

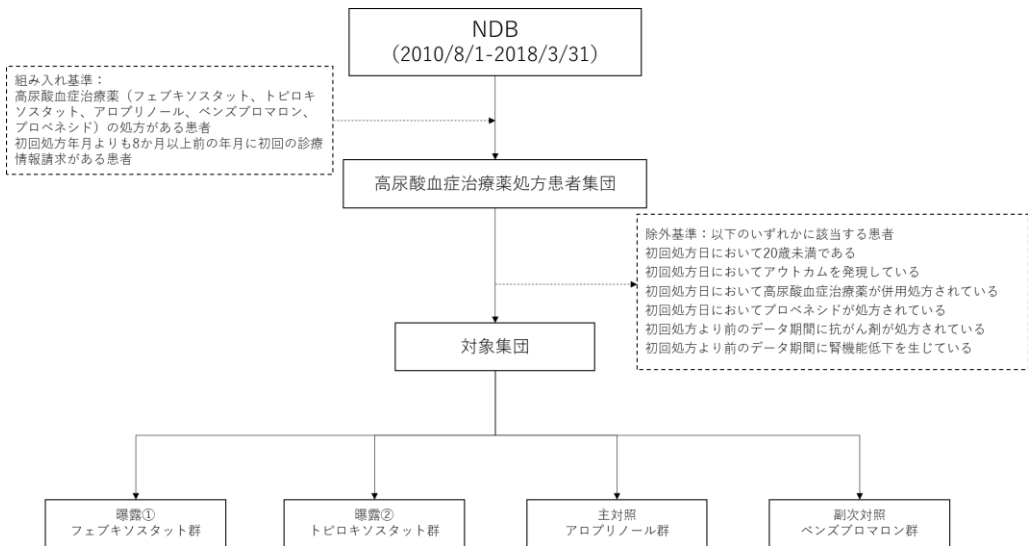
調査・研究の名称	高尿酸血症治療薬による心血管系イベント発現のリスク評価
調査対象品目	下記の高尿酸血症治療薬 フェブキソスタット、トピロキソスタット
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 米国食品医薬品局（FDA）は、フェブキソスタットに関し、承認審査時のデータにおいて、対照群と比較してフェブキソスタット群で心血管系イベントの発現率が高い傾向が示唆されたこと¹、及び承認後に実施された臨床試験である Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities trial²（以下、「CARES 試験」）において、アロプリノール群と比較してフェブキソスタット群で心血管死のリスクが高かったと報告されたことから、2019年2月にフェブキソスタットの添付文書の改訂を指示し、心血管死に関する注意喚起が追記された³。 ■ 本邦においても、海外での情報に加え、フェブキソスタットの特定制成績調査の結果等に基づきフェブキソスタットの添付文書を改訂し、心血管疾患の発現に関する注意が「重要な基本的注意」に記載された⁴。しかしながら、①欧米人と比較して日本人の心血管系イベントの発現リスクは低いとの報告があること⁵、②CARES 試験の被験者のうち白人は約70%、アジア人は3%であったこと²、③高尿酸血症の治療方針に国内外差（本邦では痛風発作の有無に関係なく高尿酸血症に対して投薬治療が行われる一方、欧米では痛風発作を認めてから投薬治療が開始されること）があること⁶等、民族的要因に差異が認められるため、CARES 試験結果が日本人へ外挿可能か否かは不明であり、日本人における情報の更なる収集が必要である。 ■ なお、フェブキソスタットと同じ作用機序（キサンチンオキシダーゼ阻害作用）を有する高尿酸血症治療薬であるトピロキソスタットは、本邦でのみ製造販売されていることから、トピロキソスタットの心血管疾患の発現リスクについても検討が必要である。
調査目的	高尿酸血症治療薬処方患者を対象とし、 ① フェブキソスタット処方後の心血管系イベント発現 ② トピロキソスタット処方後の心血管系イベント発現 を、アロプリノール処方後の心血管系イベント発現と比較して心血管系リスクを評価する。
NDBの選定理由とデータ期間	選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択 データ期間：2010年8月1日～2018年3月31日
調査方法の概略	データ期間中に高尿酸血症治療薬（フェブキソスタット、トピロキソスタット、アロプリノール、ベンズブロマロン、プロベネシド）のいずれかの処方があった患者のうち、初回処方月の8か月以上前の年月に初回の診療情報請求がある患者から、初回処方時に20歳未満である患者、初回処方前に抗悪性腫瘍剤の処方がある患者、腎機能関連の疾患の傷病名がある患者等を除外した集団を対象とした（フロー図参照）。初回処方時の高尿

酸血症治療薬を以て、フェブキソスタット群 (曝露①)、トピロキソスタット群 (曝露②)、アロプリノール群 (対照) 及びベンズブロマロン群 (副次対照)*と定義し、初回処方時から同一有効成分の高尿酸血症治療薬の単剤処方が継続している期間をアウトカムが起り得る期間として、処方終了又はアウトカム発現の時点で追跡終了とした。

