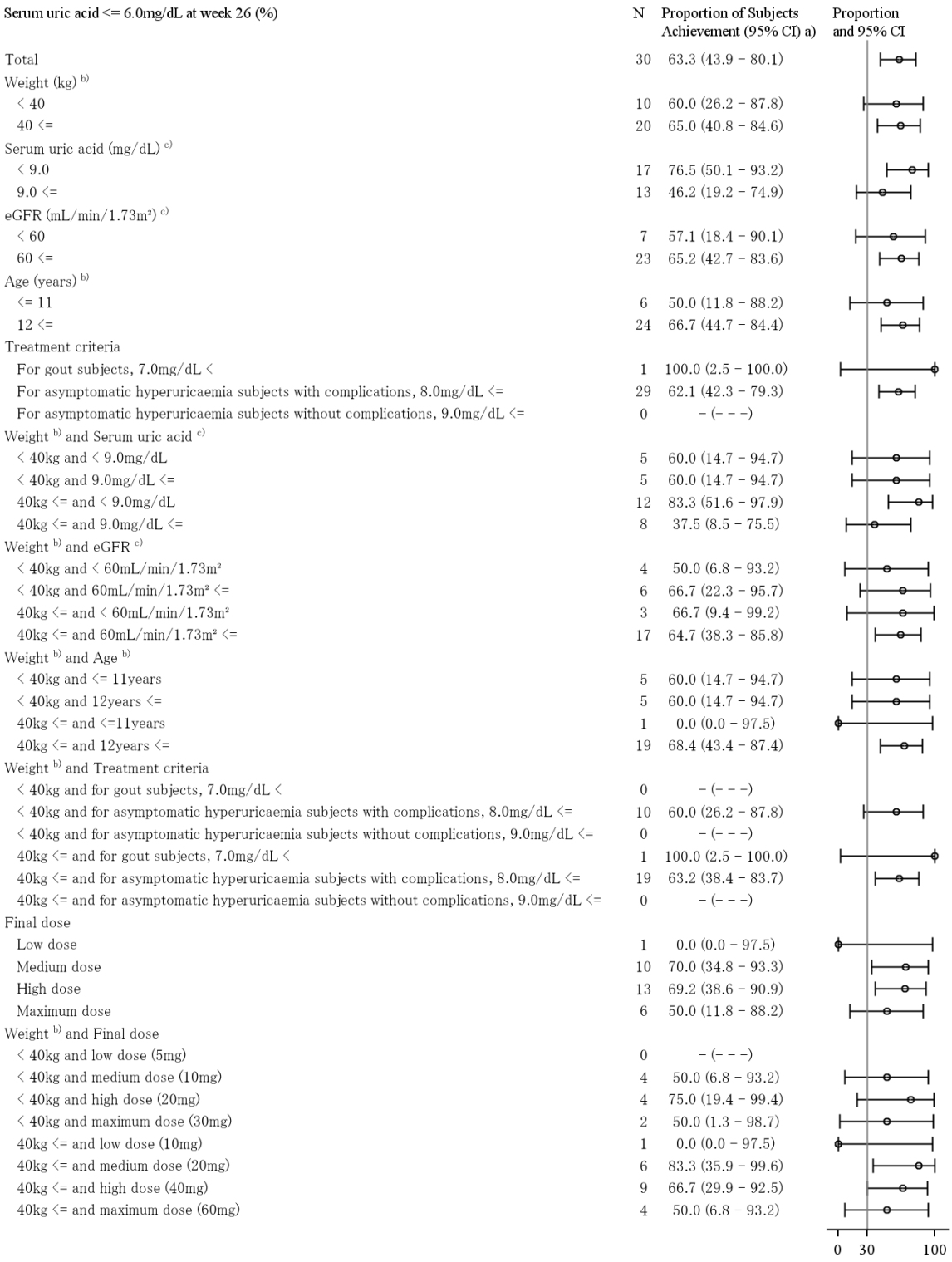


図 2.7.3-4　サブグループごとの投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合及びフォレストプロット（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）

Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Prior enrolled test
c) Before administration

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Figure 14.2.1.2-1 改変］

2）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

TMX-67HK-201 試験での投与開始後 26 週における投与開始前に対する血清尿酸値変化率について、追加解析としてサブグループ解析［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］（FAS、LOCF）を行い、フォレストプロットと共に図 2.7.3-5 に示す。また、サブグループごとの投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値（FAS、LOCF）を［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Add Table 14.2-1］に示す。

i）体重別

登録前検査時の体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）の結果は、2.7.3.3.2.2 項に示した。

ii）最終用量別

最終用量別の結果は 2.7.3.3.2.2 項に示した。

iii）投与前検査時の血清尿酸値別

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（平均値 ± 標準偏差、以降同様）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」（17 名）で −32.43 ± 11.24%、「9.0 mg/dL 以上」（13 名）で−42.35 ± 10.39%と各カテゴリー間で差があったが、投与開始後 26 週の血清尿酸値は、「9.0 mg/dL 未満」（17 名）で 5.51 ± 0.81 mg/dL、「9.0 mg/dL 以上」（13 名）で 5.77 ± 0.98 mg/dL と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。

iv）投与前検査時の eGFR 別（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）

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」（7 名）で 9.91 ± 1.06 mg/dL、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」（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は、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」（7 名）で −42.84 ± 10.37%、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」（23 名）で−34.87 ± 11.79%と各カテゴリー間で差があったが、投与開始後 26 週の血清尿酸値は、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」（7 名）で 5.64 ± 0.99 mg/dL、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」（23 名）で 5.62 ± 0.87 mg/dL と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。

v）その他の項目

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。

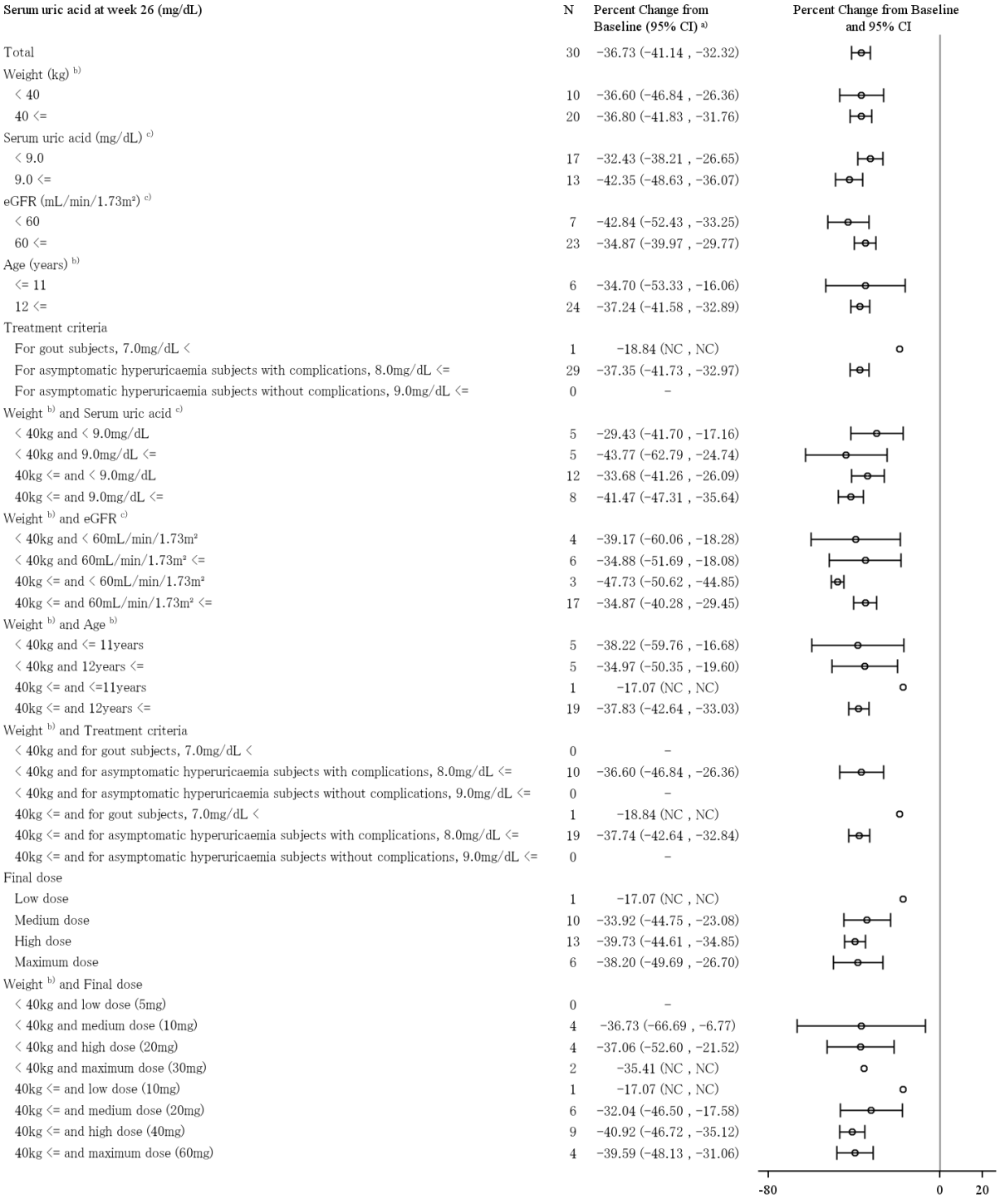


図 2.7.3-5　サブグループごとの投与開始後 26 週における投与開始前に対する血清尿酸値変化率及びフォレストプロット（FAS、LOCF）（TMX-67HK-201 試験）

Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
a) Methods based on one-sample t-test. if N=1 or 2, 95% confidence interval is not calculated.
b) Prior enrolled test
c) Before administration

出典：[5.3.5.3-2　統計解析報告書 CTD 用解析（有効性）　Figure 2.7.3-1]

（2）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、血清尿酸値、及び投与開始前に対する変化率

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 週までの血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合、血清尿酸値、及び投与開始前に対する変化率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］（FAS、OC）を行った。追加解析の結果詳細は、［5.3.5.3-2　統計解析報告書 CTD 用解析（有効性）　Table 2.7.3-6、Table 2.7.3-7］に示す。

1）血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合

i）体重別

登録前検査時の体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）の投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、2.7.3.2.1.2.4 項に示した。

ii）最終用量別

最終用量別の投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、2.7.3.2.1.2.4 項に示した。

iii）その他の項目

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、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。

2）血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率

i）体重別

登録前検査時の体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）の結果は、2.7.3.2.1.2.4 項に示した。

ii）最終用量別

最終用量別の結果は 2.7.3.2.1.2.4 項に示した。

iii）その他の項目

その他の項目では、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。

（3）腎機能低下に関する詳細検討

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。成人を対象とした 5 試験について併合した結果（FAS）を表 2.7.3-23 に、各試験の結果を表 2.7.3.6-1 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。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。

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/日群と 40 mg/日群の間の治療効果としていた。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。

また、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、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。詳細は表 2.7.3.6-2 に示した。

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。

表 2.7.3-23　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験の併合）

	TMX-67HK-201					成人を対象とした 5 試験の併合 [d]				
	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]
小児を対象とした試験										
Total										
正常	14	8.68 (0.91)	71.4 (10/14)	5.72 (0.87)	-33.19 (12.95)					
軽度低下	9	8.81 (1.54)	55.6 (5/9)	5.46 (0.89)	-37.48 (9.85)					
中等度低下	7	9.91 (1.06)	57.1 (4/7)	5.64 (0.99)	-42.84 (10.37)					
成人を対象とした試験										
Placebo[c]										
正常						11	9.25 (1.22)	0.0 (0/11)	9.10 (0.90)	-0.61 (13.00)
軽度低下						53	8.91 (0.99)	1.9 (1/53)	8.70 (1.32)	-2.01 (13.37)
中等度低下						35	8.80 (1.05)	0.0 (0/35)	8.70 (1.08)	-0.90 (8.73)
Febuxostat[c]										
20mg										
正常						15	8.17 (0.93)	33.3 (5/15)	6.44 (1.12)	-20.91 (12.21)
軽度低下						59	8.64 (0.99)	50.8 (30/59)	6.05 (1.03)	-29.70 (10.68)
中等度低下						33	9.22 (1.39)	60.6 (20/33)	5.93 (1.10)	-34.90 (12.21)
40mg										
正常						30	8.26 (1.21)	80.0 (24/30)	5.06 (0.98)	-37.98 (12.42)
軽度低下						156	8.73 (1.14)	87.8 (137/156)	4.99 (1.10)	-42.56 (11.31)
中等度低下						52	9.09 (1.28)	71.2 (37/52)	5.21 (1.38)	-42.31 (15.88)

正常：eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2
軽度低下：60 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2
中等度低下：30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2
重度低下（eGFR < 30mL/min/1.73 m^2）の被験者は認められなかった。
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) 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合(%)
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 2.7.3-4 改変］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　効能・効果及び用法・用量

本申請により予定される効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

効能・効果（案）	痛風、高尿酸血症
用法・用量（案）	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。

2.7.3.4.2　設定根拠

2.7.3.4.2.1　用法

成人では 1 日 1 回投与としており、小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）でも、成人と同様に 1 日 1 回投与とした。その結果、TMX-67HK-201 及び 202 試験で臨床的に意義のある血清尿酸値低下作用（2.7.3.2.1.1.4 項）とその長期的な持続（2.7.3.2.1.2.4 項）が示され、安全性に大きな問題は認められなかった［2.7.4.2.1 項］ため、小児でも 1 日 1 回投与とした。

2.7.3.4.2.2　用量

以下に示すとおり、小児では体重に応じた用量を設定し、体重 40 kg 未満は成人用量の半量、体重 40 kg 以上は成人用量と同量とした。

（1）体重別の設定（小児固有）

小児を対象とした TMX-67HK-201 試験を実施する際に、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（TMX-67-ﾔ*、ﾌ*、及びｶ*試験）の結果から構築した薬物動態モデル及び体重を用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001］でのシミュレーション結果に基づき、40 kg 未満（低用量、中用量、高用量、最高用量をそれぞれ 5、10、20、30 mg）と 40 kg 以上（10、20、40、60 mg）の 2 つの体重別のカテゴリーに対して異なる用量を設定した。TMX-67HK-201 試験の結果、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合、血清尿酸値、及び血清尿酸値の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であった（2.7.3.2.1.1.4 項）。TMX-67HK-201 試験の最終用量で本剤を継続して投与した TMX-67HK-202 試験の 52 週までの結果でも、血清尿酸値の低下作用が持続し、各体重のカテゴリーでも全体と同様の結果が得られた（2.7.3.2.1.2.4 項）。小児特有の新たな安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であり、

有害事象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 項］。副作用は体重 40 kg 以上の被験者にのみ発現したが、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［2.5.5.4 項］。また、TMX-67HK-201 及び 202 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［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003］を実施した。その結果、本承認申請で予定している小児患者の維持量［20 mg（体重 40 kg 未満）又は 40 mg（体重 40 kg 以上）］において、体重 20～40 kg の小児患者に本剤 20 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での曝露量［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（$AUC_{\tau,ss}$）］の 90%予測区間は、体重 40～120 kg の小児患者及び成人集団に本剤 40 mg を同用法にて投与したときの定常状態での曝露量の 90%予測区間におおむね含まれることが示された。維持量での曝露量と体重の関係性は、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［2.7.2.3.1.5.2 項］。

以上より、小児では体重 40 kg を境として用量を設定した。

（2）初期用量及び増量法

成人の痛風・高尿酸血症患者に対する尿酸降下薬による治療初期では、急激に血中尿酸値を低下させた場合、痛風関節炎が多く発現することが一般的に知られている。小児でも成人と同様のリスクがあり、小児を対象とした TMX-67HK-201 試験を実施する際に、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン」[1] 及びフェブリク®錠添付文書を参考に、低用量の初期用量から開始し、漸増する用法とした。日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験の PPK 解析［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-001］により、成人に初期用量である 10 mg を投与したときと類似の曝露が得られると考えられる小児の初期用量（低用量）として 5 mg（体重 40 kg 未満）又は 10 mg（体重 40 kg 以上）を設定した。また、成人の試験実績より、増量せずに本試験の低用量の投与を継続した場合は、血清尿酸値の治療目標値である 6.0 mg/dL 以下に到達する被験者は少数に限られると想定されることから、低用量から中用量［10 mg（体重 40 kg 未満）又は 20 mg（体重 40 kg 以上）］へは全被験者で増量することにした。中用量から高用量、高用量から最高用量への増量は、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に実施することとした。

TMX-67HK-201 試験の結果、本剤の漸増と共に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（2.7.3.2.1.1.4 項）。また、痛風関節炎の発現は認められず忍容性は良好であった［2.7.4.2.1 項］。

以上より、小児でも成人と同様に、初期用量［5 mg（体重 40 kg 未満）又は 10 mg（体重 40 kg 以上）］から投与を開始し、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こととした。

（3）維持量

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を治療目標とし、小児を対象とした TMX-67HK-201 試験では、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を主な指標として本剤の臨床的有効性を検討した。

TMX-67HK-201 試験の結果、最終用量が中用量であった被験者のうち、7/10 名（最終用量が中用量までの被験者で 7/11 名）が主要評価時点で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成したものの、最終用量が中用量までであった被験者は試験全体の 3 割程度（11/30 名）に過ぎず、6 割以上（19/30 名）の被験者が高用量又は最高用量への増量を必要とした（2.7.3.2.1.1.3 項、2.7.3.2.1.1.4 項）。そのため、中用量は維持量としては不十分と考えた。

最終用量が高用量であった被験者のうち、主要評価時点で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者は 9/13 名（最終用量が高用量までの被験者で 16/24 名）に達した。一方、最高用量への増量を必要とした被験者は試験全体の 2 割（6/30 名）と少数であった。体重別でも、高用量又は最高用量への増量を必要とした被験者はいずれの体重カテゴリーでも 6 割以上に達した一方、最高用量を投与した被験者の割合はいずれの体重カテゴリーでも 2 割であり、全体と同様の結果であった（2.7.3.2.1.1.3 項）。

TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、採血時間の違いはあるものの、最終用量が高用量の被験者で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（2.7.3.2.1.2.4 項）。

また、高用量を投与された被験者で安全性上の懸念が認められなかった［2.7.4.2.1 項］。

以上より、高用量［20 mg（体重 40 kg 未満）又は 40 mg（体重 40 kg 以上）］を維持量とした。

（4）最大投与量

幼若ラットの非臨床試験結果から成人と小児で安全性に差異があることを示唆する情報は得られていないこと、成人を対象とした臨床試験で最高用量 60 mg/日を 1 年間投与しても安全性に問題は認められていないことから、小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）での最高用量は安全性上も問題ないと考えた。TMX-67HK-201 試験の結果、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は 6/30 名であった。主要評価項目の最終用量別の結果は、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 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成した。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 に近い値となり、最高用量への増量の有用性が示された（2.7.3.2.1.1.4 項）。TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、被験者数が少なく、また採血時間の違いはあるものの、最終用量が最高用量の被験者でも、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 以下で維持された（2.7.3.2.1.2.4 項）。

安全性で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。成人の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験でも用量依存的に発現する有害事象は認められていない［2.7.4.2.1 項］。

また、小児患者及び成人集団のデータを併合したPPK解析の結果、本承認申請で予定している小児患者の最大投与量［30 mg（体重40 kg未満）又は60 mg（体重40 kg以上）］において、本剤の定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{\tau,ss}$）の個体別推定値の最大値は、体重40 kg未満及び40 kg以上のいずれの小児患者でも、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］。

以上より、最高用量を最大投与量とすることは妥当であると考える。

2.7.3.5　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（2.7.3.2.1.1.4項、2.7.3.2.1.2.4項）。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3.6-1　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、TMX-67-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)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]
小児を対象とした試験																				
Total																				
正常	14	8.68 (0.91)	71.4 (10/14)	5.72 (0.87)	-33.19 (12.95)															
軽度低下	9	8.81 (1.54)	55.6 (5/9)	5.46 (0.89)	-37.48 (9.85)															
中等度低下	7	9.91 (1.06)	57.1 (4/7)	5.64 (0.99)	-42.84 (10.37)															
成人を対象とした試験																				
Placebo[c)]																				
正常						0	-	-	-	-	6	9.10 (1.45)	0.0 (0/6)	9.00 (0.69)	0.52 (14.47)	5	9.44 (0.99)	0.0 (0/5)	9.22 (1.19)	-1.97 (12.50)
軽度低下						12	8.98 (0.97)	0.0 (0/12)	8.87 (0.87)	-0.61 (11.25)	21	9.01 (1.11)	0.0 (0/21)	8.75 (1.11)	-2.10 (13.06)	20	8.77 (0.91)	5.0 (1/20)	8.55 (1.72)	-2.74 (15.31)
中等度低下						16	8.70 (1.06)	0.0 (0/16)	8.66 (1.15)	-0.11 (10.54)	6	8.60 (0.95)	0.0 (0/6)	8.37 (0.92)	-2.62 (4.93)	13	9.02 (1.12)	0.0 (0/13)	8.90 (1.10)	-1.08 (8.03)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.6-1　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、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]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]
小児を対象とした試験															
Total															
正常															
軽度低下															
中等度低下															
成人を対象とした試験															
Placebo[c]															
正常	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	11	9.25 (1.22)	0.0 (0/11)	9.10 (0.90)	-0.61 (13.00)
軽度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	53	8.91 (0.99)	1.9 (1/53)	8.70 (1.32)	-2.01 (13.37)
中等度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	35	8.80 (1.05)	0.0 (0/35)	8.70 (1.08)	-0.90 (8.73)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.6-1　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）（続き）

	TMX-67HK-201					TMX-67-キ*					TMX-67-ノ*					TMX-67-ト*				
	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]
Febuxostat[c)]																				
10mg																				
正常						1	7.80 (NC)	0.0 (0/1)	7.20 (NC)	-7.69 (NC)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
軽度低下						16	8.73 (1.13)	31.3 (5/16)	6.84 (1.15)	-21.02 (12.52)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
中等度低下						12	9.98 (1.39)	16.7 (2/12)	7.08 (1.22)	-29.13 (6.15)	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
20mg																				
正常						2	8.25 (NC)	0.0 (0/2)	7.15 (NC)	-13.33 (NC)	4	8.35 (1.16)	25.0 (1/4)	6.70 (1.44)	-20.33 (7.98)	9	8.07 (0.99)	44.4 (4/9)	6.17 (1.07)	-22.86 (14.76)
軽度低下						8	8.68 (0.89)	87.5 (7/8)	5.70 (1.06)	-33.83 (13.54)	26	8.52 (0.87)	42.3 (11/26)	6.19 (0.79)	-26.82 (10.59)	25	8.74 (1.15)	48.0 (12/25)	6.02 (1.23)	-31.36 (9.39)
中等度低下						19	9.17 (1.42)	63.2 (12/19)	5.81 (0.89)	-35.49 (12.25)	5	8.60 (0.91)	80.0 (4/5)	5.30 (1.30)	-38.50 (13.56)	9	9.67 (1.53)	44.4 (4/9)	6.54 (1.21)	-31.67 (12.09)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.6-1　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、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]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]
Febuxostat[c]															
10mg															
正常	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1	7.80 (NC)	0.0 (0/1)	7.20 (NC)	-7.69 (NC)
軽度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	16	8.73 (1.13)	31.3 (5/16)	6.84 (1.15)	-21.02 (12.52)
中等度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	12	9.98 (1.39)	16.7 (2/12)	7.08 (1.22)	-29.13 (6.15)
20mg															
正常	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	15	8.17 (0.93)	33.3 (5/15)	6.44 (1.12)	-20.91 (12.21)
軽度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	59	8.64 (0.99)	50.8 (30/59)	6.05 (1.03)	-29.70 (10.68)
中等度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	33	9.22 (1.39)	60.6 (20/33)	5.93 (1.10)	-34.90 (12.21)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.6-1　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、TMX-67-キ*、ロ*、ノ*、ト*、及びル*試験）（続き）

	TMX-67HK-201					TMX-67-キ*					TMX-67-ノ*					TMX-67-ト*				
	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	N	初期値 (mg/dL)[a)]	達成割合 (%)[b)]	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]
40mg																				
正常						3	8.90 (1.81)	66.7 (2/3)	5.57 (0.90)	-37.11 (2.56)	9	7.80 (0.62)	88.9 (8/9)	4.71 (0.90)	-39.48 (12.24)	3	7.43 (1.15)	100.0 (3/3)	4.80 (0.66)	-33.97 (17.06)
軽度低下						18	8.89 (1.05)	83.3 (15/18)	5.02 (1.00)	-43.46 (9.88)	19	8.83 (1.02)	94.7 (18/19)	4.80 (1.07)	-44.87 (14.43)	28	8.62 (0.82)	89.3 (25/28)	4.90 (1.02)	-42.84 (12.02)
中等度低下						10	9.12 (1.21)	70.0 (7/10)	5.11 (1.11)	-44.37 (5.87)	6	8.62 (0.95)	83.3 (5/6)	4.63 (1.29)	-46.43 (12.88)	10	8.81 (1.55)	60.0 (6/10)	5.48 (1.60)	-36.27 (23.60)
60mg																				
正常						n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	6	8.20 (0.89)	66.7 (4/6)	5.48 (1.60)	-33.70 (15.06)
軽度低下						n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	21	8.74 (1.09)	90.5 (19/21)	4.23 (1.43)	-51.70 (15.72)
中等度低下						n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	9	8.44 (0.82)	77.8 (7/9)	4.12 (1.54)	-50.30 (21.28)

