

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
帝人ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

帝人ファーマ株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	3
1.5.1.1	はじめに	3
1.5.1.2	腫瘍崩壊症候群（TLS）の病因と病態	3
1.5.1.3	TLS の診断基準とリスク評価	4
1.5.1.4	TLS の治療方法・予防方法：がん化学療法に伴う高尿酸血症の予防治療と問 題点	4
1.5.2	開発の経緯	5
1.5.2.1	国内における開発の経緯	5
1.5.3	引用文献	9

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

フェブキシスタットは、1991 年に帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）が創製したプリン体骨格を持たない尿酸生成抑制薬である。従来の尿酸生成抑制薬（アロプリノール）とは異なり、キサンチン酸化還元酵素（以下、XOR）を選択的に、かつその酸化型及び還元型 XOR のいずれも阻害する。フェブキシスタットの化学構造式を図 1.5-1 に示す。

本邦ではフェブリク錠 10 mg、20 mg、40 mg として、「痛風、高尿酸血症」を効能・効果とした製造販売承認（2011 年 1 月 21 日）を取得している。海外では、欧州連合（EU）で 2008 年 4 月 21 日に「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」の適応症で承認され、その後、米国を含む世界 56 カ国で使用されている（2016 年 1 月現在）。

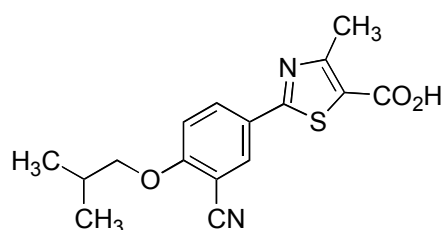


図 1.5-1 フェブキシスタットの構造式

1.5.1.2 腫瘍崩壊症候群（TLS）の病因と病態

急性白血病や進行したバーキットリンパ腫は、腫瘍の増殖スピードが速く、診断がついたときには進行していて腫瘍量が多い。このような腫瘍に対して、抗がん剤による化学療法を行うと、腫瘍細胞の急速な崩壊により、細胞内の核酸、タンパク、リン、カリウムなどが大量に血中に流入する。その結果、高尿酸血症、電解質異常、腎障害から多機能不全をきたす腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）を発症することがあり、死の転帰をとることもまれではない。

TLS は、悪性リンパ腫、急性白血病などの造血器腫瘍において認められることが多いが、固形がんでも、腫瘍量が多い、又は化学療法や放射線療法に対する感受性が高い場合や分子標的薬など治療効果の高い薬剤を使用した場合は、腫瘍細胞が急速に崩壊して、TLS が出現することがある。また、腫瘍量が多く細胞回転が著しく亢進している場合、悪性腫瘍に対する治療前から TLS がみられることも報告されている¹⁾。

TLS の主な病態は尿酸・リン・カリウムの血中濃度上昇、低カルシウム血症、乳酸アシドーシスなどで、尿酸やリン酸カルシウムが尿細管で結晶化するため、腎機能障害を引き起こし、急性腎不全や死亡に至る場合もある²⁾。

1.5.1.3 TLS の診断基準とリスク評価

TLS の診断基準、リスク評価方法、予防と治療に関して、国際的には 2008 年に TLS ガイドライン²⁾、2010 年には 2008 年のガイドラインをベースに、より幅広いがん腫の TLS リスク評価のアルゴリズムを提示した TLS panel consensus (以下、BJH2010 勧告)³⁾ が発表されている。近年、英国血液学標準化委員会から新たなガイドライン⁴⁾ が発行されたが、TLS の診断基準及びリスク評価方法に関して、BJH2010 勧告から大きく変更された項目はない。本邦では、2013 年に日本臨床腫瘍学会より「腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス」(以下、TLS 診療ガイドランス) が発行されており¹⁾、その内容は BJH2010 勧告の詳細な解説である。

TLS の分類としては、Hande-Garrow 分類⁵⁾を改訂して 2004 年に報告された Cairo-Bishop 分類⁶⁾に基づき、Laboratory TLS (以下、LTLS) と Clinical TLS (以下、CTLS) に大別する定義が広く受け入れられている¹⁾。この定義では、LTLS は高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症のうち、いずれか 2 つ以上の代謝異常が化学療法開始の 3 日前から 7 日後までに起こった場合とされ、CTLS は LTLS に加えて以下のいずれかの臨床症状を伴う場合とされている。

- (1) 血清クレアチニンが基準値上限の 1.5 倍以上
- (2) 不整脈、突然死
- (3) 痙攣

また、TLS 診療ガイドランスでは、TLS を発症すると腎尿細管で尿酸が結晶化することによる急性腎不全など、重篤な症状を呈する場合があるため、悪性腫瘍の種類、腫瘍細胞量、治療方法、患者の腎機能などから、TLS 発症リスクを低リスク、中間リスク又は高リスクに分類し、それぞれの発症リスクに応じた適切な予防処置を施すことが重要としている。

1.5.1.4 TLS の治療方法・予防方法：がん化学療法に伴う高尿酸血症の予防治療と問題点

CTLS を発症すると嚴重な管理と集中的な治療が必要となり、本来のがん治療継続が困難となる事態も予測されるため、その発症を予防することが重要である。TLS の重篤な病態のひとつに、急激な腫瘍崩壊に伴って高尿酸血症となった結果、尿酸が結晶化して生じる急性腎不全がある。83 名の非ホジキンリンパ腫患者を対象としたレトロスペクティブ調査で、血清尿酸値が中程度 (4 mg/dL 以上、8 mg/dL 未満) 又は低い (4 mg/dL 未満) 患者群に比べ、高い (8 mg/dL 以上) 患者群では有意に TLS 発症率及び腎臓イベントリスクが高かった²⁾。このことから、血清尿酸値を適切にコントロールすることは TLS 発症を抑制するために重要と考えた。

TLS 診療ガイドランスでは、TLS 発症リスクに基づき、高尿酸血症に対する予防治療が推奨されており、主に TLS 中間リスクの患者に対するがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制薬として、アロプリノールが推奨されているが、本邦ではがん化学療法に伴う高尿酸血症発症抑制の適応を取得していない。また、アロプリノールは、患者によっては血清尿酸値を低下・維持する効果が不十分⁷⁾で、低頻度だが中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎、過敏症症候群などの重篤な皮膚障害又は過敏性血管炎や、ショック、アナフィラキシー様症状などの重篤な副作用が発現することが知られている⁸⁾。更に、腎機能障害のある患者ではアロプリノールやその代謝物の排泄が遅延し、高い血中濃度が持続するため、副作用の懸念

があり投与量の減量や投与間隔の延長を考慮しなければならない⁸⁾。一般に、化学療法施行中は嘔気・嘔吐が発現することが知られており、1日3回服薬する必要があるアロプリノールは患者にとって負担が大きい。

一方、TLS 高リスクの患者に対しては十分な補液とラスブリカーゼの投与が推奨されている。ラスブリカーゼは点滴静注製剤であり、血清尿酸降下作用が強く、尿酸値が低下する速度も速いことが知られている⁷⁾。しかし、ラスブリカーゼはヒト由来のタンパクでなく、抗ラスブリカーゼ抗体（中和抗体）の発現が報告されている⁹⁾。また、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者にラスブリカーゼを再度投与した際に重篤なアレルギー症状の発現報告があるため、ラスブリカーゼの治療歴がある患者には使用できない⁹⁾。更に、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、溶血性貧血、メトヘモグロビン血症が報告されており⁹⁾、使用には注意を要する。薬価も高額であり、経済的負担も大きい。

このような状況から、服薬回数が少なく、腎機能障害のある患者でも用量調節なく使用できる安価な尿酸降下薬が望まれていた。フェブキシostatは保険適用外ながら主に TLS 中間リスクの患者に対する予防投与の選択肢として TLS 診療ガイドランスに記載されており、アロプリノールと比べて1日1回投与で優れた尿酸低下作用を持つこと及び腎で代謝されることが少ないために軽度～中等度の腎機能障害時でも用量調節が不要で安全性が高いことが特徴とされている。しかしながら、その投与方法・投与用量は、明確な根拠がなく痛風・高尿酸血症患者と同一とされており、対象患者や疾患の特性を踏まえた適切な用法・用量に検討の余地がある。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 国内における開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

		2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
臨床試験	(評価資料：国内) TMX-67TLS-01 試験		1	— 9	
	(参考資料：海外) FLO-01 試験	10 —	10		

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.2.1.1 非臨床試験に関する経緯

1.5.2.1.1.1 薬理試験

(1) 効力を裏付ける試験

腫瘍崩壊症候群（TLS）における高尿酸血症は、腫瘍細胞が崩壊することにより大量に放出された核酸がプリン体に代謝された後、キサンチン酸化還元酵素（以下、XOR）の作用によりヒポキサンチン、キサンチンを経て最終産物である尿酸が生体内で過剰に合成されることにより発症する。TLS における高尿酸血症と生活習慣病患者で多くみられる尿酸

産生過剰型の高尿酸血症は、いずれも核酸代謝の過程で XOR により尿酸が生成される機序は同一であることから、TLS における高尿酸血症の発症抑制においても本剤の薬効が期待できると考える。本剤の効力を裏付ける試験は、フェブリク錠 10 mg、20 mg、40 mg の初回承認申請時に提出し、既に評価されている。また、今回の効能追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

(2) 副次的薬理試験、安全性薬理試験及びその他薬理試験

副次的薬理試験、安全性薬理試験及びその他薬理試験の成績は、フェブリク錠 10 mg、20 mg、40 mg の初回承認申請時に提出し、既に評価されている。また、今回の効能追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

1.5.2.1.1.2 薬物動態試験

非臨床薬物動態試験の成績は、フェブリク錠 10 mg、20 mg、40 mg の初回承認申請時に提出し、既に評価されている。また、今回の効能追加申請にあたり、新たに実施した試験はない。

1.5.2.1.2 臨床開発の経緯

1.5.2.1.2.1 本申請の臨床データパッケージ

本剤の開発にあたっては、臨床試験開始に先立ち 20 年 月 に規制当局の 相談を実施し、得られた指導・助言内容を踏まえて、臨床データパッケージを検討、決定した。本申請に用いる臨床データパッケージを表 1.5-1 に示すとともに各試験結果についての概要を以下に示す。

表 1.5-1 本申請に用いる臨床データパッケージ

試験の種類	試験名	実施場所	参照先
評価資料	第 III 相実薬対照試験 (TMX-67TLS-01 試験)	国内	[5.3.5.1-1]
参考資料	第 III 相実薬対照試験 (FLO-01 試験)	海外	[5.3.5.1-2]

1.5.2.1.2.2 規制当局の助言及びその対応

国内臨床試験を実施する前に、事前面談 (20 年 月 日) 及び 相談 (20 年 月 日) ¹⁰⁾ を実施し、規制当局の助言を得た。

相談では、国内第 III 相試験計画に対して以下の助言を得た。

- (1)
- (2)

(3) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

これらの助言に対して以下のように対応したうえで、国内第 III 相試験を実施した。

(1) [REDACTED]
(2) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
(3) [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 非劣性マージンを 150 mg・h/dL、
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

1.5.2.1.2.3 TMX-67 の化学療法施行予定悪性腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照非盲検無作為化群間比較による検証的試験（第 III 相試験）（治験実施計画書番号：TMX-67TLS-01）（2014 年 1 月 17 日～2014 年 9 月 30 日）（評価資料）

分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬による化学療法施行予定の悪性腫瘍患者 100 例を対象としたアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。本剤 60 mg/日又はアロプリノール 300 mg/日（中等度～高度の腎機能低下患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）では、200 mg/日）を化学療法開始の 24 時間前から 6 日間投与した。治験薬服薬前検査～治験薬服薬開始 6 日後検査の血清尿酸値 AUC（主要評価項目）は本剤 60 mg/日群で $479.82 \pm 13.26 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$ 、アロプリノール群で $513.44 \pm 13.13 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$ であり、アロプリノール群に対する本剤 60 mg/日群の非劣性が検証された。また、本剤 60 mg/日の投与により血清尿酸値は治験薬服薬開始 6 日後検査まで経時的に減少し、化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者はいなかった。有害事象は本剤 60 mg/日群で 46 例（93.9%）252 件、アロプリノール群で 48 例（96.0%）304 件認められた。副作用は本剤群で 1 例（2.0%）2 件、アロプリノール群で 1 例（2.0%）1 件認められ、いずれも Grade 1 であった。有害事象、副作用とも投与群間で発現率に差は認められなかった。

死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤群では認められなかった。その他の重要な有害事象としては TLS が本剤群で 1 例 1 件認められた。本事象は LTLS であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

ほとんどの有害事象が化学療法施行時に予想される事象及び対象となる被験者集団の合併症などから予想される事象であり因果関係は否定された。

1.5.2.1.2.4 造血器腫瘍患者を対象としたアロプリノールに対するフェブキソスタットの腫瘍崩壊症候群の発症抑制効果を評価する無作為化二重盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験；FLORENCE）（治験実施計画書番号：FLO-01）（2012年10月1日～2013年10月11日）（参考資料）

海外では、2012年～2013年にメナリーニ社が、初回の化学療法を計画している造血器腫瘍患者に対してアロプリノールに対するフェブキソスタットのTLSの発症抑制効果を評価する多施設共同、二重盲検、無作為化、アロプリノール対照、並行群間比較、優越性検証試験を実施した。

試験の結果、フェブキソスタットはアロプリノールに比べて投与期間中の血清尿酸AUCを有意に低下させた。一方、いずれの投与群でも腎機能悪化は認められず、血清クレアチニン値の変化率は両群間で有意差がなかった。すべての副次評価項目（反応者率、LTLS、及びCTLS発症率）にも、両群間に有意差は認められなかった。両群ともに安全性上の懸念はなく、治験薬との因果関係が否定できない重篤なTESS（Treatment Emergent Sign and Symptoms）は発現しなかった。有害事象は主として併用する化学療法で生じると予想されるものであり、治験薬と因果関係のある有害事象発現率は、両群でほぼ同じだった。

メナリーニ社は、当該試験結果をもって、「成人造血器腫瘍患者の化学療法に伴う、中間から高リスクのTLSに対する高尿酸血症の予防及び治療」（prevention and treatment of hyperuricaemia in adult patients undergoing chemotherapy for haematologic malignancies at intermediate to high risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS)）の効能・効果追加を欧州当局に申請し、2015年4月8日に承認された。

以上の国内で実施した臨床試験（TMX-67TLS-01試験）成績により、がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制に対する、本剤の有効性と安全性が認められたと判断し、以下の内容で新規の効能・効果及び用法・用量を追加するフェブリク錠10 mg、20 mg、40 mgに対する製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

表 1.5-2 目標とする効能・効果及び用法・用量

申請区分	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
申請品目	販売名：フェブリク®錠 10 mg/20 mg/40 mg 一般名：フェブキソスタット
効能・効果(案)	がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制
用法・用量(案)	通常、成人にはフェブキソスタットとして 60 mg を、1 日 1 回、経口投与する。

1.5.3 引用文献

- 1) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) 診療ガイドランス 日本臨床腫瘍学会 [5.4-1]
- 2) Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review (2008) J Clin Oncol. 26, 2767-78. [5.4-5]
- 3) Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A; TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010 May;149(4):578-86. [5.4-6]
- 4) Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2015 Jun;169(5):661-71 [5.4-7]
- 5) Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. The American Journal of Medicine. 1993;94:133-9. [5.4-8]
- 6) Mitchell S, Cairo and Michael Bishop. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. Br J Haematol. 2004;127:3-11. [5.4-9]
- 7) Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al. Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4207-13. [5.4-14]
- 8) グラクソ・スミスクライン株式会社, ザイロリック®錠 50/ザイロリック®錠 100 添付文書 (2015 年 3 月改訂 第 16 版) [5.4-15]
- 9) サノフィ株式会社, ラスリテック®点滴静注用 1.5 mg/ラスリテック®点滴静注用 7.5 mg 添付文書 (2015 年 5 月改訂 第 3 版) [5.4-16]
- 10) 対面助言議事録 (平成 20 年 1 月 14 日) [CTD1.13.2-1]

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.6 外国における使用状況等に関する資料

帝人ファーマ株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

フェブキシスタットは、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.及びメナリーニ社等に導出されている。痛風に対しては、2016年1月現在、米国、欧州（ドイツ、イギリス、フランス、アイルランド、ギリシャ、イタリア、オーストリア、キプロス、スペイン、ベルギー等）、韓国、オーストラリア他、計56カ国において上市している。また、造血器腫瘍患者におけるがん化学療法に伴う高尿酸血症に対しては、2016年1月現在、欧州（オーストリア、ベルギー、キプロス、ドイツ、ギリシャ、スペイン、フランス、アイルランド、イタリア、イギリス等）、アルバニア、トルクメニスタン 計33カ国において上市している。

承認国である米国及び欧州における販売名、承認年月日、効能・効果等を表 1.6-1 に示す。

また、米国及び欧州の添付文書の原文及び和訳の概要、企業中核データシート（CCDS）を添付する。

表 1.6-1 フェブキシスタットの承認内容

国	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	ULORIC	2009年2月13日	錠剤 40 mg 錠、80 mg 錠	ULORICは痛風患者における高尿酸血症の長期管理を適応とするキサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤である。 ULORICは無症候性高尿酸血症の治療には望ましくない。	・ULORIC の推奨用量は、40 mg 又は 80 mg1 日 1 回である。 ULORIC の推奨開始用量は、40 mg1 日 1 回である。40 mg を2週間投与後に血清尿酸値（sUA）が 6 mg/dL 未満に達しない場合、ULORIC の 80 mg 投与が推奨される。 ・ULORIC は、食事摂取又は制酸薬使用を考慮せずに投与可能である。 ・軽度から中等度の腎機能障害又は肝機能障害患者へのULORIC投与時には、用量調節は不要である。

国	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
欧州	ADENURIC	2008年4月21日	錠剤 80mg 錠	尿酸塩沈着が既に生じている慢性高尿酸血症の治療（痛風結節及び／又は痛風性関節炎の既往又は現罹患） ADENURIC は、成人に適応される。	ADENURIC の推奨経口用量は、食事の有無とは無関係に 80 mg1 日 1 回投与である。2～4週間後の血清尿酸値が 6 mg/dL（357 μmol/L）を超える場合、ADENURIC 120 mg1 日 1 回投与を考慮する。 ADENURIC はきわめて速やかに作用するため、2週間後には血清尿酸値の再検査が可能である。治療目標は血清尿酸値を 6 mg/dL（357 μmol/L）以下に低下させ、それを維持することである。 6ヵ月以上の痛風発作予防を実施することが望ましい（4.4 項参照）。
		2008年4月21日 （腫瘍崩壊症候群：2015年4月8日）	錠剤 120mg 錠	ADENURIC は、尿酸塩沈着が既に生じている慢性高尿酸血症の治療（痛風結節及び／又は痛風性関節炎の既往又は現罹患）に適応される。	痛風：ADENURIC の推奨経口用量は、食事の有無とは無関係に 80 mg 1 日 1 回投与である。2～4 週間後の血清尿酸値が 6 mg/dL（357 μmol/L）を超える場合、ADENURIC 120 mg 1 日 1 回投与を考慮する。

国	販売名	承認年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
				ADENURIC は、腫瘍崩壊症候群 (TLS) の中等度から高度のリスクにある血液学的悪性腫瘍の化学療法を受ける成人患者における高尿酸血症の予防及び治療に適応される。 ADENURIC は、成人に適応される。	ADENURIC はきわめて速やかに作用するため、2 週間後には血清尿酸値の再検査が可能である。治療目標は血清尿酸値を 6 mg/dL (357 µmol/L) 未満に低下させ、それを維持することである。 6 ヶ月以上の痛風発作予防を実施することが望ましい (4.4 項参照)。 腫瘍崩壊症候群：ADENURIC の推奨経口用量は、食事の有無とは無関係に 120 mg の 1 日 1 回投与である。 ADENURIC 投与は、細胞毒性療法の開始 2 日前に開始し、7 日間以上継続すべきである。しかし、治療は、臨床的判断に基づき、化学療法の期間を考慮して 9 日間まで延長することができる。

ULORIC

米国添付文書（原文）

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These HIGHLIGHTS do not include all the information needed to use ULORIC safely and effectively. See full prescribing information for ULORIC.

ULORIC (febuxostat) tablet for oral use

Initial U.S. Approval: 2009

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions

Hepatic Effects (5.3) 11/2012

INDICATIONS AND USAGE

ULORIC is a xanthine oxidase (XO) inhibitor indicated for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout. (1)

ULORIC is not recommended for the treatment of asymptomatic hyperuricemia. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- ULORIC is recommended at 40 mg or 80 mg once daily. The recommended starting dose of ULORIC is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a serum uric acid (sUA) less than 6 mg/dL after 2 weeks with 40 mg, ULORIC 80 mg is recommended. (2.1)
- ULORIC can be administered without regard to food or antacid use. (2.1)
- No dose adjustment is necessary when administering ULORIC to patients with mild to moderate renal or hepatic impairment. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablet: 40 mg, 80 mg. (3)

CONTRAINDICATIONS

ULORIC is contraindicated in patients being treated with azathioprine or mercaptopurine. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Gout Flare:** An increase in gout flares is frequently observed during initiation of anti-hyperuricemic agents, including ULORIC. If a gout flare occurs during treatment, ULORIC need not be discontinued. Prophylactic therapy (i.e., non-steroidal anti-inflammatory drug

[NSAID] or colchicine upon initiation of treatment) may be beneficial for up to six months. (2.4, 5.1)

- Cardiovascular Events:** A higher rate of cardiovascular thromboembolic events was observed in patients treated with ULORIC than allopurinol in clinical trials. Monitor for signs and symptoms of MI and stroke. (5.2)
- Hepatic Effects:** Postmarketing reports of hepatic failure, sometimes fatal. Causality cannot be excluded. If liver injury is detected, promptly interrupt ULORIC and assess patient for probable cause, then treat cause if possible, to resolution or stabilization. Do not restart ULORIC if liver injury is confirmed and no alternate etiology can be found. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions occurring in at least 1% of ULORIC-treated patients, and at least 0.5% greater than placebo, are liver function abnormalities, nausea, arthralgia, and rash. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceuticals at 1-877-TAKEDA-7 (1-877-825-3327) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

Concomitant administration of ULORIC with XO substrate drugs, azathioprine or mercaptopurine could increase plasma concentrations of these drugs resulting in severe toxicity. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- There is insufficient data in patients with severe renal impairment. No studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment. Caution should be exercised in these patients. (8.6, 8.7)
- No studies have been conducted in patients with secondary hyperuricemia (including patients being treated for Lesch-Nyhan syndrome or malignant disease, or in organ transplant recipients); therefore, ULORIC is not recommended for use in these patients. (8.8)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-Approved Patient Labeling.

Revised: November 2012

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dose
- 2.2 Special Populations
- 2.3 Uric Acid Level
- 2.4 Gout Flares

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Gout Flare
- 5.2 Cardiovascular Events
- 5.3 Hepatic Effects

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Xanthine Oxidase Substrate Drugs
- 7.2 Cytotoxic Chemotherapy Drugs
- 7.3 *In Vivo* Drug Interaction Studies

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

8.8 Secondary Hyperuricemia

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 13.2 Animal Toxicology

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Management of Hyperuricemia in Gout

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 17.1 General Information

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

ULORIC is a xanthine oxidase (XO) inhibitor indicated for the chronic management of hyperuricemia in patients with gout.

ULORIC is not recommended for the treatment of asymptomatic hyperuricemia.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

For treatment of hyperuricemia in patients with gout, ULORIC is recommended at 40 mg or 80 mg once daily.

The recommended starting dose of ULORIC is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a serum uric acid (sUA) less than 6 mg/dL after two weeks with 40 mg, ULORIC 80 mg is recommended.

ULORIC can be taken without regard to food or antacid use [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.2 Special Populations

No dose adjustment is necessary when administering ULORIC in patients with mild to moderate renal impairment [see *Use in Specific Populations* (8.6) and *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The recommended starting dose of ULORIC is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a sUA less than 6 mg/dL after two weeks with 40 mg, ULORIC 80 mg is recommended.

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment [see *Use in Specific Populations* (8.7) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

2.3 Uric Acid Level

Testing for the target serum uric acid level of less than 6 mg/dL may be performed as early as two weeks after initiating ULORIC therapy.

2.4 Gout Flares

Gout flares may occur after initiation of ULORIC due to changing serum uric acid levels resulting in mobilization of urate from tissue deposits. Flare prophylaxis with a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) or colchicine is recommended upon initiation of ULORIC. Prophylactic therapy may be beneficial for up to six months [see *Clinical Studies* (14.1)].

If a gout flare occurs during ULORIC treatment, ULORIC need not be discontinued. The gout flare should be managed concurrently, as appropriate for the individual patient [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 40 mg tablets, light green to green, round, debossed with “TAP” and “40”
- 80 mg tablets, light green to green, teardrop shaped, debossed with “TAP” and “80”

4 CONTRAINDICATIONS

ULORIC is contraindicated in patients being treated with azathioprine or mercaptopurine [see *Drug Interactions* (7)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Gout Flare

After initiation of ULORIC, an increase in gout flares is frequently observed. This increase is due to reduction in serum uric acid levels, resulting in mobilization of urate from tissue deposits.

In order to prevent gout flares when ULORIC is initiated, concurrent prophylactic treatment with an NSAID or colchicine is recommended [see *Dosage and Administration* (2.4)].

5.2 Cardiovascular Events

In the randomized controlled studies, there was a higher rate of cardiovascular thromboembolic events (cardiovascular deaths, non-fatal myocardial infarctions, and non-fatal strokes) in patients treated with ULORIC (0.74 per 100 P-Y [95% Confidence Interval (CI) 0.36-1.37]) than allopurinol (0.60 per 100 P-Y [95% CI 0.16-1.53]) [see *Adverse Reactions* (6.1)]. A causal relationship with ULORIC has not been established. Monitor for signs and symptoms of myocardial infarction (MI) and stroke.

5.3 Hepatic Effects

There have been postmarketing reports of fatal and non-fatal hepatic failure in patients taking ULORIC, although the reports contain insufficient information necessary to establish the probable cause. During randomized controlled studies, transaminase elevations greater than three times the upper limit of normal (ULN) were observed (AST: 2%, 2%, and ALT: 3%, 2% in ULORIC and allopurinol-treated patients, respectively). No dose-effect relationship for these transaminase elevations was noted [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Obtain a liver test panel (serum alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST], alkaline phosphatase, and total bilirubin) as a baseline before initiating ULORIC.

Measure liver tests promptly in patients who report symptoms that may indicate liver injury, including fatigue, anorexia, right upper abdominal discomfort, dark urine or jaundice. In this clinical context, if the patient is found to have abnormal liver tests (ALT greater than three times the upper limit of the reference range), ULORIC treatment should be interrupted and investigation done to establish the probable cause. ULORIC should not be restarted in these patients without another explanation for the liver test abnormalities.

Patients who have serum ALT greater than three times the reference range with serum total bilirubin greater than two times the reference range without alternative etiologies are at risk for severe drug-induced liver injury and should not be restarted on ULORIC. For patients with lesser elevations of serum ALT or bilirubin and with an alternate probable cause, treatment with ULORIC can be used with caution.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 2757 subjects with hyperuricemia and gout were treated with ULORIC 40 mg or 80 mg daily in clinical studies. For ULORIC 40 mg, 559 patients were treated for ≥ 6 months. For ULORIC 80 mg, 1377 subjects were treated for ≥ 6 months, 674 patients were treated for ≥ 1 year and 515 patients were treated for ≥ 2 years.

Most Common Adverse Reactions

In three randomized, controlled clinical studies (Studies 1, 2 and 3), which were six to 12 months in duration, the following adverse reactions were reported by the treating physician as related to study drug. Table 1 summarizes adverse reactions reported at a rate of at least 1% in ULORIC treatment groups and at least 0.5% greater than placebo.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in $\geq 1\%$ of ULORIC-Treated Patients and at Least 0.5% Greater than Seen in Patients Receiving Placebo in Controlled Studies				
Adverse Reactions	Placebo	ULORIC		allopurinol*
	(N=134)	40 mg daily (N=757)	80 mg daily (N=1279)	(N=1277)
Liver Function Abnormalities	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
Nausea	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
Arthralgia	0%	1.1%	0.7%	0.7%
Rash	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

*Of the subjects who received allopurinol, 10 received 100 mg, 145 received 200 mg, and 1122 received 300 mg, based on level of renal impairment.

The most common adverse reaction leading to discontinuation from therapy was liver function abnormalities in 1.8% of ULORIC 40 mg, 1.2% of ULORIC 80 mg, and in 0.9% of allopurinol-treated subjects.

In addition to the adverse reactions presented in Table 1, dizziness was reported in more than 1% of ULORIC-treated subjects although not at a rate more than 0.5% greater than placebo.

Less Common Adverse Reactions

In Phase 2 and 3 clinical studies the following adverse reactions occurred in less than 1% of subjects and in more than one subject treated with doses ranging from 40 mg to 240 mg of ULORIC. This list also includes adverse reactions (less than 1% of subjects) associated with organ systems from Warnings and Precautions.

Blood and Lymphatic System Disorders: anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, leukocytosis/leukopenia, neutropenia, pancytopenia, splenomegaly, thrombocytopenia.

Cardiac Disorders: angina pectoris, atrial fibrillation/flutter, cardiac murmur, ECG abnormal, palpitations, sinus bradycardia, tachycardia.

Ear and Labyrinth Disorders: deafness, tinnitus, vertigo.

Eye Disorders: vision blurred.

Gastrointestinal Disorders: abdominal distention, abdominal pain, constipation, dry mouth, dyspepsia, flatulence, frequent stools, gastritis, gastroesophageal reflux disease, gastrointestinal discomfort, gingival pain, haematemesis, hyperchlorhydria, hematochezia, mouth ulceration, pancreatitis, peptic ulcer, vomiting.

General Disorders and Administration Site Conditions: asthenia, chest pain/discomfort, edema, fatigue, feeling abnormal, gait disturbance, influenza-like symptoms, mass, pain, thirst.

Hepatobiliary Disorders: cholelithiasis/cholecystitis, hepatic steatosis, hepatitis, hepatomegaly.

Immune System Disorder: hypersensitivity.

Infections and Infestations: herpes zoster.

Procedural Complications: contusion.

Metabolism and Nutrition Disorders: anorexia, appetite decreased/increased, dehydration, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hyperglycemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypokalemia, weight decreased/increased.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: arthritis, joint stiffness, joint swelling, muscle spasms/twitching/tightness/weakness, musculoskeletal pain/stiffness, myalgia.

Nervous System Disorders: altered taste, balance disorder, cerebrovascular accident, Guillain-Barré syndrome, headache, hemiparesis, hypoesthesia, hyposmia, lacunar infarction, lethargy, mental impairment, migraine, paresthesia, somnolence, transient ischemic attack, tremor.

Psychiatric Disorders: agitation, anxiety, depression, insomnia, irritability, libido decreased, nervousness, panic attack, personality change.

Renal and Urinary Disorders: hematuria, nephrolithiasis, pollakiuria, proteinuria, renal failure, renal insufficiency, urgency, incontinence.

Reproductive System and Breast Changes: breast pain, erectile dysfunction, gynecomastia.

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders: bronchitis, cough, dyspnea, epistaxis, nasal dryness, paranasal sinus hypersecretion, pharyngeal edema, respiratory tract congestion, sneezing, throat irritation, upper respiratory tract infection.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: alopecia, angio-edema, dermatitis, dermographism, ecchymosis, eczema, hair color changes, hair growth abnormal, hyperhidrosis, peeling skin, petechiae, photosensitivity, pruritus, purpura, skin discoloration/altered pigmentation, skin lesion, skin odor abnormal, urticaria.

Vascular Disorders: flushing, hot flush, hypertension, hypotension.

Laboratory Parameters: activated partial thromboplastin time prolonged, creatine increased, bicarbonate decreased, sodium increased, EEG abnormal, glucose increased, cholesterol increased, triglycerides increased, amylase increased, potassium increased, TSH increased, platelet count decreased, hematocrit decreased, hemoglobin decreased, MCV increased, RBC decreased, creatinine increased, blood urea increased, BUN/creatinine ratio increased, creatine phosphokinase (CPK) increased, alkaline phosphatase increased, LDH increased, PSA increased, urine output increased/decreased, lymphocyte count decreased, neutrophil count decreased, WBC increased/decreased, coagulation test abnormal, low density lipoprotein (LDL) increased, prothrombin time prolonged, urinary casts, urine positive for white blood cells and protein.

Cardiovascular Safety

Cardiovascular events and deaths were adjudicated to one of the pre-defined endpoints from the Anti-Platelet Trialists' Collaborations (APTC) (cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke) in the randomized controlled and long-term extension studies. In the Phase 3 randomized controlled studies, the incidences of adjudicated APTC events per 100 patient-years of exposure were: Placebo 0 (95% CI 0.00-6.16), ULORIC 40 mg 0 (95% CI 0.00-1.08), ULORIC 80 mg 1.09 (95% CI 0.44-2.24), and allopurinol 0.60 (95% CI 0.16-1.53).

In the long-term extension studies, the incidences of adjudicated APTC events were: ULORIC 80 mg 0.97 (95% CI 0.57-1.56), and allopurinol 0.58 (95% CI 0.02-3.24).

Overall, a higher rate of APTC events was observed in ULORIC than in allopurinol-treated patients. A causal relationship with ULORIC has not been established. Monitor for signs and symptoms of MI and stroke.

6.2 Postmarketing Experience

Adverse reactions have been identified during postapproval use of ULORIC. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship.

Hepatobiliary Disorders: hepatic failure (some fatal), jaundice, serious cases of abnormal liver function test results, liver disorder.

Immune System Disorders: anaphylaxis, anaphylactic reaction.

Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders: rhabdomyolysis.

Psychiatric Disorders: psychotic behavior including aggressive thoughts.

Renal and Urinary Disorders: tubulointerstitial nephritis.

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: generalized rash, Stevens Johnson Syndrome, hypersensitivity skin reactions.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Xanthine Oxidase Substrate Drugs

ULORIC is an XO inhibitor. Based on a drug interaction study in healthy subjects, febuxostat altered the metabolism of theophylline (a substrate of XO) in humans [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Therefore, use with caution when coadministering ULORIC with theophylline.

Drug interaction studies of ULORIC with other drugs that are metabolized by XO (e.g., mercaptopurine and azathioprine) have not been conducted. Inhibition of XO by ULORIC may cause increased plasma concentrations of these drugs leading to toxicity [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. ULORIC is contraindicated in patients being treated with azathioprine or mercaptopurine [see *Contraindications* (4)].

7.2 Cytotoxic Chemotherapy Drugs

Drug interaction studies of ULORIC with cytotoxic chemotherapy have not been conducted. No data are available regarding the safety of ULORIC during cytotoxic chemotherapy.

7.3 In Vivo Drug Interaction Studies

Based on drug interaction studies in healthy subjects, ULORIC does not have clinically significant interactions with colchicine, naproxen, indomethacin, hydrochlorothiazide, warfarin or desipramine [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Therefore, ULORIC may be used concomitantly with these medications.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. ULORIC should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Febuxostat was not teratogenic in rats and rabbits at oral doses up to 48 mg/kg (40 and 51 times the human plasma exposure at 80 mg/day for equal body surface area, respectively) during

organogenesis. However, increased neonatal mortality and a reduction in the neonatal body weight gain were observed when pregnant rats were treated with oral doses up to 48 mg/kg (40 times the human plasma exposure at 80 mg/day) during organogenesis and through lactation period.

8.3 Nursing Mothers

Febuxostat is excreted in the milk of rats. It is not known whether this drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when ULORIC is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients under 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

No dose adjustment is necessary in elderly patients. Of the total number of subjects in clinical studies of ULORIC, 16% were 65 and over, while 4% were 75 and over. Comparing subjects in different age groups, no clinically significant differences in safety or effectiveness were observed but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out. The C_{max} and AUC_{24} of febuxostat following multiple oral doses of ULORIC in geriatric subjects (≥ 65 years) were similar to those in younger subjects (18 to 40 years) [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.6 Renal Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (Cl_{cr} 30 to 89 mL/min). The recommended starting dose of ULORIC is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a sUA less than 6 mg/dL after two weeks with 40 mg, ULORIC 80 mg is recommended.

There are insufficient data in patients with severe renal impairment (Cl_{cr} less than 30 mL/min); therefore, caution should be exercised in these patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A or B). No studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C); therefore, caution should be exercised in these patients [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.8 Secondary Hyperuricemia

No studies have been conducted in patients with secondary hyperuricemia (including organ transplant recipients); ULORIC is not recommended for use in patients whom the rate of urate formation is greatly increased (e.g., malignant disease and its treatment, Lesch-Nyhan syndrome). The concentration of xanthine in urine could, in rare cases, rise sufficiently to allow deposition in the urinary tract.

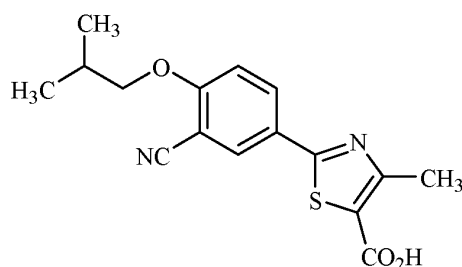
10 OVERDOSAGE

ULORIC was studied in healthy subjects in doses up to 300 mg daily for seven days without evidence of dose-limiting toxicities. No overdose of ULORIC was reported in clinical studies. Patients should be managed by symptomatic and supportive care should there be an overdose.

11 DESCRIPTION

ULORIC (febuxostat) is a xanthine oxidase inhibitor. The active ingredient in ULORIC is 2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy) phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid, with a molecular weight of 316.38. The empirical formula is $C_{16}H_{16}N_2O_3S$.

The chemical structure is:



Febuxostat is a non-hygroscopic, white crystalline powder that is freely soluble in dimethylformamide; soluble in dimethylsulfoxide; sparingly soluble in ethanol; slightly soluble in methanol and acetonitrile; and practically insoluble in water. The melting range is 205°C to 208°C.

ULORIC tablets for oral use contain the active ingredient, febuxostat, and are available in two dosage strengths, 40 mg and 80 mg. Inactive ingredients include lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, sodium croscarmellose, silicon dioxide and magnesium stearate. ULORIC tablets are coated with Opadry II, green.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

ULORIC, a xanthine oxidase inhibitor, achieves its therapeutic effect by decreasing serum uric acid. ULORIC is not expected to inhibit other enzymes involved in purine and pyrimidine synthesis and metabolism at therapeutic concentrations.

12.2 Pharmacodynamics

Effect on Uric Acid and Xanthine Concentrations: In healthy subjects, ULORIC resulted in a dose dependent decrease in 24-hour mean serum uric acid concentrations and an increase in 24-hour mean serum xanthine concentrations. In addition, there was a decrease in the total daily urinary uric acid excretion. Also, there was an increase in total daily urinary xanthine excretion. Percent reduction in 24-hour mean serum uric acid concentrations was between 40% and 55% at the exposure levels of 40 mg and 80 mg daily doses.

Effect on Cardiac Repolarization: The effect of ULORIC on cardiac repolarization as assessed by the QTc interval was evaluated in normal healthy subjects and in patients with gout. ULORIC in doses up to 300 mg daily, at steady-state, did not demonstrate an effect on the QTc interval.

12.3 Pharmacokinetics

In healthy subjects, maximum plasma concentrations (C_{max}) and AUC of febuxostat increased in a dose proportional manner following single and multiple doses of 10 mg to 120 mg. There is no accumulation when therapeutic doses are administered every 24 hours. Febuxostat has an apparent mean terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of approximately 5 to 8 hours. Febuxostat pharmacokinetic parameters for patients with hyperuricemia and gout estimated by population pharmacokinetic analyses were similar to those estimated in healthy subjects.

Absorption: The absorption of radiolabeled febuxostat following oral dose administration was estimated to be at least 49% (based on total radioactivity recovered in urine). Maximum plasma concentrations of febuxostat occurred between 1 and 1.5 hours post-dose. After multiple oral 40 mg and 80 mg once daily doses, C_{max} is approximately 1.6 ± 0.6 mcg/mL (N=30), and 2.6 ± 1.7 mcg/mL (N=227), respectively. Absolute bioavailability of the febuxostat tablet has not been studied.

Following multiple 80 mg once daily doses with a high fat meal, there was a 49% decrease in C_{max} and an 18% decrease in AUC, respectively. However, no clinically significant change in the percent decrease in serum uric acid concentration was observed (58% fed vs. 51% fasting). Thus, ULORIC may be taken without regard to food.

Concomitant ingestion of an antacid containing magnesium hydroxide and aluminum hydroxide with an 80 mg single dose of ULORIC has been shown to delay absorption of febuxostat (approximately one hour) and to cause a 31% decrease in C_{max} and a 15% decrease in AUC_{∞} . As AUC rather than C_{max} was related to drug effect, change observed in AUC was not considered clinically significant. Therefore, ULORIC may be taken without regard to antacid use.

Distribution: The mean apparent steady state volume of distribution (V_{ss}/F) of febuxostat was approximately 50 L (CV ~40%). The plasma protein binding of febuxostat is approximately 99.2%, (primarily to albumin), and is constant over the concentration range achieved with 40 mg and 80 mg doses.

Metabolism: Febuxostat is extensively metabolized by both conjugation via uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) enzymes including UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, and UGT2B7 and oxidation via cytochrome P450 (CYP) enzymes including CYP1A2, 2C8 and 2C9 and non-P450 enzymes. The relative contribution of each enzyme isoform in the metabolism of febuxostat is not clear. The oxidation of the isobutyl side chain leads to the formation of four pharmacologically active hydroxy metabolites, all of which occur in plasma of humans at a much lower extent than febuxostat.

In urine and feces, acyl glucuronide metabolites of febuxostat (~35% of the dose), and oxidative metabolites, 67M-1 (~10% of the dose), 67M-2 (~11% of the dose), and 67M-4, a secondary metabolite from 67M-1 (~14% of the dose), appeared to be the major metabolites of febuxostat *in vivo*.

Elimination: Febuxostat is eliminated by both hepatic and renal pathways. Following an 80 mg oral dose of ^{14}C -labeled febuxostat, approximately 49% of the dose was recovered in the urine as unchanged febuxostat (3%), the acyl glucuronide of the drug (30%), its known oxidative metabolites and their conjugates (13%), and other unknown metabolites (3%). In addition to the urinary excretion, approximately 45% of the dose was recovered in the feces as the unchanged febuxostat (12%), the acyl glucuronide of the drug (1%), its known oxidative metabolites and their conjugates (25%), and other unknown metabolites (7%).

The apparent mean terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of febuxostat was approximately 5 to 8 hours.

Special Populations

Pediatric Use: The pharmacokinetics of ULORIC in patients under the age of 18 years have not been studied.

Geriatric Use: The C_{max} and AUC of febuxostat and its metabolites following multiple oral doses of ULORIC in geriatric subjects (≥ 65 years) were similar to those in younger subjects (18 to 40 years). In addition, the percent decrease in serum uric acid concentration was similar between elderly and younger subjects. No dose adjustment is necessary in geriatric patients [see *Use in Specific Populations* (8.5)].

Renal Impairment: Following multiple 80 mg doses of ULORIC in healthy subjects with mild (Cl_{cr} 50 to 80 mL/min), moderate (Cl_{cr} 30 to 49 mL/min) or severe renal impairment (Cl_{cr} 10 to 29 mL/min), the C_{max} of febuxostat did not change relative to subjects with normal renal function (Cl_{cr} greater than 80 mL/min). AUC and half-life of febuxostat increased in subjects with renal impairment in comparison to subjects with normal renal function, but values were similar among three renal impairment groups. Mean febuxostat AUC values were up to 1.8 times higher in subjects with renal impairment compared to those with normal renal function. Mean C_{max} and AUC values for three active metabolites increased up to 2- and 4-fold, respectively. However, the percent decrease in serum uric acid concentration for subjects with renal impairment was comparable to those with normal renal function (58% in normal renal function group and 55% in the severe renal function group).

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment [see *Dosage and Administration* (2) and *Use in Specific Populations* (8.6)]. The recommended starting dose of ULORIC is 40 mg once daily. For patients who do not achieve a sUA less than 6 mg/dL after two weeks with 40 mg, ULORIC 80 mg is recommended. There is insufficient data in patients with severe renal impairment; caution should be exercised in those patients [see *Use in Specific Populations* (8.6)].

ULORIC has not been studied in end stage renal impairment patients who are on dialysis.

Hepatic Impairment: Following multiple 80 mg doses of ULORIC in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, an average of 20% to 30% increase was observed for both C_{max} and AUC₂₄ (total and unbound) in hepatic impairment groups compared to subjects with normal hepatic function. In addition, the percent decrease in serum uric acid concentration was comparable between different hepatic groups (62% in healthy group, 49% in mild hepatic impairment group, and 48% in moderate hepatic impairment group). No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. No studies have been conducted in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C); caution should be exercised in those patients [see *Use in Specific Populations* (8.7)].

Gender: Following multiple oral doses of ULORIC, the C_{max} and AUC₂₄ of febuxostat were 30% and 14% higher in females than in males, respectively. However, weight-corrected C_{max} and AUC were similar between the genders. In addition, the percent decrease in serum uric acid concentrations was similar between genders. No dose adjustment is necessary based on gender.

Race: No specific pharmacokinetic study was conducted to investigate the effects of race.

Drug-Drug Interactions

Effect of ULORIC on Other Drugs

Xanthine Oxidase Substrate Drugs-Azathioprine, Mercaptopurine, and Theophylline: Febuxostat is an XO inhibitor. A drug-drug interaction study evaluating the effect of ULORIC upon the pharmacokinetics of theophylline (an XO substrate) in healthy subjects showed that coadministration of febuxostat with theophylline resulted in an approximately 400-fold increase in the amount of 1-methylxanthine, one of the major metabolites of theophylline, excreted in the urine. Since the long-term safety of exposure to 1-methylxanthine in humans is unknown, use with caution when coadministering febuxostat with theophylline.

