

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

フェブキソスタット錠10mg「ニプロ」

フェブキソスタット錠20mg「ニプロ」

フェブキソスタット錠40mg「ニプロ」

Febuxostat Tablets

剤 形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	フェブキソスタット錠 10mg「ニプロ」 1 錠中 フェブキソスタット 10mg フェブキソスタット錠 20mg「ニプロ」 1 錠中 フェブキソスタット 20mg フェブキソスタット錠 40mg「ニプロ」 1 錠中 フェブキソスタット 40mg
一 般 名	和名：フェブキソスタット（JAN） 洋名：Febuxostat（JAN）
製造販売承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 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：ニプロ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro.co.jp/

本 IF は 2022 年 8 月改訂の電子添付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―

(2020年4月改訂)

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（<https://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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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を利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。

目 次

I. 概要に関する項目	5. 臨床成績	16
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的特性	1	
3. 製品の製剤学的特性	1	
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	
6. RMPの概要	2	
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 一般名	2. 薬理作用	20
3. 構造式又は示性式	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	1. 血中濃度の推移	21
5. 化学名（命名法）又は本質	2. 薬物速度論的パラメータ	26
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
	4. 吸収	26
	5. 分布	26
	6. 代謝	27
	7. 排泄	27
	8. トランスポーターに関する情報	28
	9. 透析等による除去率	28
	10. 特定の背景を有する患者	28
	11. その他	29
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	1. 警告内容とその理由	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由	30
3. 有効成分の確認試験法，定量法	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30
IV. 製剤に関する項目	5. 重要な基本的注意とその理由	30
1. 剤形	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
2. 製剤の組成	7. 相互作用	32
3. 添付溶解液の組成及び容量	8. 副作用	33
4. 力価	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
5. 混入する可能性のある夾雑物	10. 過量投与	34
6. 製剤の各種条件下における安定性	11. 適用上の注意	35
7. 調製法及び溶解後の安定性	12. その他の注意	35
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	IX. 非臨床試験に関する項目	
9. 溶出性	1. 薬理試験	36
10. 容器・包装	2. 毒性試験	36
11. 別途提供される資材類	X. 管理的事項に関する項目	
12. その他	1. 規制区分	37
	2. 有効期間	37
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果		
2. 効能又は効果に関連する注意		
3. 用法及び用量		
4. 用法及び用量に関連する注意		

3. 包装状態での貯法	37	14. 保険給付上の注意	38
4. 取扱い上の注意	37		
5. 患者向け資材	37	X I. 文献	
6. 同一成分・同効薬	37	1. 引用文献	39
7. 国際誕生年月日	37	2. その他の参考文献	40
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	37	X II. 参考資料	
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	38	1. 主な外国での発売状況	41
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容	38	2. 海外における臨床支援情報	41
11. 再審査期間	38	X III. 備考	
12. 投薬期間制限に関する情報	38	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	42
13. 各種コード	38	2. その他の関連資料	47

略語表

略語	略語内容
ALT	alanine aminotransferase:アラニンアミノトランスフェラーゼ (=GPT)
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=GOT)
AUC	area under curve : 吸収曲線下面積
CK (CPK)	creatine kinase : クレアチンキナーゼ (creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ)
C _{max}	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein : C 反応性蛋白 [質]
CYP	cytochrome P450 (シトクロム P450)
FDA	Food and Drug Administration of the United States : 米国食品医薬品局
γ -GTP	gamma-glutamyl transpeptidase : γ グルタミルトランスペプチダーゼ
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全症ウイルス (エイズウイルス)
INR	international normalized ratio : 国際標準化比
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデムマススペクトロメトリー
RMP	Risk Management Plan : 医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation : 標準偏差
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	Time to reach maximum in plasma : 最高血漿中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェブキソスタットは、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り、本邦では2011年に上市されている。

1錠中にフェブキソスタットをそれぞれ10mg、20mg及び40mg含有するフェブキソスタット錠10mg「ニプロ」、同錠20mg「ニプロ」及び同錠40mg「ニプロ」は、ニプロ株式会社が初の後発医薬品として開発を企画し、薬食発1121第2号（平成26年11月21日）に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2022年2月に承認を取得、2022年6月に販売を開始した。

2. 製品の治療学的特性

○フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型（ K_i 値：0.6nmol/L）、還元型（ K_i 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）¹⁾。

○フェブキソスタットは、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）¹⁾。

○臨床的には、痛風、高尿酸血症に有用性が認められている。

○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。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

○錠剤の両面に「一般名」・「含量」・「屋号」のレーザー印字を施した。

○PTPシートには、表面の1錠ごとに「一般名」・「含量」を表示し、裏面の1錠ごとに、「一般名」・「含量」・「屋号」・「GS1コード」を表示した。

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材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル・参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	
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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

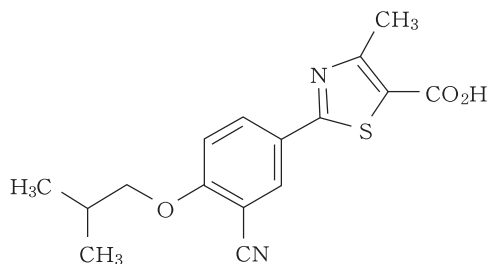
1. 販売名

- (1) 和 名 : フェブキソスタット錠 10mg 「ニプロ」
フェブキソスタット錠 20mg 「ニプロ」
フェブキソスタット錠 40mg 「ニプロ」
- (2) 洋 名 : Febuxostat Tablets
- (3) 名称の由来 : 有効成分であるフェブキソスタットに剤形及び含量を記載し、社名である「ニプロ」を付した。

