

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
高尿酸血症治療剤

フェブキソスタット錠

フェブキソスタット錠10mg「杏林」

フェブキソスタット錠20mg「杏林」

フェブキソスタット錠40mg「杏林」

FEBUXOSTAT Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	フェブキソスタット錠10mg「杏林」：1錠中、フェブキソスタット10mg フェブキソスタット錠20mg「杏林」：1錠中、フェブキソスタット20mg フェブキソスタット錠40mg「杏林」：1錠中、フェブキソスタット40mg
一般名	和名：フェブキソスタット（JAN） 洋名：Febuxostat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年2月15日 薬価基準収載年月日：2022年6月17日 販売開始年月日：2022年6月17日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：キョーリンリメディオ株式会社 販売元：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キョーリンリメディオ株式会社 学術部 TEL：0120-960189 FAX：0120-189099 受付時間：8時～22時（日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.med.kyorin-rmd.com/

本 IF は 2023 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。



(01)14987060310375

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日

病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI F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、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	25
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	25
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	25
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	26
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	27
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	1. 警告内容とその理由	27
6. RMP の概要	1	2. 禁忌内容とその理由	27
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
2. 一般名	2	5. 重要な基本的注意とその理由	27
3. 構造式又は示性式	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	28
5. 化学名(命名法)又は本質	2	8. 副作用	29
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
III. 有効成分に関する項目	3	10. 過量投与	30
1. 物理化学的性質	3	11. 適用上の注意	30
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	12. その他の注意	30
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3	IX. 非臨床試験に関する項目	32
IV. 製剤に関する項目	4	1. 薬理試験	32
1. 剤形	4	2. 毒性試験	32
2. 製剤の組成	4	X. 管理的事項に関する項目	33
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	1. 規制区分	33
4. 力価	5	2. 有効期間	33
5. 混入する可能性のある夾雑物	5	3. 包装状態での貯法	33
6. 製剤の各種条件下における安定性	5	4. 取扱い上の注意	33
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	5. 患者向け資料	33
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	6. 同一成分・同効薬	33
9. 溶出性	9	7. 国際誕生年月日	33
10. 容器・包装	13	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	33
11. 別途提供される資料類	14	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	34
12. その他	14	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
V. 治療に関する項目	15	11. 再審査期間	34
1. 効能又は効果	15	12. 投薬期間制限に関する情報	34
2. 効能又は効果に関連する注意	15	13. 各種コード	34
3. 用法及び用量	15	14. 保険給付上の注意	34
4. 用法及び用量に関連する注意	15	X 文献	35
5. 臨床成績	16	1. 引用文献	35
VI. 薬効薬理に関する項目	19	2. その他の参考文献	36
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19	XI. 参考資料	37
2. 薬理作用	19	1. 主な外国での発売状況	37
VII. 薬物動態に関する項目	20	2. 海外における臨床支援情報	37
1. 血中濃度の推移	20	XII. 備考	38
2. 薬物速度論的パラメータ	23	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	38
3. 母集団(ポピュレーション)解析	24	2. その他の関連資料	40
4. 吸収	24		
5. 分布	24		
6. 代謝	25		
7. 排泄	25		

略語表

略語	略語内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	無限大時間まで外挿した AUC
CK	クレアチンキナーゼ
C _{max}	最高血中濃度
CRP	C 反応性タンパク
CYP	チトクロム P450
eGFR	推算糸球体濾過量
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HIV	ヒト免疫不全ウイルス、エイズウイルス
INR	国際標準比
<i>in vitro</i>	試験管内
K _i	阻害係数
S. D.	標準偏差
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェブキソスタット錠 10mg/20mg/40mg「杏林」は、後発医薬品として薬食発 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、安定性試験、生物学的同等性試験を行い承認申請し、2022 年 2 月に承認を取得、2022 年 6 月に薬価収載した。

なお、本剤は、後発医薬品として、アルフレッサ ファーマ株式会社、キョーリン リメディオ株式会社、辰巳化学株式会社、日新製薬株式会社、株式会社陽進堂の 5 社で共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、承認を得て上市に至った。

2. 製品の治療学的特性

- 本剤は非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤/高尿酸血症治療剤であり、痛風、高尿酸血症の効能又は効果を有している。(「V. 1. 効能又は効果」の項参照)
- 重大な副作用として、肝機能障害、過敏症がある。(「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

錠剤に「フェブキソ」、「含量」、「屋号」を両面印字している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェブキシスタット錠 10mg 「杏林」
フェブキシスタット錠 20mg 「杏林」
フェブキシスタット錠 40mg 「杏林」

(2) 洋名

FEBUXOSTAT Tablets 10mg "KYORIN"
FEBUXOSTAT Tablets 20mg "KYORIN"
FEBUXOSTAT Tablets 40mg "KYORIN"

(3) 名称の由来

「一般的名称」 + 「剤形」 + 「含量」 + 「屋号」

〔「医療用後発医薬品の承認申請にあたっての販売名の命名に関する留意事項について」(平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号)に基づく〕

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)

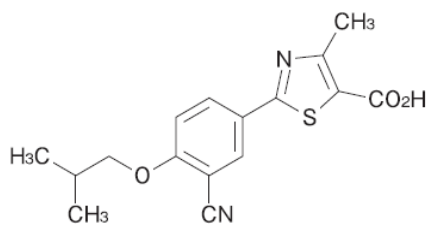
Febuxostat (JAN)

(3) ステム

酵素阻害剤: -stat

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{16}H_{16}N_2O_3S$

分子量: 316.37

5. 化学名 (命名法) 又は本質

化学名: 2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

● 確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	フェブキシスタット錠 10mg「杏林」	フェブキシスタット錠 20mg「杏林」	フェブキシスタット錠 40mg「杏林」
剤形	フィルムコーティング錠	割線入りフィルムコーティング錠	
色調	白色～微黄色		
外形			
本体表示	フェブキシ 10 杏林	フェブキシ 杏林 20	フェブキシ 杏林 40
直径(mm)	約 7.1	約 7.1	約 8.9
厚さ(mm)	約 3.3	約 3.2	約 4.1
質量(mg)	129	129	256

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	フェブキシスタット錠 10mg「杏林」	フェブキシスタット錠 20mg「杏林」	フェブキシスタット錠 40mg「杏林」
有効成分 (1錠中)	フェブキシスタット 10mg	フェブキシスタット 20mg	フェブキシスタット 40mg
添加剤	D-マンニール、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		

