

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤

高尿酸血症治療剤

フェブキソスタット製剤

貯法：室温保存
有効期間：3年

処方箋医薬品^注

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

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

| | 10mg | 20mg | 40mg |
|------|---------------|---------------|---------------|
| 承認番号 | 30400AMX00028 | 30400AMX00029 | 30400AMX00030 |
| 販売開始 | 2022年6月 | | |

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

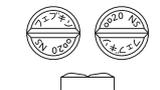
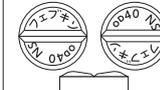
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者
[10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

| 販売名 | フェブキソスタットOD錠10mg「日新」 | フェブキソスタットOD錠20mg「日新」 | フェブキソスタットOD錠40mg「日新」 |
|------|---|---|---|
| 性状 | 白色～微黄色の素錠 | 白色～微黄色の割線入りの素錠 | 白色～微黄色の割線入りの素錠 |
| 外形 |  |  |  |
| 大きさ | 錠径：6.0mm 錠厚：2.8mm 重量：85mg | 錠径：7.0mm 錠厚：3.0mm 重量：125mg | 錠径：9.0mm 錠厚：3.8mm 重量：250mg |
| 本体表示 | フェブキソ NS OD10 | フェブキソ OD20 NS | フェブキソ OD40 NS |

**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

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。

**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。

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週間で降に20mg1日1回、投与開始から6週間で降に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。

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な検査を行うなど、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。[7.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

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]

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の12mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の11.1倍）以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の39.3倍）で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている¹⁾。

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。

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。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|-----------------------|---|
| メルカプトプリン水和物 (ロイケリン) アザチオプリン (イムラン、アザニン) [2.2参照] | 骨髄抑制等の副作用を増強する可能性がある。 | アザチオプリンの代謝物メルカプトプリンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、メルカプトプリンの血中濃度が上昇することがアロプリノール (類薬) で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。 |

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Cmax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。 |
| * ロスパスタチン | ロスパ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、ロスパスタチンのAUCが約1.9倍、Cmaxが約2.1倍上昇したとの報告がある ²⁾ 。 |

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。

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。

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グルコサミナーゼ増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素素増加、頻尿 |
| 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 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 本剤は舌の上のせて唾液を浸潤させると崩壊するため、水なしで服用可能である。また、水で服用することもできる。

14.1.3 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用させないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象とした二重盲検非劣性試験において、主要評価項目 (心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント) についてはアロプリノール群に対しフェブキ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]

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³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性30例に、フェブキソスタットとして10、20、40及び80mg^(註)を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの薬物動態パラメータは以下のとおりである^{4),5)}。

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

(平均値±標準偏差)

16.1.2 反復投与

(効能共通)

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

| 用量 | 観察日 | Cmax (ng/mL) | tmax (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例にフェブキソスタット10mg/日で2週間、20mg/日を4週間1日1回朝食後に投与したとき、投与開始後6週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁷⁾。

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

(平均値±標準偏差)

16.1.3 生物学的同等性試験

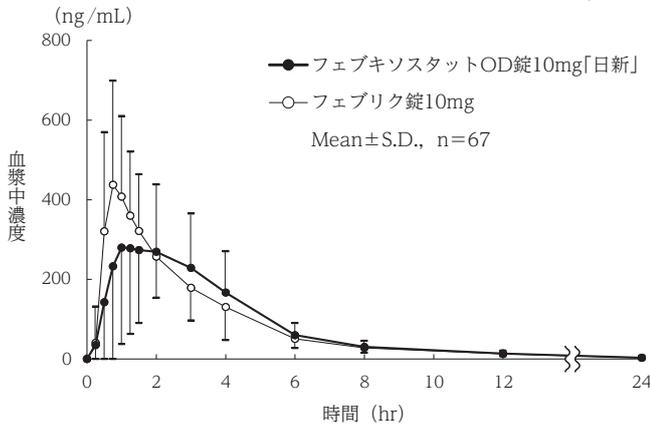
〈フェブキシスタットOD錠10mg「日新」〉

フェブキシスタットOD錠10mg「日新」とフェブリク錠10mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1錠（フェブキシスタットとして10mg）健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された⁸⁾。

