

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2008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	
処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方せん により使用すること	フェブリク®錠 10 mg フェブリク®錠 20 mg フェブリク®錠 40 mg フェブキソスタット製剤 Feburic® Tablets 10mg, 20mg, 40mg

剤	形	錠剤
製 剤 の 規 制 区 分		処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること
規 格 ・ 含 量		フェブリク®錠 10 mg：1錠中フェブキソスタット 10 mg フェブリク®錠 20 mg：1錠中フェブキソスタット 20 mg フェブリク®錠 40 mg：1錠中フェブキソスタット 40 mg
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 ・ 発 売 年 月 日		製造販売承認年月日：2011年1月21日 薬価基準収載年月日：2011年3月11日 発 売 年 月 日：2011年5月17日
開発・製造販売(輸入)・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名		製造販売元：帝人ファーマ株式会社
医薬品情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		帝人ファーマ株式会社 学術情報部 TEL：03-3506-4053 FAX：03-5512-6707 医療関係者向けホームページ http://www.teijin-pharma.co.jp/

本IFは2011年1月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

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・製剤学的特性…………… 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)…………… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 2
7. CAS登録番号…………… 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… 4
3. 有効成分の確認試験法…………… 4
4. 有効成分の定量法…………… 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 5
2. 製剤の組成…………… 5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意…………… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 6
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 6
7. 溶出性…………… 6
8. 生物学的試験法…………… 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 6
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 6
11. 力価…………… 7
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報… 7
14. その他…………… 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 8
2. 用法及び用量…………… 8
3. 臨床成績…………… 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群…………… 34
2. 薬理作用…………… 34

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 39
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 45
3. 吸収…………… 46
4. 分布…………… 46
5. 代謝…………… 49
6. 排泄…………… 50
7. 透析等による除去率…………… 50

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…………… 51
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)… 51
3. 効能又は効果に関連する
使用上の注意とその理由…………… 51
4. 用法及び用量に関連する
使用上の注意とその理由…………… 51
5. 慎重投与内容とその理由…………… 51
6. 重要な基本的注意とその理由
及び処置方法…………… 52
7. 相互作用…………… 53
8. 副作用…………… 55
9. 高齢者への投与…………… 59
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与…………… 59
11. 小児等への投与…………… 60
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 60
13. 過量投与…………… 60
14. 適用上の注意…………… 60
15. その他の注意…………… 61
16. その他…………… 61

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験…………… 62
2. 毒性試験…………… 63

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	68
2. 有効期間又は使用期限	68
3. 貯法・保存条件	68
4. 薬剤取扱い上の注意点	68
5. 承認条件等	68
6. 包装	68
7. 容器の材質	68
8. 同一成分・同効薬	69
9. 国際誕生年月日	69
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	69
11. 薬価基準収載年月日	69
12. 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	69
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	69
14. 再審査期間	69
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	69
16. 各種コード	70
17. 保険給付上の注意	70

XI. 文 献

1. 引用文献	71
2. その他の参考文献	72

XII. 参考資料

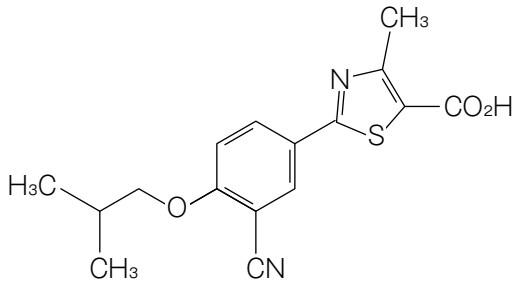
1. 主な外国での発売状況	73
2. 海外における臨床支援情報	73

XIII. 備 考

その他の関連資料	74
----------------	----

1. 開発の経緯	高尿酸血症は、痛風に代表される尿酸塩の沈着に基づく諸症状(痛風関節炎や痛風結節)の原因として知られている。血清尿酸値が高いほど将来の痛風関節炎の発症率が高く、腎障害がもたらされることから、高尿酸血症による諸症状を早期に解消し再発・進展を防止すること、更には諸症状が顕在化する前段階から治療することが重要である。また、近年、高尿酸血症は生活習慣病の一つとして、高血圧や脂質異常との関連性、メタボリックシンドロームのマーカ―や動脈硬化の危険因子としての可能性を示唆する報告が増えており、高尿酸血症の治療は生活習慣病に伴う種々の疾患との合併による予後改善においても重要と考えられつつある。 高尿酸血症の治療は、尿酸降下薬による尿酸降下療法が中心だが、これまで使用できる薬剤の選択肢が限られていた。帝人株式会社(現 帝人ファーマ株式会社)は尿酸降下薬に新たな選択肢をもたらすことが高尿酸血症治療の進展に寄与すると考え、1988年より自社において尿酸降下薬の創薬研究に着手し、1991年にプリン骨格を有さない新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤フェブキソスタット(febuxostat)を発見した。本邦では、1995年からフェブキソスタットを主成分とするフェブリク®錠の第Ⅰ相臨床試験が開始され、以降、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相臨床試験を経て、2010年に長期投与試験が終了した。フェブリク®錠を投与した合計1,027例の痛風を含む高尿酸血症患者を評価した結果、日本人の痛風を含む高尿酸血症患者に対する有効性及び安全性が確認され、2011年1月に「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。 2011年1月現在、米国、カナダ、欧州7ヵ国で使用され、韓国では発売準備中である。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	(1) 「高尿酸血症」を適応症とする本邦初の薬剤である。 効能・効果:痛風、高尿酸血症 (2) 血中尿酸値を治療目標値まで低下させ、長期に維持することが可能である。 (3) 軽度から中等度の腎機能低下例においても、通常用量で有効性と忍容性が示された。 (4) 新しい阻害機序を有する、1日1回投与のキサンチンオキシダーゼ阻害剤(XOI)である。 (5) 承認時までの安全性評価対象1,027例中228例(22.2 %)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。 内訳は、自他覚的副作用が80例(7.8 %)、臨床検査値異常が81例(7.9 %)、痛風関節炎は105例(10.2 %)であった。主な自他覚的副作用は関節痛12例(1.2 %)、四肢不快感9例(0.9 %)、四肢痛9例(0.9 %)、下痢8例(0.8 %)、倦怠感5例(0.5 %)等であった。副作用とされた臨床検査値の異常は、肝機能検査値異常36例(3.5 %)、TSH増加9例(0.9 %)、尿中β2ミクログロブリン増加8例(0.8 %)、CK(CPK)増加5例(0.5 %)等であった。 重大な副作用として、肝機能障害、過敏症(いずれも頻度不明)があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名	(1)和 名：フェブリク®錠10 mg フェブリク®錠20 mg フェブリク®錠40 mg (2)洋 名：Feburic® Tablets 10 mg、20 mg、40 mg (3)名称の由来：一般名「febuxostat」、尿酸「uric acid」から命名
2. 一般名	(1)和名(命名法)：フェブキソスタット(JAN) (2)洋名(命名法)：Febuxostat(JAN、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)	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	治験成分番号：TMX-67、TEI-6720
7. CAS登録番号	144060-53-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質																																																				
(1) 外観、性状	本品は白色の粉末である。																																																			
(2) 溶解性	1) 各種溶媒における溶解度 (20±5℃) <table><tr><th>溶媒</th><th>溶解度(μg/mL)</th><th>日局での溶解性表現</th></tr><tr><td><i>N,N</i>-ジメチルホルムアミド</td><td>154830</td><td>溶けやすい</td></tr><tr><td>ジメチルスルホキシド</td><td>88752</td><td>やや溶けやすい</td></tr><tr><td>エタノール(99.5)</td><td>10042</td><td>やや溶けにくい</td></tr><tr><td>メタノール</td><td>4970</td><td>溶けにくい</td></tr><tr><td>アセトニトリル</td><td>2572</td><td>溶けにくい</td></tr><tr><td>水</td><td>5</td><td>ほとんど溶けない</td></tr></table> 2) 各種pH溶液に対する溶解度 (20±5℃) <table><tr><th>緩衝液^{a)}(pH)</th><th>溶解度(μg/mL)</th><th>日局での溶解性表現</th></tr><tr><td>2</td><td>< 2</td><td>ほとんど溶けない</td></tr><tr><td>3</td><td>< 2</td><td>ほとんど溶けない</td></tr><tr><td>4</td><td>< 2</td><td>ほとんど溶けない</td></tr><tr><td>5</td><td>3</td><td>ほとんど溶けない</td></tr><tr><td>6</td><td>35</td><td>ほとんど溶けない</td></tr><tr><td>7</td><td>563</td><td>極めて溶けにくい</td></tr><tr><td>8</td><td>1512</td><td>溶けにくい</td></tr><tr><td>9</td><td>2404</td><td>溶けにくい</td></tr><tr><td>10</td><td>3559</td><td>溶けにくい</td></tr></table> a) Britton-Robinson緩衝液	溶媒	溶解度(μg/mL)	日局での溶解性表現	<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	154830	溶けやすい	ジメチルスルホキシド	88752	やや溶けやすい	エタノール(99.5)	10042	やや溶けにくい	メタノール	4970	溶けにくい	アセトニトリル	2572	溶けにくい	水	5	ほとんど溶けない	緩衝液 ^{a)} (pH)	溶解度(μg/mL)	日局での溶解性表現	2	< 2	ほとんど溶けない	3	< 2	ほとんど溶けない	4	< 2	ほとんど溶けない	5	3	ほとんど溶けない	6	35	ほとんど溶けない	7	563	極めて溶けにくい	8	1512	溶けにくい	9	2404	溶けにくい	10	3559	溶けにくい
溶媒	溶解度(μg/mL)	日局での溶解性表現																																																		
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	154830	溶けやすい																																																		
ジメチルスルホキシド	88752	やや溶けやすい																																																		
エタノール(99.5)	10042	やや溶けにくい																																																		
メタノール	4970	溶けにくい																																																		
アセトニトリル	2572	溶けにくい																																																		
水	5	ほとんど溶けない																																																		
緩衝液 ^{a)} (pH)	溶解度(μg/mL)	日局での溶解性表現																																																		
2	< 2	ほとんど溶けない																																																		
3	< 2	ほとんど溶けない																																																		
4	< 2	ほとんど溶けない																																																		
5	3	ほとんど溶けない																																																		
6	35	ほとんど溶けない																																																		
7	563	極めて溶けにくい																																																		
8	1512	溶けにくい																																																		
9	2404	溶けにくい																																																		
10	3559	溶けにくい																																																		
(3) 吸湿性	本品を温度25℃、相対湿度92%、4週間保存において質量変化はなく、吸湿性は認められなかった。																																																			
(4) 融点	約209℃(分解、ただし乾燥後)																																																			
(5) 酸塩基解離定数	pKa=3.3																																																			

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(6)分配係数	本品の25℃におけるオクタノール／0.15 mol/L塩化カリウム液を用いて、滴定終点検出法により分配係数(log D)を求めた。 <table><tr><td>pH</td><td>分配係数 (log D：オクタノール／ 0.15 mol/L 塩化カリウム液)</td></tr><tr><td>1.2</td><td>4.9</td></tr><tr><td>3.0</td><td>4.7</td></tr><tr><td>4.0</td><td>4.1</td></tr><tr><td>5.0</td><td>3.2</td></tr><tr><td>6.0</td><td>2.3</td></tr><tr><td>7.0</td><td>1.6</td></tr><tr><td>9.0</td><td>1.5</td></tr></table>	pH	分配係数 (log D：オクタノール／ 0.15 mol/L 塩化カリウム液)	1.2	4.9	3.0	4.7	4.0	4.1	5.0	3.2	6.0	2.3	7.0	1.6	9.0	1.5																																			
pH	分配係数 (log D：オクタノール／ 0.15 mol/L 塩化カリウム液)																																																			
1.2	4.9																																																			
3.0	4.7																																																			
4.0	4.1																																																			
5.0	3.2																																																			
6.0	2.3																																																			
7.0	1.6																																																			
9.0	1.5																																																			
(7)その他の主な示性値	メタノール溶液(1→100000)での紫外吸収スペクトルの極大吸収波長(λmax)における吸光度(E ^{1%} _{1cm})は216 nmで953、315 nmで807であった。																																																			
2. 有効成分の各種条件下における安定性	<table><tr><td>試験</td><td>温度</td><td>湿度</td><td>光</td><td>保存形態</td><td>保存期間</td><td>結果</td></tr><tr><td>長期保存試験</td><td>25℃</td><td>60% RH</td><td>暗所</td><td>ポリエチレン袋 / ドラム</td><td>60ヵ月</td><td>変化なし</td></tr><tr><td>加速試験</td><td>40℃</td><td>75% RH</td><td>暗所</td><td>ポリエチレン袋 / ドラム</td><td>6ヵ月</td><td>変化なし</td></tr><tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td>温度</td><td>70℃</td><td>—</td><td>暗所</td><td>ポリエチレン袋 / ドラム</td><td>3ヵ月</td><td>変化なし</td></tr><tr><td rowspan="3">温度・湿度</td><td>50℃</td><td>a)</td><td>暗所</td><td rowspan="3">褐色ガラス瓶 (密栓)</td><td rowspan="3">3ヵ月</td><td>変化なし</td></tr><tr><td>60℃</td><td>a)</td><td>暗所</td><td>変化なし</td></tr><tr><td>70℃</td><td>a)</td><td>暗所</td><td>変化なし</td></tr><tr><td>光</td><td>25℃</td><td>—</td><td>D 65 蛍光ランプ 5000 lx</td><td>シャーレ (開放)</td><td>10日 総照度： 120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m²以上</td><td>変化なし</td></tr></table> a) 褐色ガラス瓶(開栓)にて40℃／75%RH条件下に1週間保存したのち密栓とし、試験を開始した。	試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	ポリエチレン袋 / ドラム	60ヵ月	変化なし	加速試験	40℃	75% RH	暗所	ポリエチレン袋 / ドラム	6ヵ月	変化なし	苛酷試験	温度	70℃	—	暗所	ポリエチレン袋 / ドラム	3ヵ月	変化なし	温度・湿度	50℃	a)	暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし	60℃	a)	暗所	変化なし	70℃	a)	暗所	変化なし	光	25℃	—	D 65 蛍光ランプ 5000 lx	シャーレ (開放)	10日 総照度： 120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 以上	変化なし
試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果																																														
長期保存試験	25℃	60% RH	暗所	ポリエチレン袋 / ドラム	60ヵ月	変化なし																																														
加速試験	40℃	75% RH	暗所	ポリエチレン袋 / ドラム	6ヵ月	変化なし																																														
苛酷試験	温度	70℃	—	暗所	ポリエチレン袋 / ドラム	3ヵ月	変化なし																																													
	温度・湿度	50℃	a)	暗所	褐色ガラス瓶 (密栓)	3ヵ月	変化なし																																													
		60℃	a)	暗所			変化なし																																													
		70℃	a)	暗所			変化なし																																													
	光	25℃	—	D 65 蛍光ランプ 5000 lx	シャーレ (開放)	10日 総照度： 120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・h/m ² 以上	変化なし																																													
3. 有効成分の確認試験法	日局 赤外吸収スペクトル測定法																																																			
4. 有効成分の定量法	日局 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、規格及び性状	販売名		フェブリック®錠10 mg	フェブリック®錠20 mg	フェブリック®錠40 mg
	剤形		錠剤		
	有効成分	名称	フェブキシostat		
		含量 (1錠中)	10 mg	20 mg	40 mg
	添加物		乳糖、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		
	色調・性状		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			
	大きさ	直径	約7 mm	約7 mm	約9 mm
		厚み	約3 mm	約3 mm	約4 mm
質量		約132 mg	約132 mg	約261 mg	
識別コード		TJN FET : 10	TJN FET : 20	TJN FET : 40	
(2) 製剤の物性	該当資料なし				
(3) 識別コード	フェブリック®錠10 mg・・・TJN FET:10(本体及び個装箱に表示) フェブリック®錠20 mg・・・TJN FET:20(本体及び個装箱、プラスチック製瓶に表示) フェブリック®錠40 mg・・・TJN FET:40(本体及び個装箱に表示)				
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等	該当しない				
2. 製剤の組成 (1) 有効成分(活性成分)の含量	フェブリック®錠10 mg:1錠中 フェブキシostatを10 mg含有 フェブリック®錠20 mg:1錠中 フェブキシostatを20 mg含有 フェブリック®錠40 mg:1錠中 フェブキシostatを40 mg含有				
(2) 添加物	乳糖 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				

IV. 製剤に関する項目

(3)その他	該当しない								
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない								
4. 製剤の各種条件下における安定性	試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果	
	長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTP(PP/AL) ^{a)}	39ヵ月	10 mg, 20 mg: 変化なし 40 mg:24ヵ月まで変化なし (試験継続中)	
						プラスチック瓶 ^{b)} (500錠)			
	加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP(PP/AL) ^{a)}	6ヵ月	変化なし	
						プラスチック瓶 ^{b)} (500錠)			
	苛酷試験	温度	60℃	暗所	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	甘くこげたにおいに変化		
		湿度	25℃		75%RH		ガラス瓶(開栓)	変化なし	
			光	25℃	D 65 蛍光ランプ 5000 lx	無色ガラス シャーレ(開放)	10日 総照度： 120万lx・hr以上 総近紫外放射 エネルギー： 200W・h/m ² 以上	変化なし	
	a)PTP(PP/AL)：ポリプロピレンフィルム／アルミニウム箔PTPシート								
	b)プラスチック瓶:高密度ポリエチレン瓶／低密度ポリエチレンキャップ								
5. 調製法及び溶解後の安定性	該当しない								
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	該当しない								
7. 溶出性	日局 溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、規格に適合する。								
8. 生物学的試験法	該当しない								
9. 製剤中の有効成分 の確認試験法	日局 液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸光度測定法								
10. 製剤中の有効成分 の定量法	日局 液体クロマトグラフィー								

IV. 製剤に関する項目

11. 力価	該当しない						
12. 混入する可能性のある夾雑物	分解物として生成する可能性のある化合物は以下のとおりである。 <table border="1"> <thead> <tr> <th>名称</th><th>構造式</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2-[3-Carbamoyl-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid</td><td></td></tr> <tr> <td>2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole</td><td></td></tr> </tbody> </table>	名称	構造式	2-[3-Carbamoyl-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid		2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole	
名称	構造式						
2-[3-Carbamoyl-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid							
2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole							
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない						
14. その他	錠剤が粉碎された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。以上の理由により、本剤の粉碎投与は推奨されない。						

