2022 年 11 月改訂（第 10 版）

日本標準商品分類番号
873949

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

フェブリク®錠 10 mg
フェブリク®錠 20 mg
フェブリク®錠 40 mg

フェブキソスタット製剤

Feburic® Tablets 10 mg, 20 mg, 40 mg

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	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
規格・含量	フェブリク錠 10 mg：1 錠中フェブキソスタット 10 mg フェブリク錠 20 mg：1 錠中フェブキソスタット 20 mg フェブリク錠 40 mg：1 錠中フェブキソスタット 40 mg
一般名	和名：フェブキソスタット（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：2011 年 1 月 21 日 薬価基準収載年月日：2011 年 3 月 11 日 販売開始年月日：2011 年 5 月 17 日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：帝人ファーマ株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社　メディカル情報グループ TEL：0120-189-315　FAX：03-5512-6707 医療関係者向けホームページ　https://medical.teijin-pharma.co.jp/

本 IF は 2022 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
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，IF 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 IF の位置付け，IF 記載様式，IF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IF記載要領の改訂を行ってきた．

IF 記載要領 2008 以降，IF 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 IF が速やかに提供されることとなった．最新版の IF 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（http://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IF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 IF 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，IF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. IF とは

IF 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．

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 IF 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IF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．

IF 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. IF の利用にあたって

電子媒体の IF 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 IF を作成・提供するが，IF の原点を踏まえ，医療現場に不足している情報や IF 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，IF 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，IF 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，IF 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

IF 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．IF 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・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，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 IF 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，IF を利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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

XI. 文献

XII. 参考資料

XIII. 備考

略　語　表

略　語	略 語 内 容
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度−時間曲線下面積
$AUC_{0,6\ h}$	投与後 6 時間までの AUC
$AUC_{0,24\ h}$	投与後 24 時間までの AUC
AUC_{inf}	無限大時間まで外挿した AUC
BMI	体格指数（Body Mass Index）
Ccr	クレアチニンクリアランス
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
CI	信頼区間
CK	クレアチンホスホキナーゼ
CL/F	経口投与したときの全身クリアランス
CLr	腎クリアランス
C_{max}	最高濃度
$C_{mean,24\ h}$	投与後 24 時間までの平均濃度
CRP	C-反応性蛋白
CYP	チトクローム P450
EC_{50}	50 %効果濃度
ED_{50}	50 %有効用量
eGFR	糸球体ろ過量推算値
FAS	最大の解析対象集団
GCP	医薬品の臨床試験の実施基準（Good Clinical Practice）
γ-GTP	グルタミルトランスフェラーゼ
HEK293 細胞	ヒト胎児腎臓細胞
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HGPRT	ヒポキサンチンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
IC_{50}	50 %阻害濃度
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use）
INR	国際標準化比（International Normalized Ratio）
Ki	阻害係数
λ_{max}	極大吸収波長
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
PNP	プリンヌクレオシドホスホリラーゼ
PTP	Press Through Package
QTcF	Fridericia 式を用いて補正した QT 間隔
SD	標準偏差
$t_{1/2}$	消失相半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TBG	甲状腺ホルモン運搬蛋白質

TLS	腫瘍崩壊症候群
t_{max}	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
Vss/F	定常状態分布容積
XO	キサンチンオキシダーゼ
XOI	キサンチンオキシダーゼ阻害剤

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

高尿酸血症は、痛風に代表される尿酸塩の沈着に基づく諸症状（痛風関節炎や痛風結節）の原因として知られている。血清尿酸値が高いほど将来の痛風関節炎の発症率が高く、腎障害がもたらされることから、高尿酸血症による諸症状を早期に解消し再発・進展を防止すること、更には諸症状が顕在化する前段階から治療することが重要である。また、近年、高尿酸血症は生活習慣病の一つとして、高血圧や脂質異常との関連性、メタボリックシンドロームのマーカーや動脈硬化の危険因子としての可能性を示唆する報告が増えており、治療の重要性が高まってきている。

更に、悪性腫瘍に対して化学療法が行われた場合、アポトーシスに陥った腫瘍細胞の核酸、タンパク、リン、カリウムなどが大量に血中に流入する結果、高尿酸血症、電解質異常、腎障害から多臓器不全をきたす腫瘍崩壊症候群（Tumor Lysis Syndrome：TLS）を発症することがある。このため、化学療法の実施に際しては、その発症を抑制することが重要であり、対策のひとつとして血清尿酸値の管理がなされている。

高尿酸血症の治療は、尿酸降下薬による尿酸降下療法が中心だが、これまで使用できる薬剤の選択肢が限られていた。帝人株式会社（現 帝人ファーマ株式会社）は、尿酸降下薬に新たな選択肢をもたらすことが高尿酸血症治療の進展に寄与すると考え、1988 年より自社において尿酸降下薬の創薬研究に着手し、1991 年にプリン骨格を有さない新規キサンチンオキシダーゼ阻害剤フェブキソスタット（febuxostat）を発見した。本邦では、1995 年からフェブキソスタットを主成分とするフェブリク®錠の第I相臨床試験が開始され、以降、第II相臨床試験、第III相臨床試験を経て、2010 年に長期投与試験が終了した。フェブリク®錠を投与した合計 1,027 例の痛風を含む高尿酸血症患者を評価した結果、日本人の痛風を含む高尿酸血症患者に対する有効性及び安全性が確認され、2011 年 1 月に「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

その後、本剤はキサンチンオキシダーゼを阻害することによって尿酸生成を抑制することから、腫瘍崩壊症候群における高尿酸血症の発症を抑制することが期待できたため、TLS panel consensus[1)]に示されている腫瘍崩壊症候群リスク評価のアルゴリズムを参考に設計した第Ⅲ相臨床試験を本邦で実施した。その結果、化学療法施行予定の悪性腫瘍患者に対する有効性及び安全性が確認され、2016 年 5 月に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果で追加適応を取得した。

2022 年 9 月現在、本剤は欧米、アジアなど世界の 78 の国と地域で使用されている。

また、特定使用成績調査（長期使用、痛風・高尿酸血症適応）、使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）を実施し、再審査申請を行った結果、2022 年 6 月、医薬品医療機器等法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

（1）「高尿酸血症」、「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の適応症が認められた薬剤である。

効能又は効果

〇痛風、高尿酸血症

〇がん化学療法に伴う高尿酸血症

（「V.1. 効能又は効果」の項参照）

（2）軽度から中等度の腎機能低下例においても、通常用量で有効性と忍容性が示された。

通常用量：40 mg／日

（「V.5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

（3）非プリン骨格を有する、1 日 1 回投与のキサンチンオキシダーゼ阻害剤（XOI）である。

（「V.3. (1) 用法及び用量の解説」、「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照）

（4）がん化学療法に伴う血清尿酸値の上昇を抑制する。

国内第III相試験において、主要評価項目である投与開始前検査から投与後6日の血清尿酸値 AUC は、アロプリノール群に対しフェブリク®錠群の非劣性が検証された。

（「V.5.（4）検証的試験」の項参照）

（5）安全性（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

重大な副作用として、肝機能障害、過敏症（いずれも頻度不明）が報告されている。

主な副作用は肝機能検査値異常（AST 増加、ALT 増加、γ-GTP 増加等）、関節痛（1～5%未満）であった。

添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果参照

（「VIII. 8.（2）その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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
医薬品リスク管理計画（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

（2022 年 8 月時点）

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

＜参考＞

本剤の「がん化学療法に伴う高尿酸血症」承認時に「承認条件」として、医薬品リスク管理計画の策定と実施が付与されていた。再審査において、本剤の医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項は、製造販売後における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件が満たされたと医薬品医療機器総合機構に判断された。そのため、承認時に付与された承認条件は解除され、2022 年 8 月には電子化された添付文書の「21. 承認条件」の記載「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。」が削除された。

1.　販売名

(1)　和名

フェブリク®錠 10 mg

フェブリク®錠 20 mg

フェブリク®錠 40 mg

(2)　洋名

Feburic® Tablets 10 mg、20 mg、40 mg

(3)　名称の由来

一般名「febuxostat」、尿酸「uric acid」から命名

2.　一般名

(1)　和名（命名法）

フェブキソスタット（JAN）

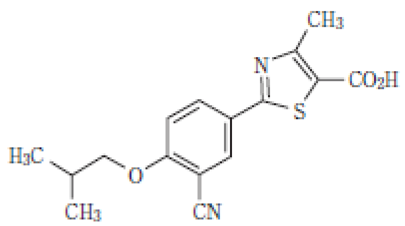
(2)　洋名（命名法）

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：$C_{16}H_{16}N_2O_3S$

分子量：316.37

5.　化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分番号:TMX-67、TEI-6720

1.　物理化学的性質

(1)　外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2)　溶解性

1）　各種溶媒における溶解度

（20±5 ℃）

溶媒	溶解度（μg/mL）	日局での溶解性表現
N,N-ジメチルホルムアミド	154,830	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	88,752	やや溶けやすい
エタノール（99.5）	10,042	やや溶けにくい
メタノール	4,970	溶けにくい
アセトニトリル	2,572	溶けにくい
水	5	ほとんど溶けない

2）　各種 pH 溶液に対する溶解度

（20±5 ℃）

緩衝液[a]（pH）	溶解度（μg/mL）	日局での溶解性表現
2	＜2	ほとんど溶けない
3	＜2	ほとんど溶けない
4	＜2	ほとんど溶けない
5	3	ほとんど溶けない
6	35	ほとんど溶けない
7	563	極めて溶けにくい
8	1,512	溶けにくい
9	2,404	溶けにくい
10	3,559	溶けにくい

a）Britton-Robinson 緩衝液

(3)　吸湿性

本品を温度 25 ℃、相対湿度 92 %、4 週間保存において質量変化はなく、吸湿性は認められなかった。

(4)　融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 209 ℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝3.3

(6) 分配係数

本品の 25 ℃におけるオクタノール／0.15 mol/L 塩化カリウム液を用いて、滴定終点検出法により分配係数（log D）を求めた。

pH	分配係数 （log D：オクタノール／0.15 mol/L塩化カリウム液）
1.2	4.9
3.0	4.7
4.0	4.1
5.0	3.2
6.0	2.3
7.0	1.6
9.0	1.5

(7) その他の主な示性値

メタノール溶液（1→100,000）での紫外吸収スペクトルの極大吸収波長（λ_{max}）における吸光度（$E^{1\%}_{1\mathrm{cm}}$）は 216 nm で 953、315 nm で 807 であった。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>温度</th><th>湿度</th><th>光</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>25 ℃</td><td>60 %RH</td><td>暗所</td><td>ポリエチレン袋
/ドラム</td><td>60ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40 ℃</td><td>75 %RH</td><td>暗所</td><td>ポリエチレン袋
/ドラム</td><td>6ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td>温度</td><td>70 ℃</td><td>－</td><td>暗所</td><td>ポリエチレン袋
/ドラム</td><td>3ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="3">温度
・
湿度</td><td>50 ℃</td><td>a)</td><td>暗所</td><td rowspan="3">褐色ガラス瓶
（密栓）</td><td rowspan="3">3ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>60 ℃</td><td>a)</td><td>暗所</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>70 ℃</td><td>a)</td><td>暗所</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光</td><td>25 ℃</td><td>－</td><td>D 65
蛍光ランプ
5,000 lx</td><td>シャーレ
（開放）</td><td>10日
総照度:
120万lx・h以上
総近紫外放射
エネルギー:
200 W・h/m²以上</td><td>規格内</td></tr>
</table>

a) 褐色ガラス瓶（開栓）にて 40 ℃／75 %RH 条件下に 1 週間保存したのち密栓とし、試験を開始した。

＜測定項目＞

長期保存試験・加速試験：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、粉末 X 線回折、含量

苛酷試験　　　　　　　：性状、類縁物質、乾燥減量、粉末 X 線回折、含量

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

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

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		フェブリク錠 10 mg	フェブリク錠 20 mg	フェブリク錠 40 mg
剤形		錠剤（フィルムコーティング錠）		
色調・性状		白色～微黄色、 円形のフィルム コーティング錠	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7 mm	約7 mm	約9 mm
	厚さ	約3 mm	約3 mm	約4 mm
質量		約132 mg	約132 mg	約261 mg

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(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

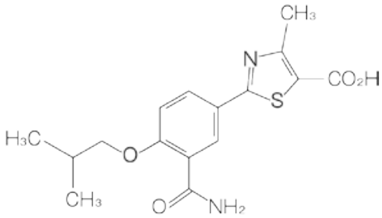
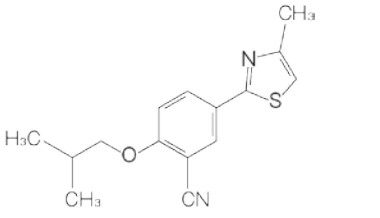
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

分解物として生成する可能性のある化合物は以下のとおりである。

名称	構造式
2-[3-Carbamoyl- 4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole-5-carboxylic acid	
2-[3-cyano- 4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methylthiazole	

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25 ℃	60 %RH	暗所	PTP（PP／AL）[a]	36カ月	規格内
				プラスチック瓶[b]（500錠）		
加速試験	40 ℃	75 %RH	暗所	PTP（PP／AL）[a]	6カ月	規格内
				プラスチック瓶[b]（500錠）		
苛酷試験 温度	60 ℃		暗所	ガラス瓶（密栓）	3カ月	甘くこげたにおいに変化したが、その他の項目は規格内であった
苛酷試験 湿度	25 ℃	75 %RH		ガラス瓶（開栓）		規格内
苛酷試験 光	25 ℃		D 65 蛍光ランプ 5,000 lx	無色ガラスシャーレ（開放）	10日 総照度：120万lx・h以上 総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m^2以上	規格内

a）PTP（PP／AL）：ポリプロピレンフィルム／アルミニウム箔 PTP シート
b）プラスチック瓶：高密度ポリエチレン瓶／低密度ポリエチレンキャップ
＜測定項目＞
長期保存試験・加速試験：性状、確認試験、溶出性、類縁物質、硬度、水分、微生物限度、含量
苛酷試験（温度、湿度）：性状、確認試験、溶出性、類縁物質、硬度、水分、含量
苛酷試験（光）：性状、溶出性、類縁物質、含量

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（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

日本薬局方 溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、規格に適合する。

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

＜フェブリク錠 10 mg＞

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 20 mg＞

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 40 mg＞

PTP ：100 錠（10 錠×10）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP ：ポリプロピレンフィルム／アルミニウム箔

プラスチック製瓶包装

瓶 ：高密度ポリエチレン

キャップ：低密度ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

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。

（解説）

5.1 薬物治療が必要とされる患者を適切に選択するため記載した。

5.2 腫瘍崩壊症候群の発症リスク及び使用可能な薬剤の特性を考慮して、本剤を投与すべき患者を選択する必要があるため記載した。

5.3 本剤は、キサンチンオキシダーゼを阻害することで尿酸生成を抑制する薬剤であり、血中尿酸を直接分解する作用はない。がん化学療法により急激に血清尿酸値が上昇した場合、腎尿細管に尿酸結晶が沈着することで急性腎不全を発症する危険性があり、そのリスクを抑えるために血清尿酸値を速やかに下げる必要がある。このような場合は、本剤より他の療法の選択を考慮する必要があるため設定した。

5.4 本剤の臨床試験では、がん化学療法に先立って投与を開始しており、がん化学療法後に発症した高尿酸血症の治療効果は検討していないため記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

＜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 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。

＜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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

＜痛風、高尿酸血症＞

痛風を含む高尿酸血症は慢性的な疾患で、長期にわたって尿酸降下薬を投与することが必要であり、患者の服薬の利便性を考慮すると 1 日 1 回投与が望ましいと考えられた。健康成人男性を対象とした反復投与試験[2)]において本剤の 1 日 1 回投与で十分な血中尿酸低下作用（12.5 mg、1 日 1 回投与時の血漿尿酸値変化率：−31.6±24.1 %）が得られたことから、第II相及び第III相試験で本剤を1 日 1 回投与で検討した結果、有効性及び安全性が確認された。また、健康成人男性に本剤を 7 日間反復投与したときの血中尿酸低下作用は、1 日 2 回投与に比較して 1 日 1 回投与の方が、尿酸低下がより緩徐であり、治療初期の痛風関節炎の発現リスクを低減できると考えられたことからも、本剤の用法は 1 日 1 回が望ましいと考えられた[3)]。

一般的に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知られている。このため治療ガイドライン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。初期第II相臨床試験の結果では本剤の有効用量は 20～40 mg/日の範囲と考えられたことから、以降の臨床試験では、初期用量を 20 mg/日の半量である 10 mg/日と設定した。その結果、本剤 10 mg/日投与期間中の痛風関節炎の発現率は 0.6 %とプラセボの 3.2 %と比べ低いことが確認されている。また、本剤の臨床試験において、10 mg/日から 40 mg/日に 1 段階で増量した場合の全期間での痛風関節炎の発現率が 11.0 %であったのに対して、10 mg/日から 20 mg/日を経て 40 mg/日に 2 段階で増量した場合の痛風関節炎の発現率は 6.5 %と半減し、プラセボの 7.9 %と同程度であった。これらの結果から、本剤の投与は 10 mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20 mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40 mg 1 日 1 回投与とするなど、徐々に増量していく用法が推奨されると考えられた[4)]。

また、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率を目標として実施した本剤の有効性評価対象試験（長期投与試験を除く 5 試験）において、達成率は、10 mg/日で 24.1 %（7/29 例）、20 mg/日で 51.4 %（55/107 例）、40 mg/日で 83.2 %（198/238 例）と用量依存的に増加し、40 mg/日で 80 %を超える達成率に至った。一方で、60 mg/日で 84.4 %（38/45 例）、80 mg/日で 87.8 %（36/41 例）であり、40 mg/日を超える用量での達成率の伸びは明らかに鈍化する傾向がみられた。以上から、本剤の至適用量は 40 mg/日と判断した。

ただし、血清尿酸値の変化率は 80 mg/日までほぼ用量依存的に増大し、各試験の結果を統合した血清尿酸値の変化率は、40 mg/日で−41.9 %、60 mg/日で−49.2 %、80 mg/日で−52.0 %であり、40 mg/日と 60 mg/日間での変化率の差（7.3 %）は 60 mg/日と 80 mg/日間の差（2.8 %）の倍以上であった。また、血清尿酸値 9.0 mg/dL 以上の痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、本剤の最高用量を 60 mg/日とし、投与期間 52 週間で評価した長期投与試験[5)]の追加解析において、本剤 40 mg/日投与で血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下とならなかった被験者に対して、投与開始後 15 週目以降に 60 mg/日に増量したところ 52 週の血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下達成率は 87.5 % となった。これは、本剤の用量別変化率が 80 mg/日まで、その中でもとりわけ 60 mg/日まで用量相関関係をもって増大したことにより説明されると考えられた。本試験における 60 mg/日の 52 週までの安全性には問題が認められなかったことから、本剤の最大用量を 60 mg/日とした。

有効性評価対象試験（長期投与試験を除く5試験）を統合した
用量別血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率

投与量	10 mg/日 （n＝29）	20 mg/日 （n＝107）	40 mg/日 （n＝238）	60 mg/日 （n＝45）	80 mg/日 （n＝41）
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率	24.1% （7 例）	51.4% （55 例）	83.2% （198 例）	84.4% （38 例）	87.8% （36 例）
血清尿酸値の変化率	−23.9%	−30.1%	−41.9%	−49.2%	−52.0%

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

本剤は、「痛風、高尿酸血症」の効能で 60 mg までの用量で承認を取得しており、その時に実施した治験の結果から、1 日 1 回 60 mg での安全性を確認している。がん化学療法により急激に血清尿酸値が上昇した場合、腎尿細管に尿酸結晶が沈着することによる急性腎不全の発症の危険性があり、そのリスクを抑えるために血清尿酸値を速やかに下げ、更に低値に維持できる用法・用量を選択することが重要になる。また、がん化学療法施行予定の患者は、痛風・高尿酸血症の患者と異なり痛風関節炎（痛風発作）のリスクが低いため、第III相臨床試験の用法・用量は、漸増法は用いずに、1 日 1 回 60 mg を選択した。

分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬による化学療法を施行予定の悪性腫瘍患者（白血病、リンパ腫、固形がん）を対象に実施した第III相臨床試験[6]において、有効性の主要評価項目である投与開始前検査から投与開始後 6 日目までの血清尿酸値の AUC は、本剤 60 mg/日投与の対照薬であるアロプリノール 300 mg/日（腎機能障害のある患者：200 mg/日）投与に対する非劣性が検証された【群間差（最小二乗平均［95 %信頼区間］：−33.61［−70.67, 3.45］mg・h/dL、非劣性マージン：150 mg・h/dL】。本剤 60 mg/日の投与による血清尿酸値は投与開始 6 日まで経時的に減少し、化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者はいなかった。また、腫瘍崩壊症候群を発症した被験者は 1 例であったが、血清尿酸値が検査基準値の上限を超えたことによる発症ではなかった。

以上の結果から、本剤 60 mg の 1 日 1 回経口投与によりがん化学療法に伴う高尿酸血症の発症抑制効果が確認できたため、60 mg を超える用量の検討は不要であり、がん化学療法に伴う高尿酸血症に対する本剤の用法・用量として、60 mg を 1 日 1 回経口投与することとした。

（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）

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 10 mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20 mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40 mg 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。

（解説）

7.1 「V. 3. (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照

7.2 及び 7.3

化学療法施行予定の悪性腫瘍患者では、腫瘍崩壊症候群発症抑制のために化学療法前に血清尿酸値を低下させておく必要がある。腫瘍崩壊症候群診療ガイダンス（2013 年版）では化学療法の 1～2 日前からフェブキソスタットを投与することが推奨されている。また、国内第III相臨床試験[6)]では、本ガイダンスを参考に、化学療法の 24 時間前（許容範囲：±4 時間）に本剤の投与を開始したことから、本剤の投与開始を、「がん化学療法開始 1～2 日前」と設定した。

一般的に腫瘍崩壊症候群は、化学療法開始 12～72 時間後に発症しやすいとされている。そのため、本剤の投与期間は少なくともこの時期を含む必要があると考えた。これに基づき、国内第III相臨床試験では、化学療法の 24 時間前に本剤の投与を開始し、化学療法開始 5 日目までの 6 日間投与することとした。その結果、本剤 60 mg/日により血清尿酸値は化学療法開始後 6 日目まで経時的に減少し、化学療法施行後に血清尿酸値の上昇により 2 回以上連続して血清尿酸値の検査基準値の上限を超えた被験者及び腫瘍崩壊症候群を発症した被験者はいなかった。また、固形がんでは、細胞周期の違いや化学療法への感受性の違いにより、腫瘍崩壊症候群の発症時期は化学療法開始後 24 時間以内から数日後あるいは数週間後までと様々である[7)]。国内第III相臨床試験では、固形がん患者も試験に組み入れたため、がん種や使用する化学療法等、患者の状態により投与期間の延長を可能とした。

以上より、「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。」と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜痛風、高尿酸血症＞

