

再審査報告書

令和4年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フェブリック錠 10 mg フェブリック錠 20 mg フェブリック錠 40 mg
有 効 成 分 名	フェブキシostat
申 請 者 名	帝人ファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	1. 痛風、高尿酸血症 2. <u>がん化学療法に伴う高尿酸血症</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	1. 通常、成人にはフェブキシostat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。 2. <u>通常、成人にはフェブキシostatとして60 mg を1日1回経口投与する。</u>
承 認 年 月 日	1. 平成23年1月21日 2. <u>平成28年5月23日（効能・効果の追加）</u>
再 審 査 期 間	1. 10年 ^{※1} 2. <u>平成28年5月23日～令和3年1月20日^{※2}</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u> ^{※3}
備 考	^{※1} 小児の用法・用量設定及び小児集団における有効性・安全性を把握することを目的とした臨床試験の実施が計画され、当該試験期間等を勘案し、平成30年9月4日付けで再審査期間が8年から10年に延長された。 ^{※2} 承認事項一部変更承認時は4年の再審査期間であったが、フェブリック錠の再審査期間が令和3年1月20日までに延長されたため、がん化学療法に伴う高尿酸血症の再審査期間も同日までに延長された。 ^{※3} 平成28年5月23日付の承認事項一部変更承認時に承認条件が付された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フェブリク錠 10 mg、同錠 20 mg 及び同錠 40 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 過敏症 痛風関節炎（痛風・高尿酸血症適応） 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期使用）（痛風・高尿酸血症適応） 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応） 	<ul style="list-style-type: none"> 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）

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
目的	使用実態下における本剤の有効性及び安全性について調査を行い、適正使用に関する情報の検出又は確認を行う。
安全性検討事項	重要な特定されたリスク：肝機能障害、過敏症 重要な潜在的リスク：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 重要な不足情報：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
有効性に関する検討事項	<ul style="list-style-type: none"> 各検査時点における血清尿酸値、血清クレアチニン値、乳酸脱水素酵素（LDH）、血清電解質（K、Ca、P）の測定値及びそれらの本剤投与前値からの変化率 観察期間中に Laboratory tumor lysis syndrome（LTLS）又は Clinical tumor lysis syndrome（CTLs）を発症した症例の割合
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん化学療法に伴う高尿酸血症に対し、本剤が投与された患者
実施期間	平成 29 年 6 月から令和 2 年 3 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 300 例

表3 使用成績調査の概要（続き）

観察期間	<p>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。</p> <p>② 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。</p> <p>③ 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。</p> <p>④ 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。</p>
実施施設数	82 施設
収集症例数	391 例
安全性解析対象症例数	389 例
有効性解析対象症例数	389 例
備考	※ がん化学療法における薬物療法の投薬期間と休薬期間の繰り返しのうち、一つの投薬期間と休薬期間の組合せを1コースとした。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 医療関係者向け資材の作成と提供の概要

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ック錠投与ガイド）の作成と提供	
目的	がん化学療法に伴う高尿酸血症と痛風・高尿酸血症では、用法及び用量が異なることから、両適応での用法及び用量と用法及び用量に関連する注意の差異を含め、本剤が禁忌となる内容や使用上の注意等、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）に理解させるため。
具体的な方法	医薬情報担当者が両適応での用法及び用量と用法及び用量に関連する注意の差異、本剤が禁忌となる内容、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リック錠投与ガイド）を医療関係者（医師又は薬剤師）へ提供する。
実施期間	平成28年5月23日より継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

本剤の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとされた副作用について、使用成績調査における副作用発現状況は表5のとおりであった。本調査の安全性解析対象症例における副作用発現割合は12.6%（49/389例）であり、承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合2.0%（1/49例）より高かった。しかしながら、国内臨床試験における対象症例数が少なく、かつ副作用発現症例が1例のみであることから、副作用発現割合の直接比較は困難と考えた。なお、本調査において最も多く発現した副作用は、低尿酸血症1.8%（7/389例）、次いで血中尿酸減少1.5%（6/389例）であり、これら13例はいずれも非重篤、かつ血清尿酸値の低下に伴う臨床所見は認められなかった。さらに、有害事象の発現割合について比較検討した結

果、本調査における有害事象発現割合は43.2%（168/389例）と承認時までの93.9%（46/49例）のほぼ半分であり、本調査において有害事象が特段増加したわけではないことも考慮すると、本調査における副作用発現割合に特段の問題はないと考えた。

