

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製剤

フェブキソスタット錠 10mg「日新」
フェブキソスタット錠 20mg「日新」
フェブキソスタット錠 40mg「日新」

Febuxostat Tablets 10mg・20mg・40mg “NISSIN”

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

Febuxostat OD Tablets 10mg・20mg・40mg “NISSIN”

剤形	錠 10mg・20mg・40mg : 錠剤（フィルムコーティング錠） OD 錠 10mg・20mg・40mg : 錠剤（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 錠 20mg、OD 錠 20mg : 1 錠中フェブキソスタット 20mg 錠 40mg、OD 錠 40mg : 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, INN）
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：日新製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日新製薬株式会社 安全管理部 TEL：023-655-2131 FAX：023-655-3419 医療関係者向けホームページ： https://www.yg-nissin.co.jp/

本 IF は 2022 年 8 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の電子添文は、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。

(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に審査・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「X II.参考資料」、「X III.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・オプ・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

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…………… 5
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…………… 6
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 14
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 14
9. 溶出性…………… 15
10. 容器・包装…………… 28
11. 別途提供される資材類…………… 28
12. その他…………… 28

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 29
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 29
3. 用法及び用量…………… 29
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 29
5. 臨床成績…………… 29

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…………… 32
2. 薬理作用…………… 32

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 33
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 41
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 41
4. 吸収…………… 41
5. 分布…………… 41
6. 代謝…………… 42
7. 排泄…………… 42
8. トランスポーターに関する情報…………… 42
9. 透析等による除去率…………… 42
10. 特定の背景を有する患者…………… 43
11. その他…………… 43

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…………… 44
2. 禁忌内容とその理由…………… 44
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 44
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 44
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 44
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 44
7. 相互作用…………… 45
8. 副作用…………… 46
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 47
10. 過量投与…………… 47
11. 適用上の注意…………… 47
12. その他の注意…………… 47

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 49
2. 毒性試験…………… 49

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分…………… 50
2. 有効期間…………… 50
3. 包装状態での貯法…………… 50
4. 取扱い上の注意…………… 50
5. 患者向け資材…………… 50
6. 同一成分・同効薬…………… 50
7. 国際誕生年月日…………… 50
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…………… 50
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…………… 51
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその
内容…………… 51
11. 再審査期間…………… 51
12. 投薬期間制限に関する情報…………… 51
13. 各種コード…………… 51
14. 保険給付上の注意…………… 51

X I. 文献

1. 引用文献…………… 52
2. その他の参考文献…………… 52

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況…………… 53
2. 海外における臨床支援情報…………… 53

X III. 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…………… 54
2. その他の関連資料…………… 54

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で高尿酸血症治療剤である。
日新製薬(株)は『フェブキソスタット錠 10mg「日新」』『フェブキソスタット錠 20mg「日新」』『フェブキソスタット錠 40mg「日新」』及び『フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」』『フェブキソスタット OD 錠 20mg「日新」』『フェブキソスタット OD 錠 40mg「日新」』を後発医薬品として企画・開発し、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 月に承認を取得し、2022 年 6 月に薬価収載された。

なお、「フェブキソスタット錠」は後発医薬品として、日新製薬株式会社、アルフレッサ ファーマ株式会社、キョーリンリメディオ株式会社、辰巳化学株式会社、株式会社陽進堂の 5 社と共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

また、「フェブキソスタット OD 錠」は後発医薬品として、日新製薬株式会社、日本ケミファ株式会社、日本薬品工業株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社の 4 社と共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得た。

2. 製品の治療学的特性

本剤はフェブキソスタットを有効成分とする非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤で高尿酸血症治療剤である。

重大な副作用として、肝機能障害、過敏症があらわれることがある。（「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

フェブキソスタット OD 錠「日新」は、水なしでも服用できる口腔内崩壊錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

該当資料なし

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

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

(2) 洋名

Febuxostat Tablets 10mg “NISSIN”
Febuxostat Tablets 20mg “NISSIN”
Febuxostat Tablets 40mg “NISSIN”
Febuxostat OD Tablets 10mg “NISSIN”
Febuxostat OD Tablets 20mg “NISSIN”
Febuxostat OD Tablets 40mg “NISSIN”

(3) 名前の由来

「一般名」＋「剤形」＋「規格（含量）」＋「屋号」より命名

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェブキシスタット（JAN）

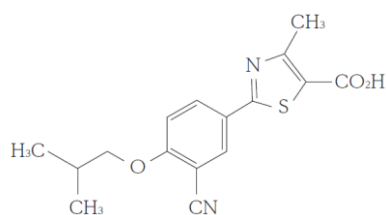
(2) 洋名（命名法）

Febuxostat（JAN, INN）

(3) ステム

酵素阻害剤：-stat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

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

錠 10mg・20mg・40mg : 白色の粉末である。

OD 錠 10mg・20mg・40mg : 白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

錠 10mg・20mg・40mg : 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。

OD 錠 10mg・20mg・40mg : *N*, *N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、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、メタノール又は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

〈錠 10mg・20mg・40mg〉

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法 : 液体クロマトグラフィー

〈OD 錠 10mg・20mg・40mg〉

確認試験法：(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

錠 10mg・20mg・40mg : 錠剤（フィルムコーティング錠）
 OD 錠 10mg・20mg・40mg : 錠剤（素錠：口腔内崩壊錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形	大きさ
フェブキソスタット錠 10mg「日新」	白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠		錠径：7.1mm 錠厚：3.3mm 重量：129mg
フェブキソスタット錠 20mg「日新」	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠		錠径：7.1mm 錠厚：3.2mm 重量：129mg
フェブキソスタット錠 40mg「日新」	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠		錠径：8.9mm 錠厚：4.1mm 重量：256mg

販売名	性状	外形	大きさ
フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」	白色～微黄色の素錠		錠径：6.0mm 錠厚：2.8mm 重量：85mg
フェブキソスタット OD 錠 20mg「日新」	白色～微黄色の割線入りの素錠		錠径：7.0mm 錠厚：3.0mm 重量：125mg
フェブキソスタット OD 錠 40mg「日新」	白色～微黄色の割線入りの素錠		錠径：9.0mm 錠厚：3.8mm 重量：250mg

(3) 識別コード

販売名	本体表示	記載場所
フェブキソスタット錠 10mg「日新」	フェブキソスタット 10 NS	錠剤
フェブキソスタット錠 20mg「日新」	フェブキソ 20 NS	錠剤
フェブキソスタット錠 40mg「日新」	フェブキソ 40 NS	錠剤

販売名	本体表示	記載場所
フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」	フェブキソ NS OD10	錠剤
フェブキソスタット OD 錠 20mg「日新」	フェブキソ OD20 NS	錠剤
フェブキソスタット OD 錠 40mg「日新」	フェブキソ OD40 NS	錠剤

(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「日新」	1錠中フェブキシソスタット 10mg	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 6000、カルナウバロウ
フェブキシソスタット錠 20mg「日新」	1錠中フェブキシソスタット 20mg	
フェブキシソスタット錠 40mg「日新」	1錠中フェブキシソスタット 40mg	