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.6-1　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週（小児）又は最終観察日（成人）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（FAS）（TMX-67HK-201 試験、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]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]	N	初期値 (mg/dL)[a]	達成割合 (%)[b]	測定値 (mg/dL)[a]	変化率 (%)[a]
40mg															
正常	15	8.58 (1.29)	73.3 (11/15)	5.23 (1.08)	-38.06 (13.64)	0	-	-	-	-	30	8.26 (1.21)	80.0 (24/30)	5.06 (0.98)	-37.98 (12.42)
軽度低下	82	8.74 (1.31)	86.6 (71/82)	5.06 (1.20)	-41.97 (10.72)	9	8.50 (0.67)	88.9 (8/9)	5.01 (0.71)	-40.43 (11.33)	156	8.73 (1.14)	87.8 (137/156)	4.99 (1.10)	-42.56 (11.31)
中等度低下	25	9.27 (1.31)	72.0 (18/25)	5.35 (1.43)	-41.97 (15.35)	1	9.90 (NC)	100.0 (1/1)	3.40 (NC)	-65.66 (NC)	52	9.09 (1.28)	71.2 (37/52)	5.21 (1.38)	-42.31 (15.88)
60mg															
正常	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1	7.60 (NC)	100.0 (1/1)	3.90 (NC)	-48.68 (NC)	7	8.11 (0.84)	71.4 (5/7)	5.26 (1.58)	-35.84 (14.87)
軽度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	7	8.40 (1.13)	100.0 (7/7)	3.69 (0.63)	-56.03 (6.00)	28	8.66 (1.09)	92.9 (26/28)	4.10 (1.29)	-52.79 (13.95)
中等度低下	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	1	9.90 (NC)	0.0 (0/1)	6.80 (NC)	-31.31 (NC)	10	8.59 (0.90)	70.0 (7/10)	4.39 (1.68)	-48.40 (20.94)

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

正常：eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2

軽度低下：60 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2

中等度低下：30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2

重度低下（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）の被験者は認められなかった。

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) 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合(%)

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 2.7.3-5 改変］

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.6-2　腎機能低下の程度別の投与開始前の血清尿酸値、投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値、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（FAS、OC）（TMX-67HK-201 及び 202 試験）

	腎機能低下の程度											
	正常				軽度低下				中等度低下			
	N	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	達成割合 (%)[b)]	N	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	達成割合 (%)[b)]	N	測定値 (mg/dL)[a)]	変化率 (%)[a)]	達成割合 (%)[b)]
Total												
Before administration	14	8.68 (0.91)			9	8.81 (1.54)			7	9.91 (1.06)		
Week 26	13	5.64 (0.85)	-34.43 (12.59)	76.9 (10/13)	9	5.46 (0.89)	-37.48 (9.85)	55.6 (5/9)	6	5.50 (1.00)	-42.19 (11.20)	66.7 (4/6)
Week 30	13	5.16 (1.07)	-39.91 (14.60)	84.6 (11/13)	9	4.77 (0.55)	-44.83 (9.30)	100.0 (9/9)	6	4.65 (0.85)	-51.19 (9.24)	100.0 (6/6)
Week 34	13	5.45 (1.14)	-36.44 (16.15)	61.5 (8/13)	9	5.41 (0.93)	-37.88 (11.11)	55.6 (5/9)	6	5.23 (1.16)	-44.87 (13.41)	66.7 (4/6)
Week 42	11	5.20 (0.74)	-39.18 (14.39)	90.9 (10/11)	9	5.54 (1.17)	-36.97 (9.87)	66.7 (6/9)	5	5.12 (0.61)	-45.70 (6.81)	80.0 (4/5)
Week 52	12	5.48 (0.62)	-36.22 (11.49)	83.3 (10/12)	9	5.91 (2.21)	-33.13 (22.13)	66.7 (6/9)	6	5.30 (1.72)	-44.27 (18.33)	66.7 (4/6)
Weight: < 40kg												
Before administration	3	8.93 (1.19)			3	7.90 (0.36)			4	9.33 (0.15)		
Week 26	3	5.40 (1.35)	-37.61 (21.96)	66.7 (2/3)	3	5.33 (0.67)	-32.15 (11.68)	66.7 (2/3)	4	5.68 (1.25)	-39.17 (13.13)	50.0 (2/4)
Week 30	3	4.87 (1.27)	-43.74 (20.13)	100.0 (3/3)	3	4.60 (0.44)	-41.52 (8.34)	100.0 (3/3)	4	4.63 (1.08)	-50.41 (11.52)	100.0 (4/4)
Week 34	3	5.47 (1.74)	-36.59 (25.65)	33.3 (1/3)	3	5.27 (0.91)	-32.91 (14.69)	66.7 (2/3)	4	5.58 (1.33)	-40.17 (14.53)	50.0 (2/4)
Week 42	3	5.27 (0.95)	-39.55 (17.07)	100.0 (3/3)	3	5.53 (0.25)	-29.78 (6.18)	100.0 (3/3)	4	5.25 (0.62)	-43.74 (6.02)	75.0 (3/4)
Week 52	3	5.57 (0.95)	-36.10 (17.91)	66.7 (2/3)	3	4.90 (0.85)	-37.67 (13.05)	100.0 (3/3)	4	5.63 (1.90)	-39.81 (19.68)	50.0 (2/4)
Weight: 40kg <=												
Before administration	11	8.61 (0.88)			6	9.27 (1.74)			3	10.70 (1.30)		
Week 26	10	5.71 (0.73)	-33.48 (9.98)	80.0 (8/10)	6	5.52 (1.04)	-40.15 (8.67)	50.0 (3/6)	2	5.15 (NC)	-48.24 (NC)	100.0 (2/2)
Week 30	10	5.25 (1.06)	-38.76 (13.70)	80.0 (8/10)	6	4.85 (0.62)	-46.49 (10.03)	100.0 (6/6)	2	4.70 (NC)	-52.75 (NC)	100.0 (2/2)
Week 34	10	5.44 (1.04)	-36.39 (14.19)	70.0 (7/10)	6	5.48 (1.02)	-40.36 (9.43)	50.0 (3/6)	2	4.55 (NC)	-54.27 (NC)	100.0 (2/2)
Week 42	8	5.18 (0.73)	-39.04 (14.57)	87.5 (7/8)	6	5.55 (1.47)	-40.56 (9.70)	50.0 (3/6)	1	4.60 (NC)	-53.54 (NC)	100.0 (1/1)
Week 52	9	5.46 (0.54)	-36.26 (10.08)	88.9 (8/9)	6	6.42 (2.57)	-30.86 (26.39)	50.0 (3/6)	2	4.65 (NC)	-53.21 (NC)	100.0 (2/2)

NC: Not calculated. Missing values were not imputed (Observed case analysis).

The study visits from 'Before administration' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201. In addition, 'Week 42' and 'Week 52' show the results of TMX-67HK-202.

Week 26: Around Trough, Week 30: Around Inflection, Week 34 - Week 52: Around C_{max}.

正常：eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m^2、軽度低下：60 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 90 mL/min/1.73 m^2、中等度低下：30 mL/min/1.73 m^2 ≤ eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2

重度低下（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）の被験者は認められなかった。

a) 平均値（標準偏差）

b) 血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合(%)

出典：［5.3.5.3-2　統計解析報告書 CTD 用解析（有効性）　Table 2.7.3-8 改変］

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

2.7 臨床概要

2.7.4　臨床的安全性の概要

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観 5
2.7.4.1.1.2 安全性評価項目 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 16
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 16
2.7.4.1.2.2 曝露状況 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 19
2.7.4.1.3.2 既往歴、合併症 23
2.7.4.1.3.3 原疾患に対する前治療、併用薬 23
2.7.4.2 有害事象 23
2.7.4.2.1 有害事象の解析 23
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 25
2.7.4.2.1.2 死亡 29
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 29
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 29
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 30
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 37
2.7.4.3 臨床検査値の評価 37
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 37
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 37
2.7.4.5.1 内因性要因 37
2.7.4.5.1.1 性別 38
2.7.4.5.1.2 年齢 38
2.7.4.5.1.3 肝機能 38
2.7.4.5.1.4 腎機能 38
2.7.4.5.1.5 投与前検査時の血清尿酸値 39
2.7.4.5.2 外因性要因 39
2.7.4.5.3 薬物相互作用 39
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 39
2.7.4.5.5 過量投与 39
2.7.4.5.6 薬物乱用 40
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 40
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 40

2.7.4.6 市販後データ 40
2.7.4.7 付録 40

略号一覧表

略号	略さない表現	定義又は説明
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
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
BMI	body mass index	体格指数
Ca	calcium	カルシウム
Cl	chloride	塩素
CK	creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過率
FT_3	free triiodothyronine	遊離トリヨードサイロニン
FT_4	free thyroxin	遊離サイロキシン
HbA1c	hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン A1c
HDL	high-density lipoprotein	高密度リポタンパク
HLGT	high level group term	高位グループ語
K	potassium	カリウム
LDH	lactase dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク
LLT	lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Na	sodium	ナトリウム
P	phosphate	無機リン
pH	potential hydrogen, power of hydrogen	水素イオン指数
PT	preferred term	基本語
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TLS	tumor lysis syndrome	腫瘍崩壊症候群
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概観

本邦において、TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）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®錠として販売されている。

本承認申請の目的は「痛風、高尿酸血症」への適応を小児に拡大することである。

本剤の小児での安全性を評価するため、国内で実施した痛風を含む高尿酸血症の小児を対象とした 2 試験（TMX-67HK-201 及び 202 試験）を評価資料とした。試験の概略を表 2.7.4-1 に示す。

また、国内で実施した痛風を含む高尿酸血症の成人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、小児における結果と比較した。併合解析に用いた試験の概略を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた小児を対象とした臨床試験の概略

試験番号 報告書番号 資料区分	試験の相 実施国	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	安全性解析対象集団又は治験薬を投与された被験者数
TMX-67HK-201 5.3.5.2-1 評価資料	第 II 相 日本	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	安全性解析対象集団: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）
TMX-67HK-202 5.3.5.2-2 評価資料	第 II 相 日本	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	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）

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた成人を対象とした臨床試験の概略

試験番号	試験の相 実施国	対象被験者	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	安全性解析対象集団
TMX-67-キ*	第 II 相 日本	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、プラセボ対照、二重盲検、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 10、20、又は 40 mg/日を、プラセボ群にプラセボを投与	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
TMX-67-ロ*	第 III 相 日本	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	本剤群 : 122 名 アロプリノール群 : 121 名
TMX-67-ノ*	第 III 相 日本	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	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*	第 II 相 日本	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。 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	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

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた成人を対象とした臨床試験の概略（続き）

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>試験の相
実施国</th><th>対象被験者</th><th>治験デザイン</th><th>治験薬の用法・用量
投与期間</th><th>安全性解析対象集団</th></tr>
<tr><td>TMX-67-ル*</td><td>第 II 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>多施設共同、無作為化、アロプリノール対照、非盲検、並行群間比較</td><td>本剤を 1 日 1 回朝食後、アロプリノールを 1 日 1～3 回食後に、合計 16 週間経口投与。
本剤群は、10 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量（40 及び 60 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、以降 16 週まで用量を維持。
アロプリノール群は、100 mg/日から投与を開始し、固定維持用量の 300 mg/日まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは、投与開始後 2 及び 6 週間後とし、以降 16 週まで用量を維持。
<table>
<tr><th>投与群</th><th>0～2 週</th><th>2～6 週</th><th>6～10 週</th><th>10～14 週</th><th>14～16 週</th></tr>
<tr><td>40 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg</td><td>40 mg</td></tr>
<tr><td>60 mg/日群</td><td>10 mg</td><td>20 mg</td><td>40 mg</td><td>60 mg</td><td>60 mg</td></tr>
<tr><td>アロプリノール群</td><td>100 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td><td>300 mg</td></tr>
</table></td><td>本剤 40 mg/日群 : 10 名
本剤 60 mg/日群 : 10 名
アロプリノール群 : 20 名</td></tr>
<tr><td>TMX-67-ニ*</td><td>第 II 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>多施設共同、非盲検</td><td>本剤を 1 日 1 回合計 28 又は 52 週間、朝食後に経口投与。
10 mg/日を 4 週間投与し、4 週以後は、治験担当医師が血清尿酸値を 4.0～6.0 mg/dL の範囲に維持するために、10、20、40 mg/日への段階的な用量変更を行いながら、24 又は 48 週間投与。治験担当医師が安全性に問題があると判断した場合は用量低減を可とした。</td><td>28 週間投与 : 171 名
52 週間投与 : 132 名</td></tr>
<tr><td>TMX-67-ア*</td><td>第 III 相
日本</td><td>20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者</td><td>多施設共同、非盲検</td><td>本剤を 1 日 1 回合計 52 週間、朝食後に経口投与。
10 mg/日から投与を開始し、投与開始後 3 週目（15 日目）に 20 mg/日、投与開始後 7 週目（43 日目）に 40 mg/日に増量。
投与開始後 10 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えていた場合は投与開始後 15 週目（99 日目）より 60 mg/日に増量し、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下の場合は 40 mg/日を維持。投与開始後 15 週目以降は 52 週まで 40 mg/日又は 60 mg/日を維持。ただし投与開始後 10 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL を超えていても被験者が投与開始後 10 週採血日の前々日、前日、当日（採血前）のいずれかで治験薬を服薬しなかった場合は中止とした。</td><td>40 mg/日群 : 131 名
60 mg/日群 : 40 名</td></tr>
</table>

*新薬承認情報提供時に置き換え

小児を対象とした TMX-67HK-201 及び 202 試験の治験デザインを以下に示した。詳細は［2.7.3.1.1.1 項］に示した。

（1）TMX-67HK-201 試験

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤を 34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、及び薬物動態を検討する非盲検、非対照、多施設共同試験である。図 2.7.4-1 に示すように、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 回合計 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、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。

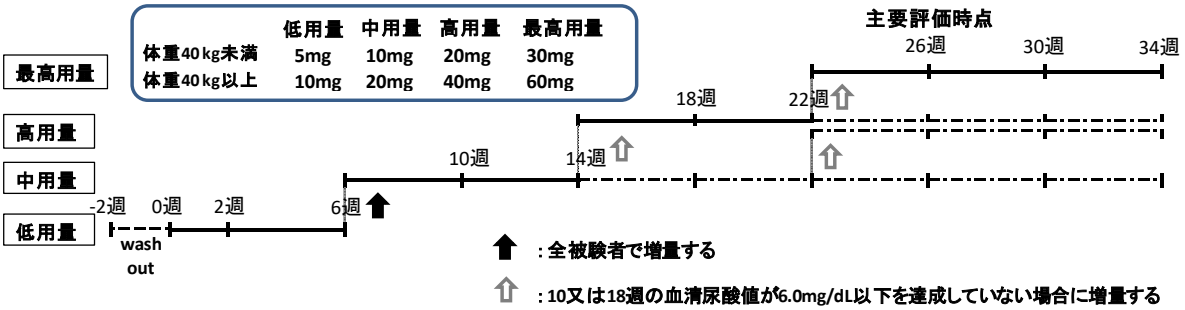


図 2.7.4-1　治験デザイン（TMX-67HK-201 試験）

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　図 9-1］

（2）TMX-67HK-202 試験

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のうち、代諾者の同意が得られた被験者を対象とし、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）反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を検討する非盲検、非対照、多施設共同試験である。図 2.7.4-2 に示すように、TMX-67HK-201 試験の最終用量の本剤を継続して 1 日 1 回 18 週間反復経口投与した。本試験では、TMX-67HK-201 試験の投与前検査結果を基点として安全性及び有効性を評価した。

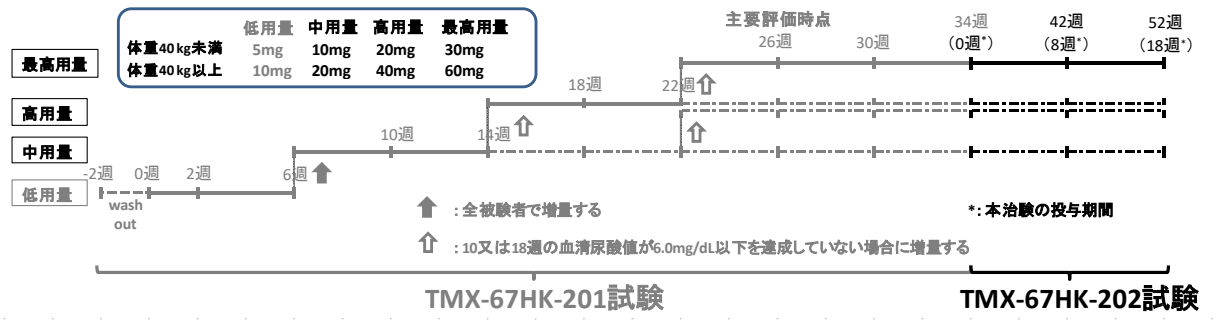


図 2.7.4-2　治験デザイン（TMX-67HK-202 試験）

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　図 9-1］

2.7.4.1.1.2　　安全性評価項目

安全性の解析は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は、登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の安全性評価が存在する被験者の集団とした。

安全性の評価は、小児を対象とした 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に基づき行った。また、成人を対象とした試験の併合解析を以下のとおり行い、有害事象について小児を対象とした試験で得られた結果と比較した。

（1）無作為化並行群間比較試験（以下、比較試験）の併合解析

5 試験（TMX-67-ｷ*、ﾛ*、ﾉ*、ﾄ*、及びﾙ*試験）の結果を併合した。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、併合解析に含めなかった。

（2）長期投与試験の併合解析

2 試験（TMX-67-ﾆ*及びｱ*試験）の結果を併合した。

小児を対象とした 2 試験及び成人を対象とした試験の併合解析の主な安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3　小児を対象とした 2 試験及び成人を対象とした試験の併合解析の主な安全性評価項目

対象／試験・併合解析	有害事象・副作用	死亡及び 重篤な有害事象	治験薬の投与中止に至った有害 事象・特に注目すべき有害事象	臨床検査値	身体測定・バイタル サイン・心電図
痛風を含む高尿酸血症の小児					
TMX-67HK-201	○	○	○	○	○
TMX-67HK-202	○	○	○	○	○
痛風を含む高尿酸血症の成人					
比較試験併合解析	○	○	○	－	－
長期投与試験併合解析	○	○	○	－	－

○：記載、－：記載なし

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

治験薬投与開始時から最終検査終了時又は中止時検査終了時までに、被験者に認められたあらゆる好ましくない、又は意図しない徴候、症状、疾病、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、内分泌検査、尿検査）、及びバイタルサインの測定値の異常変動を有害事象とした。また、治験薬を投与する前に認められた事象（徴候、症状、疾病）については、投与前と比べて治験薬投与開始後に悪化したと判断される場合を有害事象とした。

治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 24.0 により下層語（lowest level term：LLT）に読み替え、器官別大分類（system organ class：SOC）及び基本語（preferred term：PT）を用いて集計した。

PT 別に有害事象及び副作用を集計する際、同一の被験者において、同一の PT の事象が複数回発現した場合には、発現被験者数を 1 名として集計した。同一の被験者において、同一の PT の事象が複数のカテゴリーにまたがって複数回発現した場合には、重症度別集計では最も程度の重いカテゴリーで発現被験者数を 1 名として集計し、発現時期別集計では当該有害事象が初めて観察された時点で発現被験者数を 1 名として集計した。SOC 別に有害事象及び副作用を集計する場合も同様に集計した。

有害事象の重症度は、表 2.7.4-4 に示した基準を参考にして、軽度、中等度、及び高度の 3 段階で判定した。

表 2.7.4-4 有害事象の重症度判定基準

分類	判定基準
1. 軽度	処置を必要とせず、治験薬の服薬の継続が可能な程度
2. 中等度	有害事象のための処置又は治験薬の減量・休薬・中止を必要とする程度（被験者の判断による処置又は中止を除く）
3. 高度	有害事象のための処置及び治験薬の中止を必要とする程度（被験者の判断による処置又は中止を除く）

小児を対象とした TMX-67HK-201 及び 202 試験での治験薬との因果関係は合理的な可能性を考慮して表 2.7.4-5 に示した基準を用いて 2 段階で判定した。

表 2.7.4-5　有害事象の因果関係判定基準（小児を対象とした試験）

分類	判定基準
1. 因果関係が否定できる	下記に該当しない場合
2. 因果関係が否定できない	投与量にかかわらず、投与した治験薬に対するあらゆる有害で意図しない反応（臨床検査値の異常を含む）。すなわち、当該治験薬と有害事象との間の因果関係について、少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない反応を指す注)。

注）：因果関係の判定を行う際は、以下を参考にした。
- 投与中止後の消失
- 投与再開後の再発
- 既に当該被験薬又は類薬で因果関係が確立
- 交絡するリスク因子がない
- 曝露量・曝露期間と整合性がある
- 正確な既往歴の裏付けで被験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能
- 併用治療が原因である合理的な可能性がみられない

成人を対象とした試験では、表 2.7.4-6 に示した基準を用いて治験薬との因果関係を 2 段階で判定した。

表 2.7.4-6　有害事象の因果関係判定基準（成人を対象とした試験）

分類	判定基準
1. 因果関係が否定できる	有害事象発現と治験薬服薬の時間的関連に無理がある場合、又は事象発現の原因が治験薬以外に医学的な妥当性をもって説明できる場合
2. 因果関係が否定できない	上記に該当しない場合

なお、成人を対象とした試験のうち TMX-67-ｷ*、ﾆ*、ﾛ*、及びﾉ*試験では、試験実施時に治験薬との因果関係を 5 段階（明らかに関連あり、多分関連あり、可能性あり、多分関連なし、関連なし）で判定したが、本承認申請時には、試験実施時に治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、又は「可能性あり」と判定された事象を因果関係が否定できない有害事象、「多分関連なし」又は「関連なし」と判定された事象を因果関係が否定できる有害事象とした。

上述のように、成人を対象とした試験では、治験薬との因果関係判定の定義が小児を対象とした試験と異なるため、因果関係が否定できない有害事象（副作用）での結果の比較には限界があり、参考程度とした。

重篤な有害事象は、以下に該当する事象とした。
1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの

6. その他の医学的に重要な状態

その他の重要な有害事象は、「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」とした。特に注目すべき有害事象は、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、及び横紋筋融解症とした。特に注目すべき有害事象の定義を、表 2.7.4-7 に示す。

表 2.7.4-7　特に注目すべき有害事象の定義（MedDRA version 24.0）

事象名	定義
肝機能障害	・ SOC「肝胆道系障害」に分類される事象 ・ SOC「臨床検査」に分類される事象の中で高位グループ語（high level group term：HLGT）「肝胆道系検査」に分類される事象 ・ 上記以外で、特に肝機能障害と関連すると考えられる事象 PT「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」 ※ただし、PT「急性肝炎」、「劇症肝炎」、「肝炎」、「中毒性肝炎」は収集件数が少なく、本剤との関連性が明確でない。事象の内容が臨床検査値の増加を中心とした肝機能障害とは異なり、致死性の転帰が想定される重症疾患であるため、除外とした。
過敏症	・ MedDRA 標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）「過敏症（広域）」に分類される事象 ※ただし、PT「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」、「スティーヴンス・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」は収集件数が少なく、本剤との関連性が明確でない。致死性の転帰が想定される重症疾患であるため、除外とした。
痛風関節炎	・ PT「痛風」及び「痛風性関節炎」
腎機能障害	・ SOC「腎および尿路障害」に分類される事象 ・ SOC「臨床検査」に分類される事象の中で HLGT「腎尿路系検査および尿検査」に分類される事象 ・ 上記以外で、特に腎機能障害と関連すると考えられる事象 PT「β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加」
血球減少	・ SOC「血液およびリンパ系障害」に分類される事象 ・ SOC「臨床検査」に分類される事象の中で HLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」に分類される事象 ※ただし、血球増加、凝固線溶系の事象は除外とした。
心血管系の事象	・ SOC「心臓障害」に分類される事象 ・ SOC「臨床検査」に分類される事象の中で HLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に分類される事象 ・ SOC「血管障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」に分類される事象の中で特に心血管系と関連すると考えられる事象 PT「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」、「腫瘤」、「心臓死」及び「動脈瘤」

表 2.7.4-7　特に注目すべき有害事象の定義（MedDRA version 24.0）（続き）

事象名	定義
甲状腺機能に関する事象	・ SOC「内分泌障害」に分類される事象の中で 特に甲状腺と関連すると考えられる事象 PT「甲状腺腫」、「甲状腺機能低下症」、「甲状腺機能亢進症」 ・ SOC「臨床検査」に分類される事象の中で 特に甲状腺と関連すると考えられる事象 PT「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」 ※ただし、PT「亜急性甲状腺炎」は本剤との関連性が明確でなく、甲状腺における炎症性の変化は、本剤の非臨床毒性試験では認められていない事象であるため、除外とした。
横紋筋融解症	・ SOC「筋骨格系および結合組織障害」、「臨床検査」に分類される事象の中で特に横紋筋融解症と関連すると考えられる事象 PT「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」

2.7.4.1.1.2.2　臨床検査値

臨床検査の検査項目を表 2.7.4-8 に示す。

一般的な血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査のほか、内分泌検査（FT_3、FT_4、TSH）を実施した。

表 2.7.4-8　臨床検査の検査項目

検査項目	
血液学的検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分画（好中球比、好酸球比、好塩基球比、単球比、リンパ球比）
血液生化学検査	HbA1c
	総ビリルビン、Al-P、AST、ALT、LDH、γ-GTP、総たん白、アルブミン、CK、血糖、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン*1、CRP、Ca、P、Na、K、Cl、β_2-ミクログロブリン
内分泌検査	FT_3、FT_4、TSH
尿検査	pH、比重、定性検査（糖、蛋白、潜血、ケトン体）、蛋白定量*2、沈渣*3（赤血球、白血球、扁平上皮、小円形上皮、ガラス円柱、顆粒円柱、異常結晶の有無）、β_2-ミクログロブリン*2、クレアチニン

*1 クレアチニン及び直前の身長測定結果を用いて eGFR を算出し、あわせて評価した。
身長を Ht（m）として、血清クレアチニン（以下、Cr）基準値を算出し、それを基に下記の推算式により eGFR を算出した。

$$\text{eGFR（mL/min/1.73 m}^2\text{）} = 110.2 \times \frac{\text{血清 Cr 基準値（mg/dL）}}{\text{血清 Cr 実測値（mg/dL）}} + 2.93$$

