

®
(LIQUESTIA)

1

80 120 ;

(1203), (171), 3350 (1521), (553b), (172).

80 :
«80» ;
120 :
«120»

04 03.

2-
(NP-SIXO), () *in vitro* 1

CONFIRMS,), 4101 (APEX FACT

6,0 / (357 /). CONFIRMS ,

« 6,0 / »).

APEX: (Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy Study of Febuxostat, APEX)

(n=134), 80 1 (n=267), 120 1 (n=269), 28 1072 :
 (300 1 (n=258) >1,5 / 2,0 /). 1,5 / 100 1 (n=134) 240 (2

APEX : 80 1 120 1
 300 (n = 258)/100 (n=10) 6 / (357

/)(. 1).

FACT: (The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT)

256), 120 1 (n = 251) 52 760 : 80 1 (n = 253). (n =

FACT 80 1 120 1 ,
 300 6 / (357 /).

. 1

< 6,0 / (357 /)

	80 1	120 1	300/100 1 1
APEX (28)	48 % * (n=262)	65 % *, # (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52)	53 % * (n=255)	62 % * (n=250)	21 % (n=251)
'	51 % * (n=517)	63 % *, # (n=519)	22 % (n=519)

1
 , 100 1 (n = 10:
 > 1,5 / 2,0 /) 300 1 (n=509),
 * p < 0,001 , # p < 0,001 80

< 6,0 / (357 /)
CONFIRMS: CONFIRMS

40 80 300 26
 : 40 1 (n=757), 200 80 1 (n=756)
 300/200 1 (n=756). 65 %
 30-89 /). 26
 < 6,0 / (357 /) 45 % 40 , 67 % -
 80 42 % - 300/200

APEX

> 1,5 / 2,0 /). 40 (100 1
 60 % (240 1) 0 % 100 1 44 % (80 1), 45 % (120 1)
 (58 % 55 %)

CONFIRMS,

: (65 % < 6,0 / 300 /200
 10 / 40 % (10 /)
 : 41 % (80 1), 48 % (120 1) 66 % (240 1)
 9 % 300 /100 1 0 %
 < 6,0 /) , (10 / , 40 1
 , 27 % (66/249), 80 1 - 49 % (125/254), 300 /200 1 - 31 % (72/230).

APEX:

8- 120 (36 %),
 , 80 (28 %), 300 (23 %) (20 %).
 28 , 4- 46 % 55 % 8
), 14 % (300) 20 % (80, 120
FACT: 8- 120 (36 %),

80 (22 %) 300 (21 %). 8-

(64 % 70 %) 6-8 %

8-52) 4-

(80 , 120), 11 % (300).

(APEX FACT),

< 6,0 / , < 5,0 / < 4,0 / ,

(20-24 49-52).

CONFIRMS 32 (1 6), 31 % 25 % ,

80 80 40 , .

EXCEL (C02-021): EXCEL , , , , ,

(APEX FACT). 1086 : 80 1 (n=649), 120

1 (n=292) 300/100 1 (n=145). 69 %

> 6,0 / , .

(91 % 93 % ,

80 120 , 6,0 / 36-).

16-24 30-36 (4 % , ,

46 % 38 % , 96 %).

80 120 1 ,

FOCUS (TMX-01-005) , , , , , II,

116 , 4- TMX-00-004.

80 1 . 62 %

6,0 / , 38 %

6,0 / (357 /) 80

% (81-100 %)

(5,0 %).

(4,2 %) (« »).

(5,5 %) (5,8 %) , (> 5,5 /)(.

« »).

()

FLORENCE (FLO-01).

FLORENCE (1:1), III, 120 1

200-600 (± : 349,7 ± 112,90)

(sC) 346 (AUC sUA₁₋₈)

± 234,42; AUC sUA₁₋₈ (x /) (514,0 ± 225,71 / 708,0

-4,92 ± 16,70 ; : -196,794 [95 % : -238,600; -154,988]; p < 0.0001).

(1,7 % 1,2 % ; : 0,875 [95 % : 0,4408; 1,7369]; p=0,8488)

FLORENCE ; : 4,0970 [95 % : -0,6467; 8,8406]; p=0,0903).

