

再審査報告書

平成 29 年 7 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ゼチーア錠 10 mg
有 効 成 分 名	エゼチミブ
申 請 者 名	MSD 株式会社
承認の効能・効果	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症
承認の用法・用量	通常、成人にはエゼチミブとして 1 回 10 mg を 1 日 1 回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。
承 認 年 月 日	平成 19 年 4 月 18 日
再 審 査 期 間	8 年

1. 製造販売後調査全般について

ゼチーア錠 10 mg（以下、「本剤」）に関して、以下の特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。なお、使用成績調査は実施されていない。

特定使用成績調査（長期使用）					
目 的	使用実態下での本剤単独治療時及び他の脂質異常症治療薬との併用治療における長期使用時の安全性及び有効性について検討すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 19 年 6 月～ 平成 23 年 2 月	観 察 期 間	52 週間
目 標 症 例 数	1,400 例（単独治療 700 例、併用治療 ¹⁾ 700 例）	施 設 数	国内 245 施設	回 収 例 数	1,794 例
その他の特定使用成績調査					
目 的	使用実態下での本剤単独治療時及び他の脂質異常症治療薬との併用治療における安全性及び有効性並びにそれらに影響を与える因子を検討すること。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 19 年 6 月～ 平成 23 年 2 月	観 察 期 間	12 週間
目 標 症 例 数	10,000 例（単独治療 5,000 例、併用治療 ¹⁾ 5,000 例）	施 設 数	国内 1,523 施設	回 収 例 数	11,332 例
製造販売後臨床試験（アトルバスタチンとの併用による影響）					
目 的	アトルバスタチン 10 mg 単独療法による効果不十分例を対象に、本剤 10 mg を追加投与した場合の有効性を、アトルバスタチンを 20 mg に増量した場合及びロスバスタチン 2.5 mg に変更した場合と比較すること。				
試験デザイン	非盲検無作為化並行群間比較	試 験 期 間	平成 21 年 3 月～ 平成 22 年 5 月	投 与 期 間	12 週間
目 標 症 例 数	150 例	施 設 数	国内 26 施設	登 録 例 数	169 例
製造販売後臨床試験（糖代謝への影響）					
目 的	高コレステロール血症を伴う 2 型糖尿病患者を対象に、本剤の糖代謝に対する影響をプラセボと比較すること。				
試験デザイン	二重盲検無作為化並行群間比較	試 験 期 間	平成 24 年 7 月～ 平成 26 年 1 月	投 与 期 間	24 週間
目 標 症 例 数	148 例	施 設 数	国内 20 施設	登 録 例 数	152 例

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 特定使用成績調査（長期使用）

2-1-1 安全性

¹⁾ 本剤投与開始時において、他の脂質異常症治療薬の投与を受けている症例。

2-1-1-1 副作用発現状況

収集された 1,794 例（本剤単独治療例 956 例、併用治療例 838 例）から、計 177 例（医療機関の長との契約ではない症例 59 例、登録区分間違い症例 51 例、初回処方以降来院がなかった症例 30 例、信頼性確保の点で疑義が生じ得る施設の症例 20 例、登録期間超過症例 14 例、有害事象の有無が不明の症例 7 例、重複症例 3 例、契約期間外登録の症例 2 例、本剤の前治療歴ありの症例 2 例；除外理由の重複あり）を除外した 1,617 例（本剤単独治療例 856 例、併用治療例 761 例）が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例全例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 12.4%（201/1,617 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 18.8%（95/504 例）と比較して高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用）は、「臨床検査」4.3%（69 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 37 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 10 件等）、「胃腸障害」2.4%（39 例、下痢 11 件等）、「肝胆道系障害」1.7%（28 例、肝機能異常 23 件等）であった。なお、安全性解析対象除外症例のうち 18 例に 28 件（下痢 3 件等）の副作用が認められた。

本剤単独治療例及び併用治療例における副作用発現率はそれぞれ 12.9%（110/856 例）及び 12.0%（91/761 例）であり、申請者は以下のように説明した。本剤単独治療例と比較して併用治療例において副作用発現率の増加は認められず、本剤単独治療例と併用治療例とで発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。副作用発現時期としては、両治療群とも投与開始から 2 週未満で多く（本剤単独治療例：12.2%（18/148 件）、併用治療例 11.1%（14/126 件）、2 週以降 52 週までの観察期間では副作用発現件数が少なくなる傾向であった。また、12 週以降に発現した副作用のうち、発現件数が多かった事象は両治療群とも血中クレアチンホスホキナーゼ増加、肝機能異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加の順であり、本剤を長期使用することにより新たな副作用が増加する傾向は認められなかった。

併用治療例（761 例）について、併用された主な脂質異常症治療薬（併用していた患者の割合、例数）は、スタチン（76.9%、585 例）及びフィブラート系薬（14.3%、109 例）であり、2 剤以上併用していた症例は 7.8%（59 例）であった。スタチン併用例における副作用発現率は 10.8%（63/585 例）であり、横紋筋融解症、胆石症、トランスフェラーゼ上昇等の本剤とスタチン併用により懸念される副作用の発現頻度が上昇するような結果は認められなかった。また、フィブラート系薬併用例における副作用発現率は 14.7%（16/109 例）で、併用治療例全体の副作用発現率（12.0%）と比較して大きな違いはなく、「肝胆道系障害」の副作用発現率 2.8%（3/109 例）もフィブラート系薬併用「無」の症例（本剤単独治療例を含む）の副作用発現率 1.7%（25/1,508 例）と比較して有意差はなかった（Fisher の直接確率検定、有意水準両側 5%）。

2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、メタボリックシンドローム（以下、「MS」）該当性の有無、適応疾患、患者カテゴリ²⁾、罹病期間、高コレステロール血症（以下、「HC」）治療歴の有無、合併症の有無及び各合併症（糖尿病（耐糖能異常を含む）、肝機能障害、腎機能障害）の有無、肝機能障害グレード³⁾、脂質異常症治療薬以外の併用薬の有無、脂質異常症治療併

