

薬機発第0620069号

令和元年6月20日

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長 殿

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

理事長 藤原 康弘

医薬品等の安全性に係る調査結果報告書

令和元年6月5日付薬生安発0605第1号により厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長より依頼があった、フェブキシソスタットの心血管系リスクに関する調査について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構での調査結果を別紙のとおり報告する。

調査結果報告書

令和元年 6 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

I. 品目の概要

- [販売名] フェブリク錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 40 mg
[一般名] フェブキソスタット
[承認取得者] 帝人ファーマ株式会社
[効能・効果] ①痛風、高尿酸血症 ②がん化学療法に伴う高尿酸血症
[用法・用量] ①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。
②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。
[備考] 特になし
[調査担当部] 医薬品安全対策第一部

II. 今回の調査の経緯

フェブキソスタット（以下、「本薬」）は、キサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する高尿酸血症治療薬であり、2008 年に欧州で製造販売承認されて以来、2019 年 5 月現在、米国を含む世界 78 の国・地域で製造販売されている。本邦では、2011 年 1 月に「痛風、高尿酸血症」、2016 年 5 月には「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認された。

米国では、本薬¹の承認審査において心血管（以下、「CV」）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）と比較して本薬群で高い傾向が示唆²されたことから製造販売後に心血管疾患（以下、「CVD」）を有する痛風患者を対象に本薬の CV リスクを評価するための臨床試験（以下、「CARES 試験」）を実施することが求められた。

米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、2017 年 11 月に Drug Safety Communications³を発

¹ Uloric (Takeda Pharmaceuticals America, Inc.) 2009 年 2 月承認

² 海外第III相試験（C02-009 及び C02-010）における primary Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) イベント（心血管死、非致死性の心筋梗塞、非致死性の心臓発作、非致死性の心停止の複合エンドポイント）は、100 人・年あたりのイベント発現数は本薬群 1.3、アロプリノール群 0.3、プラセボ群は 0 であった。

³ <https://www.fda.gov/media/108760/download>（最終確認日 2019 年 6 月 12 日）

出し、CARES 試験においてアロプリノール群に比べ本薬群で CV 死のリスクが高かったことから、本薬の安全性の評価を開始することを公表した。また、2019 年 1 月に開催した諮問委員会の議論を踏まえ、FDA は、2019 年 2 月に添付文書を改訂し、Boxed Warning（枠組み警告）の項を設けて CV 死を注意喚起するとともに、本薬の使用をアロプリノールによる治療が効果不十分又は忍容性がない患者に限定した（別添 1 参照）。

欧州医薬品庁は、本薬⁴の承認審査において CV イベントの発現割合がアロプリノール群と比較して本薬群で高い傾向が示唆された²ことを受け、製造販売後に CV リスクを有する痛風患者を対象に本薬の CV リスクを評価するための臨床試験（FAST 試験）の実施を承認取得者に求めている。当該試験は現在実施中（2020 年 8 月末に総括報告書提出予定）である。また、CV リスクに係る添付文書の改訂は 2019 年 6 月 18 日時点において行われていない（別添 1 参照）。

本邦においては、本薬の国内臨床試験⁵で対照群（プラセボ群又はアロプリノール群）と比べて本薬群で CV イベントの発現割合は特段高い傾向は認められなかったものの、欧米の承認審査において海外臨床試験結果を基に CV イベントの発現割合が本薬群で高い傾向が指摘されたこと等から、初回承認審査において本薬の CV リスクに関して情報収集するための製造販売後調査の実施が求められた（平成 22 年 11 月 8 日付け 審査報告書）。当該指示に基づき特定使用成績調査が実施され（2012 年 4 月～2018 年 6 月）、2019 年 5 月に総括報告書が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ提出された。なお、本邦の添付文書において、CV リスクに係る注意喚起は、初回承認時より「その他の副作用」の項に「心電図異常（1%未満）」及び「動悸（頻度不明）」が記載されている。また、2016 年 5 月の製造販売承認事項一部変更承認時に作成された医薬品リスク管理計画書においては、「心血管系の事象」が「重要な潜在的リスク」に設定されている。

上記の国内外での状況を踏まえ、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課は、2019 年 6 月 5 日付けで機構に対して「フェブキソスタットの心血管系リスクに関する調査」を依頼し、機構は当該依頼に基づく調査及び添付文書改訂の必要性の検討を行った。

なお、機構は、調査において専門協議を実施しており、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により指名した。

III. 機構における調査の概略

1. CARES 試験の概略（N Engl J Med. 2018; 378: 1200-10）

CVD を合併する痛風患者（目標症例数各群 3,750 例、計 7,500 例）を対象に本薬とアロプリノールの CV アウトカムを比較することを目的に、二重盲検無作為化試験が実施された。

⁴ Adenuric（Menarini International Operations Luxembourg S.A.）2008 年 4 月承認

⁵ 国内第Ⅱ相試験（TMX-67-10、TMX-67-18、TMX-67-19）、国内第Ⅲ相試験（TMX-67-12、TMX-67-13）及び国内長期投与試験（TMX-67-11、TMX-67-20）

本薬群の用法・用量は、40 mg/日で投与を開始し、2週間後に血清尿酸値が6 mg/dL未満の場合は40 mg/日を継続、6 mg/dL以上の場合は80 mg/日に増量することとされた。アロプリノール群の用法・用量は、推算クレアチニンクリアランスが60 mL/min以上の患者では300 mg/日で開始し、血清尿酸値が6 mg/dL未満になるまで又は投与量が600 mg/日になるまで1カ月に100 mgずつ増量することとされた。また、推算クレアチニンクリアランスが30～60 mL/minの患者では200 mg/日で開始し、血清尿酸値が6 mg/dL以下になるまで又は投与量が400 mg/日になるまで1カ月に100 mgずつ増量することとされた。

