

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

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

処方箋医薬品[※]

フェブキシソスタット製剤

フェブキシソスタットOD錠10mg「ケミファ」

フェブキシソスタットOD錠20mg「ケミファ」

フェブキシソスタットOD錠40mg「ケミファ」

Febuxostat OD Tablets 10mg・20mg・40mg “Chemiphar”

剤形	素錠（口腔内崩壊錠）	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	フェブキシソスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」： 1 錠中(日局)フェブキシソスタット 10.00mg フェブキシソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」： 1 錠中(日局)フェブキシソスタット 20.00mg フェブキシソスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」： 1 錠中(日局)フェブキシソスタット 40.00mg	
一般名	和名：フェブキシソスタット（JAN） 洋名：Febuxostat（JAN、INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日	2022 年 2 月 15 日
	薬価基準収載年月日	2022 年 6 月 17 日
	販売開始年月日	2022 年 7 月 8 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本ケミファ株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567 受付時間：9:00～17:30（土日、祝祭日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/	

本 IF は 2025 年 9 月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I.概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMPの概要	1
II.名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
III.有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法、定量法	3
IV.製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	5
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	13
11. 別途提供される資材類	13
12. その他	13
V.治療に関する項目	14
1. 効能又は効果	14
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	14
VI.薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII.薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団(ポピュレーション)解析	25
4. 吸収	25
5. 分布	25
6. 代謝	26
7. 排泄	26

8. トランスポーターに関する情報	26
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27
VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5. 重要な基本的注意とその理由	28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28
7. 相互作用	29
8. 副作用	30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	31
10. 過量投与	31
11. 適用上の注意	31
12. その他の注意	32
IX.非臨床試験に関する項目	33
1. 薬理試験	33
2. 毒性試験	33
X.管理的事項に関する項目	34
1. 規制区分	34
2. 有効期間	34
3. 包装状態での貯法	34
4. 取扱い上の注意	34
5. 患者向け資材	34
6. 同一成分・同効薬	34
7. 国際誕生年月日	34
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	34
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	35
13. 各種コード	35
14. 保険給付上の注意	35
X I.文献	36
1. 引用文献	36
2. その他の参考文献	37
X II.参考資料	38
1. 主な外国での発売状況	38
2. 海外における臨床支援情報	38
X III.備考	39
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	39
2. その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フェブキシソスタット製剤は、非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤・高尿酸血症治療剤であり、本邦では2011年5月に上市されている。

フェブキシソスタット OD錠 10mg「ケミファ」・20mg「ケミファ」・40mg「ケミファ」は後発医薬品として、日本ケミファ株式会社、日本薬品工業株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社、日新製薬株式会社との合計4社による共同開発を実施し、共同開発グループとして実施したデータを共有し、2022年2月に承認を取得した。その後同年7月に販売を開始した。2022年9月に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に対する効能又は効果、用法及び用量が追加された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 非プリン型選択的キサンチンオキシダーゼ阻害剤／高尿酸血症治療剤である（「Ⅵ.-2. 薬理作用」の項参照）。
- (2) 「痛風、高尿酸血症」、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に対して適応症を有している（「Ⅴ.-1. 効能又は効果」の項参照）。
- (3) 重大な副作用として、肝機能障害、過敏症があらわれることがある（「Ⅷ.-8 副作用」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 口腔内で速やかに崩壊し、水なしでも服用可能なOD錠である。
- (2) 利便性向上のため、20mgと40mgの錠剤両面に割線を施している。
- (3) 識別性向上のため、錠剤の両面にインクジェットでカナ印字している。
- (4) 規格毎の識別性を向上させるため、錠径を、10mgは6.0mm、20mgは7.0mm、40mgは9.0mmと異なる大きさにしている。
- (5) 苦味との相性を考慮し、レモン風味とし、苦味を軽減するため、顆粒コーティングによる物理的マスキング、甘味剤（アスパルテーム）、矯味剤（塩化ナトリウム）による官能的マスキングを施している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
該当しない

- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」

フェブキシスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」

フェブキシスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」

(2) 洋名

Febuxostat OD Tablets 10mg・20mg・40mg “Chemiphar”

(3) 名称の由来

「有効成分」＋「剤形」＋「含量」＋「屋号」より命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フェブキシスタット（JAN）

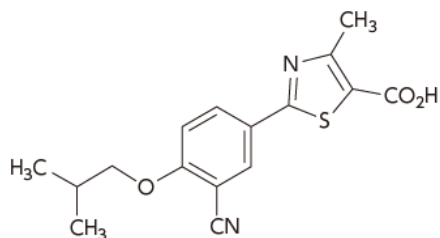
(2) 洋名（命名法）

Febuxostat（JAN、INN）

(3) ステム

酵素阻害剤：-stat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

分子量：316.37

5. 化学名（命名法）又は本質

2-[3-cyano-4-(2-methylpropoxy) phenyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶又は結晶性の粉末である。結晶多形が認められる。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

溶媒	日局の溶解度表記
エタノール (99.5)	やや溶けにくい
アセトニトリル	溶けにくい
水	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 209℃（分解、ただし乾燥後）

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 紫外可視吸収スペクトル

本品のエタノール (99.5) 溶液 (1→100000) につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフェブキシソスタット標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル

赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はフェブキシソスタット標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

口腔内崩壊錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	表面	裏面	側面	性状
フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」				白色～微黄色の素錠
直径：6.0mm、厚さ：2.8mm、重量：85.0mg				
フェブキシスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」				白色～微黄色の割線入りの素錠
直径：7.0mm、厚さ：3.0mm、重量：125.0mg				
フェブキシスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」				白色～微黄色の割線入りの素錠
直径：9.0mm、厚さ：3.8mm、重量：250.0mg				

(3) 識別コード

	フェブキシスタット OD 錠 10mg「ケミファ」	フェブキシスタット OD 錠 20mg「ケミファ」	フェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」
識別コード	フェブキシ 10 OD ケミファ	フェブキシ 20 OD ケミファ	フェブキシ 40 OD ケミファ
記載場所	錠剤、PTP シート		

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

	フェブキシスタット OD 錠 10mg「ケミファ」	フェブキシスタット OD 錠 20mg「ケミファ」	フェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」
有効成分 (1 錠中)	(日局)フェブキシスタット 10.00mg	(日局)フェブキシスタット 20.00mg	(日局)フェブキシスタット 40.00mg
添加剤	D-マンニトール、クロスポビドン、軽質無水ケイ酸、塩化ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、メチルセルロース、マクロゴール 6000、タルク、アスパルテム (L-フェニルアラニン化合物)、フマル酸ステアリルナトリウム、香料		

(2) 電解質等の濃度

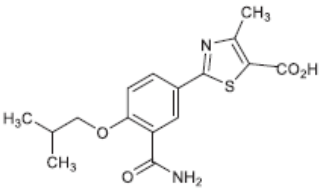
該当しない

(3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物
製剤の分解物として類縁物質が混入する可能性があるが、「IV. -6. 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したように、いずれも通常の市場流通下において品質に影響を与えない程度であった。

類縁物質名	化学名	構造式	フェブキシソスタットに対する相対保持時間
類縁物質 D-02	2-(3-Carbamoyl-4-isobutoxyphenyl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid		約 0.5

6. 製剤の各種条件下における安定性^{1), 2)}

(1) フェブキシソスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6ヵ月	PTP包装（ピロー包装入り）	規格内
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	36ヵ月	PTP包装（ピロー包装入り）	規格内
無包装 安定性試験	40±2℃	3ヵ月	遮光・気密容器（ガラス瓶）	規格内
	25±2℃、 75±5%RH	3ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格外）
	25±2℃、 60±5%RH	3ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格内）
	総照度 120万lx・hr	50日	気密容器	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法、質量試験*〈加速試験、長期保存試験〉
性状、純度試験（類縁物質）、崩壊性、溶出性、定量法、硬度〈無包装安定性試験〉（25±2℃、60±5%RH については硬度のみ）

