

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

フェブキシostat錠

フェブキシostat錠10mg「AFP」**フェブキシostat錠20mg「AFP」****フェブキシostat錠40mg「AFP」**

FEBUXOSTAT Tablets 10mg「AFP」・20mg「AFP」・40mg「AFP」

剤形	錠 10 mg、錠 20mg、錠 40 mg: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	錠 10mg:1 錠中、フェブキシostat 10mg 含有 錠 20mg:1 錠中、フェブキシostat 20mg 含有 錠 40mg:1 錠中、フェブキシostat 40mg 含有	
一般名	和名:フェブキシostat(JAN)、洋名:Febxostat(JAN)	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		錠 10mg、錠 20mg、錠 40mg
	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:アルフレッサ ファーマ株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/ref=/medical/	

本 IF は 2022 年 8 月改訂(第 2 版)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 －

(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(<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。

目 次

I. 概要に関する項目

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	1
6. RMPの概要	1

II. 名称に関する項目

1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)又は本質	2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法, 定量法	3

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	20
11. 別途提供される資材類	20
12. その他	20

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	21
2. 効能又は効果に関連する注意	21
3. 用法及び用量	21
4. 用法及び用量に関連する注意	21
5. 臨床成績	21

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	30
3. 母集団(ポピュレーション)解析	30
4. 吸収	30
5. 分布	31
6. 代謝	31
7. 排泄	31
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	33

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	35
2. 禁忌内容とその理由	35
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
5. 重要な基本的注意とその理由	35
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	35
7. 相互作用	36
8. 副作用	37
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
10. 過量投与	38
11. 適用上の注意	38
12. その他の注意	39

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験40
- 2. 毒性試験40

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分41
- 2. 有効期間41
- 3. 包装状態での貯法41
- 4. 取扱い上の注意41
- 5. 患者向け資材41
- 6. 同一成分・同効薬41
- 7. 国際誕生年月日41
- 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41
- 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41
- 10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容42
- 11. 再審査期間42
- 12. 投薬期間制限に関する情報42
- 13. 各種コード42
- 14. 保険給付上の注意42

XI. 文献

- 1. 引用文献43
- 2. その他の参考文献44

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況45
- 2. 海外における臨床支援情報45

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46
- 2. その他の関連資料46

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

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・20 mg・40 mg「AFP」は、非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤及び高尿酸血症治療剤である。

本剤は、後発医薬品として、アルフレッサ ファーマ株式会社、株式会社陽進堂、日新製薬株式会社、辰巳化学株式会社、キョーリンリメディオ株式会社の計 5 社で共同開発を実施し、薬食発 1121 第 2 号(平成 26 年 11 月 21 日)をもとに承認申請を行い、2022 年 2 月に承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1)薬理作用

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(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)¹⁾。また、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⁾。(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2)安全性

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. 安全性(使用上の注意)に関する項目」参照)

3. 製品の製剤学的特性

錠剤両面に成分名、含量、屋号を印字している。

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、最適使用推進ガイドライン等	
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	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

フェブキシostat錠 10 mg「AFP」、フェブキシostat錠 20mg「AFP」、フェブキシostat錠 40 mg「AFP」

(2) 洋名

FEBUXOSTAT Tablets10mg「AFP」、FEBUXOSTAT Tablets20mg「AFP」、FEBUXOSTAT Tablets40mg「AFP」

(3) 名称の由来

有効成分フェブキシostatによる。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

フェブキシostat(JAN)

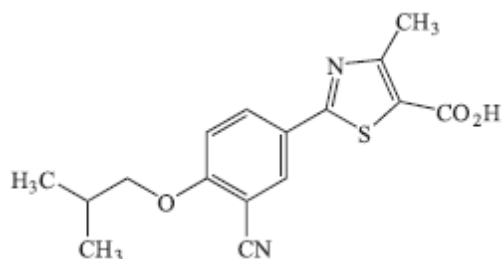
(2) 洋名(命名法)

Febuxostat(JAN)

(3) ステム(stem)

-stat:酵素阻害剤

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

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、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

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

・赤外吸収スペクトル測定法

定量法

・液体クロマトグラフィー



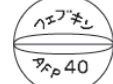


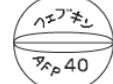



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

剤形:錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

		フェブキシソスタット錠 10mg「AFP」	フェブキシソスタット錠 20mg「AFP」	フェブキシソスタット錠 40mg「AFP」
色・剤形		白色～微黄色、円形のフ ィルムコーティング錠	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティ ング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
直径 (mm)		約 7.1	約 7.1	約 8.9
厚さ (mm)		約 3.3	約 3.2	約 4.1
質量 (mg)		129	129	256

(3) 識別コード

	フェブキシソスタット錠 10mg「AFP」		フェブキシソスタット錠 20mg「AFP」		フェブキシソスタット錠 40mg「AFP」	
識別コード	フェブキシ 10 AFP	—	フェブキシ 20 AFP	—	フェブキシ 40 AFP	—
表示部位	錠剤	PTP	錠剤	PTP	錠剤	PTP

(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
フェブキシソスタット錠 10mg「AFP」	1錠中、フェブキシソスタット 10 mgを含有	D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、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、カルナウバロウ
フェブキシソスタット錠 20mg「AFP」	1錠中、フェブキシソスタット 20 mgを含有	
フェブキシソスタット錠 40mg「AFP」	1錠中、フェブキシソスタット 40 mgを含有	

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

(1) フェブキシソスタット錠10mg「AFP」²⁾

[加速試験]

加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、全ての試験項目において規格の範囲内であり、本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。

試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性(含量均一性)、溶出性、
定量法

・PTP 包装品

3 ロット(試験回数 3 回/ロット) ※3 ロット(試験回数 1 回/ロット)

試験項目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目
性状	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験	規格内	規格内※	規格内※	規格内
純度試験 (類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 (含量均一性試験)	規格内			規格内
溶出性	規格内			規格内
定量法 (%) (3 ロット平均値)	99.3	99.0	100.2	99.4

IV. 製剤に関する項目

・バラ包装品

3 ロット(試験回数 3 回/ロット) ※3 ロット(試験回数 1 回/ロット)

試 験 項 目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目
性 状	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験	規格内	規格内※	規格内※	規格内
純度試験 (類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 (含量均一性試験)	規格内			規格内
溶出性	規格内			規格内
定量法 (%) (3 ロット平均値)	99.3	100.1	100.3	100.1

(2)フェブキシソスタット錠20mg「AFP」²⁾

[加速試験]

加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、全ての試験項目において規格の範囲内であり、本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。

試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性(含量均一性)、溶出性、
定量法

・PTP 包装品

3 ロット(試験回数 3 回/ロット) ※3 ロット(試験回数 1 回/ロット)

試 験 項 目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目
性 状	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験	規格内	規格内※	規格内※	規格内
純度試験 (類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 (含量均一性試験)	規格内			規格内
溶出性	規格内			規格内
定量法 (%) (3 ロット平均値)	99.9	100.0	100.2	100.0

