

フェブキソスタットの安全対策について

令和元年6月26日
医薬安全対策課

1. 品目の概要

[一般名] フェブキソスタット

[販売名] フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg

[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

2. 経緯

○ 2009年2月、米国においてフェブキソスタット(以下、「本薬」)が承認された。米国食品医薬品局(以下「FDA」)は、本薬の承認審査において心血管イベントの発生割合が対照群(プラセボ群又はアロプリノール群)と比較して高い傾向が示唆されたことから、製造販売後臨床試験の実施(CARES試験。2010年4月～2017年5月の期間に実施)を指示した。

○ 2011年1月、本邦において本薬が「痛風、高尿酸血症」の効能・効果で製造販売承認された。その際に、国内臨床試験では対照群(プラセボ群又はアロプリノール群)と比べて本薬群で心血管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、欧米の指摘等も踏まえ、特定使用成績調査(2012年4月～2018年6月の期間に実施)にて心血管系リスクについて情報収集することが指示された。

また、2016年5月に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」の製造販売承認事項一部変更承認された際に、重要な潜在的リスクに「心血管系の事象」を含む、本薬の医薬品リスク管理計画書を策定した。

○ 2017年11月、FDAは、CARES試験の結果においてアロプリノールと比べ本薬において心血管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、その後、CARES試験の結果及び諮問委員会の議論を踏まえ、2019年2月に心血管死に係る注意喚起を記載する添付文書改訂^{*}を指示した。

^{*} Boxed Warningにて心血管死について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無い患者に限定。

- 上記の海外での動向及び 2019 年5月に特定使用成績調査の結果が提出されたことを踏まえ、本邦における安全対策について検討することとした。
- なお、EU では、本薬の承認審査(2008 年4月承認)において心血管系リスクが示唆されたことから、欧州医薬品庁により本薬の心血管系リスクを評価する製造販売後臨床試験(FAST 試験)の実施が指示され、現在実施中である。現在添付文書では、special warnings and precautions for use にて虚血性心疾患またはうつ血性心不全の患者への投与は推奨されない旨が記載されているが、心血管死に係る添付文書の改訂は現時点で実施されていない。

3. 調査結果

(1) CARES 試験の概要

- 心血管疾患を合併する痛風患者を対象に本薬とアロプリノールの心血管アウトカムを比較することを目的に実施された二重盲検無作為化試験。
- 主要評価項目(①心血管死、②非致死性心筋梗塞、③非致死性脳卒中、④不安定狭心症に対する緊急血行再建術のいずれかの発現)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。
- 副次評価項目のうち心血管死の発現割合は、アロプリノール群と比較して本薬群で高かった。
- また、全死亡の発現割合も、アロプリノール群と比較して本薬群で高かった。

(2) 国内外の公表文献

- 本薬の心血管系リスク及び死亡リスクを評価した臨床試験・疫学研究、メタアナリシスの公表文献を抽出した。
- 抽出された7報のうち、1報(CARES 試験結果含むメタアナリシス)については、対照群(プラセボ又はアロプリノール)と比較して本薬群で心血管死の発現割合が高いとする報告であったが、他6報では対照群と比較して本薬群で心血管系リスク又は死亡リスクがあるという報告はなかった。

(3) 特定使用成績調査

- 2012 年4月から 2018 年6月までの間に安全性解析対象集団として 3,245 例が収集された。
- 脳血管死及び心血管死の発現例数は 35 例で、調査開始時の想定例数と同程度であった。

(4) 国内副作用報告

- 機構に報告された重篤副作用 397 例 555 件のうち、心血管関連事象の報告は 63 例 70 件(転帰死亡は 18 例 18 件)であった。
- 心血管疾患の合併のある症例、本薬と同時期に使用した併用薬がある症例、同時期に発現した他の有害事象が起因となっている可能性がある症例等の因果関係の判断が困難な症例も含まれているが、報告された副作用情報からは、本薬と心血管関連事象又は死亡との因果関係が否定できない症例はなかった。

4. 対応方針

上記の調査結果を踏まえ、本邦においては、以下のとおり安全対策を講じてはどうか。

(1) 本薬の位置付けを変更する必要性について

以下の理由より、現時点で本薬の適用患者を限定する等本薬の位置付けを変更する措置は必要ないと判断する。

- CARES 試験の結果は本薬群とアロプリノール群との相対的なリスク比を示したものであり、アロプリノールは心血管系イベントを抑制するとの報告及び全死亡を低減するとの報告もあることを考慮すると、本薬自体が心血管死のリスクを高めると必ずしも解釈できないこと。
- 一般に心血管系リスクは欧米人と比較して日本人で低いとの報告があり、また、東アジア民族において本薬群とアロプリノール群で心血管イベント及び心血管死において差が認められていないとの研究報告があることを踏まえると、アジア民族の組入れが3%であった CARES 試験でのアロプリノールと本薬の心血管死のリスク差が日本人に外挿可能か否かは不明であること。
- 本薬とアロプリノールの心血管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。
- CARES 試験において本薬の尿酸降下作用は認められており、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。

(2) 添付文書における注意喚起の必要性について

- CARES 試験の結果は一定の精度下での結果であり、また認められた事象が心血管死という重篤な事象であることを踏まえ、添付文書の「その他の注意」にて当該試験結果につい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発現について注意喚起をする必要性があると判断する。

(3) 今後の対応について

- 日本人における本薬の心血管系イベントに関する情報収集及び評価を行うために、データベース調査等を検討する。

(4) 類薬における注意喚起の必要性について

- 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シスタット(効能・効果：痛風、高尿酸血症)については、審査時点で心血管死リスクの懸念が示されておらず、キサンチンオキシダーゼ阻害作用と心血管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心血管死という重篤な事象であることを踏まえ、添付文書の「その他の注意」にて当該試験結果について情報提供をする必要性があると判断する。