*規格の設定されていない試験項目

(2) フェブキシソタット OD 錠 20mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6ヵ月	PTP包装（ピロー包装入り）	規格内
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	36ヵ月	PTP包装（ピロー包装入り）	規格内
無包装 安定性試験	40±2℃	3ヵ月	遮光・気密容器（ガラス瓶）	規格内
	25±2℃、 75±5%RH	3ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格外）
	25±2℃、 60±5%RH	3ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格内）
	総照度 120万lx・hr	50日	気密容器	硬度低下 （規格内）

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法、質量試験*〈加速試験、長期保存試験〉
性状、純度試験（類縁物質）、崩壊性、溶出性、定量法、硬度〈無包装安定性試験〉（25±2℃、60±5%RH については硬度のみ）

*規格の設定されていない試験項目

(3) フェブキシソタット OD 錠 40mg 「ケミファ」

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	6ヵ月	PTP包装（ピロー包装入り）	規格内
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	36ヵ月	PTP包装（ピロー包装入り）	規格内
無包装 安定性試験	40±2℃	3ヵ月	遮光・気密容器（ガラス瓶）	規格内
	25±2℃、 75±5%RH	3ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格内）
	25±2℃、 60±5%RH	3ヵ月	遮光・開放	硬度低下 （規格内）
	総照度 120万lx・hr	50日	気密容器	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（含量均一性試験）、崩壊性、溶出性、定量法、質量試験*〈加速試験、長期保存試験〉
性状、純度試験（類縁物質）、崩壊性、溶出性、定量法、硬度〈無包装安定性試験〉（25±2℃、60±5%RH については硬度のみ）

*規格の設定されていない試験項目

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性³⁾

溶出挙動における類似性

1) フェブキシソスタット OD 錠 10mg「ケミファ」

本剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号)の「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、標準製剤(フェブリク錠 10mg)との溶出挙動の比較を行った。

(方法) 溶出試験法: パドル法

試験液: 50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水
100rpm pH5.0

検体数: 各製剤ともに12ベッセル

判定基準:

パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判定基準
50rpm	pH1.2	平均溶出率が 10% 以下であった。	規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲にある。
	pH5.0	30 分以内に平均 85% 以上溶出せず、規定された試験時間において平均溶出率が 85% 以上であった。	標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。
	pH6.8	15 分以内に平均 85% 以上溶出した。	試験製剤が 15 分以内に平均 85% 以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にある。
	水	30 分以内に平均 85% 以上溶出せず、規定された試験時間において平均溶出率が 85% 以上であった。	標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。
100rpm	pH5.0	30 分以内に平均 85% 以上溶出せず、規定された試験時間において平均溶出率が 85% 以上であった。	標準製剤の平均溶出率が 40% 及び 85% 付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 42 以上である。

(結果) フェブキシソスタット OD 錠 10mg「ケミファ」と標準製剤であるフェブリク錠 10mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、pH1.2、pH6.8、水(以上 50rpm)ではガイドラインに示される判定基準を満たしており、両製剤の溶出挙動の類似性が確認されたが、pH5.0(50rpm、100rpm)では類似性が確認されなかった。

ただし、溶出試験による類似性の判定は、生物学的に同等であることを意味するものではなく、ヒトを対象とした生物学的同等性試験においては両製剤の生物学的同等性が確認されている。

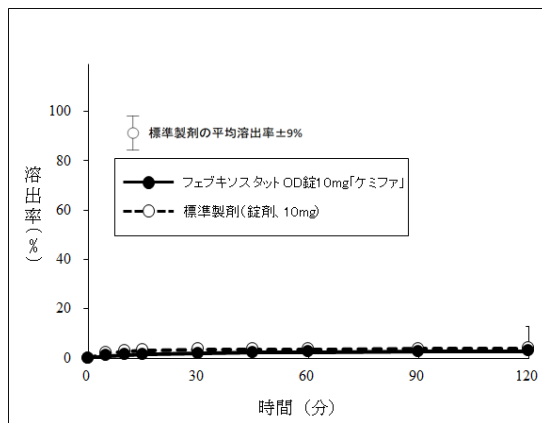
即放性製剤において、溶出試験は、(1)被験者の選択についての情報を与える、(2)薬物動態パラメータのバラツキの大きな医薬品で、ヒト試験のみでは同等性を証明することが難しい場合の補強データとして位置づけられる。したがって、即放性製剤においては、溶出挙動の類似性を証明できなくても、ヒトで同等性が証明できれば、生物学的に同等の医薬品と判定される。

出典:「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに関する質疑応答集(Q&A)について」等の

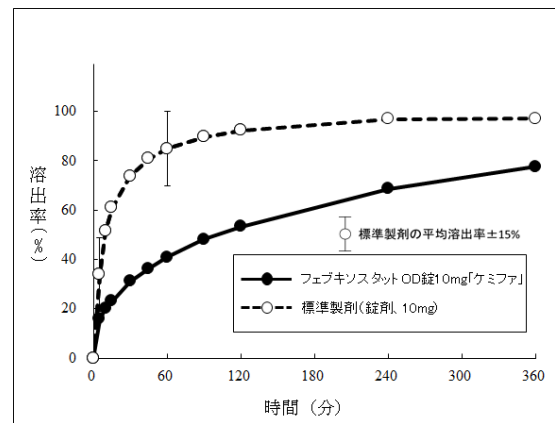
改正等について

(令和2年3月19日事務連絡)

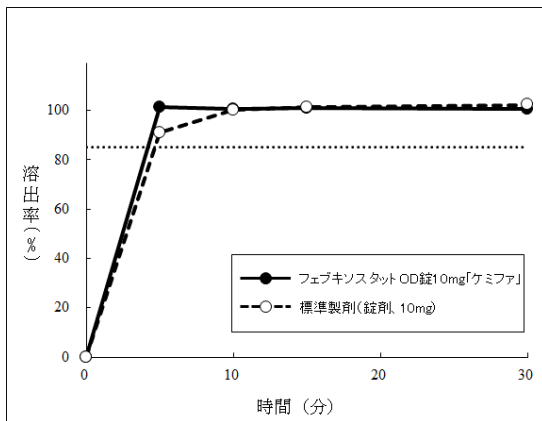
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



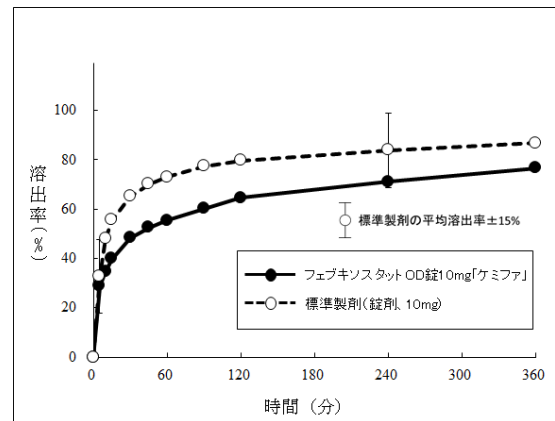
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



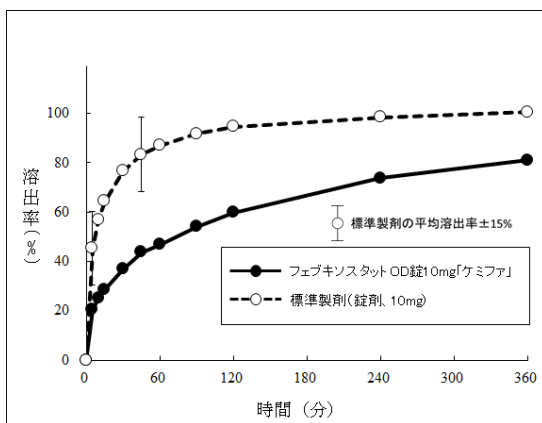
pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



pH5.0 (100rpm) における溶出曲線



2) フェブキシソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」

本剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(令和 2 年 3 月 19 日 薬生薬審発 0319 第 1 号)の「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、標準製剤(フェブキシソスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」)との溶出挙動の比較を行った。