評価資料

試験	試験名略称	臨床試験名称	対象[a]	投与量	投与回数/期間
第Ⅰ相	第Ⅰ相単回投与試験-1	TMX-67第Ⅰ相臨床試験（単回経口投与試験）	健康成人男性56例	0.2、0.8、3.2、6.25、12.5、25、50 mg	単回
	第Ⅰ相単回投与試験-2	TMX-67追加第Ⅰ相臨床試験（単回経口投与追加試験）	健康成人男性24例	80、120、160 mg	単回
	第Ⅰ相食事の影響試験	TMX-67第Ⅰ相臨床試験（単回経口投与における食事の影響）	健康成人男性12例	12.5 mg	単回
	最終製剤[b]による単回投与試験及び食事の影響試験	TMX-67最終製剤[b]の臨床薬物動態（単回経口投与）試験及び食事の影響試験	健康成人男性32例	10、20、40 mg	単回
	第Ⅰ相反復投与試験-1	TMX-67 第 Ⅰ 相 臨 床 試 験（反復経口投与試験）	健康成人男性20例	12.5、25 mg	12.5 mg ：1日1回/7日間 25 mg ：1日2回/7日間
	第Ⅰ相反復投与試験-2	TMX-67 第 Ⅰ 相 臨 床 試 験（反復経口投与追加試験）	健康成人男性11例	25 mg	1日1回/7日間
	第Ⅰ相反復投与試験-3	TMX-67追加第Ⅰ相臨床試験（反復経口投与追加試験）	健康成人男性56例	40、80、120、160 mg	1日1回/7日間 1日2回/7日間
	腎機能低下患者単回投与試験	TMX-67腎機能低下患者における臨床薬理試験（単回経口投与試験）	腎機能正常者及び腎機能低下患者14例	20 mg	単回
	腎機能低下患者反復投与試験	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）	腎機能正常者及び腎機能低下患者29例	20 mg	1日1回/7日間

a) 治験薬を投与された被験者数
b) 実生産を反映した製造プロセス（パイロットスケール）で製造された製剤

試験	試験名略称	臨床試験名称	対象a)	投与量	投与回数/期間
第Ⅱ相	高尿酸血症患者PK/PD 試験	TMX-67高尿酸血症患者におけるPK/ PD試験（血清尿酸値の日内変動及び薬物動態の検討）	高尿酸血症患者イ) 10例	10、20 mg	1日1回/6週間（導入期間2週間）
	初期第Ⅱ相試験-1	TMX-67初期第Ⅱ相試験（パイロット臨床試験）	痛風を含む高尿酸血症患者ア) 22例	0.8、1.6、3.2、6.25 mg	1日1回/2週間
	初期第Ⅱ相試験-2	TMX-67初期第Ⅱ相臨床試験	痛風を含む高尿酸血症患者ア)45例	5、10、20 mg	1日1回/8週間（導入期間2週間）
	初期第Ⅱ相試験-3	TMX-67初期第Ⅱ相臨床試験（40 mg群追加試験）	痛風を含む高尿酸血症患者ア) 15例	5、40 mg	1日1回/8週間（導入期間2週間）
	プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験	TMX-67プラセボ対照二重盲検用量反応比較試験（後期第Ⅱ相試験）	痛風を含む高尿酸血症患者イ) 117例	10、20、40 mg	1日1回/8週間（導入期間2週間）
	プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験	TMX-67追加後期第Ⅱ相プラセボ対照二重盲検用量反応比較試験（後期第Ⅱ相試験）	痛風を含む高尿酸血症患者ウ) 202例	10、20、40、60、80 mg	1日1回（漸増）/16週間
	アロプリノール対照無作為化探索比較試験	TMX-67アロプリノール対照探索試験（初期第Ⅱ相試験）	痛風を含む高尿酸血症患者ウ) 40例	フェブキソスタット:10、20、40、60 mg アロプリノール:100、200、300 mg	フェブキソスタット:1日1回（漸増）/16週間 アロプリノール:1日1～3回（漸増）/16週間
第Ⅲ相	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験	TMX-67プラセボ対照二重盲検比較試験（第Ⅲ相臨床試験）	痛風を含む高尿酸血症患者イ) 102例	10、20、40 mg	1日1回/8週間（導入期間2週間）
	アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験	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）	痛風を含む高尿酸血症患者イ) 244例	フェブキソスタット:10、40 mg アロプリノール:100、200 mg	フェブキソスタット:1日1回/8週間（導入期間2週間） アロプリノール:1日1～2回/8週間
長期	40 mgまでの長期投与試験	TMX-67長期投与試験	痛風を含む高尿酸血症患者イ) 303例	10、20、40 mg	1日1回（漸増）/28週間あるいは52週間
	長期投与試験	TMX-67の痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした長期投与試験	痛風を含む高尿酸血症患者エ)178例	10、20、40、60 mg	1日1回（漸増）/52週間

a）治験薬を投与された被験者数

＜対象患者の血中尿酸値＞

ア）≧7.0 mg/dL、 イ）≧8.0 mg/dL、 ウ）痛風＞7.0 mg/dL、高尿酸血症合併症あり≧8.0 mg/dL、高尿酸血症合併症なし≧9.0 mg/dL、エ）≧9.0 mg/dL

参考資料

試験	試験名称	対象[a]	投与量	投与回数/期間
第Ⅰ相	第Ⅰ相反復投与試験	健康成人[b]154例	1日1回（10～240 mg/日） 1日2回（60 mg/日）	1日1回又は2回/14日間 （投与開始後2日目は休薬）
	コルヒチンによる 薬物相互作用試験	健康成人[b]22例	40 mg/日 （コルヒチン0.6 mg1日2回）	1日1回/7日間
	腎機能低下患者 反復投与試験	腎機能正常者及び腎機能低下患者32例	80 mg/日	1日1回/7日間 （絶食下）
	肝機能低下患者 反復投与試験	肝機能正常者及び肝機能低下患者28例	80 mg/日	1日1回/7日間
	制酸剤による 薬物相互作用試験	健康成人[b]24例	80 mg 投与5分前に制酸剤20 mL	単回（絶食下）
	年齢及び性別の影響試験	健康成人48例 （18～40歳、65歳以上）	80 mg/日	1日1回/7日間 （絶食下）
	インドメタシンとの 薬物相互作用試験	健康成人[b]27例	80 mg/日 （インドメタシン50 mg 1日2回）	1日1回/5日間
	製剤間の 生物学的同等性試験	健康成人[b]28例	帝人製剤 ：20 mg Abbott製剤：20、80 mg	単回（絶食下）
	デシプラミンに対する 薬物相互作用試験	健康成人[b]22例	120 mg/日 （デシプラミン25 mg単回）	1日1回/9日間 （絶食下）
	コルヒチンに対する 薬物相互作用試験	健康成人[b]33例	120 mg/日 （コルヒチン0.6 mg 1日2回）	1日1回/14日間
	ナプロキセンとの 薬物相互作用試験	健康成人[b]27例	80 mg/日 （ナプロキセン500 mg 1日2回）	1日1回/7日間
	ロシグリタゾンに対する 薬物相互作用試験	健康成人36例	120 mg/日 （ロシグリタゾン4 mg単回）	1日1回/9日間
	QTc間隔評価試験 Part A	健康成人12例	300 mg/日	1日1回/7日間
	QTc間隔評価試験 Part B	健康成人44例	Avelox® 400 mg/日	1日1回/4日間
	[^{14}C]フェブキソスタットの 薬物動態試験	健康成人男性6例	80 mg（液剤）	単回
	ワルファリンナトリウムに対する薬物相互作用試験-1	健康成人[b]21例	120 mg/日 （ワルファリンナトリウム被験者ごと）	1日1回/14日間（絶食下）
	ワルファリンナトリウムに対する薬物相互作用試験-2	健康成人[b]28例	80 mg/日 （ワルファリンナトリウム被験者ごと）	1日1回/14日間（絶食下）
	ヒドロクロロチアジドによる薬物相互作用試験	健康成人[b]36例	80 mg （ヒドロクロロチアジド50 mg）	単回（絶食下）
	テオフィリンに対する 薬物相互作用試験	健康成人	80 mg/日 （テオフィリン）	

a）治験薬を投与された被験者数
b）18 歳～55 歳の健康人男女

試験	試験名称	対象[a)]	投与量	投与回数/期間
第Ⅲ相	アロプリノール及びプラセボ対照比較試験（APEX）	痛風患者[ア)]1,072例	フェブキソスタット ：80、120、240 mg/日 アロプリノール ：100、300 mg/日	1日1回/28週間（EXCELへの継続選択）
	アロプリノール対照比較試験-1（FACT）	痛風患者[ア)]750例	フェブキソスタット ：80、120 mg/日 アロプリノール：300 mg/日	1日1回/52週間（EXCELへの継続選択）
	アロプリノール対照比較試験-2	痛風患者[c),ア)]2,269例	フェブキソスタット ：40、80 mg/日 アロプリノール ：200、300 mg/日	1日1回/6ヵ月間
	アロプリノール対照比較試験：韓国試験	痛風患者[ア)]181例	フェブキソスタット ：40、80、120 mg/日 アロプリノール：300 mg/日	1日1回/28日間
長期	長期投与試験-1（FOCUS）	痛風患者[ア)]116例	フェブキソスタット ：40、80、120 mg/日	1日1回/最長5.5年
	長期投与試験-2（EXCEL）	痛風患者[イ)]（APEX並びにFACT完了被験者）1,086例	フェブキソスタット ：80、120 mg/日 アロプリノール ：100、300 mg/日	1日1回/最長40ヵ月

a) 治験薬を投与された被験者数
c) 米国リウマチ学会（ARA）基準により定義された痛風の既往がある、又は現在罹患している者
＜対象患者の血中尿酸値＞
　ア）≧8.0 mg/dL、 イ）＜8.0 mg/dL

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

評価資料

試験	試験名称	対象*	投与量	投与期間
第Ⅲ相	アロプリノール対照非盲検無作為化比較試験	化学療法施行予定の悪性腫瘍患者 99例	フェブキソスタット :60 mg/日（1日1回投与） アロプリノール :200 mg/日（1日2回投与） 300 mg/日（1日3回投与）	6日間 （最大14日間）

＊:治験薬を投与された被験者数（GCP 不遵守例 1 例を除く）

参考資料

試験	試験名称	対象*	投与量	投与期間
第Ⅲ相	アロプリノール対照二重盲検比較試験 （FLORENCE）	化学療法施行予定の造血器腫瘍患者346例	フェブキソスタット : 120 mg/日（1日1回投与） アロプリノール :200、300 mg/日（1日1回投与） 600 mg/日（1日2回投与）	7日間 （最大9日間）

＊:治験薬を投与された被験者数

(2) 臨床薬理試験

1） 忍容性試験（単回、反復）

i）単回投与試験 [8,9)]

日本人健康成人男性 32 例を対象とした非盲検試験の結果、本剤 10、20、40 mg（各用量を空腹時、40 mg のみ食後にも投与、各群 8 例）を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。副作用は、40 mg を空腹時投与した 1 例（12.5 %）に軽度の下腹部痛、泥状便が認められた [8)]。

日本人健康成人男性 24 例を対象としたプラセボ対照二重盲検試験の結果、本剤 80、120、160 mg（各群 6 例）を単回経口投与したときの忍容性は良好であった。副作用は、120 mg 群で 1 例（16.7 %）に、軽度の尿中カリウム増加、尿中クロール増加、尿中電解質（リン、マグネシウム）増加が認められた [9)]。

ii）反復投与試験 [3)]

健康成人男性 24 例に、フェブキソスタットとして 40、80、120 及び 160 mg（各群 6 例）を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。副作用は、80 mg/日で 1 例（16.7 %）に白血球数増加、160 mg/日で 1 例（16.7 %）に ALT 増加が認められ、いずれも軽度であった。

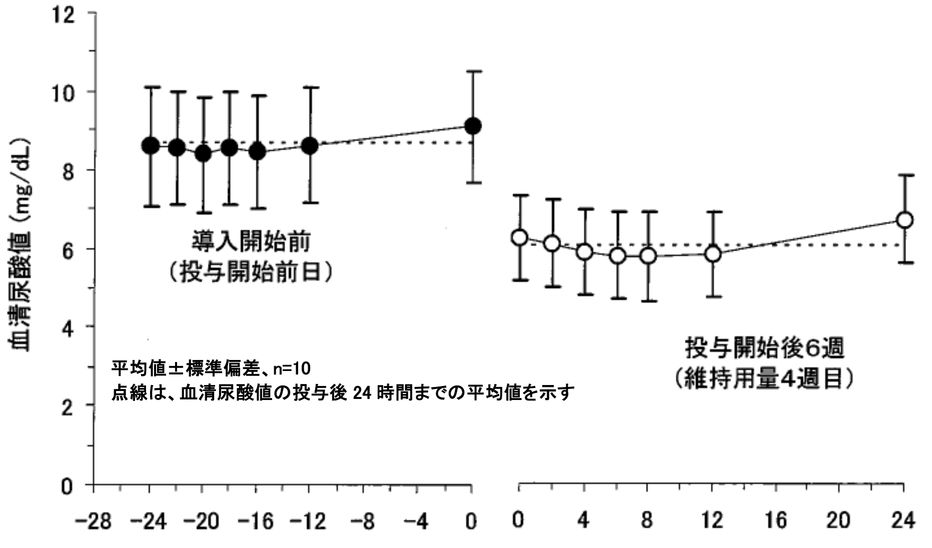
注）本剤の承認された用法及び用量における最大投与量は 60 mg/日である。

2） 薬力学的試験 [10]

痛風を含む高尿酸血症患者 10 例を対象として、本剤 10 mg を 1 日 1 回、朝食後に 2 週間投与後、維持用量として 20 mg を 1 日 1 回朝食後に 4 週間投与し、本剤投与時の血清尿酸値の日内変動を検討した。投与開始前 8.7mg/dL であった血清尿酸値は、維持用量*（20 mg/日）投与 4 週後の投与直前で 5.96 mg/dL、投与 2 時間後に 5.82mg/dL、24 時間後は 6.40 mg/dL であった。

＊:承認された用法及び用量における維持量は、通常 1 日 1 回 40mg である。

投与開始前と投与開始 6 週後の血清尿酸値の推移（痛風を含む高尿酸血症患者）



3） QT/QTc 評価試験 [11]

本剤 80 及び 300 mg を 1 日 1 回 4 日間反復投与したときの最大 QTcF の平均値のプラセボ群との差は 2.2 msec 以内であった。投与 4 日目に QTcF が正常（≦430 msec）から境界域（＞430 msec かつ≦450 msec）に変化した被験者は、プラセボ群で 2 例（5 %）、本剤 80 及び 300 mg 群でそれぞれ 2 例（5 %）及び 4 例（10 %）、対照薬のモキシフロキサシン 400 mg 群で 11 例（27 %）、投与 1 又は 4 日目に QTcF が延長（＞450 msec）した被験者はみられなかった。また、投与 4 日目に QTcF がベースラインから 30～60 msec 延長した被験者はプラセボ群で 2 例（5 %）、本剤 80 及び 300 mg 群で各 3 例（7 %）、モキシフロキサシン 400 mg 群で 19 例（46 %）であった。

以上から、本剤 80 及び 300 mg 1 日 1 回反復投与において、QTcF に対する臨床的に重大な所見や傾向は観察されなかった。

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 60 mg/日である。

(3) 用量反応探索試験

＜痛風、高尿酸血症に対する効果＞

1） 国内前期第 II 相臨床試験 [12)]

項　目	内　容
試験名	アロプリノール対照無作為化探索比較試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値変化率を主要評価項目として、アロプリノール300 mg/日と本剤40及び60 mg/日の有効性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、アロプリノール対照、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者40例
主な登録基準	（1）年齢：20歳以上 （2）血清尿酸値： 痛風患者 ＞7.0 mg/dL 合併症のある高尿酸血症患者[a)] 8.0 mg/dL以上 合併症のない高尿酸血症患者[b)] 9.0 mg/dL以上 a）尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要とする患者 b）尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要としない患者
主な除外基準	（1）登録前検査採血時及び登録時に痛風性関節炎を呈している患者、若しくは痛風関節炎消失後2週間未満の患者 （2）登録時に痛風性関節炎以外の疾患で非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）あるいは副腎皮質ステロイドを常時使用（外用は除く）している患者 （3）腎機能低下患者（血清クレアチニン≧1.5 mg/dL） （4）肝障害患者（AST、ALTのいずれかが各医療機関の基準値上限の2倍を超える患者） など
試験方法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を2週間投与し、その後20 mg/日に増量した後、40 mg/日群は投与開始後6週以降16週まで40 mg/日を投与した。60 mg/日群は、投与開始後6週で40 mg/日に増量した後、投与開始後10週以降16週まで60 mg/日を投与した。本剤群はいずれも1日1回朝食後に経口投与した。アロプリノール群は、100 mg/日を1日1回2週間、朝食後に経口投与した後、200 mg/日を1日2回4週間、朝夕食後に経口投与し、投与開始後6週以降16週まで300 mg/日を1日3回、朝昼夕食後に経口投与した。
主要評価項目	投与開始後16週の血清尿酸値変化率
副次評価項目	投与開始後16週の血清尿酸値 6.0 mg/dL以下達成率 投与開始後16週の血清尿酸値 7.0 mg/dL以下達成率など

結果

＜主要評価項目＞

投与開始後16週の血清尿酸値変化率は、本剤40 mg及び60 mg投与群で-43.0%、-52.5%、アロプリノール群投与群で-36.6%であった。

投与開始後16週の血清尿酸値変化率

投与群	N[a)]	血清尿酸初期値(mg/dL) 平均±SD	血清尿酸値変化率[b)](%) 平均±SD
アロプリノール 300 mg/日	19	8.34±1.16	−36.6±18.6
本剤40 mg/日	10	8.64±0.77	−43.0±13.3
本剤60 mg/日	9	8.48±1.15	−52.5±9.8

Last observation carried forward
a) 評価対象被験者数
b) 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16週の血清尿酸値の変化率

＜副次評価項目＞

投与開始後16週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率は、アロプリノール群で73.7%、本剤40 ㎎/日群で90.0 %であった。

投与開始後16週の血清尿酸値 6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N[a)]	血清尿酸初期値 (mg/dL) 平均±SD	血清尿酸値6.0 mg/dL以下	
			n[b)]	達成率(%)
アロプリノール 300 mg/日	19	8.34±1.16	14	73.7
本剤40 mg/日	10	8.64±0.77	9	90.0
本剤60 mg/日	9	8.48±1.15	8	8/9 例

Last observation carried forward
a)評価対象被験者数
b)投与開始後16週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数

投与開始後16週の血清尿酸値7.0 mg/dL以下達成率は、本剤40及び60 mg/日群で、10/10例(100 %)、8/8例、アロプリノール群で15/19例(94.7 %)であった。

＜安全性＞

副作用(臨床検査値の異常変動を含む)は、本剤40 mg/日群で60.0 %(6/10 例)、60 mg/日群で20.0 %(2/10例)、アロプリノール群で25.0 %(5/20 例)に認められた。主な副作用は本剤群で痛風関節炎2 例(10.0 %)、尿中β_2ミクログロブリン増加2 例(10.0 %)、尿中トリグリセリド増加2 例(10.0 %)、アロプリノール群で痛風性関節炎4 例(20.0 %)であった。なお、本試験において、投与中止に至った副作用、重篤な副作用は認められなかった。

2） 国内後期第 II 相臨床試験 [13)]

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>試験名</td><td>プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験</td></tr>
<tr><td>試験の目的</td><td>痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値変化率を主要評価項目として、本剤10、20、40 mg/日の用量反応性並びにプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>痛風を含む高尿酸血症患者117例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>（1）年齢：20歳以上
（2）血清尿酸値：8.0 mg/dL以上</td></tr>
<tr><td>主な除外基準</td><td>（1）登録時に痛風関節炎を呈している患者、若しくは痛風関節炎軽快後2週間未満の患者
（2）腎機能低下患者（血清クレアチニン≧1.5 mg/dL）
（3）肝障害患者（AST、ALTのいずれかが各医療機関の基準値上限の2倍を超える患者
など</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤10 mg/日を1日1回2週間、朝食後に経口投与し、その後10、20又は40 mg/日を1日1回6週間、朝食後に経口投与した。プラセボ群は1日1回8週間、朝食後に経口投与した。</td></tr>
<tr><td>主要評価項目</td><td>投与開始後8週の血清尿酸値変化率</td></tr>
<tr><td>副次評価項目</td><td>投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率など</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>＜主要評価項目＞
投与開始後8週の血清尿酸値変化率の絶対値は、本剤10、20及び40 mg/日群で、用量の増加に伴って増大し、すべての群でプラセボ群との差は有意であった（p<0.001、Dunnett-Hsu検定）。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率
<table>
<tr><th>投与群</th><th>N[a)]</th><th>血清尿酸初期値
（mg/dL）
平均±SD</th><th>血清尿酸値変化率[b)]（%）
平均±SD</th><th>Dunnett-Hsu
検定</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>28</td><td>8.82±1.01</td><td>－0.3±10.6</td><td>—</td></tr>
<tr><td>10 mg/日</td><td>29</td><td>9.21±1.38</td><td>－23.9±11.2</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td>20 mg/日</td><td>29</td><td>8.97±1.26</td><td>－33.5±13.2</td><td>p＜0.001</td></tr>
<tr><td>40 mg/日</td><td>31</td><td>8.97±1.14</td><td>－43.1± 8.4</td><td>p＜0.001</td></tr>
</table>
Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）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</td></tr>
</table>

結果（続き）

＜副次評価項目＞

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率において、本剤20、40 mg/日群とプラセボ群との差は有意であった（それぞれp=0.003及びp=0.001、ロジスティック回帰分析）。

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N[a)]	血清尿酸初期値（mg/dL）平均±SD	血清尿酸値 6.0 mg/dL以下		ロジスティック回帰分析
			n[b)]	達成率（%）	
プラセボ	28	8.82±1.01	0	0.0	—
10 mg/日	29	9.21±1.38	7	24.1	p=0.114
20 mg/日	29	8.97±1.26	19	65.5	p=0.003
40 mg/日	31	8.97±1.14	24	77.4	p=0.001

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）投与開始後8週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数

＜安全性＞

副作用の発現率は、本剤10 mg/日群27.6 %（8/29 例）、20 mg/日群17.2 %（5/29 例）、40 mg/日群 16.1 %（5/31 例）、プラセボ群7.1 %（2/28 例）であった。主な副作用は本剤群で痛風関節炎8 例（9.0 %）、傾眠、ALT増加各2例（2.2 %）、プラセボ群でβ-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中CK増加、尿中血陽性各1 例（3.6 %）であった。投与中止に至った副作用は、本剤40 mg/日群で1 例（ALT増加、γ-GTP増加）に認められた。本試験において、重篤な副作用は認められなかった。

(4) 検証的試験

1） 有効性検証試験

＜痛風、高尿酸血症に対する効果＞

①無作為化並行群間用量反応比較試験－国内後期第Ⅱ相臨床試験 [14)]

項　目	内　　容
試験名	プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応比較試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率を主要評価項目として、本剤 20、40、60、80 mg/日の用量反応性並びにプラセボに対する有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較、検証的試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 202 例
主な登録基準	(1) 年齢:20 歳以上 (2) 血清尿酸値: 痛風患者 ＞7.0 mg/dL 合併症のある高尿酸血症患者 a) 8.0 mg/dL 以上 合併症のない高尿酸血症患者 b) 9.0 mg/dL 以上 a) 尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要とする患者 b) 尿路結石、高血圧、高脂血症、耐糖能異常に対する薬剤治療又は療法を必要としない患者
主な除外基準	(1) 本登録前検査採血時及び本登録時に痛風関節炎を呈している患者、若しくは痛風関節炎消失後 2 週間未満の患者 (2) 仮登録時に痛風関節炎以外の疾患で非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）あるいは副腎皮質ステロイドを常時使用（外用は除く）している患者 (3) 腎機能低下患者（血清クレアチニン≧1.5 mg/dL） (4) 肝障害患者（AST、ALT のいずれかが各医療機関の基準値上限の 2 倍を超える患者） など
試験方法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤 10 mg/日を 2 週間投与し、その後 20 mg/日群は 16 週まで 20 mg/日を投与した。40、60、80 mg/日群は本剤 10 mg/日を 2 週間投与した後 20 mg/日を 4 週間投与した。その後、40 mg/日群は、投与開始後 6 週以降 16 週まで 40 mg/日を投与した。60 及び 80 mg/日群は、投与開始後 6 週で 40 mg/日に増量した後、投与開始後 10 週以降 16 週まで 60 又は 80 mg/日を投与した。いずれの群も 1 日 1 回朝食後に経口投与した。プラセボ群は 1 日 1 回 16 週間、朝食後に経口投与した。
主要評価項目	投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率
副次評価項目	投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率など
解析計画	投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率について、臨床診断名、投与開始前血清尿酸値を層とした Mantel-Haenszel 検定を行った。プラセボと本剤各投与群間の比較は、高用量群からの閉手順で行った。

