

再審査報告書

平成 22 年 1 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販売名*	リピトール錠 5mg リピトール錠 10mg
有効成分名	アトルバスタチンカルシウム水和物
申請者名	アステラス製薬株式会社
承認の 効能・効果	①高コレステロール血症 ②家族性高コレステロール血症
承認の 用法・用量	①通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 20mg まで増量できる。 ②通常、成人にはアトルバスタチンとして 10mg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は 1 日 40mg まで増量できる。
承認年月日	平成 12 年 3 月 10 日
再審査期間	6 年
備考	*リピトール（原薬）は、新薬事法施行に伴う製剤の承認書記載整備により、平成 19 年 12 月 12 日付で承認整理された。

調査の概要

1. 市販後調査全般について

使用成績調査は、リピトール錠 5mg 及び同錠 10mg（以下、「本剤」という。）の未知の副作用（特に重要な副作用について）、使用実態下における副作用の発現状況、安全性・有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因等を把握することを目的として、調査予定症例数を 3,000 例とし、平成 12 年 6 月から平成 15 年 5 月まで中央登録方式により実施され、国内 979 施設より 5,004 例が収集された。

また、特別調査として、観察期間を 12 ヶ月とした長期使用に関する調査が、調査予定症例数を 300 例とし、平成 13 年 10 月から平成 16 年 9 月まで中央登録方式により実施され、国内 142 施設より 698 例が収集された。

市販後臨床試験として、本剤を用いた積極的な脂質低下治療による、冠動脈黄色プラークの退縮効果を検討することを目的とした臨床試験が、冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症患者 57 例を対象に、平成 15 年 7 月から平成 17 年 9 月まで実施された。

2. 使用成績調査について

2-1 安全性

収集された 5,004 例のうち、初回処方後来院なしの症例 161 例、投与開始後 14 日以内に患者登録されなかった症例 17 例、有効性・安全性とも判断されなかった症例 8 例、契約期間外に投与された症例 7 例等、計 199 例が除外され、4,805 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 12.0%（576/4,805 例）であった。承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験等の計 11 試験）における副作用発現率は 8.7%（78/897 例）、臨床検査値異常変動発現発症率は 38.4%（344/897 例）であったが、使用成績調査では臨床検査値異常変動についても副作用として集計している。

発現した主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、臨床検査 7.2%（348 例、内訳：血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」という。）増加 105 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 93 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 88 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 55 件、血中乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」とい

う。)増加 50 件、血中アルカリホスファターゼ (以下、「Al-P」という。)増加 32 件、血中ブドウ糖増加 18 件等)、肝胆道系障害 1.6% (79 例、内訳：肝機能異常 68 件等)、胃腸障害 1.1% (51 例、内訳：悪心 15 件等) 筋骨格系及び結合組織障害 0.8% (39 例、内訳：筋痛 24 件等)、神経系障害 0.7% (36 例、内訳：頭痛 16 件等)、皮膚及び皮下組織障害 0.6% (31 例、内訳：発疹 20 件等) であり、承認時までの臨床試験の副作用発現状況とほぼ同様であった。なお、安全性解析対象除外症例においては 1 例 (2 件) に副作用が認められた。副作用の内訳は、ALT 増加、 γ -GTP 増加が各 1 件であり、いずれも既知・軽微であった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、閉経前後 (女性：3,330 例)、年齢、入院・外来区分、使用理由、高脂血症の表現型分類 (以下、「表現型分類」という。)、投与前血中総コレステロール (以下、「TC」という。) 値、肝機能異常の有無及び程度、腎機能異常の有無及び程度、合併症の有無及び種類、既往歴の有無、過敏性素因の有無及び種類、前治療薬 (高コレステロール血症治療薬) の有無、平均 1 日投与量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、性別、肝機能異常の有無、合併症の有無、既往歴の有無、過敏性素因の有無、前治療薬の有無及び併用療法の有無により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。

性別について、男性の副作用発現率は 13.7% (202/1,475 例)、女性は 11.2% (374/3,330 例) であり、男性での発現率が高かった。男性で多く発現した器官別大分類別副作用は、臨床検査 8.8% (130/1,475 例)、肝胆道系障害 2.8% (41/1,475 例)、皮膚及び皮下組織障害 0.9% (13/1,475 例) であり、肝胆道系障害の発現率が、女性の 1.1% (38/3,330 例) に比べ高い結果であった。男性における肝機能異常の合併率は 32.9% (485/1,475 例) であり、女性の 12.9% (430/3,330 例) に比較して高く、男性では本剤投与前からの合併症として肝機能異常を有していた患者が多かった。このことが男性で肝胆道系障害の副作用が多かったことに影響している可能性が考えられた。肝機能異常の有無別の副作用発現率は、肝機能異常「有」の患者は 17.0% (156/915 例)、「無」の患者の副作用発現率は 10.8% (414/3,840 例) で、「有」の患者の副作用発現率が高かった。肝機能異常「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用の発生頻度とその内訳は、臨床検査 10.7% (98/915 例、内訳：ALT 増加 36 件、血中 CK 増加 33 件、 γ -GTP 増加 33 件、AST 増加 21 件、血中 LDH 増加 18 件、血中 Al-P 増加 10 件等)、肝胆道系障害 3.9% (36/915 例、内訳：肝機能異常 32 件等) であり、肝機能に関する副作用が多かった。本剤は主に肝臓において作用し代謝されるため肝臓に影響を与える可能性が考えられることから、承認時までの検討結果等をもとに、肝代謝能が低下していると考えられる患者 (急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸の患者) は「禁忌」、肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者は「慎重投与」の対象としている。また、重大な副作用の項に「肝機能障害、黄疸」、その他の副作用に「AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、Al-P 上昇、LDH 上昇、肝障害、肝炎」を記載して、肝臓に関する副作用に対して注意喚起を行っており、本調査の結果からは、特に新たな対応を行う必要はないと考えられた。合併症の有無別の副作用発現率は、合併症「有」の患者が 12.8% (451/3,524 例)、「無」の患者が 9.8% (125/1,276 例) であり、「有」の患者の副作用発現率が高かった。合併症「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用は、臨床検査 7.8% (276/3,524 例)、肝胆道系障害 1.8% (63/3,524 例)、胃腸障害 1.0% (34/3,524 例) であった。合併症の種類別の副作用発現率は、高血圧症「有」の患者 12.3% (262/2,138 例)、糖尿病「有」の患者 12.5% (118/946 例)、心疾患「有」の患者 13.7% (102/747 例)、高尿酸血症「有」の患者 17.2% (79/460 例) で、高尿酸血症「有」の患者で高かった。高尿酸血症「有」の患者における肝機能異常の合併率 39.8% (183/460 例) は「無」の患者の 6.8% (731/4,340 例) に比較して高く、肝機能異常を有していた患者が多かった。このことが高尿酸血症「有」の患者で副作用発現率が高かったことに影響している可能性が考えられた。既往歴の有無別の副作用発現率は、既往歴「有」の患者 16.3% (162/991 例)、「無」の患者 10.8% (388/3,596 例) であり、「有」の患者で高かった。既往歴「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用は、臨床検査 10.1% (100/991 例)、肝胆道系障害 1.4% (14/991 例)、皮膚及び皮下組織障害 1.4%