販売名	有効成分	添加剤
フェブキシソスタット OD 錠 10mg「日新」	1錠中フェブキシソスタット 10mg	D-マンニトール、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、メチルセルロース、マクロゴール 6000、タルク、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、フマル酸ステアリルナトリウム、香料
フェブキシソスタット OD 錠 20mg「日新」	1錠中フェブキシソスタット 20mg	
フェブキシソスタット OD 錠 40mg「日新」	1錠中フェブキシソスタット 40mg	

(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

フェブキシスタット錠 10mg「日新」の加速試験結果³²⁾

PTP 包装品：PTP 包装したもの

バラ包装品：直接アルミニウム・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に 500 錠充てんしたもの

保存条件：40℃（±2℃）75%R. H.（±5%）

試験期間：6 ヶ月

測定時期：開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

試験項目及び規格			開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
確認試験	液体クロマトグラフィー	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	PTP	0.8	—	—	1.1
		バラ		—	—	2.9
	溶出性(%) 45 分、83%以上	PTP	92～96	—	—	90～93
		バラ		—	—	91～94
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	PTP	99.8	99.4	100.8	99.9
		バラ		100.2	100.7	100.5

試験の結果は以上のとおりであり、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の 3 年は安定な製剤であることが推測された。

フェブキシソスタット錠 20mg「日新」の加速試験結果³²⁾

PTP 包装品：PTP 包装したもの

バラ包装品：直接アルミニウム・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に 500 錠充てんしたもの

保存条件：40℃（±2℃）75%R. H.（±5%）

試験期間：6 ヶ月

測定時期：開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

試験項目及び規格			開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
確認試験	液体クロマトグラフィー	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	PTP	適合	適合	適合	適合
		バラ		適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	PTP	0.9	—	—	1.9
		バラ		—	—	1.4
	溶出性(%) 90 分、80%以上	PTP	88～91	—	—	86～88
		バラ		—	—	87～91
定量試験	フェブキシソスタット 95.0～105.0(%)	PTP	99.8	100.0	100.2	100.1
		バラ		99.9	100.1	100.2

試験の結果は以上のとおりであり、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の 3 年は安定な製剤であることが推測された。

フェブキソスタット錠 40mg「日新」の加速試験結果³²⁾

PTP 包装品：PTP 包装したもの

保存条件：40℃（±2℃）75％R. H.（±5％）

試験期間：6 ヶ月

測定時期：開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

試験項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色～微黄色、円形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	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験（％）） 判定値：15.0％を超えない	1.1	—	—	1.6
	溶出性（％） 45 分、80％以上	89～96	—	—	89～92
定量試験	フェブキソスタット 95.0～105.0（％）	99.8	99.4	100.8	99.8

試験の結果は以上のとおりであり、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の3年は安定な製剤であることが推測された。

フェブキシスタット 0D 錠 10mg「日新」の長期保存試験結果³³⁾

PTP 包装品：PTP 包装し、アルミラミネート袋に入れ、ピロー包装したもの

保存条件：25℃（±2℃）60％R. H.（±5％）

試験期間：36 カ月

測定時期：開始時、3 カ月後、6 カ月後、9 カ月後、12 カ月後、18 カ月後、24 カ月後、30 カ月後、36 カ月後

試験項目及び規格		開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
性状	白色～微黄色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	3.3	—	—	—	—
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	15～19	20～25	17～20	17～20	15～18
	溶出性(%) 45 分、80%以上	実測値：93～100% (承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、追加試験での実測値を記載)				
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	99.7	101.0	100.9	100.1	100.5

試験項目及び規格		18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
性状	白色～微黄色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	—	—	—	2.5
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	20～23	20～23	18～21	20～21
	溶出性(%) 45 分、80%以上	実測値：93～100% (承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、追加試験での実測値を記載)			
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	100.6	99.3	99.3	99.7

試験の結果は以上のとおりであり、長期保存試験 36 カ月について、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。

従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の 3 年は安定な製剤であることが確認された。

フェブキシスタット 0D 錠 10mg「日新」の加速試験結果³³⁾

PTP 包装品：PTP 包装し、アルミラミネート袋に入れ、ピロー包装したもの

保存条件：40℃（±2℃）75%R. H.（±5%）

試験期間：6 ヶ月

測定時期：開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

試験項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色～微黄色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠	白色の素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	3.3	—	—	3.1
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	15～19	19～22	17～21	15～18
	溶出性(%) 45 分、80%以上	承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、 6 ヶ月後のみ追加試験を実施			90～99
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	99.7	102.2	100.4	101.3

試験の結果は以上のとおりであり、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。

フェブキシスタット 0D 錠 20mg「日新」の長期保存試験結果³³⁾

PTP 包装品：PTP 包装し、アルミラミネート袋に入れ、ピロー包装したもの

保存条件：25℃（±2℃）60％R. H.（±5％）

試験期間：36 カ月

測定時期：開始時、3 カ月後、6 カ月後、9 カ月後、12 カ月後、18 カ月後、24 カ月後、30 カ月後、36 カ月後

試験項目及び規格		開始時	3 カ月後	6 カ月後	9 カ月後	12 カ月後
性状	白色～微黄色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	2.5	—	—	—	—
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	25～29	22～31	21～27	22～28	20～24
	溶出性(%) 45 分、75%以上	実測値：87～100% (承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、追加試験での実測値を記載)				
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	99.4	100.2	101.9	100.0	100.1

試験項目及び規格		18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後
性状	白色～微黄色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	—	—	—	2.3
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	23～27	23～25	23～26	23～25
	溶出性(%) 45 分、75%以上	実測値：87～100% (承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、追加試験での実測値を記載)			
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	100.4	98.9	101.9	100.1

試験の結果は以上のとおりであり、長期保存試験 36 カ月について、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。

従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の 3 年は安定な製剤であることが確認された。

フェブキシスタット 0D 錠 20mg「日新」の加速試験結果³³⁾

PTP 包装品：PTP 包装し、アルミラミネート袋に入れ、ピロー包装したもの

保存条件：40℃（±2℃）75%R. H.（±5%）

試験期間：6 ヶ月

測定時期：開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

試験項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色～微黄色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	2.5	—	—	2.6
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	25～29	22～24	21～26	20～23
	溶出性(%) 45 分、75%以上	承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、 6 ヶ月後のみ追加試験を実施			85～92
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	99.4	101.9	100.7	101.9

試験の結果は以上のとおりであり、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。

フェブキシスタット 0D 錠 40mg「日新」の長期保存試験結果³³⁾

PTP 包装品：PTP 包装し、アルミラミネート袋に入れ、ピロー包装したもの

保存条件：25℃（±2℃）60％R. H.（±5％）

試験期間：36 ヶ月

測定時期：開始時、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、30 ヶ月後、36 ヶ月後

試験項目及び規格		開始時	3 ヶ月後	6 ヶ月後	9 ヶ月後	12 ヶ月後
性状	白色～微黄色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	2.9	—	—	—	—
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	23～25	23～28	20～24	22～24	22～24
	溶出性(%) 60 分、75%以上	実測値：88～96% (承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、追加試験での実測値を記載)				
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	99.6	99.0	101.4	99.3	100.5

試験項目及び規格		18 ヶ月後	24 ヶ月後	30 ヶ月後	36 ヶ月後
性状	白色～微黄色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	—	—	—	2.4
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	21～22	21～25	21～25	21～22
	溶出性(%) 60 分、75%以上	実測値：88～96% (承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、追加試験での実測値を記載)			
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	100.4	100.3	100.0	99.6

