

日本人における心血管イベントに関するデータベース調査等を踏まえた
フェブキソスタット及びトピロキソスタットの「使用上の注意」の検討結果について

令和3年3月12日
医薬安全対策課

1. 背景(別添1)

○ 平成29年11月、米国の製造販売後臨床試験(CARES試験)において、高尿酸血症治療薬であるフェブキソスタットはアロプリノールと比べ心血管死のリスクが高かったと報告された。米国食品医薬品局は、当該試験結果及び諮問委員会の議論を踏まえ、平成31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¹を指示した。

1 Boxed Warningにて心血管死について注意喚起するとともに、フェブキソスタット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。

上記を踏まえ、本邦における安全対策について令和元年6月の医薬品等安全対策部会安全対策調査会において検討された。その結果、現時点で適用患者を限定する等、フェブキソスタットの位置付けを変更する措置は必要ないと判断され、厚生労働省では、「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等の添付文書の改訂を同年7月に指示した。

今般、日本人におけるフェブキソスタット及びトピロキソスタット²のデータベース調査結果が得られたことを踏まえ、追加の安全対策措置の必要性について検討を実施した。

2 フェブキソスタットと同じくキサンチンオキシダーゼ阻害作用を有する薬剤

2. 匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)調査の結果(別添2)

匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用い、平成22年8月1日から平成30年3月31日の期間において、高尿酸血症治療薬処方患者を対象とし、

フェブキソスタット処方後の心血管系イベント発現

トピロキソスタット処方後の心血管系イベント発現

を、アロプリノール処方後の心血管系イベント発現と比較して心血管系リスクを調査した。

NDB 調査の結果、アロプリノール群と比較して、フェブキシソスタット群及びトピロキソスタット群で心血管系イベント発現が増加する傾向は認められなかった。

3. NDB 調査の結果等を踏まえた検討結果(別添2)

欧州で実施された製造販売後臨床試験 (FAST 試験)³及び公表文献の情報に加え、NDB を用いた調査の結果、国内の使用状況下において、フェブキシソスタット及びトピロキソスタットの心血管系イベントの発現リスクが増大する結果は得られなかったことから、PMDA の専門委員の意見も踏まえ、追加の安全対策措置は不要と判断した。

3 アロプリノール群に対するフェブキシソスタット群での心血管死のリスクが増加するという結果は得られなかった(2020年11月公表)。

フェブキシスタットの安全対策について

令和元年度第4回医薬品等安全対策部会安全対策調査会 審議案件

令和元年8月5日

医薬安全対策課

1. 品目の概要

[一般名] フェブキシスタット

[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. 背景

- 2009年2月、米国においてフェブキシスタット(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。
- 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。

3. 調査会での検討結果（別紙1）

フェブキシスタットに関する CARES 試験の概要、国内外の公表文献、特定使用成績調査、国内副作用報告等を踏まえ、以下の対応を行うことで差し支えないと判断された。

- ① 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。
- ② 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 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 本薬と同様にキサランオキシダーゼ阻害作用を有するトピロキシスタットについては、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. 調査会の結果を受けて実施した措置（別紙2）

上記結果を踏まえ、厚生労働省では、フェブキシスタットとトピロキシスタットについて添付文書の改訂指示通知を令和元年7月9日に発出した。

【改訂案】 フェブキシソスタット（販売名：フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg）

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)～(2) (略)</p> <p><u>(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 [「その他の注意」の項参照]。</u></p>
<p>9. その他の注意</p> <p>(1)～(2) (略)</p> <p>(新設)</p>	<p>9. その他の注意</p> <p>(1)～(2) (略)</p> <p><u>(3) 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>



薬生安発0709第10号
令和元年7月9日

日本製薬団体連合会
安全性委員会委員長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長

「使用上の注意」の改訂について

令和元年度第3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）における審議結果等を踏まえ、医薬品の「使用上の注意」の改訂が必要と考えますので、下記のとおり必要な措置を講ずるよう関係業者に対し周知徹底方お願い申し上げます。