(14/991 例) であった。既往歴の内容は、子宮筋腫、胆石症、胃潰瘍、脳梗塞、虫垂炎、十二指腸潰瘍、乳癌、心筋梗塞、肺結核、高血圧症等多岐に渡っており、特定の既往歴と副作用の内容との間に特段の関連性は見出されなかった。過敏性素因の有無別の副作用発現率は、過敏性素因「有」の患者 18.3% (31/169 例)、「無」の患者 11.5% (514/4,456 例) であり、過敏性素因「有」の患者で高かった。「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用は、臨床検査 8.3% (14/169 例)、皮膚及び皮下組織障害 5.3% (9/169 例)、胃腸障害 1.8% (3/169 例)、肝胆道系障害 1.8% (3/169 例)、筋骨格系及び結合組織障害 1.8% (3/169 例) であった。過敏性素因「有」の患者では、皮膚及び皮下組織障害の発現率が 5.3% (9/169 例) で、「無」の患者の 0.4% (19/4,456 例) に比べ高い結果であったが、その内容は発疹、そう痒症等の過敏症状で特に重篤なものではなかった。この結果は一般に過敏性素因のある患者では薬剤投与により過敏症状が発現しやすい傾向があることを反映しているものと考えられた。本剤では、使用上の注意の「重大な副作用」の項に「過敏症」について記載し、また「その他の副作用」の項に「そう痒感、発疹、皮疹」を記載し注意喚起を行っている。前治療薬の有無別の副作用発現率は、「有」の患者 13.4% (292/2,187 例)、「無」の患者 10.8% (280/2,587 例) であり、「有」の患者の副作用発現率が高かった。前治療薬「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用は、臨床検査 8.3% (181/2,187 例)、肝胆道系障害 1.4% (30/2,187 例)、筋骨格系及び結合組織障害 1.1% (24/2,187 例) で、「無」の患者と比べて副作用の内容に特に異なった傾向はみられなかった。また、副作用発現率の差もわずかであり、新たな対応は必要ないと考えられた。併用療法の有無別の副作用発現率は、「有」の患者 13.8% (237/1,713 例)、「無」の患者 10.7% (318/2,974 例) であり、「有」の患者で高かった。併用療法「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用は、臨床検査 8.5% (146/1,713 例)、肝胆道系障害 2.1% (36/1,713 例)、胃腸障害 1.1% (18/1,713 例) で、「無」の患者と比べて副作用の内容に特に異なった傾向はみられなかった。また、副作用発現率の差もわずかであり、新たな対応は必要ないと考えた。

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、安全性に関して現時点で特段の対応が必要となる問題点はないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例 4,805 例のうち適応外使用（高トリグリセライド血症）であった症例 12 例が除外され 4,793 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は担当医による効果判定と、脂質検査データによって評価された。

効果判定については、担当医によって TC、トリグリセリド（以下、「TG」という。）、LDL-コレステロール（以下、「LDL-C」という。）、HDL-コレステロール（以下、「HDL-C」という。）、体重、血圧、心電図及び自他覚所見を総合して、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価された。その結果、判定不能症例を除いた症例に対する「有効」と判定された症例の割合（以下、「有効率」という。）は 97.2% (4,186/4,307 例) であった。

効果判定に影響を及ぼす背景別要因として、性別、閉経前後（女性：2,997 例）、年齢、入院・外来区分、使用理由、表現型分類、投与前 TC 値、肝機能異常の有無と程度、腎機能異常の有無と程度、合併症の有無及び種類、既往歴の有無、過敏性素因の有無及び種類、前治療薬の有無、平均 1 日投与量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、投与前 TC 値、前治療薬の有無及び平均 1 日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。

投与前 TC 値別ではいずれの区分も有効率は 94% 以上、前治療薬の有無別でも 96% 以上であり、特に問題となるような内容ではなかった。平均 1 日投与量別では、有効率が 90% 以下となる区分も存在したが、いずれも投与量を増減した患者であり、症例数が少ないこと、それ以外の区分では有効率が 96% 以上であったことから、臨床において特に問題となる内容とは考えられなかった。

脂質検査データについては、標準的な観察期間を 12 週とし、投与前後の各脂質（TC、TG、HDL-C、LDL-C）のデータから、投与前後の平均値及び変化率、脂質改善度、並びに

