

再審査報告書

平成 21 年 10 月 1 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	① フェノフィブラート「グレラン」 ② リパンチルカプセル 100 ③ リパンチルカプセル 150 ④ フェノフィブラート微粉末 ⑤ リピディルカプセル 67 ⑥ リピディルカプセル 100 ⑦ トライコアカプセル 67mg ⑧ トライコアカプセル 100mg
有効成分名	フェノフィブラート
申請者名	①～⑥あすか製薬株式会社 ⑦⑧大正薬品工業株式会社
承認の効能・効果	高脂血症（家族性を含む）
承認の用法・用量	①④ 医薬品の製造原料として用いる。 ②③ 通常、成人にはフェノフィブラートとして 1 日 1 回 200mg～300mg を食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。1 日 300mg を超える用量は投与しないこと。 ⑤～⑧ 通常、成人にはフェノフィブラート（微粉化したもの）として 1 日 1 回 134mg～201mg を食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。1 日 201mg を超える用量は投与しないこと。
承認年月日	①～③ 平成 11 年 3 月 12 日 ④～⑧ 平成 16 年 10 月 22 日
再審査期間	①～③ 6 年 ④～⑧ ①～③の残余期間（平成 16 年 10 月 22 日～平成 17 年 3 月 11 日）
備考	

調査の概要

1. 市販後調査全般について

フェノフィブラート製剤（以下「本薬」という。）の使用成績調査及び特別調査は、リパンチルカプセル 100、同 150（微粉化されていない製剤）を使用し、あすか製薬株式会社により実施された。

使用成績調査は、本薬投与時の未知の副作用、使用実態下での副作用の発生状況、安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因について問題点等を把握することを目的として、平成 11 年 6 月から平成 14 年 5 月まで目標症例数を 3,000 例以上として中央登録方式により実施され、全国 692 施設から 3,802 例が収集された。なお、重点調査項目として、「肝機能検査値及び腎機能検査値の推移」が設定された。

特別調査（長期使用に関する調査）は、使用実態下における長期投与（1 年間以上）の安全性及び有効性について確認することを目的として、平成 11 年 6 月から平成 14 年 5 月まで目標症例数を 300 例以上として中央登録方式により実施され、全国 150 施設から 630 例が収集された。

なお、使用成績調査及び特別調査（長期使用に関する調査）は、いずれも本薬の微粉化されていない製剤を対象に実施された。また、市販後臨床試験は実施されていない。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 3,802 例のうち、登録規定違反症例 191 例、初回投与以降来院しなかった症例 156 例、調査期間外に本薬を投与開始した契約違反症例 21 例、患者識別不能症例、本薬投与状況未確定症例及び重複登録で調査票を記載された症例各 1 例の計 371 例が除外され、3,431 例が安全性解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 16.1%（553/3,431 例）であった。承認時までの試験では、臨床検査値異常は副作用として集計されておらず、本調査における副作用発現率と一概に比較することはできないが、本調査における副作用発現症例 553 例から臨床検査値異常のみ発現した症例数 407 例を差し引いた副作用発現率は 4.3%（146/3,431 例）であり、承認時までの試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、一般臨床試験、長期投与試験及び特殊な高脂血症に対する試験を併合、以下同様）における副作用発現率 5.6%（70/1,256 例）に比べて高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率及び内訳は、臨床検査 12.7%（435 例、内訳：肝機能検査値異常 177 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下「AST」という。）増加 119 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下「 γ -GTP」という。）増加 118 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下「ALT」という。）増加 115 件、血中クレアチンキナーゼ（以下「CK」という。）増加 49 件、血中乳酸脱水素酵素（以下「LDH」という。）増加 35 件、血中クレアチニン増加 34 件等）、肝胆道系障害 1.2%（40 例、内訳：肝機能異常 21 件、肝障害 16 件等）、胃腸障害 1.1%（39 例、内訳：胃不快感 15 件、悪心 11 件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例 371 例において、副作用は 28 例 46 件に認められ、使用上の注意から予測できる副作用として肝機能検査値異常 9 件、ALT 増加 8 件、AST 増加 7 件、 γ -GTP 増加及び LDH 増加各 4 件、悪心 3 件等がみられ、再審査申請時の使用上の注意から予測できないものとしては着色尿及び咽頭不快感各 1 件であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、体重、肥満度（Body mass index、以下「BMI」という。）、入院・外来区分、過敏性素因の有無、既往歴の有無、高脂血症の状況（WHO 分類）、高脂血症の分類（家族性素因の有無）、高脂血症の状況（黄色腫の有無）、投与前の高脂血症治療歴の有無、合併症の有無、嗜好・習慣（喫煙の有無）、嗜好・習慣（飲酒の有無）、併用薬の有無、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用の有無、最大 1 日投与量及び 1 日平均投与量の各因子について検討された。その結果、性別、体重、肥満度（BMI）、過敏性素因の有無、既往歴の有無、高脂血症の状況（WHO 分類）、投与前の高脂血症治療歴の有無、合併症の有無、嗜好・習慣（喫煙の有無）、嗜好・習慣（飲酒の有無）、最大 1 日投与量及び 1 日平均投与量において副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。性別では、女性の副作用発現率が 20.6%（340/1,650 例）と、男性の 12.0%（213/1,781 例）より高く、器官別大分類別にみると、臨床検査の発現率が女性で 16.4%（270/1,650 例）と男性の 9.3%（165/1,781 例）より高く、胃腸障害の発現率が女性で 1.7%（28/1,650 例）と男性の 0.6%（11/1,781 例）より高かった。体重では、体重が低くなるほど副作用発現率が高くなる傾向が認められた（40kg 未満：23.8%、5/21 例、40kg 以上 50kg 未満：25.5%、67/263 例、50kg 以上 60kg 未満：18.0%、140/777 例、60kg 以上 70kg 未満：15.5%、131/843 例、70kg 以上：13.0%、104/802 例）。また、BMI では、「25 未満」の患者の副作用発現率が 17.7%（246/1,387 例）と、「25 以上」の患者の 14.3%（167/1,166 例）より高かった。女性では体重 60kg 未満の症例の割合が高く、BMI「25 未満」では低体重の症例の割合が高かったこと、さらに、60kg 未満で最大 1 日投与量が 200mg 又は 300mg の女性症例では副作用発現率が高くなる傾向が認められたことなどから、性別、体重及び BMI 別の症例分布の偏りが影響し、これらの要因について副作用発現率に有意差が認められたものと考えられた。これらの要因の違いにおいて、副作用発現率の高い集団では、臨床検査（肝機能検査値異常、AST 増加等）、胃腸障害（胃不快感、悪心等）肝胆道系障害等（肝機能異常、肝障害等）が多く発現しており、特異的な副作用が発現する傾向は認められなかった。また、年齢・症状により用量を適宜増減することが可能であることから、現時点では新たな対応は不要と考える。最大 1 日投与量及び 1 日平均投与量により、副作用発現率に差が認められた（最大 1 日投与量として、100mg：9.6%、14/146 例、150mg：14.0%、178/1,269 例、200mg：24.3%、127/522 例、300mg：15.7%、234/1,494 例、1 日平均投与量とし