(方法) 溶出試験法: パドル法

試験液: 50rpm pH1.2、pH5.5、pH7.2、水
100rpm pH5.5

検体数: 各製剤ともに12ベッセル

判定基準:

(1) 平均溶出率

パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判 定 基 準
50rpm	pH1.2	平均溶出率が 10%以下であった。	規定された試験時間でのみ評価し、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にある。
	pH5.5	30 分以内に平均 85%以上溶出せず、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上であった。	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。
	pH7.2	15 分以内に平均 85%以上溶出した。	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出するか、又は 15 分における試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にある。
	水	平均溶出率が 50%に達しなかった。	標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±6%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値が 61 以上である。
100rpm	pH5.5	30 分以内に平均 85%以上溶出せず、規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が 85%以上であった。	標準製剤の平均溶出率が 40%及び 85%付近の適当な 2 時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率±10%の範囲にあるか、又は f_2 関数の値は 50 以上である。

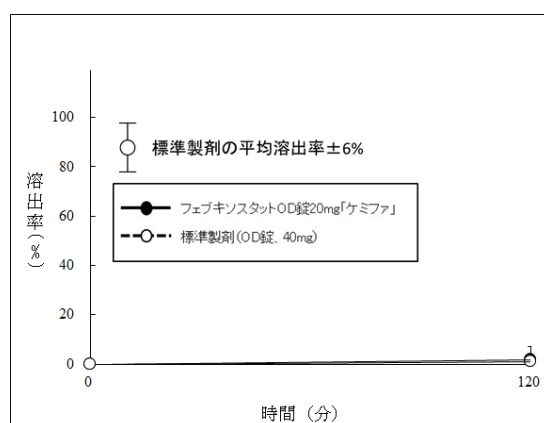
(2) 個々の溶出率

パドル回転数	試験液	判定基準
50rpm	pH1.2	試験剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。
	pH5.5	試験剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。
	pH7.2	試験剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。
	水	試験剤の平均溶出率 $\pm 9\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものがない。
100rpm	pH5.5	試験剤の平均溶出率 $\pm 15\%$ の範囲を超えるものが 12 個中 1 個以下で、 $\pm 25\%$ の範囲を超えるものがない。

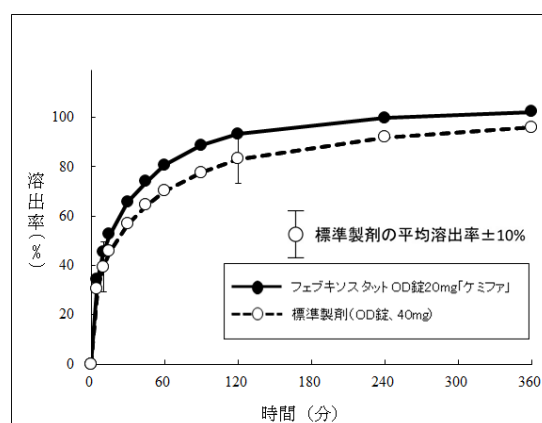
(結果) フェブキシostat OD錠 20mg「ケミファ」と標準剤であるフェブキシostat OD錠 40mg「ケミファ」について「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、両剤の溶出挙動の同等性が確認された。

(1) 平均溶出率

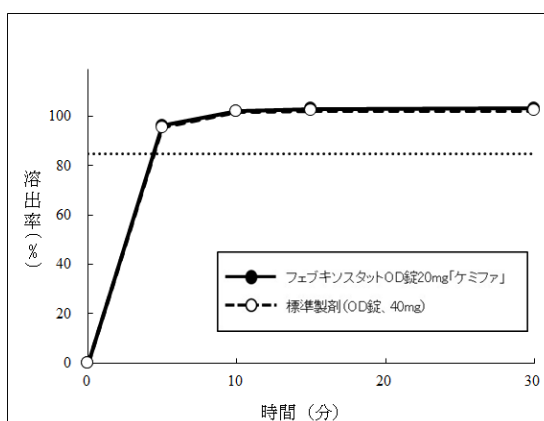
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



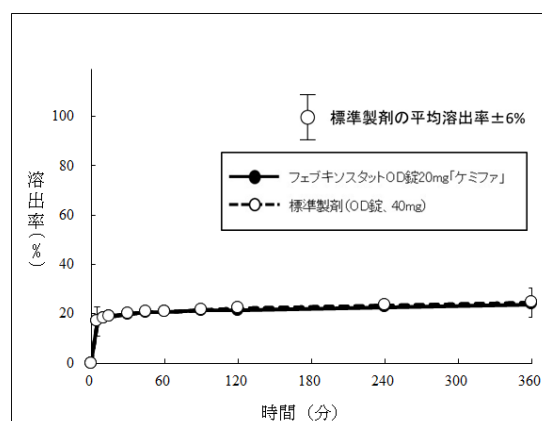
pH5.5 (50rpm) における溶出曲線



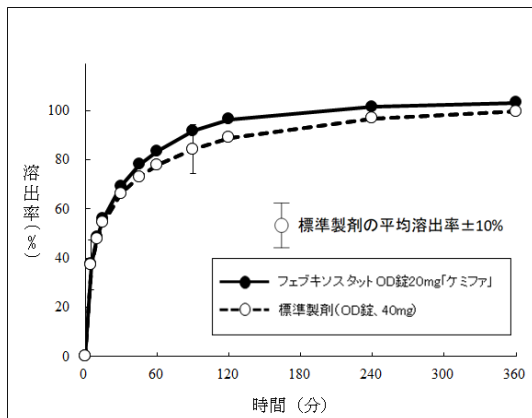
pH7.2 (50rpm) における溶出曲線



水※ (50rpm) における溶出曲線



pH5.5 (100rpm) における溶出曲線



(2) 個々の溶出率

パドル回転数	試験液	比較時点 (分)	最終溶出率の結果		判 定
50rpm	pH1.2	120	±9%を超えるもの	0 個	適 合
			±15%を超えるもの	0 個	
	pH5.5	120	±15%を超えるもの	0 個	適 合
			±25%を超えるもの	0 個	
	pH7.2	15	±15%を超えるもの	0 個	適 合
			±25%を超えるもの	0 個	
100rpm	pH5.5	90	±15%を超えるもの	0 個	適 合
			±25%を超えるもの	0 個	

※ フェブキソスタットの溶解度から、標準製剤である 40mg 錠と試験製剤である 20mg 錠の溶出率に溶解性の影響による差が生じ、同等性の評価が適切にできないことが確認された。したがって、標準製剤 1 錠と試験製剤 2 錠を用いることでベッセル内のフェブキソスタットの量をそろえて試験を行い、両製剤の溶出率を比較することとした。

3) フェブキシostat OD 錠 40mg「ケミファ」

本剤は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(令和2年3月19日 薬生薬審発 0319 第1号)の「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」に従い、標準製剤(フェブリク錠 40mg)との溶出挙動の比較を行った。

(方法) 溶出試験法: パドル法

試験液: 50rpm pH1.2、pH5.0、pH6.8、水

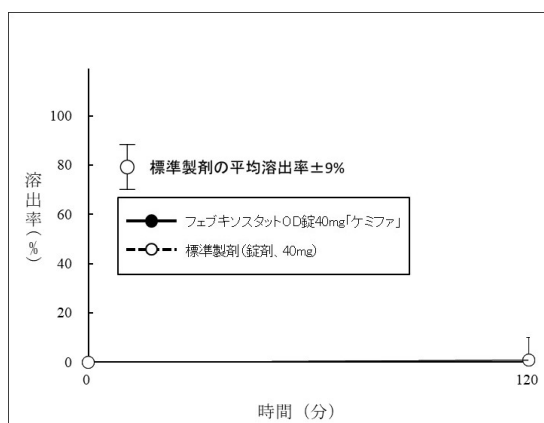
検体数: 各製剤ともに12ベッセル

判定基準:

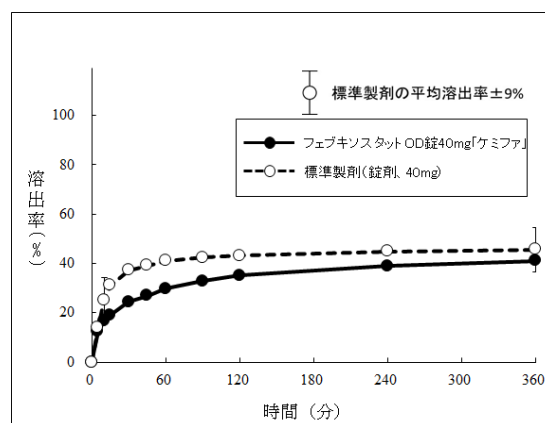
パドル 回転数	試験液	標準製剤の 平均溶出率結果	判定基準
50rpm	pH1.2	平均溶出率が 10%以下であ った。	規定された試験時間でのみ評価し、試験製 剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率 ±9%の範囲にある。
	pH5.0	平均溶出率が 50%に達しな かった。	標準製剤が規定された試験時間における 平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適 当な時点、及び規定された試験時間におい て、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平 均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f_2 関 数の値が 53 以上である。
	pH6.8	15 分以内に平 均 85%以上溶出 した。	試験製剤が 15 分以内に平均 85%以上溶出 するか、又は 15 分における試験製剤の平 均溶出率が標準製剤の平均溶出率±15% の範囲にある。
	水	平均溶出率が 50%に達しな かった。	標準製剤が規定された試験時間における 平均溶出率の 1/2 の平均溶出率を示す適 当な時点、及び規定された試験時間におい て、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平 均溶出率±9%の範囲にあるか、又は f_2 関 数の値が 53 以上である。

(結果) フェブキシostat OD 錠 40mg「ケミファ」と標準製剤であるフェブリク錠 40mg について、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って溶出試験を実施した結果、両製剤の溶出挙動の類似性が確認された。

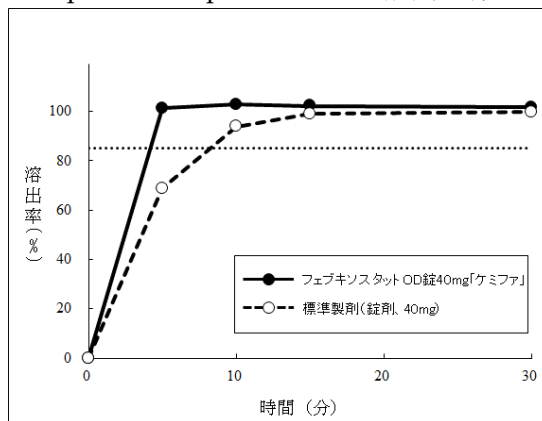
pH1.2 (50rpm) における溶出曲線



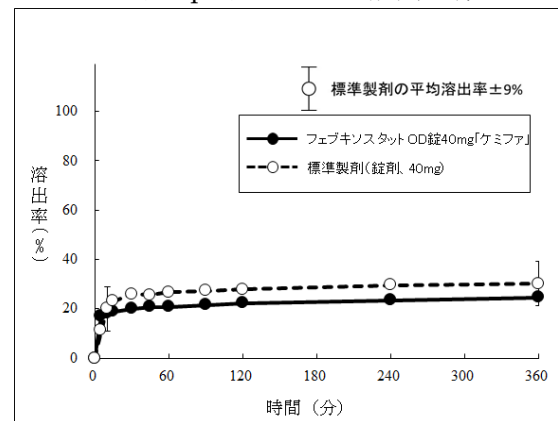
pH5.0 (50rpm) における溶出曲線



pH6.8 (50rpm) における溶出曲線



水 (50rpm) における溶出曲線



10. 容器・包装

- (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

〈フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

〈フェブキシスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

〈フェブキシスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装：ポリプロピレン、アルミニウム箔

外装ピロー：アルミラミネート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈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。

〈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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈痛風、高尿酸血症〉

7.1 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。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]

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

7.2 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。

7.3 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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

〈痛風、高尿酸血症〉

国内後期第Ⅱ相試験

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。フェブキソスタット 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、フェブキソスタット 20mg/日群 2/43 例、フェブキソスタット 40mg/日群 0/41 例、フェブキソスタット 60mg/日群 1/36 例、フェブキソスタット 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）は、下表のとおりであった⁴⁾。

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
プラセボ (38 例)	2.6%	—
20mg/日 (43 例)	46.5%	43.9%
40mg/日 (41 例)	82.9%	80.3%
60mg/日 (36 例)	83.3%	80.7%
80mg/日 (41 例)	87.8%	85.2%

本試験におけるフェブキソスタットの安全性評価対象 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)、フェブキソスタット 20mg/日群 23.3% (10/43 例)、フェブキソスタット 40mg/日群 29.3% (12/41 例)、フェブキソスタット 60mg/日群 13.9% (5/36 例)、フェブキソスタット 80mg/日群 29.3% (12/41 例) であった。フェブキソスタット群における主な副作用は、フェブキソスタット 20mg/日群で痛風関節炎 4 例 (9.3%)、倦怠感 2 例 (4.7%)、フェブキソスタット 40mg/日群で痛風関節炎 3 例 (7.3%)、TSH 増加 2 例 (4.9%)、フェブキソスタット 60mg/日群で痛風関節炎 3 例 (8.3%)、フェブキソスタット 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]

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈痛風、高尿酸血症〉

①国内第Ⅲ相試験

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。フェブキソスタット 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、女性患者はフェブキソスタット群 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、フェブキソスタット 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、フェブキソスタット 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^{5),6)}。

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 ^{#)}
フェブキソスタット 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)	0.8% (200mg/日)
フェブキソスタット 40mg/日 (122 例)	1.6% (10mg/日)	6.6% (40mg/日)	3.3% (40mg/日)

() 内は当該時期のアロプリノール又はフェブキソスタットの用量

本試験におけるフェブキソスタットの安全性評価対象 243 例中、副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、フェブキソスタット群 8.2% (10/122 例)、アロプリノール群 11.6% (14/121 例)であった。フェブキソスタット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]

②国内長期投与試験

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

本試験におけるフェブキソスタットの安全性評価対象 171 例中、副作用（臨床検査値の異常を含む）の発現頻度は、フェブキソスタット 40mg/日群 37.4% (49/131 例)、フェブキソスタット 60mg/日群 35.0% (14/40 例)であった。フェブキソスタット群における主な副作用

(臨床検査値の異常を含む)は、フェブキシスタット 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%)、フェブキシスタット 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]

