

再審査報告書

令和 5 年 3 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アトーゼット配合錠 LD アトーゼット配合錠 HD
有 効 成 分 名	エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物
申 請 者 名	オルガノン株式会社*
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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（エゼチミブ／アトルバスタチンとして 10 mg/10 mg 又は 10 mg/20 mg）を食後に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 29 年 9 月 27 日
再 審 査 期 間	4 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	* 再審査期間満了後の令和 3 年 10 月 1 日に MSD 株式会社より承継された。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アトーゼット配合錠 LD 及び同配合錠 HD (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症/ミオパチー 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 過敏症 間質性肺疾患 高血糖、糖尿病 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑 免疫介在性壊死性ミオパチー 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後データベース調査 [横紋筋融解症/ミオパチー] 製造販売後データベース調査 [肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸] 製造販売後データベース調査 [高血糖、糖尿病] 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材 (ご使用にあたってのお願い) の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3、表 4 及び表 5 に示す製造販売後データベース調査が実施された。

表 3 製造販売後データベース調査 I の概要

製造販売後データベース調査 [横紋筋融解症/ミオパチー]	
目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での横紋筋融解症及びミオパチーに関する注目すべきヘルスアウトカム (以下、「HOI」) の発生率を比較すること。HOI は、クレアチンキナーゼ (以下、「CK」) 増加を伴う横紋筋融解症及び/又はミオパチーの発生とする。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI の発生率を検討すること。 本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討すること。

安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・横紋筋融解症/ミオパチー <重要な不足情報> ・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	Medical Information Database Network (以下、「MID-NET」)
調査に利用したデータ期間	平成 29 年 10 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	選択期間である平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 9 月 30 日に、本剤を処方された又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された高脂血症患者のうち、曝露及び対照は以下のとおりとする。 曝露：本剤処方 (以下、「ATZ 群」) 対照：エゼチミブとアトルバスタチンの併用処方 (以下、「EZE-ATV 群」)
アウトカム定義	横紋筋融解症： 臨床検査値 [CK>10× 基準値上限 (以下、「ULN」)]、かつ横紋筋融解症に該当する診断コード [疾病、傷害及び死因の統計分類第10版 (以下、「ICD-10」)] ミオパチー： 臨床検査値 (CK>10×ULN)、かつミオパチーに該当する診断コード (ICD-10)
解析に供した対象者数	ATZ 群 33 例、EZE-ATV 群 54 例

表 4 製造販売後データベース調査 II の概要

製造販売後データベース調査 [肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸]	
目的	主要目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での肝機能に関する注目すべき HOI の発生率を比較すること。肝機能に関する HOI は、肝臓の診断名 (肝炎、劇症肝炎、黄疸等)、並びに肝機能に関する HOI の既往がない患者での ALT 及び/又は AST の上昇とする。 副次目的： ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の肝機能に関する HOI の発生率を検討すること。 ・本剤の処方及びエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方後の肝機能のための血液検査の遵守状況を検討すること。 ・本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討すること。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 <重要な不足情報> ・肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	MID-NET
調査に利用したデータ期間	平成 29 年 10 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	選択期間である平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 9 月 30 日に、本剤を処方された又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された高脂血症患者のうち、曝露及び対照は以下のとおりとする。 曝露：ATZ 群 対照：EZE-ATV 群
アウトカム定義	AST、ALT：検査値が以下に該当する患者数 ・AST>3×ULN ・ALT>3×ULN 上記かつ HOI (劇症肝炎、肝炎、黄疸) の既往がない患者における HOI に該当する診断コード (ICD-10)
解析に供した対象者数	ATZ 群 45 例、EZE-ATV 群 70 例

