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

2.6　非臨床概要

2.6.4　薬物動態試験の概要文

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 4
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.3.1 幼若ラットにおける血中濃度（トキシコキネティクス①） 5
2.6.4.3.2 幼若ラットにおける血中濃度（トキシコキネティクス②） 6
2.6.4.3.3 幼若ラットと成熟ラットにおけるフェブキソスタットの投与量–曝露量の関係性 6
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.6 排泄 7
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 7
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 7
2.6.4.9 考察及び結論 7
2.6.4.10 図表 9

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 serum 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 serum concentration	最高血清中濃度
Crl:CD(SD)	－	ラットの系統名
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
MRM	multiple reaction monitoring	多重反応モニタリング
%CV	coefficient of variation expressed as a percent	パーセント表示した変動係数
%RE	relative error expressed as a percent	パーセント表示した相対誤差
QC	quality control	精度管理
t_{max}	time to maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1　まとめ

本承認申請は、フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の「痛風、高尿酸血症」への適応を小児に拡大することを目的とし、小児に対する用法・用量の追加、並びにフェブリク®錠 10 mg の割線錠への規格変更を行うための製造販売承認事項一部変更承認申請である。

フェブキソスタットの非臨床薬物動態試験の成績は、成人を対象としたフェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の初回製造販売承認申請時に提出し、既に評価されている［1.13.1 項　初回承認申請時 CTD 2.6.4 項］。本承認申請に際して、幼若ラットを用いた毒性試験においてフェブキソスタットのトキシコキネティクスを新たに検討し、初回製造販売承認申請時に提出した成熟ラットの曝露量と比較した。

幼若ラット（投与開始時 21 日齢）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［最高血清中濃度（C_{max}）及び 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（$AUC_{0\text{-}24h}$）］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性に明らかな差は認められなかった。

2.6.4.2　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。ラット血清試料をアセトニトリルで除タンパクし、液体クロマトグラフィーで分離後、エレクトロスプレーイオン化法で発生させたフェブキソスタット及びその内部標準物質の陽イオンを多重反応モニタリング（MRM）により検出した。ラット血清中フェブキソスタット濃度は、重み付け $1/X^2$ の一次回帰式で作成した検量線より算出した。バリデーションで評価した各種パラメータ（選択性、真度、精度、マトリックス効果、回収率、キャリーオーバー、希釈妥当性、安定性）はいずれも判定基準を満たし、定量範囲 1～1000 ng/mL での本分析法の妥当性及び再現性を確認した。また、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確認した。本分析法のバリデーション結果の要約を表 2.6.4-1 に示した。

表 2.6.4-1　ラット血清中フェブキソスタット濃度分析法のバリデーション結果

バリデーション報告書番号 ［CTD 資料番号］		NB13028V［4.2.2.1-1］ NB13029S［4.2.2.1-2］
分析方法（検出モード）		LC-MS/MS（MRM、陽イオン検出）
マトリックス		ラット血清
前処理法		アセトニトリルによる除タンパク
定量範囲		1～1000 ng/mL
回帰モデル		一次回帰（重み付け：$1/X^2$）
選択性 a)		フェブキソスタット及び内標準物質の保持時間に妨害ピークなし。
真度 b) （%RE）	分析単位内	-2.8～2.9%
	分析単位間	-3.5～1.9%
精度 b) （%CV）	分析単位内	0.5～4.6%
	分析単位間	2.1～6.7%
マトリックス効果 a) （マトリックスファクター）		平均値の範囲：0.9803～1.025 精度：1.2～2.3%
回収率		96.0～97.2%
キャリーオーバー		影響なし
希釈妥当性		200 倍希釈まで
安定性	標準溶液	24 時間（室温） 32 日間（4°C）
	前処理後試料	72 時間（4°C）
	凍結融解	5 回（-20°C 及び-80°C／室温）
	短期保存	24 時間（室温）
	長期保存	91 日（-20°C 及び-80°C）

a）21 日齢の幼若ラット 6 匹及び成熟ラット 6 匹（雌雄各 3 匹）の個体別血清で評価した。
b）4 濃度の QC 試料（1 ng/mL、2 ng/mL、50 ng/mL、800 ng/mL）で評価した。

2.6.4.3　吸収

2.6.4.3.1　幼若ラットにおける血中濃度（トキシコキネティクス①）

幼若ラット（Crl:CD(SD)、雌雄、投与開始時 21 日齢、各群 6 例/性）にフェブキソスタットを 3、12、及び 48 mg/kg/day（5 mL/kg、1 日 1 回）の投与量で 4 週間反復経口投与したときの血清中フェブキソスタット濃度を検討した［2.6.6.6.4.1 項］。

幼若ラットにおける血清中フェブキソスタットの曝露量（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がないことが示唆された。t_{max} は 0.5～4.0 時間であった。（表 2.6.4-2）

表 2.6.4-2　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血清中薬物動態パラメータ（トキシコキネティクス①）