IV. 製剤に関する項目

・バラ包装品

3 ロット(試験回数 3 回/ロット) ※3 ロット(試験回数 1 回/ロット)

試 験 項 目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目
性 状	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験	規格内	規格内※	規格内※	規格内
純度試験 (類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 (含量均一性試験)	規格内			規格内
溶出性	規格内			規格内
定量法 (%) (3 ロット平均値)	99.9	99.7	100.2	100.1

(3)フェブキシスタット錠 40mg「AFP」²⁾

[加速試験]

加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、全ての試験項目において規格の範囲内であり、本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。

試験項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性(含量均一性)、溶出性、
定量法

・PTP 包装品

3 ロット(試験回数 3 回/ロット) ※3 ロット(試験回数 1 回/ロット)

試 験 項 目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目
性 状	規格内	規格内	規格内	規格内
確認試験	規格内	規格内※	規格内※	規格内
純度試験 (類縁物質)	規格内	規格内	規格内	規格内
製剤均一性 (含量均一性試験)	規格内			規格内
溶出性	規格内			規格内
定量法 (%) (3 ロット平均値)	99.6	99.3	100.4	99.7

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(1)フェブキシostat錠 10 mg「AFP」³⁾

「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 日付薬生薬審発 0319 第 1 号)に従い、フェブキシostat錠 10mg「AFP」とフェブリク錠 10 mgとの溶出比較試験を行った。

〔I〕 中性又は塩基性薬物を含む製剤、フィルムコーティング製剤

[試験方法]

・製剤 試験製剤：フェブキシostat錠 10mg「AFP」、標準製剤：フェブリク錠 10mg

・方法 パドル法

・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃

試験液：①pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液

②pH5.0：薄めた McIlvaine 緩衝液

③pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液

④水：日本薬局方精製水

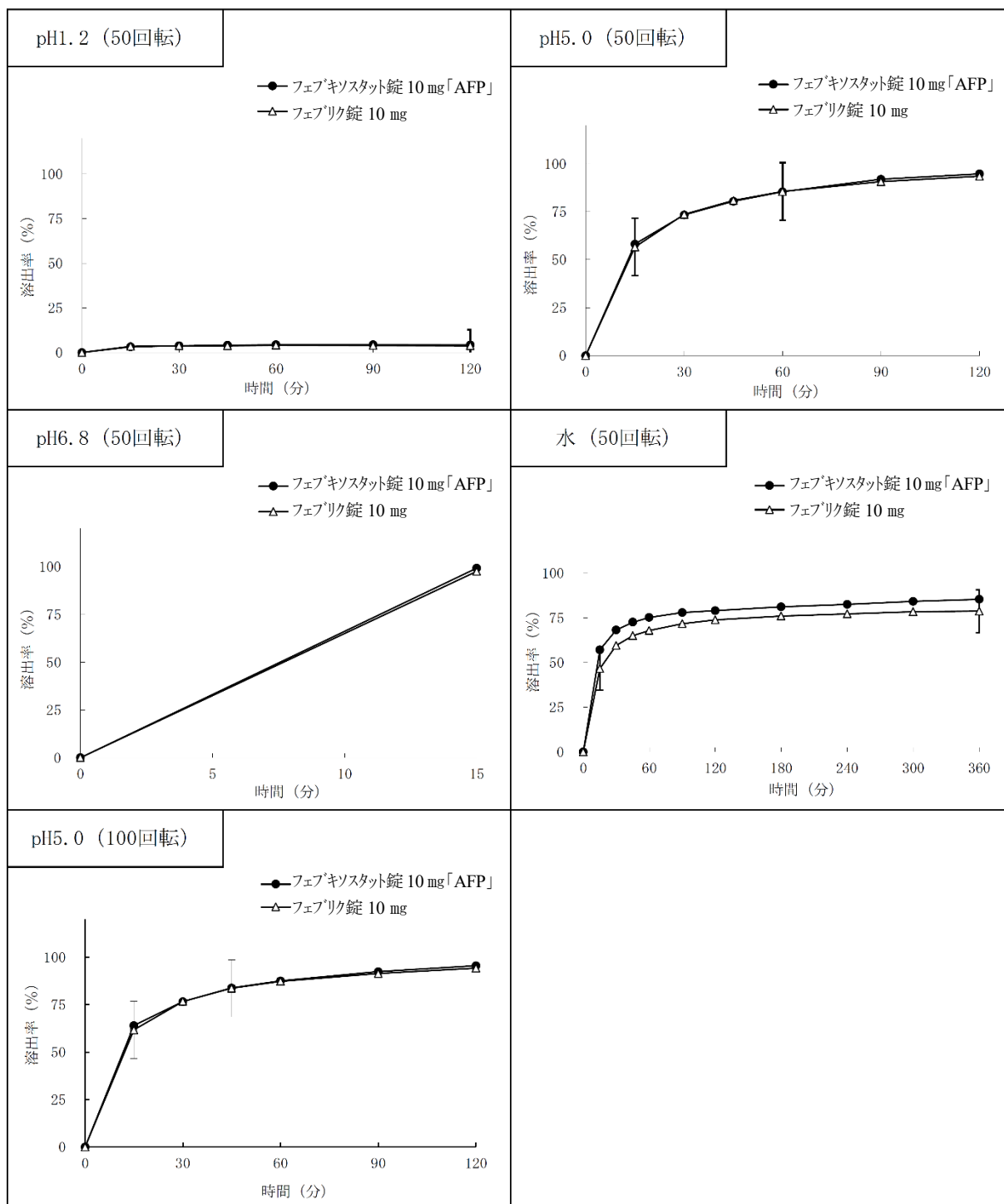
回転数：50 回転（試験液①～④）、100 回転（試験液②）

・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、10mg)	フェブキシostat錠 10mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH1.2	120 分	±9%	3.8	4.2	0.4	類似
		pH5.0	15 分	±15%	56.6	58.2	1.6	類似
			60 分		85.6	85.4	0.2	
		pH6.8	15 分	15 分以内に 85%以上	97.5	99.2	1.7	類似
		水	15 分	±12%	46.5	57.0	10.5	類似
			360 分		78.7	85.3	6.6	
	100 回転	pH5.0	15 分	±15%	61.7	64.0	2.3	類似
			45 分		83.6	83.8	0.2	

IV. 製剤に関する項目



以上の結果より、いずれの試験条件でも試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

〔Ⅱ〕 酸性薬物を含む製剤

〔試験方法〕

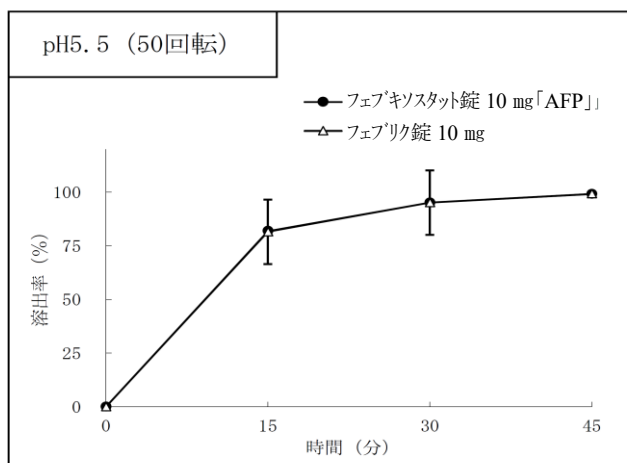
・製剤 試験製剤：フェブキシスタット錠 10mg「AFP」、標準製剤：フェブリック錠 10mg

