

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。当該情報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rik錠 10mg/ 20mg/ 40mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	フェブrik錠10mg フェブrik錠20mg フェブrik錠40mg	有効成分	フェブキソスタット
製造販売業者	帝人ファーマ株式会社	薬効分類	873949
提出年月日		令和5年11月17日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
肝機能障害	腎機能障害	腎機能障害患者における安全性
過敏症	血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）	肝機能障害患者における安全性
痛風関節炎 （痛風・高尿酸血症適応）	心血管系の事象	
	甲状腺機能に関する事象	
	横紋筋融解症	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓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
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
市販直後調査（小児） （痛風・高尿酸血症適応）
特定使用成績調査（小児） （痛風・高尿酸血症適応）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
通常のリスク最小化活動
電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動
市販直後調査（小児） （痛風・高尿酸血症適応）

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：帝人ファーマ株式会社

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 2011年1月21日～2021年1月20日(成人) 2023年6月26日～2027年6月25日(小児) 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症 2016年5月23日～2021年1月20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		
含量及び剤形	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 成人 通常、成人にはフェブキソスタットとして1日 10 mg 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 40 mg 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 60 mg とする。 小児 通常、小児には体重に応じてフェブキソスタットとして下記の投与量を 1日 1回経口投与する。 体重 40 kg 未満：通常、1日 5mg 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 20 mg 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 30 mg とする。		

	<p>体重 40 kg 以上：通常、1 日 10 mg 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 40 mg 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 60 mg とする。</p> <p>2. がん化学療法に伴う高尿酸血症</p> <p>通常、成人にはフェブキソスタットとして 60 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p>
効能又は効果	<p>1. 痛風、高尿酸血症</p> <p>2. がん化学療法に伴う高尿酸血症</p>
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	<p>〈承認および承認事項一部変更承認〉</p> <p>[成人]</p> <p>2011 年 1 月 21 日に「痛風・高尿酸血症」に対する製造販売承認取得（再審査期間終了）。</p> <p>2016 年 5 月 23 日に「がん化学療法に伴う高尿酸血症」に対する効能・効果追加（再審査期間終了）。</p> <p>[小児]</p> <p>2023 年 6 月 26 日に「痛風・高尿酸血症」に対する用法及び用量追加。</p>

変更の履歴

前回提出日：令和5年6月26日

変更内容の概要：

- ① 「添付資料」の「特定使用成績調査（小児）（痛風・高尿酸血症適応）実施計画書」の提出
- ② 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」および「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査（小児）（痛風・高尿酸血症適応）」の実施状況を「実施中」に変更

変更理由：

- ① 調査開始予定前の提出のため
- ② 市販直後調査（小児）（痛風・高尿酸血症適応）を開始したため

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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）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として、「肝機能異常」26例、「薬物性肝障害」16例、「肝障害」16例、「肝機能検査異常」8例、「AST増加」6例、「ALT増加」5例等の重篤な症例が収集されている。また、国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における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の発現割合は、重篤が0.06%（2/3,245例）、非重篤が4.10%（133/3,245例）であった。重篤な事象は、「AST増加」、「ALT増加」、「γ-GTP増加」が各0.06%（2/3,245例）であった。</p> <p>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、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、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。小児に対しても、上記事象が発現する可能性が否定できないことから、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（小児の痛風、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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項に記載するとともに、

	<p>定期的な血液検査等を注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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>
<p>過敏症</p>	
	<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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）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として、「発疹」13例、「薬疹」9例等の重篤な症例が収集されている。また、国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における過敏症に関連する因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、重篤が0.06%（2/3,245例）、非重篤が0.86%（28/3,245例）であった。重篤な事象は、「血管浮腫」、「発疹」が各0.03%（1/3,245例）であった。</p> <p>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、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。小児に対しても、上記事象が発現する可能性が否定できないことから、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（小児の痛風、高尿酸血症適応） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における過敏症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、電子添文の「11.1 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。