試験の結果は以上のとおりであり、長期保存試験 36 ヶ月について、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。

従って、本剤は最終包装形態・室温保存の状態で、有効期間の 3 年は安定な製剤であることが確認された。

フェブキシスタット 0D 錠 40mg「日新」の加速試験結果³³⁾

PTP 包装品：PTP 包装し、アルミラミネート袋に入れ、ピロー包装したもの

保存条件：40℃（±2℃）75%R. H.（±5%）

試験期間：6 ヶ月

測定時期：開始時、1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後

試験項目及び規格		開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色～微黄色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠	白色の割線入りの素錠
確認試験	紫外可視吸光度測定法	適合	適合	適合	適合
純度試験	液体クロマトグラフィー	適合	適合	適合	適合
製剤試験	製剤均一性（含量均一性試験(%)） 判定値：15.0%を超えない	2.9	—	—	2.8
	崩壊性(秒) 水、1 分以内	23～25	19～23	20～24	17～21
	溶出性(%) 60 分、75%以上	承認審査中に規格及び試験方法が変更になったため、 6 ヶ月後のみ追加試験を実施			83～90
定量試験	フェブキシスタット 95.0～105.0(%)	99.6	99.6	100.0	101.6

試験の結果は以上のとおりであり、いずれの項目も開始時よりの著しい変化は認められず、規格を満たすものであった。

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

フェブキシソタット錠 10mg「日新」の溶出挙動における類似性⁷⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（一部改正：令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号）に従い、標準製剤（フェブリック錠 10mg）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

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 の緩衝液

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：50rpm（pH1.2、pH5.0、pH6.8、水） 100rpm（pH5.0）

試験回数：各12ベッセル

試験時間：pH1.2では2時間、その他の試験液では6時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が85%を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：紫外可視吸光度測定法

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2(50rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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±9%の範囲にある。

【pH5.0(50rpm)、pH5.0(100rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

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%以上となると、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関数の値が42以上である。

【pH6.8(50rpm)】

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。

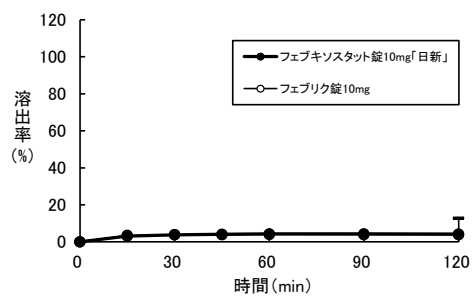
【水(50rpm)】

標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出しない場合

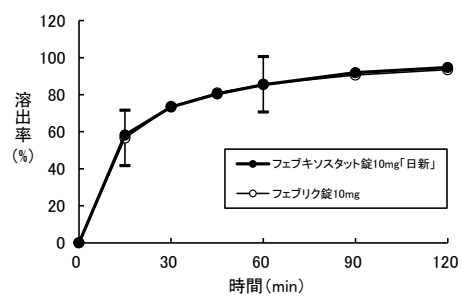
規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%以上85%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±12%の範囲にあるか、又はf2関数の値が46以上である。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

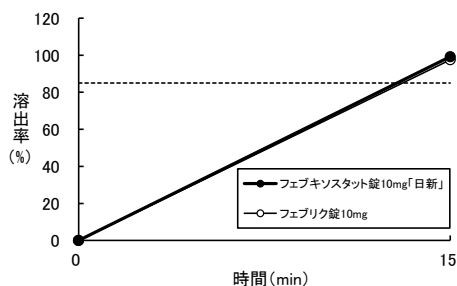
pH1.2 50rpm



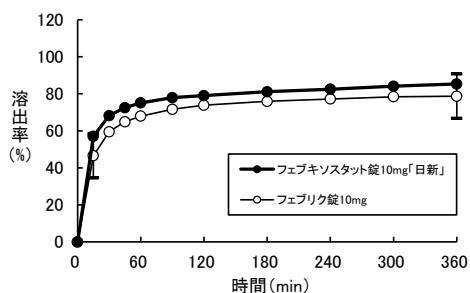
pH5.0 50rpm



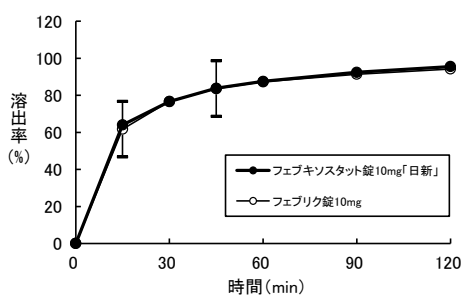
pH6.8 50rpm



水 50rpm



pH5.0 100rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (フェブリク錠 10mg)	フェブキソスタット錠 10mg「日新」	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
50rpm	pH1.2	120 分	3.8	4.2	適合
	pH5.0	15 分	56.6	58.2	適合
		60 分	85.6	85.4	
	pH6.8	15 分	97.5	99.2	適合
100rpm	水	15 分	46.5	57.0	適合
		360 分	78.7	85.3	
100rpm	pH5.0	15 分	61.7	64.0	適合
		45 分	83.6	83.8	

(n=12)

フェブキシostat錠 20mg「日新」の溶出挙動における同等性²⁵⁾

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（一部改正：令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、標準製剤（フェブキシostat錠 40mg「日新」）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

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 の緩衝液

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：50rpm

試験回数：各 12 ベッセル

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：紫外可視吸光度測定法

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2(50rpm)、pH5.0(50rpm)、水(50rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 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±6%の範囲にある。

最終比較時点（pH1.2 は 120 分、他は 360 分）における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

【pH6.8(50rpm)】

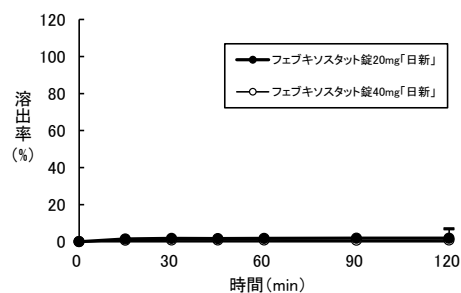
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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±10%の範囲にある。

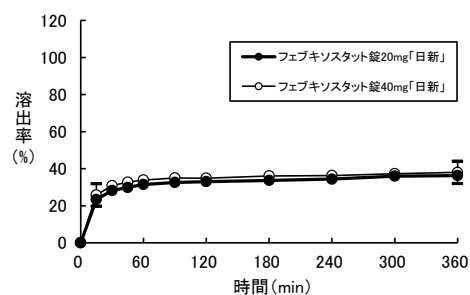
最終比較時点（15 分）における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果：平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

