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

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　高尿酸血症・痛風の病態 3
1.5.1.3　高尿酸血症・痛風の小児における疫学及び治療の必要性 4
1.5.1.4　小児における高尿酸血症・痛風の治療目標及び治療の現状と課題 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
1.5.2.1.1　品質試験に関する経緯 7
1.5.2.1.2　非臨床試験に関する経緯 7
1.5.2.1.3　臨床開発の経緯 7
1.5.2.1.3.1　本申請の臨床データパッケージ 7
1.5.2.1.3.2　痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（治験実施計画書番号：TMX-67HK-201）（評価資料） 8
1.5.2.1.3.3　痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）（治験実施計画書番号：TMX-67HK-202）（評価資料） 10
1.5.3　参考文献 11

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

TMX-67（一般名：フェブキソスタット、以下「本剤」）は、1991 年に帝人株式会社（現　帝人ファーマ株式会社）が創製した尿酸生成抑制薬であり、キサンチンオキシダーゼ（xanthine oxidase：XOD）を選択的に、かつその酸化型及び還元型 XOD のいずれも阻害する。フェブキソスタットの化学構造式を図 1.5-1 に示す。

本邦では、2011 年 1 月 21 日に成人を対象に「痛風、高尿酸血症」を効能・効果として承認を取得し、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg として販売されている。また、2016 年 5 月 23 日に成人を対象に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果で承認を取得した。

今般、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg について「痛風、高尿酸血症」の小児の用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。また、小児の用法・用量追加に併せてフェブリク®錠 10 mg を割線錠に変更するための製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

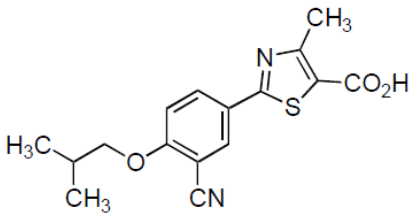


図 1.5-1　フェブキソスタットの構造式

1.5.1.2　高尿酸血症・痛風の病態

尿酸は、主に肝臓で XOD によりヒポキサンチンから生成された後、腎臓を介して尿中に排泄される。血清尿酸値は尿酸の生成と排泄のバランスによって決まるため、食生活を含む生活習慣や基礎疾患、薬物投与などの何らかの原因により生体内の尿酸の産生が亢進、又は尿中への排泄が低下すると、血中の尿酸濃度が上昇する。日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」[1)] では、男女、年齢を問わず血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状態を高尿酸血症と定義している。

高尿酸血症は、発症初期は特に臨床症状はない（無症候性高尿酸血症）ものの、高尿酸血症が長期間無治療又は十分な治療が行われないと、関節内の尿酸塩結晶の沈着が進行し、結果として激しい痛みを伴う痛風関節炎を発症する。更に放置されると痛風関節炎の頻発と遷延化を招き、尿酸塩結晶を多く含む肉芽組織（痛風結節）が形成され関節の変形・破壊が進むことがある。これらの痛風（痛風関節炎や痛風結節）が発症すると、激しい痛みや関節機能の低下によって歩行が困難になるなど、日常生活が著しく障害される。最近では、痛風関節炎の起因となる尿酸塩結

晶を関節内で検出する画像技術が進み、痛風関節炎の発症の有無にかかわらず尿酸塩結晶の沈着が進行することが明らかになってきている[2)]。また、超音波画像解析では、血清尿酸値が 8.0 mg/dL を超える患者の 17%～42%で、関節内の尿酸塩結晶の沈着が起きていたと報告されている[3)]。血清尿酸値が高いほど将来の痛風関節炎の発症率が高いことはよく知られており[4)～6)]、血清尿酸値が高いほど関節内の尿酸塩結晶の沈着が進行しやすいと考えられる。

1.5.1.3　高尿酸血症・痛風の小児における疫学及び治療の必要性

データベース調査の結果、小児の痛風・高尿酸血症の患者数は少ないものの基礎疾患を有する患者を中心に認められる。基礎疾患としては腎疾患が最も多く、次いで、メタボリックシンドローム、心血管系疾患の順序で多かった[7)、8)]。小児期であっても成人と同様、高尿酸血症が持続することにより関節内の尿酸塩結晶の沈着が起こり、稀ではあるが、痛風関節炎の発症例や重症化した痛風結節の報告例が確認されている[9)、10)]。

小児期の高尿酸血症を適切に治療しなかった場合の最大の問題は、その後成人期にかけて重篤な痛風に移行することである。そのため、小児の高尿酸血症の治療意義として、血清尿酸値の低下により成人と同様に痛風（痛風関節炎や痛風結節）の発症を予防することは重要であると考えた。また、日本小児腎臓病学会から本剤の小児適応の開発要望があったことや本剤の小児への適応外使用に関する学会報告[11)～16)]、尿酸降下薬の使用実態に関するデータベース調査[8)、17)]等から小児の慢性腎臓病等の基礎疾患を有する患者を中心に小児の高尿酸血症に対する医療ニーズが高まっていると考えられた。さらに、成人のデータではあるが、尿酸降下薬による治療介入により、無症候性高尿酸血症患者の痛風関節炎の発症リスクが抑制されるエビデンスが得られた[18)]ことから、小児の無症候性高尿酸血症患者においても、基礎疾患に対する治療や生活指導に加えて、尿酸降下薬による治療介入を考慮すべきと考えた。

1.5.1.4　小児における高尿酸血症・痛風の治療目標及び治療の現状と課題

日本痛風・核酸代謝学会の「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」[1)]では、尿酸塩結晶の体液中溶解度の観点より、性別、年齢を問わず血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える状態を高尿酸血症と定義している。当該ガイドラインでは、1）痛風関節炎の既往や痛風結節を有するケースは血清尿酸値 7.0 mg/dL を超える場合、2）痛風の症状がなく腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、又はメタボリックシンドロームなどの合併症がある場合は血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上、3）痛風の症状も合併症もない場合は血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上が尿酸降下薬適応の目安とされている。また、血清尿酸値の治療目標値は 6.0 mg/dL 以下を推奨している。

小児については、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」では、小児で年齢と共に血清尿酸値が上昇するため、年齢を考慮した基準値を用いるのが妥当であるとしているが、具体的な治療目標値の設定はない。小児における治療についてもエビデンスを集積中であり、明確な治療方針等の記載はない。このように、現状では小児の高尿酸血症の治療目標値及び高尿酸血症・痛風の治療方針を体系的にまとめたガイドライン等は存在しない。しかしながら、小児と成人における高尿酸血症・痛風の病態に大きな違いはなく、治療の目的が痛風（痛風関節炎や痛風結節）

の発症を予防することであるため、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」における成人での治療目標値及び治療方針を参考に、治療を行うことが妥当であると考える。痛風関節炎の発症例では、成人でのエビデンスをもとに、増加した尿酸プールを積極的に減らすべく血清尿酸値を尿酸塩結晶の体液中溶解度より低い 6.0 mg/dL 以下に低下・維持することが再発防止に有効であると考える。高尿酸血症が長期間継続すると、痛風関節炎が発症するリスクが高まるため、小児でも成人同様に血清尿酸値を 6.0 mg/dL 以下に維持することが重要と考える。

「痛風・高尿酸血症」に対する小児の用法・用量が設定された尿酸降下薬は存在しない。そのため、本剤を含め尿酸降下薬が適応外使用されている [8)]。小児慢性腎臓病患者における高尿酸血症に対するアロプリノールの適応外使用は、腎機能の低下に応じた投与量の調整が必要であり [19)]、腎機能低下がみられる高尿酸血症の小児患者に本剤が適応外使用される機会が増加している [11)] ~ [16)]。本剤を含む尿酸降下薬の小児の用法・用量は、医師の裁量で決定されているが、小児において適切な用法・用量が確立していないことにより、血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下にコントロールされていない可能性が示唆された [17)]。そのため、小児の用法・用量が設定された尿酸降下薬の開発が医療現場から求められている。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　国内における開発の経緯

本剤の小児を対象とした開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

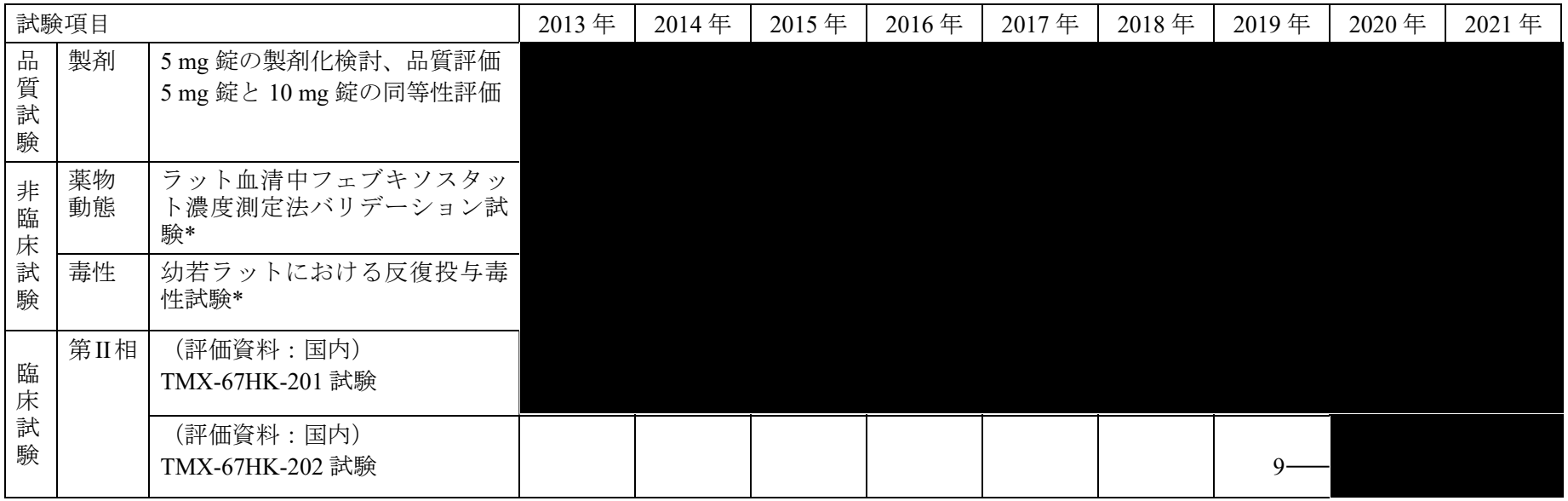


図 1.5-2　小児を対象とした開発の経緯

図中の数字は月を示す。
参考資料とした成人の臨床試験の実施期間は［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 1.5 項］を参照
*　欧州における小児の腫瘍崩壊症候群開発時に実施した。

1.5.2.1.1　品質試験に関する経緯

国内第 II 相試験のうち TMX-67HK-201 試験では、体重 40 kg 未満の被験者に対し 5 mg を導入用量として投与するため、既承認製剤であるフェブリク®錠 10 mg と同じ処方で 1 錠あたりの質量を半量としたフェブキソスタットの 5 mg 錠を治験薬として開発した。治験薬の 5 mg 錠と既承認製剤であるフェブリク®錠 10 mg については、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 24 年 2 月 29 日　薬食審査発 0229 第 10 号）」に従い、溶出挙動の比較により、両製剤間の製剤学的同等性を確認した。小児の用法・用量（案）では 40 kg 未満の小児の開始用量として 5 mg を想定しているが、10 mg、20 mg、及び 40 mg の 3 規格は既に市場に流通しており、さらに、割線錠である 20 mg 錠及び 40 mg 錠を半切して使用している実態も踏まえ、フェブリク®錠 10 mg を割線錠とすることで、治験薬として使用した 5 mg 錠の規格の追加は行わないこととした。既承認製剤のフェブリク®錠 10 mg に割線を追加することで規格及び試験方法欄の性状が変更になることから、小児の用法・用量の追加に併せて、規格及び試験方法欄の変更のための製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