(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

1) 加速試験¹⁾

[保存条件]

40°C±2°C、75%RH±5%RH

[試験検体]

PTP 包装品：PTP 包装（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔）

バラ包装品：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

[試験項目及び規格]

試験項目	規 格
性状	[10mg] 白色～微黄色、円形のフィルムコーティング錠 [20mg] 白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠 [40mg] 白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠
確認試験	液体クロマトグラフィー：試料溶液及び標準溶液の主ピークの保持時間は等しい。 また、それらのピークの吸収スペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
純度試験	個々の類縁物質：0.1%以下 類縁物質の合計：0.2%以下
製剤均一性	判定値：15.0%以下
溶出性	[10mg] リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、pH5.5/900mL/パドル法/ 毎分 50 回転/45 分間/83%以上 [20mg] リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、pH5.5/900mL/パドル法/ 毎分 50 回転/90 分間/80%以上 [40mg] リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液、0.05mol/L、pH6.0/900mL/ パドル法/毎分 50 回転/45 分間/80%以上
定量法	含量：95.0～105.0%

[結果]

〈フェブキシスタット錠 10mg 「杏林」〉

PTP 包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適			適
定量法(含量)※	99.29%	99.03%	100.24%	99.45%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

バラ包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適			適
定量法(含量)※	99.29%	100.11%	100.31%	100.14%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

〈フェブキシスタット錠 20mg 「杏林」〉

PTP 包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適			適
定量法(含量)※	99.85%	100.01%	100.18%	100.05%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

バラ包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適			適
定量法(含量)※	99.85%	99.70%	100.20%	100.12%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

〈フェブキソスタット錠 40mg「杏林」〉

PTP 包装品

試験項目	開始時	1 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月
性状	適	適	適	適
確認試験	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
製剤均一性	適			適
溶出性	適			適
定量法(含量)*	99.59%	99.27%	100.40%	99.69%

※1 ロット n=3 の 3 ロットの平均値

2) 無包装状態での安定性

〈フェブキソスタット錠 10mg「杏林」〉²⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	溶出性	定量法	硬度
25°C、60%RH(シャーレ)、100 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
25°C、75%RH(シャーレ)、100 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)*
25°C、60%RH、1000 lx 照射(シャーレ) 50 日(曝光量 120 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

[規格] 性状：白色～微黄色、円形フィルムコーティング錠、純度試験：個々の類縁物質 0.1%以下、類縁物質の合計 0.2%以下、溶出性：45 分間 83%以上、定量法：95.0～105%、硬度：参考値

※6.96kgf(開始時)→4.78kgf(30 日)、4.76kgf(60 日)、4.79kgf(100 日)

〈フェブキソスタット錠 20mg「杏林」〉³⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	溶出性	定量法	硬度
25°C、60%RH(シャーレ)、100 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
25°C、75%RH(シャーレ)、100 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
25°C、60%RH、1000 lx 照射(シャーレ) 50 日(曝光量 120 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

[規格] 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、純度試験：個々の類縁物質 0.1%以下、類縁物質の合計 0.2%以下、溶出性：90 分間 80%以上、定量法：95.0～105%、硬度：参考値

〈フェブキソスタット錠 40mg「杏林」〉⁴⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	溶出性	定量法	硬度
25°C、60%RH(シャーレ)、100 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
25°C、75%RH(シャーレ)、100 日	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化あり (規格内)*
25°C、60%RH、1000 lx 照射(シャーレ) 50 日(曝光量 120 万 lx・hr)	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

[規格] 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、純度試験：個々の類縁物質 0.1%以下、類縁物質の合計 0.2%以下、溶出性：45 分間 80%以上、定量法：95.0～105%、硬度：参考値

※6.72kgf(開始時)→4.59kgf(30 日)、5.16kgf(60 日)、4.68kgf(100 日)

<参考>評価基準

分類	性状	純度試験 溶出性	定量法	硬度
変化なし	外観上の変化をほとんど認めない場合	規格内の 場合	含量低下が3% 未満の場合	硬度変化が30%未 満の場合
変化あり (規格内)	色調変化を認めるが、品質上問題 とならず、規格内の場合	/	含量低下が3% 以上で、規格値 内の場合	硬度変化が30%以 上であるが、2kgf 以上の硬度を有し ている場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化を認 め、規格を逸脱する場合		規格を 逸脱する 場合	規格を逸脱する 場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価しました。本剤の安定性に関する結果であり、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

3) 分割後の安定性

<フェブキシスタット錠 20mg「杏林」⁵⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	製剤均一性	溶出性	定量法
25°C、60%RH、暗所保存、3 ヶ月 (シャーレ)	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし
25°C、60%RH、1000lx 照射、 50 日(曝光量 120 万 lx·hr)(シャーレ)	変化なし	変化なし		変化なし	変化なし

<フェブキシスタット錠 40mg「杏林」⁶⁾

保存条件	結 果				
	性状	純度試験	製剤均一性	溶出性	定量法
25°C、60%RH、暗所保存、3 ヶ月 (シャーレ)	変化なし	変化なし	/	変化なし	変化なし
25°C、60%RH、1000lx 照射、 50 日(曝光量 120 万 lx·hr)(シャーレ)	変化なし	変化なし		変化なし	変化なし

<参考>評価基準

分類	性状	純度試験 製剤均一性 溶出性	定量法
変化なし	外観上の変化をほとんど認めない場合	規格内の場合	含量低下が3%未満の 場合
変化あり (規格内)	色調変化を認めるが、品質上問題 とならず、規格内の場合	/	含量低下が3%以上で、 規格内の場合
変化あり (規格外)	形状変化や著しい色調変化を認 め、規格を逸脱する場合		規格を逸脱する場合

本試験は、「(社)日本病院薬剤師会：錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について (答申)、平成 11 年 8 月 20 日」を参考に評価しました。本剤の安定性に関する結果であり、分割、無包装で保存した本剤を使用した場合の有効性・安全性についての評価は実施しておりません。

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）

該当資料なし

9. 溶出性

溶出挙動における類似性及び同等性⁷⁾

〈フェブキシスタット錠 10mg「杏林」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号)に準じて試験を実施した。

