

衛研発第 2638 号

平成 15 年 4 月 25 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名]: ピタバスタチンカルシウム、リバロ錠 1mg、同 2mg

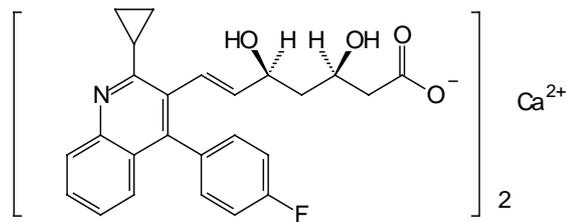
[一般名]: ピタバスタチンカルシウム

[申請者]: 日産化学工業株式会社、興和株式会社

[申請年月日]: 平成 11 年 11 月 24 日 (製造承認申請)

[申請区分]: 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]:



分子式:  $C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8$

分子量: 880.98

[化学名]: 英名: (+)- monocalcium bis{ (3*R*, 5*S*, 6*E*)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate }

日本名: (+)- ビス { (3*R*, 5*S*, 6*E*)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸 } -カルシウム

[特記事項]: なし

[審査担当部]: 審査第二部

## 審査結果

平成 15 年 4 月 25 日

[ 販 売 名 ]: ピタバスタチンカルシウム、リバロ錠 1mg、同 2mg

[ 一 般 名 ]: ピタバスタチンカルシウム

[ 申 請 者 ]: 日産化学工業株式会社、興和株式会社

[ 申請年月日 ]: 平成 11 年 11 月 24 日 (製造承認申請)

[ 審 査 結 果 ]

有効性については、第 相比較試験 (ト - 7) の総コレステロール変化率において、プラバスタチン 10mg 投与群 ( - 14.0 ± 9.2% ) に対し、本薬 2mg 投与群 ( - 28.2 ± 9.0% ) が有意に優れていたことから、本薬の有効性は示されていると考えた。

安全性については、第 相比較試験の臨床検査に関わる副作用発現率は、本薬群 23.2% ( 29/125 )、プラバスタチン群 10.6% ( 12/113 ) で、「肝臓・胆管系障害」等の臨床検査値異常発現頻度が本薬群で高かった、高用量が検討された海外臨床試験において本薬 8mg 以上の投与群で横紋筋融解症又は関連有害事象が発現したため、8mg 以上の投与群が中止になっている、との問題点があるが、本薬群における臨床検査値異常は軽度であり、発現頻度も類薬の文献報告等と比較して上回るものではなく、本薬 4mg までの投与において問題となる有害事象は認められていないことから、1 日 4mg までの用量における安全性に大きな問題はないと考えた。さらに、増量が必要になる基準を「LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合」と限定した上で 1 日最大投与量を 4mg とすること、本薬の曝露が上昇する可能性がある肝障害時及び他剤併用時等については、臨床薬物動態試験成績も踏まえ、禁忌あるいは用量調節の規定を行うことで安全性の確保は可能と判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目を以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

[ 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

[ 用法・用量 ]: 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1 ~ 2mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4mg までとする。

# 審査報告(1)

平成 13 年 4 月 17 日

## 1.品目の概要

[ 販 売 名 ]: ニスバスタチンカルシウム、リバロ錠 1mg、同 2mg

[ 一 般 名 ]: ニスバスタチンカルシウム

[ 申 請 者 ]: 日産化学工業株式会社、興和株式会社

[ 申請年月日 ]: 平成 11 年 11 月 24 日 (製造承認申請)

[ 剤型・含量 ]: 1 錠中、ニスバスタチンカルシウム 1mg 及び 2mg を含有するフィルムコーティング錠

[ 申請時の効能・効果 ]:

高脂血症、家族性高コレステロール血症

[ 申請時の用法・用量 ]:

通常、成人にはニスバスタチンカルシウムとして 2mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合には 1 日 4mg まで増量できる。

## 2.提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況などに関する資料

冠動脈疾患の発症・進展において高脂血症が重要な危険因子であることは、多くの大規模疫学調査により指摘されてきた (JAMA 257,2176-80,1987、Lancet 2,933-6,1986)。従来より、高脂血症の薬物療法にはフィブラート系薬剤などが用いられてきたが 1980 年代に入り、従来の薬剤に比べコレステロールをより強く低下させる薬剤として 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase (HMG-CoA 還元酵素) 阻害薬が開発された。その後、総コレステロール (TC) 特に低比重リポ蛋白質コレステロール (LDL-C) を低下させることにより、冠動脈疾患の発症が予防可能であることが LRC-CPTT (Lipid Research Clinics Program. JAMA 251, 351-64, 365-74, 1984) J-LIT (American College of Cardiology 50th Annual Scientific Session (March 2001) no.842-6) などの脂質介入試験により報告されている。

ニスバスタチンカルシウムは日産化学工業(株)が、 年から HMG-CoA 還元酵素阻害薬の合成展開による探索研究に着手した結果、キノリン骨格を母核とする化合物群に代表される数種の化合物を開発候補品として見出し、 年から興和(株)との共同研究により、一連の化合物のスクリーニングが行われた結果、 年に選定されたものである。本薬は海外では承認申請されておらず、現在、欧米で臨床試験(相)を実施中である。

### ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法などに関する資料

原薬ニスバスタチンカルシウム((+)-ビス{(3*R*,5*S*,6*E*)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸}-カルシウム)は、分子内に不斉炭素を 2 個有する光学活性のキノリン誘導体である。本薬は 20±5 において水に極めて溶けにくく、また、各種 pH 緩衝液を用いた検討の結果、20±5 での溶解性は pH 値に依存して変化し、pH1.2

では「やや溶けにくい」、pH2.0 では「溶けにくい」、pH4.0 では「ほとんど溶けない」、pH6.0 及び 6.8 では「溶けにくい」並びに pH8.0 及び 12.0 では「極めて溶けにくい」とされている。本薬は吸湿性があり（通常の製造で得られる原薬の含水率は %程度）、さらに、粉末 X 線回折の結果から、本薬の含水率が %未満に減少すると、結晶の同一性が保持されない可能性が示唆されている。本薬の晶析条件を変化させて結晶多形の有無を調べた限りでは、本薬に結晶多形の存在は認められなかった。本薬には 3 種の立体異性体、すなわち対掌体及び 2 種のエピマーが存在するが、光学活性カラムを用いた液体クロマトグラフ法による検討の結果、これら 4 種をそれぞれ分離することはできなかったものの、本薬と対掌体を分離することは可能であった。薬理作用（HMG-CoA 還元酵素阻害作用）に関して、対掌体は本薬の、エピマー 2 種の混合物（エピ体。混合比については、現在照会中）は本薬の の活性を持つとされており（ホ項参照）また、毒性に関して、ラット単回投与毒性試験及びラット 1 カ月間反復投与毒性試験の結果からは、対掌体及びエピマー混合物（エピ体。混合比については、現在照会中）の毒性は本薬より弱かった。チャイニーズハムスターの肺由来線維芽細胞株（CHL 細胞）を用いた染色体異常試験（直接法）では本薬が陰性であったのに対して、対掌体及びエピ体の双方で疑陽性と判定されたが、復帰突然変異試験及び小核試験では共に陰性であり、対掌体及びエピ体の毒性に特段の差はみられなかった（二項参照）。

原薬の製造方法に関して、後期第 相試験以後の製剤の原料に用いられている原薬は、 を用いて を行っているが（今回申請の製造工程も同様）それ以前に製造された原薬は、 によって を行っている。しかしながら、 の方法の違いによらず、原薬中の主要な類縁物質のプロファイルは、特段の変化が認められていない。

製剤リバロ錠 1mg 及び同 2mg は、1 錠中にニスバスタチンカルシウムをそれぞれ 1 及び 2mg 含むフィルムコーティング錠である。本剤の処方に関して、第 I 相試験に用いられた製剤（0.5mg 錠、1mg 錠、3mg 錠）に安定性及び製造上の問題が見出されたことから、第 相試験以後の臨床試験では製剤（1mg 錠、2mg 錠）の処方に変更された。さらに、申請製剤では、1mg 錠と 2mg 錠の識別性を高める目的で、1mg 錠のみ小型化が図られている。第 相試験以後の臨床試験に用いられた 1mg 錠と申請された 1mg 錠との間では、 が同一であったことから、溶出試験における溶出挙動で同一性の確認がなされ、その結果、両製剤の溶出性に特段の差異がみられなかったことから、両製剤は生物学的に同等であると判断されている。また、臨床試験に用いられた 1mg 錠（2 錠）と 2mg 錠（1 錠）の間では、生物学的同等性試験が実施され、血漿中未変化体の血中濃度 時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）を指標とした解析の結果から、生物学的同等性が確認されている（へ項参照）。

原薬の規格試験項目として、性状（外観、におい及び溶解性）、確認試験（フッ化物、紫外吸収スペクトル法、赤外吸収スペクトル法及びカルシウム塩）、旋光度、純度試験（溶状、酸又はアルカリ、重金属及び類縁物質（液体クロマトグラフ法））、水分及び含量（液体クロマトグラフ法）が設定され、また、製剤の規格試験項目として、性状、確認試験（薄層クロマトグラフ法、紫外吸収スペクトル法）、純度試験（類縁物質（液体クロマトグラフ法））、溶出試験、含量均一性試験及び含量（液体クロマトグラフ法）が設定されている。