記

別紙1から別紙2までのとおり、できるだけ早い時期に添付文書を改訂し、医薬関係者等への情報提供等の必要な措置を講ずること。

また、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（昭和35年法律第145号）第52条の2第1項に規定する届出が必要な医薬品の添付文書を改訂する場合については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構宛て同項の規定に基づく届出を行うこと。

別紙 1

【薬効分類】 394 痛風治療剤

【医薬品名】 フェブキソスタット

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
重要な基本的注意 （新設） その他の注意 （新設）	重要な基本的注意 <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。</u> その他の注意 <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</u>

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])。

別紙 2

【薬効分類】 3 9 4 痛風治療剤

【医薬品名】 トピロキソスタット

【措置内容】 以下のように使用上の注意を改めること。

【「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（平成9年4月25日付け薬発第606号局長通知）に基づく改訂（旧記載要領）】

下線は変更箇所

現行	改訂案
<p>その他の注意 (新設)</p>	<p>その他の注意 <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フェブキソスタットとアロプリノールの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</u></p>

ても、フェブキシ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]) 。

フェブキソスタット及びトピロキソスタット
における「使用上の注意」の改訂の検討について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	① フェブキソスタット ②③トピロキソスタット	① フェブリク錠 10mg、同錠 20mg、同錠 40mg（帝人ファーマ株式会社） ② ウリアデック錠 20mg、同錠 40mg、同錠 60mg（株式会社三和化学研究所） ③ トピロリック錠 20mg、同錠 40mg、同錠 60mg（株式会社富士薬品）
効能・効果	① ○痛風、高尿酸血症 ○がん化学療法に伴う高尿酸血症 ②、③ 痛風、高尿酸血症	
検討の概要	心血管系事象に係る追加の安全対策措置の必要性について	
検討の背景及び調査の結果	欧州で実施された臨床試験及び公表文献の情報に加え、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査の結果、国内の使用状況下において、フェブキソスタット及びトピロキソスタットの心血管系イベント（急性冠症候群、脳梗塞、脳出血）の発現リスクが増大する結果は得られなかった（別紙参照）ことから、専門委員の意見も踏まえ、追加の安全対策措置は不要と判断した。 なお、NDBを用いた調査は、令和元年度第4回医薬品等安全対策部会安全対策調査会における今後の検討事項（日本人におけるフェブキソスタットの心血管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）を踏まえて実施された。	
直近3年度の国内症例の集積状況 【転帰死亡症例】	該当なし	