(1) OD錠10mg、水で服用

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

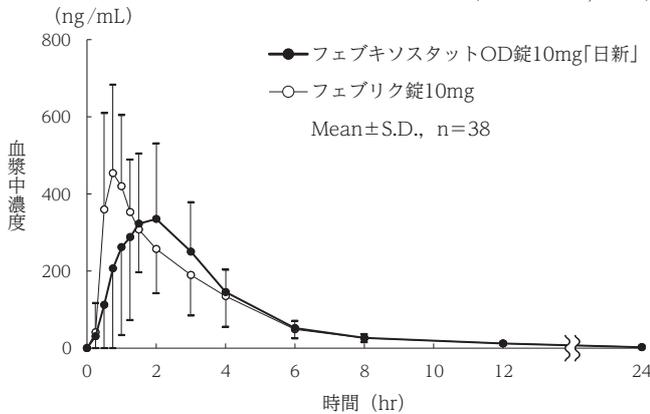
(Mean±S.D., n=67)



(2) OD錠10mg、水なしで服用（フェブリク錠10mgは水で服用）

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

(Mean±S.D., n=38)



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

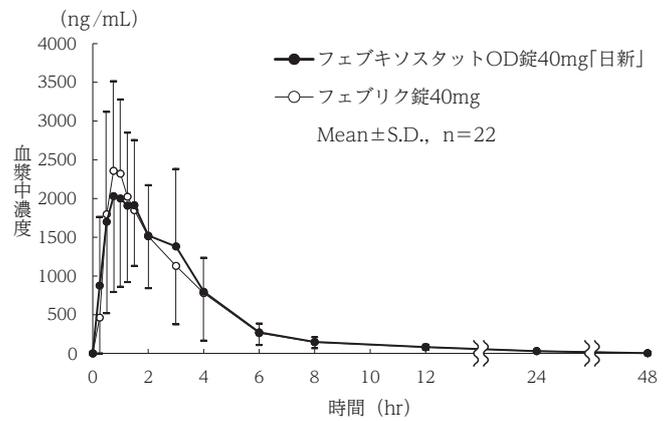
〈フェブキシスタットOD錠40mg「日新」〉

フェブキシスタットOD錠40mg「日新」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）健康成人男子に絶食時単回経口投与（水で服用及び水なしで服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両製剤の生物学的同等性が確認された⁹⁾。

(3) OD錠40mg、水で服用

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

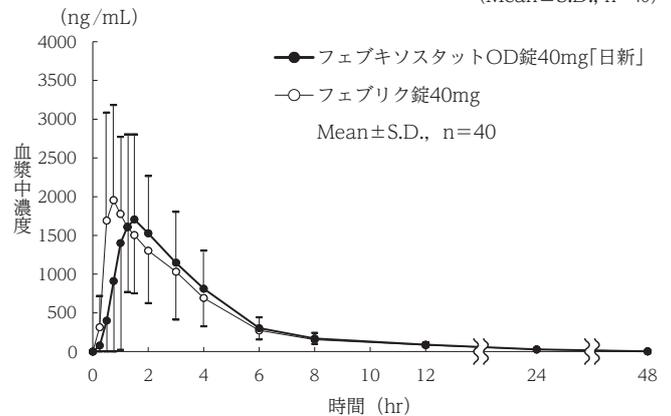
(Mean±S.D., n=22)



(4) OD錠40mg、水なしで服用（フェブリク錠40mgは水で服用）

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

(Mean±S.D., n=40)



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

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人16例に、フェブキシスタット40mgを食後に単回経口投与したとき、空腹時投与に比べて、Cmax及びAUC_{inf}はそれぞれ28及び18%低下した⁴⁾。

| 投与群 | Cmax (ng/mL) | tmax (hr) | AUC _{inf} (ng・hr/mL) | t _{1/2} (hr) |
|--------------|--------------|-----------|-------------------------------|-----------------------|
| 絶食下投与 (N=16) | 2049.1±782.3 | 1.2±0.8 | 6538.3±1263.0 | 6.8±1.7 |
| 食後投与 (N=16) | 1456.0±514.8 | 1.8±1.0 | 5321.6±910.4 | 6.3±1.5 |

(平均値±標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

フェブキシスタット（0.4~10μg/mL添加時）のヒト血漿蛋白結合率は97.8~99.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro*試験）¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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40μmol/Lであった（ヒト肝マイクロソームを用いた*in vitro*試験）^{10),12)}。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）¹²⁾。

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を絶食下単回経口投与したとき、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキシスタットの尿中排泄率はそれぞれ2.1~3.8%及び2.2~3.9%であった。また、投与後24及び96時間までの投与量に対するフェブキシスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ46.7~49.7%及び49.0~51.6%であった⁴⁾。

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80mg¹³⁾を含有する液剤を、絶食下単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)¹¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