＜血清 Cr 基準値（mg/dL）＞
男児：$-1.259\ Ht^5 + 7.815\ Ht^4 - 18.57\ Ht^3 + 21.39\ Ht^2 - 11.71\ Ht + 2.628$
女児：$-4.536\ Ht^5 + 27.16\ Ht^4 - 63.47\ Ht^3 + 72.43\ Ht^2 - 40.06\ Ht + 8.778$

*2 尿クレアチニン補正値とあわせて評価した。
*3 尿沈渣中に、異常な結晶性沈渣が認められた場合には、内容、数量を観察した。

臨床検査値について、臨床的に重要な値（［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　付録 16.1.9］及び［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　付録 16.1.9］）がある項目では、臨床的に重要な値に該当する症例の発現割合を算出した。

2.7.4.1.1.2.3　身体計測、バイタルサイン、心電図

身体計測（身長、体重）を行い、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、体温、脈拍数）、標準 12 誘導心電図を測定した。

バイタルサインについて、臨床的に重要な値（［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　付録 16.1.9］及び［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　付録 16.1.9］）がある項目では、臨床的に重要な値に該当する症例の発現割合を算出した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

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。

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名、以降同順）が TMX-67HK-201 試験に登録され、すべての被験者に治験薬が投与された。このうち 27 名（10 名、17 名）が TMX-67HK-201 試験を完了した。試験を中止した被験者は 3 名（いずれも体重 40 kg 以上）で、中止理由は「被験者の希望」、「有害事象のため」、及び「医師判断」が各 1 名であった［2.7.6.8.2 項］。TMX-67HK-201 試験を完了し、TMX-67HK-202 試験に登録された 27 名（10 名、17 名）すべてに治験薬が投与され、いずれも TMX-67HK-202 試験を完了した［2.7.6.9.2 項］。

2.7.4.1.2.2　曝露状況

（1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験の治験薬投与状況を表 2.7.4-9 に示す。

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。

TMX-67HK-201 試験での漸増パターン（1～6 週、7～14 週、15～22 週、23～34 週での投与量）は、体重 40 kg 未満の被験者では、「5 mg－10 mg－10 mg－10 mg」及び「5 mg－10 mg－20 mg－20 mg」がいずれも 40.0%（4/10 名）と多く、次いで、「5 mg－10 mg－20 mg－30 mg」が 20.0%（2/10 名）であった。体重 40 kg 以上の被験者では、「10 mg－20 mg－40 mg－40 mg」が 35.0%（7/20 名）と最も多く、次いで「10 mg－20 mg－20 mg－20 mg」が 30.0%（6/20 名）、「10 mg－20 mg－40 mg－60 mg」が 20.0%（4/20 名）であった。

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［2.7.6.8.4 項］。

表 2.7.4-9 治験薬の投与状況（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

	< 40kg [a)] (N=10)	40kg <= [a)] (N=20)	Total (N=30)
Duration of study drug exposure (days) [b)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	352.0 (10.3)	318.8 (85.9)	329.8 (71.6)
Median	353.5	352.5	352.5
Min, Max	336, 364	40, 363	40, 364
Q1 , Q3	345.0, 361.0	339.5, 357.0	343.0, 357.0
Duration of study drug exposure (days) (n[%]) [b)]			
1 <= <= 14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 <= <= 42	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
43 <= <= 98	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
99 <= <= 154	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
155 <= <= 238	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
239 <= <= 294	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
295 <= <= 364	10 (100.0)	17 (85.0)	27 (90.0)
365 <=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total days of study drug (days) [c)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	346.2 (17.0)	313.6 (86.2)	324.4 (72.1)
Median	350.5	342.5	343.5
Min, Max	311, 364	32, 362	32, 364
Q1 , Q3	337.0, 360.0	333.5, 353.0	336.0, 356.0
Duration of study participation (days) [d)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	356.7 (14.1)	332.3 (80.0)	340.4 (66.3)
Median	355.0	356.0	356.0
Min, Max	337, 386	56, 405	56, 405
Q1 , Q3	346.0, 365.0	345.5, 362.0	346.0, 364.0
Duration of study participation (days) (n[%]) [d)]			
1 <= <= 14	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
15 <= <= 42	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
43 <= <= 98	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
99 <= <= 154	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
155 <= <= 238	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
239 <= <= 294	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
295 <= <= 364	7 (70.0)	13 (65.0)	20 (66.7)
365 <=	3 (30.0)	4 (20.0)	7 (23.3)
Proportion of administration days (%) [e)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	98.33 (3.33)	97.57 (4.59)	97.82 (4.17)
Median	99.72	99.31	99.57
Min, Max	89.1, 100.0	80.0, 100.0	80.0, 100.0
Q1 , Q3	98.57, 100.00	97.39, 100.00	97.71, 100.00

表 2.7.4-9　治験薬の投与状況（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	< 40kg [a)] (N=10)	40kg <= [a)] (N=20)	Total (N=30)
Proportion of administration days (%) (n[%]) [e)]			
< 75	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
75 <=	10 (100.0)	20 (100.0)	30 (100.0)

a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
b) Duration of study drug exposure (days) = date of last administration (including TMX-67HK-201) - date of first administration at TMX-67HK-201 + 1
c) Total days of study drug (days) = b) - days not administered as prescribed
d) Duration of study participation (days) = date of last observation - date of enrollment at TMX-67HK-201 + 1
e) Proportion of administration days (%) = c) / b) × 100
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.1.4-1-3］

（2）成人併合解析

成人併合解析での治験薬投与状況を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1 統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-1-2］に示す。

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。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性、既往歴、合併症、及び原疾患に対する前治療は、TMX-67HK-201 試験開始時の結果、併用薬は TMX-67HK-201 試験と TMX-67HK-202 試験のデータを統合した結果とした。

2.7.4.1.3.1　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.4-10 に示す。

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。性別は、男性が全体で 80.0%（24/30 名）、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。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。BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者は、全体で 33.3%（10/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 0.0%（0/10 名）、40 kg 以上の被験者で 50.0%（10/20 名）であり、40 kg 以上の被験者で BMI が高い被験者の割合が高かった。

推算糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、全体で 23.3%（7/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 40.0%（4/10 名）、40 kg 以上の被験者で 15.0%（3/20 名）であり、40 kg 未満の被験者で腎機能が低下している被験者の割合が高かった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、いずれの体重のカテゴリーでも G3a 又は G3b（30 mL/min/1.73 m^2 以上）に分類され、G4 又は G5（30 mL/min/1.73 m^2 未満）の被験者はいなか

った。投与前検査時の血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の被験者は全体で 43.3%（13/30 名）、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 40.0%（8/20 名）であった。

表 2.7.4-10 人口統計学的特性（TMX-67HK-201 試験）（安全性解析対象集団）

	< 40kg [a)] (N=10)	40kg <= [a)] (N=20)	Total (N=30)
Age (years) [a)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	11.8 (2.6)	14.1 (2.0)	13.3 (2.5)
Median	11.5	13.5	13.0
Min, Max	8, 16	9, 18	8, 18
Age (years) (n[%]) [a)]			
<= 11	5 (50.0)	1 (5.0)	6 (20.0)
12 <=	5 (50.0)	19 (95.0)	24 (80.0)
Sex (n[%])			
Male	5 (50.0)	19 (95.0)	24 (80.0)
Female	5 (50.0)	1 (5.0)	6 (20.0)
Height (cm) [b)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	138.38 (12.24)	160.18 (11.26)	152.91 (15.45)
Median	142.70	161.90	160.30
Min, Max	116.5, 154.2	129.1, 173.3	116.5, 173.3
Weight (kg) [a)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	36.08 (3.82)	63.91 (20.01)	54.63 (21.09)
Median	36.85	55.00	47.25
Min, Max	26.6, 39.9	41.1, 100.6	26.6, 100.6
Weight (kg) (n[%]) [a)]			
< 40	10 (100.0)	0 (0.0)	10 (33.3)
40 <=	0 (0.0)	20 (100.0)	20 (66.7)
BMI (kg/m^2) [b)]			
n	10	20	30
Mean (SD)	19.04 (2.37)	24.86 (6.99)	22.92 (6.45)
Median	18.68	24.88	20.08
Min, Max	15.6, 22.9	16.9, 38.4	15.6, 38.4
BMI (kg/m^2) (n[%]) [b)]			
< 25	10 (100.0)	10 (50.0)	20 (66.7)
25 <=	0 (0.0)	10 (50.0)	10 (33.3)
Medical history (n[%]) [c)]			
No	7 (70.0)	13 (65.0)	20 (66.7)
Yes	3 (30.0)	7 (35.0)	10 (33.3)
Complications (n[%]) [d)]			
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	10 (100.0)	20 (100.0)	30 (100.0)
Primary disease (n[%])			
Gout	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Asymptomatic hyperuricaemia	10 (100.0)	19 (95.0)	29 (96.7)
Gouty tophus (n[%])			
No	10 (100.0)	20 (100.0)	30 (100.0)
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-10　人口統計学的特性（TMX-67HK-201 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

	< 40kg [a] (N=10)	40kg <= [a] (N=20)	Total (N=30)
Medical history of gouty arthritis (n[%])			
No	10 (100.0)	19 (95.0)	29 (96.7)
Yes	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Prior therapy or medication for primary disease (n[%])			
No	7 (70.0)	13 (65.0)	20 (66.7)
Yes	3 (30.0)	7 (35.0)	10 (33.3)
Treatment criteria (n[%])			
For gout subjects [e], 7.0mg/dL <	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
For asymptomatic hyperuricaemia subjects [f] with complications [d], 8.0mg/dL<=	10 (100.0)	19 (95.0)	29 (96.7)
For asymptomatic hyperuricaemia subjects [f] without complications [d], 9.0mg/dL <=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2) [b]			
n	10	20	30
Mean (SD)	72.56 (25.91)	92.40 (33.13)	85.79 (31.91)
Median	67.14	103.84	83.38
Min, Max	44.1, 119.8	34.2, 139.5	34.2, 139.5
eGFR (mL/min/1.73m^2) (n[%]) [b]			
G1：90 <=	3 (30.0)	11 (55.0)	14 (46.7)
G2：60 <= < 90	3 (30.0)	6 (30.0)	9 (30.0)
G3a：45 <= < 60	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
G3b：30 <= < 45	1 (10.0)	3 (15.0)	4 (13.3)
G4：15 <= < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
G5：< 15	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2) (n[%]) [b]			
< 60	4 (40.0)	3 (15.0)	7 (23.3)
60 <=	6 (60.0)	17 (85.0)	23 (76.7)
Serum uric acid (mg/dL) [b]			
n	10	20	30
Mean (SD)	8.78 (0.87)	9.12 (1.39)	9.01 (1.23)
Median	8.80	8.70	8.70
Min, Max	7.5, 10.3	6.9, 12.5	6.9, 12.5
Serum uric acid (mg/dL) (n[%]) [b]			
< 9.0	5 (50.0)	12 (60.0)	17 (56.7)
9.0 <=	5 (50.0)	8 (40.0)	13 (43.3)

a) Prior enrolled test

b) Before administration

c) Diseases other than gout and asymptomatic hyperuricaemia that have occurred within the past 2 years before administration and cured by the time of before administration that are relevant to the inclusion / exclusion criteria of this study and that are judged to be necessary for the consideration of adverse events (however, all previous diseases are considered as medical history for kidney and urinary tract disorders, cardiac disorders, hepatic and biliary system disorders, and malignant tumors).

d) Kidney disorder, urinary stones, hypertension, ischemic heart disease, diabetes, or metabolic syndrome at the time of prior enrolled test.

e) Subjects with at least one history of gouty arthritis or with gouty tophus.

f) Subjects with no history of gouty arthritis and no gouty tophus.

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Table 14.1.2-3 抜粋］

2.7.4.1.3.2　既往歴、合併症

既往歴を有していた被験者は、33.3%（10/30 名）であった。

全体で頻度が高かった既往歴は、SOC 別では、「腎および尿路障害」［16.7%（5/30 名）］であり、体重別で大きな差は認められなかった。PT 別で全体で 2 名以上の被験者が有していた既往歴はなかった［2.7.6.8.3 項］。

すべての被験者が合併症を有していた。全体で頻度が高かった合併症は、PT 別では慢性腎臓病［33.3%（10/30 名）］、腎発育不全［30.0%（9/30 名）］、代謝症候群及びアレルギー性鼻炎［各 23.3%（7/30 名）］、季節性アレルギー及び喘息［各 20.0%（6/30 名）］であった。代謝症候群は体重 40 kg 以上の被験者［35.0%（7/20 名）］でのみ認められた。その他の合併症は体重別で大きな差は認められなかった［2.7.6.8.3 項］。

2.7.4.1.3.3　原疾患に対する前治療、併用薬

原疾患に対して薬剤による前治療を実施していた被験者は、33.3%（10/30 名）であった。全体で使用頻度が高かった前治療薬は、フェブキソスタット［16.7%（5/30 名）］及びアロプリノール［13.3%（4/30 名）］であった。アロプリノールは体重 40 kg 以上の被験者［20.0%（4/20 名）］でのみ使用されていた。フェブキソスタットでは体重別で大きな差は認められなかった［2.7.6.8.3 項］。

併用薬（治験薬投与以降に使用された薬剤）を使用した被験者は 86.7%（26/30 名）であった。全体で使用頻度が高かった併用薬は、カルボシステイン［40.0%（12/30 名）］、インフルエンザワクチン［40.0%（12/30 名）］、パラセタモール［26.7%（8/30 名）］、及びアルファカルシドール［20.0%（6/30 名）］であり、いずれも体重別で大きな差は認められなかった［2.7.6.9.3 項］。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

（1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での有害事象の要約を表 2.7.4-11 に示す。

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。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。

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。高度の副作用は認められなかった。

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。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）であり、治

験薬との因果関係は否定された［2.7.6.9.7.2 項］。

表 2.7.4-11　有害事象の要約（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Any adverse event	10 (100.0)	18 (90.0)	28 (93.3)
Any adverse drug reaction	0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)
Maximum severity			
Adverse events			
Mild	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)
Moderate	10 (100.0)	13 (65.0)	23 (76.7)
Severe	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Adverse drug reactions			
Mild	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)
Moderate	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to death			
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious			
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of study drug			
Adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.
Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each weight.
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.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-2］

（2）成人併合解析との比較

成人併合解析での有害事象の要約を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［2.5.5.4 項 表 2.5-7］に示す。なお、比較試験については本剤群の結果のみ本文中に記載した。

比較試験では、有害事象の発現割合は 69.3%（291/420 名）、副作用の発現割合は 17.6%（74/420 名）であった。

重症度が高度の有害事象の発現割合は 1.0%（4/420 名）、高度の副作用の発現割合は 0.5%（2/420 名）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 1.0%（4/420 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.4%（6/420 名）であった。

長期投与試験では、有害事象の発現割合は 90.5%（429/474 名）、副作用の発現割合は 27.6%

（131/474 名）であった。

重症度が高度の有害事象の発現割合は 2.1%（10/474 名）、高度の副作用の発現割合は 1.1%（5/474 名）であった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 2.1%（10/474 名）、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.7%（13/474 名）であった。

投与日数及び観察期間の差を考慮すると、小児と成人で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。因果関係判定基準の差はあるが、小児と成人で副作用の発現割合に大きな差は認められなかった。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。

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　有害事象

（1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での比較的よくみられる有害事象（全体で発現割合が 10%以上、又は体重別で 2 名以上に発現した有害事象）を表 2.7.4-12 に、すべての有害事象を［表 2.7.6.10-2］に示す。

全体で最も発現割合が高かった有害事象（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［表 2.7.6.10-2］。

全体で最も発現割合が高かった有害事象（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）］であった。これらはすべて治験薬との因果関係が否定された。

SOC、PT 別共に、有害事象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。

表 2.7.4-12　比較的よくみられる有害事象（全体で発現割合が 10%以上、又は体重別で 2 名以上に発現した有害事象）（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (50.0)	7 (35.0)	12 (40.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (50.0)	7 (35.0)	12 (40.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)
Nausea	悪心	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)
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)
Acne	ざ瘡	3 (30.0)	2 (10.0)	5 (16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)

Indicate adverse events with an incidence rate of 10% or more in the total or occurred in more than two cases in the weight category.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-3-1］

（2）成人併合解析との比較

成人併合解析での比較的よくみられる有害事象及びすべての有害事象を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共にそれぞれ［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）Table 2.7.4-3-1］及び［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-2-1］に示す。

有害事象（SOC）のうち TMX-67HK-201/202 試験で発現割合が高かった「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「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」の比較試験及び長期投与試験（以降同順）での発現割合は、それぞれ 21.7%（91/420 名）及び 48.9%（232/474 名）、8.1%（34/420 名）及び 15.0%（71/474 名）、3.6%（15/420 名）及び 15.8%（75/474 名）、並びに 18.8%（79/420 名）及び 42.6%（202/474 名）であった。投与日数及び観察期間の差を考慮すると、小児と成人で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）Table 2.7.4-2-1］。

有害事象（PT）のうち TMX-67HK-201/202 試験で発現割合が高かった上咽頭炎、ざ瘡、アレルギー性鼻炎、及び悪心の比較試験及び長期投与試験（以降同順）での発現割合は、

それぞれ 13.3%（56/420 名）及び 36.3%（172/474 名）、0.0%（0/420 名）及び 0.0%（0/474 名）、1.0%（4/420 名）及び 0.8%（4/474 名）、並びに 0.5%（2/420 名）及び 1.3%（6/474 名）であった。上咽頭炎の発現割合は、小児と成人で大きな差は認められなかった。ざ瘡、アレルギー性鼻炎、及び悪心の発現割合は小児で成人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［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-3-1］。

2.7.4.2.1.1.2　副作用

（1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での副作用を表 2.7.4-13 に示す。

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。

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）］であり、いずれも体重 40 kg 以上の被験者で認められた。

表 2.7.4-13　副作用（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
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)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
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)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-4］

（2）成人併合解析との比較

成人併合解析での副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析

報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-2-2］に示す。

副作用（SOC）のうち TMX-67HK-201/202 試験で発現割合が高かった「臨床検査」の比較試験及び長期投与試験での発現割合は、6.2%（26/420 名）及び 7.8%（37/474 名）であり、小児と成人で副作用の発現割合に大きな差は認められなかった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた副作用（PT）のうち、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。高トリグリセリド血症の重症度は軽度であった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Listing 16.2.7.1-2］。成人併合解析で発現割合が高かった副作用（PT）は痛風性関節炎であり、比較試験及び長期投与試験での発現割合は、6.7%（28/420 名）及び 14.6%（69/474 名）であった。TMX-67HK-201/202 試験では痛風性関節炎は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.3　重症度別の有害事象

（1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での重症度別の有害事象を表 2.7.4.7-1 に、副作用を表 2.7.4.7-2 に示す。

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）であった。高度の有害事象は、体重 40 kg 以上の被験者 1 名に認められた代謝症候群のみであり、それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった。代謝症候群と治験薬との因果関係は否定された［2.7.6.9.7.2 項］。

（2）成人併合解析との比較

成人併合解析での重症度別の有害事象を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-4-1］に示す。

重症度が高度の有害事象の発現割合は、比較試験で 1.0%（4/420 名）、長期投与試験で 2.1%（10/474 名）であった。

高度の有害事象の発現割合は、小児と成人で大きな差は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.4　発現時期別の有害事象

TMX-67HK-201/202 試験での発現時期別の有害事象を表 2.7.4.7-3 に、副作用を表 2.7.4.7-4 に示す。

多くの有害事象が Day 84 までに発現した。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。

副作用は、発現被験者数が 5 名と少なく、評価に限界はあるものの、発現時期に特定の傾向は認められなかった。

2.7.4.2.1.1.5 事象発現時の投与量別の有害事象

TMX-67HK-201/202 試験での事象発現時の投与量別の有害事象を表 2.7.4.7-5 に、副作用を表 2.7.4.7-6 に示す。

事象発現時の投与量別の有害事象の発現割合は、体重 40 kg 未満の被験者では 5 mg で 60.0%（6/10 名）、10 mg で 80.0%（8/10 名）、20 mg で 100.0%（6/6 名）、30 mg で 50.0%（1/2 名）であった。体重 40 kg 以上の被験者では、10 mg で 50.0%（10/20 名）、20 mg で 52.6%（10/19 名）、40 mg で 69.2%（9/13 名）、60 mg で 25.0%（1/4 名）であった。

事象発現時の投与量別の副作用の発現割合は、体重 40 kg 以上の被験者では、10 mg で 5.0%（1/20 名）、20 mg で 21.1%（4/19 名）であり、40 mg 及び 60 mg 投与時には認められなかった。体重 40 kg 未満の被験者では副作用は認められなかった。

特に最高用量に達した被験者数が少なかったこと、また、TMX-67HK-201 試験における投与量の漸増は強制ではなかったために、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から発現割合の単純な比較はできなかったが、高用量及び最高用量で特筆すべき有害事象及び副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.2 死亡

TMX-67HK-201/202 試験では、死亡は認められなかった（表 2.7.4-11）。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

TMX-67HK-201/202 試験では、重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4-11）。

成人を対象とした試験では、重篤な有害事象の発現割合は、比較試験で 1.0%（4/420 名）、長期投与試験で 2.1%（10/474 名）であった［5.3.5.3-1 統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）Table 2.7.4-5-1］。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象を本項に記載し、特に注目すべき有害事象は 2.7.4.2.1.5.1 項に記載した。

（1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-14 に示す。

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）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、体重 40 kg 以上の被験者 1 名に認められた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。代謝症候群と治験薬との因果関係は否定された［2.7.6.9.7.3.3.1 項］。

表 2.7.4-14　治験薬の投与中止に至った有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-6］

（2）成人併合解析との比較

成人併合解析での治験薬の投与中止に至った有害事象を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-7-1］に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、比較試験で 1.4%（6/420 名）、長期投与試験で 2.7%（13/474 名）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、小児と成人で大きな差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うち TMX-67HK-201/202 試験で認められた代謝症候群は成人を対象とした試験では認められなかった。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　特に注目すべき有害事象

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。各事象の定義は表 2.7.4-7 に示した。

（1）肝機能障害

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での肝機能障害関連の有害事象を表 2.7.4-15 に示す。

肝機能障害関連の有害事象の発現割合は、全体で 6.7%（2/30 名）であった。肝機能障害関連の有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、及び脂肪肝［各 3.3%（1/30 名）］であり、肝機能異常及び脂肪肝は同一被験者に認められた。このうち、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は治験薬との因果関係が否定されなかった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の重症度は「軽度」、転帰は「回復」であった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　12.3.1.3.2.1 項］。

表 2.7.4-15　肝機能障害関連の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
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)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-7］

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での肝機能障害関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［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、Table 2.7.4-8-1-2］に示す。

肝機能障害関連の有害事象の発現割合は、比較試験で 9.5%（40/420 名）、長期投与試験で 20.0%（95/474 名）であり、TMX-67HK-201/202 試験では比較試験と同等であり、長期投与試験より低かった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められたアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、及び脂肪肝は、いずれも成人を対象とした試験でも認められた。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、TMX-67HK-201/202 試験では治験薬との因果関係が否定されなかった。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。

（2）過敏症

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での過敏症関連の有害事象を表 2.7.4-16 に示す。

過敏症関連の有害事象の発現割合は、全体で 26.7%（8/30 名）であった。過敏症関連の有害事象は、アレルギー性鼻炎［13.3%（4/30 名）］、喘息、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、そう痒症、及び口内炎［各 3.3%（1/30 名）］であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　12.3.1.3.2.2 項］。

表 2.7.4-16　過敏症関連の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		5 (50.0)	3 (15.0)	8 (26.7)
Asthma	喘息	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Dermatitis	皮膚炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Stomatitis	口内炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-8］

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での過敏症関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-2-1、Table 2.7.4-8-2-2］に示す。

過敏症関連の有害事象の発現割合は、比較試験で 6.7%（28/420 名）、長期投与試験で 19.4%（92/474 名）であり、TMX-67HK-201/202 試験では比較試験より高く、長期投与試験と同等であった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた過敏症関連の有害事象のうち、アレルギー性鼻炎、喘息、アレルギー性結膜炎、皮膚炎、そう痒症、及び口内炎は、いずれも成人を対象とした試験でも認められた。アトピー性皮膚炎は、成人を対象とした試験では認められなかったものの、治験薬との因果関係が否定された。

（3）痛風関節炎

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での痛風関節炎関連の有害事象の発現割合を［5.3.5.2-2 TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-16-1］に示す。

痛風関節炎関連の有害事象は認められなかった。

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での痛風関節炎関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-3-1、Table 2.7.4-8-3-2］に示す。

痛風関節炎関連の有害事象は TMX-67HK-201/202 試験では認められなかったが、成

人を対象とした試験では認められ、発現割合は比較試験で 11.7%（49/420 名）、長期投与試験で 19.8%（94/474 名）であった。

（4）腎機能障害

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での腎機能障害関連の有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

腎機能障害関連の有害事象の発現割合は、全体で 6.7%（2/30 名）であった。腎機能障害関連の有害事象は、ネフローゼ症候群及び尿道狭窄［各 3.3%（1/30 名）］であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験 12.3.1.3.2.4 項］。

表 2.7.4-17　腎機能障害関連の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-9］

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での腎機能障害関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-4-1、Table 2.7.4-8-4-2］に示す。

腎機能障害関連の有害事象の発現割合は、比較試験で 8.3%（35/420 名）、長期投与試験で 12.2%（58/474 名）であり、TMX-67HK-201/202 試験では比較試験と同等であり、長期投与試験より低かった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められたネフローゼ症候群及び尿道狭窄は、成人を対象とした試験では認められなかったものの、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

（5）血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）関連の有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

血液障害関連の有害事象の発現割合は、全体で 3.3%（1/30 名）であった。血液障害

関連の有害事象は、鉄欠乏性貧血［3.3%（1/30 名）］であった。当該事象は治験薬との因果関係が否定された［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　12.3.1.3.2.5 項］。

表 2.7.4-18　血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）関連の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-10］

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での血液障害関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-5-1、Table 2.7.4-8-5-2］に示す。