	<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3版 日本痛風・尿酸核酸学会ガイドライン改訂委員会編集）。</p> <p>国内の製造販売後（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）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として、「痛風」4例、「痛風性関節炎」3例の重篤な症例が収集されている。国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における痛風関節炎に関する副作用（因果関係が否定できない有害事象）の発現割合は、重篤が0.06%（2/3,245例）、非重篤が1.91%（62/3,245例）であった。重篤な事象は、「痛風関節炎」、「痛風」が各0.03%（1/3,245例）であった。</p> <p>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。</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。小児に対しても、上記事象が発現する可能性が否定できないことから、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（小児の痛風、高尿酸血症適応） <p>【選択理由】 製造販売後における痛風関節炎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、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、 「8. 重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）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として、「腎機能障害」18例、「急性腎障害」14例、「血中クレアチニン増加」8例、「腎不全」5例、「血中尿素増加」5例、「慢性腎臓病」5例、「血尿」（転帰死亡）1例の重篤な症例が収集されている。国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における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の発現割合は、重篤が0.34%（11/3,245例）、非重篤が3.30%（107/3,245例）であった。重篤な事象は、「腎機能障害」0.09%（3/3,245例）、「腎不全」、「慢性腎臓病」、「血中クレアチニン増加」、「血中尿素増加」が各0.06%（2/3,245例）であった。</p> <p>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。</p> <p>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いない。</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、いずれの症例も交絡する要因や情報不足によって本剤との関連性は明確ではない一方、重篤な症例や重大な転帰となった症例が収集されており、小児においても同様に懸念されることから、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（小児の痛風、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、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 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>【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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）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として、「血小板減少症又は血小板数減少」22例、「白血球減少症または白血球数減少」11例の重篤な症例が収集されている。国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における血液障害（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発現割合は、非重篤が0.18%（6/3,245例）であり、重篤な事象は収集されていない。</p> <p>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。</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おり、小児においても同様に懸念されることから、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 ・ 追加 of 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（小児の痛風、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、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・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>【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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）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として、「脳梗塞」7例（転帰死亡2例を含む）、「心不全」7例（転帰死亡3例を含む）、「心突然死」3例、「急性心筋梗塞」3例（転帰死亡1例を含む）等が収集されているが、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。</p> <p>また、一部の海外臨床試験の結果や国内の匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）の結果からも、本剤の心血管系の事象に関するリスクは明確ではない。一方、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おり、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。小児においても同様に懸念されることから、重要な潜在的リスクとして設定した。</p> <p>海外で実施された臨床試験における心血管系の事象に関する結果は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・米国、カナダ及びメキシコで実施された心血管疾患を有する成人の痛風患者を対象とした製造販売後臨床試験（CARES 試験*1）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の発現割合）について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 10.8%（335/3,098 例）、10.4%（321/3,092 例）であり、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（ハザード比 [97%信頼区間]：1.03 [0.87, 1.23]）。また、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）

でありフェブキシ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)）。非致死性心筋梗塞、不安性狭心症に対する緊急血行再建術、非致死性脳卒中の発現割合は両群で同様であった。また、全死亡の発現割合についても、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]）。

- 英国、デンマーク及びスウェーデンで実施された心血管リスク因子を有する成人の痛風患者を対象とした製造販売後臨床試験（FAST 試験^{*2}）において、On-treatment 解析における主要評価項目（非致死性心筋梗塞又はバイオマーカー陽性の急性冠症候群による入院、非致死性脳卒中、又は心血管イベントによる死亡の複合エンドポイント）の発現については、フェブキシスタット群 172 例 (1.72/100 人・年)、アロプリノール群 241 例 (2.05/100 人・年) であり、アロプリノール群に対するフェブキシスタット群の非劣性が検証された（調整ハザード比 [95%信頼区間] : 0.85 [0.70, 1.03]、 $p < 0.0001$ ）。Intention-to-treatment 解析において、フェブキシスタット群における死亡の発現割合は 7.2% (222/3,063 例)、アロプリノール群における死亡の発現割合は 8.6% (263/3,065 例) であった。従って、フェブキシスタットの長期使用はアロプリノールと比較して死亡又は重篤な有害事象のリスク増加と関連が認められなかった。

なお、CARES 試験の結果の評価においては、下記のとおり、一定の限界が考えられる。また、フェブキシスタット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^{*3~5}されている。