〈がん化学療法に伴う高尿酸血症〉

国内第Ⅲ相試験

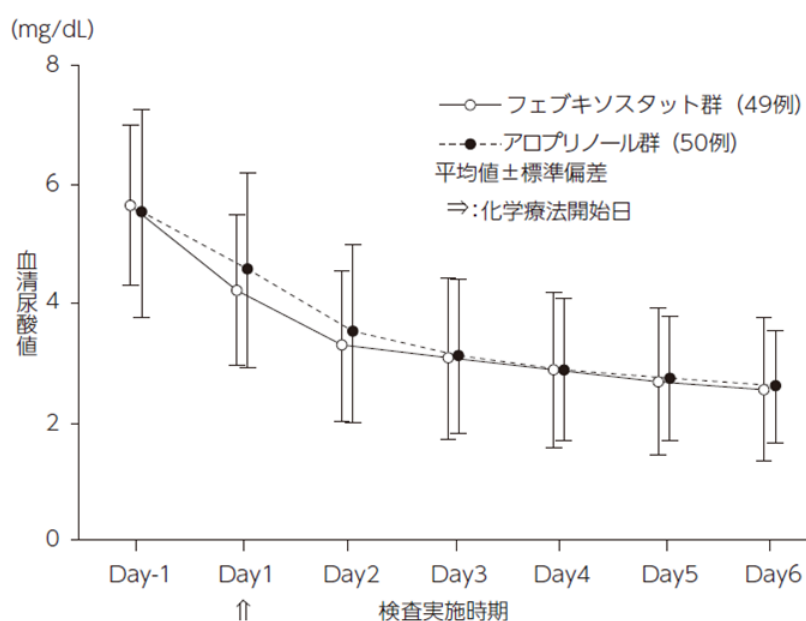
化学療法施行予定の悪性腫瘍患者 99 例を対象にアロプリノール対照非盲検無作為化比較試験を行った。フェブキシスタット 60mg/日又はアロプリノールは 300mg/日 [腎機能障害のある患者 ($30 \leq \text{eGFR} < 45 \text{ mL/min/1.73m}^2$) では 200mg/日] を化学療法施行開始 24 時間前から 6 日間投与した。投与開始 6 日後までの血清尿酸値 AUC (主要評価項目) は、アロプリノール群に対するフェブキシスタット群の非劣性が示された (非劣性マージンは $150 \text{ mg} \cdot \text{h/dL}$)。また、フェブキシスタット 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^{8,9)}。

本試験におけるフェブキシスタット 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($\text{mg} \cdot \text{h/dL}$)	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 200~300mg/日 (50 例)	513.44±13.13	-33.61 [-70.67, 3.45]
フェブキシスタット 60mg/日 (49 例)	479.82±13.26	

群間差: フェブキシスタット群-アロプリノール群



血清尿酸値の経時推移図

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キサンチンオキシダーゼ阻害薬：アロプリノール、トピロキソスタット

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

フェブキシソスタットは、尿酸生成を掌るキサンチンオキシダーゼの酸化型（ K_i 値：0.6nmol/L）、還元型（ K_i 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）¹⁰⁾。

フェブキシソスタットは、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）¹⁰⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

血中尿酸低下作用

ラット（正常、高尿酸血症モデル）でフェブキシソスタットは経口投与により、血中尿酸値を低下させた¹⁰⁾。

尿中尿酸低下作用

ラットでフェブキシソスタットは経口投与により、尿中尿酸値を低下させた¹¹⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性 30 例に、フェブキシソスタットとして 10、20、40 及び 80mg^{注)} を絶食下で単回経口投与したとき、血漿中フェブキシソスタットの薬物動態パラメータは以下のとおりである^{12), 13)}。

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)

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。

2) 反復投与

〈効能共通〉

健康成人男性 6 例に、フェブキシソスタットとして 40mg を朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したとき、血漿中フェブキシ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¹⁴⁾。

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)

〈痛風、高尿酸血症〉

高尿酸血症患者 10 例にフェブキシソスタット 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¹⁵⁾。

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)

3) 生物学的同等性試験

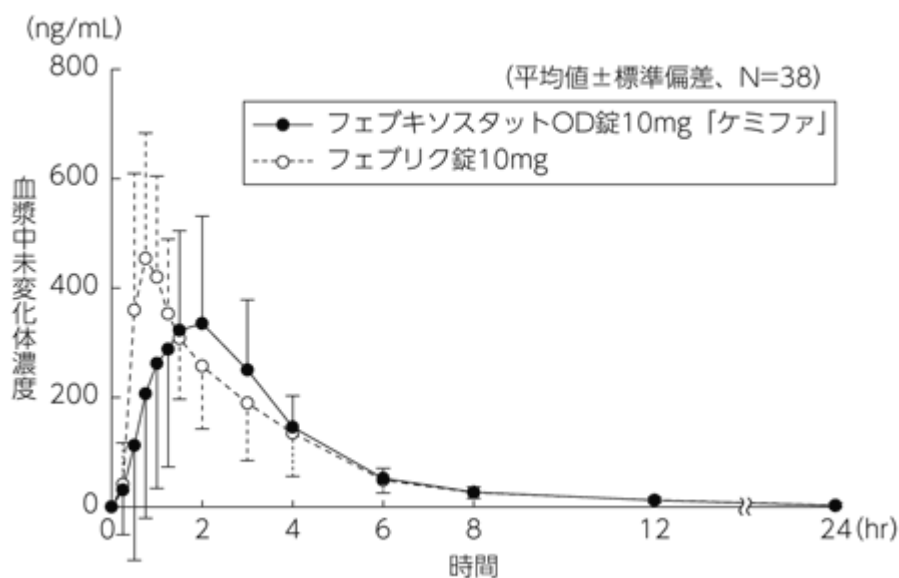
〈フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」〉

フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」とフェブリック錠 10mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（フェブキシスタットとして 10mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁶⁾。

（水なしで服用※）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0,24hr} (ng・hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」	1361.06 ±322.87	561.77 ±153.21	1.6±0.8	3.9±2.2
フェブリック錠 10mg	1397.71 ±341.49	567.19 ±186.08	1.3±0.9	4.4±2.8

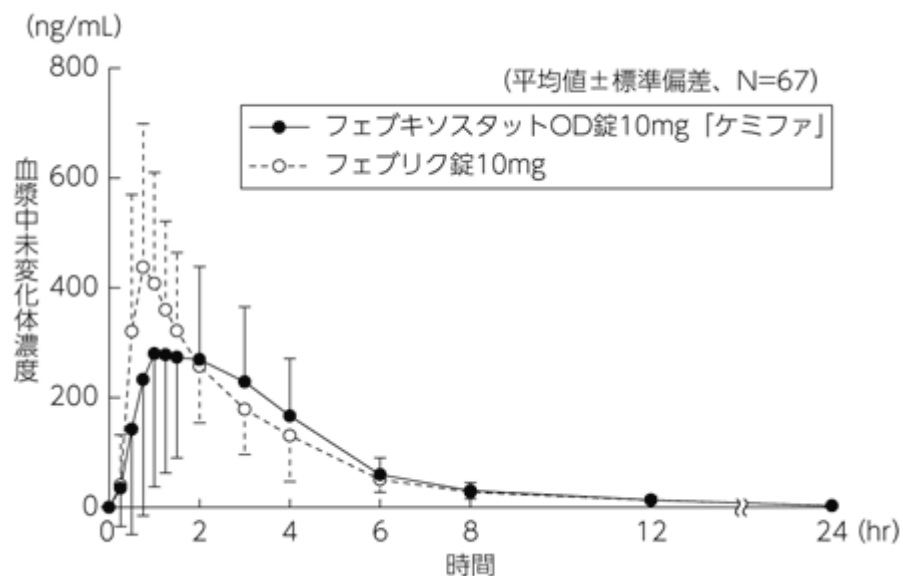
（平均値±標準偏差、N=38）※フェブリック錠は水で服用



（水で服用）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0,24hr} (ng・hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェブキシスタット OD 錠 10mg 「ケミファ」	1360.37 ±366.57	501.24 ±180.48	2.0±1.3	4.3±2.3
フェブリック錠 10mg	1386.82 ±357.78	545.26 ±216.64	1.3±1.0	4.1±2.3