血液障害関連の有害事象の発現割合は、比較試験で 2.1%（9/420 名）、長期投与試験で 2.7%（13/474 名）であり、TMX-67HK-201/202 試験では比較試験及び長期投与試験と同等であった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた鉄欠乏性貧血は、成人を対象とした試験では認められなかったものの、治験薬との因果関係が否定された。

（6）心血管系の事象

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での心血管系の事象関連の有害事象を表 2.7.4-19 に示す。

心血管系の事象関連の有害事象の発現割合は、全体で 3.3%（1/30 名）であった。心血管系の事象関連の有害事象は、心電図異常［3.3%（1/30 名）］であった。当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。心電図異常の重症度は「軽度」、転帰は「回復」であった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　12.3.1.3.2.6 項］。

表 2.7.4-19　心血管系の事象関連の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-11］

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での心血管系の事象関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-6-1、Table 2.7.4-8-6-2］に示す。

心血管系の事象関連の有害事象の発現割合は、比較試験で 3.6%（15/420 名）、長期投与試験で 9.9%（47/474 名）であり、TMX-67HK-201/202 試験では比較試験と同等であり、長期投与試験より低かった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた心電図異常は、成人を対象とした試験でも認められた。

心電図異常は、TMX-67HK-201/202 試験では治験薬との因果関係が否定されなかった。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。

（7）甲状腺機能に関する事象

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での甲状腺機能関連の有害事象を表 2.7.4-20 に示す。

甲状腺機能関連の有害事象の発現割合は、全体で 3.3%（1/30 名）であった。甲状腺機能関連の有害事象は、甲状腺機能亢進症［3.3%（1/30 名）］であった。当該事象は治験薬との因果関係が否定されなかった。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［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　12.3.1.3.2.7 項］。

表 2.7.4-20　甲状腺機能関連の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

Preferred Term	Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-12］

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での甲状腺機能関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-7-1、Table 2.7.4-8-7-2］に示す。

甲状腺機能関連の有害事象の発現割合は、比較試験で 4.3%（18/420 名）、長期投与試験で 3.4%（16/474 名）であり、TMX-67HK-201/202 試験では比較試験及び長期投与試験と同等であった。

TMX-67HK-201/202 試験で認められた甲状腺機能亢進症は、成人を対象とした試験でも認められた。

甲状腺機能亢進症は、TMX-67HK-201/202 試験では治験薬との因果関係が否定されなかった。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。

（8）横紋筋融解症

1）TMX-67HK-201/202 試験

TMX-67HK-201/202 試験での横紋筋融解症関連の有害事象の発現割合を［5.3.5.2-2 TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-21-1］に示す。

横紋筋融解症関連の有害事象は認められなかった。

2）成人併合解析との比較

成人併合解析での横紋筋融解症関連の有害事象及び副作用を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4-8-8-1、Table 2.7.4-8-8-2］に示す。

横紋筋融解症関連の有害事象は TMX-67HK-201/202 試験では認められなかったが、成人を対象とした試験では認められ、発現割合は比較試験で 6.9%（29/420 名）、長期投与試験で 10.1%（48/474 名）であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

TMX-67HK-201/202 試験では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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。なお、P で臨床的に重要な値（高値）が認められた被験者の割合は 33.3%（10/30 名）と高かったが、このうち基準外高値となった被験者は 2 名と少ないことより、臨床上問題ないと判断した［2.7.6.9.7.4 項］。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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［2.7.6.9.7.5 項］。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

本項では、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、TMX-67HK-201/202 試験の結果を用いて、検討した。なお、副作用が発現した被験者数は 5 名と少なく、副作用に関する内因性要因別の評価は難しかったため、内因性要因別の有害事象の発現割合について以下に結果を示した。

2.7.4.5.1.1　性別

有害事象の発現割合は、男性で 91.7%（22/24 名）、女性で 100%（6/6 名）であった。女性の被験者数が 6 名と少なかったことから、発現割合の単純な比較はできないが、全体及び PT 別の有害事象の発現割合に性別による大きな差は認められなかった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験 Table 14.3.1.2-8-1］。

2.7.4.5.1.2　年齢

登録前検査時の年齢を、「11 歳以下」及び「12 歳以上」のカテゴリーに分類した。

有害事象の発現割合は、「11 歳以下」で 100.0%（6/6 名）、「12 歳以上」で 91.7%（22/24 名）であった。「11 歳以下」の被験者数が 6 名と少なかったことから、発現割合の単純な比較はできないが、全体及び PT 別の有害事象の発現割合に年齢による大きな差は認められなかった［5.3.5.2-2 TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-11-1］。

2.7.4.5.1.3　肝機能

投与前検査時の AST 値及び ALT 値を、「AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える」及び「AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下」のカテゴリーに分類した。

有害事象の発現割合は、「AST 及び ALT がいずれも基準値上限以下」で 95.5%（21/22 名）、「AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える」で 87.5%（7/8 名）であった。「AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超える」の被験者数が 8 名と少なかったことから、発現割合の単純な比較はできないが、全体及び PT 別の有害事象の発現割合に投与前検査時の肝機能による大きな差は認められなかった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-12-1］。

2.7.4.5.1.4　腎機能

投与前検査時の eGFR 値を、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」及び「60 mL/min/1.73 m^2 以上」のカテゴリーに分類した。

有害事象の発現割合は、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」で 100.0%（7/7 名）、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」で 91.3%（21/23 名）であった。「60 mL/min/1.73 m^2 未満」の被験者数が 7 名と少なかったことから、発現割合の単純な比較はできないが、全体及び PT 別の有害事象の発現割合に投与前検査時の eGFR 値による大きな差は認められなかった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-9-1］。

成人併合解析での腎機能別の有害事象を、TMX-67HK-201/202 試験の結果と共に、［5.3.5.3-1　統計解析報告書 CTD 用解析（安全性）　Table 2.7.4.10-1］に示す。

なお、比較試験及び長期投与試験では、以下の eGFR 算出式を使用した。

男性：

$$\text{eGFR（mL/min/1.73 m}^2\text{）} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287}$$

女性：

eGFR（mL/min/1.73 m^2）$= 194 \times Cr^{-1.094} \times age^{-0.287} \times 0.739$

Cr：血清クレアチニン、age：年齢

中等度までの腎機能低下小児において、成人同様に腎機能障害の程度の悪化に伴い、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.5　投与前検査時の血清尿酸値

投与前検査時の血清尿酸値を、「9.0 mg/dL 未満」及び「9.0 mg/dL 以上」のカテゴリーに分類した。

有害事象の発現割合は、「9.0 mg/dL 未満」で 100.0%（17/17 名）、「9.0 mg/dL 以上」で 84.6%（11/13 名）であった。全体及び PT 別の有害事象の発現割合に投与前血清尿酸値による大きな差は認められなかった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-13-1］。

2.7.4.5.2　外因性要因

TMX-67HK-201/202 試験では、外因性要因について解析を実施していない。

健康成人男性を対象に食事の影響を、痛風を含む高尿酸血症の成人を対象に飲酒の影響を検討しており、結果は初回承認申請資料［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.7.4.5.2 項］を参照。

2.7.4.5.3　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。

2.7.4.5.4　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。

2.7.4.5.5　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。

2.7.4.5.6　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。

2.7.4.5.7　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。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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。

2.7.4.6　市販後データ

本剤は 2021 年 4 月 20 日までに、高尿酸血症患者、痛風患者又は痛風を伴う高尿酸血症患者に対する薬剤として 86 ヵ国で承認されている。また、本邦をはじめ欧州等では「成人造血器腫瘍患者の化学療法に伴う、中間から高リスクの腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome：TLS）に対する高尿酸血症の予防及び治療」の効能・効果でも承認されている。

本邦では、2011 年 1 月 21 日に「痛風、高尿酸血症」について製造販売承認を取得し、2016 年 5 月 23 日に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果の追加及びその用法・用量の追加について製造販売承認を取得している。

効能又は効果「痛風、高尿酸血症」に対する再審査期間中（2011 年 1 月 21 日～2021 年 1 月 20 日）に認められた副作用等は［5.3.6-1　再審査資料概要　フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg］に示した。再審査期間中に収集した小児（15 歳未満）への投与は 113 例あり、1 例において 2 件の副作用（下痢、排便回数増加）が認められた。なお、自発報告による報告であり、メチルマロン酸血症による高尿酸血症に対して服用された症例であった。

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。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　重症度別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10)			40kg <= [a)] (N=20)			Total (N=30)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Total		0 (0.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	13 (65.0)	1 (5.0)	4 (13.3)	23 (76.7)	1 (3.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	1 (10.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	7 (35.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	14 (46.7)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	2 (20.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	5 (16.7)	7 (23.3)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity	肥満	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.3)

表 2.7.4.7-1　重症度別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10)			40kg <= [a)] (N=20)			Total (N=30)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.7)	0 (0.0)
Cataract	白内障	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	9 (30.0)	0 (0.0)
Asthma	喘息	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	2 (6.7)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.3)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-1　重症度別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10)			40kg <= [a)] (N=20)			Total (N=30)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (10.0)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	4 (13.3)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
Growing pains	成長痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot deformity	足変形	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	疼痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-1　重症度別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a] (N=10)			40kg <= [a] (N=20)			Total (N=30)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	創傷	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level using the most severe incident.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-6-1］

表 2.7.4.7-2　重症度別の副作用（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a] (N=10)			40kg <= [a] (N=20)			Total (N=30)		
		Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)
Total		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level using the most severe incident.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-6-2］

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]												
		Day 1 - Day 14 (N=10) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=10) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=10) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=10) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=10) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=10) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=10) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=10) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=10) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=10) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=10) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=10) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=10) n (%)	Day 337 - (N=9) n (%)
Total		3 (30.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta haemolytic streptococcal infection	β 溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity	肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]												
		Day 1 - Day 14 (N=10) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=10) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=10) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=10) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=10) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=10) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=10) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=10) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=10) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=10) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=10) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=10) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=10) n (%)	Day 337 - (N=9) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	白内障	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Asthma	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]												
		Day 1 - Day 14 (N=10) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=10) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=10) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=10) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=10) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=10) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=10) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=10) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=10) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=10) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=10) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=10) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=10) n (%)	Day 337 - (N=9) n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Growing pains	成長痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot deformity	足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]												
		Day 1 - Day 14 (N=10) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=10) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=10) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=10) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=10) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=10) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=10) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=10) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=10) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=10) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=10) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=10) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=10) n (%)	Day 337 - (N=9) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3 発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	40kg <= [a]												
		Day 1 - Day 14 (N=20) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=20) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=20) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=19) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=19) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=19) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=19) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=19) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=18) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=18) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=18) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=17) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=17) n (%)	Day 337 - (N=15) n (%)
Total		4 (20.0)	1 (5.0)	7 (35.0)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (15.8)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	40kg <= [a]												
		Day 1 - Day 14 (N=20) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=20) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=20) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=19) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=19) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=19) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=19) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=19) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=18) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=18) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=18) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=17) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=17) n (%)	Day 337 - (N=15) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity	肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	白内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asthma	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	40kg <= [a]													
		Day 1 - Day 14 (N=20) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=20) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=20) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=19) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=19) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=19) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=19) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=19) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=18) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=18) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=18) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=17) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=17) n (%)	Day 337 - (N=15) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (5.9)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Acne	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Growing pains	成長痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot deformity	足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	40kg <= [a]													
		Day 1 - Day 14 (N=20) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=20) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=20) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=19) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=19) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=19) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=19) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=19) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=18) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=18) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=18) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=17) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=17) n (%)	Day 337 - (N=15) n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3 発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Total												
		Day 1 - Day 14 (N=30) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=30) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=30) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=29) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=29) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=29) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=29) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=29) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=28) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=28) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=28) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=27) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=27) n (%)	Day 337 - (N=24) n (%)
Total		7 (23.3)	4 (13.3)	7 (23.3)	5 (17.2)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (13.3)	6 (20.7)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	3 (10.3)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Beta haemolytic streptococcal infection	β 溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Total													
		Day 1 - Day 14 (N=30) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=30) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=30) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=29) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=29) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=29) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=29) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=29) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=28) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=28) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=28) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=27) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=27) n (%)	Day 337 - (N=24) n (%)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity	肥満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	白内障	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Asthma	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3 発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Total													
		Day 1 - Day 14 (N=30) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=30) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=30) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=29) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=29) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=29) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=29) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=29) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=28) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=28) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=28) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=27) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=27) n (%)	Day 337 - (N=24) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
Acne	ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0 (0.0)	2 (6.7)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Growing pains	成長痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot deformity	足変形	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-3　発現時期別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Total													
		Day 1 - Day 14 (N=30) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=30) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=30) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=29) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=29) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=29) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=29) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=29) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=28) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=28) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=28) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=27) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=27) n (%)	Day 337 - (N=24) n (%)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

When the same event occurred multiple times across multiple categories in the same case, the first event was counted.

Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight and each category.

MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.

The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.

The onset day indicates the number of days since the date of first administration at TMX-67HK-201.

a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-7-1］

表 2.7.4.7-4　発現時期別の副作用（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]												
		Day 1 - Day 14 (N=10) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=10) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=10) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=10) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=10) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=10) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=10) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=10) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=10) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=10) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=10) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=10) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=10) n (%)	Day 337 - (N=9) n (%)
Total		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-4　発現時期別の副作用（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	40kg <= [a]													
		Day 1 - Day 14 (N=20) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=20) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=20) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=19) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=19) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=19) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=19) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=19) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=18) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=18) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=18) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=17) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=17) n (%)	Day 337 - (N=15) n (%)
Total		1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-4　発現時期別の副作用（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	Total													
		Day 1 - Day 14 (N=30) n (%)	Day 15 - Day 28 (N=30) n (%)	Day 29 - Day 56 (N=30) n (%)	Day 57 - Day 84 (N=29) n (%)	Day 85 - Day 112 (N=29) n (%)	Day 113 - Day 140 (N=29) n (%)	Day 141 - Day 168 (N=29) n (%)	Day 169 - Day 196 (N=29) n (%)	Day 197 - Day 224 (N=28) n (%)	Day 225 - Day 252 (N=28) n (%)	Day 253 - Day 280 (N=28) n (%)	Day 281 - Day 308 (N=27) n (%)	Day 309 - Day 336 (N=27) n (%)	Day 337 - (N=24) n (%)
Total		1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

When the same event occurred multiple times across multiple categories in the same case, the first event was counted.

Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight and each category.

MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.

The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.

The onset day indicates the number of days since the date of first administration at TMX-67HK-201.

a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-7-2］

表 2.7.4.7-5　事象発現時の投与量別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]				40kg <= [a)]			
		5mg (N=10) n (%)	10mg (N=10) n (%)	20mg (N=6) n (%)	30mg (N=2) n (%)	10mg (N=20) n (%)	20mg (N=19) n (%)	40mg (N=13) n (%)	60mg (N=4) n (%)
Total		6 (60.0)	8 (80.0)	6 (100.0)	1 (50.0)	10 (50.0)	10 (52.6)	9 (69.2)	1 (25.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (20.0)	5 (50.0)	4 (66.7)	1 (50.0)	1 (5.0)	8 (42.1)	3 (23.1)	1 (25.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Impetigo	膿痂疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Influenza	インフルエンザ	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (33.3)	1 (50.0)	1 (5.0)	5 (26.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
Otitis externa	外耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Obesity	肥満	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-5　事象発現時の投与量別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]				40kg <= [a)]			
		5mg (N=10) n (%)	10mg (N=10) n (%)	20mg (N=6) n (%)	30mg (N=2) n (%)	10mg (N=20) n (%)	20mg (N=19) n (%)	40mg (N=13) n (%)	60mg (N=4) n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anxiety disorder	不安障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Headache	頭痛	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cataract	白内障	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (10.5)	1 (7.7)	1 (25.0)
Asthma	喘息	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Epistaxis	鼻出血	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasal congestion	鼻閉	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (15.8)	1 (7.7)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Stomatitis	口内炎	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-5　事象発現時の投与量別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]				40kg <= [a)]			
		5mg (N=10) n (%)	10mg (N=10) n (%)	20mg (N=6) n (%)	30mg (N=2) n (%)	10mg (N=20) n (%)	20mg (N=19) n (%)	40mg (N=13) n (%)	60mg (N=4) n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (5.0)	2 (10.5)	3 (23.1)	0 (0.0)
Acne	ざ瘡	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	1 (5.3)	2 (15.4)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (7.7)	0 (0.0)
Growing pains	成長痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
Myalgia	筋肉痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Foot deformity	足変形	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pain	疼痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.7-5　事象発現時の投与量別の有害事象（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]				40kg <= [a)]			
		5mg (N=10) n (%)	10mg (N=10) n (%)	20mg (N=6) n (%)	30mg (N=2) n (%)	10mg (N=20) n (%)	20mg (N=19) n (%)	40mg (N=13) n (%)	60mg (N=4) n (%)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	1 (25.0)
Wound	創傷	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Categorized by dose level at onset of occurrence of the event.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted once in each category.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight and each category.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-10-1］

表 2.7.4.7-6　事象発現時の投与量別の副作用（TMX-67HK-201/202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)]				40kg <= [a)]			
		5mg (N=10) n (%)	10mg (N=10) n (%)	20mg (N=6) n (%)	30mg (N=2) n (%)	10mg (N=20) n (%)	20mg (N=19) n (%)	40mg (N=13) n (%)	60mg (N=4) n (%)
Total		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	4 (21.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Categorized by dose level at onset of occurrence of the event.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted once in each category.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight and each category.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-10-2］

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

2.7 臨床概要

2.7.5　参考文献

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.5　参考文献 3

2.7.5 参考文献

2.7.1 項で引用した参考文献

該当なし

2.7.2 項で引用した参考文献

1）矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, 尾崎雅弘, 長谷川真裕美, 塩崎友美, ほか. 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について. 臨床薬理. 2016;47(3):89-104.
2）Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-52.

2.7.3 項で引用した参考文献

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 2 版. メディカルレビュー社; 2010.
2）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）
3）日本腎臓学会編集. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社; 2013.
4）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.
5）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

2.7.4 項で引用した参考文献

該当なし

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

2.7 臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

帝人ファーマ株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1 TMX-67 最終製剤の臨床薬物動態（単回経口投与）試験及び食事の影響試験（第 I 相臨床試験）［5.3.1.1-1、TMX-67-ヤ*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.2 TMX-67 健康成人男性に対する安全性と薬物動態を検討するプラセボ対照・二重盲検 単回経口投与試験（第 I 相臨床試験）［5.3.3.1-1、TMX-67-フ*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.3 TMX-67 健康成人男性に対する安全性と薬物動態を検討するプラセボ対照・二重盲検 反復経口投与試験（第 I 相臨床試験）［5.3.3.1-2、TMX-67-カ*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.4 TMX-67 腎機能低下患者における薬物動態試験（反復経口投与試験）［5.3.3.3-1、TMX-67-ウ*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.5 TMX-67 アロプリノール対照二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験）［5.3.5.1-1、TMX-67-ロ*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.6 TMX-67 プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験）［5.3.5.1-2、TMX-67-ノ*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.7 TMX-67 の痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検用量反応比較検証試験（第 II 相試験）［5.3.5.1-3、TMX-67-ト*試験（参考資料）］ 6
2.7.6.8 痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験［5.3.5.2-1、TMX-67HK-201 試験（評価資料）］ 7
2.7.6.9 痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）［5.3.5.2-2、TMX-67HK-202 試験（評価資料）］ 33
2.7.6.10 付録 58

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
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
HbA1c	hemoglobin A1c	グリコヘモグロビン A1c
HPRT	hypoxanthine phosphoribosyltransferase	ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ
LDL	low-density lipoprotein	低密度リポタンパク
LLT	lowest level term	下層語
LOCF	last observation carried forward	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
OC	observed case	－
P	phosphate	無機リン
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
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム - グルコース共輸送体2
SOC	system organ class	器官別大分類

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表

試験番号 実施国 報告書番号 資料区分	試験の目的	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	対象 対象被験者数 a)
TMX-67-ヤ* 日本 ［5.3.1.1-1］ 参考資料	薬物動態、薬力学、及び安全性、並びに薬物動態と薬力学に及ぼす食事の影響	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	健康成人男性 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* 日本 ［5.3.3.1-1］ 参考資料	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	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	健康成人男性 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* 日本 ［5.3.3.1-2］ 参考資料	安全性、忍容性、薬物動態、薬力学	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	健康成人男性 1 日 1 回群：本剤 40、80、120、及び 160 mg/日：各 6 名、計 24 名 プラセボ群：計 8 名 1 日 2 回群：本剤 40、80、及び 120 mg/日：各 6 名、計 18 名 プラセボ群：計 6 名
TMX-67-ウ* 日本 ［5.3.3.3-1］ 参考資料	薬物動態、薬力学、及び安全性に対する腎機能の影響	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	成人の腎機能正常者及び腎機能低下患者 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* 日本 ［5.3.5.1-1］ 参考資料	アロプリノールと比較した有効性及び安全性	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	20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 本剤 40 mg/日群：122 名 アロプリノール群：121 名

*新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.6-1　臨床試験の一覧表（続き）

試験番号 実施国 報告書番号 資料区分	試験の目的	治験デザイン	治験薬の用法・用量 投与期間	対象 対象被験者数 a)
TMX-67-ノ* 日本 ［5.3.5.1-2］ 参考資料	プラセボと比較した有効性及び安全性	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	20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 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* 日本 ［5.3.5.1-3］ 参考資料	プラセボと比較した有効性、用量反応性及び安全性	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	20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者 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
TMX-67HK-201 日本 ［5.3.5.2-1］ 評価資料	小児における有効性、安全性、薬物動態	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	痛風を含む高尿酸血症の小児患者 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 日本 ［5.3.5.2-2］ 評価資料	小児における安全性、有効性、薬物動態	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	

a）安全性解析対象集団

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.1　TMX-67 最終製剤の臨床薬物動態（単回経口投与）試験及び食事の影響試験（第 I 相臨床試験）［5.3.1.1-1、TMX-67-ヤ*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.1 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.1］

2.7.6.2　TMX-67 健康成人男性に対する安全性と薬物動態を検討するプラセボ対照・二重盲検単回経口投与試験（第 I 相臨床試験）［5.3.3.1-1、TMX-67-フ*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.5 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.5］

2.7.6.3　TMX-67 健康成人男性に対する安全性と薬物動態を検討するプラセボ対照・二重盲検反復経口投与試験（第 I 相臨床試験）［5.3.3.1-2、TMX-67-カ*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.8 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.8］

2.7.6.4　TMX-67 腎機能低下患者における薬物動態試験（反復経口投与試験）［5.3.3.3-1、TMX-67-ウ*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.13 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.13］

2.7.6.5　TMX-67 アロプリノール対照二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験）［5.3.5.1-1、TMX-67-ロ*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.35 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.35］

2.7.6.6　TMX-67 プラセボ対照二重盲検比較試験（第 III 相臨床試験）［5.3.5.1-2、TMX-67-ノ*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.34 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.34］

2.7.6.7　TMX-67 の痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検用量反応比較検証試験（第 II 相試験）［5.3.5.1-3、TMX-67-ト*試験（参考資料）］

初回承認申請時の CTD M2.7.6.33 参照［M1.13.1　初回承認申請時 CTD M2.7.6.33］

2.7.6.8　痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験［5.3.5.2-1、TMX-67HK-201 試験（評価資料）］

2.7.6.8.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.8-1 に示す。

表 2.7.6.8-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験
治験実施計画書番号	TMX-67HK-201
目的	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、TMX-67 を 34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、及び薬物動態を非盲検、非対照で検討する。主要評価項目は投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合とする。
開発のフェーズ	第 II 相
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
被験者数	計画時： 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名） 解析時： 最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）及び安全性解析対象集団：30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）：25 名（体重 40 kg 未満 8 名、40 kg 以上 17 名）
対象	痛風を含む高尿酸血症の小児患者
主な組入れ基準	主な組入れ基準は以下のとおりとした。 選択基準： 治験責任医師又は治験分担医師は、以下の基準をすべて満たす者を被験者として選択した。 (1) 治験参加前に、代諾者からの文書による同意が得られている患者 (2) 登録前検査時の年齢が 6 歳以上、18 歳以下の者 (3) 登録前検査時の血清尿酸値が下記基準に該当する者 1) 痛風患者[*1] の場合、7.0 mg/dL 超 2) 合併症[*2] を有する無症候性高尿酸血症患者[*3] の場合、8.0 mg/dL 以上 3) 合併症[*2] を有さない無症候性高尿酸血症患者[*3] の場合、9.0 mg/dL 以上 *1：痛風関節炎の既往が 1 回以上ある者あるいは痛風結節を認める者 *2：腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、メタボリックシンドローム *3：痛風関節炎の既往がなく、痛風結節を認めない者