審査センターは、申請者に対して、原薬に %程度含まれている水分について、原薬中の の の に寄与している可能性及び原薬が水和物ではないと判断した根拠について説明を求めた。

これに対して、申請者からは、粉末 X 線回折において原薬の含水率の に伴って回折強度が低下したことから、原薬中の水分が に関与している可能性が示唆されるものの、した原薬の回折図には特段の変化はみられなかったこと、熱分析 (TG-DTA) では付近で連続的かつ穏やかな重量減少が認められたこと、新たに実施された速度制御熱分析 (ダイナミック TG) では昇温開始から 付近で不規則な波状の重量減少がみられたこと及び新たに実施された昇温下粉末 X 線回折測定の結果、 において 傾向が認められたことから、原薬に含まれる水分は結晶水と とに明確に分離することが不可能であり、 では一定の比率で一定の位置に存在せずに、熱力学的に不均一な種々の吸着エネルギーを有するものとして存在すると考えるとの回答が得られた。審査センターは、提出された実測値及び設定された規格値からみて、原薬の水分が適切に管理されていると判断できることを踏まえて、本回答を了承した。

また、審査センターは、原薬が水に極めて溶けにくく、かつ溶解性が pH に依存して変化することから、例えば低胃酸のヒトにおけるバイオアベイラビリティ (BA) 低下の可能性など、BA に及ぼす胃酸度の影響について、説明を求めた。これに対して、申請者から、pH4.0 の試験液 900mL を用いた溶出試験においても、他の pH の試験液及び水を用いた場合と同様に、本剤は良好な溶出曲線を示すことから、製剤の服用において胃酸度が BA に影響する可能性は殆どないと考えるとの回答が示された。しかしながら、審査センターは、溶出試験における試験液の容積と生体内の環境との相違についての説明が本回答では不十分であったことから、さらなる考察を申請者に求めている。

その他、審査センターは、原薬の定量に用いられる定量用ニスバスタチン塩を標準品として規格を整備するよう申請者に求めた。ニスバスタチン塩標準品として適切な規格及び試験方法が設定され、これを了承した。また、審査センターは、規格上限値の類縁物質を含む本剤の安全性についての説明、原薬及び製剤の定量法における室内再現精度の評価の妥当性などについて、申請者に現在照会中である。

以上の審査の結果、審査センターは、一部照会中の事項を除き、原薬及び製剤の物性及び品質の解析は適正になされており、規格及び試験方法も品質の恒常性を図る上で概ね適切に設定されていると判断した。

## 八. 安定性に関する資料

原薬に関して、最終包装形態であるポリエチレン製アルミラミネート袋中、25 、60%RH における長期保存試験 (12 カ月、現在継続中) が実施されており、いずれの測定項目においても特段の経時変化は認められず安定であった。この結果から、原薬の貯法及び有効期間は、暫定的に「遮光気密保存、室温、12 カ月」と設定されている。

申請処方 1mg 錠及び 2mg 錠に関して、最終包装形態 (PTP 包装してアルミ袋にいれた包装品、及び褐色ガラス瓶に充填密栓した包装品) で 25 、60%RH における長期保存試験 (18

カ月、現在継続中)が実施され、一部の類縁物質で僅かな増加傾向が認められた他は、いずれの測定項目においても経時変化は認められず安定であった。以上の結果から、本剤の貯法及び有効期間は、暫定的に「遮光気密保存、室温、18カ月」と設定されている。

## 二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

単回投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。

単回経口投与試験による概略の致死量は、ラットでは雄で 500～1,000mg/kg、雌で 250～500mg/kg であり、イヌでは 100mg/kg 以下であった。

反復投与毒性試験はラット、イヌ及びサルを用いて、経口投与にて実施された。ラット1カ月間試験では 50mg/kg/日以上で軟便、下痢、体重増加抑制、AST(GOT)、ALT(GPT)及びコリンエステラーゼの上昇、骨格筋の変性・壊死、甲状腺重量の増加などが、10mg/kg/日以上で細胞浸潤及び浮腫を伴う前胃粘膜の肥厚が認められ、無毒性量は 2mg/kg/日と推察された。ラット6カ月間試験では 3mg/kg/日以上で細胞浸潤及び浮腫を伴う前胃粘膜の肥厚が認められ、無毒性量は 1mg/kg/日と推察された。イヌ3カ月間試験では 10mg/kg/日で軟便、下痢、死亡が、3mg/kg/日以上で AST(GOT)及び ALT(GPT)の上昇、水晶体の白濁、肺に泡沫細胞と炎症細胞の集簇巣が認められ、無毒性量は 1mg/kg/日と推察された。イヌ12カ月間試験では 3mg/kg/日で AST(GOT)、ALT(GPT)及びアルカリフォスファターゼ (ALP) の上昇、肺に泡沫細胞と炎症細胞の集簇巣が、1mg/kg/日以上で水晶体の白濁が認められ、無毒性量は 0.3mg/kg/日と推察された。ラット及びイヌで認められた所見は、水晶体の白濁を除き、休薬により回復性が認められた。また、水晶体に対する影響を検討するために、サルを用いた6カ月間経口反復投与毒性試験が実施された。その結果、最高用量群 (6mg/kg/日) において、近位尿細管上皮の軽微な腫脹がみられたが、水晶体には変化が認められず、無毒性量は 3mg/kg/日と推察された。さらに薬物動態的な検討の結果、イヌは他の動物と比較して水晶体内薬物濃度が高い値を示すことにより白内障が発現すると推察され、ヒトで発生する可能性は低いと考えられた。反復経口投与時の薬物動態パラメータは、イヌ12カ月間試験の 0.3mg/kg/日で  $C_{max}$  が雄 51.4～107.3ng/mL、雌 43.7～113.1ng/mL、AUC が雄 252～453ng·h/mL、雌 195～421ng·h/mL であり、サル6カ月間試験の 3mg/kg/日で  $C_{max}$  が雄 92.5～164.9ng/mL、雌 56.6～116.1ng/mL、AUC が雄 541.6～1,313.3ng·h/mL、雌 336.0～489.3ng·h/mL であった。

審査センターは、ラット及びイヌで認められた肝逸脱酵素の上昇並びにラットで認められた前胃の所見と臨床使用時の安全性について、照会中である。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて実施された。

ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、50～30mg/kg/日 (試験途中で用量変更) の雄親動物において死亡、体重増加抑制、摂餌量の減少及び前胃の肥厚がみられたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は親動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、生殖能及び次世代に対して 30mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、30mg/kg/日の母動物において体重増加抑制がみられたが、胚致死作用及び催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性に対して 10mg/kg/日、母動物の生殖能及び次世代に対して 30mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、1mg/kg/日で母動物の体重増加抑制が、0.3mg/kg/日以上で死亡、糞量減少、肝細胞の変性、壊死及び石灰化、胆嚢上皮の壊死、腎尿細管上皮の壊死が認められた。また、生殖能に対する影響として0.3mg/kg/日以上で流産が認められたが、催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖能に対して0.1mg/kg/日、次世代に対して1mg/kg/日と推定された。

ラット周産期及び授乳期投与試験では、母動物において30mg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、10mg/kg/日以上で自発運動の減少が、1mg/kg/日以上で死亡がみられた。また、出生児に対する影響として10mg/kg/日で体重増加抑制及び切歯萌出の発現遅延が、1mg/kg/日以上で4日生存率の低下が認められた。無毒性量は母動物の一般毒性、生殖能及び次世代に対して0.3mg/kg/日と推定された。

審査センターは、本薬がラットにおいて血中コレステロールを低下させないことから、血中コレステロール低下作用の認められる動物種を用いた生殖発生毒性試験の必要性について、照会中である。

遺伝毒性試験に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び *in vivo* ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。その結果、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験の代謝活性化系存在下において陽性の結果が得られた。しかし、細胞毒性が予想される処理濃度であり、細胞毒性と関係した非特異的な作用であることが推察された。また、マウスを用いた小核試験及び *in vivo* ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が陰性であることを考慮に入れると、本薬が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて、経口投与で実施された。マウスがん原性試験では30mg/kg/日の雄で肺胞腺腫の発現率増加が認められた。しかし、中用量群のみの変化であること、傾向性検定では有意差がないこと及び背景データの範囲内であることから偶発的な変化であると考えられた。ラットがん原性試験では25mg/kg/日の雄で甲状腺濾胞腺腫及び濾胞腺癌の発現率増加が認められ、これらの発生機序を検討するために、甲状腺濾胞腫瘍の発生に関する試験及びラット甲状腺二段階発癌試験が実施された。その結果、これらの変化はサイロキシン (T<sub>4</sub>) の代謝排泄の亢進に基づく下垂体からの甲状腺刺激ホルモン (TSH) 分泌促進を介した作用によるものと考えられ、ヒトで発生する可能性は低いと推察された。なお、類薬であるシンバスタチン (The disclosable approval information for simvastatin approved.NDA19-766.) 及びフルバスタチン (The disclosable approval information for fluvastatin approved.NDA20-261.) のがん原性試験においても、ラットで甲状腺濾胞腫瘍の発生が報告されている。