（平均値±標準偏差、N=67）



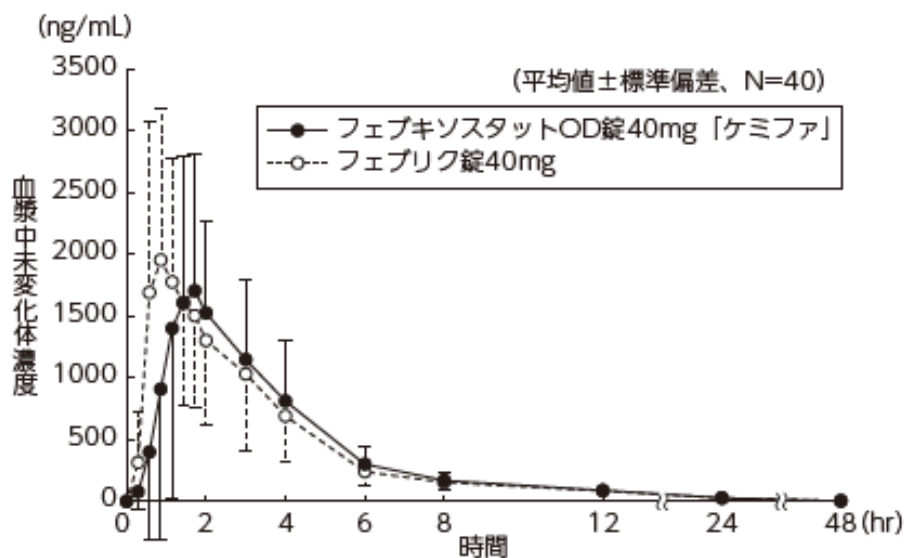
〈フェブキソスタット OD 錠 40mg「ケミファ」〉

フェブキソスタット OD 錠 40mg「ケミファ」とフェブリク錠 40mg を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠（フェブキソスタットとして 40mg）健康成人男子に絶食単回経口投与（水なしで服用及び水で服用）して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、 $C_{\max}$ ）について 90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁶⁾。

（水なしで服用※）

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0,48hr} (ng・hr/mL)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
フェブキソスタット OD 錠 40mg「ケミファ」	7631.2 ±1865.1	2726.4 ±827.5	1.79 ±0.99	8.02 ±2.22
フェブリク錠 40mg	7670.3 ±1969.4	2729.6 ±919.0	1.35 ±1.04	8.15 ±2.27

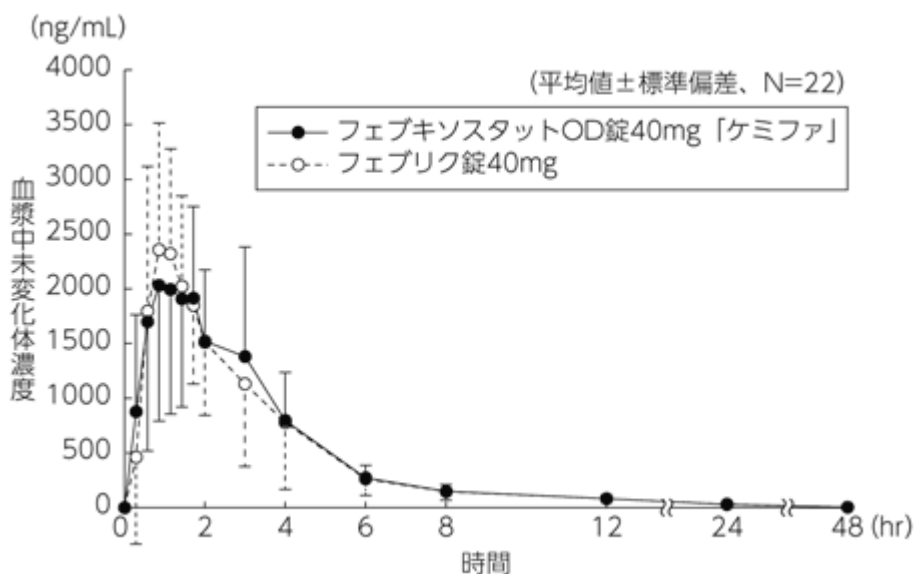
（平均値±標準偏差、N=40）※フェブリク錠は水で服用



(水で服用)

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC _{0,48hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
フェブキシスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」	8793.8 ±2214.5	3113.3 ±816.9	1.34 ±0.90	9.06 ±2.41
フェブリック錠 40mg	8577.8 ±2444.8	3220.4 ±719.5	1.26 ±0.81	8.73 ±2.42

(平均値±標準偏差、N=22)



血漿中濃度並びに AUC、C_{max} 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

〈フェブキシスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」〉

フェブキシスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」に基づき、フェブキシスタット OD 錠 40mg 「ケミファ」を標準製剤としたとき、溶出挙動が同等と判断され、生物学的に同等とみなされた¹⁶⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康成人 16 例に、フェブキシスタット 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¹²⁾。

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) 併用薬の影響

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）^{17),18)}。

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 $AUC_{0,24hr}$ はそれぞれ 12 及び 7%上昇した（外国人のデータ）¹⁹⁾。

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、 $AUC_{0,24hr}$ は 3%低下した¹⁹⁾。

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、 $AUC_{0,24hr}$ 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）²⁰⁾。

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 $AUC_{0,24hr}$ 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）²⁰⁾。

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）²¹⁾。

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 $AUC_{0,24hr}$ 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）²²⁾。

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 $AUC_{0,24hr}$ 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）²²⁾。

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）²³⁾。

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）²⁴⁾。

ロシグリタゾン

健康成人 36 例にフェブキシスタット 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²⁵⁾。

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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数¹⁶⁾

$0.226 \pm 0.0929 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、フェブキシスタットとして 10mg、1 錠を絶食単回経口投与、水なしで服用)

$0.214 \pm 0.111 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、フェブキシスタットとして 10mg、1 錠を絶食単回経口投与、水で服用)

$0.0937 \pm 0.0282 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、フェブキシスタットとして 40mg、1 錠を絶食単回経口投与、水なしで服用)

$0.0811 \pm 0.0189 \text{ hr}^{-1}$ (健康成人男子、フェブキシスタットとして 40mg、1 錠を絶食単回経口投与、水で服用)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

フェブキシソスタット (0.4~10 μ g/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) ²⁶⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フェブキシ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 ²⁷⁾。フェブキシソスタットの 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、フェブキシソスタットの CYP2C8 及び CYP2D6 に対する K_i 値はそれぞれ 20 及び 40 μ mol/L であった (ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験) ^{26),28)}。フェブキシソスタットは 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) ²⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

「Ⅵ-6. 代謝 (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性化、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性 24 例にフェブキシソスタットとして 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キシ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シ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 ¹²⁾。

健康成人男性 6 例に ¹⁴C-フェブキシソスタットとして 80mg ^{注)} 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キシ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シ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) ²⁷⁾。

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

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キシスタット 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シスタットの C_{max} は腎機能正常群（9例）と変わらなかったが、 $AUC_{0,24hr}$ 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²⁹⁾。

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シスタット 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シスタットの 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）³⁰⁾。

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）にフェブキシスタット 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シスタットの 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）³¹⁾。

高齢者

高齢者（65歳以上、24例）と若年者（18～40歳、24例）にフェブキシスタット 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 $AUC_{0,24hr}$ 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）³²⁾。

女性

フェブキシスタット 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）³²⁾。

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。

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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シ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 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

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]

(3) 肝機能障害患者

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]

- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

- (5) 妊婦

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。

- (6) 授乳婦

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³³⁾。

- (7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

- (8) 高齢者

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。

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

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。

(2) 併用注意とその理由

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 ³⁴⁾ 。

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(2) その他の副作用

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。

14.1.2 本剤は舌の上のにせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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]

(2) 非臨床試験に基づく情報

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³⁵⁾。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- (1) 薬効薬理試験
(「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照)

- (2) 安全性薬理試験
該当資料なし

- (3) その他の薬理試験
該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験
該当資料なし

- (2) 反復投与毒性試験
該当資料なし

- (3) 遺伝毒性試験
該当資料なし

- (4) がん原性試験
該当資料なし

- (5) 生殖発生毒性試験
該当資料なし

- (6) 局所刺激性試験
該当資料なし

- (7) その他の特殊毒性
該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： 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