²⁾ 「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年度版」（日本動脈硬化学会）に基づき、LDL-C 以外の主要危険因子及び冠動脈疾患の既往によりⅠ（低リスク群）、Ⅱ（中リスク群）、Ⅲ（高リスク群）及び冠動脈疾患の既往有りの 4 群に分類した。

³⁾ 副作用重篤度分類（薬安第 80 号）に基づき、肝機能障害の程度を AST、ALT 及び γ -GTP によりグレードⅠからⅢに分類し、正常を加えた 4 区分で集計した。

用薬の内訳（併用治療例に関してのみ）、本剤総投与量、本剤総投与期間、本剤1日最大投与量及び併用療法の有無が検討された。その結果、本剤単独治療例に関しては、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、脂質異常症治療薬以外の併用薬の有無、本剤総投与量及び本剤総投与期間により副作用発現率に有意差が認められ、併用治療例に関しては、本剤総投与量及び本剤総投与期間により副作用発現率に有意差が認められた（ χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、有意水準両側5%）。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

本剤単独治療例に関して、肝機能障害「有」の症例における副作用発現率は20.0%（27/135例）であり、肝機能障害「無」の症例における副作用発現率11.5%（83/720例）に比べて高かったが、肝機能障害の有無により副作用の種類や重篤度に大きな違いはなく、肝機能障害「有」の症例では、肝機能関連の臨床検査値のベースラインが高く、臨床検査を高頻度で実施する傾向にあると考えられることから、肝機能障害「無」の症例と比べて臨床検査値の変動が副作用として多く報告された可能性があると考えた。

本剤単独治療例に関して、腎機能障害「有」の症例における副作用発現率は28.1%（9/32例）であり、腎機能障害「無」の症例における副作用発現率12.3%（101/823例）に比べて高かった。腎機能障害「有」の症例は少数であるため比較は困難であるが、腎機能障害の有無により副作用の種類や重篤度に大きな違いは認められなかった。

本剤単独治療例に関して、脂質異常症治療薬以外の併用薬「有」の症例における副作用発現率は14.5%（92/636例）であり、併用薬「無」の症例における副作用発現率8.2%（18/220例）に比べて高かった。また、併用薬剤数別では、1剤併用の症例、2剤又は3剤併用の症例、4剤又は5剤併用の症例、6剤以上併用の症例における副作用発現率はそれぞれ7.6%（11/144例）、14.4%（35/243例）、18.0%（23/128例）、19.0%（23/121例）であった。併用薬剤数別の副作用発現率については、いずれかの群間で有意差があることが示されたことから（Kruskal-Wallis検定、有意水準両側5%）、併用薬剤数は副作用発現率に影響を及ぼす一因と考えられるものの、併用薬の種類によって発現した副作用やその重篤度に特段の違いはなく、本剤と特定の薬剤との相互作用は示唆されなかった。

本剤総投与量が「3,000 mg未満」、「3,000 mg以上4,000 mg未満」、「4,000 mg以上5,000 mg未満」及び「5,000 mg以上」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例ではそれぞれ27.7%（69/249例）、6.4%（25/392例）、5.4%（6/112例）及び10.2%（10/98例）、併用治療例ではそれぞれ35.5%（49/138例）、5.6%（23/412例）、10.2%（12/118例）及び4.7%（4/86例）であった。また、本剤総投与期間が「12週未満」、「12週以上24週未満」、「24週以上36週未満」、「36週以上52週未満」及び「52週以上」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例ではそれぞれ36.8%（43/117例）、21.4%（12/56例）、20.6%（7/34例）、21.2%（11/52例）及び6.2%（37/596例）、併用治療例ではそれぞれ50.0%（30/60例）、32.4%（11/34例）、26.1%（6/23例）、19.2%（5/26例）及び6.2%（38/615例）であった。本剤総投与量が少ない症例、並びに本剤総投与期間が短い症例の方が副作用発現率が比較的高い傾向であったが、これは本剤投与開始後早期に副作用が発現し、本剤投与を中止した症例の影響によるものと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たに対応が必要な問題点は認められていないと説明し、医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、これを了承した。

2-1-2 有効性

2-1-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例から、計245例（本剤投与前の低比重リポ蛋白コレステロール（以下、

「LDL-C」値が得られていない症例 142 例、本剤投与後の LDL-C 値が投与開始後 14 日未満の値しか得られていない症例 122 例、本剤投与期間が 14 日未満の症例 17 例、適応外使用の症例 8 例、本剤実投与日数が投与期間の 70%未満の症例 8 例、本剤投与目的が未記載の症例 1 例；除外理由の重複あり）を除いた 1,372 例（本剤単独治療例 714 例、併用治療例 658 例）が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤投与開始前を基準とした本剤投与終了時（又は中止時）の LDL-C 値の変化率により評価され、申請者は以下のように説明した。本剤単独治療例のうち、本剤投与前後の測定値がある 700 例の投与前及び投与終了時の LDL-C 値（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 157.2 ± 1.3 mg/dL 及び 126.5 ± 1.3 mg/dL であり、LDL-C 値の変化率 [95%信頼区間] は -19.5% [-21.0, -18.1] であった。併用治療例のうち、本剤投与前後の測定値がある 646 例の投与前及び投与終了時の LDL-C 値はそれぞれ 146.8 ± 1.3 mg/dL 及び 110.1 ± 1.4 mg/dL であり、LDL-C 値の変化率 [95%信頼区間] は -25.0% [-26.8, -23.2] であった。本剤単独治療例、併用治療例ともに LDL-C 値の低下が確認された。