6,190例（本薬群3,098例、アロプリノール群3,092例）⁶が無作為割付され、試験薬が投与された。試験薬の最終投与量は、本薬群では61.0%が40 mg/日、39.0%が80 mg/日であり、アロプリノール群では21.8%が200 mg/日、44.6%が300 mg/日、25.2%が400 mg/日、4.3%が500 mg/日、4.1%が600 mg/日であった。試験薬の曝露期間の中央値（範囲）は、本薬群で728日（1-2,494日）、アロプリノール群で719日（1-2,529日）であった。観察期間の中央値（範囲）は、本薬群で968日（1-2,528日）、アロプリノール群で942日（1-2,549日）であった。試験薬投与は被験者の56.6%がレジメンの途中で中止し、経過観察は被験者の45.0%が観察期間の途中で中止した。

本薬又はアロプリノールを1度も投与されなかった8例を除き、無作為割付された全ての症例が安全性の解析対象とされた。主要評価項目（心血管死⁷、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4つの因子から成る複合エンドポイント）の結果は表1のとおりであり、ハザード比（以下、「HR」）は、1.03 [97%信頼区間（以下、「CI」）：0.87-1.23]であった。HRの97%CIの上限値が事前に設定した非劣性マージンの1.3を下回ったことから、主要評価項目に関してアロプリノール群に対する本薬群の非劣性が示された（Modified-ITT解析）。CV死及び全死亡の発現については、アロプリノール群に比較して本薬群で高かった（HRは、それぞれ1.34 [95%CI：1.03-1.73]及び1.22 [95%CI：1.01-1.47]）。

⁶ 患者背景（本薬群、アロプリノール群）：65歳以上（48.9%、51.3%）、男性（84.1%、83.8%）、痛風期間（11.8年、11.9年）、血清尿酸値（両群とも8.7 mg/dL）、痛風結節（21.6%、21.0%）、平均体重（100.5kg、100.3kg）、BMI中央値（32.5 kg/m²、32.1 kg/m²）、人種：White（69.7%、69.2%）、Black（17.8%、19.2%）、American Indian or Alaska Native(8.5%、7.5%)、Native Hawaiian or Other Pacific Islander, (0.4%、0.5%)、Asian（3%、3.1%）、Other（0.6%、0.5%）。

⁷ 心血管死は、心突然死、急性心筋梗塞、心不全又は脳卒中による死亡、他の心血管を原因とする死亡（不整脈、肺塞栓等）を含む。

心突然死は、安定していた患者に予期せず発生した以下①～⑤の死亡。①目撃者のある、症状の発生・増悪がない即時死亡、②目撃者のある、心臓症状の発生・増悪発現から60分以内の死亡、③目撃者のある、不整脈が特定され、不整脈に関連する死亡、④心停止からの蘇生に成功しなかった場合又は心停止からの蘇生に成功したものの24時間以内に死亡し、非心因性の死因が特定されない場合、⑤目撃者のいない死亡又はその他の死亡（ただし、死亡前1週間の患者の状態に関する情報がある場合）。

表 1 主要評価項目、副次評価項目（安全性）及び全死亡の結果（Modified-ITT 解析）

	本薬群 ^{a)} (3,098 例)	アロプリノール群 ^{a)} (3,092 例)	ハザード比 [95%CI]	P 値 ^{c)}
主要評価項目	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 [0.87-1.23] ^{b)}	0.66 (0.002)
副次評価項目				
心血管死	134 (4.3)	100 (3.2)	1.34 [1.03-1.73]	0.03
非致死性心筋梗塞	111 (3.6)	118 (3.8)	0.93 [0.72-1.21]	0.61
非致死性脳卒中	71 (2.3)	70 (2.3)	1.01 [0.73-1.41]	0.94
不安定狭心症に対する緊急血行再建術	49 (1.6)	56 (1.8)	0.86 [0.59-1.26]	0.44
心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の 3 因子からなる複合エンドポイント	296 (9.6)	271 (8.8)	1.09 [0.92-1.28]	0.33
全死亡	243 (7.8)	199 (6.4)	1.22 [1.01-1.47]	0.04

a) 発現例数（発現割合（%））

b) 97%CI

c) 括弧内の P 値は非劣性を示す目的であるハザード比が 1.3 以上という帰無仮説に対する検定の片側 P 値。他の全ての P 値は、アロプリノール群に対する本薬群の優越性を示すための値であり、Cox 回帰分析により計算された。

また、死亡の内訳は、表 2 のとおりであった。

表 2 CARES 試験における死亡例の発現状況

	本薬群 (3,098 例)	アロプリノール群 (3,092 例)
心血管死	134 (4.3)	100 (3.2)
心突然死	83 (2.7)	56 (1.8)
心不全	20 (0.6)	13 (0.4)
脳卒中	8 (0.3)	11 (0.4)
心筋梗塞	11 (0.4)	6 (0.2)
不整脈	7 (0.2)	9 (0.3)
弁膜症	3 (<0.1)	2 (<0.1)
心不全及び呼吸不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心血管出血	0	1 (<0.1)
末梢動脈疾患	0	1 (<0.1)
その他	1 (<0.1)	0
非心血管死	109 (3.5)	99 (3.2)