1.5.2.1.2　非臨床試験に関する経緯

非臨床薬理については、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の初回承認申請時に提出した成績で既に評価しており、本申請にあたり新たな試験は実施しなかった。非臨床薬物動態及び非臨床毒性については、非臨床薬物動態試験として幼若ラットにおけるトキシコキネティクスを評価するためのラット血清中フェブキソスタット濃度測定法バリデーション試験、非臨床毒性試験として幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験、並びに幼若ラットにおける 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験の成績を本申請にあたり提出した。

1.5.2.1.3　臨床開発の経緯

1.5.2.1.3.1　本申請の臨床データパッケージ

本剤の「痛風、高尿酸血症」に対する小児の用法・用量の開発にあたっては、小児を対象とした第 II 相臨床試験の開始に先立ち、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）（受付番号[redacted] 号）を実施し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から得られた助言を踏まえて、第 II 相試験の試験デザイン及び臨床データパッケージを検討し、決定した。機構からの主な助言内容及びその対応は［2.5.1.5 項］に示す。

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、小児を対象とした試験結果の概要を 1.5.2.1.3.2 項及び 1.5.2.1.3.3 項に示す。なお、成人を対象とした試験結果の概要は初回承認申請資料［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 1.5 項］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	試験の相	実施場所	参照先
評価資料	TMX-67HK-201 試験 痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象とした有効性、安全性、及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験	第 II 相	国内	［5.3.5.2-1］
	TMX-67HK-202 試験 TMX-67HK-201 試験の継続投与試験	第 II 相	国内	［5.3.5.2-2］
参考資料	TMX-67-ヤ*試験 健康成人男性を対象とした薬物動態、薬力学、及び安全性、並びに薬物動態と薬力学に及ぼす食事の影響の検討試験	第 I 相	国内	［5.3.1.1-1］
	TMX-67-フ*試験 健康成人男性を対象とした安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討試験	第 I 相	国内	［5.3.3.1-1］
	TMX-67-カ*試験 健康成人男性を対象とした安全性、忍容性、薬物動態、薬力学の検討試験	第 I 相	国内	［5.3.3.1-2］
	TMX-67-ウ*試験 成人の腎機能正常者及び腎機能低下患者を対象とした薬物動態、薬力学、及び安全性に対する腎機能の影響の検討試験	第 I 相	国内	［5.3.3.3-1］
	TMX-67-ロ*試験 20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした多施設共同、無作為化、アロプリノール対照、ダブルダミー二重盲検、並行群間比較試験	第 III 相	国内	［5.3.5.1-1］
	TMX-67-ノ*試験 20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	第 III 相	国内	［5.3.5.1-2］
	TMX-67-ト*試験 20 歳以上の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	第 II 相	国内	［5.3.5.1-3］

1.5.2.1.3.2　痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（治験実施計画書番号：TMX-67HK-201）（評価資料）

痛風を含む高尿酸血症の小児患者 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名）を対象に、本剤を低用量から中用量、さらに 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量し、34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性、及び薬物動態を非盲検、非対照で検討した。投与量は体重ごと（40 kg 未満：5、10、20、30 mg、40 kg 以上：10、20、40、60 mg）に設定した。

*新薬承認情報提供時に置き換え

主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、最大の解析対象集団（full analysis set：FAS）（全体で 30 名）を対象とした主要解析［欠測値を last observation carried forward（LOCF）法で補完］で 63.3%（43.9%～80.1%）であり、95%信頼区間の下限が閾値達成割合として設定した 30%を上回った。感度分析として実施した observed case 解析及び欠測値を non-responder として補完した解析の結果は LOCF 解析の結果と同様であり、主要解析の結果を支持するものであった。また、補足的解析として実施した治験実施計画書に適合した対象集団（per protocol set：PPS）での結果は主要な解析対象集団である FAS での結果と同様であり、結果の頑健性が認められた。体重別の達成割合（95%信頼区間）は、40 kg 未満の被験者（10 名）で 60.0%（26.2%～87.8%）、40 kg 以上の被験者（20 名）で 65.0%（40.8%～84.6%）であり、各体重のカテゴリーで同様であった。最終用量別の達成割合は、高用量で 6.0 mg/dL 以下を達成せず最高用量に増量した被験者でも 50.0%（3/6 名）で 6.0 mg/dL 以下を達成した。また、最終用量が最高用量の被験者で投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下が未達であった 3 名でも、血清尿酸値は投与開始前（8.1～12.5 mg/dL）から低下し、投与開始後 26 週で 6.1～6.6 mg/dL と 6.0 mg/dL に近い値となった。

副次評価項目の 1 つとして、各検査時点における血清尿酸値及び投与開始前に対する変化率を評価した。投与開始前の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差、以降同様）は 9.01 ± 1.23 mg/dL であった。血清尿酸値は経時的に低下し、投与開始後 18 週で 5.68 ± 1.00 mg/dL であり、18 週以降で平均値は 6.0 mg/dL 以下となった。投与開始後 26 週の血清尿酸値は 5.62 ± 0.88 mg/dL、投与開始前に対する変化率は−36.73 ± 11.81%であった。

その他の有効性の結果も勘案し、総合的に日本人小児患者での有効性が認められたと考える。痛風を含む高尿酸血症の小児患者に本剤を体重 40 kg を境とした用法・用量で 34 週間反復経口投与することにより、臨床的に意義のある血清尿酸値低下作用（治療目標値である 6.0 mg/dL 以下への低下）が示され、適切な用法・用量を設定できたと考える。

有害事象の発現割合は全体で 86.7%（26/30 名）であり、体重別で特筆すべき差は認められなかった。副作用の発現割合は全体で 16.7%（5/30 名）であり、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、関節痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び心電図異常［各 3.3%（1/30 名）］であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象は同一事象（代謝症候群）で、発現割合は全体で 3.3%（1/30 名）であった。当該事象は治験薬との因果関係は否定された。既承認適応での安全性検討事項をもとに設定した特に注目すべき有害事象のうち副作用と判断されたのは、肝機能障害関連の有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心血管系の事象関連の有害事象の心電図異常、及び甲状腺機能に関する事象関連の有害事象の甲状腺機能亢進症［各 3.3%（1/30 名）］であった。

臨床検査値及びバイタルサインで、臨床上問題となる変動は認められなかった。

以上より、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に本剤を体重 40 kg を境とした用法・用量で 34 週間反復経口投与した際に、小児特有の新たな安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であった。

1.5.2.1.3.3　痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に TMX-67 を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）（治験実施計画書番号：TMX-67HK-202）（評価資料）

TMX-67HK-201 試験で 34 週間の投与・観察を完了し、かつ本試験の基準に合致する患者 27 名を対象に、本剤を TMX-67HK-201 試験の最終用量で 18 週間継続投与し、TMX-67HK-201 試験の投与開始日から起算して 52 週間反復経口投与した際の安全性、有効性、及び薬物動態を非盲検、非対照で検討した。

本試験では TMX-67HK-201 試験とデータを統合して解析を行った。有効性の評価では、維持用量投与下での長期的な有効性を評価するため、TMX-67HK-201 試験の最終用量を少なくとも 4 週間投与し血清尿酸値が安定した投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値を評価した。TMX-67HK-201 試験に登録され、治験薬を投与された 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、40 kg 以上 20 名）は、いずれも FAS 及び安全性解析対象集団に採用された。

FAS（30 名）において、投与開始前（30 名）、投与開始後 26 週（28 名）、及び 52 週（27 名）の血清尿酸値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 9.01 ± 1.23、5.55 ± 0.87、及び 5.59 ± 1.51 mg/dL であった。投与開始後 26 週（28 名）及び 52 週（27 名）の血清尿酸値の投与開始前に対する変化率（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ−37.08 ± 11.47%及び−36.98 ± 16.99%であった。採血時間の違い（［2.7.3.1.2 項 表 2.7.3-3 脚注］参照）はあるものの、投与開始後 26 週以降 52 週までの血清尿酸値の平均値は継続して 6.0 mg/dL 以下で維持され、投与開始前に対する変化率の平均値は継続して−40%前後で推移した。投与開始後 26 週（28 名）及び 52 週（27 名）の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、それぞれ 67.9%（47.6%～84.1%）及び 74.1%（53.7%～88.9%）であり、採血時間の違いはあるものの、投与開始後 26 週以降 52 週まで大きな低下はなかった。また、体重別、TMX-67HK-201 試験での漸増パターン別、最終用量別、並びに体重及び最終用量別の血清尿酸値の解析でも、被験者数が少ないカテゴリーがあり、また採血時間の違いはあるものの、全体と同様の結果であり、カテゴリー間で差がなかった。

有害事象の発現割合は全体で 93.3%（28/30 名）であり、体重別で特筆すべき差は認められなかった。副作用の発現割合は全体で 16.7%（5/30 名）であり、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、関節痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及び心電図異常［各 3.3%（1/30 名）］であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重症度が高度の有害事象は同一事象（代謝症候群）で、発現割合は全体で 3.3%（1/30 名）であった。当該事象は治験薬との因果関係は否定された。既承認適応での安全性検討事項をもとに設定した特に注目すべき有害事象のうち副作用と判断されたのは、肝機能障害関連の有害事象のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、心血管系の事象関連の有害事象の心電図異常、及び甲状腺機能に関する事象関連の有害事象の甲状腺機能亢進症［各 3.3%（1/30 名）］であった。

臨床検査値及びバイタルサインで特筆すべき変動は認められなかった。

以上より、本剤の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、TMX-67HK-201 試験の最終用量を継続して投与することにより、投与開始後 52 週まで長期にわたり 6.0 mg/dL 以下又は 6.0 mg/dL 付近で維持された。体重別でも全体と同様に、本剤の漸増に応じて低下した血清尿酸値は、投与開始

後 52 週まで長期にわたり維持されたことから、体重 40 kg を境とし適切な用法・用量を設定できたと考える。継続投与による本剤に対する耐薬性は認められず、血清尿酸値を適切にコントロールできることが示唆された。また、投与開始後 52 週までの長期の安全性に大きな問題はなかった。

以上の国内で実施した TMX-67HK-201 及び 202 試験の成績により、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に対する、本剤の有効性と安全性が認められたと判断した。よって、以下のようにフェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg について「痛風、高尿酸血症」の小児の用法・用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。また、フェブリク®錠 10 mg については割線を追加するため、小児の用法・用量の追加に併せて規格及び試験方法欄を変更する製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。

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
申請区分	フェブリク®錠 10 mg： 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（10 の 3）その他の医薬品（再審査期間中でないもの） フェブリク®錠 20 mg、40 mg： 医療用医薬品（6）新用量医薬品
効能・効果（案）	1. 痛風、高尿酸血症 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症
用法・用量（案） 下線部追加	1. 痛風、高尿酸血症 成人：通常、成人にはフェブキソスタットとして 1 日 10 mg より開始し、1 日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40 mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60 mg とする。 小児：通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。 体重 40 kg 未満：通常、1 日 5 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 20 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 30 mg とする。 体重 40 kg 以上：通常、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　参考文献

1）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 3 版. 診断と治療社; 2018.

2）Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. Ann Rheum Dis.

2015;74(5):908-11.

3）Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. Adv Ther. 2015;32(1):31-41.

4）Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med. 1987;82(3):421-6.