Drug interaction studies of ULORIC with other drugs that are metabolized by XO (e.g., mercaptopurine and azathioprine) have not been conducted. Inhibition of XO by ULORIC may cause increased plasma concentrations of these drugs leading to toxicity. ULORIC is

contraindicated in patients being treated with azathioprine or mercaptopurine [see *Contraindications (4) and Drug Interactions (7)*].

Azathioprine and mercaptopurine undergo metabolism via three major metabolic pathways, one of which is mediated by XO. Although ULORIC drug interaction studies with azathioprine and mercaptopurine have not been conducted, concomitant administration of allopurinol [a xanthine oxidase inhibitor] with azathioprine or mercaptopurine has been reported to substantially increase plasma concentrations of these drugs. Because ULORIC is a xanthine oxidase inhibitor, it could inhibit the XO-mediated metabolism of azathioprine and mercaptopurine leading to increased plasma concentrations of azathioprine or mercaptopurine that could result in severe toxicity.

P450 Substrate Drugs: *In vitro* studies have shown that febuxostat does not inhibit P450 enzymes CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4 and it also does not induce CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, or 3A4 at clinically relevant concentrations. As such, pharmacokinetic interactions between ULORIC and drugs metabolized by these CYP enzymes are unlikely.

Effect of Other Drugs on ULORIC

Febuxostat is metabolized by conjugation and oxidation via multiple metabolizing enzymes. The relative contribution of each enzyme isoform is not clear. Drug interactions between ULORIC and a drug that inhibits or induces one particular enzyme isoform is in general not expected.

In Vivo Drug Interaction Studies

Theophylline: No dose adjustment is necessary for theophylline when coadministered with ULORIC. Administration of ULORIC (80 mg once daily) with theophylline resulted in an increase of 6% in C_{max} and 6.5% in AUC of theophylline. These changes were not considered statistically significant. However, the study also showed an approximately 400-fold increase in the amount of 1-methylxanthine (one of the major theophylline metabolites) excreted in urine as a result of XO inhibition by ULORIC. The safety of long-term exposure to 1-methylxanthine has not been evaluated. This should be taken into consideration when deciding to coadminister Uloric and theophylline.

Colchicine: No dose adjustment is necessary for either ULORIC or colchicine when the two drugs are coadministered. Administration of ULORIC (40 mg once daily) with colchicine (0.6 mg twice daily) resulted in an increase of 12% in C_{max} and 7% in AUC₂₄ of febuxostat. In addition, administration of colchicine (0.6 mg twice daily) with ULORIC (120 mg daily) resulted in a less than 11% change in C_{max} or AUC of colchicine for both AM and PM doses. These changes were not considered clinically significant.

Naproxen: No dose adjustment is necessary for ULORIC or naproxen when the two drugs are coadministered. Administration of ULORIC (80 mg once daily) with naproxen (500 mg twice daily) resulted in a 28% increase in C_{max} and a 40% increase in AUC of febuxostat. The increases were not considered clinically significant. In addition, there were no significant changes in the C_{max} or AUC of naproxen (less than 2%).

Indomethacin: No dose adjustment is necessary for either ULORIC or indomethacin when these two drugs are coadministered. Administration of ULORIC (80 mg once daily) with indomethacin (50 mg twice daily) did not result in any significant changes in C_{max} or AUC of febuxostat or indomethacin (less than 7%).

Hydrochlorothiazide: No dose adjustment is necessary for ULORIC when coadministered with hydrochlorothiazide. Administration of ULORIC (80 mg) with hydrochlorothiazide (50 mg) did not result in any clinically significant changes in C_{max} or AUC of febuxostat (less than 4%), and serum uric acid concentrations were not substantially affected.

Warfarin: No dose adjustment is necessary for warfarin when coadministered with ULORIC. Administration of ULORIC (80 mg once daily) with warfarin had no effect on the pharmacokinetics of warfarin in healthy subjects. INR and Factor VII activity were also not affected by the coadministration of ULORIC.

Desipramine: Coadministration of drugs that are CYP2D6 substrates (such as desipramine) with ULORIC are not expected to require dose adjustment. Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2D6 *in vitro* and *in vivo*. Administration of ULORIC (120 mg once daily) with desipramine (25 mg) resulted in an increase in C_{max} (16%) and AUC (22%) of desipramine, which was associated with a 17% decrease in the 2-hydroxydesipramine to desipramine metabolic ratio (based on AUC).

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis: Two-year carcinogenicity studies were conducted in F344 rats and B6C3F1 mice. Increased transitional cell papilloma and carcinoma of urinary bladder was observed at 24 mg/kg (25 times the human plasma exposure at maximum recommended human dose of 80 mg/day) and 18.75 mg/kg (12.5 times the human plasma exposure at 80 mg/day) in male rats and female mice, respectively. The urinary bladder neoplasms were secondary to calculus formation in the kidney and urinary bladder.

Mutagenesis: Febuxostat showed a positive mutagenic response in a chromosomal aberration assay in a Chinese hamster lung fibroblast cell line with and without metabolic activation *in vitro*. Febuxostat was negative in the *in vitro* Ames assay and chromosomal aberration test in human peripheral lymphocytes, and L5178Y mouse lymphoma cell line, and *in vivo* tests in mouse micronucleus, rat unscheduled DNA synthesis and rat bone marrow cells.

Impairment of Fertility: Febuxostat at oral doses up to 48 mg/kg/day (approximately 35 times the human plasma exposure at 80 mg/day) had no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

13.2 Animal Toxicology

A 12-month toxicity study in beagle dogs showed deposition of xanthine crystals and calculi in kidneys at 15 mg/kg (approximately four times the human plasma exposure at 80 mg/day). A similar effect of calculus formation was noted in rats in a six-month study due to deposition of xanthine crystals at 48 mg/kg (approximately 35 times the human plasma exposure at 80 mg/day).

14 CLINICAL STUDIES

A serum uric acid level of less than 6 mg/dL is the goal of anti-hyperuricemic therapy and has been established as appropriate for the treatment of gout.

14.1 Management of Hyperuricemia in Gout

The efficacy of ULORIC was demonstrated in three randomized, double-blind, controlled trials in patients with hyperuricemia and gout. Hyperuricemia was defined as a baseline serum uric acid level ≥ 8 mg/dL.

Study 1 randomized patients to: ULORIC 40 mg daily, ULORIC 80 mg daily, or allopurinol (300 mg daily for patients with estimated creatinine clearance (Cl_{cr}) ≥ 60 mL/min or 200 mg daily for patients with estimated Cl_{cr} ≥ 30 mL/min and ≤ 59 mL/min). The duration of Study 1 was six months.

Study 2 randomized patients to: placebo, ULORIC 80 mg daily, ULORIC 120 mg daily, ULORIC 240 mg daily or allopurinol (300 mg daily for patients with a baseline serum creatinine ≤ 1.5 mg/dL or 100

mg daily for patients with a baseline serum creatinine greater than 1.5 mg/dL and ≤ 2 mg/dL). The duration of Study 2 was six months.

Study 3, a 1-year study, randomized patients to: ULORIC 80 mg daily, ULORIC 120 mg daily, or allopurinol 300 mg daily. Subjects who completed Study 2 and Study 3 were eligible to enroll in a phase 3 long-term extension study in which subjects received treatment with ULORIC for over three years.

In all three studies, subjects received naproxen 250 mg twice daily or colchicine 0.6 mg once or twice daily for gout flare prophylaxis. In Study 1 the duration of prophylaxis was six months; in Study 2 and Study 3 the duration of prophylaxis was eight weeks.

The efficacy of ULORIC was also evaluated in a 4 week dose ranging study which randomized patients to: placebo, ULORIC 40 mg daily, ULORIC 80 mg daily, or ULORIC 120 mg daily. Subjects who completed this study were eligible to enroll in a long-term extension study in which subjects received treatment with ULORIC for up to five years.

Patients in these studies were representative of the patient population for which ULORIC use is intended. Table 2 summarizes the demographics and baseline characteristics for the subjects enrolled in the studies.

Table 2: Patient Demographics and Baseline Characteristics in Study 1, Study 2 and Study 3	
Male	95%
Race: Caucasian	80%
African American	10%
Ethnicity: Hispanic or Latino	7%
Alcohol User	67%
Mild to Moderate Renal Insufficiency (percent with estimated Cl_{cr} less than 90 mL/min)	59%
History of Hypertension	49%
History of Hyperlipidemia	38%
BMI ≥ 30 kg/m ²	63%
Mean BMI	33 kg/m ²
Baseline sUA ≥ 10 mg/dL	36%
Mean baseline sUA	9.7 mg/dL
Experienced a gout flare in previous year	85%

Serum Uric Acid Level less than 6 mg/dL at Final Visit: ULORIC 80 mg was superior to allopurinol in lowering serum uric acid to less than 6 mg/dL at the final visit. ULORIC 40 mg daily, although not superior to allopurinol, was effective in lowering serum uric acid to less than 6 mg/dL at the final visit ([Table 3](#)).

Table 3: Proportion of Patients with Serum Uric Acid Levels less than 6 mg/dL at Final Visit						
Study*	ULORIC 40 mg daily	ULORIC 80 mg daily	allopurinol	Placebo	Difference in Proportion (95% CI)	
					ULORIC 40 mg vs allopurinol	ULORIC 80 mg vs allopurinol
Study 1 (6 months) (N=2268)	45%	67%	42%		3% (-2%, 8%)	25% (20%, 30%)
Study 2 (6 months) (N=643)		72%	39%	1%		33% (26%, 42%)
Study 3 (12 months) (N=491)		74%	36%			38% (30%, 46%)

*Randomization was balanced between treatment groups, except in Study 2 in which twice as many patients were randomized to each of the active treatment groups compared to placebo.

In 76% of ULORIC 80 mg patients, reduction in serum uric acid levels to less than 6 mg/dL was noted by the Week 2 visit. Average serum uric acid levels were maintained at 6 mg/dL or below throughout treatment in 83% of these patients.

In all treatment groups, fewer subjects with higher baseline serum urate levels (≥ 10 mg/dL) and/or tophi achieved the goal of lowering serum uric acid to less than 6 mg/dL at the final visit; however, a higher proportion achieved a serum uric acid less than 6 mg/dL with ULORIC 80 mg than with ULORIC 40 mg or allopurinol.

Study 1 evaluated efficacy in patients with mild to moderate renal impairment (i.e., baseline estimated Cl_{cr} less than 90 mL/min). The results in this sub-group of patients are shown in Table 4.

Table 4: Proportion of Patients with Serum Uric Acid Levels less than 6 mg/dL in Patients with Mild or Moderate Renal Impairment at Final Visit				
ULORIC 40 mg daily (N=479)	ULORIC 80 mg daily (N=503)	allopurinol* 300 mg daily (N=501)	Difference in Proportion (95% CI)	
			ULORIC 40 mg vs allopurinol	ULORIC 80 mg vs allopurinol
50%	72%	42%	7% (1%, 14%)	29% (23%, 35%)

*Allopurinol patients (n=145) with estimated $Cl_{cr} \geq 30$ mL/min and $Cl_{cr} \leq 59$ mL/min were dosed at 200 mg daily.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ULORIC 40 mg tablets are light green to green in color, round, debossed with "TAP" on one side and "40" on the other side and supplied as:

<u>NDC Number</u>	<u>Size</u>
64764-918-11	Hospital Unit Dose Pack of 100 Tablets
64764-918-30	Bottle of 30 Tablets
64764-918-90	Bottle of 90 Tablets
64764-918-18	Bottle of 500 Tablets

ULORIC 80 mg tablets are light green to green in color, teardrop shaped, debossed with "TAP" on one side and "80" on the other side and supplied as:

<u>NDC Number</u>	<u>Size</u>
64764-677-11	Hospital Unit Dose Pack of 100 Tablets
64764-677-30	Bottle of 30 Tablets
64764-677-13	Bottle of 100 Tablets
64764-677-19	Bottle of 1000 Tablets

Protect from light. Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F)[See USP Controlled Room Temperature].

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information)

17.1 General Information

Patients should be advised of the potential benefits and risks of ULORIC. Patients should be informed about the potential for gout flares, elevated liver enzymes and adverse cardiovascular events after initiation of ULORIC therapy.

Concomitant prophylaxis with an NSAID or colchicine for gout flares should be considered.

Patients should be instructed to inform their healthcare professional if they develop a rash, chest pain, shortness of breath or neurologic symptoms suggesting a stroke. Patients should be instructed to inform their healthcare professional of any other medications they are currently taking with ULORIC, including over-the-counter medications.

Patient Information

ULORIC (Ū-'lor-ik)

(febuxostat) tablets

Read the Patient Information that comes with ULORIC before you start taking it and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is ULORIC?

ULORIC is a prescription medicine called a xanthine oxidase (XO) inhibitor, used to lower blood uric acid levels in adults with gout.

It is not known if ULORIC is safe and effective in children under 18 years of age.

Who should not take ULORIC?

Do not take ULORIC if you:

- take azathioprine (Azasan, Imuran)
- take mercaptopurine (Purinethol)

It is not known if ULORIC is safe and effective in children under 18 years of age.

What should I tell my healthcare provider before taking ULORIC?

Before taking ULORIC tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver or kidney problems
- have a history of heart disease or stroke
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ULORIC will harm your unborn baby. Talk with your healthcare provider if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ULORIC passes into your breast milk. You and your healthcare provider should decide if you should take ULORIC while breastfeeding.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. ULORIC may affect the way other medicines work, and other medicines may affect how ULORIC works.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take ULORIC?

- Take ULORIC exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- ULORIC can be taken with or without food.
- ULORIC can be taken with antacids.
- Your gout may flare up when you start taking ULORIC, do not stop taking your ULORIC even if you have a flare. Your healthcare provider may give you other medicines to help prevent your gout flares.

- Your healthcare provider may do certain tests while you take ULORIC.

What are the possible side effects of ULORIC?

Heart problems. A small number of heart attacks, strokes and heart-related deaths were seen in clinical studies. It is not certain that ULORIC caused these events.

The most common side effects of ULORIC include:

- liver problems
- nausea
- gout flares
- joint pain
- rash

Tell your healthcare provider if you develop a rash, have any side effect that bothers you, or that does not go away. These are not all of the possible side effects of ULORIC. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to the FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store ULORIC?

Store ULORIC between 59°F and 86°F (15°C to 30°C).

Keep ULORIC out of the light.

Keep ULORIC and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of ULORIC.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a patient information leaflet. Do not use ULORIC for a condition for which it was not prescribed. Do not give ULORIC to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This patient information leaflet summarizes the most important information about ULORIC. If you would like more information about ULORIC talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ULORIC that is written for health professionals. For more information go to www.uloric.com, or call 1-877-825-3327.

What are the ingredients in ULORIC?

Active Ingredient: febuxostat

Inactive ingredients include: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl cellulose, sodium croscarmellose, silicon dioxide, magnesium stearate, and Opadry II, green

Distributed by:

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
Deerfield, IL 60015

Revised: November 2012

ULORIC is a registered trademark of Teijin Pharma Limited registered in the U.S. Patent and Trademark Office and used under license by Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

All other trademarks are the property of their respective owners.

©2009, 2012 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

ULR015 R3

ULORIC

米国添付文書（和訳）

処方情報の主要事項

上記主要事項には、ULORIC を安全かつ有効に使用する上で必要な情報が全て含まれているわけではない。ULORIC に関する全処方情報を参照のこと。

ULORIC（フェブキソスタット）経口錠剤

米国における初回承認：2009 年

最近の主要な変更

警告及び使用上の注意

肝臓への影響（5.3） 2012/11

適応及び用法

ULORIC は痛風患者における高尿酸血症の長期管理を適応とするキサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤である。(1)

ULORIC は無症候性高尿酸血症の治療には望ましくない。(1)

用法・用量

- ・ULORIC の推奨用量は、40 mg 又は 80 mg 日 1 回である。ULORIC の推奨開始用量は、40 mg 日 1 回である。40 mg を 2 週間投与後に血清尿酸値（sUA）が 6 mg/dL 未満に達しない場合、ULORIC の 80 mg 投与が推奨される。(2.1)
- ・ULORIC は、食事摂取又は制酸薬使用を考慮せずに投与可能である。(2.1)
- ・軽度から中等度の腎機能障害又は肝機能障害患者への ULORIC 投与時には、用量調節は不要である。(2.2)

剤型及び含量

錠剤：40 mg、80 mg(3)

禁忌

ULORIC は、アザチオプリンまたはメルカプトプリンによる治療を受けている患者において禁忌とされる。(4)

警告及び使用上の注意

- ・痛風発作：ULORIC などの尿酸降下薬投与開始時には、痛風発作の増加が高頻度に認められる。投与中に痛風発作が生じても、ULORIC の投与を中止する必要はない。6 ヶ月間までの予防的治療（投与開始時に非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）又はコルヒチン投与）が有益と思われる。(2.4, 5.1)

- ・心血管系イベント：臨床試験では、アロプリノール投与患者に比べて ULORIC 投与患者で心血管系の血栓塞栓性の事象を高率に認めた。心筋梗塞（MI）及び脳卒中の徴候並びに症状のモニタリングを行うこと。(5.2)
- ・肝臓への影響：市販後に、死亡例を含め、肝不全が報告されている。因果関係を除外することはできない。肝損傷が認められた場合には、直ちに ULORIC の投与を中止し、潜在的原因について検討し、可能な場合には、原因を治療して解消または安定化させること。肝損傷が確認され、ULORIC 以外の病因が特定されない場合には、ULORIC 投与を再開しないこと。(5.3)

副作用

ULORIC 投与患者の 1%以上に認め、その頻度がプラセボ群より 0.5%以上高い副作用は、肝機能異常、悪心、関節痛及び発疹である。(6.1)

副作用の疑いを報告する場合、武田薬品工業（1-877-825-3327）、FDA（1-800-FDA-1088）あるいは www.fda.gov/medwatch に連絡すること。www.fda.gov/medwatch

相互作用

ULORIC をキサンチンオキシダーゼによる代謝を受ける薬剤すなわち、アザチオプリン又はメルカプトプリンと併用する場合、これらの血漿中濃度が上昇し、重度の毒性が発現する可能性がある。(7)

特定集団への投与

- ・重度腎機能障害患者への投与に関するデータは不十分である。重度肝機能障害患者を対象とした試験は実施されていない。上記患者への投与は慎重に実施すること。(8.6, 8.7)
- ・続発性高尿酸血症患者（レッシュ・ナイハン症候群又は悪性疾患を治療中の患者あるいは、臓器移植レシピエントなど）への投与に関する試験は実施されていない。したがって、上記患者への ULORIC 投与は望ましくない。(8.8)

患者への医薬品情報又は FDA 認可の患者向けラベルについては、17 を参照のこと。

改訂：2012 年 11 月

全処方情報： 目次*

- 1 適応及び用法
- 2 用法・用量
 - 2.1 推奨用量
 - 2.2 特別な集団
 - 2.3 尿酸値
 - 2.4 痛風発作
- 3 剤型及び含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
 - 5.1 痛風発作
 - 5.2 心血管系イベント
 - 5.3 肝臓への影響
- 6 副作用
 - 6.1 臨床試験成績
 - 6.2 市販後成績
- 7 相互作用
 - 7.1 キサンチンオキシダーゼにより代謝される薬剤
 - 7.2 細胞毒性化学療法薬
 - 7.3 *in vivo* 相互作用試験
- 8 特別な集団への投与
 - 8.1 妊婦への投与
 - 8.3 授乳婦への投与
 - 8.4 小児への投与
 - 8.5 高齢者への投与
 - 8.6 腎機能障害患者
 - 8.7 肝機能低下患者
 - 8.8 続発性高尿酸血症患者
- 10 過量投与
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
 - 12.1 作用機序
 - 12.2 薬力学
 - 12.3 薬物動態
- 13 非臨床毒性
 - 13.1 発癌性、変異原性、生殖能力への影響
 - 13.2 動物毒性

14 臨床試験

14.1 痛風における高尿酸血症の管理

16 供給方法／貯法及び取り扱い

17 患者への医薬品情報

17.1 一般情報

*全処方情報で省略した項目及び小項目は記載されていない。

全処方情報

1 適応及び用法

ULORIC は痛風患者における高尿酸血症の長期管理を適応とするキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤である。

ULORIC は無症候性高尿酸血症の治療には望ましくない。

2 用法・用量

2.1 推奨用量

痛風患者の高尿酸血症治療での ULORIC 推奨用量は、40 mg 又は 80 mg1 日 1 回投与である。

ULORIC の推奨開始用量は、40 mg1 日 1 回である。40 mg を 2 週間投与後も血清尿酸値 (sUA) が 6 mg/dL 未満に達しない場合、ULORIC の 80 mg 投与が推奨される。

ULORIC は食事又は制酸薬の使用を考慮することなく投与可能である [臨床薬理 (12.3) 参照]。

2.2 特別な集団

軽度から中等度の腎機能障害患者への ULORIC 投与時に、用量調節は不要である [特別な集団への投与 (8.6) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。ULORIC の推奨開始用量は、40 mg1 日 1 回である。40 mg を 2 週間投与後も sUA が 6 mg/dL 未満に達しない場合、ULORIC の 80 mg 投与が推奨される。

軽度から中等度の肝機能低下患者への ULORIC 投与時に、用量調節は不要である [特別な集団への投与 (8.7) 及び臨床薬理 (12.3) 参照]。

2.3 尿酸値

ULORIC 投与開始 2 週間後には、血清尿酸値が目標値の 6 mg/dL 未満に達したか否かを検査可能である。

2.4 痛風発作

ULORIC 投与開始後、血清尿酸値の変化により組織に沈着していた尿酸塩が移行し、そのため痛風発作が生じる可能性がある。ULORIC 投与開始時には、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) 又はコルヒチンによる痛風予防が推奨される。予防的治療は 6 ヶ月間まで有益と思われる [臨床試験 (14.1) 参照]。

ULORIC 投与中に痛風発作が生じて、ULORIC 投与を中止する必要はない。痛風発作は、各患者について適宜、投与と並行して管理すべきである [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。

3 剤型及び含量

- ・ 40 mg 錠剤、薄緑色から緑色の丸型で、「TAP」及び「40」と刻印。
- ・ 80 mg 錠剤、薄緑色から緑色のティアドロップ型で、「TAP」及び「80」と刻印。

4 禁忌

ULORIC は、アザチオプリンまたはメルカプトプリンによる治療を受けている患者において禁忌とされている [薬物相互作用 (7) 参照]。

5 警告及び使用上の注意

5.1 痛風発作

ULORIC 投与開始後に、痛風発作の増加が高頻度に認められている。この増加は、血清尿酸値が低下し、組織に沈着する尿酸塩が移行することによるものである。

ULORIC 開始時の痛風発作予防のため、NSAID 又はコルヒチン併用による予防治療が推奨される [用法・用量 (2.4) 参照]。

5.2 心血管系イベント

無作為化比較対照試験では、心血管系の血栓塞栓性の事象（心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞及び非致死の脳卒中）の発現頻度がアロプリノール投与患者 [100 人年当たり 0.60 (95%信頼区間 0.16～1.53)] に比べてより ULORIC 投与患者 [100 人年当たり 0.74 (95%信頼区間 0.36～1.37)] で高かった。[副作用 (6.1) 参照]。ULORIC との因果関係は確立されていない。心筋梗塞 (MI) 及び脳卒中の徴候並びに症状をモニタリングすること。

5.3 肝臓への影響

市販後に ULORIC 投与患者における致死的及び非致死的肝不全が報告されているが、報告には推定原因を特定するために十分な情報が含まれていなかった。無作為化比較対照試験で、正常範囲上限値の 3 倍以上のトランスアミナーゼ値上昇を認めた (ULORIC 及びアロプリノール投与患者で各々、AST : 2%、2% 及び ALT : 3%、2%)。これらのトランスアミナーゼ値上昇に関する用量影響関係は認められなかった [臨床薬理 (12.3) 参照]。

ULORIC 投与開始前のベースラインとして、肝臓検査パネル（血清アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST]、アルカリホスファターゼおよび総ビリルビン）を取得する。

患者が疲労、食欲不振、右上腹部不快感、暗色尿又は黄疸を含む肝損傷を示唆する症状を報告した場合には、直ちに肝臓検査を実施する。肝臓検査において異常（基準範囲上限の 3 倍を超える ALT）が認められる場合には、ULORIC 投与を中断し、原因を特定するための調査を実施すべきである。肝臓検査の異常に関して ULORIC 投与以外の理由が特定されない場合、ULORIC 投与を再開すべきではない。

血清 ALT が基準範囲の 3 倍を超え、かつ、血清総ビリルビンが基準範囲の 2 倍を超え、また他の病因が特定されていない患者は、重度の薬剤誘発性肝損傷のリスクにあり、ULORIC 投与を再開すべきではない。血清 ALT 又はビリルビン

の上昇が小さく、他に推定される原因がある場合は、ULORIC による治療を慎重に再開することができる。

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験の実施条件は広範囲に渡るため、ある薬物の臨床試験で認める副作用の発現頻度を、他の薬物の臨床試験での発現頻度と直接比較することはできず、また上記頻度が実際の臨床で認められる発現頻度を反映しているとは限らない。臨床試験では、高尿酸血症及び痛風被験者計 2757 名に対し、ULORIC 40 mg 又は 80 mg を 1 日 1 回投与した。ULORIC 40 mg 投与では、被験者 559 名が 6 ヶ月以上の投与を受けた。ULORIC 80 mg 投与では、被験者 1377 名が 6 ヶ月以上、674 名が 1 年以上、515 名が 2 年以上の投与を受けた。

最も一般的に認められた副作用

3 つの無作為化対照臨床試験（第 1、2 及び 3 試験）は 6 ヶ月から 12 ヶ月間の投与期間で実施されたが、治療担当医師により治験薬関連の副作用として下記が報告された。ULORIC 投与群で 1%以上報告され、その頻度がプラセボ群より 0.5%以上高かった副作用を表 1 にまとめる。

表 1：比較対照試験の ULORIC 投与患者群で発現頻度が 1%以上で、その頻度がプラセボ群患者より 0.5%以上高かった副作用				
副作用	プラセボ	ULORIC		アロプリノール*
	(N=134)	40 mg 1 日 1 回 (N=757)	80 mg 1 日 1 回 (N=1279)	(N=1277)
肝機能検査異常	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
悪心	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
関節痛	0%	1.1%	0.7%	0.7%
発疹	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

*アロプリノール投与被験者は腎機能障害の程度に基づき、10 名が 100 mg、145 名が 200 mg 及び 1122 名が 300 mg 投与を受けた。

投与中止に至った最も一般的な副作用は肝機能検査異常で、ULORIC 40 mg 投与群で 1.8%、ULORIC 80 mg 投与群で 1.2%及びアロプリノール投与群で 0.9%であった。

表 1 の副作用の他、ULORIC 投与群の 1%を超える被験者に浮動性めまいを認めたが、プラセボ群との差は 0.5%を超えなかった。

一般的でない副作用

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験で、被験者の1%未満に認められ、ULORIC を40 mg～240 mg の範囲で投与された被験者の2名以上に認められた副作用は以下の通りである。一覧には、警告及び使用上の注意にある器官系関連の副作用（被験者の1%未満）も含まれる。

血液及びリンパ系障害：貧血、特発性血小板減少性紫斑病、白血球増加症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、脾腫、血小板減少症

心臓障害：狭心症、心房細動、心房粗動、心雑音、心電図異常、動悸、洞性徐脈、頻脈

耳および迷路障害：難聴、耳鳴、回転性めまい

眼障害：霧視

胃腸障害：腹部膨満、腹痛、便秘、口内乾燥、消化不良、鼓腸、排便回数増加、胃炎、胃食道逆流性疾患、胃腸不快感、歯肉痛、吐血、胃酸過多、血便排泄、口腔内潰瘍、膵炎、消化性潰瘍、嘔吐

全身障害及び投与局所様態：無力症、胸痛、胸部不快感、浮腫、疲労、異常感、歩行障害、インフルエンザ様症候群、腫瘍、疼痛、口渇

肝胆道系障害：胆石症及び胆嚢炎、脂肪肝、肝炎、肝腫大

免疫系障害：過敏症

感染症及び寄生虫症：带状疱疹

処置合併症：挫傷

代謝及び栄養障害：食欲不振、食欲減退、食欲亢進、脱水、糖尿病、高コレステロール血症、高血糖、高脂血症、高トリグリセリド血症、低カリウム血症、体重減少、体重増加

筋骨格系及び結合組織障害：関節炎、関節硬直、関節腫脹、筋痙縮、筋攣縮、筋緊張、筋力低下、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛

神経系障害：味覚変化、平衡障害、脳血管発作、ギラン・バレー症候群、頭痛、不全片麻痺、感覚鈍磨、臭覚減退、ラクナ梗塞、嗜眠、精神的機能障害、片頭痛、錯感覚、傾眠、一過性脳虚血発作、振戦

精神障害：激越、不安、うつ病、不眠症、易刺激性、リビドー減退、神経過敏、パニック発作、人格変化

腎及び尿路障害：血尿、腎結石症、頻尿、蛋白尿、腎不全、腎機能不全、尿意切迫、失禁

生殖系及び乳房障害：乳房痛、勃起機能不全、女性化乳房

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：気管支炎、咳嗽、呼吸困難、鼻出血、鼻乾燥、副鼻腔分泌過多、咽頭浮腫、気道うつ血、くしゃみ、咽喉刺激感、上気道感染

皮膚及び皮下組織障害：脱毛症、血管浮腫、皮膚炎、皮膚描記症、斑状出血、湿疹、毛髪変色、毛髪成長異常、多汗症、皮膚剥離、点状出血、光線過敏症、そう痒症、紫斑、皮膚変色／色素沈着変化、皮膚病変、皮膚異常臭、蕁麻疹

血管障害：潮紅、ほてり、高血圧、低血圧

臨床検査: 活性化部分トロンボプラスチン時間延長、クレアチン増加、重炭酸塩減少、ナトリウム増加、EEG 異常、ブドウ糖増加、コレステロール増加、トリグリセリド増加、アミラーゼ増加、カリウム増加、TSH 増加、血小板数減少、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、MCV 増加、RBC 減少、クレアチニン増加、血中尿素増加、血中尿素窒素／クレアチニン比増加、クレアチニンホスホキナーゼ (CPK) 増加、アルカリホスファターゼ増加、LDH 増加、PSA 増加、尿量増加、尿量減少、リンパ球数減少、好中球数減少、WBC 増加、WBC 減少、凝固検査異常、低比重リポ蛋白 (LDL) 増加、プロトロンビン時間延長、尿円柱、尿中白血球陽性、尿蛋白陽性

心血管系の安全性

無作為化対照試験及び長期延長試験において、心血管系イベント及び死亡を APTC (Anti-Platelet Trialists' Collaborations、抗血小板療法トライアルを解析対象とする組織) による所定の評価項目 (心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞及び非致死の脳卒中) のいずれかに分類した。第 III 相無作為化対照試験では、1 年間の曝露患者 100 名当たりの APTC 事象の発現率は、プラセボ群で 0 (95%信頼区間 0.00～6.16)、ULORIC 40 mg で 0 (95%信頼区間 0.00～1.08)、ULORIC 80 mg で 1.09 (95%信頼区間 0.44～2.24) 及びアロプリノールで 0.60 (95%信頼区間 0.16～1.53) であった。

長期延長試験では、APTC 事象の発現率は ULORIC 80 mg で 0.97 (95%信頼区間 0.57～1.56)、アロプリノールで 0.58 (95%信頼区間 0.02～3.24) であった。

総じて、ULORIC 投与群ではアロプリノール投与群より APTC 事象の発現率が高かった。ULORIC との因果関係は確立されていない。心筋梗塞 (MI) 及び脳卒中の徴候並びに症状のモニタリングを行うこと。

6.2 市販後成績

ULORIC の承認後使用において副作用が特定されている。これらの副作用は、サイズの不明な集団からの自発的報告であるため、必ずしも、常に発生頻度を推定したり、因果関係を確立したりできるわけではない。

肝胆道系障害: 肝不全 (致死を含む)、黄疸、重篤な肝機能検査結果異常、肝障害

免疫系障害: アナフィラキシー、アナフィラキシー反応

筋骨格系及び結合組織障害: 横紋筋融解症

精神障害: 攻撃的な思考を含む精神病性行動

腎及び尿路障害: 尿細管間質性腎炎

皮膚及び皮下組織障害: 全身性発疹、スティーブンスジョンソン症候群、過敏性皮膚反応

7 相互作用

7.1 キサンチンオキシダーゼにより代謝される薬剤

ULORIC はキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤である。健康な被験者を対象とした薬物相互作用試験に基づき、フェブキソスタットはヒトにおいてテオフィリン (XO の基質) の代謝を変更する [臨床薬理 (12.3) を参照]。したがって、ULORIC のテオフィリンとの併用投与は慎重に行うこと。

ULORIC と XO により代謝される他薬剤 (例：メルカプトプリンおよびアザチオプリン) との薬物相互作用試験は実施されていない。ULORIC による XO 阻害により、これらの血漿中濃度が上昇し、毒性を生じる場合がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。ULORIC は、アザチオプリンまたはメルカプトプリンによる治療を受けている患者において禁忌とされている [禁忌 (4) 参照]。

7.2 細胞毒性化学療法薬

ULORIC と、細胞毒性化学療法薬との相互作用試験は実施されていない。細胞毒性化学療法実施中の ULORIC 投与の安全性に関するデータは得られていない。

7.3 in vivo 相互作用試験

健康被験者対象の相互作用試験に基づき、ULORIC には、コルヒチン、ナプロキセン、インドメタシン、ヒドロクロロチアジド、ワーファリン又はデシプラミンとの間に臨床的に有意な相互作用はない [臨床薬理 (12.3) 参照]。したがって、ULORIC は上記薬剤と併用可能である。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーC： 妊婦を対象とした対象数が十分かつよくデザインされた比較対照試験は実施されていない。ULORIC は、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

器官形成期のラット及びウサギにフェブキソスタットを最大 48 mg/kg (同体表面積に対する 80 mg/日投与でのヒト血漿中曝露量の各々40 及び 51 倍) 経口投与した結果、催奇性は認められなかった。しかし、器官形成期及び授乳期を通じ、妊娠ラットに最大 48 mg/kg (80 mg/日でのヒト血漿中曝露量の 40 倍) を経口投与した結果、新生仔死亡率の上昇及び新生仔体重の増加抑制が認められた。

8.3 授乳婦への投与

フェブキソスタットはラット乳汁中に移行する。本剤がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため、ULORIC の授乳婦への投与は、慎重に実施すること。

8.4 小児への投与

18 歳以下の小児への投与の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

高齢者への投与時、用量調節は不要である。ULORIC の臨床試験における全被験者の 16%は 65 歳以上、4%は 75 歳以上であった。異なる年齢群被験者と比較したところ、安全性又は有効性に臨床的に意味のある相違は認められなかったが、高齢であるほど感受性が高まる可能性は除外できない。高齢被験者（65 歳以上）への ULORIC 反復経口投与後のフェブキシostat の C_{max} 及び AUC₂₄ は、若年被験者（18～40 歳）と同等であった〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8.6 腎機能障害患者

軽度又は中等度の腎機能障害患者（Cl_{cr}30～89 mL/分）への投与時、用量調節は不要である。ULORIC の推奨開始用量は、40 mg 1 日 1 回である。40 mg を 2 週間投与後も sUA が 6 mg/dL 未満に達しない場合、ULORIC の 80 mg 投与が推奨される。

重度の腎機能障害患者（Cl_{cr} が 30 mL/分未満）への投与に関するデータは不十分であるため、これらの患者への投与は慎重に実施すること〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8.7 肝機能低下患者

軽度又は中等度の肝機能低下患者（Child-Pugh 分類クラス A 又は B）に対する投与では用量調節は不要である。重度の肝機能低下患者（Child-Pugh 分類クラス C）を対象とした試験は実施されていない。したがって、これらの患者への投与は慎重に行うこと〔臨床薬理 (12.3) 参照〕。

8.8 続発性高尿酸血症患者

続発性高尿酸血症患者（臓器移植レシピエントを含む）を対象とした投与に関する試験は実施されていない。ULORIC 投与は尿酸生成速度がきわめて高い患者（悪性疾患及びその治療、レッシュ・ナイハン症候群など）には望ましくない。まれに尿中キサンチン濃度が上昇し尿管沈着に至る場合がある。

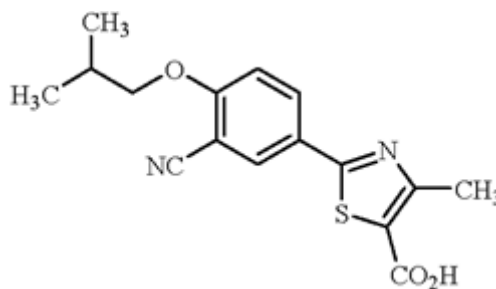
10 過量投与

健康被験者に ULORIC 300 mg までの用量を 1 日 1 回、7 日間投与を検討した結果、用量制限が必要となる毒性のエビデンスは認められなかった。臨床試験では ULORIC の過量投与の報告はなかった。過量投与患者に対しては、対症的及び支持的治療で対処すること。

11 組成・性状

ULORIC（フェブキシostat）は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤である。ULORIC の有効成分は、2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸であり、分子量は 316.38 である。化学式は C₁₆H₁₆N₂O₃S である。

化学構造式は以下の通りである。



フェブキソスタットは、非吸湿性、白色結晶性粉末で、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、エタノールにやや溶けにくく、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。融解範囲は 205℃ から 208℃ である。

ULORIC 経口錠剤は、有効成分であるフェブキソスタットを含有し、2 用量(40 mg 及び 80 mg)で入手可能である。添加物としてラクトース水和物、微結晶性セルロース、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、二酸化ケイ素及びステアリン酸マグネシウムを含有する。ULORIC 錠剤はオパドライ II（緑色）でコーティングされている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

キサンチンオキシダーゼ阻害剤である ULORIC は、血清尿酸値を低下させることにより治療効果を示す。ULORIC は治療濃度で、プリン及びピリミジン合成に関与する他の酵素及び代謝を阻害しないものと考えられる。

12.2 薬力学

尿酸及びキサンチン濃度への作用：健康被験者への ULORIC 投与により、24 時間平均血清中尿酸濃度が用量依存的に低下し、24 時間平均血清中キサンチン濃度が上昇した。また、総 1 日尿中尿酸排泄量が低下した。さらに総 1 日尿中キサンチン排泄量が増加した。24 時間平均血清中尿酸濃度の低下率は、40 mg 及び 80 mg の 1 日 1 回投与の曝露で 40%～55%であった。

心再分極に対する作用：QTc 間隔により評価する心再分極に対する ULORIC 投与効果を、健康正常被験者及び痛風患者を対象に検討した。最大 300 mg までの ULORIC を 1 日 1 回投与した結果、定常状態で QTc 間隔への影響は実証されなかった。

12.3 薬物動態

健康被験者に 10 mg～120 mg を単回及び反復投与した結果、フェブキソスタットの最大血漿中濃度（Cmax）及び AUC は用量比例的に増加した。治療量で 24 時間毎に投与したところ、蓄積は生じなかった。フェブキソスタットの見かけの平均最終消失半減期（t1/2）は、約 5～8 時間である。高尿酸血症及び痛風患者対象の集団薬物動態分析により推定したフェブキソスタットの薬物動態パラメータ値は、健康被験者の推定値と差がなかった。

吸収：放射標識フェブキソスタットの経口投与後の吸収率は、49%以上と推定された（尿中排泄された全放射エネルギーに基づく）。フェブキソスタットは投与 1～1.5 時間後に最大血漿中濃度に達した。1 日 1 回の 40 mg 及び 80 mg の反復経口投与後の C_{max} は各々、約 1.6 ± 0.6 µg/mL (N=30) 及び 2.6 ± 1.7 µg/mL (N=227) であった。フェブキソスタット錠剤投与後の絶対バイオアベイラビリティは検討されていない。

高脂肪食摂取を伴う 80 mg の 1 日 1 回投与の反復投与後、C_{max} は 49%低下、AUC は 18%低下した。しかし、血清尿酸濃度低下率に臨床的に意味のある変化は認めなかった（空腹時の 51%に対し食後 58%）。したがって ULORIC は食事を考慮することなく服用可能である。

水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム含有の制酸薬を、ULORIC 80 mg 単回投与と併用した場合、フェブキソスタットの吸収遅延（約 1 時間）を認め、C_{max} の 31%低下及び AUC_∞ の 15%低下を認めた。C_{max} より AUC の方が薬物効果との関連があり、AUC に認めた変化は臨床的に有意とは思われなかった。したがって、ULORIC は制酸薬使用を考慮することなく服用可能である。

分布：フェブキソスタットの見かけの定常状態平均分布容積（V_{ss}/F）は約 50L（CV 約 40%）であった。フェブキソスタットの血漿蛋白結合率は約 99.2%で（主にアルブミン）、40 mg 及び 80 mg 用量での濃度範囲で一定している。

代謝：フェブキソスタットは、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9 及び UGT2B7 などのウリジンニリン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）酵素による抱合並びに、CYP1A2、CYP2C8 及び CYP2C9 などのシトクロム P450（CYP）酵素並びに非 P450 酵素による酸化の両者を通して大幅に代謝される。フェブキソスタット代謝における各酵素のアイソフォームの相対的貢献度は不明である。イソブチル基の側鎖の酸化により、4 種の薬理学的活性のヒドロキシ代謝産物が生成され、これら代謝産物はすべて、フェブキソスタットよりきわめて低い量でヒト血漿中に生じる。

尿中及び糞便中では、フェブキソスタットのアシルグルクロニド代謝産物（投与量の約 35%）、酸化代謝産物 67M-1（投与量の約 10%）、67M-2（投与量の約 11%）、及び 67M-1 からの二次代謝産物である 67M-4（投与量の約 14%）が in vivo におけるフェブキソスタットの主要代謝産物と思われる。

排泄：フェブキソスタットは肝及び腎の両経路により排泄される。14C 標識フェブキソスタット 80 mg の経口投与後、未変化体フェブキソスタット（3%）、本薬のアシルグルクロニド（30%）、本薬の既知の酸化代謝物及び抱合体（13%）、並びにその他の不明の代謝産物（3%）として投与量の約 49%が尿中に排泄された。尿中排泄の他、投与量の約 45%が未変化体フェブキソスタット（12%）、本薬のアシルグルクロニド（1%）、既知の酸化代謝産物及び抱合体（25%）並びにその他の不明の代謝産物（7%）として糞便中に排泄された。

フェブキシスタットの見かけの平均最終消失半減期 ($t_{1/2}$) は、約 5～8 時間であった。

特別な集団

小児への投与: 18 歳以下の小児への本薬投与後の薬物動態の試験報告はない。

高齢者への投与: 高齢者 (65 歳以上) への ULORIC 反復経口投与後のフェブキシスタットの C_{max} 及び AUC 並びにその代謝産物は、若年被験者 (18～40 歳) と同様であった。さらに、血清尿酸値の低下率は高齢患者と若年患者間で差はなかった。高齢者への投与時、用量調節は不要である [特別な集団への投与 (8.5) 参照]。

腎機能障害患者: 軽度 (Cl_{cr} 50～80 mL/分)、中等度 (Cl_{cr} 30～49 mL/分)、又は重度 (Cl_{cr} 10～29 mL/分) の腎機能障害を有する被験者への ULORIC 80 mg の反復投与後におけるフェブキシスタットの C_{max} には、腎機能が正常 ($Cl_{cr} > 80$ mL/分) な被験者と比較して変化は認められなかった。腎機能障害被験者のフェブキシスタットの AUC 及び半減期は正常腎機能被験者より高かったが、3 段階の腎機能障害群間では値に差はなかった。腎機能障害被験者の平均フェブキシスタット AUC 値は、正常腎機能被験者より最高 1.8 倍高かった。3 種の活性代謝産物の平均 C_{max} 及び AUC は各々、2 倍及び 4 倍まで増加した。しかし、腎機能障害被験者の血清尿酸値低下率は、正常腎機能被験者と同等であった (正常腎機能群 58% vs 重度腎機能障害群 55%)。

軽度及び中等度腎機能障害患者への投与時に、用量調節は不要である [用法・用量 (2) 及び特別な集団への投与 (8.6) 参照]。ULORIC の推奨開始用量は、40 mg 1 日 1 回である。40 mg を 2 週間投与後も sUA が 6 mg/dL 未満に達しない場合、ULORIC の 80 mg 投与が推奨される。重度腎機能障害患者への投与に関するデータは不十分であるため、これらの患者への投与は慎重に実施すること [特別な集団への投与 (8.6) 参照]。

透析を実施中の末期腎機能障害患者に対する ULORIC 投与は検討されていない。

肝機能低下: 軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) 肝機能低下患者への ULORIC 80 mg 反復投与後、肝機能低下群の C_{max} 及び AUC₂₄ (総 AUC 及び非結合型の AUC) は正常肝機能群に比し、平均 20～30% の上昇を認めた。さらに、血清尿酸値低下率は各重症度の肝機能低下群間で同等であった (健康群 62%、軽度肝機能低下群 49%、中等度肝機能低下群 48%)。軽度又は中等度肝機能低下患者への投与時に、用量調節は不要である。重度肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類クラス C) への投与に関する試験は実施されていない。したがって、これらの患者への投与は慎重に行うこと [特別な集団への投与 (8.7) 参照]。

性別: ULORIC の反復経口投与後、フェブキシスタットの C_{max} 及び AUC₂₄ は男性より女性で各々、30% 及び 14% 高かった。しかし、体重について補正し

た C_{max} 及び AUC では男女間差を認めなかった。さらに、血清尿酸値低下率についても男女間で差はなかった。性別による用量調節は不要である。

人種：人種の違いによる作用を検討する特定の薬物動態試験は実施されていない。

薬物間相互作用

その他の薬物に対する ULORIC の影響

キサンチンオキシダーゼにより代謝される薬剤/アザチオプリン、メルカプトプリン及びテオフィリン：フェブキソスタットはキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤である。健康被験者を対象としたテオフィリン (XO の基質) の薬物動態に対する ULORIC の影響を評価した薬物相互作用試験では、フェブキソスタットのテオフィリンとの併用投与で、テオフィリンの主要代謝産物の 1 つである 1-メチルキサンチンの尿中排泄量に約 400 倍の増加が認められた。ヒトにおける 1-メチルキサンチンへの長期曝露の安全性については不明なため、フェブキソスタットをテオフィリンと併用投与する場合には慎重に行うこと。

