

フェブリク錠 10 mg/20 mg/40 mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は帝人ファーマ株式会社
にあります。当該製品を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

帝人ファーマ株式会社

フェブリク錠 10 mg/20 mg/40 mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	フェブリク錠10mg、 フェブリク錠20mg、 フェブリク錠40mg	有効成分	フェブキシostat
製造販売業者	帝人ファーマ株式会社	薬効分類	873949
提出年月		平成29年2月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
肝機能障害	3	腎機能障害	6	腎機能障害患者における安全性	12
		血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）	7		
過敏症	4	心血管系の事象	8		
		甲状腺機能に関する事象	9		
痛風関節炎 （痛風・高尿酸血症適応）	5	横紋筋融解症	11	肝機能障害患者における安全性	13
		1.2. 有効性に関する検討事項			
① 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）					15
② 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動		16
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査 （がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		16
特定使用成績調査（長期使用） （痛風・高尿酸血症適応）		16
使用成績調査 （がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
特定使用成績調査（長期使用） （痛風・高尿酸血症適応）		19
使用成績調査 （がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		19

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
通常のリスク最小化活動		20
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査 （がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		20
医療関係者向け資料（がん化学療法に伴う高尿酸血症 フェブリク錠投与ガイド:FET139）の作成と提供 （がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		20

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号

氏名：帝人ファーマ株式会社

代表取締役社長 宇野 洋 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2011 年 1 月 21 日	薬効分類	873949
再審査期間	1. 痛風、高尿酸血症 8 年（2011 年 1 月 21 日~2019 年 1 月 20 日） 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症 4 年（2016 年 5 月 23 日~2020 年 5 月 22 日）	承認番号	① 22300AMX00419000 ② 22300AMX00421000 ③ 22300AMX00420000
国際誕生日	2008 年 4 月 21 日		
販売名	① フェブリク錠 10 mg ② フェブリク錠 20 mg ③ フェブリク錠 40 mg		
有効成分	フェブキソスタット		
含量及び剤型	① 1 錠中 フェブキソスタットを 10 mg 含有する。 ② 1 錠中 フェブキソスタットを 20 mg 含有する。 ③ 1 錠中 フェブキソスタットを 40 mg 含有する。		
用法及び用量	1. 痛風、高尿酸血症 通常、成人にはフェブキソスタットとして 1 日 10mg 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 40mg 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 60mg とする。 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症 通常、成人にはフェブキソスタットとして 60mg を 1 日 1 回経口投与する。		
効能又は効果	1. 痛風、高尿酸血症 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		

備考	再審査期間中 2016年5月23日に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に対する適応追加の承認を取得した。
----	--

変更の履歴
前回提出日： <u>平成28年11月15日</u>
変更内容の概要： 1. <u>追加の医薬品安全性監視活動に記載されている使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症）の観察期間及び実施計画の根拠を変更</u> 2. 「 <u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧</u> 」及び「 <u>5.3 リスク最小化計画の一覧</u> 」実施状況を変更
変更理由： 1. <u>観察期間の再考のため</u> 2. <u>実施状況の更新のため</u>

安全性検討事項、有効性に関する検討事項、医薬品安全性監視計画及びリスク最小化活動の内容が、痛風、高尿酸血症及びがん化学療法に伴う高尿酸血症のいずれか一方のみの対象となる場合は、対象となる効能・効果を記載した。対象となる効能・効果に関する記載がない場合は、両効能・効果が対象である。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、肝機能障害に関連する因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）が多数集積されている。個々の症例における併用被疑薬の有無、背景疾患や合併症による影響の有無、有害事象の発現と本剤の服薬・休薬の関連等の背景情報等を考慮すると、本剤との関連性が示唆されると考えた。加えて、国内の臨床試験において、肝機能障害に関連する因果関係が否定できない有害事象が認められ、海外の臨床試験及び製造販売後でも肝機能障害に関連する有害事象の報告がある。したがって、本剤との関連性が示唆され、特定されたリスクと考えた。</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「肝機能異常」12例、「肝障害」8例、「薬物性肝障害」死亡1例を含む10例、「肝機能検査値異常」4例、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」3例等の重篤な症例が収集されている。海外の臨床試験及び製造販売後においても肝機能障害に関連する重篤な症例が報告されている。また、国内の臨床試験では、肝機能障害に関連する因果関係が否定できない有害事象として、重篤なものはないが、治験中止に至った例がある。</p> <p>上記のとおり、国内の製造販売後の非重篤を含めた発現状況等から本剤との関連性が示唆されるとともに、重篤な症例や重大な転帰となる症例が収集されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