5）Lin KC, Lin HY, Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol. 2000;27(6):1501-5.

6）Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. Arthritis Rheum. 2004;51(3):321-5.

7）Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, et al. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. BMC Pediatr. 2020;20(1):481.

8）Honda M, Horiuchi H, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, et al. Urate-lowering therapy for gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database. BMC Pediatr. 2021;21(1):581.

9）加藤玲奈, 久保田優, 東山幸恵, 永井亜矢子. 小児期および思春期に発症した痛風に関する全国調査. 痛風と核酸代謝. 2014;38(1):43-8.

10）八重樫幸典, 西田淳, 江原茂, 佐藤孝, 小山耕太郎, 嶋村正. 腫瘍様の画像所見を呈した痛風の小児例. 日本整形外科学会雑誌. 2011;85(6):S960.

11）折山恭子, 高木信明, 高本光次郎, 日笠真一, 柴野貴之, 前川講平, ほか. 小児に対するフェブキソスタットの有用性及び有効性の検討. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会 OR36-5. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2014;27(1):201.

12）赤木晋介, 加納沙代子, 長尾由佳, 高柳和伸. 当院の小児に対するフェブキソスタットの処方状況調査. 第 18 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 P-72 講演要旨集. 2015;18:141.

13）郭義胤, 西村真直. 腎障害を伴う小児慢性腎臓病患者の高尿酸血症に対するフェブキソスタット. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 OR-131. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1):160.

14）郭義胤, 西村真直. 腎障害を伴う逆流性腎症患者の高尿酸血症に対するフェブキソスタットの投与. 第 24 回日本逆流性腎症フォーラム記録集. 2016;24:32-4.

15）山口玲子, 藤田直也, 山川聡, 田中一樹, 河口亜津彩, 伊藤創太郎. 小児の高尿酸血症患者におけるフェブキソスタットの治療効果の検討. 第 51 回日本小児腎臓病学会学術集会 OR-132. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1):160.

16）白鳥孝俊, 中川拓, 神田杏子, 田中亮二郎. 小児・青年に対するフェブキソスタットの使用経験. 第 59 回日本腎臓病学会学術総会 P-065. 日本腎臓学会誌. 2016;58(3):331.

17）帝人ファーマ株式会社. 解析結果報告書 小児の痛風・高尿酸血症患者における尿酸降

下薬の治療実態に関するデータベース調査. 2022（社内資料）

18）Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):798-810.

19）ザイロリック錠 50／ザイロリック錠 100 添付文書. グラクソ・スミスクライン株式会社; 2021 Aug.

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

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

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国での承認状況 3
1.6.2 代表的な添付文書及び企業中核データシート（CCDS） 4

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での承認状況

フェブキソスタットは、Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.及び Menarini International Operations Luxembourg S.A.等に導出している。2023 年 2 月現在、フェブキソスタットは、成人における痛風の適応で米国、EU を含む 80 以上の国又は地域で承認されており、成人の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の適応で EU を含む 60 以上の国又は地域で承認されている。

2023 年 2 月現在、フェブキソスタットの「痛風、高尿酸血症」に対する小児適応が承認されている国又は地域はなく、また本邦以外に開発を実施している国又は地域もない。

1.6.2　代表的な添付文書及び企業中核データシート（CCDS）

2023 年 2 月現在、海外で小児に係る承認を取得している国はないため、海外の添付文書は添付しない。企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）を添付する。

Company Core Data Sheet (CCDS)

for

Febuxostat
Tablets

Version: [redacted]
Effective Date: [redacted], 20[redacted]

Page 2以降は非公表のため削除した

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

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

本邦で「痛風・高尿酸血症」の小児適応を有する他の承認品目はないため、同種同効品に該当する品目はないと判断した。

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

製造販売承認事項一部変更承認申請

1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

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 12
1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 12
1.8.2.1.1 効能・効果（案） 12
1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠 12
1.8.2.1.3 効能又は効果に関連する注意（案） 13
1.8.2.1.4 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 13
1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 14
1.8.2.2.1 用法・用量（案） 14
1.8.2.2.2 用法・用量（案）の設定根拠 14
1.8.2.2.2.1 体重別の用量の設定及び投与回数 14
1.8.2.2.2.2 初期用量及び増量法 15
1.8.2.2.2.3 維持量 16
1.8.2.2.2.4 最大投与量 17
1.8.2.2.3 用法及び用量に関連する注意（案） 18
1.8.2.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠 18
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 19

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

貯法：室温保存
有効期間：3 年

非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤
高尿酸血症治療剤
フェブキソスタット製剤

フェブリク®錠10mg
フェブリク®錠20mg
フェブリク®錠40mg
Feburic® Tablets 10mg, 20mg, 40mg

処方箋医薬品[注)]

日本標準商品分類番号
873949

承認番号	10mg	22300AMX00419000
	20mg	22300AMX00421000
	40mg	22300AMX00420000
販売開始	2011 年 5 月	

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名		フェブリク錠 10mg	フェブリク錠 20mg	フェブリク錠 40mg
有効成分	名称	フェブキソスタット		
	含量（1錠中）	10mg	20mg	40mg
添加剤		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		

3.2 製剤の性状

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		
色調・性状		白色～微黄色、円形の割線入りフィルムコーティング錠		
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	直径	約 7mm	約 7mm	約 9mm
	厚さ	約 3mm	約 3mm	約 4mm
質量		約 132mg	約 132mg	約 261mg

4. 効能又は効果
○痛風、高尿酸血症
○がん化学療法に伴う高尿酸血症

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

6. 用法及び用量
〈痛風、高尿酸血症〉
成人
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。
小児
通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。
体重 40kg 未満：通常、1 日 5mg 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 20mg 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 30mg とする。
体重 40kg 以上：通常、1 日 10mg より開始し、1 日 1 回経口投与する。その後は血中尿酸値を確認しながら必要に応じて徐々に増量する。維持量は通常 1 日 1 回 40mg で、患者の状態に応じて適宜増減するが、最大投与量は 1 日 1 回 60mg とする。
〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉
通常、成人にはフェブキソスタットとして 60mg を 1 日 1 回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈痛風、高尿酸血症〉

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

7.2 小児：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、本剤の投与は体重に応じて 5mg（40kg 未満）又は 10mg（40kg 以上）1 日 1 回から開始し、投与開始から 6 週間以降に 10mg（40kg 未満）又は 20mg（40kg 以上）1 日 1 回、投与開始から 14 週間以降に 20mg（40kg 未満）又は 40mg（40kg 以上）1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。［8.4、17.1.4 参照］

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

7.3 本剤は、がん化学療法開始 1～2 日前から投与を開始すること。

7.4 臨床症状及び血中尿酸値をモニタリングしながら、化学療法開始 5 日目まで投与すること。なお、患者の状態に応じて、投与期間を適宜延長すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］

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

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

〈痛風、高尿酸血症〉

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

また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。［7.1、7.2 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

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

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

成長に伴う血中尿酸値の変動を考慮し、定期的に用量調節の必要性を検討すること。低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの C_{max} 及び AUC が上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤が BCRP を阻害することにより、ロスバスタチンの AUC が約 1.9 倍、C_{max} が約 2.1 倍上昇したとの報告がある[2)]。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.2 過敏症（頻度不明）

全身性皮疹、発疹などの過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
血液		白血球数減少	血小板数減少、貧血
内分泌系		TSH 増加	
神経系		手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠	頭痛、味覚異常
心臓		心電図異常	動悸
胃腸		下痢、腹部不快感、悪心、腹痛	
肝・胆道系	肝機能検査値異常（AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加等）		
皮膚		発疹、そう痒症、紅斑	蕁麻疹、脱毛
筋骨格系	関節痛	四肢痛、四肢不快感、CK 増加、筋肉痛	
腎及び尿路		β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加、尿中 β_2 ミクログロブリン増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、頻尿	尿量減少
その他		倦怠感、口渇、血中トリグリセリド増加、CRP 増加、血中カリウム増加	浮腫

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

げっ歯類を用いた 104 週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24mg/kg/日［60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25（雄）及び 26（雌）倍］、マウス 18.75mg/kg/日［60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4（雄）及び 12（雌）倍］）の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75mg/kg/日（雌）及

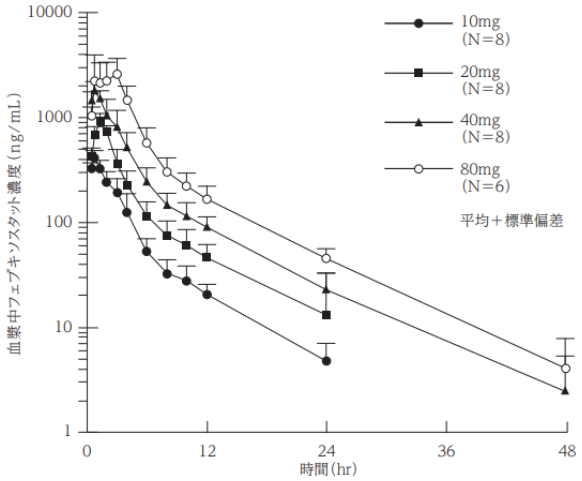
びラットの 24mg/kg/日（雄）に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった [3]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男性 30 例に、フェブキソスタットとして 10、20、40 及び 80mg [注)] を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキソスタットの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 [4),5)]。



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

（平均値±標準偏差）

16.1.2 反復投与

〈効能共通〉

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

用量	観察日	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0,24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
40mg/日 (N=6)	1 日目	1019.1±343.2	1.8±0.8	3658.5±625.6	6.3±1.6
	7 日目	1299.8±312.6	1.5±0.3	4442.1±729.5	8.8±2.2

（平均値±標準偏差）

〈痛風、高尿酸血症〉

成人の高尿酸血症患者 10 例にフェブキソスタット 10mg/日で 2 週間、20mg/日を 4 週間 1 日 1 回朝食後に投与したとき、投与開始後 6 週における薬物動態パラメータは以下のとおりであった [7)]。

用量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0,24h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20mg (N=10)	541.8±227.8	2.2±1.6	2092.3±463.2	8.2±2.4

（平均値±標準偏差）

16.1.3 母集団薬物動態解析

健康成人、腎機能低下患者及び小児高尿酸血症患者 142 例から得られた血漿中フェブキソスタット濃度に基づく母集団薬物動態解析を実施した。小児高尿酸血症患者に本剤を食後に 1 日 1 回反復経口投与したとき、各体重区分（40kg 未満及び 40kg 以上）での定常状態における薬物動態パラメータの推定値は以下のとおりであった [8)]。

体重区分	用量	例数	薬物動態パラメータ	
			$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (ng·h/mL)
40kg 未満	5mg	10	193±54	1199±371
	10mg	10	386±107	2398±743
	20mg	6	797±282	4798±1902
	30mg	2	788, 1432	4251, 11305
40kg 以上	10mg	19	301±90	1686±709
	20mg	18	604±184	3426±1439
	40mg	12	1252±343	6724±2343
	60mg	4	1719±495	7582±559

（平均値±標準偏差、2 例以下の場合は個別値）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
絶食下投与 (N=16)	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
食後投与 (N=16)	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5

（平均値±標準偏差）

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合率

フェブキソスタット（0.4～10μg/mL 添加時）のヒト血漿蛋白結合率は 97.8～99.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった（*in vitro* 試験）[9)]。

16.4 代謝

フェブキソスタットの主な代謝経路はグルクロン酸抱合反応であった。また、その他に複数の酸化代謝物、それらの硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体に代謝された [10)]。フェブキソスタットの CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、及び