(1,7 % 1,2 % ; : 0,875 [95 % : 0,4408; 1,7369]; p=0,8488)

67,6 % 64,7 % 6,4 % 6,4 %

(t_{1/2}) 10-240 24 10 120 (AUC) 120 300 AUC

211 ; 40-240 1

(t_{max} () - 1,0-1,5) (84 %)

5,0-5,3 / 80 120 1 max 2,8-3,2 /

120 max 49 % 38 %, AUC - 18 % 16 %

(V_{ss}/F) 29 75

10-300 () 99,2 % 80

120 (82 91 %.

450 (CYP). 4 (-)

in vitro ,3

CYP1 1, CYP1 2, CYP2 8 CYP2 9,
1 1, 1 8, 1 9.

(13 %) (3 %), (30 %), 14 - 80 49 %
(1 %), (3 %), 45 % (25 %) (7 %). (12 %),

7,5 / 2 4 80 13,2 / max AUC 1,8
C_{max} AUC

(- ') (- ') max AUC (- ')
AUC

max AUC, max AUC 24 % 12 % ,

® 80 ® 120

® 120

® () .

- , « » .

41 %, $t_{1/2}$ () - 26 %).

80
80

CYP2C8.
CYP2C8 *in vitro*.
4
CYP2C8 *in vivo*.

120
/

CYP2D6.

CYP2D6.
in vitro,

1-2

N-

(C_{max}) / 28 %, AUC -
-2

(80 120 1)
V .

120 CYP2C8 1

120

120

1

CYP2D6 *in vivo*.

AUC

(

CYP2D6) 22 %,

CYP2D6

(1)

max

32 %,

AUC

APEX

FACT

(Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC)) (

(APTC),

) (1,3

0,3

100

-),

CONFIRMS.

(APTC),

0,6

100

-

(APEX, FACT CONFIRMS)

0,7

0,6

1,2

0,6

100

-

(DRESS-

),

5,5 %

(> 5,5 /)

48 / /

®

®

®

80 1

6 / (357 /) 2-4

® 120 1
2 .

6 / (357 /).

6

().

® 120 1

®

7 ,

9

(<30 /)

80 (- ')

().

III (FLORENCE)

®

®

18

(4072

10 300)

()

²
 (1/1000 < 1/100) , (1/10000 < 1/1000).

: (1/100 < 1/10),

2.

3

	_____ , _____ *
	_____ , _____ *

	_____ *** _____ () _____ , _____ , _____ _____ , _____
	_____ , _____

	<hr/>
	<hr/> <hr/> , , , , , ,
	<hr/>
	<hr/> , , (. « »), (. « »)
	<hr/> , (. « »)
	<hr/> , , ,
	<hr/> **, <hr/> , , , , , , , , <hr/>

	<p>,</p> <hr/> <p>**</p> <hr/> <p>,</p> <hr/> <p>,</p> <p>*</p>
-	<hr/> <p>(</p> <p>,</p> <p>)</p> <hr/> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <hr/> <p>-</p> <p>*</p> <p>*</p> <p>*</p> <p>,</p> <p>*</p> <p>()*</p> <p>,</p> <p>*</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p>
-	<hr/> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <hr/> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p>

	<p style="text-align: center;">* , , - ,</p> <hr/> <p style="text-align: center;">, ' , , ,</p> <hr/> <p style="text-align: center;">* ,</p>
	<hr/>
	<hr/> <hr/> <p style="text-align: center;">, ,</p> <hr/>
	<hr/> <p style="text-align: center;">, ' , , , , , , , ()</p> <hr/> <p style="text-align: center;">,</p>

--	--

* , .

** , ,

*** « » () ,

- , / - ,

- : , , (, , ,) ,

() .

_____ ()

(346 , , FLORENCE (FLO-01), , 22 (6,4 %)

, 11 (6,4 %)

FLORENCE - ®

(. .2).

:

: , .

:

: .



/

.

.

,

.

-

3

.

.

,

.

.

.

.

. 14

. 2 4

.

.

.

. « »(

in bulk

-

,

).

,04080,

.

.

,74.

.

(LIQUESTIA)

1 : ; , 80 120 , ; , , (1203), (171), 3350 (1521), (553b), (172).

, 80 : ; , - , «80» ; , - , 120 : , - , «120» .

c . , 04 03.