発現例数（発現割合（%））

2. 本薬の CV リスク及び死亡リスクに関する報告

2.1 公表文献

本薬の CV リスク及び死亡リスクを評価した臨床試験・疫学研究として、公表文献 4 報が抽出された⁸（1 報は CARES 試験についての報告）。また、本薬の CV リスク及び死亡リス

⁸ 以下の①～③で抽出した文献を対象とした。①FDA 諮問委員会における FDA の Briefing Document に記載された文献調査のための検索式(PubMed 及び Embase にて以下の 5 つの検索式に該当する文献。1.“Febuxostat” AND “Cardiovascular disease”、2.“Febuxostat” AND “CVD”、3.“Febuxostat” AND “allopurinol” AND “cardiovascular disease”、4.“Febuxostat” AND “Mortality”、5.“Febuxostat” AND “allopurinol” AND “Mortality”)、選択基準（以下の情報が含まれている文献を選択；対象集団：18 歳以上の成人、曝露群：本薬、対照群：アロプリノール、アウトカム：CV イベント、及び死亡又は

クを評価したメタアナリシスとして、公表文献4報が抽出された⁹。CARES試験について報告された文献以外の計7報（文献1～7）の概要は以下のとおりであり、CARES試験を組み込んだメタアナリシス（文献7）は対照群（プラセボ群又はアロプリノール群）に比べ本薬群でCV死の発現割合が高いとする報告であったが、他の6報（文献1～6）では対照群と比較して本薬群でCVリスク又は死亡リスクがあるとの報告はなかった。

(文献1) Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY. Eur Heart J. 2019;40: 1778-86)

高尿酸血症患者における脳血管イベント、CVイベント及び腎イベントの発現を本薬投与の有無で比較検討する目的の非盲検無作為化試験が国内141医療機関で実施された。

本試験では、脳血管、CV及び腎のリスク（①高血圧、②2型糖尿病又は腎疾患の合併、③脳血管疾患又はCVDの既往）を1つ以上有する65歳以上の高尿酸血症（血清尿酸値：7.0 mg/dL超、9.0 mg/dL以下）の患者が対象とされた。本薬投与群及び非投与群とも生活習慣の改善指導が行われ、本薬投与群では10 mg/日から投与を開始し、第4週以降に20 mg/日、第8週以降に40 mg/日に増量された。非投与群では血清尿酸値が登録時より上昇した場合はアロプリノール100 mg/日の投与を考慮することとされた。観察期間は36カ月とされた。無作為化された1,070例（本薬投与群537例と非投与群533例）全例が解析対象集団とされた。観察期間終了時の血清尿酸値（平均値±標準偏差）は、本薬群で4.50±1.52 mg/dL、非投与群で6.76±1.45 mg/dLであった。主要評価項目（全死亡、脳血管疾患、非致死性冠動脈疾患、入院を要する心不全、治療を要する動脈硬化疾患、腎障害、心房細動で構成される複合エンドポイント）について、非投与群に対する本薬投与群のHRは0.750 [95%CI: 0.592-0.950]であった。

(文献2) Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. (Circulation. 2018; 138: 1116-26)

痛風患者にアロプリノール又は本薬を投与したときのCVリスクを評価するために、米国レセプト情報を含むMedicare（2008-2013）を用いた人口ベースコホート研究が行われた。1:3の傾向スコアマッチングを行い、本薬投与患者24,936例、アロプリノール投与患者74,808例が対象とされた。両患者集団とも12%がベースラインにCVDを有していた。観察期間の中央値は、本薬投与患者で1.1年、アロプリノール投与患者で1.2年であった。主要評価項目である心筋梗塞又は脳卒中による入院の発生率（/100人年）は、本薬投与患者で3.43 [95%CI: 3.22-3.66]、アロプリノール投与患者3.36 [95%CI: 3.25-3.49]であり、ア

全死亡、試験方法：コホート研究、ケースコントロール研究、横断研究を含む観察研究）を用いて抽出された文献、②FDA諮問委員会における承認取得者のBriefing Reportの文献検索で抽出された文献（検索条件不明）、③PubMed（期間：2018年10月15日～2019年5月22日）を対象にFDAと同じ検索式及び選択基準を用いて機構で抽出した文献（検索日：2019年5月22日）。

⁹ 承認取得者よりPubMedにて“febuxostat AND meta-analysis”のうち本薬を含む高尿酸血症治療薬のCVリスクあるいはCVイベント抑制作用について調べた文献。

ロプリノール投与患者に対する本薬投与患者の HR は 1.01 [95%CI : 0.94–1.08] であった。副次評価項目である再発心不全について、アロプリノール投与患者に対する本薬投与患者の HR は 0.94 [95%CI : 0.91–0.99] であった。再発心不全以外の副次評価項目である心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術、新規心不全、死亡について、アロプリノール投与患者に対する本薬投与患者の HR は、それぞれ 1.03 [95%CI : 0.94–1.13]、0.98 [95%CI : 0.87–1.10]、0.95 [95%CI : 0.87–1.03]、1.05 [95%CI : 0.98–1.12]、0.95 [95%CI : 0.89–1.02] であった。アロプリノール投与患者に対する本薬投与患者の長期使用時（3 年超）の全死亡の HR は、1.25 [95%CI : 0.56–2.80] であった。

(文献 3) Major Cardiovascular Events in Patients with Gout and Associated Cardiovascular Disease or Heart Failure and Chronic Kidney Disease Initiating a Xanthine Oxidase Inhibitor. (Am Health Drug Benefits. 2017; 10: 393-401)