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	痛風、高尿酸血症 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。 2. 女性患者における安全性及び有効性は確立していない。[使用経験が少ない。] (解説) 1. 薬物治療が必要とされる患者を適切に選択するため記載した。 2. 国内臨床試験では女性患者に対する本剤の使用経験が24例と少数例に限られていることより設定した。
2. 用法及び用量	通常、成人にはフェブキシソタットとして1日10 mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40 mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60 mgとする。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 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10 mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20 mg 1日1回、投与開始から6週間以降に40 mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量すること(「臨床成績」の項参照)。なお、増量後は経過を十分に観察すること。 (解説) 一般的に尿酸降下薬による治療初期では、急激に血中尿酸値を低下させた場合、痛風関節炎が多く発現することが知られている。このため治療ガイドラインでは尿酸降下薬を少量で開始し、徐々に用量を増加することが推奨されている。初期第Ⅱ相臨床試験の結果では本剤の有効用量は20～40 mg/日の範囲と考えられたことから、以降の臨床試験では、初期用量を20 mg/日の半量である10 mg/日と設定した。その結果、本剤10 mg/日投与期間中の痛風関節炎の発現率は0.6 %とプラセボの3.2 %と比べ低いことが確認されている。また、本剤の臨床試験において、10 mg/日から40 mg/日に1段階で増量した場合の全期間での痛風関節炎の発現率が11.0 %であったのに対して、10 mg/日から20 mg/日を経て40 mg/日に2段階で増量した場合の痛風関節炎の発現率は6.5 %と半減し、プラセボの7.9 %と同程度であった。これらの結果から、本剤の投与は10 mg 1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20 mg 1日1回、投与開始から6週間以降に40 mg 1日1回投与とするなど、徐々に増量していく用法が推奨され则认为¹⁾。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

評価資料

	試験名略称	臨床試験名称	対象 ^{a)}	投与回数/期間
第Ⅰ相	第Ⅰ相単回投与試験-1	TMX-67第Ⅰ相臨床試験 (単回経口投与試験)	健康成人男性56例	単回
	第Ⅰ相単回投与試験-2	TMX-67追加第Ⅰ相臨床試験 (単回経口投与追加試験)	健康成人男性24例	単回
	第Ⅰ相食事の影響試験	TMX-67第Ⅰ相臨床試験 (単回経口投与における食事の影響)	健康成人男性12例	単回
	最終製剤 ^{b)} による単回投与試験及び食事の影響試験	TMX-67最終製剤 ^{b)} の臨床薬物動態 (単回経口投与)試験及び食事の影響試験	健康成人男性32例	単回
	第Ⅰ相反復投与試験-1	TMX-67第Ⅰ相臨床試験 (反復経口投与試験)	健康成人男性20例	12.5 mg: 1日1回/7日間 25 mg: 1日2回/7日間
	第Ⅰ相反復投与試験-2	TMX-67第Ⅰ相臨床試験 (反復経口投与追加試験)	健康成人男性11例	1日1回/7日間
	第Ⅰ相反復投与試験-3	TMX-67追加第Ⅰ相臨床試験 (反復経口投与追加試験)	健康成人男性56例	1日1回/7日間 1日2回/7日間
	腎機能低下患者単回投与試験	TMX-67腎機能低下患者における臨床薬理試験 (単回経口投与試験)	腎機能正常者及び 腎機能低下患者14例	単回
	腎機能低下患者反復投与試験	TMX-67腎機能低下患者における薬物動態試験 (反復経口投与試験)	腎機能正常者及び 腎機能低下患者29例	1日1回/7日間
第Ⅱ相	高尿酸血症患者PK/PD試験	TMX-67高尿酸血症患者におけるPK/PD試験 (血清尿酸値の日内変動及び薬物動態の検討)	高尿酸血症患者 ^{c)} 10例	1日1回/6週間 (導入期間2週間)
	初期第Ⅱ相試験-1	TMX-67初期第Ⅱ相試験 (パイロット臨床試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{d)} 22例	1日1回/2週間
	初期第Ⅱ相試験-2	TMX-67初期第Ⅱ相臨床試験	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{d)} 45例	1日1回/8週間 (導入期間2週間)
	初期第Ⅱ相試験-3	TMX-67初期第Ⅱ相臨床試験 (40 mg群追加試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{d)} 15例	1日1回/8週間 (導入期間2週間)
	プラセボ対照無作為化二重 盲検用量反応試験	TMX-67プラセボ対照二重盲検用量反応比較 試験 (後期第Ⅱ相試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{e)} 117例	1日1回/8週間 (導入期間2週間)
	プラセボ対照無作為化二重 盲検用量反応比較試験	TMX-67追加後期第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検 用量反応比較試験 (後期第Ⅱ相試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{e)} 202例	1日1回 (漸増) /16週間
	アロプリノール対照無作為 化探索比較試験	TMX-67アロプリノール対照探索試験 (初期第Ⅱ相試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{e)} 40例	アロプリノール: 1日1~3回 (漸増) /16週間 フェブリク: 1日1回 (漸増) /16週間
第Ⅲ相	プラセボ対照無作為化二重 盲検比較試験	TMX-67プラセボ対照二重盲検比較試験 (第Ⅲ相臨床試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{f)} 102例	1日1回/8週間 (導入期間2週間)
	アロプリノール対照無作為 化二重盲検比較試験	TMX-67アロプリノール対照二重盲検比較試験 (第Ⅲ相臨床試験)	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{f)} 244例	アロプリノール: 1日1~2回 /8週間 フェブリク: 1日1回/8週間 (導入期間2週間)
長期	40 mgまでの長期投与試験	TMX-67長期投与試験	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{f)} 304例	1日1回 (漸増) /28週間あるいは52週間
	長期投与試験	TMX-67の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした長期投与試験	痛風を含む高尿酸血症 患者 ^{g)} 178例	1日1回 (漸増) /52週間

a) 治験薬を投与された被験者数

b) 実生産を反映した製造プロセス(パイロットスケール)で製造された製剤

【対象患者の血中尿酸値】

d) ≥ 7.0 mg/dL、e) ≥ 8.0 mg/dL、f) 痛風 >7.0 mg/dL、高尿酸血症合併症あり ≥ 8.0 mg/dL、高尿酸血症合併症なし ≥ 9.0 mg/dL、^{h)} ≥ 9.0 mg/dL

V. 治療に関する項目

		参考資料		
試験名称		対象 ^{a)}	投与量	投与回数/期間
第Ⅰ相	第Ⅰ相反復投与試験	健康成人 ^{b)} 154例	1日1回 (10～240 mg/日) 1日2回 (60 mg/日)	1日1回又は2回/14日間 (投与開始後2日目は休薬)
	コルヒチンによる薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 22例	40 mg/日 (コルヒチン0.6 mg1日2回)	1日1回/7日間
	腎機能低下患者反復投与試験	腎機能正常者及び腎機能低下患者32例	80 mg/日	1日1回/7日間 (絶食下)
	肝機能低下患者反復投与試験	肝機能正常者及び肝機能低下患者28例	80 mg/日	1日1回/7日間
	制酸剤による薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 24例	80 mg 投与5分前に制酸剤20 mL	単回 (絶食下)
	年齢及び性別の影響試験	健康成人48例 (18～40歳、65歳以上)	80 mg/日	1日1回/7日間 (絶食下)
	インドメタシンとの薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 27例	80 mg/日 (インドメタシン50 mg 1日2回)	1日1回/5日間
	製剤間の生物学的同等性試験	健康成人 ^{b)} 28例	帝人製剤 20 mg Abbott製剤 20、80 mg	単回 (絶食下)
	デシプラミンに対する薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 22例	120 mg/日 (デシプラミン25 mg単回)	1日1回/9日間 (絶食下)
	コルヒチンに対する薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 33例	120 mg/日 (コルヒチン0.6 mg 1日2回)	1日1回/14日間
	ナプロキセンとの薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 27例	80 mg/日 (ナプロキセン500 mg 1日2回)	1日1回/7日間
	ロシグリタゾンに対する薬物相互作用試験	健康成人36例	120 mg/日 (ロシグリタゾン4 mg単回)	1日1回/9日間
	QTc間隔評価試験	Part A 健康成人12例	300 mg/日	1日1回/7日間
		Part B 健康成人44例	Avelox®400 mg/日	1日1回/4日間
	[¹⁴ C]フェブキソスタットの薬物動態試験	健康成人男性6例	80 mg (液剤)	単回
第Ⅲ相	ワルファリンナトリウムに対する薬物相互作用試験-1	健康成人 ^{b)} 21例	120 mg/日 (ワルファリンナトリウム 被験者ごと)	1日1回/14日間 (絶食下)
	ワルファリンナトリウムに対する薬物相互作用試験-2	健康成人 ^{b)} 28例	80 mg/日 (ワルファリンナトリウム 被験者ごと)	1日1回/14日間 (絶食下)
	ヒドロクロロチアジドによる薬物相互作用試験	健康成人 ^{b)} 36例	80 mg (ヒドロクロロチアジド50 mg)	単回 (絶食下)
	テオフィリンに対する薬物相互作用試験	健康成人	80 mg/日 (テオフィリン)	
第Ⅲ相	アロプリノール及びプラセボ対照比較試験 (APEX)	痛風患者1,072例	80、120、240 mg/日 アロプリノール100、300 mg/日	1日1回/28週間 (EXCELへの継続選択)
	アロプリノール対照比較試験-1 (FACT)	痛風患者750例	80、120 mg/日 アロプリノール300 mg/日	1日1回/52週間 (EXCELへの継続選択)
	アロプリノール対照比較試験-2	痛風を伴う高尿酸血症患者 ^{c)} 2,269例	フェブキソスタット40、80 mg/日 アロプリノール200、300 mg/日	1日1回/6ヵ月間
	アロプリノール対照比較試験：韓国試験	痛風患者181例	フェブキソスタット 40、80、120 mg/日 アロプリノール300 mg/日	1日1回/28日間
長期	長期投与試験-1	痛風及び高尿酸血症患者 (TMX-00-004試験完了被験者) 116例	フェブキソスタット40、80、120 mg/日	1日1回/最長5.5年
	長期投与試験-2 (EXCEL)	痛風及び高尿酸血症患者 (APEX並びにFACT完了被験者) 1,086例	フェブキソスタット80、120 mg/日 アロプリノール100、300 mg/日	1日1回/最長40ヵ月

a) 治験薬を投与された被験者数
b) 18歳～55歳の健康人男女
c) 米国リウマチ学会 (ARA) 基準により定義された痛風の既往がある、又は現在罹患している者

(2)臨床効果

1)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。本剤10 mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量(20、40、60又は80 mg/日)まで用量を段階的に増量した。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。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6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)及び各投与期間での痛風関節炎の発現率は、下表のとおりであった²⁾。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸値6.0 mg/dL 以下達成率	プラセボ群との差	95 %信頼区間 (%)
プラセボ	38	2.6 %	—	—
20 mg/日	43	46.5 %	43.9 %	28.1～59.6
40 mg/日	41	82.9 %	80.3 %	67.7～92.9
60 mg/日	36	83.3 %	80.7 %	67.5～93.9
80 mg/日	41	87.8 %	85.2 %	73.9～96.4

Last observation carried forward

a)評価対象被験者数

痛風関節炎の発現率^{a)}

投与群	N ^{b)}	0～2週以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 16週以下
プラセボ	38	0.0 % (0/38例)	5.3 % (2/38例)	2.6 % (1/38例)	2.7 % (1/37例)
20 mg/日	43	0.6 % (1/161例) [10 mg/日]	2.5 % (4/161例) [20 mg/日]	4.9 % (2/41例) [20 mg/日]	2.4 % (1/41例) [20 mg/日]
40 mg/日	41			3.4 % (4/116例) [40 mg/日]	7.5 % (3/40例) [40 mg/日]
60 mg/日	36				8.8 % (3/34例) [60 mg/日]
80 mg/日	41				17.9 % (7/39例) [80 mg/日]

〔 〕内は当該時期の本剤の用量

a)有害事象としての発現率

b)評価対象被験者数

注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

V. 治療に関する項目

2) 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。本剤10 mg/日又はアロプリノール100 mg/日を12日間投与し、その後、それぞれ40 mg/日又は200 mg/日に増量し44日間投与した。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、本剤40 mg/日群のアロプリノール200 mg/日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6.0 mg/dL以下達成率(副次評価項目)は、本剤40 mg/日群82.0 %、アロプリノール200 mg/日群70.0 %であった。各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった³⁾。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率(%)

投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{b)} (%)	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	8.89(1.24)	-35.2 (14.7)	-6.24 [-9.65~-2.84]	$P<0.001^*$
本剤 40 mg/日	122	8.83(1.32)	-41.5 (12.1)		

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 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

痛風関節炎の発現率^{a)}

投与群	N ^{b)}	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 200 mg/日	121	1.7 % (2/121例) [100 mg/日]	3.3 % (4/120例) [200 mg/日]	0.9 % (1/116例) [200 mg/日]
本剤 40 mg/日	122	1.6 % (2/122例) [10 mg/日]	5.7 % (7/122例) [40 mg/日]	3.3 % (4/122例) [40 mg/日]

[]内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

a) 有害事象としての発現率

b) 評価対象被験者数

3) 血清尿酸値9.0 mg/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。10 mg/日から投与を開始し、投与開始後3週目に20 mg/日、投与開始後7週目に40 mg/日に増量した。投与開始後10週目の血清尿酸値が6.0 mg/dLを超えていた場合は投与開始後15週目より60 mg/日に増量し、血清尿酸値が6.0 mg/dL以下の場合は40 mg/日を維持した。投与開始後18、26及び52週時点で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)は、40 mg投与群では、それぞれ93.5、91.5、86.4 %、また、60 mg投与群では、それぞれ74.4、71.4、87.5 %であった⁴⁾。

(3)臨床薬理試験： 忍容性試験	1)単回投与試験^{5), 6)} 日本人健康成人男性32例を対象とした非盲検試験の結果、本剤10、20、40 mgを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。 日本人健康成人男性24例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験の結果、本剤80、120、160 mgを単回経口投与したときの忍容性は良好であった。 2)反復投与試験⁷⁾ 健康成人男性12例に、フェブキシソスタットとして40及び80 mgを食後に1日1回7日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。 注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。
-----------------------------	---

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

前期第Ⅱ相臨床試験において用量反応探索試験は実施されていない。

<参考：後期第Ⅱ相臨床試験>⁸⁾

項 目	内 容																														
試 験 名	プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験																														
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値変化率を主要評価項目として、本剤10、20、40 mg/日の用量反応性並びにプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。																														
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験																														
対 象	痛風を含む高尿酸血症患者117例																														
主な登録基準	(1)年齢：20歳以上 (2)血清尿酸値：8.0 mg/dL以上																														
試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を1日1回2週間、朝食後に経口投与し、その後10、20又は40 mg/日を1日1回6週間、朝食後に経口投与した。プラセボ群は1日1回8週間、朝食後に経口投与した。																														
主要評価項目	投与開始後8週の血清尿酸値変化率																														
副次評価項目	投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率																														
結 果	主要評価 投与開始後8週の血清尿酸値変化率の絶対値は、本剤10、20及び40 mg/日群で、用量の増加に伴って増大し、すべての群でプラセボ群との差は有意であった(P<0.001)。 投与開始後8週の血清尿酸値変化率 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">N^{a)}</th><th>血清尿酸初期値 (mg/dL)</th><th>血清尿酸値変化率^{b)} (%)</th><th rowspan="2">Dunnett-Hsu 検定</th></tr> <tr> <th>平均 (標準偏差)</th><th>平均 (標準偏差)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td><td>28</td><td>8.82 (1.01)</td><td>-0.3 (10.6)</td><td>—</td></tr> <tr> <td>10 mg/日</td><td>29</td><td>9.21 (1.38)</td><td>-23.9 (11.2)</td><td>P<0.001</td></tr> <tr> <td>20 mg/日</td><td>29</td><td>8.97 (1.26)</td><td>-33.5 (13.2)</td><td>P<0.001</td></tr> <tr> <td>40 mg/日</td><td>31</td><td>8.97 (1.14)</td><td>-43.1 (8.4)</td><td>P<0.001</td></tr> </tbody> </table> Last observation carried forward a) 評価対象被験者数 b) 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				投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値変化率 ^{b)} (%)	Dunnett-Hsu 検定	平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	プラセボ	28	8.82 (1.01)	-0.3 (10.6)	—	10 mg/日	29	9.21 (1.38)	-23.9 (11.2)	P<0.001	20 mg/日	29	8.97 (1.26)	-33.5 (13.2)	P<0.001	40 mg/日	31	8.97 (1.14)	-43.1 (8.4)	P<0.001
投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値変化率 ^{b)} (%)	Dunnett-Hsu 検定																											
		平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)																												
プラセボ	28	8.82 (1.01)	-0.3 (10.6)	—																											
10 mg/日	29	9.21 (1.38)	-23.9 (11.2)	P<0.001																											
20 mg/日	29	8.97 (1.26)	-33.5 (13.2)	P<0.001																											
40 mg/日	31	8.97 (1.14)	-43.1 (8.4)	P<0.001																											

結 果

副次評価

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率において、本剤20、40 mg/日群とプラセボ群との差は有意であった(それぞれP=0.003及びP=0.001)。

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 6.0 mg/dL以下		ロジスティック 回帰分析
		平均 (標準偏差)	n ^{b)}	達成率(%)	
プラセボ	28	8.82 (1.01)	0	0.0	—
10 mg/日	29	9.21 (1.38)	7	24.1	P=0.114
20 mg/日	29	8.97 (1.26)	19	65.5	P=0.003
40 mg/日	31	8.97 (1.14)	24	77.4	P=0.001

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 投与開始後8週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数

副作用

臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率において、本剤の用量の増加に伴った上昇は認められず、重篤な副作用もみられなかった。主な副作用は痛風関節炎のみであり、発現率はプラセボ群で0.0 %、10 mg/日群で13.8 % (4/29例)、20 mg/日群で6.9 % (2/29例)、40 mg/日群で6.5 % (2/31例)であったが、程度は軽度又は中等度で、临床上問題となるものではなかった。

臨床症状の副作用発現率

項目	プラセボ		10 mg/日		20 mg/日		40 mg/日	
	N=28		N=29		N=29		N=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
副作用	0	0.0	6	20.7	4	13.8	3	9.7
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

臨床検査値の副作用発現率

項目	プラセボ		10 mg/日		20 mg/日		40 mg/日	
	N=28		N=29		N=29		N=31	
	n	%	n	%	n	%	n	%
副作用	2	7.1	3	10.3	1	3.4	2	6.5
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.2

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

V. 治療に関する項目

＜参考：前期第Ⅱ相臨床試験＞ ⁹⁾	
項 目	内 容
試 験 名	アロプリノール対照無作為化探索比較試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値変化率を主要評価項目として、アロプリノール300 mg/日と本剤40及び60 mg/日の有効性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、アロプリノール対照、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対 象	痛風を含む高尿酸血症患者40例
主な登録基準	(1)年齢：20歳以上 (2)血清尿酸値： 痛風患者＞7.0 mg/dL 合併症のある高尿酸血症患者 ^{a)} 8.0 mg/dL以上 合併症のない高尿酸血症患者 ^{b)} 9.0 mg/dL以上 a) 尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要とする患者 b) 尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要としない患者
試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を2週間投与し、その後20 mg/日に増量した後、40 mg/日群は投与開始後6週以降16週まで40 mg/日を投与した。60 mg/日群は、投与開始後6週で40 mg/日に増量した後、投与開始後10週以降16週まで60 mg/日を投与した。本剤群はいずれも1日1回朝食後に経口投与した。アロプリノール群は、100 mg/日を1日1回2週間、朝食後に経口投与した後、200 mg/日を1日2回4週間、朝夕食後に経口投与し、投与開始後6週以降16週まで300 mg/日を1日3回、朝昼夕食後に経口投与した。
主要評価項目	投与開始後16週の血清尿酸値変化率
副次評価項目	投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率 投与開始後16週の血清尿酸値7.0 mg/dL以下達成率