承認時までの臨床試験（長期投与試験、投与期間 52 週間）における治験薬投与前を基準とした投与終了時の LDL-C 値の変化率 [95%信頼区間] は、単独投与例（163 例）で -16.8% [-18.5, -15.1]、スタチン併用例（67 例）で -33.5% [-37.5, -29.5] であった。長期投与試験では、本剤投与前に脂質異常症治療薬をウォッシュアウトする期間（4 週間）を設け、投与開始 12 週時までは他の脂質異常症治療薬との併用を禁止する等、本調査とは患者背景や試験（調査）方法等が異なることから比較は困難であるが、本調査結果では、LDL-C 値の変化率の低下傾向に、当該試験成績と大きな違いは認められていないと考えた。

2-1-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子が検討された。申請者は、以下のように説明した。

本剤単独治療例、併用治療例のいずれに関しても各背景因子のほぼすべての区分において、本剤投与前値に対する投与終了時（又は中止時）の LDL-C 値は有意に低下していたが、一部の少数例の区分等においては有意差が認められなかった（Paired-t 検定、有意水準両側 1%）。有意差が認められなかった区分においても、LDL-C 値の変化率で -5.6～-30.8% の変化がみられた。なお、ホモ接合体性シトステロール血症の患者（1 例、14 歳）については、LDL-C 値は 70.0 mg/dL（本剤投与前）から 131.0 mg/dL（本剤投与終了時）へ上昇していたが、本剤投与前に他の脂質異常症治療薬の投与を中止したことによる影響の可能性があると考えた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たに対応が必要な問題点は認められていないと説明し、機構はこれを了承した。

2-1-3 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）及びホモ接合体性シトステロール血症の患者は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出された。なお、本調査において妊産婦に対する使用例はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者及びホモ接合体性シトステロール血症の患者における本剤の安全性及び有効性について、以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 1 例（14 歳）が収集された。ホモ接合体性シトステロール血症の患者で、合併症及び併用薬はなく、副作用の発現は認められなかった。LDL-C

値については、「2-1-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、本剤投与による低下は認められなかった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として849例（本剤単独治療例444例、併用治療例405例）が収集された。65歳以上の患者における副作用発現率は12.7%（108/849例）であり、65歳未満の患者（以下、「非高齢者」）における副作用発現率12.1%（93/768例）との間に有意差は認められなかった。また、高齢者に認められた副作用の種類、重篤度等に特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例として、728例（本剤単独治療例369例、併用治療例359例）が収集された。単独治療例、併用治療例ともに、高齢者においても非高齢者と同様、LDL-C値の有意な低下が認められた。また、本剤単独治療例における高齢者及び非高齢者のLDL-C変化率[95%信頼区間]（例数）はそれぞれ-18.8% [-20.8, -16.7]（360例）及び-20.3% [-22.3, -18.2]（340例）であり、併用治療例における高齢者及び非高齢者のLDL-C変化率はそれぞれ-26.8% [-29.1, -24.5]（354例）及び-22.7% [-25.5, -19.9]（292例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として279例（本剤単独治療例135例、併用治療例144例）が収集された。本剤単独治療例については、肝機能障害の有無別の副作用発現率に有意差が認められたが、「2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、現時点で新たな対応は必要ないものと考ええる。

有効性解析対象症例として、241例（本剤単独治療例115例、併用治療例126例）が収集された。単独治療例、併用治療例ともに、肝機能障害「有」の症例においても肝機能障害「無」の患者と同様、LDL-C値の有意な低下が認められた。また、本剤単独治療例における肝機能障害「有」及び「無」の症例のLDL-C変化率[95%信頼区間]（例数）はそれぞれ-19.0% [-22.8, -15.0]（111例）及び-19.6% [-21.2, -18.1]（588例）であり、併用治療例における肝機能障害「有」及び「無」の症例のLDL-C変化率はそれぞれ-23.5% [-27.9, -18.9]（123例）及び-25.4% [-27.3, -23.4]（521例）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として74例（本剤単独治療例32例、併用治療例42例）が収集された。本剤単独治療例については、腎機能障害の有無別の副作用発現率に有意差が認められたが、「2-1-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、現時点で新たな対応は必要ないものと考ええる。

有効性解析対象症例として、54例（本剤単独治療例22例、併用治療例32例）が収集された。単独治療例、併用治療例ともに、腎機能障害「有」の症例においても腎機能障害「無」の患者と同様、LDL-C値の有意な低下が認められた。また、本剤単独治療例における腎機能障害「有」及び「無」の症例のLDL-C変化率[95%信頼区間]（例数）はそれぞれ-20.3% [-28.1, -11.7]（21例）及び-19.5% [-21.0, -18.0]（678例）であり、併用治療例における腎機能障害「有」及び「無」の症例のLDL-C変化率はそれぞれ-28.0% [-36.2, -18.7]（32例）及び-24.9% [-26.7, -23.0]（612例）であった。

ホモ接合体性シトステロール血症の患者：本調査では4例の情報が収集されたが、そのうち3例は安全性解析対象除外症例（登録区分間違い症例1例、登録期間超過症例1例、契約期間外登録及び登録期間超過症例1例）であった。4例（14、16、21及び64歳）に副作用は認められず、いずれも10mg/日の用量で52週間以上投与された。血清中シトステロール濃度の測定結果を有する3例の本剤投与前及び投与後のシトステロール濃度は、それぞれ35.0mg/dL及び80.8mg/dL（変化率：130.9%）、37.2mg/dL及び63.2mg/dL（変化率69.9%）、87.9mg/dL及び48.9mg/dL（変化率：-44.4%）であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者及びホモ接合体性シトステロール血症の患者において、現時点で新たに対応が必要と考えられる問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