CYP3A4/5 に対する阻害は認められなかった。一方、フェブキソスタットの CYP2C8 及び CYP2D6 に対する Ki 値はそれぞれ 20 及び 40μmol/L であった（ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験）[9),11)]。

フェブキソスタットは CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4/5 を誘導しなかった（ヒト初代肝細胞を用いた *in vitro* 試験）[11)]。

16.5 排泄

16.5.1 健康成人男性 24 例にフェブキソスタットとして 10、20、40mg を絶食下単回経口投与したとき、投与後 24 及び 96 時間までの投与量に対するフェブキソスタットの尿中排泄率はそれぞれ 2.1～3.8%及び 2.2～3.9%であった。また、投与後 24 及び 96 時間までの投与量に対するフェブキソスタットのグルクロン酸抱合体の尿中排泄率はそれぞれ 46.7～49.7%及び 49.0～51.6%であった[4)]。

16.5.2 健康成人男性 6 例に ^{14}C-フェブキソスタットとして 80mg[注)] を含有する液剤を、絶食下単回経口投与したとき、投与後 4 時間までの血漿中総放射能に対するフェブキソスタット及びそのグルクロン酸抱合体の割合はそれぞれ 83.8～95.8%及び 2.3～6.8%であった。投与後 48 時間までのフェブキソスタットの尿中排泄率（投与量に対する割合、以下同様）は 1.1～3.5%、投与後 120 時間までの糞中排泄率は 7.8～15.8%であった。また、代謝物を含めた総放射能の投与後 216 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 49.1 及び 44.9%であった（外国人のデータ）[10)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下患者

成人の軽度（5 例）及び中等度（7 例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット 20mg を 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日における軽度腎機能低下群のフェブキソスタットの C_{max} は腎機能正常群（9 例）と変わらなかったが、$AUC_{0,24h}$ 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 $AUC_{0,24h}$ は腎機能正常群に比較して、それぞれ 26 及び 68%増加した[12)]。

成人の軽度（6 例）、中等度（7 例）及び重度（7 例）の腎機能低下患者にフェブキソスタット 80mg[注)] を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日におけるフェブキソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ 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）[13)]。[9.2.1 参照]

16.6.2 肝機能低下患者

成人の軽度（8 例）及び中等度（8 例）の肝機能低下患者（Child-Pugh A、B）にフェブキソスタット 80mg[注)] を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、軽度肝機能低下群の投与後 7 日におけるフェブキソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ 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 $AUC_{0,24h}$ はそれぞれ 53 及び 55%上昇した（外国人のデータ）[14)]。[9.3 参照]

16.6.3 高齢者

高齢者（65 歳以上、24 例）と若年者（18～40 歳、24 例）にフェブキソスタット 80mg[注)] を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日における高齢者の C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ は若年者に対してそれぞれ 1%低下及び 12%上昇した（外国人のデータ）[15)]。

16.6.4 女性

フェブキソスタット 80mg[注)] を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、投与後 7 日における成人の女性被験者群（24 例）の C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ は成人の男性被験者群（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）[15)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 制酸剤

健康成人 24 例に制酸剤（5mL 中に水酸化マグネシウム 200mg 及び水酸化アルミニウム 225mg を含有する配合剤）を単回経口投与後にフェブキソスタット 80mg[注)] を単回経口投与したとき、フェブキソスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 32 及び 15%低下した（外国人のデータ）[16)]。

16.7.2 コルヒチン

健康成人 22 例にフェブキソスタット 40mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、更に 4～7 日目にコルヒチンを 1.2mg/日で 1 日 2 回反復経口投与したとき、フェブキソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ はそれぞれ 12 及び 7%上昇した（外国人のデータ）[17)]。

健康成人 26 例にフェブキソスタット 120mg[注)] を 1 日 1 回及びコルヒチンを 1.2mg/日で 1 日 2 回 14 日間反復経口投与したとき、コルヒチンの朝食前投与後もしくは夕食後投与後の C_{max} はそれぞれ 12%低下及び 2%上昇した。また、$AUC_{0,24h}$ は 3%低下した[17)]。

16.7.3 インドメタシン

健康成人 26 例にフェブキソスタット 80mg[注)]を 1 日 1 回及びインドメタシン 100mg/日で 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、$AUC_{0,24h}$ は 2%上昇した。また、インドメタシンの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ の低下は 2%以内であった（外国人のデータ）[18)]。

16.7.4 ナプロキセン

健康成人 25 例にフェブキソスタット 80mg[注)] を 1 日 1 回及びナプロキセン 1000mg/日を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、ナプロキセンの併用により、フェブキソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ 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 $AUC_{0,24h}$ の低下は 1%以内であった（外国人のデータ）[18)]。

16.7.5 デシプラミン

健康成人 18 例にフェブキソスタット 120mg 注）を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与開始後 6 日にデシプラミン（国内未承認）25mg を単回経口投与したとき、デシプラミンの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 16 及び 22%上昇した（外国人のデータ）[19]。

16.7.6 ワルファリンナトリウム

健康成人 13 例にフェブキソスタット 120mg 注）とワルファリンナトリウム（国内未承認）（用量は INR を基準に設定）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、R-及び S-ワルファリンの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ 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）[20]。

健康成人 27 例にフェブキソスタット 80mg 注）とワルファリンナトリウム（国内未承認）（用量は INR を基準に設定）を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したとき、R-ワルファリンの C_{max} 及び $AUC_{0,24h}$ 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 $AUC_{0,24h}$ 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）[20]。

16.7.7 ヒドロクロロチアジド

健康成人 33 例にフェブキソスタット 80mg 注）とヒドロクロロチアジド 50mg を単回経口投与したとき、フェブキソスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の上昇は 4%以内であった（外国人のデータ）[21]。

16.7.8 テオフィリン

健康成人 23 例にフェブキソスタット 80mg 注）を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、投与開始後 5 日にテオフィリン 400mg を単回経口投与したとき、テオフィリンの C_{max} 及び AUC_{inf} の上昇は 5%以内であった（外国人のデータ）[22]。

16.7.9 ロシグリタゾン

健康成人 36 例にフェブキソスタット 120mg 注）を 1 日 1 回 9 日間反復経口投与し、投与開始後 5 日にロシグリタゾン（国内未承認）4mg を単回経口投与したとき、ロシグリタゾンの C_{max} の低下及び AUC_{inf} の上昇は 6%以内であった [23]。

注）本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は 60mg/日である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈痛風、高尿酸血症〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験（成人）

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 注）/日）まで用量を段階的に増量した。増量のタイミングは投与開始後 2、6 及び 10 週とし、これ以降 16 週まで用量を維持した。なお、女性患者はプラセボ群 1/38 例、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 [24]。

投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率

投与群	血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率	プラセボ群との差	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

本試験における本剤の安全性評価対象 199 例中、副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、プラセボ群 18.4%（7/38 例）、本剤 20mg/日群 23.3%（10/43 例）、本剤 40mg/日群 29.3%（12/41 例）、本剤 60mg/日群 13.9%（5/36 例）、本剤 80mg/日群 29.3%（12/41 例）であった。本剤群における主な副作用は、本剤 20mg/日群で痛風関節炎 4 例（9.3%）、倦怠感 2 例（4.7%）、本剤 40mg/日群で痛風関節炎 3 例（7.3%）、TSH 増加 2 例（4.9%）、本剤 60mg/日群で痛風関節炎 3 例（8.3%）、本剤 80mg/日群で痛風関節炎 8 例（19.5%）、関節痛 2 例（4.9%）、四肢不快感 2 例（4.9%）、ALT 増加 2 例（4.9%）、CK 増加 2 例（4.9%）であった。［7.1 参照］

17.1.2 国内第Ⅲ相試験（成人）

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/日群に対する非劣性が示された（P＜0.001: 非劣性マージンは 5%)。また、投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率（副次評価項目）は、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[25)]。

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

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

17.1.3 国内長期投与試験（成人）

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。本剤 10mg/日から投与を開始し、投与開始後 3 週目に本剤 20mg/日、投与開始後 7 週目に本剤 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 週目より本剤 60mg/日に増量し、血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下の場合は本剤 40mg/日を維持した。なお、女性患者は本剤 40mg/日群 5/131 例、本剤 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、本剤 40mg/日群では、それぞれ 93.5、91.5、86.4%、また、本剤 60mg/日群では、それぞれ 74.4、71.4、87.5%であった[26)]。

本試験における本剤の安全性評価対象 171 例中、副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、本剤 40mg/日群 37.4%（49/131 例)、本剤 60mg/日群 35.0%（14/40 例）であった。本剤群における主な副作用（臨床検査値の異常を含む）は、本剤 40mg/日群で痛風関節炎 26 例(19.8%)、関節痛 7 例（5.3%)、四肢痛 4 例（3.1%)、本剤 60mg/日群で痛風関節炎 9 例（22.5%)、関節痛 3 例（7.5%)、四肢痛 3 例（7.5%)、四肢不快感 2 例（5.0%）であった。［7.1 参照］

17.1.4 国内第Ⅱ相試験（小児）

6～18 歳の痛風を含む高尿酸血症患者 30 例を対象とした非盲検非対照試験を行った。実際に組み入れられた患者の年齢は 8～18 歳であった。体重別に本剤の投与量（低用量、中用量、高用量及び最高用量として、体重 40kg 未満では 5、10、20 及び 30mg、体重 40kg 以上では 10、20、40 及び 60mg）を設定し、1 日 1 回 34 週間投与した。投与開始後 6 週までは低用量、投与開始後 7 週～14 週までは中用量とし、投与開始後 15 週～22 週及び 23 週～34 週では、それぞれ投与開始後 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0mg/dL 以下を達成していない場合に、順次高用量、最高用量へ増量した。

その結果、投与開始後 26 週における主な有効性の結果は下表のとおりであった[27)]。

	体重 40kg 未満	体重 40kg 以上	全体
血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成割合	60.0%（6/10 例）［26.2, 87.8%］	65.0%（13/20 例）［40.8, 84.6%］	63.3%（19/30 例）［43.9, 80.1%］
血清尿酸値のベースラインからの変化率	-36.60±14.31%（10 例）	-36.80±10.76%（20 例）	-36.73±11.81%（30 例）

達成割合（達成例数/評価例数）［95%信頼区間］、LOCF（Last observation carried forward）
平均値±標準偏差

上述の試験で 34 週間の投与を完了した患者は、最終用量で継続投与試験に移行した（試験期間は先行試験と合わせて 52 週間)。先行試験で低下した血清尿酸値は投与開始後 52 週まで維持された[28)]。

本剤の安全性評価対象 30 例中、投与開始後 52 週までの副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は 16.7%（5/30 例）であった。副作用は、甲状腺機能亢進症、高トリグリセリド血症、関節痛、ALT 増加、及び心電図異常が各 1 例（3.3%）であった[28)]。［7.2 参照］

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

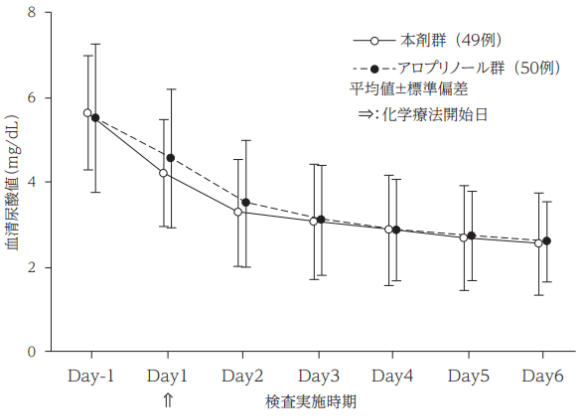
化学療法施行予定の悪性腫瘍患者 99 例を対象にアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。本剤 60mg/日又はアロプリノールは 300mg/日［腎機能障害のある患者（30≦eGFR＜45 mL/min/1.73m^2）では 200mg/日］を化学療