軽度(5例)及び中等度(7例)の腎機能低下患者にフェブキソスタット20mgを1日1回朝食後に7日間反復経口投与したとき、投与後7日における軽度腎機能低下群のフェブキソスタットのCmax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Cmax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¹³⁾。

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80mg²³⁾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Cmax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)¹⁴⁾。[9.2.1参照]

16.6.2 肝機能低下患者

軽度(8例)及び中等度(8例)の肝機能低下患者(Child-Pugh A,B)にフェブキソスタット80mg²³⁾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Cmax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Cmax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)¹⁵⁾。[9.3参照]

16.6.3 高齢者

高齢者(65歳以上、24例)と若年者(18~40歳、24例)にフェブキソスタット80mg²³⁾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Cmax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)¹⁶⁾。

16.6.4 女性

フェブキソスタット80mg²³⁾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Cmax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)¹⁶⁾。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人24例に制酸剤(5mL中に水酸化マグネシウム200mg及び水酸化アルミニウム225mgを含有する配合剤)を単回経口投与後にフェブキソスタット80mg²³⁾を単回経口投与したとき、フェブキソスタットのCmax及びAUC_{inf}はそれぞれ32及び15%低下した(外国人のデータ)^{17),18)}。

16.7.2 コルヒチン

健康成人22例にフェブキソスタット40mgを1日1回7日間反復経口投与し、更に4~7日目にコルヒチンを1.2mg/日で1日2回反復経口投与したとき、フェブキソスタットのCmax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)¹⁹⁾。

健康成人26例にフェブキソスタット120mg²³⁾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Cmax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¹⁹⁾。

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80mg²³⁾を1日1回及びインドメタシン100mg/日で1日2回5日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットのCmaxは7%低下し、AUC_{0,24hr}は2%上昇した。また、インドメタシンのCmax及びAUC_{0,24hr}の低下は2%以内であった(外国人のデータ)²⁰⁾。

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80mg²³⁾を1日1回及びナプロキセン100mg/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Cmax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Cmax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)²⁰⁾。

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120mg²³⁾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Cmax及びAUC_{inf}はそれぞれ16及び22%上昇した(外国人のデータ)²¹⁾。

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120mg²³⁾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Cmax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)²²⁾。

健康成人27例にフェブキソスタット80mg²³⁾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Cmax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Cmax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)²²⁾。

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80mg²³⁾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Cmax及びAUC_{inf}の上昇は4%以内であった(外国人のデータ)²³⁾。

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80mg²³⁾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Cmax及びAUC_{inf}の上昇は5%以内であった(外国人のデータ)²⁴⁾。

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120mg²³⁾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Cmaxの低下及びAUC_{inf}の上昇は6%以内であった²⁵⁾。

16.8 その他

<フェブキソスタットOD錠20mg「日新」>

フェブキソスタットOD錠20mg「日新」は、「含量が異なる錠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)」に基づき、フェブキソスタットOD錠40mg「日新」を標準製剤としたとき、溶出挙動に基づき生物学的に同等とみなされた²⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は60mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(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80mg²³⁾/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²⁷⁾。

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]

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^{28),29)}。

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 P<0.001 ^{b)} |
|-------------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | 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 ^{b)} |
| フェブキソスタット 40mg/日 (122例) | 8.83 (1.32) | -41.5 (12.1) | | |

a) 血清尿酸初期値(投与開始前の血清尿酸値)に対する投与開始後8週の血清尿酸値の変化率

#) 非劣性検定におけるP値

痛風関節炎の発現割合

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

() 内は当該時期のアロプリノール又はフェブキソスタットの用量

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

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以下の場合に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³⁰⁾。

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]

(がん)化学療法に伴う高尿酸血症)

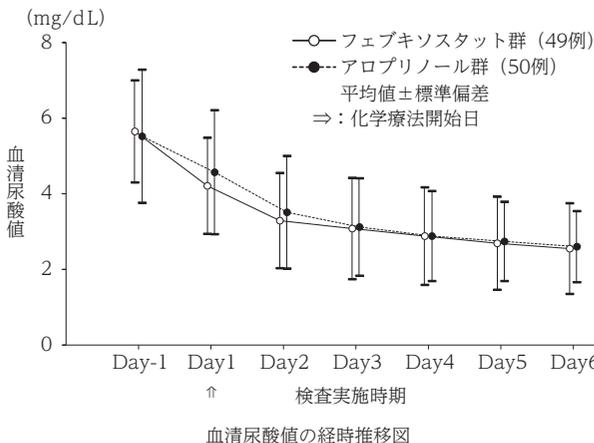
**17.1.4 国内第Ⅲ相試験

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<45mL/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^{31),32)}。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。