標準製剤	フェブリック錠 10mg			
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)			
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37℃±0.5℃			
	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	溶出試験第1液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	溶出試験第2液
			水	水
100rpm	pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液		

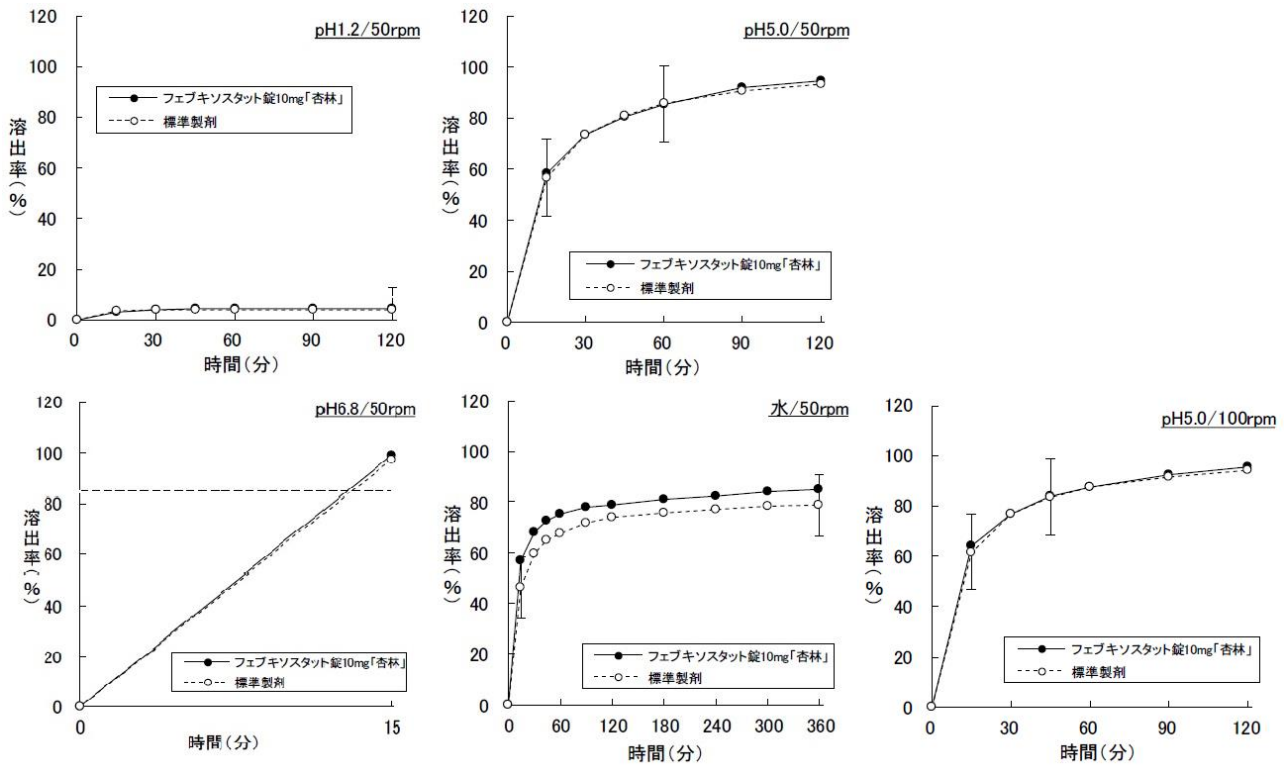
[判定基準]

回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	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	標準製剤の平均溶出率が 40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。
	pH6.8	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	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。
100rpm	pH5.0	標準製剤の平均溶出率が 40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15%の範囲にあるか、又は f2 関数の値は 42 以上である。

[結果]

回転数	試験液	判定時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定
			フェブキシスタット錠 10mg「杏林」	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	120	4.2	3.8	0.4	適合
		pH5.0	15	58.2	56.6	
	60		85.4	85.6	-0.2	適合
	pH6.8	15	99.2	97.5	1.7	
		水	15	57.0	46.5	
360			85.3	78.7	6.6	
100rpm	pH5.0	15	64.0	61.7	2.3	適合
		45	83.8	83.6	0.2	

以上の結果より、すべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したため、フェブキシスタット錠 10mg「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。



〈フェブキシスタット錠 20mg 「杏林」〉

含量が異なる経口固形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)のB水準に準じて試験を実施した。

標準製剤	フェブキシスタット錠 40mg 「杏林」			
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)			
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37℃±0.5℃			
	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	溶出試験第1液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	溶出試験第2液
			水	水

①平均溶出率

[判定基準]

回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	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。
	pH5.0	
	pH6.8	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。
	水	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。

[結果]

回転数	試験液	判定時点 (分)	12 ベッセルの平均溶出率(%)			判定
			フェブキシスタット 錠 20「杏林」	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	120	1.9	0.9	1.0	適合
	pH5.0	15	23.4	25.8	-2.4	適合
		360	36.3	38.0	-1.7	
	pH6.8	15	96.9	99.2	-2.3	適合
	水	15	21.8	22.9	-1.1	適合
360		27.9	28.0	-0.1		

②個々の溶出率

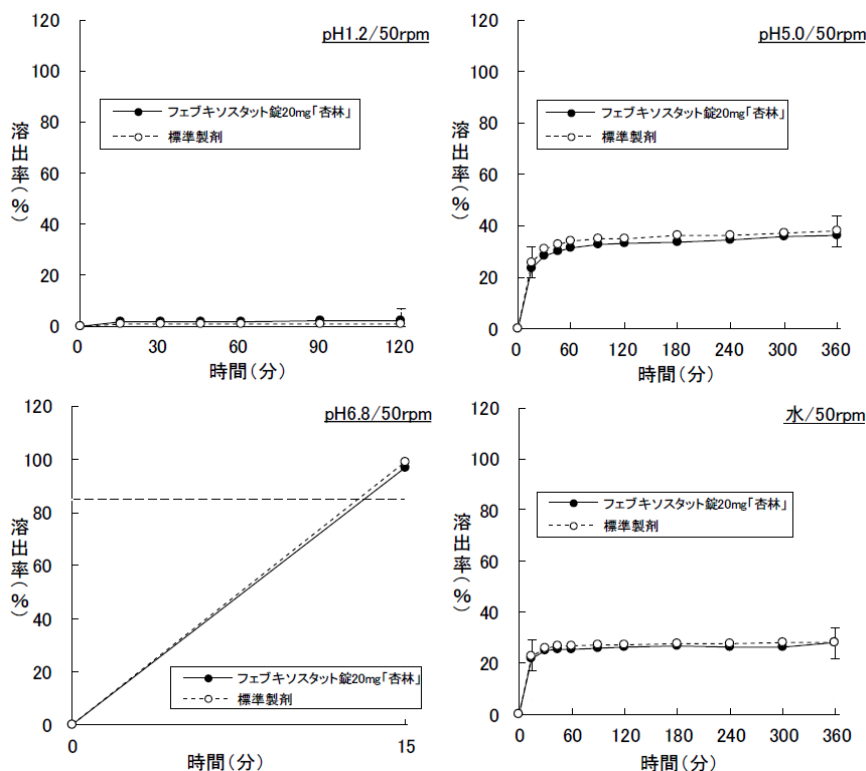
[判定基準]