IV. 製剤に関する項目

- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH5.5：薄めた McIlvaine 緩衝液、回転数：50 回転
- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、10mg)	フェブキソスタット錠 10mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	(%)	
パドル 法	50 回転	pH5.5	15 分	±15%	81.5	81.9	0.4	類似
			30 分		95.1	95.1	0.0	



以上の結果より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

〔Ⅲ〕難溶性薬物を含む製剤

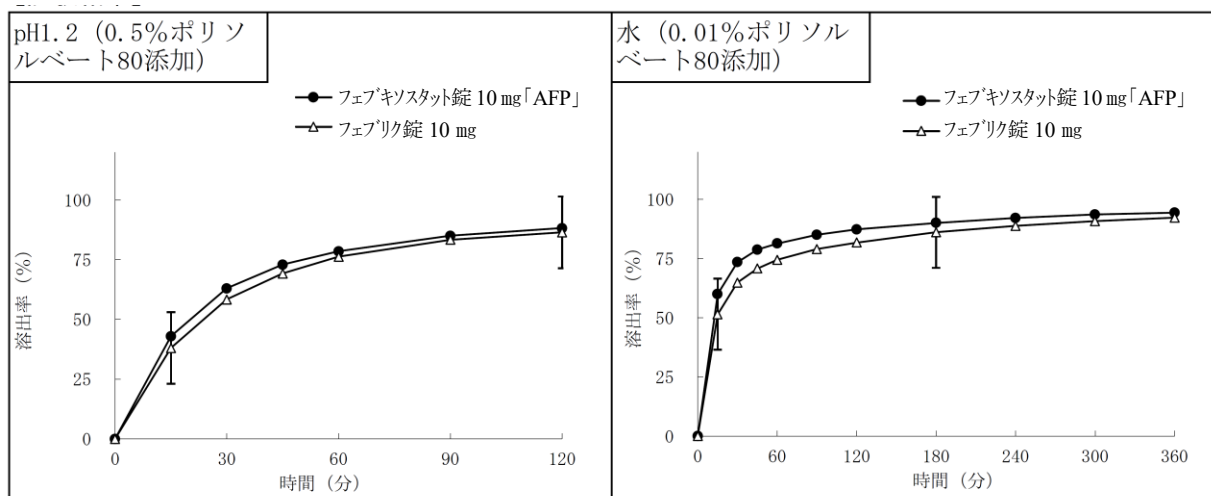
〔試験方法〕

- ・製剤 試験製剤：フェブキソスタット錠 10mg「AFP」、標準製剤：フェブリク錠 10mg
- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH1.2 (0.5%ポリソルベート 80 添加)：日本薬局方溶出試験第1液
+0.5%ポリソルベート 80
水 (0.01%ポリソルベート 80 添加)：日本薬局方精製水
+0.01%ポリソルベート 80
回転数：50 回転
- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

IV. 製剤に関する項目

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、10mg)	フェブキソスタット錠 10mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転 数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH1.2 (0.5%ポリソ ルベート 80 添加)	15 分	±15%	38.1	43.0	4.9	類似
			120 分		86.5	88.3	1.8	類似
		水 (0.01%ポリソ ルベート 80 添加)	15 分	±15%	51.5	60.0	8.5	類似
			180 分		86.1	90.1	4.0	類似



以上の結果より、いずれの試験条件でも試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

(2) フェブキソスタット錠 20mg 「AFP」³⁾

「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」(令和 2 年 3 月 19 日付薬生薬審発 0319 第 1 号)に従い、フェブキソスタット錠 20mg 「AFP」とフェブキソスタット錠 40mg 「AFP」との溶出比較試験を行った。

[I] 中性又は塩基性薬物を含む製剤、フィルムコーティング製剤

[試験方法]

- ・製剤 試験製剤：フェブキソスタット錠 20mg 「AFP」、標準製剤：フェブキソスタット錠 40mg 「AFP」
- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液
pH5.0：薄めた McIlvaine 緩衝液
pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液
水：日本薬局方精製水

IV. 製剤に関する項目

回転数：50 回転

- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

【平均溶出率における判定結果】

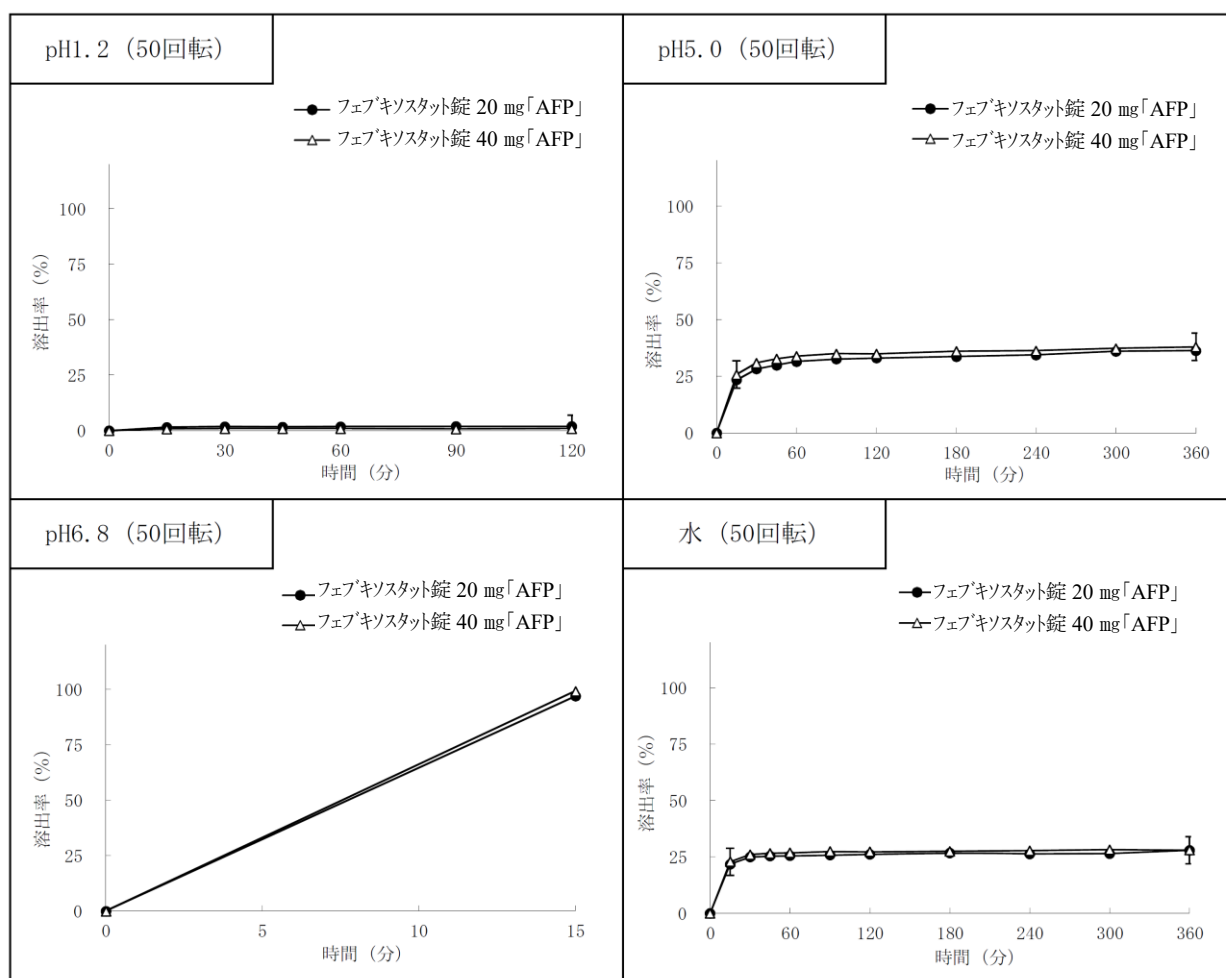
試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、40mg)	フェブキソスタット錠 20mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH1.2	120 分	±6%	0.9	1.9	1.0	同等
		pH5.0*	15 分	±6%	25.8	23.4	2.4	同等
			360 分		38.0	36.3	1.7	
		pH6.8	15 分	15 分以内に 85%以上	99.2	96.9	2.3	同等
		水*	15 分	±6%	22.9	21.8	1.1	同等
			360 分		28.0	27.9	0.1	