ULORIC と XO により代謝される他薬剤 (例：メルカプトプリンおよびアザチオプリン) との薬物相互作用試験は実施されていない。ULORIC による XO 阻害により、上記薬物の血漿中濃度が上昇し、毒性を生じる可能性がある。

ULORIC は、アザチオプリンまたはメルカプトプリンによる治療を受けている患者において禁忌とされている [禁忌 (4) 及び薬物相互作用 (7) 参照]。

アザチオプリン及びメルカプトプリンは 3 種の主要代謝経路を通じ代謝されるが、そのうちの 하나가 XO により代謝される。ULORIC とアザチオプリン及びメルカプトプリンとの相互作用試験は実施されていないが、アロプリノール [キサンチンオキシダーゼ阻害剤] とアザチオプリン又はメルカプトプリンの併用投与により、上記薬物の血漿中濃度が大幅に上昇するとの報告がある。ULORIC はキサンチンオキシダーゼ阻害剤であるため、アザチオプリン及びメルカプトプリンの XO 媒介の代謝を阻害し、アザチオプリン又はメルカプトプリンの血漿中濃度を上昇させ、重度の毒性を生じさせる可能性がある。

P450 により代謝される薬剤： *in vitro* 試験により、フェブキソスタットは臨床的に意味のある濃度で P450 酵素 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6 又は 3A4) を阻害せず、また CYP1A2、2B6、2C9、2C19 又は 3A4 を誘発しないことが明らかにされている。このように、ULORIC と、上記 CYP 酵素により代謝される薬剤との間に薬物動態相互作用があるとは思われない。

その他の薬物の ULORIC に対する影響

フェブキソスタットは複数の代謝酵素による抱合及び酸化により代謝される。各酵素のアイソフォームの相対的貢献度は不明である。特定酵素のアイソフォームを阻害又は誘発する薬剤と ULORIC との相互作用は一般に生じるとは考えられない。

in vivo 相互作用試験

テオフィリン： ULORIC との併用投与時に、テオフィリンの用量調節は不要である。ULORIC（80 mg の 1 日 1 回投与）とテオフィリンの併用投与では、テオフィリンの C_{max} 及び AUC が各々、6%及び 6.5%増加した。これらの変化に統計学的有意性は認められなかった。しかし、試験では、ULORIC による XO の阻害に起因する 1-メチルキサンチン（テオフィリンの主要代謝産物の 1 つ）の尿中排泄量に約 400 倍の増加も認められた。これまでに、1-メチルキサンチンへの長期曝露の安全性は評価されていない。ULORIC とテオフィリンの併用投与の判断では、これについても考慮すべきである。

コルヒチン： ULORIC 及びコルヒチンを併用投与する場合、いずれの薬剤の用量調節も不要である。ULORIC（40 mg1 日 1 回）とコルヒチン（0.6 mg1 日 2 回）の併用により、フェブキソスタットの C_{max} が 12%、AUC₂₄ が 7%上昇した。さらに、コルヒチン（0.6 mg1 日 2 回）と ULORIC（120 mg1 日 1 回）の併用により、午前及び午後の投与ともにコルヒチンの C_{max} 又は AUC が 11%未満の変化を示した。上記変化は臨床的に意味があるとはみなされなかった。

ナプロキセン： ULORIC とナプロキセンを併用投与する場合、いずれの薬剤の用量調節も不要である。ULORIC（80 mg1 日 1 回）とナプロキセン（500 mg1 日 2 回）の併用によりフェブキソスタットの C_{max} の 28%増加及び AUC の 40%増加を認めた。上記増加は臨床的に意味があるとはみなされなかった。さらに、ナプロキセンの C_{max} 又は AUC は有意な変化を示さなかった（2%未満）。

インドメタシン： ULORIC とインドメタシンを併用投与する場合、いずれの薬剤の用量調節も不要である。ULORIC（80 mg1 日 1 回）とインドメタシン（50 mg1 日 2 回）の併用投与で、フェブキソスタット又はインドメタシンの C_{max} 又は AUC に有意な変化は認められなかった（7%未満）。

ヒドロクロチアジド： ULORIC とヒドロクロチアジドを併用投与する場合、ULORIC の用量調節は不要である。ULORIC（80 mg）とヒドロクロチアジド（50 mg）の併用投与で、フェブキソスタットの C_{max} 又は AUC に臨床的に有意な変化は認められず（4%未満）、血清尿酸値は大幅な影響を受けなかった。

ワーファリン： ワーファリンを ULORIC と併用投与する場合、ワーファリンの用量調節は不要である。健康被験者への ULORIC（80 mg1 日 1 回）とワーファリンの併用投与で、ワーファリンの薬物動態への影響はみられなかった。INR 及び第 VII 因子活性も ULORIC との併用による影響を受けなかった。

デシプラミン： CYP2D6 により代謝される薬剤（デシプラミンなど）と ULORIC を併用投与する場合、用量調節は不要と思われる。フェブキソスタットは in vitro 及び in vivo で CYP2D6 を僅かに阻害することが認められている。ULORIC（120 mg1 日 1 回）とデシプラミン（25 mg）の併用で、デシプラミンの 2-ヒドロキシデシプラミンへの代謝比率（AUC に基づく）の 17%低下と関連して、デシプラミンの C_{max}（16%）及び AUC（22%）が増加した。

13 非臨床毒性

13.1 発癌性、変異原性、生殖能力への影響

発癌性：F344 ラット及び B6C3F1 マウス対象の 2 年発癌性試験を実施した。雄ラット及び雌マウスで各々、24 mg/kg（ヒト最大推奨用量 80 mg/日でのヒト血漿中曝露量の 25 倍）及び 18.75 mg/kg（80 mg/日でのヒト血漿中曝露量の 12.5 倍）の投与後、膀胱の移行上皮乳頭腫及び移行上皮がんの増加を認めた。膀胱の新生物は、腎及び膀胱の結石形成から二次的に生じたものである。

変異原性：チャイニーズハムスター肺線維芽細胞株を用いた染色体異常試験で、フェブキシostat は、in vitro 代謝活性化あり又はなしで陽性の変異反応を示した。フェブキシostat は in vitro 試験（エームス試験、ヒト末梢リンパ細胞を用いた染色体異常試験及び L5178Y マウスリンパ腫細胞株）及び in vivo 試験（マウス小核試験、ラット不定期 DNA 合成試験及びラット骨髓細胞）で陰性であった。

妊孕性低下：フェブキシostat の 48 mg/kg/日（80 mg/日投与のヒト血漿中曝露量の約 35 倍）までの経口投与では、雌雄ラットの妊孕性及び生殖能力に対する影響は認められなかった。

13.2 動物毒性

ビーグル犬を用いた 12 ヶ月毒性試験において、15 mg/kg（80 mg/日でのヒト血漿中曝露量の約 80 倍）投与後に腎でのキサンチン結晶沈着及び結石が認められた。ラットを用いた 6 ヶ月試験においても 48 mg/kg（80 mg/日でのヒト血漿中曝露量の約 35 倍）でキサンチン結晶沈着による結石形成という同様の影響が認められた。

14 臨床試験

高尿酸血症治療の目標は、血清尿酸値を 6 mg/dL 未満に低下させることであり、この目標値が痛風の治療に適切なものとして確立されている。

14.1 痛風における高尿酸血症の管理

高尿酸血症及び痛風患者を対象とした 3 つの無作為化二重盲検比較対照試験で、ULORIC の有効性が示された。ベースラインの血清尿酸値 8 mg/dL 以上を高尿酸血症と定義した。

第 1 試験で、患者は、ULORIC 40 mg1 日 1 回、ULORIC 80 mg1 日 1 回又はアロプリノール投与（クレアチニン・クリアランス（Clcr）推定値 60 mL/分以上の患者では 300 mg1 日 1 回、又は Clcr 推定値が 30 mL/分以上及び 59 mL/分以下の患者では 200 mg1 日 1 回）に無作為に割り付けられた。第 1 試験の試験期間は 6 ヶ月とした。

第 2 試験で、患者は、プラセボ、ULORIC 80 mg1 日 1 回、ULORIC 120 mg1 日 1 回、ULORIC 240 mg1 日 1 回又はアロプリノール投与（ベースライン血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL 以下の患者では 300 mg1 日 1 回又はベースライン血清

中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2 mg/dL 以下の患者では 100 mg1 日 1 回) に無作為に割り付けられた。第 2 試験の試験期間は 6 ヶ月とした。

第 3 試験で、患者は、ULORIC 80 mg1 日 1 回、ULORIC 120 mg1 日 1 回又はアロプリノール 300 mg1 日 1 回投与に無作為に割り付けられた。第 2 試験及び第 3 試験を完了した被験者を 3 年以上の ULORIC 投与を行う第 3 相長期延長試験への登録適格者とした。

全 3 試験で、被験者は痛風発作予防のため、ナプロキセン 250 mg1 日 2 回又はコルヒチン 0.6 mg1 日 1 回又は 2 回投与を受けた。第 1 試験では予防期間を 6 ヶ月とし、第 2 及び第 3 試験では予防期間を 8 週とした。

患者をプラセボ、ULORIC 40 mg1 日 1 回、ULORIC 80 mg1 日 1 回又は ULORIC 120 mg1 日 1 回投与のいずれかに無作為割付する 4 週間用量反応試験で、ULORIC の有効性を評価した。本試験を完了した被験者を、5 年までの ULORIC 投与を行う長期延長試験への登録適格者とした。

上記試験の患者は、ULORIC 使用対象となる患者集団を代表するものであった。

上記試験登録被験者の人口動態及びベースライン特性の概要を表 2 に示す。

表 2：第 1、2、及び 3 試験の患者の人口動態及びベースライン特性	
男性	95%
人種：白人種	80%
アフリカ系米国人	10%
民族：ヒスパニック又はラテン系	7%
飲酒癖あり	67%
軽度から中等度の腎機能低下 (推定 Clcr が 90 mL/分未満の割合)	59%
高血圧既往歴	49%
高脂血症既往歴	38%
BMI ≥ 30 kg/m ²	63%
BMI 指数	33 kg/m ²
ベースライン sUA が 10 mg/dL 以上	36%
平均ベースライン sUA	9.7 mg/dL
前年に痛風発作経験あり	85%

最終来院時に血清尿酸値が 6 mg/dL 未満：最終来院時における血清尿酸値の 6 mg/dL 未満への低下については、ULORIC 80 mg 投与の方がアロプリノール投与よりも優れていた。ULORIC 40 mg1 日 1 回投与ではアロプリノールと差を認めなかったが、最終来院時に血清尿酸値を 6 mg/dL 未満に低下させる効果が認められた (表 3)。

表 3：最終来院時に血清尿酸値 6 mg/dL 未満への低下を認めた患者の割合						
試験*	ULORIC 40 mg 1 日 1 回	ULORIC 80 mg 1 日 1 回	アロプリ ノール	プラセボ	割合の差 (95%信頼区間)	
					ULORIC 40 mg vs アロプリ ノール	ULORIC 80 mg vs アロプリ ノール
第 1 試験 (6 ヶ月) (N=2268)	45%	67%	42%		3%(-2%, 8%)	45%(20%, 30%)
第 2 試験 (6 ヶ月) (N=643)		72%	39%	1%		33%(26%, 42%)
第 3 試験 (12 ヶ月) (N=491)		74%	36%			38%(30%, 46%)

*多数の患者がプラセボ群より実薬投与群に無作為化割付された第 2 試験を除き、無作為化は投与群間でバランスがとれていた。

ULORIC 80 mg の投与患者の 76%で、6 mg/dL 未満への血清尿酸値低下が第 2 週来院時まで認められた。これらの患者の 83%において、投与期間を通じ、平均血清尿酸値 6 mg/dL 以下が維持された。

全投与群で、最終来院時に目標である 6 mg/dL 未満までの血清尿酸値低下を達成した患者は、ベースライン血清尿酸値が高値（10 mg/dL 以上）の患者及び／又は痛風結節を有する患者においては少ないことが示された。しかし、ULORIC 80 mg 投与群では ULORIC 40 mg 投与群又はアロプリノール投与群より、血清尿酸値 6 mg/dL 未満への達成の割合が高かった。

第 1 試験では、軽度から中等度の腎機能障害患者（ベースライン Clcr 推定値が 90 mL/分未満）における有効性を評価した。この患者亜集団での結果を表 4 に示す。

表 4：軽度から中等度の腎機能障害患者で 最終来院時に血清尿酸値が 6 mg/dL 未満に達した患者の割合				
ULORIC 40 mg 1 日 1 回 (N=479)	ULORIC 80 mg 1 日 1 回 (N=503)	アロプリ ノール* 300 mg 1 日 1 回 (N=501)	割合の差 (95%信頼区間)	
			ULORIC 40 mg vs アロプリノール	ULORIC 80 mg vs アロプリノール
50%	72%	42%	7%(1%, 14%)	50%(23%, 35%)

*推定 Clcr 値が 30 mL/分以上かつ Clcr 値が 59mL/分以下のアロプリノール患者 (n=145) には、200 mg が 1 日 1 回投与された。

16 供給方法／貯法及び取り扱い

ULORIC 40 mg 錠剤は、薄緑色から緑色の丸型で、片側に「TAP」、反対側に「40」と刻印されており、下記のように供給される。

NDC 番号	サイズ
64764-918-11	病院用服用単位 100 錠入りパック
64764-918-30	30 錠入りボトル
64764-918-90	90 錠入りボトル
64764-918-18	500 錠入りボトル

ULORIC 80 mg 錠剤は、薄緑色から緑色のティアドロップ型で、片側に「TAP」、反対側に「80」と刻印されており、下記のように供給される。

NDC 番号	サイズ
64764-677-11	病院用服用単位 100 錠入りパック
64764-677-30	30 錠入りボトル
64764-677-13	100 錠入りボトル
64764-677-19	1000 錠入りボトル

遮光すること。25℃ (77°F) で保管すること（許容範囲は 15～30℃ (59～86°F) [米国薬局方 (USP) 室温管理を参照]。

17 患者への医薬品情報

FDA 認可患者向けラベル（患者向け情報）

17.1 一般情報

患者に対し、ULORIC により可能な有益性及びリスクについて助言すること。

患者に対し、ULORIC 投与開始後に痛風発作、肝酵素上昇及び有害な心血管系イベントが生じる可能性があることを伝達しなければならない。

痛風発作に対して、NSAID 又はコルヒチン併用による予防を考慮する。患者に対し、発作を示唆する発疹、胸痛、息切れ又は神経症状を認めた場合、担当の医療従事者に知らせるよう指示すること。

患者に対し、現在 ULORIC と併用する他の薬剤（一般用医薬品を含む）がある場合はいずれも担当の医療従事者に知らせるよう指示すること。

患者向け情報

ULORIC (Ū-'lor-ik)

(フェブキソスタット) 錠剤

ULORIC の服用を開始する前及び本剤を補充する毎に、本患者向け情報を読んで下さい。新たな情報が加わる場合があります。本情報により、貴方の医学的状況又は治療について担当の医療従事者と相談する必要がなくなるわけではありません。

ULORIC とはどのような薬か?

ULORIC はキサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害剤と呼ばれる処方薬で、痛風をもつ成人の血中尿酸値を低下させるために使用します。

18 歳以下の小児に対する ULORIC 投与の安全性及び有効性は明らかにされていません。

ULORIC を服用すべきでない患者とは?

下記の場合、本剤を服用してはいけません。

- ・アザチオプリン (Azasan、Imuran) を服用している場合
- ・メルカプトプリン (Purinethol) を服用している場合

18 歳以下の小児に対する ULORIC 投与の安全性及び有効性は明らかにされていません。

本剤使用前に医療従事者に伝えるべき事は何か?

本剤投与前に、下記事項に該当する貴方の医学的状況をすべて、担当の医療従事者に知らせること。

- ・肝臓又は腎臓に問題がある。
- ・心疾患又は脳卒中の既往がある。
- ・妊娠中又は妊娠予定。本剤は胎児に有害か否か不明です。妊娠中又は妊娠予定の場合、医療従事者と相談すること。
- ・授乳婦である、又は授乳することを計画している場合。本剤は乳汁中に移行するか否か不明です。授乳中に本剤を服用すべきか否か、貴方と担当の医療従事者で決定すること。

処方薬及び非処方薬、ビタミン剤及びハーブ系サプリメントなど、服用中の薬剤をすべて医療従事者に伝えること。本剤が他の薬剤の作用に影響したり、他の薬剤が本剤の作用に影響したりする場合があります。

服用中の薬剤について知っておくこと。服用薬剤の一覧を保持し、新規薬剤を使用する場合、担当の医療従事者及び薬剤師にその一覧を提示すること。

本剤はどのように服用するのか?

- ・医療従事者の指示通りに本剤を服用すること。
- ・本剤は空腹時でも食後でも服用できます。
- ・本剤は制酸薬と併用できます。
- ・本剤を服用開始すると発作を呈する場合があります。発作があっても本剤服用を中止しないで下さい。担当の医療従事者が痛風発作予防のため他の薬剤を処方します。
- ・担当の医療従事者は、貴方が本剤服用中に一定の検査を行う場合があります。

本剤投与で生じる可能性のある副作用は何か？

心臓に関する問題。臨床試験では、少数例の心臓発作、脳卒中及び心臓関連の死亡が認められています。本剤がこれらの事象の原因か否かは明らかではありません。

本剤には以下のような一般的副作用があります。

- ・ 肝臓の問題
- ・ 悪心
- ・ 痛風発作
- ・ 関節痛
- ・ 発疹

発疹などの気になる、又は消失しない副作用がある場合には、担当の医療従事者に相談して下さい。そうした事象はすべてが本剤の副作用であるとは限りません。詳細については、担当の医療従事者か薬剤師に相談して下さい。

副作用に関する医学的助言については、担当医師に電話して下さい。副作用は、FDA (1-800-FDA-1088) に報告することができます。

本剤はどのように保存すべきか？

本剤は、15～30℃（59～86°F）で保存すること。

本剤は、遮光下で保存すること。

本剤及び全医薬品は、小児の手に届かない場所に保存すること。

本剤の安全性及び有効性に関する一般的情報

医薬品は患者向け情報パンフレットに挙げられた目的以外の目的で処方される場合があります。本剤を処方されなかった条件で使用しないで下さい。症状が同じであっても、本剤を他人に譲渡しないで下さい。有害作用が生じる場合があります。

本患者向け情報パンフレットには、本剤に関する最も重要な情報の概要が記載されています。本剤について詳細を知りたい場合、担当の医療従事者に相談して下さい。医療従事者用に記載された本剤に関する情報を担当の医療従事者又は薬剤師に要望することができます。詳細については www.uloric.com を閲覧又は 1-877-825-3327 に電話してください。

本剤の成分は何か？

有効成分：フェブキソスタット (Febuxostat)

添加物として、ラクトース一水和物、微結晶性セルロース、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、二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II（緑色）を含んでいます。

販売元：

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

Deerfield, IL 60015

改訂：2012 年 11 月

ULORIC は、米国特許商標局において登録された帝人ファーマ株式会社の登録商標であり、Takeda Pharmaceuticals America, Inc.の認可を受けて使用されています。

その他すべての商標は、各所有者に帰属します。

©2009, 2012 Takeda Pharmaceuticals America, Inc.

ULR015 R3

ADENURIC

欧州添付文書（原文）

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADENURIC 80 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 80 mg of febuxostat.

Excipient(s) with known effects:

Each tablet contains 76.50 mg of lactose (as monohydrate)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pale yellow to yellow, film-coated, capsule shaped tablets, engraved with “80” on one side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of chronic hyperuricaemia in conditions where urate deposition has already occurred (including a history, or presence of, tophus and/or gouty arthritis).

ADENURIC is indicated in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The recommended oral dose of ADENURIC is 80 mg once daily without regard to food. If serum uric acid is > 6 mg/dL (357 µmol/L) after 2-4 weeks, ADENURIC 120 mg once daily may be considered.

ADENURIC works sufficiently quickly to allow retesting of the serum uric acid after 2 weeks. The therapeutic target is to decrease and maintain serum uric acid below 6 mg/dL (357 µmol/L).

Gout flare prophylaxis of at least 6 months is recommended (see section 4.4).

Older people

No dose adjustment is required in the elderly (see section 5.2).

Renal impairment

The efficacy and safety have not been fully evaluated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min, see section 5.2).

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic impairment

The efficacy and safety of febuxostat has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C).

The recommended dose in patients with mild hepatic impairment is 80 mg. Limited information is available in patients with moderate hepatic impairment.

Paediatric population

The safety and the efficacy of ADENURIC in children aged below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use

ADENURIC should be taken by mouth and can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see also section 4.8).

4.4 Special warnings and precautions for use

Cardio-vascular disorders

Treatment with febuxostat in patients with ischaemic heart disease or congestive heart failure is not recommended.

A numerical greater incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events (defined endpoints from the Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) was observed in the febuxostat total group compared to the allopurinol group in the APEX and FACT studies (1.3 vs. 0.3 events per 100 Patient Years (PYs)), but not in the CONFIRMS study (see section 5.1 for detailed characteristics of the studies). The incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events in the combined Phase 3 studies (APEX, FACT and CONFIRMS studies) was 0.7 vs. 0.6 events per 100 PYs. In the long-term extension studies the incidences of investigator-reported APTC events were 1.2 and 0.6 events per 100 PYs for febuxostat and allopurinol, respectively. No statistically significant differences were found and no causal relationship with febuxostat was established. Identified risk factors among these patients were a medical history of atherosclerotic disease and/or myocardial infarction, or of congestive heart failure.

Medicinal product allergy / hypersensitivity

Rare reports of serious allergic/hypersensitivity reactions, including life-threatening Stevens-Johnson Syndrome, Toxic epidermal necrolysis and acute anaphylactic reaction/shock, have been collected in the post-marketing experience. In most cases, these reactions occurred during the first month of therapy with febuxostat. Some, but not all of these patients reported renal impairment and/or previous hypersensitivity to allopurinol. Severe hypersensitivity reactions, including Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) were associated with fever, haematological, renal or hepatic involvement in some cases.

Patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for symptoms of allergic/hypersensitivity reactions (see section 4.8). Febuxostat treatment should be immediately stopped if serious allergic/hypersensitivity reactions, including Stevens-Johnson Syndrome, occur since early withdrawal is associated with a better prognosis. If patient has developed allergic/hypersensitivity reactions including Stevens-Johnson Syndrome and acute anaphylactic reaction/shock, febuxostat must not be re-started in this patient at any time.

Acute gouty attacks (gout flare)

Febuxostat treatment should not be started until an acute attack of gout has completely subsided. Gout flares may occur during initiation of treatment due to changing serum uric acid levels resulting in mobilization of urate from tissue deposits (see section 4.8 and 5.1). At treatment initiation with febuxostat flare prophylaxis for at least 6 months with an NSAID or colchicine is recommended (see section 4.2).

If a gout flare occurs during febuxostat treatment, it should not be discontinued. The gout flare should be managed concurrently as appropriate for the individual patient. Continuous treatment with febuxostat decreases frequency and intensity of gout flares.

Xanthine deposition

In patients in whom the rate of urate formation is greatly increased (e.g. malignant disease and its treatment, Lesch-Nyhan syndrome) the absolute concentration of xanthine in urine could, in rare cases, rise sufficiently to allow deposition in the urinary tract. As there has been no experience with febuxostat, its use in these populations is not recommended.

Mercaptopurine/azathioprine

Febuxostat use is not recommended in patients concomitantly treated with mercaptopurine/azathioprine. Where the combination cannot be avoided patients should be closely monitored. A reduction of dosage of mercaptopurine or azathioprine is recommended in order to avoid possible haematological effects (see section 4.5).

Organ transplant recipients

As there has been no experience in organ transplant recipients, the use of febuxostat in such patients is not recommended (see section 5.1).

Theophylline

Co-administration of febuxostat 80 mg and theophylline 400mg single dose in healthy subjects showed absence of any pharmacokinetic interaction (see section 4.5). Febuxostat 80 mg can be used in patients concomitantly treated with theophylline without risk of increasing theophylline plasma levels. No data is available for febuxostat 120 mg.

Liver disorders

During the combined phase 3 clinical studies, mild liver function test abnormalities were observed in patients treated with febuxostat (5.0%). Liver function test is recommended prior to the initiation of therapy with febuxostat and periodically thereafter based on clinical judgment (see section 5.1).

Thyroid disorders

Increased TSH values (>5.5 $\mu\text{IU/mL}$) were observed in patients on long-term treatment with febuxostat (5.5%) in the long term open label extension studies. Caution is required when febuxostat is used in patients with alteration of thyroid function (see section 5.1).

Lactose

Febuxostat tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Mercaptopurine/azathioprine

On the basis of the mechanism of action of febuxostat on XO inhibition concomitant use is not recommended. Inhibition of XO by febuxostat may cause increased plasma concentrations of these drugs leading to toxicity (see section 4.4). Drug interaction studies of febuxostat with drugs that are metabolized by XO have not been performed.

Drug interaction studies of febuxostat with cytotoxic chemotherapy have not been conducted. No data is available regarding the safety of febuxostat during cytotoxic therapy.

Rosiglitazone/CYP2C8 substrates

Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2C8 in vitro. In a study in healthy subjects, coadministration of 120 mg febuxostat QD with a single 4 mg oral dose of rosiglitazone had no effect on the pharmacokinetics of rosiglitazone and its metabolite N-desmethyl rosiglitazone, indicating that febuxostat is not a CYP2C8 enzyme inhibitor in vivo. Thus, co-administration of febuxostat with rosiglitazone or other CYP2C8 substrates is not expected to require any dose adjustment for those compounds.

Theophylline

An interaction study in healthy subjects has been performed with febuxostat to evaluate whether the inhibition of XO may cause an increase in the theophylline circulating levels as reported with other XO inhibitors. The results of the study showed that the co-administration of febuxostat 80 mg QD with theophylline 400 mg single dose has no effect on the pharmacokinetics or safety of theophylline. Therefore no special caution is advised when febuxostat 80 mg and theophylline are given concomitantly. No data is available for febuxostat 120 mg.

Naproxen and other inhibitors of glucuronidation

Febuxostat metabolism depends on Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT) enzymes. Medicinal products that inhibit glucuronidation, such as NSAIDs and probenecid, could in theory affect the elimination of febuxostat. In healthy subjects concomitant use of febuxostat and naproxen 250 mg twice daily was associated with an increase in febuxostat exposure (C_{max} 28%, AUC 41% and $t_{1/2}$ 26%). In clinical studies the use of naproxen or other NSAIDs/Cox-2 inhibitors was not related to any clinically significant increase in adverse events.

Febuxostat can be co-administered with naproxen with no dose adjustment of febuxostat or naproxen being necessary.

Inducers of glucuronidation

Potent inducers of UGT enzymes might possibly lead to increased metabolism and decreased efficacy of febuxostat. Monitoring of serum uric acid is therefore recommended 1-2 weeks after start of treatment with a potent inducer of glucuronidation. Conversely, cessation of treatment of an inducer might lead to increased plasma levels of febuxostat.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat can be co-administered with colchicine or indomethacin with no dose adjustment of febuxostat or the co-administered active substance being necessary.

No dose adjustment is necessary for febuxostat when administered with hydrochlorothiazide.

No dose adjustment is necessary for warfarin when administered with febuxostat. Administration of febuxostat (80 mg or 120 mg once daily) with warfarin had no effect on the pharmacokinetics of warfarin in healthy subjects. INR and Factor VII activity were also not affected by the co-administration of febuxostat.

Desipramine/CYP2D6 substrates

Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2D6 *in vitro*. In a study in healthy subjects, 120 mg ADENURIC QD resulted in a mean 22% increase in AUC of desipramine, a CYP2D6 substrate indicating a potential weak inhibitory effect of febuxostat on the CYP2D6 enzyme *in vivo*. Thus, co-administration of febuxostat with other CYP2D6 substrates is not expected to require any dose adjustment for those compounds.

Antacids

Concomitant ingestion of an antacid containing magnesium hydroxide and aluminium hydroxide has been shown to delay absorption of febuxostat (approximately 1 hour) and to cause a 32% decrease in C_{max} , but no significant change in AUC was observed. Therefore, febuxostat may be taken without regard to antacid use.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a very limited number of exposed pregnancies have not indicated any adverse effects of febuxostat on pregnancy or on the health of the foetus/new born child. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development or parturition (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Febuxostat should not be used during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether febuxostat is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of this active substance in breast milk and an impaired development of suckling pups. A risk to a suckling infant cannot be excluded. Febuxostat should not be used while breastfeeding.

Fertility

In animals, reproduction studies up to 48 mg/kg/day showed no dose-dependent adverse effects on fertility (see section 5.3). The effect of ADENURIC on human fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Somnolence, dizziness, paraesthesia and blurred vision have been reported with the use of Febuxostat. Patients should exercise caution before driving, using machinery or participating in dangerous activities until they are reasonably certain that ADENURIC does not adversely affect performance.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in clinical trials (4,072 subjects treated at least with a dose from 10 mg to 300 mg) and post-marketing experience are gout flares, liver function abnormalities, diarrhoea, nausea, headache, rash and oedema. These adverse reactions were mostly mild or moderate in severity. Rare serious hypersensitivity reactions to febuxostat, some of which were associated to systemic symptoms, have occurred in the post-marketing experience.

Tabulated list of adverse reactions

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) adverse reactions occurring in patients treated with febuxostat are listed below.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions in combined phase 3, long-term extension studies and post-marketing experience

Blood and lymphatic system disorders	<u>Rare</u> Pancytopenia, thrombocytopenia
Immune system disorders	<u>Rare</u> Anaphylactic reaction*, drug hypersensitivity*
Endocrine disorders	<u>Uncommon</u> Blood thyroid stimulating hormone increased
Eye disorders	<u>Rare</u> Blurred vision
Metabolism and nutrition disorders	<u>Common***</u> Gout flares <u>Uncommon</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, decrease appetite, weight increase <u>Rare</u> Weight decrease, increase appetite, anorexia
Psychiatric disorders	<u>Uncommon</u> Libido decreased, insomnia <u>Rare</u> Nervousness
Nervous system disorders	<u>Common</u> Headache <u>Uncommon</u> Dizziness, paraesthesia, hemiparesis, somnolence, altered taste, hypoaesthesia, hyposmia

Ear and labyrinth disorders	<u>Rare</u> Tinnitus
Cardiac disorders	<u>Uncommon</u> Atrial fibrillation, palpitations, ECG abnormal
Vascular disorders	<u>Uncommon</u> Hypertension, flushing, hot flush
Respiratory system disorders	<u>Uncommon</u> Dyspnoea, bronchitis, upper respiratory tract infection, cough
Gastrointestinal disorders	<u>Common</u> Diarrhoea**, nausea <u>Uncommon:</u> Abdominal pain, abdominal distension, gastro-oesophageal reflux disease, vomiting, dry mouth, dyspepsia, constipation, frequent stools, flatulence, gastrointestinal discomfort <u>Rare</u> Pancreatitis, mouth ulceration
Hepato-biliary disorders	<u>Common</u> Liver function abnormalities** <u>Uncommon</u> Cholelithiasis <u>Rare</u> Hepatitis, jaundice*, liver injury*
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Common</u> Rash (including various types of rash reported with lower frequencies, see below) <u>Uncommon</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, skin discolouration, skin lesion, petechiae, rash macular, rash maculopapular, rash papular <u>Rare</u> Toxic epidermal necrolysis*, Stevens-Johnson Syndrome*, angioedema*, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, generalized rash (serious)*, erythema, exfoliative rash, rash follicular, rash vesicular, rash pustular, rash pruritic*, rash erythematous, rash morbilliform, alopecia, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Uncommon</u> Arthralgia, arthritis, myalgia, musculoskeletal pain, muscle weakness, muscle spasm, muscle tightness, bursitis <u>Rare</u> Rhabdomyolysis*, joint stiffness, musculoskeletal stiffness
Renal and urinary disorders	<u>Uncommon</u> Renal failure, nephrolithiasis, haematuria, pollakiuria, proteinuria <u>Rare</u> Tubulointerstitial nephritis*, micturition urgency
Reproductive system and breast disorder	<u>Uncommon</u> Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions	<u>Common</u> Oedema <u>Uncommon</u> Fatigue, chest pain, chest discomfort <u>Rare</u> Thirst
Investigations	<u>Uncommon</u> Blood amylase increase, platelet count decrease, WBC decrease, lymphocyte count decrease, blood creatine increase, blood creatinine increase, haemoglobin decrease, blood urea increase, blood triglycerides increase, blood cholesterol increase, haematocrit decrease, blood lactate dehydrogenase increased,

	blood potassium increase <u>Rare</u> Blood glucose increase, activated partial thromboplastin time prolonged, red blood cell count decrease, blood alkaline phosphatase increase
--	--

* Adverse reactions coming from post-marketing experience

** Treatment-emergent non-infective diarrhoea and abnormal liver function tests in the combined Phase 3 studies are more frequent in patients concomitantly treated with colchicine.

*** See section 5.1 for incidences of gout flares in the individual Phase 3 randomized controlled studies.

Description of selected adverse reactions

Rare serious hypersensitivity reactions to febuxostat, including Stevens-Johnson Syndrome, Toxic epidermal necrolysis and anaphylactic reaction/shock, have occurred in the post-marketing experience. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis are characterised by progressive skin rashes associated with blisters or mucosal lesions and eye irritation. Hypersensitivity reactions to febuxostat can be associated to the following symptoms: skin reactions characterised by infiltrated maculopapular eruption, generalised or exfoliative rashes, but also skin lesions, facial oedema, fever, haematologic abnormalities such as thrombocytopenia and eosinophilia, and single or multiple organ involvement (liver and kidney including tubulointerstitial nephritis) (see section 4.4).

Gout flares were commonly observed soon after the start of treatment and during the first months. Thereafter, the frequency of gout flare decreases in a time-dependent manner. Gout flare prophylaxis is recommended (see section 4.2 and 4.4).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Patients with an overdose should be managed by symptomatic and supportive care.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antigout preparation, preparations inhibiting uric acid production, ATC code: M04AA03

Mechanism of action

Uric acid is the end product of purine metabolism in humans and is generated in the cascade of hypoxanthine → xanthine → uric acid. Both steps in the above transformations are catalyzed by xanthine oxidase (XO). Febuxostat is a 2-arylthiazole derivative that achieves its therapeutic effect of decreasing serum uric acid by selectively inhibiting XO. Febuxostat is a potent, non-purine selective inhibitor of XO (NP-SIXO) with an *in vitro* inhibition K_i value less than one nanomolar. Febuxostat has been shown to potently inhibit both the oxidized and reduced forms of XO. At therapeutic concentrations febuxostat does not inhibit other enzymes involved in purine or pyrimidine metabolism, namely, guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase or purine nucleoside phosphorylase.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of ADENURIC was demonstrated in three Phase 3 pivotal studies (the two pivotal APEX and FACT studies, and the additional CONFIRMS study described below) that were conducted in 4101 patients with hyperuricaemia and gout. In each phase 3 pivotal study, ADENURIC demonstrated superior ability to lower and maintain serum uric acid levels compared to allopurinol. The primary efficacy endpoint in the APEX and FACT studies was the proportion of patients whose last 3 monthly serum uric acid levels were < 6.0 mg/dL (357 µmol/L). In the additional phase 3 CONFIRMS study, for which results became available after the marketing authorisation for ADENURIC was first issued, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients whose serum urate level was < 6.0 mg/dL at the final visit. No patients with organ transplant have been included in these studies (see section 4.2).

APEX Study: The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) was a Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, 28-week study. One thousand and seventy-two (1072) patients were randomized: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) or allopurinol (300 mg QD [n=258] for patients with a baseline serum creatinine ≤1.5 mg/dL or 100 mg QD [n=10] for patients with a baseline serum creatinine >1.5 mg/dL and ≤2.0 mg/dL). Two hundred and forty mg febuxostat (2 times the recommended highest dose) was used as a safety evaluation dose.

The APEX study showed statistically significant superiority of both the ADENURIC 80 mg QD and the ADENURIC 120 mg QD treatment arms *versus* the conventionally used doses of allopurinol 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) treatment arm in reducing the sUA below 6 mg/dL (357 µmol/L) (see Table 2 and Figure 1).

FACT Study: The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) Study was a Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, 52-week study. Seven hundred sixty (760) patients were randomized: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251), or allopurinol 300 mg QD (n=253).

The FACT study showed the statistically significant superiority of both ADENURIC 80 mg and ADENURIC 120 mg QD treatment arms *versus* the conventionally used dose of allopurinol 300 mg treatment arm in reducing and maintaining sUA below 6 mg/dL (357 µmol/L).

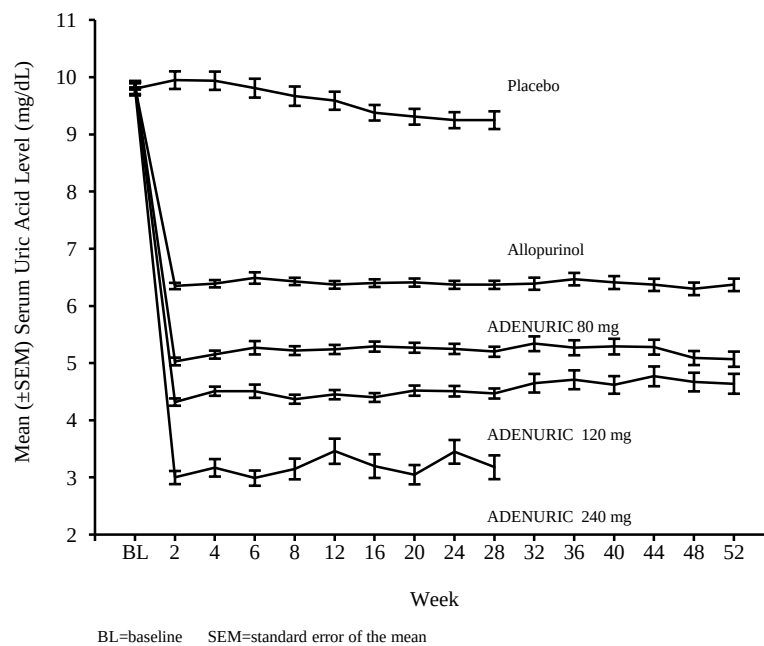
Table 2 summarises the primary efficacy endpoint results:

Table 2
Proportion of Patients with Serum Uric Acid Levels <6.0 mg/dL (357 µmol/L)
Last Three Monthly Visits

Study	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 weeks)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 weeks)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Combined Results	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ results from subjects receiving either 100 mg QD (n=10: patients with serum creatinine >1.5 and ≤2.0 mg/dL) or 300 mg QD (n=509) were pooled for analyses. * p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg			

The ability of ADENURIC to lower serum uric acid levels was prompt and persistent. Reduction in serum uric acid level to <6.0 mg/dL (357 µmol/L) was noted by the Week 2 visit and was maintained throughout treatment. The mean serum uric acid levels over time for each treatment group from the two pivotal Phase 3 studies are shown in Figure 1.

Figure 1 Mean Serum Uric Acid Levels in Combined Pivotal Phase 3 Studies



Note: 509 patients received allopurinol 300 mg QD; 10 patients with serum creatinine >1.5 and < 2.0 mg/dL were dosed with 100 mg QD. (10 patients out of 268 in APEX study). 240 mg febuxostat was used to evaluate the safety of febuxostat at twice the recommended highest dose.

CONFIRMS Study: The CONFIRMS study was a Phase 3, randomized, controlled, 26-week study to evaluate the safety and efficacy of febuxostat 40 mg and 80 mg, in comparison with allopurinol 300 mg or 200 mg, in patients with gout and hyperuricaemia. Two thousand and two hundred-sixty nine (2269) patients were randomized: ADENURIC 40 mg QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), or allopurinol 300/200 mg QD (n=756). At least 65% of the patients had mild-moderate renal impairment (with creatinine clearance of 30-89 mL/min). Prophylaxis against gout flares was obligatory over the 26-week period.

The proportion of patients with serum urate levels of < 6.0 mg/dL (357 µmol/L) at the final visit, was 45% for 40 mg febuxostat, 67% for febuxostat 80 mg and 42% for allopurinol 300/200 mg, respectively.

Primary endpoint in the sub-group of patients with renal impairment

The APEX Study evaluated efficacy in 40 patients with renal impairment (i.e., baseline serum creatinine > 1.5 mg/dL and ≤2.0 mg/dL). For renally impaired subjects who were randomized to allopurinol, the dose was capped at 100 mg QD. ADENURIC achieved the primary efficacy endpoint in 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD), and 60% (240 mg QD) of patients compared to 0% in the allopurinol 100 mg QD and placebo groups.

There were no clinically significant differences in the percent decrease in serum uric acid concentration in healthy subjects irrespective of their renal function (58% in the normal renal function group and 55% in the severe renal dysfunction group).

An analysis in patients with gout and renal impairment was prospectively defined in the CONFIRMS study, and showed that febuxostat was significantly more efficacious in lowering serum urate levels to < 6 mg/dL compared to allopurinol 300 mg/200 mg in patients who had gout with mild to moderate renal impairment (65% of patients studied).

Primary endpoint in the sub group of patients with sUA $\geq$ 10 mg/dL

Approximately 40% of patients (combined APEX and FACT) had a baseline sUA of $\geq$ 10 mg/dL. In this subgroup ADENURIC achieved the primary efficacy endpoint (sUA < 6.0 mg/dL at the last 3 visits) in 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD), and 66% (240 mg QD) of patients compared to 9% in the allopurinol 300 mg/100 mg QD and 0 % in the placebo groups.

In the CONFIRMS study, the proportion of patients achieving the primary efficacy endpoint (sUA < 6.0 mg/dL at the final visit) for patients with a baseline serum urate level of $\geq$ 10 mg/dL treated with febuxostat 40 mg QD was 27% (66/249), with febuxostat 80 mg QD 49% (125/254) and with allopurinol 300 mg/200 mg QD 31% (72/230), respectively.

Clinical Outcomes: proportion of patients requiring treatment for a gout flare

APEX study: During the 8-week prophylaxis period, a greater proportion of subjects in the febuxostat 120 mg (36%) treatment group required treatment for gout flare compared to febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) and placebo (20%). Flares increased following the prophylaxis period and gradually decreased over time. Between 46% and 55% of subjects received treatment for gout flares from Week 8 and Week 28. Gout flares during the last 4 weeks of the study (Weeks 24-28) were observed in 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) and 20% (placebo) of subjects.

FACT study: During the 8-week prophylaxis period, a greater proportion of subjects in the febuxostat 120 mg (36%) treatment group required treatment for a gout flare compared to both the febuxostat 80 mg (22%) and allopurinol 300 mg (21%) treatment groups. After the 8-week prophylaxis period, the incidences of flares increased and gradually decreased over time (64% and 70% of subjects received treatment for gout flares from Week 8-52). Gout flares during the last 4 weeks of the study (Weeks 49-52) were observed in 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) and 11% (allopurinol 300 mg) of subjects.

The proportion of subjects requiring treatment for a gout flare (APEX and FACT Study) was numerically lower in the groups that achieved an average post-baseline serum urate level <6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL, or <4.0 mg/dL compared to the group that achieved an average post-baseline serum urate level $\geq$ 6.0 mg/dL during the last 32 weeks of the treatment period (Week 20-Week 24 to Week 49 - 52 intervals).

During the CONFIRMS study, the percentages of patients who required treatment for gout flares (Day 1 through Month 6) were 31% and 25% for the febuxostat 80 mg and allopurinol groups, respectively. No difference in the proportion of patients requiring treatment for gout flares was observed between the febuxostat 80 mg and 40 mg groups.

Long-term, open label extension Studies

EXCEL Study (C02-021): The Excel study was a three years Phase 3, open label, multicenter, randomised, allopurinol-controlled, safety extension study for patients who had completed the pivotal Phase 3 studies (APEX or FACT). A total of 1,086 patients were enrolled: ADENURIC 80 mg QD (n=649), Adenuric 120 mg QD (n=292) and allopurinol 300/100 mg QD (n=145). About 69 % of patients required no treatment change to achieve a final stable treatment. Patients who had 3 consecutive sUA levels >6.0 mg/dL were withdrawn.

Serum urate levels were maintained over time (i.e. 91% and 93% of patients on initial treatment with febuxostat 80 mg and 120 mg, respectively, had sUA <6 mg/dL at Month 36).

Three years data showed a decrease in the incidence of gout flares with less than 4% of patients requiring treatment for a flare (i.e. more than 96% of patients did not require treatment for a flare) at Month 16-24 and at Month 30-36.

46% and 38%, of patients on final stable treatment of febuxostat 80 or 120 mg QD, respectively, had complete resolution of the primary palpable tophus from baseline to the Final Visit.

FOCUS Study (TMX-01-005) was a 5 years Phase 2, open-label, multicenter, safety extension study for patients who had completed the febuxostat 4 weeks of double blind dosing in study TMX-00-004.

116 patients were enrolled and received initially febuxostat 80 mg QD. 62% of patients required no dose adjustment to maintain sUA <6 mg/dL and 38% of patients required a dose adjustment to achieve a final stable dose.

The proportion of patients with serum urate levels of <6.0 mg/dL (357 µmol/L) at the final visit was greater than 80% (81-100%) at each febuxostat dose.

During the phase 3 clinical studies, mild liver function test abnormalities were observed in patients treated with febuxostat (5.0%). These rates were similar to the rates reported on allopurinol (4.2%) (see section 4.4). Increased TSH values (>5.5 µIU/mL) were observed in patients on long-term treatment with febuxostat (5.5%) and patients with allopurinol (5.8%) in the long term open label extension studies (see section 4.4).