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 150mg・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[29]。
本試験における本剤 60mg/日の安全性評価対象 49 例中 1 例（2.0%）に副作用が認められた。その副作用は、AST 増加、ALT 増加であった。

投与開始 6 日後までの血清尿酸値 AUC

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

群間差: 本剤群-アロプリノール群



血清尿酸値の経時推移図

注）本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は 60mg/日である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 フェブキソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型（Ki 値: 0.6nmol/L）、還元型（Ki 値: 3.1nmol/L）をいずれも阻害することにより、尿酸生成を抑制する（*in vitro* 試験）[30]。

18.1.2 フェブキソスタットは、他の主要なプリン・ピリミジン代謝酵素の活性に影響を及ぼさず、キサンチンオキシダーゼを選択的に阻害する（*in vitro* 試験）[30]。

18.2 薬理作用

18.2.1 血中尿酸低下作用

ラット（正常、高尿酸血症モデル）でフェブキソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた[31]。

18.2.2 尿中尿酸低下作用

ラットでフェブキソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた[31]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

フェブキソスタット（Febuxostat）

化学名

2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid

分子式

$C_{16}H_{16}N_2O_3S$

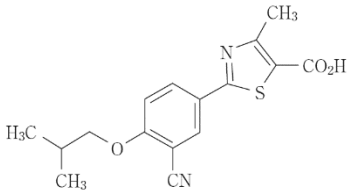
分子量

316.37

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。

化学構造式



融点

約 209℃（分解）

21. 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。

22. 包装

〈フェブリク錠 10mg〉
PTP: 100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
瓶　: 500 錠（プラスチック製瓶入り）
〈フェブリク錠 20mg〉
PTP: 100 錠（10 錠×10）、500 錠（10 錠×50）
瓶　: 500 錠（プラスチック製瓶入り）
〈フェブリク錠 40mg〉
PTP: 100 錠（10 錠×10）

23. 主要文献

1） 社内報告: 生殖発生毒性（ラット）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.6）
2） Lehtisalo M, et al. : Clin Transl Sci. 2020; 13(6): 1236-43.
3） 社内報告: がん原性（マウス、ラット）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.5）
4） 社内報告: 血漿中濃度及び排泄（健康成人、単回）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.1）
5） 社内報告: 血漿中濃度（健康成人、単回）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.5）
6） 社内報告: 血漿中濃度（健康成人、反復）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.8）
7） 社内報告: 血漿中濃度（高尿酸血症患者、反復）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.31）

8）　社内報告: 母集団薬物動態解析（健康成人、腎機能低下患者及び小児高尿酸血症患者）. 2023.（●年●月●日承認、審査報告書）
9）　Mukoyoshi M, et al.: Xenobiotica. 2008; 38（5）: 496-510.
10）Grabowski BA, et al.: J Clin Pharmacol. 2011; 51（2）: 189-201.
11）社内報告: 代謝（ヒト）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.1）
12）社内報告: 血漿中濃度（腎機能低下患者、反復）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.13）
13）Mayer MD, et al.: Am J Ther. 2005; 12（1）: 22-34.
14）Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46（1）:88-102.
15）Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48（9）:1014-24.
16）Khosravan R, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2008; 65（3）: 355-63.
17）社内報告: 薬物相互作用（コルヒチン）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.18、2.7.6.19）
18）Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46（8）855-66.
19）社内報告: 薬物相互作用（デシプラミン）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.16）
20）社内報告: 薬物相互作用（ワルファリン）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.23、2.7.6.24）
21）Grabowski BA, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2010; 70（1）: 57-64.
22）社内報告: 薬物相互作用（テオフィリン）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.25）
23）社内報告: 薬物相互作用（ロシグリタゾン）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.26）
24）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.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.33）
25）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.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.35a）
26）社内報告: 長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者）.2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.40）
27）社内報告. 国内第Ⅱ相試験（痛風を含む高尿酸血症の小児患者）.2023.（●年●月●日承認、CTD2.7.6.8）
28）社内報告. 国内第Ⅱ相継続投与試験（痛風を含む高尿酸血症の小児患者）.2023.（●年●月●日承認、CTD2.7.6.9）
29）Tamura K, et al.: Int J Clin Oncol. 2016; 21（5）:996-1003.
30）Takano Y, et al.: Life Sci. 2005; 76（16）:1835-47.
31）社内報告: 血中及び尿中尿酸低下作用（ラット）. 2010.（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ
〒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

26. 製造販売業者等

26.1 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（案）及びその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

小児での効能・効果（案）を以下のとおり設定した。

痛風、高尿酸血症

1.8.2.1.2 効能・効果（案）の設定根拠

フェブリク錠 10 mg、同 20 mg 及び同 40 mg（以下、本剤）は、帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）が創製したキサンチンオキシダーゼ阻害薬であるフェブキソスタットを有効成分として含有する製剤であり、本邦においては、既に成人に対して、2011 年 1 月 21 日に「痛風、高尿酸血症」、2016 年 5 月 23 日に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」を効能・効果として承認を取得している。

本承認申請は、本剤の「痛風、高尿酸血症」の効能・効果に対して小児の用法・用量を追加するための製造販売承認事項一部変更承認申請である。国内で実施した第 II 相臨床試験である TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、小児における痛風、高尿酸血症への有効性及び安全性が確認できたことから、効能・効果を成人と同様に設定することができると考えた。

以下に、効能・効果（案）の設定根拠となった試験成績を記載する。

TMX-67HK-201 試験は、痛風を含む高尿酸血症の小児患者に本剤を 34 週間反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討する非盲検、非対照、多施設共同、第 II 相試験であった。登録前検査時の年齢が 6 歳以上、18 歳以下で、登録前検査時の血清尿酸値が ⅰ）痛風患者の場合、7.0 mg/dL 超、 ⅱ）腎障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、又はメタボリックシンドロームの合併症を有する無症候性高尿酸血症患者の場合、8.0 mg/dL 以上、ⅲ）合併症を有さない無症候性高尿酸血症患者の場合、9.0 mg/dL 以上に該当する患者を組み入れた。登録前検査時の体重ごとに投与量を設定した。投与開始後 6 週まで低用量、7 週～14 週では中用量とし、15 週～22 週及び 23 週～34 週では、それぞれ 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量した。

TMX-67HK-202 試験は TMX-67HK-201 試験の継続投与試験であり、TMX-67HK-201 試験に参加し 34 週間の投与・観察を完了した被験者を対象とした。TMX-67HK-201 試験の最終用量の本剤を継続して 18 週間反復経口投与した（図 1.8-1）。

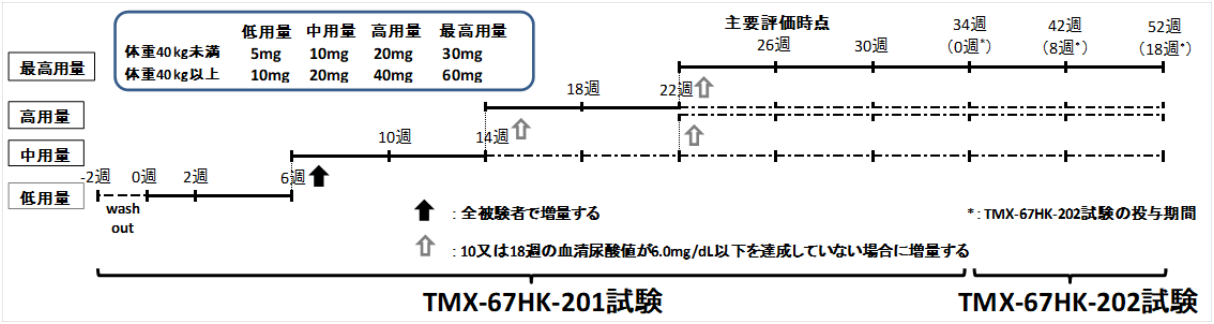


図 1.8-1　TMX-67HK-201/202 試験の TMX-67 の投与量及び漸増方法

TMX-67HK-201 試験には 30 名（体重 40 kg 未満 10 名、体重 40 kg 以上 20 名）が登録され、全ての被験者に治験薬が投与された。有効性の主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、最大の解析対象集団（全体で 30 名）を対象とした主要解析［欠測値を last observation carried forward（LOCF）法で補完］で 63.3%（43.9%～80.1%）であり、95%信頼区間の下限があらかじめ設定した閾値達成割合（30%）を上回った［2.7.3.2.1.1.4 項］。体重別の達成割合は各体重のカテゴリーで同様であった。副次評価項目の結果も勘案し、総合的に痛風を含む高尿酸血症の日本人小児患者での有効性が認められたと考える。

TMX-67HK-202 試験の結果、TMX-67HK-201 試験で低下した血清尿酸値は投与開始後 52 週まで維持され、本剤の血清尿酸値低下作用の持続が示された［2.7.3.2.1.2.4 項］。各体重カテゴリーでも全体と同様の結果が得られた。

また、TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、小児特有の新たな安全性上の懸念は認められず、52 週間投与したときの忍容性は良好であった［2.5.5.9 項］。

以上より、小児における効能・効果（案）は、成人で承認された効能・効果と同一の「痛風、高尿酸血症」と設定した。

1.8.2.1.3　効能又は効果に関連する注意（案）

現行の添付文書の記載内容と同様とした。

5．効能又は効果に関連する注意 〈痛風、高尿酸血症〉 5.1 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。

1.8.2.1.4　効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

小児の高尿酸血症・痛風の治療目標値及び高尿酸血症・痛風の治療方針を体系的にまとめたガイドライン等は現状では存在しないが、小児と成人における高尿酸血症・痛風の病態に大きな違いはなく、治療の目的は痛風（痛風関節炎や痛風結節）を防ぐことである。したがって、小児でも「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」における成人での治療目標及び治療方針を参

考に治療を行うことが適切であると考え、効能又は効果に関連する注意（案）は現行の添付文書の記載と同様とした。

1.8.2.2　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.2.1　用法・用量（案）

小児の痛風、高尿酸血症での用法・用量（案）を以下のとおり設定した。

〈痛風、高尿酸血症〉

成人

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。

小児

通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。

体重 40kg 未満：通常、1 日 5mg 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 20mg 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 30mg とする。

体重 40kg 以上：通常、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。

（下線部：変更箇所）

1.8.2.2.2　用法・用量（案）の設定根拠

小児では体重に応じた用量を設定し、体重 40 kg 未満は成人用量の半量、体重 40 kg 以上は成人用量と同量とすることとした。また、用法は成人と同様とした。設定根拠を以下に示す。

1.8.2.2.2.1　体重別の用量の設定及び投与回数

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（TMX-67-ヤ*、フ*及びカ*試験）のデータを併合した母集団薬物動態解析［5.3.3.5-1　PPK 解析報告書　[redacted]-TMX-001］でのシミュレーションの結果、体重 40 kg 未満の小児には成人用量の半量を投与、体重 40 kg 以上の小児には成人と同一の用量を投与という条件で、成人の薬物動態データと類似した薬物動態を示すと考えられた。この結果に基づき、TMX-67HK-201 及び 202 試験では体重 40 kg 未満で 5、10、20、及び 30 mg、体重 40 kg 以上で 10、20、40、及び 60 mg と、2 つの体重カテゴリーに対して異なる用量を設定した。また、成人における投与回数が 1 日 1 回であることから、TMX-67HK-201 及び 202 試験では成人と同様に 1 日 1 回投与とした。