結

果

主要評価

本剤群の投与開始後16週の血清尿酸値変化率の絶対値は、用量に応じて増大した。また、本剤群の血清尿酸値変化率の絶対値はアロプリノール群よりも大きかった。

投与開始後16週の血清尿酸値変化率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値変化率 ^{b)} (%)	2標本 t検定 (参考解析)
		平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)	
アロプリノール 300 mg/日	19	8.34 (1.16)	-36.6 (18.6)	—
本剤40 mg/日	10	8.64 (0.77)	-43.0 (13.3)	P=0.3441
本剤60 mg/日	9	8.48 (1.15)	-52.5 (9.8)	P=0.0239

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 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16週の血清尿酸値の変化率

副次評価

投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率は、本剤40及び60 mg/日群でそれぞれ90.0及び88.9 %、アロプリノール群で73.7 %であった。

投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値6.0 mg/dL以下	
		平均 (標準偏差)	n ^{b)}	達成率(%)
アロプリノール 300 mg/日	19	8.34 (1.16)	14	73.7
本剤40 mg/日	10	8.64 (0.77)	9	90.0
本剤60 mg/日	9	8.48 (1.15)	8	88.9

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 投与開始後16週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数

投与開始後16週の血清尿酸値7.0 mg/dL以下達成率は、本剤40及び60 mg/日群で共に100 %、アロプリノール群で94.7 %であった。

V. 治療に関する項目

結

果

副作用

臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率において、本剤の用量の増加に伴った上昇は認められなかった。主な副作用は痛風関節炎及び血中トリグリセリド増加であった。痛風関節炎の発現率は、アロプリノール群で20 % (4/20例)、本剤40、60 mg/日群で各10 % (1/10例)であった。血中トリグリセリド増加の発現率は、アロプリノール群及び本剤60 mg/日群で共に0 %、本剤40 mg/日群で20 % (2/10例)であった。痛風関節炎の程度は軽度から中等度で、処置にて消失あるいは軽快した。その他の副作用の程度はすべて軽度で、重篤な副作用は認められなかった。

臨床症状の副作用発現率

項目	本剤40 mg/日		本剤60 mg/日		アロプリノール 300 mg/日	
	N=10		N=10		N=20	
	n	%	n	%	n	%
副作用	2	20.0	1	10.0	4	20.0
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

臨床検査値の副作用発現率

項目	本剤40 mg/日		本剤60 mg/日		アロプリノール 300 mg/日	
	N=10		N=10		N=20	
	n	%	n	%	n	%
副作用	5	50.0	2	20.0	1	5.0
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

(5) 検証的試験	1) 無作為化並行群間用量反応比較試験－後期第Ⅱ相臨床試験 ²⁾	
	項 目	内 容
	試 験 名	プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験
	試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率を主要評価項目として、本剤20、40、60、80 mg/日の用量反応性並びにプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。
	試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較、検証的試験
	対 象	痛風を含む高尿酸血症患者202例
	主な登録基準	(1) 年齢：20歳以上 (2) 血清尿酸値： 痛風患者 > 7.0 mg/dL 合併症のある高尿酸血症患者 ^{a)} 8.0 mg/dL以上 合併症のない高尿酸血症患者 ^{b)} 9.0 mg/dL以上 a) 尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要とする患者 b) 尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要としない患者
	試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を2週間投与し、その後20 mg/日群は16週まで20 mg/日を投与した。40、60、80 mg/日群は本剤10 mg/日を2週間投与した後20 mg/日を4週間投与した。その後、40 mg/日群は、投与開始後6週以降16週まで40 mg/日を投与した。60及び80 mg/日群は、投与開始後6週で40 mg/日に増量した後、投与開始後10週以降16週まで60又は80 mg/日を投与した。いずれの群も1日1回朝食後に経口投与した。プラセボ群は1日1回16週間、朝食後に経口投与した。
	主要評価項目	投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率
	副次評価項目	投与開始後16週の血清尿酸値変化率
	結 果	主要評価 投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率において、すべての本剤群でプラセボ群との差は有意であった(Mantel-Haenszel検定：P<0.001)。本剤20、40、60及び80 mg/日群で、有意な用量反応性が認められた(Cochran-Armitage検定：P<0.001)。

V. 治療に関する項目

結 果

投与開始後16週における血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率	プラセボ群 との差	95 %信頼区間 (%)
プラセボ	38	2.6 %	—	—
20 mg/日	43	46.5 %	43.9 %	28.1 ~ 59.6
40 mg/日	41	82.9 %	80.3 %	67.7 ~ 92.9
60 mg/日	36	83.3 %	80.7 %	67.5 ~ 93.9
80 mg/日	41	87.8 %	85.2 %	73.9 ~ 96.4

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

副次評価

投与開始後16週の血清尿酸値変化率の絶対値は、本剤群で用量の増加に伴って増大し、プラセボ群との差はすべての本剤群で統計学的に有意であった(P<0.001)。

投与開始後16週における血清尿酸値変化率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸 初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{b)} (%)	共分散分析	
		平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)		
プラセボ	38	8.94 (0.99)	-2.1 (12.6)	—	—
20 mg/日	43	8.80 (1.29)	-29.6 (11.5)	F=107.26	P<0.001
40 mg/日	41	8.58 (1.09)	-40.6 (15.8)	F=152.21	P<0.001
60 mg/日	36	8.58 (1.00)	-48.4 (17.9)	F=161.99	P<0.001
80 mg/日	41	8.60 (1.32)	-52.0 (17.5)	F=230.35	P<0.001

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 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16週の血清尿酸値の変化率

副作用

臨床症状及び臨床検査値の副作用において、本剤の用量の増加に伴った発現率の上昇は認められなかった。また、いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。主な副作用は、痛風関節炎、四肢不快感、関節痛、倦怠感、ALT(GPT)増加、血中CK(CPK)増加、血中TSH増加であった。全投与期間を通しての痛風関節炎の発現率は、プラセボ群で5.3 % (2/38例)、本剤20、40、60、80 mg/日群でそれぞれ9.3 % (4/43例)、7.3 % (3/41例)、8.3 % (3/36例)、19.5 % (8/41例)であった。四肢不快感は本剤60 mg/日群では認められず、発現率はプラセボ群で5.3 % (2/38例)、本剤20、40、80 mg/日群で2.3 % (1/43例)、2.4 % (1/41例)、4.9 % (2/41例)であった。関節痛はプラセボ群と本剤80 mg/日群

結 果 のみに認められ、発現率はそれぞれ2.6 % (1/38例)、4.9 % (2/41例)であり、倦怠感 は本剤20 mg/日群のみの4.7 % (2/43例)であった。ALT (GPT)増加は、プラセボ群で2.6 % (1/38例)の発現率であり、本剤群では20 mg/日群の2.3 % (1/43例)及び80 mg/日群の4.9 % (2/41例)に認められた。血中CK (CPK)増加は本剤80 mg/日群のみに、血中TSH増加は本剤40 mg/日群のみに認められ、発現率は共に4.9 % (2/41例)であった。なお、各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった。

臨床症状の副作用発現率

項目	プラセボ		20 mg/日		40 mg/日		60 mg/日		80 mg/日	
	N=38		N=43		N=41		N=36		N=41	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
副作用	6	15.8	9	20.9	8	19.5	5	13.9	10	24.4
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	1	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

臨床検査値の副作用発現率

項目	プラセボ		20 mg/日		40 mg/日		60 mg/日		80 mg/日	
	N=38		N=43		N=41		N=36		N=41	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
副作用	1	2.6	3	7.0	6	14.6	0	0.0	3	7.3
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	1	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

痛風関節炎の発現率^{a)}

投与群	N ^{b)}	0～2週 以下	2週超 6週以下	6週超 10週以下	10週超 16週以下
プラセボ	38	0.0 % (0/38例)	5.3 % (2/38例)	2.6 % (1/38例)	2.7 % (1/37例)
20 mg/日	43	0.6 % (1/161例) [10 mg/日]	2.5 % (4/161例) [20 mg/日]	4.9 % (2/41例) [20 mg/日]	2.4 % (1/41例) [20 mg/日]
40 mg/日	41			3.4 % (4/116例) [40 mg/日]	7.5 % (3/40例) [40 mg/日]
60 mg/日	36				8.8 % (3/34例) [60 mg/日]
80 mg/日	41				17.9 % (7/39例) [80 mg/日]

[]内は当該時期の本剤の用量

a) 有害事象としての発現率

b) 評価対象被験者数

注) 本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

V. 治療に関する項目

2)比較試験

① 第Ⅲ相臨床試験(プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験)¹⁰⁾

項 目	内 容																											
試 験 名	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験																											
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率を主要評価項目として、プラセボに対する本剤20、40 mg/日の有効性及び安全性を検討する。																											
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験																											
対 象	痛風を含む高尿酸血症患者102例																											
主な登録基準	(1)年齢：20歳以上 (2)血清尿酸値：8.0 mg/dL以上																											
試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を1日1回2週間、朝食後に経口投与し、その後20又は40 mg/日を1日1回6週間、朝食後に経口投与した。プラセボ群は1日1回8週間、朝食後に経口投与した。																											
主要評価項目	投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率																											
副次評価項目	投与開始後8週の血清尿酸値変化率																											
結 果	主要評価 投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率は、本剤20、40 mg/日群のいずれもプラセボ群との差は統計学的に有意であった(それぞれ、P=0.007、P<0.001)。 投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率 <table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">N^{a)}</th><th>血清尿酸初期値 (mg/dL)</th><th colspan="2">血清尿酸値 6.0 mg/dL以下</th><th rowspan="2">ロジスティック 回帰分析</th></tr><tr><th>平均 (標準偏差)</th><th>n^{b)}</th><th>達成率(%)</th></tr><tr><td>プラセボ</td><td>33</td><td>8.95 (1.13)</td><td>0</td><td>0.0</td><td>—</td></tr><tr><td>20 mg/日</td><td>35</td><td>8.51 (0.88)</td><td>16</td><td>45.7</td><td>P=0.007</td></tr><tr><td>40 mg/日</td><td>34</td><td>8.52 (1.00)</td><td>31</td><td>91.2</td><td>P<0.001</td></tr></table> Last observation carried forward a) 評価対象被験者数 b) 投与開始後8週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数	投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 6.0 mg/dL以下		ロジスティック 回帰分析	平均 (標準偏差)	n ^{b)}	達成率(%)	プラセボ	33	8.95 (1.13)	0	0.0	—	20 mg/日	35	8.51 (0.88)	16	45.7	P=0.007	40 mg/日	34	8.52 (1.00)	31	91.2	P<0.001
投与群	N ^{a)}			血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 6.0 mg/dL以下			ロジスティック 回帰分析																				
		平均 (標準偏差)	n ^{b)}	達成率(%)																								
プラセボ	33	8.95 (1.13)	0	0.0	—																							
20 mg/日	35	8.51 (0.88)	16	45.7	P=0.007																							
40 mg/日	34	8.52 (1.00)	31	91.2	P<0.001																							

結果

副次評価

投与開始後8週の血清尿酸値変化率は、本剤20、40 mg/日群のいずれもプラセボ群との差は統計学的に有意であった($P<0.001$)。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{b)}	共分散分析	
		平均 (標準偏差)	平均 (標準偏差)		
プラセボ	33	8.95 (1.13)	-1.7 (12.0)	—	—
20 mg/日	35	8.51 (0.88)	-27.7 (11.6)	F=114.12	P<0.001
40 mg/日	34	8.52 (1.00)	-43.7 (13.5)	F=241.69	P<0.001

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 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

副作用

臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率において、本剤の用量の増加に伴った上昇傾向が認められたが、いずれの副作用も程度は軽度又は中等度であった。また、いずれの群においても重篤な副作用は認められなかった。主な副作用は本剤40 mg/日群のみに認められた痛風関節炎であり、発現率は11.8 % (4/34例)であったが、程度はいずれも中等度で、臨床上問題となるものではなかった。

臨床症状の副作用発現率

項目	プラセボ		20 mg/日		40 mg/日	
	N=33		N=35		N=34	
	n	%	n	%	n	%
副作用	2	6.1	4	11.4	5	14.7
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: $n/N \times 100$

臨床検査値の副作用発現率

項目	プラセボ		20 mg/日		40 mg/日	
	N=33		N=35		N=34	
	n	%	n	%	n	%
副作用	0	0.0	0	0.0	2	5.9
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: $n/N \times 100$

V. 治療に関する項目

② 第Ⅲ相臨床試験(アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験)³⁾

項 目	内 容																		
試 験 名	アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験																		
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、投与開始後8週の血清尿酸値変化率を主要評価項目として、アロプリノール200 mg/日と本剤40 mg/日の有効性及び安全性を比較する。																		
試験デザイン	多施設共同、アロプリノール対照、無作為化、ダブルダミー二重盲検、並行群間比較試験																		
対 象	痛風を含む高尿酸血症患者244例																		
主な登録基準	(1)年齢：20歳以上 (2)血清尿酸値：8.0 mg/dL以上																		
試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を1日1回12日間、朝食後に経口投与し、その後40 mg/日を1日1回44日間、朝食後に経口投与した。アロプリノールは100 mg/日を1日1回12日間朝食後に経口投与し、その後200 mg/日を1日2回44日間、朝夕食後に経口投与した。																		
主要評価項目	投与開始後8週の血清尿酸値変化率																		
副次評価項目	投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率 投与開始後8週の血清尿酸値7.0 mg/dL以下達成率																		
結 果	主要評価 投与開始後8週の血清尿酸値変化率において、アロプリノール200 mg/日に対する本剤40 mg/日の非劣性が示された(P<0.001：非劣性マージンは5%)。 投与開始後8週の血清尿酸値変化率 <table><tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">N^{a)}</th><th>血清尿酸 初期値 (mg/dL)</th><th>血清尿酸値 変化率^{b)} (%)</th><th rowspan="2">変化率の 群間差 [95%信頼 区間] (%)</th><th rowspan="2">共分散 分析</th></tr><tr><th>平均 (標準偏差)</th><th>平均 (標準偏差)</th></tr><tr><td>アロプリノール 200 mg/日</td><td>120</td><td>8.89(1.24)</td><td>-35.2(14.7)</td><td rowspan="2">-6.24 [-9.65～ -2.84]</td><td rowspan="2">P<0.001</td></tr><tr><td>本剤 40 mg/日</td><td>122</td><td>8.83(1.32)</td><td>-41.5(12.1)</td></tr></table> Last observation carried forward a) 評価対象被験者数 b) 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 副次評価 投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率は、本剤40 mg/日群で82.0 %、アロプリノール200 mg/日群で70.0 %であり、両群の差は統計学的に有意であった(P=0.034)。また、投与開始後8週の血清尿酸値7.0 mg/dL以下達成率は、本剤40 mg/日群で93.4 %、アロプリノール200 mg/日群で90.0 %であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった(P=0.326)。	投与群	N ^{a)}	血清尿酸 初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{b)} (%)	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	8.89(1.24)	-35.2(14.7)	-6.24 [-9.65～ -2.84]	P<0.001	本剤 40 mg/日	122	8.83(1.32)	-41.5(12.1)
投与群	N ^{a)}			血清尿酸 初期値 (mg/dL)	血清尿酸値 変化率 ^{b)} (%)			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	8.89(1.24)	-35.2(14.7)	-6.24 [-9.65～ -2.84]	P<0.001														
本剤 40 mg/日	122	8.83(1.32)	-41.5(12.1)																

結果

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N ^{a)}	血清尿酸値6.0 mg/dL以下			ロジスティック 回帰分析
		n ^{b)}	達成率 (%)	95 %信頼区間 (%)	
アロプリノール 200 mg/日	120	84	70.0	61.0～78.0	—
本剤40 mg/日	122	100	82.0	74.0～88.3	P=0.034

Last observation carried forward

a) 評価対象被験者数

b) 投与開始後8週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数

副作用

臨床症状及び臨床検査値の副作用発現率は、本剤群で8.2 % (10/122例)、アロプリノール群で11.6 % (14/121例)で、群間に統計学的有意差は認められなかった。また、いずれの群でも重篤な副作用は認められなかった。主な副作用は、本剤群で痛風関節炎3.3 % (4/122例)、アロプリノール群で痛風関節炎、下痢、皮膚剥脱、γ-GTP増加(発現率はいずれも1.7 % (2/121例))であった。なお、各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった。

臨床症状の副作用発現率

項目	本剤40 mg/日		アロプリノール200 mg/日	
	N=122		N=121	
	n	%	n	%
副作用	8	6.6	8	6.6
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	1	0.8

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

臨床検査値の副作用発現率

項目	本剤40 mg/日		アロプリノール200 mg/日	
	N=122		N=121	
	n	%	n	%
副作用	2	1.6	7	5.8
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0

N: 各群ごとの評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: n/N×100

痛風関節炎の発現率^{a)}

投与群	N ^{b)}	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 200 mg/日	121	1.7 % (2/121例) [100 mg/日]	3.3 % (4/120例) [200 mg/日]	0.9 % (1/116例) [200 mg/日]
本剤 40 mg/日	122	1.6 % (2/122例) [10 mg/日]	5.7 % (7/122例) [40 mg/日]	3.3 % (4/122例) [40 mg/日]

〔 〕内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

a) 有害事象としての発現率

b) 評価対象被験者数

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験

① 長期投与試験¹¹⁾

項 目	内 容
試 験 名	40 mgまでの長期投与試験
試 験 の 目 的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、本剤10～40 mg/日を28週間又は52週間投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対 象	痛風を含む高尿酸血症患者303例
主な登録基準	(1)年齢：20歳以上 (2)血清尿酸値：8.0 mg/dL以上
試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対して、本剤10 mg/日を1日1回4週間、朝食後に経口投与し、その後血清尿酸値を4.0～6.0 mg/dLに維持するために、本剤を10、20、40 mg/日の範囲で段階的な用量調節を行いながら1日1回朝食後に24週間又は48週間経口投与した。
評 価 項 目	投与開始後28週又は52週までの血清尿酸値
結 果	有効性 28週投与群及び52週投与群共に投与開始後、投与期間の経過に伴った血清尿酸値の低下が認められ、投与開始後28週まで同様の推移を示した。28週時の血清尿酸値は28週投与群が5.85 ± 0.92 mg/dL、52週投与群が5.96 ± 0.82 mg/dLであった。28週以降、52週投与群の平均血清尿酸値は6.0 mg/dL以下で推移し、52週時の血清尿酸値は5.77 ± 0.94 mg/dLであった。また、両群共に投与開始後のいずれの検査時点においても投与開始前と比較して血清尿酸値は統計学的に有意に低下した($P < 0.001$)。 (mg/dL) 血清尿酸値 投与期間 ● 28週投与群 ■ 52週投与群 (被験者数) 28週投与群 (167) (163) (162) (160) (160) (158) (154) (155) (154) (—) (—) (—) (—) (—) (—) 52週投与群 (132) (130) (130) (128) (129) (128) (128) (127) (125) (127) (122) (124) (123) (120) (124) 平均±標準偏差