*：pH5.0 および水の試験において、「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 Q&A」の Q49 に基づき 20mg 錠を 2 錠用いて試験を実施している。

【個々の溶出率における判定結果】

試験条件			判定		フェブキソスタット錠 20mg「AFP」		平均溶出率 との差 (%)	判定
方法	回転 数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH1.2	120 分	最終比較時点で ±9%以内	1.9	1.7～2.2	-0.2～0.3	同等
		pH5.0	360 分	最終比較時点で ±9%以内	36.3	35.4～37.2	-0.9～0.9	同等
		pH6.8	15 分	最終比較時点で ±9%以内	96.9	94.6～99.2	-2.3～2.3	同等
		水	360 分	最終比較時点で ±9%以内	27.9	26.2～29.1	-1.7～1.2	同等

IV. 製剤に関する項目



以上の結果より、いずれの試験条件でも試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

〔Ⅱ〕 酸性薬物を含む製剤

〔試験方法〕

- ・ 製剤 試験製剤：フェブキソスタット錠 20mg「AFP」、標準製剤：フェブキソスタット錠 40mg「AFP」
- ・ 方法 パドル法
- ・ 試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH5.5：薄めた McIlvaine 緩衝液、回転数：50 回転
- ・ 判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

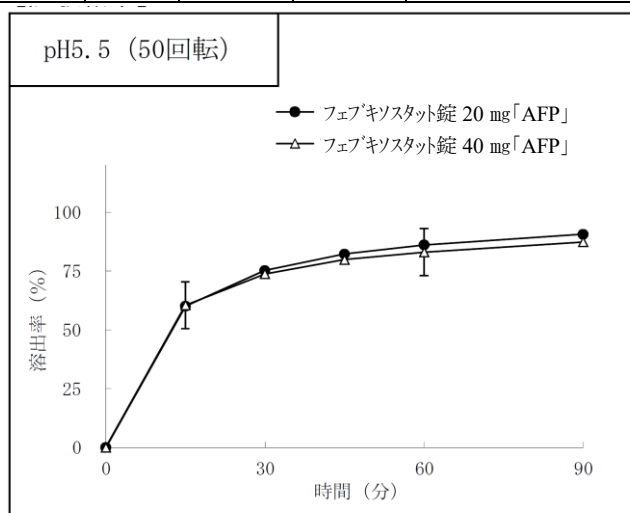
IV. 製剤に関する項目

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、40mg)	フェブキソスタット錠 20mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH5.5	15分	±10%	60.5	60.1	0.4	同等
			45分		83.1	86.2	3.1	同等

【個々の溶出率における判定結果】

試験条件			判定		フェブキソスタット錠 20mg「AFP」		平均溶出率 との差 (%)	判定
方法	回転 数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH5.5	45分	最終比較時点で ±15%以内	86.2	84.4～87.6	-1.8～1.4	同等



以上の結果より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

〔Ⅲ〕難溶性薬物を含む製剤

〔試験方法〕

- ・製剤 試験製剤：フェブキソスタット錠 20mg「AFP」、標準製剤：フェブキソスタット錠 40mg「AFP」
- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH1.2 (1.0%ポリソルベート 80 添加)：日本薬局方溶出試験第1液＋1.0%ポリソルベート 80

IV. 製剤に関する項目

pH5.0（0.2%ポリソルベート 80 添加）：薄めた McIlvaine 緩衝液＋
0.2%ポリソルベート 80
水（0.3%ポリソルベート 80 添加）：日本薬局方精製水＋
0.3%ポリソルベート 80