*新薬承認情報提供時に置き換え

TMX-67HK-201 試験の結果、主要評価項目である投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、最大の解析対象集団（全体で 30 名）を対象とした主要解析［欠測値を LOCF 法で補完］で 63.3%（43.9%～80.1%）であり、95%信頼区間の下限が閾値達成割合として設定した 30%を上回った。体重別の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（95%信頼区間）は、体重 40 kg 未満の被験者（10 名）で 60.0%（26.2%～87.8%）、体重 40 kg 以上の被験者（20 名）で 65.0%（40.8%～84.6%）であり、各体重のカテゴリーで同様の達成割合であった［2.7.3.2.1.1.4 項］。TMX-67HK-202 試験の結果、TMX-67HK-201 試験で低下した血清尿酸値は TMX-67HK-202 試験の投与開始後 52 週まで維持され、各体重カテゴリーでも全体と同様の結果が得られた［2.7.3.2.1.2.4 項］。また、TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、小児特有の新たな安全性上の懸念は認められず、忍容性は良好であり、有害事象の発現割合に体重別で特筆すべき差は認められなかった。副作用は体重 40 kg 以上の被験者にのみ発現したが、発現した被験者の体重は 41.4 kg～94.3 kg と幅があり、特定の傾向は認められなかった［2.5.5.4 項］。また、TMX-67HK-201 及び 202 試験、TMX-67-ヤ*、フ*、及びカ*試験、並びに成人の腎機能低下患者を対象とした国内第 I 相試験（TMX-67-ウ*試験）の計 6 試験のデータを併合した PPK 解析［5.3.3.5-3　PPK 解析報告書 [redacted]-TMX-003］を実施した。その結果、本承認申請で予定している小児患者の維持量（体重 40 kg 未満：20 mg、体重 40 kg 以上：40 mg）において、体重 20～40 kg の小児患者に本剤 20 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の 90%予測区間は、体重 40～120 kg の小児患者及び成人集団に本剤 40 mg を同用法にて投与したときの定常状態での曝露量の 90%予測区間におおむね含まれることが示された。維持量での曝露量と体重の関係性は、本承認申請で予定している小児患者の他の用量（体重 40 kg 未満では 5、10、30 mg、体重 40 kg 以上では 10、20、60 mg）でも同様であった［2.7.2.3.1.5.2 項］。

以上より、体重 40 kg を境とした体重カテゴリー別に本剤の用量を設定し、1 日 1 回の投与とすることは妥当であると考えた。

1.8.2.2.2.2　初期用量及び増量法

成人の痛風・高尿酸血症患者に対する尿酸降下薬による治療初期では、急激に血中尿酸値を低下させた場合、痛風関節炎が多く発現することが一般的に知られている。「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版」では尿酸降下薬を少量で開始し、徐々に用量を増加することが推奨されている。本剤でも、成人の痛風、高尿酸血症に対する用法・用量に「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。」と記載している。小児でも成人と同様のリスクがあり漸増する用法・用量が推奨されると考えた。TMX-67HK-201 試験では初期用量（1 日用量）を低用量（体重 40 kg 未満：5 mg、体重 40 kg 以上：10 mg）とし、投与開始後 7 週から 14 週では中用量（体重 40 kg 未満：10 mg、体重 40 kg 以上：20 mg）を投与した。投与開始後 10 週及び 18 週の血清尿酸値から用量の増量要否を判断し、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、それぞれ投与開始後 15 週及び 23 週より順次、高用量（体重 40 kg 未満：20 mg、体重 40 kg 以上：40 mg）、最高用量（体重 40 kg 未満：30 mg、体重 40 kg 以上：60 mg）へ増量した。その結果、血清尿酸値は用量の増加とともに経時的に低下し、治療目標値である 6.0 mg/dL 以下に維持できたことに加え

［2.7.3.2.1.1.4 項］、痛風関節炎の発現は認められず忍容性は良好であったことから［2.5.5.4.1 項］、TMX-67HK-201 試験で設定した初期用量及び増量法は小児の痛風、高尿酸血症に対する用法・用量として適切であると考えた。したがって、初期用量は体重 40 kg 未満で 5 mg、体重 40 kg 以上で 10 mg とし、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ことを用法・用量案として設定した。

1.8.2.2.2.3 維持量

TMX-67HK-201 試験の結果、投与開始後 26 週で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した被験者の割合を表 1.8-1 に示す。最終用量が中用量であった被験者のうち、7/10 名（最終用量が中用量までの被験者で 7/11 名）が投与開始後 26 週で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成したものの、最終用量が中用量までであった被験者は試験全体の 3 割程度（11/30 名）に過ぎず、6 割以上（19/30 名）の被験者が高用量又は最高用量への増量を必要とした。そのため、中用量は維持量としては不十分と考えた。

最終用量が高用量であった被験者のうち、9/13 名（最終用量が高用量までの被験者で 16/24 名）が投与開始後 26 週で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した。また、最高用量への増量を必要とした被験者は試験全体の 2 割（6/30 名）と少数であった。

体重別でも、高用量又は最高用量への増量を必要とした被験者は、体重 40 kg 未満で 6/10 名、体重 40 kg 以上で 13/20 名と、いずれの体重カテゴリーでも 6 割以上に達した。最終用量が高用量であった被験者のうち、体重 40 kg 未満で 3/4 名（最終用量が高用量までの被験者で 5/8 名）、体重 40 kg 以上で 6/9 名（最終用量が高用量までの被験者で 11/16 名）が投与開始後 26 週で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した。また、最高用量を投与した被験者の割合は体重 40 kg 未満で 2/10 名、体重 40 kg 以上で 4/20 名と、いずれの体重カテゴリーでも 2 割であり、全体と同様の結果であった。

表 1.8-1　TMX-67HK-201 試験の投与開始後 26 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成割合（最終用量別）

	全体 (N=30)	40kg 未満 (N=10)	40kg 以上 (N=20)
合計	63.3% (19/30)	60.0% (6/10)	65.0% (13/20)
最終用量			
低用量 (N=1)	0.0% (0/1)	0	0.0% (0/1)
中用量 (N=10)	70.0% (7/10)	50.0% (2/4)	83.3% (5/6)
高用量 (N=13)	69.2% (9/13)	75.0% (3/4)	66.7% (6/9)
最高用量 (N=6)	50.0% (3/6)	50.0% (1/2)	50.0% (2/4)

欠測値は LOCF 法を用いて補完．解析対象集団は FAS.

TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、最終用量が高用量の被験者での血清尿酸値の平均値は、投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して 6.0 mg/dL 以下で維持された［2.7.3.2.1.2.4 項］。

また、高用量を投与された被験者で安全性上の懸念が認められなかった［2.5.5.4 項］。したがって、本剤の維持量は TMX-67HK-201 及び 202 試験の高用量とすることが妥当と考え、体重 40 kg 未満で 20 mg、体重 40 kg 以上で 40 mg とした。

1.8.2.2.2.4　最大投与量

TMX-67HK-201 試験では、投与開始後 18 週で、高用量で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成しなかった被験者 6/30 名のうち 3/6 名が投与開始後 26 週に最高用量への増量によって血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下を達成した。また達成しなかった残りの 3/6 名の被験者も 26 週の血清尿酸値は 6.1～6.6 mg/dL と 6.0 mg/dL に近い値まで低下し、最高用量への増量の有用性が示された［2.7.3.2.1.1.4 項］。TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、採血時間の違いはあるものの、最終用量が最高用量の被験者でも、血清尿酸値の平均値は投与開始後 26 週以降 52 週まで継続して 6.0 mg/dL 以下で維持された［2.7.3.2.1.2.4 項］。

最高用量を投与された被験者で安全性上の懸念は認められず、また成人の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした臨床試験でも用量依存的に発現する有害事象は認められていない［2.5.5.4 項］。また、小児患者及び成人集団のデータを併合した PPK 解析の結果、本承認申請で予定している小児患者の最大投与量（体重 40 kg 未満：30 mg、体重 40 kg 以上：60 mg）において、本剤の定常状態での曝露量（$C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$）の推定値の最大値は、体重 40 kg 未満及び体重 40 kg 以上のいずれの小児患者でも、成人集団で忍容性が確認されている曝露量の実績の範囲内であった［2.7.2.3.1.4 項］。したがって、本剤の最大投与量は TMX-67HK-201 及び 202 試験の最高用量とすることが妥当と判断し、体重 40 kg 未満で 30 mg、体重 40 kg 以上で 60 mg とした。

1.8.2.2.3　　用法及び用量に関連する注意（案）

小児の痛風、高尿酸血症での用法及び用量に関連する注意（案）を以下のとおり設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈痛風、高尿酸血症〉

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

7.2 小児：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、本剤の投与は体重に応じて 5mg（40kg 未満）又は 10mg（40kg 以上）1 日 1 回から開始し、投与開始から 6 週間以降に 10mg（40kg 未満）又は 20mg（40kg 以上）1 日 1 回、投与開始から 14 週間以降に 20mg（40kg 未満）又は 40mg（40kg 以上）1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。［8.4、17.1.4 参照］

（下線部：変更箇所）

1.8.2.2.4　　用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

1.8.2.2.2.2 項で述べたとおり、成人の痛風・高尿酸血症患者に対する尿酸降下薬による治療初期に急激に血中尿酸値を低下させることにより痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあり、尿酸降下薬は、少量で開始し徐々に用量を増加することが推奨される。本剤でも成人の痛風、高尿酸血症では用法・用量に関連する注意に「尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は 10mg1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20mg1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40mg1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。」と記載し注意喚起している。

小児でも成人と同様に、少量で投与を開始し徐々に増量するよう注意喚起が必要と考えた。TMX-67HK-201 及び 202 試験の結果、痛風関節炎の発現は認められず忍容性は良好であったことから、投与開始後 6 週までは低用量、7 週～14 週までは中用量とし、15 週～22 週及び 23 週～34 週では、それぞれ 10 週及び 18 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下を達成していない場合に、順次、高用量、最高用量へ増量する TMX-67HK-201 試験の投与方法（図 1.8-1 参照）を参考に、実臨床でも漸増法により投与することが適切と考えた。成人の痛風、高尿酸血症の用法及び用量に関連する注意の記載に合わせ、小児に対する用法及び用量に関連する注意（案）として「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、本剤の投与は体重に応じて 5mg（40kg 未満）又は 10mg（40kg 以上）1 日 1 回から開始し、投与開始から 6 週間以降に 10mg（40kg 未満）又は 20mg（40kg 以上）1 日 1 回、投与開始から 14 週間以降に 20mg（40kg 未満）又は 40mg（40kg 以上）1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。」を設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