2- , (NP-SIXO), () *in vitro* 1

CONFIRMS,), 4101 (APEX FACT

APEX FACT ,

6,0 / (357 /)

CONFIRMS

6,0 /

(« »).

APEX:

(Allopurinol and Placebo-Controlled Efficacy

Study of Febuxostat, APEX)

1072 : (n = 134), 80 1 (n = 267), 120 1 (n = 269), 240 1
(n = 134) (300 1 (n = 258) 1,5 /
100 1 (n = 10) > 1,5 / 2,0 /).

240 (2).

APEX

: 80 1 120 1

300 (n = 258)/100 (n = 10)

6 / (357 /)(. 1).

FACT:

(The Febuxostat Allopurinol Controlled Trial, FACT)

80 1 (n = 256), 120 1 52 (n = 251) 760 :
FACT 300 1 (n = 253).

80 1 120 1

(357 /).
.1

<6,0 / (357 /)

	80 1	120 1	300/100 1 1
APEX (28)	48 % * (n=262)	65 % *, # (n=269)	22 % (n=268)
FACT (52)	53 % * (n=255)	62 % * (n=250)	21 % (n=251)
	51 % * (n=517)	63 % *, # (n=519)	22 % (n=519)
1	100 1 (n = 10: > 1,5 / 2,0 /) 300 1 (n=509),		
* p < 0,001	, # p < 0,001		80

<6,0 / (357 /)

CONFIRMS: CONFIRMS

200 80 1 (n = 756) 300/200 1 (n = 756). 40 80 2269 40 1 300 (n = 757),

(30-89 /). 65 % 26 40 1 45 % 26 40 , 67 %

< 6,0 / (357 /)

80 42 % - 300/200

APEX 40 (

> 1,5 / 2,0 /). 44 % (80 1),

100 1 45 % (120 1) 60 % (240 1) 0 % 100 1

(58 % 55 %

CONFIRMS, 300 /200

: <6,0 / (65 %)

10 / 40 % (APEX 3

FACT). (41 % (80 1), 48 % (120 1) 66 %

(240 1) 9 % 300 /100 1 0 %

CONFIRMS, (

< 6,0 /), 27 % (66/249), 80 1 - 49 % (125/254), 10 / , 300 /200 1

-31 % (72/230).

APEX: 8- 120 (36 %), 80 (28 %), 300 (23 %)

(20 %). 46 % 55 % (24-28),

8 28 (300) 20 % (4-

15 % (80, 120), 14 % (300) 20 % ()

FACT: 8- 120 (36 %), 80 (22 %) 300

(21 %). 8- (64 % 70 %

), 8-52). 4-

6-8 % (80 , 120), 11 % (300).

CONFIRMS (n = 649), EXCEL (C02-021): EXCEL (n = 292), APEX FACT) (n = 145).

6,0 / 32 < 6,0 / , < 5,0 / < 4,0 / (20-24 49-52). (1 6), 31 % 25 %

EXCEL (C02-021): EXCEL (n = 292), APEX FACT) (n = 145).

16-24 30-36 (4 % 96 %) (n = 649), 120 1 (n = 292) 300/100 1 1086 (n = 145). 80 1 69 % 80 1 91 % 93 % 6,0 / 36-

FOCUS (TMX-01-005) II, TMX-00-004.

80 % (81-100 %) (4,2 %) (5,5 %) (5,8 %) (357 /) (5,0 %).

FLORENCE (FLO-01).

FLORENCE (1:1), III, ± : 349,7 ±

FLORENCE (1:1), III, ± : 349,7 ±

(AUC sUA₁₋₈) 346 (sC) .

225,71 / 708,0 ± 234,42; AUC sUA₁₋₈ (x /) (514,0 ±

p < 0.0001). : -196,794 [95 % : -238,600; -154,988];

[95 % (-0,83 ± 26,98 -4,92 ± 16,70 ; : 4,0970

: -0,6467; 8,8406]; p = 0,0903). (8,1 % 9,2 % ; : 0,875 [95 %

: 0,4408; 1,7369]; p = 0,8488) (1,7 % 1,2 % ,

: 0,994 [95 % : 0,9691; 1,0199]; p = 1,0000). ,

67,6 % 64,7 % 6,4 % 6,4 % ,

FLORENCE

(t_{1/2}) 10-240 24 (max) (AUC) AUC ,

211 10 120 120 300 /

(t_{max} () - 1,0-1,5) (84 %)

2,8-3,2 / 5,0-5,3 / . 80 120 80 1 max 49 % 38 %, AUC - 18 % 16

(80) .