CVD 又は心不全、及び Grade3 又は 4 の慢性腎臓病を有する痛風患者における本薬又はアロプリノールの投与が主要 CV イベントに及ぼす影響を評価する目的で、米国レセプトデータベース（2009-2013）を用いた後ろ向きコホート研究が行われた。本薬投与患者 370 例、アロプリノール投与患者 2,056 例の計 2,426 例が対象とされた。観察期間の中央値は、本薬投与患者で 9 カ月、アロプリノール投与患者で 9.2 カ月であった。主要 CV イベントの発生率（/1,000 人年）は、本薬投与患者で 51.8 [95%CI : 28–87]、アロプリノール投与患者の 99.3 [95%CI : 84–117] であり、アロプリノール投与患者に対する本薬投与患者の HR は 0.52 [95%CI : 0.30–0.91] であった。

(文献 4) Hypersensitivity and Cardiovascular Risks Related to Allopurinol and Febuxostat Therapy in Asians: A Population-Based Cohort Study and Meta-Analysis. (Clin Pharmacol Ther. 2019; Jan 28. doi: 10.1002/cpt.1377. 1-11)

アロプリノールの過敏症のリスクと本薬の過敏症及び CV のリスクを比較することを目的に、台湾のヘルスサービスの約 1/10 をカバーする Chang Gung Memorial Hospital Health System の電子的診療記録（2012-2016）を用いてコホート研究が行われた。また、近年の 2 つの研究（CARES 試験及び文献 2）を組み入れたメタアナリシスが行われた。61,539 例の使用患者（本薬使用患者 10,034 例、アロプリノール使用患者 51,505 例）のうち、新規使用患者は 17,687 例（本薬新規使用患者 5,680 例、アロプリノール新規使用患者 12,007 例）であった。過敏症は、アロプリノール新規使用患者で 33 件（重症皮膚副作用 18 件を含む）、本薬新規使用患者で 1 件（重症皮膚副作用なし）認められた。過敏症の全発現率（/1,000 人年）は、本薬新規使用患者で 0.2、アロプリノール新規使用患者で 2.7 であり、本薬新規使用患者で低かった。アロプリノール新規使用患者に対して本薬新規投与患者では、CVD（心筋梗塞、不安定狭心症のための緊急血行再建又は脳卒中）の HR は 1.16 [95%CI : 0.95–1.41] 及び CV 死の HR は 1.49 [95%CI : 0.47–4.70] であった。

(文献5) Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. (Rheumatology (Oxford) . 2017; 56: 1144-53)

痛風における尿酸降下治療（以下、「ULT」）の CV アウトカムに及ぼす影響を調べる目的で、痛風における ULT の無作為化試験（以下、「RCT」）についてシステマティック・レビューを行った。3,084 報の引用文献が収集されたが、重複文献、CV イベントの報告がない文献、試験デザインが RCT ではない文献を除外し、4 報の研究における本薬群 (n=3,631)、アロプリノール群 (n=1,154) について検討した。全体として、統合解析では本薬群とアロプリノール群間に有意差は認められなかった [本薬群対アロプリノール群: 相対リスク (RR) 1.69 [95%CI : 0.54–5.34]、P=0.37 : Cochrane Q 検定]。CV イベントは経時的に減少せず、観察期間が 52 週未満と 52 週以上の研究においても、差は認められなかった。

(文献6) Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. (BMC Cardiovasc Disord. 2018; 18: 1-11)

キサンチンオキシダーゼ阻害剤（以下、「XOI」）の CV イベントに対する効果を調べるため、プラセボ又は無治療の場合と比較した RCT において、主要な CV イベント MACE (CV 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)、死亡及び総 CV イベントの発現割合について、PubMed、EMBASE、Web of Science、Cochrane Central 及び Lilacs データベースを用いて、2016 年 12 月 30 日までの期間で調べた。

結果、MACE の解析を行った 81 件の論文 (10,684 例) において、XOI の MACE の OR_p¹⁰ は 0.71 [95%CI : 0.46–1.09]、死亡の OR_p は 0.89 [95%CI : 0.59–1.33] であった。一方、XOI の総 CV イベントの OR_p は 0.60 [95%CI : 0.44–0.82]、高血圧の OR_p は 0.54 [95%CI : 0.37–0.80] であった。また、虚血性イベントの既往がある患者では、XOI の MACE の OR_p は 0.42 [95%CI : 0.23–0.76] であった。XOI は特に CV イベント発生に影響を及ぼさなかった。

(文献7) Febuxostat and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. (Int J Rheumatol. 2019; Article ID 1076189. 1-10)

本薬投与群と対照群を比較し、MACE のリスクを調べることを目的に、2018 年 3 月までに発表された研究について、MEDLINE 及び EMBASE データベースを用いて検索した。本薬をプラセボ又はアロプリノールを含む対照群と比較した RCT を含めた。(非致死的心筋梗塞、狭心症、心不全、虚血性冠動脈疾患) 及び CV 死の統合相対リスク (RR) を計算した。結果、374 件の研究が得られ、システマティック・レビューに含まれた 25 件の RCT のうち、10 件のメタアナリシスについて検討した。当該 10 件に含まれた 14,402 例 (年齢中央

¹⁰ イベントの予想される希少性を考慮して、Peto OR を用いて解析。

値 54 歳、90%は男性) のうち 8,602 例に本薬、5,118 例にアロプリノール、643 例にプラセボが投与されていた。統合解析の結果、対照群 (プラセボ又はアロプリノール) と比較して本薬の MACE の RR は 0.9 [95%CI : 0.6–1.5] (P = 0.96 : Cochran Q chi-squared 検定) であった。本薬の CV 死の RR は 1.29 [95%CI : 1.01–1.66] (P = 0.03 : Cochran Q chi-squared 検定) であった。なお、CARES 試験を除けば、本薬の CV 死の RR は 0.73 [95%CI : 0.24–2.25] (P = 0.64 : Cochran Q chi-squared 検定) であった。