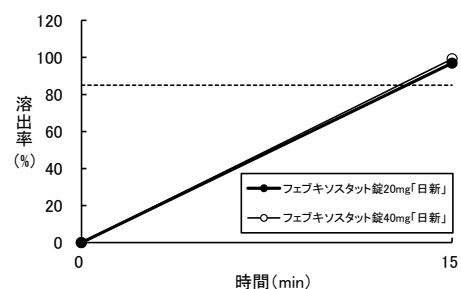
pH1.2 50rpm



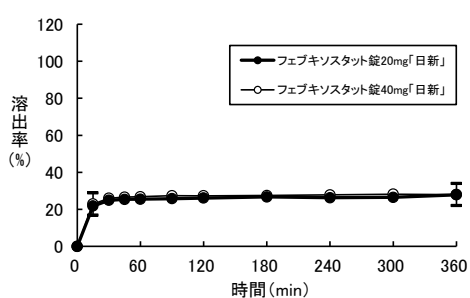
pH5.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



表：溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (フェブキソスタット錠 40mg「日新」)	フェブキソスタット錠 20mg「日新」	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
50rpm	pH1.2	120 分	0.9	1.9	適合
	pH5.0*	15 分	25.8	23.4	適合
		360 分	38.0	36.3	
	pH6.8	15 分	99.2	96.9	適合
	水*	15 分	22.9	21.8	適合
		360 分	28.0	27.9	

※標準製剤 1 錠、試験製剤 2 錠を用いた結果

(n=12)

パドル法 100rpm での溶出試験について、試験液 pH6.8 において、パドル法、50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

表：溶出挙動における同等性（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		最終比較時点	フェブキソスタット錠 20mg「日新」		判定基準	判定
回転数	試験液		平均溶出率 (%)	個々の溶出率 (%)		
50rpm	pH1.2	120 分	1.9	1.7～2.2	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適合
	pH5.0	360 分	36.3	35.4～37.2	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適合
	pH6.8	15 分	96.9	94.6～99.2	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適合
	水	360 分	27.9	26.2～29.4	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適合

(n=12)

フェブキシソタット錠 40mg「日新」の溶出挙動における類似性⁸⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（一部改正：令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、標準製剤（フェブリック錠 40mg）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

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 の緩衝液

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：50rpm

試験回数：各 12 ベッセル

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：紫外可視吸光度測定法

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2 (50rpm)、pH5.0 (50rpm)、水 (50rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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±9%の範囲にある。

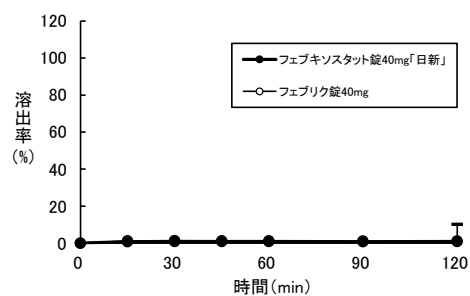
【pH6.8 (50rpm)】

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

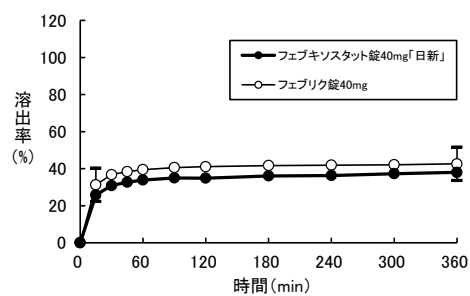
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

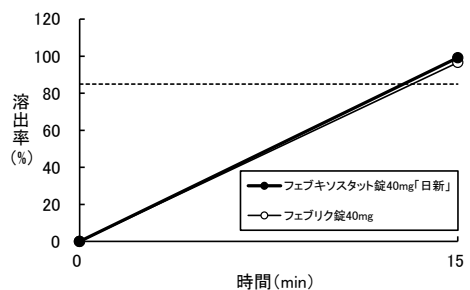
pH1.2 50rpm



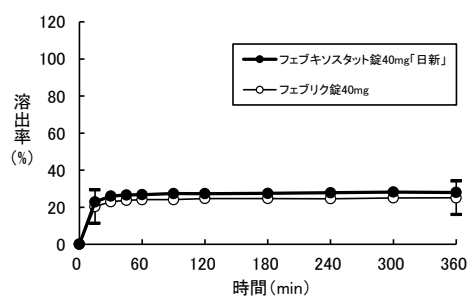
pH5.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (フェブリク錠 40mg)	フェブキシスタット錠 40mg「日新」	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)	
50rpm	pH1.2	120 分	1.2	0.9	適合
	pH5.0	15 分	31.3	25.8	適合
		360 分	42.6	38.0	
	pH6.8	15 分	96.6	99.2	適合
	水	15 分	20.3	22.9	適合
		360 分	25.1	28.0	

(n=12)

パドル法 100rpm での溶出試験について、試験液 pH6.8 において、パドル法、50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

フェブキシソタット 0D 錠 10mg「日新」の溶出挙動における類似性⁷⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「剤形が異なる製剤の追加のための後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（一部改正：令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、標準製剤（フェブリク錠 10mg）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

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 の緩衝液

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：50rpm (pH1.2、pH5.0、pH6.8、水) 100rpm (pH5.0)

試験回数：各 12 ベッセル

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2(50rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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±9%の範囲にある。

【pH5.0(50rpm)、水(50rpm)、pH5.0(100rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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%以上となると、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 関数の値が 42 以上である。

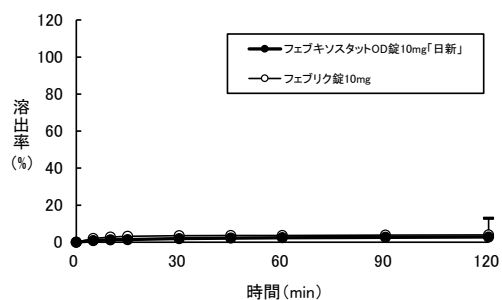
【pH6.8(50rpm)】

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

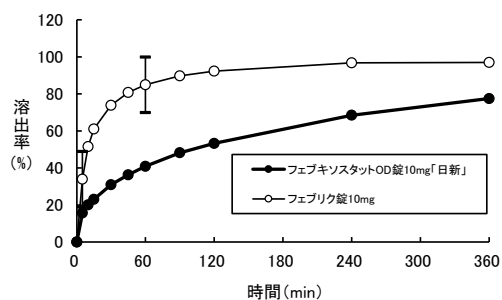
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：パドル法 50rpm の pH1.2、pH6.8 及び水で判定基準に適合であることが確認され、パドル法 50rpm 及びパドル 100rpm の pH5.0 で判定基準に不適合であることが確認された。しかしながら、前述のガイドラインにおいて、「溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではない」とされている。