	<p>【選択理由】 製造販売後における肝機能障害の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に「肝機能障害のある患者」、「重大な副作用」の項に肝機能障害を記載するとともに、定期的な血液検査等を注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>【選択理由】 肝機能障害の発現状況等に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、過敏症に関連する因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）が多数集積されている。個々の症例における併用被疑薬の有無、背景疾患や合併症による影響の有無、有害事象の発現と本剤の服薬・休薬の関連等の背景情報等を考慮し、本剤との関連性が示唆されると考えた。加えて、国内の臨床試験において、過敏症に関連する因果関係が否定できない有害事象が認められ、海外の臨床試験及び製造販売後でも過敏症に関連する有害事象の報告がある。したがって、本剤との関連性が示唆され、特定されたリスクと考えた。</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「薬疹」4例、「発疹」6例等の重篤な症例が収集されている。海外の製造販売後においても過敏症に関連する重篤な症例が報告され、国内の臨床試験でも過敏症に関連する因果関係が否定できない有害事象として重篤な症例はないが、治験中止に至った症例がある。</p> <p>上記のとおり、国内の製造販売後の非重篤を含めた発現状況等から本剤との関連性が示唆されるとともに、重篤な症例や重大な転帰となる症例が収集されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

	<p>3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における過敏症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して、本剤投与中は患者の状態を十分に観察する等、注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>【選択理由】 過敏症の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>痛風関節炎（痛風・高尿酸血症適応）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は尿酸降下薬であり、尿酸降下薬による治療初期には、血清尿酸値の急激な低下により、痛風関節炎（痛風発作）が誘発されることは一般的に知られている（高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編集）。国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）として「痛風関節炎」、「痛風」が多数集積されている。また、国内の痛風あるいは高尿酸血症患者対象の臨床試験において、痛風関節炎に関連する因果関係が否定できない有害事象が認められ、海外の製造販売後でも痛風関節炎に関連する有害事象の報告がある。以上のことから、本剤との関連性が示唆され、特定されたリスクと考えた。</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「痛風関節炎」1例、「痛風」3例の重篤な症例が収集されている。</p> <p>上記のとおり、背景疾患との関連や国内の製造販売後の非重篤を含めた発現状況等から本剤との関連性が示唆されるとともに、重篤な症例が収集されていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。</p> <p>一方、がん化学療法に伴う高尿酸血症適応患者は、尿酸塩結晶を有していない可能性が高いため、急激に血清尿酸値を低下させても痛風関節炎を発症する恐れは低く、重要なリスクとはならないと考える。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における痛風関節炎の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動はない。 <p>【選択理由】 尿酸降下薬を初めて使用する場合及び、投与前や投与中に痛風関節炎（痛風発作）が認められた場合の投与方法に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>	
<p>腎機能障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、腎機能障害に関連する因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）が多数集積されている。国内の臨床試験において、腎機能障害関連の因果関係が否定できない有害事象が認められ、海外の臨床試験及び製造販売後でも腎機能障害に関連する有害事象の報告がある。一方、痛風・高尿酸血症患者は、腎機能が低下していることが多く背景疾患との関連性が考えられるなど、個々の症例の解析を併せて考慮すると、本剤との因果関係は十分に示されておらず、潜在的なリスクと考えた。</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「急性腎不全」11例、「腎機能障害」10例、「腎不全」4例、「血中クレアチニン増加」5例、「血中尿素窒素増加」4例、「慢性腎不全」死亡1例を含む3例等の重篤な症例が集積されている。海外の臨床試験及び製造販売後においても腎機能障害に関連する重篤な有害事象が報告されている。</p> <p>上記のとおり、国内の製造販売後の非重篤を含めた症例の集積はあるものの、背景疾患との関連が考えられるなど本剤との因果関係は十分に示されていない一方、重篤な症例や重大な転帰となった症例が収集されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<p>1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）</p> <p>2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</p> <p>3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における腎機能障害の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に「重度の腎機能障害のある患者」、「その他の副作用」の項に腎機能関連事象を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 腎機能障害関連事象の発現状況等に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）に関連する因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）が集積されている。海外の製造販売後でも血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）に関連する因果関係が否定できない有害事象の報告がある。ただし、個々の症例における解析では、併用被疑薬の有無、背景疾患や合併症による影響の有無、有害事象の発現と本剤の服薬・休薬の関連等の背景情報等他の要因の関連が考えられたことから、本剤との因果関係は十分に示されておらず、潜在的なリスクと考えた。</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「血小板減少症又は血小板数減少」12例、「白血球減少症又は白血球数減少」9例等の重篤な症例が収集されている。海外の臨床試験及び製造販売後においても血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）に関連する重篤な症例が報告されている。</p> <p>上記のとおり、個々の症例における背景情報等を考慮すると、国内外の製造販売後の非重篤を含めた症例は報告されているものの本剤との因果関係は十分に示されていない一方、重篤な症例が収集されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <hr/> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常 of 医薬品安全性監視活動