2.2 特定使用成績調査

2012 年 4 月から 2018 年 6 月までの期間に安全性解析対象症例として 3,245 例が収集され、調査における脳血管死・CV 死の発現例数は 35 例 (詳細不明の死亡 11 例を含む) であり、調査開始時の想定¹¹から算出される発現と同程度であった。

また、CARES 試験登録患者と類似の背景¹²を持つ患者の CV イベント¹³及び死亡の発現状況について検討された。本調査において CARES 試験登録患者と類似の背景を持つ痛風患者集団は 71 例であり、CV イベント、CV 死及び全死亡の発現割合は、それぞれ 11.3% (8/71 例)、1.4% (1/71 例) 及び 4.2% (3/71 例) であった。

なお、高尿酸血症患者を含めた集団は 723 例であり、CV イベント、CV 死及び全死亡の発現割合は 9.5% (69/723 例)、1.4% (10/723 例) 及び 3.5% (25/723 例) であった。

2.3 国内副作用報告

本薬製造販売承認時から 2019 年 5 月 17 日までの本薬の重篤副作用報告症例 397 例 555 件のうち、CV 関連事象¹⁴は 63 例 70 件 (うち事象の転帰が死亡のものは 18 例 18 件) であった。機構における評価では、本薬と報告された CV 関連事象との因果関係を否定できない症例は認められず、本薬投与と死亡との因果関係も否定できないものはなかった。

3. ガイドラインの記載状況

3.1 「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)

本邦における高尿酸血症及び痛風治療、及び本薬の臨床的位置付けについては、以下のとおりであった。

¹¹ 本調査では、調査開始前に既存情報に基づき本調査における死亡数の想定が行われ、痛風・高尿酸血症患者を対象に 3,000 例で観察期間 1.5 年間の調査を行った場合には 20 から 30 例の脳血管死、CV 死の発生が想定された。本調査では安全性解析対象症例数が 3,245 例、平均観察期間が 2.25 年であったことから調査開始時の想定を基にすると脳血管死・CV 死の発生数は 32 から 49 例程度と算出される。

¹² CARES 試験の組入れ・除外基準を参考。

¹³ Global PSUR で CV イベントを検討する際の抽出条件。CARES 試験では症例を一つ一つ Cardiovascular Endpoints Committee で検討して MACE に該当するか否かを判定していたが、特定使用成績調査ではそれは不可能だったため、Global PSUR で使用している条件で集計。

¹⁴ SOC 「心臓障害」、SOC 「臨床検査」の HLT 「心血管系検査 (酵素検査を除く)」に分類される事象及び SOC 「血管障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」に分類される事象の中で特に心血管系と関連すると考えられる事象 (PT 「小脳梗塞」、「脳出血」、「脳梗塞」、「視床出血」、「高血圧」、「不安定血圧」、「出血性ショック」、「末梢動脈閉塞性疾患」、「胸部不快感」、「胸痛」、「死亡」、「心突然死」)。

高尿酸血症及び痛風の治療については、合併する腎機能障害や心血管疾患も意識した生活指導を基礎として、薬物療法を行うことが推奨されている。また、欧米¹⁵では痛風関節炎を起こしていない無症候性高尿酸血症に対する薬物療法は推奨されていないが、本邦では痛風関節炎の発症を早期に防ぐこと、及び高尿酸血症や合併する疾患（高脂血症、高血圧、耐糖能異常等）に起因した心血管疾患の発症を抑えることを目的に、無症候性高尿酸血症に対する薬物療法も考慮することが推奨されている。腎機能障害、尿路結石、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病等の合併症がある場合には、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上で薬物治療を考慮することが推奨されており、合併症がない場合の 9.0 mg/dL 以上と比べ薬物治療開始の目安が低く設定されている。

本邦における高尿酸血症治療薬は、尿酸生成抑制薬、尿酸排泄促進薬及び尿酸分解酵素薬に大別され、本薬はアロプリノール、トピロキソスタットとともに尿酸生成抑制薬に分類される。尿酸生成抑制薬選択における優先順位はないものの、腎機能障害や尿路結石等合併症を考慮した使い分けが示されている。

3.2. 「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」（日本循環器学会）

高尿酸血症について以下の内容が記載されている。

高尿酸血症は、心不全患者にしばしば認められる併存症である。心不全患者において血清尿酸値と予後との関連が示唆されており、心不全における尿酸の病態生理学的意義が注目されているが、その詳細については不明な点が多い。血清尿酸値9.5 mg/dL以上は予後不良のマーカーとなりうるとの報告があるが、アロプリノールを用いた心不全患者への介入試験では、尿酸値は低下させたものの予後改善に関しての有効な成績は得られなかった。現在、フェブキソスタットやトピロキソスタットなどの新規尿酸生成抑制薬が心不全に及ぼす効果についても研究が進められているが、現時点で高尿酸血症自体やその治療薬剤が心不全の病態や予後に影響を与えるのか否かについての決定的なエビデンスはない。

心不全患者の多くは、基礎疾患としての高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、慢性腎臓病などの合併症を有する。わが国では、血清尿酸値が 7.0 mg/dL を超える痛風関節炎・痛風結節患者と、血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上で腎機能障害、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病などの合併症を有する患者において、高尿酸血症に対する生活指導後の薬物治療を考慮するのがよいとされる。慢性心不全患者の血清尿酸値をどれくらいにコントロールすればよいのかを示した明確なエビデンスはないが、上記の背景を考慮すると血清尿酸値 7.0 mg/dL 以下を目指すのが妥当であろう。

3.3. 「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン（2018年改訂版）」（日本循環器学会）

高尿酸血症について、以下のように記載されている。

¹⁵ 欧州： 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout

米国： 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout.