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
主な組入れ基準（続き）	除外基準： 治験責任医師又は治験分担医師は、除外基準のいずれかに抵触する者は被験者から除外した。以下に主な除外基準を示した。 (1) 登録前検査時に痛風関節炎を呈している者、若しくは痛風関節炎消失後 14 日未満の者 (2) 登録前検査時の採血日が、尿酸降下薬を最後に投与した又は併用制限療法の内容を最後に変更した日から 14 日未満の者 (3) 登録前検査時に下記疾患を有する者 1) レッシュ・ナイハン症候群［ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ（hypoxanthine phosphoribosyltransferase：HPRT）欠損］ 2) ホスホリボシルピロリン酸合成酵素亢進症 3) 先天性筋原性高尿酸血症 4) 腫瘍融解症候群 5) その他、急性若しくは一過性の高尿酸血症（胃腸炎、呼吸器感染症、気管支喘息の発作、溶血性貧血、急性血小板減少性紫斑病、薬剤性高尿酸血症、鉛中毒など） (4) 登録前検査時に悪性腫瘍を有する者又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴がある者 (5) 登録前検査時の推算糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 30 mL/min/1.73 m^2 未満の者 なお、本試験では、eGFR を下記推算式により算出する。 身長を Ht（m）として、血清クレアチニン（以下、Cr）基準値を算出し、それを基に eGFR を算出する。 $eGFR\ (mL/min/1.73\ m^2) = 110.2 \times \frac{\text{血清 Cr 基準値（mg/dL）}}{\text{血清 Cr 実測値（mg/dL）}} + 2.93$ ＜血清 Cr 基準値（mg/dL）＞ 男児：$-1.259\ Ht^5 + 7.815\ Ht^4 - 18.57\ Ht^3 + 21.39\ Ht^2 - 11.71\ Ht + 2.628$ 女児：$-4.536\ Ht^5 + 27.16\ Ht^4 - 63.47\ Ht^3 + 72.43\ Ht^2 - 40.06\ Ht + 8.778$ (6) 登録前検査時の AST、ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超える者 (7) 登録前検査時の血圧が stage II 以上の者、又は血圧コントロールが不良な者 (8) 登録前検査時の HbA1c が 9.0%以上の者、又は血糖コントロールが不良な者 (9) 重度な心疾患や薬物アレルギーの既往を有する者
治験薬	治験成分記号：TMX-67 一般名：フェブキソスタット 含量： TMX-67 5 mg 錠　：1 錠中にフェブキソスタットを 5 mg 含有 TMX-67 10 mg 錠　：1 錠中にフェブキソスタットを 10 mg 含有 TMX-67 20 mg 錠　：1 錠中にフェブキソスタットを 20 mg 含有 TMX-67 40 mg 錠　：1 錠中にフェブキソスタットを 40 mg 含有 製造番号（ロット番号）：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>用量・用法</td><td>投与量：
登録前検査時の体重ごと（40 kg 未満、40 kg 以上）に投与量を設定した。投与開始日を Day 1 とし、6 週（Day 42）まで低用量、7 週（Day 43）～14 週（Day 98）では中用量とした。15 週（Day 99）～22 週（Day 154）及び 23 週（Day 155）～34 週（Day 238）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。漸増方法を図 2.7.6.8-1 に示す。

<table>
<tr><td rowspan="2">体重</td><td colspan="4">用量</td></tr>
<tr><td>1～6 週
（低用量）</td><td>7～14 週
（中用量）</td><td>15～22 週
（高用量）</td><td>23～34 週
（最高用量）</td></tr>
<tr><td>40 kg 未満</td><td>5 mg
（5 mg 錠）</td><td>10 mg
（10 mg 錠）</td><td>20 mg
（20 mg 錠）</td><td>30 mg
（10 mg 錠 ＋
20 mg 錠）</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>10 mg
（10 mg 錠）</td><td>20 mg
（20 mg 錠）</td><td>40 mg
（40 mg 錠）</td><td>60 mg
（20 mg 錠 ＋
40 mg 錠）</td></tr>
</table>

投与方法：
朝食後 30 分以内を目安にコップ 1 杯の水又は白湯で 1 日 1 回 1 錠又は 2 錠（最高用量のみ）を投与した。本試験では、血漿中未変化体濃度が定常状態となった以降で、投与後異なる時間での薬物濃度を評価したため、血漿中未変化体濃度測定日に限り投与方法を以下のとおり変更した。

<table>
<tr><th>検査時点</th><th>投与方法</th><th>予定採血時間</th></tr>
<tr><td>2、10、18、26 週</td><td>採血予定時刻の 18～30 時間前を目安として投与
※採血当日は、投与せずに来院し採血後に投与</td><td>トラフ付近</td></tr>
<tr><td>6、14、22、30 週</td><td>採血予定時刻の 5～10 時間前を目安として投与</td><td>変曲点付近</td></tr>
<tr><td>34 週</td><td>採血予定時刻の 1～3 時間前を目安として投与</td><td>C_{max} 付近</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>同意取得後、登録前検査、投与前検査に続く 34 週間の治験薬投与期間から成る。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
併用禁止療法及び併用制限療法	(1)　併用禁止療法 以下の治療は、登録前検査開始日から投与 34 週検査終了時又は中止時まで使用禁止とした。なお、1）尿酸降下薬は、登録前検査前に Wash out した。 1)　尿酸降下薬（フェブキソスタットは治験薬を除く） 2)　その他の薬剤（内服薬、注射剤のみ）：メルカプトプリン水和物、アザチオプリン、ビダラビン、ジダノシン 3)　本治験薬以外の治験薬 (2) 併用制限療法 以下の治療は、登録前検査開始日から投与 34 週検査終了時又は中止時まで、用法及び用量や内容の変更を禁止した。 1)　血清尿酸値に影響を及ぼす以下の薬剤（内服薬、注射剤、坐剤のみ） 利尿薬：ループ系利尿薬、サイアザイド系利尿薬、D-マンニトール 消炎鎮痛薬：サリチル酸誘導体（アスピリンなど） 抗結核薬：ピラジナミド、エタンブトール塩酸塩 免疫抑制薬：タクロリムス水和物、シクロスポリン 降圧薬:アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）のうち、ロサルタンカリウム及びイルベサルタン その他：ナトリウム - グルコース共輸送体 2（sodium glucose cotransporter 2：SGLT2）阻害薬、フェノフィブラート、ミゾリビン、ニコチン酸誘導体、テオフィリン、抗悪性腫瘍薬 2)　食事療法 3)　運動療法
検査・観察項目及び時期	表 2.7.6.8-2 に示す。
評価項目	(1)　有効性評価項目 1)　主要評価項目 i)　投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 2)　副次評価項目 i)　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 ii)　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 iii)　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 iv)　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」 v)　各検査時点［iii）の評価時点を除く］における血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率 (2) 安全性評価項目 1)　有害事象（痛風関節炎を含む）の発現割合 2)　臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、内分泌検査）、バイタルサイン、身体計測（身長、体重）の推移、標準 12 誘導心電図の所見 (3) 薬物動態評価項目 1)　血漿中未変化体濃度

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法	解析対象集団 有効性評価の主たる解析対象集団は FAS とし、補足的解析として PPS を対象とした解析を実施した。薬物動態評価は PPS を対象に、安全性評価は安全性解析対象集団を対象に実施した。 (1)　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 (2)　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 (3)　安全性解析対象集団 登録された被験者のうち、治験薬の投与が一度でもあり、投与後の安全性評価が存在する被験者の集団 有効性の解析 (1)　主要評価項目 1)　投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 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。感度分析として、observed case（OC）解析及び欠測値を血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下未到達（non-responder）として補完した解析を行った。また、サブグループ解析を行った。 (2)　副次評価項目 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 検査時点ごとに点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 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 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。 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 検査時点ごとに記述統計量を算出した。 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」 記述統計量を算出した。 5)　各検査時点［3）の評価時点を除く］における血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率 検査時点ごとに記述統計量を算出した。

表 2.7.6.8-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法（続き）	安全性の解析 (1)　有害事象 有害事象及び副作用について、重篤度、重症度、発現時期別に発現例数及び発現割合を集計した。また、治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）により下層語（lowest level term : LLT）に読み替え、器官別大分類（system organ class : SOC）及び基本語（preferred term : PT）を用いて同様に集計した。 (2)　臨床検査、身体計測（身長、体重）、バイタルサイン 検査項目ごと、検査時点ごとに記述統計量の算出又は集計を行った。また、臨床的に重要な値がある項目について、逸脱の有無を集計した。 薬物動態の解析 (1)　血漿中未変化体濃度 時点ごとに記述統計量を算出した。
実施施設	国内の 16 施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

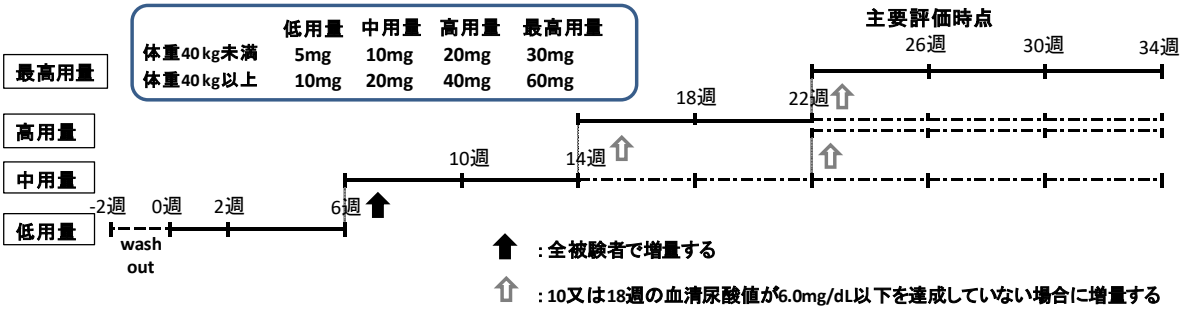


図 2.7.6.8-1　TMX-67 の投与量及び漸増方法

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　図 9-1］

表 2.7.6.8-2　検査・観察項目及び時期

項目＼時期			同意	Wash Out 等[*1]	登録前検査[*2]	登録	投与前検査	投与開始	2 週	6 週	10 週	14 週	18 週	22 週	26 週	30 週	34 週	中止時[*3]
日（Day）								1[*4]	14	42	70	98	126	154	182	210	238	
許容範囲（Day）					-29～1[*4]		-1～1[*4]	－	7~21	28~42	56~70	84~98	112~126	140~154	168~182	196~210	224~238	
来院			○		○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
登録						○												
被験者背景					○		○[*6]											
治験薬投与								←	—	—	—	—	—	—	—	—	→	
医師の診察（自覚症状、他覚所見）					○		○[*6]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身長、体重					○		○[*6]			○		○		○			○	○
バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数）					○		○[*6]		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
標準 12 誘導心電図					○[*5]		○[*6]			○		○		○			○	○
臨床検査	血液	血清尿酸値			○[*5]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		血液学的検査			○[*5]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		血液生化学検査			○[*5]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		HbA1c			○[*5]		○			○		○		○			○	○
		内分泌検査			○[*5]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	尿	尿検査			○[*5]		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査[*10]					○													
血漿中未変化体									○[*7]	○[*8]	○[*7]	○[*8]	○[*7]	○[*8]	○[*7]	○[*8]	○[*9]	○
有害事象の調査									○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
前治療、併用薬・併用療法の調査					○		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
最大採血量（mL）					9.0		9.0		11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0

*1：尿酸降下薬を服薬していた場合、最後に服薬した日から 14 日間以上の Wash out 期間を経た後、登録前検査の採血を実施した（Wash out 開始 2 週後の同一曜日の実施を可とした）。また、併用制限療法を実施している場合は、併用制限療法の内容を最後に変更した日から 14 日後以降に登録前検査の採血を実施した（内容を固定した 2 週後の同一曜日の実施を可とした）。

*2：同意取得時点に、登録検査前の Wash out や併用制限療法の規定を満たしている場合、同意取得日と同日に登録前検査を実施することを可とした。

*3：可能な限り実施することとした。

*4：投与開始日を Day1 とした。登録前検査、投与前検査と治験薬投与開始を同日にする場合、登録前検査、投与前検査、治験薬投与開始の順とした。

*5：臨床検査は、選択基準への適合、除外基準への抵触の有無が判定可能な十分な精度で取得可能な場合は、院内検査を採用可とした。また、投与開始日の前 29 日以内に登録前検査で規定された検査・観察項目のうち、標準 12 誘導心電図又は十分な精度の臨床検査の結果が存在し、同意で了解を得ることを条件に、登録前検査の結果として採用可とした。

*6：院内の臨床検査で適格性を判定し、同日に投与前検査の採血・採尿を実施可能な場合、登録前検査の結果を投与前検査として用いることを可とした。

*7：投与後異なる時間で薬物濃度を評価することを目的に、朝食後の投与を行わず、前日の投与から 18～30 時間後を目安に薬物動態用に採血した。

*8：投与後異なる時間で薬物濃度を評価することを目的に、投与後 5～10 時間を目安に薬物動態用に採血した。

*9：投与後異なる時間で薬物濃度を評価することを目的に、投与後 1～3 時間を目安に薬物動態用に採血した。

*10：初潮後の女性のみ測定した。

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 9-3］

2.7.6.8.2 被験者の内訳

同意を取得した 37 名のうち 35 名に登録前検査が実施され、30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名、以降同順）が本試験に登録された。登録された 30 名（10 名、20 名）すべてに治験薬が投与され、27 名（10 名、17 名）が試験を完了した。試験を中止した被験者は 3 名（いずれも体重 40 kg 以上）で、中止理由は「被験者の希望」、「有害事象のため」、及び「医師判断」が各 1 名であった。

登録され、治験薬を投与された 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名、以降同順）は、いずれも FAS 及び安全性解析対象集団に採用された。FAS のうち 5 名（2 名、3 名）を除く 25 名（8 名、17 名）が PPS に採用された。PPS 不採用の理由は「治験薬の投与量及び投与方法違反」が 4 名（1 名、3 名）、「併用薬・併用療法違反」が 1 名（体重 40 kg 未満）であった。

2.7.6.8.3 被験者背景

FAS 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。性別は、男性が全体で 80.0%（24/30 名）、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。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。BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者は、全体で 33.3%（10/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 0.0%（0/10 名）、40 kg 以上の被験者で 50.0%（10/20 名）であり、40 kg 以上の被験者で BMI が高い被験者の割合が高かった。

eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、全体で 23.3%（7/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 40.0%（4/10 名）、40 kg 以上の被験者で 15.0%（3/20 名）であり、40 kg 未満の被験者で腎機能が低下している被験者の割合が高かった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者はいずれの体重のカテゴリーでも G3a 又は G3b に分類され、G4 又は G5 の被験者はいなかった。

投与前検査時の血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の被験者は全体で 43.3%（13/30 名）、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 40.0%（8/20 名）であった。投与前検査時の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、全体で 9.01 ± 1.23 mg/dL、体重別では 40 kg 未満の被験者で 8.78 ± 0.87 mg/dL、40 kg 以上の被験者で 9.12 ± 1.39 mg/dL であった。

原疾患の臨床診断名は、無症候性高尿酸血症が 96.7%（29/30 名）、痛風が 3.3%（1/30 名）であり、痛風患者 1 名は体重 40 kg 以上の被験者であった。無症候性高尿酸血症患者の治療基準はいずれも「合併症を有する無症候性高尿酸血症患者の場合、8.0 mg/dL 以上」（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）であった。痛風結節は全被験者で認められなかった。

PPS での結果は FAS での結果と同様であった。安全性解析対象集団での結果は FAS での結果と同じであった［5.3.5.2-1 TMX-67HK-201 試験 Table 14.1.2-3］。

安全性解析対象集団で既往歴を有していた被験者は、33.3%（10/30 名）であった。全体で頻度が高かった既往歴は、SOC 別では、「腎および尿路障害」［16.7%（5/30 名）］であり、体重別で大きな差は認められなかった。PT 別で全体で 2 名以上の被験者が有していた既往歴はなかった。

すべての被験者が合併症を有しており、全体で頻度が高かった合併症は、PT 別では慢性腎臓病［33.3%（10/30 名）］、腎発育不全［30.0%（9/30 名）］、代謝症候群及びアレルギー性鼻炎［各 23.3%（7/30 名）］、季節性アレルギー及び喘息［各 20.0%（6/30 名）］であった。代謝症候群は体重 40 kg 以上の被験者［35.0%（7/20 名）］でのみ認められた。その他の合併症は体重別で大きな差は認められなかった。すべての被験者が、無症候性高尿酸血症の治療基準の合併症（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いた［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Table 14.1.2-3、Listing 16.2.4-5］。

原疾患に対して薬剤による前治療を実施していた被験者は、33.3%（10/30 名）であった。全体で使用頻度が高かった前治療薬は、フェブキソスタット［16.7%（5/30 名）］及びアロプリノール［13.3%（4/30 名）］であった。アロプリノールは体重 40 kg 以上の被験者［20.0%（4/20 名）］でのみ使用されていた。フェブキソスタットでは体重別で大きな差は認められなかった。

併用薬を使用した被験者は 86.7%（26/30 名）であった。全体で使用頻度が高かった併用薬は、カルボシステイン［30.0%（9/30 名）］、インフルエンザワクチン［26.7%（8/30 名）］、パラセタモール［23.3%（7/30 名）］、及びアルファカルシドール［20.0%（6/30 名）］であり、いずれも体重別で大きな差は認められなかった。

2.7.6.8.4　　治験薬の投与状況

FAS での治験薬の投与期間［中央値（四分位範囲）、以降同様］は 232.0 日（224.0～236.0 日）、投与日数は 231.0 日（222.0～236.0 日）、投与日数割合は 99.58%（98.27%～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。

PPS での結果は FAS での結果と同様であった。安全性解析対象集団での結果は FAS での結果と同じであった。

漸増パターン（1～6 週、7～14 週、15～22 週、23～34 週での投与量）は、体重 40 kg 未満の被験者では、「5 mg－10 mg－10 mg－10 mg」及び「5 mg－10 mg－20 mg－20 mg」がいずれも 40.0%（4/10 名）と多く、次いで、「5 mg－10 mg－20 mg－30 mg」が 20.0%（2/10 名）であった。体重 40 kg 以上の被験者では、「10 mg－20 mg－40 mg－40 mg」が 35.0%（7/20 名）と最も多く、次いで「10 mg－20 mg－20 mg－20 mg」が 30.0%（6/20 名）、「10 mg－20 mg－40 mg－60 mg」が 20.0%（4/20 名）であった。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（中止例）、20 mg が 6 名、40 mg が 9 名（うち 2 名は中止例）、60 mg が 4 名であった。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。

また、投与前検査時の血清尿酸値（9.0 mg/dL 未満、9.0 mg/dL 以上）ごとの漸増パターンの解析において、高用量又は最高用量を投与した被験者の割合は、体重 40 kg 以上で「投与前検査時の血清尿酸値 9.0 mg/dL 未満」の被験者［41.7%（5/12 名）］より「投与前検査時の血清尿酸値 9.0 mg/dL

以上」の被験者［100.0%（8/8 名）］で高い傾向にあったが、体重 40 kg 未満の被験者では、投与前検査時の血清尿酸値による特筆すべき明らかな傾向はみられなかった。登録前検査時の年齢（11 歳以下、12 歳以上）ごと、及び投与前検査時の eGFR（60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）ごとの漸増パターンの解析では、特筆すべき明らかな傾向はみられなかった。

2.7.6.8.5 有効性の結果

2.7.6.8.5.1 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

FAS での投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.6.8-3 に示す。

主要解析である LOCF 解析では、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 OC 解析では、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（28 名）で 67.9%（47.6%～84.1%）であった。また、欠測値を non-responder として補完した解析では、全体（30 名）で 63.3%（43.9%～80.1%）であり、いずれも主要解析の結果と同様であった。

また、PPS での LOCF 解析の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、全体（25 名）で 64.0%（42.5%～82.0%）であり、FAS での結果と同様であった。

FAS でのサブグループ解析の結果（2.7.6.8.5.3 項参照）のうち、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。

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。

表 2.7.6.8-3　投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）

Parameter	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]
Primary analysis: LOCF [b]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL	Week 26	30	19	63.3	43.9 - 80.1
OC [c]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL	Week 26	28	19	67.9	47.6 - 84.1
Non-responder imputation [d]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL	Week 26	30	19	63.3	43.9 - 80.1

a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
c) Missing values were not imputed (Observed case analysis).
d) Missing values were considered as non-responders.
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-9］

2.7.6.8.5.2　副次評価項目

2.7.6.8.5.2.1　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

FAS（LOCF）での投与開始後 2、10、及び 18 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 達成割合を表 2.7.6.8-4 に示す。

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。

体重別では、40 kg 未満の被験者（10 名）でそれぞれ 10.0%（0.3%～44.5%）、40.0%（12.2%～73.8%）、及び 80.0%（44.4%～97.5%）、40 kg 以上の被験者（20 名）でそれぞれ 15.0%（3.2%～37.9%）、35.0%（15.4%～59.2%）、及び 65.0%（40.8%～84.6%）であり、いずれの体重のカテゴリーでも経時的に上昇した。

OC 解析及び欠測値を non-responder として補完した解析の結果は、いずれも LOCF 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。

表 2.7.6.8-4　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（FAS、LOCF）

Parameter Weight [a)]	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [b)]
LOCF [c)]					
Serum uric acid <= 6.0mg/dL					
< 40kg	Week 2	10	1	10.0	0.3 - 44.5
	Week 10	10	4	40.0	12.2 - 73.8
	Week 18	10	8	80.0	44.4 - 97.5
40kg <=	Week 2	20	3	15.0	3.2 - 37.9
	Week 10	20	7	35.0	15.4 - 59.2
	Week 18	20	13	65.0	40.8 - 84.6
Total	Week 2	30	4	13.3	3.8 - 30.7
	Week 10	30	11	36.7	19.9 - 56.1
	Week 18	30	21	70.0	50.6 - 85.3

a) Prior enrolled test
b) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
c) Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-11］

2.7.6.8.5.2.2　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。FAS での各最終用量の被験者数は、中用量で 10 名、高用量で 13 名、最高用量で 6 名であった。

FAS での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。

体重別では、40 kg 未満の被験者（10 名）で 70.0%（34.8%～93.3%）、40 kg 以上の被験者（19 名）で 73.7%（48.8%～90.9%）であり、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。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

2.7.6.8.5.2.3 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

FAS での投与開始後 2、10、18、及び 26 週の血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の平均値 ± 標準偏差の推移（LOCF）を図 2.7.6.8-2 に示す。

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 であった。血清尿酸値は経時的に低下し、投与開始後 18 週で 5.68 ± 1.00 mg/dL であり、18 週以降で平均値は 6.0 mg/dL 以下となった。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。

体重別では、投与開始後 26 週の血清尿酸値は、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、投与開始前に対する変化率は、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、各体重のカテゴリーで同様の結果であった。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

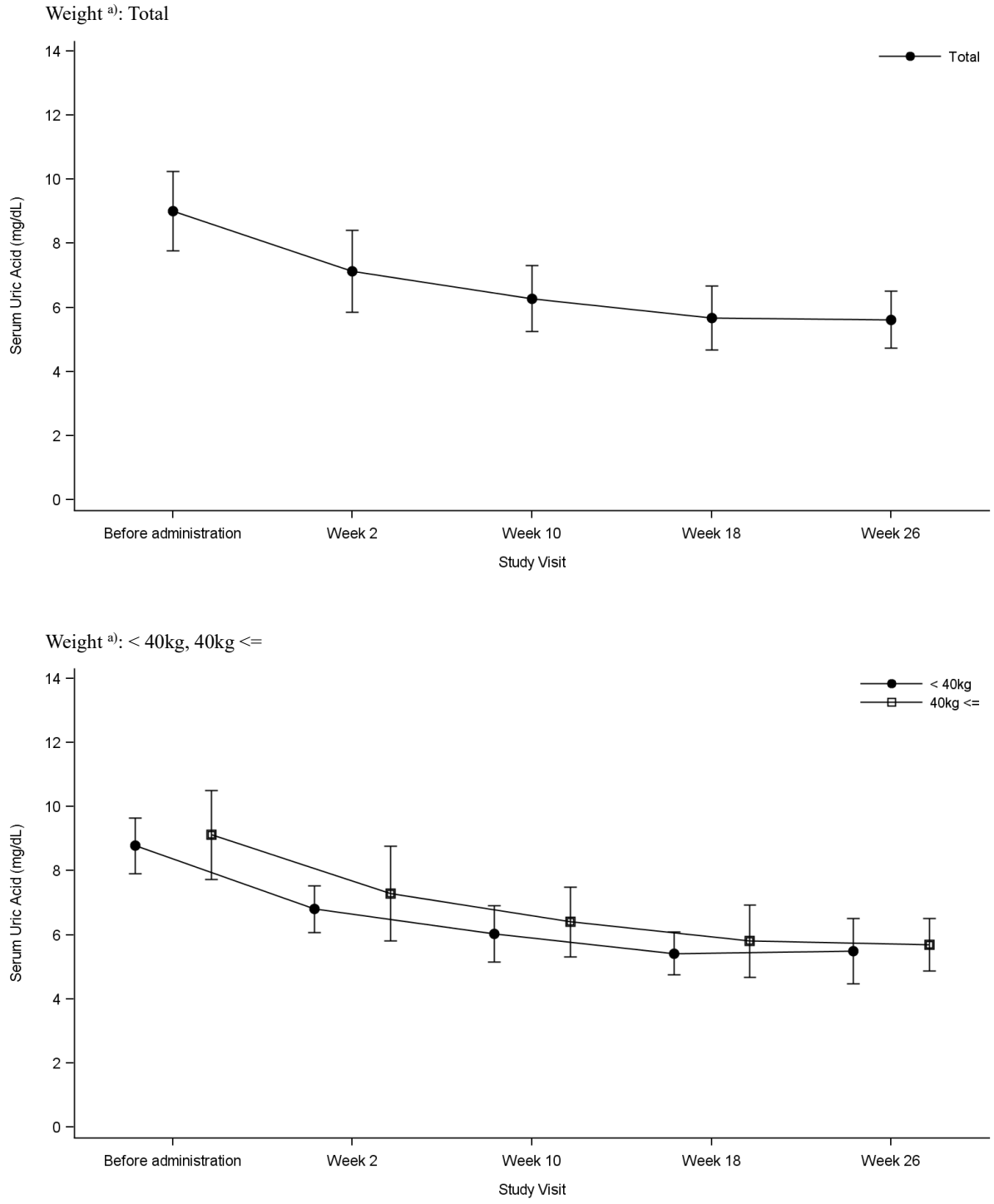
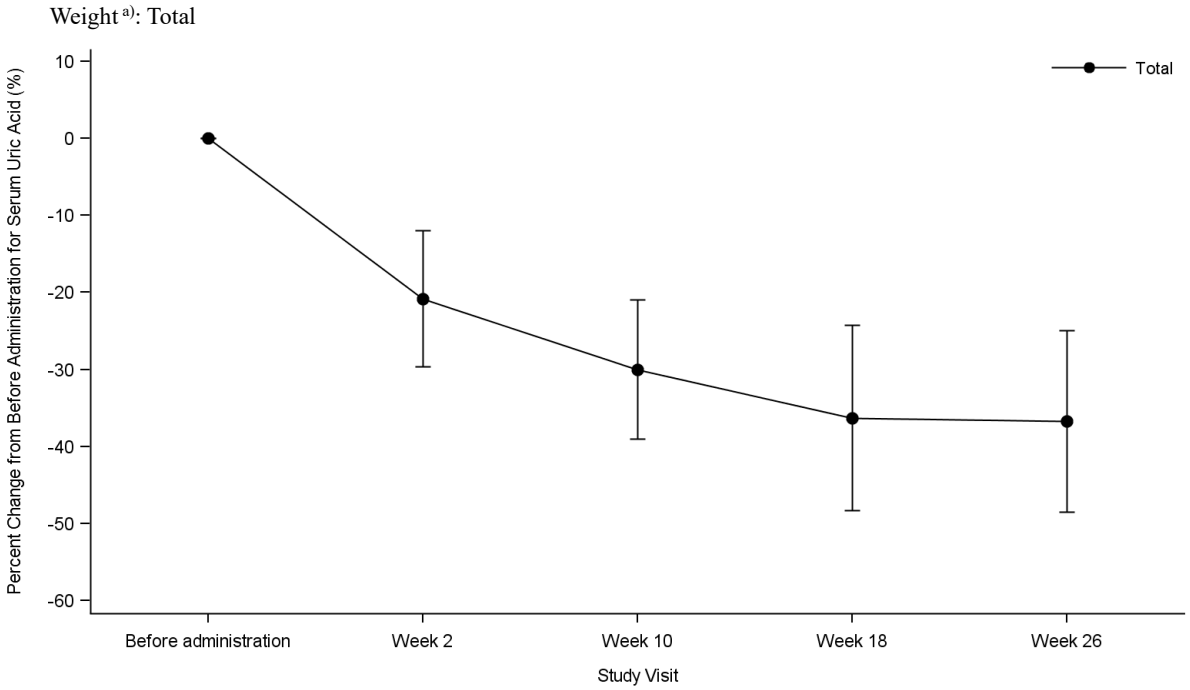