て、100mg : 9.6% : 14/146 例、100mg～150mg : 14.2%、182/1,281 例、150mg～200mg : 24.4%、135/554 例、200mg 以上 : 15.3%、222/1,450 例) が、最大 1 日投与量の検討における 200mg 及び 1 日平均投与量の検討における 150mg～200mg の副作用発現率が高かった理由は不明である。過敏性素因の有無では、過敏性素因「有」の患者の副作用発現率が 24.7% (35/142 例) と、「無」の患者の 15.7% (503/3,198 例) より高かった。過敏性素因「有」の患者における器官別大分類別の副作用は、臨床検査 19.7% (28/142 例)、肝胆道系障害 2.8% (4/142 例) 等であり、過敏性素因の有無別で、発現した副作用の種類に一定の傾向は認められておらず、現時点で新たな対応は必要ないと考える。なお、本調査においてショック、アナフィラキシー様症状等の症例は収集されていないが、過敏性素因「有」の患者で発現傾向が高くなると考えられる皮膚及び皮下組織障害の発現率は 2.1% (3/142 例) であった。既往歴の有無では、既往歴「有」の患者の副作用発現率が 18.7% (136/726 例) と、既往歴「無」の患者の 15.4% (417/2,705 例) より高かった。既往歴の種類別 (高血圧、心疾患、糖尿病、高尿酸血症、腎疾患、肝疾患、消化器疾患) の副作用発現率を検討したところ、副作用発現率の高い特定の既往歴は認められなかった。高脂血症の状況では、WHO 分類により副作用発現率に差が認められた (「I」: 8.9%、10/112 例、「IIa」: 16.3%、45/276 例、「IIb」: 18.5%、268/1,451 例、「III」: 20.9%、46/220 例、「IV」: 12.8%、116/906 例、「V」15.4%、21/136 例)。高脂血症の状況により副作用発現率に有意差が認められたことについて、対象症例が全体の 42.3% (1,451/3,431 例) を占める「IIb」群の副作用発現率が 18.5% と高いことによる影響も一因と考えられるが、「IIb」群において、他群と比較して特異的な副作用はみられていないことから、現時点では新たな対応は不要と考える。投与前の高脂血症治療歴の有無では、本薬投与前の高脂血症治療歴「有」の患者の副作用発現率が 19.5% (186/956 例) と、高脂血症治療歴「無」の患者の 14.8% (367/2,475 例) より高かった。高脂血症治療歴「有」では体重が 60kg 未満、かつ最大 1 日投与量が 200mg である患者の割合が高脂血症治療歴「無」に比べて高かったことが、副作用発現率に有意差が認められた一因と考える。嗜好・習慣 (喫煙の有無) の検討では、喫煙「有」の患者の副作用発現率が 11.9% (112/941 例) と、「無」の患者における 17.8% (438/2,457 例) に比べ低く、また、嗜好・習慣 (飲酒の有無) では、飲酒「有」の患者の副作用発現率が 12.1% (170/1,402 例) と、「無」の患者における 19.1% (381/1,996 例) に比べ低かったが、喫煙又は飲酒「有」の患者で副作用発現率が低かったことから、臨床的に問題ないと考える。合併症の有無では、合併症「有」の患者の副作用発現率が 16.8% (448/2,669 例) と、合併症「無」の患者の 13.8% (105/760 例) より高かった。合併症別 (高血圧、心疾患、糖尿病、高尿酸血症、腎疾患、肝疾患及び消化器疾患) に、合併症「有」の患者と「無」の患者の副作用発現率を比較したところ、肝疾患及び消化器疾患で副作用発現率に差が認められた。肝疾患「有」の患者の副作用発現率 22.1% (111/503 例) は肝疾患「無」の患者 15.1% (442/2,928 例) より高かった (「2-3 特別な背景を有する患者」の項を参照)。また、消化器疾患「有」の患者の発現率 20.6% (88/428 例) は消化器疾患「無」の患者 15.5% (465/3,003 例) より高かった。消化器疾患「有」の患者で発現率の高かった主な副作用は、肝機能検査値異常 6.1% (26/428 例)、AST 増加 4.2% (18/428 例) 等の臨床検査、肝機能異常 0.7% (3/428 例)、肝障害 0.7% (3/428 例) 等の肝胆道系障害、胃不快感 0.7% (3/428 例) 等の胃腸障害であり、消化器疾患の有無別で特異的な副作用は認められなかったことから、新たな対応は必要ないと考える。

