

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
高尿酸血症治療剤

フェブキソスタット錠10mg「サワイ」
フェブキソスタット錠20mg「サワイ」
フェブキソスタット錠40mg「サワイ」
フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」
フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」

FEBUXOSTAT Tablets, OD Tablets [SAWAI]

フェブキソスタット製剤

剤形	錠10mg：フィルムコーティング錠 錠20mg/錠40mg：割線入りフィルムコーティング錠 OD錠10mg：素錠(口腔内崩壊錠) OD錠20mg：割線入り素錠(口腔内崩壊錠)
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注)注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠10mg/OD錠10mg：1錠中フェブキソスタット10mg含有 錠20mg/OD錠20mg：1錠中フェブキソスタット20mg含有 錠40mg：1錠中フェブキソスタット40mg含有
一般名	和名：フェブキソスタット(JAN) 洋名：Febuxostat(JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年6月17日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元：沢井製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	沢井製薬株式会社 医薬品情報センター TEL：0120-381-999、FAX：06-7708-8966 医療関係者向け総合情報サイト： https://med.sawai.co.jp/

本IFは2022年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	51
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	51
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	51
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	51
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	51
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	5. 重要な基本的注意とその理由	51
6. RMP の概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	51
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	53
1. 販売名	3	8. 副作用	53
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	54
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	54
4. 分子式及び分子量	4	11. 適用上の注意	54
5. 化学名(命名法)又は本質	4	12. その他の注意	55
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	IX. 非臨床試験に関する項目	56
III. 有効成分に関する項目	5	1. 薬理試験	56
1. 物理化学的性質	5	2. 毒性試験	56
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	X. 管理的事項に関する項目	57
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	57
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	57
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	57
2. 製剤の組成	7	4. 取扱い上の注意	57
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	5. 患者向け資材	57
4. 力価	8	6. 同一成分・同効薬	57
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	7. 国際誕生年月日	57
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	58
7. 調製法及び溶解後の安定性	23	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	58
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	23	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	58
9. 溶出性	23	11. 再審査期間	58
10. 容器・包装	31	12. 投薬期間制限に関する情報	58
11. 別途提供される資材類	32	13. 各種コード	59
12. その他	32	14. 保険給付上の注意	59
V. 治療に関する項目	34	XI. 文献	60
1. 効能又は効果	34	1. 引用文献	60
2. 効能又は効果に関連する注意	34	2. その他の参考文献	62
3. 用法及び用量	34	XII. 参考資料	63
4. 用法及び用量に関連する注意	34	1. 主な外国での発売状況	63
5. 臨床成績	35	2. 海外における臨床支援情報	63
VI. 薬効薬理に関する項目	39	XIII. 備考	64
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	39	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	64
2. 薬理作用	39	2. その他の関連資料	70
VII. 薬物動態に関する項目	40		
1. 血中濃度の推移	40		
2. 薬物速度論的パラメータ	47		
3. 母集団(ポピュレーション)解析	48		
4. 吸収	48		
5. 分布	48		
6. 代謝	49		
7. 排泄	49		
8. トランスポーターに関する情報	49		
9. 透析等による除去率	49		
10. 特定の背景を有する患者	50		
11. その他	50		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェブキソスタット錠10mg/錠20mg/錠40mg/OD錠10mg/OD錠20mg「サワイ」は、フェブキソスタットを含有する非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤・高尿酸血症治療剤である。フェブキソスタットは、非プリン骨格のキサンチンオキシダーゼ阻害薬であり、還元型酵素および酸化型酵素のどちらも安定した複合体を形成し、どちらの状態においても触媒機能を阻害する。¹⁾

本剤は、後発医薬品として下記通知に基づき、製造方法並びに規格及び試験方法を設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、承認を得て上市に至った。

承認申請に際し準拠した通知名	平成26年11月21日 薬食発1121第2号
承認	2022年2月
上市	2022年6月

2022年5月に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能又は効果が追加承認された。(X. -9. 参照)

2. 製品の治療学的特性

- 1) 本剤は、「痛風、高尿酸血症」、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能又は効果を有する(V. -1. 参照)。
- 2) 重大な副作用として、肝機能障害、過敏症が報告されている(頻度不明)。

3. 製品の製剤学的特性

- 1) 高尿酸血症治療剤で初のOD錠を用意している。
- 2) 錠剤に「フェブキソ」の文字と含量を両面ストレート印字している(IV. -1. -2) 参照)。
- 3) 錠剤に割線を付与している(IV. -1. -2) 参照)。<<錠20mg/錠40mg、OD錠20mg>
- 4) メントール様芳香を有している(IV. -1. -2) 参照)。<<OD錠>
- 5) 有効成分の味と刺激性をマスキングする技術を採用している。<<OD錠>

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

I. 概要に関する項目

2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

1. 1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害 過敏症 痛風関節炎 (痛風・高尿酸血症適応)	腎機能障害 血液障害(血小板減少、白血球数減少等) 心血管系の事象 甲状腺機能に関する事象 横紋筋融解症	腎機能障害患者における安全性 肝機能障害患者における安全性
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用成績調査(がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
2. 医薬品安全性監視計画		4. リスク最小化計画
通常 of 医薬品安全性監視活動		通常 of リスク最小化活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討(及び実行)		添付文書による情報提供
追加 of 医薬品安全性監視活動		追加 of リスク最小化活動
使用成績調査 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)		医療関係者向け資材(がん化学療法に伴う高尿酸血症フェブキシソスタット「サワイ」投与ガイド)の作成と提供 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)
3. 有効性に関する調査・試験の計画		
使用成績調査 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)		

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「RMP提出品目一覧」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

にてご確認ください。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

1) 和名

フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
 フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
 フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
 フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
 フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」

2) 洋名

FEBUXOSTAT Tablets [SAWAI]
 FEBUXOSTAT OD Tablets [SAWAI]

3) 名称の由来

通知「平成17年9月22日 薬食審査発第0922001号」に基づき命名した。

2. 一般名

1) 和名(命名法)

フェブキシスタット(JAN)

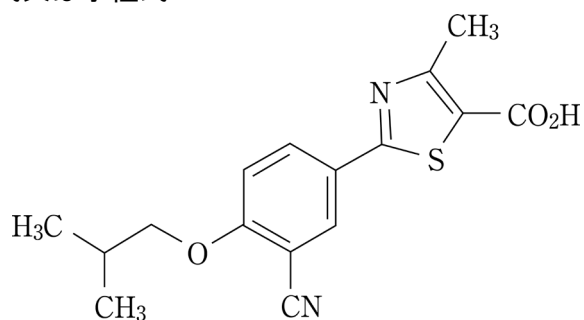
2) 洋名(命名法)

Febuxostat(JAN、INN)

3) ステム(stem)

－stat：酵素阻害剤

3. 構造式又は示性式



II. 名称に関する項目

4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{16}N_2O_3S$

分子量 : 316.37

5. 化学名(命名法)又は本質

2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid
(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

特になし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………
 - 1) 外観・性状
白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。
 - 2) 溶解性
エタノール(99.5)にやや溶けにくく、メタノール又はアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。
 - 3) 吸湿性
該当資料なし
 - 4) 融点(分解点)、沸点、凝固点
該当資料なし
 - 5) 酸塩基解離定数
 $pK_a : 3.3^{2)}$
 - 6) 分配係数
 $\text{Log}P = 1.6(1\text{-オクタノール}/0.15\text{MKCl液、pH}7.0)^{2)}$
 - 7) その他の主な示性値
該当資料なし
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………
該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法、定量法……………
 - <確認試験法>
 - 1) 赤外吸収スペクトル測定法
 - 2) 液体クロマトグラフィー
 - <定量法>
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

1) 剤形の区別

フェブキソスタット錠10mg「サワイ」：フィルムコーティング錠

フェブキソスタット錠20mg「サワイ」：割線入りフィルムコーティング錠

フェブキソスタット錠40mg「サワイ」：割線入りフィルムコーティング錠

フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」：素錠(口腔内崩壊錠)

フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」：割線入り素錠(口腔内崩壊錠)

2) 製剤の外観及び性状

品 名	表 (直径mm)	裏 (重量mg)	側面 (厚さmm)	性 状
フェブキソスタット 錠10mg「サワイ」	 7.1	 約129	 3.2	白色～微黄色
フェブキソスタット 錠20mg「サワイ」	 7.1	 約129	 3.2	白色～微黄色
フェブキソスタット 錠40mg「サワイ」	 9.1	 約257	 3.8	白色～微黄色
フェブキソスタット OD錠10mg「サワイ」	 6.5	 約100	 3.1	白色
フェブキソスタット OD錠20mg「サワイ」	 8.5	 約200	 3.8	白色

●フェブキソスタットOD錠10mg/OD錠20mg「サワイ」

メントール様の芳香、添加剤由来の甘みを有する。

3) 識別コード

●フェブキソスタット錠10mg「サワイ」

表示部位：錠剤(両面)

表示内容：フェブキソ 10 サワイ

●フェブキソスタット錠20mg「サワイ」

表示部位：錠剤(両面)

表示内容：フェブキソ 20 サワイ

●フェブキシスタット錠40mg「サワイ」

表示部位：錠剤(両面)

表示内容：フェブキシ 40 サワイ

●フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」

表示部位：錠剤(両面)

表示内容：フェブキシ OD 10 サワイ

●フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」

表示部位：錠剤(両面)

表示内容：フェブキシ OD 20 サワイ

4) 製剤の物性

●フェブキシスタット錠10mg/錠20mg/錠40mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

●フェブキシスタットOD錠10mg/OD錠20mg「サワイ」

製剤均一性：日局一般試験法 製剤均一性試験法の項により含量均一性試験を行うとき、規格に適合する。

崩壊性：日局一般試験法 崩壊試験法の項により試験を行うとき、規格に適合する。

溶出性：日局一般試験法 溶出試験法(パドル法)の項により試験を行うとき、規格に適合する。

摩損度：日本薬局方 参考情報 錠剤の摩損度試験法により試験を行う。(25rpm、4分間)
0.20%(OD錠10mg)、0.13%(OD錠20mg)

5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

品 名	フェブキシスタット 錠10mg「サワイ」	フェブキシスタット 錠20mg「サワイ」	フェブキシスタット 錠40mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	フェブキシスタット		
	10mg	20mg	40mg
添加剤	カルナウバロウ、クロスカルメロースNa、酸化チタン、ステアリン酸Mg、タルク、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、部分アルファー化デンプン		

IV. 製剤に関する項目

品 名	フェブキソスタット OD錠10mg「サワイ」	フェブキソスタット OD錠20mg「サワイ」
有効成分 [1錠中]	フェブキソスタット	
	10mg	20mg
添加剤	アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、カルメロース、クロスカルメロースNa、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、スクラロース、ステアリン酸Mg、タウマチン、乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、メタケイ酸アルミン酸Mg、l-メントール	

2) 電解質等の濃度

該当資料なし

3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

●フェブキソスタット錠10mg「サワイ」

1) 加速試験³⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①719T1S0628、②719T1S0629、③719T1S0630
	バラ包装	④719T1S0628、⑤719T1S0629、⑥719T1S0630

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
	性状	白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
	性状	白色のフィルムコーティング錠			白色のフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁴⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

IV. 製剤に関する項目

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T1S0628	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1 回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1 回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	64.4(6.6)	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし 71.6(7.3)	変化なし	変化なし 100.5
湿度(13週)	変化なし	変化なし 74.2(7.6)	変化なし	変化なし 100.6
室温(13週)	変化なし	変化なし 70.2(7.2)	変化なし	変化なし 100.4
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 68.4(7.0)	変化なし	変化なし 100.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色のフィルムコーティング錠

●フェブキシソスタット錠20mg「サワイ」

1) 加速試験⁵⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①719T2S2111、②719T2S2112、③719T2S2113
	バラ包装	④719T2S2111、⑤719T2S2112、⑥719T2S2113

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
	性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠			白色の割線入りフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
	性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠			白色の割線入りフィルムコーティング錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験⁶⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T2S2112	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向及び平行方向になるように錠剤を置いて測定)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)		溶出試験	定量試験※
		垂直方向	平行方向		
イニシャル	(a)	59.0(6.0)	67.8(6.9)	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし 63.6(6.5)	変化なし 69.8(7.1)	変化なし	変化なし 99.9
湿度(13週)	変化なし	変化なし 56.6(5.8)	変化なし 67.4(6.9)	変化なし	変化なし 99.9
室温(13週)	変化なし	変化なし 61.4(6.3)	変化なし 69.4(7.1)	変化なし	変化なし 100.0
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 57.8(5.9)	変化なし 64.6(6.6)	変化なし	変化なし 99.9

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の割線入りフィルムコーティング錠

3) 分割後の安定性試験⁷⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を割線に沿って二分割*し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*：分割操作は「Cleyera錠剤カッター CHOPPER」を使用

試験検体及び保存条件

保存条件	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放
ロット番号	①719T2S2111、②719T2S2112、③719T2S2113	