有効成分：該当しない

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品名：フェブリク錠 10mg・20mg・40mg

同 効 薬：アロプリノール、トピロキソスタット、プロベネシド、ベンズブロマロン、ドチヌラド、ラスブリカーゼ（遺伝子組換え）

7. 国際誕生年月日

該当しない

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
フェブリク錠 10mg「ケミファ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00031000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 7 月 8 日
フェブリク錠 20mg「ケミファ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00032000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 7 月 8 日
フェブリク錠 40mg「ケミファ」	2022 年 2 月 15 日	30400AMX00033000	2022 年 6 月 17 日	2022 年 7 月 8 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

がん化学療法に伴う高尿酸血症

効能又は効果、用法及び用量の一部変更承認：2022 年 9 月 28 日

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フェブキシスタット OD錠 10mg 「ケミファ」	3949003F4014	3949003F4030	128865001	622886501
フェブキシスタット OD錠 20mg 「ケミファ」	3949003F5010	3949003F5037	128866701	622886601
フェブキシスタット OD錠 40mg 「ケミファ」	3949003F6033	3949003F6033	128867401	622886701

14. 保険給付上の注意

本剤は診療報酬上の後発医薬品である。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本ケミファ株式会社：安定性に関する資料（社内資料）
- 2) 日本ケミファ株式会社：無包装状態における安定性に関する資料（社内資料）
- 3) 日本ケミファ株式会社：溶出に関する資料（社内資料）
- 4) 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）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.33）
- 5) 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）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.35a）
- 6) アロプリノール対照二重盲検比較試験（フェブリク錠：2011年1月21日承認、審査報告書）
- 7) 長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.40）
- 8) Tamura K, et al.: Int J Clin Oncol. 2016; 21 (5) : 996-1003.
- 9) アロプリノール対照非盲検無作為化比較試験（フェブリク錠：2016年5月23日承認、申請資料概要 2.7.6.2）
- 10) Takano Y, et al.: Life Sci. 2005; 76 (16) : 1835-1847.
- 11) 血中及び尿中尿酸低下作用（ラット）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2）
- 12) 血漿中濃度及び排泄（健康成人、単回）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.1）
- 13) 血漿中濃度（健康成人、単回）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.5）
- 14) 血漿中濃度（健康成人、反復）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.8）
- 15) 血漿中濃度（高尿酸血症患者、反復）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.31）
- 16) 日本ケミファ株式会社：生物学的同等性試験に関する資料（社内資料）
- 17) Khosravan R, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2008; 65 (3) : 355-363.
- 18) 薬物相互作用（制酸剤）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.20）
- 19) 薬物相互作用（コルヒチン）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.18、2.7.6.19）
- 20) Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46 (8) : 855-866.
- 21) 薬物相互作用（デシプラミン）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.16）
- 22) 薬物相互作用（ワルファリン）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.23、2.7.6.24）
- 23) Grabowski BA, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2010; 70 (1) : 57-64.
- 24) 薬物相互作用（テオフィリン）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.25）
- 25) 薬物相互作用（ロシグリタゾン）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.6.26）
- 26) Mukoyoshi M, et al.: Xenobiotica. 2008; 38 (5) : 496-510.
- 27) Grabowski BA, et al.: J Clin Pharmacol. 2011; 51 (2) : 189-201.
- 28) 代謝（ヒト）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.2.2.1）
- 29) 血漿中濃度（腎機能低下患者、反復）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.7.2.3、2.7.6.13）
- 30) Mayer MD, et al.: Am J Ther. 2005; 12 (1) : 22-34.
- 31) Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2006; 46 (1) : 88-102.
- 32) Khosravan R, et al.: J Clin Pharmacol. 2008; 48 (9) : 1014-1024.
- 33) 生殖発生毒性（ラット）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.6.6）
- 34) Lehtisalo M, et al.: Clin Transl Sci. 2020; 13(6): 1236-1243
- 35) がん原性（マウス、ラット）（フェブリク錠：2011年1月21日承認、申請資料概要 2.6.6.5）

- 36) 日本ケミファ株式会社：粉碎後の安定性に関する資料（社内資料）
- 37) 日本ケミファ株式会社：簡易懸濁法に関する資料（社内資料）

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況
該当しない
2. 海外における臨床支援情報
該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

粉砕後の安定性試験 ³⁶⁾

販売名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
フェブキシスタット OD 錠 10mg「ケミファ」	40±2℃	5 週間	遮光・気密容器 (ガラス瓶、密栓)	規格内
	25±2℃、 75±5%RH	5 週間	遮光・開放 (ガラス瓶、アルミ箔 でゆるく覆う)	規格内
	総照度 120 万 lx・ hr	50 日	気密容器 (ガラス瓶、上部をラ ップで覆う)	120 万 lx・hr で 類縁物質増加（規格内）
フェブキシスタット OD 錠 20mg「ケミファ」	40±2℃	5 週間	遮光・気密容器 (ガラス瓶、密栓)	規格内
	25±2℃、 75±5%RH	5 週間	遮光・開放 (ガラス瓶、アルミ箔 でゆるく覆う)	規格内
	総照度 120 万 lx・ hr	50 日	気密容器 (ガラス瓶、上部をラ ップで覆う)	120 万 lx・hr で 類縁物質増加（規格内）
フェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」	40±2℃	5 週間	遮光・気密容器 (ガラス瓶、密栓)	規格内
	25±2℃、 75±5%RH	5 週間	遮光・開放 (ガラス瓶、アルミ箔 でゆるく覆う)	規格内
	総照度 120 万 lx・ hr	50 日	気密容器 (ガラス瓶、上部をラ ップで覆う)	120 万 lx・hr で 類縁物質増加（規格内）

性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量法（粉砕後安定性試験）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) フェブキシスタット OD 錠 10mg「ケミファ」

● 目的

フェブキシスタット OD 錠 10mg「ケミファ」の経管投与の適否を確認するため、『内服薬経管投与ハンドブック第 4 版（じほう）』に従い、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。また、懸濁液の安定性試験及び pH 測定も行った。

● 試験方法

① 崩壊懸濁試験

注入器内にフェブキソスタット OD 錠 10mg「ケミファ」を 1 錠入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、注入器を 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

また、ハンドブックに記載の試験方法とは異なるが、55℃のお湯の代わりに 20℃の水を使用した崩壊懸濁試験も同様に実施した。

② 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入した後に 20mL の水と同じ注入器で吸い取り、注入して経管チューブ内を洗い、残存する薬剤の有無を確認した。

③ 55℃のお湯での安定性

フェブキソスタット OD 錠 10mg「ケミファ」5 錠に水 100mL を加えてよくかき混ぜて懸濁液とし、55℃まで温めた後 10 分間 55℃に保ち、冷後残存率を測定した。残りの懸濁液を室温で放置し、6 及び 24 時間後にも残存率を測定した。

④ 懸濁液の pH

55℃のお湯 20mL を入れたビーカーにフェブキソスタット OD 錠 10mg「ケミファ」1 錠を入れてよくかき混ぜ懸濁液とし、室温に戻した後、この液の pH を測定した。

なお、崩壊懸濁試験で 20℃の水を用いて得られた懸濁液についても同様に pH を測定した。

● 結果

① 崩壊懸濁試験：55℃のお湯及び 20℃の水いずれにおいても 5 分以内に崩壊・懸濁した。

② 通過性試験：8Fr.チューブを通過した。

適温	経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験		通過性試験 (通過サイズ)
		5分	10分	
55℃	適 1	○		8Fr.チューブ
20℃	適 1	○		8Fr.チューブ

○：完全崩壊または注入器に吸い取り可能

×：投与困難

△：時間をかければ完全崩壊または通過しそうな状況。またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性あり