2. 一般名

- (1) 和 名(命名法) : フェブキソスタット (JAN)
- (2) 洋 名(命名法) : Febuxostat (JAN)
- (3) ステム (stem) : enzyme inhibitors : -stat

3. 構造式又は示性式



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

該当資料なし

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、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

(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

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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 (臭化カリウム錠剤法)

(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

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	性 状	外形・大きさ		
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
フェブキソスタット 錠 10mg 「ニプロ」	白色～微黄色のフィルムコーティング錠			
		7.1	3.2	132
フェブキソスタット 錠 20mg 「ニプロ」	白色～微黄色の割線入りフィルムコーティング錠			
		7.1	3.2	132
フェブキソスタット 錠 40mg 「ニプロ」	白色～微黄色の割線入りフィルムコーティング錠			
		9.0	4.0	261

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(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

販 売 名	有効成分	添 加 剤
フェブキソスタット 錠 10mg 「ニプロ」	1 錠中 フェブキソスタット 10mg	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、 クロスカルメロースナトリウム、ヒドロ キシプロピルセルロース、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロメロース、マクロ ゴール 6000、酸化チタン、カルナウバ ロウ
フェブキソスタット 錠 20mg 「ニプロ」	1 錠中 フェブキソスタット 20mg	

販 売 名	有効成分	添 加 剤
フェブキシスタット錠 40mg 「ニプロ」	1 錠中 フェブキシスタット 40mg	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、 クロスカルメロースナトリウム、ヒドロ キシプロピルセルロース、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロメロース、マクロ ゴール 6000、酸化チタン、カルナウバ ロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

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

加速試験

試験条件：40±1℃、75±5%RH

①フェブキシスタット錠 10mg 「ニプロ」²⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色～微黄色のフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	—	—	適 合
含量（95.0～105.0%）	99.4～ 100.1	100.1～ 100.7	99.7～ 100.6	99.4～ 100.1

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色～微黄色のフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	—	—	適 合
含量（95.0～105.0%）	99.4～ 100.1	99.9～ 100.8	99.7～ 100.6	99.3～ 100.1

(n=3)

②フェブキシスタット錠 20mg「ニプロ」³⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色～微黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	—	—	適 合
含量（95.0～105.0%）	99.0～ 99.7	99.4～ 100.3	98.4～ 99.2	98.7～ 99.4

(n=3)

バラ包装：包装形態（ポリエチレン瓶、ポリプロピレンキャップ）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色～微黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	—	—	適 合
含量（95.0～105.0%）	99.0～ 99.7	99.5～ 100.2	98.5～ 99.0	98.7～ 99.3

(n=3)

③フェブキシスタット錠 40mg 「ニプロ」⁴⁾

PTP 包装：包装形態（ポリ塩化ビニル・アルミ箔）

項目及び規格	試験開始時	1 カ月後	3 カ月後	6 カ月後
性状（白色～微黄色の割線入りフィルムコーティング錠）	適 合	適 合	適 合	適 合
確認試験	適 合	—	—	適 合
製剤均一性試験	適 合	—	—	適 合
溶出試験	適 合	—	—	適 合
含量（95.0～105.0%）	98.7～ 99.7	99.1～ 100.2	99.1～ 100.2	99.1～ 100.2

(n=3)

最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 カ月）の結果、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。

無包装状態での安定性

試験項目：外観、含量、硬度、溶出性

『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）』における評価法および評価基準に従い評価した結果は以下の通りである。

①フェブキシスタット錠 10mg 「ニプロ」⁵⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH／ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 [0.5 カ月] 97.0→52.5N に低下（規格内） [1 カ月] 97.0→49.4N に低下（規格内） [2 カ月] 97.0→49.7N に低下（規格内） [3 カ月] 97.0→54.5N に低下（規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		硬度 [60 万 lx・hr] 97.0→49.6N に低下（規格内） [120 万 lx・hr] 97.0→42.8N に低下（規格内）

②フェブキシostat錠 20mg「ニプロ」⁶⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH／ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 [0.5 カ月] 93.7→55.3N に低下（規格内） [1 カ月] 93.7→54.1N に低下（規格内） [2 カ月] 93.7→53.9N に低下（規格内） [3 カ月] 93.7→58.7N に低下（規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		硬度 [60 万 lx・hr] 93.7→53.0N に低下（規格内） [120 万 lx・hr] 93.7→45.3N に低下（規格内）

③フェブキシostat錠 40mg「ニプロ」⁷⁾

保存条件		保存形態	保存期間	結果
温度	40±2℃	遮光・気密容器	3 カ月	変化なし
湿度	75±5%RH／ 25±2℃	遮光・開放	3 カ月	硬度 [0.5 カ月] 109.5→69.9N に低下（規格内） [1 カ月] 109.5→66.1N に低下（規格内） [2 カ月] 109.5→68.4N に低下（規格内） [3 カ月] 109.5→71.9N に低下（規格内）
光	120 万 lx・hr	透明・気密容器		硬度 [60 万 lx・hr] 109.5→73.6N に低下（規格内） [120 万 lx・hr] 109.5→63.5N に低下（規格内）