結果

患者背景（FAS）

項目名	区分	プラセボ群（N=38）	フェブキソスタット 20 mg 群（N=43）	フェブキソスタット 40 mg 群（N=41）	フェブキソスタット 60 mg 群（N=36）	フェブキソスタット 80 mg 群（N=41）
性別、N(%)	男性	37（97.4%）	41（93.3%）	41（100.0%）	35（97.2%）	40（97.6%）
	女性	1（2.6%）	2（4.7%）	0（0.0%）	1（3.8%）	1（2.4%）
年齢（歳）	平均値±SD	56.1±13.3	52.1±14.0	54.0±11.8	51.2±11.9	49.9±12.8
体重（kg）	平均値±SD	72.34±0.54	76.83±1.86	78.66±3.63	74.51±0.51	71.87±12.88
ウエスト周囲径（cm）	平均値±SD	91.19±8.05	93.43±8.00	93.72±8.47	89.53±8.04	88.20±8.97
診断名 N（%）	痛風	23（60.5%）	26（60.5%）	24（58.5%）	23（63.9%）	22（53.7%）
	高尿酸血症	15（39.5%）	17（39.5%）	17（41.5%）	13（36.1%）	19（46.3%）
血清尿酸値（mg/dL）[a]	平均値±SD	8.94±0.99	8.80±1.29	8.58±1.09	8.58±1.00	8.60±1.32

a） 服薬前の血清尿酸値

＜主要評価項目＞

投与開始後 16 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率において、すべての本剤群とプラセボ群で有意な差が検証された（p<0.001：Mantel-Haenszel 検定）。本剤 20、40、60 及び 80 mg/日群で、有意な用量反応性が認められた（p<0.001：Cochran-Armitage 検定）。

投与開始後16週における血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N[a]	血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率	プラセボ群との差	95 %信頼区間（%）
プラセボ	38	2.6 %	―	―
20 mg/日	43	46.5 %	43.9 %	28.1 ～ 59.6
40 mg/日	41	82.9 %	80.3 %	67.7 ～ 92.9
60 mg/日	36	83.3 %	80.7 %	67.5 ～ 93.9
80 mg/日	41	87.8 %	85.2 %	73.9 ～ 96.4

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数

結果（続き）

＜副次評価項目＞

投与開始後 16 週の血清尿酸値変化率の絶対値は、本剤群で用量の増加に伴って増大し、プラセボ群との差はすべての本剤群で統計学的に有意であった（p＜0.001：投与開始前血清尿酸値を共変量とする共分散分析）。

投与開始後16週における血清尿酸値変化率

投与群	N[a)]	血清尿酸初期値（mg/dL）	血清尿酸値変化率[b)]（%）	共分散分析[※]	
		平均±SD	平均±SD		
プラセボ	38	8.94±0.99	－2.1±12.6	—	—
20 mg/日	43	8.80±1.29	－29.6±11.5	F=107.26	P<0.001
40 mg/日	41	8.58±1.09	－40.6±15.8	F=152.21	P<0.001
60 mg/日	36	8.58±1.00	－48.4±17.9	F=161.99	P<0.001
80 mg/日	41	8.60±1.32	－52.0±17.5	F=230.35	P<0.001

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）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16週の血清尿酸値の変化率
※：投与開始前血清尿酸値を共変量とする共分散分析

＜安全性＞

副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、プラセボ群で 18. 4 %（7/38 例）、本剤 20mg/日群で 23.3 %（10/43 例）、40mg/日群で 29.3 %（12/41 例）、60mg/日群で 13.9 %（5/36 例）、80 mg/日群で 29.3 %（12/41 例）に認められた。主な副作用は、プラセボ群で痛風関節炎、四肢不快感各 2 例（5.3 %）、本剤 20 mg 群で痛風関節炎 4 例（9.3 %）、倦怠感 2 例（4.7 %）、40 mg 群で痛風関節炎 3 例（7.3 %）、血中 TSH 増加 2 例（4.9 %）、60 mg 群で痛風関節炎 3 例（8.3%）、80mg 群で痛風関節炎 8 例（19.5 %）、関節炎、四肢不快感、ALT 増加及び血中 CK 増加各 2 例（4.9 %）であった。なお、投与中止に至った有害事象は本剤 20 mg/日群で蕁麻疹、ALT 増加・AST 増加・γ- GTP 増加、発疹・肝機能異常、80 mg/日群で甲状腺機能亢進症が各 1 例であった。本試験において、重篤な副作用は認められなかった。

なお、各投与期間での痛風関節炎の発現率は下表のとおりであった。

痛風関節炎の発現率 [a)]

<table>
<tr><th>投与群</th><th>N[b)]</th><th>0~2 週
以下</th><th>2 週超
6 週以下</th><th>6 週超
10 週以下</th><th>10 週超
16 週以下</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>38</td><td>0.0 %（0/38 例）</td><td>5.3 %（2/38 例）</td><td>2.6 %（1/38 例）</td><td>2.7 %（1/37 例）</td></tr>
<tr><td>20 mg/日</td><td>43</td><td rowspan="4">0.6 %（1/161 例）
〔10 mg/日〕</td><td rowspan="4">2.5 %（4/161 例）
〔20 mg/日〕</td><td>4.9 %（2/41 例）
〔20 mg/日〕</td><td>2.4 %（1/41 例）
〔20 mg/日〕</td></tr>
<tr><td>40 mg/日</td><td>41</td><td rowspan="3">3.4 %（4/116 例）
〔40 mg/日〕</td><td>7.5 %（3/40 例）
〔40 mg/日〕</td></tr>
<tr><td>60 mg/日</td><td>36</td><td>8.8 %（3/34 例）
〔60 mg/日〕</td></tr>
<tr><td>80 mg/日</td><td>41</td><td>17.9 %（7/39 例）
〔80 mg/日〕</td></tr>
</table>

〔 〕内は当該時期の本剤の用量
a）有害事象としての発現率
b）評価対象被験者数

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 60 mg/日である。

②国内第Ⅲ相臨床試験（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）[15)]

項目	内　　容
試験名	プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率を主要評価項目として、プラセボに対する本剤 20、40 mg/日の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 102 例
主な登録基準	（1）年齢　　　:20 歳以上 （2）血清尿酸値:8.0 mg/dL 以上
主な除外基準	（1）症例登録前検査時及び登録時に痛風関節炎を呈している患者、若しくは痛風関節炎軽快後 14 日未満の患者 （2）腎機能低下患者（血清クレアチニン≧1.5 mg/dL） （3）肝障害患者（AST、ALT のいずれかが各医療機関の基準値上限の 2 倍を超える患者）など
試験方法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤 10 mg/日を 1 日 1 回 2 週間、朝食後に経口投与し、その後 20 又は 40 mg/日を 1 日 1 回 6 週間、朝食後に経口投与した。プラセボ群は 1 日 1 回 8 週間、朝食後に経口投与した。
主要評価項目	投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率
副次評価項目	投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率など
解析計画	投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0mg/dL 以下達成率を目的変数、投与群を説明変数、血清尿酸初期値を共変量としたロジスティック回帰分析により、プラセボ群と本剤群の薬剤効果を以下の 2 つの手順に従い検討した。 ① H_0：μ（フェブキソスタット 40mg）=μ（プラセボ） H_1：μ（フェブキソスタット 40mg）≠μ（プラセボ） ② H_0：μ（フェブキソスタット 20mg）=μ（プラセボ） H_1：μ（フェブキソスタット 20mg）≠μ（プラセボ） 投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率を目的変数、投与群を説明変数、血清尿酸初期値を共変量とした分散分析を行い、プラセボ群と本剤群の薬剤効果を以下の 2 つの手順に従い検討した。 ① H_0：μ（フェブキソスタット40mg）＝μ（プラセボ） H_1：μ（フェブキソスタット40mg）≠μ（プラセボ） ② H_0：μ（フェブキソスタット 20mg）=μ（プラセボ） H_1：μ（フェブキソスタット 20mg）≠μ（プラセボ）

結果

患者背景（FAS）

<table>
<tr><th rowspan="2">項目</th><th rowspan="2">区分</th><th rowspan="2">プラセボ群
（N=33）</th><th colspan="2">フェブキソスタット</th></tr>
<tr><th>20 mg 群
（N=35）</th><th>40 mg 群
（N=34）</th></tr>
<tr><td rowspan="2">性別、N（%）</td><td>男性</td><td>33（100.0 %）</td><td>35（100.0 %）</td><td>34（100.0 %）</td></tr>
<tr><td>女性</td><td>0 (0.0 %)</td><td>0 (0.0 %)</td><td>0（0.0 %)</td></tr>
<tr><td>年齢（歳）</td><td>平均値±SD</td><td>48.2±13.4</td><td>50.9±14.0</td><td>43.4±13.6</td></tr>
<tr><td>体重（kg）</td><td>平均値±SD</td><td>71.37±10.22</td><td>72.94±14.05</td><td>71.63±10.15</td></tr>
<tr><td rowspan="2">診断名
N（%）</td><td>痛風</td><td>19（57.6 %）</td><td>17（48.6 %）</td><td>14（41.2 %）</td></tr>
<tr><td>高尿酸血症</td><td>14（42.4 %）</td><td>18（51.4 %）</td><td>20（58.8 %）</td></tr>
<tr><td>血清尿酸値
（mg/dL）[a]</td><td>平均値±SD</td><td>8.95±1.13</td><td>8.51±0.88</td><td>8.52±1.00</td></tr>
</table>

a）0週時の血清尿酸値

＜主要評価項目＞

投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、本剤 20、40 mg/日群のいずれもプラセボ群との差は統計学的に有意であった（それぞれ、p=0.007、p＜0.001：投与開始前の血清尿酸値を共変量としたロジスティック回帰分析）。

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

<table>
<tr><th rowspan="2">投与群</th><th rowspan="2">N[a)]</th><th rowspan="2">血清尿酸初期値
（mg/dL）
平均±SD</th><th colspan="2">血清尿酸値
6.0 mg/dL以下</th><th rowspan="2">ロジスティック
回帰分析※</th></tr>
<tr><th>n[b)]</th><th>達成率（%）</th></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>33</td><td>8.95±1.13</td><td>0</td><td>0.0</td><td>—</td></tr>
<tr><td>20 mg/日</td><td>35</td><td>8.51±0.88</td><td>16</td><td>45.7</td><td>p=0.007</td></tr>
<tr><td>40 mg/日</td><td>34</td><td>8.52±1.00</td><td>31</td><td>91.2</td><td>p<0.001</td></tr>
</table>

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）投与開始後8週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数
※：投与開始前の血清尿酸値を共変量としたロジスティック回帰分析

結果（続き）

＜副次評価項目＞

投与開始後8週の血清尿酸値変化率は、本剤20、40 mg/日群のいずれもプラセボ群との差は統計学的に有意であった（p＜0.001：投与開始前の血清尿酸値を共変量とした共分散分析）。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率

投与群	N[a)]	血清尿酸初期値（mg/dL）平均±SD	血清尿酸値変化率[b)](%) 平均±SD	共分散分析※	
プラセボ	33	8.95±1.13	－1.7±12.0	—	—
20 mg/日	35	8.51±0.88	－27.7±11.6	F=114.12	P<0.001
40 mg/日	34	8.52±1.00	－43.7±13.5	F=241.69	P<0.001

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）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
※：投与開始前の血清尿酸値を共変量とした共分散分析

＜安全性＞

副作用の発現率は、本剤 20 mg 群 11.4 %（4/35 例）、40 mg 群 20.6 %（7/34 例）、プラセボ群 6.1 %（2/33 例）であった。主な副作用（いずれかの群に 2 例以上の発現）は痛風関節炎で、本剤 40 mg 群に 11.8 %（4 例）発現した（本剤 20 mg 群及びプラセボ群には発現せず）。

本試験において、重篤な副作用、死亡に至った副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

③第Ⅲ相臨床試験（アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験）[16)]

項　目	内　容
試験名	アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率を主要評価項目として、アロプリノール 200 mg/日と本剤 40 mg/日の有効性及び安全性を比較する。
試験デザイン	多施設共同、アロプリノール対照、無作為化、ダブルダミー二重盲検、並行群間比較試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 244 例
主な登録基準	（1）年齢　　　:20 歳以上 （2）血清尿酸値:8.0 mg/dL 以上
主な除外基準	（1）登録前検査時及び登録時に痛風関節炎を呈している患者、若しくは痛風関節炎軽快後 14 日未満の患者 （2）腎機能低下患者（血清クレアチニン≧1.5 mg/dL） （3）肝障害患者（AST、ALT のいずれかが各医療機関の基準値上限の 2 倍を超える患者） など
試験方法	痛風を含む高尿酸血症患者に対し、本剤 10 mg/日を 1 日 1 回 12 日間、朝食後に経口投与し、その後 40 mg/日を 1 日 1 回 44 日間、朝食後に経口投与した。アロプリノール*は 100 mg/日を 1 日 1 回 12 日間朝食後に経口投与し、その後 200 mg/日を 1 日 2 回 44 日間、朝夕食後に経口投与した。 ＊:アロプリノール「痛風、高尿酸血症に伴う高血圧症における高尿酸血症の是正に対して」の承認されている用法用量は、1 日量 200～300 ㎎を 2～3 回で投与である。
主要評価項目	投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率
副次評価項目	投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率 投与開始後 8 週の血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成率
解析計画	投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率について一元配置分散分析を行い、両群の薬物効果を以下の 2 つの手順に従い閉手順で検討した。非劣性マージンを 5 %とし、試験全体の有意水準は片側 2.5 %とした。 ①　H_0 : μ（フェブキソスタット） = μ（アロプリノール）- Δ 　　H_1 : μ（フェブキソスタット） > μ（アロプリノール）- Δ ②　H_0 : μ（フェブキソスタット） = μ（アロプリノール） 　　H_1 : μ（フェブキソスタット） > μ（アロプリノール） 投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 及び 7.0 mg/dL 以下達成率について、投与開始前血清尿酸値、施設（ブロック）を共変量としたロジスティック回帰分析にて本剤群とアロプリノール群を比較した。

結果

患者背景（安全性評価対象症例）

項目	区分	フェブキソスタット群（N=122）	アロプリノール群（N=121）
性別	男性	119（97.5 %）	118（97.5 %）
	女性	3（2.5 %）	3（2.5 %）
年齢（歳）	平均値±SD	51.6±13.1	52.6±14.0
体重（kg）	平均値±SD	71.71±12.45	71.49±12.48
診断名	痛風	54（44.3 %）	59（48.8 %）
	高尿酸血症	68（55.7 %）	62（51.2 %）
血清尿酸値（mg/dL）[a)]	平均値±SD	8.83±1.32	8.86±1.30

a）0週時の血清尿酸値

＜主要評価項目＞

投与開始後 8 週の血清尿酸値変化率において、アロプリノール 200 mg/日に対する本剤 40 mg/日の非劣性が検証された（p<0.001：非劣性マージンは 5 %投与開始前血清尿酸値、施設を共変量とする共分散分析）。

投与開始後8週の血清尿酸値変化率

投与群	N[a)]	血清尿酸初期値（mg/dL）	血清尿酸値変化率[b)]（%）	変化率の群間差［95 %信頼区間］（%）	共分散分析※
		平均±SD	平均±SD		
アロプリノール 200 mg/日	120	8.89±1.24	−35.2±14.7	−6.24［−9.65～−2.84］	p<0.001
本剤 40 mg/日	122	8.83±1.32	−41.5±12.1		

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）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
※：投与開始前血清尿酸値、施設を共変量とする共分散分析

＜副次評価項目＞

投与開始後 8 週の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率は、本剤 40 mg/日群で 82.0 %、アロプリノール 200 mg/日群で 70.0 %であり、両群の差は統計学的に有意であった（P=0.034）。また、投与開始後 8 週の血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下達成率は、本剤 40 mg/日群で 93.4 %、アロプリノール 200 mg/日群で 90.0 %であり、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった（P=0.326：投与開始前血清尿酸値、施設を共変量とするロジスティック回帰分析）。

投与開始後8週の血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率

投与群	N[a)]	血清尿酸値6.0 mg/dL以下			ロジスティック回帰分析※
		n[b)]	達成率（%）	95 %信頼区間（%）	
アロプリノール 200 mg/日	120	84	70.0	61.0～78.0	—
本剤40 mg/日	122	100	82.0	74.0～88.3	p=0.034

Last observation carried forward
a）評価対象被験者数
b）投与開始後8週で血清尿酸値が6.0 mg/dL以下に到達した被験者数
※：投与開始前血清尿酸値、施設を共変量とするロジスティック回帰分析

結果（続き）	＜安全性＞ 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、本剤群で 8.2 %（10/122 例）、アロプリノール群で 11.6%（14/121 例）に認められた。 主な副作用は、本剤群で痛風関節炎 4 例（3.3 %）、アロプリノール群で痛風関節炎、下痢、皮膚剥脱、γ-GTP 増加各 2 例（1.7 %）であった。なお、投与中止に至った副作用は、アロプリノール群で発疹が 1 例認められた。 本試験において、重篤な副作用は両群とも認められなかった。

有害事象として発現した痛風関節炎の発現率

投与群	N[a)]	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 200 mg/日	121	1.7 %（2/121例） 〔100 mg/日〕	3.3 %（4/120例） 〔200 mg/日〕	0.9 %（1/116例） 〔200 mg/日〕
本剤 40 mg/日	122	1.6 %（2/122例） 〔10 mg/日〕	5.7 %（7/122例） 〔40 mg/日〕	3.3 %（4/122例） 〔40 mg/日〕

〔　〕内は当該時期のアロプリノール又は本剤の用量

a)評価対象被験者数

〈がん化学療法時の尿酸値に対する効果〉

国内第III相臨床試験(アロプリノール対照非劣性試験)[6)]

項 目	内 容
試験名	アロプリノール対照非盲検無作為化群間比較試験
試験の目的	化学療法施行予定の悪性腫瘍患者を対象に、本剤の有効性及び安全性をアロプリノールを対照とした多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験で検討する。有効性の主要評価項目を治験薬投与前検査から 6 日間の血清尿酸値 AUC として、対照群に対する非劣性を検証する。
試験デザイン	多施設共同、アロプリノール対照、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
対象	化学療法(分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬)施行予定の悪性腫瘍患者 100 例[a)] a) GCP 不遵守症例 1 例を含む。解析対象(FAS)は当該症例を除外した 99 例。
主な登録基準	(1) 年齢:20 歳以上 (2) 悪性腫瘍に対する化学療法(分子標的薬を含む抗悪性腫瘍薬)の第 1 コースが計画されている者 (3) 腫瘍崩壊症候群発症リスクが中間リスクの者、又はラスブリカーゼを使用する予定のない高リスクの者
主な除外基準	(1) 血清尿酸値が 10.0 mg/dL 以上の者 (2) Laboratory TLS[※1]、又は Clinical TLS[※2]と診断された者 (3) 痛風関節炎を呈している者 (4) 腎機能に障害のある者(eGFR<30 mL/min/1.73 m^2) など
試験方法	化学療法施行の 24 時間前(±4 時間)に本剤又はアロプリノールの投与を開始し、6 日間投与した。なお、医師の判断により、最大 14 日間の投与を可とした。本剤は 60 mg/日を 1 日 1 回朝食後に、アロプリノールは 300 mg/日を 1 日 3 回毎食後に投与とした。ただし、アロプリノール群で、登録前検査で 30≦糸球体濾過量推算値(eGFR)<45 mL/min/1.73 m^2 の被験者には、アロプリノール 200 mg/日を 1 日 2 回 朝、夕食後に投与とした。
主要評価項目	投与開始前検査から投与開始後 6 日の血清尿酸値の AUC
副次評価項目	1) 各検査時点における血清尿酸値の経過 2) 投与開始時から投与開始後 6 日までに、2 回以上連続して血清尿酸値が検査基準値上限(7.0 mg/dL)を超えた被験者の割合 3) 投与開始時から投与開始後 6 日までの期間及び投与期間延長時までの期間において腫瘍崩壊症候群(Laboratory TLS[※1] 又は Clinical TLS[※2])を発症した被験者の割合
解析計画	血清尿酸値 AUC の投与群間差の両側 95 %信頼区間を算出した。非劣性マージンを 150 mg・h/dL より小さい場合に、非劣性が検証されたと判断することにした。なお、信頼区間は投与開始前の血清尿酸値で調整して算出した。血清尿酸値が 2 回以上連続して検査基準値上限を超えた被験者の割合及び腫瘍崩壊症候群を発症した被験者の割合は、各群ごとに割合を算出し、投与開始前検査の血清尿酸値を層とした CMH 検定を行い、群間比較した。

注)アロプリノールの【効能・効果】は下記のとおりである。

【効能・効果】(アロプリノールの添付文書より抜粋)

下記の場合における高尿酸血症の是正

痛風、高尿酸血症を伴う高血圧症

※1 Laboratory TLS(LTLS)の定義:血清尿酸値、血清カリウム値、血清リン値のうち、いずれか 2 項目以上が基準値上限を超えた場合。

※2 Clinical TLS(CTLS)の定義:LTLS に加えて、血清クレアチニン値が基準値上限の 1.5 倍以上、不整脈/死亡、痙攣のいずれかを伴う場合。

結果

患者背景(FAS)

項目	区分	フェブキソスタット群 (N=49)	アロプリノール群 (N=50)
性別 n%	男性	30(61.2 %)	27(54.0 %)
	女性	19(38.8 %)	23(46.0 %)
年齢(歳)	平均値±SD	64.6±13.3	68.7±10.1
BMI(kg/m^2)	平均値±SD	22.87±4.13	22.02±2.20
TLS 発症 リスク分類	中間リスク	34(69.4 %)	35(70.0 %)
	高リスク	15(30.6 %)	15(30.0 %)
血清尿酸値 (mg/dL)[a)]	平均値±SD	5.65±1.35	5.52±1.76
原疾患 n%	白血病	5(10.2 %)	5(10.0 %)
	リンパ腫	33(67.3 %)	33(66.0 %)
	固形がん	11(22.4 %)	12(24.0 %)

a)Day −1 の血清尿酸値

<主要評価項目>
投与開始前検査から投与開始後 6 日の血清尿酸値 AUC において、アロプリノール群に対する本剤群の非劣性が検証された(非劣性マージン:150 mg･h/dL)。

投与開始後6日までの血清尿酸値AUC

投与群	N	血清尿酸値 AUC(mg・h/dL)		
		最小二乗平均	標準誤差	95 %信頼区間
アロプリノール 200[a)]、300 mg/日	50	513.44	13.13	487.38～539.50
本剤 60 mg/日	49	479.82	13.26	453.50～506.15
群間差	－	－33.61	18.67	－70.67～3.45

評価方法:投与開始前から投与開始後6日の血清尿酸値AUCを算出した。
群間差:本剤群－アロプリノール群
非劣性マージン:150 mg･h/dL
a)アロプリノール群で200 mg/日が投与された被験者は3例

結果（続き）

＜副次評価項目＞

（1）本剤 60 mg/日の投与により、血清尿酸値は投与開始後 6 日まで経時的に減少した。

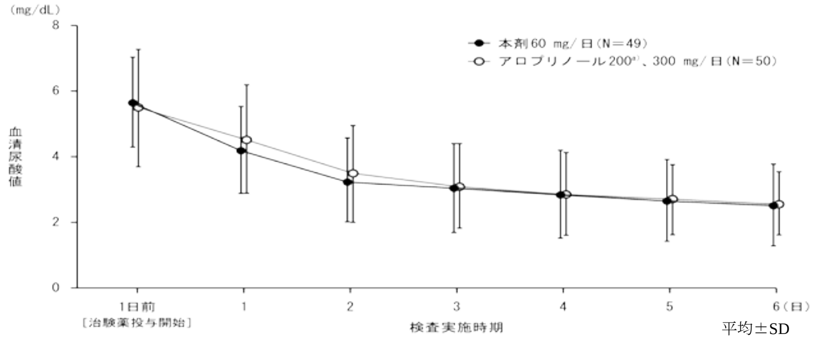


図. 血清尿酸値の経時推移

a）アロプリノール群で200 mg/日が投与された被験者は3例

がん化学療法は1日目から開始し、検査実施時期はがん化学療法開始日を起点として示した。

（2）投与開始時から投与開始後 6 日までに血清尿酸値が 2 回以上連続して検査基準値上限（7.0mg/dL）を超えた被験者は、本剤群で 1 例（2.0 %）、アロプリノール群で 3 例（6.0%）であった（P＝0.490、CMH 検定）。

血清尿酸値が2回以上連続して検査基準値上限を超えた被験者の割合

	本剤60 mg/日	アロプリノール 200[a)]、300 mg/日	CMH検定
N	49	50	―
n	1	3	―
発現率（%）	2.0	6.0	p=0.490

N：評価対象被験者数
n：血清尿酸値が2回以上連続して検査基準値の上限（7.0 mg/dL）を超えた被験者数
%：n/N×100
a）アロプリノール群で 200 mg/日が投与された被験者は 3 例