医薬品医療機器総合機構 (以下「機構」という。) は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

2-2 有効性

有効性について、安全性解析対象症例 3,431 例のうち、投与開始 6 週以降 14 週未満の脂質検査が未実施の症例 547 例、空腹時の採血でない症例 526 例、投与前の脂質検査が未実施であった症例 423 例、有害事象のため本薬投与を中止あるいは途中から来院しなかった等の理由により本薬の投与期間が 6 週未満であった症例 206 例、他の抗高脂血症薬が併用された症例 141 例及び脂質改善が目的で投与前の総コレステロール (以下「TC」という。) 及びトリグリセリド (以下「TG」という。) が正常であった症例 4 例の計 1,847 例を除いた 1,584 例が有効性解析対

象症例とされた。投与開始前と観察期間終了時の TC 及び TG の変化量より、各脂質の改善度が「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変及び悪化」の 5 段階で各々評価され、患者の全般改善度は、TC 及び TG の改善度に基づき、「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化」の 5 段階で評価された。脂質値の改善を目的とした症例では、有効率は全般改善度で「著明改善」又は「中等度改善」と判定された症例の割合として算出された。一方、他の高脂血症治療剤からの切り替え時などの場合、本薬の使用目的は脂質値の維持とされ、有効率は全般改善度で「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」又は「不変」と判定された症例の割合として算出された。脂質値の改善を目的とした症例 1,493 例のうち、判定不能症例数 17 例を除いた全般改善度判定症例 1,476 例における有効率は 72.4% (1,069/1,476 例) であった。また、脂質値の維持を目的とした症例 91 例のうち、判定不能症例数 1 例を除いた全般改善度判定症例 90 例における有効率は 88.9% (80/90 例) であった。なお、承認時までの臨床試験における有効率は 80.0% (906/1,133 例) であるが、脂質改善度及び自・他覚症状の推移より総合的に判断して「著明改善、中等度改善、軽度改善、不変及び悪化」の 5 段階で判定され、中等度改善以上の症例の割合として有効性を評価しており、本調査とは判定基準等が異なることから、直接比較することは困難であるものの、臨床試験における有効率と本調査における有効率は同程度であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、体重、BMI、入院・外来区分、過敏性素因の有無、既往歴の有無、高脂血症の状況 (WHO 分類)、高脂血症の状況 (家族性素因の有無)、高脂血症の状況 (黄色腫の有無)、投与前の高脂血症治療歴の有無、合併症の有無、嗜好・習慣 (喫煙の有無)、嗜好・習慣 (飲酒の有無)、併用薬の有無、最大 1 日投与量及び 1 日平均投与量の各因子について、脂質値の改善目的に使用された症例を対象に検討された。その結果、高脂血症の状況 (WHO 分類)、投与前の高脂血症治療歴の有無、嗜好・習慣 (喫煙の有無)、最大 1 日投与量及び 1 日平均投与量により有効率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。高脂血症の状況では、WHO 分類により有効率に差が認められた (「I」: 62.2%、28/45 例、「IIa」: 68.4%、80/117 例、「IIb」: 70.8%、421/595 例、「III」: 69.5%、57/82 例、「IV」: 80.4%、377/469 例、「V」: 65.6%、40/61 例)。有効率の低い「I」、「IIa」及び「V」における脂質別の有効率は、「I」で TC 37.5% (9/24 例) 及び TG 73.3% (33/45 例)、「IIa」で TC 71.2% (84/118 例) 及び TG 33.3% (2/6 例) 並びに「V」で TC 51.8% (29/56 例) 及び TG 78.7% (48/61 例) であり、TC 又は TG の投与前値が正常範囲に近い分類では脂質別の有効率が低く評価され、全般改善度の判定に影響したものと考えられる。しかし、TC 及び TG の投与前脂質値異常の程度別に変化率を検討したところ、いずれの層の患者でも、本剤の有効性は得られていることから、これら分類群における有効性に問題はないものと思われる。投与前の高脂血症治療歴の有無では、高脂血症治療歴「有」の患者の有効率が 58.1% (150/258 例) と、高脂血症治療歴「無」の患者における 75.5% (919/1,218) に比べて低かった。高脂血症治療歴「有」の患者は、「無」の患者に比べて、既に脂質値がある程度改善されている症例等が組み込まれているものと考えられ、有効性の評価に影響したものと考えられた。最大 1 日投与量では、最大 1 日投与量が大きいほど有効率が高くなる傾向が認められた (「100mg」: 59.4%、38/64、「150mg」: 71.6%、386/539、「200mg」: 70.5%、155/220、「300mg」: 75.0%、490/653)。また、1 日平均投与量でも、投与量が増えるに従って有効率が高くなる傾向が認められた。なお、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で、TG のみが高い高脂血症 (WHO 分類の IV 及び V 型) には、1 日投与量 100mg でも TG 低下効果が認められるとの記載があることから、TG のみに対する投与量別の有効率を比較したところ、「100mg」の患者における有効率は 75.9% (41/54 例) であった。嗜好・習慣 (喫煙の有無) では、喫煙「有」の患者の有効率の有効率が 68.0% (274/403 例) と、喫煙「無」の患者における 74.0% (790/1,067 例) に比べて低かった。本剤の投与にあたっては高脂血症の基本である食事療法を行い、更に運動療法や、高血圧、喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分に考慮する必要があるが、患者が併用療法を適切に実行できなかつた可能性も否定できないものと考えられる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、小児（15歳未満）及び妊産婦の症例は本調査において収集されなかった。

