

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	フェブリク錠 10 mg フェブリク錠 20 mg フェブリク錠 40 mg
有効成分名	フェブキソスタット
申請者名	帝人ファーマ株式会社
承認の 効 能 ・ 効 果	1. <u>痛風、高尿酸血症</u> 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. <u>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。</u> 2. 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。
承認年月日	1. <u>平成 23 年 1 月 21 日</u> 2. 平成 28 年 5 月 23 日（効能・効果の追加）
再 審 査 期 間	1. <u>10 年</u> ^{※1} 2. 平成 28 年 5 月 23 日～令和 3 年 1 月 20 日 ^{※2}
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。 ^{※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）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フェブrik錠 10 mg、同錠 20 mg 及び同錠 40 mg（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（長期使用に関する調査）	
目的	使用実態下における本剤長期使用時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。
調査方法	中央登録方式
対象患者	痛風、高尿酸血症に対し、本剤が初めて投与された患者
実施期間	平成 24 年 4 月から平成 30 年 6 月
目標症例数	安全性解析対象症例として 3,000 例
観察期間	原則として、本剤投与開始後 156 週（約 3 年）以上
実施施設数	598 施設
収集症例数	3,530 例
安全性解析対象症例数	3,245 例
有効性解析対象症例数	3,058 例
備考	本調査は医薬品リスク管理計画策定前に開始された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

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. 特定使用成績調査

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 14.4%（468/3,245 例）、副作用発現件数は 908 件であった。承認時までの臨床試験における副作用発現割合 22.2%（228/1,027 例）を上回ることなく、また、副作用の種類に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。本調査における主な副作用（MedDRA 基本語別で 10 例以上）の発現状況は表 2 のとおりであった。

なお、本調査における男女別の副作用発現割合は男性患者が 14.4%（384/2,667 例）、女性患者が 14.5%（84/578 例）であり、男女間に差は認められなかった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数（発現割合%）	
代謝および栄養障害	105	(3.2)
糖尿病	13	(0.4)
痛風	45	(1.4)
高トリグリセリド血症	17	(0.5)
高尿酸血症	11	(0.3)
血管障害	14	(0.4)
高血圧	12	(0.4)
肝胆道系障害	31	(1.0)
肝機能異常	19	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	28	(0.9)
痛風性関節炎	19	(0.6)
腎および尿路障害	35	(1.1)
腎機能障害	21	(0.6)
臨床検査	237	(7.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45	(1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37	(1.1)
血中コレステロール増加	11	(0.3)
血中クレアチニン増加	54	(1.7)
血圧上昇	10	(0.3)
血中トリグリセリド増加	60	(1.8)
血中尿素増加	36	(1.1)
血中尿酸増加	40	(1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	52	(1.6)
肝機能検査異常	18	(0.6)
尿中蛋白陽性	14	(0.4)

MedDRA/J version 21.0

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107例129件、予測できない（以下、「未知の」）重篤な副作用は358例470件、未知・非重篤な副作用は848例1,099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15件以上の副作用の発現状況は表3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3 「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	1,153	1,569	358	470	848	1,099
代謝および栄養障害	123	132	15	16	109	116
高カリウム血症	18	18	5	5	13	13
高トリグリセリド血症	20	20	1	1	19	19
食欲減退	15	15	0	0	15	15
血管障害	36	37	10	10	26	27
高血圧	15	15	2	2	13	13

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

筋骨格系および結合組織障害	104	107	21	23	83	84
背部痛	15	15	1	1	14	14
横紋筋融解症	27	27	13	13	14	14
腎および尿路障害	139	142	48	49	91	93
腎機能障害	58	58	18	18	40	40
急性腎障害	16	16	12	12	4	4
生殖系および乳房障害	27	27	1	1	26	26
女性化乳房	17	17	0	0	17	17
一般・全身障害および投与部位の状態	116	124	38	41	78	83
発熱	18	18	4	4	14	14
臨床検査	257	310	52	66	207	244
血圧上昇	18	18	2	2	16	16
血中尿酸増加	49	49	1	1	48	48
尿中蛋白陽性	17	17	0	0	17	17

MedDRA/J version 23.1

*同一症例において MedDRA 基本語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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例における血清尿酸値、血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例数及び達成症例割合の推移は表 4 のとおりであった。患者背景等が異なるため、直接比較は困難なものの、国内第III相プラセボ対照二重盲検比較試験における本剤 20 mg 群の投与開始後 8 週の血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例割合は 45.7% (16/35 例) であり、本調査結果と大きな差はなかったことから、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 4 血清尿酸値、血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例数及び達成症例割合の推移