	<p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>【選択理由】 製造販売後における血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に「血小板数減少」「白血球数減少」を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）関連事象の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心血管系の事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、心血管系に関連する因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）が集積されているが、痛風・高尿酸血症患者には心血管系リスクを有する患者が多く、背景疾患との関連性が考えられるなど、本剤との因果関係は十分に示されていない。また、海外で実施された臨床試験で心血管系イベントが増加したとの報告事例はあるものの因果関係は明らかとなっていない。上記のとおり、背景疾患との関連性が考えられるなど、個々の症例の解析を併せて考慮すると、本剤との因果関係は十分に示されておらず、潜在的なリスクと考えた。</p> <p>国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「脳梗塞」死亡1例を含む4例、「心不全」死亡1例を含む2例、「心筋梗塞」死亡1例、「心室性不整脈」死亡1例、「心突然死」1例等の重篤な症例が収集されており、背景情報が少ないながら死亡に至った例も報告されている。海外の臨床試験及び製造販売後においても心血管系の事象に関連する重篤な症例が報告されている。なお、海外では心血管系リスクの高い痛風患者を対象に、本剤の心血管系に対する安全性を評価する製造販売後臨床試験を実施中である。</p> <p>上記のとおり、国内の製造販売後の非重篤を含めた発現状況の集積はあるものの、背景疾患との関連性が考えられるなど本剤との因果関係は十分に示されていない一方、重篤な</p>

	<p>症例や重大な転帰となった症例が収集されていることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>【選択理由】</p> <p>海外における本剤の製造販売後の安全性データや、海外で実施中である本剤の心血管系リスクを評価するための製造販売後臨床試験の成績との比較を交え、日本人におけるリスクについて、製造販売後における心血管系事象の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に心血管系の関連検査値異常、徴候を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>心血管系事象の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>甲状腺機能に関する事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラットを用いた反復投与毒性試験の高用量投与において、甲状腺ホルモンの減少、甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞上皮過形成が認められている。加えて、国内の臨床試験では、遊離型 T3 及び遊離型 T4 の減少はみられていないものの、プラセボ群及びアロプリノール群と比較して本剤群における血中 TSH 増加の発現割合が高かった。海外の臨床試験及び製造販売後でも甲状腺機能に関する有害事象の報告がある。一方、国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において、因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）として、「血中甲状腺刺激ホルモン異常」等が集積されているが、個々の症例における併用被疑薬の有無、背景疾患や合併症による影響の有無、有害事象の発現と本剤の服薬・休薬の関連等の背景情報等を考慮すると、本剤との関連は十分に示されて</p>