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）

該当しない

9. 溶出性

溶出挙動における類似性

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成 9 年 12 月 22 日 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日一部改正 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日一部改正 薬食審査発第 1124004 号及び平成 24 年 2 月 29 日一部改正 薬食審査発 0229 第 10 号」)

試験方法 : 日本薬局方一般試験法溶出試験法 (パドル法)

試験条件

装置	回転数	試験液	試験液量	温度
パドル法	50rpm	pH1.2 = 日本薬局方溶出試験第 1 液	900mL	37±0.5℃
		pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		
		pH6.8 = 日本薬局方溶出試験第 2 液		
		水		
	100rpm	(10mg) pH5.0 = 薄めた McIlvaine の緩衝液		

判定基準 : 試験製剤の平均溶出率を、標準製剤の平均溶出率と比較する。
すべての溶出試験条件において、以下のいずれかの基準に適合するとき、溶出挙動が類似しているとする。

①標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合：

試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

②標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合：

以下のいずれかの基準に適合する。

a. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上となる時、標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

b. 規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 50%以上 85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 46 以上である。

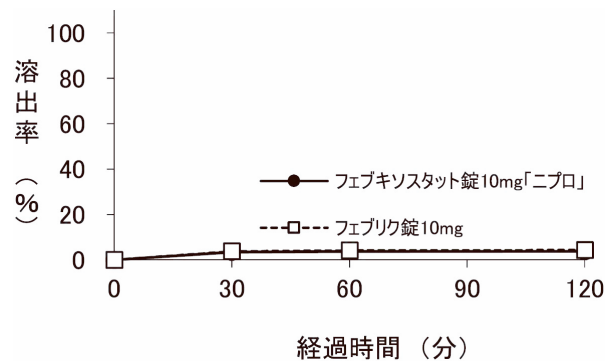
c. 規定された試験時間において、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 53 以上である。ただし、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 10%以下の場合、

規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。

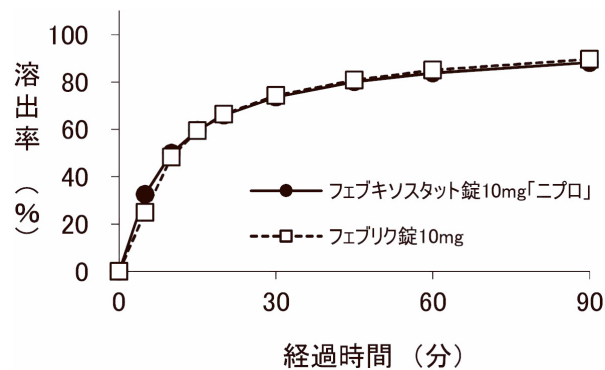
試験結果 : 同等性試験ガイドラインに従ってフェブキシスタット錠 10mg「ニプロ」、同錠 20mg「ニプロ」及び同錠 40mg「ニプロ」と標準製剤（フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg）の溶出挙動を比較した。その結果、全ての条件において溶出挙動の類似性の判定基準を満たしていたため、両製剤の溶出挙動は類似していると判断した。

①フェブキシスタット錠 10mg「ニプロ」⁸⁾

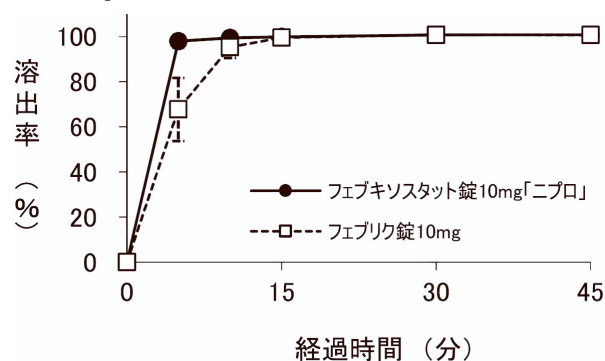
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean $\pm$ S. D.、n=12)



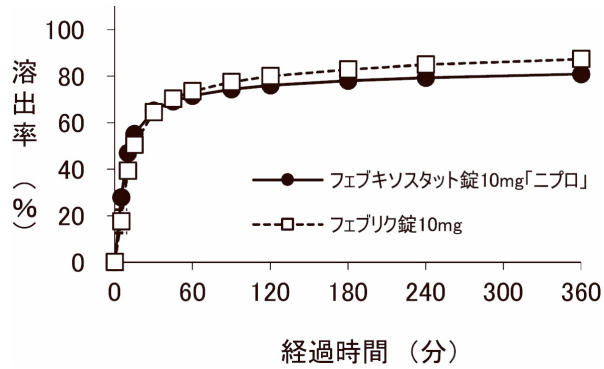
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean $\pm$ S. D.、n=12)



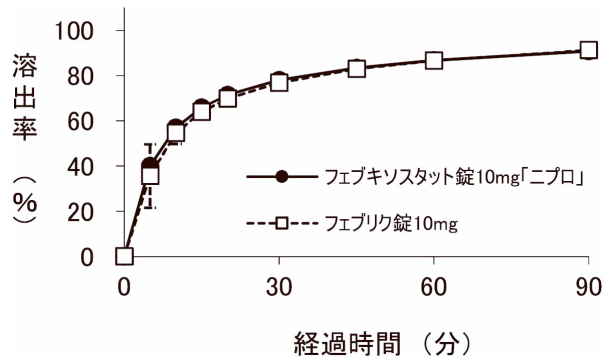
試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean $\pm$ S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