回転数：50 回転

- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

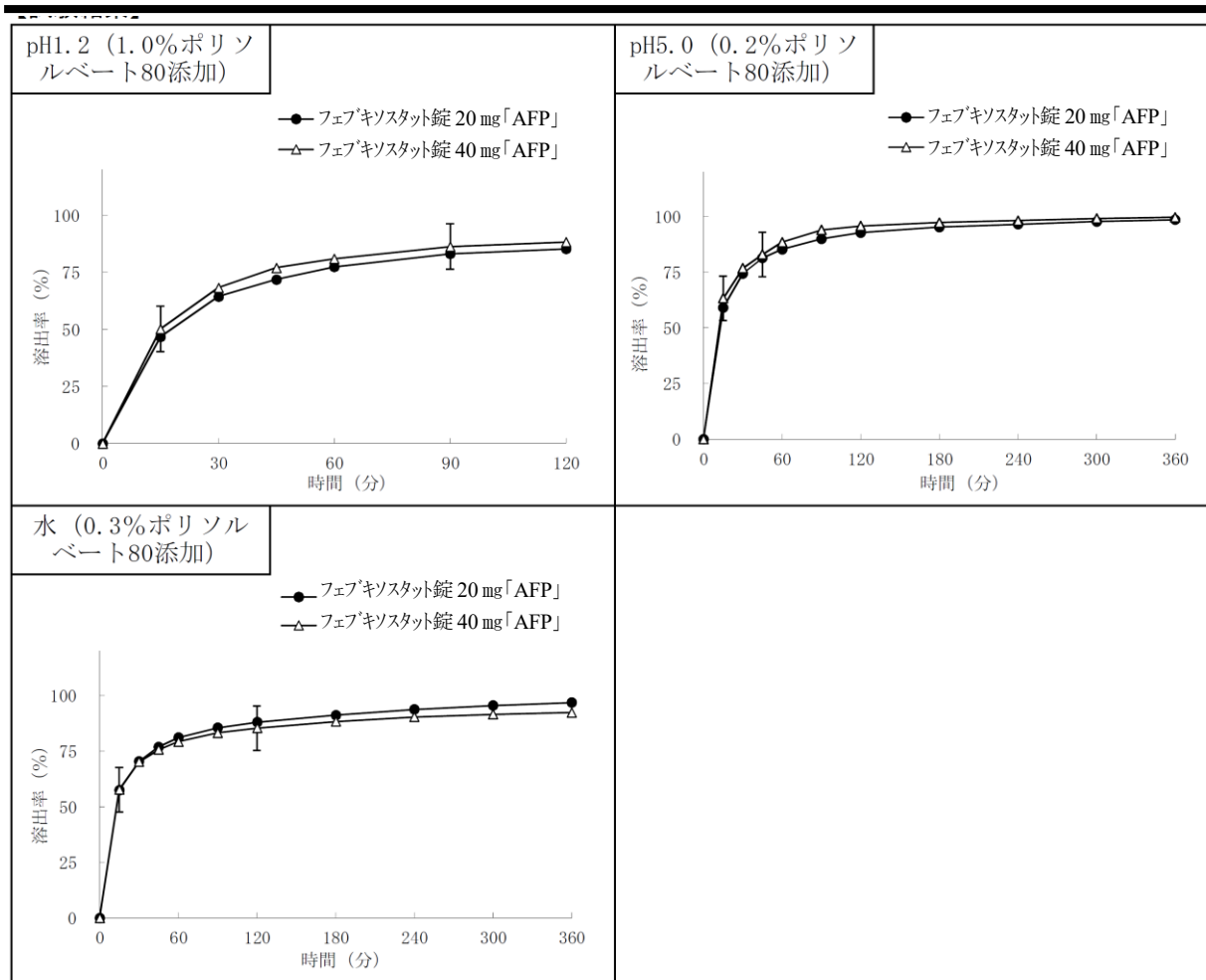
【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、40mg)	フェブキソスタット錠 20mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転 数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH1.2（1.0%ポリ ソルベート 80 添加）	15 分	±10%	50.2	46.8	3.4	同等
			90 分		86.3	83.1	3.2	同等
		pH5.0（0.2%ポリ ソルベート 80 添加）	15 分	±10%	63.3	59.1	4.2	同等
			45 分		83.0	81.4	1.6	同等
		水（0.3%ポリソルベ ート 80 添加）	15 分	±10%	57.7	57.5	0.2	同等
			120 分		85.3	88.0	2.7	同等

【個々の溶出率における判定結果】

試験条件			判定		フェブキソスタット錠 20mg「AFP」		平均溶出 率との差 (%)	判定
方法	回転 数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%)		
パド ル法	50 回転	pH1.2（1.0%ポリ ソルベート 80 添加）	90 分	最終比較時点で ±15%以内	83.1%	82.9 ～84.0%	-0.2 ～0.9%	同等
		pH5.0（0.2%ポリ ソルベート 80 添加）	45 分	最終比較時点で ±15%以内	81.4%	81.0 ～82.2%	-0.4 ～0.8%	同等
		水（0.3%ポリソルベ ート 80 添加）	120 分	最終比較時点で ±15%以内	88.0%	87.3 ～89.0%	-0.7 ～1.0%	同等

IV. 製剤に関する項目



以上の結果より、いずれの試験条件でも試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

(3) フェブキソスタット錠 40mg「AFP」³⁾

「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 日付薬生薬審発 0319 第 1 号)に従い、フェブキソスタット錠 40mg「AFP」とフェブリク錠 40 mgとの溶出比較試験を行った。