本調査に関する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20達第8号）の規定により、指名した。

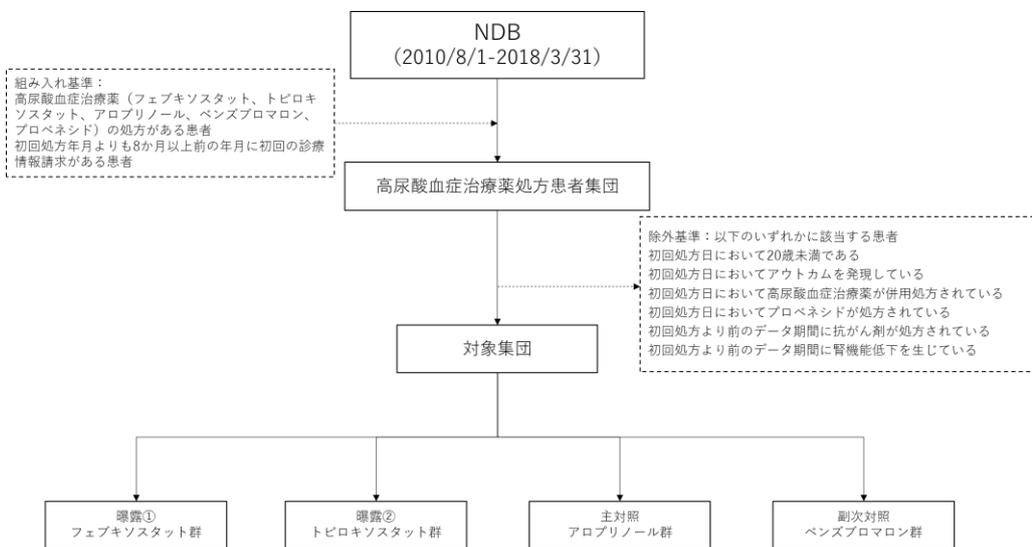
調査・研究の名称	高尿酸血症治療薬による心血管系イベント発現のリスク評価
調査対象品目	下記の高尿酸血症治療薬 フェブキソスタット、トピロキソスタット
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 米国食品医薬品局（FDA）は、フェブキソスタットに関し、承認審査時のデータにおいて、対照群と比較してフェブキソスタット群で心血管系イベントの発現率が高い傾向が示唆されたこと¹、及び承認後に実施された臨床試験である Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities trial²（以下、「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のリスクが高かったと報告されたことから、2019年2月にフェブキソスタットの添付文書の改訂を指示し、心血管死に関する注意喚起が追記された³。 ■ 本邦においても、海外での情報に加え、フェブキソスタットの特定制成績調査の結果等に基づきフェブキソスタットの添付文書を改訂し、心血管疾患の発現に関する注意が「重要な基本的注意」に記載された⁴。しかしながら、①欧米人と比較して日本人の心血管系イベントの発現リスクは低いとの報告があること⁵、②CARES 試験の被験者のうち白人は約70%、アジア人は3%であったこと²、③高尿酸血症の治療方針に国内外差（本邦では痛風発作の有無に関係なく高尿酸血症に対して投薬治療が行われる一方、欧米では痛風発作を認めてから投薬治療が開始されること）があること⁶等、民族的要因に差異が認められるため、CARES 試験結果が日本人へ外挿可能か否かは不明であり、日本人における情報の更なる収集が必要である。 ■ なお、フェブキソスタットと同じ作用機序（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るトピロキソスタットは、本邦でのみ製造販売されていることから、トピロキソスタットの心血管疾患の発現リスクについても検討が必要である。
調査目的	高尿酸血症治療薬処方患者を対象とし、 ① フェブキソスタット処方後の心血管系イベント発現 ② トピロキソスタット処方後の心血管系イベント発現 を、アロプリノール処方後の心血管系イベント発現と比較して心血管系リスクを評価する。
NDBの選定理由とデータ期間	選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択 データ期間：2010年8月1日～2018年3月31日
調査方法の概略	データ期間中に高尿酸血症治療薬（フェブキソスタット、トピロキソスタット、アロプリノール、ベンズブロマロン、プロベネシド）のいずれかの処方があった患者のうち、初回処方月の8か月以上前の年月に初回の診療情報請求がある患者から、初回処方時に20歳未満である患者、初回処方前に抗悪性腫瘍剤の処方がある患者、腎機能関連の疾患の傷病名がある患者等を除外した集団を対象とした（フロー図参照）。初回処方時の高尿

酸血症治療薬を以て、フェブキソスタット群 (曝露①)、トピロキソスタット群 (曝露②)、アロプリノール群 (対照) 及びベンズブロマロン群 (副次対照)*と定義し、初回処方時から同一有効成分の高尿酸血症治療薬の単剤処方が継続している期間をアウトカムが起こり得る期間として、処方終了又はアウトカム発現の時点で追跡終了とした。

NDB では「死亡」の特定可能性が未検討であることから、アウトカムは心血管死亡ではなく、心血管系イベントのうち、急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血を選定した。アウトカムの発現は、傷病名、検査及び処置を組み合わせで作成したアウトカム定義⁷を用いて特定した。曝露群及び対照群における発現率、並びに対照群と比較した場合の曝露群の発現率比を算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、粗ハザード比及び調整ハザード比を算出した。

*: アロプリノールは心血管系イベントや全死亡を低減するとの報告^{8,9}もあることから、副次対照としてベンズブロマロンを設定したが、副次的な評価であることから本調査結果概要では記載を割愛した。

■ フロー図



調査結果の概略

■ 患者背景

- 症例数及び追跡期間の中央値は、それぞれフェブキソスタット群 1,357,671 人及び 245 人年 (四分位点: 85-714)、トピロキソスタット群 83,683 人及び 167 人年 (64-404)、アロプリノール群 1,273,211 人及び 213 人年 (70-790) であった。
- 年齢階級グループ (5 歳刻み)、性別、ベースラインにおける傷病名 (心疾患系イベント、肝疾患、心不全、糖尿病等) 及び医薬品処方 (抗血小板薬、抗凝固薬等) の有無について、曝露群と対照群との間に明らかな分布の偏りは認められなかった。