2-2 その他の特定使用成績調査

2-2-1 安全性

2-2-1-1 副作用発現状況

収集された 11,332 例（本剤単独治療例 5,781 例、併用治療例 5,551 例）から、計 844 例（医療機関の長との契約ではない症例 320 例、登録区分間違い症例 226 例、初回処方以降来院がなかった症例 208 例、有害事象の有無が不明の症例 53 例、登録期間超過症例 31 例、信頼性確保の点で疑義が生じ得る施設の症例 20 例、特定不可〔識別番号、生年月日、性別〕症例 10 例、重複症例 3 例、契約期間外登録の症例 2 例、本剤の前治療歴ありの症例 2 例、未登録症例 1 例；除外理由の重複あり）を除外した 10,488 例（本剤単独治療例 5,293 例、併用治療例 5,195 例）が安全性解析対象症例とされた。

安全性解析対象症例全例における副作用発現率は 9.3% (978/10,488 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 18.8% (95/504 例) と比較して高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用発現率（副作用発現症例数、主な副作用）は、「臨床検査」3.7% (383 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 180 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 48 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 29 件等)、「肝胆道系障害」2.0% (207 例、肝機能異常 177 件、肝障害 22 件等)、「胃腸障害」1.7% (174 例、便秘 39 件、下痢 26 件、悪心 25 件、腹部不快感 21 件等) であった。なお、安全性解析対象除外症例のうち 49 例に 61 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加 11 件、肝機能異常 6 件等）の副作用が認められた。

本剤単独治療例及び併用治療例における副作用発現率はそれぞれ 9.8% (520/5,293 例) 及び 8.8% (458/5,195 例) であり、申請者は以下のように説明した。本剤単独治療例と比較して併用治療例において副作用発現率の増加は認められず、本剤単独治療例と併用治療例とで発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

併用治療例（5,195 例）について、併用された主な脂質異常症治療薬（併用していた患者の割合、例数）は、スタチン（77.7%、4,039 例）及びフィブラート系薬（16.7%、868 例）であり、2 剤以上併用していた症例は 296 例（5.7%）であった。スタチン併用例における副作用発現率は 8.9% (359/4,039 例) であり、横紋筋融解症、胆石症、トランスフェラーゼ上昇等の副作用の発現頻度が上昇するような結果は認められなかった。また、フィブラート系薬併用例における副作用発現率は 8.8% (76/868 例) であり、「肝胆道系障害」の副作用発現率 2.8% (24/868 例) もフィブラート系薬併用「無」の症例（本剤単独治療例を含む）の副作用発現率 1.9% (183/9,620 例) と比較して有意差はなかった（Fisher の直接確率検定、有意水準両側 5%）。

2-2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、MS 該当性の有無、適応疾患、患者カテゴリ²⁾、罹病期間、HC 治療歴の有無、合併症の有無及び各合併症（糖尿病（耐糖能異常を含む）、肝機能障害、腎機能障害）の有無、肝機能障害グレード³⁾、脂質異常症治療薬以外の併用薬の有無、脂質異常症治療併用薬の内訳（併用治療例のみ）、本剤総投与量、本剤総投与期間、本剤 1 日最大投与量及び併用療法の有無が検討された。その結果、本剤単独治療例に関しては、患者カテゴリ、罹病期間、HC 治療歴の有無、合併症の有無、肝機能障害の有無、肝機能障害グレード、腎機能障害の有無、脂質異常症治療薬以外の併用薬の有無、本剤総投与量及び本剤総投与期

間により副作用発現率に有意差が認められ、併用治療例に関しては、患者カテゴリ、合併症の有無、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無、脂質異常症治療薬以外の併用薬の有無、本剤総投与量及び本剤総投与期間により副作用発現率に有意差が認められた (χ^2 検定、Fisher の直接確率検定、有意水準両側 5%)。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

患者カテゴリが「Ⅰ（低リスク群）」、「Ⅱ（中リスク群）」、「Ⅲ（高リスク群）」及び「冠動脈疾患あり」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例ではそれぞれ 5.8% (13/224 例)、8.8% (214/2,442 例)、10.8% (179/1,655 例) 及び 14.9% (48/322 例)、併用治療例ではそれぞれ 4.9% (8/163 例)、8.4% (160/1,903 例)、8.9% (174/1,963 例) 及び 11.4% (72/634 例) であり、いずれも動脈硬化性疾患リスクの高い患者において副作用発現率が高い傾向であった。副作用を発現した症例における脂質異常症治療薬以外の併用薬剤数を検討したところ、動脈硬化性疾患リスクの高い患者カテゴリ区分の症例ほど、脂質異常症治療薬以外の併用薬剤数が多い傾向にあり、患者の有する危険因子の病態そのものの影響とともに、これら併用薬が副作用発現率に影響した可能性があると考ええる。また、患者の有する危険因子の治療のため、検査回数が増え、臨床検査値異常が報告されやすい状況にあった可能性もあると考ええる。

本剤単独治療例に関して、罹病期間が「5 年未満」、「5 年以上 10 年未満」及び「10 年以上」の症例における副作用発現率は、それぞれ 9.4% (158/1,673 例)、12.8% (57/447 例) 及び 13.2% (34/257 例) であった。発現した副作用の種類や重篤度に、罹病期間による特徴的な傾向は認められなかった。

本剤単独治療例に関して、HC 治療歴「有」の症例における副作用発現率は 11.0% (258/2,341 例) であり、HC 治療歴「無」の症例における副作用発現率 8.9% (248/2,794 例) に比べて高かったが、HC 治療歴の有無により発現した副作用の種類や重篤度の特徴的な傾向は認められなかった。

合併症「有」及び「無」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例ではそれぞれ 10.6% (487/4,608 例) 及び 4.8% (32/672 例)、併用治療例ではそれぞれ 9.1% (432/4,749 例) 及び 5.9% (26/438 例) であり、いずれも合併症「有」の症例で高かったが、合併症の有無により発現した副作用の種類や重篤度の特徴的な傾向は認められなかった。また、主な合併症 (HC 以外の脂質異常症、高血圧症、糖尿病 (耐糖能異常を含む)、心疾患、肝機能障害、腎機能障害) 別に発現した副作用を検討したが、各合併症の治療薬に関連した副作用の発現が多くなるような傾向は認められなかった。