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



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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型 (Ki値: 0.6nmol/L)、還元型 (Ki値: 3.1nmol/L) をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する (in vitro試験)³³⁾。

18.1.2 フェブキソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する (in vitro試験)³³⁾。

18.2 薬理作用

18.2.1 血中尿酸低下作用

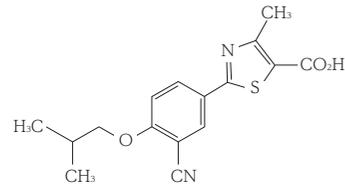
ラット(正常、高尿酸血症モデル)でフェブキソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた³⁴⁾。

18.2.2 尿中尿酸低下作用

ラットでフェブキソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた³⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：フェブキソスタット (Febuxostat)
 化学名：2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid
 分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S
 分子量：316.37
 構造式：



性状：白色の結晶性の粉末である。N、N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、メタノール又はアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

アルミビロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22. 包装

- 〈フェブキソスタットOD錠10mg「日新」〉
100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]
- 〈フェブキソスタットOD錠20mg「日新」〉
100錠 [10錠 (PTP) ×10]、500錠 [10錠 (PTP) ×50]
- 〈フェブキソスタットOD錠40mg「日新」〉
100錠 [10錠 (PTP) ×10]

**23. 主要文献

- 1) 生殖発生毒性(ラット)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.6.6)
- 2) Lehtisalo M, et al. : Clin Transl Sci. 2020 ; 13 (6) : 1236-1243.
- 3) がん原性(マウス、ラット)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.6.5)
- 4) 血漿中濃度及び排泄(健康成人、単回)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.1)
- 5) 血漿中濃度(健康成人、単回)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.5)
- 6) 血漿中濃度(健康成人、反復)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.8)
- 7) 血漿中濃度(高尿酸血症患者、反復)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.31)
- 8) 社内資料：生物学的同等性試験(OD錠10mg)
- 9) 社内資料：生物学的同等性試験(OD錠40mg)
- 10) Mukoyoshi M, et al. : Xenobiotica. 2008 ; 38 (5) : 496-510.
- 11) Grabowski BA, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 (2) : 189-201.
- 12) 代謝(ヒト)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.1)
- 13) 血漿中濃度(腎機能低下患者、反復)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.2.3、2.7.6.13)
- 14) Mayer MD, et al. : Am J Ther. 2005 ; 12 (1) : 22-34.
- 15) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 (1) : 88-102.
- 16) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2008 ; 48 (9) : 1014-1024.
- 17) Khosravan R, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2008 ; 65 (3) : 355-363.
- 18) 薬物相互作用(制酸剤)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.20)
- 19) 薬物相互作用(コルヒチン)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.18、2.7.6.19)
- 20) Khosravan R, et al. : J Clin Pharmacol. 2006 ; 46 (8) : 855-866.
- 21) 薬物相互作用(デシプラミン)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.16)
- 22) 薬物相互作用(ワルファリン)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.23、2.7.6.24)
- 23) Grabowski BA, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2010 ; 70 (1) : 57-64.
- 24) 薬物相互作用(テオフィリン)(フェブキク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.25)

- 25) 薬物相互作用 (ロシグリタゾン)(フェブrik錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.26)
- 26) 社内資料：生物学的同等性試験 (OD錠20mg)
- 27) プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験 (痛風を含む高尿酸血症患者)(フェブrik錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.33)
- 28) アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験 (痛風を含む高尿酸血症患者)(フェブrik錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.35a)
- 29) アロプリノール対照二重盲検比較試験 (フェブrik錠：2011年1月21日承認、審査報告書)
- 30) 長期投与試験 (痛風を含む高尿酸血症患者)(フェブrik錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.7.6.40)
- 31) Tamura K, et al. : Int J Clin Oncol. 2016 ; 21 (5) : 996-1003.
- 32) アロプリノール対照非盲検無作為化比較試験 (フェブrik錠：2016年5月23日承認、申請資料概要2.7.6.2)
- 33) Takano Y, et al. : Life Sci. 2005 ; 76 (16) : 1835-1847.
- 34) 血中及び尿中尿酸低下作用 (ラット)(フェブrik錠：2011年1月21日承認、申請資料概要2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日新製薬株式会社 安全管理部
〒994-0069 山形県天童市清池東二丁目3番1号
TEL 023-655-2131 FAX 023-655-3419
E-mail : d-info@yg-nissin.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



日新製薬株式会社

山形県天童市清池東二丁目3番1号