表 5 製造販売後データベース調査Ⅲの概要

製造販売後データベース調査〔高血糖、糖尿病〕	
目的	<p>主要目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者での高血糖及び糖尿病に関する注目すべき HOI の発生率を比較すること。HOI は、血糖値、ヘモグロビン A1c (以下、「HbA1c」) 及び ICD-10 基準に基づく高血糖及び糖尿病の発生とする。 <p>副次目的：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者における肝機能障害の有無別の高血糖及び糖尿病に関する HOI の発生率を検討すること。 本剤処方患者及びエゼチミブとアトルバスタチン併用処方患者の人口統計学的特性及び臨床的特性を検討すること。
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク></p> <ul style="list-style-type: none"> 高血糖、糖尿病 <p><重要な不足情報></p> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者
有効性に関する検討事項	該当なし
調査に用いたデータベース	MID-NET
調査に利用したデータ期間	平成 29 年 10 月 1 日～令和 3 年 3 月 31 日
調査のデザイン	コホートデザイン
注目した曝露及び対照	<p>選択期間である平成 30 年 4 月 1 日から令和 2 年 9 月 30 日に、本剤を処方された又はエゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された高脂血症患者のうち、曝露及び対照は以下のとおりとする。</p> <p>曝露：ATZ 群 対照：EZE-ATV 群</p>
アウトカム定義	<p>血糖、HbA1c：検査値が以下に該当する患者数</p> <ul style="list-style-type: none"> 血糖値>200 mg/dL 及び HbA1c>6.5%、又は 異なる日に測定した2回の血糖値>200 mg/dL <p>上記かつ HOI (高血糖及び糖尿病) の既往がない患者における HOI に該当する診断コード (ICD-10)</p>
解析に供した対象者数	ATZ 群 7 例、EZE-ATV 群 9 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 6 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 6 医療従事者向け資材 (ご使用にあたってのお願い) の作成、配布の概要

医療従事者向け資材 (ご使用にあたってのお願い) の作成、配布	
目的	本剤の適正使用に関する情報を医療従事者に周知し、安全性に配慮しながら使用するよう注意を促すため。
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク></p> <ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症/ミオパチー ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸 <p><重要な不足情報></p> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害患者
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 医薬情報担当者 (MR) が提供し、説明する。 企業ホームページに掲載する。
実施期間	平成 30 年 4 月～実施中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 製造販売後データベース調査 I

MID-NET において、高脂血症の診断記録があり、選択期間中に本剤を処方された患者数 515 例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数 852 例のうち、前治療薬の処方記録がな

い患者を除外する等の選択／除外基準を適用した結果、ATZ 群に組み入れられた患者は 33 例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は 54 例であった。また、そのうち肝機能障害がある患者¹⁾は ATZ 群では 3 例、EZE-ATZ 群では 6 例であった。肝機能障害の有無を問わず両群のいずれの患者にも、横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI のイベントが認められた症例は 0 例であり、発生率比は算出できなかった。本調査において、横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI のイベントは認められなかったこと及びその他実施された解析等の結果から、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。

4.2. 製造販売後データベース調査II

MID-NET において、高脂血症の診断記録があり、選択期間中に本剤を処方された患者数 515 例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数 852 例のうち、前治療薬の処方記録がない患者を除外する等の選択／除外基準を適用した結果、ATZ 群に組み入れられた患者は 45 例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は 70 例であった。また、そのうち肝機能障害がある患者¹⁾は ATZ 群では 6 例、EZE-ATZ 群では 11 例であった。肝機能障害の有無を問わず両群のいずれの患者にも、肝機能に関する HOI のイベントが認められた症例は 0 例であり、発生率比は算出できなかった。本調査において、肝機能に関する HOI のイベントは認められなかったこと及びその他実施された解析等の結果から、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。

