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

2.2 緒　言

帝人ファーマ株式会社

2.2 緒言

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。

TLS を発症すると厳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。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。

フェブキソスタットは、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（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。本剤の化学構造式を図 2.2-1 に示す。

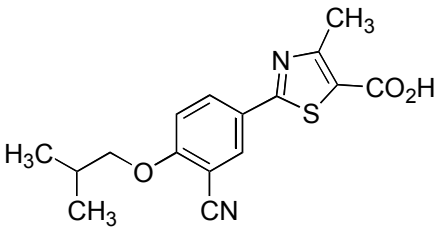


図 2.2-1 フェブキソスタットの構造式

本邦ではフェブリク®錠として「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。尿酸を生成する機序は、生活習慣病の高尿酸血症と TLS で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た。

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有効性と安全性が認められたと判断し、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 2.2-1 本申請の内容

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。