# 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

## 2.4　非臨床試験の概括評価

帝人ファーマ株式会社

# 目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.3.1 分析法 4
2.4.3.2 吸収 4
2.4.3.2.1 幼若ラットにおける血中濃度（トキシコキネティクス） 4
2.4.3.3 分布 5
2.4.3.4 代謝 5
2.4.3.5 排泄 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 単回投与毒性試験 5
2.4.4.2 反復投与毒性試験 5
2.4.4.3 遺伝毒性試験 5
2.4.4.4 がん原性試験 5
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 5
2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 5
2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験 5
2.4.4.5.3 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 5
2.4.4.5.4 幼若動物を用いた毒性試験 6
2.4.4.6 局所刺激性試験 6
2.4.4.7 その他の毒性試験 6
2.4.5 総括及び結論 6

略号一覧表

| 略号 | 略さない表現 | 定義又は説明 |
|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}24h}$ | area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours | 0 時間から投与後 24 時間までの血清中濃度－時間曲線下面積 |
| $C_{max}$ | maximum concentration | 最高血清中濃度 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 |

## 2.4　非臨床試験の概括評価

### 2.4.1　非臨床試験計画概略

フェブキソスタットは尿酸生成を掌るキサンチン酸化還元酵素を阻害することによって尿酸生成を抑制する薬剤であり、本邦では、成人の「痛風、高尿酸血症」及び「がん化学療法に伴う高尿酸血症」を適応症とし、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg として販売されている。今般、「痛風、高尿酸血症」の小児の用法・用量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、既承認フェブリク錠®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。

フェブキソスタットの非臨床薬理は、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、今回新たに提出する資料はない。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提出する。薬物動態試験成績及び毒性試験成績はいずれも、欧州における小児の腫瘍崩壊症候群開発時に実施した試験である。毒性試験については GLP に準拠して実施した。

### 2.4.2　薬理試験

該当資料なし

### 2.4.3　薬物動態試験

#### 2.4.3.1　分析法

幼若ラットの血清中フェブキソスタット濃度測定には、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた。本分析法の妥当性及び再現性、並びにマトリックス効果に幼若ラットと成熟ラットで明らかな差異がないことをバリデーション試験にて確認した。

#### 2.4.3.2　吸収

##### 2.4.3.2.1　幼若ラットにおける血中濃度（トキシコキネティクス）

幼若ラットにフェブキソスタットを反復経口投与したときの曝露量（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）は、用量依存的に増加し、いずれの用量においても明らかな性差及び蓄積性はないことが示唆された。また、幼若ラットの曝露量は、同一用量のフェブキソスタットを反復経口投与したときの成熟ラットの曝露量とおおむね同程度であり、幼若ラットと成熟ラットで投与量と曝露量の関係に明らかな差は認められなかった。

#### 2.4.3.3 分布

該当資料なし

#### 2.4.3.4 代謝

該当資料なし

#### 2.4.3.5 排泄

該当資料なし

### 2.4.4 毒性試験

#### 2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### 2.4.4.2 反復投与毒性試験

該当資料なし

#### 2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### 2.4.4.4 がん原性試験

該当資料なし

#### 2.4.4.5 生殖発生毒性試験

##### 2.4.4.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

##### 2.4.4.5.2 胚・胎児発生に関する試験

該当資料なし

##### 2.4.4.5.3 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

該当資料なし

#### 2.4.4.5.4　幼若動物を用いた毒性試験

幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験では、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因した無定形物質／結石の形成及びそれに伴う二次的な変化が腎臓及び膀胱にみられた。具体的には、3 mg/kg/日群の雄では、尿沈渣における球状顆粒／花弁状結晶及び軽微な尿細管拡張を伴った皮質／髄質における好塩基性尿細管が低頻度にみられた。また、10 mg/kg/日以上の群では、無定形物質の形成に伴う二次的な変化と考えられる閉塞性腎症がみられた。更に、30 mg/kg/日群では、膀胱に移行上皮細胞の過形成と無定形結石がみられた。したがって、幼若ラットにおける無毒性量は、雄では 1 mg/kg/日、雌では 3 mg/kg/日と考えられた。

#### 2.4.4.6　局所刺激性試験

該当資料なし

#### 2.4.4.7　その他の毒性試験

該当資料なし

### 2.4.5　総括及び結論

本承認申請は、小児の用法・用量の追加、及び既承認フェブリク錠®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である。本申請に際して、フェブキソスタットの毒性試験として、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経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験の試験成績を併せて評価し、フェブキソスタットの安全性を考察した。

幼若ラットにおける経口投与による 4 週間反復投与毒性試験及び 6 週間回復性試験では、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因した無定形物質／結石の形成及びそれに伴う二次的な変化が腎臓及び膀胱にみられた。幼若ラットにおける無毒性量は、雄では 1 mg/kg/日、雌では 3 mg/kg/日であった。

成熟ラットを用いた反復投与毒性試験（初回製造販売承認申請時に提出済み）では、フェブキソスタットの薬理作用に基づく原尿中のキサンチン濃度の上昇に起因したキサンチンの結晶沈着・結石生成及びそれに起因する二次的な変化が腎臓及び膀胱にみられた。当該試験の病理組織学的検査において、結晶沈着・結石生成がみられない用量は 3 mg/kg/日であった。

以上、幼若ラットにおいて、成熟ラットと同様の毒性変化が腎臓及び膀胱にみられ、新たな毒性変化及び毒性の増強は認められなかった。また、幼若ラット及び成熟ラットにおいて、投与量と血中曝露量の関係に明らかな差は認められなかった。