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状 [†] ・定量試験・含量均一性試験	1回

†：分割面は未設定規格のため参考として記載

結果

試験項目		ロット 番号	保存条件・期間		
			イニシャル	室温 (13週)	光 (120万 lx・hr、 200W・hr/m ²)
性状	表面	①	白色	変化なし	変化なし
		②	白色	変化なし	変化なし
		③	白色	変化なし	変化なし
	分割面	①	白色	変化なし	変化なし
		②	白色	変化なし	変化なし
		③	白色	変化なし	変化なし
定量試験※		①	100.0	変化なし 100.6	変化なし 101.1
		②	100.0	変化なし 100.2	変化なし 100.9
		③	100.0	変化なし 100.8	変化なし 101.0
含量均一性試験		①	適合	—	—
		②	適合	—	—
		③	適合	—	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

—：実施無し

●フェブキシソスタット錠40mg「サワイ」

1) 加速試験⁸⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔)/紙箱
ロット番号	①719T3S0318、②719T3S0319、③719T3S0320

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

ロット番号 試験項目	イニシャル			6ヵ月後		
	①	②	③	①	②	③
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠			白色の割線入りフィルムコーティング錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

IV. 製剤に関する項目

2) 無包装下の安定性試験⁹⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の「規格及び試験方法」に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T3S0320	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向及び平行方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)		溶出試験	定量試験※
		垂直方向	平行方向		
イニシャル	(a)	70.0(7.1)	94.2(9.6)	適合	100.0
温度(13週)	変化なし	変化なし 89.4(9.1)	変化なし 106.4(10.9)	変化なし	変化なし 100.1
湿度(13週)	変化なし	変化なし 75.0(7.7)	変化なし 97.8(10.0)	変化なし	変化なし 99.9
室温(13週)	変化なし	変化なし 78.8(8.0)	変化なし 101.4(10.3)	変化なし	変化なし 99.8
光(120万lx・hr、 200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 77.2(7.9)	変化なし 97.6(10.0)	変化なし	変化なし 100.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の割線入りフィルムコーティング錠

3) 分割後の安定性試験¹⁰⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を割線に沿って二分割*し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*：分割操作は「Cleyera錠剤カッター CHOPPER」を使用

試験検体及び保存条件

保存条件	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx) + 近紫外蛍光ランプ(10W/m ²)、開放
ロット番号	①719T3S0318、②719T3S0319、③719T3S0320	

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状 [†] ・定量試験・含量均一性試験	1回

[†]：分割面は未設定規格のため参考として記載

結果

試験項目		ロット 番号	保存条件・期間		
			イニシャル	室温 (13週)	光 (120万 lx・hr、 200W・hr/m²)
性状	表面	①	白色	変化なし	変化なし
		②	白色	変化なし	変化なし
		③	白色	変化なし	変化なし
	分割面	①	白色	変化なし	変化なし
		②	白色	変化なし	変化なし
		③	白色	変化なし	変化なし
定量試験※		①	100. 0	変化なし 100. 9	変化なし 101. 2
		②	100. 0	変化なし 100. 7	変化なし 100. 8
		③	100. 0	変化なし 100. 3	変化なし 100. 2
含量均一性試験		①	適合	—	—
		②	適合	—	—
		③	適合	—	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

—：実施無し

●フェブキシソスタットOD錠10mg「サワイ」

1) 加速試験¹¹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)及び「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

IV. 製剤に関する項目

試験条件及び検体

保存条件	PTP包装	40±1℃/75±5%RH
	バラ包装	40±2℃/75±5%RH
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①719T4S0304、②719T4S0305、③719T4S0306
	バラ包装	④719T4S0304、⑤719T4S0305、⑥719T4S0306

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
	性状	白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
	性状	白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH
保存期間	36ヵ月
試験回数	3回/ロット
保存形態	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
ロット番号	①719T4S0304、②719T4S0305、③719T4S0306

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装	イニシャル			36ヵ月後		
ロット番号 試験項目	①	②	③	①	②	③
性状	白色の口腔内崩壊錠			白色の口腔内崩壊錠		
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験	適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(36ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹²⁾**目的**

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T4S0305	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・崩壊試験・溶出試験・定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*: 本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	崩壊試験	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	39.2(4.0)	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 43.4(4.4)	変化なし	変化なし	変化なし 99.7
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 37.2(3.8)	変化なし	変化なし	変化なし 100.0
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 40.8(4.2)	変化なし	変化なし	変化なし 99.5
光(120万lx・hr、 ≥200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 37.6(3.8)	変化なし	変化なし	変化なし 99.3

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：白色の口腔内崩壊錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹³⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T4S0305	室温	25℃/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	崩壊試験	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	39.2(4.0)	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 39.2(4.0)	変化なし	変化なし	変化なし 100.3

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の口腔内崩壊錠

●フェブキシソスタットOD錠20mg「サワイ」

1) 加速試験¹⁴⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を短期間で推定するため、加速試験を実施する。

方法

「安定性試験実施方法のガイドライン」(平成3年2月15日 薬審第43号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

試験条件及び検体

保存条件	40±1℃/75±5%RH	
保存期間	6ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①719T5S7106、②719T5S7107、③719T5S7108
	バラ包装	④719T5S7106、⑤719T5S7107、⑥719T5S7108

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
	性状	白色の割線入り口腔内崩壊錠			白色の割線入り口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			6ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
	性状	白色の割線入り口腔内崩壊錠			白色の割線入り口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

2) 長期保存試験¹⁴⁾

目的

本製剤の一定の流通期間中における品質の安定性を確認するため、長期保存試験を実施する。

方法

「安定性試験ガイドラインの改定について」(平成15年6月3日 医薬審発第0603001号)に基づいて、本製剤の[規格及び試験方法]により実施する。

IV. 製剤に関する項目

試験条件及び検体

保存条件	25±2℃/60±5%RH	
保存期間	36ヵ月	
試験回数	3回/ロット	
保存形態	PTP包装	PTP(ポリ塩化ビニリデンフィルム/アルミニウム箔)/ピロー(アルミニウム袋)/紙箱
	バラ包装	バラ(白色ポリエチレン瓶/白色ポリプロピレンキャップ)/紙箱
ロット番号	PTP包装	①719T5S7106、②719T5S7107、③719T5S7108
	バラ包装	④719T5S7106、⑤719T5S7107、⑥719T5S7108

結果

いずれのロットもすべての試験項目において規格に適合した。

PTP包装		イニシャル			36ヵ月後		
試験項目	ロット番号	①	②	③	①	②	③
	性状	白色の割線入り口腔内崩壊錠			白色の割線入り口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

バラ包装		イニシャル			36ヵ月後		
試験項目	ロット番号	④	⑤	⑥	④	⑤	⑥
	性状	白色の割線入り口腔内崩壊錠			白色の割線入り口腔内崩壊錠		
確認試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
含量均一性試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
崩壊試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
溶出試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合
定量試験		適合	適合	適合	適合	適合	適合

結論

1) 加速試験及び2) 長期保存試験(36ヵ月)の結果、本製剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

2) 無包装下の安定性試験¹⁵⁾

目的

本製剤の無包装状態の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

無包装の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T5S7106	温度	40℃、遮光気密容器
	湿度	25℃/75%RH、遮光開放
	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・崩壊試験・溶出試験・定量試験	3回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向になるように錠剤を置いて測定)

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	崩壊試験	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	54.0(5.5)	適合	適合	100.0
温度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 58.0(5.9)	変化なし	変化なし	変化なし 100.1
湿度(3ヵ月)	変化なし	変化なし 43.4(4.4)	変化なし	変化なし	変化なし 100.3
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし 51.2(5.2)	変化なし	変化なし	変化なし 100.6
光(120万lx・hr、 ≥200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし 47.8(4.9)	変化なし	変化なし	変化なし 100.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

(a)：白色の割線入り口腔内崩壊錠

3) PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験¹⁶⁾

目的

本製剤のPTP包装品(ピロー包装なし)の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

PTP包装品(ピロー包装なし)の本製剤を下記条件で保存した後、本製剤の[規格及び試験方法]に従い試験を実施する。その結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T5S7106	室温	25℃/60%RH、遮光開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状・崩壊試験・溶出試験・定量試験	1回
硬度*(5錠の平均値)、N=0.102kgf換算	1回

*：本製剤の未設定規格のため参考値(実測単位Nにて評価)

(割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向になるように錠剤を置いて測定)

IV. 製剤に関する項目

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	硬度 N (kgf)	崩壊試験	溶出試験	定量試験※
イニシャル	(a)	54.0(5.5)	適合	適合	100.0
室温(6ヵ月)	変化なし	変化なし 51.4(5.2)	変化なし	変化なし	変化なし 101.2

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

(a)：白色の割線入り口腔内崩壊錠

4) 分割後の安定性試験¹⁷⁾

目的

本製剤の分割後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を割線に沿って二分割*し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{A)}に従い評価する。

*：分割操作は「マイスコ錠剤カッター」を使用

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T5S7106	室温	25℃/60%RH、遮光開放
	光	25℃/60%RH、D65ランプ(2000lx)、開放

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状†・定量試験・含量均一性試験	1回

†：分割面は未設定規格のため参考として記載

結果

試験項目 保存条件・期間	性状		定量試験※	含量均一性 試験
	表面	分割面		
イニシャル	白色	白色	100.0	適合
室温(3ヵ月)	変化なし	変化なし	変化なし 99.2	—
光(120万lx・hr、 ≥200W・hr/m ²)	変化なし	変化なし	変化なし 97.2	—

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)

—：実施無し

A) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり(規格内)	わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている場合
変化あり(規格外)	形状変化や著しい色調変化を認め、規格を逸脱している場合

【硬度】

分類	評価基準
変化なし	硬度変化が30%未満の場合
変化あり(規格内)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)以上の場合
変化あり(規格外)	硬度変化が30%以上で、硬度が2.0kgf(19.6N)未満の場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

【その他の試験項目】

分類	評価基準
変化なし	変化なし、または規格値内で変化する場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日”西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

<溶出挙動における同等性及び類似性>

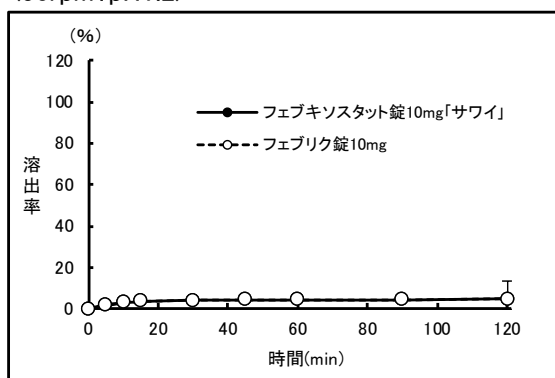
●フェブキシソタット錠10mg「サワイ」¹⁸⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH5.0
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	フェブキシソタット錠10mg「サワイ」(ロット番号:719T1S0628)
	標準製剤	フェブクリク錠10mg(ロット番号:4113)

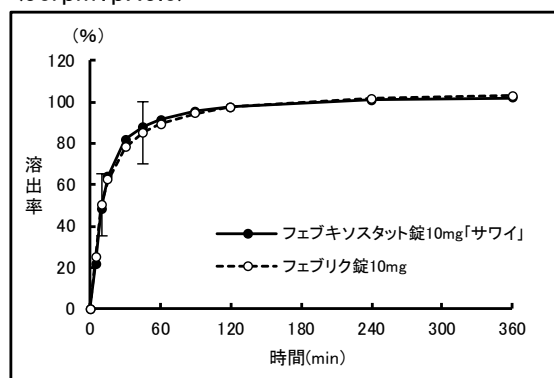
IV. 製剤に関する項目

結果	<50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあった。 <50rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (45分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあった。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 標準製剤の平均溶出率が40% (10分) 及び85% (240分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあった。 <100rpm : pH5.0> 標準製剤の平均溶出率が40% (5分) 及び85% (30分) 付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲にあった。
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

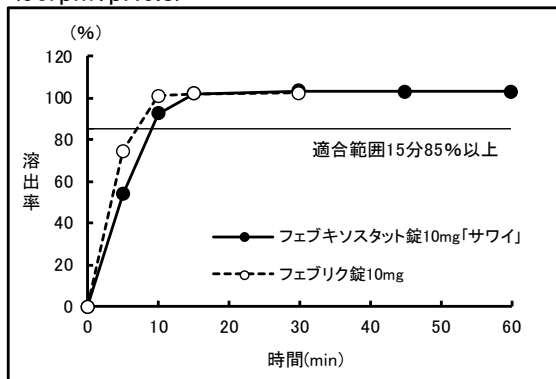
<50rpm : pH1.2>



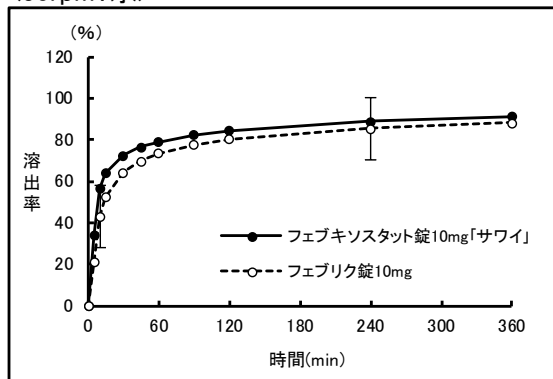
<50rpm : pH5.0>



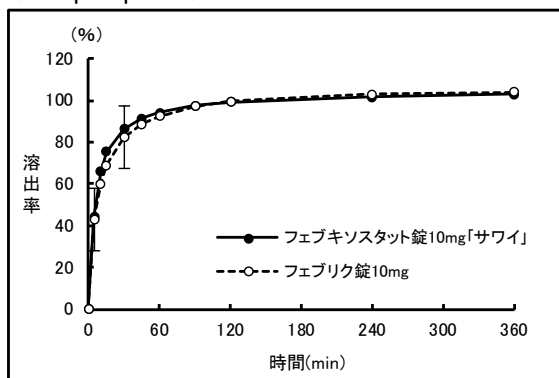
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH5.0>