（3）投与開始時から投与開始後 6 日までの期間において、腫瘍崩壊症候群を発症した被験者は、本剤群で 1 例（2.0 %）、アロプリノール群で 2 例（4.0 %）であった（P＝0.708、CMH 検定）。また、投与期間を延長した場合においても同様の結果であった。いずれの被験者も発症したのは Laboratory TLS のみであり、Clinical TLS の発症は認められなかった。なお、これらのうち、血清尿酸値が検査基準値上限を超えたことにより腫瘍崩壊症候群を発症した被験者はアロプリノール群の 1 例のみであった。

腫瘍崩壊症候群を発症した被験者の割合

	本剤60 mg/日	アロプリノール 200[a)]、300 mg/日	CMH検定
N	49	50	―
n	1	2	―
発現率（%）	2.0	4.0	p=0.708

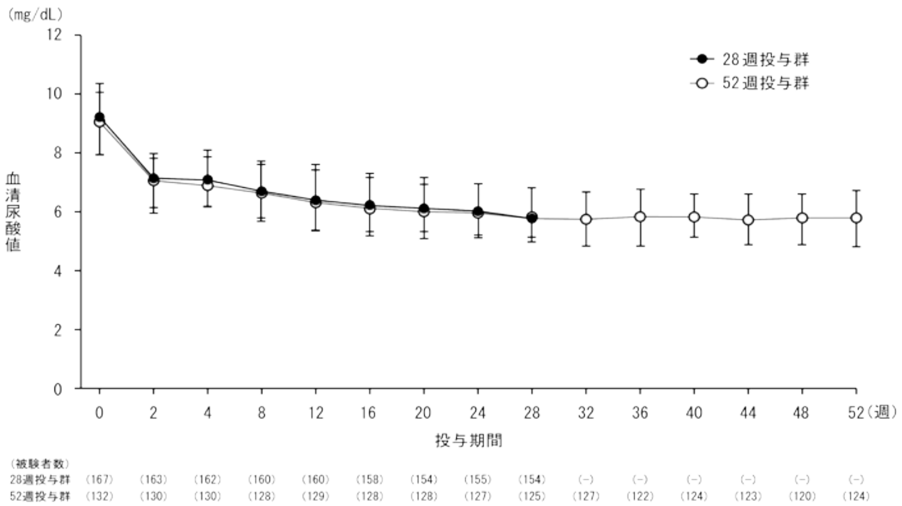
N：評価対象被験者数
n：腫瘍崩壊症候群を発症した被験者数
%：n/N×100
a)アロプリノール群で200 mg/日が投与された被験者は3例

結果（続き）	＜安全性＞ 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、本剤群で 2.0 %（1/49 例：ALT 増加、AST 増加）、アロプリノール群で 2.0 %（1/50 例：ALT 増加）に認められた。 なお、投与中止に至った有害事象はアロプリノール群で下痢が 1 例認められた。本試験において、死亡例、重篤な副作用は認められなかった。

2) 安全性試験

＜痛風、高尿酸血症に対する効果＞

①長期投与試験 [17)]

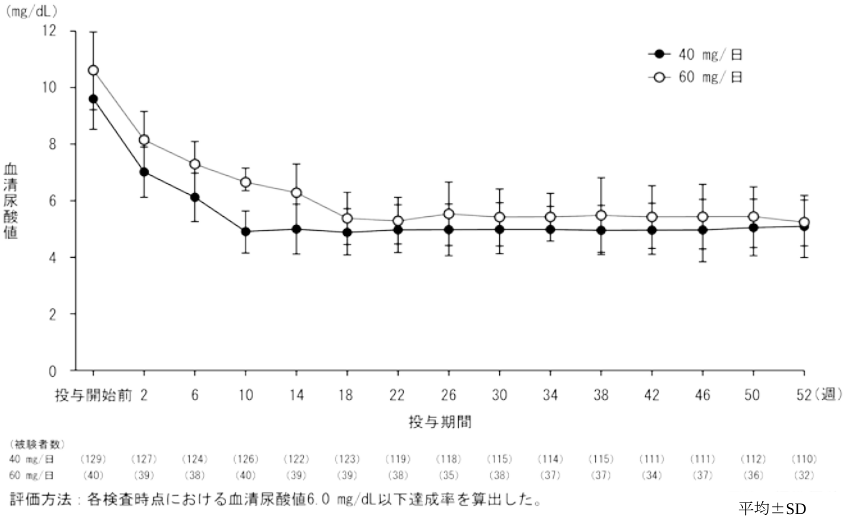
項　目	内　　容
試験名	40 mg までの長期投与試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、本剤 10～40 mg/日を 28 週間又は 52 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 303 例
主な登録基準	(1) 年齢　　　: 20 歳以上 (2) 血清尿酸値 : 8.0 mg/dL 以上
主な除外基準	(1) 症例登録時に急性痛風関節炎を呈している患者、若しくは発作軽快後 2 週間未満の患者 (2) 腎機能低下患者（血清クレアチニン≧1.5 mg/dL） (3) 肝障害患者（AST、ALT のいずれかが各医療機関の基準値上限の 2 倍を超える患者）など
試験方法	痛風を含む高尿酸血症患者に対して、本剤 10 mg/日を 1 日 1 回 4 週間、朝食後に経口投与し、その後血清尿酸値を 4.0～6.0 mg/dL に維持するために、本剤を 10、20、40 mg/日の範囲で段階的な用量調節を行いながら 1 日 1 回朝食後に 24 週間又は 48 週間経口投与した。
評価項目	投与開始後 28 週又は 52 週までの血清尿酸値など
結果	＜**有効性**＞ 28 週投与群及び 52 週投与群ともに投与開始後、投与期間の経過に伴った血清尿酸値の低下が認められ、投与開始後 28 週まで同様の推移を示した。28 週時の血清尿酸値は 28 週投与群が 5.85±0.92 mg/dL、52 週投与群が 5.96±0.82 mg/dL であった。28 週以降、52 週投与群の平均血清尿酸値は 6.0 mg/dL 以下で推移し、52 週時の血清尿酸値は 5.77±0.94 mg/dL であった。また、両群ともに投与開始後のいずれの検査時点においても投与開始前と比較して血清尿酸値は統計学的に有意に低下した（p＜0.001：1 標本 t 検定）。  評価方法：各時点及び用量ごとに記述統計量を算出した。 平均±SD **図. 血清尿酸値の経時推移**

結果（続き）	＜安全性＞ 副作用発現率は合計で 22.4％（68/303 例）、28 週投与群 22.8％（39/171 例）、52 週投与群 22.0 ％（29/132 例）であり、主なものは痛風関節炎 34 例（11.2 ％）、γ-GTP 増加 7 例（2.3 ％）、AST 増加 5 例（1.7 ％）であった。臨床症状の主な副作用における 4 週毎の期間別発現率は、0～4 週で 8.9 ％（27/303 例）、24～28 週で 1.7 ％（5/289 例）、48～52 週で 0.8 ％（1/125 例）であった。臨床検査値の副作用における 4 週毎の期間別発現率は、16～20 週で 2.7 ％（8/297 例）、24～28 週で 1.4 ％（4/289 例）、48～52 週で 0.0 ％であった。 本試験において、重篤な副作用及び死亡に至った副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、28 週投与群で 4 例（発疹、全身皮疹、感覚鈍麻、四肢痛、心電図異常・心拍数減少が各 1 例）、52 週投与群で 1 例（AST 増加・ALT 増加）に認められた。

②長期投与試験[5)]

項　目	内　　　容
試験名	長期投与試験
試験の目的	痛風を含む高尿酸血症患者を対象に、本剤 40 又は 60 mg/日を 52 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	痛風を含む高尿酸血症患者 171 例
主な登録基準	(1) 年齢:20 歳以上 (2) 血清尿酸値:9.0 mg/dL 以上
主な除外基準	(1) 登録前検査時及び登録時に痛風関節炎を呈している患者、若しくは疼痛関節炎消失日から 13 日経過していない患者 (2) 登録時に痛風関節炎以外の疾患で非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)あるいは副腎皮質ステロイドを常時使用(外用は除く)している患者 (3) 血清クレアチニンが 1.8 mg/dL 以上の患者 (4) 肝障害患者(AST、ALT のいずれかが基準値上限の 2 倍を超える) など
試験方法	痛風を含む高尿酸血症患者に対して、本剤 10 mg/日を 2 週間投与した後 20 mg/日を 4 週間投与し、その後 40 mg/日を 4 週間投与した。投与開始後 10 週で血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下に達した患者は 52 週まで 40 mg/日を投与し、6.0 mg/dL 以下に達しなかった患者は投与開始後 15 週目以降 52 週まで 60 mg/日を投与した。用法は 1 日 1 回朝食後経口投与とした。
評価項目	投与開始後 52 週までの血清尿酸値
結果	＜有効性＞ 本剤の、段階的な投与量の増加により、投与開始後 15 週以降、40 mg/日を投与された群(40 mg/日群)及び 60 mg/日を投与された群(60 mg/日群)ともに、血清尿酸値は低下し、各群の最高用量増量後の血清尿酸値の平均値は、15 週以降 52 週までの各検査時点において、両群ともに 6.0 mg/dL 以下であった。なお、52 週時の、それぞれの血清尿酸値は、5.17±1.11 mg/dL 及び 5.29±0.81 mg/dL であった。また、投与開始 18、26 及び 52 週時点で血清尿酸値が 6.0 mg/dL 以下に到達した患者の割合(達成率)は、40 mg/日群では、93.5、91.5 及び 86.4 %、また、60 mg/日群では、74.4、71.4 及び 87.5 %であった

図. 血清尿酸値の経時推移



平均±SD

結果（続き）	＜安全性＞ 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）は、36.8%（63/171 例）（40mg/日群 37.4%（49/131 例）、60mg/日群 35.0 %（14/40 例））に認められた。主な副作用は、本剤 40 mg/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。臨床症状の副作用の 4 週ごとの期間別発現率は、4～8 週が 9.4 %（16/170 例）と最も高く、その後減少し、48～52 週で 4.0 %（6/150 例）であった。 本試験において、重篤な副作用、死亡に至った副作用、及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

（参考：部分集団解析）

① 年齢による部分集団の検討－痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析 [18)]

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験 5 試験における、非高齢者（65 歳未満）、高齢者（65 歳以上）別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び血清尿酸値変化率は、下記のとおりであった。副作用の発現率は、非高齢者と高齢者でそれぞれ 18.5 %（71/383 例）、19.2 %（15/78 例）であった。

無作為化並行群間比較試験における非高齢者、高齢者別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与群	年齢	N[a)]	血清尿酸初期値（mg/dL）		血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率（%）	血清尿酸値変化率（%）	
			平均	SD		平均	SD
40 mg/日	65歳未満	200	8.80	1.21	81.0	－41.1	12.7
	65歳以上	38	8.51	1.13	94.7	－46.5	11.3
60 mg/日	65歳未満	40	8.57	1.03	87.5	－48.9	15.8
	65歳以上	5	8.48	1.04	3/5例	－51.3	24.5

評価方法：各検査時点における血清尿酸値の記述統計量を算出するとともに、投与開始前を基準にした、各検査時点ごとの血清尿酸値の変化率の記述統計量を算出した。
a）評価対象被験者数

無作為化並行群間比較試験において本剤の 10～80 mg を投与したときの非高齢者、高齢者別の副作用発現率

年齢	65歳未満	65歳以上
評価対象被験者数	383	78
副作用発現例数（%）	71（18.5）	15（19.2）

評価方法：各検査時点における血清尿酸値の記述統計量を算出するとともに、投与開始前を基準にした、各検査時点ごとの血清尿酸値の変化率の記述統計量を算出した。

（外国人データ）[19)]

高齢者（65 歳以上）及び若年者（18～40 歳）を対象とした外国第 I 相臨床試験では、本剤 80 mg/日の 7 日間反復経口投与で、年齢は本剤の薬物動態及び血中尿酸低下作用に影響を与えないことが示された。

「VII. 10.（3）年齢及び性別の影響（外国人データ）」の項参照

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 60 mg/日である。

② 腎機能による部分集団の検討－痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした国内臨床試験における層別解析[20)]

痛風を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験 5 試験及び長期投与試験 2 試験の計 7 試験において、糸球体濾過量推算値（eGFR）[21)]を指標に、①腎機能正常（90 mL/min/1.73 m^2≦eGFR）、②軽度腎機能低下（60 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m^2）、③中等度腎機能低下（30 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2）、④重度腎機能低下（eGFR＜30 mL/min/1.73 m^2）に層別した。

本剤の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び血清尿酸値変化率は、下記のとおりであった。

無作為化並行群間比較試験における副作用発現率は、腎機能正常、軽度腎機能低下及び中等度腎機能低下で、それぞれ 19.4 %（12/62 例）、17.2 %（49/285 例）及び 21.9 %（25/114 例）であった。

長期投与試験における副作用発現率も、それぞれ、36.2 %（17/47 例）、27.4 %（83/303 例）、23.5 %（28/119 例）であった。

本結果より、本剤の有効性及び安全性は、中等度まで影響を受けないことが示された。

無作為化並行群間比較試験 5 試験における腎機能別の
血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与群	腎機能[a)]	N[b)]	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率（%）	血清尿酸値変化率（%）	
				平均	SD
40 mg/日	正常	30	80.0	－38.0	12.4
	軽度低下	156	87.8	－42.6	11.3
	中等度低下	52	71.2	－42.3	15.9
60 mg/日	正常	7	5/7 例	－35.8	14.9
	軽度低下	28	92.9	－52.8	14.0
	中等度低下	10	70.0	－48.4	20.9

a）腎機能
　正常　：eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2
　軽度低下　：60 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m^2
　中等度低下：30 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2
b）解析対象被験者数

最高用量を 40 mg/日とした長期投与試験における
28 週及び 52 週時の腎機能別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与期間	腎機能[a)]	N[b)]	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率(%)	血清尿酸値変化率(%)	
				平均	SD
28週	正常	21	52.4	−30.5	11.8
	軽度低下	176	60.2	−34.4	11.2
	中等度低下	78	56.4	−33.8	10.6
	重度低下	2	2/2 例	−41.4	—
52週	正常	5	3/5 例	−35.6	4.7
	軽度低下	81	63.0	−33.5	11.9
	中等度低下	38	76.3	−38.0	8.6
	重度低下	0	—	—	—

a)腎機能
正常　:eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2
軽度低下　:60 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m^2
中等度低下 :30 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2
重度低下　:eGFR＜30 mL/min/1.73 m^2
b)評価対象被験者数

最高用量を 60 mg/日とした長期投与試験における
52 週時の腎機能別の血清尿酸値 6.0 mg/dL 以下達成率及び血清尿酸値変化率

投与群	腎機能[a)]	N[b)]	血清尿酸値6.0 mg/dL以下達成率(%)	血清尿酸値変化率(%)	
				平均	SD
40 mg/日	正常	13	92.3	−40.0	17.4
	軽度低下	75	82.7	−45.0	11.4
	中等度低下	21	95.2	−49.1	8.3
	重度低下	1	1/1 例	−75.3	—
60 mg/日	正常	9	8/9 例	−46.2	10.7
	軽度低下	20	90.0	−47.8	11.1
	中等度低下	3	2/3 例	−53.9	16.2
	重度低下	0	—	—	—

a)腎機能
正常　:eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2
軽度低下　:60 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m^2
中等度低下:30 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2
重度低下　:eGFR＜30 mL/min/1.73 m^2
b)評価対象被験者数

無作為化並行群間比較試験 5 試験において本剤の 10～80 mg を投与したときの腎機能別副作用発現率

腎機能*	正常	軽度低下	中等度低下
評価対象被験者数	62	285	114
副作用発現例数(%)	12(19.4)	49(17.2)	25(21.9)

＊:腎機能
正常　　　:eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2
軽度低下　:60 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m^2
中等度低下:30 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2

長期投与試験 2 試験における腎機能別副作用発現率

腎機能*	正常	軽度低下	中等度低下	重度低下
評価対象被験者数	47	303	119	3
副作用発現例数(%)	17(36.2)	83(27.4)	28(23.5)	2(66.7)

＊:腎機能
正常　　　:eGFR≧90 mL/min/1.73 m^2
軽度低下　:60 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜90 mL/min/1.73 m^2
中等度低下:30 mL/min/1.73 m^2≦eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2
重度低下　:eGFR＜30 mL/min/1.73 m^2

なお、中等度までの腎機能低下被験者を対象とした国内第 I 相反復投与試験でも、本剤 20 mg/日を 1 日 1 回 7 日間、朝食後に投与したときの血漿尿酸値変化率は、正常群、軽度低下群、中等度低下群それぞれ、-33.5%、-31.3%、-36.8%であった。また、本試験における本剤の副作用は、正常群で軽度の悪心 1 件、軽度低下群で軽度の下痢 2 件、計 3 件であった。[22]。

「VII. 10. (1)腎機能障害患者」及び「VIII. 6.（2）腎機能障害患者」の項参照

（外国人データ）

痛風患者 2,269 例を対象とした外国の第Ⅲ相臨床試験において、本剤 40 及び 80 mg/日の血清尿酸値 6.0 mg/dL 未満達成率は、中等度までの腎機能低下で減弱しなかった。また、副作用発現率も、本剤 40 mg/日投与群では、腎機能正常群 20.1 %(56/278 例)、軽度低下群 16.3 %(57/349 例)、中等度低下群 19.2 %(25/130 例)、本剤 80 mg/日投与群では、腎機能正常群 18.6 %(47/253 例)、軽度低下群 15.3 %(56/367 例)、中等度低下群 25.0%(34/136 例)であった[23]。

なお、重度までの腎機能低下被験者を対象とした外国第 I 相反復投与試験でも、血清尿酸値変化率は、正常群、軽度低下群、中等度低下群、重度低下群それぞれ、-58.2 %、-63.6 %、-56.7 %、-55.1 %と腎機能の影響は認められなかった。また、副作用は、頭痛 3/11 件(正常群)、血管拡張 2/11 件(正常群)、1/6 件(軽度低下群)、1/7 件(中等度低下群)、下痢 1/7 件(中等度低下群)、2/8 件(重度低下群)であった。[24]。

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」及び「VIII. 6.（2）腎機能障害患者」の項参照

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 60 mg/日である。

痛風患者 2,269 例を対象とした外国第Ⅲ相試験における
本剤投与群での腎機能別副作用発現率

投与群	40 mg/日群			80 mg/日群		
腎機能*	正常	軽度低下	中等度低下	正常	軽度低下	中等度低下
評価対象被験者数	278	349	130	253	367	136
副作用発現例数(%)	56(20.1)	57(16.3)	25(19.2)	47(18.6)	56(15.3)	34(25.0)

＊:腎機能
正常 :Ccr≧90 mL/min
軽度低下 :60 mL/min≦Ccr＜90 mL/min
中等度低下:30 mL/min≦Ccr＜60 mL/min

注意:**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。

(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

特定使用成績調査（長期使用）（痛風、高尿酸血症）

調査の目的	使用実態下における本剤長期使用時の有効性及び安全性について調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を行う。
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 3,530 例 （安全性解析対象症例数 3,245 例、有効性解析対象症例数 3,058 例）
調査期間等	実施期間：2012 年 4 月から 2018 年 6 月、観察期間：原則として、本剤投与開始後 156 週（約 3 年）以上
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：肝機能障害、過敏症、痛風関節炎 重要な潜在的リスク　：腎機能障害、血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）、心血管系の事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症 重要な不足情報　　：腎機能障害患者における安全性、肝機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項	血清尿酸値、血清尿酸 6 mg/dL 以下達成症例数及び達成症例割合
主な調査結果	＜安全性＞ 安全性解析対象症例における副作用発現割合は 14.4 %（468/3,245 例）、副作用発現件数は 908 件であった。 なお、本調査における男女別の副作用発現割合は男性患者が 14.4%（384/2,667 例）、女性患者が 14.5 % （84/578 例）であり、男女間に差は認められなかった。 ＜有効性＞ 有効性解析対象症例（3,058 例）における血清尿酸値（mg/dL、平均値±SD）は、開始時、1 カ月以上 2 カ月未満、3 カ月以上 4 カ月未満、6 カ月以上 7 カ月未満、12 カ月以上 13 カ月未満、18 カ月以上 19 カ月未満、24 カ月以上 25 カ月未満、30 カ月以上 31 カ月未満、36 カ月以上で、それぞれ 8.16±1.60（3,058 例）、6.34±1.53（953 例）、6.20±1.47（716 例）、6.11±1.48（609 例）、5.91±1.39（926 例）、5.91±1.36（591 例）、5.83±1.36（726 例）、5.82±1.23（424 例）、5.77±1.27（1,439 例）であった。また、血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例数（達成症例割合%）の推移は、それぞれ 288 例（9.4%）、427 例（44.8 %）、352 例（49.2%）、319 例（52.4 %）、533 例（57.6%）、346 例（58.5%）、426 例（58.7 %）、239 例（56.4 %）、882 例（61.3 %）であった。 なお、男女別の血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例数及び達成症例割合の推移は、いずれの測定時期においても女性患者の達成症例割合が男性患者の達成症例割合を下回ることはなかった。

使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症）

調査の目的	使用実態下における本剤の有効性及び安全性について調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を行う。
調査方法	中央登録方式
症例数	収集症例数 391 例（安全性解析対象症例数 389 例、有効性解析対象症例数 389 例）
調査期間等	実施期間：2017 年 6 月から 2020 年 3 月 観察期間： ① 本剤を併用する化学療法（レジメン）のコースごとに観察期間を設定する。 ② 観察開始日は、本剤投与開始日とする。ただし、化学療法の開始日より 2 日以上前から本剤が投与されている場合は、化学療法の開始日より 2 日前を観察開始日とする。 ③ 最終観察日は「本剤投与終了日より 7 日以上経過した最初の診察日」とする。ただし、化学療法開始日より 6 週間（42 日間）を経過しても診察がない場合は、その時点で観察終了とする。なお、6 週間経過した時点で、本剤及び化学療法が継続している場合、観察期間は適宜延長可とする。 ④ 上記の観察期間内に、次コースの化学療法が開始された場合には、次コースの化学療法の開始の前日までを当該コースの観察期間とする。ただし、当該コースから次コースへ本剤が継続して投与される場合は、次コースの観察開始日は②に準じ化学療法開始日より 2 日前とし、当該コースの観察期間はその前日までとする。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：肝機能障害、過敏症 重要な潜在的リスク：腎機能障害、血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）、心血管系の事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症 重要な不足情報：腎機能障害患者における安全性、肝機能障害患者における安全性
有効性に関する検討事項	・ 各検査時点における血清尿酸値、血清クレアチニン値、乳酸脱水素酵素（LDH）、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及びそれらの本剤投与前値からの変化率 ・ 観察期間中に Laboratory tumor lysis syndrome（LTLS）又は Clinical tumor lysis syndrome（CTLS）を発症した症例の割合
主な調査結果	**＜安全性＞** 安全性解析対象症例における副作用発現割合は 12.6 %（49/389 例）、副作用発現件数は 86 件であった。 **＜有効性＞** 本剤投与による血清尿酸値は、本剤投与開始前の 6.07±2.43 mg/dL から化学療法開始日（1 コース目）には 4.34±2.49mg/dL に低下した。化学療法開始後（1コース目）における血清尿酸値の推移は以下のとおりである。 なお、本調査で発現した LTLS 又は CTLS はすべてがん化学療法 1 コース目で認められており、LTLS 及び CTLS の発現割合はそれぞれ 2.6 %（10/389 例）及び 1.5 %（6/389 例）であった。TLS 発症リスク分類別の発現割合は、中間リスクが 3.0 %（3/100 例）、高リスクが 6.1 %（7/114 例）であり、「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス」から想定される範囲内であった。

1 コース目における血清尿酸値の推移

測定時期	症例数	血清尿酸値[a)]
本剤投与開始前	381	6.07 ± 2.43
化学療法開始日	27	4.34 ± 2.49
開始 1 日後	73	3.84 ± 2.10
開始 2 日後	64	2.91 ± 1.64
開始 4 日後	52	2.61 ± 1.34
開始 7 日後	46	3.31 ± 2.59
開始 14 日後	29	3.28 ± 1.51
開始 21 日後	10	4.13 ± 1.92
開始 22 日以降 [b)]	63	4.00 ± 1.69

a)：平均値±SD（mg/dL）を示す。

b)：化学療法開始 22 日以降、1 症例で複数回の測定があった場合、全ての測定値を採用

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

該当しない

(7) その他

該当資料なし

1. 薬理学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（XO）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・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