③ 懸濁液の安定性

残存率*4 (%)		
55℃、10分間放置後	55℃、10分間放置し、 室温で6時間放置後	55℃、10分間放置し、 室温で24時間放置後
100.5	101.1	99.1

*4：試験開始時を100%とした。

④ 懸濁液の pH

温度	pH			
	1	2	3	平均
55℃*5	5.54	5.60	5.62	5.6
20℃	5.23	5.26	5.24	5.2

*5：測定は室温に戻した後行った。

● 結論

フェブキソスタット OD 錠 10mg「ケミファ」の簡易懸濁法を実施した結果、55℃のお湯で 5 分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適1」と判定された。

また、20℃の水を用いた場合も、5分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適1」に相当すると判定された。

また、懸濁液は55℃、10分間放置後並びにその後室温で6時間及び24時間放置後の安定性を確認した結果、いずれの懸濁液もフェブキソスタットの残存率に変化は認められなかった。さらに、懸濁液のpHは55℃のお湯で平均5.6、20℃の水で平均5.2であった。

2) フェブキソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」

● 目的

フェブキソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」の経管投与の適否を確認するため、『内服薬経管投与ハンドブック第4版（じほう）』に従い、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。また、懸濁液の安定性試験及びpH測定も行った。

● 試験方法

① 崩壊懸濁試験

注入器内にフェブキソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」を1錠入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5分間放置した後、注入器を90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

また、ハンドブックに記載の試験方法とは異なるが、55℃のお湯の代わりに20℃の水を使用した崩壊懸濁試験も同様に実施した。

② 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入した後に20mLの水を同じ注入器で吸い取り、注入して経管チューブ内を洗い、残存する薬剤の有無を確認した。

③ 55℃のお湯での安定性

フェブキソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」5錠に水100mLを加えてよくかき混ぜて懸濁液とし、55℃まで温めた後10分間55℃に保ち、冷後残存率を測定した。残りの懸濁液を室温で放置し、6及び24時間後にも残存率を測定した。

④ 懸濁液のpH

55℃のお湯 20mLを入れたビーカーにフェブキソスタット OD 錠 20mg 「ケミファ」1錠を入れてよくかき混ぜ懸濁液とし、室温に戻した後、この液のpHを測定した。

なお、崩壊懸濁試験で20℃の水を用いて得られた懸濁液についても同様にpHを測定した。

● 結果

① 崩壊懸濁試験：55℃のお湯及び20℃の水いずれにおいても5分以内に崩壊・懸濁した。

② 通過性試験：8Fr.チューブを通過した。

適温	経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験		通過性試験 (通過サイズ)
		5分	10分	
55℃	適1	○	△	8Fr.チューブ
20℃	適1	○	△	8Fr.チューブ

○：完全崩壊または注入器に吸い取り可能

×：投与困難

△：時間をかければ完全崩壊または通過しそうな状況。またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性あり

③ 懸濁液の安定性

残存率*4 (%)		
55℃、10分間放置後	55℃、10分間放置し、 室温で6時間放置後	55℃、10分間放置し、 室温で24時間放置後
100.9	100.6	99.5

*4：試験開始時を100%とした。

④ 懸濁液の pH

温度	pH			
	1	2	3	平均
55℃*5	5.69	5.72	5.69	5.7
20℃	5.25	5.32	5.31	5.3

*5：測定は室温に戻した後行った。

● 結論

フェブキシスタットOD錠20mg「ケミファ」の簡易懸濁法を実施した結果、55℃のお湯で5分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適1」と判定された。また、20℃の水を用いた場合も、5分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適1」に相当すると判定された。また、懸濁液は55℃、10分間放置後並びにその後室温で6時間及び24時間放置後の安定性を確認した結果、いずれの懸濁液もフェブキシスタットの残存率に変化は認められなかった。さらに、懸濁液のpHは55℃のお湯で平均5.7、20℃の水で平均5.3であった。

3) フェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」

● 目的

フェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」の経管投与の適否を確認するため、『内服薬経管投与ハンドブック第4版（じほう）』に従い、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。また、懸濁液の安定性試験及び pH 測定も行った。

● 試験方法

① 崩壊懸濁試験

注入器内にフェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」を1錠入れ、55℃のお湯 20mL を吸い取り、5分間放置した後、注入器を90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。

また、ハンドブックに記載の試験方法とは異なるが、55℃のお湯の代わりに20℃の水を使用した崩壊懸濁試験も同様に実施した。

② 通過性試験

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。懸濁液を注入した後に20mLの水を同じ注入器で吸い取り、注入して経管チューブ内を洗い、残存する薬剤の有無を確認した。

③ 55℃のお湯での安定性

フェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」5錠に水 100mL を加えてよくかき混ぜて懸濁液とし、55℃まで温めた後10分間55℃に保ち、冷後残存率を測定した。残りの懸濁液を室温で放置し、6及び24時間後にも残存率を測定した。

④ 懸濁液の pH

55℃のお湯 20mL を入れたビーカーにフェブキシスタット OD 錠 40mg「ケミファ」1錠を入れてよくかき混ぜ懸濁液とし、室温に戻した後、この液の pH を測定した。

なお、崩壊懸濁試験で20℃の水を用いて得られた懸濁液についても同様に pH を測定し

た。

● 結果

① 崩壊懸濁試験：55℃のお湯及び20℃の水いずれにおいても5分以内に崩壊・懸濁した。

② 通過性試験：8Fr.チューブを通過した。

適温	経管投与の適否*1	崩壊懸濁試験		通過性試験 (通過サイズ)
		5分	10分	
55℃	適1	○		8Fr.チューブ
20℃	適1	○		8Fr.チューブ

○：完全崩壊または注入器に吸い取り可能

×：投与困難

△：時間をかければ完全崩壊または通過しそうな状況。またはフィルム残留等によりチューブを閉塞する危険性あり

③ 懸濁液の安定性

残存率*4 (%)		
55℃、10分間放置後	55℃、10分間放置し、 室温で6時間放置後	55℃、10分間放置し、 室温で24時間放置後
100.4	99.3	98.9

*4：試験開始時を100%とした。

④ 懸濁液のpH

温度	pH			
	1	2	3	平均
55℃*5	5.90	5.90	5.89	5.9
20℃	5.96	5.97	5.96	6.0

*5：測定は室温に戻した後行った。

● 結論

フェブキシスタットOD錠40mg「ケミファ」の簡易懸濁法を実施した結果、55℃のお湯で5分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適1」と判定された。また、20℃の水を用いた場合も、5分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.の経管チューブを通過したことから、「適1」に相当すると判定された。

また、懸濁液は55℃、10分間放置後並びにその後室温で6時間及び24時間放置後の安定性を確認した結果、いずれの懸濁液もフェブキシスタットの残存率に変化は認められなかった。

さらに、懸濁液のpHは55℃のお湯で平均5.9、20℃の水で平均6.0であった。

＊1：崩壊懸濁試験、通過性試験の結果より、経管投与の適否を以下の判定基準により判定した。

＜経管投与可否判定基準＊2＞

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過＊3

適2：錠剤のコーティングに亀裂を入れる、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.経鼻チューブを通過＊3

適3：投与直前にコーティングに亀裂を入れれば使用可能

条1：条件付通過（経鼻チューブサイズにより通過の状況が異なる）。

条2：条件付通過（腸溶錠のため経鼻チューブが腸まで挿入されているか、腸痙であれば使用可能）。

条3：条件付通過（備考欄参照）。

不適：経管投与に適さない

＊2：薬品注入後に20mLの水でフラッシングするとき薬品が残存していなければ通過と判定

＊3：8Fr.経鼻チューブを透過した多くの医薬品は、18Fr.ガストロボタンも通過した。

出典：内服薬経管投与ハンドブック 第4版（じほう）

2. その他の関連資料