正常化率が算出、検討された。投与前後の各脂質の平均値±標準偏差は、TC は投与前 265.48±36.22mg/dL、投与後 196.49±34.71mg/dL、LDL-C は投与前 172.14±35.70mg/dL、投与後 108.83±32.12mg/dL であった。また投与前後の変化率±標準偏差は、TC は-25.34±12.84%、LDL-C は-35.54±18.90% であった。TG については TC、LDL-C よりも弱い減少傾向、HDL-C については、ほぼ一定である傾向が認められた。脂質改善度については、それぞれ変化率にしたがって「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。なお、著明改善は変化率-15%以上、中等度改善は-15%未満-10%以上、軽度改善は-10%未満-5%以上、不変は±5%未満、悪化は 5%以上であった症例である。TC の脂質改善度は、著明改善 2,850 例 (80.4%)、中等度改善 283 例 (8.0%)、軽度改善 180 例 (5.1%)、不変 174 例 (4.9%)、悪化 58 例 (1.6%) であった。LDL-C の脂質改善度は、著明改善 2,564 例 (87.5%)、中等度改善 110 例 (3.8%)、軽度改善 85 例 (2.9%)、不変 97 例 (3.3%)、悪化 73 例 (2.5%) であった。正常化率について、TC 正常化率は本剤投与後に TC が 220mg/dL 未満であった症例率、LDL-C 正常化率は本剤投与後に LDL-C が 140mg/dL 未満であった症例率を表す。TC 正常化率は 83.5% (3,771/4,515 例)、LDL-C 正常化率は 89.3% (3,713/4,160 例) であった。1 日投与量が 10mg で実施された承認時までの臨床試験 (第Ⅲ相二重盲検群間比較試験) における、本剤投与前後の TC 及び LDL-C の平均値±標準偏差は、TC は投与前 278.6±41.6mg/dL、投与後 196.0±36.2mg/dL、LDL-C は投与前 190.7±41.6mg/dL、投与後 110.4±33.5mg/dL であった。投与前後の変化率±標準偏差は、TC は-29.4±9.6%、LDL-C は-41.9±12.5% であり、使用成績調査での結果とほぼ同様であった。

以上より、本剤の使用実態下における有効性に関して特に問題は認められなかったと、申請者は説明した。

機構は、以上の説明を了承し、現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

2.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者) の安全性及び有効性について、使用成績調査で収集した該当症例を用いて検討された。

小児 (15 歳未満) :

小児については、使用成績調査における該当症例は 1 例であった。この症例は 10 歳の男子で、家族性高コレステロール血症 (ヘテロ結合体) のため本剤 10mg が約 12 週間投与されたが副作用は認められなかった。また、本症例は「有効」と判定された。なお、小児への投与については、使用上の注意の「小児等への投与」の項に、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。」と記載して注意が喚起されている。

高齢者 (65 歳以上) :

高齢者については、使用成績調査において、該当症例 (65 歳以上) は 2,119 例であった。副作用発現率は、高齢者で 11.3% (239/2,119 例)、非高齢者で 12.5% (337/2,686 例) であり、有意差は認められなかった。発現した主な器官別大分類副作用の頻度は、高齢者及び非高齢者において、臨床検査が 6.7% (141 例) 及び 7.7% (207 例) 胃腸障害が 1.5% (31 例) 及び 0.7% (20 例) 肝胆道系障害が 1.2% (26 例) 及び 2.0% (53 例) であり、特に異なった傾向はなかった。重篤な副作用は非高齢者で 3 例 5 件、高齢者で 5 例 6 件に発現し、いずれも高齢者においてのみ特に高頻度で集積された副作用はなかった。なお、本剤は高齢者を「慎重投与」の対象としており、使用上の注意の「高齢者への投与」の項においても、高齢者は一般に生理機能が低下しており、本剤の C_{max} 、 AUC_{0-} が増加することがあること等を記載して注意喚起が図られている。また、高齢者及び非高齢者の有効率は 96.7% (1,879/1,943 例) 及び 97.6% (2,307/2,364 例) であり、有意な差は認められなかった。

妊産婦 :

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある患者への投与は禁忌となっており、使用成

績調査において妊産婦の症例は報告されなかった。なお、特別調査（長期使用に関する調査）においては1例が収集された。この症例は、26歳の女性であり、本剤10mg投与約9ヵ月後に妊娠3ヵ月であることが判明したため投与が中止された。投与期間中に副作用の発現はなく、その後無事出産し、母子ともに異常は認められなかった。

肝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、使用成績調査において該当症例は915例であった。副作用発現率は、肝機能障害「無」の患者10.8%（414/3,840例）に対し、「有」の患者は17.0%（156/915例）であり、有意に高い結果であった。肝機能障害「有」の患者及び肝機能障害「無」の患者に発現した主な器官別大分類別副作用は、臨床検査10.7%（98/915例）及び6.5%（248/3,840例）、肝胆道系障害3.9%（36/915例）及び1.1%（43/3,840例）、胃腸障害1.1%（10/915例）及び1.0%（38/3,840例）であり、肝機能障害「有」の患者で多く発現した副作用の多くは肝機能に関する事象であった。なお、本剤は肝代謝能が低下していると考えられる患者（急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸の患者）は「禁忌」とされており、使用成績調査の中で「禁忌」に該当するような症例に本剤が投与された例はなかった。また、肝障害又はその既往歴のある患者、アルコール中毒の患者は「慎重投与」の対象として注意が喚起されている。一方、肝機能障害「有」の患者及び「無」患者の有効率は、98.0%（787/803例）及び97.0%（3,361/3,466例）であり、有意な差は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：

腎機能障害を有する患者については、使用成績調査において該当症例は339例であった。副作用発現率は、腎機能障害「無」の患者12.0%（526/4,401例）、「有」の患者12.7%（43/339例）であり、有意差は認められなかった。また、腎機能障害「有」の患者及び腎機能障害「無」の患者に発現した主な器官別大分類副作用の頻度は、臨床検査が8.6%（29/339例）及び7.2%（315/4,401例）、胃腸障害が1.2%（4/339例）及び1.0%（45/4,401例）、肝胆道系障害が0.6%（2/339例）及び1.7%（77/4,401例）であり、特に異なった傾向はなかった。なお、本剤は、「腎障害又はその既往歴のある患者」を「慎重投与」の対象として注意が喚起されている。一方、腎機能障害「有」の患者及び「無」患者の有効率は、97.7%（301/308例）及び97.1%（3,830/3,944例）であり、有意な差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者において、新たに問題となるような事項は認められなかったと、申請者は説明し、機構はこれを了承した。

2-4 重点調査項目

本剤の承認時までの臨床試験において、AST、ALT、 γ -GTP、CK及びテストステロンの5項目については、5%以上の臨床検査値異常変動が見られたため、これら5項目が重点調査項目として設定された。安全性解析対象症例4,805例中、重点調査項目に関連する副作用は、肝障害11件、肝機能異常68件、肝酵素上昇1件、トランスアミナーゼ上昇1件、AST増加55件、ALT増加88件、 γ -GTP増加93件、血中CK増加105件、血中テストステロン減少5件であった。このうち重篤であった副作用は肝機能異常2例2件であった。1例は62歳の女性で、本剤10mg投与約2ヵ月後にALT540IU/Lを示したが本剤継続のまま無処置で回復した症例であった。1例は66歳の女性で、本剤10mg投与約4ヵ月後に消化器症状、脱力感を認め、その2ヵ月後に γ -GTP173IU/L、血中Al-P370IU/L、血中LDH737IU/Lを示したため本剤を中止し、外来の点滴治療により回復した症例であった。なお、肝障害については、使用上の注意の「重大な副作用」の項に記載され、注意が喚起されており、申請者は、重点調査事項の各項目の発現頻度に関しても承認時と比較して高いことはなく、特に問題となる内容は認められなかったと説明し、機構はこれを了解した。なお、血中CK増加105件について、横紋筋融解症を併発した症例は報告されなかった。