結果

安全性

臨床症状の副作用発現率は28週投与群及び52週投与群の合計で16.5 % (50/303例)であったが、重篤な副作用は認められなかった。臨床症状の主な副作用は痛風関節炎11.2 % (34/303例)及び下痢1.0 % (3/303例)であった。なお、臨床症状の副作用における4週毎の期間別発現率は、0～4週が6.6 % (20/303例)と最も高く、その後減少し、24～28週で1.7 % (5/289例)、48～52週で0.8 % (1/125例)と、長期投与による発現率の上昇はみられなかった。

臨床検査値の副作用発現率は7.9 % (24/303例)であったが、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値の主な副作用は、ALT (GPT) 増加3.3 % (10/303例)、 γ -GTP増加2.3 % (7/303例)、AST (GOT) 増加1.7 % (5/303例)、CRP増加1.0 % (3/303例)であった。なお、臨床検査値の副作用における4週毎の期間別発現率は、16～20週で2.0 % (6/297例)と最も高かったが、その後減少し、24～28週で1.4 % (4/289例)、48～52週で0.0 %と、長期投与による発現率の上昇はみられなかった。

臨床症状の副作用発現率

項目	28週投与群		52週投与群		合計	
	N=171		N=132		N=303	
	n	%	n	%	n	%
副作用	27	15.8	23	17.4	50	16.5
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	3	1.8	0	0.0	3	1.0

N: 各群の評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: $n/N \times 100$

臨床検査値の副作用発現率

項目	28週投与群		52週投与群		合計	
	N=171		N=132		N=303	
	n	%	n	%	n	%
副作用	16	9.4	8	6.1	24	7.9
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	1	0.6	1	0.8	2	0.7

N: 各群の評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: $n/N \times 100$

V. 治療に関する項目

② 長期投与試験⁴⁾

項 目	内 容
試 験 名	長期投与試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、本剤40又は60 mg/日を52週間投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対 象	痛風を含む高尿酸血症患者171例
主な登録基準	(1)年齢：20歳以上 (2)血清尿酸値：9.0 mg/dL以上
試 験 方 法	痛風を含む高尿酸血症患者に対して、本剤10 mg/日を2週間投与した後20 mg/日を4週間投与し、その後40 mg/日を4週間投与した。投与開始後10週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に達した患者は52週まで40 mg/日を投与し、6.0 mg/dL以下に達しなかった患者は投与開始後15週目以降52週まで60 mg/日を投与した。用法は1日1回朝食後経口投与とした。
評 価 項 目	投与開始後52週までの血清尿酸値
結 果	有効性 血清尿酸値は、投与開始後15週目以降40 mg/日を投与された群(40 mg/日群)及び60 mg/日を投与された群(60 mg/日群)共に、段階的な投与量の増加に伴って低下し、各群の最高用量に増量した後の血清尿酸値の平均値は、両群共に52週まで6.0 mg/dL以下で一定に維持され、52週時点では、それぞれ5.17 ± 1.11 mg/dL及び5.29 ± 0.81 mg/dLであった。投与開始後18、26及び52週時点で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した患者の割合(達成率)は、40 mg/日群では、93.5、91.5及び86.4 %、また、60 mg/日群では、74.4、71.4及び87.5 %であった。 (mg/dL) 血清尿酸値 投与開始前 2 6 10 14 18 22 26 30 34 38 42 46 50 52 (週) 投与期間 ● 40 mg/日 ■ 60 mg/日 (被験者数) 40 mg/日 (129) (127) (124) (126) (122) (123) (119) (118) (115) (114) (115) (111) (111) (112) (110) 60 mg/日 (40) (39) (38) (40) (39) (39) (38) (35) (38) (37) (37) (34) (37) (36) (32) 平均±標準偏差

結果

安全性

本剤投与開始から52週投与時までの臨床症状の副作用発現率は31.6 % (54/171例)であったが、重篤な副作用は認められなかった。臨床症状の主な副作用は痛風関節炎20.5 % (35/171例)、関節痛5.8 % (10/171例)、四肢痛4.1 % (7/171例)、四肢不快感2.9 % (5/171例)、肝機能異常2.3 % (4/171例)、びらん性胃炎1.2 % (2/171例)であった。なお、臨床症状の副作用における4週毎の期間別発現率は、4～8週が9.4 % (16/170例)と最も高く、その後減少し、48～52週で4.0 % (6/150例)と、長期投与による発現率の上昇はみられなかった。

臨床検査値の副作用発現率は7.6 % (13/171例)であったが、重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値の主な副作用はγ-GTP増加2.3 % (4/171例)であった。なお、臨床検査値の副作用における4週毎の期間別発現率は、0.0～2.7 %の範囲で推移し、大きな変動はみられなかった。

臨床症状の副作用発現率

項目	40 mg/日		60 mg/日		合計	
	N=131		N=40		N=171	
	n	%	n	%	n	%
副作用	41	31.3	13	32.5	54	31.6
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群の評価対象被験者数、n: 副作用発現例数・件数、%: $n/N \times 100$

臨床検査値の副作用発現率

項目	40 mg/日		60 mg/日		合計	
	N=131		N=40		N=171	
	n	%	n	%	n	%
副作用	11	8.4	2	5.0	13	7.6
重篤な副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0
副作用による中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0

N: 各群の評価対象被験者数、n: 副作用発現例数、%: $n/N \times 100$

V. 治療に関する項目

4)患者・病態別試験

① 年齢による部分集団の検討ー痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析¹²⁾

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験5試験における、非高齢者(65歳未満)、高齢者(65歳以上)別の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及び血清尿酸値変化率は、共に両集団間で大きな差異を認めなかった。副作用の発現率は、非高齢者と高齢者でそれぞれ18.5 %(71/383例)、19.2 %(15/78例)であり、両集団の発現率はほぼ同程度であった。

無作為化並行群間比較試験における非高齢者、高齢者別の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与群	年齢	N ^{a)}	血清尿酸 初期値 (mg/dL)		血清尿酸値 6.0 mg/dL以下 達成率(%)	血清尿酸値変化率 (%)	
			平均	標準偏差		平均	標準偏差
40 mg/日	65歳未満	200	8.80	1.21	81.0	-41.1	12.7
	65歳以上	38	8.51	1.13	94.7	-46.5	11.3
60 mg/日	65歳未満	40	8.57	1.03	87.5	-48.9	15.8
	65歳以上	5	8.48	1.04	60.0	-51.3	24.5

a) 評価対象被験者数

無作為化並行群間比較試験において本剤の10～80 mgを投与したときの非高齢者、高齢者別の副作用発現率

年齢	65歳未満	65歳以上
評価対象被験者数	383	78
副作用発現例数(%)	71(18.5)	15(19.2)

(外国人データ)¹³⁾

高齢者(65歳以上)及び若年者(18～40歳)を対象とした外国第I相臨床試験では、本剤80 mg/日の7日間反復経口投与で、年齢は本剤の薬物動態及び血中尿酸低下作用に影響を与えないことが示されている。

VII. 1(3)2)③年齢及び性別の影響(外国人データ)の項参照

注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

② 腎機能による部分集団の検討ー痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析¹⁴⁾

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験5試験及び長期投与試験2試験の計7試験において、糸球体濾過率推算値(eGFR)¹⁵⁾を指標に、①腎機能正常($90 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR}$)、②軽度腎機能低下($60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、③中等度腎機能低下($30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、④重度腎機能低下($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)に層別した。

いずれの解析においても、本剤の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及び血清尿酸値変化率は、中等度までの腎機能の程度にかかわらず大きな違いは認められなかった。

無作為化並行群間比較試験における副作用発現率は、腎機能正常、軽度腎機能低下及び中等度腎機能低下で、それぞれ19.4 % (12/62例)、17.2 % (49/285例)及び21.9 % (25/114例)であり、腎機能低下に伴う有害事象発現率の上昇は認められなかった。

長期投与試験における副作用発現率も、それぞれ、36.2 % (17/47例)、27.4 % (83/303例)、23.5 % (28/119例)であり、中等度までの腎機能の低下に伴う発現率の上昇は認められなかった。

無作為化並行群間比較試験5試験における腎機能別の
血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与群	腎機能	N ^{a)}	血清尿酸値6.0 mg/dL 以下達成率(%)	血清尿酸値変化率(%)	
				平均	標準偏差
40 mg/日	正常	30	80.0	-38.0	12.4
	軽度低下	156	87.8	-42.6	11.3
	中等度低下	52	71.2	-42.3	15.9
60 mg/日	正常	7	71.4	-35.8	14.9
	軽度低下	28	92.9	-52.8	14.0
	中等度低下	10	70.0	-48.4	20.9

a) 解析対象被験者数

正常 : $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

軽度低下 : $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

中等度低下 : $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

V. 治療に関する項目

最高用量を40 mg/日とした長期投与試験における28週及び52週時の腎機能別の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与期間	腎機能	N ^{a)}	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率(%)	血清尿酸値変化率(%)	
				平均	標準偏差
28週	正常	21	52.4	-30.5	11.8
	軽度低下	176	60.2	-34.4	11.2
	中等度低下	78	56.4	-33.8	10.6
	重度低下	2	100.0	-41.4	—
52週	正常	5	60.0	-35.6	4.7
	軽度低下	81	63.0	-33.5	11.9
	中等度低下	38	76.3	-38.0	8.6
	重度低下	0	—	—	—

a) 評価対象被験者数

正常: eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²

軽度低下: 60 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<90 mL/min/1.73 m²

中等度低下: 30 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<60 mL/min/1.73 m²

重度低下: eGFR<30 mL/min/1.73 m²

最高用量を60 mg/日とした長期投与試験における52週時の腎機能別血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与群	腎機能	N ^{a)}	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率(%)	血清尿酸値変化率(%)	
				平均	標準偏差
40 mg/日	正常	13	92.3	-40.0	17.4
	軽度低下	75	82.7	-45.0	11.4
	中等度低下	21	95.2	-49.1	8.3
	重度低下	1	100.0	-75.3	—
60 mg/日	正常	9	88.9	-46.2	10.7
	軽度低下	20	90.0	-47.8	11.1
	中等度低下	3	66.7	-53.9	16.2
	重度低下	0	—	—	—

a) 評価対象被験者数

正常: eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²

軽度低下: 60 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<90 mL/min/1.73 m²

中等度低下: 30 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<60 mL/min/1.73 m²

重度低下: eGFR<30 mL/min/1.73 m²

無作為化並行群間比較試験5試験において本剤の10～80 mgを投与したときの腎機能別副作用発現率

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下
評価対象被験者数	62	285	114
副作用発現例数(%)	12(19.4)	49(17.2)	25(21.9)

正常: eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²

軽度低下: 60 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<90 mL/min/1.73 m²

中等度低下: 30 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<60 mL/min/1.73 m²

長期投与試験2試験における腎機能別副作用発現率

腎機能	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
評価対象被験者数	47	303	119	3
副作用発現例数(%)	17(36.2)	83(27.4)	28(23.5)	2(66.7)

正常: eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m²

軽度低下: 60 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<90 mL/min/1.73 m²

中等度低下: 30 mL/min/1.73 m² $\leq$ eGFR<60 mL/min/1.73 m²

重度低下: eGFR<30 mL/min/1.73 m²

なお、中等度までの腎機能低下被験者を対象とした国内第Ⅰ相反復投与試験でも、本剤20 mg/日を1日1回7日間、朝食後に投与したときの血漿尿酸値変化率は腎機能の影響を受けず、忍容性も良好であった¹⁶⁾。

VII. 1(3)2)④腎機能障害患者の項参照

(外国人のデータ)

痛風患者2,269例を対象とした外国の第Ⅲ相臨床試験において、本剤40及び80 mg/日の血清尿酸値6.0 mg/dL未満達成率は、中等度までの腎機能低下で減弱しなかった。また、副作用発現率も、本剤40 mg/日投与群では、腎機能正常群20.1 % (56/278例)、軽度低下群16.3 % (57/349例)、中等度低下群19.2 % (25/130例)、本剤80 mg/日投与群では、腎機能正常群18.6 % (47/253例)、軽度低下群15.3 % (56/367例)、中等度低下群25.0 % (34/136例)と、腎機能の影響を受けないことが示されている¹⁷⁾。

なお、重度までの腎機能低下被験者を対象とした外国第Ⅰ相反復投与試験でも、血漿尿酸値変化率は腎機能の影響を受けず、忍容性も良好であることが示されている¹⁸⁾。

VII. 1(3)2)④腎機能障害患者の項参照

**痛風患者2,269例を対象とした外国第Ⅲ相試験における
本剤投与群での腎機能別副作用発現率**

投与群	40 mg/日群			80 mg/日群		
	正常	軽度低下	中等度低下	正常	軽度低下	中等度低下
評価対象被験者数	278	349	130	253	367	136
副作用発現例数(%)	56(20.1)	57(16.3)	25(19.2)	47(18.6)	56(15.3)	34(25.0)

正常：Ccr $\geq$ 90 mL/min

軽度低下：60 mL/min $\leq$ Ccr<90 mL/min

中等度低下：30 mL/min $\leq$ Ccr<60 mL/min

注)重度の腎障害のある患者への本剤の使用経験は少なく安全性が確立していないため、慎重投与である。

本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

特定使用成績調査を実施予定

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連の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
2. 薬理作用 (1)作用部位・作用機序	尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物であり、キサンチンオキシダーゼ(XO)の作用により、ヒポキサンチンからキサンチンを経て産生される。XOは主に肝、小腸、腎及び血管内皮等の組織に存在する。 XOは基質を代謝(酸化)することで基質結合部位の酸化・還元状態が変化し、酸化型XOから還元型XOになる。還元型XOは、代謝された基質が基質結合部位から離れた後に酸化型XOに再度変化し、新たな基質を代謝することが可能となる。 フェブキシostatはXOの作用を阻害することにより、尿酸産生を抑制し血中及び尿中尿酸値を低下させる。類薬であるアロプリノールはXOの基質であるキサンチンと類似の分子構造を有するのに対して、フェブキシostatはキサンチンと異なる分子構造(非プリン骨格)を有し、XO以外の他の核酸代謝酵素を阻害せず、XOに選択的な阻害活性を示す。 フェブキシostatはXOの基質結合部位のチャンネル内に、空間を埋めるようにしてXOと強固に結合する、いわゆる酵素蛋白の活性中心の構造に基づく阻害剤であることが報告されている¹⁹⁾。したがって、フェブキシostatはXOの酸化・還元状態に依存せず、酸化型及び還元型XOのどちらにも結合し、阻害作用を示す。
(2)薬効を裏付ける試験成績	1)キサンチンオキシダーゼ阻害活性及び阻害様式(<i>in vitro</i>)²⁰⁾ ウシミルク由来精製XOを用いてXO阻害活性及び阻害様式を検討した。その結果、フェブキシostatはXOによる尿酸産生を濃度依存的に阻害した。Lineweaver-Burkプロット解析では混合型の阻害様式を示し、酸化型及び還元型XOに対する阻害剤定数(Ki及びKi'値)はそれぞれ0.6及び3.1 nmol/Lであった。 2)他の核酸代謝酵素に対する作用(<i>in vitro</i>)^{20), 21)} プリン代謝酵素であるグアニンデアミナーゼ、ヒポキサンチン→グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ(HGPRT)及びプリンヌクレオシドホスホリラーゼ(PNP)、ピリミジン代謝酵素であるオロチンホスホリボシルトランスフェラーゼ及びオロチジル酸デカルボキシラーゼの酵素活性に対して、フェブキシostatはいずれの酵素に対しても100 µmol/Lまで阻害活性を示さなかった。 ヒト肺胞II型上皮細胞株であるA549細胞において、プリン代謝酵素であるグアニンデアミナーゼ、HGPRT、PNP、アデニンデアミナーゼ及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ピリミジン代謝酵素であるピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼの酵素活性に対して、フェブキシostatはいずれの酵素に対しても16 µmol/Lまで阻害活性のないことが示されている。

3) 酸化代謝物のキサンチンオキシダーゼ阻害活性及び阻害様式 (*in vitro*)

ヒト肝ミクロソーム又はヒト遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験で検出されたフェブキソスタットの酸化代謝物(67M-1、67M-2、67M-3及び67M-4)について、ウシミルク由来精製XOを用いてXO阻害活性及び阻害様式を検討した。その結果、67M-1(R)及び67M-1(S) (67M-1の光学異性体)、67M-2、67M-3及び67M-4はいずれもXOを強く阻害し、Lineweaver-Burkプロット解析では阻害様式はフェブキソスタットと同様にすべて混合型であった。

酸化代謝物のウシミルク由来精製XOに対する阻害活性及び阻害様式

代謝物名	Ki(nmol/L)	Ki'(nmol/L)	阻害様式
67M-1(R)	0.6	3.7	混合型
67M-1(S)	0.8	4.2	混合型
67M-2	1.6	4.4	混合型
67M-3	2.0	10.5	混合型
67M-4	1.6	8.2	混合型
(参考) フェブキソスタット	0.6	3.1	混合型

Ki 値：酸化型XOに対する阻害剤定数

Ki' 値：還元型XOに対する阻害剤定数

4) 高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下作用 (*in vivo*)²²⁾

ヒトやチンパンジー等の類人猿と異なり、げっ歯類をはじめとするほとんどの哺乳類はウリカーゼを有するため、尿酸は更にアラントインに代謝され排泄される。そのため、ウリカーゼ阻害剤を用いて作製した高尿酸血症ラットにフェブキソスタット及びアロプリノールを単回経口投与し、投与後6時間までの血漿尿酸値(AUC_{0,6hr})に対する低下作用を比較検討した。その結果、フェブキソスタットとアロプリノールは、用量依存的で統計学的に有意な血漿尿酸値の低下作用を示した。コントロール群に対する血漿尿酸値の低下率から、フェブキソスタットとアロプリノールのED₅₀値(95 %信頼区間)はそれぞれ、1.6 mg/kg(1.0～2.2 mg/kg)及び9.1 mg/kg(5.3～14.9 mg/kg)であり、高尿酸血症ラットにおけるフェブキソスタットとアロプリノールの血漿尿酸低下作用の用量比は5.7倍であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