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects, maximum plasma concentrations ($C_{\max}$) and area under the plasma concentration time curve (AUC) of febuxostat increased in a dose proportional manner following single and multiple doses of 10 mg to 120 mg. For doses between 120 mg and 300 mg, a greater than dose proportional increase in AUC is observed for febuxostat. There is no appreciable accumulation when doses of 10 mg to 240 mg are administered every 24 hours. Febuxostat has an apparent mean terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of approximately 5 to 8 hours.

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses were conducted in 211 patients with hyperuricaemia and gout, treated with ADENURIC 40-240 mg QD. In general, febuxostat pharmacokinetic parameters estimated by these analyses are consistent with those obtained from healthy subjects, indicating that healthy subjects are representative for pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment in the patient population with gout.

Absorption

Febuxostat is rapidly ($t_{\max}$ of 1.0-1.5 h) and well absorbed (at least 84%). After single or multiple oral 80 and 120 mg once daily doses, $C_{\max}$ is approximately 2.8-3.2 µg/mL, and 5.0-5.3 µg/mL, respectively. Absolute bioavailability of the febuxostat tablet formulation has not been studied.

Following multiple oral 80 mg once daily doses or a single 120 mg dose with a high fat meal, there was a 49% and 38% decrease in $C_{\max}$ and a 18% and 16% decrease in AUC, respectively. However, no clinically significant change in the percent decrease in serum uric acid concentration was observed where tested (80 mg multiple dose). Thus, ADENURIC may be taken without regard to food.

Distribution

The apparent steady state volume of distribution (V_{ss}/F) of febuxostat ranges from 29 to 75 L after oral doses of 10-300 mg. The plasma protein binding of febuxostat is approximately 99.2%, (primarily to albumin), and is constant over the concentration range achieved with 80 and 120 mg doses. Plasma protein binding of the active metabolites ranges from about 82% to 91%.

Biotransformation

Febuxostat is extensively metabolized by conjugation *via* uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) enzyme system and oxidation *via* the cytochrome P450 (CYP) system. Four pharmacologically active hydroxyl metabolites have been identified, of which three occur in plasma of humans. *In vitro* studies with human liver microsomes showed that those oxidative metabolites were formed primarily by CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 or CYP2C9 and febuxostat glucuronide was formed mainly by UGT 1A1, 1A8, and 1A9.

Elimination

Febuxostat is eliminated by both hepatic and renal pathways. Following an 80 mg oral dose of ^{14}C -labeled febuxostat, approximately 49% of the dose was recovered in the urine as unchanged febuxostat (3%), the acyl glucuronide of the active substance (30%), its known oxidative metabolites and their conjugates (13%), and other unknown metabolites (3%). In addition to the urinary excretion,

approximately 45% of the dose was recovered in the faeces as the unchanged febuxostat (12%), the acyl glucuronide of the active substance (1%), its known oxidative metabolites and their conjugates (25%), and other unknown metabolites (7%).

Renal impairment

Following multiple doses of 80 mg of ADENURIC in patients with mild, moderate or severe renal impairment, the C_{max} of febuxostat did not change, relative to subjects with normal renal function. The mean total AUC of febuxostat increased by approximately 1.8-fold from 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in the normal renal function group to 13.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in the severe renal dysfunction group. The C_{max} and AUC of active metabolites increased up to 2- and 4-fold, respectively. However, no dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic impairment

Following multiple doses of 80 mg of ADENURIC in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, the C_{max} and AUC of febuxostat and its metabolites did not change significantly compared to subjects with normal hepatic function. No studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Age

There were no significant changes observed in AUC of febuxostat or its metabolites following multiple oral doses of ADENURIC in elderly as compared to younger healthy subjects.

Gender

Following multiple oral doses of ADENURIC, the C_{max} and AUC were 24% and 12% higher in females than in males, respectively. However, weight-corrected C_{max} and AUC were similar between the genders. No dose adjustment is needed based on gender.

5.3 Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies were generally observed at exposures in excess of the maximum human exposure.

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

In male rats, a statistically significant increase in urinary bladder tumours (transitional cell papilloma and carcinoma) was found only in association with xanthine calculi in the high dose group, at approximately 11 times human exposure. There was no significant increase in any other tumour type in either male or female mice or rats. These findings are considered a consequence of species specific purine metabolism and urine composition and of no relevance to clinical use.

A standard battery of test for genotoxicity did not reveal any biologically relevant genotoxic effects for febuxostat.

Febuxostat at oral doses up to 48 mg/kg/day was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

There was no evidence of impaired fertility, teratogenic effects, or harm to the foetus due to febuxostat. There was high dose maternal toxicity accompanied by a reduction in weaning index and reduced development of offspring in rats at approximately 4.3 times human exposure. Teratology studies, performed in pregnant rats at approximately 4.3 times and pregnant rabbits at approximately 13 times human exposure did not reveal any teratogenic effects.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal hydrated

Tablet coating

Opadry II, Yellow, 85F42129 containing:
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogols 3350
Talc
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Clear (Aclar/PVC/Aluminium) blister of 14 tablets.

ADENURIC 80 mg is available in pack sizes of 14, 28, 42, 56, 84 and 98 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/447/001
EU/1/08/447/002
EU/1/08/447/005

EU/1/08/447/006
EU/1/08/447/007
EU/1/08/447/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 April 2008
Date of latest renewal: 20 December 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADENURIC 120 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 120 mg of febuxostat.

Excipient(s) with known effects:

Each tablet contains 114.75 mg of lactose (as monohydrate)

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablets).

Pale yellow to yellow, film-coated, capsule shaped tablets, engraved with “120” on one side

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ADENURIC is indicated for the treatment of chronic hyperuricaemia in conditions where urate deposition has already occurred (including a history, or presence of, tophus and/or gouty arthritis).

ADENURIC is indicated for the prevention and treatment of hyperuricaemia in adult patients undergoing chemotherapy for haematologic malignancies at intermediate to high risk of Tumor Lysis Syndrome (TLS).

ADENURIC is indicated in adults.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Gout: The recommended oral dose of ADENURIC is 80 mg once daily without regard to food. If serum uric acid is > 6 mg/dL (357 µmol/L) after 2-4 weeks, ADENURIC 120 mg once daily may be considered.

ADENURIC works sufficiently quickly to allow retesting of the serum uric acid after 2 weeks. The therapeutic target is to decrease and maintain serum uric acid below 6 mg/dL (357 µmol/L).

Gout flare prophylaxis of at least 6 months is recommended (see section 4.4).

Tumor Lysis Syndrome: The recommended oral dose of ADENURIC is 120 mg once daily without regard to food.

ADENURIC should be started two days before the beginning of cytotoxic therapy and continued for a minimum of 7 days; however treatment may be prolonged up to 9 days according to chemotherapy duration as per clinical judgment.

Older people

No dose adjustment is required in the elderly (see section 5.2).

Renal impairment

The efficacy and safety have not been fully evaluated in patients with severe renal impairment (creatinine clearance <30 mL/min, see section 5.2).

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic impairment

The efficacy and safety of febuxostat has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh Class C).

Gout: The recommended dose in patients with mild hepatic impairment is 80 mg. Limited information is available in patients with moderate hepatic impairment.

Tumour Lysis Syndrome: in the pivotal Phase III trial (FLORENCE) only subjects with severe hepatic insufficiency were excluded from trial participation. No dose adjustment was required for enrolled patients on the basis of hepatic function.

Paediatric population

The safety and the efficacy of ADENURIC in children aged below the age of 18 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use

ADENURIC should be taken by mouth and can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see also section 4.8).

4.4 Special warnings and precautions for use

Cardio-vascular disorders

Treatment of chronic hyperuricaemia

Treatment with febuxostat in patients with ischaemic heart disease or congestive heart failure is not recommended. A numerical greater incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events (defined endpoints from the Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) was observed in the febuxostat total group compared to the allopurinol group in the APEX and FACT studies (1.3 vs. 0.3 events per 100 Patient Years (PYs)), but not in the CONFIRMS study (see section 5.1 for detailed characteristics of the studies). The incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events in the combined Phase 3 studies (APEX, FACT and CONFIRMS studies) was 0.7 vs. 0.6 events per 100 PYs. In the long-term extension studies the incidences of investigator-reported APTC events were 1.2 and 0.6 events per 100 PYs for febuxostat and allopurinol, respectively. No statistically significant differences were found and no causal relationship with febuxostat was established. Identified risk factors among these patients were a medical history of atherosclerotic disease and/or myocardial infarction, or of congestive heart failure.

Prevention and treatment of hyperuricaemia in patients at risk of TLS

Patients undergoing chemotherapy for haematologic malignancies at intermediate to high risk of Tumor Lysis Syndrome treated with ADENURIC should be under cardiac monitoring as clinically appropriate.

Medicinal product allergy / hypersensitivity

Rare reports of serious allergic/hypersensitivity reactions, including life-threatening Stevens-Johnson Syndrome, Toxic epidermal necrolysis and acute anaphylactic reaction/shock, have been collected in the post-marketing experience. In most cases, these reactions occurred during the first month of therapy with febuxostat. Some, but not all of these patients reported renal impairment and/or previous hypersensitivity to allopurinol. Severe hypersensitivity reactions, including Drug Reaction with

Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) were associated with fever, haematological, renal or hepatic involvement in some cases.

Patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for symptoms of allergic/hypersensitivity reactions (see section 4.8). Febuxostat treatment should be immediately stopped if serious allergic/hypersensitivity reactions, including Stevens-Johnson Syndrome, occur since early withdrawal is associated with a better prognosis. If patient has developed allergic/hypersensitivity reactions including Stevens-Johnson Syndrome and acute anaphylactic reaction/shock, febuxostat must not be re-started in this patient at any time.

Acute gouty attacks (gout flare)

Febuxostat treatment should not be started until an acute attack of gout has completely subsided. Gout flares may occur during initiation of treatment due to changing serum uric acid levels resulting in mobilization of urate from tissue deposits (see sections 4.8 and 5.1). At treatment initiation with febuxostat flare prophylaxis for at least 6 months with an NSAID or colchicine is recommended (see section 4.2).

If a gout flare occurs during febuxostat treatment, it should not be discontinued. The gout flare should be managed concurrently as appropriate for the individual patient. Continuous treatment with febuxostat decreases frequency and intensity of gout flares.

Xanthine deposition

In patients in whom the rate of urate formation is greatly increased (e.g. malignant disease and its treatment, Lesch-Nyhan syndrome) the absolute concentration of xanthine in urine could, in rare cases, rise sufficiently to allow deposition in the urinary tract. This has not been observed in the pivotal clinical study with ADENURIC in the Tumor Lysis Syndrome. As there has been no experience with febuxostat, its use in patients with Lesch-Nyhan Syndrome is not recommended.

Mercaptopurine/azathioprine

Febuxostat use is not recommended in patients concomitantly treated with mercaptopurine/azathioprine. Where the combination cannot be avoided patients should be closely monitored. A reduction of dosage of mercaptopurine or azathioprine is recommended in order to avoid possible haematological effects (see section 4.5).

Organ transplant recipients

As there has been no experience in organ transplant recipients, the use of febuxostat in such patients is not recommended (see section 5.1).

Theophylline

Co-administration of febuxostat 80 mg and theophylline 400mg single dose in healthy subjects showed absence of any pharmacokinetic interaction (see section 4.5). Febuxostat 80 mg can be used in patients concomitantly treated with theophylline without risk of increasing theophylline plasma levels. No data is available for febuxostat 120 mg.

Liver disorders

During the combined phase 3 clinical studies, mild liver function test abnormalities were observed in patients treated with febuxostat (5.0%). Liver function test is recommended prior to the initiation of therapy with febuxostat and periodically thereafter based on clinical judgment (see section 5.1).

Thyroid disorders

Increased TSH values (>5.5 $\mu\text{IU/mL}$) were observed in patients on long-term treatment with febuxostat (5.5%) in the long term open label extension studies. Caution is required when febuxostat is used in patients with alteration of thyroid function (see section 5.1).

Lactose

Febuxostat tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Mercaptopurine/azathioprine

On the basis of the mechanism of action of febuxostat on XO inhibition concomitant use is not recommended. Inhibition of XO by febuxostat may cause increased plasma concentrations of these drugs leading to toxicity (see section 4.4). Drug interaction studies of febuxostat with drugs that are metabolized by XO have not been performed.

Drug interaction studies of febuxostat with cytotoxic chemotherapy have not been conducted. In the Tumor Lysis Syndrome pivotal trial febuxostat 120 mg daily was administered to patients undergoing several chemotherapy regimens, including monoclonal antibodies. However, drug-drug and drug-disease interactions were not explored during this study. Therefore, possible interactions with any concomitantly administered cytotoxic drug cannot be ruled out.

Rosiglitazone/CYP2C8 substrates

Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2C8 *in vitro*. In a study in healthy subjects, coadministration of 120 mg febuxostat QD with a single 4 mg oral dose of rosiglitazone had no effect on the pharmacokinetics of rosiglitazone and its metabolite N-desmethyl rosiglitazone, indicating that febuxostat is not a CYP2C8 enzyme inhibitor *in vivo*. Thus, co-administration of febuxostat with rosiglitazone or other CYP2C8 substrates is not expected to require any dose adjustment for those compounds.

Theophylline

An interaction study in healthy subjects has been performed with febuxostat to evaluate whether the inhibition of XO may cause an increase in the theophylline circulating levels as reported with other XO inhibitors. The results of the study showed that the co-administration of febuxostat 80 mg QD with theophylline 400 mg single dose has no effect on the pharmacokinetics or safety of theophylline. Therefore no special caution is advised when febuxostat 80 mg and theophylline are given concomitantly. No data is available for febuxostat 120 mg.

Naproxen and other inhibitors of glucuronidation

Febuxostat metabolism depends on Uridine Glucuronosyl Transferase (UGT) enzymes. Medicinal products that inhibit glucuronidation, such as NSAIDs and probenecid, could in theory affect the elimination of febuxostat. In healthy subjects concomitant use of febuxostat and naproxen 250mg twice daily was associated with an increase in febuxostat exposure (C_{max} 28%, AUC 41% and $t_{1/2}$ 26%). In clinical studies the use of naproxen or other NSAIDs/Cox-2 inhibitors was not related to any clinically significant increase in adverse events.

Febuxostat can be co-administered with naproxen with no dose adjustment of febuxostat or naproxen being necessary.

Inducers of glucuronidation

Potent inducers of UGT enzymes might possibly lead to increased metabolism and decreased efficacy of febuxostat. Monitoring of serum uric acid is therefore recommended 1-2 weeks after start of treatment with a potent inducer of glucuronidation. Conversely, cessation of treatment of an inducer might lead to increased plasma levels of febuxostat.

Colchicine/indometacin/hydrochlorothiazide/warfarin

Febuxostat can be co-administered with colchicine or indomethacin with no dose adjustment of febuxostat or the co-administered active substance being necessary.

No dose adjustment is necessary for febuxostat when administered with hydrochlorothiazide.

No dose adjustment is necessary for warfarin when administered with febuxostat. Administration of febuxostat (80 mg or 120 mg once daily) with warfarin had no effect on the pharmacokinetics of

warfarin in healthy subjects. INR and Factor VII activity were also not affected by the co-administration of febuxostat.

Desipramine/CYP2D6 substrates

Febuxostat was shown to be a weak inhibitor of CYP2D6 *in vitro*. In a study in healthy subjects, 120 mg ADENURIC QD resulted in a mean 22% increase in AUC of desipramine, a CYP2D6 substrate indicating a potential weak inhibitory effect of febuxostat on the CYP2D6 enzyme *in vivo*. Thus, co-administration of febuxostat with other CYP2D6 substrates is not expected to require any dose adjustment for those compounds.

Antacids

Concomitant ingestion of an antacid containing magnesium hydroxide and aluminium hydroxide has been shown to delay absorption of febuxostat (approximately 1 hour) and to cause a 32% decrease in C_{max} , but no significant change in AUC was observed. Therefore, febuxostat may be taken without regard to antacid use.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on a very limited number of exposed pregnancies have not indicated any adverse effects of febuxostat on pregnancy or on the health of the foetus/new born child. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development or parturition (see section 5.3). The potential risk for human is unknown. Febuxostat should not be used during pregnancy.

Breastfeeding

It is unknown whether febuxostat is excreted in human breast milk. Animal studies have shown excretion of this active substance in breast milk and an impaired development of suckling pups. A risk to a suckling infant cannot be excluded. Febuxostat should not be used while breastfeeding.

Fertility

In animals, reproduction studies up to 48 mg/kg/day showed no dose-dependent adverse effects on fertility (see section 5.3). The effect of ADENURIC on human fertility is unknown.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Somnolence, dizziness, paraesthesia and blurred vision have been reported with the use of Febuxostat. Patients should exercise caution before driving, using machinery or participating in dangerous activities until they are reasonably certain that ADENURIC does not adversely affect performance.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in clinical trials (4,072 subjects treated at least with a dose from 10 mg to 300 mg) and post-marketing experience in gout patients are gout flares, liver function abnormalities, diarrhoea, nausea, headache, rash and oedema. These adverse reactions were mostly mild or moderate in severity. Rare serious hypersensitivity reactions to febuxostat, some of which were associated to systemic symptoms, have occurred in the post-marketing experience.

Tabulated list of adverse reactions

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$) adverse reactions occurring in patients treated with febuxostat are listed below.

The frequencies are based on studies and post-marketing experience in gout patients.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Adverse reactions in combined phase 3, long-term extension studies and post-marketing experience in gout patients.

Blood and lymphatic system disorders	<u>Rare</u> Pancytopenia, thrombocytopenia
Immune system disorders	<u>Rare</u> Anaphylactic reaction*, drug hypersensitivity*
Endocrine disorders	<u>Uncommon</u> Blood thyroid stimulating hormone increased
Eye disorders	<u>Rare</u> Blurred vision
Metabolism and nutrition disorders	<u>Common***</u> Gout flares <u>Uncommon</u> Diabetes mellitus, hyperlipidemia, decrease appetite, weight increase <u>Rare</u> Weight decrease, increase appetite, anorexia
Psychiatric disorders	<u>Uncommon</u> Libido decreased, insomnia <u>Rare</u> Nervousness
Nervous system disorders	<u>Common</u> Headache <u>Uncommon</u> Dizziness, paraesthesia, hemiparesis, somnolence, altered taste, hypoaesthesia, hyposmia
Ear and labyrinth disorders	<u>Rare</u> Tinnitus
Cardiac disorders	<u>Uncommon</u> Atrial fibrillation, palpitations, ECG abnormal, left bundle branch block (see section Tumor Lysis Syndrome), sinus tachycardia (see section Tumor Lysis Syndrome)
Vascular disorders	<u>Uncommon</u> Hypertension, flushing, hot flush, haemorrhage (see section <u>Tumor Lysis Syndrome</u>)
Respiratory system disorders	<u>Uncommon</u> Dyspnoea, bronchitis, upper respiratory tract infection, cough
Gastrointestinal disorders	<u>Common</u> Diarrhoea**, nausea <u>Uncommon:</u> Abdominal pain, abdominal distension, gastro-oesophageal reflux disease, vomiting, dry mouth, dyspepsia, constipation, frequent stools, flatulence, gastrointestinal discomfort <u>Rare</u> Pancreatitis, mouth ulceration
Hepato-biliary disorders	<u>Common</u> Liver function abnormalities** <u>Uncommon</u> Cholelithiasis <u>Rare</u> Hepatitis, jaundice*, liver injury*
Skin and subcutaneous tissue disorders	<u>Common</u> Rash (including various types of rash reported with lower frequencies, see below) <u>Uncommon</u> Dermatitis, urticaria, pruritus, skin discolouration, skin lesion, petechiae, rash macular, rash maculopapular, rash papular

	<u>Rare</u> Toxic epidermal necrolysis*, Stevens-Johnson Syndrome*, angioedema*, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, generalized rash (serious)*, erythema, exfoliative rash, rash follicular, rash vesicular, rash pustular, rash pruritic*, rash erythematous, rash morbilliform, alopecia, hyperhidrosis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	<u>Uncommon</u> Arthralgia, arthritis, myalgia, musculoskeletal pain, muscle weakness, muscle spasm, muscle tightness, bursitis <u>Rare</u> Rhabdomyolysis*, joint stiffness, musculoskeletal stiffness
Renal and urinary disorders	<u>Uncommon</u> Renal failure, nephrolithiasis, haematuria, pollakiuria, proteinuria <u>Rare</u> Tubulointerstitial nephritis*, micturition urgency
Reproductive system and breast disorder	<u>Uncommon</u> Erectile dysfunction
General disorders and administration site conditions	<u>Common</u> Oedema <u>Uncommon</u> Fatigue, chest pain, chest discomfort <u>Rare</u> Thirst
Investigations	<u>Uncommon</u> Blood amylase increase, platelet count decrease, WBC decrease, lymphocyte count decrease, blood creatine increase, blood creatinine increase, haemoglobin decrease, blood urea increase, blood triglycerides increase, blood cholesterol increase, haematocrit decrease, blood lactate dehydrogenase increased, blood potassium increase <u>Rare</u> Blood glucose increased, activated partial thromboplastin time prolonged, red blood cell count decrease, blood alkaline phosphatase increase

* Adverse reactions coming from post-marketing experience

** Treatment-emergent non-infective diarrhoea and abnormal liver function tests in the combined Phase 3 studies are more frequent in patients concomitantly treated with colchicine.

*** See section 5.1 for incidences of gout flares in the individual Phase 3 randomized controlled studies.

Description of selected adverse reactions

Rare serious hypersensitivity reactions to febuxostat, including Stevens-Johnson Syndrome, Toxic epidermal necrolysis and anaphylactic reaction/shock, have occurred in the post-marketing experience. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic epidermal necrolysis are characterised by progressive skin rashes associated with blisters or mucosal lesions and eye irritation. Hypersensitivity reactions to febuxostat can be associated to the following symptoms: skin reactions characterised by infiltrated maculopapular eruption, generalised or exfoliative rashes, but also skin lesions, facial oedema, fever, haematologic abnormalities such as thrombocytopenia and eosinophilia, and single or multiple organ involvement (liver and kidney including tubulointerstitial nephritis) (see section 4.4).

Gout flares were commonly observed soon after the start of treatment and during the first months. Thereafter, the frequency of gout flare decreases in a time-dependent manner. Gout flare prophylaxis is recommended (see section 4.2 and 4.4).

Tumor Lysis Syndrome

Summary of the safety profile

In the randomized, double-blind, Phase 3 pivotal FLORENCE (FLO-01) study comparing febuxostat with allopurinol (346 patients undergoing chemotherapy for haematologic malignancies and at intermediate-to-high risk of TLS), only 22 (6.4%) patients overall experienced adverse reactions, namely 11 (6.4%) patients in each treatment group. The majority of adverse reactions were either mild or moderate.

Overall, the FLORENCE trial did not highlight any particular safety concern in addition to the previous experience with ADENURIC in gout, with the exception of the following three adverse reactions (listed above in table 1).

Cardiac disorders:

Uncommon: Left bundle branch block, sinus tachycardia

Vascular disorders:

Uncommon: haemorrhage

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

Patients with an overdose should be managed by symptomatic and supportive care.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antigout preparation, preparations inhibiting uric acid production, ATC code: M04AA03

Mechanism of action

Uric acid is the end product of purine metabolism in humans and is generated in the cascade of hypoxanthine → xanthine → uric acid. Both steps in the above transformations are catalyzed by xanthine oxidase (XO). Febuxostat is a 2-arylthiazole derivative that achieves its therapeutic effect of decreasing serum uric acid by selectively inhibiting XO. Febuxostat is a potent, non-purine selective inhibitor of XO (NP-SIXO) with an *in vitro* inhibition K_i value less than one nanomolar. Febuxostat has been shown to potently inhibit both the oxidized and reduced forms of XO. At therapeutic concentrations febuxostat does not inhibit other enzymes involved in purine or pyrimidine metabolism, namely, guanine deaminase, hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase, orotate phosphoribosyltransferase, orotidine monophosphate decarboxylase or purine nucleoside phosphorylase.

Clinical efficacy and safety

Gout

The efficacy of ADENURIC was demonstrated in three Phase 3 pivotal studies (the two pivotal APEX and FACT studies, and the additional CONFIRMS study, described below) that were conducted in 4101 patients with hyperuricaemia and gout. In each phase 3 pivotal study, ADENURIC demonstrated superior ability to lower and maintain serum uric acid levels compared to allopurinol. The primary efficacy endpoint in the APEX and FACT studies was the proportion of patients whose last 3 monthly

serum uric acid levels were < 6.0 mg/dL (357 µmol/L). In the additional phase 3 CONFIRMS study, for which results became available after the marketing authorisation for ADENURIC was first issued, the primary efficacy endpoint was the proportion of patients whose serum urate level was < 6.0 mg/dL at the final visit. No patients with organ transplant have been included in these studies (see section 4.2).

APEX Study: The Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat (APEX) was a Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, 28-week study. One thousand and seventy-two (1072) patients were randomized: placebo (n=134), ADENURIC 80 mg QD (n=267), ADENURIC 120 mg QD (n=269), ADENURIC 240 mg QD (n=134) or allopurinol (300 mg QD [n=258] for patients with a baseline serum creatinine ≤1.5 mg/dL or 100 mg QD [n=10] for patients with a baseline serum creatinine >1.5 mg/dL and ≤2.0 mg/dL). Two hundred and forty mg febuxostat (2 times the recommended highest dose) was used as a safety evaluation dose.

The APEX study showed statistically significant superiority of both the ADENURIC 80 mg QD and the ADENURIC 120 mg QD treatment arms *versus* the conventionally used doses of allopurinol 300 mg (n = 258) /100 mg (n = 10) treatment arm in reducing the sUA below 6 mg/dL (357 µmol/L) (see Table 2 and Figure 1).

FACT Study: The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) Study was a Phase 3, randomized, double-blind, multicenter, 52-week study. Seven hundred sixty (760) patients were randomized: ADENURIC 80 mg QD (n=256), ADENURIC 120 mg QD (n=251), or allopurinol 300 mg QD (n=253).

The FACT study showed the statistically significant superiority of both ADENURIC 80 mg and ADENURIC 120 mg QD treatment arms *versus* the conventionally used dose of allopurinol 300 mg treatment arm in reducing and maintaining sUA below 6 mg/dL (357 µmol/L).

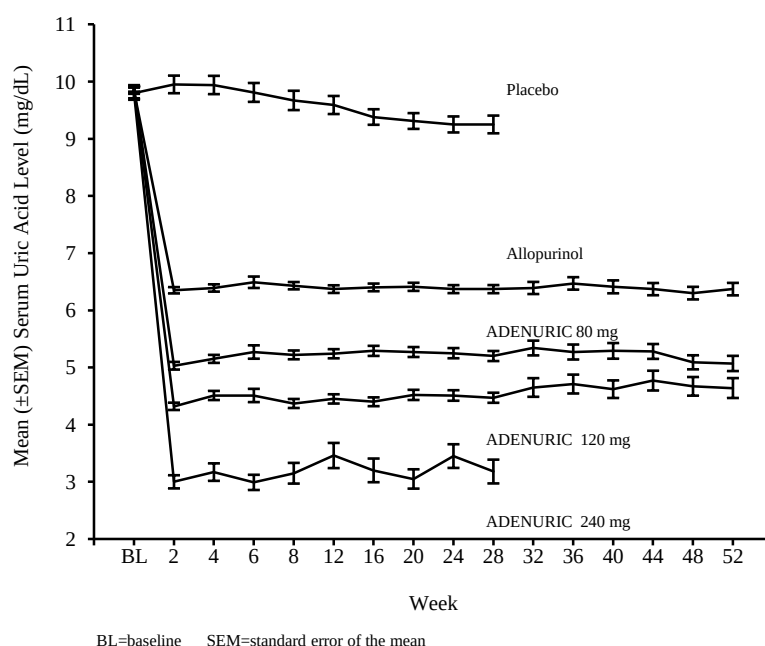
Table 2 summarises the primary efficacy endpoint results:

Table 2
Proportion of Patients with Serum Uric Acid Levels <6.0 mg/dL (357 µmol/L)
Last Three Monthly Visits

Study	ADENURIC 80 mg QD	ADENURIC 120 mg QD	Allopurinol 300 / 100 mg QD ¹
APEX (28 weeks)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 weeks)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Combined Results	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ results from subjects receiving either 100 mg QD (n=10: patients with serum creatinine >1.5 and ≤2.0 mg/dL) or 300 mg QD (n=509) were pooled for analyses. * p < 0.001 vs allopurinol, # p < 0.001 vs 80 mg			

The ability of ADENURIC to lower serum uric acid levels was prompt and persistent. Reduction in serum uric acid level to <6.0 mg/dL (357 µmol/L) was noted by the Week 2 visit and was maintained throughout treatment. The mean serum uric acid levels over time for each treatment group from the two pivotal Phase 3 studies are shown in Figure 1.

Figure 1 Mean Serum Uric Acid Levels in Combined Pivotal Phase 3 Studies



Note: 509 patients received allopurinol 300 mg QD; 10 patients with serum creatinine >1.5 and < 2.0 mg/dL were dosed with 100 mg QD. (10 patients out of 268 in APEX study). 240 mg febuxostat was used to evaluate the safety of febuxostat at twice the recommended highest dose.

CONFIRMS Study: The CONFIRMS study was a Phase 3, randomized, controlled, 26-week study to evaluate the safety and efficacy of febuxostat 40 mg and 80 mg, in comparison with allopurinol 300 mg or 200 mg, in patients with gout and hyperuricaemia. Two thousand and two hundred-sixty nine (2269) patients were randomized: ADENURIC 40 mg QD (n=757), ADENURIC 80 mg QD (n=756), or allopurinol 300/200 mg QD (n=756). At least 65% of the patients had mild-moderate renal impairment (with creatinine clearance of 30-89 mL/min). Prophylaxis against gout flares was obligatory over the 26-week period.

The proportion of patients with serum urate levels of < 6.0 mg/dL (357 µmol/L) at the final visit, was 45% for 40 mg febuxostat, 67% for febuxostat 80 mg and 42% for allopurinol 300/200 mg, respectively.

Primary endpoint in the sub-group of patients with renal impairment

The APEX Study evaluated efficacy in 40 patients with renal impairment (i.e., baseline serum creatinine > 1.5 mg/dL and ≤2.0 mg/dL). For renally impaired subjects who were randomized to allopurinol, the dose was capped at 100 mg QD. ADENURIC achieved the primary efficacy endpoint in 44% (80 mg QD), 45% (120 mg QD), and 60% (240 mg QD) of patients compared to 0% in the allopurinol 100 mg QD and placebo groups.

There were no clinically significant differences in the percent decrease in serum uric acid concentration in healthy subjects irrespective of their renal function (58% in the normal renal function group and 55% in the severe renal dysfunction group).

An analysis in patients with gout and renal impairment was prospectively defined in the CONFIRMS study, and showed that febuxostat was significantly more efficacious in lowering serum urate levels to < 6 mg/dL compared to allopurinol 300 mg/200 mg in patients who had gout with mild to moderate renal impairment (65% of patients studied).

Primary endpoint in the sub group of patients with sUA ≥ 10 mg/dL

Approximately 40% of patients (combined APEX and FACT) had a baseline sUA of ≥ 10 mg/dL. In this subgroup ADENURIC achieved the primary efficacy endpoint (sUA < 6.0 mg/dL at the last 3

visits) in 41% (80 mg QD), 48% (120 mg QD), and 66% (240 mg QD) of patients compared to 9% in the allopurinol 300 mg/100 mg QD and 0 % in the placebo groups.

In the CONFIRMS study, the proportion of patients achieving the primary efficacy endpoint (sUA < 6.0 mg/dL at the final visit) for patients with a baseline serum urate level of ≥ 10 mg/dL treated with febuxostat 40 mg QD was 27% (66/249), with febuxostat 80 mg QD 49% (125/254) and with allopurinol 300 mg/200 mg QD 31% (72/230), respectively.

Clinical Outcomes: proportion of patients requiring treatment for a gout flare

Apex study: During the 8-week prophylaxis period, a greater proportion of subjects in the febuxostat 120 mg (36%) treatment group required treatment for gout flare compared to febuxostat 80 mg (28%), allopurinol 300 mg (23%) and placebo (20%). Flares increased following the prophylaxis period and gradually decreased over time. Between 46% and 55% of subjects received treatment for gout flares from Week 8 and Week 28. Gout flares during the last 4 weeks of the study (Weeks 24-28) were observed in 15% (febuxostat 80, 120 mg), 14% (allopurinol 300 mg) and 20% (placebo) of subjects.

Fact study: During the 8-week prophylaxis period, a greater proportion of subjects in the febuxostat 120 mg (36%) treatment group required treatment for a gout flare compared to both the febuxostat 80 mg (22%) and allopurinol 300 mg (21%) treatment groups. After the 8-week prophylaxis period, the incidences of flares increased and gradually decreased over time (64% and 70% of subjects received treatment for gout flares from Week 8-52). Gout flares during the last 4 weeks of the study (Weeks 49-52) were observed in 6-8% (febuxostat 80 mg, 120 mg) and 11% (allopurinol 300 mg) of subjects.

The proportion of subjects requiring treatment for a gout flare (APEX and FACT Study) was numerically lower in the groups that achieved an average post-baseline serum urate level <6.0 mg/dL, <5.0 mg/dL, or <4.0 mg/dL compared to the group that achieved an average post-baseline serum urate level ≥ 6.0 mg/dL during the last 32 weeks of the treatment period (Week 20-Week 24 to Week 49 - 52 intervals).

During the CONFIRMS study, the percentages of patients who required treatment for gout flares (Day 1 through Month 6) were 31% and 25% for the febuxostat 80 mg and allopurinol groups, respectively. No difference in the proportion of patients requiring treatment for gout flares was observed between the febuxostat 80 mg and 40 mg groups.

Long-term, open label extension Studies

EXCEL Study (C02-021): The Excel study was a three years Phase 3, open label, multicenter, randomised, allopurinol-controlled, safety extension study for patients who had completed the pivotal Phase 3 studies (APEX or FACT). A total of 1,086 patients were enrolled: ADENURIC 80 mg QD (n=649), Adenuric 120 mg QD (n=292) and allopurinol 300/100 mg QD (n=145). About 69 % of patients required no treatment change to achieve a final stable treatment. Patients who had 3 consecutive sUA levels >6.0 mg/dL were withdrawn.

Serum urate levels were maintained over time (i.e. 91% and 93% of patients on initial treatment with febuxostat 80 mg and 120 mg, respectively, had sUA <6 mg/dL at Month 36).

Three years data showed a decrease in the incidence of gout flares with less than 4% of patients requiring treatment for a flare (i.e. more than 96% of patients did not require treatment for a flare) at Month 16-24 and at Month 30-36.

46% and 38%, of patients on final stable treatment of febuxostat 80 or 120 mg QD, respectively, had complete resolution of the primary palpable tophus from baseline to the Final Visit.

FOCUS Study (TMX-01-005) was a 5 years Phase 2, open-label, multicenter, safety extension study for patients who had completed the febuxostat 4 weeks of double blind dosing in study TMX-00-004. 116 patients were enrolled and received initially febuxostat 80 mg QD. 62% of patients required no dose adjustment to maintain sUA <6 mg/dL and 38% of patients required a dose adjustment to achieve a final stable dose.

The proportion of patients with serum urate levels of <6.0 mg/dL (357 µmol/L) at the final visit was greater than 80% (81-100%) at each febuxostat dose.

During the phase 3 clinical studies, mild liver function test abnormalities were observed in patients treated with febuxostat (5.0%). These rates were similar to the rates reported on allopurinol (4.2%) (see section 4.4). Increased TSH values (>5.5 µIU/mL) were observed in patients on long-term treatment with febuxostat (5.5%) and patients with allopurinol (5.8%) in the long term open label extension studies (see section 4.4).

Tumor Lysis Syndrome

The efficacy and safety of ADENURIC in the prevention and treatment of Tumor Lysis Syndrome was evaluated in the FLORENCE (FLO-01) study. ADENURIC showed a superior and faster urate lowering activity compared to allopurinol.

FLORENCE was a randomized (1:1), double blind, phase III, pivotal trial comparing ADENURIC 120 mg once daily with allopurinol 200 to 600 mg daily (mean allopurinol daily dose [$\pm$ standard deviation]: 349.7 $\pm$ 112.90 mg) in terms of control of serum uric acid level. Eligible patients had to be candidates for allopurinol treatment or have no access to rasburicase. Primary endpoints were serum uric acid area under the curve (AUC sUA₁₋₈) and change in serum creatinine (sC) level both from baseline to Day 8.

Overall, 346 patients with haematological malignancies undergoing chemotherapy and at intermediate / high risk of Tumor Lysis Syndrome were included. Mean AUC sUA₁₋₈ (mgxh/dl) was significantly lower with ADENURIC (514.0 $\pm$ 225.71 vs 708.0 $\pm$ 234.42; least square means difference: -196.794 [95% confidence interval: -238.600 ; -154.988]; $p < .0001$). Furthermore, the mean serum uric acid level was significantly lower with ADENURIC since the first 24 hours of treatment and at any following time point. No significant difference in mean serum creatinine change (%) occurred between ADENURIC and allopurinol (-0.83 $\pm$ 26.98 vs -4.92 $\pm$ 16.70 respectively; least square means difference: 4.0970 [95% confidence interval: -0.6467 ; 8.8406]; $p=0.0903$). With regard to secondary endpoints, no significant difference was detected in terms of incidence of laboratory TLS (8.1% and 9.2% in ADENURIC and allopurinol arm, respectively; relative risk: 0.875 [95% confidence interval: 0.4408 ; 1.7369]; $p=0.8488$) nor of clinical TLS (1.7% and 1.2% in ADENURIC and allopurinol arm, respectively; relative risk: 0.994 [95% confidence interval: 0.9691 ; 1.0199]; $p=1.0000$). Incidence of overall treatment-emergent signs and symptoms and adverse drug reactions was 67.6% vs 64.7% and 6.4% vs 6.4% with ADENURIC and allopurinol respectively. In the FLORENCE study ADENURIC demonstrated a superior control of serum uric acid level compared to allopurinol in patients scheduled to receive the latter drug. No data comparing ADENURIC with rasburicase are currently available. The efficacy and safety of febuxostat has not been established in patients with acute severe TLS, e.g. in patients who failed on other urate lowering therapies.

5.2 Pharmacokinetic properties

In healthy subjects, maximum plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration time curve (AUC) of febuxostat increased in a dose proportional manner following single and multiple doses of 10 mg to 120 mg. For doses between 120 mg and 300 mg, a greater than dose proportional increase in AUC is observed for febuxostat. There is no appreciable accumulation when doses of 10 mg to 240 mg are administered every 24 hours. Febuxostat has an apparent mean terminal elimination half-life ($t_{1/2}$) of approximately 5 to 8 hours.

Population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses were conducted in 211 patients with hyperuricaemia and gout, treated with ADENURIC 40-240 mg QD. In general, febuxostat pharmacokinetic parameters estimated by these analyses are consistent with those obtained from healthy subjects, indicating that healthy subjects are representative for pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment in the patient population with gout.

Absorption

Febuxostat is rapidly ($t_{\max}$ of 1.0-1.5 h) and well absorbed (at least 84%). After single or multiple oral 80 and 120 mg once daily doses, $C_{\max}$ is approximately 2.8-3.2 $\mu\text{g/mL}$, and 5.0-5.3 $\mu\text{g/mL}$, respectively. Absolute bioavailability of the febuxostat tablet formulation has not been studied.

Following multiple oral 80 mg once daily doses or a single 120 mg dose with a high fat meal, there was a 49% and 38% decrease in $C_{\max}$ and a 18% and 16% decrease in AUC, respectively. However, no clinically significant change in the percent decrease in serum uric acid concentration was observed where tested (80 mg multiple dose). Thus, ADENURIC may be taken without regard to food.

Distribution

The apparent steady state volume of distribution (V_{ss}/F) of febuxostat ranges from 29 to 75 L after oral doses of 10-300 mg. The plasma protein binding of febuxostat is approximately 99.2%, (primarily to albumin), and is constant over the concentration range achieved with 80 and 120 mg doses. Plasma protein binding of the active metabolites ranges from about 82% to 91%.

Biotransformation

Febuxostat is extensively metabolized by conjugation *via* uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UDPGT) enzyme system and oxidation *via* the cytochrome P450 (CYP) system. Four pharmacologically active hydroxyl metabolites have been identified, of which three occur in plasma of humans. *In vitro* studies with human liver microsomes showed that those oxidative metabolites were formed primarily by CYP1A1, CYP1A2, CYP2C8 or CYP2C9 and febuxostat glucuronide was formed mainly by UGT 1A1, 1A8, and 1A9.

Elimination

Febuxostat is eliminated by both hepatic and renal pathways. Following an 80 mg oral dose of ^{14}C -labeled febuxostat, approximately 49% of the dose was recovered in the urine as unchanged febuxostat (3%), the acyl glucuronide of the active substance (30%), its known oxidative metabolites and their conjugates (13%), and other unknown metabolites (3%). In addition to the urinary excretion, approximately 45% of the dose was recovered in the faeces as the unchanged febuxostat (12%), the acyl glucuronide of the active substance (1%), its known oxidative metabolites and their conjugates (25%), and other unknown metabolites (7%).

Renal impairment

Following multiple doses of 80 mg of ADENURIC in patients with mild, moderate or severe renal impairment, the $C_{\max}$ of febuxostat did not change, relative to subjects with normal renal function. The mean total AUC of febuxostat increased by approximately 1.8-fold from 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in the normal renal function group to 13.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ in the severe renal dysfunction group. The $C_{\max}$ and AUC of active metabolites increased up to 2- and 4-fold, respectively. However, no dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment.

Hepatic impairment

Following multiple doses of 80 mg of ADENURIC in patients with mild (Child-Pugh Class A) or moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment, the $C_{\max}$ and AUC of febuxostat and its metabolites did not change significantly compared to subjects with normal hepatic function. No studies have been conducted in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Age

There were no significant changes observed in AUC of febuxostat or its metabolites following multiple oral doses of ADENURIC in elderly as compared to younger healthy subjects.

Gender

Following multiple oral doses of ADENURIC, the $C_{\max}$ and AUC were 24% and 12% higher in females than in males, respectively. However, weight-corrected $C_{\max}$ and AUC were similar between the genders. No dose adjustment is needed based on gender.

5.3 Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies were generally observed at exposures in excess of the maximum human exposure.

Carcinogenesis, mutagenesis, impairment of fertility

In male rats, a statistically significant increase in urinary bladder tumours (transitional cell papilloma and carcinoma) was found only in association with xanthine calculi in the high dose group, at approximately 11 times human exposure. There was no significant increase in any other tumour type in either male or female mice or rats. These findings are considered a consequence of species specific purine metabolism and urine composition and of no relevance to clinical use.

A standard battery of test for genotoxicity did not reveal any biologically relevant genotoxic effects for febuxostat.

Febuxostat at oral doses up to 48 mg/kg/day was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

There was no evidence of impaired fertility, teratogenic effects, or harm to the foetus due to febuxostat. There was high dose maternal toxicity accompanied by a reduction in weaning index and reduced development of offspring in rats at approximately 4.3 times human exposure. Teratology studies, performed in pregnant rats at approximately 4.3 times and pregnant rabbits at approximately 13 times human exposure did not reveal any teratogenic effects.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Lactose monohydrate
Microcrystalline cellulose
Magnesium stearate
Hydroxypropylcellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal hydrated

Tablet coating

Opadry II, Yellow, 85F42129 containing:
Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Macrogols 3350
Talc
Iron oxide yellow (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Clear (Aclar/PVC/Aluminium) blister of 14 tablets.

ADENURIC 120 mg is available in pack sizes of 14, 28, 42, 56, 84 and 98 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/447/003
EU/1/08/447/004
EU/1/08/447/009
EU/1/08/447/010
EU/1/08/447/011
EU/1/08/447/012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 21 April 2008
Date of latest renewal: 20 December 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTITONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURE(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
FR-38300 Bourgoin Jallieu
France

or

Menarini - Von Heyden GmbH
Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Germany

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

• Periodic Safety Update Reports

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

• Risk Management Plan (RMP)

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2. of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicine Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they should be submitted at the same time.

An updated RMP shall be submitted at the same time as the next Periodic Safety Update Report (PSUR).

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
CARTON BOX**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADENURIC 80 mg film-coated tablets
Febuxostat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 80 mg febuxostat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains lactose (as monohydrate).
See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
42 film-coated tablets
56 film-coated tablets
84 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS

OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Marketing Authorisation Holder:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/08/447/001 28 film-coated tablets
EU/1/08/447/002 84 film-coated tablets
EU/1/08/447/005 14 film-coated tablets
EU/1/08/447/006 42 film-coated tablets
EU/1/08/447/007 56 film-coated tablets
EU/1/08/447/008 98 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ADENURIC 80 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**PVC/ACLAR/ALUMINIUM BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ADENURIC 80 mg tablets
Febuxostat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Menarini International O. L. S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon
Tue
Wed
Thu
Fri
Sat
Sun

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING
CARTON BOX**

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ADENURIC 120 mg film-coated tablets
Febuxostat

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 120 mg febuxostat.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Also contains lactose (as monohydrate).
See the package leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

14 film-coated tablets
28 film-coated tablets
42 film-coated tablets
56 film-coated tablets
84 film-coated tablets
98 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For oral use.
Read the package leaflet before use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT
OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE
--

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Marketing Authorisation Holder:
Menarini International O. L. S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
--

EU/1/08/447/003 28 film-coated tablets
EU/1/08/447/004 84 film-coated tablets
EU/1/08/447/009 14 film-coated tablets
EU/1/08/447/010 42 film-coated tablets
EU/1/08/447/011 56 film-coated tablets
EU/1/08/447/012 98 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY
--

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

ADENURIC 120 mg

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**PVC/ACLAR/ALUMINIUM BLISTER****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ADENURIC 120 mg tablets
Febuxostat

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Menarini International O. L. S.A.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

Mon
Tue
Wed
Thu
Fri
Sat
Sun

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

ADENURIC 80 mg film-coated tablets ADENURIC 120 mg film-coated tablets Febuxostat

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What ADENURIC is and what it is used for
2. What you need to know before you take ADENURIC
3. How to take ADENURIC
4. Possible side effects
5. How to store ADENURIC
6. Contents of the pack and other information

1. What ADENURIC is and what it is used for

ADENURIC tablets contain the active substance febuxostat and are used to treat gout, which is associated with an excess of a chemical called uric acid (urate) in the body. In some people, the amount of uric acid builds up in the blood and may become too high to remain soluble. When this happens, urate crystals may form in and around the joints and kidneys. These crystals can cause sudden, severe pain, redness, warmth and swelling in a joint (known as a gout attack). Left untreated, larger deposits called tophi may form in and around joints. These tophi may cause joint and bone damage.