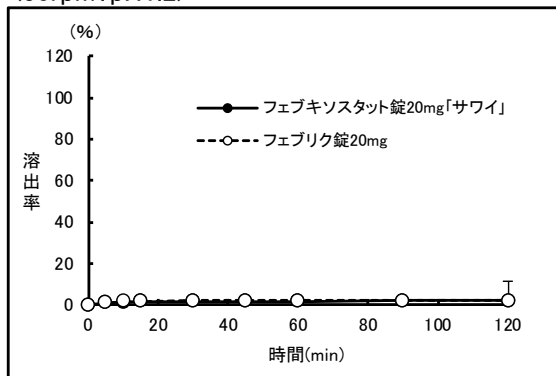


(I : 判定基準の適合範囲)

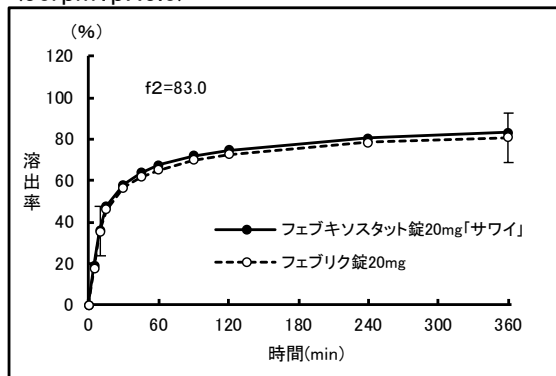
●フェブキシスタット錠20mg「サワイ」¹⁹⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	フェブキシスタット錠20mg「サワイ」(ロット番号:719T2S2112)
	標準製剤	フェブリク錠20mg(ロット番号:D6200)
結果	<50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 <50rpm : pH5.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあった。また、f2関数の値が46以上であった。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。また、f2関数の値が53以上であった。	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

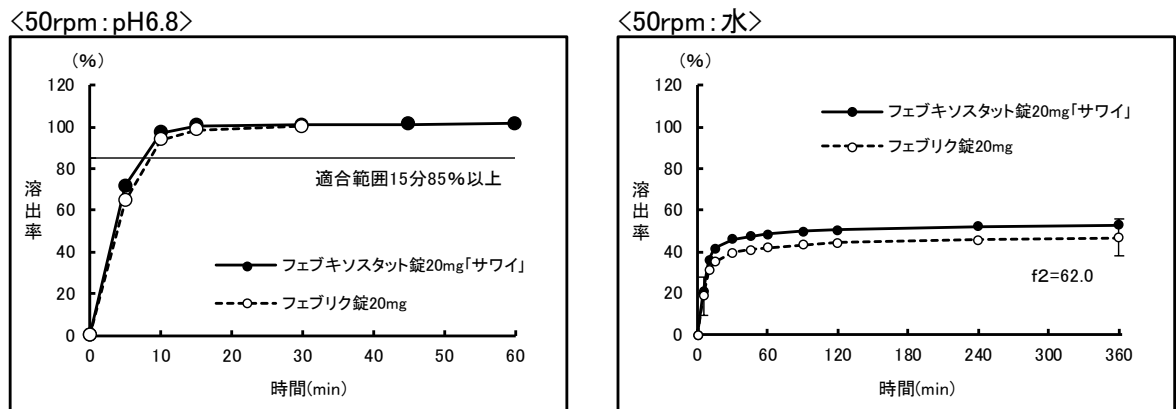
<50rpm : pH1.2>



<50rpm : pH5.0>



IV. 製剤に関する項目



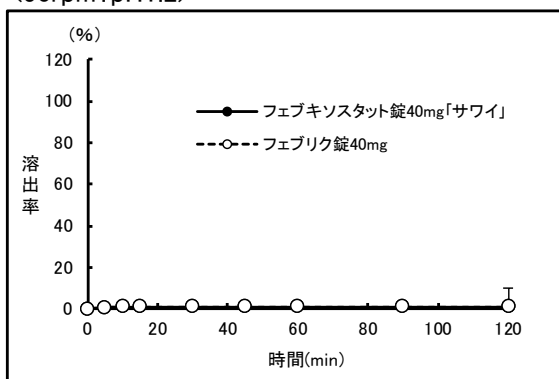
([] : 判定基準の適合範囲)

●フェブキソスタット錠40mg「サワイ」²⁰⁾

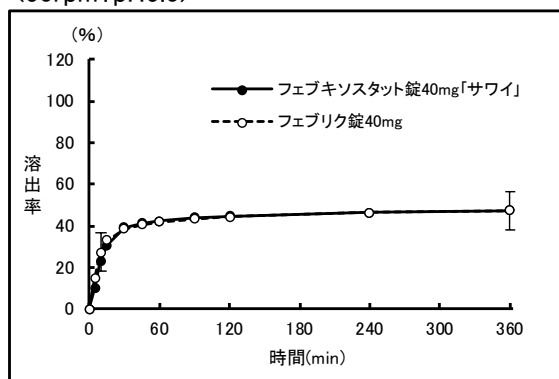
目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	フェブキソスタット錠40mg「サワイ」(ロット番号:719T3S0320)
	標準製剤	フェブリク錠40mg(ロット番号:8142)
結果	<50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 <50rpm : pH5.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(10分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。 <50rpm : pH6.8> 両製剤とも15分以内に平均85%以上溶出した。 <50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあった。	
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。	

IV. 製剤に関する項目

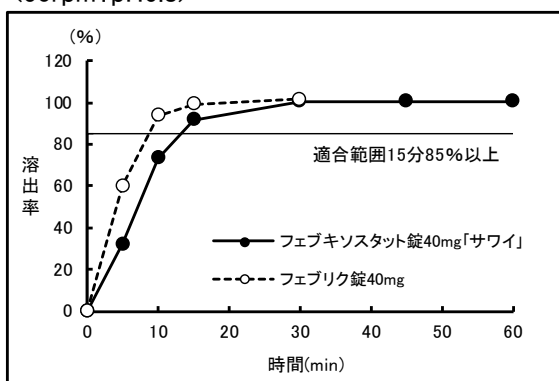
<50rpm : pH1.2>



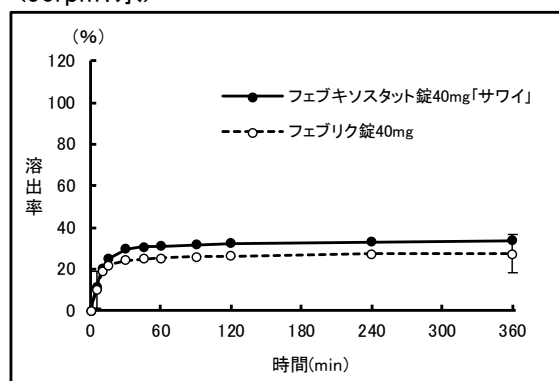
<50rpm : pH5.0>



<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



([] : 判定基準の適合範囲)

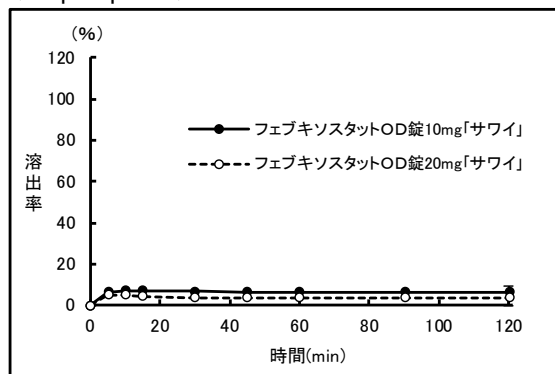
●フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」²¹⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の同等性の判定及び生物学的同等性の確認を行うため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH6.5、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH6.5
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」 (ロット番号 : 719T4S0305)
	標準製剤	フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」 (ロット番号 : 719T5S7106)

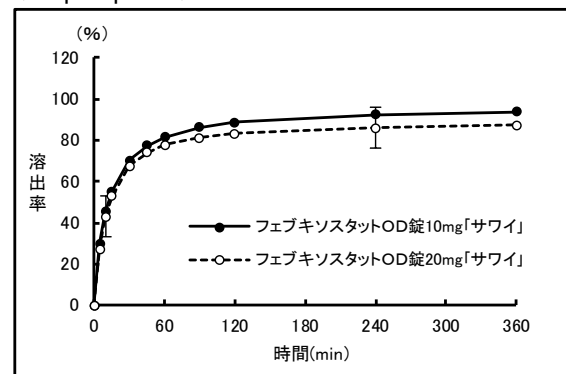
IV. 製剤に関する項目

結果	<50rpm : pH1. 2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 15\%$の範囲を超えるものがなかった。 <50rpm : pH6. 5> 標準製剤の平均溶出率が40%(10分)及び85%(240分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 10\%$の範囲にあった。 最終比較時点(240分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 25\%$の範囲を超えるものがなかった。 <50rpm : pH6. 8> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(60分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 10\%$の範囲にあった。 最終比較時点(60分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 25\%$の範囲を超えるものがなかった。 <50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(30分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 6\%$の範囲になかったが、f 2 関数の値が61以上であった。 最終比較時点(360分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 15\%$の範囲を超えるものがなかった。 <100rpm : pH6. 5> 標準製剤の平均溶出率が40%(5分)及び85%(120分)付近の2時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 10\%$の範囲にあった。 最終比較時点(120分)における試験製剤の個々の溶出率は、試験製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲を超えるものが12個中1個以下で、$\pm 25\%$の範囲を超えるものがなかった。
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は同等であると判断した。 本剤の処方変更水準はA水準であり、両製剤の溶出挙動は同等であったことから、両製剤は生物学的に同等であるとみなした。

<50rpm : pH1.2>

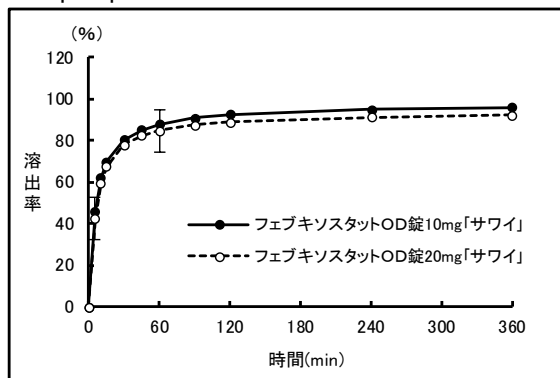


<50rpm : pH6.5>

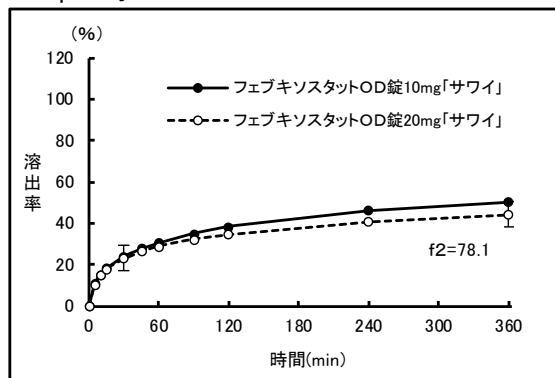


IV. 製剤に関する項目

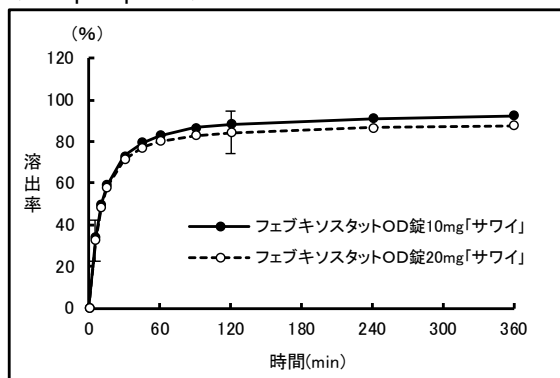
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm : pH6.5>



($\bar{\bar{I}}$: 判定基準の適合範囲)

