

アトーゼット[®]配合錠LD、アトーゼット[®]配合錠HD に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はオルガノン株式会社
にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

オルガノン株式会社

アトゼット®配合錠 LD、アトゼット®配合錠 HDに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	アトゼット®配合錠 LD アトゼット®配合錠 HD	有効成分	エゼチミブ／アトルバスタチンカ ルシウム水和物
製造販売業者	オルガノン 株式会社	薬効分類	872189
提出年月		令和3年10月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁		頁	【重要な潜在的リスク】	頁
横紋筋融解症／ミオパチー	3	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	7	なし	9
肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸	4			【重要な不足情報】	頁
過敏症	5			肝機能障害患者	10
間質性肺疾患	5				
高血糖、糖尿病	6	免疫介在性壊死性ミオパチー	8		
無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
なし					11

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	12
追加の医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔横紋筋融解症／ミオパチー〕	12
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〕	13
製造販売後データベース調査〔高血糖、糖尿病〕	14

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	16
4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	17
追加のリスク最小化活動	
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	17

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年10月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区南青山一丁目24番3号 WeWork Nogizaka

氏名：オルガノン株式会社

代表取締役社長 櫻井 亮太

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2017年9月27日	薬効分類	872189
再審査期間	4年	承認番号	22900AMX00965000 22900AMX00966000
国際誕生日	2013年5月3日		
販売名	1. アトーゼット®配合錠 LD 2. アトーゼット®配合錠 HD		
有効成分	エゼチミブ／アトルバスタチンカルシウム水和物		
含量及び剤型	[アトーゼット®配合錠 LD] 含量：本剤1錠中にエゼチミブ10mg 及びアトルバスタチンカルシウム水和物10.8mg（アトルバスタチンとして10mg）を含有する。 剤型：フィルムコーティング錠 [アトーゼット®配合錠 HD] 含量：本剤1錠中にエゼチミブ10mg 及びアトルバスタチンカルシウム水和物21.7mg（アトルバスタチンとして20mg）を含有する。 剤型：フィルムコーティング錠		
用法及び用量	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10mg/10mg 又は10mg/20mg）を食後に経口投与する。		

効能又は効果	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	

変更の履歴	
前回提出日	<u>令和3年8月24日</u>
変更内容の概要：	<ul style="list-style-type: none"> 1) <u>社名等を MSD 株式会社からオルガノン株式会社に変更</u> 2) <u>備考欄に承継日等の追記及び担当者名等の変更</u> 3) <u>「6 医薬品リスク管理計画のための組織体制」の責任者及び組織体制図（別紙1及び別紙2）の変更</u> 4) <u>添付資料1「医療従事者向け資材（ご使用にあたってのお願い）」の社名等の変更</u> 5) <u>「5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧」の製造販売後データベース調査の実施状況の変更</u>
変更理由：	<ul style="list-style-type: none"> 1)～4) <u>MSD 株式会社からオルガノン株式会社の本剤が承継されたため</u> 5) <u>製造販売後データベース調査を終了したため</u>

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 発症機序は明らかではないが、HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与患者での横紋筋融解症及びミオパチーの発現が報告されている。 国内第Ⅲ相臨床試験（383試験及び384試験、以下同様）で、本剤（有効成分の併用含む。以下、国内臨床試験で同様）の投与を受けた272例の被験者において横紋筋融解症及びミオパチー並びに関連副作用の発現はなかった。 一方、本剤の海外承認申請に用いられた、エゼチミブとアトルバスタチンを短期間（治療期間6～14週）併用した8つの二重盲検試験（以下、海外二重盲検試験）において、併用投与例（2523例）で横紋筋融解症及びミオパチーそのものの発現はなかったものの、関連する副作用である筋肉痛 38例（1.5%）、筋力低下 6例（0.2%）、筋痙縮 5例（0.2%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 11例（0.4%）の発現が認められた。さらに、本剤の海外市販後で、横紋筋融解症、ミオパチー、筋肉痛、筋力低下、筋痙縮、及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の副作用報告があった。 以上、本剤の国内外臨床試験では横紋筋融解症及びミオパチーは認められなかったものの、海外臨床試験で関連副作用の発現が複数認められたこと、海外市販後で副作用報告が集積されていること、本剤の有効成分のエゼチミブで横紋筋融解症、アトルバスタチンで横紋筋融解症、ミオパチーが重大な副作用として添付文書に記載されていることを踏まえ、横紋筋融解症及びミオパチーを重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 【選択理由】 ・血中クレアチンホスホキナーゼは横紋筋融解症及びミオパチーに関連する臨床検査項目であり、MID-NET で収集可能な検査値であることから、MID-NET を用いた安全性監視活動を介して情報を収集し、本リスクを評価することとした。 ・その他、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」等の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材の作成、配布 【選択理由】 横紋筋融解症／ミオパチーの発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例では、劇症肝炎、肝炎及び黄疸の副作用の発現は認められなかった。肝機能異常の副作用名での報告はなかったが、肝機能に関連した副作用として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加3例（1.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1例（0.4%）が発現し、各基準上限値のそれぞれ5倍及び10倍を超える症例も報告されている（383試験）。