抗原性試験の結果は陰性であった。

依存性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

類縁物質 (ラクトン体、エピ体及び対掌体) の一般毒性に関しては、イヌ又はラットを用いた単回及び1カ月間反復経口投与試験が実施され、これらの類縁物質に特異的な変化は認められなかった。遺伝毒性に関しては、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験において陰性の結果が得られたが、エピ体及び対掌体のほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において、一部陽性の結果が得られた。しかし、細胞毒性が予想される処理濃度であり、

細胞毒性と関係した非特異的な作用であることが推察された。またマウスを用いた小核試験が陰性であることを考慮に入れると、これらの類縁物質が生体内で染色体異常を誘発する可能性は低いと推察された。

## ホ．薬理作用に関する資料

### 1．効力を裏付ける薬理試験

効力を裏付ける薬理試験として、HMG-CoA 還元酵素阻害作用、コレステロール合成阻害作用及び血漿脂質低下作用の検討がなされた。

**HMG-CoA 還元酵素阻害作用** 本薬、シンバスタチン及びプラバスタチンは、ラット肝ミクロソーム画分において HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示し (IC<sub>50</sub> 値：6.8、16 及び 46nM)、その阻害様式は基質競合型であった (Ki 値：1.7、2.8 及び 6.0nM)。

**コレステロール合成阻害作用** 本薬はヒト肝癌由来細胞 (HepG2) においてコレステロール合成を阻害するが (IC<sub>50</sub> 値：5.8nM)、メバロン酸生成後のコレステロール生合成に關与する酵素は阻害しないことが示された。

本薬は、ラット及びモルモットにおいて肝ステロール合成を用量依存的に抑制し (ED<sub>50</sub> 値：0.13 及び 0.33mg/kg、p.o.)、ラットにおける本薬の効力はシンバスタチンの 2.8 倍、プラバスタチンの 18 倍であった。また、ラットにおける本薬のステロール合成阻害作用は、肝臓選択的であることが示された。モルモットにおける肝ステロール合成阻害作用は、本薬 (1mg/kg、p.o.) 投与 6 及び 9 時間後でも持続していたが、シンバスタチン (15mg/kg、p.o.) 投与 6 及び 9 時間後には対照群と比較して有意な作用が認められなかったことから、本薬はシンバスタチンに比べ持続的な作用を示すとしている。

**血漿脂質低下作用** 血漿中の脂質について、本薬 (1 日 1 回、14 日間、経口反復投与) は 0.1mg/kg 以上の用量でイヌにおける血漿 TC 濃度を、1mg/kg で血漿トリグリセリド (TG) 濃度を対照群と比較し有意に低下させた。また、プラバスタチン及びシンバスタチンに対する検討から、本薬はこれらの薬剤の 1/10 の用量で、ほぼ同程度の血漿 TC 濃度低下作用を示すとされた。さらに、モルモットに 1 日 1 回 14 日間経口投与したとき、0.3mg/kg 以上の用量で血漿 TC 濃度を、1mg/kg 以上の用量で TG 濃度を低下させた。モルモットの血漿リポ蛋白画分の脂質に対し本薬は 0.3mg/kg 以上の用量で LDL-C 濃度を、1mg/kg 以上の用量で超低比重リポ蛋白質コレステロール (VLDL-C) 濃度を有意に低下させた。一方、シンバスタチン (30mg/kg) は、LDL-C 濃度を有意に低下させたが、VLDL-C には影響を及ぼさなかった。肝臓中の脂質に対し、本薬は 1mg/kg 以上の用量で TC 及びコレステロールエステル含量を有意に低下させたが、シンバスタチンではこの作用は認められていない。

本薬 (1mg/kg、1 日 1 回 14 日間経口投与) は、ラウリン酸誘発高コレステロール血症モルモットの血漿 TC 及び LDL-C 濃度を有意に低下させた。また、遺伝的に高 TG 血症を示す Zucker ラットの血漿 TC 濃度には影響を及ぼさなかったが、血漿 TG 濃度を対照に比べ有意に低下させた。高脂肪食負荷ラット<sup>注)</sup>において、本薬 (1 及び 2mg/kg、p.o.) 及びアトルバスタチン (4mg/kg、p.o.) は、血漿 TG 濃度の上昇を有意に抑制した。遺伝的に LDL 受容体が欠損している WHHL ウサギに、本薬 0.0005% 含有飲料水 (0.5mg/kg/日、26 週間) を与えることにより、投与 4 週目

に血漿 TC 濃度及び血漿 TG 濃度を有意に低下させた。血漿リポ蛋白画分の脂質に対しては、本薬は LDL-C 濃度に影響を与える事なく VLDL-C 及び中間比重リポ蛋白質 (IDL-C) 濃度を低下させた。肝臓中の脂質に対しては、本薬は TC 及びコレステロールエステル含量を有意に低下させたが、遊離コレステロール、TG 及びリン脂質含量には影響を与えなかった。

注)一般にラットは HMG-CoA 還元酵素阻害による LDL 受容体誘導作用を持たないため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血漿コレステロール低下作用を評価するには適切でないとされている (Biochim. Biophys. Acta 1254,7-12,1995)。ただし、ラットの HMG-CoA 還元酵素そのものは阻害をうけることから、コレステロール合成阻害作用をみることは可能である。また、TG 低下薬として使用される薬物の評価モデルとしてはラットが使用されている。

## 2. 作用機序

本薬の作用機序を明らかにするために LDL 受容体に対する作用及び VLDL 分泌に対する作用の検討がなされた。

**LDL 受容体発現促進作用** ヒト肝癌由来細胞 (HepG2) において、本薬は LDL 受容体発現促進作用を示した。すなわち、本薬は、HepG2 細胞における LDL 受容体 mRNA の発現量を  $1\mu\text{M}$  以上の濃度で有意に促進したことから、本薬の LDL 受容体の発現促進作用には転写レベルでの活性化が関与していることが示唆されるとの考えが示された。また、本薬は HepG2 細胞への LDL の結合量及び細胞への取り込み量並びにアポ B の分解量をそれぞれ  $10^{-7}\text{M}$ 、 $10^{-8}\text{M}$ 、 $10^{-9}\text{M}$  以上から濃度依存的に増加させた。

モルモット肝臓における LDL 受容体の発現量は本薬の投与により用量依存的に増加し、 $3\text{mg/kg}$  投与群では対照群に比べて有意な増加がみられた。また、その程度はシンバスタチン  $30\text{mg/kg}$  投与群と同程度であった。

本薬  $3\text{mg/kg}$  の 14 日間経口反復投与により、モルモットの LDL クリアランス促進作用が示された。

**VLDL 分泌低下作用** VLDL 分泌低下作用として本薬 ( $1$  及び  $10\mu\text{M}$ ) は、HepG2 細胞においてコレステロール合成を有意に抑制したが TG 合成には影響を与えないこと、細胞内コレステロールエステル含量及びアポ B 分泌量を有意に低下させること、アポ B の細胞内分解を促進することが示された。

また本薬はモルモット肝灌流系において、灌流液中の VLDL-TG の分泌量を用量依存的に減少させ、 $3\text{mg/kg}$  投与では対照群と比較して有意に低下させたことから、VLDL 分泌低下作用を持つことが示唆されるとの考えが示された。

## 3. その他抗動脈硬化にかかわる作用

本薬による RAW マクロファージ (マウス単球由来株細胞) へのコレステロールエステル蓄積抑制作用はメバロノラクトン添加により消失することから、HMG-CoA 還元酵素阻害作用に基づく作用であるとの推察がなされている。

ウサギ頸動脈擦過モデルにおいて、本薬は  $0.3\text{mg/kg}$  (1 日 1 回 4 週間経口投与) 以上の用量で、血清 TC 濃度及び内膜肥厚 (内膜面積/中膜面積比) を有意に低下させたが、プラバスタチン ( $9.6\text{mg/kg}$ ) 及びシンバスタチン ( $3\text{mg/kg}$ ) では血清 TC 濃度及び内膜肥厚 (内膜面積/中膜

面積比)に有意な低下作用は認められなかった。

#### 4.胆汁脂質に及ぼす影響

モルモット及びハムスターにおいて、本薬の胆汁中コレステロール濃度への影響は認められていない。

#### 5.代謝物の薬理作用

代謝物の薬理作用として、ラクトン体の投与により HMG-CoA 還元酵素阻害作用、ラットステロール合成阻害作用及びイヌ血漿 TC 低下作用が示された。また、エビ体及び対掌体は HMG-CoA 還元酵素を阻害したが、その効力はニスバスタチンの約 及び であった。