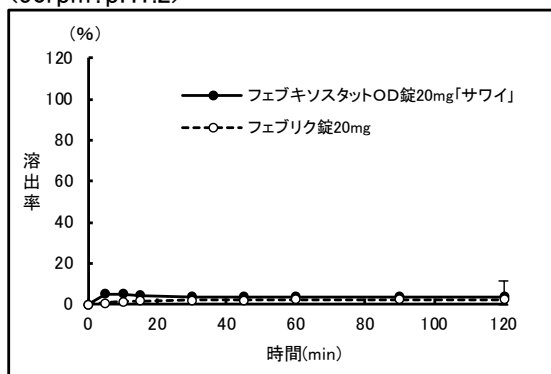
●フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」²²⁾

目的	試験製剤と標準製剤の生物学的同等性試験における溶出挙動の類似性の判定を行うため、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号)に準じ、溶出試験を実施する。	
方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法 パドル法	
条件	回転数・試験液	50rpm : pH1.2、50rpm : pH5.0、50rpm : pH6.8、50rpm : 水、100rpm : pH6.8
	試験液量	900mL
	液温度	37±0.5℃
	試験数	12ベッセル
検体	試験製剤	フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」 (ロット番号 : 719T5S7106)
	標準製剤	フェブrik錠20mg(ロット番号 : 7059)

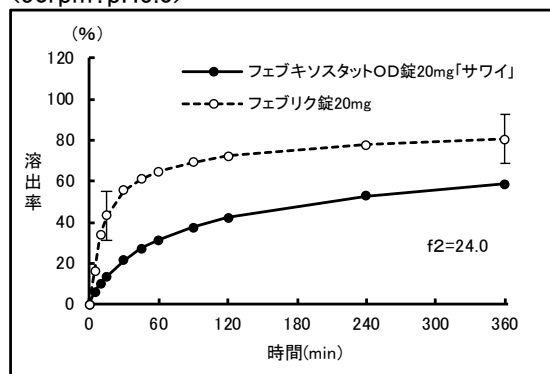
IV. 製剤に関する項目

結果	<50rpm : pH1.2> 規定された試験時間(120分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあった。 <50rpm : pH5.0> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(15分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 12\%$の範囲になかった。また、f 2 関数の値が46以上でなかった。 <50rpm : pH6.8> 標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。また、15分時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲になかった。 <50rpm : 水> 標準製剤が規定された試験時間(360分)における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す時点(5分)及び規定された試験時間(360分)において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 9\%$の範囲にあった。 <100rpm : pH6.8> 標準製剤は15分以内に平均85%以上溶出したが、試験製剤は15分以内に平均85%以上溶出しなかった。また、15分時点において、試験製剤の平均溶出率は標準製剤の平均溶出率$\pm 15\%$の範囲になかった。
結論	以上の結果より、両製剤の溶出挙動は類似していないと判断した。 しかしながら、生物学的同等性試験で同等性が確認されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

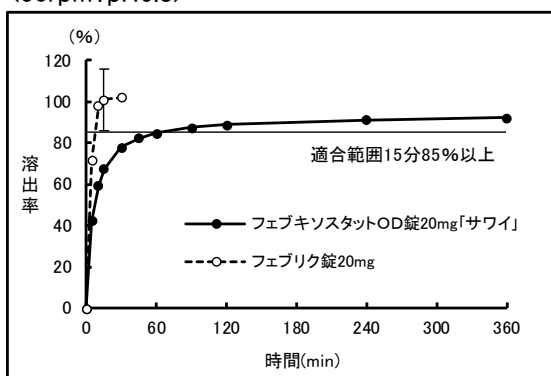
<50rpm : pH1.2>



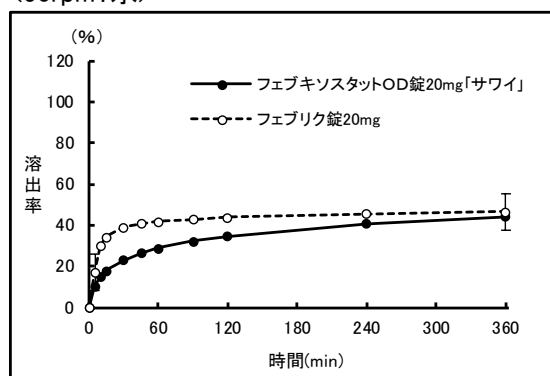
<50rpm : pH5.0>



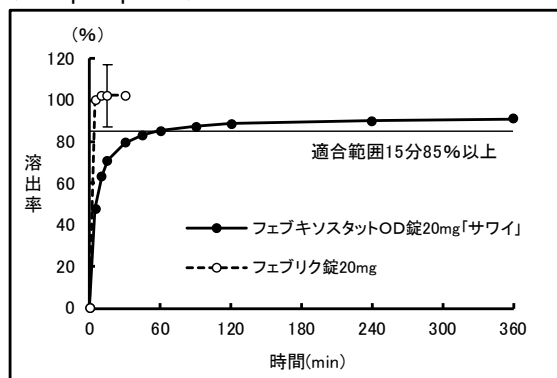
<50rpm : pH6.8>



<50rpm : 水>



<100rpm: pH6.8>



(I : 判定基準の適合範囲)

10. 容器・包装

1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

2) 包装

22. 包装

<フェブキソスタット錠10mg「サワイ」>

PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ : 200錠

<フェブキソスタット錠20mg「サワイ」>

PTP : 100錠(10錠×10)、500錠(10錠×50)

バラ : 200錠

<フェブキソスタット錠40mg「サワイ」>

PTP : 100錠(10錠×10)

<フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」>

PTP : 100錠(10錠×10)

バラ : 200錠

<フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」>

PTP : 100錠(10錠×10)

バラ : 200錠

3) 予備容量

該当しない

4) 容器の材質

●フェブキソスタット錠10mg/錠20mg/錠40mg「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔

バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

●フェブキソスタットOD錠10mg/OD錠20mg「サワイ」

PTP : [PTPシート]ポリ塩化ビニリデンフィルム、アルミ箔

[ピロー]アルミラミネートフィルム

バラ : [本体]ポリエチレン瓶、[キャップ]ポリプロピレン

IV. 製剤に関する項目

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

<自動分包機錠剤落下試験>

●フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」²³⁾

目的

本製剤について、全自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段及び最下段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤の錠剤サイズおよび硬度を測定する。

検 体： フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」(Lot:395T21701PQ)

保存条件： ・イニシャル(無包装開始直後)

・無包装25℃/75%RH、14日間

試験機器： PROUD YS-TR-260FDS II (株式会社湯山製作所)

試験条件： 1錠/包を50包、繰り返し1回

結果

落下試験

保存条件	イニシャル		無包装25℃/75%RH 14日間	
落下位置	最上段	最下段	最上段	最下段
割れ欠け有り	0包	0包	0包	0包
変化なし	50包	50包	50包	50包

<参考>錠剤サイズおよび硬度変化(平均値)

	試験錠数	イニシャル	無包装25℃/75%RH 14日間
直径(mm)	5	6.55	6.62
厚さ(mm)	5	3.11	3.24
重さ(mg)	10	100.4	101.9
硬度(N*/kgf)	5	37/3.8	33/3.4

*: N=0.102kgf換算

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル・無包装25℃/75%RH、14日間保存品のいずれにおいても割れ欠けは認められなかった。

●フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」²⁴⁾**目的**

本製剤について、全自動錠剤分包機使用時の錠剤への影響を確認するため、錠剤落下試験を実施する。

方法

本製剤の無包装品について、以下の保存条件で保管し、全自動錠剤分包機の最上段及び最下段のカセットから落下させ、分包する。

分包後、錠剤を検査し、割れ欠けが生じた錠剤数を計数する。

さらに、参考として落下試験を実施した錠剤の錠剤サイズおよび硬度を測定する。

検 体： フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」(Lot:396T21701PQ)

保存条件： ・イニシャル(無包装開始直後)

・無包装25℃/75%RH、14日間

試験機器： PROUD YS-TR-260FDS II (株式会社湯山製作所)

試験条件： 1錠/包を50包、繰り返し1回

結果落下試験

保存条件	イニシャル		無包装25℃/75%RH 14日間	
落下位置	最上段	最下段	最上段	最下段
割れ欠け有り	0包	0包	0包	0包
変化なし	50包	50包	50包	50包

<参考>錠剤サイズおよび硬度変化(平均値)

	試験錠数	イニシャル	無包装25℃/75%RH 14日間
直径(mm)	5	8.56	8.66
厚さ(mm)	5	3.77	3.94
重さ(mg)	10	199.5	204.7
硬度(N*/kgf)	5	49/5.0	38/3.9

硬度：割線が錠剤硬度計の加圧板と垂直方向になるように錠剤を置いて測定

*：N=0.102kgf換算

結論

本製剤を全自動錠剤分包機で分包したとき、イニシャル・無包装25℃/75%RH、14日間保存品のいずれにおいても割れ欠けは認められなかった。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

痛風、高尿酸血症
がん化学療法に伴う高尿酸血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<痛風、高尿酸血症>

5.1 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

<がん化学療法に伴う高尿酸血症>

5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。

5.3 本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。

5.4 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

<痛風、高尿酸血症>

通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mg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40mg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60mgとする。

<がん化学療法に伴う高尿酸血症>

通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。

2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<痛風、高尿酸血症>

7.1 尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎(痛風発作)が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg 1日1回、投与開始から6週間以降に40mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。[8.4、17.1.1-17.1.3 参照]

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

7.2 本剤は、がん化学療法開始1～2日前から投与を開始すること。

7.3 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

5. 臨床成績

フェブキソスタット製剤の臨床試験成績が以下のとおり報告されている。

1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

2) 臨床薬理試験

該当資料なし

3) 用量反応探索試験

該当資料なし

4) 検証的試験

(1) 有効性検証試験

＜痛風、高尿酸血症＞

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

痛風を含む高尿酸血症患者202例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験を行った。フェブキソスタット10mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量(20、40、60又は80mg^{注)}/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、6及び10週とし、これ以降16週まで用量を維持した。なお、女性患者はプラセボ群1/38例、フェブキソスタット20mg/日群2/43例、フェブキソスタット40mg/日群0/41例、フェブキソスタット60mg/日群1/36例、フェブキソスタット80mg/日群1/41例であった。投与開始後16週時(各群の維持用量まで用量を段階的に増量した期間を含む)に、血清尿酸値が6.0mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)は、下表のとおりであった²⁵⁾。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率

投与群	血清尿酸値 6.0mg/dL以下 達成率	プラセボ群との差
プラセボ(38例)	2.6%	—
20mg/日(43例)	46.5%	43.9%
40mg/日(41例)	82.9%	80.3%
60mg/日(36例)	83.3%	80.7%
80mg/日(41例)	87.8%	85.2%

注) 本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

V. 治療に関する項目

本試験におけるフェブキソスタットの安全性評価対象199例中、副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現頻度は、プラセボ群18.4%(7/38例)、フェブキソスタット20mg/日群23.3%(10/43例)、フェブキソスタット40mg/日群29.3%(12/41例)、フェブキソスタット60mg/日群13.9%(5/36例)、フェブキソスタット80mg/日群29.3%(12/41例)であった。フェブキソスタット群における主な副作用は、フェブキソスタット20mg/日群で痛風関節炎4例(9.3%)、倦怠感2例(4.7%)、フェブキソスタット40mg/日群で痛風関節炎3例(7.3%)、TSH増加2例(4.9%)、フェブキソスタット60mg/日群で痛風関節炎3例(8.3%)、フェブキソスタット80mg/日群で痛風関節炎8例(19.5%)、関節痛2例(4.9%)、四肢不快感2例(4.9%)、ALT増加2例(4.9%)、CK増加2例(4.9%)であった。[7.1参照]

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

痛風を含む高尿酸血症患者244例を対象としたアロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験を行った。フェブキソスタット10mg/日又はアロプリノール100mg/日を12日間投与し、その後、それぞれ40mg/日又は200mg/日に増量し44日間投与した。なお、女性患者はフェブキソスタット群3/122例、アロプリノール群3/121例であった。投与開始後8週の血清尿酸値変化率(主要評価項目)において、フェブキソスタット40mg/日群のアロプリノール200mg/日群に対する非劣性が示された($P < 0.001$: 非劣性マージンは5%)。また、投与開始後8週の血清尿酸値6.0mg/dL以下達成率(副次評価項目)は、フェブキソスタット40mg/日群82.0%、アロプリノール200mg/日群70.0%であった。各投与期間での痛風関節炎の発現割合は下表のとおりであった^{26, 27)}。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率(%)

投与群	血清尿酸初期値(mg/dL)	血清尿酸値変化率 ^{a)} (%)	変化率の群間差 [95%信頼区間] (%)	共分散分析
	平均(標準偏差)	平均(標準偏差)		
アロプリノール 200mg/日 (120例)	8.89 (1.24)	-35.2 (14.7)	-6.24 [-9.65, -2.84]	$P < 0.001^{#)}$
フェブキソスタット 40mg/日 (122例)	8.83 (1.32)	-41.5 (12.1)		

a) 血清尿酸初期値(投与開始前の血清尿酸値)に対する投与開始後8週の血清尿酸値の変化率

#) 非劣性検定におけるP値

痛風関節炎の発現割合

投与群	0～12日以下	12日超6週以下	6週超8週以下
アロプリノール 200mg/日 (121例)	1.7% (100mg/日)	3.3% (200mg/日)	0.8% (200mg/日)
フェブキソスタット 40mg/日 (122例)	1.6% (10mg/日)	6.6% (40mg/日)	3.3% (40mg/日)