Dose (mg/kg/day)	No. of doses	Male (N=3)			Female (N=3)		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng· h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng· h/mL)
3	1_{st}	0.5	1960	21059	0.5	1960	21909
	29_{th}	0.5	2000	12961	0.5	4030	16834
12	1_{st}	4.0	11500	92952	4.0	12400	103895
	29_{th}	0.5	13300	74674	0.5	15300	83615
48	1_{st}	4.0	32900	407754	4.0	36400	375728
	29_{th}	1.0	33300	376848	0.5	46400	338375

各値は平均値を示す。

2.6.4.3.2　幼若ラットにおける血中濃度（トキシコキネティクス②）

幼若ラット（Crl:CD(SD)、雌雄、投与開始時 21 日齢、各群 12 例/性）にフェブキソスタットを 1、3、10、及び 30 mg/kg/day（5 mL/kg、1 日 1 回）の投与量で 4 週間反復経口投与したときの血清中フェブキソスタット濃度を検討した［2.6.6.6.4.2 項］。

幼若ラットにおける血清中フェブキソスタットの曝露量（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がないことが示唆された。t_{max} は 0.5～4.0 時間であった。（表 2.6.4-3）

表 2.6.4-3　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血清中薬物動態パラメータ（トキシコキネティクス②）

Dose (mg/kg/day)	No. of doses	Male (N=3)			Female (N=3)		
		t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng· h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng· h/mL)
1	1st	4.0	599	4810	1.0	580	4950
	29th	0.5	434	2410	0.5	697	3250
3	1st	0.5	1400	13200	4.0	1870	16900
	29th	0.5	1850	8710	0.5	2250	11900
10	1st	4.0	10300	84400	0.5	12300	82500
	29th	0.5	6770	30200	0.5	9520	51600
30	1st	0.5	37600	291000	0.5	48500	266000
	29th	0.5	20500	178000	0.5	26900	157000

各値は平均値を示す。

2.6.4.3.3　幼若ラットと成熟ラットにおけるフェブキソスタットの投与量−曝露量の関係性

幼若ラットの血清中フェブキソスタットの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）と、初回製造販売承認申請時に提出した成熟ラットの血清中フェブキソスタットの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の投与量に対する関係性を図 2.6.4-1 に示す。

幼若ラットにフェブキソスタットを 3、12、及び 48 mg/kg/day の投与量で反復経口投与したときの定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、成熟ラットに同一用量を反復経口投与したときの定常状態での C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ とおおむね同程度であり、投与量−曝露量の関係性は幼若ラットと成熟ラットで同様であった。

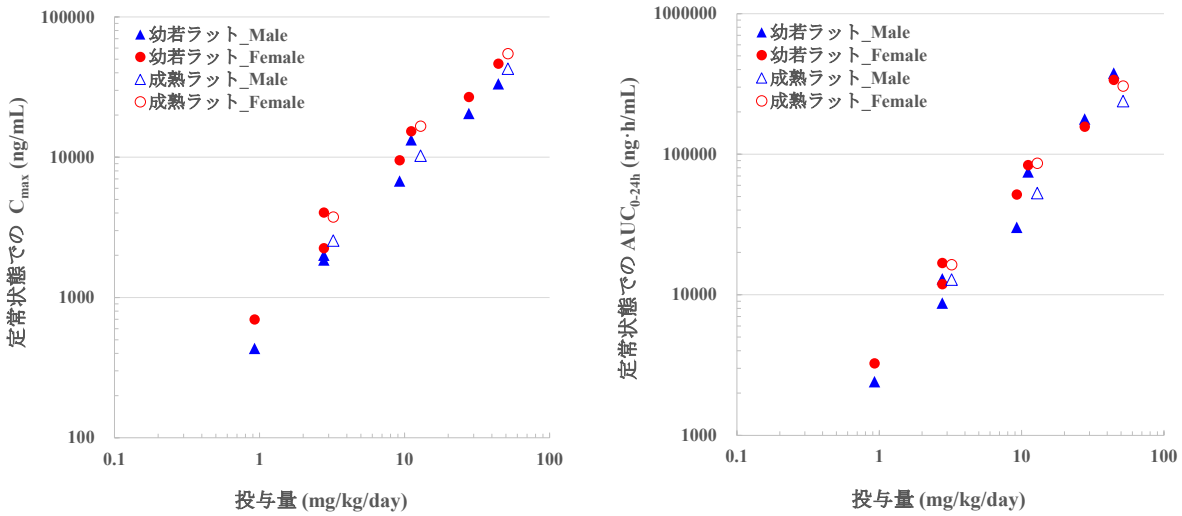


図 2.6.4-1　幼若ラットと成熟ラットにおけるフェブキソスタットの投与量と曝露量の関係性

左図：投与量 - 定常状態での C_{max}、右図：投与量 - 定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$
各試験の用量ごとの平均値をプロットした。曝露量の詳細データを表 2.6.4-4 に示した。