海外二重盲検試験での併用投与例（2523例）では、副作用として肝炎1例が認められたが、劇症肝炎、黄疸の発現はなかった。肝機能異常の副作用名での報告はなかったが、肝機能に関連した副作用の発現状況は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加19例（0.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加16例（0.6%）、肝機能検査異常3例（0.1%）、肝酵素上昇3例（0.1%）であった。さらに、本剤の海外市販後で、肝炎、黄疸、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、及び肝酵素上昇の副作用報告があった。

以上、本剤の国内外臨床試験及び市販後で肝機能関連事象を含む副作用の発現が複数認められたこと、本剤の有効成分であるエゼチミブでは肝機能障害、アトルバスタチンでは肝機能障害、劇症肝炎、肝炎、黄疸が重大な副作用として添付文書に記載されていることを踏まえ、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。

【選択理由】

- ・国内外臨床試験の副作用で肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸がみられたのは、海外の肝炎1例のみであった。しかし、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（国内1.1%、海外0.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（国内0.4%、海外0.6%）など、肝機能異常の直接の指標となる副作用が比較的多数にみられ、これらは臨床検査値で評価可能であることから、本リスクについては、MID-NETを用いた安全性監視活動を行うこととした。
- ・その他、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」等の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

1. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例では過敏症の副作用の発現はなかった。 一方、海外二重盲検試験の併用投与例（2523例）では、過敏症に関連した副作用として発疹1例（0.0%）、紅斑性皮疹1例（0.0%）、蕁麻疹2例（0.1%）の発現が認められた。さらに、本剤の海外市販後で、薬物過敏症、過敏症、血管浮腫、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹、及び蕁麻疹の副作用報告があった。 以上、本剤の国内外臨床試験では過敏症の副作用の発現はなかったものの、海外臨床試験で関連副作用の発現が複数認められたこと、本剤の海外市販後で関連事象を含む副作用報告が集積されていること、本剤の有効性分であるエゼチミブ及びアトルバスタチンそれぞれで過敏症が重大な副作用として添付文書に記載されていることから、本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の各成分について再審査期間が終了し、安全性評価が既にある程度確立していることを踏まえ、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 過敏症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例、海外二重盲検試験の併用投与例（2523例）及び本剤の海外市販後（2016年10月16日時点）に間質性肺疾患の報告はない。HMG-CoA還元酵素阻害剤全般で注意喚起がされ、本剤の有効成分であるアトルバスタチンの国内添付文書でも間質性肺炎が重大な副作用として記載されている。 本剤の国内外臨床試験及び海外市販後において間質性肺疾患の副作用発現はないが、本剤有効成分のアトルバスタチンで「間質性肺炎」が重大な副作用として添付文書に記載されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の各成分について再審査期間が終了し、安全性評価が既にある程度確立していることを踏まえ、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺疾患の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>高血糖、糖尿病</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例では、高血糖及び糖尿病の副作用は報告されていない。また384試験において2型糖尿病患者（44例）でのみ測定したHbA1cは24週時点で平均値が0.4%上昇していたが、グリコヘモグロビン増加及び血中ブドウ糖増加の副作用報告はなかった。</p> <p>海外二重盲検試験の併用投与例（2523例）における副作用は、高血糖、糖尿病の副作用の発現はなく、血中ブドウ糖増加1例（0.0%）の発現が認められた。</p> <p>また、本剤の海外市販後で、糖尿病、グリコヘモグロビン増加、及び血中ブドウ糖増加の副作用報告があった。</p> <p>以上、本剤の国内外臨床試験及び海外市販後で、高血糖、糖尿病について十分な情報は得られていないが、本剤有効成分のアトルバスタチンで重大な副作用として添付文書に記載されていることを踏まえ、本剤の重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内外臨床試験の副作用では高血糖、糖尿病はみられなかったが、高血糖の直接の指標となる副作用を臨床検査値で評価可能であることから、本リスクについては、MID-NETを用いた安全性監視活動を行うこととした。 ・その他、通常 of 医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」等の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>高血糖、糖尿病の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例及び海外二重盲検試験の併用投与例（2523例）では、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症の副作用の発現は認められなかった。 一方、本剤の海外市販後で、血小板減少症、及び白血球減少症の副作用報告があった。 以上、本剤の国内外臨床試験及び海外市販後では、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症について十分な情報は得られていないが、本剤有効成分のアトルバスタチンで重大な副作用として添付文書に記載されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の各成分について再審査期間が終了し、安全性評価が既にある程度確立していることを踏まえ、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」等の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 【選択理由】 無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少症の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例及び海外二重盲検試験の併用投与例（2523例）では、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、ステイブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑の発現は認められなかった。 一方、本剤の海外市販後で、水疱性皮膚炎の副作用報告があった。 以上、本剤の国内外臨床試験及び海外市販後において、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）、多形紅斑の副作用発現はないが、本剤有効成分のアトルバスタチンで重大な副作用として添付文書に記載されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の各成分について再審査期間が終了し、安全性評価が既にある程度確立していることを踏まえ、通常の医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>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）、多形紅斑の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>免疫介在性壊死性ミオパチー</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第Ⅲ相臨床試験で本剤の投与を受けた272例、海外二重盲検試験の併用投与例（2523例）及び本剤の海外市販後で、免疫介在性壊死性ミオパチーの発現は認められなかった。本邦において HMG-CoA 還元酵素阻害剤使用患者における免疫介在性壊死性ミオパチーの発現リスクについて検討が行われ、アトルバスタチンを含む HMG-CoA 還元酵素阻害剤全般で、添付文書に免疫介在性壊死性ミオパチーが、重大な副作用として注意喚起されるに至った。</p> <p>以上、本剤の国内外臨床試験及び海外市販後において免疫介在性壊死性ミオパチーの副作用発現はないが、本剤有効成分のアトルバスタチンで重大な副作用として添付文書に記載されていることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の各成分について再審査期間が終了し、安全性評価が既にある程度確立していることを踏まえ、通常 of 医薬品安全性監視活動を介して情報を収集することとした。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>免疫介在性壊死性ミオパチーの発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