回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	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。
	pH5.0	
	pH6.8	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。
	水	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。

[結果]

回転数	試験液	判定時点 (分)	12 ベッセルの溶出率(%)		判定
			平均値	範囲 (最小値～最大値)	
50rpm	pH1.2	120	1.9	1.7 ~ 2.2	適合
	pH5.0	360	36.3	35.4 ~ 37.2	適合
	pH6.8	15	96.9	94.6 ~ 99.2	適合
	水	360	27.9	26.2 ~ 29.4	適合

以上の結果より、平均溶出率、個々の溶出率ともに溶出挙動の同等性の判定基準に適合したため、フェブキシスタット錠 20mg「杏林」は標準製剤と溶出挙動が同等であると判定された。



〈フェブキシスタット錠 40mg「杏林」〉

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号)に準じて試験を実施した。

標準製剤	フェブリック錠 40mg			
試験方法	日本薬局方 一般試験法 溶出試験法(パドル法)			
試験条件	試験液量：900mL 試験液の温度：37℃±0.5℃			
	回転数/試験液	50rpm	pH1.2	溶出試験第1液
			pH5.0	薄めた McIlvaine の緩衝液
			pH6.8	溶出試験第2液
		水	水	

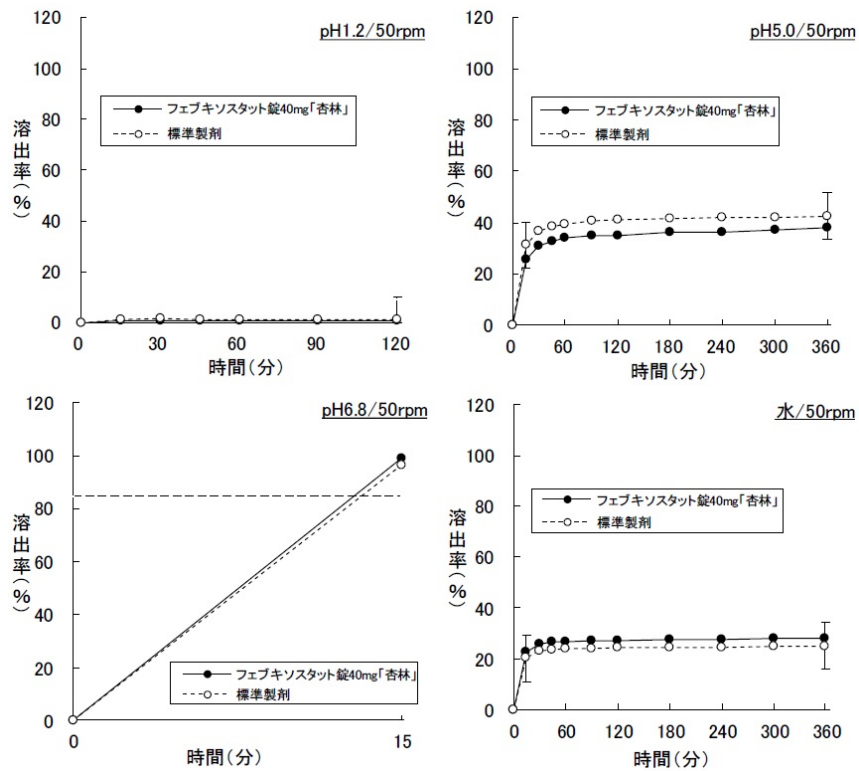
[判定基準]

回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	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	
	pH6.8	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	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。

[結果]

回転数	試験液	判定時点(分)	12ベッセルの平均溶出率(%)			判定
			フェブキシスタット錠 40mg「杏林」	標準製剤	差	
50rpm	pH1.2	120	0.9	1.2	-0.3	適合
		15	25.8	31.3	-5.5	
	pH5.0	360	38.0	42.6	-4.6	適合
		15	99.2	96.6	2.6	
	pH6.8	15	22.9	20.3	2.6	適合
		360	28.0	25.1	2.9	

以上の結果より、すべての試験条件において溶出挙動の類似性の判定基準に適合したため、フェブキシスタット錠 40mg「杏林」は標準製剤と溶出挙動が類似していると判定された。



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

〈フェブキソスタット錠 10mg 「杏林」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [アルミ袋、バラ]

〈フェブキソスタット錠 20mg 「杏林」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [アルミ袋、バラ]

〈フェブキソスタット錠 40mg 「杏林」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

[PTP 包装品]

PTP 包装：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

ピロー包装：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

箱：紙

[バラ包装品]

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

箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4.効能又は効果

- 痛風、高尿酸血症
- がん化学療法に伴う高尿酸血症

2. 効能又は効果に関連する注意

5.効能又は効果に関連する注意

〈痛風、高尿酸血症〉

- 5.1 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。
- 〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉
- 5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。
- 5.3 本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。
- 5.4 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6.用法及び用量

〈痛風、高尿酸血症〉

通常、成人にはフェブキソスタットとして1日10mgより開始し、1日1回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常1日1回40mgで、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は1日1回60mgとする。

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

通常、成人にはフェブキソスタットとして60mgを1日1回経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7.用法及び用量に関連する注意

〈痛風、高尿酸血症〉

- 7.1 尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg1日1回、投与開始から6週間以降に40mg1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。
[8.4、17.1.1-17.1.3参照]