ADENURIC works by reducing uric acid levels. Keeping uric acid levels low by taking ADENURIC once every day stops crystals building up, and over time it reduces symptoms. Keeping uric acid levels sufficiently low for a long enough period can also shrink tophi.

ADENURIC 120 mg tablets is also used to treat and prevent high blood levels of uric acid that may occur when you start to receive chemotherapy for blood cancers.

When chemotherapy is given, cancer cells are destroyed, and uric acid levels increase in the blood accordingly, unless the formation of uric acid is prevented.

ADENURIC is for adults.

2. What you need to know before you take ADENURIC

Do not take ADENURIC

- If you are allergic to febuxostat or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warnings and precautions

Talk to your doctor before taking ADENURIC:

- If you have or have had heart failure or heart problems
- If you have or have had renal disease and/or serious allergic reaction to Allopurinol (a medication used for the treatment of Gout)
- If you have or have had liver disease or liver function test abnormalities
- If you are being treated for high uric acid levels as a result of Lesch-Nyhan syndrome (a rare inherited condition in which there is too much uric acid in the blood)
- If you have thyroid problems.

Should you experience allergic reactions to ADENURIC, stop taking this medicine (see also section 4). Possible symptoms of allergic reactions might be:

- rash including severe forms (e.g. blisters, nodules, itchy-, exfoliative rash), itchiness
- swelling of limbs or face
- difficulties in breathing
- fever with enlarged lymph nodes
- but also serious life threatening allergic conditions with cardiac and circulatory arrest.

Your doctor might decide to permanently stop treatment with ADENURIC.

There have been rare reports of potentially life-threatening skin rashes (Stevens-Johnson Syndrome) with the use of ADENURIC, appearing initially as reddish target-like spots or circular patches often with central blister on the trunk. It may also include ulcers in the mouth, throat, nose, genitals and conjunctivitis (red and swollen eyes). The rash may progress to widespread blistering or peeling of the skin.

If you have developed Stevens-Johnson Syndrome with the use of febuxostat, you must not be re-started on ADENURIC at any time. If you developed a rash or these skin symptoms, seek immediate advice from a doctor and tell that you are taking this medicine.

If you are having a gout attack at the moment (a sudden onset of severe pain, tenderness, redness, warmth and swelling in a joint), wait for the gout attack to subside before first starting treatment with ADENURIC.

For some people, gout attacks may flare up when starting certain medicines that control uric acid levels. Not everyone gets flares, but you could get a flare-up even if you are taking ADENURIC, and especially during the first weeks or months of treatment. It is important to keep taking ADENURIC even if you have a flare, as ADENURIC is still working to lower uric acid. Over time, gout flares will occur less often and be less painful if you keep taking ADENURIC every day.

Your doctor will often prescribe other medicines, if they are needed, to help prevent or treat the symptoms of flares (such as pain and swelling in a joint).

In patients with very high urate levels (e.g. those undergoing cancer chemotherapy), treatment with uric acid-lowering medicines could lead to the build-up of xanthine in the urinary tract, with possible stones, even though this has not been observed in patients being treated with ADENURIC for Tumor Lysis Syndrome.

Your doctor may ask you to have blood tests to check that your liver is working normally.

Children and adolescents

Do not give this medicine to children under the age of 18 because the safety and efficacy have not been established.

Other medicines and ADENURIC

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

It is especially important to tell your doctor or pharmacist if you are taking medicines containing any of the following substances as they may interact with ADENURIC and your doctor may wish to consider necessary measures:

- Mercaptopurine (used to treat cancer)
- Azathioprine (used to reduce immune response)
- Theophylline (used to treat asthma)

Pregnancy and breast-feeding

It is not known if ADENURIC may harm your unborn child. ADENURIC should not be used during pregnancy. It is not known if ADENURIC may pass into human breast milk. You should not use ADENURIC if you are breast feeding, or if you are planning to breastfeed.

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines

Be aware that you may experience dizziness, sleepiness, blurred vision and numbness or tingling sensation during treatment and should not drive or operate machines if affected.

ADENURIC contains lactose

ADENURIC tablets contain lactose (a type of sugar). If you have been told that you have an intolerance to some sugars contact your doctor before taking this medicine.

3. How to take ADENURIC

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- The usual dose is one tablet daily. The back of the blister pack is marked with the days of the week to help you check that you have taken a dose each day.
- The tablets should be taken by mouth and can be taken with or without food.

Gout

ADENURIC is available as either an 80 mg tablet or a 120 mg tablet. Your doctor will have prescribed the strength most suitable for you.

Continue to take ADENURIC every day even when you are not experiencing gout flare or attack.

Prevention and treatment of high uric acid levels in patients undergoing cancer chemotherapy

ADENURIC is available as a 120 mg tablet.

Start taking ADENURIC two days before chemotherapy and continue its use according to your doctor's advice. Usually treatment is short-term.

If you take more ADENURIC than you should

In the event of an accidental overdose ask your doctor what to do, or contact your nearest accident and emergency department.

If you forget to take ADENURIC

If you miss a dose of ADENURIC take it as soon as you remember unless it is almost time for your next dose, in which case miss out the forgotten dose and take your next dose at the normal time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking ADENURIC

Do not stop taking ADENURIC without the advice of your doctor even if you feel better. If you stop taking ADENURIC your uric acid levels may begin to rise and your symptoms may worsen due to the formation of new crystals of urate in and around your joints and kidneys.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Stop taking this medicine and contact your doctor immediately or go to an emergency department nearby if the following rare (may affect up to 1 in 1,000 people) side effects occur, because a serious allergic reaction might follow:

- anaphylactic reactions, drug hypersensitivity (see also section 2 “Warnings and precautions”)
- potentially life-threatening skin rashes characterized by formation of blisters and shedding of the skin and inner surfaces of body cavities, e.g. mouth and genitals, painful ulcers in the mouth and/or genital areas, accompanied by fever, sore throat and fatigue (Stevens- Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis), or by enlarged lymph nodes, liver enlargement, hepatitis (up to liver failure), raising of the white-cells count in the blood (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS) (see section 2)
- generalised skin rashes

The common side effects (may affect up to 1 in 10 people) are:

- abnormal liver test results
- diarrhoea
- headache
- rash (including various types of rash, please see below under “uncommon” and “rare” sections)
- nausea
- increase in gout symptoms
- localized swelling due to retention of fluids in tissues (oedema)

Other side effects which are not mentioned above are listed below.

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people) are:

- decreased appetite, change in blood sugar levels (diabetes) of which a symptom may be excessive thirst, increased blood fat levels, weight increase
- loss of sex drive
- difficulty in sleeping, sleepiness
- dizziness, numbness, tingling, reduced or altered sensation (hypoesthesia, hemiparesis or paraesthesia), altered or reduced sense of taste (hyposmia)
- abnormal ECG heart tracing, irregular or rapid heartbeats, feeling your heart beat (palpitation)
- hot flushes or flushing (e.g. redness of the face or neck), increased blood pressure, bleeding (hemorrhage, seen only in patients taking chemotherapy for blood disorders)
- cough, shortness of breath, chest discomfort or pain, inflammation of nasal passage and/or throat (upper respiratory tract infection), bronchitis
- dry mouth, abdominal pain/discomfort or wind, heartburn/indigestion, constipation, more frequent passing of stools, vomiting, stomach discomfort

- itching, hives, skin inflammation, skin discoloration, small red or purple spot on the skin, small, flat red spots on the skin, flat, red area on the skin that is covered with small confluent bumps, rash, areas of redness and spots on the skin, other type of skin conditions
- muscle cramp, muscle weakness, pain/ache in muscles/joints, bursitis or arthritis (inflammation of joints usually accompanied by pain, swelling and/or stiffness), pain in extremity, back pain, muscle spasm
- blood in the urine, abnormal frequent urination, abnormal urine tests (increased level of proteins in the urine), a reduction in the ability of the kidneys to function properly
- fatigue, chest pain, chest discomfort
- stones in the gallbladder or in bile ducts (cholelithiasis)
- increase in blood thyroid stimulating hormone (TSH) level
- changes in blood chemistry or amount of blood cells or platelets (abnormal blood test results)
- kidney stones
- erectile difficulties

Rare side effects (may affect up to 1 in 1,000 people) are:

- muscle damage, a condition which on rare occasions can be serious. It may cause muscle problems and particularly, if at the same time, you feel unwell or have a high temperature it may be caused by an abnormal muscle breakdown. Contact your doctor immediately if you experience muscle pain, tenderness or weakness
- severe swelling of the deeper layers of the skin, especially around the lips, eyes, genitals, hands, feet or tongue, with possible sudden difficult breathing
- high fever in combination with measles-like skin rash, enlarged lymph nodes, liver enlargement, hepatitis (up to liver failure), raising of the white-cells count in the blood (leukocytosis, with or without eosinophilia)
- reddening of the skin (erythema), rash in various types (e.g. itchy, with white spots, with blisters, with blisters containing pus, with shedding of the skin, measles-like rash), widespread erythema, necrosis, and bullous detachment of the epidermis and mucous membranes, resulting in exfoliation and possible sepsis (Stevens-Johnson Syndrome/Toxic epidermal necrolysis)
- nervousness
- feeling thirsty
- ringing in the ears
- blurred vision, change in vision
- hair loss
- mouth ulceration
- inflammation of the pancreas: common symptoms are abdominal pain, nausea and vomiting
- increased sweating
- weight decrease, increased appetite, uncontrolled loss of appetite (anorexia)
- muscle and/or joint stiffness
- abnormally low blood cell counts (white or red blood cells or platelets)
- urgent need to urinate
- changes or decrease in urine amount due to inflammation in the kidneys (tubulointerstitial nephritis)
- inflammation of the liver (hepatitis)
- yellowing of the skin (jaundice)
- liver damage

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system

listed in [Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store ADENURIC

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and the tablet blister foil after 'EXP.' The expiry date refers to the last day of that month.
- This medicine does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What ADENURIC contains

The active substance is febuxostat.

Each tablet contains 80 mg or 120 mg of febuxostat.

The other ingredients are:

Tablet core: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodium, colloidal hydrated silica.

Film-coating: Opadry II yellow, 85F42129 containing: polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogols 3350, talc, iron oxide yellow (E172)

What ADENURIC looks like and contents of the pack

ADENURIC film-coated tablets are pale yellow to yellow in colour and capsule shaped.

The 80 mg film-coated tablets are marked on one side with '80'. The 120 mg film-coated tablets are marked on one side with '120'.

ADENURIC 80 mg and 120 mg is packed in clear (Aclar/PVC/Aluminium) blister of 14 tablets.

ADENURIC 80 mg and 120 mg is available in packs containing 14, 28, 42, 56, 84 and 98 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg
Luxembourg

Manufacturer

Patheon France
40 boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
France

or

Menarini - Von Heyden GmbH

Leipziger Strasse 7-13
01097 Dresden
Germany

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

België/Belgique/Belgien

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Lietuva

UAB "BERLIN-CHEMIE MENARINI
BALTIC"
Tel: +370 52 691 947

България

ТП "Берлин-Хеми АГ"
тел.: +359 2 96 55 365

Luxembourg/Luxemburg

Menarini Benelux NV/SA
Tél/Tel: + 32 (0)2 721 4545

Česká republika

Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o.
Tel: +420 267 199 333

Magyarország

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
Tel.: +36 23501301

Danmark

Berlin-Chemie/A.Menarini Danmark ApS
Tlf: +4548 217 110

Malta

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

Deutschland

Berlin-Chemie AG
Tel: +49 (0) 30 67070

Nederland

Menarini Benelux NV/SA
Tel: +32 (0)2 721 4545

Eesti

OÜ Berlin-Chemie Menarini Eesti
Tel: +372 667 5001

Norge

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tlf: +352 264976

Ελλάδα

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Österreich

A. Menarini Pharma GmbH.
Tel: +43 1 879 95 85-0

España

Laboratorios Menarini S.A.
Tel: +34-93 462 88 00

Polska

Berlin-Chemie/Menarini Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 566 21 00

France

MENARINI France
Tél: +33 (0)1 45 60 77 20

Portugal

A. Menarini Portugal – Farmacêutica, S.A.
Tel: +351 210 935 500

Hrvatska

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.
Tel : + 385 1 4821 361

România

Berlin-Chemie A.Menarini S.R.L.
Tel: +40 21 232 34 32

Ireland

A. Menarini Pharmaceuticals Ireland Ltd
Tel: +353 1 284 6744

Slovenija

Berlin-Chemie AG, Podružnica Ljubljana
Tel: +386 01 300 2160

Ísland

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Sími: +352 264976

Slovenská republika

Berlin-Chemie AG - obchodné zastúpenie v SR
Tel: +421 2 544 30 730

Italia

A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite s.r.l.
Tel: +39-055 56801

Κύπρος

MENARINI HELLAS AE
Τηλ: +30 210 8316111-13

Latvija

SIA Berlin-Chemie/Menarini Baltic
Tel: +371 67103210

Suomi/Finland

Berlin-Chemie/A.Menarini Suomi OY
Puh/Tel: +358 403 000 760

Sverige

Menarini International Operations Luxembourg
S.A.
Tel: +352 264976

United Kingdom

A. Menarini Farmaceutica Internazionale S.R.L.
Tel: +44 (0)1628 856400

This leaflet was last revised in

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX IV

**CONCLUSIONS ON THE REQUEST FOR ONE-YEAR MARKETING
PROTECTION PRESENTED BY THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY**

Conclusions presented by the European Medicines Agency on:

- **one-year marketing protection**

The CHMP reviewed the data submitted by the Marketing Authorisation Holder, taking into account the provisions of Article 14(11) of Regulation (EC) No 726/2004, and considers that the new therapeutic indication brings significant clinical benefit in comparison with existing as further explained in the European Public Assessment Report.

ADENURIC

欧州添付文書（和訳）

製品特性概要

1. 医薬品名称

ADENURIC 80 mg フィルムコーティング錠

2. 定性的及び定量的組成

各錠剤はフェブキソスタット 80 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤：

各錠剤は、（一水和物として）ラクトース 76.50 mg を含有する

添加剤の全一覧は 6.1 項参照のこと。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）。

淡黄色から黄色のフィルムコーティングされたカプセル型錠剤で、片側に「80」と刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

尿酸塩沈着が既に生じている慢性高尿酸血症の治療（痛風結節及び／又は痛風性関節炎の既往又は現罹患）

ADENURIC は、成人に適応される。

4.2 用法・用量

薬量学

ADENURIC の推奨経口用量は、食事の有無とは無関係に 80 mg1 日 1 回投与である。2～4 週間後の血清尿酸値が 6 mg/dL (357 µmol/L) を超える場合、ADENURIC 120 mg1 日 1 回投与を考慮する。

ADENURIC はきわめて速やかに作用するため、2 週間後には血清尿酸値の再検査が可能である。治療目標は血清尿酸値を 6 mg/dL (357 µmol/L) 以下に低下させ、それを維持することである。

6 ヶ月以上の痛風発作予防を実施することが望ましい（4.4 項参照）。

高齢者

高齢者への投与時、用量調節は不要である（5.2 項参照）。

腎機能障害患者

重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランス 30 mL/分未満、5.2 項参照）に対する有効性及び安全性は十分に検討されていない。

軽度又は中等度の腎機能障害患者への投与では用量調節は不要である。

肝機能低下患者

重度肝機能低下患者（Child - Pugh 分類クラス C）に対するフェブリク錠の有効性及び安全性は検討されていない。

軽度肝機能低下患者に対する推奨用量は 80 mg である。中等度肝機能低下患者への投与に関する情報は限られている。

小児患者

18 歳未満の小児における ADENURIC の有効性及び安全性は確立されていない。利用可能なデータなし。

投与方法

経口投与

ADENURIC は、経口で服用すべきであり、食事の有無にかかわらず服用することができる。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載される添加剤のいずれかに対する過敏症（4.8 項も参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

心血管系疾患

虚血性心疾患又はうっ血性心不全患者へのフェブリク錠投与は推奨されない。

APEX 及び FACT 試験では、フェブリク錠合計群においてアロプリノール群と比較して治験責任医師によって報告された心血管 APTC 事象（心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞及び非致死の脳卒中を含む APTC（Anti-Platelet Trialists' Collaborations）によって規定される評価項目）の発生率に数値的な増加が認められたが（1 年間の患者 100 名当たりの事象数 1.3 及び 0.3）、CONFIRMS 試験では認められなかった（試験の特徴の詳細については 5.1 項参照）。第 III 相試験（APEX、FACT 及び CONFIRMS 試験）では、治験責任医師によって報告された心血管 APTC 事象の発生率は、各々、1 年間の患者 100 名当たり 0.7 件及び 0.6 件であった。長期延長試験では、治験責任医師によって報告された APTC 事象の発生率は、フェブリク錠及びアロプリノールにおいて、各々、1 年間の患者 100 名当たり 1.2 件及び 0.6 件であった。統計学的に有意差は認められず、また、フェブリク錠との因果関係は確立されなかった。上記患者に共通のリスク要因は、アテローム硬化性疾患及び／又は心筋梗塞あるいはうっ血性心不全の既往歴であった。

医薬品に対するアレルギー／過敏症

市販後調査において、生命にかかわるスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症および急性アナフィラキシー反応／ショックを含む、重篤なアレルギー／過敏症反応のまれな報告が収集されている。ほとんどの場合において、これらの反応はフェブキソスタットによる治療開始後 1 ヶ月以内に発生した。これらの患者の一部においては、腎機能障害及び／又はアロプリノールに対する過敏症の既往歴が報告された。好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を含む重度の過敏症反応では、一部の患者において、発熱が伴い、血液、腎臓又は肝臓の関与が認められた。

患者に対してはアレルギー／過敏症反応の徴候及び症状について説明し、アレルギー／過敏症反応の症状について密接にモニタリングすべきである（4.8 項参照）。早期の中止による予後の改善が示されているため、スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重篤なアレルギー／過敏症反応が発生した場合には、フェブキソスタット投与を直ちに中止すべきである。スティーブンス・ジョンソン症候群および急性アナフィラキシー反応／ショックを含むアレルギー／過敏症反応を発症した患者に対しては、フェブキソスタット投与を再開してはならない。

急性痛風発作（痛風発作）

フェブキソスタットの投与は、急性痛風発作が完全に消失した後に開始すること。治療開始時に、血清尿酸値が変化して組織に沈着する尿酸塩の移行を引き起こし、痛風発作を発生させる可能性がある（4.8 及び 5.1 項参照）。フェブキソスタットの投与開始時は、痛風発作予防のため 6 ヶ月以上の NSAID 又はコルヒチンの併用が推奨される（4.2 項参照）。

痛風発作がフェブキソスタット投与中に生じた場合、投与を中止すべきではない。各患者に応じて、投与と並行して痛風発作を管理すること。フェブキソスタットの継続的な投与により、痛風発作の頻度及び強度が低下する。

キサンチン結晶の沈着

尿酸生成速度の極めて高い患者（例：悪性疾患及びその治療、レッシュ・ナイハン症候群）では、まれに、尿中キサンチンの絶対濃度が尿路沈着を引き起こすレベルまで上昇することがある。これらの集団へのフェブキソスタットの投与経験はないため、投与は推奨されない。

メルカプトプリン／アザチオプリン

メルカプトプリン／アザチオプリン投与患者へのフェブキソスタットの併用投与は推奨されない。併用投与が不可欠な場合には、患者を慎重にモニタリングすること。潜在的な血液学的作用を回避するため、メルカプトプリン又はアザチオプリンの減量が推奨される（4.5 項参照）。

臓器移植レシピエント

臓器移植レシピエントへのフェブキソスタット投与の経験はないため、上記患者への本剤投与は推奨されない（5.1 項参照）。

テオフィリン

健康被験者に対するフェブキソスタット 80 mg とテオフィリン 400 mg の併用単回投与では、薬物動態学的相互作用は認められなかった（4.5 項参照）。フェブキソスタット 80 mg は、テオフィリン血漿濃度を増加させるリスクなしでテオフィリン投与患者において使用することができる。フェブキソスタット 120 mg に関して利用可能なデータはない。

肝障害

全第 III 相臨床試験の合計で、フェブキソスタット投与患者に軽度の肝機能検査異常が認められた（5.0%）。フェブキソスタット投与開始前、及び投与開始後は定期的に、臨床診断に基づいて肝機能検査を実施することが望ましい（5.1 項参照）。

甲状腺障害

長期非盲検延長試験では、フェブキソスタットの長期投与患者（5.5%）に TSH（甲状腺刺激ホルモン）値上昇（5.5 μ IU/mL を超える）が認められた。甲状腺機能に変化を認める患者へのフェブキソスタットの投与は慎重に行うこと（5.1 項参照）。

ラクトース

フェブキソスタットの錠剤はラクトースを含有する。ガラクトース不耐性患者、Lapp ラクターゼ欠乏症患者又はグルコース・ガラクトース吸収不良患者など、まれに認められる遺伝的問題を有する患者は本剤を服用してはならない。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

メルカプトプリン／アザチオプリン

フェブキソスタットの XO 阻害の作用機序の点から、併用投与は推奨されない。フェブキソスタットによる XO 阻害により、これらの血漿中濃度が上昇し、毒性を生じる場合がある（4.4 項参照）。フェブキソスタットの XO によって代謝される薬物との薬物相互作用試験は実施されていない。

フェブキソスタットと細胞毒性化学療法薬との相互作用試験は実施されていない。細胞毒性化学療法実施中のフェブキソスタット投与の安全性に関するデータは得られていない。

ロシグリタゾン／CYP2C8 基質

フェブキソスタットは、*in vitro* で CYP2C8 を僅かに阻害することが示されている。健康被験者を対象とした試験では、フェブキソスタット 120 mg の 1 日 1 回投与とロシグリタゾン 4 mg の経口投与の併用において、ロシグリタゾン及びその代謝産物である N-デスメチルロシグリタゾンの薬物動態に対する影響は認められず、フェブキソスタットが *in vivo* において CYP2C8 酵素を阻害しないことが示された。したがって、フェブキソスタットとロシグリタゾン又はその

他の CYP2C8 基質との併用投与において、これらの化合物の用量調整は不要であると考えられる。

テオフィリン

他の XO 阻害剤で報告されている循環血中テオフィリン濃度の増加作用が、フェブキソスタットにおいても認められるか否かを検討したフェブキソスタットの相互作用試験が健康被験者を対象として実施されている。試験の結果は、フェブキソスタット 80 mg の 1 日 1 回投与とテオフィリン 400 mg の単回投与がテオフィリンの薬物動態又は安全性に影響しないことを示した。したがって、フェブキソスタット 80 mg とテオフィリンの併用投与に関する特別な注意はない。フェブキソスタット 120 mg に関して利用可能なデータはない。

ナプロキセン及びその他のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤

フェブキソスタットの代謝は、グルクロン酸転移 (UGT) 酵素に依存する。NSAID 及びプロベネシドなどのグルクロン酸化を阻害する医薬品は理論上、フェブキソスタット排泄に影響する。健康被験者でのフェブキソスタット及びナプロキセン (250 mg 1 日 2 回投与) 併用投与では、フェブキソスタット曝露量増加が認められた (C_{max}28%、AUC41%及び t_{1/2}226%)。臨床試験では、ナプロキセン又はその他の NSAID/Cox-2 阻害薬の使用と臨床的に有意な有害事象の増加との関連は認められなかった。

フェブキソスタットは、フェブキソスタット又はナプロキセンの用量調節を必要とすることなく、ナプロキセンと併用可能である。

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤

UGT 酵素の強力な誘導剤は、フェブキソスタットの代謝を促進し、有効性を低下させる可能性がある。したがって、強力にグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の投与開始後 1~2 週間は、血清尿酸値をモニタリングするのが望ましい。反対に、誘導剤の投与中止時は、フェブキソスタットの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

コルヒチン／インドメタシン／ヒドロクロロチアジド／ワーファリン

フェブキソスタットをコルヒチン又はインドメタシンと併用する場合、フェブキソスタット又は併用する薬剤の用量調節は不要である。

フェブキソスタットをヒドロクロロチアジドと併用する場合、用量調節は不要である。

フェブキソスタットとワーファリンを併用する場合、ワーファリンの用量調節は不要である。健康被験者においてフェブキソスタット (80 mg あるいは 120mg 1 日 1 回) をワーファリンと

併用した場合、ワーファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。INR と Factor VII 活性もフェブキソスタットとの併用の影響を受けなかった。

デシプラミン／CYP2D6 基質

フェブキソスタットは、*in vitro* で CYP2D6 を僅かに阻害することが示されている。健康被験者対象の試験で、ADENURIC 120 mg の 1 日 1 回投与により、CYP2D6 基質であるデシプラミンの AUC の平均 22% の増加が認められ、*in vivo* でのフェブキソスタットの CYP2D6 酵素に対する阻害作用は弱い可能性が示された。したがってフェブキソスタットとその他の CYP2D6 基質とを併用する場合、これらの化合物の用量調節は不要と思われる。

制酸薬

水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム含有の制酸薬との併用後に、フェブキソスタットの吸収遅延（約 1 時間）及び 32% の C_{max} 低下が認められたが、AUC に有意な変化は認められなかった。したがって、フェブキソスタットは制酸薬使用を考慮することなく投与可能である。

4.6 生殖能、妊娠及び乳汁分泌

妊婦への投与

きわめて限られた妊娠曝露例に関するデータでは、妊婦又は胎児／新生児の健康に対するフェブキソスタットの有害作用は示されていない。動物試験では、妊娠、胚胎児発育又は出産に対して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。ヒトに対して可能性のあるリスクは不明である。フェブキソスタットは妊婦に投与すべきではない。

授乳婦への投与

フェブキソスタットがヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験では、本有効成分の乳汁中への移行及び乳児の発育障害を認めた。乳児へのリスクは除外できない。フェブキソスタットは授乳婦へ投与すべきではない。

生殖能

動物を対象とした生殖試験では、最大 48mg/kg/日までの用量において生殖能に対する用量依存的副作用は認められなかった（5.3 項参照）。ヒトの生殖能に対する ADENURIC の作用は不明である。

4.7 運転能力及び機械操作への影響

フェブキシスタットの投与では、傾眠、浮動性めまい、感覚異常及び霧視が報告されている。ADENURIC 投与により、運転、機械操作又は危険な活動への従事に有害な影響が出ないことが正当に確認されるまで、患者は上記活動開始前に慎重を期する必要がある。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

臨床試験（少なくとも 10 mg～300 mg の投与を受けた 4,072 名の被験者）及び市販後調査において最も一般に報告された副作用は、痛風発作、肝機能異常、下痢、悪心、頭痛、発疹及び浮腫である。これらの副作用の大半は、軽度又は中等度であった。市販後調査において、まれではあるが、フェブキシスタットに対する重篤な過敏症反応が認められており、一部では、全身症状が認められた。

副作用一覧表

フェブキシスタット投与患者において認められる一般的（1/100 以上～1/10 未満）、非一般的（1/1,000 以上～1/100 未満）及びまれ（1/10,000 以上～1/1,000 未満）な副作用を以下に記載する。

各発生頻度グループでは、副作用は重篤度の高いものから記載する。

表 1：全第 III 相試験、長期延長試験及び市販後調査における副作用

血液及びリンパ系障害	<u>Rare</u> 汎血球減少症、血小板減少症
免疫系障害	<u>Rare</u> アナフィラキシー反応*、薬物過敏症*
内分泌障害	<u>Uncommon</u> 血中甲状腺刺激ホルモン増加
眼障害	<u>Rare</u> 霧視
代謝及び栄養障害	<u>Common</u> *** 痛風発作 <u>Uncommon</u> 糖尿病、高脂血症、食欲低下、体重増加 <u>Rare</u> 体重減少、食欲増加、食欲不振
精神障害	<u>Uncommon</u> リビドー減退、不眠症 <u>Rare</u> 神経過敏
神経系障害	<u>Common</u> 頭痛 <u>Uncommon</u> 浮動性めまい、錯感覚、不全片麻痺、味覚異常、感覚鈍麻、

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	嗅覚減退
耳および迷路障害	<u>Rare</u> 耳鳴
心臓障害	<u>Uncommon</u> 心房細動、動悸、ECG 異常
血管障害	<u>Uncommon</u> 高血圧、潮紅、ほてり
呼吸器系障害	<u>Uncommon</u> 呼吸困難、気管支炎、上気道感染、咳嗽
胃腸障害	<u>Common</u> 下痢**、悪心 <u>Uncommon</u> 腹痛、腹部膨満、胃食道逆流症、嘔吐、口内乾燥、消化不良、便秘、頻繁な排便、鼓腸、胃腸不快感 <u>Rare</u> 膵炎、口腔内潰瘍形成
肝胆道系障害	<u>Common</u> 肝機能異常** <u>Uncommon</u> 胆石症 <u>Rare</u> 肝炎、黄疸*、肝損傷*
皮膚及び皮下組織障害	<u>Common</u> 発疹（報告された発生頻度の低いさまざまな発疹を含む。下記参照） <u>Uncommon</u> 皮膚炎、蕁麻疹、そう痒症、皮膚変色、皮膚病変、点状出血、斑状皮疹、斑点状丘疹、丘疹性皮疹 <u>Rare</u> 中毒性表皮壊死融解症*、スティーブンス・ジョンソン症候群*、血管浮腫*、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応*、全身性発疹（重篤）*、紅斑、剥脱性発疹、毛孔性皮疹、小水疱性皮疹、膿疱性皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、麻疹様発疹、脱毛症、多汗症
筋骨格系及び結合組織障害	<u>Uncommon</u> 関節痛、関節炎、筋肉痛、筋骨格痛、筋脱力、筋痙攣、筋緊張、滑液包炎 <u>Rare</u> 横紋筋融解症*、関節硬直、筋骨格硬直
腎及び尿路障害	<u>Uncommon</u> 腎不全、腎結石症、血尿、頻尿、蛋白尿 <u>Rare</u> 尿細管間質性腎炎*、尿意切迫
生殖器系及び乳房障害	<u>Uncommon</u> 勃起不全
全身障害及び投与局所様態	<u>Common</u> 浮腫 <u>Uncommon</u> 疲労、胸痛、胸部不快感 <u>Rare</u> 口渇
臨床検査	<u>Uncommon</u>

	血中アミラーゼ増加、血小板数減少、WBC 減少、リンパ球数減少、血中クレアチン増加、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少、血中尿素増加、血中トリグリセライド増加、血中コレステロール増加、ヘマトクリット減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加 Rare 血中ブドウ糖増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、赤血球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加
--	--

*市販後調査成績からの副作用

**全第 III 相試験における治療関連非感染性下痢及び肝機能検査異常は、コルヒチン併用投与患者においてより頻繁に認められた。

***各第 III 相無作為化比較対照試験における痛風発作の発生率については 5.1 項を参照。

選択された副作用の説明

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及びアナフィラキシー反応／ショックを含むフェブリク錠に対する重篤かつまれな過敏症反応は市販後調査において発生した。スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症は、水疱又は粘膜病変及び眼刺激を伴う進行性の皮膚発疹によって特徴付けられる。フェブリク錠に対する過敏症反応は、浸潤性の斑状丘疹状発疹、全身性又は剥脱性発疹などによって特徴付けられる皮膚反応、皮膚病変、顔面浮腫、発熱、血小板減少症及び好酸球増加などの血液学的異常、及び単一又は複数の臓器の関与（尿細管間質性腎炎を含む肝臓及び腎臓）が伴うことがある（4.4 項参照）。

痛風発作は、一般に、治療開始後 1 ヶ月以内に認められた。その後、痛風発作の発生頻度は、時間の経過に伴って低下する。痛風発作予防が推奨される（4.2 及び 4.4 項参照）。

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後、副作用の疑いの報告は重要である。これにより医薬品の有益性と危険性のバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療専門家には、副作用の疑いを付録 V に記載される各国の報告システムを使用して報告することが求められている。

4.9 過量投与

過量投与患者に対しては、対症的及び支持的治療で対処すること。

5. 薬理特性

5.1 薬力学特性

薬効分類：抗痛風製剤、尿酸生成を阻害する製剤、ATC コード：M04AA03

作用機序

尿酸はヒトのプリン代謝の最終産物であり、ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸のカスケードを通じて生成される。上記変換の両段階は、キサンチンオキシダーゼ (XO) により触媒される。フェブキシスタットは、選択的に XO を阻害し、血清尿酸値を低下させる治療効果をもつ 2-アリルチアゾール誘導体である。フェブキシスタットは、強力な非プリン型選択的 XO 阻害薬 (NP-SIXO) で、*in vitro* 阻害定数 K_i は 1 ナノモル未満である。フェブキシスタットは酸化型又は還元型の XO を強力に阻害することが知られている。フェブキシスタットは治療量で、プリン又はピリミジン代謝に関与するその他の酵素 (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、オロチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ、オロチジンーリン酸脱炭酸酵素又はプリンヌクレオシドホスホリラーゼ) を阻害しない。

臨床の有効性及び安全性

ADENURIC の有効性は、4101 名の高尿酸血症及び痛風患者を対象として実施された 3 つの第 III 相ピボタル試験 (2 つのピボタル APEX 及び FACT 試験及び以下に記載される追加的な CONFIRMS 試験) において実証されている。各第 III 相ピボタル試験で、ADENURIC はアロプリノールより血清尿酸値を低下させその濃度を維持することが立証された。APEX 及び FCT 試験の有効性の主要評価項目は、最後の 3 ヶ月間における毎月の血清尿酸値が 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) 未満であった患者の割合であった。ADENURIC の販売承認後に結果が明らかとなった追加的な第 III 相 CONFIRMS 試験で、有効性の主要評価項目は、最終来院時における血清尿酸塩が 6.0 mg/dL 未満の患者の割合であった。上記試験に臓器移植患者は含まれなかった (4.2 項参照)。

APEX 試験: アロプリノール及びプラセボ対照のフェブキシスタット有効性比較試験 (APEX) は、第 III 相、無作為化、二重盲検、多施設共同、28 週間試験であった。1072 名の患者を、プラセボ群 (n=134)、ADENURIC 80 mg1 日 1 回投与群 (n=267)、ADENURIC 120 mg1 日 1 回投与群 (n=269)、ADENURIC 240 mg1 日 1 回投与群 (n=134) 又はアロプリノール投与群 (ベースライン血清中クレアチニン 1.5 mg/dL 以下の患者には 300 mg1 日 1 回 (n=258) 又はベースライン血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2.0 mg/dL 以下の患者には 100 mg1 日 1 回 (n=10) 投与) のいずれかに無作為割付した。フェブキシスタット 240 mg (推奨最大用量の 2 倍) を安全性の評価用量とした。

APEX 試験では、sUA の 6 mg/dL 以下 (357 μ mol/L) 達成率において ADENURIC 80 mg1 日 1 回投与及び ADENURIC 120 mg1 日 1 回投与がいずれも、アロプリノール 300 mg (n=258)/100 mg (n=10) 投与群より、統計的に有意に優れた結果を示した (表 2 及び図 1 参照)。

FACT 試験: フェブキシスタット及びアロプリノール比較対照試験 (FACT) は、第 III 相、無作為化、二重盲検、多施設共同、52 週間試験であった。患者 760 名を、ADENURIC 80 mg1 日 1 回 (n=256)、ADENURIC 120 mg1 日 1 回 (n=251) 又はアロプリノール 300 mg1 日 1 回 (n=253) のいずれかに無作為割付した。

FACT 試験において、sUA を 6 mg/dL (357 μ mol/L) 以下に低下させその値を維持する点で、ADENURIC 80 mg 及び ADENURIC 120 mg1 日 1 回投与群がいずれも、アロプリノール 300 mg1 日 1 回投与より統計的に有意に優れていることが示された。

表 2 に主要有効性評価項目の結果概要を示す。

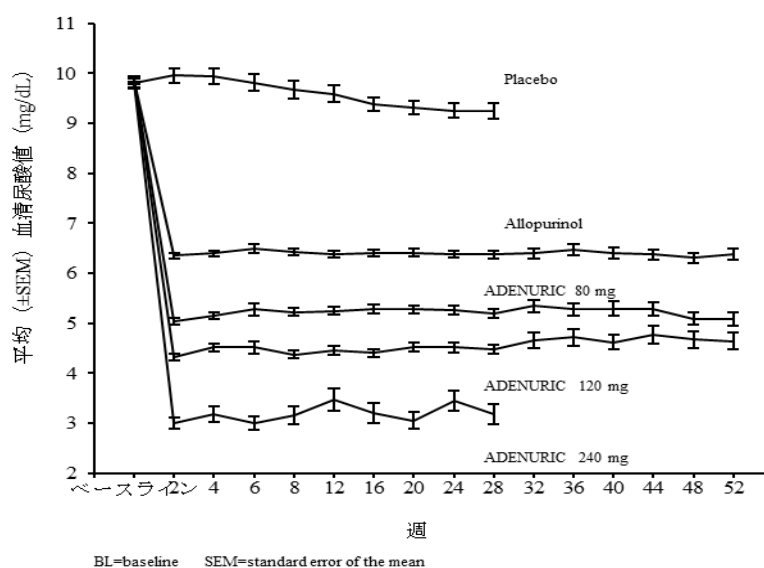
表 2 :
血清尿酸値が 6.0mg/dL (357 μ mol/L) 未満であった患者の割合
最終 3 ヶ月間における月 1 回の来院

試験	ADENURIC 80 mg 1 日 1 回	ADENURIC 120 mg 1 日 1 回	アロプリノール 300/ 100 mg1 日 1 回 ¹
APEX (28 週)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 週)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
合計 結果	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)

¹ 100 mg1 日 1 回投与 (n=10: 血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2.0 mg/dL 以下の患者) 又は 300 mg1 日 1 回投与 (n=509) の結果を分析のためにプールされた。
*アロプリノールとの比較において p<0.001、#80 mg との比較において p<0.001

ADENURIC の血清尿酸値低下効果は、迅速かつ持続的であった。血清尿酸値の 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) 未満への低下は第 2 週の来院時まで認められ、投与期間を通じて維持された。2 つの第 III 相ピボタル試験からの各治療群における平均血清尿酸値の経時変化を図 1 に示す。

図 1 全第 III 相ピボタル試験での平均血清尿酸値



注意：患者 509 名がアロプリノール 300 mg 1 日 1 回投与を受けた。血清クレアチニンが 1.5 ～2.0 mg/dL であった患者 10 名は 100 mg 1 日 1 回投与を受けた。(APEX 試験の患者 268 名中 10 名)。フェブキソスタット 240 mg を用い、推奨最大用量の 2 倍用量でのフェブキソスタットの安全性を評価した。

CONFIRMS 試験：CONFIRMS 試験は、痛風及び高尿酸血症患者において、フェブキソスタット 40 mg 及び 80 mg の安全性及び有効性をアロプリノール 300 mg 又は 200 mg と比較評価するための 26 週間の第 III 相無作為化対照試験であった。患者 2269 名を ADENURIC 40 mg の 1 日 1 回投与 (n=757)、ADENURIC 80 mg の 1 日 1 回投与 (n=756) 又はアロプリノール 300/200 mg の 1 日 1 回投与 (n=756) のいずれかに無作為割付した。65%以上の患者が軽度～中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランス 30～89mL/分）を有していた。26 週間の期間中、痛風発作の予防が義務付けられた。

最終来院において血清尿酸値が 6.0 mg/dL (357 µmol/L) 未満であった患者の割合は、フェブキソスタット 40 mg では 45%、フェブキソスタット 80 mg では 67%及びアロプリノール 300/200 mg では 42%であった。

腎機能障害患者サブグループの主要評価項目

APEX 試験では、腎機能障害患者 40 名（ベースライン血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2.0 mg/dL 以下）を対象に有効性を検討した。アロプリノールに無作為割付された腎機能障害被験者に対しては、100 mg 1 日 1 回投与の上限が設けられた。アロプリノール 100 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ群の 0%に対し、ADENURIC 投与患者の 44% (80 mg 1 日 1 回)、45% (120 mg 1 日 1 回) 及び 60% (240 mg 1 日 1 回) が有効性の主要評価項目を達成した。

腎機能の状態に関わらず被験者の血清尿酸値低下率に臨床的に有意な差は認められなかった（正常腎機能群で 58%及び重度腎機能低下患者で 55%）。

CONFIRMS 試験では、痛風及び腎機能障害患者の解析がプロスペクティブに規定され、結果、軽度から中度の腎機能障害（試験対象患者の 65%）において、血清尿酸値を 6 mg/dL 未満まで低下させることに関して、フェブキソスタットはアロプリノール 300 mg/200 mg よりも有意に有効であることが示された。

sUA が 10 mg/dL 以上の患者サブグループの主要評価項目

患者の約 40% (APEX 及び FACT 試験を統合) でベースラインの sUA が 10 mg/dL 以上であった。このサブグループにおいて、アロプリノール 300 mg/100 mg の 1 日 1 回投与群における 9% 及びプラセボ群における 0%に対し、ADENURIC 投与患者の 41% (80 mg 1 日 1 回投与)、48% (120 mg 1 日 1 回投与) 及び 66% (240 mg 1 日 1 回投与) が有効性の主要評価項目（最終 3 回の来院時において sUA が 6.0 mg/dL 未満）を達成した。

CONFIRMS 試験において、ベースライン血清尿酸値が 10 mg/dL 以上であった患者で有効性の主要評価項目（最終来院時における sUA が 6.0 mg/dL 未満）を達成した患者の割合は、フェブキソスタット 40 mg の 1 日 1 回投与患者で 27% (66/249)、フェブキソスタット 80 mg の 1 日 1 回投与患者で 49% (125/254)、そして、アロプリノール 300 mg/200 mg の 1 日 1 回投与患者で 31% (72/230) であった。

臨床転帰：痛風発作の治療を必要とした患者の割合

APEX 試験：8 週間の予防期間中、痛風発作の治療を必要とした患者の割合は、フェブキソスタット 80 mg (28%)、アロプリノール 300 mg (23%) 及びプラセボ (20%) と比較し、フェブキソスタット 120 mg (36%) 投与群の方が大きいことが示された。発作は予防期間後に増加し、その後、時間の経過に伴って減少した。第 8 週から第 28 週の間、46～55%の患者が痛風発作の治療を受けた。試験最後の 4 週間（第 24～28 週）では、フェブキソスタット 80 mg、120 mg 群の 15%、アロプリノール 300 mg 群の 14%及びプラセボ群の 20%の被験者において痛風発作が認められた。

FACT 試験：8 週間の予防期間中、痛風発作の治療を必要とした患者の割合は、フェブキソスタット 80 mg (22%) 及びアロプリノール 300 mg (21%) と比較し、フェブキソスタット 120 mg (36%) 投与群の方が大きいことが示された。8 週間の予防期間後、発作の発生率は増加し、その後、時間の経過に伴って徐々に減少した（第 8～52 週の間において 64%及び 70%の被験者が痛風発作の治療を受けた）。試験最後の 4 週間（第 49～52 週）では、フェブキソスタット 80 mg、120 mg 群の 6～8%及びアロプリノール 300 mg 群の 11%の被験者において痛風発作が認められた。

痛風発作の治療を要した被験者の割合（APEX 及び FACT 試験）は投与期間最後の 32 週（第 20 週～第 24 週から第 49 週～52 週の間）で平均血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以上であった群より、平均血清尿酸値が 6.0 mg/dL 未満、5.0 mg/dL 未満又は 4.0 mg/dL 未満に達した群で低いことが示された。

CONFIRMS 試験において（第 1 日～第 6 月）、痛風発作の治療を必要とした患者の割合は、フェブキソスタット 80 mg 群では 31%、アロプリノール群では 25%であった。フェブキソスタット 80 mg 群と 40 mg 群の間で痛風発作の治療を必要としている患者の割合に差は認められなかった。

長期非盲検延長試験

EXCEL 試験（C02-021）：Excel 試験は、第 III 相ビボタル試験（APEX 又は FACT）を完了した患者を対象とした 3 年間の第 III 相、非盲検、多施設共同、無作為化、アロプリノール対照、安全性延長試験であった。ADENURIC 80 mg 1 日 1 回投与群の 649 名、ADENURIC 120 mg 1 日

1 回投与群の 292 名、及びアロプリノール 300/100 mg 1 日 1 回投与群の 145 名の合計 1,086 名の患者が登録された。約 69%の患者では、最終的な安定した治療を達成するための治療の変更を必要としなかった。3 回連続して sUA 値が 6.0 mg/dL を超えた患者では投与が中止された。血清尿酸値は、時間の経過にかかわらず維持された（すなわち、フェブキソスタット 80 mg 及び 120 mg で治療を開始した患者の 91%及び 93%において、36 カ月時の sUA は 6 mg/dL 未満であった）。

3 年間のデータでは、16～24 カ月時および 30～36 カ月時において痛風発作のための治療を必要とした患者の割合は 4%であり（すなわち、96%を超える患者が発作のために治療を必要としなかった）、痛風発作の発生率の低下が示された。

最終的な安定した治療としてフェブキソスタット 80 mg 又は 120 mg 1 日 1 回投与をうけた患者のそれぞれ 46%及び 38%において、ベースラインから最終来院までに原発性の触知可能な痛風結節が完全に消失した。

FOCUS 試験 (TMX-01-005) は、TMX-00-004 試験において 4 週間のフェブキソスタットの二重盲検投与を完了した患者を対象とした 5 年間の第 II 相、非盲検、非盲検、多施設共同、安全性拡張試験であった。116 名の患者が登録され、フェブキソスタット 80 mg の 1 日 1 回投与から開始された。62%の患者において sUA を 6mg/dL 未満で維持するための用量調節が必要とされず、38%の患者において最終的な安定した用量を達成するための用量調節が必要とされた。