いないと考えた。また、非臨床試験で認められた変化は、ラットの生物学的特性（ラットの甲状腺ホルモンは代謝分解を受けやすく半減期が短い、ラットは甲状腺ホルモンの変動に対応した甲状腺刺激ホルモンの持続的な増加により甲状腺の肥大及び過形成が誘発されやすい動物種）が寄与したラット特有の変化と考えられている。イヌを用いた反復投与毒性試験では、これらの甲状腺の変化は認められていない。これらのことから、ヒトで甲状腺への影響が生じる可能性は極めて低いと推定している。以上のことから、本剤との因果関係は十分に示されておらず、潜在的なリスクと考えた。

国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）の因果関係が否定できない有害事象では、「血中甲状腺刺激ホルモン異常」1例の重篤な症例がある。

上記のとおり、非臨床試験での変化は種差がある変化であると考えられるとともに、国内の製造販売後の非重篤を含めた発現状況からは、本剤との因果関係は十分に示されていないものの、非臨床試験で認められた変化が発現した場合は重大な転帰となる可能性が考えられることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）
 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）
 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

【選択理由】

製造販売後における甲状腺機能に関する有害事象の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。

【選択理由】

甲状腺機能関連事象の発現状況等に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

横紋筋融解症

重要な潜在的リスクとした理由：

国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）において因果関係が否定できない有害事象（非重篤を含む）として「横紋筋融解症」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が集積されている。ただし、個々の症例における解析では、併用被疑薬の有無、背景疾患や合併症による影響の有無、有害事象の発現と本剤の服薬・休薬の関連等の背景情報等他の要因の関連が考えられた。国内の臨床試験における「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」や、海外での製造販売後における“Rhabdomyolysis”（横紋筋融解症）等の報告例はあるものの、本剤との因果関係は十分に示されておらず、潜在的なリスクと考えた。

国内の製造販売後（2011年1月21日～2015年4月20日）では、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「横紋筋融解症」5例、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」1例等が集積されており、海外の製造販売後においても横紋筋融解症に関する重篤な発症例が報告されている。また、一般に横紋筋融解症は多臓器不全などを併発する、あるいは重篤な障害が残る場合があるなど重大な転帰となる可能性があることが知られている。

上記のとおり、個々の症例における背景情報等を考慮すると、国内の製造販売後の非重篤を含めた報告はあるものの本剤との因果関係は十分に示されていない一方、重篤な症例や発症した場合に重大な転帰となる可能性があることから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）
 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）
 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

【選択理由】

製造販売後における横紋筋融解症の発現頻度及び好発時期等の発現状況をより詳細に把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用」の項に横紋筋融解症関連検査値異常、症状を記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

	<p>発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症関連検査値異常／症状の発現状況に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>腎機能障害患者における安全性</p>	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>痛風・高尿酸血症適応対象の開発時に国内で実施した痛風患者を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験及び長期投与試験において、本剤が投与された被験者を腎機能別に分類すると、正常（$eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）、軽度低下（$60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）、中等度低下（$30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）、重度低下患者（$eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）で、それぞれ109例、588例、233例、3例であった。また、がん化学療法に伴う高尿酸血症適応対象として国内で実施した臨床試験において本剤が投与された被験者を腎機能別に分類すると、正常（$eGFR \geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）、軽度低下（$60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）、中等度低下（$30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）で、それぞれ8例、30例、11例であり、$eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$の重度腎機能低下患者は除外されていた。上記のとおり重度腎機能低下患者における検討例数が極めて少ないことから、添付文書では重度の腎機能障害のある患者は慎重投与として注意喚起している。国内の製造販売後において、痛風・高尿酸血症適応対象の特定使用成績調査を実施するなど、腎機能障害患者での安全性情報を収集しているが、現時点（2011年1月21日～2015年4月20日）において、本剤を腎機能障害患者に投与した場合の安全性情報は十分に得られていない。</p> <p>一方、本剤は実地医療で腎機能障害患者への使用が想定される。また、本剤の重要な潜在的风险として腎機能障害が挙げられていることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における腎機能障害患者における安全性情報を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に「重度の腎機能障害のある患者」を記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>発現状況を継続的に監視し、何らかの懸念が認められた場合は、必要に応じて注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>重度腎機能障害患者での情報が限られ慎重に投与する必要がある旨の情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
--	---

