

令和4年2月25日 再審査時

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

フェブリック錠 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	フェブリック錠10mg、 フェブリック錠20mg、 フェブリック錠40mg	有効成分	フェブキシソスタット
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		令和4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	13
		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	10		
痛風関節炎 （痛風・高尿酸血症適応）	5	横紋筋融解症	12	肝機能障害患者における安全性	14
		1.2. 有効性に関する検討事項			
使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）					15

↓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		
使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		18

↓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		19
追加のリスク最小化活動		
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:FET139）の作成と提供（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）		19

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

令和4年2月25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 渡辺 一郎

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 2011年1月21日～2021年1月20日 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	フェブキシスタット		
含量及び剤型	① 1錠中 フェブキシスタットを 10 mg 含有する。 ② 1錠中 フェブキシスタットを 20 mg 含有する。 ③ 1錠中 フェブキシスタットを 40 mg 含有する。		
用法及び用量	1. 痛風、高尿酸血症 通常、成人にはフェブキシスタットとして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。 2. がん化学療法に伴う高尿酸血症 通常、成人にはフェブキシスタットとして 60 mg 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>令和3年4月16日</u>
変更内容の概要： ① <u>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）を改訂（軽微変更）</u>
変更理由： ① <u>一部図表の出典を変更したため</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（2019年4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」22例、「薬物性肝障害」16例、「肝障害」15例、「肝機能検査異常」7例、「AST増加」7例、「ALT増加」6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. 使用成績調査（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「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、定期的な血液検査等を注意喚起する。 <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（2019年4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」11例、「薬疹」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 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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（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「11.1 重大な副作用」の項に記載して、本

	<p>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> <p>【選択理由】</p> <p>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・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（2019年4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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における痛風関節炎の発現状況を把握するため。
	<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、添付文書の「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</p>

	<p>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（2019年4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」17例、「急性腎障害」13例、「腎不全」5例、「血中クレアチニン増加」7例、「血中尿素増加」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。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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（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「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。 <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</p>

	<p>する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>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（2019年4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」21例、「白血球減少症または白血球数減少」13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. 使用成績調査（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>
	<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「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <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>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</p>

	者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。
心血管系の事象	
	<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。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ことも踏まえ、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））。非致死性心筋梗塞、不安定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]）。 ・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、フェブキソスタット群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ソ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、フェブキソ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、フェブキソ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、フェブキソ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、フェブキソ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ソ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

	<p>ザード比 [95%信頼区間] : フェブキシソスタット群 0.97 [0.95, 0.98]、トピロキシソスタット群 0.84 [0.78, 0.90]) *9。</p> <p>*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</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. 使用成績調査 (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「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。 <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</p>

<p>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（2019年4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」「遊離トリヨードチロニン異常」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」、「遊離トリヨードチロニン異常」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れていない。ただし、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. 使用成績調査（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。</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「8. 重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 <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>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</p>

	る理解を促すため。
横紋筋融解症	
	<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（2019年4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」10例、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」3例、「高クレアチン血症」1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。</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. 使用成績調査（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。</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「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 <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（$60 \leq eGFR < 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$）、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 14.04%（8/57 例）、18.07%（122/675 例）、15.36%（59/384 例）であった。</p> <p>腎機能障害を本剤の重要な潜在的リスクとして挙げ、現在、追加の医薬品安全性監視活動を継続し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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（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、添付文書の「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。

	<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>
<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。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。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>肝機能障害を本剤の重要な特定されたリスクとして挙げ、現在、追加の医薬品安全性監視活動を継続し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。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（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、添付文書の「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。 <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>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</p>

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

使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	<p>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、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</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
<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 of 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 of 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 of 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～2020年3月（2年9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） of コースごとに観察期間を設定する。 ② 観察開始日は、本剤投与開始日とする。ただし、化学療法 of 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 of 開始日より2日前を観察開始日とする。 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 of 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。 ④ 上記 of 観察期間内に、次コース of 化学療法が開始された場合には、次コース of 化学療法 of 開始の前日までを当該コース of 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 of 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 of 観察期間はその前日までとする。 <p>調査項目：患者背景、観察期間、本剤 of 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> <p>【実施計画 of 根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1%以上 of 頻度で発現する副作用を 95%以上 of 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。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（がん化学療法に伴う高尿酸血症適応）	
	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	
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）	
<p>【目的】</p> <p>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及び用量を設定することとなる。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用法及び用量、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方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】</p> <p>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やがん化学療法に伴う高尿酸血症適応での用法及び用量、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リク錠投与ガイド：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】</p> <p>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	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	実施中	・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	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	実施中	・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