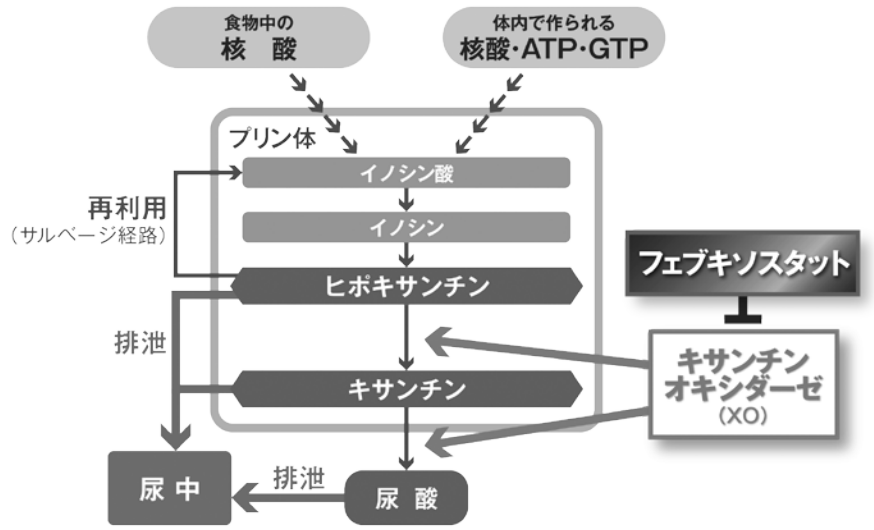
尿酸はヒトにおけるプリン体の最終代謝産物であり、キサンチンオキシダーゼ（XO）の作用により、ヒポキサンチンからキサンチンを経て産生される。XO は主に肝、小腸、腎及び血管内皮等の組織に存在する。

XO は基質を代謝（酸化）することで基質結合部位の酸化・還元状態が変化し、酸化型 XO から還元型 XO になる。還元型 XO は、代謝された基質が基質結合部位から離れた後に酸化型 XO に再度変化し、新たな基質を代謝することが可能となる。

フェブキソスタットは XO の作用を阻害することにより、尿酸産生を抑制し血中及び尿中尿酸値を低下させる。類薬であるアロプリノールは XO の基質であるキサンチンと類似の分子構造を有するのに対して、フェブキソスタットはキサンチンと異なる分子構造（非プリン骨格）を有し、XO 以外の他の核酸代謝酵素を阻害せず、XO に選択的な阻害活性を示す[25)]。

フェブキソスタットは XO の基質結合部位のチャネル内に、空間を埋めるようにして XO と強固に結合する、いわゆる酵素蛋白の活性中心の構造に基づく阻害剤であることが報告されている[26)]。したがって、フェブキソスタットは XO の酸化・還元状態に依存せず、酸化型及び還元型 XO のどちらにも結合し、阻害作用を示す。

フェブキソスタットの作用機序



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1） キサンチンオキシダーゼ阻害活性及び阻害様式（*in vitro*）[25]

ウシミルク由来精製 XO を用いて XO 阻害活性及び阻害様式を検討した。その結果、フェブキソスタットは XO による尿酸産生を濃度依存的に阻害した。Lineweaver-Burk プロット解析では混合型の阻害様式を示し、酸化型及び還元型 XO に対する阻害定数（Ki 及び Ki’値）はそれぞれ 0.6 及び 3.1 nmol/L であった。

2） 他の核酸代謝酵素に対する作用（*in vitro*）[25,27]

プリン代謝酵素であるグアニンデアミナーゼ、ヒポキサンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ（HGPRT）及びプリンヌクレオシドホスホリラーゼ（PNP）、ピリミジン代謝酵素であるオロト酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ及びオロチジル酸デカルボキシラーゼの酵素活性に対して、フェブキソスタットはいずれの酵素に対しても 100 μmol/L まで阻害活性を示さなかった。

ヒト肺胞 II 型上皮細胞株である A549 細胞において、プリン代謝酵素であるグアニンデアミナーゼ、HGPRT、PNP、アデノシンデアミナーゼ及びアデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ、ピリミジン代謝酵素であるピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼの酵素活性に対して、フェブキソスタットはいずれの酵素に対しても 16 μmol/L まで阻害活性のないことが示されている。

3） 酸化代謝物のキサンチンオキシダーゼ阻害活性及び阻害様式（*in vitro*）[28]

ヒト肝ミクロソーム又はヒト遊離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験で検出されたフェブキソスタットの酸化代謝物（67M-1、67M-2、67M-3 及び 67M-4）について、ウシミルク由来精製 XO を用いて XO 阻害活性及び阻害様式を検討した。その結果、67M-1（R）及び 67M-1（S）（67M-1 の光学異性体）、67M-2、67M-3 及び 67M-4 はいずれも XO を強く阻害し、Lineweaver-Burk プロット解析では阻害様式はフェブキソスタットと同様にすべて混合型であった。

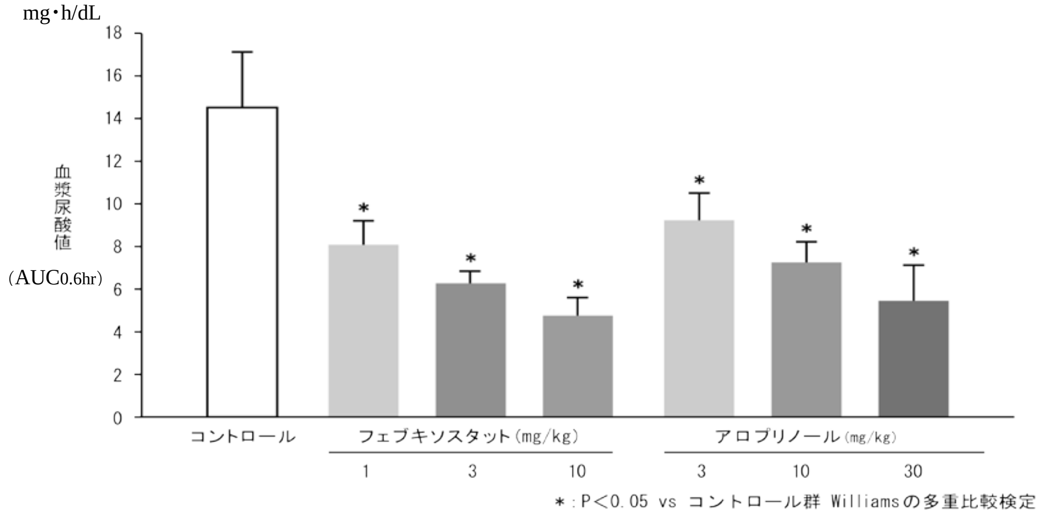
酸化代謝物のウシミルク由来精製 XO に対する阻害活性及び阻害様式

代謝物名	Ki（nmol/L）	Ki’（nmol/L）	阻害様式
67M-1（R）	0.6	3.7	混合型
67M-1（S）	0.8	4.2	混合型
67M-2	1.6	4.4	混合型
67M-3	2.0	10.5	混合型
67M-4	1.6	8.2	混合型
（参考） フェブキソスタット	0.6	3.1	混合型

Ki 値：酸化型 XO に対する阻害定数
Ki’値：還元型 XO に対する阻害定数

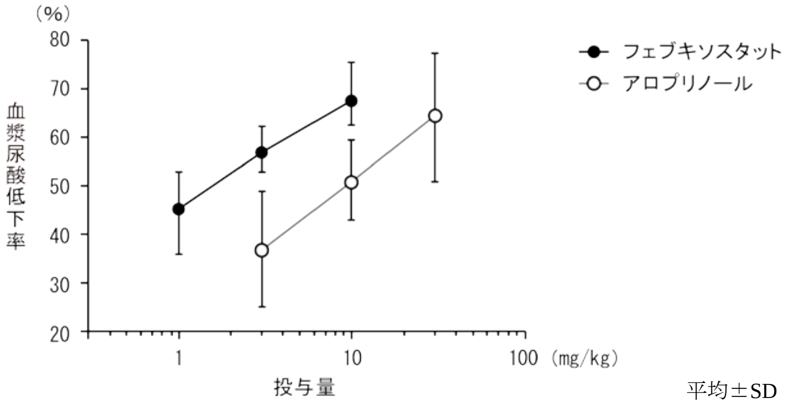
4） 高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下作用（*in vivo*）[29)]

ヒトやチンパンジー等の類人猿と異なり、げっ歯類をはじめとするほとんどの哺乳類はウリカーゼを有するため、尿酸は更にアラントインに代謝され排泄される。そのため、ウリカーゼ阻害剤を用いて作製した高尿酸血症ラットにフェブキソスタット及びアロプリノールを単回経口投与し、投与後 6 時間までの血漿尿酸値（$AUC_{0,6\,h}$）に対する低下作用を比較検討した。その結果、フェブキソスタットとアロプリノールは、用量依存的で統計学的に有意な血漿尿酸値の低下作用を示した。コントロール群に対する血漿尿酸値の低下率から、フェブキソスタットとアロプリノールの ED_{50} 値（95 %信頼区間）はそれぞれ、1.6 mg/kg（1.0～2.2 mg/kg）及び 9.1 mg/kg（5.3～14.9 mg/kg）であり、高尿酸血症ラットにおけるフェブキソスタットとアロプリノールの血漿尿酸低下作用の用量比は 5.7 倍であった。



平均±SD（n＝6）

図．フェブキソスタット及びアロプリノールの高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸値への影響

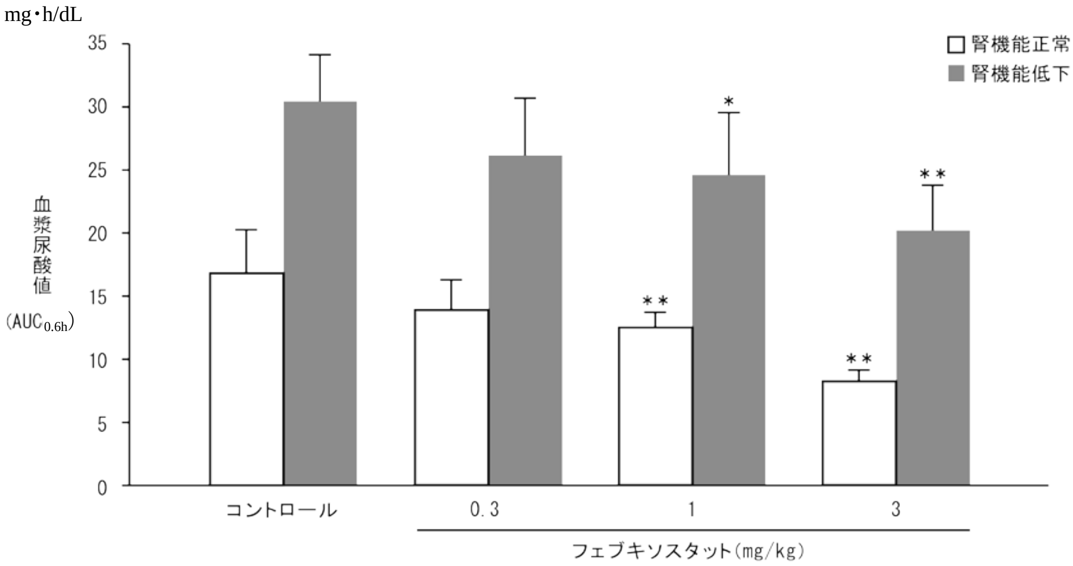


平均±SD（n＝6）

図．フェブキソスタット及びアロプリノールの高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下率

5） 腎機能低下・高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下作用（*in vivo*）[29]

腎機能低下ラット（腎臓の 5/6 を摘出することにより作製）に、ウリカーゼ阻害剤を処置して高尿酸血症を惹起し、フェブキソスタットを単回経口投与し、血漿尿酸低下作用を腎機能が正常な高尿酸血症ラットと比較検討した。その結果、フェブキソスタットは腎機能低下・高尿酸血症ラットにおいても腎機能正常・高尿酸血症ラットと同程度の血漿尿酸低下作用を示し、腎機能低下による薬効の顕著な変動は認められなかった。



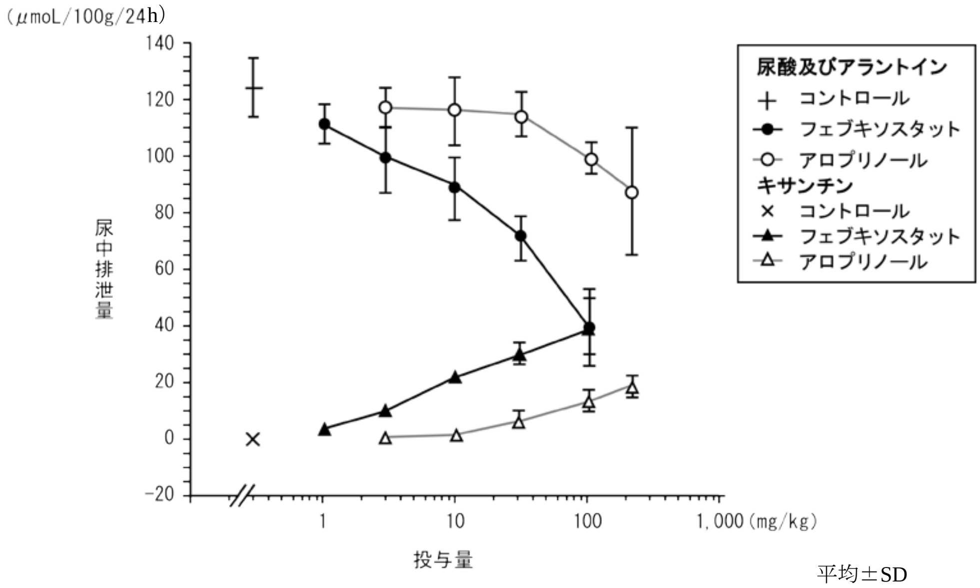
＊P＜0.05、＊＊P＜0.01 vs コントロール群 Dunnettの多重比較検定

平均±SD（n＝6）

図. フェブキソスタットの腎機能低下・高尿酸血症ラット及び腎機能正常・高尿酸血症ラットにおける血漿尿酸低下作用

6） 正常ラットにおける血漿及び尿中尿酸、アラントイン、キサンチン値及びキサンチン結石形成に対する作用（*in vivo*）[29]

正常ラットにフェブキソスタット及びアロプリノールを 28 日間反復経口投与し、血漿中の尿酸、アラントイン及びキサンチン値、尿中の尿酸・アラントイン総排泄量及びキサンチン排泄量、及びキサンチン結石の発現頻度を比較した。その結果、フェブキソスタットとアロプリノールはいずれも用量依存的な血漿中の尿酸値低下とキサンチン値増加、及び尿中の尿酸・アラントイン総排泄量低下とキサンチン排泄量増加を示した。これらの作用におけるフェブキソスタットのアロプリノールに対する用量比は、いずれも 1/30 から 1/10 であった。また、キサンチン結石の発現におけるフェブキソスタットのアロプリノールに対する用量比は約 1/3 であった。同程度のキサンチン排泄量を示す投与量で比較した場合、フェブキソスタットがアロプリノールよりキサンチン結石を生じやすいということはなかった。



平均±SD

（n=6、アロプリノール10 mg/kg投与群のみ：n=5）

図. フェブキソスタット及びアロプリノールの投与初日における正常ラットの尿中尿酸・アラントイン総排泄量及びキサンチン排泄量に及ぼす影響

フェブキソスタット及びアロプリノールの 28 日間反復投与による腎の結石発生頻度

群	投与量 （mg/kg、p.o.）	結晶沈着・結石形成を示した 動物数/総動物数	頻度（%）
コントロール	ー	0/30	0
フェブキソスタット	1	0/30	0
	3	0/30	0
	10	1/30	3.3
	30	30/30	100
	100	29/29	100
アロプリノール	3	0/30	0
	10	0/30	0
	30	2/30	6.7
	100	28/29	96.6
	200	27/27	100
無処置	ー	0/4	0

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅷ. 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

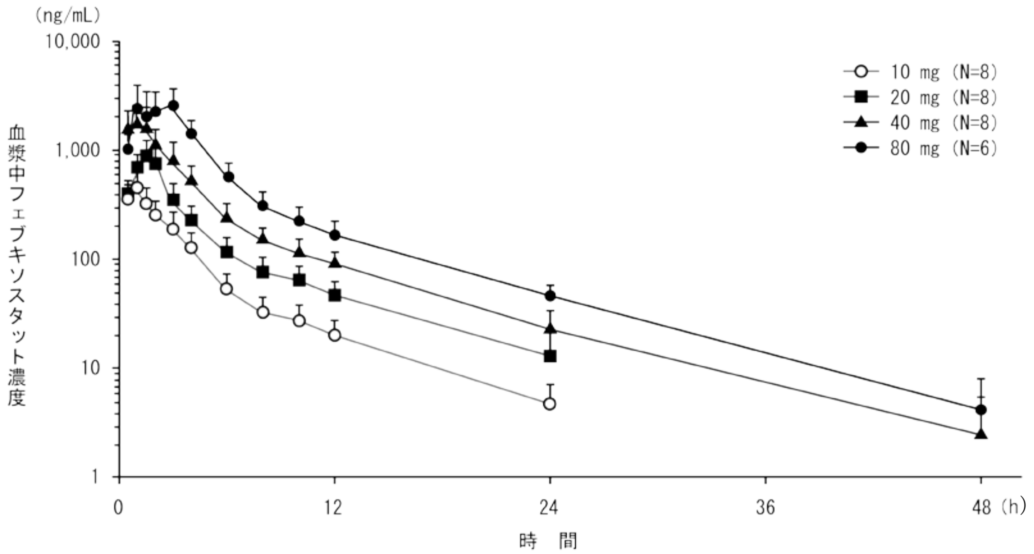
「VII. 1.（2）臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1）単回投与

＜健康成人＞[8,9]

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 80 mg を絶食下単回経口投与したとき、投与後 1.2～1.9 時間で最高血中濃度（C_{max}）に達し、半減期は 6.2～7.3 時間であった。フェブキソスタットの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）は用量にほぼ比例して増加した。



平均＋SD

図. 健康成人における単回投与時の血漿中濃度推移

健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

用量	N	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）
10 mg	8	1,537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20 mg	8	3,296.2±751.9	1,088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40 mg	8	7,085.2±1,341.2	2,270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80 mg	6	13,300.5±3,032.3	3,765.3±1,008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

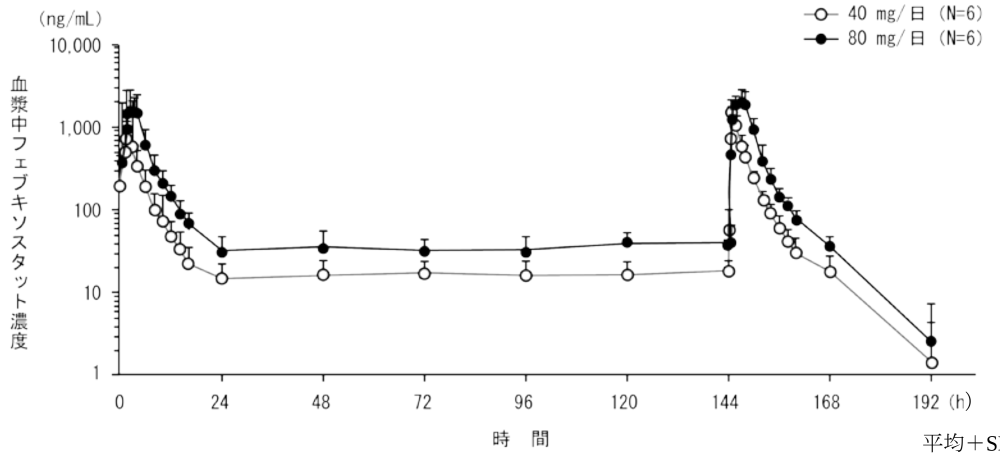
平均±SD

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 60 mg/日である。

2） 反復投与

①健康成人[3)]

健康成人男性 12 例に、フェブキソスタットとして 40 及び 80 mg を食後に 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 日以内で定常状態に達した。$AUC_{0,24\,h}$の累積係数（投与 7 日目/投与 1 日目）は 40 及び 80 mg/日投与群でそれぞれ 1.21 及び 1.15 であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。



平均＋SD

図. 健康成人における反復投与時の血漿中濃度推移

健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ（1 及び 7 日目）

投与群	N	観察期	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0,24\,h}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
40 mg/日	6	1日目	1,019.1±343.2	1.8±0.8	3,658.5±625.6	6.3±1.6
		7日目	1,299.8±312.6	1.5±0.3	4,442.1±729.5	8.8±2.2
80 mg/日	6	1日目	2,683.4±842.1	2.3±1.1	9,612.0±1,987.8	5.5±0.9
		7日目	2,634.0±442.2	2.7±1.0	11,078.6±1,668.0	6.8±2.3

平均±SD

②高尿酸血症患者[10)]

高尿酸血症患者 10 例にフェブキソスタット 10 mg/日で 2 週間、20 mg/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。

高尿酸血症患者における薬物動態パラメータ

投与群	N	C_{max} (ng/mL)	t_{ma} (h)	$AUC_{0,24\,h}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20 mg/日	10	541.8±227.8	2.2±1.6	2,092.3±463.2	8.2±2.4

平均±SD

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 60 mg/日である。

(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 [8)]

健康成人男性（16 例）にフェブキソスタット 40 mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時に比べて C_{max} は 28 %低下し、AUC_{inf} は 18 %低下した。

空腹時及び食後における単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与群	N	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（h）	AUC_{inf}（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）
絶食下投与	16	2,049.1±782.3	1.2±0.8	6,538.3±1,263.0	6.8±1.7
食後投与	16	1,456.0±514.8	1.8±1.0	5,321.6±910.4	6.3±1.5

平均±SD

2） 併用薬の影響

＜蛋白結合に起因する薬物相互作用（*in vitro* 試験）[30)]＞

限外ろ過法によるヒト血漿蛋白結合の相互作用を検討した結果、フェブキソスタットの蛋白結合率はイブプロフェン、カプトプリル、ベザフィブラート、ワルファリン、ジゴキシン、ベラパミル及びニトレンジピンの影響を受けなかった。また 2.0 μg/mL 以下のフェブキソスタットは、ワルファリン、イブプロフェン、ベラパミル及びニトレンジピンの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

＜臨床薬物相互作用試験（外国人データ）[31〜38)]＞

外国人健康被験者を対象にフェブキソスタットと併用される可能性のある薬剤を用いて薬物相互作用試験を実施した。

①制酸剤の影響 [31)]

健康成人 24 例に制酸剤（5 mL 中に水酸化マグネシウム 200 mg 及び水酸化アルミニウム 225 mg 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 80 mg 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。

②コルヒチンの影響及びコルヒチンへの影響 [32)]

健康成人 22 例にフェブキソスタット 40 mg 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 1.2 mg/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 $AUC_{0,24\,h}$ はそれぞれ 12 及び 7 %上昇した。

健康成人 26 例にフェブキソスタット 120 mg を 1 日 1 回及びコルヒチンを 1.2 mg/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、$AUC_{0,24\,h}$ は 3 %低下した。

③インドメタシンの影響及びインドメタシンへの影響[33)]

健康成人 26 例にフェブキソスタット 80 mg を 1 日 1 回及びインドメタシン 100 mg/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、$AUC_{0,24\,h}$ は 2 %上昇した。また、インドメタシンの C_{max} 及び AUC0,24 h の低下は 2 %以内であった。

④ナプロキセンの影響及びナプロキセンへの影響[33)]

健康成人 25 例にフェブキソスタット 80 mg を 1 日 1 回及びナプロキセン 1,000 mg/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 $AUC_{0,24\,h}$ 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 $AUC_{0,24\,h}$ 下は 1 %以内であった。

⑤デシプラミンへの影響[34)]

健康成人 18 例にフェブキソスタット 120 mg 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）25 mg 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。

⑥ワルファリンナトリウムへの影響[35)]

健康成人 13 例にフェブキソスタット 120 mg 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 $AUC_{0,24\,h}$ 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、$INR_{mean,24\,h}$ 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。

健康成人 27 例にフェブキソスタット 80 mg 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 $AUC_{0,24\,h}$ 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 $INR_{mean,24\,h}$ 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。

⑦ヒドロクロロチアジドの影響[36)]