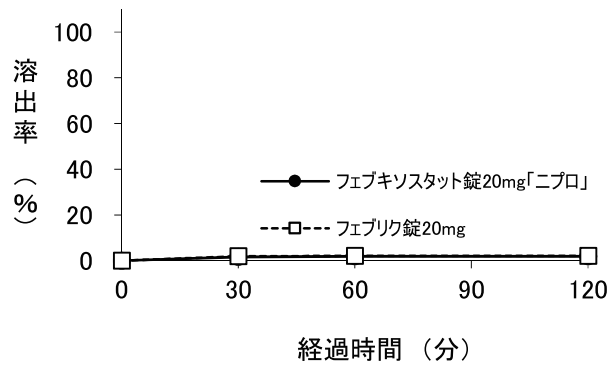


試験液 pH5.0 (100rpm) における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

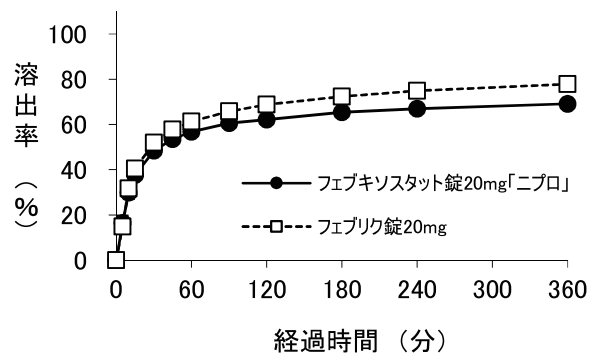


②フェブキソスタット錠 20mg 「ニプロ」⁹⁾

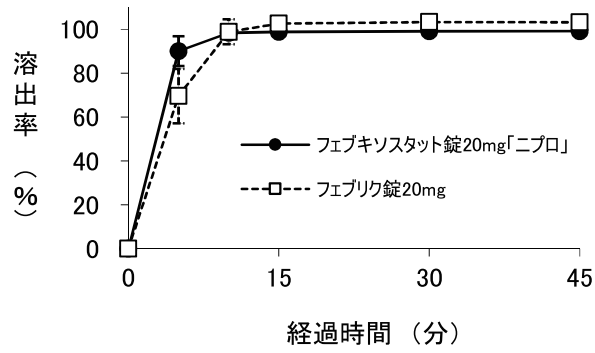
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



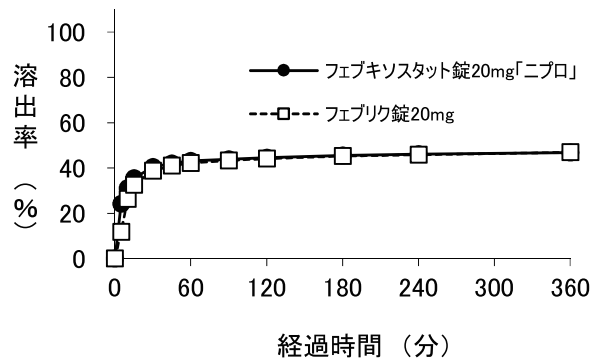
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

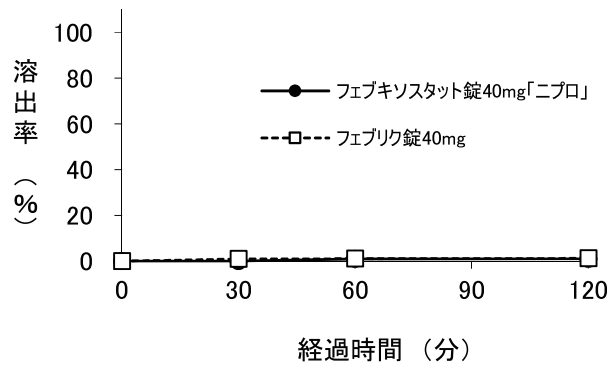


試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)

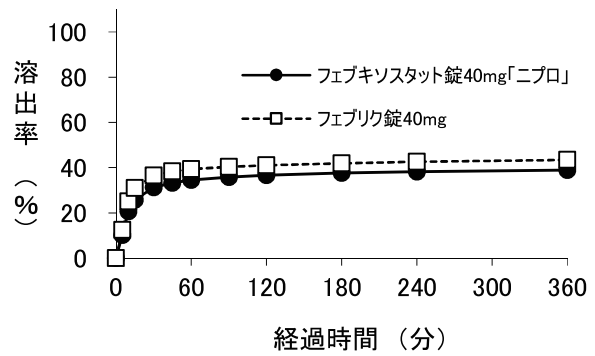


③フェブキソスタット錠 40mg 「ニプロ」¹⁰⁾

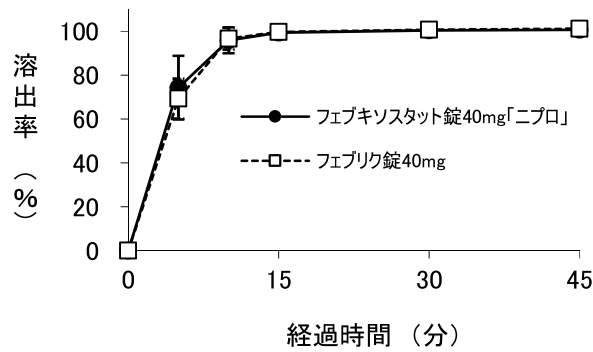
試験液 pH1.2 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