フェブリク錠 10 mg、20 mg 及び 40 mg の添付文書（2023 年 1 月改訂：第 4 版）より変更する部分を下線で示し、その設定根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
2. **禁忌（次の患者には投与しないこと）** 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 メルカプトプリン水和物又はアザチオプリンを投与中の患者［10.1 参照］	2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。
5. **効能又は効果に関連する注意** **〈痛風、高尿酸血症〉** 5.1 本剤の適用にあたっては、最新の治療指針等を参考に、薬物治療が必要とされる患者を対象とすること。 **〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉** 5.2 本剤の適用にあたっては、腫瘍崩壊症候群の発症リスクを考慮して適応患者を選択すること。 5.3 本剤は既に生成された尿酸を分解する作用はないため、血中尿酸値を急速に低下させる効果は期待できない。 5.4 がん化学療法後に発症した高尿酸血症に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。	2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
7. 用法及び用量に関連する注意 〈痛風、高尿酸血症〉 7.1 成人：尿酸降下薬による治療初期には、血中尿酸値の急激な低下により痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることがあるので、本剤の投与は10mg1日1回から開始し、投与開始から2週間以降に20mg1日1回、投与開始から6週間以降に40mg1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。［8.4、17.1.1-17.1.3参照］ 7.2 小児：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、本剤の投与は体重に応じて5mg（40kg未満）又は10mg（40kg以上）1日1回から開始し、投与開始から6週間以降に10mg（40kg未満）又は20mg（40kg以上）1日1回、投与開始から14週間以降に20mg（40kg未満）又は40mg（40kg以上）1日1回投与とするなど、徐々に増量すること。なお、増量後は経過を十分に観察すること。［8.4、17.1.4参照］ 〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉 7.3 本剤は、がん化学療法開始1～2日前から投与を開始すること。 7.4 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。	7.1項 本項は成人の痛風、高尿酸血症を想定して設定していることから、「成人：」を追記した。 7.2項 CTD1.8.2.2.4「用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠」参照 7.3項、7.4項 2023年1月改訂（第4版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
8. 重要な基本的注意 **〈効能共通〉** 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1 参照］ 8.2 本剤投与中は甲状腺関連の所見の有無を確認し、異常が認められた場合には甲状腺機能関連の検査を実施すること。 8.3 心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること。［15.1 参照］ **〈痛風、高尿酸血症〉** 8.4 本剤は尿酸降下薬であり、痛風関節炎（痛風発作）発現時に血中尿酸値を低下させると痛風関節炎（痛風発作）を増悪させるおそれがある。本剤投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合は、症状がおさまるまで、本剤の投与を開始しないこと。 また、本剤投与中に痛風関節炎（痛風発作）が発現した場合には、本剤の用量を変更することなく投与を継続し、症状によりコルヒチン、非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド等を併用すること。［7.1、7.2 参照］	8.4 項 7.2 項の追記に伴い 7.2 項への参照を追記。 8.4 項以外は 2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重度の腎機能障害患者** 重度の腎機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.1 参照］ **9.3 肝機能障害患者** 肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］ **9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で本剤が乳汁中に移行することが報告されている。また、動物実験（ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験）の 12mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 11.1 倍）以上で出生児の腎臓にキサンチンと推定される結晶沈着あるいは結石、48mg/kg/日（60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 39.3 倍）で離乳率の低下、体重低値などの発育抑制、甲状腺の大型化及び甲状腺重量増加の傾向が認められている[1)]。 **9.7 小児等** 成長に伴う血中尿酸値の変動を考慮し、定期的に用量調節の必要性を検討すること。低出生体重児、新生児、乳児、幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	9.7 項 血中尿酸値は成長に伴い変動することから、小児では定期的に用量調節の検討が必要と考え設定した。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性及び有効性を評価する臨床試験は実施していないことから設定した。 9.7 項以外は 2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
10. 相互作用 10.1 併用禁忌（併用しないこと） 10.2 併用注意（併用に注意すること）	2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビダラビン	幻覚、振戦、神経障害等のビダラビンの副作用を増強する可能性がある。	ビダラビンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、ビダラビンの代謝を抑制し、作用を増強させることがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ジダノシン	ジダノシンの血中濃度が上昇する可能性がある。 本剤と併用する場合は、ジダノシンの投与量に注意すること。	ジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼの阻害により、健康成人及び HIV 患者においてジダノシンの C_{max} 及び AUC が上昇することがアロプリノール（類薬）で知られている。本剤もキサンチンオキシダーゼ阻害作用をもつことから、同様の可能性がある。
ロスバスタチン	ロスバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤が BCRP を阻害することにより、ロスバスタチンの AUC が約 1.9 倍、C_{max} が約 2.1 倍上昇したとの報告がある[2)]。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（頻度不明）

AST、ALT 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［8.1 参照］

11.1.2 過敏症（頻度不明）

全身性皮疹、発疹などの過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数減少</td><td>血小板数減少、貧血</td></tr>
<tr><td>内分泌系</td><td></td><td>TSH 増加</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>手足のしびれ感、浮動性めまい、傾眠</td><td>頭痛、味覚異常</td></tr>
<tr><td>心臓</td><td></td><td>心電図異常</td><td>動悸</td></tr>
<tr><td>胃腸</td><td></td><td>下痢、腹部不快感、悪心、腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>肝・胆道系</td><td>肝機能検査値異常（AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹、そう痒症、紅斑</td><td>蕁麻疹、脱毛</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td>関節痛</td><td>四肢痛、四肢不快感、CK 増加、筋肉痛</td><td></td></tr>
<tr><td>腎及び尿路</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><td>尿量減少</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>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</td><td>浮腫</td></tr>
</table>

</td><td>

11.1 項

TMX-67HK-201/202 試験では重篤な副作用の発現を認めず、11.1 項に相当する副作用の発現はなかったため、2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

11.2 項

副作用の発現頻度は、「痛風、高尿酸血症（成人）」及び「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の有効性及び安全性の検討を目的とした国内臨床試験に、TMX-67HK-201/202 試験を統合した結果より算出した。11.2 項への副作用の追加や頻度の変更を検討したが、2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書の記載を変更する必要はなかった。

</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

</td><td>

2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
15. その他の注意 **15.1 臨床使用に基づく情報** 海外で実施された心血管疾患を有する痛風患者を対象とした二重盲検非劣性試験において、主要評価項目（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、不安定狭心症に対する緊急血行再建術の複合エンドポイント）についてはアロプリノール群に対しフェブキソスタット群で非劣性が示されたものの、副次評価項目のうち心血管死の発現割合はフェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ 4.3%（134/3,098 例）、3.2%（100/3,092 例）でありフェブキソスタット群で高かった（ハザード比［95%信頼区間］：1.34［1.03, 1.73］）。心血管死の中では両群ともに心突然死が最も多かった（フェブキソスタット群 2.7%（83/3,098 例）、アロプリノール群 1.8%（56/3,092 例））。また、全死亡の発現割合についても、フェブキソスタット群及びアロプリノール群でそれぞれ 7.8%（243/3,098 例）、6.4%（199/3,092 例）でありフェブキソスタット群で高かった（ハザード比［95%信頼区間］：1.22［1.01, 1.47］）。［8.3 参照］ **15.2 非臨床試験に基づく情報** げっ歯類を用いた 104 週間投与によるがん原性試験において、最高用量群（ラット 24mg/kg/日［60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 25（雄）及び 26（雌）倍］、マウス 18.75mg/kg/日［60mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約 4（雄）及び 12（雌）倍］）の膀胱にキサンチンと推定される結晶沈着・結石が認められ、マウスの 18.75mg/kg/日（雌）及びラットの 24mg/kg/日（雄）に膀胱腫瘍（移行上皮乳頭腫及び移行上皮癌）の発生頻度の増加が認められた。マウスでは膀胱にキサンチン結晶・結石が生成しない条件下で、膀胱移行上皮の過形成は認められなかった。げっ歯類では、結晶・結石などによる機械的刺激が長時間持続することにより、膀胱粘膜の腫瘍性変化が誘発されるとの報告がある。また、臨床試験において、キサンチン結晶・結石を疑わせる尿沈渣所見はなかった[3)]。	2023 年 1 月改訂（第 4 版）添付文書から変更なし。

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

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

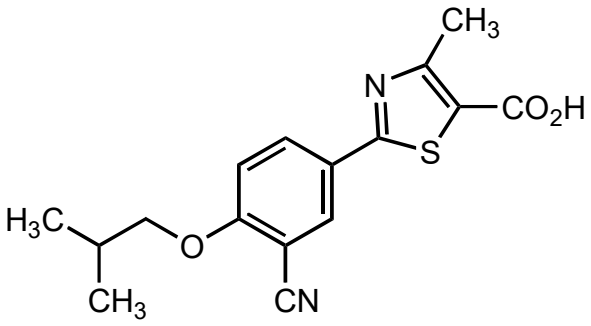
1.9 一般的名称に係る文書

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）フェブキソスタット
（英 名）Febuxostat

化学構造式：



化学式 ：$C_{16}H_{16}N_2O_3S$
分子量 ：316.37

1.9.2 INN

フェブキソスタットは、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

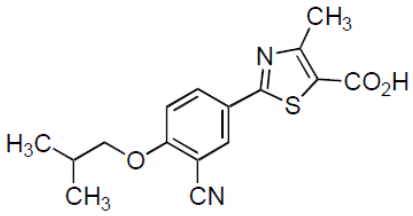
製造販売承認事項一部変更承認申請

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	1. 痛風、高尿酸血症 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症
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。
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、骨髄検査、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。
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の変化が認められた他、尿沈渣中に球状顆粒・花弁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、骨髄検査、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。

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
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、骨髄検査、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

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	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 β_2 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）		

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症

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

[redacted]株式会社（原体：製造）
[redacted]（原体：製造）
[redacted]株式会社（原体：製造）
帝人ファーマ株式会社（製剤：製造）
[redacted]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）

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td></td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td></td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1. 痛風、高尿酸血症
成人
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。
小児
通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を 1 日 1 回経口投与する。
体重 40kg 未満：通常、1 日 5mg 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 20mg 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 30mg とする。
体重 40kg 以上：通常、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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>1. 痛風、高尿酸血症
成人
<table>
<tr><td colspan="4">副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：228 例/1027 例=22.2%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>12 例（1.2）</td><td>肝機能検査値異常</td><td>36 例（3.5）</td></tr>
<tr><td>四肢不快感</td><td>9 例（0.9）</td><td>TSH 増加</td><td>9 例（0.9）</td></tr>
<tr><td>四肢痛</td><td>9 例（0.9）</td><td>尿中 β_2 ミクログロブリン増加</td><td>8 例（0.8）</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>8 例（0.8）</td><td>CK（CPK）増加</td><td>5 例（0.5）</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>5 例（0.5）</td><td></td><td></td></tr>
</table>

小児
<table>
<tr><td colspan="4">副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：5 例/30 例=16.7%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>例数（%）</td><td>臨床検査異常の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>甲状腺機能亢進症</td><td>1 例（3.3）</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例（3.3）</td></tr>
<tr><td>高トリグリセリド血症</td><td>1 例（3.3）</td><td>心電図異常</td><td>1 例（3.3）</td></tr>
<tr><td>関節痛</td><td>1 例（3.3）</td><td></td><td></td></tr>
</table>

2. がん化学療法に伴う高尿酸血症
<table>
<tr><td colspan="2">副作用発現率（臨床検査値異常を含む）：1 例/49 例=2.0%</td></tr>
<tr><td>臨床検査異常の種類</td><td>例数（%）</td></tr>
<tr><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例（2.0）</td></tr>
<tr><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>1 例（2.0）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

会社	[redacted]株式会社（原体：製造） [redacted]（原体：製造） [redacted]株式会社（原体：製造） [redacted]（原体：製造） 帝人ファーマ株式会社（製剤：製造） [redacted]株式会社（製剤：製造）

（下線部：追加・変更箇所）

フェブリク錠 10 mg
フェブリク錠 20 mg
フェブリク錠 40 mg

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

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.1　第3部（モジュール3）　目次					
3.2.　データ又は報告書					

3.2.S 原薬

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.S	帝人ファーマ 株式会社	原薬（フェブキソスタット）	該当なし		