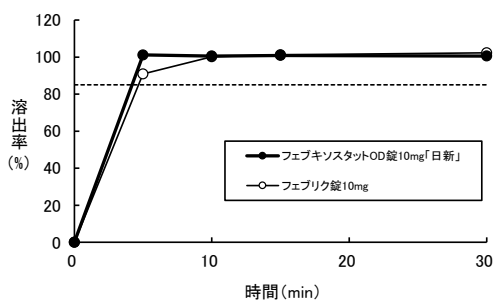
pH1.2 50rpm



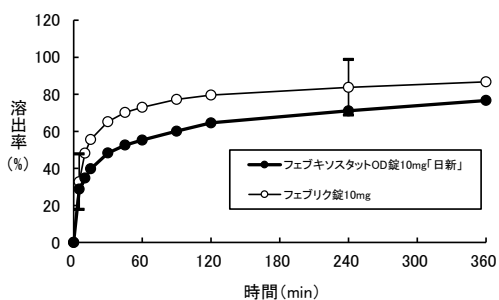
pH5.0 50rpm



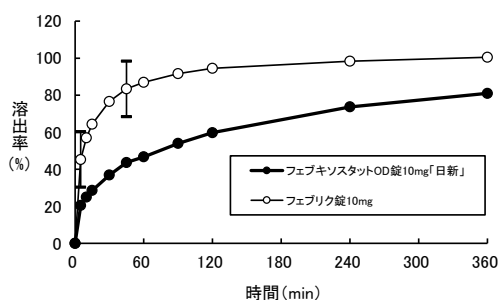
pH6.8 50rpm



水 50rpm



pH5.0 100rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (フェブリク錠 10mg)	フェブキソスタット OD 錠 10mg「日新」	f2 関数	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率 (%)	平均溶出率 (%)		
50rpm	pH1.2	120 分	3.9	2.8	—	適合
	pH5.0	5 分	33.9	15.7	f2 関数 19	不適合
		60 分	84.9	40.9		
	pH6.8	15 分	101.3	100.9	—	適合
100rpm	水	5 分	32.8	28.8	—	適合
		240 分	83.8	71.1		
		360 分	83.8	71.1		

(n=12)

フェブキシスタット OD 錠 20mg「日新」の溶出挙動における同等性²⁵⁾

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（一部改正：令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、標準製剤（フェブキシスタット OD 錠 40mg「日新」）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

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

pH5.5 薄めた McIlvaine の緩衝液

pH7.2 薄めた McIlvaine の緩衝液

水 日本薬局方精製水

回転数：50rpm（pH1.2、pH5.5、pH7.2、水） 100rpm（pH5.5）

試験回数：各 12 ベッセル

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って同等性を判定した。

【pH1.2 (50rpm)、水 (50rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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±6%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 61 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±6%の範囲にある。

最終比較時点（pH1.2 は 120 分、水は 360 分）における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が 50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。

【pH5.5 (50rpm)、pH5.5 (100rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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%以上となると、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±10%の範囲にあるか、又は f2 関数の値が 50 以上である。

最終比較時点（50rpm は 120 分、100rpm は 90 分）における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

【pH7.2 (50rpm)】

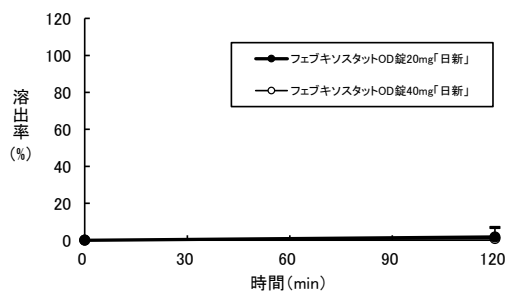
標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

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±10%の範囲にある。

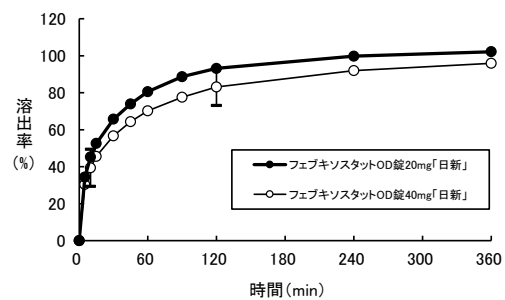
最終比較時点（15 分）における試験製剤の個々の溶出率について、標準製剤の平均溶出率が 85%以上に達するとき、試験製剤の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。

結果：平均溶出率及び個々の溶出率ともにガイドラインの基準を全て満たし溶出挙動が同等と判断されたため、両製剤は生物学的に同等とみなされた。

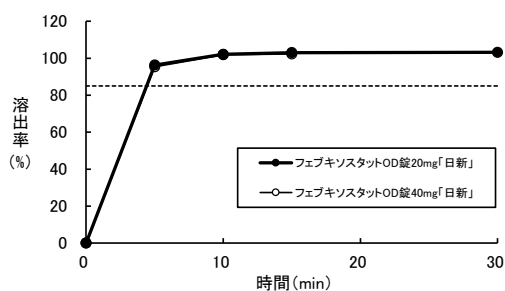
pH1.2 50rpm



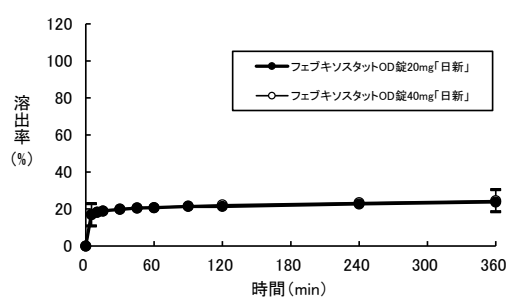
pH5.5 50rpm



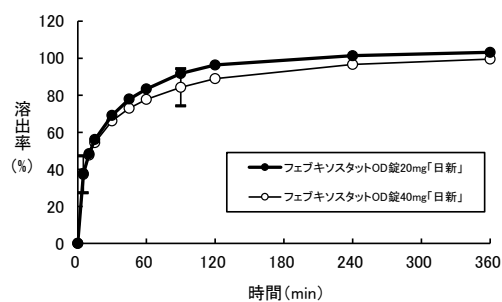
pH7.2 50rpm



水 50rpm



pH5.5 100rpm



表：溶出挙動における同等性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (フェブキシスタットOD錠40mg「日新」)	フェブキシスタットOD錠20mg「日新」	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
50rpm	pH1.2	120分	0.9	1.8	適合
	pH5.5	10分	39.4	45.3	適合
		120分	83.1	93.2	
	pH7.2	15分	102.3	103.0	適合
100rpm	pH5.5	5分	37.3	37.8	適合
		90分	84.3	91.8	

※標準製剤1錠、試験製剤2錠を用いた結果

(n=12)

表：溶出挙動における同等性（試験製剤の個々の溶出率）

試験条件		最終比較時点	フェブキソスタット OD 錠 20mg「日新」		判定基準	判定
回転数	試験液		平均溶出率(%)	個々の溶出率(%)		
50rpm	pH1.2	120 分	1.8	1.6～1.8	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適合
	pH5.5	120 分	93.2	90.5～98.2	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適合
	pH7.2	15 分	103.0	101.8～105.2	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適合
	水	360 分	23.8	23.0～24.8	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±15%の範囲を超えるものがない。	適合
100rpm	pH5.5	90 分	91.8	89.0～93.8	試験製剤の最終比較時点の平均溶出率±15%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、±25%の範囲を超えるものがない。	適合

(n=12)

フェブキシソタット 0D 錠 40mg「日新」の溶出挙動における類似性⁸⁾

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「剤形が異なる製剤の追加のための後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（一部改正：令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号）に従い、標準製剤（フェブリク錠 40mg）との溶出挙動の比較を行った。