肝機能障害患者における安全性

	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>痛風・高尿酸血症適応対象の開発時に国内で実施した痛風患者を含む高尿酸血症患者を対象とした無作為化並行群間比較試験及び長期投与試験において、本剤が投与された肝機能障害患者（ALT 又は AST のいずれかが基準値上限を超えた患者）は 253 例であり、AST 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者は除外した。また、がん化学療法に伴う高尿酸血症適応対象の臨床試験において、本剤が投与された肝機能障害患者（AST 又は ALT のいずれかが基準値上限を超えた患者）は 8 例であり、AST、ALT のいずれかが基準値上限の 3 倍を超える患者は除外した。上記のとおり肝機能低下患者における安全性情報は限定されていることから、添付文書では肝機能障害のある患者は慎重投与として注意喚起している。国内の製造販売後において、痛風・高尿酸血症適応対象の特定使用成績調査を実施するなど、肝機能障害患者での安全性情報を収集しているが、現時点（2011 年 1 月 21 日～2015 年 4 月 20 日）において、本剤を肝機能障害患者に投与した場合の安全性情報は十分に得られていない。</p> <p>一方、本剤は実地医療で肝機能障害患者への使用が想定される。また、本剤の重要な特定されたリスクとして肝機能障害が挙げられていることから、重要な不足情報とした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 2. 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 3. 市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害患者における安全性情報を詳細に把握するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」の項に「肝機能障害のある患者」を記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 市販直後調査からの情報提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）

【選択理由】

肝機能障害患者での情報が限られ慎重に投与する必要がある旨の情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

①特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）	
②使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における、①長期使用時の有効性（痛風・高尿酸血症適応） ②がん化学療法に伴う高尿酸血症適応時の有効性について検討するため
	有効性に関する調査・試験の名称： ①特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） ②使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： ①本剤長期使用時の有効性及び安全性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。 ②有効性及び安全性の検討を目的とし、使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	実施期間：がん化学療法に伴う高尿酸血症適応承認時より6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後2ヵ月以内
特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）	
	<p>【安全性検討事項】 肝機能障害、過敏症、痛風関節炎、腎機能障害、血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）、心血管系の事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症、腎機能障害患者における安全性、肝機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】 痛風、高尿酸血症患者に対し、フェブリク錠の長期使用時の有効性及び安全性について使用実態下における調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を行う。</p> <p>【実施計画】 実施期間：2012年4月23日～2018年6月30日（約6年間）（登録期間は、契約締結日から1年間。登録期限は2013年12月31日。） 目標症例数：安全性評価対象例数として3,000例 実施方法：プロスペクティブな中央登録方式にて実施する。観察期間は、原則として本剤投与開始後156週（約3年）以上とする。 調査項目：患者背景、観察期間の情報、本剤の投与状況、前治療薬剤、併用薬剤、併用療法（非薬物）、臨床検査値（血清尿酸値を含む）、痛風関節炎の評価、有害事象、心血管イベント</p> <p>【実施計画の根拠】 ・長期処方が予想される薬剤であることから、本調査において本剤使用実態下における有効性、安全性及びその他の適正使用情報について検討を行うこととした。 ・米国及び欧州において心血管アウトカム試験を実施しており、いずれも心血管系リスクを有する患者を対象とした、本剤群とアロプリノール群の並行群間比較試験で、観察期間はそれぞれ最大5年及び平均3年である。これら2試験の本剤群と相互に参照が可能となるよう、観察期間156週（約3年）と設定した。また0.1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出することも考慮に入れ、調査症例数は3,000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及び根拠】 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p>