#### 6.一般薬理試験

特記すべき作用は認められていない。

審査センターは、本薬のコレステロール合成に対する IC<sub>50</sub> 値は 5.8nM であるにもかかわらず、HepG2 細胞における LDL 受容体発現促進作用及び脂質代謝に対する作用は、1~10μM の濃度で試験を行った理由について説明を求めた。また、本薬によるウサギ血管内膜肥厚抑制作用はプラバスタチン及びシンバスタチンでは認められていないことから、プラバスタチン及びシンバスタチンを高用量投与した場合にも、内膜肥厚抑制作用は認められないか確認すること及びその作用機序についての考察を求めた。さらに本薬のステロール合成阻害作用について、動物間で効力比に差が生じた理由、試験に用いた WHHL ウサギにおいて対照群で血漿 TC 及び LDL-C が低下している理由、半減期の長いモルモットを用いて肝ステロール合成阻害作用持続性を説明することの妥当性、並びに、モルモット及びハムスターにおいて、コレステロール合成阻害作用を示す濃度であるにもかかわらず、胆汁中コレステロール濃度に変動が認められない理由、ハムスターにおける胆汁酸濃度の減少及びハムスターにおけるリン脂質濃度の増加について説明を求めた。なお、これらについては現在照会中である。

### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

#### 動物における成績

<sup>14</sup>C 標識ニスバスタチン又はその非標識体を、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ及びサルに経口投与又は静脈内単回投与したときの吸収、分布、代謝及び排泄についての検討がなされた。

**吸収** - 雄性ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬 1mg/kg を経口単回投与したとき、BA はサル以外の動物で 80~97%を示したのに対し、サルでは 19%を示した。

ラットについて血漿中の未変化体は投与後 1 時間以内で C<sub>max</sub> を示し、半減期 (T<sub>1/2</sub>) 約 7 時間で消失した。イヌにおいて血漿中の未変化体は投与後 1~2 時間で C<sub>max</sub> を示し、T<sub>1/2</sub> 約 4 時間で消失した。また、主代謝物であるラクトン体 (活性を有しない) は経口投与、静脈内投与ともウサギ、イヌ及びサルでは血漿中に検出されたが、ラットでは検出されなかった。

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口及び静脈内単回投与し、血漿中放射能濃度の AUC を比較したところ経口投与では雄で  $4.44\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で  $4.18\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$  であり、静脈内単回投与では雄で  $7.10\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$ 、雌で  $4.57\mu\text{g eq}\cdot\text{h/mL}$  であった。

雌雄のイヌに 3 カ月間、本薬 1mg/kg を経口反復投与したときの薬物動態パラメータは 90 回投与後においても初回と変わらなかった。また、雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を 1 日 1 回 9 日間経口反復投与したとき、血漿中放射能濃度は 4 回目の投与後に初回投与の約 2 倍となり、以後、定常状態となり、蓄積性は認められないとされた。

雄性ラットにおいて、本薬の吸収部位について *in situ* ループ試験により検討がなされた。本薬は主に十二指腸、及び大腸で吸収され、胃からの吸収は他の部位に比べ少なかった。

**分布** - 雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口単回投与したとき、肝臓中の放射能濃度は他の組織と比べて高く、投与後 0.5 時間では血漿中放射能濃度の約 50 倍を示した。全身オートラジオグラフィーの結果より、経口及び静脈内単回投与後 72 時間ではほとんどの組織から放射能は消失したとされた。雄性ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口反復投与したとき、分布は 6 日目までに定常状態に達したとされた。9 回投与後の放射能濃度は初回投与に比べて血漿中で 2.0 倍、肝臓で 1.4 倍、心臓で 5.2 倍の増加率を示した。

$^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに投与したとき、胎児中放射能濃度は母体の血漿中放射能濃度と比較して低く、本薬の胎盤通過性は小さいとされた。本薬の蛋白結合率 ( $0.1 \sim 1.0\mu\text{g/mL}$ , *in vitro*) は、ラット及びウサギで 99%以上、マウス、イヌ及びサルでは 96%以上を示した。本薬 ( $0.1 \sim 1.0\text{mg/kg}$ ) の血漿中濃度に対する血液中濃度の比は、イヌ、サル及びラットにおいて 0.59、0.74、 $0.4 \sim 0.8$  であった。

**代謝** 本薬の推定代謝経路は主にラクトン構造への代謝、側鎖の酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸あるいはタウリン抱合化であるとされた。

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口単回投与したとき、血漿中には主要な代謝物として M-6、M-3 及び M-8 が認められたが、いずれの代謝物も未変化体濃度の 1/15 以下であった。イヌに本薬 1mg/kg あるいは 10mg/kg を経口単回投与したとき、血漿中濃度は未変化体に次いでラクトン体が高かったが、ラクトン体の  $C_{\text{max}}$  は未変化体の 1/7 以下であった。

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口単回投与したとき、投与後 24 時間までの血漿及び主要臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓）では未変化体の占める割合は高く、投与後 0.5 時間の肝臓中未変化体濃度は血漿中濃度の約 20 倍を示した。

ラット胆汁中には本薬 1mg/kg 投与後 24 時間までに投与量の 32%が未変化体として排泄された。未変化体の他にラクトン体及び 4 種類以上の代謝物 (M-3、M-6、M-10 及び M-11 など) が認められた。

ラットに本薬 1、3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回、7 日間経口反復投与したとき、本薬投与群の肝薬物代謝酵素活性等が対照群 (0.5%CMC-Na 水溶液) との間には有意な差を示さなかったことより、本薬は肝薬物代謝酵素誘導を起こさないものとされた。肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の結果、本薬は肝ミクロソームで代謝されにくいとされた。

ヒト P450 発現系を用いた *in vitro* 代謝試験により、本薬のヒト肝薬物代謝酵素系における水酸化反応に関与する酵素は CYP2C9 及び CYP2C8 であるとされた。

ラット及びイヌに各々3mg/kg 及び 1mg/kg を経口単回投与したとき、本薬以外の3種の光学異性体はいずれの時点においても定量下限(それぞれ10ng/0.3mL 及び 10ng/mL)未満であり、本薬の光学異性化は生体内で起こらないものとされた。

**排泄**  $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を雌雄ラットに経口及び静脈内単回投与したとき、96時間までに尿中に排泄された放射能は投与量の3.6%以下、糞中に排泄された放射能は投与量の93%以上であり、ラットにおける本薬の主排泄経路は糞中であるとされた。イヌに本薬1及び0.1mg/kg をそれぞれ経口及び静脈内単回投与したとき、未変化体の尿中累積排泄率は1%以下であり、糞中累積排泄率は投与量の46~56%であった。

本薬0.1~1mg/kg を経口及び静脈内単回投与したとき、サルでは未変化体の尿及び糞中排泄率5%以下であり、他の動物種よりも代謝クリアランスの関与が大きいとされた。ラットに $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を1日1回、9日間経口反復投与したとき、投与による排泄への影響はないとされ、糞中に排泄された放射能の約3/4は未変化体であった。

胆管カニューレを留置したラットに、 $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口あるいは静脈内単回投与したとき、投与後48時間までに投与放射能の約75%あるいは約99%が胆汁中に排泄され、本薬の糞中排泄は胆汁中排泄を介したものであるとされた。また、経口単回投与後のラットの胆汁を、別ラットの十二指腸内に投与したとき、投与後48時間までに投与量の約70%が胆汁中に排泄され本薬の腸肝循環が示唆された。胆管カニューレを留置したイヌに本薬0.1mg/kg を静脈内単回投与し、胆汁を十二指腸に環流させた状態と体外に流出させた状態との血漿中濃度の推移の比較より、イヌにおいても本薬の薬物動態に腸肝循環の関与が確認された。

授乳期のラットに $^{14}\text{C}$  標識ニスバスタチン 1mg/kg を経口単回投与したとき、投与後6時間の乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能の7倍の値を示し、本薬の乳汁中移行性が示唆された。

## ヒトにおける成績

**健康成人男子における薬物動態** - 被験者6例に本薬0.5、1、2、4及び8mg を空腹時経口単回投与したとき、血漿中の未変化体濃度は投与後0.5~0.8時間に、ラクトン体は投与後1.3~1.7時間に $C_{\text{max}}$ に達した。その後、未変化体の血漿中濃度は3相性に、ラクトン体の血漿中濃度は2相性に減衰した。被験者6例に本薬4mg を1日1回、7日間反復投与したとき、7回投与後24時間の未変化体及びラクトン体の血漿中濃度は、初回に比べて1.6倍及び1.7倍であった。投与1日目と投与7日目の未変化体及びラクトン体の $T_{1/2}$ はいずれも10~12時間であり反復投与の影響は受けないとされた。血清TC値が200mg/dL以上の成人男子(27例)に本薬(1、2、4mg を1日1回、1mg を1日2回)を4週間反復投与したとき、いずれの投与群でも投与後2時間の血漿中濃度は投与開始日と4週間後でほとんど差は見られなかったことから、蓄積性はないものと判断された。未変化体及びラクトン体の尿中排泄率は低く、未変化体とラクトン体を合計した排泄率は投与量の2%未満であった。ラクトン体の排泄率は未変化体の2~3倍であった。血漿及び尿中のラクトン体以外の代謝物は少なく、尿中の代謝物は未変化体及びラクトン体の排泄率の1/10以下であった。