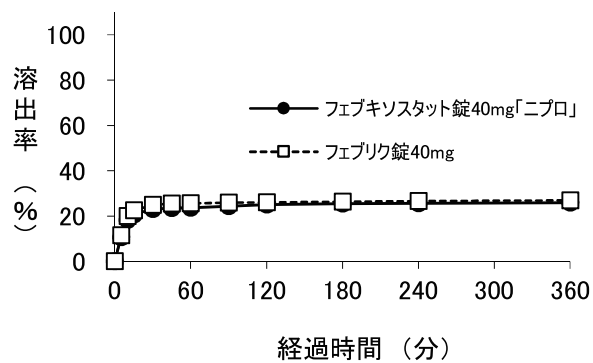
試験液 pH5.0 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 pH6.8 における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



試験液 水における平均溶出曲線 (mean±S. D.、n=12)



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

〈フェブキソスタット錠 10mg 「ニプロ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈フェブキソスタット錠 20mg 「ニプロ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

500 錠 [瓶、バラ]

〈フェブキソスタット錠 40mg 「ニプロ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バラ包装

容器：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

自動分包機への適合性確認試験¹¹⁾

全ての試験条件において分包した錠剤に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

痛風、高尿酸血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはフェブキシソスタットとして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。

(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・用量に関連する注意

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]

5. 臨床成績

(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

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1)}/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¹²⁾。

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%

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. 参照]

注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は 60 mg/日である。

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^{13)、14)}。

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 ^{注 1)} (%)	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]	$P < 0.001$ ^{注 2)}
フェブキソスタット 40mg/日 (122 例)	8.83 (1.32)	-41.5 (12.1)		

注 1) 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

注 2) 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. 参照]

2) 安全性試験

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。フェブキソスタット 10mg/日から投与を開始し、投与開始後 3 週目にフェブキソスタット 20mg/日、投与開始後 7 週目にフェブキソスタット 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 週目よりフェブキソスタット 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ソスタット 40mg/日を維持した。なお、女性患者はフェブキソスタット 40mg/日群 5/131 例、フェブキソスタット 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、フェブキソスタット 40mg/日群では、それぞれ 93.5、91.5、86.4%、また、フェブキソスタット 60mg/日群では、それぞれ 74.4、71.4、87.5%であった¹⁵⁾。

本試験におけるフェブキソスタットの安全性評価対象 171 例中、副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、フェブキソスタット 40mg/日群 37.4%（49/131 例）、フェブキソスタット 60mg/日群 35.0%（14/40 例）であった。フェブキソスタット群における主な副作用（臨床検査値の異常を含む）は、フェブキソスタット 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%）、フェブキソスタット 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. 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

該当資料なし

（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薬：アロプリノール、トピロキソスタット

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

(1) 作用部位・作用機序

作用機序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)。

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)。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁶⁾

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。

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。

(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

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

血中濃度

単回投与

健康成人男性 30 例に、フェブキシソスタットとして 10、20、40 及び 80mg^{注)} を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキシ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^{17)、18)}。

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・用量における最大投与量は 60mg/日である。

反復投与

健康成人男性 6 例に、フェブキシソスタットとして 40mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキシ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¹⁹⁾。

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)

高尿酸血症患者 10 例にフェブキシソスタット 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²⁰⁾。

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)

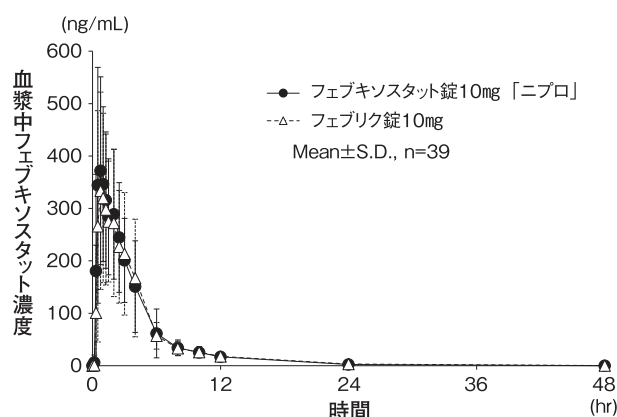
生物学的同等性試験

生物学的同等性試験ガイドライン

(「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン：平成9年12月22日 医薬審第487号、平成13年5月31日一部改正 医薬審発第786号、平成18年11月24日一部改正 薬食審査発第1124004号及び平成24年2月29日一部改正 薬食審査発0229第10号」)

①フェブキシソスタット錠10mg「ニプロ」⁸⁾

フェブキシソスタット錠10mg「ニプロ」とフェブrik錠10mgのそれぞれ1錠（フェブキシソスタットとして10mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与してLC/MS/MS法にて血漿中フェブキシソスタット濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ（ $AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ 、 $C_{\max}$ ）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ (ng・hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェブキシソスタット錠10mg「ニプロ」	1514.73 ± 376.13	491.35 ± 156.72	1.47 ± 1.28	4.87 ± 3.00
フェブrik錠10mg	1490.17 ± 413.28	482.59 ± 160.82	1.90 ± 1.24	5.58 ± 3.54