最終来院時における血清尿酸値が 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) 未満であった患者の割合は、各フェブキソスタット投与群で 80%を超えていた (81～100%)。

第 III 相臨床試験で、フェブキソスタット投与患者に軽度の肝機能検査異常が認められた (5.0%)。これらの発生率はアロプリノールで報告された発生率 (4.2%) と同等であった (4.4 項参照)。長期非盲検延長試験では、TSH 値増加 (>5.5 μ IU/mL) がフェブキソスタット長期投与患者 (5.5%) 及びアロプリノール投与患者 (5.8%) で認められた (4.4 項参照)。

5.2 薬物動態特性

健康被験者にフェブキソスタット 10 mg～120 mg を単回及び反復投与した結果、フェブキソスタットの最大血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は用量比例的に増加した。フェブキソスタットの 120 mg～300 mg の用量では、用量比例性を超える AUC 増加が認められている。10～240 mg の 24 時間毎の投与では測定可能な蓄積は認められない。フェブキソスタットの見かけの平均最終消失半減期 (t_{1/2}) は、約 5～8 時間である。

ADENURIC の 40～240 mg を 1 日 1 回投与された高尿酸血症及び痛風患者 211 名を対象に集団薬物動態／薬力学分析を実施した。一般に上記分析で推定されるフェブキソスタット薬物動

態パラメータ値は健康被験者の値と一致しており、健康被験者は痛風患者集団の薬物動態／薬力学評価を代表することが示唆される。

吸収

フェブキシスタットは速やかに (t_{max} 1.0～1.5 時間)、また十分に吸収される (84%以上)。80 mg 及び 120 mg の単回又は 1 日 1 回反復経口投与後の C_{max} は、各々約 2.8～3.2 $\mu\text{g/mL}$ 及び 5.0～5.3 $\mu\text{g/mL}$ である。フェブキシスタット錠剤の絶対バイオアベイラビリティは検討されていない。

高脂質食とともに 80 mg を 1 日 1 回反復経口投与又は 120 mg を単回投与した結果、 C_{max} は各々 49% 及び 38% 低下し、AUC は 18% 及び 16% 低下した。しかし、試験用量 (80 mg 反復投与) で臨床的に意味のある血清中尿酸値低下率は認められなかった。したがって ADENURIC は食事を考慮することなく服用可能である。

分布

フェブキシスタットの 10～300 mg を経口投与した後のみかけの定常状態分布容積 (V_{ss}/F) は、29～75 L である。フェブキシスタットの血漿蛋白結合率は約 99.2% で、(主にアルブミン)、80 mg 及び 120 mg 用量で達する濃度範囲で一定している。活性代謝産物の血漿蛋白結合率は約 82%～91% である。

生体内変化

フェブキシスタットは、ウリジンニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDPGT) 酵素系による抱合及びシトクロム P450 (CYP) 系による酸化を受けて広範囲に代謝される。4 種の薬物学的活性のヒドロキシル化代謝産物が同定され、そのうち 3 種がヒト血漿中で生じる。ヒト肝ミクロソームの *in vitro* 試験により、上記酸化代謝産物が主に、CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8 又は CYP2C9 により生成され、フェブキシスタット・グルクロニドは主に、UGT1A1、UGT1A8 及び UGT1A9 により生成されることが示された。

排泄

フェブキシスタットは肝及び腎の両経路により排泄される。14C 標識フェブキシスタットの 80 mg を経口投与後、用量の約 49% が尿中に未変化体フェブキシスタット (3%)、活性物質のアシル・グルクロニド (30%)、既知の酸化代謝産物及びその抱合体 (13%) 並びに、その他の不明の代謝産物 (3%) として排泄された。尿中排泄の他、用量の約 45% が便中に、未変化体フェブキシスタット (12%)、活性物質のアシル・グルクロニド (1%)、その既知の酸化代謝産物及び抱合体 (25%) ならびにその他の不明の代謝物 (7%) として排泄された。

腎機能障害患者

軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者に ADENURIC 80 mg を反復投与した結果、フェブリクソスタットの C_{max} は正常腎機能被験者との差を示さなかった。フェブリクソスタットの平均総 AUC は、正常腎機能群の 7.5 µg·h/mL に対し重度腎機能障害群では 13.2 µg·h/mL あり、約 1.8 倍高かった。活性代謝産物の C_{max} 及び AUC は、各々2 倍及び 4 倍高かった。しかし、軽度又は中等度の腎機能低下患者への投与で用量調節は不要である。

肝機能低下患者

軽度（Child - Pugh 分類クラス A）又は中等度（Child - Pugh 分類クラス B）の肝機能障害患者へ ADENURIC 80 mg を反復投与した結果、フェブリクソスタット並びにその代謝産物の C_{max} 及び AUC に正常肝機能被験者との有意差を認めなかった。重度肝機能低下（Child - Pugh 分類クラス C）患者対象の試験は実施されていない。

年齢

高齢者に ADENURIC を反復経口投与した結果、フェブリクソスタット又はその代謝物の AUC は若年健康被験者の場合との間に有意な差を認めなかった。

性別

ADENURIC を反復経口投与した結果、C_{max} 及び AUC は男性より女性で各々、24%及び 12% 高かった。しかし、体重について補正した C_{max} 及び AUC では男女間差を認めなかった。性別に基づく用量調節は不要である。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床試験における効果は、一般に最大ヒト曝露量を超えた曝露で認められている。

発癌性、変異原性、生殖能力への影響

雄ラットでは、ヒト曝露量の約 11 倍相当の高用量群で、キサンチン結石と関連した膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮がん）の統計的に有意な増加を認めた。雌雄マウス又はラットのいずれにもその他の腫瘍型の有意な増加を認めなかった。上記所見は、動物種特異的なプリン代謝及び尿組成によるもので、臨床使用とは関連性のない事象と思われる。

一連の標準的遺伝毒性試験では、生物学的に関連のある遺伝毒性作用は認められなかった。

フェブリクソスタットの 48 mg/kg/日以下の経口投与では、雌雄ラットの妊孕性及び生殖能力への影響は認められなかった。

フェブキシスタット投与による妊孕性低下、催奇性又は胎児への有害作用を示すエビデンスは認められなかった。ラットへのヒト曝露量の約 4.3 倍の投与により、離乳率低下及び出生児の発達低下を伴う母体毒性を認めた。妊娠ラットへヒト曝露量の約 4.3 倍の用量及び妊娠ウサギへヒト曝露量の約 13 倍の用量を投与した催奇性試験では、催奇性を認めなかった。

6. 製品特性概要

6.1 添加剤一覧

錠核部

ラクトース一水和物
微結晶性セルロース
ステアリン酸マグネシウム
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
コロイド状水性シリカ

錠剤コーティング

オパドライ II（黄色）、85F42129 下記含有
ポリビニルアルコール
二酸化チタン（E171）
マクロゴール 3350
タルク
黄色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保存に関する特別な注意

本医薬品の保存に特別な条件は不要である。

6.5 容器の性質及び内容物

14 錠入りの澄明な（Aclar/PVC/アルミニウム）ブリスターパック

ADENURIC 80 mg は、14 錠、28 錠、42 錠、56 錠、84 錠及び 98 錠のフィルムコーティング錠入りパックで入手可能である。

全パックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

特定事項なし。

7. 医薬品市販承認取得者

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxembourg

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/08/447/001

EU/1/08/447/002

EU/1/08/447/005

EU/1/08/447/006

EU/1/08/447/007

EU/1/08/447/008

9. 初回市販承認日／承認更新日

初回市販承認日：2008 年 4 月 21 日

承認更新日：2012 年 12 月 20 日

10. 本文書改定日

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) から入手可能である。

1. 医薬品名称

ADENURIC 120 mg フィルムコーティング錠

2. 定性的及び定量的組成

各錠剤はフェブキソスタット 120 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤：

各錠剤は、（一水和物として）ラクトース 114.75 mg を含有する

添加剤の全一覧は 6.1 項参照のこと。

3. 剤型

フィルムコーティング錠（錠剤）。

淡黄色から黄色のフィルムコーティングされたカプセル型錠剤で、片側に「120」と刻印されている

4. 臨床的特性

4.1 治療適応

ADENURIC は、尿酸塩沈着が既に生じている慢性高尿酸血症の治療（痛風結節及び／又は痛風性関節炎の既往又は現罹患）に適応される。

ADENURIC は、腫瘍崩壊症候群（TLS）の中等度から高度のリスクにある血液学的悪性腫瘍の化学療法を受ける成人患者における高尿酸血症の予防及び治療に適応される。

ADENURIC は、成人に適応される。

4.2 用法・用量

薬量学

痛風：ADENURIC の推奨経口用量は、食事の有無とは無関係に 80 mg 1 日 1 回投与である。2～4 週間後の血清尿酸値が 6 mg/dL (357 μ mol/L) を超える場合、ADENURIC 120 mg 1 日 1 回投与を考慮する。

ADENURIC はきわめて速やかに作用するため、2 週間後には血清尿酸値の再検査が可能である。治療目標は血清尿酸値を 6 mg/dL (357 μ mol/L) 未満に低下させ、それを維持することである。

6 ヶ月以上の痛風発作予防を実施することが望ましい (4.4 項参照)。

腫瘍崩壊症候群：ADENURIC の推奨経口用量は、食事の有無とは無関係に 120 mg の 1 日 1 回投与である。

ADENURIC 投与は、細胞毒性療法の開始 2 日前に開始し、7 日間以上継続すべきである。しかし、治療は、臨床的判断に基づき、化学療法の期間を考慮して 9 日間まで延長することができる。

高齢者

高齢者への投与時、用量調節は不要である (5.2 項参照)。

腎機能障害患者

重度腎機能障害患者 (クレアチニン・クリアランス 30 mL/分未満、5.2 項参照) に対する有効性及び安全性は十分に検討されていない。

軽度又は中等度の腎機能障害患者への投与では用量調節は不要である。

肝機能低下患者

重度肝機能低下患者 (Child - Pugh 分類クラス C) に対するフェブリク錠の有効性及び安全性は検討されていない。

痛風：軽度肝機能低下患者に対する推奨用量は 80 mg である。中等度肝機能低下患者への投与に関する情報は限られている。

腫瘍崩壊症候群：第 III 相ピボタル試験 (FLORENCE) では、重度の肝機能不全患者のみが試験参加から除外された。登録患者では、肝機能に基づく用量調節は必要とされなかった。

小児患者

18 歳未満の小児における ADENURIC の有効性及び安全性は確立されていない。利用可能なデータなし。

投与方法

経口投与

ADENURIC は、経口で服用すべきであり、食事の有無にかかわらず服用することができる。

4.3 禁忌

有効成分又は 6.1 項に記載される添加剤のいずれかに対する過敏症（4.8 項も参照）。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

心血管系疾患

慢性高尿酸血症の治療

虚血性心疾患又はうっ血性心不全患者へのフェブリクスタット投与は推奨されない。APEX 及び FACT 試験では、フェブリクスタット合計群においてアロプリノール群と比較して治験責任医師によって報告された心血管 APTC 事象（心血管系疾患による死亡、非致死的心筋梗塞及び非致死的大脑卒中を含む APTC（Anti-Platelet Trialists' Collaborations）によって規定される評価項目）の発生率に数値的な増加が認められたが（1 年間の患者 100 名当たりの事象数 1.3 及び 0.3）、CONFIRMS 試験では認められなかった（試験の特徴の詳細については 5.1 項参照）。第 III 相試験（APEX、FACT 及び CONFIRMS 試験）では、治験責任医師によって報告された心血管 APTC 事象の発生率は、各々、1 年間の患者 100 名当たり 0.7 件及び 0.6 件であった。長期延長試験では、治験責任医師によって報告された APTC 事象の発生率は、フェブリクスタット及びアロプリノールにおいて、各々、1 年間の患者 100 名当たり 1.2 件及び 0.6 件であった。統計学的に有意差は認められず、また、フェブリクスタットとの因果関係は確立されなかった。上記患者に共通のリスク要因は、アテローム硬化性疾患及び／又は心筋梗塞あるいはうっ血性心不全の既往歴であった。

TLS のリスクにある患者における高尿酸血症の予防及び治療

ADENURIC 投与を受け、腫瘍崩壊症候群の中等度から高度のリスクにあり、血液学的悪性腫瘍のための化学療法を受けている患者に対しては、臨床的に必要とされる場合、心モニタリングを実施すべきである。

医薬品に対するアレルギー／過敏症

市販後調査において、生命にかかわるスティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症および急性アナフィラキシー反応／ショックを含む、重篤なアレルギー／過敏症反応のまれな報告が収集されている。ほとんどの場合において、これらの反応はフェブリクスタットによる治療開始後 1 ヶ月以内に発生した。これらの患者の一部においては、腎機能障害及び／又はアロプリノールに対する過敏症の既往歴が報告された。好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応（DRESS）を含む重度の過敏症反応では、一部の患者において、発熱が伴い、血液、腎臓又は肝臓の関与が認められた。

患者に対してはアレルギー／過敏症反応の徴候及び症状について説明し、アレルギー／過敏症反応の症状について密接にモニタリングすべきである（4.8 項参照）。早期の中止による予後の改善が示されているため、スティーブンス・ジョンソン症候群を含む重篤なアレルギー／過敏症反応が発生した場合には、フェブキソスタット投与を直ちに中止すべきである。スティーブンス・ジョンソン症候群および急性アナフィラキシー反応／ショックを含むアレルギー／過敏症反応を発症した患者に対しては、フェブキソスタット投与を再開してはならない。

急性痛風発作（痛風発作）

フェブキソスタットの投与は、急性痛風発作が完全に消失した後に開始すること。治療開始時に、血清尿酸値が変化して組織に沈着する尿酸塩の移行を引き起こし、痛風発作を発生させる可能性がある（4.8 及び 5.1 項参照）。フェブキソスタットの投与開始時は、痛風発作予防のため 6 ヶ月以上の NSAID 又はコルヒチンの併用が推奨される（4.2 項参照）。

痛風発作がフェブキソスタット投与中に生じた場合、投与を中止すべきではない。各患者に応じて、投与と並行して痛風発作を管理すること。フェブキソスタットの継続的な投与により、痛風発作の頻度及び強度が低下する。

キサンチン結晶の沈着

尿酸生成速度の極めて高い患者（例：悪性疾患及びその治療、レッシュ・ナイハン症候群）では、まれに、尿中キサンチンの絶対濃度が尿路沈着を引き起こすレベルまで上昇することがある。これは、腫瘍崩壊症候群を対象とした ADENURIC のピボタル臨床試験においては認められていない。レッシュ・ナイハン症候群患者に対するフェブキソスタットの使用経験はないため、これらの患者におけるフェブキソスタットの使用は推奨されない。

メルカプトプリン／アザチオプリン

メルカプトプリン／アザチオプリン投与患者へのフェブキソスタットの併用投与は推奨されない。併用投与が不可欠な場合には、患者を慎重にモニタリングすること。潜在的な血液学的作用を回避するため、メルカプトプリン又はアザチオプリンの減量が推奨される（4.5 項参照）。

臓器移植レシピエント

臓器移植レシピエントへのフェブキソスタット投与の経験はないため、上記患者への本剤投与は推奨されない（5.1 項参照）。

テオフィリン

健康被験者に対するフェブキソスタット 80 mg とテオフィリン 400 mg の併用単回投与では、薬物動態学的相互作用は認められなかった（4.5 項参照）。フェブキソスタット 80 mg は、テオ

フィリン血漿濃度を増加させるリスクなしでテオフィリン投与患者において使用することができる。フェブキシスタット 120 mg に関して利用可能なデータはない。

肝障害

全第 III 相臨床試験の合計で、フェブキシスタット投与患者に軽度の肝機能検査異常が認められた (5.0%)。フェブキシスタット投与開始前、及び投与開始後は定期的に、臨床診断に基づいて肝機能検査を実施することが望ましい (5.1 項参照)。

甲状腺障害

長期非盲検延長試験では、フェブキシスタットの長期投与患者 (5.5%) に TSH (甲状腺刺激ホルモン) 値上昇 (5.5 μ IU/mL を超える) が認められた。甲状腺機能に変化を認める患者へのフェブキシスタットの投与は慎重に行うこと (5.1 項参照)。

ラクトース

フェブキシスタットの錠剤はラクトースを含有する。ガラクトース不耐性患者、Lapp ラクターゼ欠乏症患者又はグルコース・ガラクトース吸収不良患者など、まれに認められる遺伝的問題を有する患者は本剤を服用してはならない。

4.5 その他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

メルカプトプリン／アザチオプリン

フェブキシスタットの XO 阻害の作用機序の点から、併用投与は推奨されない。フェブキシスタットによる XO 阻害により、これらの血漿中濃度が上昇し、毒性を生じる場合がある (4.4 項参照)。フェブキシスタットの XO によって代謝される薬物との薬物相互作用試験は実施されていない。

フェブキシスタットと細胞毒性化学療法薬との相互作用試験は実施されていない。

腫瘍崩壊症候群を対象としたピボタル試験において、モノクローナル抗体を含め、いくつかの化学療法レジメンを受ける患者に対してフェブキシスタット 120 mg が毎日投与された。しかし、本試験では、薬物-薬物及び薬物-疾患相互作用は検討されなかった。したがって、細胞毒性薬剤との併用投与における相互作用の可能性を除外することはできない。

ロシグリタゾン／CYP2C8 基質

フェブキシスタットは、in vitro で CYP2C8 を僅かに阻害することが示されている。健康被験者を対象とした試験では、フェブキシスタット 120 mg の 1 日 1 回投与とロシグリタゾン 4 mg の経口投与の併用において、ロシグリタゾン及びその代謝産物である N-デスメチルロシグリタゾンの薬物動態に対する影響は認められず、フェブキシスタットが in vivo において CYP2C8 酵

素を阻害しないことが示された。したがって、フェブキソスタットとロシグリタゾン又はその他の CYP2C8 基質との併用投与において、これらの化合物の用量調整は不要であると考えられる。

テオフィリン

他の XO 阻害剤で報告されている循環血中テオフィリン濃度の増加作用が、フェブキソスタットにおいても認められるか否かを検討したフェブキソスタットの相互作用試験が健康被験者を対象として実施されている。試験の結果は、フェブキソスタット 80 mg の 1 日 1 回投与とテオフィリン 400 mg の単回投与がテオフィリンの薬物動態又は安全性に影響しないことを示した。したがって、フェブキソスタット 80 mg とテオフィリンの併用投与に関する特別な注意はない。フェブキソスタット 120 mg に関して利用可能なデータはない。

ナプロキセン及びその他のグルクロン酸抱合を阻害する薬剤

フェブキソスタットの代謝は、グルクロン酸転移 (UGT) 酵素に依存する。NSAID 及びプロベネシドなどのグルクロン酸化を阻害する医薬品は理論上、フェブキソスタット排泄に影響する。健康被験者に対するフェブキソスタット及びナプロキセン 250 mg の 1 日 2 回投与の併用投与では、フェブキソスタット曝露量増加が認められた (Cmax 28%、AUC 41%及び t1/2 26%)。臨床試験では、ナプロキセン又はその他の NSAID/Cox-2 阻害薬の使用と臨床的に有意な有害事象の増加との関連は認められなかった。

フェブキソスタットは、フェブキソスタット又はナプロキセンの用量調節を必要とすることなく、ナプロキセンと併用可能である。

グルクロン酸抱合を誘導する薬剤

UGT 酵素の強力な誘導剤は、フェブキソスタットの代謝を促進し、有効性を低下させる可能性がある。したがって、強力にグルクロン酸抱合を誘導する薬剤の投与開始後 1~2 週間は、血清尿酸値をモニタリングするのが望ましい。反対に、誘導剤の投与中止時は、フェブキソスタットの血漿中濃度が上昇する可能性がある。

コルヒチン／インドメタシン／ヒドロクロロチアジド／ワーファリン

フェブキソスタットをコルヒチン又はインドメタシンと併用する場合、フェブキソスタット又は併用する薬剤の用量調節は不要である。

フェブキソスタットをヒドロクロロチアジドと併用する場合、用量調節は不要である。

フェブキソスタットとワーファリンを併用する場合、ワーファリンの用量調節は不要である。健康被験者においてフェブキソスタット (80mg あるいは 120mg 1 日 1 回) をワーファリンと併

用した場合、ワーファリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。INR と Factor VII 活性もフェブリク錠との併用の影響を受けなかった。

デシプラミン／CYP2D6 基質

フェブリク錠は、*in vitro* で CYP2D6 を僅かに阻害することが示されている。健康被験者対象の試験で、ADENURIC 120 mg の 1 日 1 回投与により、CYP2D6 基質であるデシプラミンの AUC の平均 22% の増加が認められ、*in vivo* でのフェブリク錠の CYP2D6 酵素に対する阻害作用は弱い可能性が示された。したがってフェブリク錠とその他の CYP2D6 基質とを併用する場合、これらの化合物の用量調節は不要と思われる。

制酸薬

水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム含有の制酸薬との併用後に、フェブリク錠の吸収遅延（約 1 時間）及び 32% の C_{max} 低下が認められたが、AUC に有意な変化は認められなかった。したがって、フェブリク錠は制酸薬使用を考慮することなく投与可能である。

4.6 生殖能、妊娠及び乳汁分泌

妊婦への投与

きわめて限られた妊娠曝露例に関するデータでは、妊婦又は胎児／新生児の健康に対するフェブリク錠の有害作用は示されていない。動物試験では、妊娠、胎児発育又は出産に対して直接的又は間接的な有害作用は示されていない（5.3 項参照）。ヒトに対して可能性のあるリスクは不明である。フェブリク錠は妊婦に投与すべきではない。

授乳婦への投与

フェブリク錠がヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験では、本有効成分の乳汁中への移行及び乳児の発育障害を認めた。乳児へのリスクは除外できない。フェブリク錠は授乳婦へ投与すべきではない。

生殖能

動物を対象とした生殖試験では、最大 48mg/kg/日までの用量において生殖能に対する用量依存的副作用は認められなかった（5.3 項参照）。ヒトの生殖能に対する ADENURIC の作用は不明である。

4.7 運転能力及び機械操作への影響

フェブリク錠の投与では、傾眠、浮動性めまい、感覚異常及び霧視が報告されている。ADENURIC 投与により、運転、機械操作又は危険な活動への従事に有害な影響が出ないことが正当に確認されるまで、患者は上記活動開始前に慎重を期する必要がある。

4.8 望ましくない作用

安全性プロファイルの概要

臨床試験（少なくとも 10 mg～300 mg の投与を受けた 4,072 名の被験者）及び市販後調査において最も一般に報告された副作用は、痛風発作、肝機能異常、下痢、悪心、頭痛、発疹及び浮腫である。これらの副作用の大半は、軽度又は中等度であった。市販後調査において、まれではあるが、フェブリキソスタットに対する重篤な過敏症反応が認められており、一部では、全身症状が認められた。

副作用一覧表

フェブリキソスタット投与患者において認められる一般的（1/100 以上～1/10 未満）、非一般的（1/1,000 以上～1/100 未満）及びまれ（1/10,000 以上～1/1,000 未満）な副作用を以下に記載する。

発生頻度は、痛風患者を対象とした試験及び市販後調査に基づく。

各発生頻度グループでは、副作用は重篤度の高いものから記載する。

表 1：痛風患者を対象とした全第 III 相、長期延長試験及び市販後調査における副作用

血液及びリンパ系障害	<u>Uncommon</u> 血中甲状腺刺激ホルモン増加 Rare アナフィラキシー反応*、薬物過敏症* Rare 汎血球減少症、血小板減少症
免疫系障害	<u>Uncommon</u> 血中甲状腺刺激ホルモン増加 Rare アナフィラキシー反応*、薬物過敏症*
内分泌障害	<u>Uncommon</u> 血中甲状腺刺激ホルモン増加
眼障害	<u>Rare</u> 霧視
代謝及び栄養障害	<u>Common</u> *** 痛風発作 <u>Uncommon</u> 糖尿病、高脂血症、食欲低下、体重増加 <u>Rare</u> 体重減少、食欲増加、食欲不振
精神障害	<u>Uncommon</u> リビドー減退、不眠症 <u>Rare</u> 神経過敏
神経系障害	<u>Common</u> 頭痛 <u>Uncommon</u> 浮動性めまい、錯感覚、不全片麻痺、味覚異常、感覚鈍麻、嗅覚減退
耳および迷路障害	<u>Rare</u> 耳鳴

1.6 外国における使用状況等に関する資料

心臓障害	<u>Uncommon</u> 心房細動、動悸、ECG 異常、左脚ブロック（腫瘍崩壊症候群の項参照）、洞性頻脈（腫瘍崩壊症候群の項参照）
血管障害	<u>Uncommon</u> 高血圧、潮紅、ほてり、出血（腫瘍崩壊症候群の項参照）
呼吸器系障害	<u>Uncommon</u> 呼吸困難、気管支炎、上気道感染、咳嗽
胃腸障害	<u>Common</u> 下痢**、悪心 <u>Uncommon</u> 腹痛、腹部膨満、胃食道逆流症、嘔吐、口内乾燥、消化不良、便秘、頻繁な排便、鼓腸、胃腸不快感 <u>Rare</u> 膵炎、口腔内潰瘍形成
肝胆道系障害	<u>Common</u> 肝機能異常** <u>Uncommon</u> 胆石症 <u>Rare</u> 肝炎、黄疸*、肝損傷*
皮膚及び皮下組織障害	<u>Common</u> 発疹（報告された発生頻度の低いさまざまな発疹を含む。下記参照） <u>Uncommon</u> 皮膚炎、蕁麻疹、そう痒症、皮膚変色、皮膚病変、点状出血、斑状皮疹、斑点状丘疹、丘疹性皮疹 <u>Rare</u> 中毒性表皮壊死融解症*、スティーブンス・ジョンソン症候群*、血管浮腫*、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応*、全身性発疹（重篤）*、紅斑、剥脱性発疹、毛孔性皮疹、小水疱性皮疹、膿疱性皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、麻疹様発疹、脱毛症、多汗症
筋骨格系及び結合組織障害	<u>Uncommon</u> 関節痛、関節炎、筋肉痛、筋骨格痛、筋脱力、筋痙攣、筋緊張、滑液包炎 <u>Rare</u> 横紋筋融解症*、関節硬直、筋骨格硬直
腎及び尿路障害	<u>Uncommon</u> 腎不全、腎結石症、血尿、頻尿、蛋白尿 <u>Rare</u> 尿細管間質性腎炎*、尿意切迫
生殖器系及び乳房障害	<u>Uncommon</u> 勃起不全
全身障害及び投与局所様態	<u>Common</u> 浮腫 <u>Uncommon</u> 疲労、胸痛、胸部不快感 <u>Rare</u> 口渇
臨床検査	<u>Uncommon</u> 血中アミラーゼ増加、血小板数減少、WBC 減少、リンパ球数減少、血中クレアチン増加、血中クレアチニン増加、ヘモ

1.6 外国における使用状況等に関する資料

	グロビン減少、血中尿素増加、血中トリグリセライド増加、血中コレステロール増加、ヘマトクリット減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム増加 <u>Rare</u> 血中ブドウ糖増加、活性化部分トロンボプラスチン時間延長、赤血球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加
--	---

* 市販後調査成績からの副作用

** 全第 III 相試験における治療関連非感染性下痢及び肝機能検査異常は、コルヒチン併用投与患者においてより頻繁に認められた。

*** 各第 III 相無作為化比較対照試験における痛風発作の発生率については 5.1 項を参照。

選択された副作用の説明

スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死融解症及びアナフィラキシー反応／ショックを含むフェブリクスタットに対する重篤かつまれな過敏症反応は市販後調査において発生した。スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症は、水疱又は粘膜病変及び眼刺激を伴う進行性の皮膚発疹によって特徴付けられる。フェブリクスタットに対する過敏症反応は、浸潤性の斑状丘疹状発疹、全身性又は剥脱性発疹などによって特徴付けられる皮膚反応、皮膚病変、顔面浮腫、発熱、血小板減少症及び好酸球増加などの血液学的異常、及び単一又は複数の臓器の関与（尿細管間質性腎炎を含む肝臓及び腎臓）が伴うことがある（4.4 項参照）。

痛風発作は、一般に、治療開始後 1 ヶ月以内に認められた。その後、痛風発作の発生頻度は、時間の経過に伴って低下する。痛風発作予防が推奨される（4.2 及び 4.4 項参照）。

腫瘍崩壊症候群

安全性プロファイルの概要

フェブリクスタットをアロプリノールと比較した無作為化二重盲検第 III 相ピボタル FLORENCE (FLO-01) 試験において（血液学的悪性腫瘍に対する化学療法を受ける TLS の中等度から高度のリスクにある 346 名の患者）、各治療群において 11 名（6.4%）ずつの合計わずか 22 名（6.4%）の患者において副作用が認められた。副作用の大半は、軽度又は中等度であった。

全体的に、FLORENCE 試験では、過去における痛風に対する ADENURIC の使用経験に比較して、以下の 3 つの副作用を除き、新たな安全性上の懸念を提起しなかった（前述の表 1 に記載）。

心臓障害：

非一般的：左脚ブロック、洞性頻脈

血管障害：

非一般的：出血

副作用の疑いの報告

医薬品の承認後、副作用の疑いの報告は重要である。これにより医薬品の有益性と危険性のバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者には、副作用の疑いを付録 V に記載される各国の報告システムを使用して報告することが求められている。

4.9 過量投与

過量投与患者に対しては、対症的及び支持的治療で対処すること。

5. 薬理特性

5.1 薬力学特性

薬効分類：抗痛風製剤、尿酸生成を阻害する製剤、ATC コード：M04AA03

作用機序

尿酸はヒトのプリン代謝の最終産物であり、ヒポキサンチン→キサンチン→尿酸のカスケードを通じて生成される。上記変換の両段階は、キサンチンオキシダーゼ (XO) により触媒される。フェブキソスタットは、選択的に XO を阻害し、血清尿酸値を低下させる治療効果をもつ 2-アリルチアゾール誘導体である。フェブキソスタットは、強力な非プリン型選択的 XO 阻害薬 (NP-SIXO) で、*in vitro* 阻害定数 K_i は 1 ナノモル未満である。フェブキソスタットは酸化型又は還元型の XO を強力に阻害することが知られている。フェブキソスタットは治療量で、プリン又はピリミジン代謝に関与するその他の酵素 (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、オロチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ、オロチジンーリン酸脱炭酸酵素又はプリンスクレオシドホスホリラーゼ) を阻害しない。

臨床の有効性及び安全性

痛風

ADENURIC の有効性は、4101 名の高尿酸血症及び痛風患者を対象として実施された 3 つの第 III 相ピボタル試験 (2 つピボタル APEX 及び FACT 試験及び以下に記載される追加的な CONFIRMS 試験) において実証されている。各第 III 相ピボタル試験で、ADENURIC はアロプリノールより血清尿酸値を低下させその濃度を維持することが立証された。APEX 及び FCT 試験の有効性の主要評価項目は、最後の 3 ヶ月間における毎月の血清尿酸値が 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) 未満であった患者の割合であった。ADENURIC の販売承認後に結果が明らかとなった追加的な第 III 相 CONFIRMS 試験で、有効性の主要評価項目は、最終来院時における血清尿酸塩が 6.0 mg/dL 未満の患者の割合であった。上記試験に臓器移植患者は含まれなかった (4.2 項参照)。

APEX 試験: アロプリノール及びプラセボ対照のフェブキソスタット有効性比較試験 (APEX) は、第 III 相、無作為化、二重盲検、多施設共同、28 週間試験であった。1072 名の患者を、プラセボ群 (n=134)、ADENURIC 80 mg 1 日 1 回投与群 (n=267)、ADENURIC 120 mg 1 日 1 回投与群 (n=269)、ADENURIC 240 mg 1 日 1 回投与群 (n=134) 又はアロプリノール投与群 (ベースライン血清中クレアチニン 1.5 mg/dL 以下の患者には 300 mg 1 日 1 回 (n=258) 又はベースライン血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2.0 mg/dL 以下の患者には 100 mg 1 日 1 回 (n=10) 投与) のいずれかに無作為割付した。フェブキソスタット 240 mg (推奨最大用量の 2 倍) を安全性の評価用量とした。

APEX 試験では、sUA の 6 mg/dL 以下 (357 µmol/L) 達成率において ADENURIC 80 mg 1 日 1 回投与及び ADENURIC 120 mg 1 日 1 回投与がいずれも、アロプリノール 300 mg (n=258) /100 mg (n=10) 投与群より、統計的に有意に優れた結果を示した (表 2 及び図 1 参照)。

FACT 試験: フェブキソスタット及びアロプリノール比較対照試験 (FACT) は、第 III 相、無作為化、二重盲検、多施設共同、52 週間試験であった。患者 760 名を、ADENURIC 80 mg 1 日 1 回 (n=256)、ADENURIC 120 mg 1 日 1 回 (n=251) 又はアロプリノール 300 mg 1 日 1 回 (n=253) のいずれかに無作為割付した。

FACT 試験において、sUA を 6 mg/dL (357 µmol/L) 以下に低下させその値を維持する点で、ADENURIC 80 mg 及び ADENURIC 120 mg 1 日 1 回投与群がいずれも、アロプリノール 300 mg 1 日 1 回投与より統計的に有意に優れていることが示された。

表 2 に主要有効性評価項目の結果概要を示す。

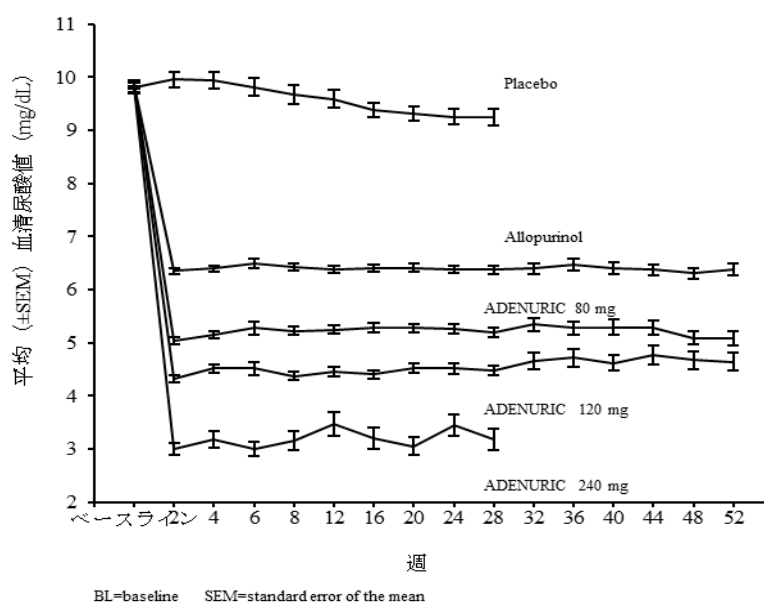
表 2 :
血清尿酸値が 6.0mg/dL (357µmol/L) 未満であった患者の割合
最終 3 ヶ月間における月 1 回の来院

試験	ADENURIC 80 mg 1 日 1 回	ADENURIC 120 mg 1 日 1 回	アロプリノール 300/ 100 mg 1 日 1 回 ¹
APEX (28 週)	48%* (n=262)	65%*,# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 週)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
合計 結果	51%* (n=517)	63%*,# (n=519)	22% (n=519)
¹ 100 mg 1 日 1 回投与 (n=10 : 血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2.0 mg/dL 以下の患者) 又は 300 mg 1 日 1 回投与 (n=509) の結果を分析のためにプールされた。			

*アロプリノールとの比較において $p < 0.001$ 、[#]80 mg との比較において $p < 0.001$

ADENURIC の血清尿酸値低下効果は、迅速かつ持続的であった。血清尿酸値の 6.0 mg/dL (357 $\mu\text{mol/L}$) 未満への低下は第 2 週の来院時まで認められ、投与期間を通じて維持された。2 つの第 III 相ピボタル試験からの各治療群における平均血清尿酸値の経時変化を図 1 に示す。

図 1 全第 III 相ピボタル試験での平均血清尿酸値



注意：患者 509 名がアロプリノール 300 mg 1 日 1 回投与を受けた。血清クレアチニンが 1.5 ~2.0 mg/dL であった患者 10 名は 100 mg 1 日 1 回投与を受けた。(APEX 試験の患者 268 名中 10 名)。フェブキシostat 240 mg を用い、推奨最大用量の 2 倍用量でのフェブキシostat の安全性を評価した。

CONFIRMS 試験： CONFIRMS 試験は、痛風及び高尿酸血症患者において、フェブキシostat 40 mg 及び 80 mg の安全性及び有効性をアロプリノール 300 mg 又は 200 mg と比較評価するための 26 週間の第 III 相無作為化対照試験であった。患者 2269 名を ADENURIC 40 mg の 1 日 1 回投与 (n=757)、ADENURIC 80 mg の 1 日 1 回投与 (n=756) 又はアロプリノール 300/200 mg の 1 日 1 回投与 (n=756) のいずれかに無作為割付した。65%以上の患者が軽度～中等度の腎機能障害 (クレアチニン・クリアランス 30~89mL/分) を有していた。26 週間の期間中、痛風発作の予防が義務付けられた。

最終来院において血清尿酸値が 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) 未満であった患者の割合は、フェブキソスタット 40 mg では 45%、フェブキソスタット 80 mg では 67% 及びアロプリノール 300/200 mg では 42% であった。

腎機能障害患者サブグループの主要評価項目

APEX 試験では、腎機能障害患者 40 名（ベースライン血清中クレアチニンが 1.5 mg/dL を超え 2.0 mg/dL 以下）を対象に有効性を検討した。アロプリノールに無作為割付された腎機能障害被験者に対しては、100 mg 1 日 1 回投与の上限が設けられた。アロプリノール 100 mg 1 日 1 回投与群及びプラセボ群の 0% に対し、ADENURIC 投与患者の 44% (80 mg 1 日 1 回)、45% (120 mg 1 日 1 回) 及び 60% (240 mg 1 日 1 回) が有効性の主要評価項目を達成した。

腎機能の状態に関わらず被験者の血清尿酸値低下率に臨床的に有意な差は認められなかった（正常腎機能群で 58% 及び重度腎機能低下患者で 55%）。

CONFIRMS 試験では、痛風及び腎機能障害患者の解析がプロスペクティブに規定され、結果、軽度から中度の腎機能障害（試験対象患者の 65%）において、血清尿酸値を 6 mg/dL 未満まで低下させることに関して、フェブキソスタットはアロプリノール 300 mg/200 mg よりも有意に有効であることが示された。

sUA が 10 mg/dL 以上の患者サブグループの主要評価項目

患者の約 40% (APEX 及び FACT 試験を統合) でベースラインの sUA が 10 mg/dL 以上であった。このサブグループにおいて、アロプリノール 300 mg/100 mg の 1 日 1 回投与群における 9% 及びプラセボ群における 0% に対し、ADENURIC 投与患者の 41% (80 mg 1 日 1 回投与)、48% (120 mg 1 日 1 回投与) 及び 66% (240 mg 1 日 1 回投与) が有効性の主要評価項目（最終 3 回の来院時において sUA が 6.0 mg/dL 未満）を達成した。

CONFIRMS 試験において、ベースライン血清尿酸値が 10 mg/dL 以上であった患者で有効性の主要評価項目（最終来院時における sUA が 6.0 mg/dL 未満）を達成した患者の割合は、フェブキソスタット 40 mg の 1 日 1 回投与患者で 27% (66/249)、フェブキソスタット 80 mg の 1 日 1 回投与患者で 49% (125/254)、そして、アロプリノール 300 mg/200 mg の 1 日 1 回投与患者で 31% (72/230) であった。

臨床転帰：痛風発作の治療を必要とした患者の割合

APEX 試験：8 週間の予防期間中、痛風発作の治療を必要とした患者の割合は、フェブキソスタット 80 mg (28%)、アロプリノール 300 mg (23%) 及びプラセボ (20%) と比較し、フェブキソスタット 120 mg (36%) 投与群の方が大きいことが示された。発作は予防期間後に増加し、その後、時間の経過に伴って減少した。第 8 週から第 28 週の間、46~55% の患者が痛風発作の治療を受けた。試験最後の 4 週間（第 24~28 週）では、フェブキソスタット 80 mg、120 mg 群

の 15%、アロプリノール 300 mg 群の 14%及びプラセボ群の 20%の被験者において痛風発作が認められた。

FACT 試験：8 週間の予防期間中、痛風発作の治療を必要とした患者の割合は、フェブキソスタット 80 mg (22%) 及びアロプリノール 300 mg (21%) と比較し、フェブキソスタット 120 mg (36%) 投与群の方が大きいことが示された。8 週間の予防期間後、発作の発生率は増加し、その後、時間の経過に伴って徐々に減少した（第 8～52 週の間において 64%及び 70%の被験者が痛風発作の治療を受けた）。試験最後の 4 週間（第 49～52 週）では、フェブキソスタット 80 mg、120 mg 群の 6～8%及びアロプリノール 300 mg 群の 11%の被験者において痛風発作が認められた。

痛風発作の治療を要した被験者の割合（APEX 及び FACT 試験）は投与期間最後の 32 週（第 20 週～第 24 週から第 49 週～52 週の間）で平均血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以上であった群より、平均血清尿酸値が 6.0 mg/dL 未満、5.0 mg/dL 未満又は 4.0 mg/dL 未満に達した群で低いことが示された。

CONFIRMS 試験において（第 1 日～第 6 月）、痛風発作の治療を必要とした患者の割合は、フェブキソスタット 80 mg 群では 31%、アロプリノール群では 25%であった。フェブキソスタット 80 mg 群と 40 mg 群の間で痛風発作の治療を必要としている患者の割合に差は認められなかった。

長期非盲検延長試験

EXCEL 試験（C02-021）：Excel 試験は、第 III 相ビボタル試験（APEX 又は FACT）を完了した患者を対象とした 3 年間の第 III 相、非盲検、多施設共同、無作為化、アロプリノール対照、安全性延長試験であった。ADENURIC 80 mg 1 日 1 回投与群の 649 名、ADENURIC120 mg 1 日 1 回投与群の 292 名、及びアロプリノール 300/100 mg 1 日 1 回投与群の 145 名の合計 1,086 名の患者が登録された。約 69%の患者では、最終的な安定した治療を達成するための治療の変更を必要としなかった。3 回連続して sUA 値が 6.0 mg/dL を超えた患者では投与が中止された。

血清尿酸値は、時間の経過にかかわらず維持された（すなわち、フェブキソスタット 80 mg 及び 120 mg で治療を開始した患者の 91%及び 93%において、36 カ月時の sUA は 6 mg/dL 未満であった）。

3 年間のデータでは、16～24 カ月時および 30～36 カ月時において痛風発作のための治療を必要とした患者の割合は 4%であり（すなわち、96%を超える患者が発作のために治療を必要としなかった）、痛風発作の発生率の低下が示された。

最終的な安定した治療としてフェブキソスタット 80 mg 又は 120 mg 1 日 1 回投与をうけた患者のそれぞれ 46% 及び 38% において、ベースラインから最終来院までに原発性の触知可能な痛風結節が完全に消失した。

FOCUS 試験 (TMX-01-005) は、TMX-00-004 試験において 4 週間のフェブキソスタットの二重盲検投与を完了した患者を対象とした 5 年間の第 II 相、非盲検、非盲検、多施設共同、安全性拡張試験であった。116 名の患者が登録され、フェブキソスタット 80 mg の 1 日 1 回投与から開始された。62% の患者において sUA を 6mg/dL 未満で維持するための用量調節が必要とされず、38% の患者において最終的な安定した用量を達成するための用量調節が必要とされた。

最終来院時における血清尿酸値が 6.0 mg/dL (357 μ mol/L) 未満であった患者の割合は、各フェブキソスタット投与群で 80% を超えていた (81~100%)。

第 III 相臨床試験で、フェブキソスタット投与患者に軽度の肝機能検査異常が認められた (5.0%)。これらの発生率はアロプリノールで報告された発生率 (4.2%) と同等であった (4.4 項参照)。長期非盲検延長試験では、TSH 値増加 (>5.5 μ IU/mL) がフェブキソスタット長期投与患者 (5.5%) 及びアロプリノール投与患者 (5.8%) で認められた (4.4 項参照)。

腫瘍崩壊症候群

FLORENCE (FLO-01) 試験では、腫瘍崩壊症候群の予防及び治療における ADENURIC の有効性及び安全性が評価された。ADENURIC は、アロプリノールと比較して、より優れ、かつ、より迅速な尿酸低下活性を示した。

FLORENCE は、ADENURIC 120 mg の 1 日 1 回投与とアロプリノール 200~600 mg の連日投与 (アロプリノールの平均 1 日量 [±標準偏差] : 349.7 ± 112.90 mg) を血清尿酸値の管理について比較した無作為化 (1:1)、二重盲検、第 III 相ピボタル試験であった。適格患者は、アロプリノール治療の候補である、あるいは、ラスブリカーゼにアクセスできない患者とされた。主要評価項目は、ベースラインから第 8 日目までの血清尿酸曲線下面積 (AUC sUA1-8) 及び血清クレアチニン (sC) 値の変化とされた。

全体として、化学療法を受ける、腫瘍崩壊症候群の中等度から高度のリスクにある血液学的悪性腫瘍患者 346 名が含まれた。平均 AUC sUA1-8 (mgxh/dl) は、ADENURIC 投与群において有意に低いことが示された (514.0 ± 225.71 vs. 708.0 ± 234.42、最小二乗平均差: -196.794 [95% 信頼区間: -238.600~-154.988]、 $p<0.0001$)。さらに、平均血清尿酸値は、治療開始後 24 時間以降、及びその後の任意の時点において、ADENURIC 投与群において有意に低いことが示された。血清クレアチニンの平均変化 (%) については、ADENURIC とアロプリノールの間に有意差は認められなかった (-0.83±26.98 vs. -4.92±16.70、最小二乗平均差: 4.0970 [95% 信頼区間: -0.6467~8.8406]、 $p=0.0903$)。副次的評価項目に関しては、検査的 TLS (ADENURIC 及びアロプリノール群において各々 8.1% 及び 9.2%、相対リスク: 0.875 [95% 信頼区間: 0.4408~1.7369]、 $p=0.8488$) あるいは臨床的 TLS (ADENURIC 及びアロプリノール群において各々 1.7% 及び 1.2%、相対リ