図 2.7.6.8-2 血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の平均値 ± 標準偏差の推移（FAS、LOCF）



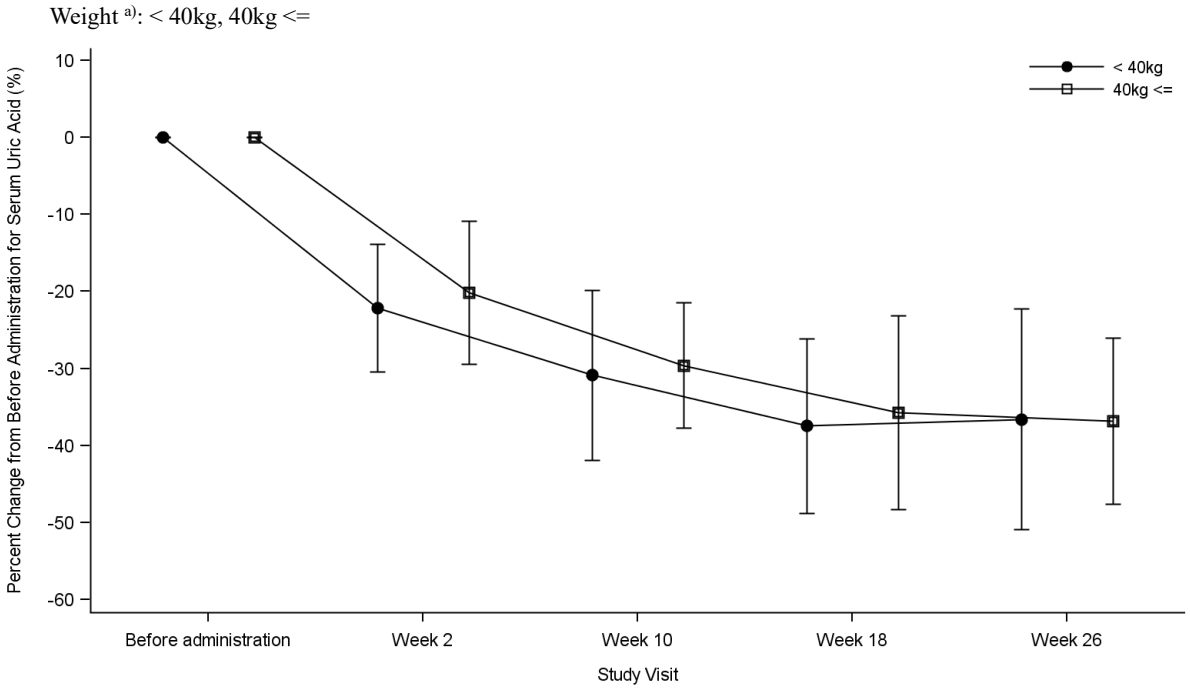


図 2.7.6.8-2　血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率の平均値 ± 標準偏差の推移（FAS、LOCF）（続き）

Mean ± SD are plotted.
Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　図 11-1］

FAS での漸増パターンごとの投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値並びに投与開始前に対する変化率（OC）を表 2.7.6.8-5 に示す。

投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値は、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%と被験者全体の結果と同程度の低下が認められた。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

表 2.7.6.8-5　漸増パターンごとの投与開始前及び投与開始後 26 週の血清尿酸値並びに投与開始前に対する変化率（FAS、OC）

	時点	血清尿酸値（mg/dL）		投与開始前に対する血清尿酸値変化率（%）	
体重		n	Mean ± SD	n	Mean ± SD
漸増パターン					
40 kg 未満					
5 mg－10 mg－10 mg－10 mg	投与開始前	4	8.83 ± 1.30	-	-
	投与開始後 26 週	4	5.45 ± 1.32	4	−36.73 ± 18.83
5 mg－10 mg－20 mg－20 mg	投与開始前	4	8.75 ± 0.53	-	-
	投与開始後 26 週	4	5.50 ± 0.89	4	−37.06 ± 9.76
5 mg－10 mg－20 mg－30 mg	投与開始前	2	8.75 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	2	5.55 ± NC	2	−35.41 ± NC
40 kg 以上					
10 mg[a)]	投与開始前	1	8.20 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	0	-	-	-
10 mg－20 mg－40 mg[a)]	投与開始前	1	12.20 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	0	-	-	-
10 mg－20 mg－20 mg－20 mg	投与開始前	6	7.93 ± 0.60	-	-
	投与開始後 26 週	6	5.37 ± 1.02	6	−32.04 ± 13.78
10 mg－20 mg－20 mg－40 mg	投与開始前	1	8.90 ± NC	-	-
	投与開始後 26 週	1	4.60 ± NC	1	−48.31 ± NC
10 mg－20 mg－40 mg－40 mg	投与開始前	7	9.29 ± 0.76	-	-
	投与開始後 26 週	7	5.64 ± 0.69	7	−39.03 ± 7.55
10 mg－20 mg－40 mg－60 mg	投与開始前	4	10.13 ± 1.67	-	-
	投与開始後 26 週	4	6.05 ± 0.42	4	−39.59 ± 5.37

NC: Not calculated

a) 投与開始後 26 週以前の中止例

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 11-14］

2.7.6.8.5.2.4 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。

体重別の「血清尿酸値の平均値」は、40 kg 未満の被験者（10 名）で 5.37 ± 0.78 mg/dL、40 kg 以上の被験者（19 名）で 5.49 ± 0.66 mg/dL、「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」は、40 kg 未満の被験者で−38.05 ± 12.38%、40 kg 以上の被験者で−39.38 ± 8.19%であり、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、中用量（10 名）で 5.29 ± 0.72 mg/dL、高用量（13 名）で 5.37 ± 0.61 mg/dL、最高用量（6 名）で 5.88 ± 0.73 mg/dL であり、最高用量に増量した被験者でも 6.0 mg/dL 以下となった。最終用量別の「投与開始前に対する血清尿酸値変化率の平均値」は、中用量で−35.24 ± 12.03%、高用量で−42.09 ± 5.95%、最高用量で−38.20± 10.95%であり、最終用量によらず同程度の低下が認められた。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

2.7.6.8.5.2.5 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

FAS でのその他の各検査時点（投与開始後 6、14、22、30、及び 34 週）の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。

体重別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。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

2.7.6.8.5.3 サブグループ解析

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サブグループ解析を行った。

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図 2.7.6.8-3 に示す。

登録前検査時の体重別及び最終用量別の結果は、2.7.6.8.5.1 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、「60 mL/min/1.73 m^2 未満」（7 名）で 57.1%、「60 mL/min/1.73 m^2 以上」（23 名）で 65.2%であり、「60 mL/min/1.73 m^2未満」の被験者数が 7 名と少なかったことから結果の不確実性はあるものの、いずれのカテゴリーでも全体での結果と同様であった。

体重別及び最終用量別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合の点推定値は、「40 kg 未満かつ中用量」（4 名）で 50.0%、「40 kg 未満かつ高用量」（4 名）で 75.0%、「40 kg 未満かつ最高用量」（2 名）で 50.0%、「40 kg 以上かつ中用量」（6 名）で 83.3%、「40 kg 以上かつ高用量」（9 名）で 66.7%、「40 kg 以上かつ最高用量」（4 名）で 50.0%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、体重 40 kg 以上では、増量し最終用量が高い被験者で投与前検査時の血清尿酸値が高く、達成割合が低い傾向が認められた。

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、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。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

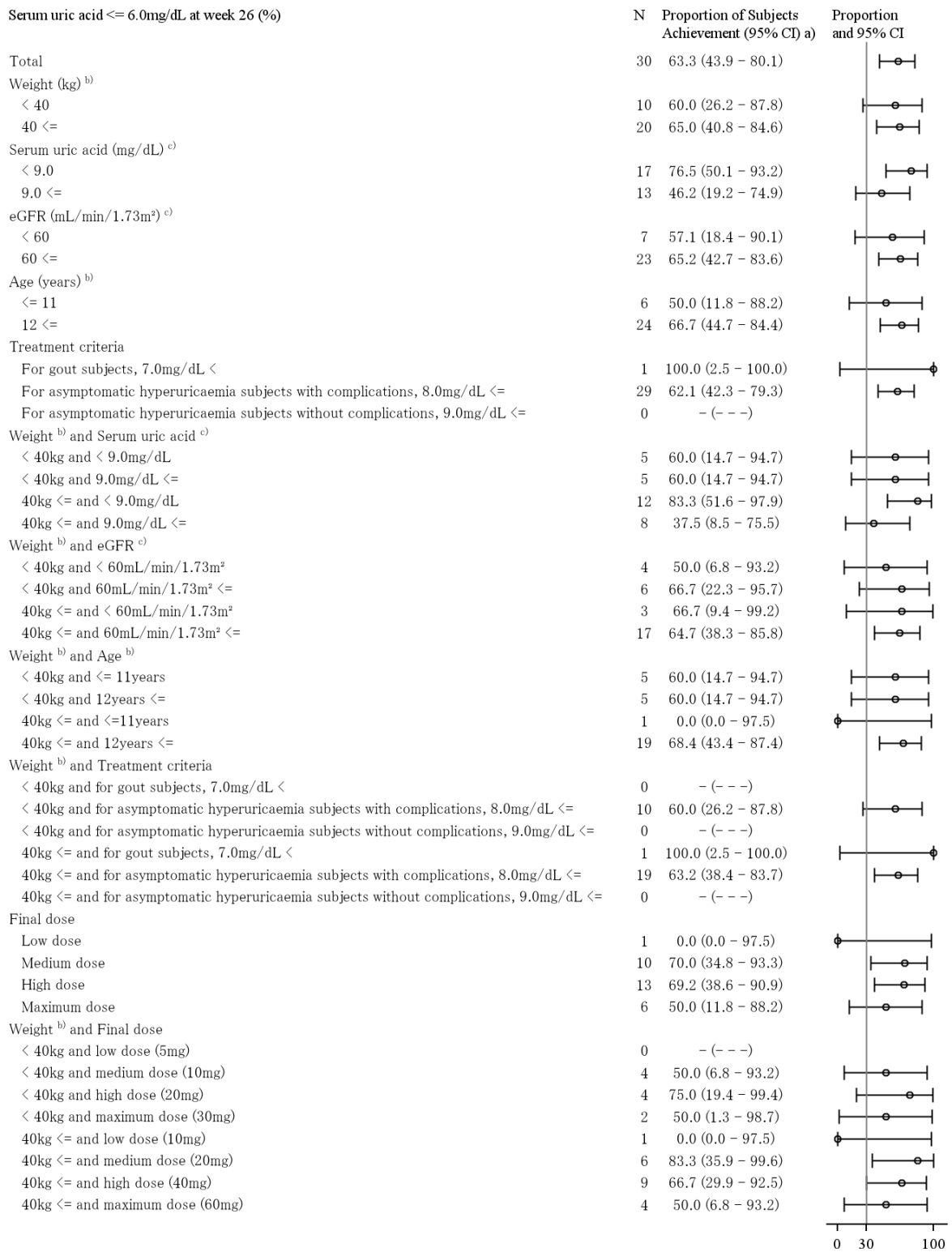


図 2.7.6.8-3　サブグループごとの投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合及びフォレストプロット（FAS、LOCF）

Missing values were imputed by the LOCF (last observation carried forward) method.
a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
b) Prior enrolled test
c) Before administration

出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Figure 14.2.1.2-1 改変］

2.7.6.8.6 薬物動態の結果

本試験では血漿中未変化体濃度が定常状態にあると考えられる時期に、投与後異なる時間での薬物濃度を評価した。投与開始 2、10、18、及び 26 週後は投与後 18～30 時間（トラフ付近）に、投与開始 6、14、22、及び 30 週後は投与後 5～10 時間（変曲点付近）に、投与開始 34 週後は投与後 1～3 時間［最高血漿中濃度（C_{max}）付近］に血漿検体を採取した。

体重 40 kg 未満の小児患者に TMX-67 を反復経口投与したときの投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、及び投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）の血漿中未変化体濃度（平均値の範囲）は、低用量の 5 mg 投与時でそれぞれ 9.5591 ng/mL、75.6909 ng/mL、及び該当なし、中用量の 10 mg 投与時でそれぞれ 17.0233～26.4020 ng/mL、159.8796～265.4960 ng/mL、及び 369.2370 ng/mL、高用量の 20 mg 投与時でそれぞれ 31.2620～38.5187 ng/mL、241.9278～279.3812 ng/mL、及び 1438.3567 ng/mL、最高用量の 30 mg 投与時でそれぞれ 58.7525 ng/mL、466.5175 ng/mL、及び 1208.9465 ng/mL であった。

体重 40 kg 以上の小児患者に TMX-67 を反復経口投与したときの投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、及び投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）の血漿中未変化体濃度（平均値の範囲）は、低用量の 10 mg 投与時でそれぞれ 14.0273 ng/mL、87.9448 ng/mL、及び該当なし、中用量の 20 mg 投与時でそれぞれ 33.4597～129.1849 ng/mL、196.0791～288.9775 ng/mL、及び 616.4792 ng/mL、高用量の 40 mg 投与時でそれぞれ 81.2476～155.3062 ng/mL、478.1389～706.1067 ng/mL、及び 1937.7961 ng/mL、最高用量の 60 mg 投与時でそれぞれ 53.1450 ng/mL、368.4377 ng/mL、及び 1376.7767 ng/mL であった。

以上のとおり、血漿中未変化体濃度は、体重 40 kg 未満と 40 kg 以上のいずれの体重のカテゴリーでも低用量から高用量の範囲でおおむね用量に応じて増加した。最高用量では高用量と同程度又はわずかに低い血漿中未変化体濃度が認められたが、評価した被験者数が限られている（体重 40 kg 未満で 2 名、体重 40 kg 以上で 3 名）ため、明確な判断はできなかった。用量に応じた血漿中未変化体濃度の変化は外れ値を除外した解析においても同様であった。

なお、本剤の薬物動態は小児を対象とした本試験データと成人を対象とした他試験データを併合した母集団薬物動態（population pharmacokinetics : PPK）解析で別途評価した［5.3.3.5-2 PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-002］。

2.7.6.8.7 安全性の結果

2.7.6.8.7.1 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団は FAS と同一であるため、治験薬の曝露状況は、2.7.6.8.4 項に示す。

2.7.6.8.7.2 有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。

有害事象の発現割合は全体で 86.7%（26/30 名）、体重 40 kg 未満の被験者で 90.0%（9/10 名）、40 kg 以上の被験者で 85.0%（17/20 名）であった。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。

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。高度の副作用は認められなかった。

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。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）であり、治験薬との因果関係は否定された［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Listing 16.2.7.1-4］。

表 2.7.6.8-6　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Any adverse event	9 (90.0)	17 (85.0)	26 (86.7)
Any adverse drug reaction	0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)
Maximum severity			
Adverse events			
Mild	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)
Moderate	9 (90.0)	12 (60.0)	21 (70.0)
Severe	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Adverse drug reactions			
Mild	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)
Moderate	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to death			
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious			
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of study drug			
Adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.
Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each weight.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 12-2］

2.7.6.8.7.2.1　　有害事象

比較的よくみられる有害事象（全体で発現割合が 10%以上、又は体重別で 2 名以上に発現した有害事象）を表 2.7.6.8-7 に、すべての有害事象を［表 2.7.6.9-1］に示す。

全体で最も発現割合が高かった有害事象（SOC）は「感染症および寄生虫症」［53.3%（16/30 名）］で、次いで、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」［各 23.3%（7/30 名）］であった［表 2.7.6.9-1］。全体で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は上咽頭炎［33.3%（10/30 名）］で、次いで、ざ瘡［13.3%（4/30 名）］、アレルギー性鼻炎［10.0%（3/30 名）］であった。これらはすべて治験薬との因果関係が否定された。SOC、PT 別共に、有害事象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。

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）であった。高度の有害事象は、体重 40 kg 以上の被験者 1 名に認められた代謝症候群のみであり、それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった。代謝症候群と治験薬との因果関係は否定された。当該事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象と同一事象であった。

発現時期別の有害事象の発現割合は、Day 1～14 で 23.3%（7/30 名）、Day 15～28 で 13.3%（4/30 名）、Day 29～56 で 23.3%（7/30 名）、Day 57～84 で 17.2%（5/29 名）、Day 85～112 で 6.9%（2/29 名）、Day 113～224 で 0.0%（該当なし）、Day 225 以降で 4.5%（1/22 名）であり、多くの有害事象が Day 84 までに発現した。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。

事象発現時の投与量別の有害事象の発現割合は、体重 40 kg 未満の被験者では 5 mg で 60.0%（6/10 名）、10 mg で 80.0%（8/10 名）、20 mg で 83.3%（5/6 名）、30 mg で 0.0%（0/2 名）であった。体重 40 kg 以上の被験者では、10 mg で 50.0%（10/20 名）、20 mg で 52.6%（10/19 名）、40 mg で 53.8%（7/13 名）、60 mg で 25.0%（1/4 名）であった。特に最高用量に達した被験者数が少なかったこと、また、投与量の漸増は強制ではなかったために、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から発現割合の単純な比較はできなかったが、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。

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背景因子として、背景因子ごとにそれぞれカテゴリーで層別した。各カテゴリーの被験者数が少なく、カテゴリー間の比較に限界はあるものの、いずれの背景因子でもカテゴリー間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.8-7　比較的よくみられる有害事象（全体で発現割合が 10%以上、又は体重別で 2 名以上に発現した有害事象）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (40.0)	6 (30.0)	10 (33.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (40.0)	6 (30.0)	10 (33.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	1 (5.0)	3 (10.0)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	1 (5.0)	3 (10.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Acne	ざ瘡	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　Table 14.3.1.2-3-1］

2.7.6.8.7.2.2　副作用

副作用を表 2.7.6.8-8 に示す。

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。

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）］であり、いずれも体重 40 kg 以上の被験者で認められた。

重症度が高度の副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

副作用は、発現被験者数が 5 名と少なく、評価に限界はあるものの、発現時期に特定の傾向は認められなかった。

事象発現時の投与量別の副作用の発現割合は、体重 40 kg 以上の被験者では、10 mg で 5.0%（1/20 名）、20 mg で 21.1%（4/19 名）であり、40 mg 及び 60 mg 投与時には認められなかった。体重 40 kg 未満の被験者では副作用は認められなかった。

背景因子別の副作用の発現割合の評価は、副作用を発現した被験者数が 5 名と少ないことから難しく、実施しなかった。

表 2.7.6.8-8　副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
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)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
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)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 12-4］

2.7.6.8.7.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.8.7.3.1　死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.8.7.3.2　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.8.7.3.3　他の重要な有害事象

本試験では、「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」を重要な有害事象とした。

2.7.6.8.7.3.3.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

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）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、体重 40 kg 以上の被験者 1 名に認められた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。代謝症候群の治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.8.7.3.3.2 特に注目すべき有害事象

本試験では、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、及び横紋筋融解症を特に注目すべき有害事象とした。

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。その他の特に注目すべき有害事象のうち、過敏症関連の有害事象の発現割合は、全体で 20.0%（6/30 名）であった。認められた事象の多くは、アレルギー性鼻炎［10.0%（3/30 名）］であった。過敏症関連の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。肝機能障害関連、腎機能障害関連、血液障害関連、心血管系の事象関連、甲状腺機能に関する事象関連の有害事象の発現割合はいずれも全体で 6.7%（2/30 名）以下であった。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［各 3.3%（1/30 名）］であった。発現した特に注目すべき有害事象はいずれも、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。

2.7.6.8.7.4 臨床検査値の評価

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［16.7%（5/30 名）］、LDL コレステロール［10.0%（3/30 名）］、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）］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。なお、P で臨床的に重要な値（高値）が認められた被験者の割合は 33.3%（10/30 名）と高かったが、このうち基準外高値となった被験者は 2 名と少ないことより、臨床上問題ないと判断した。

2.7.6.8.7.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインのいずれの項目でも、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。

2.7.6.8.8 結論

痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、TMX-67 を低用量から中用量、さらに 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、34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、及び薬物動態を非盲検、非対照で検討した。投与量は体重ごと（40 kg 未満：5、10、20、30 mg、40 kg 以上：10、20、40、60 mg）に設定した。

有効性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（95%信頼区間）は、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。なお、本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 投与群［3 試験（TMX-67-ｷ*、ﾉ*、及びﾄ*試験）併合］以上、40 mg 投与群［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。本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。

投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、いずれの体重のカテゴリーでも同様であった。最終用量別では、高用量で血清尿酸値 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。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。

血清尿酸値は経時的に低下し、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であった。漸増パターンごとの解析の結果、体重 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が、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 まで低下した。投与開始前に対する変化率は、いずれの体重のカテゴリーでも漸増パターンによらず同程度の低下が認められた。

以上のように、TMX-67 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。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 63.3%（43.9%～80.1%）であり、95%信頼区間の下限値が閾値達成割合として設定した 30%を上回ったことから TMX-67 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。また、安全性に大きな問題はなかった。

痛風を含む高尿酸血症の小児患者に TMX-67 を体重 40 kg を境とした用法・用量で 34 週間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。

2.7.6.9　痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）［5.3.5.2-2、TMX-67HK-202 試験（評価資料）］

2.7.6.9.1　試験の概要

試験方法の概略を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　試験方法

項　　目	内　　容
治験の標題	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）
治験実施計画書番号	TMX-67HK-202
目的	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を 52 週間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を非盲検、非対照で検討する。本試験は、「痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（治験実施計画書番号：TMX-67HK-201）」に参加し 34 週間の観察を完了した被験者のうち、代諾者の同意が得られた被験者を対象とし、TMX-67 を継続して 18 週間投与する。
開発のフェーズ	第 II 相
治験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同
被験者数	計画時： TMX-67HK-201 試験で 34 週間の観察を完了し、かつ本試験の基準に合致する患者数（なお、TMX-67HK-201 試験の目標症例数は 30 名） 解析時： 本試験の登録被験者数：27 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 17 名） 本試験では TMX-67HK-201 試験とデータを統合して解析を行った。 安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）：30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名） 治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）：25 名（体重 40 kg 未満 8 名、40 kg 以上 17 名）
対象	痛風を含む高尿酸血症の小児患者
主な組入れ基準	主な組入れ基準は以下のとおりとした。 選択基準： 治験責任医師又は治験分担医師は、以下の基準をすべて満たす者を被験者として選択した。 (1) 本試験参加前に、代諾者からの文書による本試験への参加の同意が得られた患者 (2) TMX-67HK-201 試験に参加し、34 週間の観察を完了した者

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>主な組入れ基準（続き）</td><td>除外基準：
治験責任医師又は治験分担医師は、除外基準のいずれかに抵触する者は被験者から除外した。以下に主な除外基準を示した。
(1) 本試験の登録前検査から、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した投与 52 週（本試験の投与 18 週）検査終了時までに併用禁止療法の実施又は併用制限療法の内容を変更する予定がある者</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>治験成分記号：TMX-67
一般名：フェブキソスタット
含量：
TMX-67 10 mg 錠：1 錠中にフェブキソスタットを 10 mg 含有
TMX-67 20 mg 錠：1 錠中にフェブキソスタットを 20 mg 含有
TMX-67 40 mg 錠：1 錠中にフェブキソスタットを 40 mg 含有
製造番号（ロット番号）：[redacted]</td></tr>
<tr><td>用量・用法</td><td>投与量：
TMX-67HK-201 試験の最終用量の TMX-67 を本試験の投与 18 週である 52 週（Day 364）まで継続して投与した。
本試験で投与する可能性のあった投与量を以下に示す。治験デザインを図 2.7.6.9-1 に示す。

<table>
<tr><th rowspan="2">TMX-67HK-201 試験の登録前検査時の体重</th><th colspan="3">用量（処方）</th></tr>
<tr><th>中用量</th><th>高用量</th><th>最高用量</th></tr>
<tr><td>40 kg 未満</td><td>10 mg
（10 mg 錠）</td><td>20 mg
（20 mg 錠）</td><td>30 mg
（10 mg 錠 ＋20 mg 錠）</td></tr>
<tr><td>40 kg 以上</td><td>20 mg
（20 mg 錠）</td><td>40 mg
（40 mg 錠）</td><td>60 mg
（20 mg 錠 ＋40 mg 錠）</td></tr>
</table>