以上より、安全性検討事項及び安全性検討事項以外の副作用について、現時点では新たな対応は不要と判断した。

表5 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	389	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
肝機能障害※ ¹	2 (0.5)	10 (2.6)
過敏症※ ²	0 (0)	10 (2.6)
重要な潜在的リスク	—	—
腎機能障害※ ³	3 (0.8)	3 (0.8)
血液障害（血小板数減少、白血球数減少等）※ ⁴	0 (0)	4 (1.0)
心血管系の事象※ ⁵	0 (0)	4 (1.0)
甲状腺機能に関する事象※ ⁶	0 (0)	0 (0)
横紋筋融解症※ ⁷	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J version 23.1

下記各リスクの定義において、MedDRAを省略し、器官別大分類をSOC、高位グループ語をHLGT、高位語をHLT、基本語をPT、MedDRA標準検索式をSMQ、他に分類されないをNECと略す。

※¹：SOC「肝胆道系障害」、SOC「臨床検査」のHLGT「肝胆道系検査」及びSOC「臨床検査」、HLGT「酵素検査NEC」のHLT「組織酵素検査NEC」のいずれかに該当する事象

※²：SMQ「過敏症」（広義）に該当する事象

※³：SOC「腎および尿路障害」、SOC「臨床検査」のHLGT「腎尿路系検査および尿検査」及びSOC「臨床検査」、HLGT「酵素検査NEC」のHLT「リソソーム酵素検査」のいずれかに該当する事象

※⁴：SOC「血液およびリンパ系障害」及びSOC「臨床検査」のHLGT「血液学的検査（血液型検査を含む）」のいずれかに該当する事象

※⁵：SOC「心臓障害」、SOC「臨床検査」のHLGT「心血管系検査（酵素検査を除く）」に分類される事象及びSOC「血管障害」、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、SOC「神経系障害」に分類される事象の中で特に心血管系と関連すると考えられる事象（PT心房細動、うっ血性心不全、循環虚脱、高血圧）のいずれかに該当する事象

※⁶：SOC「内分泌障害」及びSOC「臨床検査」のHLGT「内分泌検査（性ホルモン検査を含む）」のいずれかに該当する事象

※⁷：SOC「筋骨格系および結合組織障害」、SOC「臨床検査」のHLGT「筋骨格系および軟部組織検査（酵素検査を除く）」及びSOC「臨床検査」、HLGT「酵素検査NEC」のHLT「骨格筋および心筋検査」のいずれかに該当する事象

本剤の重要な不足情報について検討した結果は表6のとおりであった。腎機能障害あり又は肝機能障害ありの症例における副作用発現割合は、それぞれ機能障害のない症例と比べて大きな差はなかったことから、重要な不足情報についても新たな対応は不要と考えた。

表6 使用成績調査における重要な不足情報に関する副作用の発現状況

重要な不足情報	特定使用成績調査		
	発現症例数	対象症例数	発現割合%
腎機能障害あり※	7	55	12.7
腎機能障害なし	42	334	12.6
肝機能障害あり※	7	44	15.9
肝機能障害なし	42	345	12.2

※ 合併症が腎機能障害又は肝機能障害とされた症例

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時点の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は2例3件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は4例11件、

未知・非重篤な副作用は31例42件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時点における未知の副作用のうち、MedDRA基本語別で総数3件以上の副作用の発現状況は表7のとおりであった。未知の副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、いずれも原疾患、併用薬等本剤以外の要因が考えられる症例、情報不足により評価が困難な症例等であり、本剤との関連性が明確な症例の集積が認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数*	症例数	件数*	症例数	件数*
合計	33	53	4	11	31	42
代謝および栄養障害	16	21	1	1	15	20
低カリウム血症	3	3	0	0	3	3
低尿酸血症	7	7	0	0	7	7
腫瘍崩壊症候群	3	3	1	1	2	2
臨床検査	10	15	1	5	9	10
血中尿酸減少	6	6	0	0	6	6