スク：0.994 [95%信頼区間：0.9691～1.0199]、 $p=1.0000$) の発生率に有意差は認められなかった。全治療関連徴候及び症状、並びに薬物有害反応の発生率は、ADENURIC 及びアロプリノール群において、各々、67.6% vs. 64.7%及び 6.4% vs. 6.4%であった。FLORENCE 試験において、ADENURIC は、アロプリノール投与を受ける予定であった患者において、アロプリノールと比較してより優れた血清尿酸値のコントロールを実証した。現時点では、ADENURIC をラスブリカーゼと比較したデータはない。

他尿酸抑制剤が効かなかった患者などの急性の重度 TLS 患者におけるフェブキソスタットの有効性及び安全性は確立されていない。

5.2 薬物動態特性

健康被験者にフェブキソスタット 10 mg～120 mg を単回及び反復投与した結果、フェブキソスタットの最大血漿中濃度 (C_{max}) 及び血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は用量比例的に増加した。フェブキソスタットの 120 mg～300 mg の用量では、用量比例性を超える AUC 増加が認められている。10～240 mg の 24 時間毎の投与では測定可能な蓄積は認められない。フェブキソスタットの見かけの平均最終消失半減期 ($t_{1/2}$) は、約 5～8 時間である。

ADENURIC の 40～240 mg を 1 日 1 回投与された高尿酸血症及び痛風患者 211 名を対象に集団薬物動態／薬力学分析を実施した。一般に上記分析で推定されるフェブキソスタット薬物動態パラメータ値は健康被験者の値と一致しており、健康被験者は痛風患者集団の薬物動態／薬力学評価を代表することが示唆される。

吸収

フェブキソスタットは速やかに (t_{max} 1.0～1.5 時間)、また十分に吸収される (84%以上)。80 mg 及び 120 mg の単回又は 1 日 1 回反復経口投与後の C_{max} は、各々約 2.8～3.2 $\mu\text{g/mL}$ 及び 5.0～5.3 $\mu\text{g/mL}$ である。フェブキソスタット錠剤の絶対バイオアベイラビリティは検討されていない。

高脂質食とともに 80 mg を 1 日 1 回反復経口投与又は 120 mg を単回投与した結果、 C_{max} は各々 49%及び 38%低下し、AUC は 18%及び 16%低下した。しかし、試験用量 (80 mg 反復投与) で臨床的に意味のある血清中尿酸値低下率は認められなかった。したがって ADENURIC は食事を考慮することなく服用可能である。

分布

フェブキソスタットの 10～300 mg を経口投与した後のみかけの定常状態分布容積 (V_{ss}/F) は、29～75 L である。フェブキソスタットの血漿蛋白結合率は約 99.2%で、(主にアルブミン)、80 mg 及び 120 mg 用量で達する濃度範囲で一定している。活性代謝産物の血漿蛋白結合率は約 82%～91%である。

生体内変化

フェブキシスタットは、ウリジンニリン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDPGT) 酵素系による抱合及びシトクロム P450 (CYP) 系による酸化を受けて広範囲に代謝される。4 種の薬物学的活性のヒドロキシル化代謝産物が同定され、そのうち 3 種がヒト血漿中で生じる。ヒト肝ミクロソームの *in vitro* 試験により、上記酸化代謝産物が主に、CYP1A1、CYP1A2、CYP2C8 又は CYP2C9 により生成腫瘍され、フェブキシスタット・グルクロニドは主に、UGT1A1、UGT1A8 及び UGT1A9 により生成されることが示された。

排泄

フェブキシスタットは肝及び腎の両経路により排泄される。14C 標識フェブキシスタットの 80 mg を経口投与後、用量の約 49%が尿中に未変化体フェブキシスタット (3%)、活性物質のアシル・グルクロニド (30%)、既知の酸化代謝産物及びその抱合体 (13%) 並びに、その他の不明の代謝産物 (3%) として排泄された。尿中排泄の他、用量の約 45%が便中に、未変化体フェブキシスタット (12%)、活性物質のアシル・グルクロニド (1%)、その既知の酸化代謝産物及び抱合体 (25%) ならびにその他の不明の代謝物 (7%) として排泄された。

腎機能障害患者

軽度、中等度又は重度の腎機能障害患者に ADENURIC 80 mg を反復投与した結果、フェブキシスタットの C_{max} は正常腎機能被験者との差を示さなかった。フェブキシスタットの平均総 AUC は、正常腎機能群の 7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ に対し重度腎機能障害群では 13.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ あり、約 1.8 倍高かった。活性代謝産物の C_{max} 及び AUC は、各々2 倍及び 4 倍高かった。しかし、軽度又は中等度の腎機能低下患者への投与で用量調節は不要である。

肝機能低下患者

軽度 (Child - Pugh 分類クラス A) 又は中等度 (Child - Pugh 分類クラス B) の肝機能障害患者へ ADENURIC 80 mg を反復投与した結果、フェブキシスタット並びにその代謝産物の C_{max} 及び AUC に正常肝機能被験者との有意差を認めなかった。重度肝機能低下 (Child - Pugh 分類クラス C) 患者対象の試験は実施されていない。

年齢

高齢者に ADENURIC を反復経口投与した結果、フェブキシスタット又はその代謝物の AUC は若年健康被験者の場合との間に有意な差を認めなかった。

性別

ADENURIC を反復経口投与した結果、 C_{max} 及び AUC は男性より女性で各々、24%及び 12% 高かった。しかし、体重について補正した C_{max} 及び AUC では男女間差を認めなかった。性別に基づく用量調節は不要である。

5.3 前臨床安全性データ

非臨床試験における効果は、一般に最大ヒト曝露量を超えた曝露で認められている。

発癌性、変異原性、生殖能力への影響

雄ラットでは、ヒト曝露量の約 11 倍相当の高用量群で、キサンチン結石と関連した膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮がん）の統計的に有意な増加を認めた。雌雄マウス又はラットのいずれにもその他の腫瘍型の有意な増加を認めなかった。上記所見は、動物種特異的なプリン代謝及び尿組成によるもので、臨床使用とは関連性のない事象と思われる。

一連の標準的遺伝毒性試験では、生物学的に関連のある遺伝毒性作用は認められなかった。

フェブリク錠の 48 mg/kg/日以下の経口投与では、雌雄ラットの妊孕性及び生殖能力への影響は認められなかった。

フェブリク錠投与による妊孕性低下、催奇性又は胎児への有害作用を示すエビデンスは認められなかった。ラットへのヒト曝露量の約 4.3 倍の投与により、離乳率低下及び出生児の発達低下を伴う母体毒性を認めた。妊娠ラットへヒト曝露量の約 4.3 倍の用量及び妊娠ウサギへヒト曝露量の約 13 倍の用量を投与した催奇性試験では、催奇性を認めなかった。

6. 製品特性概要

6.1 添加剤一覧

錠核部

ラクトース一水和物
微結晶性セルロース
ステアリン酸マグネシウム
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
コロイド状水性シリカ

錠剤コーティング

オパドライ II（黄色）、85F42129 下記含有
ポリビニルアルコール
二酸化チタン（E171）
マクロゴール 3350
タルク
黄色酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 有効期間

3 年

6.4 保存に関する特別な注意

本医薬品の保存に特別な条件は不要である。

6.5 容器の性質及び内容物

14 錠入りの澄明な（Aclar/PVC/アルミニウム）ブリスターパック

ADENURIC 120 mg は、14 錠、28 錠、42 錠、56 錠、84 錠及び 98 錠のフィルムコーティング錠入りパックで入手可能である。

全パックサイズが市販されているわけではない。

6.6 廃棄に関する特別な注意

特定事項なし。

7. 医薬品市販承認取得者

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg

Luxembourg

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/08/447/003

EU/1/08/447/004

EU/1/08/447/009

EU/1/08/447/010

EU/1/08/447/011

EU/1/08/447/012

9. 初回市販承認日／承認更新日

初回市販承認日：2008 年 4 月 21 日

承認更新日：2012 年 12 月 20 日

10. 本文書改定日

フェブリク錠 10 mg、20 mg、40 mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

本医薬品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) から入手可能である。

Company Core Data Sheet (CCDS)

Company Core Data Sheet (CCDS)

for

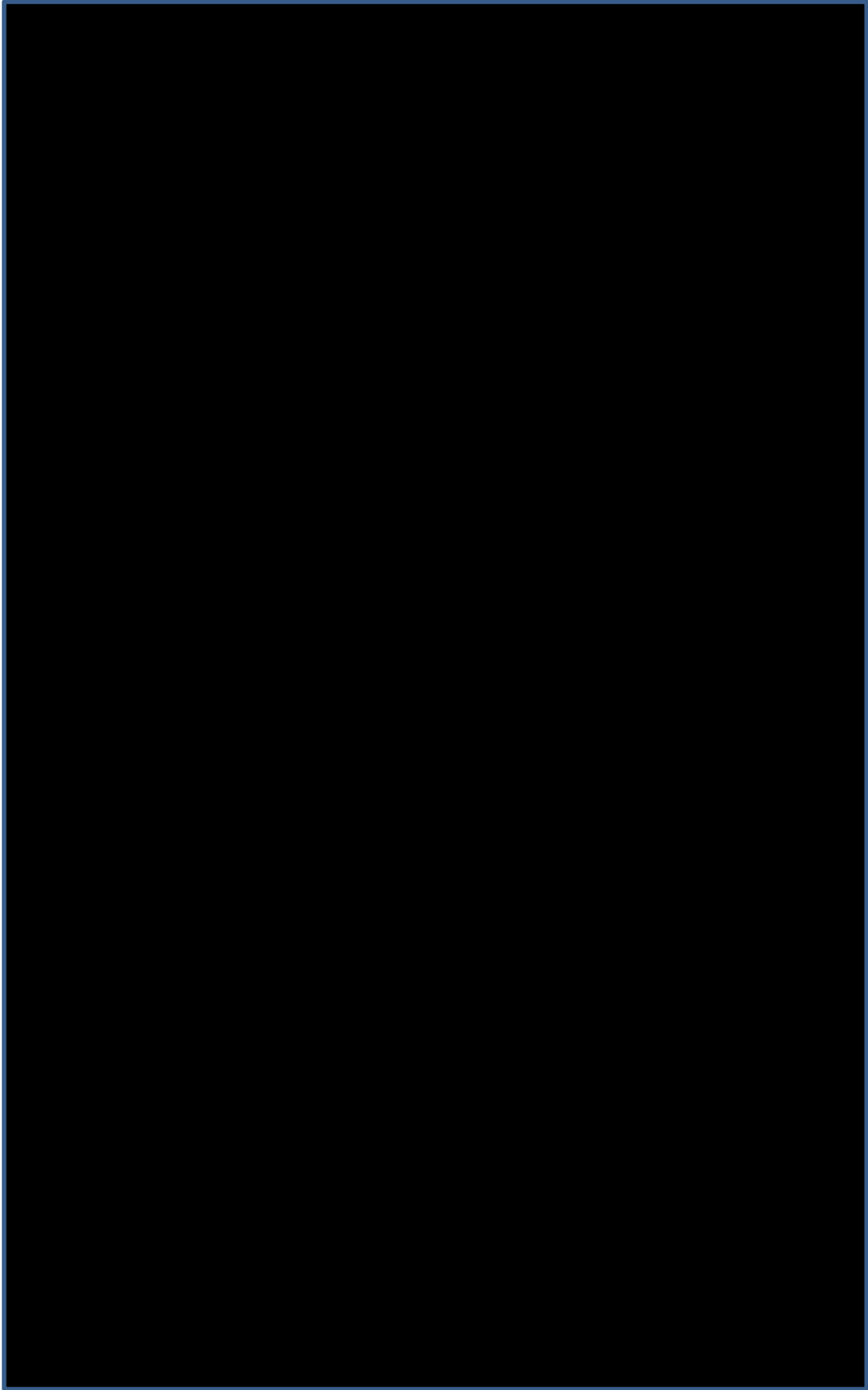
**Febuxostat
Tablets**

Version:

██████

Effective Date:

████████████████████



フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.7 同種同効品一覧表

帝人ファーマ株式会社

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

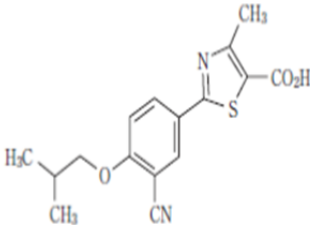
一連番号	1	2
一般的名称 (英名)	フェブキシostat (Febuxostat)	ラスブリカーゼ (遺伝子組換え) 〔Rasburicase (Genetical Recombination)〕
販売名	フェブリク錠 10mg／フェブリク錠 20mg／フェブリク錠 40mg	ラスリテック点滴静注用 1.5mg／ラ スリテック点滴静注用 7.5mg
会社名	帝人ファーマ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	—	2009 年 10 月 16 日
再評価年月日	—	—
再審査年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		—
分子式・分子量	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃ S : 316.37	C ₁₅₂₃ H ₂₃₈₃ N ₄₁₇ O ₄₆₂ S ₇ : 34,151.19
剤型・含量	錠剤 : 10 mg、20 mg、40 mg (フェブ キシostatとして)	注射剤 : 1.5 mg、7.5 mg (ラスブリカ ーゼ (遺伝子組換え) として)
効能・効果	1. 痛風、高尿酸血症 2. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u>	がん化学療法に伴う高尿酸血症
用法・用量	1. <u>痛風、高尿酸血症</u> 通常、成人にはフェブキシostat として 1 日 10mg より開始し、1 日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸 値を確認しながら必要に応じて徐々 に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40mg で、患者の状態に応じて適宜増 減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60mg とする。 2. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u> 通常、成人にはフェブキシostat として 60mg を 1 日 1 回経口投与す る。	通常、ラスブリカーゼとして 0.2 mg/kg を 1 日 1 回 30 分以上かけ て点滴静注する。なお、投与期間は 最大 7 日間とする。
備考	—	2015 年 5 月改訂 (第 3 版)

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (2)

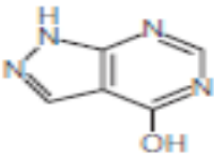
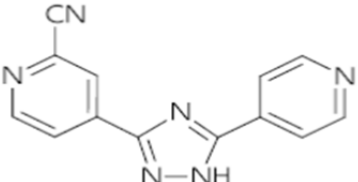
一連番号	3	4
一般的名称 (英名)	アロプリノール (Allopurinol)	トピロキソスタット (Topiroxostat)
販売名	ザイロリック錠 50／ザイロリック錠 100	富士薬品：トピロリック錠 20mg／トピロリック錠 40mg／トピロリック錠 60mg 三和化学：ウリアデック錠 20mg／ウリアデック錠 40mg／ウリアデック錠 60mg
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	株式会社富士薬品、 株式会社三和化学研究所
承認年月日	2002 年 3 月 11 日 (ザイロリック錠 50) 1977 年 12 月 12 日 (ザイロリック錠 100)	2013 年 6 月 28 日
再評価年月日	平成 11 年 10 月 7 日	—
再審査年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
分子式・分子量	C ₅ H ₄ N ₄ O・136.11	C ₁₃ H ₈ N ₆ ・248.24
剤型・含量	フィルムコート錠：50 mg、100 mg	錠剤：20 mg、40 mg、60 mg
効能・効果	下記の場合における高尿酸血症の 是正 痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症	痛風、高尿酸血症
用法・用量	通常、成人は 1 日量アロプリノール として 200～300mg を 2～3 回に分 けて食後に経口投与する。年齢、症 状により適宜増減する。	通常、成人にはトピロキソスタット として 1 回 20mg より開始し、1 日 2 回朝夕に経口投与する。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 回 60mg を 1 日 2 回とし、患者の状態 に応じて適宜増減するが、最大投与 量は 1 回 80mg を 1 日 2 回とする。
備考	2015 年 3 月改訂 (第 16 版)	2014 年 9 月改訂 (第 3 版)

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一連番号	1						
一般的名称	フェブキソスタット(Febuxostat)						
(販売名－会社)	フェブリク錠 10mg、20mg、 40mg－帝人ファーマ株式会社						
使用上の注意	【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 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〕 ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 1. 痛風、高尿酸血症 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対象とすること。 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症 (1) 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。 (2) 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。 (3) 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。 〔使用経験がない。〕 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 痛風、高尿酸血症 尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は 10mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40mg 1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること（「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。 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症 (1) 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。 (2) 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。 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。〕 2. 重要な基本的注意 (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。<u>痛風、高尿酸血症の治療に際し、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。</u> 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。 3. 相互作用 (1) 【併用禁忌】（併用しないこと） <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>	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。					

表 1.7-4 同種同効品一覧表 (4)

一連番号	1											
一般的名称	フェブキソスタット(Febuxostat)											
(販売名－会社)	フェブリク錠 10mg、20mg、 40mg－帝人ファーマ株式会社											
使用上の注意	(2)【併用注意】(併用に注意すること) <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ビダラビン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr><tr><td>ジダノシン</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>			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。
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。										

4. 副作用

痛風、高尿酸血症

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 β_2 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。

がん化学療法に伴う高尿酸血症

承認時までの安全性評価対象 49 例中 1 例（2.0%）に副作用が認められた。その副作用は、AST（GOT）増加、ALT（GPT）増加であった。

(1) 重大な副作用

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投与を中止するなど、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-5 同種同効品一覧表 (5)

一連番号	1																																															
一般的名称	フェブキソスタット(Febuxostat)																																															
(販売名－会社)	フェブリク錠 10mg、20mg、 40mg－帝人ファーマ株式会社																																															
使用上の注意	(2) 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。 <table><tr><th>頻度 種類</th><th>頻度不明^{注)}</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>血液</td><td>血小板数減少、貧血</td><td></td><td>白血球数減少</td></tr><tr><td>内分泌系</td><td></td><td></td><td>TSH 増加</td></tr><tr><td>神経系</td><td>頭痛、味覚異常</td><td></td><td>手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠</td></tr><tr><td>心臓</td><td>動悸</td><td></td><td>心電図異常</td></tr><tr><td>胃腸</td><td></td><td></td><td>下痢、腹部不快感、悪心、腹痛</td></tr><tr><td>肝・胆道系</td><td></td><td>肝機能検査値異常 〔ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、γ-GTP 増加等〕</td><td></td></tr><tr><td>皮膚</td><td>蕁麻疹、<u>脱毛</u></td><td></td><td>発疹、そう痒症、紅斑</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛</td><td>四肢痛、四肢不快感、CK (CPK) 増加、筋肉痛</td></tr><tr><td>腎及び尿路</td><td>尿量減少</td><td></td><td>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</td></tr><tr><td>その他</td><td>浮腫</td><td></td><td>倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、<u>血中カリウム増加</u></td></tr></table> 注) 国内の臨床試験では認められず、自発報告又は外国において認められている。 5. 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。 6. 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 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。〕				頻度 種類	頻度不明 ^{注)}	1～5%未満	1%未満	血液	血小板数減少、貧血		白血球数減少	内分泌系			TSH 増加	神経系	頭痛、味覚異常		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠	心臓	動悸		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	蕁麻疹、 <u>脱毛</u>		発疹、そう痒症、紅斑	筋骨格系		関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK (CPK) 増加、筋肉痛	腎及び尿路	尿量減少		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	その他	浮腫		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、 <u>血中カリウム増加</u>
頻度 種類	頻度不明 ^{注)}	1～5%未満	1%未満																																													
血液	血小板数減少、貧血		白血球数減少																																													
内分泌系			TSH 増加																																													
神経系	頭痛、味覚異常		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠																																													
心臓	動悸		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	蕁麻疹、 <u>脱毛</u>		発疹、そう痒症、紅斑																																													
筋骨格系		関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK (CPK) 増加、筋肉痛																																													
腎及び尿路	尿量減少		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																																													
その他	浮腫		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、 <u>血中カリウム増加</u>																																													

表 1.7-6 同種同効品一覧表 (6)

一連番号	1
一般的名称	フェブキソスタット(Febuxostat)
(販売名－会社)	フェブリク錠 10mg、20mg、 40mg－帝人ファーマ株式会社
使用上の注意	7. 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。] 8. 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誘発することが報告されている。] 9. その他の注意 (1) げっ歯類を用いた 104 週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24mg/kg/日 [60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25 (雄) 及び 26 (雌) 倍]、マウス 18.75mg/kg/日 [60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4 (雄) 及び 12 (雌) 倍]) の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75mg/kg/日 (雌) 及びラットの 24mg/kg/日 (雄) に膀胱腫瘍 (移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌) の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった。 (2) 痛風、高尿酸血症の女性患者に対する使用経験は少ない。【臨床成績】の項参照)

表 1.7-7 同種同効品一覧表 (7)

一連番号	2
一般的名称	ラスブリカーゼ (遺伝子組換え)
(販売名-会社)	ラスリテック点滴静注用 1.5mg、7.5mg-サノフィ株式会社
使用上の注意	【 警 告 】 1. 本剤投与によりアナフィラキシーショックを含む 重篤な過敏症が発現するおそれがあるので、投与 終了後も十分な観察を行うこと。また、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照] 2. 溶血性貧血あるいはメトヘモグロビン血症を起こすおそれがあるので、症状が発現した場合、直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと。[「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照] 3. 海外臨床試験において、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G 6 PD) 欠損の患者に本剤を投与後、重篤な溶血性貧血が認められている。G 6 PD 欠損又 はその他の赤血球酵素異常の有無については、家族歴の調査等十分に問診を行うこと。[「【 禁忌 】」の項参照] 【 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 2. グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G 6 PD) 欠損の患者又はその他の溶血性貧血を引き起こすことが知られている赤血球酵素異常を有する患者 [溶血性貧血を引き起こすおそれがある。【 警告 】 及び「3. 副作用(1)重大な副作用」の項参照] 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉 1 本剤の投与にあたっては、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し、既存の支持療法では血中尿酸値の管理が不十分と考えられる場合にのみ投与すること。 2. がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療における本剤の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。] 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 1. 本剤は、がん化学療法開始 4～24 時間前に投与を開始すること。 2. 投与期間が 7 日間を超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験がない。] 3. 臨床症状及び血中尿酸濃度をモニタリングし、本剤の投与を血中尿酸濃度の管理上必要最小限の期間にとどめること。 4. 本剤の初回使用 (最大 7 日間の投与) 後に、本剤を再度使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。[使用経験が少ない。「2. 重要な基本的注意」の項参照] 5. 注射液の調製法: 本剤 1 バイアルを添付溶解液 1 アンブルで溶解し、必要量を 50mL の生理食塩液で希釈する。月齢が 24 ヶ月以下の患者の場合、本剤の希釈に用いる生理食塩液を 10mL まで減らすことができる。本剤を溶解する際、泡立てないよう穏やかに溶解すること。溶解後は速やかに生理食塩液に混和すること。[「9. 適用上の注意」の項参照] 【 使用上の注意 】 1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) アレルギーを起こしやすい体質を有する患者 [重症の即時型アレルギー反応があらわれるおそれがある。] 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は必ず抗悪性腫瘍剤と併用されるため、緊急時に十分対応できる医療施設においてがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで使用すること。 (2) 本剤の投与例に抗ラスブリカーゼ抗体 (中和抗体) が発現したとの報告や、海外試験において、抗ラスブリカーゼ抗体陽性の患者に本剤を投与した後、重篤なアレルギー症状が発現したとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、本剤の治療歴がないことを確認して使用すること。 (3) 本剤は臨床検査結果 (尿酸値) に影響を及ぼすことがあるので、注意すること。[「7. 臨床検査値に及ぼす影響」の項参照]

表 1.7-8 同種同効品一覧表 (8)

一連番号	2																																														
一般的名称	ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）																																														
（販売名－会社）	ラスリテック点滴静注用 1.5mg、7.5mg－サノフィ株式会社																																														
使用上の注意	3. 副作用 国内の臨床試験において、成人では総数 50 例中 23 例（46.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）6 例（12.0％）、アレルギー反応 4 例（8.0％）、電解質異常（Na、K、P の異常）4 例（8.0％）、悪心・嘔吐 3 例（6.0％）、注射部位反応（紅斑、硬結等）3 例（6.0％）であった。小児では総数 30 例中 6 例（20.0％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）2 例（6.7％）、貧血 2 例（6.7％）であった。 海外の臨床試験において、成人では総数 305 例中 40 例（13.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐 7 例（2.3％）、発熱 6 例（2.0％）、肝機能障害（AST（GOT）上昇等）6 例（2.0％）、腹痛 6 例（2.0％）、下痢 6 例（2.0％）、発疹 6 例（2.0％）であった。小児では総数 275 例中 97 例（35.3％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐 38 例（13.8％）、発熱 28 例（10.2％）、頭痛 21 例（7.6％）、下痢 19 例（6.9％）、感染（肺炎、敗血症等を含む）16 例（5.8％）、腹痛 15 例（5.5％）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明※）…アナフィラキシーショックを含む重篤な過敏症があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 2) 溶血性貧血（頻度不明※）…溶血性貧血があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、貧血症状が認められた場合は本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 3) メトヘモグロビン血症（頻度不明※）…メトヘモグロビン血症があらわれることがあるので、チアノーゼ等の症状が認められた場合は本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。 ※：海外において認められた副作用のため頻度不明。 (2) その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>5%以上～10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液</td><td></td><td>白血球減少、貧血、溶血、血小板減少、ヘモグロビン減少、APTT 延長</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td></td><td>便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、心窩部不快感、咽喉頭不快感</td><td>下痢、腹痛、口内炎</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇等）</td><td>LDH 上昇、γ-GTP 上昇</td><td></td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td></td><td>尿蛋白、排尿困難、血尿</td><td></td></tr> <tr> <td>泌尿器</td><td></td><td>BUN 上昇、尿潜血陽性</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛、めまい</td><td></td></tr> <tr> <td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒、脱毛、蕁麻疹</td><td></td></tr> <tr> <td>呼吸器</td><td></td><td>低酸素症、胸膜炎</td><td>呼吸困難、気管支痙攣、鼻炎</td></tr> <tr> <td>筋・骨格</td><td></td><td>四肢痛</td><td>背部痛、顎痛</td></tr> <tr> <td>代謝及び栄養</td><td>電解質異常（Na、K、P の異常）</td><td>血糖上昇、総蛋白減少、アミラーゼ上昇、アルブミン低下</td><td>電解質異常（Ca、Mg の異常）</td></tr> </tbody> </table>				5%以上～10%未満	5%未満	頻度不明※	血液		白血球減少、貧血、溶血、血小板減少、ヘモグロビン減少、APTT 延長		消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、心窩部不快感、咽喉頭不快感	下痢、腹痛、口内炎	肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇等）	LDH 上昇、γ-GTP 上昇		腎臓		尿蛋白、排尿困難、血尿		泌尿器		BUN 上昇、尿潜血陽性		精神神経系		頭痛、めまい		皮膚		発疹、そう痒、脱毛、蕁麻疹		呼吸器		低酸素症、胸膜炎	呼吸困難、気管支痙攣、鼻炎	筋・骨格		四肢痛	背部痛、顎痛	代謝及び栄養	電解質異常（Na、K、P の異常）	血糖上昇、総蛋白減少、アミラーゼ上昇、アルブミン低下	電解質異常（Ca、Mg の異常）
	5%以上～10%未満	5%未満	頻度不明※																																												
血液		白血球減少、貧血、溶血、血小板減少、ヘモグロビン減少、APTT 延長																																													
消化器		便秘、悪心・嘔吐、食欲不振、心窩部不快感、咽喉頭不快感	下痢、腹痛、口内炎																																												
肝臓	肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、総ビリルビンの上昇等）	LDH 上昇、γ-GTP 上昇																																													
腎臓		尿蛋白、排尿困難、血尿																																													
泌尿器		BUN 上昇、尿潜血陽性																																													
精神神経系		頭痛、めまい																																													
皮膚		発疹、そう痒、脱毛、蕁麻疹																																													
呼吸器		低酸素症、胸膜炎	呼吸困難、気管支痙攣、鼻炎																																												
筋・骨格		四肢痛	背部痛、顎痛																																												
代謝及び栄養	電解質異常（Na、K、P の異常）	血糖上昇、総蛋白減少、アミラーゼ上昇、アルブミン低下	電解質異常（Ca、Mg の異常）																																												

表 1.7-9 同種同効品一覧表 (9)

一連番号	2										
一般的名称	ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）										
（販売名－会社）	ラスリテック点滴静注用 1.5mg、7.5mg－サノフィ株式会社										
使用上の注意	<table border="1"> <tr> <th></th><th>5%以上～10%未満</th><th>5%未満</th><th>頻度不明※</th></tr> <tr> <td>その他</td><td>アレルギー反応</td><td>注射部位反応（硬結、紅斑等）、発熱、倦怠感、ほてり</td><td>高血圧、徐脈、低血圧、感染（肺炎、敗血症等を含む）、粘膜の炎症、浮腫、疲労感、疼痛、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、疼痛等）</td></tr> </table> ※：海外において認められた副作用のため頻度不明。 4. 高齢者への投与 一般的に高齢者では生理機能が低下しているため、副作用の発現に注意し慎重に投与すること。 5. 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。また、ラット及びウサギではともに心臓及び血管の奇形が認められており、ウサギでは着床後胚損失率、死亡胎児数及び吸収胚数の増加、生存胎児数及び胎児重量の減少、並びに胎児の骨格発生への影響が認められている。] (2) 投与中は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。] 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。[低出生体重児に対する使用経験はなく、新生児への使用経験は少ない。] 7. 臨床検査値に及ぼす影響 採取した血液検体を室温に放置することにより本剤が尿酸を分解し、見かけ上の尿酸値が低くなる。正確な測定を行うためには、血液検体をあらかじめ冷却した試験管に入れ、氷浴等で速やかに低温状態にした上で保存し、採血後4時間以内に測定すること。 8. 過量投与 本剤の作用機序から、過量投与により血漿中尿酸濃度の低下や、過酸化水素濃度の増加が考えられる。過量投与が疑われる患者においては溶血性貧血を起こすおそれがあるため十分に注意すること。なお、本剤に対する解毒剤はない。 9. 適用上の注意 (1) 本剤は他の併用薬の点滴ラインとは別のラインで投与すること。なお、別のラインが使用できない場合は、本剤投与前に生理食塩液でラインを十分に洗浄すること。 (2) 希釈時にブドウ糖液を使用しないこと。 (3) 本剤を投与する際には、フィルターを使用しないこと。 (4) 本剤を溶解する際には、振とうしないこと。なお、溶解後に著しい沈殿の認められるものは使用しないこと。 (5) 生理食塩液と混和した後は速やかに使用し、残液は廃棄すること。なお、溶解及び希釈後にやむを得ず保存する場合には、2～8℃で保存し、24時間以内に使用すること。				5%以上～10%未満	5%未満	頻度不明※	その他	アレルギー反応	注射部位反応（硬結、紅斑等）、発熱、倦怠感、ほてり	高血圧、徐脈、低血圧、感染（肺炎、敗血症等を含む）、粘膜の炎症、浮腫、疲労感、疼痛、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、疼痛等）
	5%以上～10%未満	5%未満	頻度不明※								
その他	アレルギー反応	注射部位反応（硬結、紅斑等）、発熱、倦怠感、ほてり	高血圧、徐脈、低血圧、感染（肺炎、敗血症等を含む）、粘膜の炎症、浮腫、疲労感、疼痛、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、疼痛等）								

表 1.7-10 同種同効品一覧表（10）

一連番号	3
一般的名称	アロプリノール（Allopurinol）
（販売名－会社）	（ザイロリック錠 50／ザイロリック錠 100－グラクソ・スミスクライン株式会社）
使用上の注意	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）肝疾患を有するか、又はその既往歴のある患者〔肝障害が発現又は増悪するおそれがあるので、投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること。〕 （2）腎機能障害のある患者〔高い血中濃度が持続するので、減量等を考慮すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 （3）高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕 （4）メルカプトプリン（6-MP）又はアザチオプリンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 （5）ベントスタチンを投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕 2. 重要な基本的注意 （1）本剤の投与により皮膚症状又は過敏症状が発現し、重篤な症状に至ることがあるので、発熱、発疹等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 （2）腎機能障害のある患者では本剤やその代謝物の排泄が遅延し高い血中濃度が持続するので、投与量の減量や投与間隔の延長を考慮すること。特に腎不全患者に副作用が発現した場合は重篤な転帰をたどることがあり、死亡例も報告されているので、患者の状態を十分に観察し注意しながら投与すること（「慎重投与」の項参照）。 （3）急性痛風発作がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。 （4）投与初期に尿酸の移動により、痛風発作の一時的な増強をみることがある。〔血中尿酸値を測定しながら投与し、治療初期1週間は1日100mg投与が望ましい。〕 （5）本剤投与中に痛風が増悪した場合にはコルヒチン、インドメタシン等を併用すること。 3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） （1）次の医薬品の代謝または排泄を阻害するとの報告がある。

表 1.7-11 同種同効品一覧表 (11)

一連番号	3		
一般的名称	アロプリノール (Allopurinol)		
(販売名－会社)	(ザイロリック錠 50/ザイロリック錠 100－グラクソ・スミスクライン株式会社)		
	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 (6-MP) アザチオプリン	骨髄抑制等の副作用を増強する。これらの薬剤の用量を 1/3～1/4 に減量すること。	本剤がアザチオプリ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。その結果 6-メルカプトプリンの血中濃度が上昇する。
	ビダラビン	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。副作用の発現に注意すること。	本剤がビダラビンの代謝を抑制し、ビダラビンの作用を増強すると報告されている。
	クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム	クマリン系抗凝血剤の作用を増強するとの報告がある。凝固能の変動に注意し、クマリン系抗凝血剤の投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	本剤による肝代謝酵素活性の低下作用により、クマリン系抗凝血剤の代謝を阻害するためクマリン系抗凝血剤の半減期が延長すると報告されている。
	クロルプロパミド	クロルプロパミドの作用を増強する。血糖値の変動に注意し、クロルプロパミドの投与量の減量あるいは投与間隔の延長を考慮すること。	尿細管分泌の競合によりクロルプロパミドの半減期が延長すると報告されている。
	シクロホスファミド	骨髄抑制が発現したとの報告がある。定期的に血液検査を行い、白血球減少等の副作用の発現に注意すること。	本剤または本剤の代謝物がシクロホスファミドの肝代謝を阻害する、または、シクロホスファミド腎排泄を競合阻害すると報告されている。
	シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度が上昇し、腎機能低下が発現したとの報告がある。シクロスポリンの投与量に注意すること。	本剤がシクロスポリンの肝代謝を阻害するためシクロスポリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
	フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、嗜眠が発現したとの報告がある。フェニトインの投与量に注意すること。	本剤がフェニトインの肝代謝を阻害するためフェニトインの血中濃度が上昇すると報告されている。
	キサンチン系薬剤 テオフィリン等	キサンチン系薬剤 (テオフィリン等) の血中濃度が上昇する。キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	本剤がテオフィリ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ためテオフィリンの血中濃度が上昇すると報告されている。
	ジダノシン	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 2 倍に上昇したとの報告がある。ジダノシンの投与量に注意すること。なお、ジダノシンの半減期には影響は見られていない。	本剤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ため、ジダノシンの血中濃度が上昇すると考えられる。

表 1.7-12 同種同効品一覧表（12）

一連番号	3			
一般的名称	アロプリノール（Allopurinol）			
（販売名－会社）	（ザイロリック錠 50／ザイロリック錠 100－グラクソ・スミスクライン株式会社）			
	(2) 次の医薬品との併用により過敏反応を発現するとの報告がある。患者の状態を注意深く観察し、発熱を伴う皮疹等の過敏症状が発現した場合には直ちに両剤の投与を中止すること。			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	ペントスタチン	重症の過敏反応（過敏性血管炎）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。	
	カプトプリル	過敏症状（Stevens-Johnson 症候群、関節痛等）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。特に腎障害のある患者では注意すること。	
	ヒドロクロチアジド	重症の過敏反応（悪寒、全身性の皮疹等）が発現したとの報告がある。	機序は不明である。	
	アンピシリン	発疹の発現が増加するとの報告がある。	機序は不明であるが、本剤または高尿酸血症によりアンピシリンの過敏反応が増強される可能性が報告されている。	
4. 副作用				
調査症例 2866 例中、118 件（4.1％）の副作用が認められた。（承認時～1973 年 7 月までの集計）なお、本項には頻度が算出できない副作用を含む。				
(1) 重大な副作用				
1) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎、過敏症症候群等の重篤な皮膚障害（頻度不明 ^{注 1)} ）又は過敏性血管炎（頻度不明 ^{注 1)} ）があらわれることがある。特に肝障害又は腎機能異常を伴うときは、重篤な転帰をたどることがある。従って、発熱、発疹等が認められた場合には、直ちに投与を中止し、再投与しないこと。また、ステロイド剤の投与等適切な処置を行うこと。				
2) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^{注 1)} ）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し適切な処置を行うこと。				
3) 再生不良性貧血、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少（頻度不明 ^{注 1)} ）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。				
4) 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害、黄疸（頻度不明 ^{注 1)} ）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。				
5) 腎不全、腎不全の増悪、間質性腎炎を含む腎障害（頻度不明 ^{注 1)} ）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。				
6) 間質性肺炎（頻度不明 ^{注 1)} ）があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線等の検査を実施し、異常が認められた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。				
7) 横紋筋融解症（頻度不明 ^{注 1)} ）があらわれることがあるので、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の症状があらわれた場合には投与を中止し適切な処置を行うこと。				
(2) その他の副作用				
		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注 1)}
過敏症 ^{注 2)}		発疹		瘙痒、関節痛
血液 ^{注 2)}			貧血	白血球減少、紫斑、好酸球増多、リンパ節症
腎臓 ^{注 2)}				腎機能異常
消化器		食欲不振、胃部不快感、軟便、下痢		口内炎
全身症状		全身倦怠感	浮腫	脱力感
その他		脱毛		CK（CPK）上昇、味覚障害、女性化乳房、末梢神経障害
注 1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。				
注 2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。				

表 1.7-13 同種同効品一覧表 (13)

一連番号	3
一般的名称	アロプリノール (Allopurinol)
(販売名-会社)	(ザイロリック錠 50/ザイロリック錠 100-グラクソ・スミスクライン株式会社)
	5. 高齢者への投与 本剤の主代謝物は主として腎から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、用量に留意して慎重に投与すること。 6. 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。[動物実験 (マウス) の妊娠 10 日目又は 13 日目に 50 及び 100mg/kg を腹腔内投与したところ、胎児に催奇形作用が認められたと報告されている。] (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。[ヒト母乳中へ本剤及びその代謝物が移行することが報告されている。] 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない。 8. 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報告されている)。 9. その他の注意 (1) 使用中は摂水量を多くし、1 日の尿量を 2 L 以上とすることが望ましい。 (2) 外国における疫学調査報告で、本剤の投与により白内障があらわれたとの報告がある。 (3) 動物実験において、鉄剤と併用した場合に、本剤の大量投与により、肝の鉄貯蔵量が増加したとの報告がある。 (4) 漢民族 (Han-Chinese) を対象としたレトロスペクティブな研究において、アロプリノールによる皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 等の重症薬疹発症例の HLA 型を解析した結果、51 例中全ての症例が HLA-B*5801 保有者であったとの報告がある。また、別の研究では、アロプリノールにより皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死症を発症した日本人及びヨーロッパ人において、それぞれ 10 例中 4 例 (40%)、27 例中 15 例 (55%) が HLA-B*5801 保有者であったとの報告もある。なお、HLA-B*5801 の保有率は漢民族では 20-30%に対し、日本人及びヨーロッパ人では 1-2 %である。

表 1.7-14 同種同効品一覧表（14）

一連番号	4						
一般的名称	富士薬品：トピロリック錠 20mg／トピロリック錠 40mg／トピロリック錠 60mg 三和化学：ウリアデック錠 20mg／ウリアデック錠 40mg／ウリアデック錠 60mg						
（販売名－会社）	株式会社富士薬品、株式会社三和化学研究所						
使用上の注意	【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 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〕 ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。 ＜用法及び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1回 20mg を1日2回から開始し、投与開始から2週間以降に1回 40mg を1日2回、投与開始から6週間以降に1回 60mg を1日2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。 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1） 重度の腎機能障害のある患者〔使用経験が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。〕 2. 重要な基本的注意 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。 3. 相互作用 (1) 併用禁忌（併用しないこと）<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>	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。					

表 1.7-15 同種同効品一覧表 (15)

一連番号	4		
一般的名称	富士薬品：トピロリック錠 20mg／トピロリック錠 40mg／トピロリック錠 60mg 三和化学：ウリアデック錠 20mg／ウリアデック錠 40mg／ウリアデック錠 60mg		
(販売名－会社)	株式会社富士薬品、株式会社三和化学研究所		
	(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
	ワルファリン	ワルファリンの作用を増強させる可能性がある。[「薬物動態」の項参照]	本剤による肝代謝酵素の阻害作用により、ワルファリンの代謝を抑制し、ワルファリンの血中濃度が上昇する可能性がある。
	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。
	キサンチン系薬剤（テオフィリン等）	キサンチン系薬剤（テオフィリン等）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、キサンチン系薬剤の投与量に注意すること。	テオフィ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、テオフィ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。
	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。
4. 副作用			
国内で実施された臨床試験において、826 例中 292 例（35.4％）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は痛風関節炎 83 例（10.0％）、ALT（GPT）増加 62 例（7.5％）、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 58 例（7.0％）、α1 ミクログロブリン増加 49 例（5.9％）、AST（GOT）増加 42 例（5.1％）等であった。[承認時]			
(1) 重大な副作用			
1) 肝機能障害（2.9％）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害（重篤な肝機能障害は 0.2％）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投与を中止するなど、適切な処置を行うこと			
2) 多形紅斑（0.5％未満）：多形紅斑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し、適切な処置を行うこと。			

表 1.7-16 同種同効品一覧表 (16)

一連番号	4																																						
一般的名称	富士薬品：トピロリック錠 20mg／トピロリック錠 40mg／トピロリック錠 60mg 三和化学：ウリアデック錠 20mg／ウリアデック錠 40mg／ウリアデック錠 60mg																																						
(販売名－会社)	株式会社富士薬品、株式会社三和化学研究所																																						
	(2) その他の副作用 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>胃腸</td><td></td><td></td><td>口内炎</td></tr><tr><td>肝及び胆道系</td><td>ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加</td><td>γ-GTP 増加</td><td>LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加</td></tr><tr><td>代謝</td><td></td><td>血中トリグリセリド増加</td><td>血中アミラーゼ増加、血中 K 増加、血中リン増加</td></tr><tr><td>筋及び骨格系</td><td>痛風関節炎^{注1)}</td><td>四肢痛、四肢不快感、血中 CK (CPK) 増加</td><td>関節痛、関節炎、血中 CK (CPK) 減少</td></tr><tr><td>腎及び泌尿器系</td><td>β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、α₁ ミクログロブリン増加</td><td>尿中 β₂ ミクログロブリン増加、β₂ ミクログロブリン増加</td><td>尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性</td></tr><tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>口渇、血圧上昇、異常感</td></tr></table>				5%以上	1～5%未満	1%未満	胃腸			口内炎	肝及び胆道系	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	γ-GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加	代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中 K 増加、血中リン増加	筋及び骨格系	痛風関節炎 ^{注1)}	四肢痛、四肢不快感、血中 CK (CPK) 増加	関節痛、関節炎、血中 CK (CPK) 減少	腎及び泌尿器系	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、α ₁ ミクログロブリン増加	尿中 β ₂ ミクログロブリン増加、β ₂ ミクログロブリン増加	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性	皮膚			発疹	血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加	その他			口渇、血圧上昇、異常感
	5%以上	1～5%未満	1%未満																																				
胃腸			口内炎																																				
肝及び胆道系	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加	γ-GTP 増加	LDH 増加、血中ビリルビン増加、Al-P 増加																																				
代謝		血中トリグリセリド増加	血中アミラーゼ増加、血中 K 増加、血中リン増加																																				
筋及び骨格系	痛風関節炎 ^{注1)}	四肢痛、四肢不快感、血中 CK (CPK) 増加	関節痛、関節炎、血中 CK (CPK) 減少																																				
腎及び泌尿器系	β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、α ₁ ミクログロブリン増加	尿中 β ₂ ミクログロブリン増加、β ₂ ミクログロブリン増加	尿中アルブミン陽性、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、頻尿、尿中赤血球陽性、尿中蛋白陽性																																				
皮膚			発疹																																				
血液			白血球数増加、白血球数減少、単球百分率増加																																				
その他			口渇、血圧上昇、異常感																																				
	注 1) 「重要な基本的注意」の項参照																																						
	5. 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ので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。																																						
	6. 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た場合にのみ投与を考慮すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）で胎児への移行が報告されている。] (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）で乳汁中への移行が報告されている。]																																						
	7. 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）																																						
	8. 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報告されている)																																						
	9. その他の注意 (1)2 年間のがん原性試験において、ラット 3) ではヒトに 1 回 80mg、1 日 2 回投与時の血漿中曝露量 (AUC) の 1 倍未満で膀胱の移行上皮乳頭腫、約 1.2 倍で移行上皮がん、約 5 倍で腎臓の移行上皮乳頭腫／がん、腎細胞がん及び乳頭部血管肉腫、尿管の移行上皮がん、甲状腺の濾胞細胞腺腫、マウス 4) では約 1.7 倍で乳腺の腺がんが認められ、これらの腫瘍発生は尿中キサンチン結晶の析出に起因した尿路の障害に伴っていた。なお、ラットの 52 週間投与試験 5) ではキサンチン結晶の析出を生じない条件下で、尿路における増殖性病変は認められなかった。 (2)女性患者に対する使用経験は少ない。[「臨床成績」の項参照]																																						

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.8 添付文書(案)

帝人ファーマ株式会社

目次

1.8	添付文書（案）	3
1.8.1	添付文書（案）	3
1.8.2	効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	10
1.8.2.1	効能・効果及びその設定根拠	10
1.8.2.2	用法・用量及びその設定根拠	13
1.8.2.3	使用上の注意（案）及びその設定根拠	15
1.8.3	引用文献	21