被験者6例に本薬2mg を食後あるいは空腹時に経口単回投与したとき、食後投与では空腹時

投与と比較して血漿中の未変化体の  $T_{max}$  は約 1 時間遅延し、 $C_{max}$  は 36% 低下したが AUC はほとんど影響を受けなかった。一方ラクトン体の  $T_{max}$  は約 2 時間遅延し、 $C_{max}$  及び AUC は空腹時に比較してそれぞれ 36% 及び 22% の有意な低下を示した。また、食後投与では空腹時投与と比較して未変化体の尿中排泄率は 3 倍高かったが、投与量の 1% 以下であり、体内動態に影響はないものとされた。食後投与と空腹時投与とで、ラクトン体の排泄率にはほとんど変動はなかった。また、本薬のヒトにおける代謝経路は動物と同様、主にラクトン構造への代謝、側鎖の酸化、キノリン環の水酸化及びグルクロン酸抱合化であるとされた。

高齢者 (65~71 歳) 6 例と非高齢者 (22~24 歳) 5 例に本薬 2mg を 1 日 1 回、5 日間反復投与したとき、未変化体及びラクトン体の薬物動態パラメータに両群で有意な差は認められなかった。未変化体及びラクトン体の尿中排泄率は、非高齢者群よりも高齢者群で低下していたが、これらの排泄率は投与量の 3% 未満であり、加齢による薬物動態の変化にはほとんど影響しないものとされた。

**薬物相互作用** *in vitro* 蛋白結合試験：本薬 0.3 $\mu$ g/mL を添加したヒト血漿に併用薬剤を添加し、本薬のヒト血漿蛋白への結合に及ぼす他の薬剤の影響が、平衡透析法により検討された。ヒト血清アルブミンに結合する薬剤であるワルファリン、フェニルブタゾン、フェニトイン、フロセミド、ジアゼパム、イブプロフェン及びジギトキシン並びに臨床で併用される可能性のあるニトレンジピン (Ca 拮抗薬) 及びグリベンクラミド (抗糖尿病薬) は本薬の蛋白結合率を有意に変動させず、蛋白結合を介した薬物相互作用を受けにくいものとされた。また、併用薬剤の放射性同位元素標識体を添加したヒト血漿に、本薬 0.3 及び 1 $\mu$ g/mL を添加した条件下ではジギトキシンの非結合率のみを有意に増加させたが、臨床推定濃度域 (0.03 及び 0.1 $\mu$ g/mL) ではジギトキシンの非結合率の増加はみられず、本薬がジギトキシンの蛋白結合に及ぼす影響は少ないものとされた。

*in vitro* 代謝試験：本薬 0.025、0.25 及び 2.5 $\mu$ M とモデル基質をヒト P450 発現系に添加し、薬物代謝酵素における相互作用を検討したとき、本薬は、CYP2C8 のモデル基質代謝に対し軽度の阻害傾向を示したが、他の P450 分子種の酵素反応に対して阻害作用は認められず、P450 における薬物相互作用を起こしにくいものと推察された。また、ヒト肝ミクロソームによる水酸化反応の  $V_{max}/K_m$  は他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の約 1/8 ~ 1/100 の値であったことから、本薬は肝ミクロソームで代謝されにくいとされた。

### 生物学的同等性

1mg 錠 2 錠と 2mg 錠 1 錠について、健常成人男子を対象として生物学的同等性試験が行われ、両製剤は生物学的に同等と判断された。

審査センターは、提出された資料では、本薬の分布及び消失に関する臓器として肝臓が重要であるとされているが、肝機能障害時の薬物動態について検討されていないこと、また、臨床試験において、投与前の肝機能検査値が高値を示す群ほど有害事象の割合が多く見られることから、肝機能障害時における薬物動態及び安全性の詳細な検討が必要であると考え、この点に

関して現在照会中である。

また相互作用に関しては、相、相及び長期投与試験で本薬とジギトキシン及びワルファリンとの併用において、軽度であるものの副作用がみられていること、また本薬は経口糖尿病薬とも併用される可能性があり併用に関しては十分に検討される必要があると考えられることから、この点に関してもさらに十分な説明を求めている。

その他、サルでは本薬のBAが低くなっているが、ヒトのBAについてはどのように考えるか、ラットにおける静脈内投与時及び他の動物種において、性差が存在する可能性について、ヒト単回投与後の未変化体及びラクトン体の薬物動態の線形性について、ラクトン体の生成に關与する代謝酵素について、主代謝物の生成や未変化体の薬物動態パラメータに食事が及ぼす影響などについて、現在照会中である。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### 1) 提出された臨床試験結果の概略

国内臨床試験は、健常人 128 例及び高脂血症患者 1016 例を対象に 14 試験が実施された。その内訳は、第 相試験 3 試験、第 相試験 3 試験、第 相試験 3 試験、長期投与試験 2 試験及びその他の試験 3 試験である。

#### 第 相 (ト - 1~3)

##### 単回投与試験 (ト - 1)

本薬を単回投与した時の安全性、薬物動態及び食事の影響を検討するため、健常成人男子 40 人に、本薬 0.5mg、1mg、2mg、4mg、8mg 及びプラセボが単回投与された。安全性に関しては、自・他覚症状、理学検査、眼科的検査及び臨床検査では、投与前後で有意な変動がみられたものがあつたが、全て生理的変動の範囲内であり、臨床上問題はないとされた。血清脂質の推移には一定の傾向はみられなかった。薬物動態及び食事の影響についてはへ項参照のこと。

##### 反復投与試験 (ト - 2)

本薬を反復投与した時の安全性及び薬物動態を検討するため、健常成人男子 9 人に、本薬 4mg/日及びプラセボが 7 日間反復投与された。自・他覚症状、理学検査、眼科的検査では投与前後で有意な変動がみられたものがあつたが、生理的変動の範囲内であり、臨床上問題はないとされた。臨床検査では、本薬群の 1 例に AST(GOT)及び ALT(GPT)の軽度上昇が認められたが、投与終了 1 週間後には正常化した。また、蓄尿検査で、本薬群の 1 例に 17-KS 排泄量の軽度減少がみられたが、投与中に正常化した。TC 及び低比重リポ蛋白質コレステロール (LDL-C) は本薬群で 2 日目から有意な低下が認められ、投与終了 1 週間後にはほぼ投与前値に復した。また、尿中メバロン酸は、投与前  $1.48 \pm 0.35 \mu\text{mol}/\text{日}$  (平均値  $\pm$  標準偏差、以下同様) から 3 日目に  $0.67 \pm 0.14 \mu\text{mol}/\text{日}$  (変化率 -  $54.0 \pm 6.4\%$ )、6 日目に  $0.80 \pm 0.16 \mu\text{mol}/\text{日}$  (変化率 -  $43.9 \pm 14.5\%$ ) と有意に低下した。薬物動態についてはへ項参照のこと。

##### 4 週間反復投与試験 (ト - 3)

本薬の用法・用量及び安全性の検討のため、TC が 200mg/dL 以上の成人男子志願者 35 例に、本薬 1mg × 1 回、2mg × 1 回、4mg × 1 回、1mg × 2 回及びプラセボが各 7 例に 4 週間反復投与された。4mg 群の 1 例が GCP 不適合とされ、除外された。血清脂質の変化率及び変化量の検討では、全ての実薬群では 4 週後の TC 及び LDL-C において有意な低下がみられ、またプラセボ群と比較して有意差が認められた。TG 変化率は、群内比較では 4mg 群及び 1mg × 2 回群において有意な低下がみられたが、プラセボ群に対して有意差はなかった。HDL-コレステロール変化量は、群内比較では 4mg 群及び 1mg × 2 回群において有意な上昇がみられ、1mg × 2 回群においてプラセボ群に対して有意差がみられた。安全性の検討では、自他覚症状並びに臨床検査値で副作用と判定された事象はすべて軽度で、投与終了後に全て改善した。腹部超音波、心電図、視力、眼底検査及びスリットランプ検査において異常変動はみられなかった。薬物動態に関してはへ項参照のこと。

以上の結果より、本薬 1mg、2mg 及び 4mg の範囲内で第 Ⅲ 相試験に移行することは妥当と判断された。

#### 第 Ⅲ 相 (ト - 4 ~ 6)

##### 前期第 Ⅲ 相試験 (ト - 4)

前観察期の TC が 220mg/dL 以上かつ TG が 400mg/dL 未満の高脂血症患者 34 例を対象に、本薬 4mg を 8 週間投与するオープン試験が実施された。GCP 不適合とされた 4 例を除外した 30 例が安全性の解析対象 (対象 A) とされ、そのうち 4 週未満で脱落した 1 例を除く 29 例が有効性の解析対象 (対象 B) とされた。対象 A において、TC は 4 週、8 週ともに 30% を超える有意な低下を認め、後観察 4 週間ではほぼ投与前に復した。LDL-C は 4 週、8 週ともに約 45% の有意な低下を認め、後観察では投与前に復した。TG は 4 週、8 週ともに約 20% の有意な低下を認め、後観察では投与前に復した。投与前の TG が 150mg/dL 以上の症例と 150mg/dL 未満の症例で層別すると、150mg/dL 以上の症例 (11 例) では投与前 246.4 ± 76.3mg/dL から 8 週 139.0 ± 58.9mg/dL と有意に低下した ( $p < 0.01$ ) が、150mg/dL 未満の症例 (17 例) では、投与前 95.2 ± 27.5mg/dL から 8 週 90.3 ± 34.3mg/dL と有意な変動はみられなかった。HDL-C は 4 週、8 週とも約 4mg/dL の有意な上昇を認め、後観察では投与前に復した。血清脂質の各項目の改善度が中等度改善以上の改善率は、TC 改善度及び LDL-C 改善度では改善率 100% (28/28)、TG 改善度改善率は 46.4% (13/28)、HDL-C 改善度改善率は 32.1% (9/28) であった。安全性については、重篤な有害事象はなく、有害事象が 4 例 (13.3%) にみられ、うち 3 例が副作用と判定された。臨床検査値異常変動のうち、2 例に  $\gamma$ -GTP が基準値の 2.5 倍を超える上昇がみられた (投与前 8 週 ; 31 114、57 91)。

