

フェブキソ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. 背景

- 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。
- 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]）。</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
<p>重要な基本的注意 （新設）</p> <p>その他の注意 （新設）</p>	<p>重要な基本的注意</p> <p><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></p> <p>その他の注意</p> <p><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></p>

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ostat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ostat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ostat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ostat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】 394 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</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]) 。