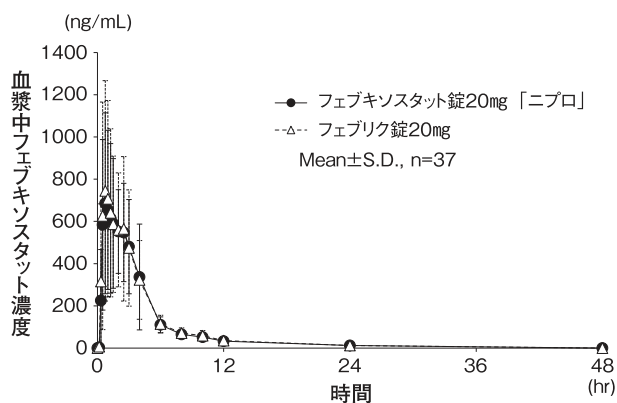
(Mean±S.D., n=39)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC 、 $C_{\max}$ 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。

②フェブキシソスタット錠20mg「ニプロ」⁹⁾

フェブキシソスタット錠20mg「ニプロ」とフェブrik錠20mgのそれぞれ1錠（フェブキシソスタットとして20mg）を、2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶

食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中フェブキシスタット濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



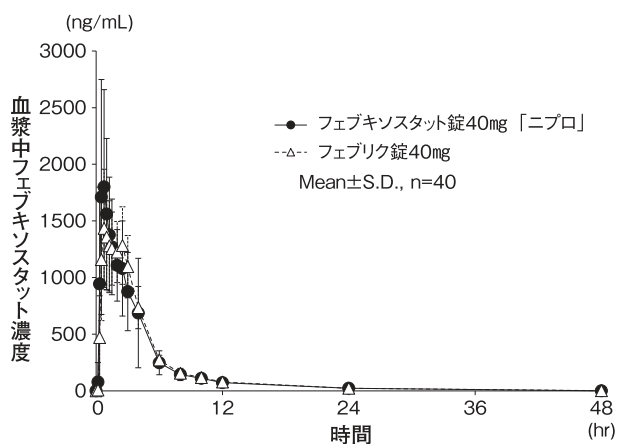
	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェブキシスタット錠 20mg「ニプロ」	3186.05 ± 639.26	1030.47 ± 296.47	1.63 ± 1.04	7.29 ± 1.67
フェブリク錠 20mg	3291.24 ± 823.80	1114.37 ± 375.94	1.49 ± 1.09	7.07 ± 2.22

(Mean ± S. D., n=37)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC 、 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。

③ フェブキシスタット錠 40mg「ニプロ」¹⁰⁾

フェブキシスタット錠 40mg「ニプロ」とフェブリク錠 40mg のそれぞれ 1 錠（フェブキシスタットとして 40mg）を、2 剤 2 期のクロスオーバー法により健康成人男子に絶食単回経口投与して LC/MS/MS 法にて血漿中フェブキシスタット濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ ($AUC_{0 \rightarrow 48hr}$ 、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0→48hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フェブキシスタット錠 40mg 「ニプロ」	6910.49±1371.49	2207.42±765.98	1.39±1.10	6.87±2.04
フェブリク錠 40mg	7071.78±1742.09	1993.71±607.26	1.84±0.93	6.69±1.88

(Mean±S. D., n=40)

生物学的同等性試験によって得られた血漿中濃度並びに AUC、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響

健康成人 16 例に、フェブキシスタット 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¹⁷⁾。

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)

薬物相互作用

①制酸剤

健康成人 24 例に制酸剤 (5mL 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シスタット 80mg^{注)} を単回経口投与したとき、フェブキシスタットの 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)^{21)、22)}。

②コルヒチン

健康成人 22 例にフェブキシスタット 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、フェブキシスタットの 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)²³⁾。

健康成人 26 例にフェブキシスタット 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²³⁾。

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）²⁴⁾。

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）²⁴⁾。

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）²⁵⁾。

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）²⁶⁾。

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）²⁶⁾。

⑦ヒドロクロロチアジド

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）²⁷⁾。

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）²⁸⁾。

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²⁹⁾。

注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は 60mg/日である。

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

健康成人単回経口投与

投与量	10mg (10mg×1錠、n=39)	20mg (20mg×1錠、n=37)	40mg (40mg×1錠、n=40)
kel (/hr)	0.173±0.062	0.101±0.030	0.108±0.027

(Mean±S. D.)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

該当資料なし

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

該当資料なし

〈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。

(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

フェブキシスタットの (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)³⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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³¹⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種，寄与率

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 K_i 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）³⁰⁾、³²⁾。

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）³²⁾。

(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

- 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¹⁷⁾。
- 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ソ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）³¹⁾。

注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は 60 mg/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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

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³³⁾。

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）³⁴⁾。[9.2.1 参照]

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）³⁵⁾。[9.3 参照]

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）³⁶⁾。

女性

フェブキシスタット 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)³⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は 60 mg/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. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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]

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. 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(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³⁷⁾。

(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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類\頻度	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

種類\頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

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³⁸⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(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