第 Ⅲ 相 4 週間反復投与試験と前期第 Ⅲ 相試験の結果より、本薬 1mg、2mg 及び 4mg における有効性及び安全性の検討に移行できる情報が得られたとされた。

##### 高 TG 血症交差比較試験 (ト - 5)

TC 220mg/dL 以上かつ TG150mg/dL 以上の高脂血症患者 47 例を対象に、本薬 2mg のプラセボ対照二重盲検交差比較試験が実施された。症例は本薬先行群とプラセボ先行群の 2 群に分けられたが、6 週未満での脱落、服薬状況不良及び投薬違反などの理由による除外例を除く 35 例（本薬先行群 18 例、プラセボ先行群 17 例）が有効性の解析対象（対象）とされた。安全性の解析対象（対象）は、8 週までで中止した 3 例を除く 44 例とされた。対象における成績は、TG、TC 及び LDL-C の変化率については順序効果及び時期効果が認められず、クロスオーバーが成立したとされ、本薬とプラセボについて薬剤効果が検討された。主評価項目である TG 変化率は、本薬とプラセボの間で  $-19.9 \pm 40.2\%$  の有意な差がみられたとされた ( $p=0.013$ )。TC 変化率及び LDL-C 変化率においても、薬剤効果において有意な差がみられたとされた。TG 改善度が中等度改善以上であった改善率は、本薬が 51.7% (15/29)、プラセボが 37.9% (11/29) であった。安全性の検討では、有害事象（自・他覚症状及び臨床検査値異常）が本薬投与期に 56.8% (25/44)、プラセボ投与期に 54.5% (24/44) みられた。本薬投与期に高度な有害事象は発現せず、件数が多かったのは、血清 AST(GOT)上昇、血清 ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、LDH 上昇、CK(CPK)上昇などであったが、プラセボ投与期にもほぼ同等の件数が発現していた。

以上より、本薬はプラセボに比較して有意に TC、LDL-C 及び TG 低下作用が認められるとされた。

#### 後期第 Ⅲ 相試験 (ト - 6)

前観察期の TC が 220mg/dL 以上かつ TG が 400mg/dL 未満の高脂血症患者 273 例を対象に、本薬 1mg、2mg 及び 4mg の 3 用量を 12 週間投与する二重盲検群間比較試験が実施された。GCP 不適合例、不適格例及び口頭同意取得例を除外した 264 例（1、2 及び 4mg 群それぞれ 90、90 及び 84 例）が有効性の解析対象（対象）とされ、安全性の解析対象（対象）は GCP 不適合例と治療期の情報のない例を除外した 268 例（1、2 及び 4mg 群それぞれ 90、90 及び 88 例）とされた。対象のうち、中止例が 4 例、脱落例が 12 例みられた。中止及び脱落理由は、「副作用」によるものが 6 例、「患者の申し出」によるものが 3 例、「来院せず」によるものが 6 例で、中止例の残り 1 例は「TG 基準外」によるものであった。血清脂質の変化率又は変化量の検討では、TC 変化率は 1mg 群、2mg 群及び 4mg 群で、それぞれ  $-23.0 \pm 9.1\%$ 、 $-29.1 \pm 8.5\%$  及び  $-32.4 \pm 9.6\%$  であり、回帰分析において有意な用量反応性を認めた ( $p<0.001$ )。また、Tukey の多重比較では、1mg 群対 2mg 群、1mg 群対 4mg 群及び 2mg 群対 4mg 群のいずれにおいても有意な差がみられた。LDL-C 変化率は、1mg 群、2mg 群及び 4mg 群でそれぞれ  $-33.6 \pm 11.9\%$ 、 $-41.8 \pm 10.2\%$  及び  $-47.0 \pm 12.6\%$  で、TC と同様に有意な用量反応性がみられた。TG 変化率は、投与前 TG150mg/dL 以上の症例において 1mg 群、2mg 群及び 4mg 群でそれぞれ  $-26.8 \pm 28.7\%$ 、 $-22.3 \pm 27.4\%$  及び  $-30.7 \pm 29.6\%$  で、有意な用量相関性はみられなかった。HDL-C 変化量でも有意な用量相関性はみられなかった。血清脂質の推移では、TC 及び LDL-C はいずれも投与開始後 4 週から 12 週まで投与前に対し用量に応じた有意な低下が認められ、各用量とも安定した推移を示し、後観察ではいずれの群もほぼ投与前に復した。TG は、投与前値が 150mg/dL 以上の症例では 4 週から 12 週まで有意な低下が認められ、各用量とも安定した推移を示したが、投与前値が 150mg/dL 未満の症例では有意な変動は認められなかった。HDL-C は 4 週から 12

週まで有意な上昇が認められ、各用量ともほぼ同様の推移を示した。安全性の検討では、有害事象（自・他覚症状及び臨床検査値異常）が1mg群の42.2%（38/90）、2mg群の51.1%（46/90）、4mg群の47.7%（42/88）に発現した。自・他覚症状のうち高度と判定された有害事象は「知覚減退（しびれ）」、「腹痛」、「便秘」であった。臨床検査にかかわる有害事象としては、「CK(CPK)上昇」、「抗核因子試験陽性」、「 $\gamma$ -GTP 上昇」、「コリンエステラーゼ上昇」などが複数例で認められた。高度と判定された有害事象は「LDL-C（過剰）低下」、「LDH 上昇」、「CK(CPK)上昇」が各1件みられた。有害事象により中止又は脱落に至った症例における有害事象は、「頭痛、心悸亢進、嘔気、知覚減退（しびれ）」、「腹痛、下痢」、「そう痒」、「知覚減退（手のしびれ感）、便秘、消化不良」、「腹痛」、「背部痛、血清AST(GOT)上昇、LDH 上昇、CK(CPK)上昇、高カリウム血症、高血糖、高尿酸血症、BUN 上昇」、「発疹」、「LDL-C（過剰）低下」で、いずれも投与中止後消失・回復した。AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP 及び CK(CPK)において基準値上限の2.5倍を超える値を示した症例、男性でテストステロンが200ng/dL未滿を示した症例の検討では、AST(GOT)、ALT(GPT)異常例は1mg群に各1例、 $\gamma$ -GTP 異常例は1mg群に2例、2mg群に6例、4mg群に2例の計10例にみられた。CK(CPK)の異常は1mg群の1例、2mg群の2例、4mg群の3例の計6例にみられた。テストステロンについては該当例はみられなかった。

有効性については用量と変化率の関係が2mg群と4mg群の差が1mg群と2mg群との差より小さく、TCが正常域に低下した症例の割合は2mg群と4mg群でほぼ同程度であった。一方、安全性の面からは、3用量のいずれも選択可能であると考えられたため、本薬2mgが市販の抗高脂血症薬を上回る有用性が期待できるとされた。

## 第 相（ト-7~9）

### 第 相比較試験（ト-7）

前観察期のTCが220mg/dL以上かつTGが400mg/dL未滿の高脂血症患者240例を対象に、プラバスタチン10mgを対照とする本薬2mg、12週間投与による二重盲検並行群間比較試験が実施された。不適格例4例を除いた236例が集計対象（対象<sub>1</sub>）治療期の情報のない2例を除いた238例が安全性集計対象（対象<sub>2</sub>）とされた。対象<sub>1</sub>のうち、有効性解析対象例は本薬群120例、対照薬群105例とされた。治療期終了時の血清脂質の変化率は、TC変化率が本薬群 $-28.2 \pm 9.0\%$ 、対照薬群 $-14.0 \pm 9.2\%$ で、本薬群の低下率が有意に優れていた（ $p < 0.001$ ；二標本t検定）。LDL-C変化率は本薬群 $-37.6 \pm 12.9\%$ 、対照薬群 $-18.4 \pm 12.0\%$ で、やはり本薬群の低下率が有意に優れていた（ $p < 0.001$ ；二標本t検定）。一方、TG変化率は投与前値が150mg/dL以上の症例では、本薬群 $-23.3 \pm 34.6\%$ 、対照薬群 $-20.2 \pm 27.7\%$ で、差の片側95%信頼区間は $-$  ~7.7%と非劣性の許容範囲と設定した10%を下回ったとされた。HDL-C変化量では両群間に有意な差はみられなかった。背景因子で層別した場合、高脂血症のWHO分類ではa及びbともTC変化率は本薬群が有意に優れていた。また、家族性高コレステロール血症の有無にかかわらずTC変化率は本薬群が有意に優れていた。血清脂質改善度の検討では、TC改善度及びLDL-C改善度が本薬群で有意に優れていたとされ、TG改善度及びHDL-C改善度は両群間で有意差はなかった（Wilcoxonの順位和検定）。安全性の検討では、試験中の死亡例はなく、重篤な有害事象は本薬群に3例（かぜ症候群、腫瘍及び外傷）対照薬群に1例（心