測定時期	症例数	血清尿酸値		
		測定値*	6 mg/dL 以下達成症例数	達成症例割合%
開始時	3,058	8.16±1.60	288	9.4
1 カ月以上 2 カ月未満	953	6.34±1.53	427	44.8
3 カ月以上 4 カ月未満	716	6.20±1.47	352	49.2
6 カ月以上 7 カ月未満	609	6.11±1.48	319	52.4
12 カ月以上 13 カ月未満	926	5.91±1.39	533	57.6
18 カ月以上 19 カ月未満	591	5.91±1.36	346	58.5
24 カ月以上 25 カ月未満	726	5.83±1.36	426	58.7
30 カ月以上 31 カ月未満	424	5.82±1.23	239	56.4
36 カ月以上	1,439	5.77±1.27	882	61.3

* 平均値±標準偏差

なお、男女別の血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例数及び達成症例割合の推移は表 5 のとおりであり、いずれの測定時期においても女性患者の達成症例割合が男性患者の達成症例割合を下回ることはなかった。

表5 男女別の血清尿酸値 6 mg/dL 以下達成症例数及び達成症例割合の推移

	女性			男性		
	症例数	達成症例数	達成割合%	症例数	達成症例数	達成割合%
開始時	555	61	11.0	2,503	227	9.1
1 カ月以上 2 カ月未満	163	86	52.8	790	341	43.2
3 カ月以上 4 カ月未満	143	86	60.1	573	266	46.4
6 カ月以上 7 カ月未満	117	80	68.4	492	239	48.6
12 カ月以上 13 カ月未満	171	114	66.7	755	419	55.5
18 カ月以上 19 カ月未満	107	76	71.0	484	270	55.8
24 カ月以上 25 カ月未満	140	92	65.7	586	334	57.0
30 カ月以上 31 カ月未満	83	53	63.9	341	186	54.6
36 カ月以上	232	168	72.4	1,207	714	59.2

特定使用成績調査において、女性患者への使用経験（安全性解析対象症例数：578 例、有効性解析対象症例数：555 例）が集積され、安全性及び有効性において懸念は認められなかったことから、添付文書の「15.その他の注意」の項の「15.1.2 女性患者に対する使用経験は少ない。」の記載を削除することは可能と判断した。

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 17 件、研究報告は 9 件であった。その概要は表 6 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 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 米国食品医薬品局（FDA）は販売開始後 1 年間の有害事象報告を元に、米国添付文書（USPI）の追記・修正指示を行った（平成 23 年 2 月）。 ② 欧州製品概要（SmPC）改訂に伴い、欧州医薬品庁（EMA）は、市販後報告において、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）、急性アナフィラキシー反応/ショック等の重篤なアレルギー/過敏症反応が報告されている点について、医療従事者への情報伝達を要請した（平成 23 年 12 月）。 ③ 欧州医薬品評価委員会（CHMP）は SmPC に横紋筋融解症、血管浮腫の追記、相互作用の改訂を勧告した（平成 24 年 10 月）。 ④ USPI の肝臓への影響が追記・改訂された（平成 24 年 11 月）。 ⑤ WHO 医薬品副作用情報収集センターにより、個別に、肝不全、心不全及びアレルギー性血管炎に関するシグナルが検出された（3 件）。 ⑥ CHMP は、SmPC に中毒性表皮壊死融解症（TEN）及び薬剤性過敏症症候群（DRESS）に関する情報を追記する見解に至った（平成 25 年 12 月）。 ⑦ カナダにおいて、Canadian Product Monograph に心不全、DRESS、TEN が追記された（平成 28 年 5 月）。 ⑧ 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）。 ⑨ USPI の重篤な皮膚反応が改訂され、市販後の経験に無顆粒球症、SJS 等が追記された（平成 29 年 9 月）。 ⑩ 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）。 ⑪ 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）。 ⑫ 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、SmPC に無顆粒球症の追加を求めた（平成 30 年 2 月）。
------	--

表 6 措置報告及び研究報告の概要（続き）

措置報告	<p>⑬ 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）。</p> <p>⑭ 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）。</p> <p>⑮ 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）。</p>
研究報告	<p>① 本剤の心血管血栓塞栓イベントに対する潜在的シグナル発生に関する報告（平成 25 年 1 月）</p> <p>② 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）</p> <p>③ 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）</p> <p>④ 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）</p> <p>⑤ 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）</p> <p>⑥ 痛風患者の疾患の最初の 10 年における心血管系事象の転帰と全死因死亡率に関する報告（令和元年 4 月）</p> <p>⑦ 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）</p> <p>⑧ 心血管イベントリスク増加に関する報告（令和元年 7 月）</p> <p>⑨ 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）</p>
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。

なお、本剤の添付文書の「15.その他の注意」の項の「15.1.2 女性患者に対する使用経験は少ない。」の記載を削除することについては、差し支えないと判断した。

以上