肝機能障害「有」及び「無」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例ではそれぞれ 15.9% (119/748 例) 及び 8.8% (400/4,532 例)、併用治療例ではそれぞれ 13.7% (131/955 例) 及び 7.7% (327/4,232 例) であり、いずれも肝機能障害「有」の症例で高かった。本剤単独治療例に関して、肝機能障害のグレードが「正常」、「Ⅰ」及び「Ⅱ」の症例における副作用発現率はそれぞれ 9.9% (409/4,150 例)、13.9% (76/546 例) 及び 10.9% (7/64 例) であった (グレードⅢの症例はなかった)。単独治療例、併用治療例ともに、肝機能障害の有無により副作用の種類や重篤度に大きな違いはなかったが、肝機能障害「有」の症例では、肝機能関連の臨床検査値のベースラインが高く、臨床検査を高頻度で実施する傾向にあると考えられることから、臨床検査値の変動が副作用として多く報告された可能性があると考えた。

腎機能障害「有」及び「無」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例でそれぞれ 15.0% (26/173 例) 及び 9.7% (493/5,107 例)、併用治療例でそれぞれ 15.3% (30/196 例) 及び 8.6% (428/4,991 例) であり、ともに腎機能障害「有」の症例で高かったが、腎機能障害「有」の症例は少数であったため、副作用発現率が高かった理由の特定は困難であった。なお、腎機能障害の有無により副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

脂質異常症治療薬以外の併用薬「有」及び「無」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例でそれぞれ 11.2% (429/3,824 例) 及び 6.2% (91/1,469 例)、併用治療例でそれぞれ 9.7% (385/3,958 例) 及び 5.9% (73/1,237 例) であり、いずれの治療例においても併用薬「有」の症例で高かった。また、併用薬剤数別の副作用発現率は、1 剤、2 剤又は 3 剤、4 剤又は 5 剤、6 剤以上併用の症例について、本剤単独治療例でそれぞれ 8.0% (92/1,155 例)、9.9% (150/1,516 例)、14.5% (98/677 例)、18.7% (89/476 例)、併用治療例でそれぞれ 7.8% (75/963 例)、8.8% (138/1,563 例)、11.2% (90/807 例)、13.1% (82/625 例) であった。併用薬剤数別の副作用発現率については、いずれかの群間で有意差があることが示されたことから (Kruskal-Wallis 検定、有意水準両側 5%)、併用薬剤数は副作用発現率に影響を及ぼす一因と考えられるものの、併用薬の種類によって発現した副作用やその重篤度に特段の傾向はなく、本剤と特定の薬剤との相互作用は示唆されなかった。

本剤総投与量が「750 mg 未満」、「750 mg 以上 1,000 mg 未満」、「1,000 mg 以上 2,000 mg 未満」及び「2,000 mg 以上」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例でそれぞれ 29.0% (210/725 例)、6.3% (172/2,732 例)、7.6% (95/1,257 例) 及び 6.6% (35/534 例)、併用治療例でそれぞれ 28.3% (142/502 例)、6.0% (171/2,868 例)、8.2% (105/1,274 例) 及び 6.8% (35/517 例) であった。また、本剤総投与期間が「2 週未満」、「2 週以上 4 週未満」、「4 週以上 6 週未満」、「6 週以上 8 週未満」、「8 週以上 12 週未満」及び「12 週以上」の症例における副作用発現率は、本剤単独治療例でそれぞれ 69.7% (53/76 例)、32.2% (46/143 例)、23.1% (36/156 例)、37.1% (33/89 例)、25.1% (44/175 例) 及び 6.5% (303/4,639 例)、併用治療例でそれぞれ 62.0% (31/50 例)、39.7% (29/73 例)、28.4% (23/81 例)、35.7% (25/70 例)、24.4% (30/123 例) 及び 6.6% (317/4,788 例) であった。本剤総投与量が少ない症例、及び本剤総投与期間が短い症例の方が副作用発現率が高い傾向があったが、これは本剤投与開始後早期に副作用が発現し、本剤投与を中止した症例の影響によるものと考えた。

以上より、申請者は、本剤の安全性について、現時点で新たに対応が必要な問題点は認められていないと説明し、機構はこれを了承した。

2-2-2 有効性

2-2-2-1 有効性評価

安全性解析対象症例から、計 1,636 例 (本剤投与前の LDL-C 値が得られていない症例 675 例、本剤投与後の LDL-C 値が投与開始後 14 日未満の値しか得られていない症例 1,133 例、本剤投与期間が 14 日未満の症例 145 例、適応外使用の症例 66 例、本剤実投与日数が投与期間の 70%未満の症例 33 例、本剤投与目的が未記載の症例 4 例；除外理由の重複あり) を除いた 8,852 例 (本剤単独治療例 4,373 例、併用治療例 4,479 例) が有効性解析対象症例とされた。

有効性は、本剤投与開始前を基準とした本剤投与終了時 (又は中止時) の LDL-C 値の変化率により評価され、申請者は以下のように説明した。本剤単独治療例のうち、本剤投与前後の測定値がある 4,271 例の投与前及び投与終了時の LDL-C 値 (平均値±標準偏差、以下同様) はそれぞれ 157.5 ± 1.3 mg/dL 及び 127.1 ± 1.3 mg/dL であり、LDL-C 値の変化率 [95%信頼区間] は -19.3% [-19.9, -18.8] であった。併用治療例のうち、本剤投与前後の測定値がある 4,416 例の投与前及び投与終了時の LDL-C 値はそれぞれ 149.2 ± 1.3 mg/dL 及び 109.6 ± 1.3 mg/dL であり、LDL-C 値の変化率 [95%信頼区間] は -26.6% [-27.2, -26.0] であった。本剤単独治療例、併用治療例ともに LDL-C 値の低下が確認された。承認時までの臨床試験 (長期投与試験、投与期間 52 週間) と本調査とは、患者背景や試験 (調査) 方法等が異なることから比較は困難であるが、本調査結果