健康成人 33 例にフェブキソスタット 80 mg とヒドロクロロチアジド 50 mg 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。

⑧テオフィリンへの影響[37)]

健康成人 23 例にフェブキソスタット 80 mg 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 400 mg 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。

⑨ロシグリタゾンへの影響[38)]

健康成人 36 例にフェブキソスタット 120 mg 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）4 mg 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。

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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 60 mg/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

該当資料なし

(4) クリアランス

①健康成人[3)]

健康成人男性 24 例にフェブキソスタット 40～160 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（各用量 6 例）したときの投与開始 1 日目と 7 日目の全身クリアランス（CL/F）は 6.310～10.873 L/h であった。

健康成人男性にフェブキソスタットを 7 日間反復投与したときの CL/F（L/h）

投与量	40 mg/日	80 mg/日	120 mg/日	160 mg/日
1 日目	10.873±2.286	8.417±1.981	7.537±1.843	7.858±1.245
7 日目	9.232±1.674	7.365±1.170	6.310±1.082	7.067±0.982

平均値±SD、各 N＝6

②痛風を含む高尿酸血症患者[10)]

高尿酸血症患者 10 例にフェブキソスタット 10 mg/日を 2 週間、その後 20 mg/日を 4 週間 1 日 1 回朝食後に反復経口投与したとき、投与開始後 6 週における CL/F 及び腎クリアランス（CLr）の平均値±SD は、それぞれ 9.93±1.92 L/h 及び 211.2±140.6 mL/h であった。

（参考：外国人データ）[39)]

外国人健康成人男性 6 例に ^{14}C-フェブキソスタット 80 mg を絶食下単回経口投与したときのフェブキソスタットの CL/F の平均値±SD は 9.86±3.10 L/h であった。

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 60 mg/日である。

(5) 分布容積

（参考：外国人データ）[39]

外国人健康成人男性 6 例に ^{14}C-フェブキソスタット 80 mg を絶食下単回経口投与したときのフェブキソスタットの定常状態分布容積（Vss/F）の平均値±SD は 52.3±28.3 L/h であった。

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 60 mg/日である。

(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

(1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

（参考：外国人データ）[39]

外国人健康成人男性に ^{14}C -フェブキソスタットとして 80 mg を含有する液剤を単回経口投与したとき、糞中に排泄されたフェブキソスタットは 8～16 %であったことからフェブキソスタットの吸収率は 84～92 %以上と推定された。

（参考：ラット、イヌ）[40]

雄性 SD ラットに ^{14}C-フェブキソスタット 1 mg/kg を静脈内と経口により単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 78.4 %であった。

イヌに ^{14}C-フェブキソスタット 1 mg/kg を静脈内と経口により単回投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 48.0 %であった。

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 60 mg/日である。

(2) 吸収部位

該当資料なし

(3) 吸収率

「VII.4.（1）バイオアベイラビリティ」の項参照

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

（参考 ： ラット）[41]

雄性SDラット（n=3）に ^{14}C-フェブキソスタット1 mg/kgを14日間反復経口投与したときの脳内濃度は、最大濃度である投与後1時間で血漿中濃度の約1 %であり、投与後24時間以降は検出下限未満であった。

「VII. 5. (5)その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考 ： ラット）[42]

SDラット（妊娠19日目、n=3）に ^{14}C-フェブキソスタットを1 mg/kgの投与量で単回経口投与し、投与後1、4、8及び24時間に母動物血漿及び胎児の組織を摘出したとき、胎児頭部及び体部中の放射能濃度はいずれの時点でもほぼ検出下限未満であった。

妊娠ラットに ^{14}C-フェブキソスタットを単回経口投与したときの組織分布（ラット）

組織／臓器	濃度（ng eq./mL or ng eq./g tissue）			
	1 h	4 h	8 h	24 h
母動物血漿	365.84	363.37	243.53	11.19
胎児頭部	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
胎児体部	n.d.	n.d.	n.d.	5.61（n=2）
胎児肝臓	3.40	6.85	7.92	2.37

n=3で実施
n.d.：検出下限未満

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

（参考 ： ラット）[42]

授乳中SDラット（n=3）に ^{14}C-フェブキソスタットを1 mg/kgの投与量で単回経口投与したとき、乳汁中放射能は投与後4時間で C_{max} に達した後、投与後48時間で最高濃度の2.6 %まで減少した。乳汁中放射能と血漿中放射能との比は、投与後4時間以降、ほぼ一定（6.5～7.9倍）であった。また、乳汁中放射能のほとんどは未変化体であった。

(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

（参考 ： ラット）[41]

雄性 SD ラット（n=3）に ^{14}C-フェブキソスタットを 1 mg/kg の投与量で 14 日間反復経口投与したとき、大部分の組織の放射能は投与後 1 時間で最大濃度となった。投与後 1 時間では胃に最も高い放射能濃度が認められ、続いて小腸、腎臓、肝臓及び膀胱の順に血漿よりも高い放射能濃度が検出された。

ラットに ^{14}C-フェブキソスタットを 14 日間反復経口投与したときの組織分布（ラット）

組織／臓器	総放射能濃度（ng eq./mL or ng eq./g tissue）						$t_{1/2}$ （h）
	1 h	8 h	24 h	48 h	96 h	168 h	
血液	379.98	88.05	9.76	5.41	n.d.	n.d.	28
血漿	701.69	152.32	15.56	6.58	n.d.	n.d.	19
脳	9.49	4.39	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
肺	296.30	177.22	92.74	56.09	29.44	19.32	66
心臓	134.54	53.61	25.86	13.65	6.86	4.48	60
胸腺	73.50	38.62	24.84	14.97	8.42	4.10	57
肝臓	1,141.81	499.62	260.71	202.66	133.56	100.80	110
腎臓	1,559.84	409.85	86.01	57.92	35.11	27.18	90
脾臓	266.68	199.59	112.67	78.28	42.29	25.27	67
膵臓	135.45	78.95	36.93	16.88	9.28	5.86	59
精巣	83.12	47.60	20.25	10.86	5.94	3.72	62
精巣上体	81.61	50.30	20.80	13.29	7.04	5.33	75
骨格筋	40.32	18.58	8.08	5.26	2.75	1.97	72
脂肪	37.30	27.78	20.66	13.40	7.45	6.68	92
脳下垂体	142.41	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
甲状腺	217.51	126.52	78.25	37.47	n.d.	n.d.	23
顎下腺	157.27	86.76	54.82	28.30	14.75	9.74	61
顎下腺リンパ	149.75	59.95	59.68	36.86	22.77	12.00	65
腸間膜リンパ	162.33	90.00	45.24	35.78	14.44	9.63	62
眼球	24.52	10.47	4.80	2.90	2.09 （n=2）	1.62	100
気管	123.05	54.86	20.05	9.74	10.45	n.d.	92
副腎	386.33	285.72	135.68	75.02	36.35	21.93	57
膀胱	899.25	273.39	49.59	22.19	13.44	11.21	75
骨髄	196.84	106.00	66.02	37.55	15.46	11.76	59
皮膚	218.90	159.30	129.42	89.65	40.99	47.91	100
褐色脂肪	125.15	74.94	52.82	32.44	18.46	11.43	68
胃	6,459.35	703.00	81.61	44.26	20.94	12.41	55
小腸	1,565.63	365.90	127.70	66.35	25.73	25.78	64
大腸	254.64	1,446.10	149.27	48.99	22.03	14.78	47

n=3 で実施
n.d.：検出下限未満

(6) 血漿蛋白結合率

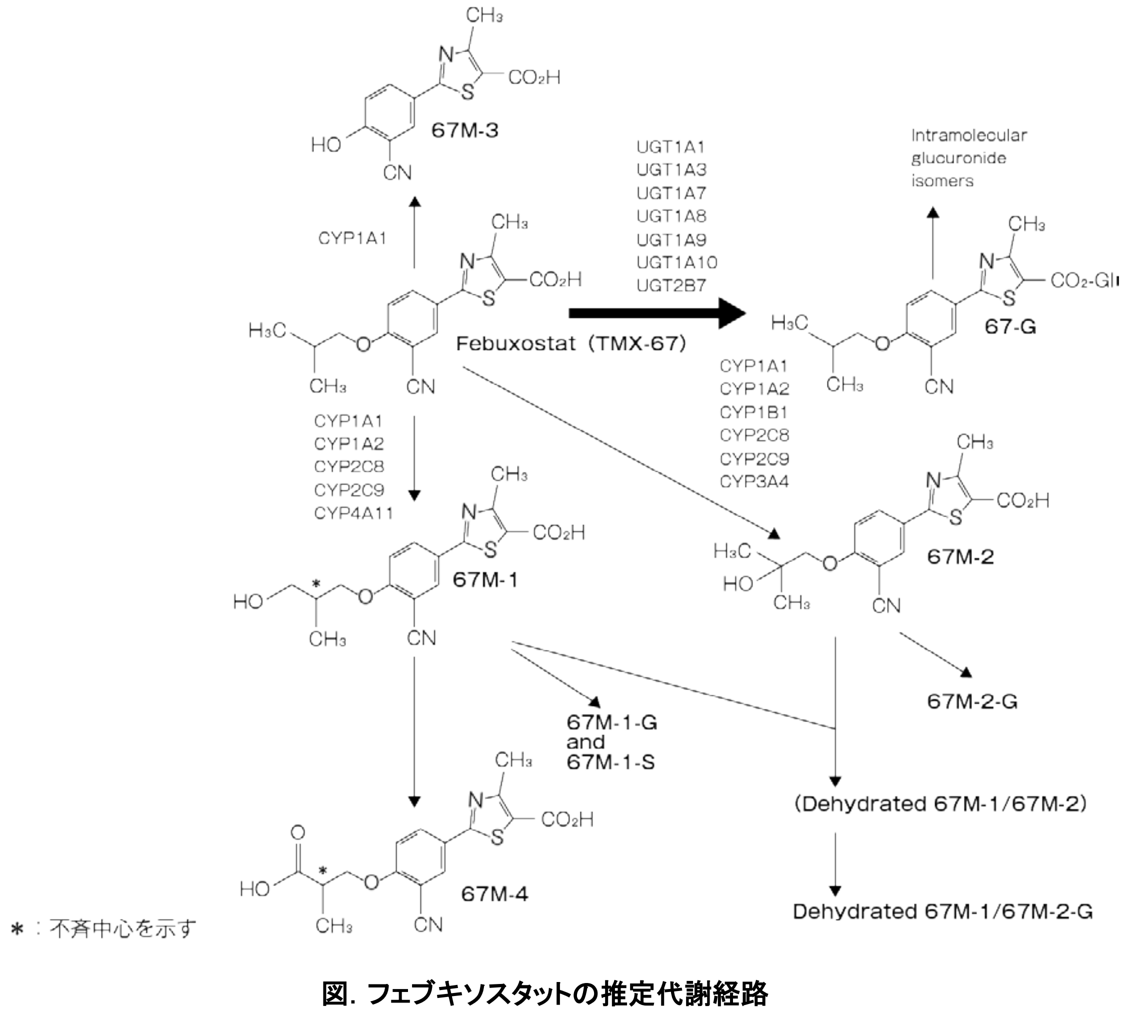
（*in vitro* 試験）[30]

限外ろ過法によるフェブキソスタット（0.4～10 μg/mL）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。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 [8,30,39,43]

ヒト肝ミクロソーム及びヒト遊離肝細胞を用いた *in vitro* 試験系では、主代謝物としてフェブキソスタットのグルクロン酸抱合体（以下 67-G）が認められ、その他にフェブキソスタットの酸化代謝物（67M-1、67M-2、67M-3 及び 67M-4）等が認められた。健康成人男性にフェブキソスタットを投与したときの血漿及び尿中の主な代謝物は 67-G であり、*in vitro* で認められた酸化代謝物（67M-1、67M-2 及び 67M-4）も検出された。



図．フェブキソスタットの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

（*in vitro* 試験）[30,43]

発現系ミクロソームを用いた検討からフェブキソスタットの代謝には酸化代謝及びグルクロン酸抱合の関与が認められ、複数のCYP（CYP1A1、1A2、1B1、2C8、2C9、3A4/5及び4A11）及びUGT（UGT1A1、1A3、1A7、1A8、1A9、1A10 及び 2B7）分子種が関与することが確認された。

ヒト肝ミクロソームを用いた検討から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 40 μmol/L であった。

ヒト初代肝細胞を用いた検討からフェブキソスタットは CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2E1、CYP2D6 及び CYP3A4/5 を誘導しなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（参考 ： ラット、イヌ）[40]

ラットに ^{14}C-フェブキソスタット 1 mg/kg を単回投与後 168 時間までの累積尿中排泄率を検討した試験において、静脈内投与時と経口投与時の累積尿中排泄率の比率から経口吸収率は 71.3 %と推定された。

イヌに ^{14}C-フェブキソスタット 1 mg/kg を単回投与後 168 時間までの累積尿中排泄率を検討した試験において、静脈内投与時と経口投与時の累積尿中排泄率の比率から経口吸収率は 62.3 %と推定された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

代謝物の *in vitro* XO 阻害活性（Ki 値：単位 nmol/L）

フェブキソスタット	0.6	67M-2	1.6
67M-1（S体）	0.8	67M-3	2.0
67M-1（R体）	0.6	67M-4	1.6

「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

尿及び糞

(2) 排泄率 [8)]

健康成人男性 24 例にフェブキソスタットとして 10、20 及び 40 mg を絶食下単回経口投与したとき、投与後 24 時間及び 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 時間及び 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 %であり、その他の酸化代謝物（67M-1、67M-2 及び 67M-4 の合計値）が 9.7～12.7 %であった。

（参考：外国人データ）[39)]

健康成人男性 6 例に ^{14}C-フェブキソスタットとして 80 mg 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未変化体及び未変化体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 時間までの未変化体の尿中排泄率（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。

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 60 mg/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

（参考）

フェブキソスタットは血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

10. 特定の背景を有する患者

（1）腎機能障害患者 [24)]

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 20 mg 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、$AUC_{0,24\ h}$ 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 $AUC_{0,24\ h}$ は腎機能正常群に比較して、それぞれ 26 及び 68 %増加した。投与開始後 7 日の $C_{mean,24\ h}$ 変化率（投与後 24 時間までの血漿尿酸平均濃度の変化率）は、－33.5 %（腎機能正常群）、－31.3 %（軽度腎機能低下群）及び－36.8 %（中等度腎機能低下群）で、腎機能の程度による影響は認められなかった。副作用は 29 例中 2 例に 3 件〔腎機能正常群 1 例 1 件（悪心）、中等度腎機能低下群 1 例 2 件（下痢）〕認められたが、その程度はいずれも軽度であった。

Ccr（mL/min）による腎機能の層別化

腎機能 正常：80≦Ccr、軽度低下：50≦Ccr＜80、中等度低下：30≦Ccr＜50

軽度及び中等度の腎機能低下患者における反復投与時の薬物動態パラメータ（投与後 7 日）

薬物動態パラメータ	腎機能正常群（N=9）	軽度低下群（N=5）	中等度低下群（N=7）
t_{max}（h）	2.3±1.7	3.8±2.3	2.2±1.4
C_{max}（ng/mL）	495.6±157.6	504.1±146.5	621.8±270.9
$AUC_{0,24\,h}$（ng･h/mL）	2,123.4±461.3	3,238.1±1,088.8	3,557.8±1,096.3
$t_{1/2}$（h）	6.9±1.0	7.4±2.1	8.2±1.6

平均±SD

（外国人データ）[24)]

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 80 mg 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 $AUC_{0,24\,h}$ 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。

Ccr（mL/min）による腎機能の層別化

腎機能 正常：80＜Ccr、軽度低下：Ccr=50～80、中等度低下：Ccr=30～49、
重度低下：Ccr=10～29

外国人腎機能低下患者における反復投与時の薬物動態パラメータ（投与後 7 日）

薬物動態パラメータ	腎機能正常群（N=11）	軽度低下群（N=6）	中等度低下群（N=7）	重度低下群（N=7）
t_{max}（h）	1.1±0.5	1.3±0.9	0.9±0.5	0.9±0.4
C_{max}（ng/mL）	2,865.6±1,248.7	4,034.8±1,685.9	2,916.8±1,060.1	2,983.7±2,186.0
$AUC_{0,24\,h}$（ng･h/mL）	7,502.4±2,680.1	11,135.9±1,356.3	11,130.6±2,924.0	13,228.9±11,561.2
$t_{1/2}$（h）	4.7±1.1	7.6±3.5	9.1±4.0	7.0±2.3

平均±SD

「V. 5. (5) 患者・病態別試験」及び「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照

注意：**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。

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 60 mg/日である。

(2)肝機能障害患者(外国人データ)[44)]

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 80 mg 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 $AUC_{0,24\ h}$ 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 $AUC_{0,24\ h}$ はそれぞれ 53 及び 55 %上昇した。

外国人肝機能低下患者における反復投与時の薬物動態パラメータ(投与後 7 日)

薬物動態パラメータ	肝機能正常群 (N=11)	軽度低下群 (N=8)	中等度低下群 (N=8)
t_{max}(h)	1.2±0.6	1.3±0.5	0.8±0.3
C_{max}(ng/mL)	2,841.6±941.5	3,509.8±780.9	4,359.3±2,364.1
$AUC_{0,24\ h}$(ng･h/mL)	7,610.7±2,645.4	9,869.6±2,553.7	11,772.4±7,065.2
$t_{1/2}$(h)	5.5±0.9	6.9±4.3	5.6±1.8

平均±SD

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 60 mg/日である。

「VIII. 6. (3)肝機能障害患者」の項参照

(3)年齢及び性別の影響(外国人データ)[19)]

外国人高齢者(65 歳以上、男性及び女性各 12 例)と外国人若年者(18~40 歳、男性及び女性各 12 例)にフェブキソスタット 80 mg 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(24 例)の C_{max} 及び $AUC_{0,24\ h}$ は若年者(24 例)に対してそれぞれ 1 %低下及び 12 %上昇した。

また、女性被験者群(24 例)の C_{max} 及び $AUC_{0,24\ h}$ 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。

外国人高齢者・若年者における反復投与時の薬物動態パラメータ(投与後 7 日)

薬物動態パラメータ	18~40歳 (N=24)	65歳以上 (N=24)	男性 (N=24)	女性 (N=24)
t_{max}(h)	0.9±0.4	1.0±0.3	0.9±0.4	1.0±0.3
C_{max}(ng/mL)	4,080.3±1,618.4	4,046.0±1,205.0	3,620.9±1,473.9	4,505.4±1,221.2
$AUC_{0,24\ h}$(ng･h/mL)	8,155.0±2,693.0	9,127.5±2,629.7	8,166.2±2,893.9	9,116.3±2,411.5
$t_{1/2}$(h)	6.2±2.6	7.2±2.3	6.7±2.7	6.7±2.3

平均±SD

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 60 mg/日である。

11. その他

該当資料なし

1. 警告内容とその理由

該当しない

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］

（解説）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対する一般的な注意事項

2.2 「VIII. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

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」を参照すること

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」を参照すること

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］

（解説）

8.1 国内外の自発報告において重篤な肝機能障害が報告されていることから注意喚起することとした。国内の臨床試験において肝機能障害、肝障害の報告（いずれも非重篤）が認められており、いずれも随伴症状がなく臨床検査値の変動のみの症例であったことから、定期的に検査を行うことも注意喚起した。

8.2　ラットの反復投与毒性試験において高用量で投与したとき、甲状腺ホルモンの減少、甲状腺の肥大、過形成が認められている。これらは、ラットでは甲状腺ホルモン運搬蛋白質（TBG）が発現していないこと、甲状腺ホルモン消失半減期が短いこと及び甲状腺ホルモンの恒常性の乱れに対する感受性が高いこと等に起因したラット特異的な反応と考えられた。更に、TBG を有するイヌでは本剤の毒性試験においても高用量まで甲状腺の変化が認められず、ヒトにおいて、甲状腺ホルモンの変動が生じる可能性は低いと考えられた。一方、国内の臨床試験でも TSH 増加が 9 例（0.9 %）、TSH 減少が 2 例（0.2 %）認められていることから、本項に記載した。

8.3　米国における承認審査時に心血管疾患イベントの発現割合が対照群（プラセボ群又はアロプリノール群）と比較してフェブキソスタット群で高い傾向が示唆されたため、米国食品医薬品局（FDA）の指示により CARES 試験が実施された。CARES 試験の結果において、アロプリノールと比べフェブキソスタットで心血管死のリスクが高いことが報告された[45)]。心血管死という重篤な事象であることを踏まえ、当該試験成績を「その他の注意」に記載して情報提供するとともに、「重要な基本的注意」において予防的観点から心血管疾患の増悪や新たな発現に注意する旨の注意喚起をする必要があるため、本項に記載した。

8.4　「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版（日本痛風・核酸代謝学会、2022 年追補版）」[46)]以下、「治療ガイドライン」という）を参考に、痛風関節炎（痛風発作）が認められたときの注意として、投与前と投与中に分けて記載した。

＜投与前に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合＞

「治療ガイドライン」では「痛風発作時に血清尿酸値を変動させると発作の増悪を認めることが多いため、発作中に尿酸降下薬を開始しないことを原則とする」旨が記載されている。

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。

＜投与中に 痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合＞

「治療ガイドライン」では「一般的注意として、痛風発作中はできるだけ患部の安静を保ち、患部を冷却し、禁酒を指示する。痛風発作中に尿酸降下薬の投与を開始すると発作を増悪させるので、投与を開始してはならない。ただし、尿酸降下薬の投与を行っている場合には、原則として投与を中止せずにそのまま服用させ、コルヒチン、NSAIDs、副腎皮質ステロイド等を加えて投与する」旨が記載されている。

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。

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. 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］

（解説）

国内臨床試験において本剤が投与された重度の腎機能低下患者は、国内長期 2 試験における 3 例のみであった。一方、腎機能正常者（CCr＞80 mL/min）から重度腎機能低下患者（CCr 10～29 mL/min）を対象とした外国の臨床試験で、重度腎機能低下患者 8 例に本剤 80 mg/日を投与したときの血中濃度は、腎機能正常者と比較して C_{max} に変化は認められなかったものの、AUC は 1.8 倍に上昇した。これらの臨床試験では、重度の腎機能低下患者において、本剤の用量調節の必要性が示唆されるような安全性上問題となる有害事象は認められていない[24)]。

しかしながら、重度の腎機能低下患者については集積された投与経験は少なく、透析患者を含む重度の腎機能低下患者に対する本剤の安全性は十分に確立していない。

「V. 5（5）患者・病態別試験」及び「VII. 10. （1）腎機能障害患者」の項参照

(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］

（解説）

国内の無作為化並行群間比較試験及び長期投与試験では肝機能障害を有する患者を除外している。また、外国の臨床薬理試験では、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh C）は組み入れられておらず、軽・中等度肝機能低下患者（Child-Pugh 分類 A、B）への使用経験は少数例のみであった。

このように肝機能障害のある患者については投与経験が少なく、本剤の安全性は十分に確立していない。

「VII. 10. （2）肝機能障害患者」の項参照

(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。

（解説）

安全性が確立していないので記載した。

（参考：ラット）

妊娠ラットに ^{14}C-フェブキソスタット 1 mg/kg を単回経口投与したとき、胎児の肝臓及び体部においてわずかに放射能が認められた。胎児頭部における放射能濃度（検出限界値）及び胎児体部の実測値から概算した胎児移行率は、胎児 1 匹当たり投与放射能量の 0.0085 %未満と推定され、放射能の胎児への移行性は低いことが示された。

「VII. 5. (2)血液-胎盤関門通過性」の項参照

(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 12 mg/kg/日（60 mg/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、48 mg/kg/日（60 mg/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[47]。

（解説）

授乳婦への使用経験がなく、また、動物実験（ラット）において本剤の乳汁中への移行が認められていることから設定した。

（参考：ラット）

① 授乳ラットに ^{14}C-フェブキソスタット 1 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 4 時間で最高値を示し、投与後 48 時間まで血漿中放射能濃度より高値を示した。

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

② ラットの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では、本薬 12 mg/kg/日（血漿中薬物曝露量はヒトに 60 mg/日投与したときの 11.1 倍と推定）以上経口投与することにより、母動物で腎臓に白色又は黄白色顆粒及びそれに伴った変化が認められ、出生児の腎臓にも母動物と同様の変化が認められた。更に、48 mg/kg/日（血漿中薬物曝露量はヒトに 60 mg/日投与したときの 39.3 倍と推定）投与では、全児死亡母動物が認められ、出生児では離乳率の低下、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の増加傾向が認められた[47]。出生児で認められたこれらの変化は、乳汁を介した本薬の曝露により生じたものと考えられた。