()内は当該時期のアロプリノール又はフェブキソスタットの用量

本試験におけるフェブキソスタットの安全性評価対象243例中、副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現頻度は、フェブキソスタット群8.2%(10/122例)、アロプリノール群11.6%(14/121例)であった。フェブキソスタット群における主な副作用は、痛風関節炎4例(3.3%)であった。[7.1参照]

<がん化学療法に伴う高尿酸血症>

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

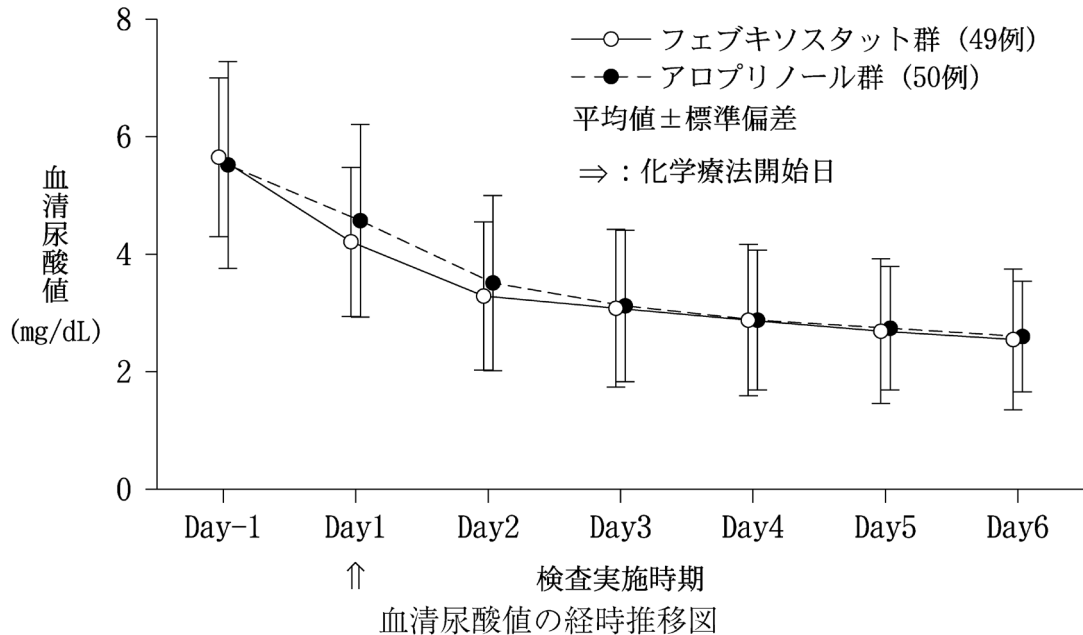
化学療法施行予定の悪性腫瘍患者99例を対象にアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。フェブキシostat 60mg/日又はアロプリノールは300mg/日〔腎機能障害のある患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$) では200mg/日〕を化学療法施行開始24時間前から6日間投与した。投与開始6日後までの血清尿酸値AUC(主要評価項目)は、アロプリノール群に対するフェブキシostat 群の非劣性が示された(非劣性マージンは $150 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$)。また、フェブキシostat 60mg/日の投与により血清尿酸値は投与開始6日後まで経時的に減少した^{28, 29)}。

本試験におけるフェブキシostat 60mg/日の安全性評価対象49例中1例(2.0%)に副作用が認められた。その副作用は、AST増加、ALT増加であった。

投与開始6日後までの血清尿酸値AUC

投与群	血清尿酸値AUC ($\text{mg} \cdot \text{h/dL}$)	群間差 [95%信頼区間]
	最小二乗平均値 ±標準誤差	
アロプリノール 200～300mg/日 (50例)	513.44 ± 13.13	-33.61 [-70.67, 3.45]
フェブキシostat 60mg/日 (49例)	479.82 ± 13.26	

群間差：フェブキシostat 群－アロプリノール群



V. 治療に関する項目

(2) 安全性試験

<痛風、高尿酸血症>

17.1.3 国内長期投与試験

血清尿酸値9.0mg/dL以上の痛風を含む高尿酸血症患者171例を対象とした長期投与試験を実施した。フェブキシostat 10mg/日から投与を開始し、投与開始後3週目にフェブキシostat 20mg/日、投与開始後7週目にフェブキシostat 40mg/日に増量した。投与開始後10週目の血清尿酸値が6.0mg/dLを超えていた場合は投与開始後15週目よりフェブキシostat 60mg/日に増量し、血清尿酸値が6.0mg/dL以下の場合はフェブキシostat 40mg/日を維持した。なお、女性患者はフェブキシostat 40mg/日群5/131例、フェブキシostat 60mg/日群1/40例であった。投与開始後18週、26週、52週で血清尿酸値が6.0mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)は、フェブキシostat 40mg/日群では、それぞれ93.5、91.5、86.4%、また、フェブキシostat 60mg/日群では、それぞれ74.4、71.4、87.5%であった³⁰⁾。

本試験におけるフェブキシostatの安全性評価対象171例中、副作用(臨床検査値の異常を含む)の発現頻度は、フェブキシostat 40mg/日群37.4%(49/131例)、フェブキシostat 60mg/日群35.0%(14/40例)であった。フェブキシostat群における主な副作用(臨床検査値の異常を含む)は、フェブキシostat 40mg/日群で痛風関節炎26例(19.8%)、関節痛7例(5.3%)、四肢痛4例(3.1%)、フェブキシostat 60mg/日群で痛風関節炎9例(22.5%)、関節痛3例(7.5%)、四肢痛3例(7.5%)、四肢不快感2例(5.0%)であった。[7.1参照]

5) 患者・病態別試験

該当資料なし

6) 治療的使用

(1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

(2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キサンチンオキシダーゼ阻害作用(酸化型、還元型)：トピロキソスタット³¹⁾

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

フェブキシソスタットの薬理作用について以下のとおり報告されている。

1) 作用部位・作用機序

18.1 作用機序

18.1.1 フェブキシソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型(Ki値：0.6nmol/L)、還元型(Ki値：3.1nmol/L)をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する(*in vitro*試験)³²⁾。

18.1.2 フェブキシソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する(*in vitro*試験)³²⁾。

2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2.1 血中尿酸低下作用

ラット(正常、高尿酸血症モデル)でフェブキシソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた³³⁾。

18.2.2 尿中尿酸低下作用

ラットでフェブキシソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた³³⁾。

3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

フェブキソスタット製剤の薬物動態について以下のとおり報告されている。

1. 血中濃度の推移

1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

2) 臨床試験で確認された血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性30例に、フェブキソスタットとして10、20、40及び80mg^{注)}を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの薬物動態パラメータは以下のとおりである^{34, 35)}。

用量	薬物動態パラメータ			
	AUC _{inf} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
10mg (N=8)	1537.0 ± 430.9	496.2 ± 166.0	6.2 ± 0.9	1.4 ± 1.1
20mg (N=8)	3296.2 ± 751.9	1088.3 ± 178.9	6.2 ± 1.1	1.3 ± 0.5
40mg (N=8)	7085.2 ± 1341.2	2270.3 ± 866.7	7.3 ± 1.8	1.2 ± 0.8
80mg (N=6)	13300.5 ± 3032.3	3765.3 ± 1008.3	6.9 ± 1.8	1.9 ± 1.0

(平均値 ± 標準偏差)

注) 本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

16.1.2 反復投与

<効能共通>

健康成人男性6例に、フェブキソスタットとして40mgを朝食後に1日1回7日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキソスタット濃度は投与開始後3日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった³⁶⁾。

用量	観察日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0, 24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
40mg/日 (N=6)	1日目	1019.1 ± 343.2	1.8 ± 0.8	3658.5 ± 625.6	6.3 ± 1.6
	7日目	1299.8 ± 312.6	1.5 ± 0.3	4442.1 ± 729.5	8.8 ± 2.2

(平均値 ± 標準偏差)

<痛風、高尿酸血症>

高尿酸血症患者10例にフェブキソスタット10mg/日で2週間、20mg/日を4週間1日1回朝食後に投与したとき、投与開始後6週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁷⁾。

投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0, 24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg (N=10)	541.8 ± 227.8	2.2 ± 1.6	2092.3 ± 463.2	8.2 ± 2.4

(平均値 ± 標準偏差)

<生物学的同等性試験>

●フェブキソスタット錠10mg「サワイ」^{38, 39)}

目的

フェブキソスタット錠10mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号以下、ガイドラインと記載)に準じて、フェブキソスタット錠10mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(フェブキソスタットとして10mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中フェブキソスタット濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、16hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	フェブキソスタット錠10mg「サワイ」(ロット番号:719T1S0628)
標準製剤	フェブリク錠10mg(ロット番号:4113)

評価

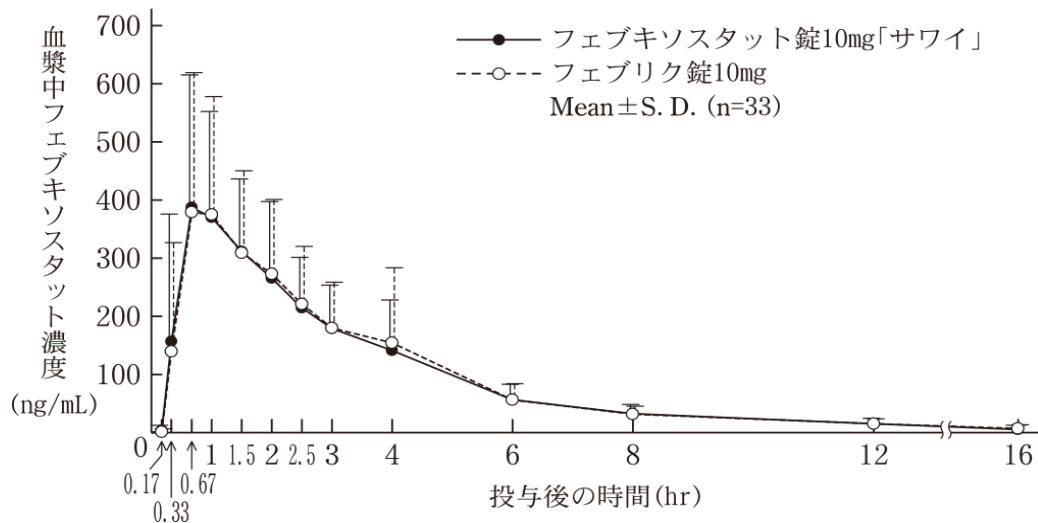
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-16hr} (ng・hr/mL)
フェブキソスタット錠 10mg「サワイ」	504.9±183.1	1.4±1.1	3.9±1.7	1348.5±395.8
フェブリク錠10mg	541.6±162.9	1.6±1.1	4.1±2.0	1368.1±372.3

(Mean±S.D., n=33)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-16hr}	log(0.98)	log(0.95)～log(1.01)
C _{max}	log(0.91)	log(0.81)～log(1.03)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

●フェブキシスタット錠20mg「サワイ」^{38, 40)}

目的

フェブキシスタット錠20mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号以下、ガイドラインと記載)に準じて、フェブキシスタット錠20mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(フェブキシスタットとして20mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中フェブキシスタット濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	フェブキシスタット錠20mg「サワイ」(ロット番号:719T2S2112)
標準製剤	フェブリク錠20mg(ロット番号:D6200)

評価

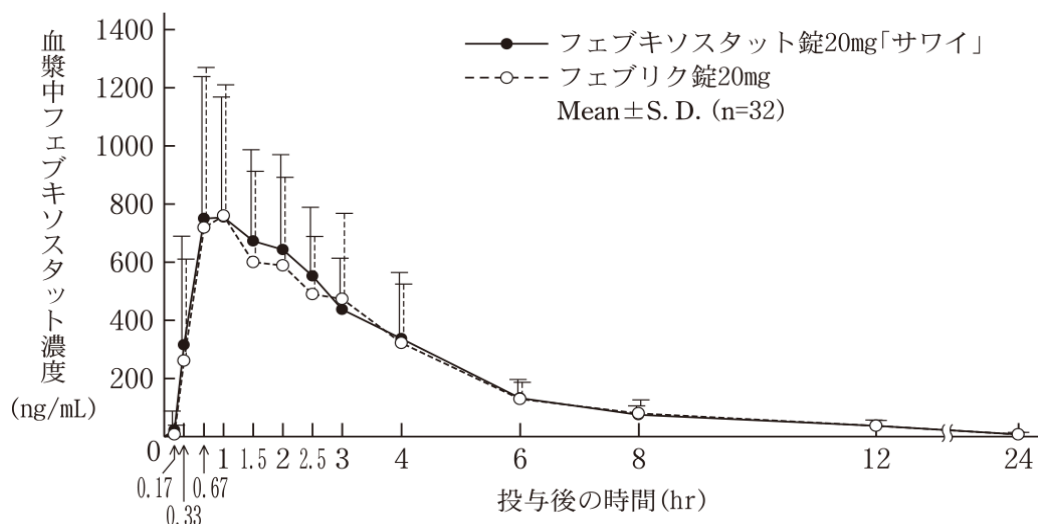
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog(0.80)～log(1.25)の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
フェブキシスタット錠 20mg「サワイ」	1154.3±268.8	1.5±1.0	4.9±2.0	3246.6±603.3
フェブリク錠20mg	1133.4±369.9	2.0±1.5	5.2±1.9	3132.0±644.4