	<p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項において、発現時期やリスク要因等が明確になった場合には、添付文書、医療関係者向け資材の改訂要否の検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>肝機能障害、過敏症、腎機能障害、血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）、心血管系の事象、甲状腺機能に関する事象、横紋筋融解症、腎機能障害患者における安全性、肝機能障害患者における安全性</p> <p>【目的】</p> <p>がん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、本剤の有効性及び安全性について使用実態下における調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を行う。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：2017年6月～2019年10月（2年4ヵ月間）</p> <p>目標症例数：安全性評価対象例数として300例</p> <p>実施方法：プロスペクティブな中央登録方式</p> <p>観察期間：</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 本剤を併用する化学療法（レジメン）のコースごとに観察期間を設定する。 ② <u>観察開始日は、本剤投与開始日とする。ただし、化学療法の開始日より2日以上前から本剤が投与されている場合は、化学療法の開始日より2日前を観察開始日とする。</u> ③ <u>最終観察日は「本剤投与終了日より7日以上経過した最初の診察日」とする。ただし、化学療法開始日より6週間（42日間）を経過しても診察がない場合は、その時点で観察終了とする。なお、6週間経過した時点で、本剤及び化学療法が継続している場合、観察期間は適宜延長可とする。</u> ④ <u>上記の観察期間内に、次コースの化学療法が開始された場合には、次コースの化学療法の開始の前日までを当該コースの観察期間とする。ただし、当該コースから次コースへ本剤が継続して投与される場合は、次コースの観察開始日は②に準じ化学療法開始日より2日前とし、当該コースの観察期間はその前日までとする。</u> <p>調査項目：患者背景、観察期間、本剤の投与状況、前治療薬剤、併用薬剤、併用療法（非薬物）、臨床検査値（血清尿酸値を含む）、腫瘍崩壊症候群発現状況、有害事象</p>

【実施計画の根拠】

- ・ 1%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出する例数として、調査予定症例数を300例と設定した。
- ・ 観察期間は、本剤投与終了後に血中濃度や薬理作用が十分に低下する時間を考慮し、7日程度のフォローアップ期間が妥当と考えられたことから、本剤投与終了後7日以降の最初の診察日までとした。(標準的には、本剤の投与期間は化学療法開始後5日間であるので、観察期間は化学療法開始後12日以上となる。)
観察期間の最大は、化学療法の1コースの投薬期間が、概ね2週間(14日間)以内であり、その後に診察が見込まれる十分な期間として4週間(28日間)を確保して、化学療法開始後6週間(42日間)とした。

【節目となる予定の時期及び根拠】

安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・ 安全性検討事項において、発現時期やリスク要因等が明確になった場合には、添付文書、医療関係者向け資料の改訂要否の検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・ 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化計画の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照
使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	実施期間：がん化学療法に伴う高尿酸血症適応承認時より 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療関係者向け資材（がん化学療法に伴う高尿酸血症フェブrik錠投与ガイド：FET139）の作成と提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	<p>【目的】 がん化学療法に伴う高尿酸血症適応の取得に伴い、痛風・高尿酸血症適応時と異なる用法・用量を設定することとなる。両適応での用法・用量と用法・用量に関する使用上の注意の差異を含め、本剤が禁忌となる内容や用法・用量、使用上の注意等がん化学療法に伴う高尿酸血症適応における適正な使用法に関する情報を医療関係者（医師又は薬剤師）に理解させる。</p> <p>【具体的な方法】 両適応での用法・用量と用法・用量に関する使用上の注意の差異、本剤が禁忌となる内容やがん化学療法に伴う高尿酸血症適応での用法・用量、使用上の注意等の理解を促す適正使用に関する資材（がん化学療法に伴う高尿酸血症フェブrik錠投与ガイド：FET139）を MR が医療関係者（医師又は薬剤師）へ提供する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択され可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時の報告状況及び重大な事象に関する報告があった場合に、資材の改訂等を含めた措置を検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
市販直後調査 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)	該当せず	がん化学療法に伴う高尿酸血症適応承認時より6ヵ月後	平成28年11月22日終了	作成済(平成29年1月20日提出)
特定使用成績調査 (長期使用) (痛風・高尿酸血症適応)	3,000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
使用成績調査 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)	300例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	2017年6月調査開始予定	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査 (長期使用) (痛風・高尿酸血症適応)	3,000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
使用成績調査 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)	300例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	2017年6月調査開始予定	・安全性定期報告時 ・再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)	がん化学療法に伴う高尿酸血症適応承認時より6ヵ月後	終了
医療関係者向け資材(がん化学療法に伴う高尿酸血症フェブリク錠投与ガイド:FET139)の作成と提供 (がん化学療法に伴う高尿酸血症適応)	安全性定期報告時	実施中