筋梗塞)みられたが、いずれも関連性は否定された。有害事象は本薬群 68.8% (86/125 例)、対照薬群 59.3% (67/113 例)にみられた。そのうち自・他覚症状の有害事象で高度と判定されたものは、本薬群で傾眠(ねむけ)、難聴、腫瘍及び外傷の 4 件で、傾眠(ねむけ)以外は関連性が否定された。対照薬群では心筋梗塞の 1 件で、関連性は否定された。また、有害事象により中止・脱落に至った例は本薬群で傾眠(ねむけ)、腹痛及び頭痛、難聴、血尿及び腫瘍(膀胱腫瘍)並びに外傷の各 1 件、対照薬群で心筋梗塞、痙攣(筋肉のぴくつき)及びめまいの各 1 件であった。これらのうち外傷以外は投与中止後、消失、回復した。

臨床検査にかかわる有害事象で高度と判定されたものは、本薬群で血清 ALT (GPT) 上昇、非タンパク窒素 (NPN) 上昇 (クレアチニン)、CK(CPK)上昇が各 1 件に認められ、いずれも副作用とされた。対照薬群で高度と判定された有害事象はなかった。臨床検査にかかわる主な有害事象は、本薬群で  $\gamma$ -GTP 上昇 16 件、血清 AST (GOT) 上昇 12 件、血清 ALT (GPT) 上昇 12 件及び CK(CPK)上昇 9 件、対照薬群で CK(CPK)上昇 10 件及び LDH 上昇 7 件であった。副作用で 2 件以上みられたものは、本薬群で  $\gamma$ -GTP 上昇、血清 AST(GOT)上昇が各 8 件、血清 ALT (GPT) 上昇 7 件、CK (CPK) 上昇、テストステロン減少が各 5 件、グロブリン上昇 4 件、抗核因子試験陽性 3 件及び LDL 上昇 2 件、対照薬群で抗核因子試験陽性、CK(CPK)上昇、コリンエステラーゼ上昇が各 2 件であった。また、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP 及び CK (CPK) については基準値上限の 2.5 倍を超えた例、テストステロンについては男性で 200ng/dL 未満を示した例が示された。本薬群では AST(GOT)上昇が 1 例、ALT(GPT)上昇が 4 例、 $\gamma$ -GTP 上昇が 5 例、CK(CPK)上昇が 1 例(前日激しい腕立て伏せを行なったためとして、関連性は否定)、テストステロン減少が 2 例にみられた。対照薬群では ALT(GPT)上昇が 2 例、 $\gamma$ -GTP 上昇が 3 例、CK(CPK)上昇が 1 例にみられた。本薬群では投与前から AST(GOT)、ALT(GPT)及び  $\gamma$ -GTP の上限を逸脱した症例が多い傾向がみられた。対象 における概括安全度安全率は、本薬群が 73.4% (91/124 例)、対照薬群が 82.3% (93/113 例)であった。

以上より、本薬の高脂血症患者に対する有用性が示されたとされた。

#### 高齢者一般臨床試験(ト-8)

70 歳以上の高齢者で前観察期の TC が 220mg/dL 以上の高脂血症患者 35 例を対象に、本薬 12 週間 (2mg/日を 8 週間投与後、4 週時の TC に応じて 1、2 及び 4mg/日のいずれかを選択) 投与のオープン試験が実施された。不適格例 1 例(前観察期採血未実施のため)を除いた 34 例が集計対象(対象 ) 35 例全例が安全性集計対象(対象 ) とされた。対象 のうち、治療期 (2mg 投与) 有効性解析対象例は 32 例、治療期 (1、2 及び 4mg 投与) 有効性解析対象例は 26 例とされた。有効性の検討では、治療期 における TC 及び LDL-C 変化率はそれぞれ  $-27.3 \pm 8.8\%$  及び  $-38.7 \pm 13.2\%$  で、いずれも投与前に比し有意に低下した(いずれも  $p < 0.001$ ; 一標本 t 検定)。治療期 では、1mg 投与例が 6 例、2mg 投与例が 14 例、4mg 投与例が 6 例であった。各群における 8 週を基準とした 12 週の TC 変化率及び LDL-C 変化率は、1mg 群で  $12.6 \pm 7.0\%$  と  $12.5 \pm 12.7\%$ 、2mg 群で  $-0.9 \pm 11.0\%$  と  $-0.7 \pm 16.3\%$ 、4mg 群で  $-7.5 \pm 8.2\%$  と  $-8.4 \pm 13.0\%$  であった。安全性の検討では、試験中の死亡例はなく、重篤な有害事象は腎盂腎炎及び狭心症の各 1 件で、いずれも関連性は否定された。また、有害事象による中止・脱落

例は狭心症、発疹（頭部皮疹）及び発疹の3例で、いずれも投与中止後、消失・回復した。有害事象は治療期で57.1%（20/35例）、治療期終了時までに80.0%（28/35例）にみられた。主な自・他覚症状としては背部痛、便秘が各4件、耳鳴、知覚減退、腹痛が各3件、緊張亢進、そう痒、発疹、末梢性浮腫、かぜ症候群が各2件であった。主な臨床検査にかかわる有害事象は、CK(CPK)上昇、蛋白尿、 $\gamma$ -GTP上昇が各3件、LDH上昇、高血糖、白血球増多、リンパ球減少が各2件であった。また $\gamma$ -GTPが基準値上限の2.5倍を超えた症例が2例みられたが、いずれの症例も投与前から基準値上限を逸脱していた。治療期における内分泌検査では、有意な変動を示した項目はなかった。

以上より、高齢者においても本薬の有効性及び安全性は他の試験とほぼ同様であり、高齢者に対して特別な用量を設定する必要はないものとされた。

#### 高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）試験（ト-9）

高脂血症を伴う成人NIDDM患者34例を対象に、本薬2mgの8週間投与のオープン試験が実施された。有効性は不適格例1例を除く33例を対象として解析された。TC、LDL-C及びTGの変化率は全て4週及び8週で投与前と比較して有意な低下が認められた。HDL-C変化量は4週から有意な上昇がみられた。糖代謝に及ぼす影響の検討では、8週時の空腹時血糖変化率及びフルクトサミン変化量では有意な変動はみられなかったが、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>（HbA<sub>1c</sub>）は投与前に比して $0.17 \pm 0.40\%$ の有意な増加がみられた。安全性の検討では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなく、「高度」と判定された有害事象はみられなかった。有害事象は76.5%（26/34例）に認められた。2例が有害事象により中止又は脱落に至り、その内容は「そう痒（眼瞼そう痒感）」及び「耳鳴」の各1例であった。2件以上みられた有害事象として、「血清ALT(GPT)上昇」、「 $\gamma$ -GTP上昇」が各5件に、「かぜ症候群」、「咽頭炎」、「咳」が各3件に、「血清AST(GOT)上昇」、「LDH上昇」、「高カリウム血症」が各2件にみられた。

以上より、高脂血症を伴うNIDDM患者においても、本薬投与によりTC、LDL-C及びTG低下作用及びHDL-C上昇作用が認められ、血糖コントロールに与える影響は少ないものと判断された。

#### 長期投与試験（ト-10、11）

##### 長期投与試験（全国多施設）（ト-10）

前観察期のTCが220mg/dL以上の高脂血症患者317例を対象に、本薬の長期投与における有効性及び安全性の検討のために、52週間のオープン試験が実施された。8週間は本薬2mg/日を、その後は4週時のTCにより1、2及び4mg/日のいずれかが52週時まで投与された。GCP不適合例2例及び不適格例2例を除く313例が有効性解析対象例（対象）、GCP不適合例2例及び治療期情報のない3例を除く312例が安全性解析対象例（対象）とされた。有効性の検討では、TC、LDL-C、TGのいずれも4週後より投与前と比較して有意な低下を認め、52週まで持続的かつ安定した推移を示した。HDL-Cは4週後より有意な上昇を認め、52週まで持続的かつ安定した推移を示した。用量別のTCの推移の検討では、1mg投与例（24例）では、12週では上昇し、その後は安定した推移を示した。2mg投与例（209例）では治療期を通じ安