(Mean±S.D., n=32)



	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-24hr}	log(1.04)	log(1.01)～log(1.07)
C _{max}	log(1.05)	log(0.94)～log(1.17)

血漿中濃度ならびにAUC_t、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max}) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準である $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

●フェブキシスタット錠40mg「サワイ」^{38, 41)}

目的

フェブキシスタット錠40mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(令和2年3月19日 薬生薬審発0319第1号以下、ガイドラインと記載) に準じて、フェブキシスタット錠40mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(フェブキシスタットとして40mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与し、血漿中フェブキシスタット濃度を測定する。

採血時点	0、0.17、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	フェブキシスタット錠40mg「サワイ」(ロット番号:719T3S0320)
標準製剤	フェブリク錠40mg(ロット番号:8142)

評価

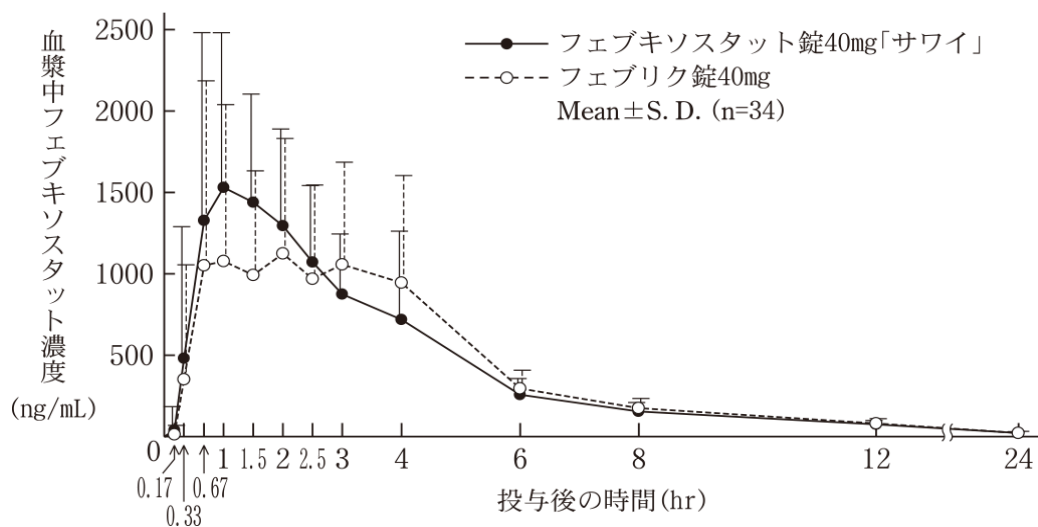
ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびC_{max}の対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれ $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
フェブキシスタット錠 40mg「サワイ」	2332.1±737.1	1.7±1.1	6.0±1.4	6534.1±1645.6
フェブリク錠40mg	2219.0±688.3	2.2±1.2	5.9±1.4	6543.1±1525.7

(Mean±S.D., n=34)



VII. 薬物動態に関する項目

	対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
AUC _{0-24hr}	log (0.99)	log (0.96) ~ log (1.03)
Cmax	log (1.05)	log (0.92) ~ log (1.20)

血漿中濃度ならびにAUC_t、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

結論

得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、Cmax) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

●フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」²¹⁾

16.8 その他

〈フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」〉

フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」は溶出挙動に基づき、フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」と生物学的に同等とみなされた。

●フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」^{42, 43)}

目的

フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」について、治療学的同等性を保証するため、健康成人男性を対象とした薬物動態試験により、標準製剤との生物学的同等性を検証する。

方法

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日 薬食審査発0229第10号以下、ガイドラインと記載) に準じて、フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」と標準製剤を2剤2期のクロスオーバー試験によりそれぞれ1錠(フェブキシスタットとして20mg)健康成人男性に絶食下单回経口投与(水なしで服用及び水で服用*) し、血漿中フェブキシスタット濃度を測定する。

*標準製剤は全て水で服用

採血時点	0、0.17、0.33、0.67、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、24hr
休薬期間	7日間
測定方法	LC/MS法
試験製剤	フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」(ロット番号:719T5S7106)
標準製剤	フェブリック錠20mg(ロット番号:7059)

評価

ガイドラインの判定基準に従い、両製剤のAUC_tおよびCmaxの対数値の平均値の差の90%信頼区間がそれぞれlog (0.80) ~ log (1.25) の範囲内にあるとき、両製剤は生物学的に同等であると判定する。

結果

各製剤1錠投与時の薬物動態パラメータ

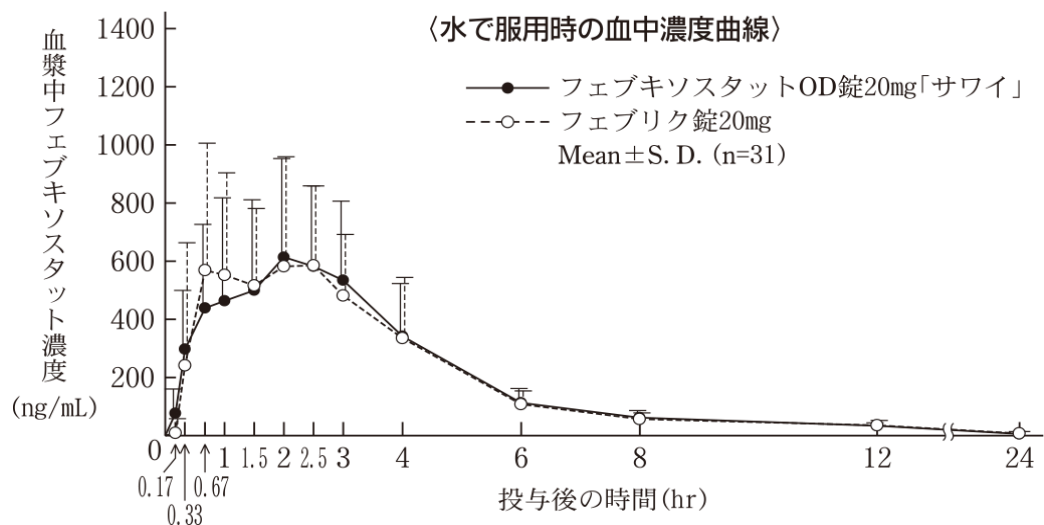
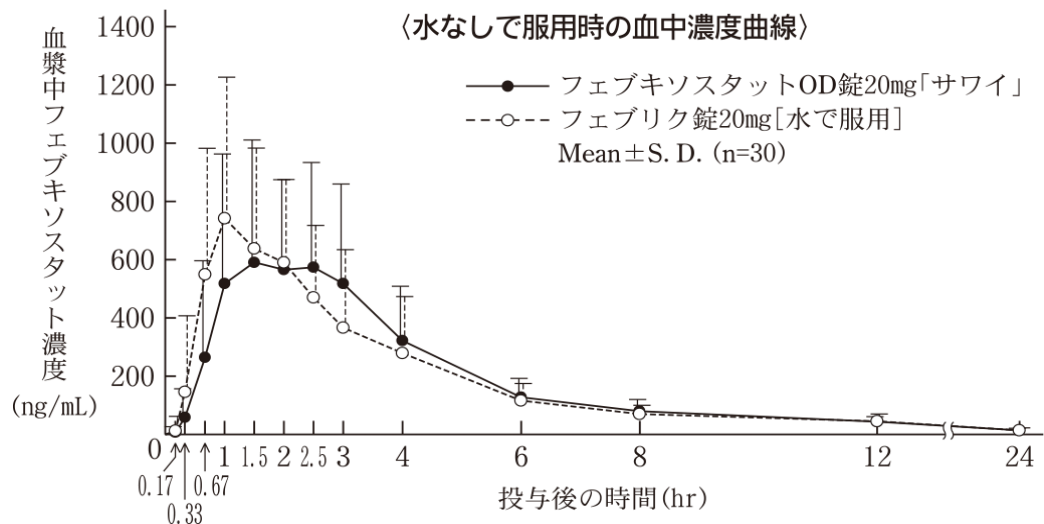
		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
※ 水なし (n=30)	フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」	996.4±316.5	1.8±0.9	7.1±2.8	2976.5±882.6
	フェブリック錠20mg	1081.7±341.9	1.6±0.9	6.9±2.4	2955.6±825.2

VII. 薬物動態に関する項目

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)
水あり (n=31)	フェブキシスタット OD錠20mg「サワイ」	965.7±259.2	2.2±1.0	5.5±2.8	2897.2±699.0
	フェブリク錠20mg	1001.6±320.3	1.8±1.0	5.7±3.0	2899.8±725.9

※フェブリク錠20mgは水で服用

(Mean±S.D.)



		対数値の平均値の差	対数値の平均値の差の90%信頼区間
水なし	AUC _{0-24hr}	log (1.00)	log (0.97) ~ log (1.03)
	Cmax	log (0.92)	log (0.84) ~ log (1.02)
水あり	AUC _{0-24hr}	log (1.00)	log (0.96) ~ log (1.04)
	Cmax	log (0.97)	log (0.88) ~ log (1.07)

血漿中濃度ならびにAUC_t、Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

VII. 薬物動態に関する項目

結論

得られた薬物動態パラメータ(AUC_t、C_{max})の対数値の平均値の差の90%信頼区間は、いずれもガイドラインの基準であるlog(0.80)～log(1.25)の範囲内であったことから、試験製剤と標準製剤は生物学的に同等であると判定した。

3) 中毒域

該当資料なし

4) 食事・併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人24例に制酸剤(5 mL中に水酸化マグネシウム200mg及び水酸化アルミニウム225mgを含有する配合剤)を単回経口投与後にフェブキソスタット80mg^{注)}を単回経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ32及び15%低下した(外国人のデータ)^{44, 45)}。

16.7.2 コルヒチン

健康成人22例にフェブキソスタット40mgを1日1回7日間反復経口投与し、更に4～7日目にコルヒチンを1.2mg/日で1日2回反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0, 24hr}はそれぞれ12及び7%上昇した(外国人のデータ)⁴⁶⁾。

健康成人26例にフェブキソスタット120mg^{注)}を1日1回及びコルヒチンを1.2mg/日で1日2回14日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与後もしくは夕食後投与後のC_{max}はそれぞれ12%低下及び2%上昇した。また、AUC_{0, 24hr}は3%低下した⁴⁶⁾。

16.7.3 インドメタシン

健康成人26例にフェブキソスタット80mg^{注)}を1日1回及びインドメタシン100mg/日で1日2回5日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットのC_{max}は7%低下し、AUC_{0, 24hr}は2%上昇した。また、インドメタシンのC_{max}及びAUC_{0, 24hr}の低下は2%以内であった(外国人のデータ)⁴⁷⁾。

16.7.4 ナプロキセン

健康成人25例にフェブキソスタット80mg^{注)}を1日1回及びナプロキセン1000mg/日を1日2回7日間反復経口投与したとき、ナプロキセンの併用により、フェブキソスタットのC_{max}及びAUC_{0, 24hr}はそれぞれ28及び40%上昇した。一方、フェブキソスタットの併用によるナプロキセンのC_{max}の上昇及びAUC_{0, 24hr}の低下は1%以内であった(外国人のデータ)⁴⁷⁾。

16.7.5 デシプラミン

健康成人18例にフェブキソスタット120mg^{注)}を1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後6日にデシプラミン(国内未承認)25mgを単回経口投与したとき、デシプラミンのC_{max}及びAUC_{inf}はそれぞれ16及び22%上昇した(外国人のデータ)⁴⁸⁾。

16.7.6 ワルファリンナトリウム

健康成人13例にフェブキソスタット120mg^{注)}とワルファリンナトリウム(国内未承認)(用量はINRを基準に設定)を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-及びS-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0, 24hr}の上昇は5%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化(INR_{max}の上昇、INR_{mean, 24h}の低下及び第Ⅶ因子活性平均値の上昇)は7%以内であった(外国人のデータ)⁴⁹⁾。

健康成人27例にフェブキソスタット80mg^{注)}とワルファリンナトリウム(国内未承認)(用量はINRを基準に設定)を1日1回14日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンのC_{max}及びAUC_{0, 24hr}の低下は2%以内であった。また、S-ワルファリンのC_{max}の低下及びAUC_{0, 24hr}の上昇は1%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化(INR_{max}とINR_{mean, 24h}の低下及び第Ⅶ因子活性平均値の上昇)は4%以内であった(外国人のデータ)⁴⁹⁾。

16.7.7 ヒドロクロチアジド

健康成人33例にフェブキソスタット80mg^{注)}とヒドロクロチアジド50mgを単回経口投与したとき、フェブキソスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の上昇は4%以内であった(外国人のデータ)⁵⁰⁾。

16.7.8 テオフィリン

健康成人23例にフェブキソスタット80mg^{注)}を1日1回7日間反復経口投与し、投与開始後5日にテオフィリン400mgを単回経口投与したとき、テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{inf} の上昇は5%以内であった(外国人のデータ)⁵¹⁾。

16.7.9 ロシグリタゾン

健康成人36例にフェブキソスタット120mg^{注)}を1日1回9日間反復経口投与し、投与開始後5日にロシグリタゾン(国内未承認)4mgを単回経口投与したとき、ロシグリタゾンの C_{max} の低下及び AUC_{inf} の上昇は6%以内であった⁵²⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

VII. -4. 及びVIII. -7. 参照

2. 薬物速度論的パラメータ.....