10-300 ((V_{ss}/F) 29 75

80 120 .) 99,2 % 82 91 %.

(-) 450 (CYP). 4

,3 *in vitro*

CYP1 1, CYP1 2, CYP2 8 CYP2 9,

1 1,1 8,1 9. 14 - 80 49 %
 (13 %) (3 %), (30 %),
 (12 %), (3 %). (1 %), 45 % (25 %)
 (7 %).
 7,5 / 2 4 80 max AUC 1,8
 13,2 / C_{max} AUC
 80 max AUC
 (-) (-)
 (-)
 AUC, max AUC 24 % 12 % , max
 80 120 /
 120
 ().

CYP2C8

CYP2C8.

CYP2C8 *in vitro*.

4

CYP2C8

in vivo.

N-

120

1

80

120

80

400

()

250

2

(C_{max})

28 %, AUC – 41 %, t_{1/2} (

) – 26 %).

/

-2

1-2

(80

120

)

VII.

/ CYP2D6.
 , in vitro, 1
 120 1
 , CYP2D6 in vivo. AUC CYP2D6. (CYP2D6) 22 %, ,
 CYP2D6 .
 (1) max 32 %, AUC , ,
 .
 - .

APEX FACT
 - (Anti-Platelet Trialists 'Collaboration (APTC)) (,
 (APTC), . . - , CONFIRMS.
 ,) (1,3 0,3 100 -),
 APEX, FACT CONFIRMS) (APTC), , (,
 0,7 0,6 100 - .
 , 1,2 0,6 100 -
 , - ,
 / .

, ,
 / , / ,
 - , / ,
 (DRESS-), , ,
 . / , - ,
 / , / ,
 / , / ,

()

6

(, -)

/

,

/

,

80

80

400

120

, 5,0 %

5,5 %

(> 5,5 /)

/

/

/

48 / /

6 / (357 /) 80 1
2-4

2

().

120 1

9

(<30 /)

().

III (FLORENCE)

80

6 / (357 /) 120 1

7 ;

(-)

18

(4072 , 10 300)
() , , , ,

($\frac{2}{1/100} < 1/10$), ($\frac{1}{1000} < 1/100$) ($\frac{1}{10000} < 1/1000$).

2.

	_____ , _____ *
	_____ , _____ *

	<p>***</p> <p>()</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p>
	<p>,</p>
	<p>,</p> <p>,</p> <p>,</p> <p>,</p>
	<p>,</p> <p>,</p> <p>(. «</p> <p>»), (.</p> <p>«</p> <p>»)</p>

	<p>_____</p> <p>, ,</p> <p>(. « »)</p>
	<p>_____</p> <p>, , ,</p>
	<p>_____</p> <p>** ,</p> <p>_____</p> <p>, , , , , , , , ,</p> <p>_____</p> <p>,</p>
	<p>_____</p> <p>**</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>, * , *</p>
-	<p>_____</p> <p>(, .)</p>

	<hr/> <p style="text-align: center;">, , , , , ,</p> <hr/> <p style="text-align: center;">- * , * , * ,</p> <p style="text-align: center;">* ()*</p> <p style="text-align: center;">, , , , , ,</p>
--	--

-	<hr/> <p style="text-align: center;">, , , , , ,</p> <hr/> <p style="text-align: center;">* , -</p>
---	---

	<hr/> <p style="text-align: center;">, , , , , ,</p> <hr/> <p style="text-align: center;">* ,</p>
--	---

	<hr/>
--	-------

	<p>_____</p> <p>_____</p> <p style="text-align: center;">, ,</p> <p>_____</p>
	<p>_____</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">()</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">,</p> <p style="text-align: center;">*</p>

*

**

<

>

()

/

-

()

()

FLORENCE (FLO-01),

(346
22 (6,4 %)

11 (6,4 %)

FLORENCE -

(. .2).

/

3

14
2 4

•
« » (in bulk - ,).

,04080, . , . ,74. •