高尿酸血症が動脈硬化性疾患の危険因子であるかどうかは長年議論されており、いまだ十分な結論は得られていない。最近のメタ解析などにより尿酸値は高血圧や冠動脈疾患などの独立した危険因子である可能性が高まっている。しかし、高尿酸血症に伴う痛風や腎機能障害の発症を抑制するために適切な尿酸降下治療を実施することは妥当であるが、尿酸降下治療が心血管イベントの抑制につながるかどうかは介入試験のエビデンスに乏しいため、今後の研究結果を待つ必要がある。

3.4 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2017年版）」（日本動脈硬化学会）

動脈硬化性疾患の危険因子として考慮すべき病態に高尿酸血症が追加され、以下のよう
に記載されている。

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第2版）では、血清尿酸値が、1) 高血圧発症の独立した予測因子と捉えることが可能であること、2) 脳卒中の初発、再発リスク、心不全による予後、再入院の予測因子となる可能性があることを述べている一方、血清尿酸値が独立した心血管病の危険因子となるか否かについては相反する報告がなされている。

その後のメタ解析を含む報告により、尿酸値が高血圧の発症や脳卒中、冠動脈イベントに対する独立したリスクとなることが報告されており、わが国の13のコホート試験をまとめた EPOCH-JAPAN study¹⁶においても尿酸値が脳心血管死の独立したリスクであった。

一方、尿酸低下療法が動脈硬化性疾患の抑制や予後の改善に寄与するか否かについては、介入試験のエビデンスに乏しく、今後解明すべき課題である。しかし、アロプリノールを用いた尿酸低下療法により血圧が低下することが介入試験のメタ解析で示され、また高齢高血圧患者を対象としてアロプリノール投与群と propensity score（傾向スコア）をマッチさせた対照群を比較した試験では、特に高用量のアロプリノール投与による脳卒中発症、冠動脈イベント（急性心筋梗塞、急性冠症候群）の抑制効果を認めている。

IV. 調査の結果を踏まえた機構の判断

機構は、以下の理由から、現時点では本邦において本薬の適用患者をアロプリノールによる治療が効果不十分又は忍容性がない患者に限定する等、本薬の位置付けを変更するまでの措置は必要ないと考える。

- ① CARES 試験の結果は、本薬とアロプリノールとの相対的なリスク比を示したものであること、アロプリノールは CV イベントを抑制するとの報告¹⁷及び全死亡を低減するとの報告¹⁸もあることを考慮すると、本薬自体が CV 死を高めると必ずしも解釈できないこと。また、副次評価項目及びその他の安全性項目に関しては多重性の調整を行わない

¹⁶ Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. Hypertension. 2008; 51: 1483-91.

¹⁷ Hypertension. 2016 Mar;67(3):535-40

¹⁸ Weisman A, et al. Diabetes Obes Metab. 2019 Jun;21(6):1322-1329

計画であったため、CV 死及び全死亡のハザード比の結果に対し、調整を行わないことによる影響が考えられること。

なお、CARES 試験の結果解釈にあたり考慮した点は、以下のとおりである。

i. 投与中止症例の割合が結果解釈に及ぼす影響について

CARES 試験においては、無作為化された本薬群の 57.3% (1,777/3,101 例) 及びアロプリノール群 55.9% (1,732/3,097 例) が投与中止¹⁹に至っていた。機構は、各群で 50% 超の症例が投与中止に至っているものの、投与中止例の割合及び投与中止理由の内訳は両群で同様であることから、CARES 試験の結果解釈に及ぼす影響は少ないと考える。

ii. 投与中止後の死亡症例の割合が結果解釈に及ぼす影響について

CARES 試験においては、全死亡については本薬群の 85.2% (207/243 例) 及びアロプリノール群の 86.4% (172/199 例) が、CV 死については本薬群の 82.8% (111/134 例) 及びアロプリノール群の 86% (86/100 例) が試験薬投与中止後に発現していた²⁰。機構は、投与中止後の発現状況が両群で同様の傾向であることから、投与中止後の死亡症例の割合が結果解釈に及ぼす影響は少ないと考える。

- ② CV リスクは欧米人と比較して日本人で低い²¹との報告があること、アジア民族の痛風患者を対象とした人口ベースコホート研究では本薬とアロプリノールの CV イベント及び CV 死の発現割合に差は認められていないことを踏まえると、被験者のうち白人が約 70% でアジア民族は 3% であった CARES 試験で認められたアロプリノールと本薬の CV 死のリスク差が日本人にそのまま外挿可能か否かは不明であること。
- ③ アロプリノールと本薬の CV リスク又は死亡リスクに差異はなかったとする人口ベースコホート研究が複数報告されていること。
- ④ CARES 試験において、本薬の尿酸降下作用²²は認められており、本薬の尿酸生成抑制薬としての有用性は否定されていないこと。

なお、本邦で実施された特定使用成績調査については、アロプリノール群と比較した調査ではないものの、結果において認められた脳血管死・CV 死の発現割合は、事前に想定していた痛風・高尿酸血症患者における死亡の発現割合を上回らず、新たに安全対策措置が必要となる情報は得られなかった。

一方、CV 死リスク及び全死亡リスクについて、CARES 試験の結果は一定の精度下での結果であることを踏まえると、日本人においてもアロプリノールと本薬でリスクに差異が生じる可能性は否定できないと考える。また、CV 死という重篤な事象の発現がアロプリノ

¹⁹ N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1200-10 Supplementary Appendix Figure S1.