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

- 7.2 本剤は、がん化学療法開始1～2日前から投与を開始すること。
- 7.3 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始5日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈痛風、高尿酸血症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

痛風を含む高尿酸血症患者 202 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験を行った。フェブキソスタット 10mg/日から投与を開始し、各群の固定維持用量（20、40、60 又は 80mg^{注)}/日）まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは投与開始後 2、6 及び 10 週とし、これ以降 16 週まで用量を維持した。なお、女性患者はプラセボ群 1/38 例、フェブキソスタット 20mg/日群 2/43 例、フェブキソスタット 40mg/日群 0/41 例、フェブキソスタット 60mg/日群 1/36 例、フェブキソスタット 80mg/日群 1/41 例であった。投与開始後 16 週時（各群の維持用量まで用量を段階的に増量した期間を含む）に、血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下に到達した患者の割合（達成率）は、下表のとおりであった⁸⁾。

表 17-1 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。[7.1 参照]

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。

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^{9)、10)}。

表 17-2 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

表 17-3 痛風関節炎の発現割合

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

() 内は当該時期のアロプリノール又はフェブキソスタットの用量

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

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

化学療法施行予定の悪性腫瘍患者 99 例を対象にアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。フェブキソスタット 60mg/日又はアロプリノールは 300mg/日 [腎機能障害のある患者 (30 ≤ eGFR < 45 mL/min/1.73m²) では 200mg/日] を化学療法施行開始 24 時間前から 6 日間投与した。投与開始 6 日後までの血清尿酸値 AUC (主要評価項目) は、アロプリノール群に対するフェブキソスタット群の非劣性が示された (非劣性マージンは 150mg・h/dL)。また、フェブキソスタット 60mg/日の投与により血清尿酸値は投与開始 6 日後まで経時的に減少した^{11)、12)}。

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

表 17-4 投与開始 6 日後までの血清尿酸値 AUC

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

群間差: フェブキソスタット群-アロプリノール群

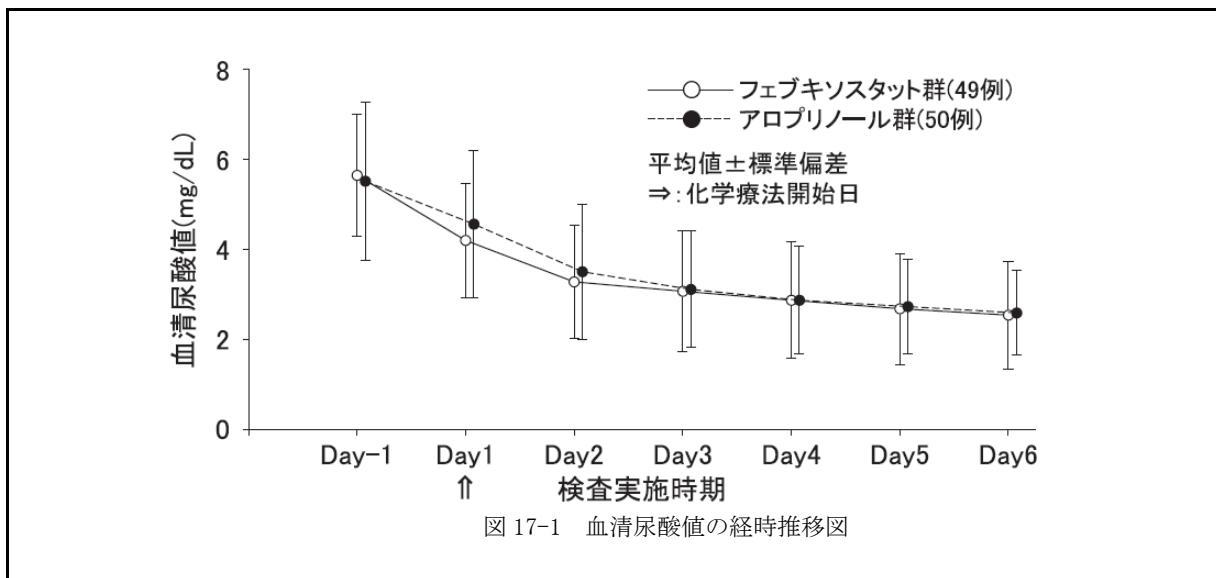


図 17-1 血清尿酸値の経時推移図

2) 安全性試験

〈痛風、高尿酸血症〉

17.1.3 国内長期投与試験

血清尿酸値 9.0mg/dL 以上の痛風を含む高尿酸血症患者 171 例を対象とした長期投与試験を実施した。フェブキソスタット 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¹³⁾。

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。
[7.1 参照]

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キサンチンオキシダーゼ阻害薬：アロプリノール、トピロキソスタット

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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)¹⁴⁾。

18.1.2 フェブキシスタットは、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)¹⁴⁾。

(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) でフェブキシスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた¹⁵⁾

18.2.2 尿中尿酸低下作用

ラットでフェブキシスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた¹⁵⁾。

(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、フェブキシソスタットとして 10、20、40 及び 80mg^{注)}を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキシソスタットの薬物動態パラメータは以下のとおりである^{16)、17)}。

表 16-1 単回投与後の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

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

16.1.2 反復投与

〈効能共通〉

健康成人男性 6 例に、フェブキシソスタットとして 40mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキシソスタット濃度は投与開始後 3 日で定常状態に達し、反復投与による蓄積性は認められなかった¹⁸⁾。

表 16-2 反復投与後の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

〈痛風、高尿酸血症〉

高尿酸血症患者 10 例にフェブキシソスタット 10mg/日で 2 週間、20mg/日を 4 週間 1 日 1 回朝食後に投与したとき、投与開始後 6 週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった¹⁹⁾。

表 16-3 高尿酸血症患者における薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差)