3. 特別調査について

3-1 安全性

収集された 698 例のうち、初回処方後来院なしの症例 20 例、前治療に本剤が用いられていた症例 7 例等の計 31 例が除外され、667 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 17.1% (114/667 例) であり、承認時までの臨床試験において、観察期間を 52 週とした長期投与試験での副作用発現率(副作用として臨床検査値異常変動を含まない) 11.8% (34/287 例) 及び臨床検査値異常変動発現症例率は 41.5% (119/287 例) と比較して高い傾向は認められなかった。発現した主な器官別大分類別副作用の発現頻度とその内訳は、臨床検査 11.5% (77 例、内訳：血中 CK 増加 26 件、ALT 増加 17 件、 γ -GTP 増加 13 件、血中 AI-P 増加 8 件等)、肝胆道系障害 1.9% (13 例、内訳：肝機能異常 11 件等) であり、使用成績調査と比較してほぼ同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外症例において、副作用が認められた症例は 1 例で、その内容は血中 CK 増加であり、既知・軽微な副作用であった。

長期使用時の安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、閉経前後(女性：452 例)、年齢、入院・外来区分、使用理由、表現型分類、投与前 TC 値、肝機能異常の有無と程度、腎機能異常の有無と程度、合併症の有無及び種類、既往歴の有無、過敏性素因の有無及び種類、前治療薬の有無、平均 1 日投与量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、肝機能異常の有無及び腎機能異常の有無により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。肝機能異常の有無別の副作用発現率は、肝機能異常「有」の患者 22.8% (37/162 例)、「無」の患者 15.2% (76/499 例) で、「有」の患者の発現率が高かった。肝機能異常「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用の発生頻度は、臨床検査 12.3% (20/162 例) 及び肝胆道系障害 4.9% (8/162 例) であり、肝機能に関する副作用が多かった。また、長期投与により発現傾向が高くなる副作用は認められなかった。腎機能障害の有無別の副作用発現率は、腎機能異常「有」の患者 26.8% (22/82 例)、「無」の患者 15.8% (91/576 例) であり、「有」の患者の発現率が高かった。「有」の患者で多く発現した器官別大分類別副作用の発現頻度は、臨床検査 20.7% (17/82 例) 及び肝胆道系障害 2.4% (2/82 例) であり、特に血中 CK 増加に関しては、「無」の患者の 3.3% (19/576 例、19 件) に比べて「有」の患者で 8.5% (7/82 例、7 件) と、腎機能異常「有」における発現率が高かった。「有」の患者において発現した血中 CK 増加の程度はいずれも非重篤で、また長期に投与した際に多く発現するような傾向は認められなかった。「有」の患者で発現した他の副作用は発現件数が 1~3 件と少なく、「無」の患者と比べて特に問題点は認められなかった。なお、血中 CK 上昇については「その他の副作用」の項に記載済みであり、肝機能障害又は腎機能障害のある患者に対しては、すでに慎重投与の対象として注意喚起されている(「2-3.特別な背景を有する患者」の項において前述)。

3-2 有効性

安全性解析対象症例 667 例のうち、適応外使用(高トリグリセライド血症)であった症例 1 例が除外され、666 例が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、担当医による効果判定と、脂質検査データによって評価された。

効果判定は、担当医によって TC、TG、LDL-C、HDL-C、体重、血圧、心電図及び自他覚所見が総合され、「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価された。その結果、判定不能症例 60 例を除いた症例 606 例に対する「有効」の症例の割合(有効率)は 98.3% (596/606 例) であった。

効果判定に影響を及ぼす背景別要因として、性別、閉経前後(女性：407 例)、年齢、入院・外来区分、使用理由、表現型分類、投与前 TC 値、肝機能異常の有無と程度、腎機能異常の有無と程度、合併症の有無及び種類、既往歴の有無、過敏性素因の有無及び種類、前治療薬の有無、平均 1 日投与量、併用薬の有無、並びに併用療法の有無が検討された。その結果、使用理由により有効率に有意差が認められたが、使用理由別の有効率は、高コレステロール血症 98.6% (575/583 例)、家族性高コレステロール血症 95.0% (19/20 例)、その他 66.7% (2/3 例) であった。有効率が低かった「その他」の患者においては、TG 及

びβ-リポタンパクの低下目的、ネフローゼに伴う高脂血症、高コレステロール血症及びTG低下に本剤が用いられ、高コレステロール血症及びTG低下目的に使用された症例のみ無効と判断された。当該症例においては、TCは低下したが、TGの低下がみられなかったことから無効と判断された。以上より、使用理由が「その他」であった症例については、症例数が3例と少なく、それ以外の区分においては有効率が95%以上であることから、臨床上において特に問題となるような内容とは考えられない、と申請者は説明した。