²⁰ <https://www.fda.gov/media/121245/download-table-27> (最終確認日 2019 年 6 月 12 日)

²¹ 久松隆史、三浦克之 「わが国における心疾患の死亡率・罹患率の動向」日循予防誌.2018; 53(1):1-8

²² N Engl J Med. 2018 Mar 29;378(13):1200-10 Supplementary Appendix Table S4.2

ール群と比較して高かったことを踏まえると、機構は、以下①及び②の対応をとることが必要と考える。

- ① CARES 試験の結果を添付文書の「その他の注意」の項に記載し、医療関係者に情報提供すること。
- ② CARES 試験において主要評価項目（CV 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 4 つの因子から成る複合エンドポイント）についてはアロプリノールに対する本薬の非劣性が示されているものの、副次評価項目である CV 死で差が認められていることから、予防的な観点より、本薬の投与時には CVD の発現に注意する旨を添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起すること。

V. 専門協議

上記 IV.の機構の判断は、専門委員より支持された。なお、専門委員より以下の意見が出された。

1. CARES 試験の結果解釈について

- 試験の結果解釈について、検証的な解析ではなく検定に基づく解釈を行うことは困難である。しかしながら、得られたデータの推定精度という観点からは、一定の精度の結果と解釈せざるを得ず、多重性の調整を行っていないことをもって全死亡及び CV 死のハザード比について偽陽性（False positive）と解釈することは適当でなく一定のシグナルと解釈すべきと考える。なお、報告について、本薬群と対照群の死亡リスク又は CV リスクに差は認められていない報告もあるとされているが、小規模な研究、イベント捕捉に不十分な精度の研究と傾向が一定していないことは何ら不自然ではないと考える。
- CARES 試験は米国、カナダ及びメキシコの施設で実施されており、被験者のうち白人が約 70%でアジア民族は僅か 3%であったことから、当該試験結果で認められたリスクの大きさが日本人にそのまま当てはまるわけではないと考える。

2. 本邦における安全対策措置の必要性について

2.1 本薬の適用患者をアロプリノールによる治療が効果不十分又は忍容性がない患者に限定する等の対応を行わないことについて

- CARES 試験の結果は、一定の重みのあるシグナルと受け止め、本薬がアロプリノールに比し、CV 死が多い可能性は否定できないと考える。本薬の作用に関する民族差は不明であるが、台湾における集団ベースの傾向スコアマッチングを用いた観察研究で本薬の使用者の死亡リスク及び CV リスクの上昇が認められなかったことから、少なくともアジア民族で本薬のリスクが高いとは考えにくい。一般に、本邦の CV イ

ベントのリスクは欧米より低いことから、本薬の CV リスクは適用患者に制限を設けるほどに懸念するレベルでないと考えられる。

- CARES 試験より死亡又は CV 死という重篤な事象の報告があることを踏まえると、医療従事者等への試験結果の周知は必要であり、製造販売後調査等で日本人における情報収集と評価も必要と考える。

2-2. 添付文書において、CARES 試験の結果及び、本薬の投与時には CVD の発現に注意する旨を記載することについて

- CARES 試験の結果を本邦の患者に単純に外挿することの妥当性については必ずしも支持しないが、海外でのエビデンスとして CARES 試験の結果が本邦の医療従事者に情報提供され、薬剤の選択根拠の一助に供されることは適切であると考え。
- CARES 試験では全死亡にも有意差があったとしているので、CARES 試験の結果についてはその点も記載すべきと考える。
- CVD 発現に係る注意について、海外の試験であっても、CV 死という重篤な事象が増えるリスクがあるという情報を添付文書に記載しておいた方が良いと考える。
- CVD の発現に係る注意を記載することは適切と考えるが、対象患者はすでに CVD を有している患者が多いことから、CVD の増悪や新たな CVD 発現にも注意する旨を記載することが適切と考える。
- CVD の発現に係る注意について、CARES 試験で実際に有意差があったのは二次エンドポイントの CV 死であり CVD ではない。一方、CV 死の発現に注意するよう記載しても、実際の臨床では CV 死の発現に注意する具体的方策は困難であるため CVD 発現に留意するという注意喚起にせざるを得ないと考える。
- 試験ではアジア民族の被検者が少なかったことから、民族の割合についても「その他の注意」に記載することが必要と考える。

VI. 総合評価

機構は以上の検討を踏まえ、別添 2 のとおり、CV 死に関する CARES 試験の結果を添付文書に追記し、CVD 発現について留意する旨を注意喚起するとともに、資材等も活用して試験の詳細について情報提供することが適切であると考え。また、全死亡についても差が認められていたことから併せて情報提供することが適切と考える。

今後、国内においてデータベース調査等により引き続き CV イベントに関して情報収集する必要があると考える。

なお、本薬と同様にキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有するトピロキソスタット²³については、審査時点において CV リスクの懸念は示されておらず、また、キサンチンオキシダ

²³ 2013 年 6 月承認。海外承認販売は 2019 年 5 月末時点でない。

一ゼ阻害作用と CV リスク発現の関係は不明であるものの、CARES 試験において類薬で差が認められた事象が CV 死という重篤な事象であることを踏まえると、CARES 試験の結果を添付文書に記載し、医療関係者に情報提供することが適切であると考え。