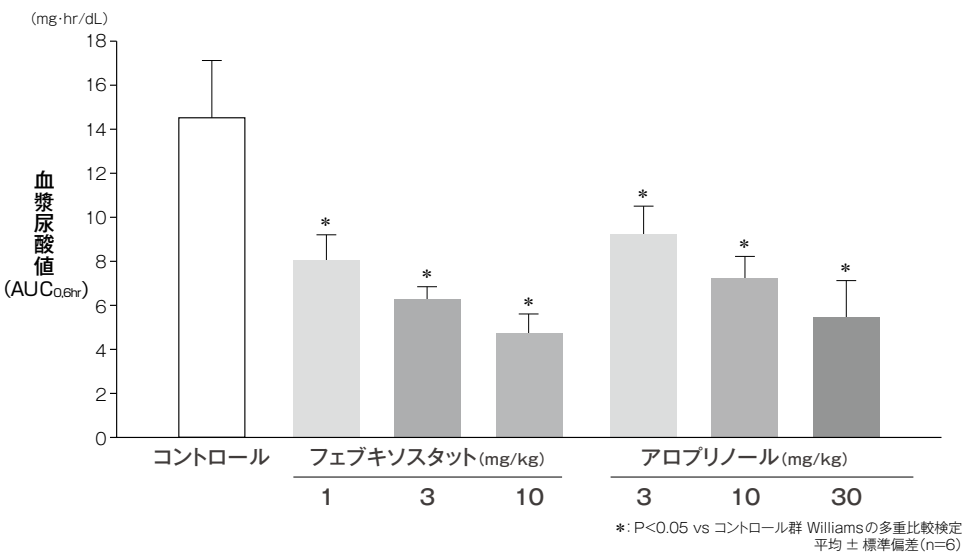


図. フェブキソスタット及びアロプリノールの高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸値への影響

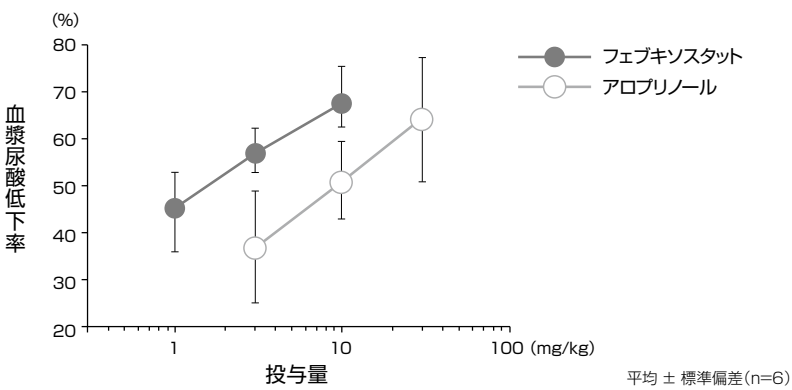
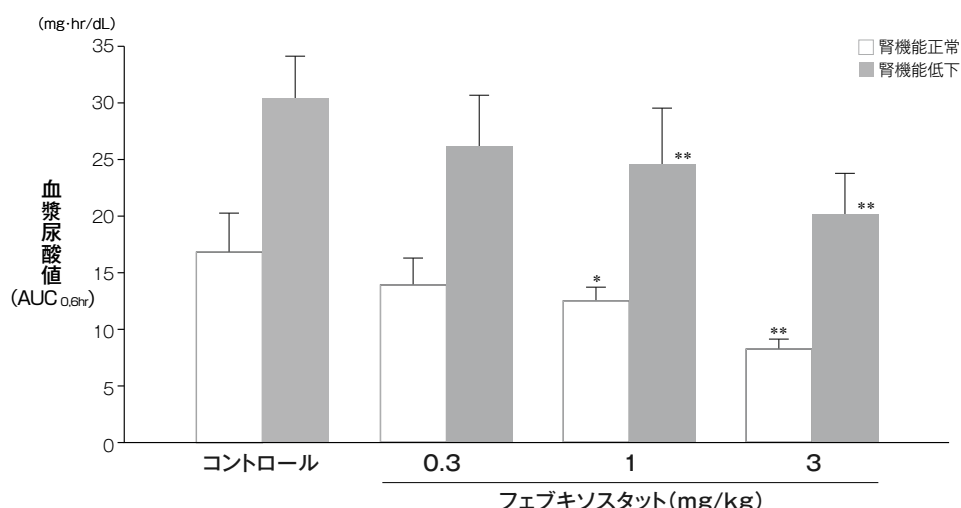


図. フェブキソスタット及びアロプリノールの高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下率

5) 腎機能低下・高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下作用 (*in vivo*)²²⁾

腎機能低下ラット(腎臓の5/6を摘出することにより作製)に、ウリカーゼ阻害剤を処置して高尿酸血症を惹起し、フェブキシostatを単回経口投与し、血漿尿酸低下作用を腎機能が正常な高尿酸血症ラットと比較検討した。その結果、フェブキシostatは腎機能低下・高尿酸血症ラットにおいても腎機能正常・高尿酸血症ラットと同程度の血漿尿酸低下作用を示し、腎機能低下による薬効の顕著な変動は認められなかった。



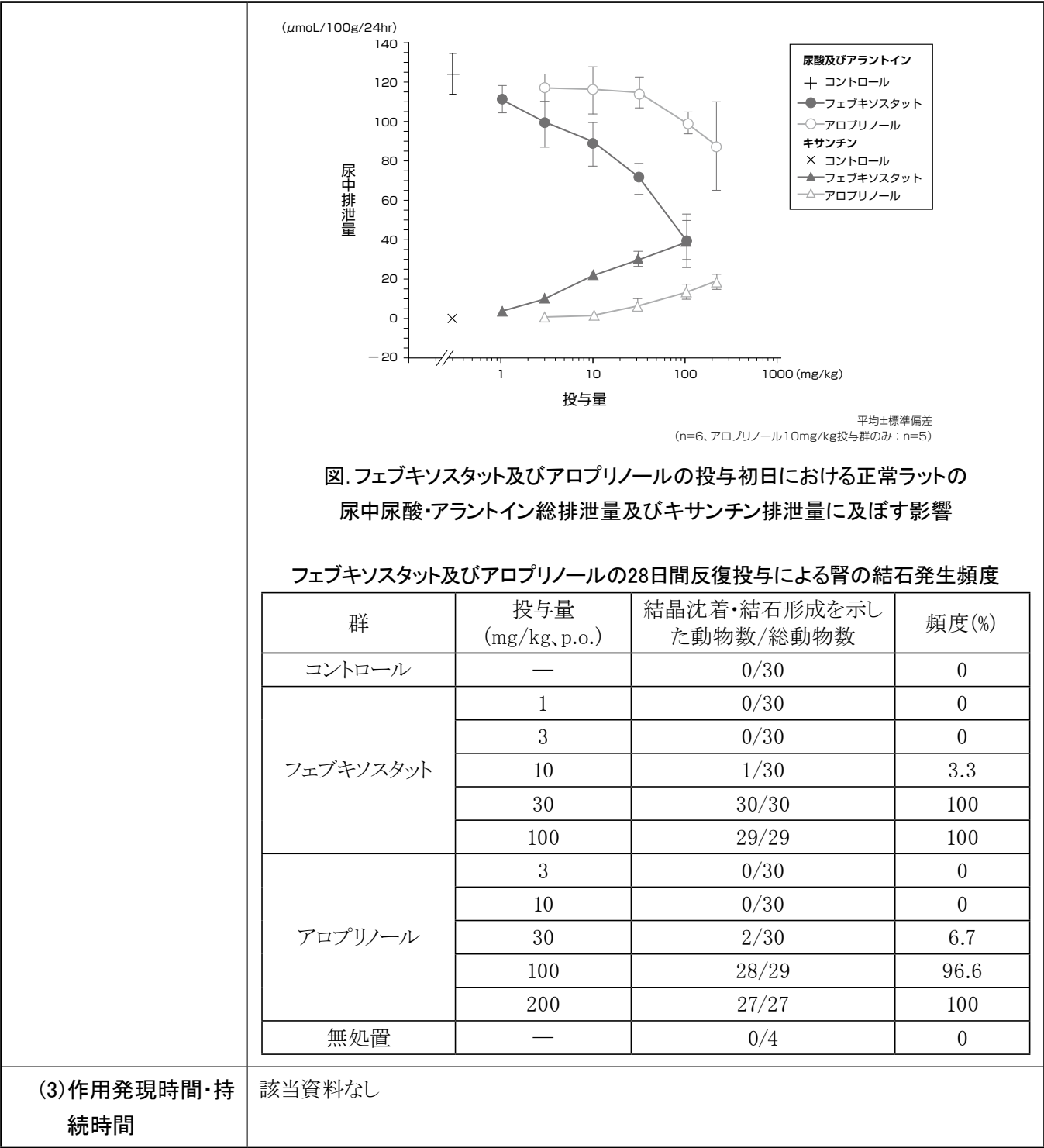
平均 ± 標準偏差 (n=6)
*P<0.05, **P<0.01 vs コントロール群 Dunnettの多重比較検定

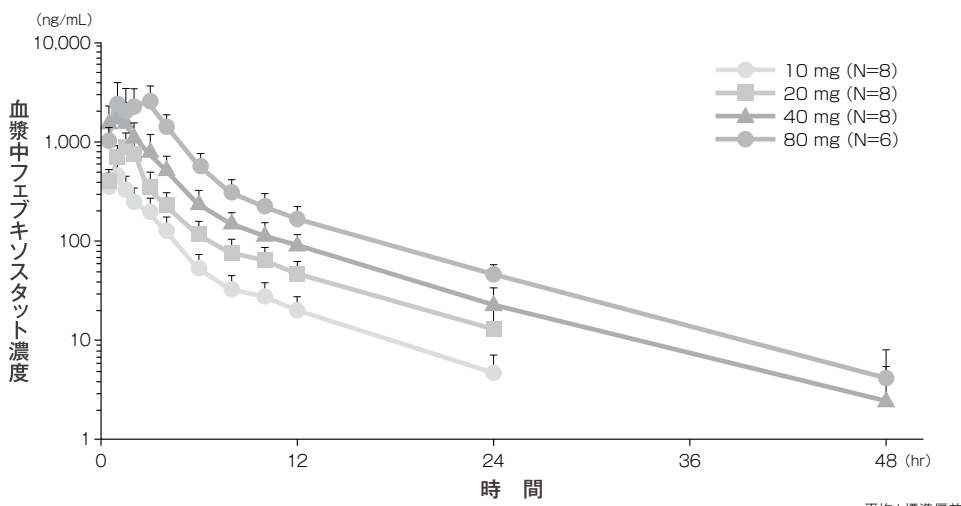
図. フェブキシostatの腎機能低下・高尿酸血症ラット及び腎機能正常・高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下作用

6) 正常ラットにおける血漿及び尿中尿酸、アラントイン、キサンチン値及びキサンチン結石形成に対する作用 (*in vivo*)²²⁾

正常ラットにフェブキシostat及びアロプリノールを28日間反復経口投与し、血漿中の尿酸、アラントイン及びキサンチン値、尿中の尿酸・アラントイン総排泄量及びキサンチン排泄量、及びキサンチン結石の発現頻度を比較した。その結果、フェブキシostatとアロプリノールはいずれも用量依存的な血漿中の尿酸値低下とキサンチン値増加、及び尿中の尿酸・アラントイン総排泄量低下とキサンチン排泄量増加を示した。これらの作用におけるフェブキシostatのアロプリノールに対する用量比は、いずれも1/30から1/10であった。また、キサンチン結石の発現におけるフェブキシostatのアロプリノールに対する用量比は約1/3であった。同程度のキサンチン排泄量を示す投与量で比較した場合、フェブキシostatがアロプリノールよりキサンチン結石を生じやすいということとはなかった。

VI. 薬効薬理に関する項目



1. 血中濃度の推移・測定法																																			
(1) 治療上有効な血中濃度	該当資料なし																																		
(2) 最高血中濃度到達時間	VII. 1(3)臨床試験で確認された血中濃度の項参照																																		
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	1) 単回投与 ① 健康成人^{5),6)} 健康成人男性30例にフェブキシソスタットとして10、20、40及び80 mgを絶食下单回経口投与したとき、フェブキシソスタットは速やかに吸収され、投与後1.2～1.9時間で最高血中濃度(C_{max})に達し、半減期は6.2～7.3時間であった。フェブキシソスタットの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{inf})は用量にほぼ比例して増加した。  図. 健康成人における単回投与時の血漿中濃度推移 健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ <table><tr><th rowspan="2">用量</th><th rowspan="2">N</th><th colspan="4">薬物動態パラメータ</th></tr><tr><th>AUC_{inf} (ng・hr/mL)</th><th>C_{max} (ng/mL)</th><th>t_{1/2} (hr)</th><th>t_{max} (hr)</th></tr><tr><td>10 mg</td><td>8</td><td>1,537.0±430.9</td><td>496.2±166.0</td><td>6.2±0.9</td><td>1.4±1.1</td></tr><tr><td>20 mg</td><td>8</td><td>3,296.2±751.9</td><td>1,088.3±178.9</td><td>6.2±1.1</td><td>1.3±0.5</td></tr><tr><td>40 mg</td><td>8</td><td>7,085.2±1,341.2</td><td>2,270.3±866.7</td><td>7.3±1.8</td><td>1.2±0.8</td></tr><tr><td>80 mg</td><td>6</td><td>13,300.5±3,032.3</td><td>3,765.3±1,008.3</td><td>6.9±1.8</td><td>1.9±1.0</td></tr></table> (平均±標準偏差) 注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。	用量	N	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)	10 mg	8	1,537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1	20 mg	8	3,296.2±751.9	1,088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5	40 mg	8	7,085.2±1,341.2	2,270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8	80 mg	6	13,300.5±3,032.3	3,765.3±1,008.3	6.9±1.8	1.9±1.0
用量	N			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)																														
10 mg	8	1,537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1																														
20 mg	8	3,296.2±751.9	1,088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5																														
40 mg	8	7,085.2±1,341.2	2,270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8																														
80 mg	6	13,300.5±3,032.3	3,765.3±1,008.3	6.9±1.8	1.9±1.0																														

VII. 薬物動態に関する項目

2)反復投与⁷⁾

①健康成人

健康成人男性12例に、フェブキソスタットとして40及び80 mgを食後に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日以内で定常状態に達した。AUC_{0,24hr}の累積係数(投与7日目/投与1日目)は40及び80 mg/日投与群でそれぞれ1.21及び1.15であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

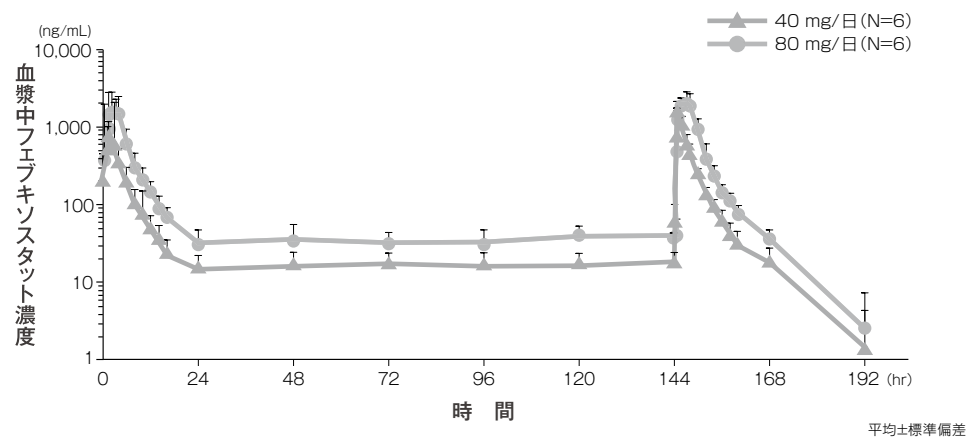


図. 健康成人における反復投与時の血漿中濃度推移

健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ(1及び7日目)

投与群	N	薬物動態 パラメータ	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
40 mg/日	6	1日目 平均	1,019.1	1.8	3,658.5	6.3
		1日目 標準偏差	343.2	0.8	625.6	1.6
		7日目 平均	1,299.8	1.5	4,442.1	8.8
		7日目 標準偏差	312.6	0.3	729.5	2.2
80 mg/日	6	1日目 平均	2,683.4	2.3	9,612.0	5.5
		1日目 標準偏差	842.1	1.1	1,987.8	0.9
		7日目 平均	2,634.0	2.7	11,078.6	6.8
		7日目 標準偏差	442.2	1.0	1,668.0	2.3

②高尿酸血症患者²³⁾

高尿酸血症患者10例にフェブキソスタット10 mg/日で2週間、20 mg/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。

高尿酸血症患者における薬物動態パラメータ

投与群	N	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0,24hr} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)
20 mg/日	10	541.8±227.8	2.2±1.6	2,092.3±463.2	8.2±2.4

(平均±標準偏差)

③年齢及び性別の影響(外国人データ)¹³⁾

外国人高齢者(65歳以上、24例)と外国人若年者(18～40歳、24例)にフェブキソスタット80 mg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。また、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。

外国人高齢者・若年者における反復投与時の薬物動態パラメータ(7日目)

薬物動態パラメータ	18～40歳 (N=24)	65歳以上 (N=24)	男性 (N=24)	女性 (N=24)
$t_{\max}$ (hr)	0.9±0.4	1.0±0.3	0.9±0.4	1.0±0.3
$C_{\max}$ (ng/mL)	4,080.3±1,618.4	4,046.0±1,205.0	3,620.9±1,473.9	4,505.4±1,221.2
$AUC_{0,24hr}$ (ng・hr/mL)	8,155.0±2,693.0	9,127.5±2,629.7	8,166.2±2,893.9	9,116.3±2,411.5
$t_{1/2}$ (hr)	6.2±2.6	7.2±2.3	6.7±2.7	6.7±2.3

(平均±標準偏差)

④腎機能障害患者¹⁶⁾

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20 mg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。投与開始後7日の $C_{\text{mean},24hr}$ 変化率(投与後24時間までの血漿尿酸平均濃度の変化率)は、-33.5 % (腎機能正常群)、-31.3 % (軽度腎機能低下群)及び-36.8 % (中等度腎機能低下群)で、腎機能の程度による影響は認められなかった。副作用は29例中2例に3件〔腎機能正常群1例1件(悪心)、中等度腎機能低下群1例2件(下痢)]認められたが、その程度はいずれも軽度であった。

軽度及び中等度の腎機能低下患者における
反復投与時の薬物動態パラメータ(7日目)

薬物動態パラメータ	腎機能正常群 (N=9)	軽度低下群 (N=5)	中等度低下群 (N=7)
$t_{\max}$ (hr)	2.3±1.7	3.8±2.3	2.2±1.4
$C_{\max}$ (ng/mL)	495.6±157.6	504.1±146.5	621.8±270.9
$AUC_{0,24hr}$ (ng・hr/mL)	2,123.4±461.3	3,238.1±1,088.8	3,557.8±1,096.3
$t_{1/2}$ (hr)	6.9±1.0	7.4±2.1	8.2±1.6

(平均±標準偏差)

VII. 薬物動態に関する項目

(外国人データ)¹⁸⁾

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80 mg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。

外国人腎機能低下患者における反復投与時の薬物動態パラメータ(7日目)

薬物動態パラメータ	腎機能正常群 (N=11)	軽度低下群 (N=6)	中等度低下群 (N=7)	重度低下群 (N=7)
$t_{max}(hr)$	1.1±0.5	1.3±0.9	0.9±0.5	0.9±0.4
$C_{max}(ng/mL)$	2,865.6±1,248.7	4,034.8±1,685.9	2,916.8±1,060.1	2,983.7±2,186.0
$AUC_{0,24hr}$ (ng·hr/mL)	7,502.4±2,680.1	11,135.9±1,356.3	11,130.6±2,924.0	13,228.9±11,561.2
$t_{1/2}(hr)$	4.7±1.1	7.6±3.5	9.1±4.0	7.0±2.3