2.6.4.4　分布

新たな試験は実施していない。

2.6.4.5　代謝

新たな試験は実施していない。

2.6.4.6　排泄

新たな試験は実施していない。

2.6.4.7　薬物動態学的薬物相互作用

新たな試験は実施していない。

2.6.4.8　その他の薬物動態試験

新たな試験は実施していない。

2.6.4.9　考察及び結論

フェブリク®錠 10 mg、20 mg、40 mg の「痛風、高尿酸血症」の効能・効果について、小児に対する用法・用量の追加を目的とした本承認申請を行うにあたり、幼若ラットを用いた毒性試験においてフェブキソスタットのトキシコキネティクスを新たに検討し、初回製造販売承認申請時に提出した成熟ラットの曝露量と比較した。

幼若ラット（投与開始時 21 日齢）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性に明らかな差は認められなかった。

2.6.4.10　図表

表 2.6.4-4　幼若ラット及び成熟ラットにおけるフェブキソスタットの投与量と曝露量の一覧

投与量 (mg/kg/day)	定常状態での C_{max} (ng/mL)				定常状態での $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)			
	幼若ラット [1)]		成熟ラット [1) 2)]		幼若ラット [1)]		成熟ラット [1) 2)]	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
1	434 [a)]	697 [a)]	N/A	N/A	2410 [a)]	3250 [a)]	N/A	N/A
3	1850 [a)] 2000 [b)]	2250 [a)] 4030 [b)]	2543.1 [c)]	3746.1 [c)]	8710 [a)] 12961 [b)]	11900 [a)] 16834 [b)]	12828.2 [c)]	16363.9 [c)]
10	6770 [a)]	9520 [a)]	N/A	N/A	30200 [a)]	51600 [a)]	N/A	N/A
12	13300 [b)]	15300 [b)]	10229.1 [c)]	16651.9 [c)]	74674 [b)]	83615 [b)]	52895.8 [c)]	86190.7 [c)]
30	20500 [a)]	26900 [a)]	N/A	N/A	178000 [a)]	157000 [a)]	N/A	N/A
48	33300 [b)]	46400 [b)]	42660.6 [c)]	54790.0 [c)]	376848 [b)]	338375 [b)]	238483.8 [c)]	305194.0 [c)]

各試験の用量ごとの平均値を示した。

1）フェブキソスタットの懸濁液を経口投与した。

2）成熟ラットのデータは、初回製造販売承認申請 CTD の表 2.6.7.3 から引用した。

a）試験番号 KIV0005（SD 系幼若ラット、反復 TK、Week 4）

b）試験番号 KIV0001（SD 系幼若ラット、反復 TK、Week 4）

c）試験番号 S054C3R100（SD 系成熟ラット、反復 TK、Week 26）

N/A：該当なし

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

2.6　非臨床概要

2.6.5　薬物動態試験概要表

帝人ファーマ株式会社

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収（単回投与） 3
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収（反復投与） 4
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 4
2.6.5.6 薬物動態試験：たん白結合 4
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 4
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 4
2.6.5.9 薬物動態試験：In Vivo における代謝 4
2.6.5.10 薬物動態試験：In Vitro における代謝 4
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 5
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 5
2.6.5.13 薬物動態試験：累積排泄 5
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁中排泄 5
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 5

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表

被験物質：フェブキソスタット

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
分析法バリデーション試験					
LC-MS/MS による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	ラット血清	N/A	[redacted]	NB13028V	［4.2.2.1-1］
LC-MS/MS による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（長期保存安定性評価）	ラット血清	N/A	[redacted]	NB13029S	［4.2.2.1-2］
吸収（トキシコキネティクス）					
フェブキソスタットの幼若ラットにおける 4 週間反復投与用量設定試験 a)	幼若ラット/SD 系	4 週間反復経口	[redacted] b)	KIV0001	［4.2.3.5.4-1］
フェブキソスタットの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 a)	幼若ラット/SD 系	4 週間反復経口	[redacted] b)	KIV0005	［4.2.3.5.4-2］

a）GLP 適用毒性試験
b）[redacted]
N/A：該当なし

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

幼若ラットにおけるトキシコキネティクスの検討に用いた LC-MS/MS による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（試験番号：NB13028V、NB13029S）の成績については、表 2.6.4-1 に示した。

2.6.5.3　薬物動態試験：吸収（単回投与）

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収（反復投与）

幼若ラットにおけるトキシコキネティクスの成績については、表 2.6.4-2 及び表 2.6.4-3 に示した。

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.6　薬物動態試験：たん白結合

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.9　薬物動態試験：In Vivo における代謝

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.10　薬物動態試験：In Vitro における代謝

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.13　薬物動態試験：累積排泄

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁中排泄

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

本承認申請において新たな試験は実施していない。

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

本承認申請において新たな試験は実施していない。