MedDRA/J version 23.1

*同一症例においてPTが同一となる副作用等が複数回発現した場合の「件数」は1件として計算した。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例におけるがん化学療法コース別の本剤使用日数は表8のとおりであり、2コース目以降の症例数は少なく、その経日的な血清尿酸値測定症例はさらに少数となることから、1コース目における血清尿酸値及びその変化量の推移のみを表9に示す。本剤投与による血清尿酸値は、本剤投与開始前の 6.07 ± 2.43 mg/dLから化学療法開始日には 4.34 ± 2.49 mg/dLに低下した。また、血清尿酸値の推移は承認時までの国内第III相試験の結果（ベースライン値： 5.65 ± 1.35 mg/dL、投与6日後： 2.55 ± 1.20 mg/dL）と概ね同様であった。なお、本調査で発現したLTLS又はCTLSはすべてがん化学療法1コース目で認められており、LTLS及びCTLSの発現割合はそれぞれ2.6%（10/389例）及び1.5%（6/389例）であり、TLS発症リスク分類別の発現割合は、中間リスクが3.0%（3/100例）、高リスクが6.1%（7/114例）であった。「腫瘍崩壊症候群（TLS）診療ガイドランス」において、TLSの発現割合は、中間リスクで1~5%、高リスクで5%以上とされており、本調査における発現割合は当該診療ガイドランスから想定される範囲内であった。

以上から、本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。

表8 がん化学療法コース別の本剤使用日数

	1コース	2コース	3コース	4コース	5コース	6コース	7コース	8コース
症例数	366	74	49	38	21	13	10	8
使用日数*	14.4±11.7	21.0±10.3	20.4±8.9	23.6±27.1	20.8±7.6	21.4±8.1	22.6±7.5	75.5±142.8

* 平均値±標準偏差を示す。

表 9 1 コース目における血清尿酸値及びその変化量の推移

測定時期	症例数	血清尿酸値 ^{※1}
本剤投与開始前	381	6.07 ± 2.43
化学療法開始日	27	4.34 ± 2.49
開始 1 日後	73	3.84 ± 2.10
開始 2 日後	64	2.91 ± 1.64
開始 4 日後	52	2.61 ± 1.34
開始 7 日後	46	3.31 ± 2.59
開始 14 日後	29	3.28 ± 1.51
開始 21 日後	10	4.13 ± 1.92
開始 22 日以降 ^{※2}	63	4.00 ± 1.69

※1 平均値±標準偏差 (mg/dL) を示す。

※2 化学療法開始 22 日以降、1 症例で複数回の測定があった場合、全ての測定値を採用

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 8 件であった。その概要は表 10 のとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① カナダにおいて、Canadian Product Monograph に心不全、薬剤性過敏症症候群（DRESS）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）が追記された（平成 28 年 5 月）。 ② 米国において、重度の腎機能障害患者では投与量が 40 mg に制限された（平成 29 年 9 月）。 ③ 米国添付文書（USPI）の重篤な皮膚反応が改訂され、6.2 市販後の経験に無顆粒球症、スティーブンス・ジョンソン症候群等が追記された（平成 29 年 9 月）。 ④ 米国食品医薬品局（FDA）は、心臓関連死のリスクが高まることに関する警告を公開した（平成 29 年 11 月）。 ⑤ 台湾当局は、添付文書に TEN 及び DRESS の追記を指示した（平成 30 年 2 月）。 ⑥ 英国において、ファーマコビジランスリスク評価委員会は、欧州製品概要（SmPC）に無顆粒球症の追加を求めた（平成 30 年 2 月）。 ⑦ FDA は、他の痛風治療薬アロプリノールと比較して心血管死のリスクが高いと結論付けた（平成 31 年 3 月）。 ⑧ オーストラリアにおいて、添付文書の警告の項の「虚血性心疾患又はうっ血性心不全の患者には推奨されない」が主要心血管疾患の全患者を含むように警告が強化された（令和元年 7 月）。 ⑨ 欧州医薬品庁（EMA）の Web サイトに SmPC の改訂版（虚血性心疾患やうっ血性心不全の患者での使用は推奨しない）が掲載された（令和元年 8 月）。
------	---

表 10 措置報告及び研究報告の概要（続き）

研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① eGFR が著しく低下した患者におけるミオパチーのリスクに関する報告（平成 29 年 4 月） ② 痛風及び主要心血管疾患を併発している患者における総死亡率及び心血管事象による死亡率に関する報告（平成 30 年 1 月） ③ 過去に心血管系（CV）疾患があった本剤投与患者における CV 事象のリスクに関する報告（平成 30 年 11 月） ④ 痛風患者又は高尿酸血症患者における CV リスクに関する報告（平成 31 年 3 月） ⑤ 痛風患者の疾患の最初の 10 年における心血管転帰と全死因死亡率に関する報告（令和元年 4 月） ⑥ 高尿酸血症患者における心血管死のリスクに関する報告（令和元年 4 月） ⑦ 心血管イベントリスク増加に関する報告（令和元年 7 月） ⑧ WHO の VigiBase Pharmacovigilance database を用いた急性腎不全に関する報告（令和元年 12 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上