以上

【海外添付文書における心血管関連の記載状況】

(別添 1)

米国添付文書 (Uloric USPI) (2019 年 2 月改訂)	欧州添付文書 (ADENURIC SmPC) (2019 年 1 月改訂)
<p>WARNING: CARDIOVASCULAR DEATH</p> <p>Gout patients with established cardiovascular (CV) disease treated with ULORIC had a higher rate of CV death compared to those treated with allopurinol in a CV outcomes study [see Warnings and Precautions (5.1)]. Consider the risks and benefits of ULORIC when deciding to prescribe or continue patients on ULORIC. ULORIC should only be used in patients who have an inadequate response to a maximally titrated dose of allopurinol, who are intolerant to allopurinol, or for whom treatment with allopurinol is not advisable [see Indications and Usage (1)].</p> <p>1. INDICATIONS AND USAGE</p> <p>ULORIC is a xanthine oxidase (XO) inhibitor indicated for the chronic management of hyperuricemia in adult patients with gout who have an inadequate response to a maximally titrated dose of allopurinol, who are intolerant to allopurinol, or for whom treatment with allopurinol is not advisable.</p> <p>For the safe and effective use of allopurinol, see allopurinol prescribing information.</p> <p>Limitations of Use:</p>	

ULORIC is not recommended for the treatment of asymptomatic hyperuricemia.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Cardiovascular Death

In a cardiovascular (CV) outcome study (ClinicalTrials.gov identifier NCT01101035), gout patients with established CV disease treated with ULORIC had a higher rate of CV death compared to those treated with allopurinol. The CV outcomes study in patients with gout (CARES) was a randomized, double-blinded, allopurinol-controlled, non-inferiority study conducted to evaluate the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with gout who were treated with ULORIC. The study enrolled patients who had a history of major CV disease, cerebrovascular disease or diabetes mellitus with micro-and/or macrovascular disease. The primary endpoint was the time to first occurrence of MACE defined as the composite of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or unstable angina with urgent coronary revascularization. The study was designed to exclude a prespecified risk margin of 1.3 for the hazard ratio of MACE. Results showed that ULORIC was non-inferior to allopurinol for the primary endpoint of MACE [Hazard Ratio: 1.03, 95% Confidence Interval (CI): 0.89, 1.21]. However, there was a significant increase in CV deaths in patients treated with ULORIC (134 [1.5 per 100 patient-years]) compared to patients treated with allopurinol

4.4 Special warnings and precautions for use

Cardio-vascular disorders

Treatment with febuxostat in patients with ischaemic heart disease or congestive heart failure is not recommended.

A numerical greater incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events (defined endpoints from the Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) including cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke) was observed in the febuxostat total group compared to the allopurinol group in the APEX and FACT studies (1.3 vs. 0.3 events per 100 Patient Years (PYs)), but not in the CONFIRMS study (see section 5.1 for detailed characteristics of the studies). The incidence of investigator-reported cardiovascular APTC events in the combined Phase 3 studies (APEX, FACT and CONFIRMS studies) was 0.7 vs. 0.6 events per 100 PYs. In the long-term extension studies the incidences of investigator-reported APTC events were 1.2 and 0.6 events per 100 PYs for febuxostat and allopurinol, respectively. No statistically significant differences were found and no causal relationship with febuxostat was established. Identified risk factors among these patients were a medical history of

(100 [1.1 per 100 patient-years]) [Hazard Ratio: 1.34, 95% CI: 1.03, 1.73]. Sudden cardiac death was the most common cause of adjudicated CV deaths in the ULORIC group (83 of 3,098; 2.7%) as compared to the allopurinol group (56 of 3,092; 1.8%). ULORIC was similar to allopurinol for nonfatal MI, nonfatal stroke and unstable angina with urgent coronary revascularization [see *Clinical Studies (14.2)*].

Because of the increased risk of CV death, ULORIC should only be used in patients who have an inadequate response to a maximally titrated dose of allopurinol, who are intolerant to allopurinol, or for whom treatment with allopurinol is not advisable [see *Indications and Usage(1)*].

Consider the risks and benefits of ULORIC when deciding to prescribe or continue patients on ULORIC [see *Indications and Usage (1)*]. Consider use of prophylactic low-dose aspirin therapy in patients with a history of CV disease. Physicians and patients should remain alert for the development of adverse CV event signs and symptoms. Patients should be informed about the symptoms of serious CV events and the steps to take if they occur.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the prescribing information:

- Cardiovascular Death [see *Warnings and Precautions (5.1)*]

6.1 Clinical Trials Experience

atherosclerotic disease and/or myocardial infarction, or of congestive heart failure.

4.8 Undesirable effects

Cardiac disorders: Uncommon Atrial fibrillation, palpitations, ECG abnormal

Less Common Adverse Reactions

Cardiac Disorders: angina pectoris, atrial fibrillation/flutter, cardiac murmur, ECG abnormal, palpitations, sinus bradycardia, tachycardia.

現行	改訂案
<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(2) (略) (新設)</p>	<p>2. 重要な基本的注意 (1)～(2) (略) (3) <u>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、アロプリノール群と比較してフェブキシソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること</u> [「その他の注意」の項参照]。</p>
<p>9. その他の注意 (1)～(2) (略) (新設)</p>	<p>9. その他の注意 (1)～(2) (略) (3) <u>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シ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シ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）でありフェブキシ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（フェブキシソスタット群 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、フェブキシ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）でありフェブキシ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]）。</u></p>