投与方法：
朝食後 30 分以内を目安にコップ 1 杯の水又は白湯で 1 日 1 回 1 錠又は 2 錠（最高用量のみ）を投与した。本試験では、血漿中未変化体濃度が定常状態となった以降で薬物濃度を評価したため、検査当日に限り投与方法を予定採血時間に合わせて以下のとおり変更した。本試験での採血時間［トラフ付近、最高血漿中濃度（C_{max}）付近、変曲点付近］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。

<table>
<tr><th>予定採血時間</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>トラフ付近</td><td>採血予定時刻の 18～30 時間前を目安として投与
※採血当日は、投与せずに来院し採血後に投与</td></tr>
<tr><td>C_{max} 付近</td><td>採血予定時刻の 1～3 時間前を目安として投与</td></tr>
<tr><td>変曲点付近</td><td>採血予定時刻の 5～10 時間前を目安として投与</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>同意取得後、登録前検査に続く 18 週間（TMX-67HK-201 試験との合計で 52 週間）の治験薬投与期間から成る。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
併用禁止療法及び併用制限療法	(1)　併用禁止療法 以下の治療は、本試験の登録前検査時から、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した投与 52 週（本試験の投与 18 週）検査終了時又は中止時まで使用禁止とした。 1)　尿酸降下薬（フェブキソスタットは治験薬を除く） 2)　その他の薬剤（内服薬、注射剤のみ）：メルカプトプリン水和物、アザチオプリン、ビダラビン、ジダノシン 3)　本治験薬以外の治験薬 (2)　併用制限療法 以下の治療は、本試験の登録前検査時から、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した投与 52 週（本試験の投与 18 週）検査終了時又は中止時まで、用法及び用量や内容の変更を禁止した。 1)　血清尿酸値に影響を及ぼす以下の薬剤（内服薬、注射剤、坐剤のみ） 利尿薬：ループ系利尿薬、サイアザイド系利尿薬、D-マンニトール 消炎鎮痛薬：サリチル酸誘導体（アスピリンなど） 抗結核薬：ピラジナミド、エタンブトール塩酸塩 免疫抑制薬：タクロリムス水和物、シクロスポリン 降圧薬：アンジオテンシン II 受容体拮抗薬（angiotensin II receptor blocker：ARB）のうち、ロサルタンカリウム及びイルベサルタン その他：ナトリウム - グルコース共輸送体 2（sodium glucose cotransporter 2：SGLT2）阻害薬、フェノフィブラート、ミゾリビン、ニコチン酸誘導体、テオフィリン、抗悪性腫瘍薬 2)　食事療法 3)　運動療法
検査・観察項目及び時期	表 2.7.6.9-2 に示す。
評価項目	(1)　安全性評価項目 1)　有害事象（痛風関節炎を含む）の発現割合 2)　臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査、尿検査、内分泌検査）、バイタルサイン、身体計測（身長、体重）の推移、標準 12 誘導心電図の所見 (2)　有効性評価項目 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（本試験の投与開始後 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 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（本試験の投与開始後 8 週及び 18 週）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 (3)　薬物動態評価項目 1)　血漿中未変化体濃度

表 2.7.6.9-1　試験方法（続き）

項　　目	内　　容
統計手法	本試験では TMX-67HK-201 試験とデータを統合して解析を行った。 解析対象集団 安全性評価は安全性解析対象集団を対象に実施した。有効性評価の主たる解析対象集団は FAS とし、補足的解析として PPS を対象とした解析を実施した。薬物動態評価は PPS を対象に実施した。 (1) 安全性解析対象集団 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、投与後の安全性評価が存在する被験者の集団 (2) 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 (3) 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 有効性の解析 (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（本試験の投与開始後 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 検査時点ごとに記述統計量を算出した。 (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（本試験の投与開始後 8 週及び 18 週）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合 検査時点ごとに点推定値及び F 分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出した。 有効性評価において、欠測値の補完はしなかった。 安全性の解析 (1) 有害事象 有害事象及び副作用について、重篤度、重症度、発現時期別に発現例数及び発現割合を集計した。また、治験責任医師又は治験分担医師が症例報告書に記載した有害事象名を Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）により下層語（lowest level term : LLT）に読み替え、器官別大分類（system organ class : SOC）及び基本語（preferred term : PT）を用いて同様に集計した。 (2) 臨床検査、身体計測（身長、体重）、バイタルサイン 検査項目ごと、検査時点ごとに記述統計量の算出又は集計を行った。また、臨床的に重要な値がある項目について、逸脱の有無を集計した。 薬物動態の解析 (1) 血漿中未変化体濃度 時点ごとに記述統計量を算出した。
実施施設	国内の 13 施設
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：2019 年 9 月 11 日 最後の被験者の最終観察日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

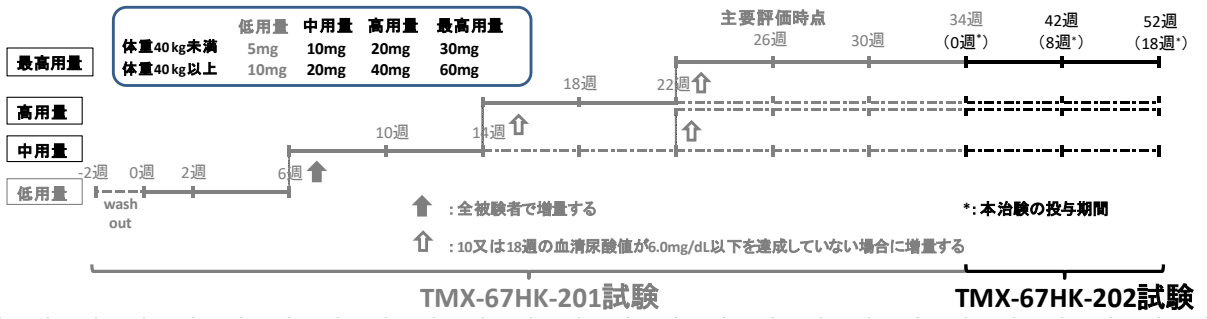


図 2.7.6.9-1　治験デザイン

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　図 9-1］

表 2.7.6.9-2　検査・観察項目及び時期

項目＼時期			同意	登録前検査[*1]	登録	投与開始	TMX-67HK-201 試験の投与開始日から起算した投与期間（本試験の投与開始日から起算した投与期間）		中止時[*2]
							42 週（8 週）	52 週（18 週）	
日（Day）						1[*3]	56	126	
許容範囲（Day）			※1		※2	※3	42~56	112~126	
来院			○	○			○	○	○
登録					○				
被験者背景（合併症のみ）				○					
治験薬投与						←	―	→	
医師の診察（自覚症状、他覚所見）				○			○	○	○
身長、体重							○	○	○
バイタルサイン（血圧、体温、脈拍数）							○	○	○
標準 12 誘導心電図							○	○	○
臨床検査	血液	血清尿酸値					○	○	○
		血液学的検査					○	○	○
		血液生化学検査					○	○	○
		内分泌検査					○	○	○
	尿	尿検査					○	○	○
血漿中未変化体							○[*4]	○[*4]	○
有害事象の調査				○			○	○	○
前治療、併用薬・併用療法の調査				○			○	○	○
最大採血量（mL）				0.0			9.0	9.0	9.0

*1：本試験の登録前検査は TMX-67HK-201 試験の投与 34 週検査と同時に実施可能とした。ただし、TMX-67HK-201 試験の投与 34 週検査の診察以降に本試験の同意を取得した場合、本試験の同意取得後に、TMX-67HK-201 試験の投与 34 週検査とは別に、本試験の登録前検査を実施することとした。

*2：可能な限り実施することとした。

*3：投与開始日を Day 1 とした。登録前検査と治験薬投与開始を同日にする場合、登録前検査、治験薬投与開始の順とした。

*4：TMX-67HK-201 試験を含めた該当する検査までの採血実績に基づき、下記いずれかの規定に従い採血した。

・投与後異なる時間で薬物濃度を評価することを目的に、朝食後の投与を行わず、前日の投与から 18～30 時間後を目安に薬物動態用に採血した。

・投与後異なる時間で薬物濃度を評価することを目的に、投与後 5～10 時間を目安に薬物動態用に採血した。

・投与後異なる時間で薬物濃度を評価することを目的に、投与後 1～3 時間を目安に薬物動態用に採血した。

※1：TMX-67HK-201 試験の投与 26 週検査の許容範囲の最も早い日～投与 34 週検査日当日

※2：TMX-67HK-201 試験の投与 34 週検査日当日（ただし、投与 34 週検査時以後とした）

※3：登録日翌日。ただし、登録日に TMX-67HK-201 試験の治験薬を投与していない場合、登録日の治験薬投与を許容した。

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 9-3］

2.7.6.9.2 被験者の内訳

TMX-67HK-201 試験に登録された 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名、以降同順）のうち、27 名（10 名、17 名）が TMX-67HK-201 試験を完了した。本試験の同意を取得した 28 名のうち 27 名に登録前検査が実施され、27 名（10 名、17 名）すべてが本試験に登録された。体重 40 kg 以上の 1 名は本試験の同意取得以降に TMX-67HK-201 試験を中止したため、本試験の選択基準（2）「TMX-67HK-201 試験に参加し、34 週間の観察を完了した者」を満たさず、適格性判定前に脱落した。本試験に登録された 27 名（10 名、17 名）すべてに治験薬が投与され、いずれも本試験を完了した。

TMX-67HK-201 試験及び本試験の期間中に試験を中止した被験者は 3 名（いずれも体重 40 kg 以上）で、中止理由は「被験者の希望」、「有害事象のため」、及び「医師判断」が各 1 名であった。

TMX-67HK-201 試験に登録され、治験薬を投与された 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名、以降同順）は、いずれも FAS 及び安全性解析対象集団に採用された。FAS のうち 5 名（2 名、3 名）を除く 25 名（8 名、17 名）が PPS に採用された。PPS 不採用の理由は「治験薬の投与量及び投与方法違反」が 4 名（1 名、3 名）、「併用薬・併用療法違反」が 1 名（体重 40 kg 未満）であった。

2.7.6.9.3 被験者背景

人口統計学的特性、既往歴、合併症、及び原疾患に対する前治療は、TMX-67HK-201 試験開始時の結果、併用薬は TMX-67HK-201 試験と本試験のデータを統合した結果とした。

FAS 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。性別は、男性が全体で 80.0%（24/30 名）、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。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。BMI が 25 kg/m^2 以上の被験者は、全体で 33.3%（10/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 0.0%（0/10 名）、40 kg 以上の被験者で 50.0%（10/20 名）であり、40 kg 以上の被験者で BMI が高い被験者の割合が高かった。

推算糸球体ろ過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者は、全体で 23.3%（7/30 名）、体重別では 40 kg 未満の被験者で 40.0%（4/10 名）、40 kg 以上の被験者で 15.0%（3/20 名）であり、40 kg 未満の被験者で腎機能が低下している被験者の割合が高かった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の被験者はいずれの体重のカテゴリーでも G3a 又は G3b に分類され、G4 又は G5 の被験者はいなかった。

投与前検査時の血清尿酸値が 9.0 mg/dL 以上の被験者は全体で 43.3%（13/30 名）、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 40.0%（8/20 名）であった。投与前検査時の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、全体で 9.01 ± 1.23 mg/dL、体重別では 40 kg 未満の被験者で 8.78 ± 0.87 mg/dL、40 kg 以上の被験者で 9.12 ± 1.39 mg/dL であった。

原疾患の臨床診断名は、無症候性高尿酸血症が 96.7%（29/30 名）、痛風が 3.3%（1/30 名）であり、痛風患者 1 名は体重 40 kg 以上の被験者であった。無症候性高尿酸血症患者の治療基準はいずれも「合併症を有する無症候性高尿酸血症患者の場合、8.0 mg/dL 以上」（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）であった。痛風結節は全被験者で認められなかった。

PPS での結果は FAS での結果と同様であった。安全性解析対象集団での結果は FAS での結果と同じであった［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.1.2-3］。

既往歴、合併症、及び原疾患に対する前治療は、TMX-67HK-201 試験の 2.7.6 項［2.7.6.8.3 項］に示した。

併用薬を使用した被験者は 86.7%（26/30 名）であった。全体で使用頻度が高かった併用薬は、カルボシステイン［40.0%（12/30 名）］、インフルエンザワクチン［40.0%（12/30 名）］、パラセタモール［26.7%（8/30 名）］、及びアルファカルシドール［20.0%（6/30 名）］であり、いずれも体重別で大きな差は認められなかった。

2.7.6.9.4　治験薬の投与状況

FAS で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。

PPS での結果は FAS での結果と同様であった。安全性解析対象集団での結果は FAS での結果と同じであった。

2.7.6.9.5　有効性の結果

TMX-67HK-201 試験では、投与開始後 2、10、18、及び 26 週は血漿中未変化体濃度のトラフ付近、投与開始後 6、14、22、及び 30 週は変曲点付近、投与開始後 34 週は C_{max} 付近で採血を行い、血清尿酸値を評価した。また、本試験では、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した 42 及び 52 週（本試験の投与開始後 8 及び 18 週）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かった血漿中未変化体濃度の C_{max} 付近で採血を行い、血清尿酸値を評価した。

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。

2.7.6.9.5.1　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（本試験の投与開始後 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 を対象とした各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量を表 2.7.6.9-3 に示す。

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、30、及び 34 週（いずれの時点も 28 名）の血清尿酸値は、それぞれ 5.55 ± 0.87、4.93 ± 0.88、及び 5.39 ± 1.05 mg/dL であった。本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（2.7.6.9.5 項参照）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。

投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 28 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−37.08 ± 11.47%、−43.91 ±12.49%、及び−38.71 ± 14.03%であった。本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 40 kg 未満の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（10 名）で 8.78 ± 0.87 mg/dL、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ 5.49 ± 1.02、4.69 ± 0.90、及び 5.45 ± 1.21 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ 5.34 ± 0.60 及び 5.39 ± 1.30 mg/dL であった。体重 40 kg 以上の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（20 名）で 9.12 ± 1.39 mg/dL、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 18 名）では、それぞれ 5.58 ± 0.80、5.06 ± 0.88、及び 5.36 ± 0.98 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（15 名）及び 52 週（17 名）では、それぞれ 5.29 ± 1.05 及び 5.70 ± 1.66 mg/dL であった。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。

体重 40 kg 未満の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ−36.60 ± 14.31%、−45.74 ± 12.91%、及び−36.92 ± 16.57%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ−38.30 ± 11.10%及び−38.06 ± 15.52%であった。体重 40 kg 以上の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 18 名）では、それぞれ−37.34 ± 10.02%、−42.89 ± 12.50%、及び−39.70 ± 12.82%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（15 名）及び 52 週（17 名）では、それぞれ−40.61 ± 12.38%及び−36.35 ± 18.24%であった。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。

漸増パターン別の解析では、被験者数が少ない漸増パターンがあり、また採血時間の違いはあるものの、いずれの漸増パターンでも、漸増で経時的に低下した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、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

追加解析として FAS を対象に、最終用量別、並びに体重及び最終用量別の血清尿酸値の推移を評価した。最終用量別の各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量を表 2.7.6.9-4 に示す。

最終用量が中用量の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（10 名）で 8.29 ± 0.99 mg/dL、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ 5.40 ± 1.08、4.95 ± 1.05、及び 5.16 ± 0.99 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ 5.20 ± 0.98 及び 5.30 ± 1.33 mg/dL であった。最終用量が高用量の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（13 名）で 9.32 ± 1.08 mg/dL、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 12 名）では、それぞれ 5.51 ± 0.75、4.78 ± 0.77、及び 5.53 ± 1.23 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（9 名）及び 52 週（11 名）では、それぞれ 5.18 ± 0.63 及び 5.69 ± 1.89 mg/dL であった。最終用量が最高用量の被験者の血清尿酸値は、投与開始前（6 名）で 9.67 ± 1.53 mg/dL、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 6 名）では、それぞれ 5.88 ± 0.73、5.18 ± 0.89、及び 5.48 ± 0.81 mg/dL であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 6 名）では、それぞれ 5.68 ± 1.08 及び 5.87 ± 1.14 mg/dL であった。最終用量別の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。

最終用量が中用量の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ−33.92 ± 15.15%、−39.22 ± 15.32%、及び−36.62 ± 15.16%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）では、それぞれ−36.37 ± 14.71%及び−35.75 ± 14.94%であった。最終用量が高用量の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 12 名）では、それぞれ−39.15 ± 8.14%、−47.20 ± 8.91%、及び−38.61 ± 15.03%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（9 名）及び 52 週（11 名）では、それぞれ−42.56 ± 9.66%及び−37.14 ± 21.81%であった。最終用量が最高用量の被験者の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率は、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 6 名）では、それぞれ−38.20 ± 10.95%、−45.14 ± 13.15%、及び−42.39 ± 11.31%であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 6 名）では、それぞれ−40.90 ± 8.93%及び−38.75 ± 11.90%であった。最終用量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、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。

体重及び最終用量別の解析では、被験者数が少ないカテゴリーがあり、また採血時間の違いはあるものの、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。

表 2.7.6.9-3　各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量（FAS）

Parameter(Unit) Subgroup	Study Visit	Observed Value										Percent Change from Before Administration										
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a)]			n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a)]		
Serum uric acid (mg/dL)																						
Total	Before administration	30	9.01	1.23	8.70	6.9	12.5	8.20	9.70	8.55	-	9.47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 2	30	7.13	1.28	7.05	5.0	11.2	6.20	7.50	6.65	-	7.61	30	-20.81	8.85	-20.23	-36.7	-3.1	-29.41	-14.94	-24.12	-	-17.51
	Week 6	30	6.59	1.09	6.30	4.8	9.4	6.00	7.30	6.18	-	6.99	30	-26.69	8.64	-26.14	-42.4	-11.0	-33.33	-21.65	-29.92	-	-23.47
	Week 10	29	6.26	1.04	6.20	4.2	8.4	5.50	6.80	5.87	-	6.66	29	-30.46	8.84	-30.00	-51.5	-15.1	-37.18	-25.00	-33.82	-	-27.10
	Week 14	29	5.76	1.08	5.70	3.8	7.8	5.00	6.70	5.35	-	6.17	29	-35.95	10.63	-37.89	-57.3	-12.3	-43.82	-29.07	-39.99	-	-31.91
	Week 18	29	5.64	1.00	5.50	3.9	8.1	4.80	6.20	5.26	-	6.02	29	-36.95	11.65	-39.13	-59.2	-15.9	-46.46	-26.83	-41.38	-	-32.52
	Week 22	29	5.31	1.44	5.00	3.2	11.0	4.30	6.00	4.76	-	5.86	29	-41.15	12.89	-43.21	-62.4	-9.8	-48.80	-34.02	-46.05	-	-36.25
	Week 26	28	5.55	0.87	5.60	3.7	6.9	4.95	6.15	5.21	-	5.89	28	-37.08	11.47	-36.00	-62.1	-15.9	-47.34	-31.03	-41.52	-	-32.63
	Week 30	28	4.93	0.88	5.05	3.4	7.3	4.20	5.50	4.58	-	5.27	28	-43.91	12.49	-44.08	-67.0	-11.0	-53.39	-34.19	-48.75	-	-39.07
	Week 34	28	5.39	1.05	5.15	3.5	7.5	4.60	6.25	4.98	-	5.79	28	-38.71	14.03	-39.54	-66.0	-11.8	-50.46	-26.23	-44.15	-	-33.27
	Week 42	25	5.31	0.89	5.30	3.3	7.4	4.70	5.90	4.94	-	5.67	25	-39.69	11.70	-39.51	-59.2	-14.5	-48.91	-32.93	-44.52	-	-34.86
	Week 52	27	5.59	1.51	5.40	3.5	10.8	4.50	6.10	4.99	-	6.18	27	-36.98	16.99	-38.37	-65.0	20.0	-48.45	-27.84	-43.71	-	-30.26

表 2.7.6.9-3　各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量（FAS）（続き）

Parameter(Unit) Subgroup	Study Visit	Observed Value										Percent Change from Before Administration										
		n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]			n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a]		
Weight [b]																							
< 40kg	Before administration	10	8.78	0.87	8.80	7.5	10.3	8.10	9.40	8.16	-	9.40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 2	10	6.81	0.73	7.00	5.2	7.7	6.40	7.20	6.29	-	7.33	10	-22.15	8.31	-22.97	-35.0	-4.9	-25.00	-20.21	-28.09	-	-16.20
	Week 6	10	6.37	0.76	6.25	4.8	7.5	6.00	6.80	5.83	-	6.91	10	-27.07	9.34	-26.14	-41.7	-11.1	-33.70	-21.05	-33.75	-	-20.39
	Week 10	10	6.03	0.88	6.15	4.2	6.9	5.80	6.80	5.40	-	6.66	10	-30.86	11.04	-25.85	-51.5	-20.2	-38.95	-23.46	-38.76	-	-22.97
	Week 14	10	5.82	1.08	5.85	4.2	7.1	4.70	6.80	5.05	-	6.59	10	-33.27	13.14	-33.30	-57.3	-12.3	-38.04	-23.91	-42.66	-	-23.87
	Week 18	10	5.42	0.67	5.55	4.2	6.2	4.80	6.00	4.94	-	5.90	10	-37.46	11.32	-36.83	-59.2	-20.0	-42.68	-33.75	-45.56	-	-29.37
	Week 22	10	5.09	0.91	5.15	3.8	6.3	4.20	5.90	4.44	-	5.74	10	-41.25	13.42	-42.54	-59.2	-22.2	-51.25	-29.76	-50.85	-	-31.66
	Week 26	10	5.49	1.02	5.40	3.9	6.9	4.60	6.50	4.76	-	6.22	10	-36.60	14.31	-34.85	-62.1	-18.7	-50.00	-27.37	-46.84	-	-26.36
	Week 30	10	4.69	0.90	4.75	3.4	5.7	3.70	5.50	4.05	-	5.33	10	-45.74	12.91	-44.08	-67.0	-32.0	-59.78	-32.14	-54.98	-	-36.51
	Week 34	10	5.45	1.21	5.50	3.5	7.2	4.60	6.30	4.58	-	6.32	10	-36.92	16.57	-38.02	-66.0	-16.0	-48.91	-21.74	-48.77	-	-25.07
	Week 42	10	5.34	0.60	5.40	4.2	6.1	4.90	5.80	4.91	-	5.77	10	-38.30	11.10	-34.77	-59.2	-22.7	-47.87	-30.86	-46.24	-	-30.36
	Week 52	10	5.39	1.30	5.35	3.9	8.1	4.40	6.10	4.46	-	6.32	10	-38.06	15.52	-36.36	-57.6	-14.7	-53.19	-24.00	-49.16	-	-26.95
40kg <=	Before administration	20	9.12	1.39	8.70	6.9	12.5	8.20	9.80	8.47	-	9.77	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Week 2	20	7.29	1.47	7.05	5.0	11.2	6.15	7.85	6.60	-	7.98	20	-20.15	9.24	-19.14	-36.7	-3.1	-29.75	-13.27	-24.47	-	-15.82
	Week 6	20	6.70	1.22	6.50	4.9	9.4	5.75	7.30	6.12	-	7.27	20	-26.50	8.51	-26.54	-42.4	-11.0	-32.40	-21.72	-30.49	-	-22.52
	Week 10	19	6.38	1.12	6.30	4.8	8.4	5.40	7.20	5.84	-	6.92	19	-30.24	7.78	-31.31	-41.4	-15.1	-37.18	-25.77	-33.99	-	-26.50
	Week 14	19	5.73	1.10	5.30	3.8	7.8	5.00	6.70	5.19	-	6.26	19	-37.36	9.13	-39.39	-51.9	-19.6	-44.44	-30.43	-41.76	-	-32.96
	Week 18	19	5.75	1.13	5.50	3.9	8.1	4.70	6.50	5.21	-	6.30	19	-36.68	12.11	-40.00	-53.0	-15.9	-46.60	-25.93	-42.52	-	-30.84
	Week 22	19	5.42	1.67	4.90	3.2	11.0	4.30	6.40	4.62	-	6.23	19	-41.09	12.97	-44.83	-62.4	-9.8	-48.80	-34.02	-47.34	-	-34.84
	Week 26	18	5.58	0.80	5.60	3.7	6.9	5.20	6.10	5.19	-	5.98	18	-37.34	10.02	-36.00	-53.2	-15.9	-47.20	-32.10	-42.32	-	-32.36
	Week 30	18	5.06	0.88	5.10	3.9	7.3	4.20	5.50	4.62	-	5.49	18	-42.89	12.50	-43.95	-62.4	-11.0	-51.72	-35.05	-49.11	-	-36.67
	Week 34	18	5.36	0.98	5.15	3.8	7.5	4.60	6.20	4.87	-	5.84	18	-39.70	12.82	-40.11	-55.1	-11.8	-50.52	-34.62	-46.08	-	-33.33
	Week 42	15	5.29	1.05	5.20	3.3	7.4	4.40	6.10	4.70	-	5.87	15	-40.61	12.38	-40.23	-58.2	-14.5	-52.81	-34.02	-47.46	-	-33.76
	Week 52	17	5.70	1.66	5.40	3.5	10.8	5.00	6.00	4.85	-	6.55	17	-36.35	18.24	-38.37	-65.0	20.0	-46.15	-31.03	-45.73	-	-26.97

NC: Not calculated

The study visits from 'Before administration' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.