試験方法：日本薬局方溶出試験法のパドル法

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 の緩衝液

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：50rpm

試験回数：各 12 ベッセル

試験時間：pH1.2 では 2 時間、その他の試験液では 6 時間とする。ただし、標準製剤の平均溶出率が 85% を越えた時点で、試験を終了することができる。

分析法：液体クロマトグラフィー

判定基準：ガイドラインの判定基準のうち、次の該当する項目に従って類似性を判定した。

【pH1.2(50rpm)、pH5.0(50rpm)、水(50rpm)】

標準製剤が 30 分以内に平均 85%以上溶出しない場合

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±9%の範囲にある。

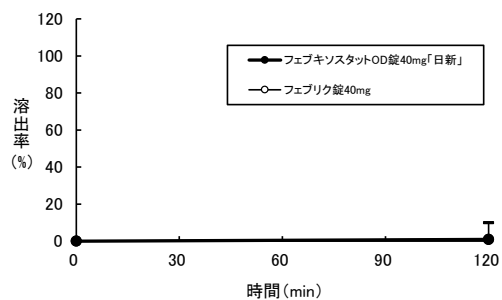
【pH6.8(50rpm)】

標準製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出する場合

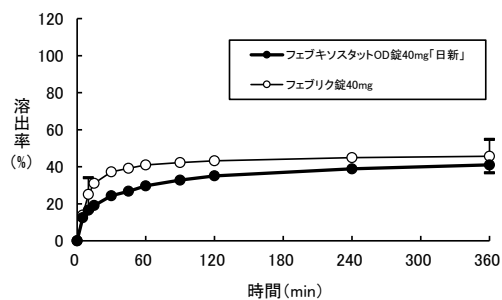
試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にある。

結果：いずれの場合においても溶出挙動が類似していると判定された。

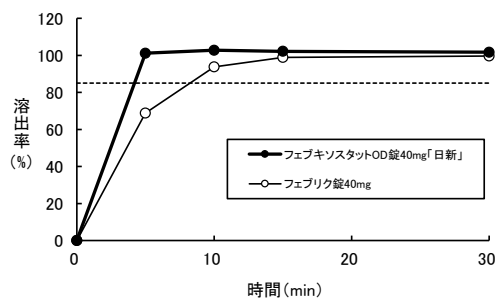
pH1.2 50rpm



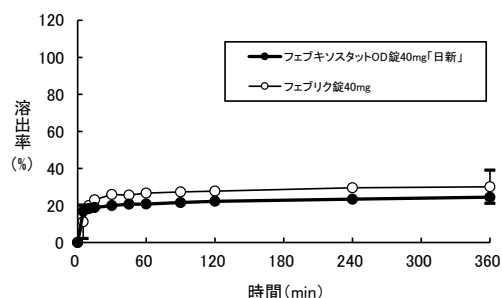
pH5.0 50rpm



pH6.8 50rpm



水 50rpm



表：溶出挙動における類似性（試験製剤及び標準製剤の平均溶出率の比較）

試験条件			標準製剤 (フェブリク錠 40mg)	フェブキシスタット OD 錠 40mg「日新」	判定
回転数	試験液	ポイント	平均溶出率(%)	平均溶出率(%)	
50rpm	pH1.2	120 分	1.0	0.9	適合
	pH5.0	10 分 360 分	25.1 45.7	16.6 41.0	適合
	pH6.8	15 分	98.9	102.2	適合
	水	5 分 360 分	11.2 30.1	16.9 24.5	適合

(n=12)

パドル法 100rpm での溶出試験について、試験液 pH6.8 において、パドル法、50rpm の溶出試験で、30 分以内に標準製剤、試験製剤ともに平均 85%以上溶出したため、試験を省略した。

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

フェブキシスタット錠 10mg 「日新」

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

フェブキシスタット錠 20mg 「日新」

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

フェブキシスタット錠 40mg 「日新」

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

フェブキシスタット OD 錠 10mg 「日新」

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、 500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

フェブキシスタット OD 錠 20mg 「日新」

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]、 500 錠 [10 錠 (PTP) × 50]

フェブキシスタット OD 錠 40mg 「日新」

100 錠 [10 錠 (PTP) × 10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

フェブキシスタット錠 10mg・20mg・40mg 「日新」

PTP 包装 PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

ピロー：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
化粧箱：紙

バラ包装 袋：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

化粧箱：紙

フェブキシスタット OD 錠 10mg・20mg・40mg 「日新」

PTP 包装 PTP：ポリプロピレン、アルミニウム

ピロー：アルミラミネート
化粧箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

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

該当しない

(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

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²⁶⁾。

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。

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]

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^{27), 28)}。

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. 参照]

2) 安全性試験

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²⁹⁾。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

該当資料なし

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

キサンチンオキシダーゼ (XO) 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

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)³⁰⁾。

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)³⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

18.2 薬理作用

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³¹⁾。

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³¹⁾。

(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

16.1 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^{3), 4)}。

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。

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)

16.1.2 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⁵⁾。

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⁶⁾。

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)

16.1.3 生物学的同等性試験

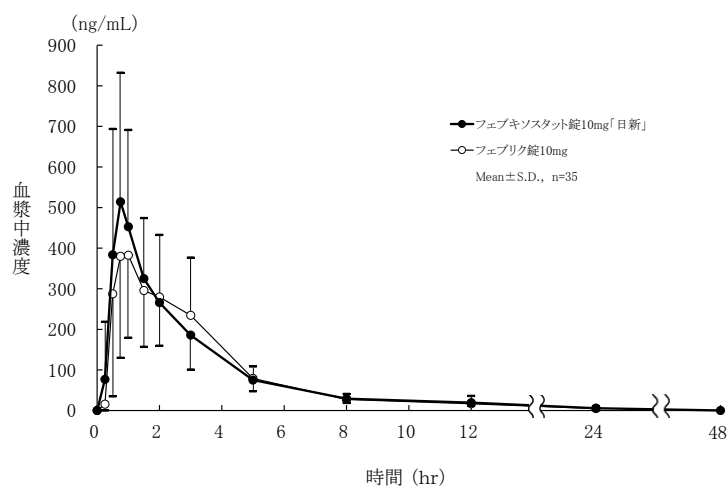
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号）

フェブキシソスタット錠 10mg「日新」

フェブキシソスタット錠 10mg「日新」とフェブrik錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フェブキシソスタットとして10mg）健康成人男子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、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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⁷⁾。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フェブキシソスタット錠 10mg「日新」	1602.8±436.5	616.4±276.6	1.5±2.0	6.7±2.7
フェブrik錠 10mg	1534.0±409.1	550.7±172.8	1.6±1.0	6.2±3.4

(Mean±S.D., n=35)



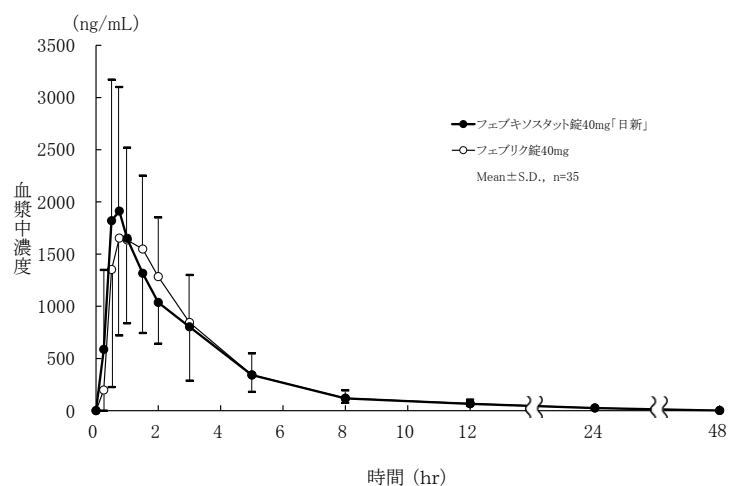
血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