〔I〕中性又は塩基性薬物を含む製剤、フィルムコーティング製剤

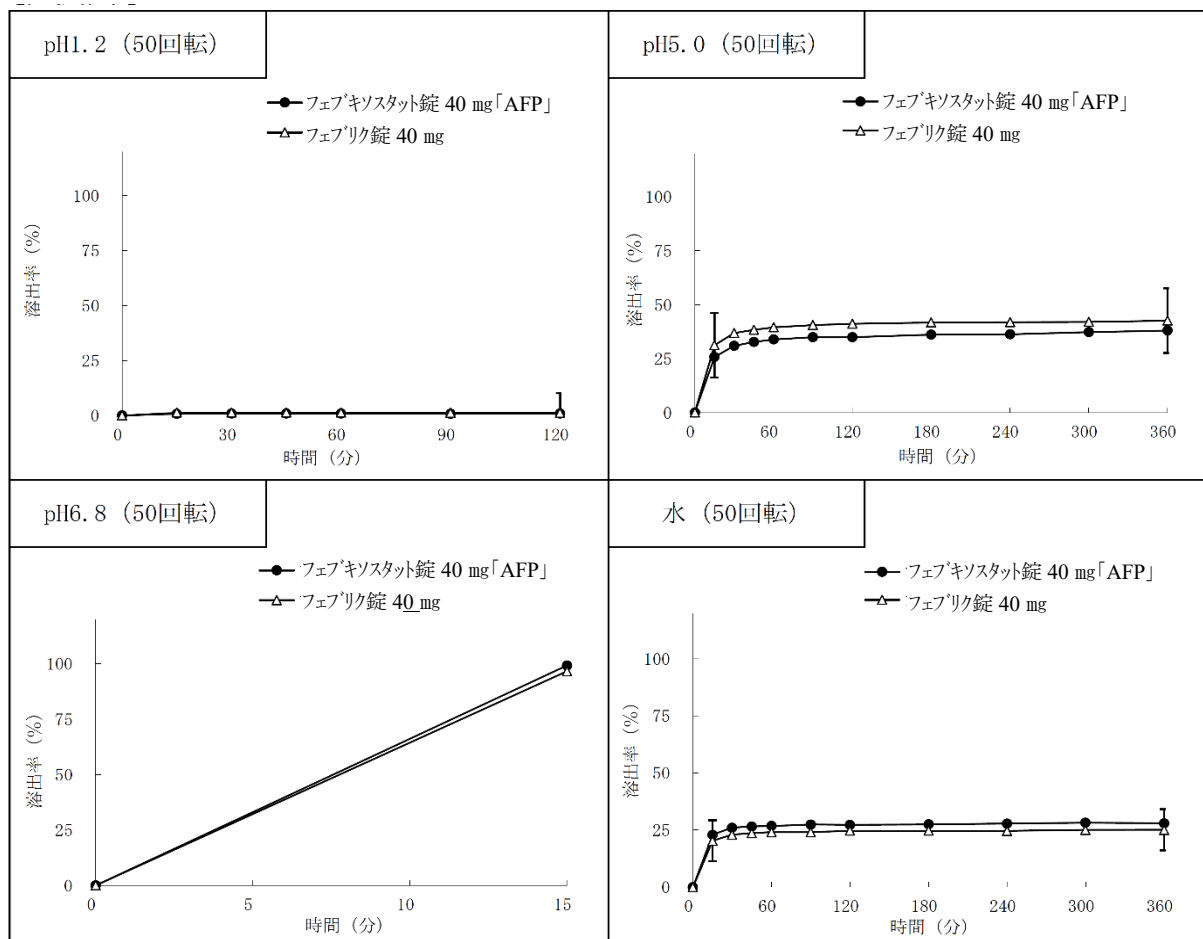
〔試験方法〕

- ・製剤 試験製剤：フェブキソスタット錠 40mg「AFP」、標準製剤：フェブリク錠 40mg
- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
 試験液：pH1.2：日本薬局方溶出試験第 1 液
 pH5.0：薄めた McIlvaine 緩衝液
 pH6.8：日本薬局方溶出試験第 2 液
 水：日本薬局方精製水
 回転数：50 回転
- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

Ⅳ. 製剤に関する項目

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、40mg)	フェブキソスタット錠 40mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH1.2	120 分	±9%	1.2	0.9	0.3	類似
		pH5.0	15 分	±9%	31.3	25.8	5.5	類似
			360 分		42.6	38.0	4.6	
		pH6.8	15 分	15 分以内に 85%以上	96.6	99.2	2.6	類似
		水	15 分	±9%	20.3	22.9	2.6	類似
			360 分		25.1	28.0	2.9	



以上の結果より、いずれの試験条件でも試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

IV. 製剤に関する項目

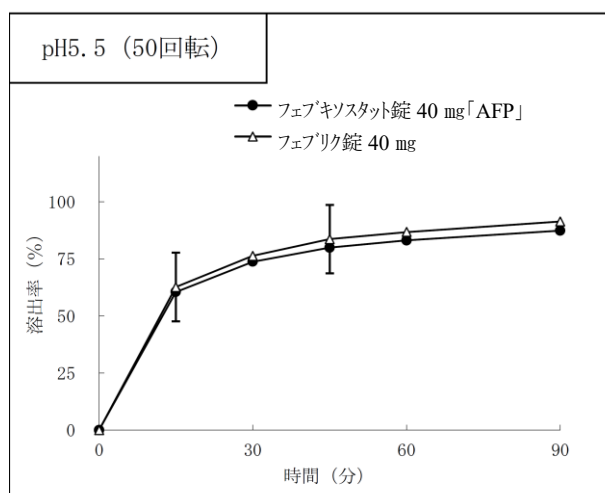
〔Ⅱ〕 酸性薬物を含む製剤

〔試験方法〕

- ・製剤 試験製剤：フェブキシスタット錠 40mg「AFP」、標準製剤：フェブリック錠 40mg
- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH5.5：薄めた McIlvaine 緩衝液、回転数：50 回転
- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤, 40mg)	フェブキシスタット錠 40mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル 法	50 回転	pH5.5	15 分	±15%	62.7	60.5	2.2	類似
			45 分		83.7	79.9	3.8	



以上の結果より、試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

〔Ⅲ〕 難溶性薬物を含む製剤

〔試験方法〕

- ・製剤 試験製剤：フェブキシスタット錠 40mg「AFP」、標準製剤：フェブリック錠 40mg
- ・方法 パドル法
- ・試験条件 試験液量：900mL、温度：37±0.5℃
試験液：pH1.2 (1.0%ポリソルベート 80 添加)：日本薬局方溶出試験第1液＋1.0%ポリソルベート 80
pH5.0 (0.1%ポリソルベート 80 添加)：薄めた McIlvaine 緩衝液＋0.1%ポリソルベート 80

