

ロソーゼット[®]配合錠LD
ロソーゼット[®]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MSD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。

MSD 株式会社

ロソーゼット®配合錠 LD、ロソーゼット®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	ロソーゼット®配合錠 LD ロソーゼット®配合錠 HD	有効成分	エゼチミブ/ ロスバスタチンカルシウム
製造販売業者	MSD 株式会社	薬効分類	872189
提出年月		令和 2年 1月	

1.1. 安全性検討事項			
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁
横紋筋融解症／ミオパチー	3	該当なし	8
肝炎、肝機能異常、黄疸	3		
過敏症	4		
間質性肺疾患	5	【重要な不足情報】	頁
免疫介在性壊死性ミオパチー	5	該当なし	9
血小板数減少	6		
末梢性ニューロパチー	6		
多形紅斑	7		
1.2. 有効性に関する検討事項			
該当なし			10頁

↓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	
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
該当なし	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
該当なし	12

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	
通常のリスク最小化活動	13
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	13

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2年1月28日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所： 東京都千代田区九段北一丁目13番12号北の丸スクエア

氏名： MSD 株式会社

代表取締役社長 ヨハネス・ヤクアベス・ウェストハイゼン 印

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	2019年3月26日	薬効分類	872189
再審査期間	4年	承認番号	23100AMX00300000 23100AMX00301000
国際誕生日	2013年11月20日		
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	エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム		
含量及び剤型	[ロソーゼット® 配合錠 LD] 含量：本剤1錠中にエゼチミブ10mg 及びロスバスタチンカルシウム 2.6mg (ロスバスタチンとして2.5mg) を含有する。 剤型：円形・素錠 [ロソーゼット® 配合錠 HD] 含量：本剤1錠中にエゼチミブ10mg 及びロスバスタチンカルシウム 5.2mg (ロスバスタチンとして5mg) を含有する。 剤型：円形・素錠		
用法及び用量	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 10mg/2.5mg 又は10mg/5mg) 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>令和元年9月4日</u>
変更内容の概要：	<u>「6.2安全管理業務のための組織体制」「6.3 製造販売後調査等業務のための組織体制」の変更（軽微変更）</u>
変更理由：	<u>社内組織変更に伴う改訂</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：</p> <p>国内臨床試験（2つの第Ⅲ相試験におけるエゼチミブとロスバスタチンの併用群278例、以下同様）で、血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加1例（0.4%）、背部痛1例（0.4%）、四肢不快感1例（0.4%）の副作用があった。海外臨床試験（エゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgの併用群99例、以下同様）で筋肉痛2例（2.0%）の副作用があった。また、海外市販後（エゼチミブとロスバスタチンの組合せ製剤、以下同様）で、横紋筋融解症、筋力低下及び筋肉痛の副作用報告があった。</p> <p>エゼチミブ製剤で「横紋筋融解症」が、ロスバスタチン製剤で「横紋筋融解症」及び「ミオパチー」が「重大な副作用」として国内添付文書に記載されている。</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">・ 通常の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、横紋筋融解症及びミオパチーについて併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の海外市販後で横紋筋融解症の報告があったが、国内外の臨床試験では横紋筋融解症及びミオパチーの副作用はなかった。また、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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。・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
肝炎、肝機能異常、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験（278例）で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加4例（1.4%）、肝機能検査異常4例（1.4%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加1例（0.4%）の副作用があった。海外臨床試験でALT増加等の副作用はなかったが、海外市販後で肝酵素上昇の副作用報告があった。</p> <p>エゼチミブ製剤で「肝機能障害」が、ロスバスタチン製剤で「肝炎、肝機能障害、黄疸」が「重大な副作用」として国内添付文書に記載されている。</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">・ 通常の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、肝炎、肝機能異常及び黄疸について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の国内臨床試験及び海外市販後でALT増加等の肝酵素上昇の報告があったが、国内外の臨床試験及び海外市販後で肝炎、肝機能異常及び黄疸の副作用はなかった。また、本事象の発現割合は低く、特に重篤な事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材の作成、配布を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>肝炎、肝機能異常、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。</p>
過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験（278例）で、発疹1例（0.4%）の副作用があった。海外市販後でも、発疹、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。</p> <p>エゼチミブ製剤で「過敏症」が、ロスバスタチン製剤で「過敏症状」が「重大な副作用」として国内添付文書に記載されている。</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、過敏症について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後でも、過敏症の副作用はなかった。また、本事象の発現割合は低く、特に重篤な事象の発現はまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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>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。</p>

間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>HMG-CoA 還元酵素阻害剤全般で「間質性肺炎」が注意喚起されており、ロスバスタチン製剤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。</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"> ・ 通常の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、間質性肺疾患について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後でも、間質性肺疾患の副作用はなかった。また、本事象の発現はまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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。</p>
免疫介在性壊死性ミオパチー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>HMG-CoA 還元酵素阻害剤全般で「免疫介在性壊死性ミオパチー」が注意喚起されており、ロスバスタチン製剤の国内添付文書でも「免疫介在性壊死性ミオパチー」が「重大な副作用」として記載されている。</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"> ・ 通常の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、免疫介在性壊死性ミオパチーについて併用による特有の懸念がみられていない。また、本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後でも、免疫介在性壊死性ミオパチーの副作用はなかった。また、本事象の発現はまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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「重要な基本的注意」、「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。</p>

血小板数減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>ロスバスタチン製剤の国内添付文書に「血小板減少」が「重大な副作用」として記載されている。</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"> ・ 通常の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、血小板数減少について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後でも、血小板数減少及び血小板減少症の副作用はなかった。また、本事象の発現がまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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>血小板数減少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。</p>
末梢性ニューロパチー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内臨床試験（278例）で感覚鈍麻1例（0.4%）の副作用があった。</p> <p>ロスバスタチン製剤の国内添付文書に「末梢神経障害」が「重大な副作用」として記載されている。</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"> ・ 通常の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、末梢性ニューロパチーについて併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後でも、末梢性ニューロパチーの副作用はなかった。また、本事象の発現はまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。</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>末梢性ニューロ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。</p>

多形紅斑

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験（278例）で紅斑1例（0.4%）の副作用があった。ロスバスタチン製剤の国内添付文書に「多形紅斑」が「重大な副作用」として記載されている。

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、多形紅斑について併用による特段の懸念がみられていない。また、本剤の国内外の臨床試験及び海外市販後でも、多形紅斑の副作用はなかった。また、本事象の発現はまれと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集する。

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】

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。

重要な潜在的リスク

該当なし

重要な不足情報

該当なし

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 の 医薬品 安全性 監視 活動
通常 の 医薬品 安全性 監視 活動 の 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 の 検 討
追 加 の 医 薬 品 安 全 性 監 視 活 動
該 当 な し

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> <p>1. 重要な特定されたリスク 横紋筋融解症／ミオパチー、肝炎、肝機能異常、黄疸</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <p>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】</p> <p>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・学会情報及び外国措置報告等より報告される有害事象症例等の安全性情報の確認・評価				
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
該当なし				

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
医療従事者向け資材の作成、配布	安全性定期報告書提出時	実施中