- CARES 試験の結果はアロプリノール群との相対的なリスク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^{*6} 及び全死亡を低減するとの報告^{*7} もあることを考慮すると、フェブキシスタット自体が心血管死のリスクを高めるとは必ずしも解釈できないこと。
- 一般的に、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^{*8} があり、アジア民族の組み入れが 3%であった CARES 試験でのアロプリノールとフェブキシスタット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。

国内における心血管系の事象に関する検討結果は以下のとおりである。

- 国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例 3,245 例における心血管系の事象に関連する因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、重篤が 0.52% (17/3,245 例)、非重篤が 1.08% (35/3,245 例) であった。重篤な事象は、「脳梗塞」（転帰死亡 1 例を含む）が 0.12% (4/3,245 例)、「完全房室ブロック」、「急性心筋梗塞」、「心不全」（転帰死亡 1 例を含む）が各 0.06% (2/3,245 例) であった。また、本調査において CARES 試験登録患者と類似の背景

を持つ痛風患者集団は 71 例であり、心血管イベント、心血管死及び全死亡（いずれも因果関係が否定されたものも含む）の発現割合は、それぞれ 11.3%（8/71 例）、1.4%（1/71 例）及び 4.2%（3/71 例）であった。なお、高尿酸血症患者を含めた集団は 723 例であり、心血管イベント、心血管死及び全死亡（いずれも因果関係が否定されたものも含む）の発現割合は 9.5%（69/723 例）、1.4%（10/723 例）及び 3.5%（25/723 例）であった。なお、本調査では、脳・心血管死は詳細不明の死亡例を含めると 1.08%（35/3,245 例）（因果関係が否定されたものも含む）であり、これは調査開始前に想定したとおりの結果であった。

- ・国内の NDB を用いて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を評価した結果、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（急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血）発現率はそれぞれ 0.013/人・年、0.011/人・年であり、アロプリノール群の発現率 0.012/人・年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（調整ハザード比 [95%信頼区間]：フェブキソスタット群 0.97 [0.95, 0.98]、トピロキソスタット群 0.84 [0.78, 0.90]）*9。

【参考文献】

- *1 : White WB, et al.: N Engl J Med. 2018; 378 (13): 1200-10.
- *2 : Mackenzie IS, et al.: Lancet. 2020; 396(10264): 1745-57.
- *3 : Zhang M, et al.: Circulation. 2018; 138: 1116-26.
- *4 : Foody J, et al.: Am Health Drug Benefits. 2017; 10: 393-401.
- *5 : Chen CH, et al.: Clin Pharmacol Ther. 2019; Jan 28. doi: 10.1002/cpt.1377. 1-11.
- *6 : MacIsaac RL, et al.: Hypertension. 2016 Mar; 67(3):535-40.
- *7 : Weisman A, et al. Diabetes Obes Metab. 2019 Jun; 21(6): 1322-29.
- *8 : 久松隆史、三浦克之：日循予防誌. 2018; 53(1): 1-8.
- *9 : 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. NDB を用いた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、調査結果の概要（2021 年 3 月 1 日）。
<https://www.pmda.go.jp/files/000239435.pdf>

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（小児の痛風、高尿酸血症適応）

【選択理由】

製造販売後における心血管系事象の発現状況をより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：</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 ・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>【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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）において、因果関係が否定できない有害事象として、「血中甲状腺刺激ホルモン異常」「遊離トリヨードクロニン異常」各1例の重篤な症例が収集されている。国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における甲状腺機能に関連する因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、重篤が0.03%（1/3,245例）、非重篤が0.12%（4/3,245例）であった。重篤な事象は、「血中甲状腺刺激ホルモン異常」、「遊離トリヨードクロニン異常」が各0.03%（1/3,245例）であった。</p> <p>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。</p> <p>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</p>

	<p>れていない。ただし、小児も含め、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。</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（小児の痛風、高尿酸血症適応） <p>【選択理由】</p> <p>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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・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>【選択理由】</p> <p>甲状腺機能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>横紋筋融解症</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（2021年1月20日現在、製造販売後調査結果を含む）において因果関係が否定できない有害事象として、「横紋筋融解症」13例、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」5例、「高クレアチン血症」2例の重篤な症例が収集されている。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。国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、安全性評価対象症例3,245例における横紋筋融解症に関連する因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、非重篤が0.12%（4/3,245例）であり、重篤な事象は収集されていない。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いない。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。</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。ただし、小児も含め、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。</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（小児の痛風、高尿酸血症適応） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における横紋筋融解症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、電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・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>【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。</p> <p>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。</p> <p>小児痛風・高尿酸血症患者を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</p>

