

# 2

## フェブキソスタットの 安全対策について

### 1. はじめに

フェブキソスタット（以下、「本薬」という。）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ます。

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（CARES試験）においてアロプリノール群と比較してフェブキソスタット群で心血管死及び全死亡の発現割合が高かったとの報告等を踏まえ、本薬の心血管系リスクについて、本邦における対応策を検討することとしました。

今般、令和元年6月26日に開催された令和元年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（以下「安全対策調査会」という。）での検討を踏まえて、本薬の添付文書の改訂がなされましたので、その内容を紹介します。

### 2. 経緯

2009年2月、米国において本薬が承認されました。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）を指示しました。

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ました。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、海外の指摘等も踏まえ、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ました。

2016年5月、本邦で「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が策定されました。

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（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。)を指示しました。

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ました。

なお、欧州では、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、現在実施中です。

### 3. 安全対策調査会での検討内容について

#### (1) 本件に係る独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査結果について

本薬に関する①CARES試験の概要、②国内外の公表文献、③特定使用成績調査、④国内副作用報告等を調査した結果は、以下のとおりでした。

##### ① CARES試験の概要(表1及び表2)

- ・ 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(「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。

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 <sup>a)</sup> (3,098例)	アロプリノール群 <sup>a)</sup> (3,092例)	ハザード比 [95%CI]	P値 <sup>c)</sup>
主要評価項目	335 (10.8)	321 (10.4)	1.03 [0.87-1.23] <sup>b)</sup>	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(信頼区間)

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。

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 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、調査計画時の想定例数と同程度であった。

④ 国内副作用報告

- ・ 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 (うち事象の転帰死亡は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。

(2) 安全対策調査会での検討内容結果について

これらの結果を踏まえ、安全対策調査会は、本薬の安全対策について以下の①～④のとおり判断しました。

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

- ・ 国内において、データベース調査等により本薬の心血管系イベントに関する情報収集を行う必要があると判断する。

#### 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ソスタット（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。

## 4. おわりに

現時点で得られている日本人の副作用に関する情報から本邦においては適用患者を限定するなどの措置はとりませんが、CV死という重篤な事象の発現がアロプリノール群と比較して高かったことを踏まえ添付文書改訂による注意喚起を行いました。さらに、今後、データベース調査等により日本人での心血管系イベント発現に関する情報を収集・評価していきます。

引き続き、本薬の適正使用とともに、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して頂くとともに、副作用報告による情報提供にもご協力ください。

**【参考】**

- ・令和元年度第4回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（令和元年6月26日開催）資料1-1～1-4

URL：[https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage\\_05441.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_05441.html)

- ・「使用上の注意」の改訂について（令和元年7月9日付薬生安発0709第10号）

URL：<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000526988.pdf>