生物学的同等性試験

〈フェブキシスタット錠 10mg 「杏林」²⁰⁾

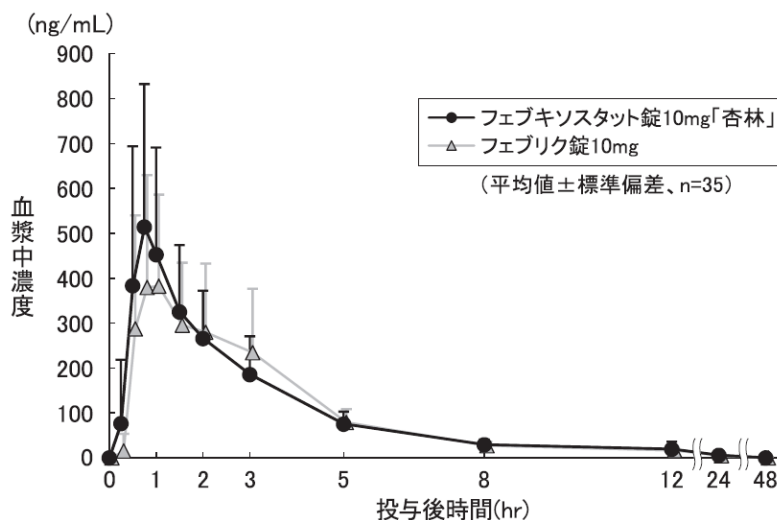
後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

フェブキシスタット錠 10mg 「杏林」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 35 名に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

フェブキシスタット錠 10mg 「杏林」 の薬物動態パラメータ

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

(平均値±標準偏差、n=35)



フェブキシスタット錠 10mg 「杏林」 の血漿中未変化体濃度

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

〈フェブキシスタット錠 20mg 「杏林」²¹⁾

フェブキシスタット錠 20mg 「杏林」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン (令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号)」に基づき、フェブキシスタット錠 40mg 「杏林」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。

(「IV. 9. 溶出性」の項参照)

〈フェブキシスタット錠 40mg 「杏林」²²⁾

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号)に従い、健康成人男子を対象に生物学的同等性試験を実施した。

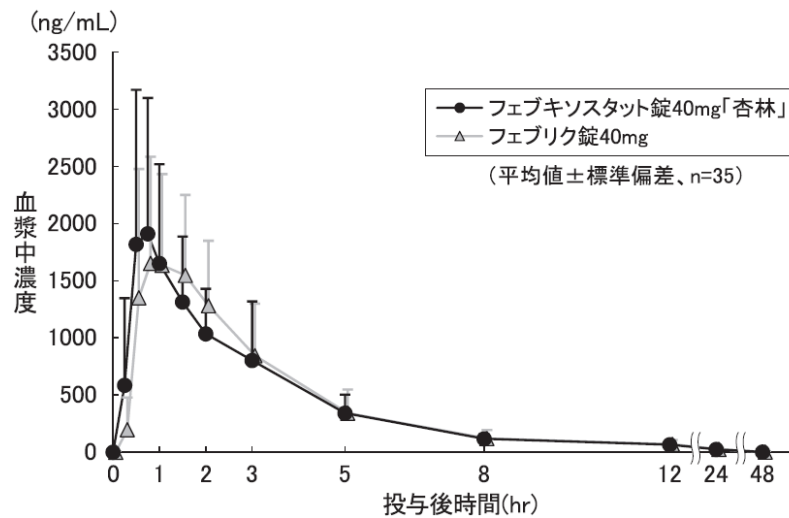
フェブキシスタット錠 40mg 「杏林」とフェブリク錠 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (フェブキシスタットとして 40mg) 健康成人男子 35 名に絶食時単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定した。得

られた薬物動態パラメータ (AUC、 C_{max}) について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の薬物動態パラメータ

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₄₈ (ng・hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」	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

(平均値±標準偏差、n=35)



フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の血漿中未変化体濃度

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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

「VII. 4. 吸収」の項参照

2) 併用薬の影響

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人 24 例に制酸剤 (5mL 中に水酸化マグネシウム 200mg 及び水酸化アルミニウム 225mg を含有する配合剤) を単回経口投与後にフェブキシスタット 80mg^{注)}を単回経口投与したとき、フェブキシスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 32 及び 15%低下した (外国人のデータ)^{23)、24)}。

16.7.2 コルヒチン

健康成人 22 例にフェブキシスタット 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、更に 4~7 日目にコルヒチンを 1.2mg/日で 1 日 2 回反復経口投与したとき、フェブキシスタットの C_{max} 及び AUC_{0,24hr} はそれぞれ 12 及び 7%上昇した (外国人のデータ)²⁵⁾。

健康成人 26 例にフェブキシスタット 120mg^{注)}を 1 日 1 回及びコルヒチンを 1.2mg/日で 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与後もしくは夕食後投与後の C_{max} はそれぞれ 12%低下及び 2%上昇した。また、AUC_{0,24hr} は 3%低下した²⁵⁾。

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/日を 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)²⁶⁾。

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)²⁶⁾。

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)²⁷⁾。

16.7.6 ワルファリンナトリウム

健康成人 13 例にフェブキソスタット 120mg^{注)}とワルファリンナトリウム (国内未承認) (用量は INR を基準に設定) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、R-及び S-ワルファリンの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ の上昇は 5%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化 (INR_{max} の上昇、 $INR_{mean,24h}$ の低下及び第VII因子活性平均値の上昇) は 7%以内であった (外国人のデータ)²⁸⁾。

健康成人 27 例にフェブキソスタット 80mg^{注)}とワルファリンナトリウム (国内未承認) (用量は INR を基準に設定) を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ の低下は 2%以内であった。また、S-ワルファリンの C_{max} の低下及び $AUC_{0,24hr}$ の上昇は 1%以内であった。また、ワルファリンの薬力学の変化 (INR_{max} と $INR_{mean,24h}$ の低下及び第VII因子活性平均値の上昇) は 4%以内であった (外国人のデータ)²⁸⁾。

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)²⁹⁾。

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)³⁰⁾。

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³¹⁾。

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

健康成人男子、絶食単回経口投与

販売名	消失速度定数 (hr^{-1})
フェブキソスタット錠 10mg「杏林」	0.1325±0.0777 (Mean±S. D., n=35)
フェブキソスタット錠 40mg「杏林」	0.0895±0.0286 (Mean±S. D., n=35)

(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

16.2 吸収				
16.2.1 食事の影響				
健康成人 16 例に、フェブキソスタット 40mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、 C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 28 及び 18%低下した ¹⁶⁾ 。				
表 16-6 薬物動態パラメータ（食事の影響）				
投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (ng・hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
絶食下投与 (N=16)	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
食後投与 (N=16)	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5
(平均値±標準偏差)				