「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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。

(解説)

小児等を対象にした臨床試験を実施していないため、安全性及び有効性は確立していない旨を記載した。

(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。

(解説)

国内の臨床試験で高齢者に対する投与試験はあるものの、一般的な注意として記載した。

「V. 5. (5)患者・病態別試験」及び「VII. 10. (3)年齢及び性別の影響(外国人データ)」の項参照

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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。

(解説)

本剤はメルカプトプリン水和物、アザチオプリンとの臨床薬物相互作用試験を実施していない。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:キサンチンオキシダーゼ阻害剤)で知られている。

本剤はキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有することから同様の可能性が考えられること、類薬のように具体的な減量の目安は不明であることから併用禁忌とした。

(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。

（解説）

① ビダラビン

本剤はビダラビンとの臨床薬物相互作用試験を実施していないが、アロプリノール（類薬：キサンチンオキシダーゼ阻害剤）とビダラビンとの併用で、ビダラビンの作用を増強し、幻覚、振戦、神経障害等が発現したとの報告があることから、両薬剤については併用注意とされている。これは、ビダラビンの主代謝物であるアラヒポキサンチン（9-β-D-arabinofuranoside Hypoxanthine：Ara-Hx）の代謝にキサンチンオキシダーゼが関与していることから、キサンチンオキシダーゼを阻害するアプリノールとの併用によって Ara-Hx の血中濃度が上昇することが原因であると考えられている。

②ジダノシン

本剤はジダノシンとの臨床薬物相互作用試験を実施していないが、アロプリノール（類薬：キサンチンオキシダーゼ阻害剤）とジダノシンの併用により、ジダノシンの血中濃度が上昇するとの報告があり、両薬剤については併用注意とされている。これはアロプリノールがジダノシンの代謝酵素であるキサンチンオキシダーゼを阻害することによると考えられている。

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。

（解説）

11.1.1 国内外の臨床試験において重篤な肝機能障害は認められていない。しかしながら、国内外の自発報告において重篤な肝機能障害が報告されていることから、重大な副作用に記載した。なお、国内の臨床試験でも肝機能障害、肝障害の報告（いずれも非重篤）は認められているが、いずれも随伴症状がなく臨床検査値の変動のみの症例であったことから、これらの副作用は「その他の副作用」の項に「肝機能検査値異常」として記載している。

11.1.2 国内外の自発報告で重篤な全身性皮疹、発疹などが報告されていることと、国内の臨床試験においても非重篤ながら治験中止に至った発疹、全身性皮疹などが認められたことから、重大な副作用に記載した。

(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

副作用発現頻度一覧

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における自他覚的副作用の発現状況一覧表

対象 ＼ 時期	承認時までの状況	特定使用成績調査
調査施設数	152	582
調査症例数	1,027	3,245
副作用等の発現症例数	171	294
副作用等の発現件数	349	437
副作用等の発現割合	16.65 %	9.06 %

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	**1**	**2**	**(0.10)**	**8**	**8**	**(0.25)**
気管支炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
帯状疱疹	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
上咽頭炎	1	2	(0.10)	1	1	(0.03)
肺結核	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
尿路感染	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
ヘリコバクター感染	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**0**	**(0.00)**	**13**	**16**	**(0.40)**
膀胱癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
乳癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
結腸癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
胃癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
再発肺癌、細胞タイプ不明	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
肝転移	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
食道癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
再発食道癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
直腸癌第0期	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
腎癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
大腸腺腫	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
肺の悪性新生物	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
前立腺癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
乳腺腺腫	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
遠隔転移を伴う直腸S状結腸癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
膵管内乳頭粘液性癌	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における自他覚的副作用の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**6**	**6**	**(0.18)**
貧血	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
好酸球増加症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
鉄欠乏性貧血	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
汎血球減少症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
腎性貧血	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
免疫系障害	**1**	**1**	**(0.10)**	**0**	**0**	**(0.00)**
アトピー	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
内分泌障害	**1**	**1**	**(0.10)**	**4**	**4**	**(0.12)**
甲状腺機能亢進症	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
甲状腺機能低下症	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
亜急性甲状腺炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
代謝および栄養障害	**2**	**2**	**(0.19)**	**105**	**145**	**(3.24)**
脱水	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
糖尿病	0	0	(0.00)	13	13	(0.40)
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0.00)	4	5	(0.12)
耐糖能障害	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
痛風	0	0	(0.00)	45	74	(1.39)
高コレステロール血症	1	1	(0.10)	3	3	(0.09)
高血糖	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
高カリウム血症	0	0	(0.00)	4	5	(0.12)
高トリグリセリド血症	0	0	(0.00)	17	18	(0.52)
高尿酸血症	0	0	(0.00)	11	13	(0.34)
低尿酸血症	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
脂質異常症	1	1	(0.10)	2	2	(0.06)
高脂血症	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
2型糖尿病	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
精神障害	**1**	**1**	**(0.10)**	**5**	**5**	**(0.15)**
うつ病	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
不快気分	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
幻覚	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
不眠症	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
悪夢	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における自他覚的副作用の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)
神経系障害	**12**	**13**	**(1.17)**	**18**	**19**	**(0.55)**
意識変容状態	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
手根管症候群	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
小脳梗塞	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
脳出血	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
脳梗塞	0	0	(0.00)	5	5	(0.15)
アルツハイマー型認知症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
浮動性めまい	3	3	(0.29)	1	1	(0.03)
顔面麻痺	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
頭痛	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
感覚鈍麻	4	4	(0.39)	2	2	(0.06)
記憶障害	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
末梢性ニューロパチー	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
錯感覚	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
感覚障害	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
傾眠	4	4	(0.39)	1	1	(0.03)
視床出血	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
眼障害	**1**	**1**	**(0.10)**	**2**	**3**	**(0.06)**
眼乾燥	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
緑内障	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
網膜動脈閉塞	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
網膜静脈閉塞	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
耳および迷路障害	**3**	**3**	**(0.29)**	**1**	**1**	**(0.03)**
回転性めまい	2	2	(0.19)	1	1	(0.03)
耳不快感	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における自他覚的副作用の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)
心臓障害	**1**	**1**	**(0.10)**	**15**	**20**	**(0.46)**
急性心筋梗塞	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
狭心症	0	0	(0.00)	1	3	(0.03)
不整脈	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
心房細動	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
完全房室ブロック	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
徐脈	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
心不全	0	0	(0.00)	3	4	(0.09)
慢性心不全	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
動悸	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
プリンツメタル狭心症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
心室性期外収縮	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
洞結節機能不全	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血管障害	**3**	**3**	**(0.29)**	**14**	**15**	**(0.43)**
高血圧	1	1	(0.10)	12	12	(0.37)
不安定血圧	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
出血性ショック	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
ほてり	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**2**	**(0.19)**	**6**	**6**	**(0.18)**
喘息	1	1	(0.10)	1	1	(0.03)
咳嗽	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
呼吸困難	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
喀血	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
間質性肺疾患	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
喉頭不快感	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
器質化肺炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査(長期使用)における自他覚的副作用の発現状況一覧表(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)
胃腸障害	**24**	**35**	**(2.34)**	**32**	**39**	**(0.99)**
腹部不快感	3	3	(0.29)	1	1	(0.03)
腹部膨満	2	2	(0.19)	1	1	(0.03)
腹痛	1	3	(0.10)	2	2	(0.06)
下腹部痛	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
上腹部痛	1	1	(0.10)	3	3	(0.09)
急性腹症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
慢性胃炎	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
虚血性大腸炎	0	0	(0.00)	1	2	(0.03)
便秘	1	1	(0.10)	3	3	(0.09)
下痢	8	10	(0.78)	5	6	(0.15)
腸憩室	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
十二指腸潰瘍	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
十二指腸炎	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
消化不良	1	1	(0.10)	1	1	(0.03)
腸炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
排便回数増加	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
胃ポリープ	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
胃潰瘍	1	1	(0.10)	2	2	(0.06)
胃炎	2	2	(0.19)	1	1	(0.03)
びらん性胃炎	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
胃食道逆流性疾患	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
胃腸出血	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
悪心	1	1	(0.10)	3	3	(0.09)
口腔内痛	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
急性膵炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
舌変色	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
嘔吐	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
唾液腺腫瘤	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
胃粘膜病変	1	1	(0.10)	1	1	(0.03)
出血性びらん性胃炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査(長期使用)における自他覚的副作用の発現状況一覧表(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)
肝胆道系障害	**8**	**8**	**(0.78)**	**31**	**32**	**(0.96)**
アルコール性肝疾患	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
胆管結石	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
胆嚢炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
肝機能異常	5	5	(0.49)	19	19	(0.59)
脂肪肝	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
肝炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
肝障害	3	3	(0.29)	7	7	(0.22)
皮膚および皮下組織障害	**6**	**8**	**(0.58)**	**31**	**31**	**(0.96)**
ざ瘡	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血管浮腫	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
皮膚炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
薬疹	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
湿疹	0	0	(0.00)	6	6	(0.18)
皮脂欠乏性湿疹	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
紅斑	2	2	(0.19)	1	1	(0.03)
多汗症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
爪の障害	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
脂肪織炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
光線過敏性反応	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
そう痒症	1	1	(0.10)	8	8	(0.25)
発疹	3	3	(0.29)	4	4	(0.12)
全身性皮疹	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
蕁麻疹	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
尋常性白斑	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における自他覚的副作用の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)
筋骨格系および結合組織障害	**120**	**254**	**(11.68)**	**28**	**36**	**(0.86)**
関節痛	12	22	(1.17)	1	1	(0.03)
関節炎	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
背部痛	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
痛風性関節炎	105	202	(10.22)	19	26	(0.59)
関節腫脹	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
筋痙縮	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
筋肉痛	1	1	(0.10)	2	2	(0.06)
変形性関節症	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
四肢痛	9	11	(0.88)	2	2	(0.06)
関節周囲炎	2	2	(0.19)	1	1	(0.03)
多発性関節炎	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
横紋筋融解症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
筋骨格硬直	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
筋骨格不快感	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
四肢不快感	9	10	(0.88)	0	0	(0.00)
腎および尿路障害	**1**	**1**	**(0.10)**	**35**	**35**	**(1.08)**
緊張性膀胱	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
頻尿	1	1	(0.10)	1	1	(0.03)
腎障害	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
腎不全	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
尿閉	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
腎機能障害	0	0	(0.00)	21	21	(0.65)
慢性腎臓病	0	0	(0.00)	4	4	(0.12)
急性腎障害	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
生殖系および乳房障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**1**	**1**	**(0.03)**
良性前立腺肥大症	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における自他覚的副作用の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12**	**13**	**(1.17)**	**12**	**12**	**(0.37)**
胸部不快感	1	1	(0.10)	1	1	(0.03)
胸痛	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
状態悪化	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
死亡	0	0	(0.00)	4	4	(0.12)
薬物相互作用	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
顔面浮腫	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
熱感	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
空腹	1	2	(0.10)	0	0	(0.00)
倦怠感	5	5	(0.49)	0	0	(0.00)
口渇	3	3	(0.29)	0	0	(0.00)
心突然死	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**0**	**(0.00)**	**1**	**1**	**(0.03)**
骨折	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
外科および内科処置	**0**	**0**	**(0.00)**	**2**	**2**	**(0.06)**
入院	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
大腸ポリープ切除	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における副作用とされた臨床検査値異常の発現状況一覧表

時期 対象	承認時までの状況	特定使用成績調査
調査施設数	152	582
調査症例数	1,027	3,245
副作用等の発現症例数	75	237
副作用等の発現件数	104	471
副作用等の発現割合	7.30 %	7.30 %

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合(%)	発現症例数	発現件数	発現割合(%)
臨床検査	**75**	**104**	**(7.30)**	**237**	**471**	**(7.30)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20	20	(1.95)	45	50	(1.39)
尿中アルブミン陽性	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	7	(0.68)	37	41	(1.14)
尿中 β_2 ミクログロブリン増加	8	8	(0.78)	0	0	(0.00)
β－N アセチル D グルコサミニダーゼ増加	4	4	(0.39)	0	0	(0.00)
血中ビリルビン増加	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
血中コレステロール増加	0	0	(0.00)	11	12	(0.34)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	5	(0.49)	3	3	(0.09)
血中クレアチニン異常	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血中クレアチニン増加	2	2	(0.19)	54	54	(1.66)
血中ブドウ糖減少	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血中ブドウ糖増加	0	0	(0.00)	8	8	(0.25)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
血中カリウム異常	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血中カリウム増加	1	1	(0.10)	2	2	(0.06)
血圧上昇	0	0	(0.00)	10	11	(0.31)
収縮期血圧上昇	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	9	9	(0.88)	0	0	(0.00)
血中トリグリセリド増加	3	4	(0.29)	60	64	(1.85)
血中尿素異常	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞

特定使用成績調査（長期使用）における副作用とされた臨床検査値異常の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)	発現症例数	発現件数	発現割合 (%)
血中尿素減少	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血中尿素増加	1	1	(0.10)	36	37	(1.11)
血中尿酸減少	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
血中尿酸増加	0	0	(0.00)	40	40	(1.23)
C-反応性蛋白増加	4	5	(0.39)	2	2	(0.06)
心電図異常	3	3	(0.29)	0	0	(0.00)
心電図 QT 延長	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
心電図T波逆転	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
フルクトサミン増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	15	(1.46)	52	54	(1.60)
尿中ブドウ糖	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	(0.00)	6	6	(0.18)
グリコヘモグロビン増加	0	0	(0.00)	9	9	(0.28)
尿中血陽性	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
心拍数減少	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
高比重リポ蛋白減少	0	0	(0.00)	2	3	(0.06)
肝機能検査異常	0	0	(0.00)	18	19	(0.55)
低比重リポ蛋白減少	0	0	(0.00)	2	2	(0.06)
低比重リポ蛋白増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
尿 pH 低下	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
尿蛋白	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
プロトロンビン時間延長	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
白血球数減少	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
白血球数増加	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
心電図異常 T 波	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
好酸球百分率増加	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
尿中蛋白陽性	1	1	(0.10)	14	15	(0.43)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	(0.00)	3	3	(0.09)
遊離トリヨードチロニン増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
遊離トリヨードチロニン異常	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)

MedDRA/J (21.0)

＜痛風、高尿酸血症＞
特定使用成績調査(長期使用)における副作用とされた臨床検査値異常の発現状況一覧表(続き)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			特定使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合(%)	発現症例数	発現件数	発現割合(%)
遊離サイロキシン増加	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
尿中ケトン体陽性	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	(0.19)	0	0	(0.00)
肝酵素上昇	0	0	(0.00)	1	1	(0.03)
腎機能検査異常	1	1	(0.10)	1	1	(0.03)
血中尿酸異常	0	0	(0.00)	3	4	(0.09)
便潜血	1	1	(0.10)	0	0	(0.00)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	(0.00)	4	4	(0.12)
肝機能検査値上昇	0	0	(0.00)	5	5	(0.15)

MedDRA/J (21.0)

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表

対象＼時期	承認時までの状況	使用成績調査
安全性評価対象症例数	49	389
副作用等の発現症例数	1	49
副作用等の発現件数	2	86
副作用等の発現割合	2.04 %	12.60 %

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合(%)	発現症例数	発現件数	発現割合(%)
感染症および寄生虫症	**0**	**0**	**(0.00)**	**1**	**1**	**(0.26)**
鼻炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**2**	**2**	**(0.51)**
血球減少症	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
代謝および栄養障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**16**	**21**	**(4.11)**
高カリウム血症	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
高リン酸塩血症	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
低カルシウム血症	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
低カリウム血症	0	0	(0.00)	3	3	(0.77)
低ナトリウム血症	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
低リン酸血症	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
低尿酸血症	0	0	(0.00)	7	7	(1.80)
腫瘍崩壊症候群	0	0	(0.00)	3	3	(0.77)
神経系障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**1**	**1**	**(0.26)**
頭痛	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
心臓障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**2**	**2**	**(0.51)**
心房細動	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
うっ血性心不全	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
血管障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**2**	**2**	**(0.51)**
循環虚脱	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
高血圧	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
胃腸障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**2**	**2**	**(0.51)**
便秘	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
腸炎	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)

MedDRA/J (23.1)

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			使用成績調査		
	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)	発現 症例数	発現 件数	発現割合 (%)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**5**	**5**	**(1.29)**
肝機能異常	0	0	(0.00)	4	4	(1.03)
高ビリルビン血症	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**9**	**14**	**(2.31)**
紅斑	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
そう痒症	0	0	(0.00)	4	4	(1.03)
発疹	0	0	(0.00)	5	5	(1.29)
紅斑性皮疹	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
蕁麻疹	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
中毒性皮疹	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
腎および尿路障害	**0**	**0**	**(0.00)**	**5**	**6**	**(1.29)**
無尿	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
排尿困難	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
中毒性ネフロパシー	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
頻尿	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
急性腎障害	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**(0.00)**	**3**	**3**	**(0.77)**
倦怠感	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
末梢性浮腫	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
発熱	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)

MedDRA/J (23.1)

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

使用成績調査における副作用・感染症の発現状況一覧表（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (%)					
	承認時までの状況			使用成績調査		
	発現症例数	発現件数	発現割合(%)	発現症例数	発現件数	発現割合(%)
臨床検査	**1**	**2**	**(2.04)**	**16**	**27**	**(4.11)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(2.04)	5	5	(1.29)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	(2.04)	3	3	(0.77)
血中カルシウム減少	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
血中クレアチニン増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
血中尿素増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
血中尿酸減少	0	0	(0.00)	6	6	(1.54)
血小板数減少	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
白血球数減少	0	0	(0.00)	2	2	(0.51)
血中リン減少	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
血中リン増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)
尿量減少	0	0	(0.00)	1	1	(0.26)

MedDRA/J (23.1)

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

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。

（解説）

本剤には Press Through Package（以下 PTP）包装の仕様があるので、日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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］

（解説）

15.1 「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(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24 mg/kg/日［60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の約25（雄）及び26（雌）倍］、マウス18.75 mg/kg/日［60 mg/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18.75 mg/kg/日（雌）及びラットの24 mg/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[48)]。

（解説）

15.2 動物実験で膀胱腫瘍の発生頻度の増加が報告されていることから設定した。

（参考：マウス、ラット）

マウス及びラットにフェブキソスタットを104週間反復経口投与（マウス：0、3、7.5及び18.75 mg/kg/日、ラット：0、3、6、12及び24 mg/kg/日）した試験において、マウスの18.75 mg/kg/日（雌）、ラットの24 mg/kg/日（雄）で膀胱腫瘍（膀胱移行上皮由来腫瘍）の発生頻度の増加が認められ、同用量では膀胱に結晶沈着・結石がみられた。また、膀胱腫瘍の発生頻度増加がみられた用量での血漿中薬物曝露量は、ヒトに60 mg/日投与したときの血漿中薬物曝露量と比較すると、マウスでは約4～12倍、ラットでは約25～26倍高い曝露量であった[48)]。

本試験でみられた膀胱腫瘍の発生頻度の増加は、げっ歯類では長期にわたる結石等の機械的刺激により膀胱移行上皮の過形成から癌に至ることが知られていることから、本剤の薬理作用が強く発現した結果生じたキサンチン結石による膀胱への機械的刺激がその原因と考えられた。なお、本剤の投与によりヒトではキサンチン結石が生じる可能性は低く、げっ歯類でみられた膀胱の腫瘍性変化がヒトで生じる懸念は極めて低いと推察された。

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」参照

(2) 安全性薬理試験 [49)]

中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、摘出平滑筋、水・電解質代謝及び血液凝固系・血小板凝集能に対する作用を評価し、更に心室再分極遅延（QT 間隔延長）の潜在的可能性を評価する試験を実施したが、いずれも特筆すべき作用は認められなかった。

1） 中枢神経系に及ぼす影響

フェブキソスタット（10、30、100 及び 300 mg/kg）をマウスに経口投与し、一般症状観察（Irwin 法）を行った結果、100 及び 300 mg/kg の投与量で運動能の低下が認められた。

フェブキソスタット（10、30 及び 100 mg/kg）をマウスに経口投与し、自発運動量に及ぼす影響を検討した結果、30 mg/kg の投与 1 時間後に自発運動量の統計学的に有意な低下が認められた（Dunnett 多重比較検定）が、100 mg/kg では影響が認められなかった。

フェブキソスタットは 100 mg/kg（経口投与）まで、マウスにおけるヘキソバルビタール誘発睡眠、ペンテトラゾール又は電撃誘発痙攣、酢酸ライジング法又はホットプレート法による痛覚及び直腸体温に影響を及ぼさなかった。

2） 呼吸･循環器系に及ぼす影響

＜*in vitro* 試験＞

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、フェブキソスタット（0.1、1、50 及び 500 µmol/L）の hERG 電流に対する作用を検討した結果、hERG 電流に対して 500 µmol/L まで抑制作用は認められなかったが、0.1 µmol/L から増強作用を示した。

hERG チャネルを発現させた CHO 細胞を用いて、フェブキソスタット（0.0001、0.001、0.01、0.1、1 及び 10 µmol/L）の hERG 電流の増強作用を検討した結果、フェブキソスタットは電位依存的な hERG 電流増強作用を示した。増強作用は二相性であり、EC_{50} 値はそれぞれ 3 及び 70 nmol/L であった。

イヌのプルキンエ線維を用いて、フェブキソスタット（0.1、1、50 及び 500 µmol/L）の活動電位に及ぼす影響を検討した結果、1 µmol/L まではいずれの作用も認められなかった。50 µmol/L では 60 %及び 90 %再分極における活動電位持続時間の統計学的に有意な短縮が認められた（それぞれ Mann-Whitney U 検定、Student’s t 検定）。500 µmol/L では 6 標本中 5 標本で活動電位の発生が認められず、残りの 1 標本では活動電位振幅と脱分極最大立ち上がり速度が大幅に低下した。

ヒト心筋 Na^+チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、フェブキソスタット（1、10、50、100 及び 500 µmol/L）の Na^+電流に対する作用を検討した結果、濃度依存的な抑制作用が認められた（IC_{50} 値：75 µmol/L）。

モルモット心室筋細胞を用いて、フェブキソスタット（5、50、100 及び 500 µmol/L）の Ca^{2+}電流に対する作用を検討した結果、濃度依存的な抑制作用が認められたが、500 µmol/L で 37 %程度の抑制であった。
以上のとおり、hERG 電流に対して低濃度から増強作用を示したものの、イヌのプルキンエ線維における活動電位持続時間の短縮は 50 µmol/L 以上の高濃度のみで認められた。ヒト心筋 Na^{+}電流抑制作用も同様に高濃度で認められた。したがって、フェブキソスタットは hERG 電流の増強作用を示したが、活動電位持続時間に対して影響を及ぼさず、高濃度での活動電位持続時間の短縮は主に Na^{+}電流抑制に起因すると考えられた。

＜*in vivo* 試験＞
麻酔下のイヌにおける呼吸数、血圧、心拍数、左大腿動脈血流量、左心室内圧及び心電図に及ぼすフェブキソスタット（10 及び 100 mg/kg、十二指腸内投与）の影響を検討した結果、フェブキソスタットはこれらに対して影響を及ぼさなかった。
覚醒下のイヌにおける呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に及ぼすフェブキソスタット（5 及び 50 mg/kg/日、14 日間反復経口投与）の影響を検討した結果、フェブキソスタットはこれらに対して影響を及ぼさなかった。

3） 消化器系に及ぼす影響
フェブキソスタット（10、30 及び 100 mg/kg）は 100 mg/kg（経口投与）までマウスの小腸炭末輸送能に対して影響を及ぼさなかった。

4） 摘出平滑筋に及ぼす影響
フェブキソスタット（3、10 及び 30 µmol/L）は 30 µmol/L までモルモット摘出回腸のアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮及び自動運動に影響を及ぼさなかった。

5） 水･電解質代謝に及ぼす影響
フェブキソスタット（10、30 及び 100 mg/kg）をラットに経口投与し、水・電解質代謝に及ぼす影響を検討した結果、100 mg/kg で尿量、尿中 K 及び Cl 排泄量の増加が認められたが、30 mg/kg までは影響を及ぼさなかった。