脂質検査データについては、標準的な観察期間を12ヵ月とし、投与前後の各脂質(TC、TG、HDL-C、LDL-C)のデータから、投与前後の平均値及び変化率、TC値の3ヵ月毎の推移、脂質改善度、並びに正常化率が検討された。投与前後の各脂質の平均値±標準偏差は、TCは投与前270.02±39.91mg/dL、投与後198.00±35.69mg/dL、LDL-Cは投与前172.94±31.93mg/dL、投与後110.20±30.83mg/dLであった。また投与前後の変化率±標準偏差は、TCは-25.95±12.93%、LDL-Cは-35.41±17.04%であった。TGについてはTC、LDL-Cよりも弱い減少傾向、HDL-Cについては、ほぼ一定である傾向が認められた。TC値の平均値±標準偏差の3ヵ月毎の推移は、投与前271.89±39.84mg/dL、3ヵ月後195.76±35.16mg/dL、6ヵ月後196.87±38.58mg/dL、9ヵ月後198.93±36.54mg/dL、12ヵ月後197.70±35.78mg/dLであった。脂質改善度については、TCは、著明改善246例(80.4%)、中等度改善27例(8.8%)、軽度改善17例(5.6%)、不変11例(3.6%)、悪化5例(1.6%)であった。LDL-Cの脂質改善度は、著明改善204例(89.9%)、中等度改善5例(2.2%)、軽度改善4例(1.8%)、不変9例(4.0%)、悪化5例(2.2%)であった。正常化率について、TC正常化率は89.1%(564/633例)、LDL-C正常化率は92.2%(507/550例)であった。承認時までの52週の長期投与試験における各脂質の投与前後の平均値及び変化率±標準偏差は、TCは投与前277.5±43.3mg/dL、投与後193.0±34.6mg/dL、変化率-30.0±9.6%、LDL-Cは投与前183.2±44.7mg/dL、投与後106.5±33.2mg/dL、変化率-41.3±13.9%であり、特別調査における結果とほぼ同様であった。

以上、担当医による効果判定及び脂質検査データの集計結果から、本剤の使用実態下における長期使用時の有効性に関して、特に問題点は認められないと、申請者は説明した。

機構は、以上の説明を了承し、現時点において特段の対応が必要となるような問題点はないと判断した。

4. 市販後臨床試験について

冠動脈疾患を合併する高コレステロール血症患者を対象に、本剤の脂質低下作用による、冠動脈黄色プラークの退縮効果を検討することを目的とした、多施設共同非盲検非対照反復投与試験が国内2施設にて実施された。

主な選択基準として、胸痛等の自覚症状や循環器各種検査により冠動脈疾患が疑われる、あるいは以前に実施されたインターベンションの追跡検査等の理由により、冠動脈造影、血管内視鏡検査及びIVUS(intravascular ultrasound、血管内超音波検査)の実施が妥当と判断された患者であって、投与開始前8週間以内のLDL-C値が120mg/dL以上の患者のうち、同意取得後に実施された冠動脈造影によって観察可能な冠動脈枝において、血管内視鏡検査によりGrade2(黄色)以上の粥状硬化性プラークが1つ以上確認される20歳以上75歳未満の患者等が設定された。

本試験の開始用法・用量は、本剤10mg錠1錠、もしくは5mg錠2錠を1日1回、朝又は夕食後に経口投与することとされた。投与開始2週間(11日から28日)の時点においてLDL-Cが測定され、100mg/dL以上の場合に限り、1回投与量を10mg錠2錠もしくは5mg錠4錠に増量することとされた。治療期間は80週(増量検討後78週)とされた。

本試験に登録された57例全てに試験薬が投与され、安全性解析対象症例とされた。安全性解析対象症例のうち15例は投与開始2週間後の時点で増量された。また、安全性解析対象症例57例のうち、血管内視鏡検査又はIVUS画像記録がなかった症例3例、投与開始前5年以内に悪性腫瘍の既往があった症例1例、投与後の有効性に関するデータがなかった症例1例の計5例を除く52例が有効性解析対象症例とされた。なお、安全性解析対象症例57例において試験期間中に試験が中止された症例は23例(患者からの申し出13例、

有害事象発現 7 例等) であった。

有効性の主要評価項目として、血管内視鏡検査によるプラークの性状変化と、IVUS によるプラークの容積変化及びエコーの輝度変化が設定された。血管内視鏡検査によるプラークの性状変化については、投与開始前及び投与開始後 28 週時もしくは 80 週時の両方の評価がそろっているプラーク及び患者が評価対象とされ、各プラークの色調 (Grade) が血管内視鏡所見判定委員会により、黄色なし : 0、淡黄色 : 1、黄色 : 2、濃黄色 : 3、輝黄色 : 4、血栓を有するもの : 5 の 6 段階で判定された。評価不能のプラークは評価対象から除外された。Grade は投与開始前と投与開始後 28 週時、並びに投与開始前と 80 週時に比較された。プラーク単位の Grade は、28 週時は 1.08 ± 0.705 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であり、投与開始前の 1.39 ± 0.754 に比較して、有意に低下した。80 週時についても 1.15 ± 0.738 であり、投与開始前の 1.44 ± 0.772 に比較して有意に低下した。また患者単位での Grade の代表値 (患者内平均値) の前後比較についても、28 週時では 1.098 ± 0.4219 であり、投与開始前の 1.371 ± 0.4541 に比較して、有意に低下した。80 週時の Grade も 1.170 ± 0.4917 であり、投与開始前の 1.435 ± 0.5303 に比較して有意に低下した。同一のプラークにおいて、Grade が 1 段階以上改善した、もしくは不変であった割合は 28 週時で 86.0% (209/243 個)、80 週時で 87.2% (156/179 個) であった。患者単位で Grade の代表値が投与開始前と比較して低下した割合は、28 週時で 69.2% (27/39 例)、80 週時で 62.1% (18/29 例) であった。以上より、血管内視鏡検査において本剤によるプラークの Grade 改善 (色調減弱) は 28 週時より認められ、80 週時まで維持されることが示された。

IVUS によるプラークの容積変化及びエコーの輝度変化については、投与開始前、投与開始後 28 週時及び 80 週時に実測された。プラークの容積 (平均値 \pm 標準偏差) は、28 週時において $131.36 \pm 47.947 \text{mm}^3$ であり、投与開始前の $144.51 \pm 52.322 \text{mm}^3$ と比較して有意に減少した。80 週時においても $117.93 \pm 41.760 \text{mm}^3$ であり、投与開始前の $148.26 \pm 53.749 \text{mm}^3$ と比較して有意に減少した。投与開始前と投与開始後のプラーク容積の変化率は、28 週時において $-8.3 \pm 10.86\%$ 、80 週時において $-18.9 \pm 14.1\%$ であり、28 週時に比較して 80 週時の容積減少はより顕著であった。プラークの輝度は、28 週時において 14.726 ± 4.5310 であり、投与開始前の 13.873 ± 3.6829 と比較して有意差なかった。80 週時では 16.168 ± 5.2322 であり、投与開始前の 13.829 ± 3.8284 と比較して有意に増加した。投与開始前と投与開始後のプラーク輝度の変化率は、28 週時において $8.37 \pm 27.707\%$ 、80 週時において $18.45 \pm 27.568\%$ であった。以上より、本剤投与後 28 週時、80 週時に継続的なプラークの容積減少及び輝度増加 (繊維化の増加) が認められた。