では、LDL-C 値の変化率の低下傾向に、当該試験成績と大きな違いは認められていないと考えた。

2-2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

有効性に影響を及ぼす背景因子として、安全性の項と同様の背景因子が検討された。申請者は、以下のように説明した。

本剤単独治療例、併用治療例のいずれに関しても各背景因子のほぼすべての区分において、本剤投与前値に対する投与終了時(又は中止時)の LDL-C 値は有意に低下していた (Paired-t 検定、有意水準両側 1%)。有意差が認められなかった区分においても、LDL-C 値の変化率で-8.0～-30.0%の変化がみられた。

以上より、申請者は、本剤の有効性について、現時点で新たに対応が必要な問題点は認められていないと説明し、機構はこれを了承した。

2-2-3 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)及びホモ接合体性シトステロール血症の患者は、特定使用成績調査として収集された症例より抽出された。なお、本調査において妊産婦及びホモ接合体性シトステロール血症の患者への使用はなかった。申請者は、特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性について、以下のように説明した。

小児(15歳未満)：安全性解析対象症例として1例が収集された。HCの12歳の患者であり、肝機能障害を合併していたが、副作用の発現は認められなかった。本剤とイコサペント酸エチルの併用治療を受けた症例であるが、本剤投与前 LDL-C 値が得られていないこと、及び本剤投与期間が14日未満であることから、有効性解析対象からは除外した。

高齢者(65歳以上)：安全性解析対象症例として5,443例(本剤単独治療例2,820例、併用治療例2,623例)が収集された。両治療例の65歳以上の患者における副作用発現率は9.5%(517/5,443例)であり、非高齢者における副作用発現率9.1%(461/5,045例)との間に有意差は認められなかった。また、高齢者において認められた副作用の種類、重篤度等に特別な傾向は認められなかった。

有効性解析対象症例として、4,651例(本剤単独治療例2,361例、併用治療例2,290例)が収集された。いずれの治療例の高齢者においても非高齢者と同様、LDL-C 値の有意な低下が認められた。また、高齢者及び非高齢者の LDL-C 変化率[95%信頼区間](例数)は、本剤単独治療例でそれぞれ-19.0% [-19.8, -18.2] (2,312例)及び-19.7% [-20.5, -18.9] (1,959例)、併用治療例でそれぞれ-27.3% [-28.1, -26.5] (2,260例)及び-25.8% [-26.7, -25.0] (2,156例)であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として1,703例(本剤単独治療例748例、併用治療例955例)が収集された。いずれの治療例についても、肝機能障害の有無別の副作用発現率に有意差が認められたが、「2-2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、現時点で新たな対応は必要ないものとする。

有効性解析対象症例として、1,389例(本剤単独治療例599例、併用治療例790例)が収集された。単独治療例、併用治療例ともに、肝機能障害「有」の症例においても肝機能障害「無」の患者と同様、LDL-C 値の有意な低下が認められた。また、肝機能障害「有」及び「無」の症例の LDL-C 変化率[95%信頼区間](例数)は、本剤単独治療例でそれぞれ-17.4% [-19.3, -15.5] (583

例) 及び-19.6% [-20.2, -19.1] (3,679 例)、併用治療例でそれぞれ-23.9% [-25.5, -22.3] (784 例) 及び-27.1% [-27.8, -26.5] (3,626 例) であった。

腎機能障害を有する患者: 安全性解析対象症例として 369 例 (本剤単独治療例 173 例、併用治療例 196 例) が収集された。いずれの治療例についても、腎機能障害の有無別の副作用発現率に有意差が認められたが、「2-2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」の項で先述したとおり、現時点で新たな対応は必要ないものとする。

有効性解析対象症例として、326 例 (本剤単独治療例 148 例、併用治療例 178 例) が収集された。単独治療例、併用治療例ともに、腎機能障害「有」の症例においても腎機能障害「無」の患者と同様、LDL-C 値の有意な低下が認められた。また、腎機能障害「有」及び「無」の症例の LDL-C 変化率 [95%信頼区間] (例数) は、本剤単独治療例でそれぞれ-20.0% [-23.7, -16.1] (144 例) 及び-19.3% [-19.9, -18.7] (4,118 例)、併用治療例でそれぞれ-28.0% [-31.0, -24.9] (175 例) 及び-26.5% [-27.1, -25.9] (4,235 例) であった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、現時点で新たな対応が必要と考えられる問題点はなかったと説明し、機構はこれを了承した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

3-1 製造販売後臨床試験 (アトルバスタチンとの併用による影響)

アトルバスタチン 10 mg 単独投与により 4 週間以上治療しても LDL-C 値が動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版 (日本動脈硬化学会) で提唱されている管理目標値に達していない HC 患者を対象に、4 週間のウォッシュアウト期間及び 4 週間のアトルバスタチン 10 mg (1 日 1 回) 単独投与期間を終了後、アトルバスタチン 10 mg 及び本剤 10 mg 併用投与群 (以下、「併用群」)、アトルバスタチン 20 mg 投与群 (以下、「アトルバスタチン群」) 及びロスバスタチン 2.5 mg 投与群 (以下、「ロスバスタチン群」) の 3 群に 3 : 3 : 2 の割合で 125 例 (併用群 47 例、アトルバスタチン群 46 例、ロスバスタチン群 32 例) が無作為割付され、1 日 1 回 12 週間投与された。