(平均±標準偏差)

⑤肝機能障害患者(外国人データ)²⁴⁾

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80 mg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。

外国人肝機能低下患者における反復投与時の薬物動態パラメータ(7日目)

薬物動態パラメータ	肝機能正常群 (N=11)	軽度低下群 (N=8)	中等度低下群 (N=8)
$t_{max}(hr)$	1.2±0.6	1.3±0.5	0.8±0.3
$C_{max}(ng/mL)$	2,841.6±941.5	3,509.8±780.9	4,359.3±2,364.1
$AUC_{0,24hr}(ng·hr/mL)$	7,610.7±2,645.4	9,869.6±2,553.7	11,772.4±7,065.2
$t_{1/2}(hr)$	5.5±0.9	6.9±4.3	5.6±1.8

(平均±標準偏差)

注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。

(4)中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁵⁾

健康成人男性(16例)にフェブキソスタット40 mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時に比べて C_{max} は28 %低下し、 AUC_{inf} は18 %低下した。

空腹時及び食後における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群	N	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
空腹時投与	16	2,049.1±782.3	1.2±0.8	6,538.3±1,263.0	6.8±1.7
食後投与	16	1,456.0±514.8	1.8±1.0	5,321.6±910.4	6.3±1.5

(平均±標準偏差)

2) 併用薬の影響

蛋白結合に起因する薬物相互作用(*in vitro*試験)²⁵⁾

限外ろ過法によるヒト血漿蛋白結合の相互作用を検討した結果、フェブキソスタットの蛋白結合率はイブプロフェン、カプトプリル、ベザフィブラート、ワルファリン、ジゴキシン、ベラパミル及びニトレンジピンの影響を受けなかった。また2.0 µg/mL以下のフェブキソスタットは、ワルファリン、イブプロフェン、ベラパミル及びニトレンジピンの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

臨床薬物相互作用試験(外国人データ)^{26)~33)}

外国人健康被験者を対象にフェブキソスタットと併用される可能性のある薬剤を用いて薬物相互作用試験を実施した。

① 制酸剤の影響²⁶⁾

健康成人24例に制酸剤(5 mL中に水酸化マグネシウム200 mg及び水酸化アルミニウム225 mg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80 mg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32及び15 %低下した。

② コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響²⁷⁾

健康成人22例にフェブキソスタット40 mg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1.2 mg/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。

健康成人26例にフェブキソスタット120 mgを1日1回及びコルヒチンを1.2 mg/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。

VII. 薬物動態に関する項目

③インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響²⁸⁾

健康成人26例にフェブキシスタット80 mgを1日1回及びインドメタシン100 mg/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。

④ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響²⁸⁾

健康成人25例にフェブキシスタット80 mgを1日1回及びナプロキセン1000 mg/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。

⑤デシプラミンへの影響²⁹⁾

健康成人18例にフェブキシスタット120 mg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)25 mg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。

⑥ワルファリンナトリウムへの影響³⁰⁾

健康成人13例にフェブキシスタット120 mg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。

健康成人27例にフェブキシスタット80 mg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。

⑦ヒドロクロチアジドの影響³¹⁾

健康成人33例にフェブキシスタット80 mgとヒドロクロチアジド50 mg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。

	⑧テオフィリンへの影響³²⁾ 健康成人23例にフェブキシソスタット80 mg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400 mg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。 ⑨ロシグリタゾンへの影響³³⁾ 健康成人36例にフェブキシソスタット120 mg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)4 mg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。 注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。
(6)母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	該当資料なし
2. 薬物速度論的パラメータ	
(1)コンパートメントモデル	該当資料なし
(2)吸収速度定数	該当資料なし
(3)バイオアベイラビリティ	該当資料なし (静脈注射用製剤がないため、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは検討していない)
(4)消失速度定数	該当資料なし
(5)クリアランス	該当資料なし
(6)分布容積	該当資料なし
(7)血漿蛋白結合率	(<i>in vitro</i>試験)²⁵⁾ 限外ろ過法によるフェブキシソスタットのヒト血漿蛋白結合率(0.4~10 µg/mL)は97.8~99.0 %であり、主な結合蛋白はアルブミンであった。

VII. 薬物動態に関する項目

3. 吸収																														
(1)吸収部位	該当資料なし																													
(2)吸収率	(外国人データ) ³⁴⁾ 外国人健康成人男性に ¹⁴ C-フェブキソスタット80 mgを単回経口投与したとき、糞中に排泄されたフェブキソスタットは8～16 %であったことからフェブキソスタットの吸収率は84～92 %以上と推定された。 注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。																													
(3)腸肝循環	該当資料なし																													
4. 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 (参考：ラット) ³⁵⁾ SDラット(妊娠19日目、n=3)に ¹⁴ C-フェブキソスタットを1 mg/kgの投与量で単回経口投与し、投与後1、4、8及び24時間に母動物血漿及び胎児の組織を摘出したとき、胎児頭部及び体部中の放射能濃度はいずれの時点でもほぼ検出下限未満であった。よって、フェブキソスタットの胎児への移行性は低いことが示された。 妊娠ラットに ¹⁴ C-フェブキソスタットを単回経口投与したときの組織分布																													
	<table><tr><th rowspan="2">組織／臓器</th><th colspan="4">濃度(ng eq./mL or ng eq./g tissue)</th></tr><tr><th>1 hr</th><th>4 hr</th><th>8 hr</th><th>24 hr</th></tr><tr><td>母動物血漿</td><td>365.84</td><td>363.37</td><td>243.53</td><td>11.19</td></tr><tr><td>胎児頭部</td><td>n.d.</td><td>n.d.</td><td>n.d.</td><td>n.d.</td></tr><tr><td>胎児体部</td><td>n.d.</td><td>n.d.</td><td>n.d.</td><td>5.61(n=2)</td></tr><tr><td>胎児肝臓</td><td>3.40</td><td>6.85</td><td>7.92</td><td>2.37</td></tr></table>	組織／臓器	濃度(ng eq./mL or ng eq./g tissue)				1 hr	4 hr	8 hr	24 hr	母動物血漿	365.84	363.37	243.53	11.19	胎児頭部	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	胎児体部	n.d.	n.d.	n.d.	5.61(n=2)	胎児肝臓	3.40	6.85	7.92	2.37
組織／臓器	濃度(ng eq./mL or ng eq./g tissue)																													
	1 hr	4 hr	8 hr	24 hr																										
母動物血漿	365.84	363.37	243.53	11.19																										
胎児頭部	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.																										
胎児体部	n.d.	n.d.	n.d.	5.61(n=2)																										
胎児肝臓	3.40	6.85	7.92	2.37																										
	n.d.:検出下限未満																													

(3)乳汁への移行性	該当資料なし (参考：ラット)³⁵⁾ 授乳中SDラット(n=3)に¹⁴C-フェブキシソスタットを1 mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与後4時間でC_{max}に達した後、投与後48時間で最高濃度の2.6 %まで減少した。乳汁中放射能と血漿中放射能との比は、投与後4時間以降、ほぼ一定(6.5～7.9倍)であった。また、乳汁中放射能のほとんどは未変化体であった。
(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 (参考：ラット)³⁶⁾ 雄性SDラット(n=3)に¹⁴C-フェブキシソスタットを1 mg/kgの投与量で14日間反復経口投与したとき、大部分の組織の放射能は投与後1時間で最大濃度となった。投与後1時間では胃に最も高い放射能濃度が認められ、続いて小腸、腎臓、肝臓及び膀胱の順に血漿よりも高い放射能濃度が検出された。

VII. 薬物動態に関する項目

ラットに¹⁴C-フェブキソスタットを14日間反復経口投与したときの組織分布

組織／臓器	総放射能濃度(ng eq./mL or ng eq./g tissue)						t _{1/2} (hr)
	1 hr	8 hr	24 hr	48 hr	96 hr	168 hr	
血液	379.98	88.05	9.76	5.41	n.d.	n.d.	28
血漿	701.69	152.32	15.56	6.58	n.d.	n.d.	19
脳	9.49	4.39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
肺	296.30	177.22	92.74	56.09	29.44	19.32	66
心臓	134.54	53.61	25.86	13.65	6.86	4.48	60
胸腺	73.50	38.62	24.84	14.97	8.42	4.10	57
肝臓	1141.81	499.62	260.71	202.66	133.56	100.80	110
腎臓	1559.84	409.85	86.01	57.92	35.11	27.18	90
脾臓	266.68	199.59	112.67	78.28	42.29	25.27	67
膵臓	135.45	78.95	36.93	16.88	9.28	5.86	59
精巣	83.12	47.60	20.25	10.86	5.94	3.72	62
精巣上体	81.61	50.30	20.80	13.29	7.04	5.33	75
骨格筋	40.32	18.58	8.08	5.26	2.75	1.97	72
脂肪	37.30	27.78	20.66	13.40	7.45	6.68	92
脳下垂体	142.41	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
甲状腺	217.51	126.52	78.25	37.47	n.d.	n.d.	23
顎下腺	157.27	86.76	54.82	28.30	14.75	9.74	61
顎下腺リンパ	149.75	59.95	59.68	36.86	22.77	12.00	65
腸間膜リンパ	162.33	90.00	45.24	35.78	14.44	9.63	62
眼球	24.52	10.47	4.80	2.90	2.09(n=2)	1.62	100
気管	123.05	54.86	20.05	9.74	10.45	n.d.	92
副腎	386.33	285.72	135.68	75.02	36.35	21.93	57
膀胱	899.25	273.39	49.59	22.19	13.44	11.21	75
骨髄	196.84	106.00	66.02	37.55	15.46	11.76	59
皮膚	218.90	159.30	129.42	89.65	40.99	47.91	100
褐色脂肪	125.15	74.94	52.82	32.44	18.46	11.43	68
胃	6459.35	703.00	81.61	44.26	20.94	12.41	55
小腸	1565.63	365.90	127.70	66.35	25.73	25.78	64
大腸	254.64	1446.10	149.27	48.99	22.03	14.78	47

n=3で実施

n.d.: 検出下限未満、n.c.: 算出せず

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路^{5),25),34),37)}

ヒト肝ミクロソーム及びヒト遊離肝細胞を用いた*in vitro*試験系では、主代謝物としてフェブキシスタットのグルクロン酸抱合体(以下67-G)が認められ、その他にフェブキシスタットの酸化代謝物(67M-1、67M-2、67M-3及び67M-4)等が認められた。健康成人男性にフェブキシスタットを投与したときの血漿及び尿中の主な代謝物は67-Gであり、*in vitro*で認められた酸化代謝物(67M-1、67M-2及び67M-4)も検出された。

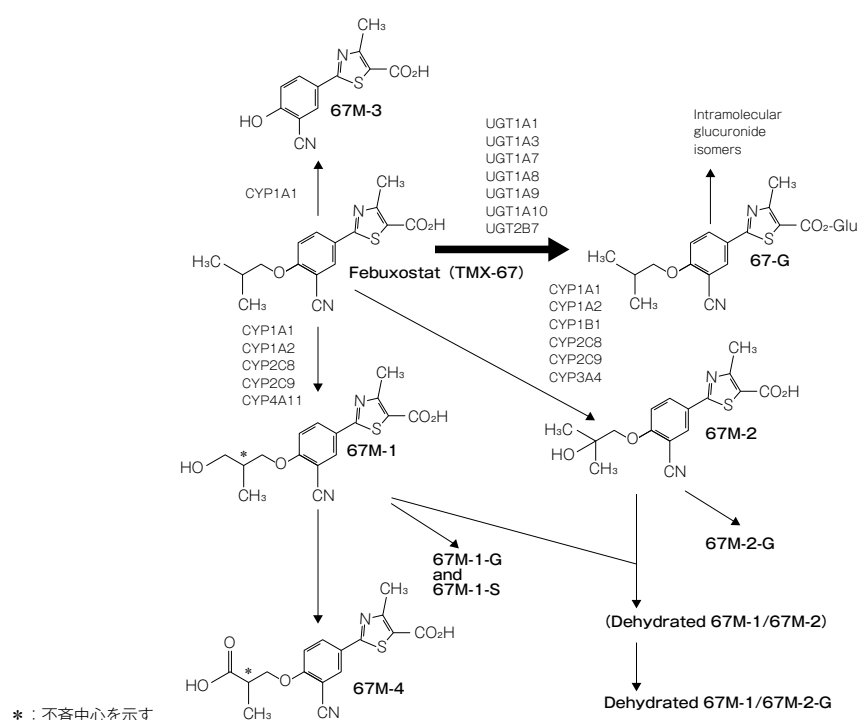


図. フェブキシスタットの推定代謝経路

(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

(*in vitro* 試験)^{25),37)}

発現系ミクロソームを用いた検討からフェブキシスタットは酸化代謝及びグルクロン酸抱合の関与が認められ、複数のCYP(CYP1A1、1A2、1B1、2C8、2C9、3A4/5及び4A11)及びUGT(UGT1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、1A10及び2B7)分子種が関与することが確認された。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討からフェブキシスタットのCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及びCYP3A4/5に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキシスタットのCYP2C8及びCYP2D6に対するKi値はそれぞれ20及び40 µmol/Lであった^{25),37)}。ヒト初代肝細胞を用いた検討からフェブキシスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6及びCYP3A4/5を誘導しなかった³⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

(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比率	<table><tr><th colspan="4">代謝物の <i>in vitro</i> XO 阻害活性(Ki値:単位 nmol/L)</th></tr><tr><td>フェブキシスタット</td><td>0.6</td><td>67M-2</td><td>1.6</td></tr><tr><td>67M-1(S体)</td><td>0.8</td><td>67M-3</td><td>2.0</td></tr><tr><td>67M-1(R体)</td><td>0.6</td><td>67M-4</td><td>1.6</td></tr></table>	代謝物の <i>in vitro</i> XO 阻害活性(Ki値:単位 nmol/L)				フェブキシスタット	0.6	67M-2	1.6	67M-1(S体)	0.8	67M-3	2.0	67M-1(R体)	0.6	67M-4	1.6
代謝物の <i>in vitro</i> XO 阻害活性(Ki値:単位 nmol/L)																	
フェブキシスタット	0.6	67M-2	1.6														
67M-1(S体)	0.8	67M-3	2.0														
67M-1(R体)	0.6	67M-4	1.6														
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし																
6. 排泄																	
(1)排泄部位及び経路	尿及び糞																
(2)排泄率 ⁵⁾	健康成人男性24例にフェブキシスタットとして10、20及び40 mgを絶食下单回経口投与したとき、投与後24時間及び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時間及び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 %であり、その他の酸化代謝物(67M-1、67M-2及び67M-4の合計値)が9.7～12.7 %であった。 (外国人データ)³⁴⁾ 健康成人男性6例に¹⁴C-フェブキシスタットとして80 mg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未変化体及び未変化体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時間までの未変化体の尿中排泄率(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。 注)本剤の承認された用法・用量における最大投与量は60 mg/日である。																
(3)排泄速度	VII. 6(2)排泄率の項参照																
7. 透析等による除去率	該当資料なし (参考) フェブキシスタットは腎排泄がほとんどなく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。																

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	記載なし
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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[「相互作用」の項参照] (解説) 1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項 2. Ⅷ. 7(1) 併用禁忌とその理由の項参照
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	(1) 重度の腎機能障害のある患者[使用経験が少なく安全性が確立していない。] (2) 肝機能障害のある患者[使用経験が少なく安全性が確立していない。] (解説) (1) 国内臨床試験において本剤が投与された重度の腎機能低下患者は、国内長期2試験における3例のみであった。一方、腎機能正常者($C_{Cr}>80$ mL/min)から重度腎機能低下患者($C_{Cr}10\sim29$ mL/min)を対象とした外国の臨床試験で、重度腎機能低下患者8例に本剤80 mg/日を投与したときの血中濃度は、腎機能正常者と比較して C_{max} に変化は認められなかったものの、AUCは1.8倍に上昇した。これらの臨床試験では、重度の腎機能低下患者において、本剤の用量調節の必要性が示唆されるような安全性上問題となる有害事象は認められていない ¹⁸⁾ 。 しかしながら、重度の腎機能低下患者については集積された投与経験は少なく、透析患者を含む重度の腎機能低下患者に対する本剤の安全性は十分に確立していないことから、慎重投与とした。 Ⅴ. 3(5)4)②腎機能による部分集団の検討ー痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析の項及びⅦ. 1(3)2)④腎機能障害患者の項参照

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	(2)国内の無作為化並行群間比較試験及び長期投与試験では肝機能障害を有する患者を除外している。また、外国の臨床薬理試験では、重度の肝機能障害患者(Child-Pugh C)は組み入れられておらず、軽・中等度肝機能低下患者(Child-Pugh分類A、B)への使用経験は少数例のみであった。 このように肝機能障害のある患者については投与経験が少なく、本剤の安全性は十分に確立していないことから、慎重投与とした。 VII. 1(3)2)⑤肝機能障害患者(外国人データ)の項参照
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	(1)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ため、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。 (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。 (解説) (1)「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版(日本痛風・核酸代謝学会、2010年1月発行)」³⁸⁾(以下、「治療ガイドライン」という)を参考に、痛風関節炎(痛風発作)が認められたときの注意として、投与前と投与中に分けて記載した。 ＜投与前に 痛風関節炎(痛風発作)が認められた場合＞ 「治療ガイドライン」では「痛風発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を認めることが多いため、発作中に尿酸降下薬を開始しないことを原則とする」旨が記載されている。 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。 ＜投与中に 痛風関節炎(痛風発作)が認められた場合＞ 「治療ガイドライン」では「一般的注意として、痛風発作中はできるだけ患部の安静を保ち、患部を冷却し、禁酒を指示する。痛風発作中に尿酸降下薬の投与を開始すると発作を増悪させるので、投与を開始してはならない。ただし、尿酸降下薬の投与を行っている場合には、原則として投与を中止せずにそのまま服用させ、コルヒチン、NSAID、副腎皮質ステロイド等を加えて投与する」旨が記載されている。 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。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	(2)ラットの反復投与毒性試験において高用量で投与したとき、甲状腺ホルモンの減少、甲状腺の肥大、過形成が認められている。これらは、ラットでは甲状腺ホルモン運搬蛋白質(TBG)が発現していないこと、甲状腺ホルモン消失半減期が短いこと及び甲状腺ホルモンの恒常性の乱れに対する感受性が高いこと等に起因したラット特異的な反応と考えられた。更に、TBGを有するイヌでは本剤の毒性試験においても高用量まで甲状腺の変化が認められず、ヒトにおいて、甲状腺ホルモンの変動が生じる可能性は低いと考えられた。一方、国内の臨床試験でもTSH増加が9例(0.9 %)、TSH減少が2例(0.2 %)認められていることから、本項に記載した。						
7. 相互作用 (1)併用禁忌とその理由	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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)</td><td>骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。</td><td>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。</td></tr></table> (解説) 本剤はメルカプトプリン水和物、アザチオプリンとの臨床薬物相互作用試験を実施していない。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：キサンチンオキシダーゼ阻害剤)で知られている。 本剤はキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから同様の可能性が考えられること、類薬のように具体的な減量の目安は不明であることから併用禁忌とした。	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)	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。
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)	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