〈参考〉

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「12. その他の注意(2)非臨床試験に基づく情報」の項を参照。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

〈参考〉

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の「6. 特定の背景を有する患者に関する注意(6)授乳婦」の項を参照。

(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

製 剤：フェブキソスタット錠 10mg 「ニプロ」 処方箋医薬品^{注)}
フェブキソスタット錠 20mg 「ニプロ」 処方箋医薬品^{注)}
フェブキソスタット錠 40mg 「ニプロ」 処方箋医薬品^{注)}
有効成分：フェブキソスタット 該当しない
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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：フェブキソスタット錠「ニプロ」を服用される患者さんへ
「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェブクリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg（帝人ファーマ）他
同 効 薬：キサランチンオキシダーゼ阻害薬（アロプリノール、トピロキソスタット）等

7. 国際誕生年月日

該当しない

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

製造販売承認年月日：2022 年 2 月 15 日

承認番号 : フェブキソスタット錠 10mg 「ニプロ」：30400AMX00127000
フェブキソスタット錠 20mg 「ニプロ」：30400AMX00126000
フェブキソスタット錠 40mg 「ニプロ」：30400AMX00125000

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

該当しない

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

販売名	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（9桁）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「ニプロ」	3949003F1139	3949003F1139	129180301	622918001
フェブキシスタット 錠 20mg「ニプロ」	3949003F2135	3949003F2135	129181001	622918101
フェブキシスタット 錠 40mg「ニプロ」	3949003F3131	3949003F3131	129182701	622918201

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品に該当する。

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) Takano Y, et al. : Life Sci. 2005 ; 76(16) : 1835-1847 (L20200610)
- 2) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 3) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 4) ニプロ(株)社内資料：安定性（加速）試験
- 5) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 6) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 7) ニプロ(株)社内資料：安定性（無包装状態での安定性）試験
- 8) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 9) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 10) ニプロ(株)社内資料：生物学的同等性（溶出、血漿中濃度測定）試験
- 11) ニプロ(株)社内資料：自動分包機への適合性確認試験
- 12) 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）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.33）（L20201731）
- 13) 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）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.35a）（L20201732）
- 14) アロプリノール対照二重盲検比較試験（フェブリク錠：2011年1月21日承認、審査報告書）（L20210565）
- 15) 長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.40）（L20201733）
- 16) 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、CTD 2.6.2.2.2）（L20200611）
- 17) 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、CTD 2.7.6.1）（L20200599）
- 18) 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、CTD 2.7.6.5）（L20201720）
- 19) 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、CTD 2.7.6.8）（L20201721）
- 20) 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、CTD 2.7.6.31）（L20201722）
- 21) Khosravan R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2008 ; 65(3) : 355-363 (L20200606)
- 22) 薬物相互作用（制酸剤）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.20）（L20210564）
- 23) 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、CTD 2.7.6.18、2.7.6.19）（L20201724、L20201725）
- 24) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46(8) : 855-866 (L20200607)

- 25)薬物相互作用（デシプラミン）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.16）
（L20201726）
- 26)薬物相互作用（ワルファリン）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.23、
2.7.6.24）（L20201727、L20201728）
- 27)Grabowski BA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2010 ; 70(1) : 57-64 (L20200608)
- 28)薬物相互作用（テオフィリン）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.25）
（L20201729）
- 29)薬物相互作用（ロシグリタゾン）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.6.26）
（L20201730）
- 30)Mukoyoshi M, et al. : Xenobiotica. 2008 ; 38(5) : 496-510 (L20200600)
- 31)Grabowski BA, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51(2) : 189-201 (L20200601)
- 32)代謝（ヒト）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.7.2.2.1）（L20200602）
- 33)血漿中濃度（腎機能低下患者、反復）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD
2.7.2.3、2.7.6.13）（L20210563、L20201723）
- 34)Mayer MD, et al. : Am J Ther. 2005 ; 12(1) : 22-34 (L20200603)
- 35)Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46(1) : 88-102 (L20200604)
- 36)Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48(9) : 1014-1024 (L20200605)
- 37)生殖発生毒性（ラット）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.6.6.6）（L20200598）
- 38)がん原性（マウス、ラット）（フェブrik錠：2011年1月21日承認、CTD 2.6.6.5）（L20201719）
- 39)ニプロ(株)社内資料：安定性（粉砕後の安定性）試験
- 40)ニプロ(株)社内資料：安定性（粉砕後の安定性）試験
- 41)ニプロ(株)社内資料：安定性（粉砕後の安定性）試験
- 42)ニプロ(株)社内資料：簡易懸濁法試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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³⁷⁾。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1 (2022 年)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

B1: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

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。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1) 粉碎

粉碎後の安定性

試験項目：外観、含量 残存率 (%)、純度試験 類縁物質

①フェブキシソスタット錠 10mg「ニプロ」³⁹⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2 週間後	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.8	101.0	101.7	100.5
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH ／25±2℃ 遮光・開放	外観	白色のフィルムコーティング片を含む白色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.1	100.3	100.2	100.9
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観	白色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.8	100.2
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

②フェブキシソスタット錠 20mg 「ニプロ」⁴⁰⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2 週間後	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色のフィルムコーティング片を含む白色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.9	100.2	101.3	100.3
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH ／25±2℃ 遮光・開放	外観	白色のフィルムコーティング片を含む白色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	101.0	99.9	99.7	100.1
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観	白色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	99.6	99.8
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