肝機能障害患者

重要な不足情報とした理由：

本剤の国内第Ⅲ相臨床試験では、ALT及びASTが基準値上限2倍を超える患者、エゼチミブ及びアトルバスタチンの添付文書の禁忌に該当する肝機能が低下していると考えられる患者は除外したため、中等度及び重度の肝機能障害患者での使用経験はない。本剤の有効成分であるアトルバスタチン及びエゼチミブで肝機能障害の禁忌項目を設定しているため、本剤でも「重篤な肝機能障害及び肝代謝能が低下していると考えられる以下のような患者：急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸」を禁忌としている。実地医療では中等度肝機能障害患者には本剤が投与される可能性があるため、肝機能障害患者の使用を重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、製造販売後データベース調査を実施する。

【選択理由】

- ・製造販売後の使用実態下で本剤を投与された患者のうち、軽度及び中等度肝機能障害患者について、その割合と副作用発現状況を検討するため、MID-NETを用いた安全性監視活動をすることとした。
- ・その他、通常の医薬品安全性監視活動を介して軽度及び中等度肝機能障害患者への投与に関する安全性情報を収集することとした。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」等の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

肝機能障害患者への投与に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
製造販売後データベース調査〔横紋筋融解症／ミオパチー〕	
	<p>【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</p> <p>【リサーチクエスチョン及び目的】 リサーチクエスチョン： アトーゼット of 重要な特定されたリスク及び重要な不足情報に関連する注目すべきアウトカム（HOI）について、2018年4月から2021年3月におけるエゼチミブとアトルバスタチン of 併用処方と比較し、検討する。 主要目的： アトーゼット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 HOI of 発生率を比較する。HOIは、クレアチンキナーゼ（CK）増加を伴う横紋筋融解症及び／又はミオパチー of 発生とする。 副次目的： アトーゼット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 of 有無別の横紋筋融解症及びミオパチーに関する HOI of 発生率を検討する。 アトーゼット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 of 人口統計学的特性及び臨床的 of 特性を検討する。</p> <p>【実施計画】 データベース：MID-NET データ期間：2017年10月（本剤発売開始月）～2021年3月 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：高脂血症患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：アトルバスタチンとエゼチミブ of 併用処方患者 想定症例数：登録時基準/除外基準に適合した症例数 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・横紋筋融解症／ミオパチー： ①傷病名 ②臨床検査値（CK）</p> <p>【実施計画 of 根拠】 ・調査 of 方法： 必要な臨床検査値データ of 取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する ・調査 of デザイン： 本剤 of 使用と横紋筋融解症／ミオパチー of 発現との関連について評価するため、コホートデザインを用いて、本剤と臨床的 of 位置付けが同様であるアトルバスタチンと</p>