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照
- (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 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 (<i>in vitro</i> 試験) ³²⁾ 。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

フェブキシスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された³³⁾。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 $\mu\text{mol/L}$ であった(ヒト肝マイクロソームを用いた*in vitro*試験)³²⁾、³⁴⁾。フェブキシスタットはCYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5を誘導しなかった(ヒト初代肝細胞を用いた*in vitro*試験)³⁴⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性24例にフェブキシスタットとして10、20、40mgを絶食下单回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキシスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1~3.8%及び2.2~3.9%であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキシスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7~49.7%及び49.0~51.6%であった¹⁶⁾。

16.5.2 健康成人男性6例に¹⁴C-フェブキシスタットとして80mg^{注)}を含有する液剤を、絶食下单回経口投与したとき、投与後4時間までの血漿中総放射能に対するフェブキシスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ83.8~95.8%及び2.3~6.8%であった。投与後48時間までのフェブキシスタットの尿中排泄率(投与量に対する割合、以下同様)は1.1~3.5%、投与後120時間までの糞中排泄率は7.8~15.8%であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後216時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ49.1及び44.9%であった(外国人のデータ)³³⁾。

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シスタット20mgを1日1回朝食後に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における軽度腎機能低下群のフェブキシスタットの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³⁵⁾。

軽度（6例）、中等度（7例）及び重度（7例）の腎機能低下患者にフェブキシスタット 80mg^注を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日におけるフェブキシスタットの 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）³⁶⁾。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能低下患者

軽度（8例）及び中等度（8例）の肝機能低下患者（Child-Pugh A, B）にフェブキシスタット 80mg^注を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後7日におけるフェブキシスタットの 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）³⁷⁾。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

高齢者（65歳以上、24例）と若年者（18～40歳、24例）にフェブキシスタット 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）³⁸⁾。

16.6.4 女性

フェブキシスタット 80mg^注を1日1回朝食前に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における女性被験者群（24例）の C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ は男性被験者群（24例）に比較してそれぞれ24及び12%高かった（外国人のデータ）³⁸⁾。

注）本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者 [10.1 参照]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 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

〈効能共通〉

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11. 1.1 参照]

8.2 本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。

8.3 心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること。[15.1 参照]

〈痛風、高尿酸血症〉

8.4 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがある。本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。

また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。[7. 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の12mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の11.1倍）以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の39.3倍）で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている³⁹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メルカプトプリン水和物 （ロイケリン） アザチオプリン （イムラン、アザニン） [2. 2 参照]	骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。	アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及びHIV患者においてジダノシンのC _{max} 及びAUCが上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤が BCRP を阻害することにより、ロスバスタチンの AUC が約 1.9 倍、C _{max} が約 2.1 倍上昇したとの報告がある ⁴⁰⁾ 。

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	
腎及び尿路		β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、頻尿	尿量減少
その他		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、血中カリウム増加	浮腫

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

げっ歯類を用いた 104 週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24mg/kg/日 [60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25 (雄) 及び 26 (雌) 倍]、マウス 18.75mg/kg/日 [60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4 (雄) 及び 12 (雌) 倍]）の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75mg/kg/日 (雌) 及びラットの 24mg/kg/日 (雄) に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められ

なかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった⁴¹⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照
- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし
- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし
- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし
- (4) がん原性試験
「Ⅹ. 12. (2)非臨床試験に基づく情報」の項参照
- (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 「杏林」 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

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

痛風・高尿酸血症でフェブキシスタット錠「杏林」をお飲みになる方へ

がん化学療法に伴いフェブキシスタット錠「杏林」をお飲みになる方へ

(キョーリンリメディオ株式会社 医療関係者向けサイト <https://www.med.kyorin-rmd.com/> に掲載)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェブリク錠 10mg/20mg/40mg

同 効 薬：アロプリノール、トピロキシスタット、プロベネシド、ベンズブロマロン、ドチヌラド、ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

2008年4月21日

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 「杏林」	2022年2月15日	30400AMX00077000	2022年6月17日	2022年6月17日
フェブキシスタット錠 20mg 「杏林」	2022年2月15日	30400AMX00078000	2022年6月17日	2022年6月17日
フェブキシスタット錠 40mg 「杏林」	2022年2月15日	30400AMX00079000	2022年6月17日	2022年6月17日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022年12月14日 「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能又は効果、用法及び用量の追加

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「杏林」	3949003F1015	3949003F1082	129124701	622912401
フェブキシスタット 錠20mg「杏林」	3949003F2089	3949003F2089	129125401	622912501
フェブキシスタット 錠40mg「杏林」	3949003F3085	3949003F3085	129126101	622912601

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」・20mg「杏林」・40mg「杏林」の安定性試験に関する資料（加速試験）
- 2) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 3) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 20mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 4) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の安定性試験に関する資料（無包装状態での安定性）
- 5) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 20mg「杏林」の安定性試験に関する資料（分割品の安定性試験）
- 6) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の安定性試験に関する資料（分割品の安定性試験）
- 7) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」・20mg「杏林」・40mg「杏林」の溶出性に関する資料
- 8) プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.33）
- 9) アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.35a）
- 10) アロプリノール対照二重盲検比較試験（フェブリック錠：2011年1月21日承認、審査報告書）
- 11) Tamura K, et al.: *Int J Clin Oncol.* 2016; 21(5): 996-1003.
- 12) アロプリノール対照非盲検無作為化比較試験（フェブリック錠：2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2）
- 13) 長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.40）
- 14) Takano Y, et al.: *Life Sci.* 2005; 76(16):1835-1847.
- 15) 血中及び尿中尿酸低下作用（ラット）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.2.2.2）
- 16) 血漿中濃度及び排泄（健康成人、単回）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.1）
- 17) 血漿中濃度（健康成人、単回）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.5）
- 18) 血漿中濃度（健康成人、反復）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.8）
- 19) 血漿中濃度（高尿酸血症患者、反復）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.31）
- 20) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 21) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 20mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 22) キョーリンリメディオ株式会社社内資料：
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料
- 23) Khosravan R, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(3): 355-363.
- 24) 薬物相互作用（制酸剤）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.20）
- 25) 薬物相互作用（コルヒチン）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.18、2.7.6.19）
- 26) Khosravan R, et al.: *J Clin Pharmacol.* 2006; 46(8): 855-866.
- 27) 薬物相互作用（デシプラミン）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.16）
- 28) 薬物相互作用（ワルファリン）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.23、2.7.6.24）
- 29) Grabowski BA, et al.: *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(1): 57-64.
- 30) 薬物相互作用（テオフィリン）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.25）
- 31) 薬物相互作用（ロシグリタゾン）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.26）
- 32) Mukoyoshi M, et al.: *Xenobiotica.* 2008; 38(5):496-510.
- 33) Grabowski BA, et al.: *J Clin Pharmacol.* 2011; 51(2): 189-201.
- 34) 代謝（ヒト）（フェブリック錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.2.1）

