

再審査報告書

令和6年1月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ロソーゼット配合錠 LD ロソーゼット配合錠 HD
有 効 成 分 名	エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム
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/ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg 又は 10 mg/5 mg）を食後に経口投与する。
承 認 年 月 日	平成31年3月26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	*令和3年10月1日付けでMSD株式会社から承継された。

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、本品目の承認条件である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、及び追加のリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満た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

ロソーゼット配合錠 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 肝炎、肝機能異常、黄疸 過敏症 間質性肺疾患 免疫介在性壊死性ミオパチー 血小板数減少 末梢性ニューロパチー 多形紅斑 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

※再審査申請後の令和 5 年 8 月に重要な特定されたリスクに重症筋無力症が追加された。

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"> 該当なし 	<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

本剤については、製造販売後調査等は計画されなかった。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 3 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 3 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

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。
安全性検討事項	横紋筋融解症／ミオパチー、肝炎、肝機能異常、黄疸
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 医薬情報担当者が提供し、説明する。 企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和元年 5 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. 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9例11件、予測できない重篤な副作用は6例7件、予測できない非重篤な副作用は59例74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3件以上収集された副作用は表4のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表4 「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	64	81	6	7	59	74
腎および尿路障害	9	11	0	0	9	11
頻尿	3	3	0	0	3	3
臨床検査	13	15	0	0	13	15
低比重リポ蛋白減少	3	3	0	0	3	3
低比重リポ蛋白増加	6	6	0	0	6	6

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

該当なし。

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、研究報告は5件であった（表5）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>CRESTOR（ロスバスタチンカルシウム製剤）の米国添付文書が以下のように改訂されたとの報告（令和5年2月）</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contraindication：「妊娠」と「授乳中」の削除（Use in Specific Population に妊婦へのスタチン投与研究の成績を追記）、過敏症に関する記載の変更。また、「活動性肝炎の患者」は「急性肝不全又は非代償性肝硬変」に変更。 • Warnings and Precautions：「骨格筋への影響」の項を「ミオパチーと横紋筋融解症」に変更し、リスク因子（アジア人、高用量等）とリスク最小化策（特定薬剤との併用時の用量変更等）等について追記。「肝酵素異常」の項を「肝機能異常」に変更し、急性肝不全又は非代償性肝硬変患者に禁忌である旨を追記。「内分泌への影響」の項を「HbA1c及び空腹時血糖値の上昇」に記載変更。 • Adverse Reactions：「ミオグロビン尿及び急性腎不全を伴う横紋筋融解症及びミオパチー（筋炎を含む）」から「ミオパチー及び横紋筋融解症、免疫介在性壊死性ミオパチー、肝機能障害、蛋白尿及び血尿、HbA1c及び空腹時血糖値の上昇」に変更。市販後の経験として「好酸球増加と全身性症状を伴う薬物反応（薬剤性過敏症症候群）」、「苔癬様薬疹」を追記。 • Drug Interactions：クマリン系抗凝固剤が削除され、ロスバスタチンがCYP2C9及びトランスポーター（OATP1B1、BCRP等）の基質であり、これらの阻害薬との併用時にロスバスタチンの血中濃度が有意に上昇する旨を追記。 • Patient Counseling Information：CRESTORがAdverse Reactionsに記載する有害事象を引き起こす可能性があることを患者に知らせるようにと記載。
------	---

研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① アメリカ食品医薬品局有害事象報告システムデータを用いた研究から、ロスバスタチンが横紋筋融解症のリスク増加と関連する可能性が示唆されたとの報告（令和4年1月） ② 症例対照研究の結果、ロスバスタチンによる筋毒性又は肝毒性の発現が「変異型 SLCO1B1 c.521T>C allele」及び「変異型 ABCG2 c.421C>A allele」と関連する可能性が示唆されたとの報告（令和4年6月） ③ スタチン治療を受けた急性冠症候群患者におけるアリロクマブの有効性と安全性を評価した二重盲検試験のデータを用いたゲノム解析の結果、ロスバスタチンによるスタチン関連筋症状は TMEM9 に位置するイントロン変異（rs6667912）と関連する可能性が示唆されたとの報告（令和4年9月） ④ 電子カルテデータを用いた比較の結果、アトルバスタチンに比べロスバスタチンは血尿、タンパク尿、腎代替療法を要する腎不全のリスク増加と関連する可能性が示唆されたとの報告（令和4年11月） ⑤ PubMed と Cochrane Library のメタ解析の結果から、エゼチミブが腸癌及び乳癌のリスクを増加させる可能性が示唆されたとの報告（令和5年1月）
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の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、機構は、本品目の承認条件である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、及び追加のリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上