主要評価項目である治療期 4 週後 (アトルバスタチン 10 mg 単独投与期間終了後) の LDL-C 値を基準とした、各試験薬剤投与終了又は中止時における LDL-C 値の変化率 [95%信頼区間] は、併用群-25.8% ([-29.2, -22.4])、アトルバスタチン群-15.1% ([-18.6, -11.7]) 及びロスバスタチン群 0.8% ([-3.3, 4.9]) で、併用群のアトルバスタチン群、ロスバスタチン群との LDL-C 値の変化率の群間差 [95%信頼区間] は、それぞれ-10.6% ([-15.4, -5.8])、-26.5% ([-31.8, -21.2]) であり、併用群ではアトルバスタチン群及びロスバスタチン群と比較して LDL-C 値が有意に低かった (いずれも $p < 0.0001$ 、治療期 4 週後の LDL-C 値を共変量とした共分散分析、Hochberg 法により検定の多重性を調整)。

有害事象は、併用群 53.2% (25/47 例)、アトルバスタチン群 45.7% (21/46 例) 及びロスバスタチン群 56.3% (18/32 例) (以下同順) に認められ、主な事象は鼻咽頭炎 (14.9%、10.9%、9.4%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (6.4%、0%、0%)、頭痛 (2.1%、0%、9.4%)、高血圧 (4.3%、0%、9.4%) であった。重篤な有害事象は、併用群 8.5% (4/47 例、胸部不快感、熱中症、消化管のカルチノイド腫瘍及び直腸癌 各 1 例)、アトルバスタチン群 2.2% (1/46 例、肺炎) 及びロスバスタチン群 0% (0/32 例) であり、いずれの群においても死亡に至った有害事象はなかった。

副作用は、併用群 8.5% (4/47 例)、アトルバスタチン群 10.9% (5/46 例) 及びロスバスタチン群 6.3% (2/32 例) (以下同順) に認められ、主な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (4.3%、0%、0%) であった。重篤な副作用は認められなかった。

以上より、申請者は、アトルバスタチン 10 mg に本剤 10 mg を追加投与した場合の有効性が

示され、安全性に特記すべき懸念は認められなかったと説明した。

3-2 製造販売後臨床試験（糖代謝への影響）

本剤の承認時までの臨床試験において、HbA_{1c}及びグリコアルブミンに有意な変化はみられていないものの、本剤投与前と比較して投与終了時の空腹時血糖値が増加する傾向が認められていることから、HCを伴う2型糖尿病患者を対象に、本剤の糖代謝に対する影響が検討された。

経口血糖降下薬又はインスリン、あるいはその両剤で治療中の2型糖尿病患者で、かつHCを合併している患者が対象とされ、本剤10mg又はプラセボを1日1回24週間、食後に経口投与することとされた。申請者は、試験結果について以下のように説明した。

主要評価項目である投与24週間におけるHbA_{1c}のベースラインからの変化量の最小二乗平均値〔95%信頼区間〕は、本剤10mg投与群（以下、「本剤群」）（69例）で0.22%〔0.11, 0.34〕、プラセボ投与群（以下、「プラセボ群」）（75例）で0.14%〔0.03, 0.25〕で、その群間差は0.08%〔-0.07, 0.23〕であり、95%信頼区間の上限値は事前に規定した非劣性限界値（0.5%）を下回っており、本剤10mg群のプラセボ群に対する非劣性が示された。また、副次評価項目である投与24週間における空腹時血糖のベースラインからの変化量の最小二乗平均値〔95%信頼区間〕は、本剤群で6.6mg/dL〔1.1, 12.1〕、プラセボ群で11.4mg/dL〔6.1, 16.7〕であり、その群間差は-4.8mg/dL〔-12.1, 2.5〕であった。

有害事象は、本剤群49.3%（37/75例）、プラセボ群64.9%（50/77例）（以下同順）に認められ、主な事象は、鼻咽頭炎（14.7%、16.9%）、2型糖尿病（9.3%、7.8%）、低血糖症（2.7%、9.1%）であった。重篤な有害事象は、本剤群2.7%（2/75例、白内障及び上腹部痛 各1例）、プラセボ群6.5%（5/77例、狭心症、不安定狭心症、偶発的過量投与、足関節部骨折及び変形性脊椎症 各1例）に認められたが、いずれの群においても死亡に至った有害事象はなかった。また、「糖尿病の悪化」の有害事象が発現した被験者の割合及び糖尿病の悪化により血糖降下薬を変更した被験者の割合は、本剤群でそれぞれ9.3%（7/75例）及び9.3%（7/75例）、プラセボ群でそれぞれ7.8%（6/77例）及び5.2%（4/77例）であり、いずれも両群間で有意差は認められなかった。

副作用は、本剤群4.0%（3/75例、便秘、下痢及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 各1例）、プラセボ群1.3%（1/77例、糖尿病性腎症）に認められた。重篤な副作用は認められなかった。

機構は、以上の試験成績より、新たな対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された3,676例5,059件の副作用のうち、重篤な副作用は255例343件（長期使用に係る特定使用成績調査13例15件、その他の特定使用成績調査27例35件、自発報告215例293件）であった。再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は162例189件であり、転帰の内訳は、回復102件、軽快57件、未回復8件、回復したが後遺症あり1件及び不明21件であった。主な副作用は横紋筋融解症50件、血中クレアチンホスホキナーゼ増加26件、肝機能異常22件、肝障害10件であり、申請者は以下のように説明した。横紋筋融解症については、承認時までの国内臨床試験で副作用として収集されなかったが、「重大な副作用」の項に既に記載し、注意喚起している。検査値の詳細情報がないまま横紋筋融解症疑いと報告された症例や併用被疑薬を有する症例も含まれていること、50件のうち44件の転帰が回復又は軽快であり、入院を要した22件においても本剤の中止及び補液処置等により改善していること等から、現時点で更なる安全確保措置は不要と判断した。血中クレアチンホスホキナーゼ増加については、ミオグロビン尿、筋肉痛等の副作用を併発し、横紋筋融解症が疑われる症例も含まれていること、26

件のうち 20 件の転帰が回復又は軽快であり、入院を要した 11 件においても本剤の中止及び補液処置等により改善していること等から、現時点で更なる注意喚起は不要と判断した。肝機能異常及び肝障害については、重篤症例の報告が集積していることから、平成 20 年 1 月に「重大な副作用」の項に肝機能障害を追記し、更なる注意喚起を行った。

