

フェブリク錠は、アロプリノール錠と比較して 心血管死・全死亡が有意に多い

フェブリク錠 10mg(薬価:32.1 円/錠)、20mg(薬価:58.6 円/錠、一般名:フェブキソスタット、製造販売:帝人ファーマ)に関して、以下のように添付文書改訂が行われました。(2019年7月9日 薬生安発0709第10号)

重要な基本的注意(添付文書改訂)

心血管疾患を有する痛風患者を対象とした海外臨床試験において、アロプリノール群に比較してフェブキソスタット群で心血管死の発現割合が高かったとの報告がある。本剤を投与する場合には心血管疾患の増悪や新たな発現に注意すること。

★ 心血管死:フェブキソスタット群 4.3%、アロプリノール群 3.2%、ハザード比 1.34、p値 0.03。

★ 全死亡:フェブキソスタット群 7.8%、アロプリノール群 6.4%、ハザード比 1.22、p値 0.04

簡単に言えば、副次評価項目である「心血管死」「全死亡」でフェブキソスタットが多かった

海外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二重盲検非劣性試験において、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)については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ものの、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))。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])。

腎障害患者に対して、アロプリノールより使いやすいと言う理由で、フェブリクの処方・売上が伸びていましたが、今回の件で、フェブリクに関して、批判的な見方が出てきた。(米国では、アロプリノールの投与が出来ない患者に限定になった)

★元々、フェブリク錠は、アロプリノールと比較して尿酸値を下げる力はほぼ同じか強いが、痛風発現率は高い。(添付文書) 血清尿酸値を下げる力が強いと、尿酸が動くため、痛風発現率は上がるとも言われている。

表8 痛風関節炎の発現割合

投与群	0~12日以下	12日超 6週以下	6週超 8週以下
アロプリノール200mg/日(121例)	1.7%(100mg/日)	3.3%(200mg/日)	0.9%(200mg/日)
フェブリク40mg/日(122例)	1.6%(10mg/日)	5.7%(40mg/日)	3.3%(40mg/日)

帝人ファーマ社内報告:アロプリノール対照無作為化二重盲検比較試験(痛風を含む高尿酸血症患者), 2010

*尿酸を低下させる薬で痛風発作が起きることはよく知られているが、その機序は不明である。

(BioToday ニュースレター 2019 年 2 月 25 日)

武田薬品のキサンチン酸化酵素阻害剤 Uloric (febuxostat 注: **日本のフェブリク**) は別の痛風薬 allopurinol (アロプリノール) に比べて死亡率が高いと FDA が判断し、米国での Uloric 承認用途が **アロプリノール無効か不向きな患者への使用に制限されました**。また、心血管疾患 (CVD) を有する痛風患者はアロプリノールに比べて CVD による死亡率が高いとの強調警告 (Boxed Warning) 表示が Uloric に新たに加わっています。

(今回の臨床試験の概要)

米国 FDA は、2009 年、フェブキソスタット承認時に、第Ⅲ相臨床試験において心血管系イベント数が多い傾向が示唆されたため、アロプリノールとの安全性非劣性比較試験の実施を求めていた。この比較試験 CARES の成績が米国心臓病学会にて報告され、NEJM 誌に掲載されたので要旨を紹介する(※2)。

心血管系疾患を合併する痛風患者 6,190 名を対象に、尿酸合成阻害剤フェブキソスタットの心血管系リスクを評価するために、アロプリノールに対する多施設二重目隠し非劣性比較試験を実施した。

心、脳、または末梢血管系疾患を合併する痛風患者 6,190 名を、フェブキソスタット群またはアロプリノール群にランダムに割り付け、血清尿酸値 6.0mg/ml 未満を目標に治療を行い、32 カ月間追跡した。

全例を組み入れた解析 (修正 ITT 解析) の結果、主要評価項目である、心血管死・心筋梗塞・脳卒中・緊急冠血行再建術施行例を複合した、総発生率は両群間に差はなかった (フェブキソスタット群 10.8%、アロプリノール群 10.4%、ハザード比 1.03、p 値 0.66)。しかし、個別の評価項目では、心血管死、および全死亡のリスクがフェブキソスタット群で有意に高かった (心血管死: フェブキソスタット群 4.3%、アロプリノール群 3.2%、ハザード比 1.34、p 値 0.03。全死亡: フェブキソスタット群 7.8%、アロプリノール群 6.4%、ハザード比 1.22、p 値 0.04)。心血管死の中では突然の心臓死が多かった。

治療および試験の中断患者が多かったため (治療中断 56.6%、追跡中止 45.0%、両群間の差なし)、服薬中および服薬中止後 30 日以内の患者を対象に解析した結果、修正 ITT 解析と同様に、主要評価項目の発生率は両者で同等であったが、心血管死と全死亡に関するリスクは、フェブキソスタット群がアロプリノール群より有意に高かった。

ちなみに、血清尿酸値が 6mg/ml 未満を維持した患者の比率はほとんどの時点でフェブキソスタットの方が高かったが両群間に有意な差はなかった。また、痛風発作の比率も両群間に差はなかった。なお、この試験は米国武田開発センターの援助を受けている。 <http://www.yakugai.gr.jp/attention/attention.php?id=517>

日本の今後の対応について

この結果を受け、厚労省と PMDA はフェブキソスタットの心血管リスクおよび死亡リスクを評価した 7 件の臨床試験・疫学研究、メタアナリシスの公表文献を抽出。CARES 試験などを対象にした 1 件のメタアナリシスを除く、6 件では、対照群と比較してフェブキソスタット群での心血管リスクまたは死亡リスク上昇は認められなかった。

2012 年 4 月から 2018 年 6 月にかけて収集した安全性解析対象集団における特定使用成績調査では、脳血管死および心血管死の発現数は 35 例で、調査開始前の既存情報に基づく死亡数想定と同程度であった。国内副作用報告における 2019 年 5 月 17 日までの同薬の重篤副作用報告症例 397 例 555 件のうち、心血管関連事象は 63 例 70 件 (うち、死亡は 18 件)。厚労省と PMDA は「同薬と報告された心血管関連事象との因果関係を否定できない症例は認められず、同薬投与と死亡との因果関係も否定できないものはなかった」と結論している。

**⇒ 以上から、添付文書改訂以上の事は行われたい様子。個別の医師の判断になる。
アロプリノール、フェブリクを、上記のことを念頭に使い分けて下さい。**

参考文献) 国立医薬品食品衛生研究所 NIHS 医薬品安全性情報 Vol.16 No.03 (2018/02/08)、NEJM 誌 2018 年 3 月 29 日号、フェブキソスタット承認審査報告書、