6） 血液凝固系･血小板凝集能に及ぼす影響
フェブキソスタット（3、10、30 及び 100 µmol/L）は 100 µmol/L までヒト血液凝固系・血小板凝集能に対し影響を及ぼさなかった。

(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[50)]

動物種	投与経路	性、動物数	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
ラット(SD)	経口	雌雄、n=5	0、150、300、600	300～600
イヌ(ビーグル)	経口	雄、　n=2	0、500、1,000、2,000	＞2,000

ラット及びイヌにおける単回経口投与試験を実施した。ラットでは、自発運動低下、流涎、呼吸不整、体温低下、尿失禁、混濁尿及び間代性痙攣等がみられ、剖検で腎臓あるいは膀胱に黄色顆粒物が認められた。イヌでは、一過性の嘔吐とそれに伴う自発運動低下、横臥位、下痢、流涎及び体重減少が認められた。

(2) 反復投与毒性試験[51)]

動物種	性、動物数	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)
ラット(SD)	雌雄、n=12	5週間＋ 4週間回復	経口	0、3、15、75、150	雄:15 雌:15
ラット(SD)	雌雄、n=15	26週間＋ 6週間回復	経口	0、3、12、48	雄:12 雌:12
イヌ(ビーグル)	雌雄、n=3	13週間＋ 6週間回復	経口	0、5、20、80	雄:20 雌:20
イヌ(ビーグル)	雌雄、n=3	52週間＋ 13週間回復	経口	0、5、15、45	雄:15 雌:15

ラット(5 及び 26 週間)及びイヌ(13 及び 52 週間)における反復経口投与試験を実施した。主な影響として、ラット及びイヌで腎臓及び膀胱に結石、尿細管及び間質の炎症性変化、腎盂移行上皮及び膀胱移行上皮の過形成等が認められ、ラットの高用量群では甲状腺ホルモン(T_3:トリヨードサイロニン及び T_4:サイロキシン)の低下に伴う甲状腺重量の増加及び甲状腺濾胞上皮の過形成が認められた。

腎臓及び膀胱における結石は、主成分がキサンチンと考えられ本薬の薬理作用が強く発現した結果生成したと考えられた。尿細管及び間質の炎症性変化、腎盂移行上皮及び膀胱移行上皮の過形成等は、結石による機械的刺激が原因と考えられた。尿中プリン代謝産物の体重当たりの 1 日排泄量がヒトではげっ歯類に比べて少ないこと[52,53)]、ヒトの尿量はラットやイヌより多いこと[52)]及び類薬のアロプリノールでは、プリン代謝異常亢進を特徴とする Lesch−Nyhan 症候群等の患者を除きヒトでキサンチン結石の報告がないことから、ラット及びイヌでみられた本薬投与によるキサンチン結石の生成には種差があるものと考えられた。

ラットの高用量投与でみられた甲状腺重量の増加及び甲状腺濾胞上皮の過形成は、甲状腺ホルモン(T_4)の補充投与で抑制されたことから、血中甲状腺ホルモン(T_3及び T_4)の低下に対する甲状腺刺激ホルモン(TSH)の持続的な分泌量増加によるものと考えられた。これらの変化は、イヌの反復投与毒性試験では認められず、ラットの生物学的特性(甲状腺ホルモンが代謝分解を受け

やすく半減期が短いこと[54]、甲状腺ホルモンの変動に対応した TSH の持続的な増加により甲状腺の肥大及び過形成が誘発されやすいこと[55~57]）が寄与したラット特有の変化と考えられた。
ラット（26 週間）及びイヌ（52 週間）における無毒性量（ラット：12 mg/kg/日、イヌ：15 mg/kg/日）での AUC は、本剤の最大承認用量（60 mg/日）での AUC_{inf}（7,760.35 ng・h/mL）と比較して、ラットで 6.8～11.1 倍、イヌで 4.1～5.0 倍と推定された。

1） ラット

① 5 週間反復投与毒性試験

雌雄ラットに 0、3、15、75 及び 150 mg/kg/日を 5 週間経口投与した。75 mg/kg/日以上の雄で少数例の死亡が認められた。3 mg/kg/日以上で尿沈渣に球状顆粒、15 mg/kg/日以上で流涎、腎臓に尿細管及び間質の炎症性変化、75 mg/kg/日以上で体重増加抑制、摂餌量減少、摂水量増加、腎重量増加、腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成等、同群の雄で膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成が認められた。75 mg/kg/日以上で甲状腺重量の増加、及び少数例に甲状腺濾胞上皮の過形成が認められた。甲状腺ホルモン（T_3）は 75 mg/kg/日以上の雄、甲状腺ホルモン（T_4）は 75 mg/kg/日の雄及び 150 mg/ kg/日の雌雄で減少が認められた。4 週間の休薬により、一般状態、体重、摂餌量、膀胱及び甲状腺の変化には回復性がみられた。尿沈渣中の球状顆粒の主成分は機器分析の結果、キサンチンと同定された。したがって、腎臓及び膀胱における結石は本薬の薬理作用が強く発現して生成したキサンチンを主成分とした結石と考えられた。腎盂及び膀胱の移行上皮過形成は結石による機械的刺激が原因と考えられた。本試験の無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

② 26 週間反復投与毒性試験

雌雄ラットに 0、3、12 及び 48 mg/kg/日を 26 週間経口投与した。12 mg/kg/日以上で流涎、尿沈渣中に球状顆粒及び花弁状顆粒、腎臓に腎盂結石、48 mg/kg/日で摂水量増加、腎臓に尿細管及び間質の炎症性変化及び腎盂移行上皮過形成等、48 mg/kg/日の雄で甲状腺重量の増加傾向、膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成が認められた。6 週間の休薬により、流涎、尿沈渣中の顆粒、膀胱での結石及び膀胱移行上皮過形成に回復性が認められた。本試験の無毒性量は 12 mg/kg/日と判断された。

2） イヌ

① 13 週間反復投与毒性試験

雌雄イヌに 0、5、20 及び 80 mg/kg/日を 13 週間経口投与した。20 mg/kg/日以上で尿沈渣中に球状顆粒、腎臓に腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成、膀胱に結石及び膀胱移行上皮過形成、80 mg/kg/日で尿潜血、腎臓に尿細管拡張及び細胞浸潤等が認められた。6 週間の休薬後、腎臓における細胞浸潤、腎盂結石及び腎盂移行上皮過形成には回復性は認められなかった。本試験の無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

② 52 週間反復投与毒性試験

雌雄イヌに 0、5、15 及び 45 mg/kg/日を 52 週間経口投与した。45 mg/kg/日の少数例を一般状態の重篤化のため安楽死処分した。15 mg/kg/日以上で尿沈渣中の球状顆粒、尿潜血、腎盂結石、45 mg/kg/日で流涎、黄濁尿、腎重量の増加(雌)、腎盂拡張、膀胱結石、腎盂粘膜下細胞浸潤、腎盂及び膀胱の移行上皮過形成、血液生化学的検査で尿素窒素及びクレアチニン(雌)の増加等が認められた。13 週間の休薬により、一般状態、尿検査、血液生化学的検査及び器官重量にみられた変化には回復性が認められた。本試験の無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 [58)]

CHL 細胞を用いた染色体異常試験において、高濃度で陽性反応が認められたが、その他の遺伝毒性試験(細菌による復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞による突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験、ラット骨髄における染色体異常試験、及びラット肝 UDS 試験)ではすべて陰性の結果であった。

(4) がん原性試験 [48)]

マウス及びラットを用いて 104 週間経口投与試験[マウス(雌雄、n=50):0、3、7.5 及び 18.75 mg/kg/日、ラット(雌雄、n=50):0、3、6、12 及び 24 mg/kg/日]を実施した。マウスの 18.75 mg/kg/日(雌)、ラットの 24 mg/kg/日(雄)で膀胱腫瘍(膀胱移行上皮由来腫瘍)の発生頻度の増加が認められた。また、その他の器官・組織にがん原性を示唆する結果は得られなかった。なお、雄マウス及び雌ラットでは、いずれの器官・組織においても腫瘍発生頻度の増加はなかった。

げっ歯類では、長期にわたる結石等の機械的刺激により膀胱移行上皮の過形成から上皮性悪性腫瘍に至ることが知られている [59~64)]。マウス及びラットで膀胱腫瘍の発生頻度増加がみられた投与量において膀胱結石が認められていたことから、膀胱腫瘍の発生頻度の増加は、本薬の薬理作用が強く発現した結果生じたキサンチン結石の機械的刺激が原因と考えられた。

なお、キサンチン結石と膀胱移行上皮の増殖性病変との関連性を検討する試験(結石を抑制・溶解させるための飼料(尿 pH 調整飼料、又は塩化ナトリウム添加尿 pH 調整飼料)を給餌したマウスに本薬の 250 mg/kg/日を 4 週間経口投与)を実施した結果、尿 pH 調整飼料及び塩化ナトリウム添加尿 pH 調整飼料の給餌により本薬による膀胱結石の形成が抑制され、膀胱移行上皮過形成もみられなかった。

(5) 生殖発生毒性試験 [47)]

試験の種類	動物種 性、動物数	投与期間	投与量 （mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）*	
				親動物	F1動物
妊娠前及び妊娠初期	ラット（SD） 雌雄、n=24	雄：交配前 64 日間～交配期間（21 日間）～剖検前日 雌：交配前 15 日間～交配期間～妊娠 7 日	0、3、12、48	雄雌：12（一般） 雄雌：48（生殖）	48
胚・胎児発生	ラット（SD） 雌、n=24	雌：妊娠 7～17 日	0、3、12、48	12（一般） 48（生殖）	48
	ウサギ（NZW） 雌、n=20～21	雌：妊娠 6～18 日	0、3、12、48	48（一般） 48（生殖）	48
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット（SD） 雌、n=24	雌：妊娠 7 日～授乳 20 日	0、3、12、48	3（一般） 12（生殖）	3

* 一般：一般毒性学的無毒性量、生殖：生殖機能に対する無毒性量

1） 妊娠前及び妊娠初期投与試験

48 mg/kg/日で腎臓に黄白色顆粒状物質、及び同群の雄の膀胱に黄白色顆粒状物質、甲状腺重量の増加がみられたが、精子検査、交尾率、受（授）胎率、性周期、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、胎児体重、胚・胎児死亡率等に影響は認められなかった。

2） 胚・胎児発生に関する試験

ラットでは、48 mg/kg/日の母動物において腎臓に黄白色顆粒状物質が認められたが、生殖機能に影響はなく、胚・胎児発生に関しても影響は認められなかった。
ウサギでは、3、12 及び 48 mg/kg/日のいずれにおいても母動物の生殖機能及び胚・胎児に対して影響は認められなかった。

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

母動物への一般毒性学的な影響として、12 mg/kg/日（60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 11.1 倍と推定）[注)]以上の母動物で腎臓に白色又は黄白色顆粒及びそれに伴った変化が認められた。更に、48 mg/kg/日（60 mg/日でのヒトの血漿中曝露量の 39.3 倍と推定）の母動物では、腎臓の白色又は黄白色顆粒に起因する全身状態の悪化が認められ、それに伴い死亡例及び分娩困難例が認められた。また、母動物の哺育状態への影響として、48 mg/kg/日で全児死亡母動物が認められた。F1 出生児への影響としては、12 及び 48 mg/kg/日において母動物と同様に腎臓で黄白色顆粒及びそれに伴った変化が認められた。48 mg/kg/日では更に、生後の剖検で甲状腺の大型化及び甲状腺重量の増加傾向が認められ、ラットの一般毒性試験で認められている甲状腺ホルモンの低下が推測された。これらの変化は乳汁を介した曝露により生じたものと考えられた。また、48 mg/kg/日では、上記の腎臓及び甲状腺への影響に起因すると考えられる発育抑制及びこれに関連した変化が認められた。これらの結果から、授乳婦へ投与する場合は授乳を避けるべきと考えられた。

注）ラット 26 週間反復投与毒性試験での血中薬物曝露量（AUC）と 60 mg 1 日 1 回量でのヒト AUC との比較

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験 [65)]

マウスにおける受身皮膚アナフィラキシー反応試験、モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応試験のいずれの試験においても抗原性は認められなかった。

1. 規制区分

製剤(フェブリク®錠 10 mg、フェブリク®錠 20 mg、フェブリク®錠 40 mg):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(フェブキソスタット):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

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド:無し

くすりのしおり　　　:有り

その他の患者向資料:

- フェブリクってどんなお薬?－痛風・高尿酸血症でフェブリク錠を服用される方へ－
- フェブリク錠をお飲みになる方へ
- がん化学療法に伴いフェブリク錠をお飲みになる患者さんのためのハンドブック

＜参照先＞

TEIJIN Medical Web　帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

https://medical.teijin-pharma.co.jp/

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬　:　なし

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

2008 年 4 月 21 日(欧州)

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 10 mg	2011 年 1 月 21 日	22300AMX00419000	2011 年 3 月 11 日	2011 年 5 月 17 日
フェブリク錠 20 mg	2011 年 1 月 21 日	22300AMX00421000	2011 年 3 月 11 日	2011 年 5 月 17 日
フェブリク錠 40 mg	2011 年 1 月 21 日	22300AMX00420000	2011 年 3 月 11 日	2011 年 5 月 17 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

2016 年 5 月 23 日「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能又は効果追加、用法及び用量追加

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

＜痛風、高尿酸血症＞

再審査結果通知年月日：2022 年 6 月 24 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

再審査結果通知年月日：2022 年 6 月 24 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない

11. 再審査期間

＜痛風、高尿酸血症＞

10 年　　：2011 年 1 月 21 日～2021 年 1 月 20 日

＜がん化学療法に伴う高尿酸血症＞

4 年 8 ヵ月　：2016 年 5 月 23 日～2021 年 1 月 20 日

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
フェブリク錠 10 mg	3949003F1023	3949003F1023	120572501	622057201
フェブリク錠 20 mg	3949003F2020	3949003F2020	120573201	622057301
フェブリク錠 40 mg	3949003F3026	3949003F3026	120574901	622057401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

1） Cairo MS, et al: Br J Haematol 2010; 149（4）: 578-586（PMID: 20331465）
2） 社内報告: 血漿中濃度（健康成人、反復）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.6）
3） 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）
4） 社内報告: 初期用量と漸増法（痛風を含む高尿酸血症患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.29 及び 30）
5） 社内報告: 40 ㎎/日、60 ㎎/日の長期投与試験（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）
6） Tamura K, et al: Int J Clin Oncol 2016; 21（5）: 996-1003（PMID: 27017611）
7） Gemici C: Clin Oncol 2006; 18（10）: 773-780（PMID: 17168213）
8） 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）
9） 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）
10） 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）
11） 社内報告: QTc 間隔延長作用検討試験（健康成人、反復）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.27.B）
12） 社内報告: アロプリノール対照無作為化探索比較試験（痛風を含む高尿酸血症患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.36）
13） 社内報告: プラセボ対照無作為化二重盲検用量反応試験（痛風を含む高尿酸血症患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.32a）
14） 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）
15） 社内報告: プラセボ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、CTD2.7.6.34a）
16） 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）
17） 社内報告: 40 mg までの長期投与試験（痛風を含む高尿酸血症患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.39a）
18） 社内報告: 無作為化並行群間比較試験の層別解析;年齢（痛風を含む高尿酸血症患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.4.5.1）
19） Khosravan R, et al: J Clin Pharmacol 2008; 48（9）: 1014-1024（PMID: 18635756）
20） 社内報告: 無作為化並行群間比較試験及び長期試験の層別解析;腎機能（痛風を含む高尿酸血症患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.3.3.3、CTD2.7.3.6、CTD2.7.4.5.1）
21） CKD 診療ガイド 2009（日本腎臓学会編）, 2009: 33-36
22） 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）
23） 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（痛風患者）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.4.5.1）

24） Mayer MD, et al: Am J Ther 2005; 12（1）: 22-34（PMID: 15662289）
25） Takano Y, et al: Life Sci 2005; 76（16）: 1835-1847（PMID: 15698861）
26） Okamoto K, et al: J Biol Chem 2003; 278（3）: 1848-1855（PMID: 12421831）
27） Yamamoto T, et al: Pharmacology 2000; 60: 34-40（PMID: 10629441）
28） 社内報告: 酸化代謝物の XO 阻害作用（*in vitro*）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.2.2.3）
29） 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）
30） Mukoyoshi M, et al: Xenobiotica 2008; 38（5）: 496-510（PMID: 18421623）
31） Khosravan R, et al: Br J Clin Pharmacol 2008; 65（3）: 355-363（PMID: 17953718）
32） 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）
33） Khosravan R, et al: J Clin Pharmacol 2006; 46（8）: 855-866（PMID: 16855070）
34） 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）
35） 社内報告: 薬物相互作用（ワルファリンナトリウム）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.6.23、2.7.6.24）
36） Grabowski BA, et al: Br J Clin Pharmacol 2010; 70（1）: 57-64（PMID: 20642548）
37） 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）
38） 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）
39） Grabowski BA, et al: J Clin Pharmacol 2011; 51（2）: 189-201（PMID: 20354234）
40） 社内報告: 血中濃度（ラット、イヌ）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.3、CTD2.6.5）
41） 社内報告: 組織分布（ラット）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.4.5）
42） 社内報告: 胎盤通過、乳汁移行（ラット）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.4.4.6）
43） 社内報告: 代謝（ヒト）, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.7.2.2.1）
44） Khosravan R, et al: J Clin Pharmacol 2006; 46（1）: 88-102（PMID: 16397288）
45） White WB, et al: N Engl J Med 2018; 378（13）: 1200-1210（PMID: 29527974）
46） 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版　2022 年追補版（日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編）, 2022: 28-31
47） 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）
48） 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）
49） 社内報告: 安全性薬理試験, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.2.4）
50） 社内報告: 単回投与毒性試験, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.2）
51） 社内報告: 反復投与毒性試験, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.3）
52） Hitchings GH: Ann Rheum Dis 1966; 25: 601-607（PMID: 5335281）
53） Shimo T, et al: Toxicol Pathol 2009; 37（4）: 438-445（PMID: 19336671）
54） Larsson M, et al: Gen Comp Endocrinol 1985; 58（3）: 360-375（PMID: 3924724）
55） 伊東信行: 毒性病理組織学（日本毒性病理学会編）, 2000: 435-436.
56） Thomas GA, et al: IARC 1999; 147: 45-59（PMID: 10457909）
57） Hooth MJ, et al: Toxicol Pathol 2001; 29（2）: 250-259（PMID: 11421493）

58）社内報告: 遺伝毒性試験, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.4）
59）伊東信行: 日病会誌（Tr Soc Pathol Jpn.） 1986; 75: 3-37.
60）Fukushima S, et al: IARC 1999; 147: 159-174（PMID: 10457916）
61）Fukushima S, et al: Cancer Res 1992; 52: 1675-1680（PMID: 1551098）
62）Shirai T, et al: Carcinogenesis 1995; 16（3）: 501-505（PMID: 7697805）
63）Shirai T, et al: Cancer Res 1986; 46: 2062-2067（PMID: 3948181）
64）Okumura M, et al: Carcinogenesis 1992; 13（6）: 1043-1045（PMID: 1600609）
65）社内報告: 抗原性試験, 2010（2011 年 1 月 21 日承認、CTD2.6.6.8.1）

2. その他の参考文献

○ 痛風を含む高尿酸血症患者に対する尿酸降下薬による治療初期の用法・用量

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第 3 版（日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編）, 2019 年改訂

○ 腫瘍崩壊症候群発症抑制のために化学療法前に血清尿酸値を低下するための本剤の用法・用量

腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイダンス　改訂第 2 版（日本臨床腫瘍学会編）, 2021 年

1. 主な外国での発売状況

	販売承認取得者	承認年月日	効能・効果	用法・用量
欧州	Menarini International Operations Luxembourg S.A. [a]	2008年4月21日	尿酸析出がある患者（痛風結節、痛風関節炎、又はそれらの既往を含む）の慢性高尿酸血症の治療 ADENURICは成人に適応される	80 mgを1日1回経口投与する。投与2～4週後に血清尿酸値が6 mg/dL（357 μmol/L）を超える場合には120 mg、1日1回経口投与を考慮する。
	Menarini International Operations Luxembourg S.A.	2015年4月8日	成人造血器腫瘍患者の化学療法に伴う、中間から高リスクのTLSに対する高尿酸血症の予防及び治療	120 mgを1日1回経口投与する。がん化学療法の開始2日前に投与を開始し、7日間以上投与する。臨床的判断に基づき、化学療法の期間を考慮して9日間まで投与を延長できる。
米国	Takeda Pharmaceuticals North America [b]	2009年2月13日	ULORICは最大まで増量したアロプリノールに対して適切な反応を示さない、又はアロプリノールに不耐性、或いはアロプリノールの治療が推奨されない成人の痛風患者における高尿酸血症の慢性的な管理に適応されるキサンチンオキシダーゼ（XO）阻害剤である。 アロプリノールを安全で効果的に使用するために、アロプリノールの添付文書を参照すること	40 mg又は80 mgを1日1回投与する。 40 mg、1日1回で2週間投与しても血清尿酸値が6 mg/dL未満に達しない場合は、80 mg、1日1回投与が推奨される。
カナダ	Takeda Canada, Inc.	2010年9月22日	成人痛風患者における尿酸値の低下	80 mgを1日1回投与する。
韓国	SK Chemicals Co., Ltd.	2009年6月25日	痛風患者における慢性高尿酸血症の治療	40 mg又は80 mgを1日1回投与する。
台湾	Astellas Pharma Taiwan, Inc.	2011年5月31日	痛風患者における高尿酸血症の長期にわたる管理 無症候性の高尿酸血症の治療には推奨されない	40 mg又は80 mgを1日1回投与する。 40 mg、1日1回で2週間投与しても血清尿酸値が6 mg/dL未満に達しない場合は、80 mg、1日1回投与が推奨される。
		2018年5月29日	腫瘍崩壊症候群	80 mgを1日1回経口投与する。がん化学療法の開始2日前に投与を開始し、7日間以上投与する。臨床的判断に基づき、化学療法の期間を考慮して9日間まで投与を延長できる。 Feburicは、食事摂取又は制酸薬使用を考慮せずに投与可能である。（「臨床薬理」の項参照）

a）承認時の MAH：Ipsen Manufacturing Ireland Ltd.
b）承認時の MAH：TAP Pharmaceutical Products Inc.
MAH（Marketing Authorization Holder）：医薬品市販承認取得者

注意：なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。外国での承認状況とは異なるため、国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

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＞

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。

＜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。

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 10 mg 1 日 1 回から開始し、投与開始から 2 週間以降に 20 mg 1 日 1 回、投与開始から 6 週間以降に 40 mg 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。

2. 海外における臨床支援情報

＜妊婦等への投与に関する海外情報＞

TGA カテゴリー：B1（2019 年 11 月）

米国添付文書（MEDICATION GUIDE）における記載は以下のとおりである（妊婦、授乳婦等に関する記載を抜粋）。

What should I tell my doctor before taking ULORIC?

Before taking ULORIC tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ULORIC will harm your unborn baby.Talk with your doctor if you are pregnant or plan to become pregnant.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ULORIC passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you should take ULORIC while breastfeeding.

なお、本剤の本邦における「妊婦及び授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

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[47)]。

＜小児等への投与に関する海外情報＞

米国添付文書（2019 年 2 月）

Pediatric Use

Safety and effectiveness of ULORIC in pediatric patients have not been established.

欧州 SPC（2019 年 7 月）

Paediatric population

The safety and the efficacy of ADENURIC in children aged below the age of 18 years have not been established. No data are available.

なお、本剤の本邦における「小児等」の項の記載は以下のとおりである。

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

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

(1) 粉砕

錠剤が粉砕された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与は推奨されない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法・用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、有効性・安全性等のデータはない。

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については、表紙記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

＜医療従事者向け資材＞

- フェブリク錠投与ガイド（がん化学療法に伴う高尿酸血症）

＜患者向け資材＞

- フェブリクってどんなお薬？－痛風・高尿酸血症でフェブリク錠を服用される方へ－
- フェブリク錠をお飲みになる方へ
- がん化学療法に伴いフェブリク錠をお飲みになる患者さんのためのハンドブック

＜参照先＞

TEIJIN Medical Web　帝人ファーマ株式会社 医療関係者向けサイト

https://medical.teijin-pharma.co.jp/

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　0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