安全性については、安全性解析対象症例 57 例において、有害事象は 98.2% (56 例) に認められた。このうち、試験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) は 10.5% (6 例 7 件) であった。内訳は、顔面浮腫、血中カリウム増加、グリコヘモグロビン増加、筋痛、そう痒症、発疹、全身性そう痒症各 1 件であり、程度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象は 27 例 39 件認められたが、ほとんどは原疾患や合併症に起因すると考えられる心血管系イベントであり、試験薬との関連性は全て否定された。試験薬投与中止に至った有害事象は 7 例 9 件認められた。内訳は乳がん、双極 1 型障害、痴呆、血中 CK 増加、血中ミオグロビン増加、そう痒症、口内炎、筋痛、全身性そう痒症であった。

以上より、申請者は本剤投与症例における、血清脂質の是正及び冠動脈内プラークの安定化及び退縮効果が示され、80 週までの治療で安全性に関して特記すべき事項はなかったと説明した。

5. 副作用及び感染症について

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、983 例 (1,242 件) であり、その情報源は使用成績調査 8 例 (11 件)、特別調査 3 例 (5 件)、自発報告 972 例 (1,226 件) であった。発現した主な器官別大分類別の副作用の種類とその内訳は、胆肝道系障害 342 件 (肝機能異常 205 件、肝障害 97 件等)、筋骨格系及び結合組織障害 303 件 (横紋筋融解 248 件等)、臨床検査 207 件 (血中 CK 増加 68 件、血小板数減少 25 件、ALT 増加 24

件、AST 増加 21 件等)、代謝及び栄養障害 68 件 (糖尿病 30 件等) であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 211 件であった。5 件以上発現した副作用は発熱 11 件、汎血球減少症 9 件、腎機能障害 8 件 (腎障害 2 件を含む)、間質性肺疾患 7 件、好酸球増加症 6 件 (好酸球数増加 3 件を含む)、劇症肝炎 5 件、多発性筋炎 5 件であった。転帰は、回復 87 件、軽快 64 件、未回復 29 件、後遺症あり 3 件、死亡 15 件、不明 10 件、未記載 3 件であった。

転帰が死亡であった 13 例 (15 件) の内訳は、劇症肝炎 5 例、脳出血、心停止、心タンポナーデ、心筋梗塞、心室細動及び心室性頻脈、ショック及び急性呼吸不全、多臓器不全、突然死各 1 例であり、これらについて申請者は以下のように説明した。

劇症肝炎であった 5 例は、B 型及び C 型肝炎ウイルス以外のウイルス感染による可能性が考えられた症例、併用薬 (チクロピジン塩酸塩) による可能性も考えられた症例、感染による発症の可能性が考えられた症例、自己免疫性肝炎の可能性やアレルギー歴の患者素因の影響が考えられた症例、多数の薬剤が併用されており被疑薬の特定が困難であった症例であったが、本剤との因果関係が否定できない死亡例が 5 例集積されたことから、平成 18 年 6 月、「重大な副作用」の項に「劇症肝炎」、「肝炎」を追記し、「重要な基本的注意」の項に劇症肝炎の早期発見と対処についての注意を記載した。心停止であった 1 例は、狭心症の既往があり、何らかの心疾患による可能性も考えられた症例であった。心タンポナーデであった 1 例は、腹部大動脈瘤破裂等によると考えられた症例であった。心筋梗塞であった 1 例は、糖尿病、高血圧等の合併症による可能性が高いと考えられた症例であった。心室細動及び心室性頻脈であった 1 例は、心筋梗塞の既往があり、患者背景による可能性が高いと考えられた症例であった。ショック及び急性呼吸不全であった 1 例は、基礎疾患の喘息により呼吸不全に陥り、それに続発してショック状態に至った可能性も考えられた症例であった。多臓器不全であった 1 例は、本剤服用中の死亡例であるが、インフルエンザにより状態が急変した直前に服用した併用薬による可能性も疑われた症例であった。脳出血及び突然死であった各 1 例は情報不足で評価困難であった症例であった。

その他の発現件数が 5 件以上の未知・重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

発熱については、感染が考えられた症例が多く、同時期に発現した副作用の随件事象と考えられた症例、併用薬や合併症・手術等の影響が疑われた症例もあった。汎血球減少症については、併用薬や感染症による可能性や患者素因の影響が大きいと考えられた症例も含まれていた。また、本剤の使用上の注意には、「血小板減少、白血球減少、貧血」を記載し、注意喚起を行なっている。腎機能障害については、併用薬や原疾患による影響が考えられた症例が多かった。間質性肺疾患については、診断根拠に乏しい症例も含まれており、併用薬や感染症による可能性が疑われた症例や本剤投与前から症状が認められていた症例もあった。好酸球増加症については、併用薬やアレルギー体質等の患者素因の影響が考えられた症例が多く、また時間的経過より本剤との関連性が低いと考えられた症例、情報不足で評価困難な症例もあった。多発性筋炎については、情報不足で評価困難であった症例、原疾患として自己免疫疾患を有する患者や併用薬の影響も考えられた症例であった。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 1,227 件であった。発現した主な器官別大分類別副作用の種類とその内訳は、臨床検査 270 件 (血中クレアチニン増加 30 件、血中尿酸増加 26 件、白血球数増加 24 件、血中 TG 増加 16 件等)、腎及び尿路障害 113 件 (腎機能障害 21 件、排尿困難 17 件、血尿 15 件等)、全身障害及び投与局所様態 87 件 (発熱 22 件等) であった。これらの副作用のうち、発現件数が 15 件以上の副作用について、申請者は以下のように説明した。

血中クレアチニン増加については、25/30 例は投与後の血中クレアチニン値が 2mg/dL を超えておらず、超えた 5 例は、一時的な脱水の影響や併用薬の影響等が考えられる症例であり、いずれも本剤との関連性は明確でなかった。血中尿酸増加 (高尿酸血症を含む) については、一過性のわずかな異常で生理的変動と考えられる症例が多く、原疾患である高尿酸血症の影響や併用薬の関与が疑われる症例、時間的経過より本剤との関連性が低いと