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。

(解説)

①ビダラビン

本剤はビダラビンとの薬物相互作用試験を実施していないが、アロプリノール(類薬:キサンチンオキシダーゼ阻害剤)とビダラビンとの併用で、ビダラビンの作用を増強し、幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告があることから、両薬剤については併用注意とされている。これは、ビダラビンの主代謝物であるアラヒポキサンチン(9-β-D-arabinofuranoside Hypoxanthine : Ara-Hx)の代謝にキサンチンオキシダーゼが関与していることから、キサンチンオキシダーゼを阻害するアロプリノールとの併用によってAra-Hxの血中濃度が上昇することが原因であると考えられている。

②ジダノシン

本剤はジダノシンとの薬物相互作用試験を実施していないが、アロプリノール(類薬:キサンチンオキシダーゼ阻害剤)とジダノシンの併用により、ジダノシンの血中濃度が上昇するとの報告があり、両薬剤については併用注意とされている。これはアロプリノールがジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害することによると考えられている。

8. 副作用 (1)副作用の概要	承認時までの安全性評価対象1,027例中228例(22.2 %)に副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。内訳は、自他覚的副作用が80例(7.8 %)、臨床検査値異常が81例(7.9 %)、痛風関節炎は105例(10.2 %)であった。 主な自他覚的副作用は関節痛12例(1.2 %)、四肢不快感9例(0.9 %)、四肢痛9例(0.9 %)、下痢8例(0.8 %)、倦怠感5例(0.5 %)等であった。副作用とされた臨床検査値の異常は、肝機能検査値異常36例(3.5 %)、TSH増加9例(0.9 %)、尿中β2ミクログロブリン増加8例(0.8 %)、CK(CPK)増加5例(0.5 %)等であった。
(2)重大な副作用と 初期症状	1)肝機能障害(頻度不明)：AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇を伴う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し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (解説) 1)国内外の臨床試験において重篤な肝機能障害は認められていない。しかし、外国の自発報告において重篤な肝機能障害が報告されていることから、重大な副作用に記載した。なお、国内の臨床試験でも肝機能障害、肝障害の報告(いずれも非重篤)は認められているが、いずれも随伴症状がなく臨床検査値の変動のみの症例であったことから、これらの副作用は「その他の副作用」の項に「肝機能検査値異常」として記載している。 2)外国の自発報告で重篤な全身性皮疹、発疹などが報告されていることと、国内の臨床試験においても非重篤ながら治験中止に至った発疹、全身性皮疹などが認められたことから、重大な副作用に記載した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3) その他の副作用

以下の副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、投与中止などの適切な処置を行うこと。

種類 \ 頻度	頻度不明	1～5 %未満	1 %未満
内分泌系			TSH増加
神経系	頭痛 ^{注1)}		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠
心臓			心電図異常
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[ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、 γ -GTP増加等]	
皮膚			発疹
筋骨格系		関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK(CPK)増加
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
その他			倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP増加

注1) 国内の臨床試験では認められず、外国において認められている。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内で実施した臨床試験で発現した自他覚的副作用及び副作用としての臨床検査値異常等を記載した。痛風関節炎は、本剤の薬理作用に基づく血中尿酸値の急激な変動が要因と考えられるため、自他覚的副作用及び臨床検査値異常の症例数とは別に記載した。

V. 2用法・用量に関連する使用上の注意の項参照

(注) MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.12.0 で作成。各副作用名はPT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1)副作用発現頻度一覧

<自他覚的副作用発現頻度一覧>

安全性評価例数	1,027
副作用発現例数(発現率、%)	80 (7.8)

副作用の種類	症例数(発現率、%)	副作用の種類	症例数(発現率、%)
感染症及び寄生虫症		胃腸障害	
鼻咽頭炎	1 (0.1)	腹部不快感	3 (0.3)
免疫系障害		腹部膨満	2 (0.2)
アトピー	1 (0.1)	腹痛 ^{注2)}	1 (0.1)
内分泌障害		下腹部痛 ^{注2)}	1 (0.1)
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	上腹部痛 ^{注2)}	1 (0.1)
代謝及び栄養障害		便秘	1 (0.1)
高コレステロール血症	1 (0.1)	下痢	8 (0.8)
脂質異常症	1 (0.1)	腸憩室	1 (0.1)
精神障害		十二指腸炎	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)	消化不良	1 (0.1)
神経系障害		排便回数増加	1 (0.1)
浮動性めまい	3 (0.3)	胃ポリープ	1 (0.1)
感覚鈍麻	4 (0.4)	胃潰瘍	1 (0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	胃炎	2 (0.2)
錯感覚	1 (0.1)	びらん性胃炎	2 (0.2)
傾眠	4 (0.4)	悪心	1 (0.1)
眼障害		舌変色	1 (0.1)
眼乾燥	1 (0.1)	唾液腺腫瘍	1 (0.1)
耳及び迷路障害		胃粘膜病変	1 (0.1)
回転性めまい	2 (0.2)	肝胆道系障害	
耳不快感	1 (0.1)	肝機能異常 ^{注2)}	5 (0.5)
心臓障害		肝障害 ^{注2)}	3 (0.3)
徐脈	1 (0.1)	皮膚及び皮下組織障害	
血管障害		皮脂欠乏性湿疹	1 (0.1)
高血圧	1 (0.1)	紅斑	2 (0.2)
ほてり	2 (0.2)	そう痒症	1 (0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		発疹	3 (0.3)
喘息	1 (0.1)	全身性皮疹	1 (0.1)
口腔咽頭不快感	1 (0.1)	筋骨格系及び結合組織障害	
腎及び尿路障害		関節痛	12 (1.2)
頻尿	1 (0.1)	関節炎	1 (0.1)
全身障害及び投与局所様態		関節腫脹	1 (0.1)
胸部不快感	1 (0.1)	筋肉痛	1 (0.1)
熱感	2 (0.2)	骨関節炎	1 (0.1)
空腹	1 (0.1)	四肢痛	9 (0.9)
倦怠感	5 (0.5)	関節周囲炎	2 (0.2)
口渇	3 (0.3)	多発性関節炎	1 (0.1)
		筋骨格不快感	2 (0.2)
		四肢不快感	9 (0.9)

(MedDRA/J ver.12.0)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<副作用とされた臨床検査値異常一覧>

安全性評価例数	1,027
臨床検査値異常発現例数(発現率、%)	81 (7.9)

項目	症例数(発現率、%)	項目	症例数(発現率、%)
ALT(GPT)増加 ^{注2)}	20 (1.9)	γ-GTP増加 ^{注2)}	15 (1.5)
AST(GOT)増加 ^{注2)}	7 (0.7)	尿中血陽性	2 (0.2)
尿中β2ミクログロブリン増加	8 (0.8)	心拍数減少	1 (0.1)
β-NアセチルDグルコサミナーゼ増加	4 (0.4)	白血球数減少	1 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	白血球数増加	1 (0.1)
血中CK(CPK)増加	5 (0.5)	心電図異常T波 ^{注2)}	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	好酸球百分率増加	2 (0.2)
血中LDH増加	2 (0.2)	尿中蛋白陽性	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	遊離サイロキシン増加	1 (0.1)
血中TSH減少	2 (0.2)	血中ALP増加	2 (0.2)
血中TSH増加	9 (0.9)	腎機能検査異常	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	3 (0.3)	便潜血	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)		
CRP増加	4 (0.4)		
心電図異常 ^{注2)}	3 (0.3)		
心電図QT延長 ^{注2)}	1 (0.1)		

(MedDRA/J ver.12.0)

注1) 痛風関節炎(105例、10.2%)は本剤の薬理作用に基づく血中尿酸値の急激な変動が要因と考えられるため、上記一覧表には記載していない。

注2) 以下の副作用については国内臨床試験で認められた各症例の副作用を確認した上で、類似の副作用を併合して頻度を算出し、添付文書に記載した。

添付文書副作用名(併合した副作用)

肝機能検査値異常(ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加、肝障害、肝機能異常)

腹痛(腹痛、下腹部痛、上腹部痛)

心電図異常(心電図異常、心電図QT延長、心電図異常T波)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	禁忌(次の患者には投与しないこと) 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (解説) Ⅷ. 2禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)の項参照
9. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、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。 (解説) 国内の臨床試験で高齢者に対する投与試験はあるものの、一般的な注意として記載した。 V. 3(5)4)①年齢による部分集団の検討ー痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析の項参照
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[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12 mg/kg/日(60 mg/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、48 mg/kg/日(60 mg/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。] (解説) (1)安全性が確立していないので記載した。 (参考：ラット) 妊娠ラットに ¹⁴ C-フェブキシostat 1 mg/kgを単回経口投与したとき、胎児の肝臓及び体部においてわずかに放射能が認められた。胎児頭部における放射能濃度(検出限界値)及び胎児体部の実測値から概算した胎児移行率は、胎児1匹当たり投与放射能量の0.0085 %未満と推定され、放射能の胎児への移行性は低いことが示

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

	された。 (2)授乳婦への使用経験がなく、また、動物実験(ラット)において本剤の乳汁中への移行が認められていることから設定した。 (参考：ラット) ①授乳ラットに¹⁴C-フェブキソスタット1 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後4時間で最高値を示し、投与後48時間まで血漿中放射能濃度より高値を示した。 ②ラットの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では、本薬12 mg/kg/日(血漿中薬物曝露量はヒトに60 mg/日投与したときの11.1倍と推定)以上経口投与することにより、母動物で腎臓に白色又は黄白色顆粒及びそれに伴った変化が認められ、出生児の腎臓にも母動物と同様の変化が認められた。更に、48 mg/kg/日(血漿中薬物曝露量はヒトに60 mg/日投与したときの39.3倍と推定)投与では、全児死亡母動物が認められ、出生児では離乳率の低下、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の増加傾向が認められた³⁹⁾。出生児で認められたこれらの変化は、乳汁を介した本薬の曝露により生じたものと考えられた。
11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 [使用経験がない。] (解説) 小児等を対象にした臨床試験を実施していないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	該当なし
13. 過量投与	該当資料なし
14. 適用上の注意	薬剤交付時：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に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (解説) 本剤にはPress Through Package(以下PTP)包装の仕様があるので、日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。錠剤やカプセル剤のPTP シートの誤飲、すなわち患者がPTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため記載した。

15. その他の注意	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24 mg/kg/日[60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約25(雄)及び26(雌)倍]、マウス18.75 mg/kg/日[60 mg/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18.75 mg/kg/日(雌)及びラットの24 mg/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。 (解説) 動物実験で膀胱腫瘍の発生頻度の増加が報告されていることから設定した。 (参考：マウス、ラット) マウス及びラットにフェブキソスタットを104週間反復経口投与(マウス：0、3、7.5及び18.75 mg/kg/日、ラット：0、3、6、12及び24 mg/kg/日)した試験において、マウスの18.75 mg/kg/日(雌)、ラットの24 mg/kg/日(雄)で膀胱腫瘍(膀胱移行上皮由来腫瘍)の発生頻度の増加が認められ、同用量では膀胱に結晶沈着・結石がみられた。また、膀胱腫瘍の発生頻度増加がみられた用量での血漿中薬物曝露量は、ヒトに60 mg/日投与したときの血漿中薬物曝露量と比較すると、マウスでは約4～12倍、ラットでは約25～26倍高い曝露量であった⁴⁰⁾。 本試験でみられた膀胱腫瘍の発生頻度の増加は、げっ歯類では長期にわたる結石等の機械的刺激により膀胱移行上皮の過形成から癌に至ることが知られていることから、本剤の薬理作用が強く発現した結果生じたキサンチン結石による膀胱への機械的刺激がその原因と考えられた。なお、本剤の投与によりヒトではキサンチン結石が生じる可能性は低く、げっ歯類でみられた膀胱の腫瘍性変化がヒトで生じる懸念は極めて低いと推察された。
16. その他	記載なし

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」参照
(2) 副次的薬理試験	該当資料なし
(3) 安全性薬理試験	中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、摘出平滑筋、水・電解質代謝及び血液凝固系・血小板凝集能に対する作用を評価し、更に心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性を評価する試験を実施したが、いずれも特筆すべき作用は認められなかった。したがって、本剤が生命機能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。 1) 中枢神経系に及ぼす影響 フェブキシスタット(10、30、100及び300 mg/kg)をマウスに経口投与し、一般症状観察(Irwin法)を行った結果、100及び300 mg/kgの投与量で運動能の低下が認められた。フェブキシスタット(10、30及び100 mg/kg)をマウスに経口投与し、自発運動量に及ぼす影響を検討した結果、30 mg/kgの投与1時間後に自発運動量の統計学的に有意な低下が認められたが、100 mg/kgでは影響が認められなかった。 フェブキシスタットは100 mg/kg(経口投与)まで、マウスにおけるヘキシバルビタール誘発睡眠、ペンテテラゾール又は電撃誘発痙攣、酢酸ライジング法又はホットプレート法による痛覚及び直腸体温に影響を及ぼさなかった。 2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 <i>In vitro</i>試験 hERGチャネルを発現させたHEK293細胞を用いて、フェブキシスタット(0.1、1、50及び500 µmol/L)のhERG電流に対する作用を検討した結果、hERG電流に対して500 µmol/Lまで抑制作用は認められなかったが、0.1 µmol/Lから増強作用を示した。 hERGチャネルを発現させたCHO細胞を用いて、フェブキシスタット(0.0001、0.001、0.01、0.1、1及び10 µmol/L)のhERG電流の増強作用を検討した結果、フェブキシスタットは電位依存的なhERG電流増強作用を示した。増強作用は二相性であり、EC₅₀値はそれぞれ3及び70 nmol/Lであった。 イヌのプルキンエ線維を用いて、フェブキシスタット(0.1、1、50及び500 µmol/L)の活動電位に及ぼす影響を検討した結果、1 µmol/Lまではいずれの作用も認められなかった。50 µmol/Lでは60 %及び90 %再分極における活動電位持続時間の統計学的に有意な短縮が認められた。500 µmol/Lでは6標本中5標本で活動電位の発生が認められず、残りの1標本では活動電位振幅と脱分極最大立ち上がり速度が大幅に低下した。 ヒト心筋Na⁺チャネルを発現させたHEK293細胞を用いて、フェブキシスタット(1、10、50、100及び500 µmol/L)のNa⁺電流に対する作用を検討した結果、濃度依存的な抑制作用が認められた(IC₅₀値:75 µmol/L)。 モルモット心室筋細胞を用いて、フェブキシスタット(5、50、100及び500 µmol/L)のCa²⁺電流に対する作用を検討した結果、濃度依存的な抑制作用が認められたが、500 µmol/Lで37 %程度の抑制であった。

	以上のとおり、hERG電流に対して低濃度から増強作用を示したものの、イヌのプルキンエ線維における活動電位持続時間の短縮は50 μmol/L以上の高濃度のみで認められた。ヒト心筋Na⁺電流抑制作用も同様に高濃度で認められた。したがって、フェブキシソスタットはhERG電流の増強作用を示したが、活動電位持続時間に対して影響を及ぼさず、高濃度での活動電位持続時間の短縮は主にNa⁺電流抑制に起因すると考えられた。 <i>In vivo</i> 試験 麻酔下のイヌにおける呼吸数、血圧、心拍数、左大腿動脈血流量、左心室内圧及び心電図に及ぼすフェブキシソスタット(10及び100 mg/kg、十二指腸内投与)の影響を検討した結果、フェブキシソスタットはこれらに対して影響を及ぼさなかった。 覚醒下のイヌにおける呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に及ぼすフェブキシソスタット(5及び50 mg/kg/日、14日間反復経口投与)の影響を検討した結果、フェブキシソスタットはこれらに対して影響を及ぼさなかった。 3)消化器系に及ぼす影響 フェブキシソスタット(10、30及び100 mg/kg)は100 mg/kg(経口投与)までマウスの小腸炭末輸送能に対して影響を及ぼさなかった。 4)摘出平滑筋に及ぼす影響 フェブキシソスタット(3、10及び30 μmol/L)は30 μmol/Lまでモルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮及び自動運動に影響を及ぼさなかった。 5)水・電解質代謝に及ぼす影響 フェブキシソスタット(10、30及び100 mg/kg)をラットに経口投与し、水・電解質代謝に及ぼす影響を検討した結果、100 mg/kgで尿量、尿中K及びCl排泄量の増加が認められたが、30 mg/kgまでは影響を及ぼさなかった。 6)血液凝固系・血小板凝集能に及ぼす影響 フェブキシソスタット(3、10、30及び100 μmol/L)は100 μmol/Lまでヒト血液凝固系・血小板凝集能に対し影響を及ぼさなかった。															
(4)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	<table><tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>性、動物数</th><th>投与量(mg/kg)</th><th>概略の致死量(mg/kg)</th></tr><tr><td>ラット(SD)</td><td>経口</td><td>雌雄、5</td><td>0、150、300、600</td><td>300～600</td></tr><tr><td>イヌ(ビーグル)</td><td>経口</td><td>雄、2</td><td>0、500、1000、2000</td><td>>2000</td></tr></table> ラット及びイヌにおける単回経口投与試験を実施した。ラットでは、自発運動低下、流涎、呼吸不整、体温低下、尿失禁、混濁尿及び間代性痙攣等がみられ、剖検で腎臓あるいは膀胱に黄色顆粒物が認められた。イヌでは、一過性の嘔吐とそれに伴う自発運動低下、横臥位、下痢、流涎及び体重減少が認められた。	動物種	投与経路	性、動物数	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	ラット(SD)	経口	雌雄、5	0、150、300、600	300～600	イヌ(ビーグル)	経口	雄、2	0、500、1000、2000	>2000
動物種	投与経路	性、動物数	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)												
ラット(SD)	経口	雌雄、5	0、150、300、600	300～600												
イヌ(ビーグル)	経口	雄、2	0、500、1000、2000	>2000												

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2)反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット (SD)	5週間＋ 4週間回復	経口	0、3、15、75、150	雄:15 雌:15
ラット (SD)	26週間＋ 6週間回復	経口	0、3、12、48	雄:12 雌:12
イヌ (ビーグル)	13週間＋ 6週間回復	経口	0、5、20、80	雄:20 雌:20
イヌ (ビーグル)	52週間＋ 13週間回復	経口	0、5、15、45	雄:15 雌:15

ラット(5及び26週間)及びイヌ(13及び52週間)における反復経口投与試験を実施した。主な影響として、ラット及びイヌで腎臓及び膀胱に結石、尿細管及び間質の炎症性変化、腎盂移行上皮及び膀胱移行上皮の過形成等が認められ、ラットの高用量群では甲状腺ホルモン(T_3 :トリヨードサイロニン及び T_4 :サイロキシン)の低下に伴う甲状腺重量の増加及び甲状腺濾胞上皮の過形成が認められた。