4.3. 製造販売後データベース調査III

MID-NET において、高脂血症の診断記録があり、選択期間中に本剤を処方された患者数 515 例、エゼチミブとアトルバスタチンを併用処方された患者数 852 例のうち、前治療薬の処方記録がない患者を除外する等の選択／除外基準を適用した結果、ATZ 群に組み入れられた患者は 7 例、EZE-ATV 群に組み入れられた患者は 9 例であった。また、そのうち肝機能障害がある患者¹⁾は ATZ 群では 0 例、EZE-ATZ 群では 2 例であった。肝機能障害の有無を問わず両群のいずれの患者にも、高血糖及び糖尿病に関する HOI のイベントが認められた症例は 0 例であり、発生率比は算出できなかった。本調査において、高血糖及び糖尿病に関する HOI のイベントは認められなかったこと及びその他実施された解析等の結果から、安全対策上の措置を要するような懸念は認められなかった。

4.4. 安全性検討事項

再審査期間において、安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクである「横紋筋融解症／ミオパチー」²⁾、「肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸」³⁾、「過敏症」⁴⁾、及び「高血糖、

¹⁾ 処方前 6 カ月間に一度でも AST>2×ULN 又は ALT>2×ULN を満たす患者

²⁾ MedDRA 基本語（以下、「PT」）が横紋筋融解症、ミオパチー、筋炎、筋痙縮、筋力低下、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加。

³⁾ MedDRA 標準検索式（以下、「SMQ」）「胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（狭域）、非感染性肝炎（狭域）、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（狭域）、肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（狭域）」に該当する PT。

⁴⁾ MedDRA PT がアナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様ショック、アナフィラキシー様反応、血管浮腫、薬物過敏症、過敏症、発疹、多形紅斑、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、小水疱性皮疹、蕁麻疹。

糖尿病」⁵⁾、に該当する副作用はそれぞれ 33 例（うち重篤 7 例）、37 例（うち重篤 7 例）、13 例（うち重篤 1 例）及び 5 例（いずれも非重篤）収集されたが、重篤な副作用が報告された症例では合併症や併用薬の影響が考えられ、非重篤な副作用が報告された症例ではほとんどが患者背景や臨床経過等の詳細情報が乏しかったことから、いずれも本剤との関連性は明確ではなかった。また、製造販売後データベース調査において、該当の安全性検討事項に関して問題は確認されなかったことも踏まえ、現時点で追加の対策を講じる必要はないと判断した。その他の重要な特定されたリスクに該当する副作用は収集されなかった。

重要な不足情報である「肝機能障害患者」に関して、再審査期間中に収集した副作用のうち、肝機能障害を有する患者に関する副作用は 4 例 6 件で、うち、血小板数減少 1 件は重篤であったが、本剤は中止され、転帰は回復であった。再審査期間中に収集した情報からは、肝機能障害を有する患者における新たな懸念は認められなかったことから、現行の肝機能障害を有する患者への添付文書等における注意を継続することで問題ないと考えた。

4.5. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 14 例 17 件、予測できない重篤な副作用は 8 例 9 件、予測できない非重篤な副作用は 38 例 44 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。いずれの副作用についても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな注意喚起は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	46	53	8	9	38	44
眼障害	1	2	0	0	1	2
眼充血	1	2	0	0	1	2
血管障害	3	3	0	0	3	3
血管狭窄	2	2	0	0	2	2
肝胆道障害	3	3	3	3	0	0
自己免疫性肝炎	2	2	2	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	3	0	0	2	3
変形性関節症	1	2	0	0	1	2
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	0	0	8	8
異常感	2	2	0	0	2	2
浮腫	2	2	0	0	2	2
臨床検査	9	9	0	0	9	9
低比重リポ蛋白増加	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 24.0

5. 有効性

該当なし。

⁵⁾ MedDRA PT が高血糖、糖尿病、血中ブドウ糖増加、グリコヘモグロビン増加、空腹時血中ブドウ糖不良。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

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実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は1件であり、研究報告はなかった（表8）。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表8 措置報告の概要

措置報告	① 米国において、アトルバスタチン製剤の製造方法に起因した不純物が検出されたことから、該当のアトルバスタチンの自主回収が行われたとの報告（令和3年7月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上