NDB では「死亡」の特定可能性が未検討であることから、アウトカムは心血管死亡ではなく、心血管系イベントのうち、急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血を選定した。アウトカムの発現は、傷病名、検査及び処置を組み合わせで作成したアウトカム定義⁷を用いて特定した。曝露群及び対照群における発現率、並びに対照群と比較した場合の曝露群の発現率比を算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、粗ハザード比及び調整ハザード比を算出した。

*: アロプリノールは心血管系イベントや全死亡を低減するとの報告^{8,9}もあることから、副次対照としてベンズブロマロンを設定したが、副次的な評価であることから本調査結果概要では記載を割愛した。

■ フロー図



調査結果の概略

■ 患者背景

- 症例数及び追跡期間の中央値は、それぞれフェブキソスタット群 1,357,671 人及び 245 人年 (四分位点: 85-714)、トピロキソスタット群 83,683 人及び 167 人年 (64-404)、アロプリノール群 1,273,211 人及び 213 人年 (70-790) であった。
- 年齢階級グループ (5 歳刻み)、性別、ベースラインにおける傷病名 (心疾患系イベント、肝疾患、心不全、糖尿病等) 及び医薬品処方 (抗血小板薬、抗凝固薬等) の有無について、曝露群と対照群との間に明らかな分布の偏りは認められなかった。

■ リスク評価

- 各群のアウトカム発現数、発現率、発現率比、粗ハザード比及び調整ハザード比は表 1 のとおりであった。また、追跡期間の終了時点を、データ期間終了までに変更した場合でも、発現率比、粗ハザード比及び調整ハザード比は、表 1 に示す結果 (追跡期間は処方継続の終了時点まで) と同様であった。

表1 フェブキソスタット又はトピロキソスタット処方後の
心血管系イベント発現に関するアロプリノールとの比較

	アウトカム 発現数	発現率 (/人年)	発現率比	粗ハザード比 [95%CI*]	調整ハザード比† [95%CI*]
フェブキソスタット群 (N=1,357,671)	23,043	0.013	1.05	1.04 [1.02-1.06]	0.97 [0.95-0.98]
トピロキソスタット群 (N=83,683)	708	0.011	0.86	0.80 [0.74-0.86]	0.84 [0.78-0.90]
アロプリノール群 (N=1,273,211)	23,062	0.012	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

*:Confidence Interval、†:調整した因子：年齢階級グループ、性別、ベースラインにおける次の疾患の有無（急性冠症候群、脳卒中、心不全、末梢血管疾患、肝疾患、脂質異常症、糖尿病、高血圧、不整脈、痛風）、ベースラインにおける次の医薬品の処方の有無（抗血小板薬、抗凝固薬、コルヒチン）

■ 結果を踏まえた考察

- アロプリノール群と比較して、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。
- 本調査は悉皆性が高いNDBを用いていることから、一般化可能性はあると考えられるが、用いたアウトカム定義については、類似のアウトカム定義や臨床的観点を踏まえて設定しているもののバリデーションされていないこと、調整できていない因子が結果に影響を及ぼしている可能性が否定できないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。

- ¹ Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-1548.
- ² White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-1210. doi:10.1056/NEJMoa1710895
- ³ The U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety Communications: FDA adds Boxed Warning for increased risk of death with gout medicine Uloric(febugostat). <https://www.fda.gov/media/120418/download>. (Accessed 2021/2/18).
- ⁴ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 使用上の注意の改訂指示通知(医薬品). 調査結果報告書(令和元年6月20日) <https://www.pmda.go.jp/files/000230390.pdf>. (Accessed 2021/2/18)
- ⁵ 久松隆史、三浦克之. 「わが国における心疾患の死亡率・罹患率の動向」日循予防誌.2018; 53(1):1-8
- ⁶ 日本痛風・核酸代謝学会. 「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第3版」
- ⁷ 以下の①～③のいずれかに該当することをアウトカム発現とする。
 - ① 急性冠症候群に関連する傷病名での入院日を含めて、それ以降 30 日間に、経皮的冠動脈インターベンション・冠動脈バイパス手術・大動脈バルーンパンピング・経皮的心肺補助法・血栓溶解療法のうち最低一つの実施がある。
 - ② 脳梗塞に関する傷病名での入院日を含めて、それ以降 30 日間に、コンピュータ断層撮影・磁気共鳴コンピュータ断層撮影・磁気共鳴血管画像撮影のうち最低一つの実施、かつ、次に記載する脳梗塞の治療が実施されている。(脳梗塞の治療：脳保護薬・抗血小板薬(注射)・抗凝固薬(注射)・血栓溶解薬・抗浮腫薬・開頭術・血栓回収療法)
 - ③ 脳出血に関する傷病名での入院日を含めて、それ以降 30 日間に、コンピュータ断層撮影・磁気共鳴コンピュータ断層撮影・磁気共鳴血管画像撮影のうち最低一つの実施、かつ、次に記載する脳出血の治療が実施されている。(脳出血の治療：抗浮腫薬・降圧剤(注射)・血腫除去術)
- ⁸ MacIsaac RL, et al. Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Adults With Hypertension. *Hypertension.* 2016;67:535-40.
- ⁹ Weisman A, et al. Association between allopurinol and cardiovascular outcomes and all-cause mortality in diabetes: A retrospective, population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1322-1329.