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤

日本標準商品分類番号	873949
------------	--------

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

高尿酸血症治療剤

フェブリク[®]錠 10mg

フェブリク[®]錠 20mg

フェブリク[®]錠 40mg

フェブキソスタット製剤

Feburic[®] Tablets 10mg, 20mg, 40mg

承認番号	10mg	22300AMX00419000
	20mg	22300AMX00421000
	40mg	22300AMX00420000
薬価収載	2011 年 3 月	
販売開始	2011 年 5 月	
効能追加	2016 年〇月	
国際誕生	2008 年 4 月	

【貯 法】室温保存

【使用期限】製造後 3 年（外箱に表示）

【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
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〕

【組成・性状】

販売名		フェブリク錠10mg	フェブリク錠20mg	フェブリク錠40mg
剤形		錠剤		
有効成分	名称	フェブキソスタット		
	含量（1錠中）	10mg	20mg	40mg
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		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約 7 mm	約 7 mm	約 9 mm
	厚さ	約 3 mm	約 3 mm	約 4 mm
質量		約 132mg	約 132mg	約 261mg
識別コード		TJN FET : 10	TJN FET : 20	TJN FET : 40

【効能・効果】

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 痛風、高尿酸血症

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. がん化学療法に伴う高尿酸血症

- (1) 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。
- (2) 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。

(3) 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。〔使用経験がない。〕

【用法・用量】

1. 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。

2. 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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 痛風、高尿酸血症

尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は 10mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40mg 1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること（「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。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

- (1) 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。
- (2) 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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。〕

2. 重要な基本的注意

- (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。痛風、高尿酸血症の治療に際し、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。

3. 相互作用

(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）	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】（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。
--	--	--

4. 副作用

痛風、高尿酸血症

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 β_2 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。

がん化学療法に伴う高尿酸血症

承認時までの安全性評価対象 49 例中 1 例 (2.0%) に副作用が認められた。その副作用は、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加であった。

(1) 重大な副作用

- 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投与を中止するなど、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 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 ^{注)}	1～5%未満	1%未満
血液		血小板数減少、貧血		白血球数減少
内分泌系				TSH 増加
神経系		頭痛、味覚異常		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠
心臓		動悸		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〕	

種類	頻度	頻度不明 ^{注)}	1～5%未満	1%未満
			増加、 γ -GTP増加等]	
皮膚	蕁麻疹、脱毛			発疹、そう痒症、紅斑
筋骨格系		関節痛		四肢痛、四肢不快感、CK（CPK）増加、筋肉痛
腎及び尿路	尿量減少			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
その他	浮腫			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

注) 国内の臨床試験では認められず、自発報告又は外国において認められている。

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

7. 小児等への投与

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。]

8. 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誘発することが報告されている。]

9. その他の注意

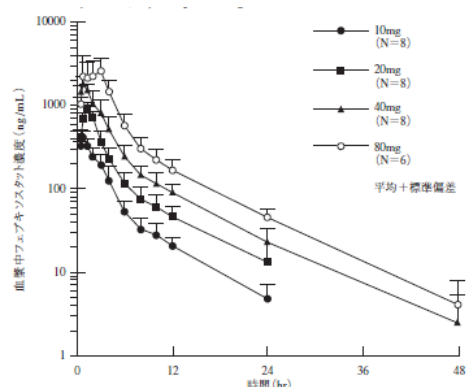
- げっ歯類を用いた 104 週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24mg/kg/日〔60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25（雄）及び 26（雌）倍〕、マウス 18.75mg/kg/日〔60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4（雄）及び 12（雌）倍〕の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75mg/kg/日（雌）及びラットの 24mg/kg/日（雄）に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されたとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった²⁾。
- 痛風、高尿酸血症の女性患者に対する使用経験は少ない。【臨床成績】の項参照)

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与

健康成人男性 30 例に、フェブキシostatとして 10、20、40 及び 80mg を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキシostatの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである³⁾⁴⁾。



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)

(2) 反復投与

健康成人男性 6 例に、フェブキシostat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ostat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³⁾。

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)

(3) 反復投与（高尿酸血症患者）

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

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

(平均値±標準偏差)

(4) 食事の影響

健康成人 16 例に、フェブリク錠 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³⁾。

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)

2. 特殊集団における薬物動態

(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リク錠 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リク錠の 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⁷⁾。

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リク錠 80mg 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 日におけるフェブリク錠の 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）⁸⁾。

(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）にフェブリク錠 80mg 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 日におけるフェブリク錠の 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）⁹⁾。

(3) 高齢者及び性別の影響

高齢者（65 歳以上、24 例）と若年者（18～40 歳、24 例）にフェブリク錠 80mg 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（外国人のデータ）¹⁰⁾。

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

3. 蛋白結合率

フェブリク錠（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）¹¹⁾。

4. 代謝・排泄

(1) フェブリク錠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¹²⁾。フェブリク錠の 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、フェブリク錠の CYP2C8 及び CYP2D6 に対する Ki 値はそれぞれ 20 及び 40μmol/L であった（ヒト肝ミクロームを用いた *in vitro* 試験）¹¹⁾¹³⁾。フェブリク錠は 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）¹³⁾。

(2) 健康成人男性 24 例にフェブリク錠として 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リク錠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リク錠のグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ 46.7～49.7% 及び 49.0～51.6% であった³⁾。

(3) 健康成人男性 6 例に ¹⁴C-フェブリク錠として 80mg 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リク錠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 時間までのフェブリク錠の尿中排泄率（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）¹²⁾。

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

5. 薬物相互作用

(1) 制酸剤の影響

健康成人 24 例に制酸剤（5 mL 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リク錠 80mg を単回経口投与したとき、フェブリク錠の 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）¹⁴⁾。

- (2) コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響
健康成人 22 例にフェブキソスタット 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、更に 4～7 日目にコルヒチンを 1.2mg/日 で 1 日 2 回反復経口投与したとき、フェブキソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ はそれぞれ 12 及び 7% 上昇した（外国人のデータ）¹⁵⁾。
健康成人 26 例にフェブキソスタット 120mg 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。¹⁵⁾
- (3) インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響
健康成人 26 例にフェブキソスタット 80mg を 1 日 1 回及びインドメタシン 100mg/日 で 1 日 2 回 5 日間反復経口投与したとき、フェブキソスタットの C_{max} は 7% 低下し、 $AUC_{0,24hr}$ は 2% 上昇した。また、インドメタシンの C_{max} 及び $AUC_{0,24hr}$ の低下は 2% 以内であった（外国人のデータ）¹⁶⁾。
- (4) ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響
健康成人 25 例にフェブキソスタット 80mg 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）¹⁶⁾。
- (5) デシプラミンへの影響
健康成人 18 例にフェブキソスタット 120 mg を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与開始後 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）¹⁷⁾。
- (6) ワルファリンナトリウムへの影響
健康成人 13 例にフェブキソスタット 120mg 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）¹⁸⁾。
健康成人 27 例にフェブキソスタット 80mg 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）¹⁸⁾。
- (7) ヒドロクロチアジドの影響
健康成人 33 例にフェブキソスタット 80 mg とヒドロクロチアジド 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）¹⁹⁾。
- (8) テオフィリンへの影響
健康成人 23 例にフェブキソスタット 80mg 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（外国人のデータ）²⁰⁾。

- (9) ロシグリタゾンへの影響
健康成人 36 例にフェブキソスタット 120mg 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²¹⁾。

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は 60mg/日である。

【臨床成績】

1. 痛風、高尿酸血症

- (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 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/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、本剤 20mg/日群 2/43 例、本剤 40mg/日群 0/41 例、本剤 60mg/日群 1/36 例、本剤 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）及び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²²⁾。

投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率

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

痛風関節炎の発現割合

投与群	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 例)	0.0%	5.3%	2.6%	2.7%
20mg/日 (43 例)	0.6% (10mg/日)	2.5% (20mg/日)	4.9% (20mg/日)	2.4% (20mg/日)
40mg/日 (41 例)			3.4% (40mg/日)	7.5% (40mg/日)
60mg/日 (36 例)				8.8% (60mg/日)
80mg/日 (41 例)				17.9% (80mg/日)

() 内は当該時期の本剤の用量

（注）本剤の承認された用法・用量における最大投与量は 60mg/日である。

- (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 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、女性患者は本剤群 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、本剤 40mg/日群のアロプリノール 200mg/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 6.0mg/dL 以下達成率（副次評価項目）は、本剤 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²³⁾。

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*
本剤 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)	0.9% (200mg/日)
本剤 40mg/日 (122例)	1.6% (10mg/日)	5.7% (40mg/日)	3.3% (40mg/日)

() 内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

- (3) 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。10mg/日から投与を開始し、投与開始後 3 週目に 20mg/日、投与開始後 7 週目に 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 60mg/日に増量し、血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下の場合は 40mg/日を維持した。なお、女性患者は 40mg/日群 5/131 例、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、40mg/日群では、それぞれ 93.5、91.5、86.4%、また、60mg/日群では、それぞれ 74.4、71.4、87.5%であった²⁴⁾。

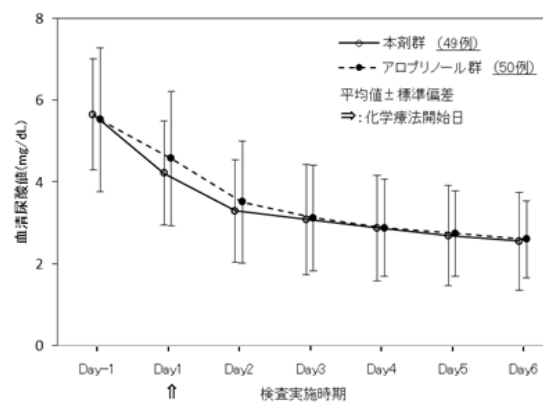
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

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。本剤 60mg/日又はアロプリノールは 300mg/日 [腎機能障害のある患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 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本剤群の非劣性が示された (非劣性マージンは $150 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$)。また、本剤 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²⁵⁾。

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 ($\text{mg} \cdot \text{h/dL}$)	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 200~300 mg/日 (50例)	513.44±13.13	-33.61 [-70.67, 3.45]
本剤 60 mg/日 (49例)	479.82±13.26	

群間差: 本剤群-アロプリノール群



【薬効薬理】

1. 作用機序

- フェブキシostatは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型 (K_i 値: 0.6 nmol/L)、還元型 (K_i 値: 3.1 nmol/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)²⁶⁾。
- フェブキシostat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)²⁶⁾。

2. 薬理作用

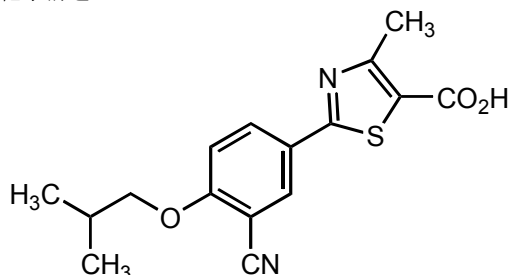
- 血中尿酸低下作用
ラット (正常、高尿酸血症モデル) でフェブキシostatは経口投与により、血中尿酸値を低下させた²⁷⁾。
- 尿中尿酸低下作用
ラットでフェブキシostatは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた²⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：フェブキシostat (Febuxostat)

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

化学構造式：



分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

分子量：316.37

融 点：約 209°C（分解）

性 状：白色の粉末。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、メタノール及びアセトニトリルに溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

フェブリク錠 10mg

PTP：140錠（14錠×10）、500錠（10錠×50）

フェブリク錠 20mg

PTP：70錠（14錠×5）、140錠（14錠×10）、
500錠（10錠×50）、700錠（14錠×50）
瓶：500錠（プラスチック製瓶入り）

フェブリク錠 40mg

PTP：140錠（14錠×10）

【主要文献】

- 1)社内報告:生殖発生毒性（ラット）,2010
- 2)社内報告:がん原性（マウス、ラット）,2010
- 3)社内報告:血漿中濃度及び排泄（健康成人、単回）,2010
- 4)社内報告:血漿中濃度（健康成人、単回）,2010
- 5)社内報告:血漿中濃度（健康成人、反復）,2010
- 6)社内報告:血漿中濃度（高尿酸血症患者、反復）,2010
- 7)社内報告:血漿中濃度（腎機能低下患者、反復）,2010
- 8)Mayer, M.D.et al.:Am.J.Ther., 12(1)22, 2005
- 9)Khosravan, R.et al.:J.Clin.Pharmacol., 46(1)88, 2006
- 10)Khosravan, R.et al.:J.Clin.Pharmacol., 48(9)1014, 2008
- 11)Mukoyoshi, M.et al.:Xenobiotica., 38(5)496, 2008
- 12)Grabowski, B.A.et al.:J.Clin.Pharmacol., 51(2)189, 2011
- 13)社内報告:代謝（ヒト）,2010
- 14)Khosravan, R.et al.:Br.J.Clin.Pharmacol., 65(3)355, 2008
- 15)社内報告:薬物相互作用（コルヒチン）,2010

- 16)Khosravan, R.et al.:J.Clin.Pharmacol., 46(8)855, 2006
- 17)社内報告:薬物相互作用（デシプラミン）,2010
- 18)社内報告:薬物相互作用（ワルファリン）,2010
- 19)Grabowski, B.A.et al.:Br.J.Clin.Pharmacol., 70(1)57, 2010
- 20)社内報告:薬物相互作用（テオフィリン）,2010
- 21)社内報告:薬物相互作用（ロシグリタゾン）,2010
- 22)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
- 23)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
- 24)社内報告:長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者）,2010
- 25) Tamura, K. et al. : Int. J. Clin. Oncol., 2016 Mar 26. [Epub ahead of print] (doi: 10.1007/s10147-016-0971-3)
- 26)Takano, Y.et al.:Life Sci., 76(16)1835, 2005
- 27)社内報告:血中及び尿中尿酸低下作用（ラット）,2010

【文献請求先】

主要文献に記載の社内報告につきましても下記にご請求ください。

帝人ファーマ株式会社 メディカル情報部
〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号
フリーダイヤル 0120-189-315

製造販売元

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

1.8.2 効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果

1. 痛風、高尿酸血症
2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

（下線部追加）

1.8.2.1.2 効能・効果の設定根拠

腫瘍崩壊症候群（以下、TLS）は、悪性腫瘍の急激な増殖あるいは化学療法によって腫瘍細胞が急速に崩壊した結果、大量の核酸、カリウム及びリン酸などが細胞内から血中に放出され、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン酸血症及びそれらに引き続く低カルシウム血症や乳酸アシドーシスを生じる疾患である。TLS の重篤な病態のひとつに、がん化学療法などによる急激な腫瘍崩壊に伴って高尿酸血症となった結果、尿酸が結晶化して生じる急性腎不全がある。83 名の非ホジキンリンパ腫患者を対象としたレトロスペクティブ調査で、血清尿酸値が中程度（4 mg/dL 以上、8 mg/dL 未満）又は低い（4 mg/dL 未満）患者群に比べ、高い（8 mg/dL 以上）患者群では有意に TLS 発症率及び腎臓イベントリスクが高かった¹⁾。このことから、がん化学療法施行時に血清尿酸値を適切にコントロールすることは TLS 発症を抑制するために重要と考えた。

フェブリク錠は、帝人ファーマ株式会社で創製した尿酸生成を掌るキサンチン酸化還元酵素（以下、XOR）を阻害することによって尿酸生成を抑制する薬剤である。本邦では、2011 年 1 月 21 日にフェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg として、「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で承認された。生活習慣病の高尿酸血症（尿酸産生過剰型）とがん化学療法に伴う高尿酸血症では、核酸がプリン体に代謝された後、XOR の作用でヒポキサンチン、キサンチンを経て尿酸が生成される機序は同一であることから、がん化学療法に伴う高尿酸血症においても本剤（販売名：フェブリク®錠、治験成分記号：TMX-67）の薬効が期待できると考えた。ただし、本剤は、その薬理作用より、XOR を阻害することによって尿酸生成を抑制する薬剤であるため、既に生成している血清尿酸を直接分解する作用はない。そのため、ラスブリカーゼのように速やかに尿酸値を低下させることによる治療的な効果は期待できない。

第 III 相臨床試験（TMX-67TLS-01 試験）は、分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬による化学療法の施行を予定している悪性腫瘍患者（白血病、リンパ腫、固形がん）で、TLS 発症リスクが中間リスクの患者又はラスブリカーゼを使用する予定のない患者に限って TLS 発症リスクが高リスクの患者を対象に実施した。本剤 60 mg/日、アロプリノール 300 mg/日又は中等度～高度の腎機能低下患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）では、200 mg/日を化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に投与を開始し、6 日間投与した。有効性の主要評価項目は、治験薬服薬前検査（Day -1）から治験薬服薬開始 6 日後検査（Day 6）までの血清尿酸値 AUC と設定して、アロプリノール（対照群）に対する非劣性を検証した。その結果、Day -1 から Day 6 の血清尿酸値 AUC は、主要解析では本剤群で $479.82 \pm 13.26 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$ 、アロプリノール群で $513.44 \pm 13.13 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$ であり、アロプ

リノール群に対する本剤群の非劣性が示された [表 1.8-1]。なお、本治験では、化学療法開始日を Day 1 とした。

表 1.8-1 治験薬服薬前検査～治験薬服薬開始 6 日後検査の血清尿酸値AUC

投与群	血清尿酸値 AUC	95%信頼区間
アロプリノール 200～300 mg/日 (50 例)	513.44±13.13 mg・h/dL	487.38、539.50
本剤 60 mg/日 (49 例)	479.82±13.26 mg・h/dL	453.50、506.15
群間差	33.61±18.67 mg・h/dL	-3.45、70.67

群間差：アロプリノール群－本剤群

非劣性マージン：150 mg・h/dL、信頼区間下限値が-150 mg・h/dL より大きい場合、非劣性が示されたと判断する。

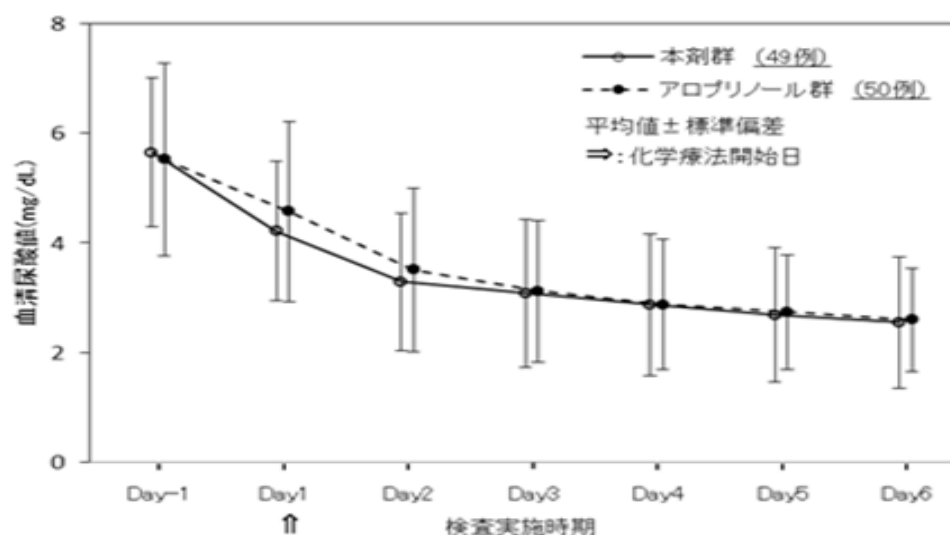


図 1.8-1 血清尿酸値の経時推移

また、Day -1 から Day 6 の血清尿酸値が 2 回以上連続して検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者は、本剤群で 1 例（2.0%）、アロプリノール群で 3 例（6.0%）であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった（ $p=0.617$ ）（2.7.3.3.2.2 副次評価項目 表 2.7.3-7 参照）。上記計 4 例の被験者はいずれも治験薬服薬開始前の血清尿酸値が検査基準値の上限を超えていた。治験薬を服薬して血清尿酸値は経時的な減少を示したものの、治験薬服薬開始前に高値であったために化学療法開始日（Day 1）でも検査基準値の上限を超え、2 回以上連続して検査基準値の上限を超えた被験者に該当した。なお、治験薬服薬開始前の血清尿酸値が検査基準値の上限以下であった被験者では、治験薬服薬開始以降に血清尿酸値が上昇し、検査基準値の上限を超えた被験者はいなかった。

一方、TLS を発症した被験者は、本剤群で 1 例（2.0%）1 件、アロプリノール群で 2 例（4.0%）2 件であった。そのうち、血清尿酸値が検査基準値の上限を超えたことにより TLS を発症した被験者は、アロプリノール群の 1 例であった。

以上より、本剤は投与期間を通じて尿酸値を低く維持し、がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制に対する有効性を確認した。また、安全性に問題となる事象はなかったことから、本剤の予定する効能・効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制」と設定した。

審査の結果、効能又は効果は「がん化学療法に伴う高尿酸血症」となった。

1.8.2.1.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定の根拠

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. 痛風、高尿酸血症

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. がん化学療法に伴う高尿酸血症

(1) 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。

(2) 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。

(3) 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。[使用経験がない。]

(下線部追加)

[設定根拠]

1. 既承認効能・効果である「痛風、高尿酸血症」に対する効能・効果に関連する使用上の注意を記載した。
- 2(1). TLS の発症リスク及び使用可能な薬剤の特性を考慮して、本剤を投与すべき患者を選択する必要があるため記載した。
- 2(2). 本剤は、XOR を阻害することで尿酸生成を抑制する薬剤であり、血中尿酸を直接分解する作用はないため記載した。がん化学療法により急激に血清尿酸値が上昇した場合、腎尿細管に尿酸結晶が沈着することによる急性腎不全の発症の危険性があり、そのリスクを抑えるために血清尿酸値を速やかに下げる必要がある。このような場合は、本剤より他の療法を選択する必要があるため設定した。
- 2(3). 本剤の臨床試験では、がん化学療法に先立って投与を開始しており、がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療効果は検討していないため記載した。

1.8.2.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量

1. 痛風、高尿酸血症

通常、成人にはフェブリク錠として 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。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

通常、成人にはフェブリク錠として 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。

（下線部追加）

1.8.2.2.2 用法・用量の設定根拠

TLS に伴う重篤な病態は、腎において尿酸が結晶化して生じる急性腎不全である。急性腎不全発症のリスクを抑えるには、血清尿酸値が急激に上昇しないように、できるだけ低値に血清尿酸値をコントロールすることが重要である。

本剤は、「痛風、高尿酸血症」の効能で 60 mg までの用量で承認を取得しており、その時に実施した治験の結果から、1 日 1 回 60 mg での安全性を確認している。がん化学療法により急激に血清尿酸値が上昇した場合、腎尿細管に尿酸結晶が沈着することによる急性腎不全の発症の危険性がある。そのリスクを抑えるために血清尿酸値を速やかに下げ、更に低値に維持できる用法・用量を選択することが重要になる。また、がん化学療法施行予定の患者は、痛風・高尿酸血症の患者と異なり痛風関節炎（痛風発作）のリスクが低いため、第 III 相臨床試験の用法・用量は、漸増法は用いずに、1 日 1 回 60 mg を選択することとした。

第 III 相臨床試験（TMX-67TLS-01 試験）は、分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬による化学療法を施行予定の悪性腫瘍患者（白血病、リンパ腫、固形がん）を対象に実施した。有効性の主要評価項目を治験薬服薬前検査（Day -1）から治験薬服薬後 6 日目（Day 6）までの血清尿酸値 AUC に設定し、アロプリノール（対照群）に対する本剤の非劣性を検証した。その結果、アロプリノール群に対する本剤群の非劣性が検証された [表 1.8-1]。また、本剤 60 mg/日により血清尿酸値は治験薬服薬開始後 6 日目（Day 6）まで経時的に減少した。化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者はいなかった。腫瘍崩壊症候群を発症した被験者は 1 例であったが、血清尿酸値が検査基準値の上限を超えたことによる発症ではなかった。上記の結果から、本剤 60 mg の 1 日 1 回経口投与によりがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制効果が確認できたため、60 mg を超える用量の検討は不要であると考えた。

したがって、本剤の予定する用法・用量は、「通常、成人にはフェブリク錠として 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。」とした。

1.8.2.2.3 用法・用量に関連する使用上の注意の設定の根拠

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 痛風、高尿酸血症

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。

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

(1)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。

(2)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。

[設定根拠]

1. 既承認効能・効果である「痛風、高尿酸血症」に対する用法・用量に関連する使用上の注意を記載した。
2. 化学療法施行予定の悪性腫瘍患者では、TLS 発症抑制のために化学療法前に血清尿酸値を低下させておく必要がある。ガイドンスでは、化学療法の 1～2 日前からフェブリクを投与することが推奨されている。第 III 相試験（TMX-67TLS-01 試験）では、本ガイドンスを参考に、化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に本剤の投与を開始したことから「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。」と設定した。

一般的に TLS は、化学療法開始 12～72 時間後に発症しやすいとされている。そのため、本剤の投与期間は少なくともこの時期を含む必要があると考えた。これに基づき、第 III 相臨床試験（TMX-67TLS-01 試験）では、化学療法の 24 時間前に本剤の投与を開始し、化学療法開始後 5 日目までの 6 日間投与することとした。その結果、本剤 60 mg/日により血清尿酸値は化学療法開始後 6 日目まで経時的に減少し [図 1.8-1]、化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者、TLS を発症した被験者はいなかった。

また、造血器腫瘍と比較して固形がんでは、細胞周期の違いや化学療法への感受性の違いにより、TLS 発症時期は、治療開始後 24 時間以内から数日後あるいは数週間後までと様々である²⁾。第 III 相試験（TMX-67TLS-01 試験）では、固形がん患者も試験に組み入れていたため、がん種や使用する化学療法など、患者の状態などに基づき服薬期間の延長を可能としていた。以上のことから、患者の状態により投与期間を適宜延長することとした。

したがって、「(1) 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。(2) 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。」と設定した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）の設定にあたっては、本剤の非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき、また、本剤の海外添付文書（CCSIを含む）及び既承認同種同効薬の使用上の注意を参考にして設定した。なお、「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第606号）及び「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に準拠した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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 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]	現行の添付文書からの変更なし。
<効能・効果に関連する使用上の注意> 1. <u>痛風、高尿酸血症</u> 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. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u> (1)<u>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。</u> (2)<u>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。</u> (3)<u>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。[使用経験がない。]</u>	1. 現行の添付文書からの変更なし。 2 (1) TLS の発症リスク及び使用可能な薬剤の特性を考慮して、本剤を投与すべき患者を選択する必要があるため記載した。 2 (2) 本剤は、XOR を阻害することで尿酸生成を抑制する薬剤であり、血中尿酸を直接分解する作用はないため記載した。がん化学療法により急激に血清尿酸値が上昇した場合、腎尿細管に尿酸結晶が沈着することによる急性腎不全の発症の危険性があり、そのリスクを抑えるために血清尿酸値を速やかに下げる必要がある。このような場合は、本剤より他の療法を選択する必要があるため設定した。 2 (3) 本剤の臨床試験では、がん化学療法に先立って投与を開始しており、がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療効果は検討していないため記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ <u>1. 痛風、高尿酸血症</u> 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。 <u>2. がん化学療法に伴う高尿酸血症</u> <u>(1)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。</u> <u>(2)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。</u>	1. 現行の添付文書からの変更なし。 2. TLS 発症抑制のために化学療法前に血清尿酸値を十分に低下させておく必要があるためがん化学療法開始 1～2 日前から投与を開始することと設定した。また、TLS は、化学療法開始 12～72 時間後に発症しやすいとされている。そのため、本剤の投与期間は少なくともこの時期を含む必要があるため設定した。また、がん種や使用する化学療法などにより TLS 発症時期が様々であるため、本剤の投与終了時期は、患者の状態などに基つき延長することとした。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （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。〕	現行の添付文書からの変更なし。
2. 重要な基本的注意 （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。<u>痛風、高尿酸血症の治療に際し、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。</u> 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	2. (1)「痛風・高尿酸血症」の場合のみに関わる注意事項、「痛風・高尿酸血症」と「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の両方に関わる注意事項を明確にした。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）			設定根拠
ること。			2. (2) 現行の添付文書からの 変更なし。
(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。			
3. 相互作用 (1)〔併用禁忌〕（併用しないこと）			3. (1) 現行の添付文書からの 変更なし。
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。	
(2)〔併用注意〕（併用に注意すること）			3. (2) 現行の添付文書からの 変更なし。
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	

18

使用上の注意（案）				設定根拠
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投与を中止するなど、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。				し。
（2）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。				既承認効能における国内市販後（自発報告）の副作用として「脱毛」「血中カリウム増加」の症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項に追記した。
種類 \ 頻度	頻度不明 ^{注)}	1～5% 未満	1%未満	
血液	血小板数減少、貧血		白血球数減少	
内分泌系			TSH 増加	
神経系	頭痛、味覚異常		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠	
心臓	動悸		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	蕁麻疹、 <u>脱毛</u>		発疹、そう痒症、紅斑	
筋骨格系		関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK（CPK）増加、筋肉痛	
腎及び尿路	尿量減少		β -N アセチル D グルコサミ	

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）				設定根拠
			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	
その他	浮腫		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、 <u>血中カリウム増加</u>	
注）国内の臨床試験では認められず、自発報告又は外国において認められている。				
5．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。				現行の添付文書からの変更なし。
6．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。]				現行の添付文書からの変更なし。
7．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。]				現行の添付文書からの変更なし。
8．適用上の注意				現行の添付文書からの変更なし。

1.8 添付文書（案）

使用上の注意（案）	設定根拠
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誘発することが報告されている。]	し。
9. その他の注意 (1) 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 18.75mg/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との報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった。 (2) <u>痛風、高尿酸血症</u>の女性患者に対する使用経験は少ない。（【臨床成績】の項参照）	9.(1) 現行の添付文書からの変更なし。 9.(2) 痛風・高尿酸血症の場合の注意事項であることを明確にした。

1.8.3 引用文献

- 1) Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review (2008) J Clin Oncol. 26, 2767-78. [5.4-5]
- 2) Gemici C. Tumour lysis syndrome in solid tumours. Clin Oncol (R Coll Radiol).2006 ; 18 : 773-80. [5.4-29]

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.9 一般的名称に係る文書

帝人ファーマ株式会社

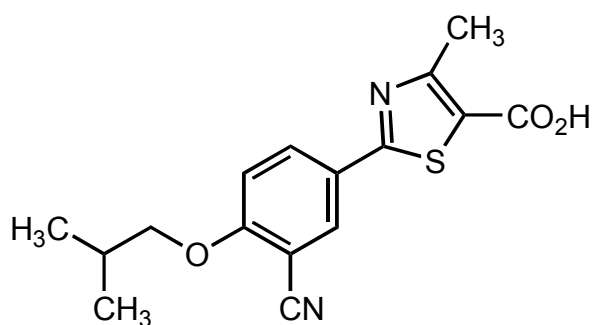
1.9 一般的名称に係る文書（名称調査会での審議記録、一般的名称を特定できる文書を含む）

1.9.1 JAN

2003 年（平成 15 年）8 月 1 日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成 16 年 7 月 16 日付薬食審査発第 0716001 号により通知された。

JAN：（日本名）フェブキシスタット
（英 名）Febuxostat

化学構造式：



化学式、分子量： C₁₆H₁₆N₂O₃S 316.37

1.9.2 INN

フェブキシスタットは、r-INN List 47（WHO Drug Information Vol.16, No.1, 2002）に収載されている。

r -INN： Febuxostat

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

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

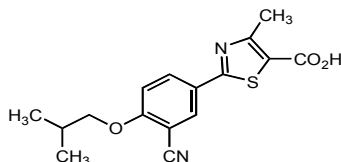
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

帝人ファーマ株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

1.10.1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（現行）

化学名・ 別名	2-[3-シアノ-4-(2-メチルプロポキシ)フェニル]-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸					
構造式						
効能・ 効果	痛風、高尿酸血症					
用法・ 用量	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。					
劇薬等の 指定	－					
市販名及 び有効成 分・分量	原体：フェブキソスタット 製剤：フェブリク®錠 10mg（1錠中フェブキソスタット 10mg 含有） フェブリク®錠 20mg（1錠中フェブキソスタット 20mg 含有） フェブリク®錠 40mg（1錠中フェブキソスタット 40mg 含有）					
毒性	単回投与毒性					
	動物種	性	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)		
	ラット	♂、♀	経口	300～600		
	イヌ	♂	経口	>2000		
	反復投与毒性					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	5週間	経口	0、3、15、75、 150	15	3mg/kg では毒性変化は認められなかった。15 mg/kg 以上で腎臓に黄色顆粒状変化等及びそれに伴った尿細管及び間質の炎症性の変化が認められた他、尿沈渣中にキサンチンを成分とする球状顆粒が認められた。上記の変化は、15 mg/kg では軽度の変化であったが、75 mg/kg 以上では著しく、更に尿検査、血液学的検査、骨髓検査、血液生化学的検査、電子顕微鏡検査において腎臓あるいは膀胱における結晶沈着・結石に起因する変化とそれに伴う種々の二次的な変化と考えられる所見が認められた。また、75 mg/kg 以上の少数例には腎盂粘膜、膀胱の粘膜上皮の過形成あるいは甲状腺濾胞上皮の過形成が認められた。75mg/kg で雄 1 例、150mg/kg で雄 3 例の死亡が認められた。

毒性 (続き)	反復投与毒性（続き）					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	26 週間	経口	0、3、12、48	12	3mg/kg では毒性変化は認められなかった。12 mg/kg 以上で腎臓に黄色顆粒状変化等及びそれに伴った尿細管及び間質の炎症性的変化が認められた他、尿沈渣中に球状顆粒・花卉状顆粒が認められた。上記の変化は12 mg/kg では軽度あるいは軽微であったが、48 mg/kg では著しく、更に尿検査、血液学的検査、骨髓検査、血液生化学的検査、電子顕微鏡検査では5 週間反復投与毒性試験と同様に結晶沈着・結石に起因する変化とそれに伴う種々の二次的な変化と考えられる所見が認められた。また、48 mg/kg では少数例に腎盂粘膜及び膀胱粘膜上皮の過形成が、48 mg/kg の回復群の少数例に甲状腺濾胞上皮の過形成が認められた。なお、5 週間から 26 週間への投与期間の延長による毒性所見の著しい差異は認められなかった。
	イヌ	13 週間	経口	0、5、20、80	20	5mg/kg では毒性変化は認められなかった。20 mg/kg 以上の少数例に腎臓及び膀胱に黄色結石等、腎盂粘膜及び膀胱粘膜上皮の過形成、及び尿沈渣中に球状顆粒が認められた。上記の変化は20 mg/kg では軽度の変化であったが、80 mg/kg では上記の変化に加え、尿検査において結晶沈着・結石に起因する変化が認められた。
	イヌ	52 週間	経口	0、5、15、45	15	5mg/kg では毒性変化は認められなかった。15 mg/kg 以上で腎臓及び膀胱に黄色顆粒等及びそれに伴うと考えられる糸球体、尿細管あるいは間質の炎症性変化が認められた。上記の変化は15 mg/kg では軽微であったが、45 mg/kg では著しく、切迫解剖例の出現、膀胱粘膜の過形成等が認められた他、尿検査、血液学的検査、骨髓検査、血液生化学的検査、病理組織学的検査、電子顕微鏡検査において結晶沈着・結石に起因すると考えられる変化が認められた。なお、13 週間から 52 週間への投与期間の延長による毒性所見の著しい差異は認められなかった。
副作用	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：228 例/1027 例=22.2%					
	副作用の種類		例数（%）	臨床検査異常の種類		例数（%）
	関節痛		12 例（1.2）	肝機能検査値異常		36 例（3.5）
	四肢不快感		9 例（0.9）	TSH 増加		9 例（0.9）
	四肢痛		9 例（0.9）	尿中β2 ミクログロブリン増加		8 例（0.8）
	下痢		8 例（0.8）	CK（CPK）増加		5 例（0.5）
	倦怠感		5 例（0.5）			
	会社	株式会社（原体：製造）				

	帝人ファーマ株式会社（製剤：製造）
--	-------------------

1.10.2 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（追加）

化学名・ 別名				
構造式				
効能・ 効果	1. 痛風、高尿酸血症 2. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u>			
用法・ 用量	1. 痛風、高尿酸血症 通常、成人にはフェブリク錠として 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 60 mg とする。 2. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u> 通常、成人にはフェブリク錠として 60mg を 1 日 1 回経口投与する。			
劇薬等の 指定				
市販名及 び有効成 分・分量				
毒性				
副作用	1. 痛風、高尿酸血症			
	副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：228 例/1027 例=22.2%			
	副作用の種類		例数（％）	臨床検査異常の種類
	関節痛		12 例（1.2）	肝機能検査値異常
	四肢不快感		9 例（0.9）	TSH 増加
	四肢痛		9 例（0.9）	尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン増加
	下痢		8 例（0.8）	CK（CPK）増加
	倦怠感		5 例（0.5）	
	2. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u>			
副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：1 例/49 例=2.0%				
臨床検査異常の種類		例数（％）		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 例（2.0）		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 例（2.0）		
会社	株式会社（原体：製造） 株式会社（原体：製造） 株式会社（原体：製造） 帝人ファーマ株式会社（製剤：製造） 株式会社（製剤：製造）			

（下線部追加）

フェブリク錠 10 mg

フェブリク錠 20 mg

フェブリク錠 40 mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請

1.12 添付資料一覧

帝人ファーマ株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）品質に関する文書 添付資料一覧

該当資料なし。参考資料として既承認品目の資料概要を CTD1.13.1 に添付

第 4 部（モジュール 4）非臨床試験報告書 添付資料一覧

該当資料なし。参考資料として既承認品目の資料概要を CTD1.13.1 に添付

第 5 部（モジュール 5）臨床試験報告書 添付資料一覧

第 5 部

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／外国)	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.2 全臨床試験一覧表							
5.3 臨床試験報告書							
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	TMX-67TLS-01	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 の化学療法施行予定悪性腫瘍患者を対象としたアロプリノール対照非盲検無作為化群間比較による検証的試験（第 III 相試験）	2014 年 1 月 17 日～ 2014 年 9 月 30 日	国内	社内資料	評価
5.3.5.1-2	FLO-01	Menarini Ricerche S.p.A.	Febuxostat for tumor lysis syndrome prevention in hematologic malignancies: a randomized, double blind, phase III study versus allopurinol (FLORENCE)	2012 年 10 月 1 日～ 2013 年 10 月 11 日	外国	社内資料	参考
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	—	帝人ファーマ株式会社	定期的安全性報告書 Periodic safety update report (Period covered by this Report : From 21 April 2014 to 20 April 2015)	—	外国	社内資料	参考
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	TMX-67TLS-01	帝人ファーマ株式会社	症例一覧表	2014 年 1 月 17 日～ 2014 年 9 月 30 日	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	TMX-67TLS-01	帝人ファーマ株式会社	有害事象症例一覧表	2014 年 1 月 17 日～ 2014 年 9 月 30 日	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	TMX-67TLS-01	帝人ファーマ株式会社	重篤な有害事象症例一覧表	2014 年 1 月 17 日～ 2014 年 9 月 30 日	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	TMX-67TLS-01	帝人ファーマ株式会社	臨床検査値異常変動症例一覧表	2014 年 1 月 17 日～ 2014 年 9 月 30 日	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	TMX-67TLS-01	帝人ファーマ株式会社	臨床検査値変動図	2014 年 1 月 17 日～ 2014 年 9 月 30 日	国内	社内資料	評価
5.4 参考文献							
5.4-1	-	日本臨床腫瘍学会	腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドライン	-	-	金原出版株式会社	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／外国)	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.4-2	-	Zhao L , Takano Y, Horiuchi H.	Effect of febuxostat, a novel non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase (NP-SIXO), on enzymes in purine and pyrimidine metabolism pathway [abstract]	-	-	Arthritis Rheum. 2003; 48(Suppl 9): S531. Abstract 1352.	-
5.4-3	-	Kelley WN, Beardmore TD, Fox IH, Meade JC.	Effect of allopurinol and oxipurinol on pyrimidine synthesis in cultured human fibroblasts.	-	-	Biochem Pharmacol 1971; 20(7): 1471-8.	-
5.4-4	-	Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF.	An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition.	-	-	J Biol Chem. 2003; 278(3): 1848-55.	-
5.4-5	-	Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS.	Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review (2008)	-	-	J Clin Oncol. 26, 2767-78.	-
5.4-6	-	Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A.	TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus.	-	-	Br J Haematol. 2010 May;149(4): 578-86.	-
5.4-7	-	Jones GL, Will A, Jackson GH, Webb NJ, Rule S.	Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology.	-	-	Br J Haematol. 2015 Jun;169(5): 661-71.	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／外国)	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.4-8	-	Hande KR, Garrow GC.	Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma.	-	-	The American Journal of Medicine. 1993;94: 133-9.	-
5.4-9	-	Mitchell S, Cairo and Michael Bishop.	Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification.	-	-	Br J Haematol. 2004;127: 3-11.	-
5.4-10	-	総務省 統計 局 統計調査 部 国勢統計 課	年齢(各歳), 男女別人口及び人口性比－総人口, 日本人人口 (平成 24 年 10 月 1 日現在)	-	-	-	-
5.4-11	-	Matsuda A, M atsuda T, S hibata A, K atanoda K, S obue T, N ishimoto H and The Japan Cancer Surveillance Research Group.	Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2007: A Study of 21 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project.	-	-	Japanese Journal of Clinical Oncology, 43(3): 328-336, 2013.	-
5.4-12	-	-	がん治療に関するアンケート	-	-	社内資料	-
5.4-13	-	Yasuhiro T, Tomio N, Akiko I, Hideaki T	Trends in Lung Cancer Incidence by Histological Type in Osaka, Japan.	-	-	Jpn J Clin Oncol. 2008 August; 38(8): 534–39.	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／外国)	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.4-14	-	Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, et al.	Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study.	-	-	J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27): 4207-13.	
5.4-15	-	-	グラクソ・スミスクライン株式会社, ザイロリ ック®錠 50/ザイロリック®錠 100 添付文書 (2015 年 3 月改訂 第 16 版)	-	-	-	-
5.4-16	-	-	サノフィ株式会社, ラスリテック®点滴静注用 1.5 mg/ラスリテック®点滴静注用 7.5 mg 添付 文書 (2015 年 5 月改訂 第 3 版)	-	-	-	-
5.4-17	-	Takai M, Yamauchi T, Ookura M, Matsuda Y, Tai K, Kishi S, Yoshida A, Iwasaki H, Nakamura T, Ueda T.	Febuxostat for management of tumor lysis syndrome including its effects on levels of purine metabolites in patients with hematological malignancies - a single institution's, pharmacokinetic and pilot prospective study.	-	-	Anticancer Research 34:7287-72 96 (2014).	-
5.4-18	-	日本腎臓学 会編	CKD 診療ガイド 2012	-	-	-	-
5.4-19	-	Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y.	An allopurinol-controlled, multicenter, randomized, open-label, parallel between-group, comparative study of febuxostat (TMX-67), a non-purine-selective inhibitor of xanthine oxidase, in patients with hyperuricemia including those with gout in Japan: phase 2 exploratory clinical study.	-	-	J Clin Rheumatol. 2011 Jun;17(4 Suppl2):S4 4-9.	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／外国)	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.4-20	-	Goldman SC, Holcenber JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S, Johnson FL et al.	A randomized comparison between Rasburicase and Allopurinol in children with lymphoma or leukaemia at high risk for tumour lysis.	-	-	Blood. 2001;97: 2998-3003.	-
5.4-21	-	Jeha S, Kantarjian H, Irwin D, Shen V, Shenoy S, Blaney S, Camitta B, Pui CH.	Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitekt), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial.	-	-	Leukemia 2005 Jan;19(1): 34-8.	-
5.4-22	-	Kamatani N, Fujimori S, Hada T, Hosoya T, Kohri K, Nakamura T, Ueda T, Yamamoto T, Yamanaka H, Matsuzawa Y.	Multicenter, open-label study of long-term administration of febuxostat (TMX-67) in Japanese patients with hyperuricemia including gout.	-	-	J Clin Rheumatol. 2011 Jun;17(4 Suppl 2):S50-6.	-
5.4-23	-	日本痛風・核 酸代謝学会 ガイドライ ン改訂委員 会編集	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 2 版 2012 年追補版	-	-	メディカ ルレビュー ー社	-
5.4-24	-	Gutman AB, Yü TF.	Uric acid nephrolithiasis.	-	-	Am J Med 45: 756-779, 1968.	-

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／外国)	掲載誌・ その他	評価／ 参考
5.4-25	-	Yamanaka H, Togashi R, Hakoda M, et al.	Optimal range of serum urate concentrations to minimize risk of gouty attacks during anti-hyperuricemic treatment.	-	-	Adv Exp Med Biol 1998; 431: 13-18.	-
5.4-26	-	日本痛風・核 酸代謝学会 ガイドライ ン改訂委員 会編集	高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版	-	-	メディカ ルレビュー ー社	-
5.4-27	-	厚生労働省 (平成 23 年 3 月)	重篤副作用疾患別対応マニュアル	-	-		-
5.4-28	-	-	帝人ファーマ株式会社, フェブリク®錠 10 mg ／フェブリク®錠 20 mg／フェブリク®錠 40 mg ／添付文書 (2014 年 9 月改訂 第 7 版)	-	-	-	-
5.4-29	-	Gemici.C.	Tumour lysis syndrome in solid tumours .	-	-	ClinOncol. 2006 ;18 : 773-80.	-

参考資料

CTD No.- 資料番号	試験番号又は 報告書番号	著者	表題	実施期間	実施場所 (国内／海外)	掲載誌・ その他	評 価 ／ 参 考
1.13.1-1	—	帝人ファーマ株式会社	フェブリク錠 10 mg、フェブリク錠 20 mg、フェブリク錠 40 mg 第 2 部 (モジュール 2) :CTD の概要 (サマリー)	—	国内	社内資料	参考