IV. 製剤に関する項目

水 (0.3%ポリソルベート 80 添加) : 日本薬局方精製水 +

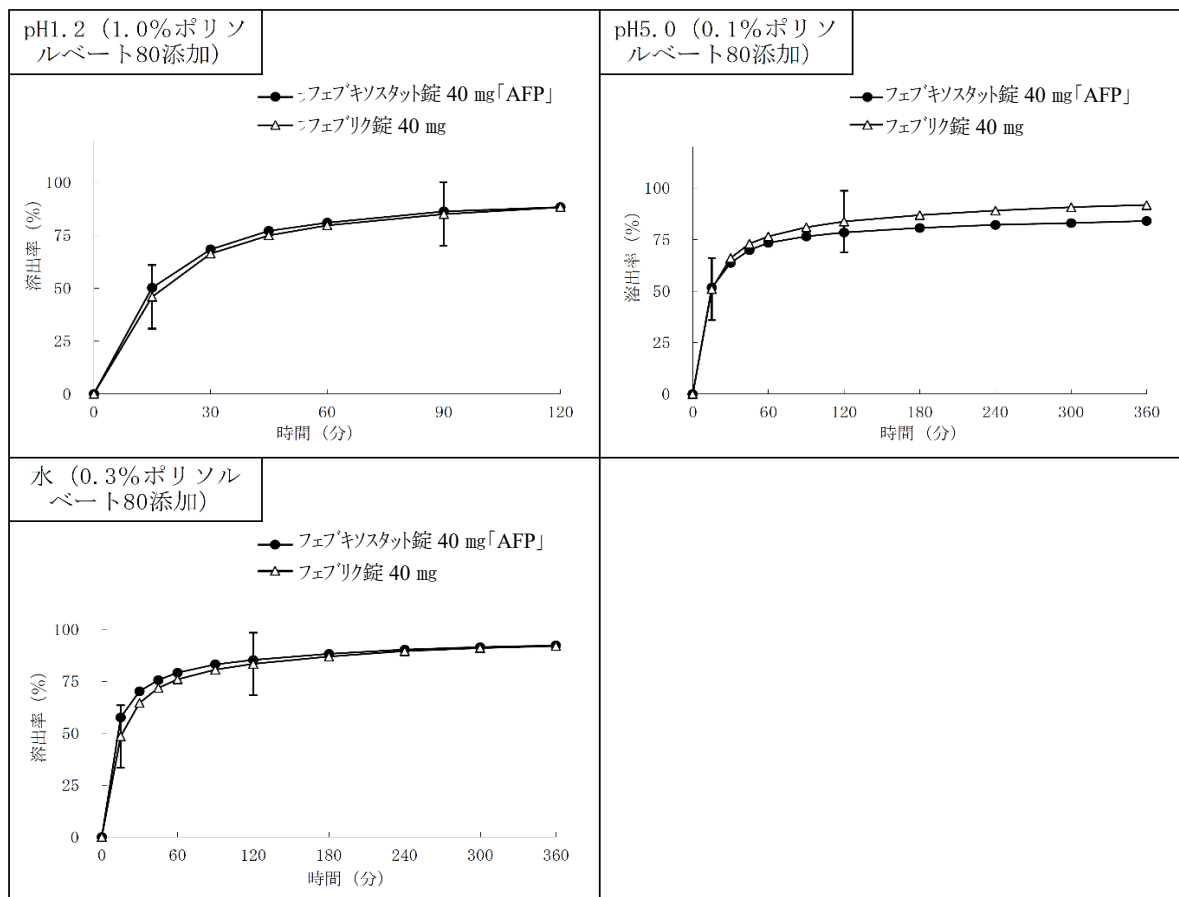
0.3%ポリソルベート 80

回転数 : 50 回転

- ・判定基準 判定時点での試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率の判定基準以内にある。

【平均溶出率における判定結果】

試験条件			判定		標準製剤 (錠剤、40mg)	フェブキソスタット錠 40mg「AFP」	差 (絶対値) (%)	判定
方法	回転数	試験液	時点	基準	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
パドル法	50 回転	pH1.2 (1.0%ポリソルベート 80 添加)	15 分	±15%	45.9	50.2	4.3	類似
			90 分		85.0	86.3	1.3	類似
		pH5.0 (0.1%ポリソルベート 80 添加)	15 分	±15%	50.9	51.7	0.8	類似
			120 分		83.7	78.4	5.3	類似
		水 (0.3%ポリソルベート 80 添加)	15 分	±15%	48.5	57.7	9.2	類似
			120 分		83.4	85.3	1.9	類似



以上の結果より、いずれの試験条件でも試験製剤と標準製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

IV. 製剤に関する項目

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

〈錠 10mg〉

100 錠[10 錠 (PTP)×10]、500 錠[10 錠 (PTP)×50]、500 錠[アルミ袋、バラ]

〈錠 20mg〉

100 錠[10 錠 (PTP)×10]、500 錠[10 錠 (PTP)×50]、500 錠[アルミ袋、バラ]

〈錠 40mg〉

100 錠[10 錠 (PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

バラ: アルミニウム・ポリエチレン・ポリエチレンテレフタレートラミネート袋

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

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. 効能又は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. 用法及び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

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 1)}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^{4),5)}。

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=8)	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

(平均値±標準偏差)

注 1) 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

反復投与

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⁶⁾。

	観 察 日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24h} (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⁷⁾。

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24h} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg/日 (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)

(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、18 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⁸⁾。

V. 治療に関する項目

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 6.0 mg/dL 以下達成率	プラセボとの差
プラセボ(38 例)	2.6%	—
20 mg/日 (43 例)	46.5%	43.9%
40 mg/日 (41 例)	82.9%	80.3%
60 mg/日 (36 例)	83.3%	80.7%
80 mg/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。

注 1) 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。

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^{9),10)}。

V. 治療に関する項目

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 200 mg/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 40 mg/日 (122 例)	8.83 (1.32)	-41.5 (12.1)		

a) 血清尿酸初期値(投与開始前の血清値)に対する投与開始 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)

投与群の()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。

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¹¹⁾。

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。

(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

該当しない

- 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

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アロプリノール、トピロキソスタット

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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)¹⁾。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)¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

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¹²⁾。

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¹²⁾。

(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

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 1)}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^{4),5)}。

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=8)	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

(平均値±標準偏差)

注 1) 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。

反復投与

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⁶⁾。

	観 察 日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24h} (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⁷⁾。

	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24h} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20mg/日 (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 10 mg「AFP」>¹³⁾

フェブキソスタット錠 10mg「AFP」とフェブリク錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (フェブキソスタットとして 10mg) 健康成人男子 35 名に絶食時単回経口投与して血漿中未変化

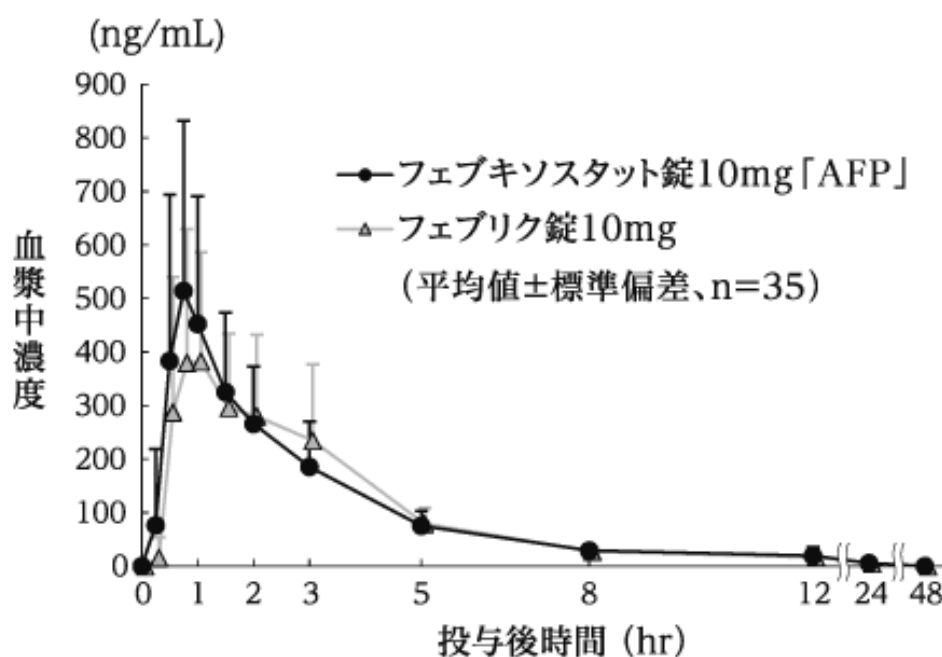
VII. 薬物動態に関する項目

体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 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、両製剤の生物学的同等性が確認された。

【薬物動態パラメータ】

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
フェブキシスタット錠10mg「AFP」	1602.8±436.5	616.4±276.6	1.5±2.0	6.7±2.7
フェブリック錠10mg	1534.0±409.1	550.7±172.8	1.6±1.0	6.2±3.4

(平均値±標準偏差、n=35)



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。

<フェブキシスタット錠 20mg「AFP」>^{3, 13)}

フェブキシスタット錠 20mg「AFP」は、「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(令和 2 年 3 月 19 日薬生薬審発 0319 第 1 号)」に基づき、フェブキシスタット錠 40mg「AFP」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた。