考えられる症例もあった。白血球数増加（白血球増加症を含む）については、情報不足で評価困難な症例が多かったが、感染の可能性が大きいと考えられる症例、生理的変動と考えられる症例、時間的経過より本剤との関連性が低いと考えられる症例もあった。腎機能障害（腎障害を含む）については、13/24例では血中クレアチニンが2mg/dLを超えない範囲であり、超えた症例は併用薬や糖尿病性腎症等の合併症による影響が考えられる症例が多かった。排尿困難については、情報が不足しているため評価困難な症例が多く、合併症の前立腺肥大症の影響や併用薬の可能性が考えられる症例も認められた。血中TG増加（高TG血症を含む）については、食事やアルコールの影響が考えられる症例、脂肪肝の可能性が考えられる症例、原疾患における変動と考えられる症例や情報不足で評価困難な症例であった。血尿（血中尿陽性を含む）については、尿検査や臨床経過に関する情報が不足しており、評価困難な症例が多かった。

報告件数が15件未満の未知の副作用については、咽喉頭に関する副作用（咽喉頭疼痛4件、咽頭不快感3件、異物感3件、咽喉刺激感2件、喉頭不快感1件）で本剤との因果関係が疑われる症例が集積されたことから、平成18年6月に使用上の注意が改訂され、「その他の副作用」の項に「咽頭不快感」が追記された。その他の副作用については、情報不足であり評価が困難である症例、併用薬・合併症の影響が考えられる症例等であり、本剤との因果関係を評価する上で更に情報が必要であると考えられるため、現時点において特段の対応は必要ないと、申請者は説明した。

また、既知・重篤な副作用のうち横紋筋融解症については、再審査期間中に236例が収集され230例が完了報告を終了した。情報源別では、自発報告228例、文献・学会報告2例で、使用成績調査、特別調査及び市販後臨床試験からの報告例はなかった。転帰は、回復119例、軽快84例、未回復6例、後遺症あり4例、死亡5例、不明12例であった。転帰が死亡であった5例は、原疾患の関節リウマチに対して複数の薬剤が投与されており、横紋筋融解症、腎不全の原因としてこれら薬剤の影響による可能性も考えられた症例、インフルエンザや肺炎等の感染による可能性が考えられた症例、情報不足で評価困難であった症例、原疾患の脳梗塞後遺症に伴う誤嚥性肺炎に起因した可能性が考えられた症例であった。なお、担当医により判断された副作用の重篤度は、重篤151例、非重篤71例、不明・未記載8例であった。また、横紋筋融解症の診断目安の1つである「血中CK値が正常値の10倍以上（=2,000IU/L以上）」が確認された症例は58.7%（135/230例）であり、2,000IU/L未満であった症例35.2%（81/230例）、不明・未記載であった症例6.1%（14/230例）も含まれていた。本剤については、発売開始時から添付文書の「原則禁忌」「慎重投与」「相互作用」「重大な副作用」の項に横紋筋融解症について記載し注意喚起が行われており、その後も継続的に横紋筋融解症に関する説明資料等の作成・配布により情報提供の徹底が図られている。今後とも同様の注意喚起を実施して、特に重篤な状態を未然に防ぐための情報提供を行うと、申請者は説明した。

なお、再審査期間中に感染症に関する報告はなかった。

機構は、再審査期間終了後の重篤な副作用及び未知の副作用の収集状況、並びに新たな対応の必要性について尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

再審査期間終了後平成20年11月30日までに収集された、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は108例（124件）、転帰は回復37件、軽快27件、後遺症3件、死亡9件、未回復10件、不明・未記載38件であった。発現件数が3件以上であった副作用は、間質性肺疾患12件、発熱6件、低カリウム血症4件（血中カリウム減少2件を含む）、てんかん及び薬物相互作用各3件であった。転帰が死亡であった6例の内訳は、ショック、脳出血、食食細胞性組織球症・肺炎・敗血症及び播種性血管内凝固、肺炎、間質性肺疾患及び肝の悪性新生物各1例であった。これらの症例は、いずれも併用薬、感染症及び患者の全身状態等の影響が考えられた症例、時間的な因果関係が不明な症例、情報不足で評価困難であった症例であった。その他の発現件数が3件以上であった未知・重篤な副作用については、間質性肺疾患については、特段の交絡因子が認められない症例が1例あったものの、併用薬や感染症の影響も考えられる症例、元来間質性肺炎を有していた症例、情報不

足で評価困難であった症例であり、本剤との因果関係は明確ではなかった。発熱については、感染症や併用薬の影響が考えられた症例、本剤投与後5年で発現し、本剤以外の要因が考えられた症例、情報不足で評価困難であった症例であった。低カリウム血症及び血中カリウム減少については、併用薬や食事、水分摂取等の患者素因による影響が考えられた症例であった。てんかんについては、意識消失の既往があり、患者素因の影響が考えられた症例及び情報不足で評価困難であった症例であった。薬物相互作用については、ジルチアゼム塩酸塩との相互作用による徐脈、ピオグリタゾンとの相互作用による横紋筋融解症、メトホルミン塩酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩との併用による横紋筋融解症が発現した症例各1例であった。いずれの症例も血中濃度の上昇等の相互作用が発現したと判断できる情報がなく、また併用された薬剤の添付文書には該当の副作用が記載されているため各併用薬単独投与により発現した可能性も否定できない症例であり、本剤との関係は明確ではなかった。

既知・重篤な副作用は390例(480件)であり、発現した件数が10件以上であった副作用は横紋筋融解125件、肝機能異常53件、肝障害44件、血中CK上昇40件、筋肉痛13件、糖尿病11件及び無力感10件であった。いずれも発現件数の著しい増加等を認めた副作用はなく、また、既に添付文書により注意喚起がなされていることから、現時点では特段の対応は必要ないと判断した。

未知・非重篤な副作用については、309例(335件)が収集された。収集件数が5件以上の副作用は、眼充血、爪の障害、尿異常、血中クレアチニン増加、体重減少、発声障害、発熱、汗の変色、尿臭異常であった。これらの症例は、情報不足で評価困難な症例の他、患者素因・合併症等交絡因子の影響が考えられる症例、本剤投与継続中に回復・軽快している症例や生理的変動と考えられる検査値変動等もあり、本剤と事象の因果関係が明確ではなかった。以上より、現時点では「使用上の注意」の改訂等、新たな対応の必要性はないと判断したが、類似事象を含めた発現状況に充分注意し、適切な安全確保措置を継続的に検討する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