1) 解析方法

該当資料なし

2) 吸収速度定数

該当資料なし

3) 消失速度定数

●フェブキソスタット錠10mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(フェブキソスタットとして10mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{38, 39)}

0.206±0.079hr⁻¹

●フェブキソスタット錠20mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(フェブキソスタットとして20mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{38, 40)}

0.163±0.061hr⁻¹

●フェブキソスタット錠40mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(フェブキソスタットとして40mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{38, 41)}

0.121±0.027hr⁻¹

●フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」を健康成人男子に1錠(フェブキソスタットとして20mg)空腹時単回経口投与した場合の消失速度定数^{42, 43)}

[水なし]0.111±0.043hr⁻¹、[水あり]0.164±0.084hr⁻¹

4) クリアランス

該当資料なし

5) 分布容積

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

1) 解析方法

該当資料なし

2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例に、フェブキシソスタット40mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ はそれぞれ28及び18%低下した³⁴⁾。

投与群	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$AUC_{\inf}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下投与 (N=16)	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
食後投与 (N=16)	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5

(平均値±標準偏差)

5. 分布

1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

3) 乳汁への移行性

＜参考＞動物実験(ラット)で本剤が乳汁中に移行することが報告されている⁵³⁾。

4) 髄液への移行性

該当資料なし

5) その他の組織への移行性

該当資料なし

6) 血漿蛋白結合率

16.3.1 蛋白結合率

フェブキシソスタット(0.4～10 μ g/mL添加時)のヒト血漿蛋白結合率は97.8～99.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった(*in vitro*試験)⁵⁴⁾。

6. 代謝

1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

フェブキシスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された⁵⁵⁾。フェブキシスタットのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4/5に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキシスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40 μ mol/Lであった(ヒト肝ミクロソームを用いた*in vitro*試験)^{54, 56)}。

フェブキシスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を誘導しなかった(ヒト初代肝細胞を用いた*in vitro*試験)⁵⁶⁾。

2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

VII. -6. -1) 参照

3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性24例にフェブキシスタットとして10、20、40mgを絶食下单回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキシスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1～3.8%及び2.2～3.9%であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキシスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7～49.7%及び49.0～51.6%であった³⁴⁾。

16.5.2 健康成人男性6例に¹⁴C-フェブキシスタットとして80mg^{注)}を含有する液剤を、絶食下单回経口投与したとき、投与後4時間までの血漿中総放射能に対するフェブキシスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ83.8～95.8%及び2.3～6.8%であった。投与後48時間までのフェブキシスタットの尿中排泄率(投与量に対する割合、以下同様)は1.1～3.5%、投与後120時間までの糞中排泄率は7.8～15.8%であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後216時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ49.1及び44.9%であった(外国人のデータ)⁵⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

除去されないと思われる。²⁾

VII. 薬物動態に関する項目

10. 特定の背景を有する患者

16. 6. 1 腎機能低下患者

軽度(5例)及び中等度(7例)の腎機能低下患者にフェブキシソスタット20mgを1日1回朝食後に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における軽度腎機能低下群のフェブキシソスタットの C_{max} は腎機能正常群(9例)と変わらなかったが、 $AUC_{0,24hr}$ は腎機能正常群に比較して53%増加した。中等度腎機能低下群の C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は腎機能正常群に比較して、それぞれ26及び68%増加した⁵⁷⁾。

軽度(6例)、中等度(7例)及び重度(7例)の腎機能低下患者にフェブキシソスタット80mg^{注)}を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日におけるフェブキシソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は、腎機能正常群(11例)に比較して軽度、中等度、重度腎機能低下群でそれぞれ41及び48%、2及び48%、4及び76%上昇した(外国人のデータ)⁵⁸⁾。
[9.2.1参照]

16. 6. 2 肝機能低下患者

軽度(8例)及び中等度(8例)の肝機能低下患者(Child-Pugh A、B)にフェブキシソスタット80mg^{注)}を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキシソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は、肝機能正常群(11例)と比較してそれぞれ24及び30%上昇した。また、中等度肝機能低下群の C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ はそれぞれ53及び55%上昇した(外国人のデータ)⁵⁹⁾。[9.3参照]

16. 6. 3 高齢者

高齢者(65歳以上、24例)と若年者(18~40歳、24例)にフェブキシソスタット80mg^{注)}を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は若年者に対してそれぞれ1%低下及び12%上昇した(外国人のデータ)⁶⁰⁾。

16. 6. 4 女性

フェブキシソスタット80mg^{注)}を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における女性被験者群(24例)の C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は男性被験者群(24例)に比較してそれぞれ24及び12%高かった(外国人のデータ)⁶⁰⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由……………
設定されていない

2. 禁忌内容とその理由……………

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者[10.1参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………
V. -2. 参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………
V. -4. 参照

5. 重要な基本的注意とその理由……………

8. 重要な基本的注意
- <効能共通>
- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.1参照]
 - 8.2 本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。
 - 8.3 心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキシソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること。[15.1参照]
- <痛風、高尿酸血症>
- 8.4 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎(痛風発作)発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎(痛風発作)を増悪させるおそれがある。本剤投与前に痛風関節炎(痛風発作)が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。
また、本剤投与中に痛風関節炎(痛風発作)が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。[7.1参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………

- 1) 合併症・既往歴等の患者
設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16. 6. 1参照]

3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16. 6. 2参照]

4) 生殖能を有する者

設定されていない

5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験(ラット)における出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験)の12mg/kg/日(60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の11.1倍)以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48mg/kg/日(60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の39.3倍)で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている⁵³⁾。

7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

7. 相互作用

1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌(併用しないこと)		
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン) [2.2参照]	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬 剤 名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及びHIV患者においてジダノシンのC _{max} 及びAUCが上昇することがアロプリノール(類薬)で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 過敏症(頻度不明)

全身性皮疹、発疹などの過敏症があらわれることがある。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
頻度 種類	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		白血球数減少	血小板数減少、貧血
内分泌系		TSH増加	
神経系		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠	頭痛、味覚異常
心臓		心電図異常	動悸
胃腸		下痢、腹部不快感、悪心、腹痛	
肝・胆道系	肝機能検査値異常 (AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加等)		
皮膚		発疹、そう痒症、紅斑	蕁麻疹、脱毛
筋骨格系	関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK増加、筋肉痛	
腎及び尿路		β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、頻尿	尿量減少
その他		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP増加、血中カリウム増加	浮腫

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈OD錠〉

14.1.2 本剤は舌の上のにせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たまゝの状態では、水なしで服用させないこと。

12. その他の注意

1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象とした二重盲検非劣性試験において、主要評価項目(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント)についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ4.3% (134/3,098例)、3.2% (100/3,092例)でありフェブキソスタット群で高かった(ハザード比[95%信頼区間]: 1.34[1.03, 1.73])。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった(フェブキソスタット群2.7% (83/3,098例)、アロプリノール群1.8% (56/3,092例))。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ7.8% (243/3,098例)、6.4% (199/3,092例)でありフェブキソスタット群で高かった(ハザード比[95%信頼区間]: 1.22[1.01, 1.47])。[8.3参照]

2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

げっ歯類を用いた104週間投与によるがん原性試験において、最高用量群(ラット24mg/kg/日[60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約25(雄)及び26(雌)倍]、マウス18.75mg/kg/日[60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約4(雄)及び12(雌)倍])の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの18.75mg/kg/日(雌)及びラットの24mg/kg/日(雄)に膀胱腫瘍(移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌)の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった⁶¹⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

フェブキシソスタットの非臨床試験成績について以下のとおり報告されている。

1. 薬理試験

1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

2) 安全性薬理試験

該当資料なし

3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

4) がん原性試験

該当資料なし

5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

6) 局所刺激性試験

該当資料なし

7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

	規制区分
製剤	処方箋医薬品 ^{注)}
有効成分	該当しない

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

痛風・高尿酸血症でフェブキソスタット錠/OD錠「サワイ」を服用される患者さんへ(**X III.** - 2. 参照)

がん化学療法に伴いフェブキソスタット錠/OD錠「サワイ」を服用される患者さんへ(**X III.** - 2. 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：フェブリク錠10mg/錠20mg/錠40mg

同効薬：キサンチンオキシダーゼ阻害作用(酸化型、還元型)：トピロキソスタット³¹⁾

7. 国際誕生年月日

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………

●フェブキシスタット錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00136000

薬価基準収載年月日：2022年6月17日

販売開始年月日：2022年6月17日

●フェブキシスタット錠20mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00137000

薬価基準収載年月日：2022年6月17日

販売開始年月日：2022年6月17日

●フェブキシスタット錠40mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00138000

薬価基準収載年月日：2022年6月17日

販売開始年月日：2022年6月17日

●フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00118000

薬価基準収載年月日：2022年6月17日

販売開始年月日：2022年6月17日

●フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」

製造販売承認年月日：2022年2月15日、承認番号：30400AMX00119000

薬価基準収載年月日：2022年6月17日

販売開始年月日：2022年6月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……………

承認年月日：2022年5月25日

効能又は効果内容：「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能又は効果を追加した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……………

該当しない

11. 再審査期間……………

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報……………

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

製品名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT番号	レセプト電算処理 システム用コード
フェブキシスタット 錠10mg「サワイ」	3949003F1104	3949003F1104	129115501	622911501
フェブキシスタット 錠20mg「サワイ」	3949003F2100	3949003F2100	129116201	622911601
フェブキシスタット 錠40mg「サワイ」	3949003F3107	3949003F3107	129117901	622911701
フェブキシスタット OD錠10mg「サワイ」	3949003F4049	3949003F4049	129118601	622911801
フェブキシスタット OD錠20mg「サワイ」	3949003F5045	3949003F5045	129119301	622911901

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献……………
- 1) 高折修二他監訳, グッドマン・ギルマン薬理書, 第12版, 廣川書店, 2013, p. 1277-1278.
- 2) 平田純生他編, 透析患者への投薬ガイドブック 慢性腎臓病(CKD)の薬物治療, 改訂3版, じほう, 2017, p. 236-238.
- 3) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
- 4) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
- 5) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 6) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 7) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 8) 沢井製薬(株) 社内資料[加速試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 9) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 10) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 11) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
- 12) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
- 13) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
- 14) 沢井製薬(株) 社内資料[安定性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 15) 沢井製薬(株) 社内資料[無包装下の安定性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 16) 沢井製薬(株) 社内資料[PTP包装品(ピロー包装なし)の安定性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 17) 沢井製薬(株) 社内資料[分割後の安定性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 18) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
- 19) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 20) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 21) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
- 22) 沢井製薬(株) 社内資料[溶出試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 23) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
- 24) 沢井製薬(株) 社内資料[自動分包機錠剤落下試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 25) プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験(痛風を含む高尿酸血症患者)(フェブリック錠: 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.33)
- 26) アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験(痛風を含む高尿酸血症患者)①(フェブリック錠: 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.35a)
- 27) アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験(痛風を含む高尿酸血症患者)②(フェブリック錠: 2011年1月21日承認、審査報告書)
- 28) Tamura, K. et al. : Int. J. Clin. Oncol., 2016 ; 21(5) : 996-1003
- 29) アロプリノール対照非盲検無作為化比較試験(フェブリック錠: 2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 30) 長期投与試験(痛風を含む高尿酸血症患者)(フェブリック錠: 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.40)