腎臓及び膀胱における結石は、主成分がキサンチンと考えられ本薬の薬理作用が強く発現した結果生成したと考えられた。尿細管及び間質の炎症性変化、腎盂移行上皮及び膀胱移行上皮の過形成等は結石による機械的刺激が原因と考えられた。尿中プリン代謝産物の体重当たりの1日排泄量がげっ歯類ではヒトに比べて多いこと^{(41),(42)}、類薬のアロプリノールでは、プリン代謝異常亢進を特徴とするLesch-Nyhan症候群等の患者を除きヒトでキサンチン結石の報告がないこと、及びヒトの尿量はラットやイヌより多いこと⁽⁴¹⁾から、本薬投与でヒトにキサンチン結石が生じる可能性は低いと考えられた。

ラットの高用量投与でみられた甲状腺重量の増加及び甲状腺濾胞上皮の過形成は、甲状腺ホルモン(T_4)の補充投与で抑制されたことから、血中甲状腺ホルモン(T_3 及び T_4)の低下に対する甲状腺刺激ホルモン(TSH)の持続的な分泌量増加によるものと考えられた。これらの変化は、イヌの反復投与毒性試験では認められず、ラットの生物学的特性(甲状腺ホルモンが代謝分解を受けやすく半減期が短いこと⁽⁴³⁾、甲状腺ホルモンの変動に対応したTSHの持続的な増加により甲状腺の肥大及び過形成が誘発されやすいこと^{(44)~(46)})が寄与したラット特有の変化と考えられ、ヒトで生じる可能性は極めて低いと推定された。ラット(26週間)及びイヌ(52週間)における無毒性量(ラット:12 mg/kg/日、イヌ:15 mg/kg/日)でのAUCは、本剤の最大承認用量(60 mg/日)でのAUC_{inf}(7760.35 ng・h/mL)と比較して、ラットで6.8~11.1倍、イヌで4.1~5.0倍と推定された。

1)ラット

①5週間反復投与毒性試験

雌雄ラットに0、3、15、75及び150 mg/kg/日を5週間経口投与した。75 mg/kg/日以上雄で少数例の死亡が認められた。3 mg/kg/日以上で尿沈渣に球状顆粒、15 mg/kg/日以上で流涎、腎臓に尿細管及び間質の炎症性変化、75 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加、腎重量増加、腎盂結石及び腎盂移

行上皮過形成等、同群の雄で膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成が認められた。75 mg/kg/日以上で甲状腺重量の増加、及び少数例に甲状腺濾胞上皮の過形成が認められた。甲状腺ホルモン(T₃)は75 mg/kg/日以上、甲状腺ホルモン(T₄)は75 mg/kg/日の雄及び150 mg/kg/日の雌雄で減少が認められた。4週間の休薬により、一般状態、体重、摂餌量、膀胱及び甲状腺の変化には回復性がみられた。尿沈渣中の球状顆粒の主成分は機器分析の結果、キサンチンと同定された。したがって、腎臓及び膀胱における結石は本薬の薬理作用が強く発現して生成したキサンチンを主成分とした結石と考えられた。腎盂及び膀胱の移行上皮過形成は結石による機械的刺激が原因と考えられた。本試験の無毒性量は15 mg/kg/日と判断された。

②26週間反復投与毒性試験

雌雄ラットに0、3、12及び48 mg/kg/日を26週間経口投与した。12 mg/kg/日以上で流涎、尿沈渣中に球状顆粒及び花弁状顆粒、腎臓に腎盂結石、48 mg/kg/日で摂水量増加、腎臓に尿細管及び間質の炎症性変化及び腎盂移行上皮過形成等、48 mg/kg/日の雄で甲状腺重量の増加傾向、膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成が認められた。6週間の休薬により、流涎、尿沈渣中の顆粒、膀胱での結石及び膀胱移行上皮過形成に回復性が認められた。本試験の無毒性量は12 mg/kg/日と判断された。

2) イヌ

①13週間反復投与毒性試験

雌雄イヌに0、5、20及び80 mg/kg/日を13週間経口投与した。20 mg/kg/日以上で尿沈渣中に球状顆粒、腎臓に腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成、膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成、80 mg/kg/日で尿潜血、腎臓に尿細管拡張及び細胞浸潤等が認められた。6週間の休薬後、腎臓における細胞浸潤、腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成には回復性は認められなかった。本試験の無毒性量は20 mg/kg/日と判断された。

②52週間反復投与毒性試験

雌雄イヌに0、5、15及び45 mg/kg/日を52週間経口投与した。45 mg/kg/日の少数例を一般状態の重篤化のため安楽死処分した。15 mg/kg/日以上で尿沈渣中の球状顆粒、尿潜血、腎盂結石、45 mg/kg/日で流涎、黄濁尿、腎重量の増加(雌)、腎盂拡張、膀胱結石、腎盂粘膜下細胞浸潤、腎盂及び膀胱の移行上皮過形成、血液生化学的検査で尿素窒素及びクレアチニン(雌)の増加等が認められた。13週間の休薬により、一般状態、尿検査、血液生化学的検査及び器官重量にみられた変化には回復性が認められた。本試験の無毒性量は15 mg/kg/日と判断された。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験³⁹⁾

試験の種類	動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)*	
				親動物	F1動物
妊娠前 及び 妊娠初期	ラット (SD)	雄：交配前64日間～交配 期間(21日間)～剖検前日 雌：交配前15日間～交配 期間～妊娠7日	0、3、12、48	雄雌：12(一般) 雄雌：48(生殖)	48
胚・胎児 発生	ラット (SD)	雌：妊娠7～17日	0、3、12、48	12(一般) 48(生殖)	48
	ウサギ (NZW)	雌：妊娠6～18日	0、3、12、48	48(一般) 48(生殖)	48
出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能	ラット (SD)	雌：妊娠7日～授乳20日	0、3、12、48	3(一般) 12(生殖)	3

* 一般：一般毒性学的無毒性量、生殖：生殖機能に対する無毒性量

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

48 mg/kg/日で腎臓に黄白色顆粒状物質、及び同群の雄の膀胱に黄白色顆粒状物質、甲状腺重量の増加がみられたが、精子検査、交尾率、受(授)胎率、性周期、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重、胚・胎児死亡率等に影響は認められなかった。

2) 胚・胎児発生に関する試験

ラットでは、48 mg/kg/日の母動物において腎臓に黄白色顆粒状物質が認められたが、生殖機能に影響はなく、胚・胎児発生に関しても影響は認められなかった。

ウサギでは、3、12及び48 mg/kg/日のいずれにおいても母動物の生殖機能及び胚・胎児に対して影響は認められなかった。

3) 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

母動物への一般毒性学的な影響として、12 mg/kg/日(60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の11.1倍と推定)^注以上の母動物で腎臓に白色又は黄白色顆粒及びそれに伴った変化が認められた。更に、48 mg/kg/日(60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の39.3倍と推定)^注の母動物では、腎臓の白色又は黄白色顆粒に起因する全身状態の悪化が認められ、それに伴い死亡例及び分娩困難例が認められた。また、母動物の哺育状態への影響として、48 mg/kg/日で全児死亡母動物が認められた。F1出生児への影響としては、12及び48 mg/kg/日において母動物と同様に腎臓で黄白色顆粒及びそれに伴った変化が認められた。48 mg/kg/日では更に、生後の剖検で甲状腺の大型化及び甲状腺重量の増加傾向が認められ、ラットの一般毒性試験で認められている甲状腺ホルモンの低下が推測された。これらの変化は乳汁を介した曝露により生じたものと考えられた。また、48 mg/kg/日では、上記の腎臓及び甲状腺への影響に起因すると考えられる発育抑制及びこれに関連した変化が認められた。これらの結果から、授乳婦へ投与する場合は授乳を避けるべきと考えられた。

注：ラット26週間反復投与毒性試験での血中薬物曝露量(AUC)と60 mg 1日1回量でのヒトAUCとの比較

(4)その他の特殊毒性	1)抗原性試験 マウスにおける受身皮膚アナフィラキシー反応試験、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。 2)遺伝毒性試験 CHL細胞を用いた染色体異常試験において、高濃度で陽性反応が認められたが、その他の遺伝毒性試験(細菌による復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞による突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験、ラット骨髓における染色体異常試験、及びラット肝UDS試験)ではすべて陰性の結果であったことから、本薬には生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと判断した。 3)がん原性試験⁴⁰⁾ マウス及びラットを用いて104週間経口投与試験(マウス: 0、3、7.5及び18.75 mg/kg/日、ラット: 0、3、6、12及び24 mg/kg/日)を実施した。マウスの18.75 mg/kg/日(雌)、ラットの24 mg/kg/日(雄)で膀胱腫瘍(膀胱移行上皮由来腫瘍)の発生頻度の増加が認められた。また、その他の器官・組織にがん原性を示唆する結果は得られなかった。なお、雄マウス及び雌ラットでは、いずれの器官・組織においても腫瘍発生頻度の増加はなかった。 げっ歯類では、長期にわたる結石等の機械的刺激により膀胱移行上皮の過形成から上皮性悪性腫瘍に至ることが知られている^{47)~52)}。マウス及びラットで膀胱腫瘍の発生頻度増加がみられた投与量において膀胱結石が認められていたことから、膀胱腫瘍の発生頻度の増加は、本薬の薬理作用が強く発現した結果生じたキサンチン結石の機械的刺激が原因と考えられた。キサンチン結石がヒトで生じる可能性は低く、げっ歯類でみられた膀胱の腫瘍性変化がヒトで生じる懸念は極めて低いと推察された。 なお、キサンチン結石と膀胱移行上皮の増殖性病変との関連性を検討する試験(結石を抑制・溶解させるための飼料(尿pH調整飼料、又は塩化ナトリウム添加尿pH調整飼料)を給餌したマウスに本薬の250 mg/kg/日を4週間経口投与)を実施した結果、尿pH調整飼料及び塩化ナトリウム添加尿pH調整飼料の給餌により本薬による膀胱結石の形成が抑制され、膀胱移行上皮過形成もみられなかった。
--------------------	--

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤(フェブリク®錠10 mg、フェブリク®錠20 mg、フェブリク®錠40 mg) : 処方せん医薬品 ^{注)} 注) : 注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分(フェブキソスタット) : 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限 フェブリク®錠10 mg : 製造後3年(外箱に表示) フェブリク®錠20 mg : 製造後3年(外箱に表示) フェブリク®錠40 mg : 製造後2年(外箱に表示)
3. 貯法・保存条件	室温保存
4. 薬剤取扱い上の注意 (1)薬局での取扱いについて	該当しない
(2)薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	VIII. 14適用上の注意の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	フェブリク®錠10 mg PTP : 140錠(14錠×10) フェブリク®錠20 mg PTP : 70錠(14錠×5)、500錠(10錠×50) 瓶 : 500錠(プラスチック製瓶入り) フェブリク®錠40 mg PTP : 140錠(14錠×10)
7. 容器の材質	PTP包装 PTP : ポリプロピレンフィルム／アルミニウム箔 プラスチック製瓶包装 瓶 : 高密度ポリエチレン キャップ : 低密度ポリエチレン

X. 管理的事項に関する項目

8. 同一成分・同効薬	同一成分薬 該当なし 同効薬 アロプリノール、プロベネシド、ベンズブロマロン
9. 国際誕生年月日	2008年4月21日
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	フェブリク®錠10 mg 製造販売承認年月日：2011年1月21日 承認番号：22300AMX00419000 フェブリク®錠20 mg 製造販売承認年月日：2011年1月21日 承認番号：22300AMX00421000 フェブリク®錠40 mg 製造販売承認年月日：2011年1月21日 承認番号：22300AMX00420000
11. 薬価基準収載年月日	2011年3月11日
12. 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
13. 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
14. 再審査期間	8 年：2011年1月21日～2019年1月20日
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)に基づき、平成24年3月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード						
販売名	規格 容量	JANコード	標準医薬品マスター 基準番号 (HOT番号)	GS1-RSSコード	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 処理システム用 コード
フェブリック®錠 10 mg	140錠PTP	4987294394137	1205725010101	(01)14987294394134	3949003F1023	622057201
フェブリック®錠 20 mg	70錠PTP	4987294394212	1205732010101	(01)14987294394219	3949003F2020	622057301
	500錠PTP	4987294394243	1205732010201	(01)14987294394240		
	500錠 プラスチック製瓶	4987294394298	1205732010301	(01)14987294394295		
フェブリック®錠 40 mg	140錠PTP	4987294394335	1205749010101	(01)14987294394332	3949003F3026	622057401
17. 保険給付上の注意		該当しない				

1.引用文献

- 1) 社内報告：初期用量と漸増法(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-001]
- 2) 社内報告：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), 2010[S-26-2010-002]
- 3) 社内報告：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), 2010[S-26-2010-003]
- 4) 社内報告：長期投与試験(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-004]
- 5) 社内報告：血漿中濃度及び排泄(健康成人、単回), 2010[S-26-2010-005]
- 6) 社内報告：血漿中濃度(健康成人、単回), 2010[S-26-2010-006]
- 7) 社内報告：血漿中濃度(健康成人、反復), 2010[S-26-2010-007]
- 8) 社内報告：プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-008]
- 9) 社内報告：アロプリノール対照無作為化探索比較試験(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-009]
- 10) 社内報告：プラセボ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), 2010[S-26-2010-010]
- 11) 社内報告：40 mgまでの長期投与試験(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-011]
- 12) 社内報告：無作為化並行群間比較試験の層別解析;年齢(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-012]
- 13) Khosravan R. et al.: J Clin Pharmacol.: 48(9): 1014, 2008[F-26-2008-008]
- 14) 社内報告：無作為化並行群間比較試験及び長期試験の層別解析;腎機能(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010[S-26-2010-013]
- 15) 日本腎臓学会;CKD診療ガイド2009[A-26-2009-003]
- 16) 社内報告：血漿中濃度(腎機能低下患者、反復), 2010[S-26-2010-014]
- 17) 社内報告：アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験(痛風患者), 2010[S-26-2010-015]
- 18) Mayer MD. et al.: Am J Ther.: 12(1): 22, 2005[F-26-2005-005]
- 19) Okamoto K. et al.: J Biol Chem.: 278(3): 1848, 2003[F-26-2003-002]
- 20) Takano Y. et al.: Life Sci.: 76(16): 1835, 2005[F-26-2005-008]
- 21) Yamamoto T. et al.: Pharmacology.: 60: 34, 2000 [F-26-2000-002]
- 22) 社内報告：血中及び尿中尿酸低下作用(ラット), 2010[S-26-2010-016]
- 23) 社内報告：血漿中濃度(高尿酸血症患者、反復), 2010[S-26-2010-017]
- 24) Khosravan R. et al.: J Clin Pharmacol.: 46(1): 88, 2006[F-26-2006-001]
- 25) Mukoyoshi M. et al.: Xenobiotica.: 38(5): 496, 2008[F-26-2008-005]
- 26) Khosravan R. et al.: Br J Clin Pharmacol.: 65(3): 355, 2008[F-26-2008-001]
- 27) 社内報告：薬物相互作用(コルヒチン), 2010[S-26-2010-018]
- 28) Khosravan R. et al.: J Clin Pharmacol.: 46(8): 855, 2006[F-26-2006-038]
- 29) 社内報告：薬物相互作用(デシプラミン), 2010[S-26-2010-019]

XI. 文献

	30) 社内報告：薬物相互作用(ワルファリンナトリウム), 2010[S-26-2010-020] 31) Grabowski BA. et al.: Br J Clin Pharmacol.: 70(1): 57, 2010[F-26-2010-012] 32) 社内報告：薬物相互作用(テオフィリン), 2010[S-26-2010-021] 33) 社内報告：薬物相互作用(ロシグリタゾン), 2010[S-26-2010-022] 34) Grabowski BA. et al.: J Clin Pharmacol.: 51(2): 189, 2011[F-26-2011-003] 35) 社内報告：胎盤通過、乳汁移行(ラット), 2010[S-26-2010-023] 36) 社内報告：組織分布(ラット), 2010[S-26-2010-024] 37) 社内報告：代謝(ヒト), 2010[S-26-2010-025] 38) 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版, 2010[A-26-2010-032] 39) 社内報告：生殖発生毒性(ラット), 2010[S-26-2010-026] 40) 社内報告：がん原性(マウス、ラット), 2010[S-26-2010-027] 41) Hitchings GH.: Ann Rheum Dis.: 25: 601, 1966[A-26-1966-004] 42) Shimo T. et al.: Toxicol Pathol.: 37(4): 438, 2009[A-26-2009-002] 43) Larsson M. et al.: Gen Comp Endocrinol.: 58(3): 360, 1985[A-26-1985-003] 44) 伊東信行：日本毒性病理学会編：435, 2000[A-26-2000-015] 45) Hooth MJ. et al.: Toxicol Pathol.: 29(2): 250, 2001[A-26-2001-015] 46) Thomas GA. et al.: IARC.: 147: 45, 1999[A-26-1999-013] 47) 伊東信行：日病会誌(Tr Soc Pathol Jpn.): 75: 3, 1986[A-26-1986-006] 48) Fukushima S. et al.: IARC.: 147: 159, 1999[A-26-1999-012] 49) Fukushima S. et al.: Cancer Res.: 52: 1675, 1992[A-26-1992-006] 50) Shirai T. et al.: Carcinogenesis.: 16(3): 501, 1995[A-26-1995-008] 51) Shirai T. et al.: Cancer Res.: 46: 2062, 1986[A-26-1986-005] 52) Okumura M. et al.: Carcinogenesis.: 13(6): 1043, 1992[A-26-1992-005]
2. その他の参考文献	

1. 主な外国での発売状況					
	販売承認取得者	承認年月日	発売開始	効能・効果	用法・用量
欧州	Ipsen Manufacturing Ireland Ltd. ^{a)}	2008年4月21日	2010年3月	尿酸析出がある患者（痛風結節、痛風関節炎、又はそれらの既往を含む）の慢性高尿酸血症の治療	80 mg又は120 mgを1日1回経口投与する。投与2～4週後に血清尿酸値が ≥ 6 mg/dL ($357 \mu\text{mol/L}$) 以上の場合には120 mg、1日1回経口投与を考慮する。
米国	TAP Pharmaceutical Products Inc. ^{b)}	2009年2月13日	2009年3月	痛風患者における高尿酸血症の長期にわたる管理 無症候性の高尿酸血症の治療には推奨されない	40 mg又は80 mgを1日1回投与する。 40 mg、1日1回で2週間投与しても血清尿酸値が ≥ 6 mg/dL未満に達しない場合は、80 mg、1日1回投与が推奨される。
カナダ	Takeda Canada	2010年9月22日	2010年10月	痛風患者における尿酸値の低下	80 mgを1日1回投与する。
韓国	SK Chemicals Co. Ltd.	2009年6月25日	準備中	痛風患者における慢性高尿酸血症の治療	40 mg又は80 mgを1日1回投与する。
^{a)} 現MAH: Menarini International Operations Luxembourg S.A. ^{b)} 現MAH: Takeda Pharmaceuticals North America (注) 2011年1月現在					
2. 海外における臨床支援情報		該当資料なし			

XIII. 備考

その他の関連資料	特になし
----------	------

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
資料請求先：学術情報部