3.2.P 製剤

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.1 製剤及び処方（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.1.1	帝人ファーマ 株式会社	処方（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.2.1	帝人ファーマ 株式会社	製剤成分（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	帝人ファーマ 株式会社	製剤（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	帝人ファーマ 株式会社	製造工程の開発の経緯（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	帝人ファーマ 株式会社	容器及び施栓系（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.2.5	帝人ファーマ 株式会社	微生物学的観点からみた特徴（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		
3.2.P.2.6	帝人ファーマ 株式会社	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		
3.2.P.3 製造（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.3.1	帝人ファーマ 株式会社	製造者（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	帝人ファーマ 株式会社	製造処方（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	帝人ファーマ 株式会社	製造工程及びプロセス・コントロール（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤 ）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	帝人ファーマ 株式会社	重要工程及び重要中間体の管理（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	帝人ファーマ 株式会社	プロセスバリデーション／プロセス評価（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.4	帝人ファーマ 株式会社	標準品又は標準物質（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		
3.2.P.5 製剤の管理（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.5.1	帝人ファーマ 株式会社	規格及び試験方法（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	帝人ファーマ 株式会社	試験方法（分析方法）（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.P.5.3	帝人ファーマ 株式会社	試験方法（分析方法）のバリデーション（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		
3.2.P.5.4	帝人ファーマ 株式会社	ロット分析（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	帝人ファーマ 株式会社	不純物の特性（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	帝人ファーマ 株式会社	規格及び試験方法の妥当性（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.6	帝人ファーマ 株式会社	標準品又は標準物質（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		
3.2.P.7 容器及び施栓系（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.7	帝人ファーマ 株式会社	容器及び施栓系（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		
3.2.P.8 安定性（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）					
3.2.P.8.1	帝人ファーマ 株式会社	安定性のまとめ及び結論（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	帝人ファーマ 株式会社	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	帝人ファーマ 株式会社	安定性データ（フェブリク錠10 mg、20 mg及び40 mg、錠剤）	該当なし		

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別

3.2.A その他

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.A	帝人ファーマ 株式会社	その他	該当なし		

3.2.R 各局の要求資料

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.2.R	帝人ファーマ 株式会社	各極の要求資料	該当なし		

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
3.3	帝人ファーマ 株式会社	参考文献	該当なし		

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

4.2.2 薬物動態試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1-1	[redacted]	Validation of the bioanalytical method for determination of febuxostat in rat serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[redacted]	Long-term stability of febuxostat in rat serum by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

CTD No.- 資料番号	著者	表 題	実施期間	実施場所 （国内／海外）	掲載誌・その他	評価／ 参考の別
4.2.3.5　生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4-1	[redacted]	Febuxostat: Preliminary Juvenile Toxicity Study in the CD Rat by a Four-Week Repeated Oral (Gavage) Administration (Dose Range-Finding Study)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価
4.2.3.5.4-2	[redacted]	Febuxostat: Neonatal Toxicity Study in the CD Rat by Oral (Gavage) Administration followed by 6 Weeks Recovery Period	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	海外	社内資料	評価

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

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	電子データの提出有無
5.2 全臨床試験一覧表								
5.2	－	－	全臨床試験一覧表	－	－	社内資料	－	無
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1　生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
5.3.1.1-1	TMX-67-ヤ*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 最終製剤の臨床薬物動態（単回経口投与）試験及び食事の影響試験（第I相臨床試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-1	NB18051V	[redacted]	Validation of a bioanalytical method for the determination of febuxostat in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	NB11077V	[redacted]	Validation of the bioanalytical method for determination of febuxostat in human plasma by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	無

*新薬承認情報提供時に置き換え

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	電子データの提出有無
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書								
5.3.3.1　健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-1	TMX-67-フ*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 健康成人男性に対する安全性と薬物動態を検討するプラセボ対照・二重盲検　単回経口投与試験（第I相臨床試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.1-2	TMX-67-カ*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 健康成人男性に対する安全性と薬物動態を検討するプラセボ対照・二重盲検　反復経口投与試験（第I相臨床試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.3　内因性要因を検討した PK **試験報告書**								
5.3.3.3-1	TMX-67-ウ*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 腎機能低下患者における薬物動態試験（反復経口投与試験）（第I相臨床試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.3.5　ポピュレーション PK 試験報告書								
5.3.3.5-1	[redacted]-TMX-001	[redacted]	健康成人男性を対象とした第I相試験（治験実施計画書番号：TMX-67-ヤ*、TMX-67-フ*、TMX-67-カ*）におけるTMX-67の母集団薬物動態解析業務	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.5-2	[redacted]-TMX-002	[redacted]	痛風を含む高尿酸血症の小児患者、健康成人及び成人腎機能低下患者におけるTMX-67の母集団薬物動態解析業務-(1)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有
5.3.3.5-3	[redacted]-TMX-003	[redacted]	痛風を含む高尿酸血症の小児患者、健康成人及び成人腎機能低下患者におけるTMX-67の母集団薬物動態解析業務-(2)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有

*新薬承認情報提供時に置き換え

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	電子データの提出有無
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-67-ロ*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 アロプリノール対照二重盲検比較試験（第III相臨床試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.1-2	TMX-67-ノ*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67 プラセボ対照二重盲検比較試験（第III相臨床試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.1-3	TMX-67-ト*	帝人ファーマ株式会社	TMX-67の痛風を含む高尿酸血症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検用量反応比較検証試験（第II相試験）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-1	TMX-67HK-201	帝人ファーマ株式会社	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象にTMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	TMX-67HK-202	帝人ファーマ株式会社	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象にTMX-67を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）	2019年9月11日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-1	—	帝人ファーマ株式会社	統計解析報告書CTD用解析（安全性）	—	国内	社内資料	参考	無
5.3.5.3-2	—	帝人ファーマ株式会社	統計解析報告書CTD用解析（有効性）	—	国内	社内資料	参考	無

*新薬承認情報提供時に置き換え

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	電子データの提出有無
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	再審査資料概要 フェブリク®錠10 mg、20 mg、40 mg （再審査期間：2011年1月21日～2021年1月20日）	—	—	社内資料	参考	無
5.3.6-2	—	帝人ファーマ株式会社	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER) （期間：2020年4月21日～2021年4月20日）	—	—	社内資料	参考	無
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1	—	帝人ファーマ株式会社	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象にTMX-67 を反復経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験	—	国内	社内資料	評価	無
5.3.7.2	—	帝人ファーマ株式会社	痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象にTMX-67を反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する非盲検、非対照、多施設共同試験（継続投与試験）	—	国内	社内資料	評価	無

5.4　参考文献

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-1	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3版.	診断と治療社; 2018.
5.4-2	Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, et al.	Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study.	Ann Rheum Dis. 2015;74(5):908-11.
5.4-3	Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T.	A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout.	Adv Ther. 2015;32(1):31-41.
5.4-4	Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO.	Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study.	Am J Med. 1987;82(3):421-6.
5.4-5	Lin KC, Lin HY, Chou P.	The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study.	J Rheumatol. 2000;27(6):1501-5.
5.4-6	Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N.	A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy.	Arthritis Rheum. 2004;51(3):321-5.
5.4-7	久保田優.	小児の高尿酸血症：その臨床的意義の考察.	痛風と核酸代謝. 2013;37(1):1-7.
5.4-8	Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, et al.	Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	BMC Pediatr. 2020;20(1):481.
5.4-9	Honda M, Horiuchi H, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, et al.	Urate-lowering therapy for gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: a cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	BMC Pediatr. 2021;21(1):581.
5.4-10	帝人ファーマ株式会社.	解析結果報告書 小児の痛風・高尿酸血症患者における尿酸降下薬の治療実態に関するデータベース調査.	2022（社内資料）
5.4-11	加藤玲奈, 久保田優, 東山幸恵, 永井亜矢子.	小児期および思春期に発症した痛風に関する全国調査.	痛風と核酸代謝. 2014;38(1):43-8.

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-12	八重樫幸典, 西田淳, 江原茂, 佐藤孝, 小山耕太郎, 嶋村正.	腫瘍様の画像所見を呈した痛風の小児例.	日本整形外科学会雑誌. 2011;85(6):S960.
5.4-13	日本先天代謝異常学会編集.	新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019.	診断と治療社; 2019.
5.4-14	山本徹也.	未成年者における高尿酸血症・痛風の患者教育.	高尿酸血症と痛風. 2007;15(1):66-8.
5.4-15	菊池透.	高尿酸血症の病態，疫学と管理.	小児科. 2016;57(10):1229-32.
5.4-16	折山恭子, 高木信明, 高本光次郎, 日笠真一, 柴野貴之, 前川講平, ほか.	小児に対するフェブキソスタットの有用性及び有効性の検討.	第49回日本小児腎臓病学会学術集会OR36-5. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2014;27(1):201.
5.4-17	赤木晋介, 加納沙代子, 長尾由佳, 高柳和伸.	当院の小児に対するフェブキソスタットの処方状況調査.	第18回日本医薬品情報学会総会・学術大会 P-72 講演要旨集. 2015;18:141.
5.4-18	郭義胤, 西村真直.	腎障害を伴う小児慢性腎臓病患者の高尿酸血症に対するフェブキソスタット.	第51回日本小児腎臓病学会学術集会 OR-131. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1):160.
5.4-19	郭義胤, 西村真直.	腎障害を伴う逆流性腎症患者の高尿酸血症に対するフェブキソスタットの投与.	第24回日本逆流性腎症フォーラム記録集. 2016;24:32-4.
5.4-20	山口玲子, 藤田直也, 山川聡, 田中一樹, 河口亜津彩, 伊藤創太郎.	小児の高尿酸血症患者におけるフェブキソスタットの治療効果の検討.	第51回日本小児腎臓病学会学術集会 OR-132. 日本小児腎臓病学会雑誌. 2016;29(1):160.
5.4-21	白鳥孝俊, 中川拓, 神田杏子, 田中亮二郎.	小児・青年に対するフェブキソスタットの使用経験.	第59回日本腎臓病学会学術総会 P-065. 日本腎臓学会誌. 2016;58(3):331.
5.4-22	Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al.	Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial.	Am J Kidney Dis. 2018;72(6):798-810.
5.4-23	Koto R, Nakajima A, Horiuchi H, Yamanaka H.	Serum uric acid control for prevention of gout flare in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a retrospective cohort study of health insurance claims and medical check-up data in Japan.	Ann Rheum Dis. 2021;80(11):1483–90.

CTD No.-資料番号	著者	表 題	掲載誌・その他
5.4-24	慢性腎臓病（CKD）進行例の実態把握と透析導入回避のための有効な指針の作成に関する研究.	CKDステージG3b～5診療ガイドライン2017（2015追補版）.	日本腎臓学会誌. 2017;59(8):1093-216.
5.4-25	日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編集.	高血圧治療ガイドライン2019.	ライフサイエンス出版; 2019.
5.4-26	日本肥満学会編集.	小児肥満症診療ガイドライン2017.	ライフサイエンス出版; 2017.
5.4-27	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社; 2010.
5.4-28	—	ザイロリック錠50／ザイロリック錠100 添付文書.	グラクソ・スミスクライン株式会社; 2021 Aug.
5.4-29	Okamoto K, Eger BT, Nishino T, Kondo S, Pai EF, Nishino T.	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.
5.4-30	文部科学省.	令和2年度学校保健統計調査の公表について.	Available from: https://www.mext.go.jp/content/20210728-mxt_chousa01-000013187_1.pdf
5.4-31	矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, 尾崎雅弘, 長谷川真裕美, 塩崎友美, ほか.	小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について.	臨床薬理. 2016;47(3):89-104.
5.4-32	Holford N, Heo YA, Anderson B.	A pharmacokinetic standard for babies and adults.	J Pharm Sci. 2013;102(9):2941-52.
5.4-33	日本腎臓学会編集	エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013.	東京医学社; 2013.