高齢者（65歳以上）は、安全性解析対象症例として1,389例、有効性解析対象症例として615例が収集された。高齢者の副作用発現率は16.5%（229/1,389例）であり、非高齢者（65歳未満）の15.9%（324/2,041例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者に発現した主な副作用は、肝機能検査値異常73件、 γ -GTP増加58件、AST増加53件、ALT増加47件、胃不快感8件、悪心3件等であり、高齢者に特異的な副作用は認められなかった。高齢者の有効率は、改善目的75.0%（431/575例）及び維持目的85.0%（34/40例）であり、非高齢者の改善目的70.8%（638/901例）及び維持目的91.8%（45/49例）との間にそれぞれ有意な差は認められなかった。

腎機能障害「有」の患者は、安全性解析対象症例として107例、有効性解析対象症例として42例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は18.7%（20/107例）であり、「無」の患者の16.0%（533/3,324例）と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者では、血中クレアチニン増加8.4%（9/107例）及び血中尿素増加5.6%（6/107例）が多く発現しており、「無」の患者の血中クレアチニン増加0.8%（25/3,324例）及び血中尿素増加0.8%（26/3,324例）に比較してそれぞれ高かった。腎機能障害「有」の患者では、重篤な副作用として、血中尿素増加4件、腎機能障害、血中CK増加及び血中クレアチニン増加各1件が認められたが、いずれも回復又は軽快している。腎機能障害「有」の患者の有効率は、改善目的64.9%（24/37例）及び維持目的80.0%（4/5例）であり、「無」の患者の改善目的72.6%（1,045/1,439例）及び維持目的89.4%（76/85例）と比較して有意差は認められなかった。なお、腎機能障害を有する患者に関しては、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項において注意喚起しており、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと申請者は説明した。

肝機能障害「有」の患者は、安全性解析対象症例として503例、有効性解析対象症例として211例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は22.1%（111/503例）であり、「無」の患者の15.1%（442/2,928例）と比較して高かった。肝機能障害「有」の患者では、肝機能検査値異常6.8%（34/503例）、AST増加6.2%（31/503例）等が多く発現しており、「無」の患者の肝機能検査値異常4.9%（143/2,928例）、AST増加3.0%（88/2,928例）等に比較してそれぞれ高かった。肝機能障害「有」の患者に特異的に発現した副作用として、肝腫大2例2件が認められたが、いずれも重篤な副作用ではなく、投与中止後に軽快している。なお、肝腫大については、既に「使用上の注意」の「副作用」の項に記載されている。肝機能障害「有」の患者の有効率は、改善目的63.7%（128/201例）及び維持目的90.0%（9/10例）であり、「無」の患者の改善目的73.8%（941/1,275例）及び維持目的88.8%（71/80例）と比較して、改善目的での有効率で有意差が認められた。肝機能障害「有」の患者の改善目的の有効率が低かった要因について申請者は、肝機能障害による脂質代謝調節機構の異常、脂肪肝によるTGの肝臓への蓄積等により、本薬が奏功しなかったためと考えられると説明し、肝機能障害を有する患者に関しては、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項において注意喚起しており、現時点で新たな対応は必要ないと考えたと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、現時点で新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-4 重点調査項目