③フェブキシソスタット錠 40mg 「ニプロ」⁴¹⁾

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	2 週間後	1 カ月後	2 カ月後	3 カ月後
温度	40±2℃ 遮光・ 気密容器	外観	白色のフィルムコーティング片を含む白色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	100.9	101.5	102.2	101.2
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合
湿度	75±5%RH ／25±2℃ 遮光・開放	外観	白色のフィルムコーティング片を含む白色の 粉末	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	101.2	101.0	100.7	101.6
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合	適合	適合

保存条件 保存形態		試験項目	開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
光	120 万 lx・hr 透明・ 気密容器	外観	白色のフィルムコーティング片を含む 白色の粉末	変化なし	変化なし
		含量 残存率 (%)	100.0	101.3	101.1
		純度試験 類縁物質	適合	適合	適合

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性⁴²⁾

試験方法

(1) 崩壊懸濁試験

シリンジのプランジャーを抜き取り、シリンジ内に錠剤 1 個を入れてプランジャーを戻し、お湯 (55℃±1℃) 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間放置した。5 分後にシリンジを手で 180 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を目視で観察した。5 分後に崩壊しない場合、さらに 5 分間放置後、同様の操作を行った。

いずれも繰り返し数は 1 回とした。

(2) 通過性試験

得られた懸濁液を 8Fr. チューブの注入端より、約 2～3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察した。チューブはベッドの上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平にし、他端（注入端）を 30cm の高さにセットした。懸濁液を注入した後、20mL の水を同じシリンジで吸い取り、注入してチューブ内を洗うとき、シリンジ及びチューブ内に残留物がみられなければ通過性に問題なしとした。

また、参考値として懸濁液の pH を測定した。繰り返し数は 1 回とした。

評価及び適否判定

(1) 崩壊懸濁試験結果の評価

【水 (約 55℃)】

錠剤 1 個を約 55℃のお湯 20mL に入れ、5 分または 10 分放置後に攪拌したときの崩壊状況。

○：投与可能。

◎：投与可能（適否判定参照）。

△：時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況。

×：投与困難。

－：簡易懸濁法対象外。

(2) 経管投与可否判定基準

適 1 : 10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過する。

適 2 : 錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr. 経鼻チューブを通過する。

適 3 : 投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能。

条 1 : 条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。

条 2 : 条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。

条 3 : 条件付通過（備考欄参照）。

不適 : 経管投与に適さない。

試験結果

試験製剤	試験条件	放置時間	崩壊懸濁試験	通過性試験		pH
			観察結果	チューブサイズ	通過性及び残存	
フェブキソスタット錠 10mg「ニプロ」	水 (約 55℃)	5 分	崩壊・懸濁した。	8Fr.	シリンジに付着したフィルムが残留。	5.80
		10 分			抵抗なく通過。 薬はほとんど残存しなかった。	
フェブキソスタット錠 20mg「ニプロ」	水 (約 55℃)	5 分	崩壊・懸濁した。	8Fr.	抵抗なく通過。 薬はほとんど残存しなかった。	5.79
フェブキソスタット錠 40mg「ニプロ」	水 (約 55℃)	5 分	崩壊・懸濁した。	8Fr.	抵抗なく通過。 薬はほとんど残存しなかった。	6.09

評価及び適否判定結果

試験製剤	適否	最小通過サイズ	水 (約 55℃)	
			5 分	10 分
フェブキソスタット錠 10mg「ニプロ」	適 1	8Fr.	△	○
フェブキソスタット錠 20mg「ニプロ」	適 1	8Fr.	○	
フェブキソスタット錠 40mg「ニプロ」	適 1	8Fr.	○	

注) 本製剤は、凝固点が 56～61℃であるマクロゴール 6000 を含有しているため、温度を高くしすぎるとチューブに入る前に固まってしまう可能性が考えられる。

本試験は「内服薬 経管投与ハンドブック 第 4 版(株)じほう」、「簡易懸濁法マニュアル(株)じほう」に準じて実施。

2. その他の関連資料

患者向け資料

○フェブキシスタット錠「ニプロ」を服用される患者さんへ

**フェブキシスタット錠「ニプロ」
を服用される患者さんへ**

10mg	20mg	40mg
 フェブキシスタット 10mg 10	 フェブキシスタット 20mg 20	 フェブキシスタット 40mg 40
		
PTPシート（錠小70%）、錠剤（実物大）		

このお薬について

フェブキシスタット錠「ニプロ」は、尿酸の生成を抑制することで、尿酸値（血液中の尿酸濃度）を下げるお薬です。
高尿酸血症や痛風の治療に用いられます。

このお薬を飲むときの注意点

- お薬を飲み始めた際に、**痛風発作が起こることがありますが、そのままお薬を飲み続けてください。**（尿酸値が急激に下がると、それがきっかけで痛風発作が起こることがあります。痛風発作が起きた際に、お薬を急に止めると、**かえって発作がひどくなる場合があります。**ので、そのままお薬を飲み続けてください。）
- 痛風発作の治療については、医療機関を受診いただくか、あらかじめ指示された痛み止めなどを併せてお飲みください。



医療関係者向け情報 医薬品情報 <https://med.nipro.co.jp/pharmaceuticals>

【MEMO】

【MEMO】