	<p>エゼチミブの併用と比較する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 想定症例数： 登録時基準/除外基準に適合した症例数 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、解析を実施し、報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 横紋筋融解症/ミオパチーについて、本剤で特異的なリスクが認められた場合には、リスク最小化策の策定要否を検討する。
<p>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〕</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【リサーチクエスチョン及び目的】</p> <p>リサーチクエスチョン：</p> <p>アトーゼットの重要な特定されたリスク及び重要な不足情報に関連する注目すべき肝機能に関するアウトカム（HOI）について、2018年4月から2021年3月におけるエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方と比較し、検討する。</p> <p>主要目的：</p> <p>アトーゼット処方患者と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 HOI の発生率を比較する。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アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び/又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の上昇とする。</p> <p>副次目的：</p> <p>アトーゼット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。</p> <p>アトーゼット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。</p> <p>アトーゼット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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>データベース：MID-NET</p> <p>データ期間：2017年10月（本剤発売開始月）～2021年3月</p> <p>調査デザイン：コホートデザイン</p> <p>対象集団：高脂血症患者</p> <p>曝露群：本剤処方患者</p> <p>対照群：アトルバスタチンとエゼチミブの併用処方患者</p> <p>想定症例数：登録時基準/除外基準に適合した症例数</p> <p>アウトカム定義に用いるデータ項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸：

	<p>①傷病名 ②臨床検査値 (AST、ALT)</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・調査の方法： 必要な臨床検査値データの取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する ・調査デザイン： 本剤の使用と肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸の発現との関連について比較対照をおいて評価するため、コホートデザインを用いて、本剤と臨床的位置付けが同様であるアトルバスタチンとエゼチミブの併用と比較する。 ・想定症例数： 登録時基準/除外基準に適合した症例数 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、解析を実施し、報告書を作成する。 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・肝機能異常、劇症肝炎、肝炎、黄疸について、本剤で特異的なリスクが認められた場合には、リスク最小化策の策定要否を検討する。
<p>製造販売後データベース調査〔高血糖、糖尿病〕</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <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 <p>【リサーチクエスチョン及び目的】</p> <p>リサーチクエスチョン： アトーゼットの重要な特定されたリスク及び重要な不足情報に関連する注目すべきアウトカム (HOI) について、糖尿病の既往歴のない患者において、2018年4月から2021年3月におけるエゼチミブとアトルバスタチンの併用処方と比較し、検討する。</p> <p>主要目的： アトーゼット処方患者と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 HOI の発生率を比較する。当該 HOI は、高血糖、並びに血糖値、ヘモグロビン A1c (HbA1c)、並びに疾病、傷害及び死因の統計分類第10版 (ICD-10) 基準に基づく糖尿病の発生とする。</p> <p>副次目的： アトーゼット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。 アトーゼット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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>データベース：MID-NET</p>

データ期間：2017年10月（本剤発売開始月）～2021年3月

調査デザイン：コホートデザイン

対象集団：高脂血症患者

曝露群：本剤処方患者

対照群：アトルバスタチンとエゼチミブの併用処方患者

想定症例数：登録時基準/除外基準に適合した症例数

アウトカム定義に用いるデータ項目：

- ・ 高血糖、糖尿病：
 - ① 傷病名
 - ② 臨床検査値（血糖、HbA1c）

【実施計画の根拠】

- ・ 調査の方法：
必要な臨床検査値データの取得が可能なデータベースとして MID-NET が存在するため、MID-NET を用いた製造販売後データベース調査を実施する
- ・ 調査デザイン：
本剤の使用と高血糖、糖尿病の発現との関連について比較対照をおいて評価するため、コホートデザインを用いて、本剤と臨床的位置付けが同様であるアトルバスタチンとエゼチミブの併用と比較する。
- ・ 想定症例数：
登録時基準/除外基準に適合した症例数

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、解析を実施し、報告書を作成する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、RMP の見直しを行う。

- ・ 高血糖、糖尿病について、本剤で特異的なリスクが認められた場合には、リスク最小化策の策定要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
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	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 重要な特定されたリスク <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 2. 重要な不足情報 <ul style="list-style-type: none"> ・肝機能障害患者 <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】 MR が提供し、説明する。 企業ホームページに掲載する。</p> <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告作成時点での各安全性検討事項に関する報告状況を確認する。 本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合は、資材の改訂、配布方法等の実施方法の変更、追加の資材作成等を検討する。</p>

5 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み (2018年12月提出)
製造販売後データベース調査〔横紋筋融解症／ミオパチー〕	該当せず	報告書作成時	終了	2021年12月予定
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〕	該当せず	報告書作成時	終了	2021年12月予定
製造販売後データベース調査〔高血糖、糖尿病〕	該当せず	報告書作成時	終了	2021年12月予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
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	安全性定期報告書提出時	実施中