フェブキシスタット錠 40mg「日新」

フェブキシスタット錠 40mg「日新」とフェブリック錠 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（フェブキシスタットとして 40mg）健康成人男子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、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）～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⁸⁾。

	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 40mg「日新」	6584.4±1911.5	2460.2±1063.8	1.2±1.1	8.6±2.9
フェブリック錠 40mg	6695.5±2218.8	2302.4±807.8	1.3±1.0	8.4±3.7

(Mean±S.D., 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。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「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」（令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号）

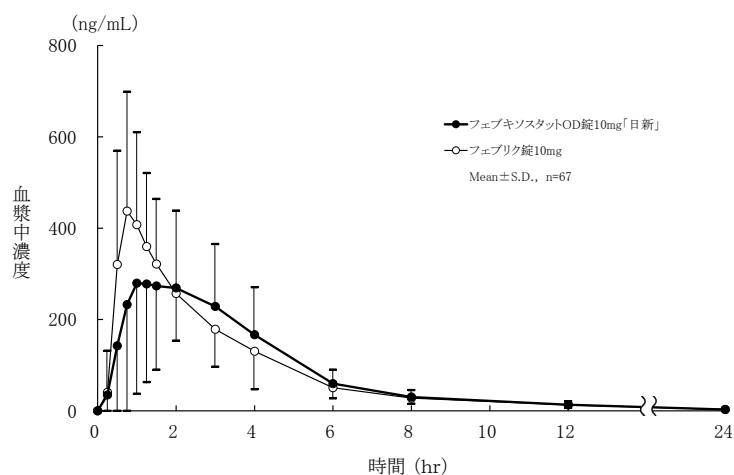
フェブキシスタット OD錠 10mg「日新」

フェブキシスタット OD錠 10mg「日新」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（フェブキシスタットとして10mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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⁷⁾。

(1) OD錠 10mg、水で服用

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フェブキシスタット OD錠 10mg「日新」	1360.37±366.57	501.24±180.48	2.0±1.3	4.3±2.3
フェブリク錠 10mg	1386.82±357.78	545.26±216.64	1.3±1.0	4.1±2.3

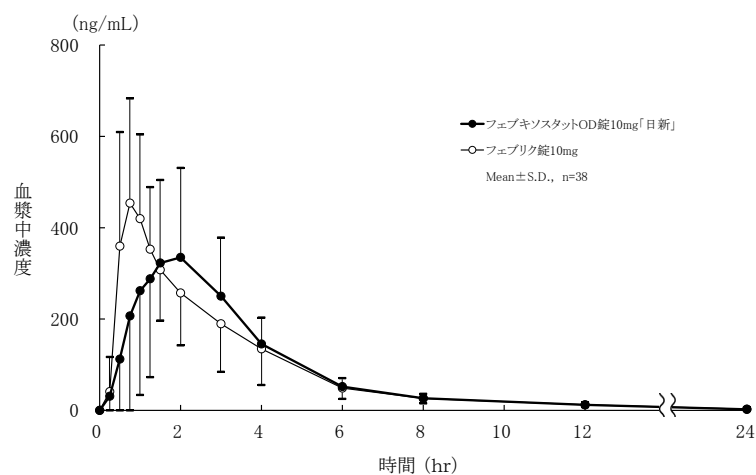
(Mean±S.D., n=67)



(2) OD錠10mg、水なしで服用（フェブリク錠10mgは水で服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
フェブキシスタットOD錠10mg「日新」	1361.06±322.87	561.77±153.21	1.6±0.8	3.9±2.2
フェブリク錠10mg	1397.71±341.49	567.19±186.08	1.3±0.9	4.4±2.8

(Mean±S.D., n=38)



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。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」及び「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」（令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号）

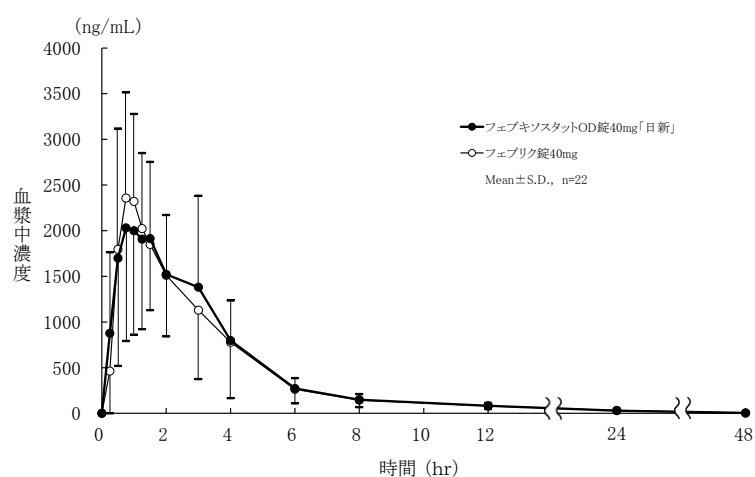
フェブキシスタット OD錠 40mg「日新」

フェブキシスタット OD錠 40mg「日新」とフェブrik錠 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フェブキシスタットとして 40mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）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⁸⁾。

(3) OD錠 40mg、水で服用

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フェブキシスタット OD錠 40mg「日新」	8793.8±2214.5	3113.3±816.9	1.34±0.90	9.06±2.41
フェブrik錠 40mg	8577.8±2444.8	3220.4±719.5	1.26±0.81	8.73±2.42

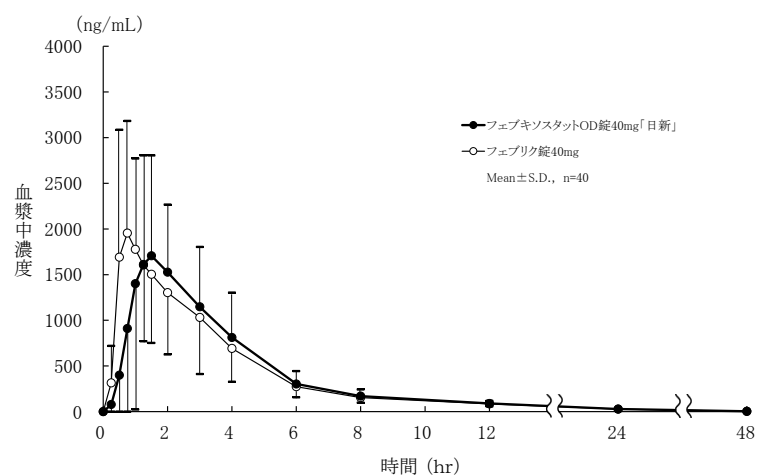
(Mean±S.D., n=22)



(4) OD錠 40mg、水なしで服用（フェブリク錠 40mg は水で服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
フェブキシスタット OD錠 40mg「日新」	7631.2±1865.1	2726.4±827.5	1.79±0.99	8.02±2.22
フェブリク錠 40mg	7670.3±1969.4	2729.6±919.0	1.35±1.04	8.15±2.27