	<p>下 ($60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度低下 ($30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で、それぞれ 14 例、9 例、7 例であり、$\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の重度腎機能低下患者は除外されていた。</p> <p>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、電子添文では重度の腎機能障害患者は「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」として注意喚起している。</p> <p>国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、腎機能障害を有する患者を腎機能別に分類すると、因果関係が否定できない有害事象の発現割合は軽度低下 ($60 \leq \text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、中等度低下 ($30 \leq \text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)、重度低下患者 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) で、それぞれ 14.04% (8/57 例)、18.07% (122/675 例)、15.36% (59/384 例) であった。</p> <p>実臨床では腎機能障害患者への使用も想定され、また、本剤の重要な潜在的リスクとして腎機能障害を挙げていることから、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 of 医薬品安全性監視活動 ・追加 of 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（小児の痛風、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の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 of リスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「9.2.1 重度の腎機能障害患者」を記載して注意喚起する。 ・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>【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>
<p>肝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 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。</p>

	<p>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 又は 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。</p> <p>小児痛風・高尿酸血症患者を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 又は ALT が基準値上限の 2 倍を超える患者は除外した。</p> <p>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、電子添文では肝機能障害患者は「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」として注意喚起している。</p> <p>国内で実施した特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応）では、肝機能障害を有する患者における因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 18.76%（133/709 例）であった。</p> <p>実臨床では肝機能障害患者への使用も想定され、また、本剤の重要な特定されたリスクとして肝機能障害を挙げていることから、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（小児の痛風、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の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、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項に「9.3 肝機能障害患者」を記載して注意喚起する。 ・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>【選択理由】</p> <p>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。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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（小児）（痛風・高尿酸血症適応）	
	実施期間：承認取得から6ヵ月 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（小児）（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】 痛風を含む高尿酸血症の小児患者を対象に、本剤の使用実態下の安全性の調査を行い、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：調査開始～2026年12月 登録期間：調査開始～2025年7月 目標症例数：安全性評価対象例数として90例 実施方法：プロスペクティブな中央登録方式 観察期間：本剤投与開始日から52週間</p> <p>【実施計画の根拠】 観察期間設定の根拠： 本剤は長期に使用されることが想定され、長期の安全性情報の収集を目的とするため52週と設定した。 調査予定症例数の設定根拠： 製造販売後における小児への本剤の使用予測を考慮して、90例と設定した。 国内第Ⅱ相試験における安全性検討事項に該当する副作用（ALT増加、心電図異常、甲状腺機能亢進症）の発現割合は、いずれも3.3%（1/30例）であった。調査予定症例数を90例と設定した場合、真の確率が3.3%で発現する事象を95%の確率で少なくとも1例検出することが可能である。</p>

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時、総括報告書作成時及び再審査申請時。安全性情報に関し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。

- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績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、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更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

該当なし

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： 電子添文による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（小児）（痛風・高尿酸血症適応）	
	実施期間：承認取得から 6 ヶ月 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 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 ヶ月後	終了	作成済(平成 29 年 1 月提出)
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	終了	作成済(令和元年 5 月提出)
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	終了	作成済(令和 3 年 4 月提出)
市販直後調査 (小児)(痛風・高尿酸血症適応)	該当せず	承認取得から 6 ヶ月後	<u>実施中</u>	調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査 (小児) (痛風・高尿酸血症適応)	90 例	・安全性定期報告時 ・総括報告書作成時 ・再審査申請時	計画中	・安全性定期報告時 ・総括報告書作成時 ・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	終了	作成済 (令和元年 5 月提出)
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	終了	作成済 (令和 3 年 4 月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
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 ヶ月後	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	終了
市販直後調査 (小児) (痛風・高尿酸血症適応)	承認取得から 6 ヶ月後	<u>実施中</u>