VII. 薬物動態に関する項目

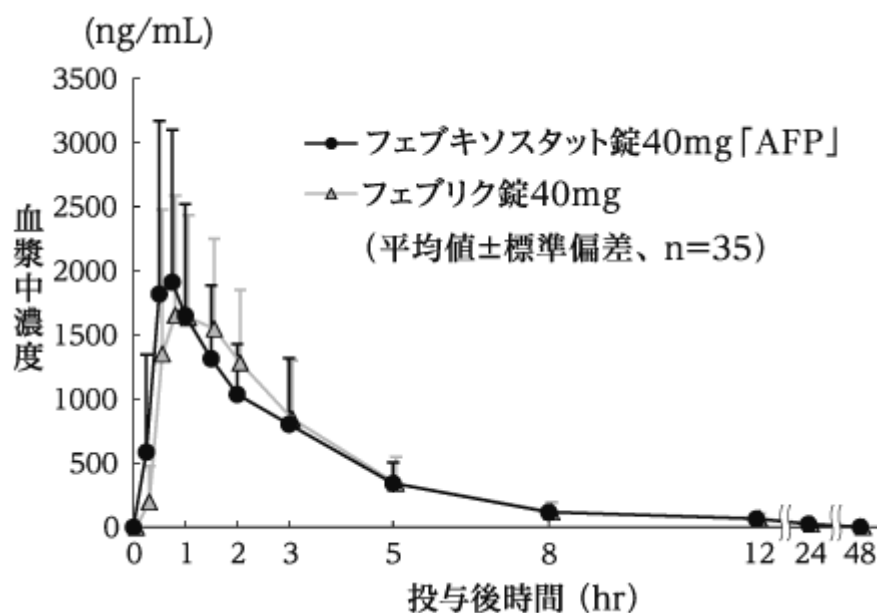
<フェブキシostat錠 40 mg「AFP」>¹³⁾

フェブキシostat錠 40mg「AFP」とフェブリク錠 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (フェブキシostatとして 40mg) 健康成人男子 35 名に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ(AUC、 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、両製剤の生物学的同等性が確認された。

【薬物動態パラメータ】

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
フェブキシostat錠 40mg「AFP」	6584.4±1911.5	2460.2±1063.8	1.2±1.1	8.6±2.9
フェブリク錠 40mg	6695.5±2218.8	2302.4±807.8	1.3±1.0	8.4±3.7

(平均値±標準偏差、n=35)



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。

VII. 薬物動態に関する項目

(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⁴⁾。

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±728.3	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)

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

該当資料なし

(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

(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(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)¹⁴⁾。

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。

(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¹⁵⁾。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)^{14,16)}。

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)¹⁶⁾。

(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⁴⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

健康成人男性 6 例に ^{14}C -フェブキソスタットとして 80mg^{注 1)}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ソ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)¹⁵⁾。

注 1) 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

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、 $\text{AUC}_{0,24\text{hr}}$ 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 $\text{AUC}_{0,24\text{hr}}$ は腎機能正常群に比較して、それぞれ 26 及び 68%増加した¹⁷⁾。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 1)}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 $\text{AUC}_{0,24\text{hr}}$ 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)¹⁸⁾。(「VIII. 6 特定の背景を有する患者に関する注意」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 1)}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 $\text{AUC}_{0,24\text{hr}}$ 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 $\text{AUC}_{0,24\text{hr}}$ はそれぞれ 53 及び 55%上昇した(外国人のデータ)¹⁹⁾。(「VIII. 6 特定の背景を有する患者に関する注意」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 1)}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 $\text{AUC}_{0,24\text{hr}}$ 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)²⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

・女性

フェブキシスタット 80mg^{注1)}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)²⁰⁾。

注1) 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

薬物相互作用

・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1)}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)}。

・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1)}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⁾。

・インドメタシン

健康成人26例にフェブキシスタット80mg^{注1)}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、フェブキシスタットの 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⁾。

・ナプロキセン

健康成人25例にフェブキシスタット80mg^{注1)}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、フェブキシスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ はそれぞれ28及び40%上昇した。一方フェブキシ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⁾。

・デシプラミン

健康成人18例にフェブキシスタット120mg^{注1)}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⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

- ・ワルファリンナトリウム

健康成人13例にフェブキシスタット120mg^{注1)}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例にフェブキシスタット80mg^{注1)}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⁾。

- ・ヒドロクロロチアジド

健康成人33例にフェブキシスタット80mg^{注1)}とヒドロクロロチアジド50mgを単回経口投与したとき、フェブキシスタットの 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⁾。

- ・テオフィリン

健康成人23例にフェブキシスタット80mg^{注1)}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⁾。

- ・ロシグリタゾン

健康成人36例にフェブキシスタット120mg^{注1)}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1) 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。

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 用量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

該当しない

(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]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

該当しない

(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³⁰⁾。

(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。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(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

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
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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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が高かった（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が高かった（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たとの報告がある。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³¹⁾。

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

(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

製剤：フェブキシタット錠 10 mg「AFP」、フェブキシソスタット錠 20mg「AFP」、フェブキシソスタット錠 40 mg「AFP」

処方箋医薬品（注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

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

設定されていない

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：作成中、その他の患者向資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分：フェブリク錠 10mg、20mg、40mg

同効薬：トピロキシソスタット

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	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フェブキシソスタット錠 10 mg「AFP」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00084	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
フェブキシソスタット錠 20 mg「AFP」		30400AMX00085		
フェブキシソスタット錠 40 mg「AFP」		30400AMX00086		

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

X. 管理的事項に関する項目

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

該当しない

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 10 mg「AFP」	3949003F1031	3949003F1031	129143801	622914301
フェブキシスタット 錠 20 mg「AFP」	3949003F2038	3949003F2038	129144501	622914401
フェブキシスタット 錠 40 mg「AFP」	3949003F3034	3949003F3034	129145201	622914501

14. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) Takano, Y. et al.: Life Sci. 2005; 76(16):1835-1847
- 2) 社内資料:加速試験(錠 10 mg、20 mg、40 mg)
- 3) 社内資料:溶出試験(錠 10 mg、20 mg、40 mg)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) 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、申請資料概要 2.7.6.33)
- 9) 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、申請資料概要 2.7.6.35a)
- 10) 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)
- 11) 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、申請資料概要 2.7.6.40)
- 12) 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)
- 13) 社内資料:生物学的同等性試験(錠 10 mg、20 mg、40 mg)
- 14) Mukoyoshi, M. et al.: Xenobiotica. 2008; 38(5): 496-510
- 15) Grabowski, B.A. et al.: J Clin Pharmacol. 2011; 51(2): 189-201
- 16) 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)
- 17) 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)
- 18) Mayer, M.D. et al.: Am J Ther. 2005; 12(1): 22-34
- 19) Khosravan, R. et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46(1): 88-102
- 20) Khosravan, R. et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48(9): 1014-1024
- 21) Khosravan, R. et al.: Br J Clin Pharmacol. 2008; 65(3): 355-363
- 22) 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)
- 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、申請資料概要 2.7.6.18、2.7.6.19)
- 24) Khosravan, R. et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46(8): 855-866
- 25) 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)
- 26) 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)

XI. 文献

- 27) Grabowski, B.A.et al.: Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(1): 57-64
- 28) 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 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)

2. その他の参考文献

該当資料なし

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

該当しない

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

(1) 粉碎

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること。

照会先

アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部

TEL 06-6941-0306

2. その他の関連資料

該当しない