(Mean±S.D., n=40)



血漿中濃度並びに AUC、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。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

16.2 吸収

16.2.1 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、Cmax 及び AUC_{inf} はそれぞれ 28 及び 18%低下した³⁾。

投与群	Cmax (ng/mL)	tmax (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)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 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）^{16), 17)}。

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）¹⁸⁾。

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¹⁸⁾。

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）¹⁹⁾。

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）¹⁹⁾。

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）²⁰⁾。

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, 24hr}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）²¹⁾。

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, 24hr}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）²¹⁾。

16.7.7 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）²²⁾。

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）²³⁾。

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²⁴⁾。

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。

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

「VII. 1. (4) 16.2 吸収」の項参照

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

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

フェブキソスタット（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）⁹⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

「VII. 6. (2)」の項参照

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

16.4 代謝

フェブキシソ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¹⁰⁾。フェブキシソスタットの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、フェブキシソスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40 $\mu\text{mol/L}$ であった（ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験）^{9), 11)}。

フェブキシソスタットは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）¹¹⁾。

(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例にフェブキシソスタットとして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ソ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ソ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³⁾。

16.5.2 健康成人男性 6 例に ¹⁴C-フェブキシソスタットとして 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シ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）¹⁰⁾。

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

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

16.6 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¹²⁾。

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）¹³⁾。[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）¹⁴⁾。[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）¹⁵⁾。

16.6.4 女性

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）¹⁵⁾。

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

16.8 その他

フェブキソスタット錠 20mg「日新」

フェブキソスタット錠 20mg「日新」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、フェブキソスタット錠 40mg「日新」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²⁵⁾。

フェブキソスタット OD 錠 20mg「日新」

フェブキソスタット OD 錠 20mg「日新」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、フェブキソスタット OD 錠 40mg「日新」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²⁵⁾。

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. 特定の背景を有する患者に関する注意

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¹⁾。

(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. 相互作用

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。

(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	

種類\頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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

フェブキシスタット錠 10mg・20mg・40mg「日新」

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。

フェブキシスタットOD錠 10mg・20mg・40mg「日新」

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.1.2 本剤は舌の上のにせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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シ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シ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）でありフェブキシ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（フェブキシスタット群 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、フェブキシ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）でありフェブキシ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²⁾。

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. 2.」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（フェブキシスタット錠 10mg・20mg・40mg「日新」）：処方箋医薬品^{注)}

製剤（フェブキシスタット OD 錠 10mg・20mg・40mg「日新」）：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

有効成分（フェブキシスタット）：該当しない

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

フェブキシスタット OD 錠 10mg・20mg・40mg「日新」

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

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料：

- ・患者用指導箋『痛風・高尿酸血症でフェブキシスタット錠「日新」 フェブキシスタット OD 錠「日新」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： フェブプリク錠 10mg・20mg・40mg

同 効 薬： アロプリノール、トピロキシスタット、ドチヌラド、ベンズブロマロン等

7. 国際誕生年月日

2008 年 4 月 21 日（欧州）

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

販売名	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
フェブキシスタット錠 10mg「日新」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00070000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 6 月 17 日
フェブキシスタット錠 20mg「日新」		30400AMX00071000		
フェブキシスタット錠 40mg「日新」		30400AMX00072000		
フェブキシスタット OD 錠 10mg「日新」		30400AMX00028000		
フェブキシスタット OD 錠 20mg「日新」		30400AMX00029000		
フェブキシスタット OD 錠 40mg「日新」		30400AMX00030000		

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「日新」	3949003F1120	3949003F1120	129150601	622915001
フェブキシスタット錠 20mg「日新」	3949003F2127	3949003F2127	129151301	622915101
フェブキシスタット錠 40mg「日新」	3949003F3123	3949003F3123	129152001	622915201
フェブキシスタット OD 錠 10mg「日新」	3949003F4057	3949003F4057	129153701	622915301
フェブキシスタット OD 錠 20mg「日新」	3949003F5053	3949003F5053	129154401	622915401
フェブキシスタット OD 錠 40mg「日新」	3949003F6041	3949003F6041	129155101	622915501

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。

X I . 文 献

1. 引用文献

23. 主要文献

- 1) 生殖発生毒性 (ラット) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 6. 6. 6)
- 2) がん原性 (マウス、ラット) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 6. 6. 5)
- 3) 血漿中濃度及び排泄 (健康成人、単回) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 1)
- 4) 血漿中濃度 (健康成人、単回) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 5)
- 5) 血漿中濃度 (健康成人、反復) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 8)
- 6) 血漿中濃度 (高尿酸血症患者、反復) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 31)
- 7) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠10mg、OD錠10mg)
- 8) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠40mg、OD錠40mg)
- 9) Mukoyoshi M, et al. : Xenobiotica. 2008; 38 (5) : 496-510.
- 10) Grabowski BA, et al. : J Clin Pharmacol. 2011; 51 (2) : 189-201.
- 11) 代謝 (ヒト) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 2. 2. 1)
- 12) 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、申請資料概要2. 7. 2. 3、2. 7. 6. 13)
- 13) Mayer MD, et al. : Am J Ther. 2005; 12 (1) : 22-34.
- 14) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2006; 46 (1) : 88-102.
- 15) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2008; 48 (9) : 1014-1024.
- 16) Khosravan R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2008; 65 (3) : 355-363.
- 17) 薬物相互作用 (制酸剤) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 20)
- 18) 薬物相互作用 (コルヒチン) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 18、2. 7. 6. 19)
- 19) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2006; 46 (8) : 855-866.
- 20) 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、申請資料概要2. 7. 6. 16)
- 21) 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、申請資料概要2. 7. 6. 23、2. 7. 6. 24)
- 22) Grabowski BA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2010; 70 (1) : 57-64.
- 23) 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、申請資料概要2. 7. 6. 25)
- 24) 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、申請資料概要2. 7. 6. 26)
- 25) 社内資料 : 生物学的同等性試験 (錠20mg、OD錠20mg)
- 26) 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rik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 33)
- 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) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 35a)
- 28) アロプリノール対照二重盲検比較試験 (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、審査報告書)
- 29) 長期投与試験 (痛風を含む高尿酸血症患者) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 7. 6. 40)
- 30) Takano Y, et al. : Life Sci. 2005; 76 (16) : 1835-1847.
- 31) 血中及び尿中尿酸低下作用 (ラット) (フェブrik錠 : 2011年1月21日承認、申請資料概要2. 6. 2. 2. 2)
- 32) 社内資料 : 安定性試験 (錠 10mg・20mg・40mg)
- 33) 社内資料 : 安定性試験 (OD錠 10mg・20mg・40mg)

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

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

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：日新製薬株式会社 安全管理部

TEL：023-655-2131 FAX：023-655-3419

Email：d-info@yg-nissin.co.jp

(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：日新製薬株式会社 安全管理部

TEL：023-655-2131 FAX：023-655-3419

Email：d-info@yg-nissin.co.jp

2. その他の関連資料

患者向け資料：

- ・患者用指導箋『痛風・高尿酸血症でフェブキソスタット錠「日新」 フェブキソスタット OD 錠「日新」を服用される患者さんへ』

日新製薬株式会社 HP (<https://www.yg-nissin.co.jp/>) に掲載。