本薬の承認時までの試験で問題とされていた血清トランスアミナーゼの上昇、さらには承認時までの試験中に見出せなかったその他の検査値異常を確認する目的で、「肝機能検査値及び腎機能検査値の推移」が重点調査項目とされた。AST、ALT、 γ -GTP、LDH、アルカリフォスファターゼ（以下「AL-P」という。）、総ビリルビン、血清クレアチニン及び血液尿素窒素（以下「BUN」

という。)について、本調査で投与後に検査値異常の発現とみなされた症例の割合は、それぞれAST 21.9% (693/3,160 例)、ALT 20.3% (640/3,157 例)、 γ -GTP 22.6% (641/2,841 例)、LDH 9.3% (226/2,440 例)、AL-P 6.0% (141/2,333 例)、総ビリルビン 2.3% (48/2,120 例)、血清クレアチニン 8.6% (247/2,884 例) 及び BUN 13.1% (353/2,694 例) であり、承認時までの各々の臨床検査値異常発現率 AST 19.1% (239/1,254 例)、ALT 20.0% (251/1,254 例)、 γ -GTP 17.4% (218/1,251 例)、LDH 5.2% (65/1,251 例)、AL-P 3.8% (48/1,249 例)、総ビリルビン 0.4% (5/1,225 例)、血清クレアチニン 3.0% (38/1,249 例) 及び BUN 3.5% (44/1,247 例) に比べて高かった。これは、本調査では、投与前値が正常値であった症例で投与後に施設正常値から逸脱した場合及び投与前値が異常値であった症例で 50%以上の悪化変動のあった場合を含めて投与後検査値異常発現症例としており、担当医師がその異常変動を有害事象と見なした症例についてのみ異常発現症例として取り扱われた承認時までの臨床試験よりも発現頻度が高く算出されたものと考えられた。

なお、本調査において、投与前正常例のうち、投与後に検査値異常の発現とみなされた症例の割合は、AST 22.6% (627/2,772 例)、ALT 21.5% (562/2,620 例) 及び γ -GTP 24.1% (485/2,017 例) であり、そのうち重度の異常 (AST: 500 単位以上、ALT: 500 単位以上、 γ -GTP: 施設正常範囲上限の 20 倍以上の増加) を発現した症例の割合は AST 0.5% (3/627 例)、ALT 0.9% (5/562 例) 及び γ -GTP 0.2% (1/485 例) であった。次いで、投与前異常例で投与後に 50%以上の悪化変動のあった症例の割合は、AST 17.0% (66/388 例)、ALT 14.5% (78/537 例) 及び γ -GTP 19.0% (156/824 例) であった。また、投与前異常例で投与後さらに異常となった症例のうち、重度の異常がみられた項目は γ -GTP (2.6%、4/156 例) のみであった。

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に関しては、上述の通り、添付文書の「禁忌」、「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項などに記載し、注意喚起しており、また、発現頻度の高い肝機能異常に関しては、「重要な基本的注意」の項に記載し、注意喚起していることから、現時点で新たな対応は必要ないと考えると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

3. 特別調査 (長期使用に関する調査) について

収集された 630 例のうち、登録規定違反の症例 20 例、初回投与以降来院しなかった症例 12 例及び調査期間以外に本薬を投与された症例 4 例の計 36 例が除外され、594 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 17.2% (102/594 例) であった。投与開始から 3 ヶ月未満に副作用を発現した症例の割合は 14.7% (87/594 例)、投与開始から 3 ヶ月以上経過後に副作用を発現した症例の割合は 4.1% (21/517 例) であり、長期投与で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率及び内訳は、臨床検査 12.3% (73 例、内訳: ALT 増加 25 件、AST 増加 23 件、肝機能検査値異常 20 件、 γ -GTP 増加 17 件、血中 CK 増加 12 件、血中クレアチニン増加 7 件、血中 AL-P 増加、LDH 増加各 6 件等)、肝胆道系障害 2.4% (14 例、内訳: 肝機能異常 13 件及び肝障害 1 件)、皮膚及び皮下組織障害 1.0% (6 件、内訳: 発疹 2 件等)、胃腸障害 0.8% (5 例、内訳: 消化不良 2 件等) 等であった。使用上の注意から予測できない副作用として、腎機能障害 2 件、不安定狭心症、筋痙攣、四肢痛、頻尿、多尿及び血中クレアチニン減少が各 1 件報告された。それらのうち、投与開始から 3 ヶ月以上経過して発現した副作用は不安定狭心症、腎機能障害及び血中クレアチニン減少各 1 件であった。不安定狭心症は重篤、腎機能障害は軽微であったが、ともに投与中止後に回復している。血中クレアチニン減少は転帰が未回復であったが、担当医師は検査値が正常範囲より低下しているのみで臨床的には問題がないと判断して投与を継続した。不安定狭心症は、心疾患のリスクファクターである高血圧及び糖尿病を合併する症例で発現しており、1 件のみの報告でもあることから、当該事象が本薬長期投与により発現したものであるかの評価は困難であり、今後とも関連情報の収集に努め適宜評価すると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