a) Methods based on one-sample t-test

b) Prior enrolled test at TMX-67HK-201

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-9］

表 2.7.6.9-4　最終用量別の各検査時点の血清尿酸値及び TMX-67HK-201 試験の投与開始前の血清尿酸値に対する変化率の記述統計量（FAS）

Parameter(Unit) Subgroup	Study Visit	Observed Value n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a)]	Percent Change from Before Administration n	Mean	SD	Median	Min	Max	Q1	Q3	95% Confidence Interval for Mean [a)]
Serum uric acid (mg/dL)																			
Final dose																			
Medium dose	Before administration	10	8.29	0.99	8.05	6.9	10.3	7.80	8.70	7.58 - 9.00									
	Week 26	10	5.40	1.08	5.40	3.7	6.9	4.90	6.10	4.63 - 6.17	10	-33.92	15.15	-32.08	-62.1	-15.9	-40.23	-18.84	-44.75 - -23.08
	Week 30	10	4.95	1.05	5.05	3.4	7.3	4.20	5.40	4.20 - 5.70	10	-39.22	15.32	-38.25	-67.0	-11.0	-48.10	-32.00	-50.17 - -28.26
	Week 34	10	5.16	0.99	5.15	3.5	6.4	4.60	6.10	4.45 - 5.87	10	-36.62	15.16	-35.80	-66.0	-16.0	-42.50	-21.95	-47.47 - -25.78
	Week 42	10	5.20	0.98	5.50	3.3	6.4	4.40	5.90	4.50 - 5.90	10	-36.37	14.71	-35.14	-59.2	-14.5	-43.59	-22.67	-46.89 - -25.85
	Week 52	10	5.30	1.33	5.30	3.7	8.1	4.20	5.70	4.35 - 6.25	10	-35.75	14.94	-34.48	-56.3	-14.7	-50.00	-24.00	-46.44 - -25.06
High dose	Before administration	13	9.32	1.08	9.00	8.2	12.2	8.60	9.90	8.66 - 9.97									
	Week 26	12	5.51	0.75	5.40	4.6	6.8	4.90	6.00	5.03 - 5.98	12	-39.15	8.14	-36.57	-50.0	-28.3	-47.89	-32.22	-44.32 - -33.97
	Week 30	12	4.78	0.77	4.70	3.7	5.7	4.10	5.55	4.29 - 5.26	12	-47.20	8.91	-48.53	-59.8	-32.1	-55.11	-39.58	-52.87 - -41.54
	Week 34	12	5.53	1.23	4.90	4.0	7.5	4.55	6.65	4.75 - 6.31	12	-38.61	15.03	-41.96	-55.1	-11.8	-51.46	-24.76	-48.15 - -29.06
	Week 42	9	5.18	0.63	5.20	4.2	6.1	4.70	5.50	4.69 - 5.66	9	-42.56	9.66	-42.39	-53.5	-28.6	-51.46	-32.93	-49.98 - -35.14
	Week 52	11	5.69	1.89	5.50	3.5	10.8	4.80	6.00	4.42 - 6.96	11	-37.14	21.81	-39.02	-65.0	20.0	-46.60	-31.03	-51.80 - -22.49
Maximum dose	Before administration	6	9.67	1.53	9.55	8.1	12.5	8.60	9.70	8.06 - 11.27									
	Week 26	6	5.88	0.73	6.00	4.6	6.6	5.60	6.50	5.12 - 6.65	6	-38.20	10.95	-38.14	-51.1	-19.8	-47.20	-34.88	-49.69 - -26.70
	Week 30	6	5.18	0.89	5.40	3.7	6.3	4.70	5.60	4.25 - 6.12	6	-45.14	13.15	-40.32	-62.4	-32.1	-60.64	-35.05	-58.93 - -31.34
	Week 34	6	5.48	0.81	5.70	4.3	6.2	4.80	6.20	4.63 - 6.34	6	-42.39	11.31	-44.39	-54.3	-24.7	-50.52	-36.08	-54.26 - -30.51
	Week 42	6	5.68	1.08	5.50	4.4	7.4	4.90	6.40	4.55 - 6.81	6	-40.90	8.93	-39.00	-54.6	-30.9	-47.87	-34.02	-50.28 - -31.53
	Week 52	6	5.87	1.14	5.80	4.4	7.2	5.00	7.00	4.67 - 7.06	6	-38.75	11.90	-40.39	-53.2	-22.2	-48.45	-27.84	-51.24 - -26.25

The study visits from 'Before administration' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.

a) Methods based on one-sample t-test

出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-10 改変］

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

FAS を対象とした各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.6.9-5 に示す。

FAS（30 名）において、投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 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、それぞれ 67.9%（47.6%～84.1%）、92.9%（76.5%～99.1%）、及び 60.7%（40.6%～78.5%）であり、本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 40 kg 未満の被験者の投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 10 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、それぞれ 60.0%（26.2%～87.8%）、100.0%（69.2%～100.0%）、及び 50.0%（18.7%～81.3%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）の達成割合は、それぞれ 90.0%（55.5%～99.7%）及び 70.0%（34.8%～93.3%）であった。体重 40 kg 以上の被験者の投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 18 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、それぞれ 72.2%（46.5%～90.3%）、88.9%（65.3%～98.6%）、及び 66.7%（41.0%～86.7%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（15 名）及び 52 週（17 名）の達成割合は、それぞれ 73.3%（44.9%～92.2%）及び 76.5%（50.1%～93.2%）であった。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 週まで体重別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合に大きな低下はなかった。

漸増パターン別では、被験者数が少ない漸増パターンがあり、ま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 以下達成割合が大きく低下した漸増パターンはなかった。

また、PPS での結果は FAS での結果と同様であった。

追加解析として FAS を対象に、最終用量別、並びに体重及び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。最終用量別の各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合を表 2.7.6.9-6 に示す。

最終用量が中用量の被験者の投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 10 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、それぞれ 70.0%（34.8%～93.3%）、90.0%（55.5%～99.7%）、及び 70.0%（34.8%～93.3%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 10 名）の達成割合は、それぞれ 80.0%（44.4%～97.5%）及び 80.0%（44.4%～97.5%）であった。最終用量が高用量の被験者の投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 12 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、それぞれ 75.0%（42.8%～94.5%）、100.0%（73.5%～100.0%）、及び 58.3%（27.7%～84.8%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 週（9 名）及び 52 週（11 名）の達成割合は、それぞれ 88.9%（51.8%～99.7%）及び 81.8%（48.2%～97.7%）であった。最終用量が最高用量の被験者の投与開始後 26、30、及び 34 週（いずれの時点も 6 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合は、それぞれ 50.0%（11.8%～88.2%）、83.3%（35.9%～99.6%）、及び 50.0%

（11.8%～88.2%）であり、本試験の評価項目である投与開始後 42 及び 52 週（いずれの時点も 6 名）の達成割合は、それぞれ 66.7%（22.3%～95.7%）及び 50.0%（11.8%～88.2%）であった。最終用量別で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、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用量はなかった。

体重及び最終用量別では、被験者数が少ないカテゴリーがあり、ま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 以下達成割合が大きく低下したカテゴリーはなかった。

表 2.7.6.9-5 各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）

Parameter Subgroup	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]
Serum uric acid <= 6.0mg/dL					
Total	Week 2	30	4	13.3	3.8 - 30.7
	Week 6	30	8	26.7	12.3 - 45.9
	Week 10	29	11	37.9	20.7 - 57.7
	Week 14	29	18	62.1	42.3 - 79.3
	Week 18	29	21	72.4	52.8 - 87.3
	Week 22	29	23	79.3	60.3 - 92.0
	Week 26	28	19	67.9	47.6 - 84.1
	Week 30	28	26	92.9	76.5 - 99.1
	Week 34	28	17	60.7	40.6 - 78.5
	Week 42	25	20	80.0	59.3 - 93.2
	Week 52	27	20	74.1	53.7 - 88.9
Weight [b]					
< 40kg	Week 2	10	1	10.0	0.3 - 44.5
	Week 6	10	3	30.0	6.7 - 65.2
	Week 10	10	4	40.0	12.2 - 73.8
	Week 14	10	6	60.0	26.2 - 87.8
	Week 18	10	8	80.0	44.4 - 97.5
	Week 22	10	9	90.0	55.5 - 99.7
	Week 26	10	6	60.0	26.2 - 87.8
	Week 30	10	10	100.0	69.2 - 100.0
	Week 34	10	5	50.0	18.7 - 81.3
	Week 42	10	9	90.0	55.5 - 99.7
	Week 52	10	7	70.0	34.8 - 93.3
40kg <=	Week 2	20	3	15.0	3.2 - 37.9
	Week 6	20	5	25.0	8.7 - 49.1
	Week 10	19	7	36.8	16.3 - 61.6
	Week 14	19	12	63.2	38.4 - 83.7
	Week 18	19	13	68.4	43.4 - 87.4
	Week 22	19	14	73.7	48.8 - 90.9
	Week 26	18	13	72.2	46.5 - 90.3
	Week 30	18	16	88.9	65.3 - 98.6
	Week 34	18	12	66.7	41.0 - 86.7
	Week 42	15	11	73.3	44.9 - 92.2
	Week 52	17	13	76.5	50.1 - 93.2

The study visits from 'Week 2' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.

a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson

b) Prior enrolled test at TMX-67HK-201

出典：［5.3.5.2-2 TMX-67HK-202 試験 表 11-11］

表 2.7.6.9-6　最終用量別の各検査時点の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（FAS）

Parameter Subgroup	Study Visit	N	Number of Subjects Achievement (n)	Proportion of Subjects Achievement (n/N) (%)	95% Confidence Interval for Proportion [a]		
Serum uric acid <= 6.0mg/dL Final dose							
Medium dose	Week 26	10	7	70.0	34.8	-	93.3
	Week 30	10	9	90.0	55.5	-	99.7
	Week 34	10	7	70.0	34.8	-	93.3
	Week 42	10	8	80.0	44.4	-	97.5
	Week 52	10	8	80.0	44.4	-	97.5
High dose	Week 26	12	9	75.0	42.8	-	94.5
	Week 30	12	12	100.0	73.5	-	100.0
	Week 34	12	7	58.3	27.7	-	84.8
	Week 42	9	8	88.9	51.8	-	99.7
	Week 52	11	9	81.8	48.2	-	97.7
Maximum dose	Week 26	6	3	50.0	11.8	-	88.2
	Week 30	6	5	83.3	35.9	-	99.6
	Week 34	6	3	50.0	11.8	-	88.2
	Week 42	6	4	66.7	22.3	-	95.7
	Week 52	6	3	50.0	11.8	-	88.2

The study visits from 'Week 2' to 'Week 34' show the results of TMX-67HK-201.
a) 95% confidence interval by Clopper-Pearson
出典：[5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 11-12 改変]

2.7.6.9.5.3　サブグループ解析

有効性の評価項目について、TMX-67HK-201 試験の登録前検査時の体重別（40 kg 未満、40 kg 以上）、及び漸増パターン別の解析を実施した。また、追加解析として、最終用量別、並びに体重及び最終用量別の解析を実施した。結果は 2.7.6.9.5.1 項及び 2.7.6.9.5.2 項に示した。

2.7.6.9.6　薬物動態の結果

TMX-67HK-201 試験及び本試験では、血漿中未変化体濃度が定常状態にあると考えられる時期に薬物濃度を評価した。TMX-67HK-201 試験では、投与開始後 2、10、18、及び 26 週は投与後 18～30 時間（トラフ付近）に、投与開始後 6、14、22、及び 30 週は投与後 5～10 時間（変曲点付近）に、投与開始後 34 週は投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）に血漿検体を採取した。本試験では、TMX-67HK-201 試験の治験薬投与開始日から起算した 42 及び 52 週（本試験の投与開始後 8 及び 18 週）に 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かった採血時間である C_{max} 付近に血漿検体を採取した。

体重 40 kg 未満の小児患者に TMX-67 を反復経口投与したときの投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、及び投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）の血漿中未変化体濃度（平均値の範囲）は、低用量の 5 mg 投与時でそれぞれ 9.5591 ng/mL、75.6909 ng/mL、及び該当なし、中用量の 10 mg 投与時でそれぞれ 17.0233～26.4020 ng/mL、159.8796～265.4960 ng/mL、及び

369.2370～453.9960 ng/mL、高用量の 20 mg 投与時でそれぞれ 31.2620～38.5187 ng/mL、241.9278～279.3812 ng/mL、及び 889.2873～1438.3567 ng/mL、最高用量の 30 mg 投与時でそれぞれ 58.7525 ng/mL、466.5175 ng/mL、及び 1031.5480～1543.2770 ng/mL であった。

体重 40 kg 以上の小児患者に TMX-67 を反復経口投与したときの投与後 18～30 時間（トラフ付近）、投与後 5～10 時間（変曲点付近）、及び投与後 1～3 時間（C_{max} 付近）の血漿中未変化体濃度（平均値の範囲）は、低用量の 10 mg 投与時でそれぞれ 14.0273 ng/mL、87.9448 ng/mL、及び該当なし、中用量の 20 mg 投与時でそれぞれ 33.4597～129.1849 ng/mL、196.0791～288.9775 ng/mL、及び 589.7268～850.2303 ng/mL、高用量の 40 mg 投与時でそれぞれ 81.2476～155.3062 ng/mL、478.1389～706.1067 ng/mL、及び 1773.0918～2043.6960 ng/mL、最高用量の 60 mg 投与時でそれぞれ 53.1450 ng/mL、368.4377 ng/mL、及び 458.4540～1376.7767 ng/mL であった。

以上のとおり、血漿中未変化体濃度は、40 kg 未満と 40 kg 以上のいずれの体重のカテゴリーでも低用量から高用量の範囲でおおむね用量に応じて増加した。最高用量における血漿中未変化体濃度は、体重 40 kg 未満では高用量に対して同程度又は高くなる傾向が認められ、体重 40 kg 以上では高用量に対して同程度又は低くなる傾向が認められたが、評価した最高用量の被験者数が限られている（体重 40 kg 未満で 2 名、体重 40 kg 以上で 3 名）ため、最高用量までを含めた用量依存性は明確に判断できなかった。用量に応じた血漿中未変化体濃度の変化は、外れ値を除外した解析においても同様の傾向であった。

なお、TMX-67 の薬物動態は小児を対象とした TMX-67HK-201 試験及び本試験のデータと成人を対象とした他試験データを併合した母集団薬物動態（population pharmacokinetics：PPK）解析で別途評価した［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-003］。

2.7.6.9.7　　安全性の結果

安全性の評価は、TMX-67HK-201 試験のデータと本試験のデータを統合して解析した結果に基づき行った。

2.7.6.9.7.1　　治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団は FAS と同一であるため、治験薬の曝露状況は、2.7.6.9.4 項に示す。

2.7.6.9.7.2　　有害事象の要約

有害事象の要約を表 2.7.6.9-7 に示す。

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。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。

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。高度の副作用は認められなかった。

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。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）であり、治験薬との因果関係は否定された［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Listing 16.2.7.1-4］。

表 2.7.6.9-7　有害事象の要約（安全性解析対象集団）

	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Any adverse event	10 (100.0)	18 (90.0)	28 (93.3)
Any adverse drug reaction	0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)
Maximum severity			
Adverse events			
Mild	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)
Moderate	10 (100.0)	13 (65.0)	23 (76.7)
Severe	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Adverse drug reactions			
Mild	0 (0.0)	4 (20.0)	4 (13.3)
Moderate	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to death			
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious			
Adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of study drug			
Adverse events	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Adverse drug reactions	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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.
Percentages are based on the total number of subjects in the safety set for each weight.
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.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-2］

2.7.6.9.7.2.1　有害事象

比較的よくみられる有害事象（全体で発現割合が 10%以上、又は体重別で 2 名以上に発現した有害事象）を表 2.7.6.9-8 に、すべての有害事象を［表 2.7.6.10-2］に示す。

全体で最も発現割合が高かった有害事象（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［表 2.7.6.10-2］。全体で最も発現割合が高かった有害事象（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)］であった。これらはすべて治験薬との因果関係が否定された。SOC、PT 別共に、有害事象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。

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）であった。高度の有害事象は、体重 40 kg 以上の被験者 1 名に認められた代謝症候群のみであり、それ以外の有害事象は軽度又は中等度であった。代謝症候群と治験薬との因果関係は否定された。当該事象は、治験薬の投与中止に至った有害事象と同一事象であった。

発現時期別の有害事象の発現割合は、Day 1～14 で 23.3%（7/30 名)、Day 15～28 で 13.3%（4/30 名)、Day 29～56 で 23.3%（7/30 名)、Day 57～84 で 17.2%（5/29 名)、Day 85～112 で 6.9%（2/29 名)、Day 113～224 で 0.0%（該当なし)、Day 225～252 で 3.6%（1/28 名)、Day 253～280 で 0.0%（該当なし)、Day 281～308 で 3.7%（1/27 名)、Day 309～336 で 3.7%（1/27 名)、Day 337 以降で 0.0%（該当なし）であり、多くの有害事象が Day 84 までに発現した。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。

事象発現時の投与量別の有害事象の発現割合は、体重 40 kg 未満の被験者では 5 mg で 60.0%（6/10 名)、10 mg で 80.0%（8/10 名)、20 mg で 100.0%（6/6 名)、30 mg で 50.0%（1/2 名）であった。体重 40 kg 以上の被験者では、10 mg で 50.0%（10/20 名)、20 mg で 52.6%（10/19 名)、40 mg で 69.2%（9/13 名)、60 mg で 25.0%（1/4 名）であった。特に最高用量に達した被験者数が少なかったこと、また、TMX-67HK-201 試験における投与量の漸増は強制ではなかったために、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から発現割合の単純な比較はできなかったが、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。

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背景因子として、背景因子ごとにそれぞれカテゴリーで層別した。各カテゴリーの被験者数が少なく、カテゴリー間の比較に限界はあるものの、いずれの背景因子でもカテゴリー間で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.9-8　比較的よくみられる有害事象（全体で発現割合が 10%以上、又は体重別で 2 名以上に発現した有害事象）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	5 (50.0)	7 (35.0)	12 (40.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (50.0)	7 (35.0)	12 (40.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)
Nausea	悪心	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)
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)
Acne	ざ瘡	3 (30.0)	2 (10.0)	5 (16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)

Indicate adverse events with an incidence rate of 10% or more in the total or occurred in more than two cases in the weight category.
Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　Table 14.3.1.2-3-1］

2.7.6.9.7.2.2　　副作用

副作用を表 2.7.6.9-9 に示す。

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。

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）］であり、いずれも体重 40 kg 以上の被験者で認められた。

重症度が高度の副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

副作用は、発現被験者数が 5 名と少なく、評価に限界はあるものの、発現時期に特定の傾向は認められなかった。

事象発現時の投与量別の副作用の発現割合は、体重 40 kg 以上の被験者では、10 mg で 5.0%（1/20 名）、20 mg で 21.1%（4/19 名）であり、40 mg 及び 60 mg 投与時には認められなかった。体重 40 kg 未満の被験者では副作用は認められなかった。

背景因子別の副作用の発現割合の評価は、副作用を発現した被験者数が 5 名と少ないことから難しく、実施しなかった。

表 2.7.6.9-9 副作用（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		0 (0.0)	5 (25.0)	5 (16.7)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
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)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
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)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2 TMX-67HK-202 試験 表 12-4］

2.7.6.9.7.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.9.7.3.1 死亡

死亡は認められなかった。

2.7.6.9.7.3.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.9.7.3.3 他の重要な有害事象

本試験では、「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「特に注目すべき有害事象」を重要な有害事象とした。

2.7.6.9.7.3.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

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）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、体重 40 kg 以上の被験者 1 名に認められた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。代謝症候群の治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.9.7.3.3.2 特に注目すべき有害事象

本試験では、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、及び横紋筋融解症を特に注目すべき有害事象とした。

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。その他の特に注目すべき有害事象のうち、過敏症関連の有害事象の発現割合は、全体で 26.7%（8/30 名）であった。認められた事象の多くは、アレルギー性鼻炎［13.3%（4/30 名）］であった。過敏症関連の有害事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。肝機能障害関連、腎機能障害関連、血液障害関連、心血管系の事象関連、甲状腺機能に関する事象関連の有害事象の発現割合はいずれも全体で 6.7%（2/30 名）以下であった。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［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。発現した特に注目すべき有害事象はいずれも、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。

2.7.6.9.7.4 臨床検査値の評価

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。なお、P で臨床的に重要な値（高値）が認められた被験者の割合は 33.3%（10/30 名）と高かったが、このうち基準外高値となった被験者は 2 名と少ないことより、臨床上問題ないと判断した。

2.7.6.9.7.5 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインのいずれの項目でも、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。

2.7.6.9.8 結論

本試験では、痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、TMX-67 を TMX-67HK-201 試験とあわせて 52 週間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を非盲検、非対照で検討した。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に、TMX-67HK-201 試験の最終用量の TMX-67 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）投与した。

本試験では、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で検体を採取することとし、いずれの被験者及び検査時点（投与開始後 42 及び 52 週）でも血漿中未変化体濃度の C_{max} 付近の血清尿酸値を評価した。

有効性の評価では、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。

FAS（30 名）において、血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、投与開始前（30 名）、投与開始後 26 週（28 名）、及び 52 週（27 名）では、それぞれ 9.01 ± 1.23、5.55 ± 0.87、及び 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 26 週（28 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（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ−37.08 ± 11.47%及び−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 26 週（28 名）及び 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、それぞれ 67.9%（47.6%～84.1%）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に、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して血清尿酸値の平均値は 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、体重別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合も全体と同様に、投与開始後 26 週以降 52 週まで大きな低下はなかった。

漸増パターン別、追加解析として実施した最終用量別、並びに体重及び最終用量別の血清尿酸値の解析でも、被験者数が少ないカテゴリーがあり、また採血時間の違いはあるものの、全体と同様の結果であり、カテゴリー間で差がなかった。

以上の結果から、TMX-67 の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、TMX-67HK-201 試験の最終用量を継続して投与することにより、投与開始後 52 週まで長期にわたり 6.0 mg/dL 以下又は 6.0 mg/dL 付近で維持された。体重別でも全体と同様に、TMX-67 の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、投与開始後 52 週まで長期にわたり維持されたことから、体重 40 kg を境とし適切な用法・用量を設定できたと考える。継続投与による TMX-67 に対する耐薬性は認められず、血清尿酸値を適切にコントロールできることが示唆された。また、投与開始後 52 週までの長期の安全性に大きな問題はなかった。

2.7.6.10 付録

表 2.7.6.10-1 有害事象（TMX-67HK-201 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		9 (90.0)	17 (85.0)	26 (86.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	7 (70.0)	9 (45.0)	16 (53.3)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Impetigo	膿痂疹	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Influenza	インフルエンザ	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4 (40.0)	6 (30.0)	10 (33.3)
Otitis externa	外耳炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Beta haemolytic streptococcal infection	β 溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (10.0)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Anxiety disorder	不安障害	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0)	4 (20.0)	5 (16.7)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Headache	頭痛	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Eye disorders	眼障害	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
Cataract	白内障	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (30.0)	4 (20.0)	7 (23.3)
Epistaxis	鼻出血	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nasal congestion	鼻閉	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	1 (5.0)	3 (10.0)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Nausea	悪心	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Stomatitis	口内炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

表 2.7.6.10-1　有害事象（TMX-67HK-201 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (20.0)	4 (20.0)	6 (20.0)
Acne	ざ瘡	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Dermatitis	皮膚炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0)	4 (20.0)	7 (23.3)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Growing pains	成長痛	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Foot deformity	足変形	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Pain	疼痛	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
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)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	1 (5.0)	3 (10.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Wound	創傷	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
a) Prior enrolled test
出典：［5.3.5.2-1　TMX-67HK-201 試験　表 12-3］

表 2.7.6.10-2 有害事象（TMX-67HK-202 試験）（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Total		10 (100.0)	18 (90.0)	28 (93.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	8 (80.0)	10 (50.0)	18 (60.0)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Cystitis	膀胱炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Impetigo	膿痂疹	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Influenza	インフルエンザ	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (50.0)	7 (35.0)	12 (40.0)
Otitis externa	外耳炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Paronychia	爪囲炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Beta haemolytic streptococcal infection	β溶血性レンサ球菌感染	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Skin papilloma	皮膚乳頭腫	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hyperthyroidism	甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (10.0)	3 (15.0)	4 (13.3)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Obesity	肥満	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Metabolic syndrome	代謝症候群	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Psychiatric disorders	精神障害	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Anxiety disorder	不安障害	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Nervous system disorders	神経系障害	1 (10.0)	4 (20.0)	5 (16.7)
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Epilepsy	てんかん	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Headache	頭痛	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Loss of consciousness	意識消失	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Eye disorders	眼障害	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (10.0)
Cataract	白内障	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (50.0)	5 (25.0)	10 (33.3)
Asthma	喘息	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Epistaxis	鼻出血	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nasal congestion	鼻閉	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Rhinitis allergic	アレルギー性鼻炎	2 (20.0)	2 (10.0)	4 (13.3)
Rhinorrhoea	鼻漏	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)

表 2.7.6.10-2　有害事象（TMX-67HK-202 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	System Organ Class (Japanese) Preferred Term (Japanese)	< 40kg [a)] (N=10) n (%)	40kg <= [a)] (N=20) n (%)	Total (N=30) n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (20.0)	4 (20.0)	6 (20.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Angular cheilitis	口角口唇炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Nausea	悪心	1 (10.0)	2 (10.0)	3 (10.0)
Stomatitis	口内炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3 (30.0)	5 (25.0)	8 (26.7)
Acne	ざ瘡	3 (30.0)	2 (10.0)	5 (16.7)
Dermatitis	皮膚炎	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Miliaria	汗疹	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	3 (30.0)	5 (25.0)	8 (26.7)
Arthralgia	関節痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (10.0)	2 (6.7)
Growing pains	成長痛	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Joint swelling	関節腫脹	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Foot deformity	足変形	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (10.0)	1 (5.0)	2 (6.7)
Nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Urethral stenosis	尿道狭窄	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Pain	疼痛	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Investigations	臨床検査	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (10.0)
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)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Weight decreased	体重減少	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	2 (20.0)	1 (5.0)	3 (10.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.3)
Wound	創傷	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Subjects with one or more adverse events within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Percentages are based on the number of subjects in the safety set for each weight.
MedDRA Dictionary, Version 24.0 was used for coding adverse events.
The analysis includes adverse events from study visits of TMX-67HK-201 and TMX-67HK-202.
a) Prior enrolled test at TMX-67HK-201
出典：［5.3.5.2-2　TMX-67HK-202 試験　表 12-3］