6. 相互作用について

再審査期間中に本剤と他の薬剤との相互作用が疑われる副作用の症例として、3例が報告された。1例は、53歳の女性で、僧帽弁置換術及びMaze手術後、ワルファリンカリウム3.5mg～4mg/日にてPT-INRが2.0～2.5と安定していた症例であるが、本剤10mg投与約2ヵ月後にPT-INRが0.99まで低下し本剤中止後に回復したことから、本剤による「ワルファリンカリウムの効果減弱」の相互作用が疑われた。1例は、66歳の男性で、人工弁装着による血栓形成防止のためワルファリンカリウム2.5mg/日にてトロンボテスト15～20%程度にコントロールされていた症例であるが、本剤10mg投与約2ヵ月後にトロンボテスト5%未満を認め、ワルファリンカリウム中止後に回復したことから、本剤による「ワルファリンカリウムの効果増強」の相互作用が疑われた。申請者は、ワルファリンカリウムに関しては、外国人による本剤との薬物相互試験が実施されており、その結果では併用開始初期の数日間にプロトロンビン時間の一過性のわずかな低下が認められたが、その後本剤投与前の値に回復しており、本剤はワルファリンカリウムの抗凝血作用に影響を及ぼさないと考えると説明した。1例は、81歳の女性で、カンデサルタンシレキセチル8mg投与開始2週間後に本剤10mgを開始したところ、3日後に収縮期血圧が80mmHg台となったことから、「カンデサルタンシレキセチルの効果増強」の相互作用が疑われた症例であった。カンデサルタンシレキセチルを投与開始してから発現までの血圧データはなく評価困難であった。

以上、内容の異なる相互作用の報告が1例ずつ集積されている状況であり、現時点では使用上の注意の改訂等の対応は特に必要ではないと考えられたと申請者は説明し、機

構はこれを了承した。

7. 研究報告について

再審査期間中、厚生労働省に報告された研究報告は、安全性に関する報告が7件であり、動物実験によるカルシウム拮抗薬との相互作用に関する報告1件、本剤を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤（以下、「スタチン」という。）とフィブラート系薬剤との併用時における横紋筋融解症のリスクについての報告において本剤による横紋筋融解症の発症例が1例記述されていた報告1件及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤と本剤との相互作用に関する報告1件については、原則禁忌の項、使用上の注意の慎重投与の項及び相互作用の項においてすでに注意喚起されている内容に関連する報告であった。一方、ドイツで実施された臨床試験の結果において、本剤投与群のうち4例において、皮疹、関節痛、クレアチニン上昇、深部静脈血栓症の副作用のため試験中止に至ったとの内容が含まれていた報告1件、海外で実施された臨床試験のサブ解析において、急性冠症候群が発症した後にスタチン治療を中止することは、死亡や心疾患の危険性が3倍増加することが示唆されたとの報告1件、海外で実施された試験の中で、本剤投与群において心筋梗塞が発症したとの報告1件及び海外で実施された試験において、本剤投与群で心不全、悪性腫瘍が発現したとの報告1件については、患者を特定できる情報がない、現時点で類似の報告はない、本剤との因果関係については言及されていない等により、使用上の注意の改訂等の新たな対応を要するものはないと考えられたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

8. 重大な措置、海外からの情報について

本剤は平成21年7月現在、高コレステロール血症を適応症として日本を含む118の国と地域で承認されている。また、国内においては再審査期間中及び再審査期間後平成20年10月現在までに、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等に該当する措置はなかった。

なお、国外においては、平成20年10月現在、安全性を理由にした販売の中止等の措置は行われていないが、再審査期間中に以下の5件の措置がとられている。

- ・欧州規制当局（EMA）の委員会であるCPMP（Committee for Proprietary Medicinal Products）が、スタチン製剤の筋肉系障害に関し、腎機能障害、甲状腺機能低下症、遺伝的筋肉障害の既往または家族歴がある場合、アルコール乱用、老齢（70歳以上）等の患者に対しては慎重にスタチンを投与すべきである等の注意事項を、全てのスタチン製剤のSPCs（Summary of Product Characteristics）に追記すべきであると勧告した（平成14年5月）。

- ・上述したCPMPの勧告を受け、スタチン系薬剤のSPCs改訂についてBfArM（ドイツ連邦医薬品審査機関）からも関係会社に勧告がなされたものである（平成14年10月）。

なお、これらの内容については厚生労働省からの指示を受け、平成15年6月に本剤添付文書の「慎重投与」の項に追記された。

- ・オーストラリアにおいて、第一トリメスターでのスタチン系薬剤の曝露による胎児の先天性異常が公表されたこと等を受けて、アトルバスタチンを含むスタチン系薬剤の妊婦への投与がカテゴリーCからD（禁忌）に変更されたものである（平成15年2月）。

なお、本邦では、発売当初から妊婦への投与は禁忌とされている。

- ・Health Canada（カナダ規制当局）のホームページに、コレステロール吸収阻害剤エゼチミブの単剤投与又はスタチン系薬剤との併用投与に関する新たな安全性情報が、医療専門家及びカナダ国民に対して通知されたことが掲載されたものである（平成17年2月）。

エゼチミブは本邦においても平成19年4月に承認されたが、エゼチミブの添付文書「重大な副作用」の横紋筋融解の項に、「本剤をHMG-CoA還元酵素阻害剤と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること」との一般的な注意の記載はあるものの、本剤との併用における具体的な注意喚起はなされていない。申請者は、副作用・感染症症例報告の中で、エゼチミブとの併用症例は血中CK上昇2例のみであ

り、いずれも本剤投与中止により回復していることから現時点においては特段の措置を講じる必要はないと判断するものの、今後も併用例での副作用報告等に留意すると説明した。

・ Health Canada が、スタチン系薬剤の筋障害に関する重要な安全性情報を、国民に対して注意喚起した（平成 17 年 7 月）。

なお、本邦では、当該内容がすでに使用上の注意に記載されている。

以上より、現時点までの日本における措置及び諸外国の対応から、今後新たに使用上の注意の改訂等を要する内容はないと考えられたと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 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。

以上