なお、安全性解析除外症例 36 例のうち、4 例 5 件に副作用が認められ、そのうち使用上の注意から予測できない副作用は乾癬及び腎機能障害各 1 件、使用上の注意から予測できる副作用は、肝機能異常、肝機能検査値異常及び血中クレアチニン増加各 1 件であった。いずれも重篤

な副作用ではなく、回復又は軽快している。

安全性に影響を与える要因として、性別、年齢、体重、肥満度（BMI）、入院・外来区分、過敏性素因の有無、既往歴の有無、高脂血症の状況（WHO分類）、高脂血症の状況（家族性素因の有無）、高脂血症の状況（黄色腫の有無）、投与前の高脂血症治療歴の有無、合併症の有無、嗜好・習慣（喫煙の有無）、嗜好・習慣（飲酒の有無）、併用薬の有無、HMG-CoA還元酵素阻害薬の有無、最大1日投与量及び1日平均投与量の各因子について検討された。その結果、副作用発現率について、性別、体重及び高脂血症の状況（家族性素因の有無）において有意差が認められた。これらの要因のうち、高脂血症の状況（家族性素因の有無）以外の要因については使用成績調査の結果と同様であった。高脂血症の状況（家族性素因の有無）では、家族性素因「有」の患者の17例中6例に副作用が認められ、6例中5例は投与開始から3ヵ月未満に発現した。残りの1例は投与開始276日目に軽度のヘモグロビン減少を発症し、その後軽快している。なお、ヘモグロビン減少に関しては、既に「使用上の注意」の「副作用」の項に記載されている。特別調査において、他2例にヘモグロビン減少が投与開始3ヵ月未満で発現しており、この要因特有に認められた副作用ではなく、長期投与との関連はないと考える。

安全性解析対象症例594例のうち、空腹時に採血されなかった症例78例、投与前の脂質検査未実施の症例43例、他の抗高脂血症薬が併用された症例41例、投与期間が6週未満の症例30例、投与開始6週以降の脂質検査が未実施の症例22例等の計219例が除外され、375例が有効性解析対象症例とされた。有効性解析対象症例375例中、12ヵ月間投与された症例は337例であった。脂質値の改善目的に使用された症例は314例で、有効性の内訳は、「著明改善」142例、「中等度改善」27例、「軽度改善」41例、「不変」15例、「悪化」8例及び「判定不能」81例であり、有効率は72.5%（169/233例）であった。一方、脂質値の維持目的に使用された症例は23例で、有効性の内訳は、「著明改善」5例、「中等度改善」1例、「軽度改善」5例、「悪化」2例及び「判定不能」10例であり、有効率は84.6%（11/13例）であった。いずれの目的でも、使用成績調査の改善目的の有効率72.4%（1,069/1,476例）、維持目的の有効率88.9%（80/90例）との間にそれぞれ差は認められなかった。

有効性に影響を与える要因について、安全性解析で検討された背景別要因と同様の要因が検討され、投与前の高脂血症治療歴の有無、合併症の有無及び併用薬の有無において有意差が認められた。これらの要因のうち、合併症の有無及び併用薬の有無の要因は、使用成績調査で有意差が認められず、本調査で差が認められた要因であった。合併症の有無では合併症「有」の患者の有効率が69.2%（135/195例）と、「無」の患者での89.5%（34/38例）に比べて低かった。また、併用薬の有無では、併用薬「有」の患者の有効率が69.6%（128/184例）と、「無」の患者での83.7%（41/49例）に比べて低かった。しかし、併用薬「有」の患者の有効率は約7割であり、上述の本調査の脂質値改善目的における有効率72.4%（169/233例）と比べて大きく異ならず、現時点で特に対応は必要ないと考えられた。

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）について、特別調査より抽出され、それぞれ安全性及び有効性が検討された。なお、小児（15歳未満）及び妊産婦の症例は本調査に収集されなかった。

高齢者について、安全性解析対象症例として230例、有効性解析対象症例として107例が収集された。副作用発現率は、高齢者で18.7%（43/230例）であり、非高齢者の16.2%（59/364例）と比較して有意差は認められなかった。高齢者では、43例78件（内訳：AST増加12件、ALT増加10件、 γ -GTP増加8件、肝機能検査値異常7件、血中CK増加及び肝機能異常各6件、血中クレアチニン増加4件、血中尿素増加及び血中ALP増加各3件等）の副作用が認められた。重篤な副作用として、肝機能異常2件及び血中CK増加1件が認められたが、軽快又は回復している。また、使用上の注意から予測できない副作用として、腎機能障害1件（非重篤）が認められた。本症例は血中クレアチニン及びBUNの検査値異常の認められた症例であり、その後回復している。有効率は、高齢者で改善目的77.5%（79/102例）及び維持目的100%（5/5例）であり、非高齢者で改善目的68.7%（90/131例）及び維持目的75.0%（6/8例）であった。