- 35) 血漿中濃度(腎機能低下患者、反復)(フェブリク錠:2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.6.13)
- 36) Mayer MD, et al.: Am J Ther. 2005; 12(1): 22-34.
- 37) Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46(1): 88-102.
- 38) Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48(9): 1014-1024
- 39) 生殖発生毒性(ラット)(フェブリク錠:2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.6.6)
- 40) Lehtisalo M, et al.: Clin Transl Sci. 2020; 13(6): 1236-43
- 41) がん原性(マウス、ラット)(フェブリク錠:2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.6.5)
- 42) キョーリンリメディオ株式会社社内資料:
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」の安定性試験に関する資料(粉碎状態での安定性)
- 43) キョーリンリメディオ株式会社社内資料:
フェブキシスタット錠 20mg「杏林」の安定性試験に関する資料(粉碎状態での安定性)
- 44) キョーリンリメディオ株式会社社内資料:
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の安定性試験に関する資料(粉碎状態での安定性)
- 45) キョーリンリメディオ株式会社社内資料:
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」の経管投与試験に関する資料
- 46) キョーリンリメディオ株式会社社内資料:
フェブキシスタット錠 20mg「杏林」の経管投与試験に関する資料
- 47) キョーリンリメディオ株式会社社内資料:
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」の経管投与試験に関する資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：

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

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」

令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

(1) 粉砕

〈フェブキソスタット錠 10mg 「杏林」〉⁴²⁾

●25±2℃、60%RH±5%RH（シャーレ）

試験項目	規格（参考）		開始時	30日	60日	100日
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.01%	0.01%	0.02%	0.01%
定量法(含量) [*]	95.0～105.0%		100.9%	99.3%	97.8%	99.5%

※n=3の平均値

●25±2℃、75%RH±5%RH（シャーレ）

試験項目	規格（参考）		開始時	30日	60日	100日
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.01%	0.02%	0.01%	0.02%
定量法(含量)	95.0～105.0%		100.9%	98.5%	96.7%	99.2%

※n=3の平均値

●25±2℃、60%RH±5%RH、10001x 照射（シャーレ）

試験項目	規格（参考）		開始時	50日(120万lx・hr)
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.01%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.01%	0.03%
定量法(含量)	95.0～105.0%		100.9%	97.8%

※n=3の平均値

〈フェブキソスタット錠 20mg 「杏林」〉⁴³⁾

●25±2℃、60%RH±5%RH（シャーレ）

試験項目	規格（参考）		開始時	30日	60日	100日
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.02%	0.01%	0.01%	0.01%
定量法(含量)	95.0～105.0%		99.5%	99.2%	97.4%	99.7%

※n=3の平均値

●25±2℃、75%RH±5%RH (シャーレ)

試験項目	規格 (参考)		開始時	30 日	60 日	100 日
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.02%	0.01%	0.01%	0.01%
定量法(含量)	95.0~105.0%		99.5%	97.7%	96.2%	98.6%

※n=3 の平均値

●25±2℃、60%RH±5%RH、1000lx 照射 (シャーレ)

試験項目	規格 (参考)		開始時	50 日(120 万 lx・hr)
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.01%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.02%	0.04%
定量法(含量)	95.0~105.0%		99.5%	96.9%

※n=3 の平均値

〈フェブキソスタット錠 40mg「杏林」〉⁴⁴⁾

●25±2℃、60%RH±5%RH (シャーレ)

試験項目	規格 (参考)		開始時	30 日	60 日	100 日
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
	合計	0.2%以下	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
定量法(含量)	95.0~105.0%		97.4%	99.3%	98.7%	100.6%

※n=3 の平均値

●25±2℃、75%RH±5%RH (シャーレ)

試験項目	規格 (参考)		開始時	30 日	60 日	100 日
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.00%	0.00%	0.00%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.00%	0.00%	0.01%	0.02%
定量法 (含量)	95.0~105.0%		97.4%	97.4%	97.5%	100.6%

※n=3 の平均値

●25±2℃、60%RH±5%RH、1000lx 照射 (シャーレ)

試験項目	規格 (参考)		開始時	50 日(120 万 lx・hr)
性状	白色の粉末		白色の粉末	白色の粉末
純度試験	個々最大	0.1%以下	0.00%	0.01%
	合計	0.2%以下	0.00%	0.01%
定量法(含量)	95.0~105.0%		97.4%	98.8%

※n=3 の平均値

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性^{45)~47)}

[試験方法]

崩壊懸濁試験

ディスペンサーのピストン部を抜き取り、ディスペンサー内に1錠をそのまま入れてピストンを戻し、ディスペンサーに55℃の温湯20mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後にディスペンサーを手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。15分後まで放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止した薬品のうち、粉碎可能な錠剤は粉碎又はコーティングを破壊してから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬をディスペンサー内に入れて同様に試験を行う。錠剤の粉碎又はコーティングの破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をサイズ8Fr. (フレンチ)の経管チューブに約2~3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察する。懸濁液を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器及びチューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

[結果]

販売名	崩壊懸濁試験	通過性試験
フェブキシスタット錠 10mg「杏林」	5分で崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。(微細なコーティング片残留が認められたが、チューブを閉塞する危険は極めて低いと考えられた。)
フェブキシスタット錠 20mg「杏林」	5分で崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。(微細なコーティング片残留が認められたが、チューブを閉塞する危険は極めて低いと考えられた。)
フェブキシスタット錠 40mg「杏林」	5分で崩壊・懸濁した。	8Fr.のチューブを通過した。(微細なコーティング片残留が認められたが、チューブを閉塞する危険は極めて低いと考えられた。)

2. その他の関連資料

該当資料なし