■ リスク評価

- 各群のアウトカム発現数、発現率、発現率比、粗ハザード比及び調整ハザード比は表 1 のとおりであった。また、追跡期間の終了時点を、データ期間終了までに変更した場合でも、発現率比、粗ハザード比及び調整ハザード比は、表 1 に示す結果 (追跡期間は処方継続の終了時点まで) と同様であった。

表1 フェブキソスタット又はトピロキソスタット処方後の
心血管系イベント発現に関するアロプリノールとの比較

	アウトカム 発現数	発現率 (/人年)	発現率比	粗ハザード比 [95%CI*]	調整ハザード比† [95%CI*]
フェブキソスタット群 (N=1,357,671)	23,043	0.013	1.05	1.04 [1.02-1.06]	0.97 [0.95-0.98]
トピロキソスタット群 (N=83,683)	708	0.011	0.86	0.80 [0.74-0.86]	0.84 [0.78-0.90]
アロプリノール群 (N=1,273,211)	23,062	0.012	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

*:Confidence Interval、†:調整した因子：年齢階級グループ、性別、ベースラインにおける次の疾患の有無（急性冠症候群、脳卒中、心不全、末梢血管疾患、肝疾患、脂質異常症、糖尿病、高血圧、不整脈、痛風）、ベースラインにおける次の医薬品の処方の有無（抗血小板薬、抗凝固薬、コルヒチン）

■ 結果を踏まえた考察

- アロプリノール群と比較して、フェブキソスタット群及びトピロキソスタット群で心血管系イベント発現が増加する傾向は認められなかった。
- 本調査は悉皆性が高いNDBを用いていることから、一般化可能性はあると考えられるが、用いたアウトカム定義については、類似のアウトカム定義や臨床的観点を踏まえて設定しているもののバリデーションされていないこと、調整できていない因子が結果に影響を及ぼしている可能性が否定できないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。

- ¹ Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-1548.
- ² White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-1210. doi:10.1056/NEJMoa1710895
- ³ The U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications: FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric(febugostat). <https://www.fda.gov/media/120418/download>. (Accessed 2021/2/18).
- ⁴ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 使用上の注意の改訂指示通知(医薬品). 調査結果報告書(令和元年6月20日) <https://www.pmda.go.jp/files/000230390.pdf>. (Accessed 2021/2/18)
- ⁵ 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
- ⁶ 日本痛風・核酸代謝学会. 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」
- ⁷ 以下の①～③のいずれかに該当することをアウトカム発現とする。
 - ① 急性冠症候群に関連する傷病名での入院日を含めて、それ以降 30 日間に、経皮的冠動脈インターベンション・冠動脈バイパス手術・大動脈バルーンパンピング・経皮的心肺補助法・血栓溶解療法のうち最低一つの実施がある。
 - ② 脳梗塞に関する傷病名での入院日を含めて、それ以降 30 日間に、コンピュータ断層撮影・磁気共鳴コンピュータ断層撮影・磁気共鳴血管画像撮影のうち最低一つの実施、かつ、次に記載する脳梗塞の治療が実施されている。(脳梗塞の治療：脳保護薬・抗血小板薬(注射)・抗凝固薬(注射)・血栓溶解薬・抗浮腫薬・開頭術・血栓回収療法)
 - ③ 脳出血に関する傷病名での入院日を含めて、それ以降 30 日間に、コンピュータ断層撮影・磁気共鳴コンピュータ断層撮影・磁気共鳴血管画像撮影のうち最低一つの実施、かつ、次に記載する脳出血の治療が実施されている。(脳出血の治療：抗浮腫薬・降圧剤(注射)・血腫除去術)
- ⁸ MacIsaac RL, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2016;67:535-40.
- ⁹ Weisman A, et al. Association between allopurinol and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetes: A retrospective, population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1322-1329.