腎機能障害を有する患者について、安全性解析対象症例として22例、有効性解析対象症例と

して 8 例が収集された。腎機能障害「有」の患者の副作用発現率は 31.8% (7/22 例) であり、「無」の患者では 16.6% (95/572 例) であった。腎機能障害「有」の患者では、7 例 14 件 (内訳：肝機能検査値異常 3 件、ALT 増加 2 件、筋痛、肝機能異常、腎機能障害各 1 件等) の副作用が認められた。腎機能障害「有」の患者では、重篤な副作用として、肝機能異常及び血中 CK 増加各 1 件が認められたが、軽快又は回復している。また、使用上の注意から予測できない副作用として、腎機能障害 1 件 (非重篤) が認められた。有効率は、腎機能障害「有」の患者の改善目的で 75.0% (6/8 例)、「無」の患者の改善目的で 72.4% (163/225 例) であった。なお、腎機能障害を有する患者に対して、脂質値の維持を目的として投与された症例は収集されなかった。

肝機能障害を有する患者について、安全性解析対象症例として 82 例、有効性解析対象症例として 31 例が収集された。肝機能障害「有」の患者の副作用発現率は 14.6% (12/82 例) であり、「無」の患者では 17.6% (90/512 例) であった。肝機能障害「有」の患者では、12 例 16 件 (内訳：肝機能検査値異常 5 件、ALT 増加 3 件、AST 増加 2 件、肝機能異常 2 件等) の副作用が認められた。肝機能障害「有」の患者では、重篤な副作用として、肝機能異常 1 件が認められたが、回復している。有効率は、肝機能障害「有」の患者の改善目的で 48.3% (14/29 例)、維持目的で 100% (2/2 例) であったのに対し、「無」の患者の改善目的で 76.0% (155/204 例)、維持目的で 81.8% (9/11 例) であり、改善目的の投与で「有」の患者の有効率が「無」の患者の有効率に比べて低かった。肝機能障害「有」の患者の改善目的で有効率が低かった要因について、肝機能障害による脂質代謝調節機構の異常、脂肪肝による TG の肝臓への蓄積等により、本剤が奏功しなかったためと考えられると申請者は説明した。

肝機能検査値及び腎機能検査値のうち、AST、ALT、 γ -GTP、LDH、AL-P、総ビリルビン、血清クレアチニン及び BUN について、検査値異常の発現とみなされた症例の割合は、それぞれ AST 24.0% (136/566 例)、ALT 23.6% (134/567 例)、 γ -GTP 25.7% (133/518 例)、LDH 12.8% (61/476 例)、AL-P 6.3% (29/464 例)、総ビリルビン 5.5% (23/420 例)、血清クレアチニン 10.0% (52/519 例) 及び BUN 20.3% (99/487 例) であり、使用成績調査の結果に比べて高かった。臨床検査値異常の発現時期を検討すると、多くの異常は投与開始から 6 ヶ月未満に発現しており、6 ヶ月以上経過した長期投与において検査値異常の発現頻度が高くなる検査項目は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本薬の長期投与について、新たな対応が必要となる問題点はないと判断した。

4. 副作用及び感染症について

再審査期間中に収集された重篤な副作用は、使用成績調査から 23 例 30 件、特別調査から 7 例 7 件、自発報告から 323 例 415 件の計 353 例 452 件であった。そのうち使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 333 例 404 件、使用上の注意から予測できない副作用は 37 例 48 件であった。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用として、肝機能異常 85 件、肝障害 68 件等の肝胆道系障害並びに横紋筋融解症 49 件等の筋骨格及び結合組織障害が多く認められた。使用上の注意から予測できる重篤な副作用を発現した症例の転帰は、回復・軽快 381 件、未回復 7 件 (肝障害 2 件、肝機能異常、肝機能検査値異常、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加各 1 件)、死亡 2 件及び不明 14 件であった。転帰が死亡であった横紋筋融解症 2 例 2 件について申請者は以下のように説明した。1 例は、本薬 300mg を投与開始して 7 ヶ月後に、低カリウム血症が発現し、その後、横紋筋融解症が発現し、多臓器不全で死亡した症例である。併用薬による低カリウム血症が引き金となっていると考えられたが、本薬投与後に発現していることから、本薬との関連性を完全には否定できないと考えられた。他の 1 例は、本薬を長期 (3 年間) に服用していた症例で、就寝中に死亡しており、司法解剖の結果、横紋筋融解症の発症が確認された症例である。処方医は本薬投与中に症状はなかったと説明しており、本薬との関連性は低いと考えられたが、死亡 2 週間前に処方した本薬の服用状況、その後死亡に至るまでの経過が不明であり、死亡 3 ヶ月前以降の検査データがなく、本薬との関連性は明確でないと考えられた。なお、こ