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 124 例 154 件であり、転帰の内訳は、回復 62 件、軽快 32 件、未回復 13 件、回復したが後遺症あり 5 件、不明 36 件及び死亡 6 件であった。転帰が死亡の副作用は、敗血症、急性膵炎及び胆管炎（1 例 3 件）、突然死、肺炎球菌感染、脳梗塞（各 1 例 1 件）であった。申請者は、いずれも患者が高齢であったり、原疾患、合併症の影響が考えられたり、臨床所見が乏しく情報が限られていたり、本剤との関連性が特定できない症例であったと説明した。

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のうち、主な副作用は脳梗塞（6 例）、間質性肺炎（5 例）、肺炎、意識消失、腎機能障害及び貧血（各 4 例）であり、申請者は以下のように説明した。

脳梗塞の 6 例（5 例は高齢者）はいずれも脳梗塞の危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動等を合併しており、本剤との因果関係が明確な症例はなかった。

間質性肺炎の 5 例は、多発筋炎が原因と診断され、薬剤性肺炎が否定された症例、本剤投与前から肺炎を有し、膠原病の関与も考えられた症例、併用被疑薬の関与が考えられる症例であり、本剤との因果関係が明確な症例はなかった。

肺炎の 4 例のうち 2 例は情報不足により本剤との因果関係が不明確であり、他は多数の併用被疑薬があった症例及び感染症により偶発的に発現した可能性が考えられる症例であった。

意識消失の 4 例は、合併症による影響が考えられる症例、低血糖、脱水等の他の事象を発現したことによる症状と考えられる症例等であり、本剤との因果関係が明確な症例はなかった。

腎機能障害の 4 例は、本剤投与前よりクレアチニン高値の症例や慢性腎不全を合併する症例、多剤を併用した症例等、いずれも他の要因による影響が否定できない症例であった。

貧血の 4 例は、貧血への関与が疑われる併用薬を服用している症例、本剤投与前より貧血が存在していた症例等であり、本剤との因果関係を特定できる症例はなかった。

また、再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 1,014 例 1,248 件であった。主な副作用は脱毛症 55 件、味覚異常 41 件及び血中トリグリセリド増加 40 件であり、申請者は以下のように説明した。

脱毛症 55 件のうち、45 件は情報不足により本剤投与との時間的関連が不明であり、それ以外の症例も臨床所見等の客観的な情報が得られておらず、本剤との関連が明確な情報はなかった。また、長期使用に係る特定使用成績調査での脱毛症の報告はなく、その他の特定使用成績調査での報告は 2 件であったこと等から、現時点での対応は不要と考えた。

味覚異常については、味覚障害の鑑別診断を行うための他覚的検査（血液検査、味覚機能検査等）を実施している症例がなく、本剤との因果関係を判断するための情報が不足していること等から、本剤投与との因果関係は特定できなかった。また、長期使用に係る特定使用成績調査での味覚異常の報告は 1 件、その他の特定使用成績調査での報告は 5 件であったこと等から、現時点での対応は不要と考えた。

血中トリグリセリド増加については、40 件のうち 36 件が情報不足により本剤投与との時間的関連が不明である症例及び本剤以外の脂質異常症治療薬を併用している症例であり、本剤との関連が明確な情報はなかった。また、長期使用に係る特定使用成績調査での血中トリグリセリド増加の報告は 3 件、その他の特定使用成績調査での報告は 12 件と発現頻度は低かったこと等から、現時点での対応は不要と考えた。

以上、集積された未知の重篤及び非重篤な副作用情報を総合的に検討した結果、現時点では「使用上の注意」の改訂は不要と判断したが、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。

なお、再審査期間中に、感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中に収集された本剤との相互作用に係る報告は 12 例 12 件であった。このうち 8 例で重篤な副作用が認められており、申請者は以下のように説明した。

8 例中 5 例及び非重篤な副作用が認められた 4 例中 2 例がワルファリンカリウムとの相互作用の報告であったが、本剤の添付文書の「使用上の注意」の相互作用の項において既に注意喚起を行っており、患者の素因や他剤等の影響があった可能性も考えられることから、現時点での新たな対応は行わず、今後も同様の情報を収集し、安全性の確保に努めることとした。他の 5 例については個別に検討したが、いずれも本剤との相互作用であることが明確ではなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収・出荷停止等の重大な措置はとられていない。

平成 27 年 4 月末現在、本剤はドイツ、米国等 83 カ国で承認、販売されているが、再審査期間中に機構に報告された海外での措置報告はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 1 報であり、申請者は以下のように説明した。

SEAS 試験（無症候性大動脈狭窄患者を対象に、エゼチミブ及びシンバスタチン併用による脂質低下療法が心血管系イベントの発症リスクを低下するかを検討した大規模臨床試験）において、エゼチミブ及びシンバスタチン併用群のがん発生率及びがんによる死亡例発生率がプラセボ群より高かったとの報告であった。しかしながら、エゼチミブのがん原性試験では発がん性は認められておらず、エゼチミブ単独投与及びシンバスタチン併用投与に関する臨床試験データベース並びに全世界的な市販後の安全性データベースではがんの発生率が高いことを示すシグナルは認められていないこと、エゼチミブ及びシンバスタチンを用いた大規模臨床試験である SHARP 試験（慢性腎不全患者を対象に、エゼチミブ及びシンバスタチン併用による LDL-C 低下療法の有効性及び安全性を検討した試験）及び IMPROVE-IT 試験（急性冠症候群の既往を有する患者を対象として、シンバスタチンの単独治療を対照に、エゼチミブを併用したときの有効性を検討した試験）の中間メタアナリシスではエゼチミブ及びシンバスタチン併用による発がんリスクの増加は示されていないこと等から、現時点で添付文書改訂等の新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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