- 31) 薬剤分類情報閲覧システム<<https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/>>
(2021/12/24 アクセス)
- 32) Takano, Y. et al. : Life Sci., 2005 ; 76(16) : 1835-1847
- 33) 血中及び尿中尿酸低下作用(ラット)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.2.2.2)
- 34) 血漿中濃度及び排泄(健康成人、単回)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 35) 血漿中濃度(健康成人、単回)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 36) 血漿中濃度(健康成人、反復)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.8)
- 37) 血漿中濃度(高尿酸血症患者、反復)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.31)
- 38) 永田淑子他, 新薬と臨牀, 71(4), 387(2022)
- 39) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
- 40) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 41) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 42) 竹内譲他, 新薬と臨牀, 71(4), 373(2022)
- 43) 沢井製薬(株) 社内資料[生物学的同等性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 44) Khosravan, R. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2008 ; 65(3) : 355-363
- 45) 薬物相互作用(制酸剤)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.20)
- 46) 薬物相互作用(コルヒチン)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.18, 2.7.6.19)
- 47) Khosravan, R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2006 ; 46(8) : 855-866
- 48) 薬物相互作用(デシプラミン)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.16)
- 49) 薬物相互作用(ワルファリン)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.23, 2.7.6.24)
- 50) Grabowski, B. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol., 2010 ; 70(1) : 57-64
- 51) 薬物相互作用(テオフィリン)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.25)
- 52) 薬物相互作用(ロシグリタゾン)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.26)
- 53) 生殖発生毒性(ラット)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.6.6)
- 54) Mukoyoshi, M. et al. : Xenobiotica, 2008 ; 38(5) : 496-510
- 55) Grabowski, B. A. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2011 ; 51(2) : 189-201
- 56) 代謝(ヒト)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.2.1)
- 57) 血漿中濃度(腎機能低下患者、反復)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.3, 2.7.6.13)
- 58) Mayer, M. D, et al. : Am. J. Ther., 2005 ; 12(1) : 22-34
- 59) Khosravan, R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2006 ; 46(1) : 88-102
- 60) Khosravan, R. et al. : J. Clin. Pharmacol., 2008 ; 48(9) : 1014-1024
- 61) がん原性(マウス、ラット)(フェブリク錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.6.5)
- 62) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
- 63) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 64) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 65) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」
- 66) 沢井製薬(株) 社内資料[粉碎後の安定性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」
- 67) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊懸濁及び通過性試験] フェブキシスタット錠10mg「サワイ」
- 68) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊懸濁及び通過性試験] フェブキシスタット錠20mg「サワイ」
- 69) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊懸濁及び通過性試験] フェブキシスタット錠40mg「サワイ」
- 70) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊懸濁及び通過性試験] フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」

X I. 文献

71) 沢井製薬(株) 社内資料[崩壊懸濁及び通過性試験] フェブキシスタットOD錠20mg「サワイ」

2. その他の参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申),平成11年8月20日”西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
2. 海外における臨床支援情報

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

1) 粉砕

●フェブキソスタット錠10mg「サワイ」⁶²⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ*
719T1S0628	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状	1回
定量試験	3回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験※
イニシャル	白色の粉末	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし 99.8
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし 99.1

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

●フェブキソスタット錠20mg「サワイ」⁶³⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T2S2112	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状	1回
定量試験	3回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験※
イニシャル	白色の粉末	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし 99.9
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし 99.5

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

●フェブキシソスタット錠40mg「サワイ」⁶⁴⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T3S0320	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状	1回
定量試験	3回

結果

試験項目 保存条件・期間	性状	定量試験※
イニシャル	白色の粉末	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし 99.7
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし 99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

●フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」⁶⁵⁾

フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」は、フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」とすべての組成比が同一(有効成分及び各添加剤の含有比率が同じ)であるため、フェブキソスタットOD錠10mg「サワイ」の粉砕後の安定性試験は、フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」の試験結果を適用する。

●フェブキソスタットOD錠20mg「サワイ」⁶⁶⁾

目的

本製剤の粉砕後の安定性を確認するため試験を実施する。

方法

本製剤を粉砕し、下記条件で保存する。保存した製剤について以下の試験を実施、結果について「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会)を参考に作成した評価分類基準^{B)}に従い評価する。

試験検体及び保存条件

ロット番号	保存条件	
719T5S7106	室温	25℃/60%RH、遮光、開放シャーレ*
	光	25℃/60%RH、白色蛍光ランプ(4000lx)、開放シャーレ*

*：通気性を確保し異物混入を防ぐ程度にポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆う

試験項目及び試験回数

試験項目	試験回数
性状	1回
定量試験	3回

結果

試験項目	性状	定量試験※
保存条件・期間		
イニシャル	白色の粉末	100.0
室温(13週)	変化なし	変化なし 99.3
光(総照度60万lx・hr)	変化なし	変化なし 99.4

※：イニシャルを100としたときの含有率(%)、平均値

B) 評価分類基準

【性状】

分類	評価基準
変化なし	外観上の変化を、ほとんど認めない場合
変化あり	形状変化や色調変化が認められる場合

【定量試験】

分類	評価基準
変化なし	含量低下が3%未満の場合
変化あり(規格内)	含量低下が3%以上で、規格値内の場合
変化あり(規格外)	規格値外の場合

参考文献

(社)日本病院薬剤師会“錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申), 平成11年8月20日”西岡豊他. 錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性情報. 改訂6版, 医薬ジャーナル社, 2009, p441-444

2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

●フェブキシソスタット錠10mg「サワイ」⁶⁷⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	719T1S0628
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5分後	錠剤は崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約5.8	

●フェブキシソスタット錠20mg「サワイ」⁶⁸⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	719T2S2112
試験回数	1回

結果

崩壊・懸濁状態	5 分後	錠剤は崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約5.8	

●フェブキシスタット錠40mg「サワイ」⁶⁹⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 5分間放置後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr.(外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	719T3S0320
試験回数	1 回

結果

崩壊・懸濁状態	5 分後	錠剤は崩壊し、転倒混和により懸濁液となった。
チューブ通過性	通過した。	
チューブ通過液のpH	約6.1	

●フェブキシスタットOD錠10mg「サワイ」⁷⁰⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 錠剤崩壊後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィード栄養カテーテル[120cm、8Fr.(外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	719T4S0304
試験回数	1 回

結果

崩壊・懸濁状態	錠剤は30秒以内に崩壊し、転倒混和により懸濁液となったが、沈殿物が確認された。
チューブ通過性	通過した。 ただし、チューブに沈殿物の付着が認められる場合があるので注意が必要である。
チューブ通過液のpH	約6.0

●フェブキシソタットOD錠20mg「サワイ」⁷¹⁾

目的

本剤の崩壊・懸濁性及び懸濁後のチューブ通過性を評価するため、試験を実施する。

方法

1. 本剤を1錠、シリンジにとり(ピストン部を抜き取り、錠剤を入れてピストン部を戻す)、お湯(約55℃)20mLを吸い取る。
2. 錠剤崩壊後シリンジを15回転倒混和し、崩壊・懸濁状態を確認する。
崩壊しない場合、5分毎に同様の操作を繰り返す。(最大20分まで)
3. シリンジ内の液をチューブに注入し、水20mLでフラッシュ後、通過状態を観察する。

使用器具

シリンジ：テルモカテーテルチップシリンジ 20mL

チューブ：ジェイフィールド栄養カテーテル[120cm、8Fr. (外径2.7mm)]

ロット番号及び試験回数

ロット番号	719T5S7106
試験回数	1 回

結果

崩壊・懸濁状態	錠剤は30秒以内に崩壊し、転倒混和により懸濁液となったが、沈殿物が確認された。
チューブ通過性	通過した。 ただし、チューブに沈殿物の付着が認められる場合があるので注意が必要である。
チューブ通過液のpH	約6.2

2. その他の関連資料

患者さん向け資料

- ・痛風・高尿酸血症でフェブキソスタット錠/OD錠「サワイ」を服用される患者さんへ

痛風・高尿酸血症で

フェブキソスタット錠/OD錠「サワイ」を服用される患者さんへ

体の中で尿酸をつくる酵素の働きをおさえ、血液中の尿酸の濃度（尿酸値）を下げるお薬です。

このお薬は、少量から服用を開始し、徐々に量を増やしていきます

痛風発作は、尿酸値が高いときだけでなく、お薬を飲み始めて尿酸値が急激に下がったときにも起こりやすくなります。

このお薬を飲み始めるときは、尿酸値をゆっくり下げるために、少量から開始して徐々に量を増やしていきます。

ご自身の判断でお薬の量を変更したり、服用を中止したりせず、医師の指示どおりに、決められた量の服用を続けましょう。

▶お薬の増やし方の例

1日10mg → 1日20mg → 通常量 1日40mg → 最大 1日60mg

OD錠の飲み方

OD錠は口の中で溶けるため、水なしでも服用できます。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないようにしてください。

普通のお薬と同じように水で服用することもできます。どちらの飲み方でも、効きめは変わりません。

痛風や高尿酸血症の治療は、継続することが大切です。医師の指示どおりに定期的に受診し、根気よく治療を続けましょう。

ウラ面もお読みください

GUFEBU01PV01 沢井製薬株式会社 2022年6月⑩10

痛風発作が起こっても、お薬はそのまま飲み続けましょう

お薬を飲んでいても、痛風発作が起こることがあります。痛風発作が起こっているときに、尿酸値を下げるお薬の服用を急にやめると、かえって発作がひどくなる場合があります。

このお薬を服用中に痛風発作が起こっても、**ご自身の判断でお薬の量を変更したり、服用を中止したりせず、そのまま飲み続けてください。**痛風発作の症状によっては、関節の炎症や痛みをおさえるお薬が処方されます。発作が起こった場合は医師の診察を受けましょう。

次にあてはまる方は服用前に必ず医師または薬剤師に相談してください

- ☐ これまでに、お薬を使用して発疹やかゆみなどのアレルギー症状があらわれたことがある
- ☐ メルカプトリン水和物またはアザチオプリンを服用している
- ☐ 現在、他に使用しているお薬（薬局・薬店で買ったお薬を含む）などがある
- ☐ 肝臓や腎臓の病気がある
- ☐ 妊娠中または妊娠の可能性がある、授乳中である

その他、服用中は次のようなことに気をつけてください

- 飲み忘れた場合は、気がついたときにできるだけ早く1回分を飲んでください。ただし、次の服用時間が近い場合は、忘れた分は飲まないで1回分とばしてください。決して2回分を一度に飲まないでください。
- 次のような症状があらわれた場合は、服用をやめて、すぐに医師の診察を受けてください。
 - ・全身のだるさ、食欲低下、皮膚や白目が黄色くなるなど
 - ・全身の皮疹や発疹など

このほかにも気になる症状やわからないことがある場合は医師または薬剤師に相談してください。

- ・がん化学療法に伴いフェブキソスタット錠/OD錠「サワイ」を服用される患者さんへ

がん化学療法に伴い

フェブキソスタット錠/OD錠「サワイ」を服用される患者さんへ

体の中で尿酸をつくる酵素の働きをおさえ、尿酸がつくられないようにするお薬です。

がん化学療法に伴い血液中の尿酸の量が増えるのを防ぎます。

このお薬は、がん化学療法を開始する1～2日前から飲み始めます

がん化学療法による高尿酸血症を防ぐために、がん化学療法を開始する1～2日前から開始5日目まで、60mgを1日1回服用します。

お薬を服用する期間は、尿酸値の状況や患者さんの体の状態によって、変更されることもあります。

医師の指示どおりに正しく服用しましょう。

1日1回 60mg

がん化学療法開始 1～2日前から服用開始

がん化学療法開始 5日目まで服用

状態に応じて服用期間を延長することもあります

OD錠の飲み方

OD錠は口の中で溶けるため、水なしでも服用できます。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないようにしてください。

普通のお薬と同じように水で服用することもできます。どちらの飲み方でも、効きめは変わりません。

ウラ面もお読みください

GUFEBU02PV01 沢井製薬株式会社 2022年6月⑩5

次にあてはまる方は服用前に必ず医師または薬剤師に相談してください

- ☐ これまでに、お薬を使用して発疹やかゆみなどのアレルギー症状があらわれたことがある
- ☐ メルカプトリン水和物またはアザチオプリンを服用している
- ☐ 現在、他に使用しているお薬（薬局・薬店で買ったお薬を含む）などがある
- ☐ 肝臓や腎臓の病気がある
- ☐ 妊娠中または妊娠の可能性がある、授乳中である

服用中は次のようなことに気をつけてください

飲み忘れた場合…

化学療法開始前 医師に相談し、指示に従ってください。

化学療法開始後 気がついたときにできるだけ早く1回分を飲んでください。ただし、次の服用時間が近い場合は、忘れた分は飲まないで1回分とばしてください。決して2回分を一度に飲まないでください。

次のような症状があらわれた場合は、医師または薬剤師に相談してください。

- ・関節の痛み
- ・手足の不快感
- ・手足の痛み
- ・下痢
- ・倦怠感（だるさ）
- ・関節の違和感やむずむず感（痛風発作の初期症状） など

まれに、次のような症状があらわれる可能性があります。症状に気づいた場合は、服用をやめて、すぐに医師の診察を受けてください。

- ・全身のだるさ、食欲低下、皮膚や白目が黄色くなるなど
- ・全身の皮疹や発疹など

このほかにも気になる症状やわからないことがある場合は医師または薬剤師に相談してください。

注) 当説明書は変更・改訂される場合があります。