これらの副作用については、既に使用上の注意に記載しており、特に新たな対応は不要と考えるが、引き続き情報の収集には十分注意し、適切に対応していくと申請者は説明した。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 37 例 48 件認められ、内訳は、腎機能障害 4 件、糖尿病、血中 TG 増加各 3 件、高脂血症、劇症肝炎、悪寒、背部痛各 2 件、顆粒球減少症、ヘモクロマトーシス、高カリウム血症、低カリウム血症、パーキンソン歩行、意識レベルの低下、傾眠、脳梗塞、心拡大、不安定狭心症、胸水、呼吸障害、鼻出血、アフタ性口内炎、胃潰瘍、虚血性大腸炎、肉芽腫性肝炎、関節腫脹、関節痛、四肢痛、ネフローゼ症候群、急性腎不全、血尿、高張尿、糖尿病性腎症、乏尿、多臓器不全、歩行異常、無力症、血中コレステロール増加、低比重リポ蛋白増加各 1 件であった。転帰は、「回復」及び「軽快」が 40 件、「未回復」3 件、「胎児影響」1 件、「死亡」1 件及び「不明」3 件であった。転帰が死亡であった 1 例 1 件は多臓器不全を発現した症例であり、前述した横紋筋融解症が発現し、多臓器不全にて死亡した症例と同一症例である。呼吸状態の悪化及び横紋筋融解症による腎不全等、多数の疾患により多臓器不全に至ったものと考えられた。また、転帰が胎児影響であった 1 例 1 件は、医師の報告事象名が新生児ヘモクロマトーシスとされ、胎児に影響のあった症例である。母親に家族性高コレステロール血症があり、妊娠 26 週時に本薬の投与を開始し、35 週 3 日に胎児仮死により帝王切開にて出生し、生後 7 日に新生児ヘモクロマトーシスにて死亡した症例である。併用薬である鉄剤による鉄過剰がヘモクロマトーシスを引き起こしたことも考えられたが、鉄剤の投与期間が不明であることから、本薬とヘモクロマトーシスの発症との関係は不明であると考えられた。使用上の注意から予測できない重篤な副作用は、いずれも本薬との関連性が必ずしも明らかでないことから、これらについて今回は特に対応を行わず、今後の発現状況をみて対応を検討すると申請者は説明した。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要となるような特段の問題点はないと判断した。

5. 相互作用について

再審査期間中に集積された副作用のうち、相互作用が疑われた主な副作用発現症例は、ワーファリンとの併用により出血性素因が発現した 2 例、凝固低下状態、薬物相互作用、血尿が発現した各 1 例、プラバスタチンナトリウムとの併用により横紋筋融解症が発現した 1 例、血中 CK 増加が発現した 7 例、アトルバスタチンカルシウムとの併用により横紋筋融解症及び筋痛が発現した各 1 例、フルバスタチンナトリウムとの併用により横紋筋融解症及び血中 CK 増加が発現した各 1 例、シンバスタチンナトリウムとの併用により横紋筋融解症が発現した 1 例の計 18 例であった。これらの相互作用について、申請者は以下のように説明した。ワーファリンとの相互作用については、ワーファリンとの併用により作用増強が認められる旨、既に「使用上の注意」の「相互作用」の項に記載済みであることから特別な対応は不要であり、血尿については使用上の注意から予測できない副作用と判断したが、1 例のみの報告であり、現時点でこれ以上の対応は必要ないとする。また、本薬は HMG-CoA 還元酵素阻害薬との併用により横紋筋融解症等の筋障害が発現しやすいことから、「使用上の注意」の「慎重投与」の項及び「相互作用」の項に記載し、注意喚起しており、新たな対応は必要ないとする。

機構は、以上の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報について

2008 年 12 月時点で、本薬は 78 カ国で承認され、67 カ国で販売されている。

2002 年 5 月 2 日に、「膝炎」が EU 諸国の製品情報概要の「警告及び使用上の注意」の項に記載された旨の情報を入手したため、医薬品の外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置調査報告書が提出された。それに伴い、国内においても 2002 年 12 月に「その他の副作用」の項に記載していた「膝炎」を「重大な副作用」の項への記載に改め、さらなる注意喚起が実施された。

7. 研究報告について

再審査期間中に、薬事法に基づき厚生労働省又は機構に報告された研究報告はなかった。また、再審査期間終了後、安全性に関する研究報告として、血糖降下薬ロシグリタゾンとの相互作用により高比重リポ蛋白コレステロールが低下することが1件報告されている。

当該研究報告については、ロシグリタゾンが国内未承認で販売されていないことから、現時点での注意喚起の必要性はないと考えるが、今後とも関連情報の収集に努め、必要に応じて対応を検討すると申請者は説明した。機構はこれを了承した。

総合評価

以上の安全性及び有効性評価に基づき、機構は、カテゴリー1（薬事法第14条第2項3号イからハまでのいずれにも該当しない）であると判断した。

以上