定した推移を示した。4mg 投与例（62 例）では、12 週では更に低下し、その後安定した推移を示した。全般改善度改善率は、6 カ月の時点で 96.8%（268/277）、12 カ月の時点で 97.1%（167/172）であった。安全性の検討では、重篤な有害事象は、「脳梗塞」、「虫垂炎」、「気管支炎」、「化膿」、「季肋部疼痛」、「間質性肺炎」、「高血糖」、「带状疱疹」、「意識障害」、「糖尿病」、「肺炎」及び「骨折」が各 1 件であり、いずれも関連性は否定された。累積有害事象発現率は 12 週で 49.0%（153/312 例）、28 週で 68.6%（214/312 例）、52 週で 79.5%（248/312 例）であった。「高度」と判定された有害事象は「病的骨折」、「昏迷」、「腹痛」、「脳血管障害（脳梗塞）」、「肺炎」、「腎結石」、「高リン酸塩血症」、「CK(CPK)上昇」、「血尿」が各 1 件で、このうち「血尿」が副作用と判断された。また、有害事象により中止又は脱落に至った症例は、「CK(CPK)上昇」が 2 例、「脂漏」、「皮下出血」、「毛髪変色（白髪）」、「頸部違和感（右頸部違和感及び雑音感覚）」、「筋（肉）痛」、「緊張亢進（手足のこわばり）」、「緊張亢進（肩こり）ほてり（後頭部の熱くなる感じ、顔面紅潮）」、「心悸亢進（動悸）」、「昏迷」、「下痢、腹痛」、「嘔吐、腹痛」、「脳血管障害（脳梗塞）」、「鼻中隔潰瘍形成（鼻の化膿瘍）」、「疼痛（季肋部の疼痛）」、「頭痛」、「倦怠（感）」、「外傷」、「血清 AST(GOT)上昇、血清 ALT(GPT)上昇、紅斑性発疹」、「抗核抗体試験陽性、鼓腸放屁」が各 1 例であり、「毛髪変色（白髪）」、「緊張亢進（手足のこわばり）」、「昏迷」、「脳血管障害（脳梗塞）」及び「CK(CPK)上昇」の 1 例を除き、投与中止後、消失・回復した。基準値上限の 2.5 倍を超えた症例は AST(GOT)は 7 例、ALT(GPT)は 11 例、-GTP は 27 例、CK(CPK)は 9 例にみられた。また、テストステロンが男性で 200ng/dL 未満を示した症例は 3 例にみられた。

以上より、本薬 2mg を開始用量として、1～4mg/日の範囲内で増減量することにより、長期間投与においても血清脂質の安定したコントロールが可能であり、安全性についても他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と質的な違いはないとされた。

#### 長期投与試験（家族性高コレステロール血症）（ト - 11；Am J Cardiol 15,178,2000）

確定診断された家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体）患者 36 例を対象に、本薬 2～4mg/日（0～8 週：2mg/日、8～104 週：4mg/日）の 104 週間長期投与オープン試験が実施された。血清脂質の推移は、TC 変化率及び LDL-C 変化率とも 4 週から有意な低下を示し、以後持続的かつ安定した推移が認められた。投与前 TG150mg/dL 以上の症例における TG 変化率は、16 週で  $-29.2 \pm 30.2\%$  の低下を示し、その後  $-23.3 \sim -44.3\%$  の範囲で変動した。HDL-C 変化量は 20 週以後 92 週まで有意な上昇が認められた。安全性の検討では、重篤な有害事象は「心房細動（一過性心房細動）」、「疼痛（下肢静脈瘤）」、「肺炎（間質性肺炎）」、「外傷（右足捻挫）」、「心筋梗塞（急性心筋梗塞）」が各 1 例で、いずれも関連性は否定された。「高度」と判定された有害事象は、「肺炎」、「心筋梗塞」が各 1 件であった。有害事象により中止又は脱落に至った症例は「心筋梗塞」の 1 件であった。また、AST(GOT)、ALT(GPT)が基準値上限の 2.5 倍を超えた症例が各 1 例にみられた。

以上より、家族性高コレステロール血症においても、本薬 2mg を開始用量とし、その後 4mg を長期投与した場合でも、血清脂質の安定したコントロールが可能であり、安全性についても他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と質的な違いはないとされた。

その他の試験（ト - 12～14）

高齢者薬物動態試験（ト - 12）

本薬の高齢者における薬物動態の検討のため、65～80歳の高齢健常成人男子及び20～35歳の非高齢健常成人男子各6例を対象に、本薬2mg/日の5日間反復投与試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。

製剤の生物学的同等性試験（ト - 13）

前期第 相試験以降の臨床試験で使用された本薬の1mg錠と2mg錠の生物学的同等性を検討するため、健常成人男子を対象に、1mg錠と2mg錠の各単回投与試験が実施された。詳細はへ項参照のこと。

健康成人薬物動態試験（水酸化代謝物検索試験）（ト - 14）

ヒトにおける本薬の水酸化代謝物の生成を検討するため、健常成人男子を対象に、本薬4mg/日の7日間反復投与試験が行なわれた。詳細はへ項参照のこと。

2) 審査センターでの審査の概要

審査センターでは、審査の経緯について、平成13年2月20日までに提出された回答に従って以下のようにまとめた。

本薬の臨床的位置づけについて

他のHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験において、血清コレステロール値の低下が狭心症などの虚血性心疾患や虚血性脳卒中など動脈硬化性疾患のリスクを低減することが示されている（Lancet 344,1383-1389,1994、N Engl J Med 333,1301-1307,1995、N Engl J Med 335,1001-1009,1996、N Engl J Med 339,1349-1357,1998）。しかし、本薬ではこれらのbenefitは直接には検証されていないことから、審査センターは本薬の臨床的位置づけ及び本薬を用いた高脂血症治療におけるリスク・ベネフィットなどについて尋ねている。

有効性について

本薬の臨床試験では、有効性評価は全てサロゲートエンドポイントとしての血中脂質改善率でなされており、死亡や心筋梗塞など動脈硬化性疾患の発症などの有害事象は安全性の面からのみの検討であった。しかし、審査センターは、これらのイベントを有効性のtrue end pointとして検討し得ると考え、申請者に見解を求めている。

本薬の臨床試験の対象疾患である高脂血症においては、食事及び運動療法が大きな影響を及ぼすことから、審査センターは、臨床試験に組み入れられた症例において、治験期間中の食事や運動の影響をどのように考慮したかを尋ねている。

審査センターは、比較試験において家族性高コレステロール血症患者が組み込まれていたこ

とについて、その意義を尋ねている。

試験の質に関連した事項として、ガイドラインでは観察期の TC を 3 回以上測定することを推奨しているが、申請者は 2 回の測定で十分であるとしていたことについて、審査センターはその妥当性についての説明を求めている。また、第 相比較試験では二次性高脂血症患者が除外されていなかったが、原疾患の治療状況などによって血中脂質の変動が予想されることから、審査センターは有効性の判断に与える影響についてコメントを求めている。

本薬の TG 低下作用について、後期第 相試験及び第 相試験では、観察期 TG 150mg/dL 以上の例のみの層別解析を実施しているが、事前に TG 値に基づいた層別割付を実施しなかった理由について説明を求めている。また、前期第 相試験以後、TG400mg/dL 以上の患者は除外されていることについても、説明を求めている。さらに、後期第 相試験では TG 低下率に用量相関性が示されていないことなどから、本薬が臨床的に意義のある TG 低下作用を持つとする根拠について、説明を求めている。

審査センターは、本薬の有効性については、現在審査中及び照会中の問題が全て解決してからの判断が適当であると考えます。

#### 安全性について

本薬は、国内に引き続き、欧州及び米国において臨床試験を実施中である。平成 年 月現在、欧州では第 相試験が 、米国では第 相試験が である。審査センターの照会に応じて、申請者より、 欧州第 相試験、 欧州第 相試験 - 高脂血症患者における検討 - 及び 欧州第 相試験 - 高脂血症患者における検討 - の 3 試験における「安全性の結果の要約」、及び の 2 試験における「肝機能障害、CK(CPK)及び筋障害に対する安全性の検討結果」が提出された。

申請資料中の臨床試験において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 21 例（第 相試験：3 例、高齢者試験：2 例、長期試験（全国）：12 例、長期試験（家族性高コレステロール血症）：4 例）及び第 相試験の対照薬群 1 例に認められた。重篤な有害事象は全て本薬との関連性を否定された。全臨床試験における有害事象の発現率は 65.0%（576/886 例）で、自・他覚症状にかかわるものが 41.5%（368/886 例）、臨床検査にかかわるものが 45.3%（401/886 例）であった。発現率が 5%以上の有害事象は、自・他覚症状にかかわるものでは「かぜ症候群（8.5%）」、臨床検査にかかわるものでは「 -GTP 上昇（12.2%）」、「CK(CPK) 上昇（10.2%）」、「血清 ALT(GPT)上昇（9.1%）」、「血清 AST(GOT)上昇（7.2%）」及び「LDH 上昇（5.4%）」であった。当初、資料概要中に本薬との関連性が「なし」及び「多分なし」と判定された有害事象の記載がなかったため、審査センターは本薬との因果関係の有無にかかわらず提示する旨、指導を行い、記載が改められた。

第 相比較試験において、副作用と判定された臨床検査値変動のうち、血清 ALT(GPT)上昇が本薬群で 5.6%であるのに対し、対照薬群（プラバスタチン 10mg）では 0.9%であり、血清

AST(GOT)上昇が本薬群では 6.4%であるのに対し、対照薬群で 0.9%であり、 $\gamma$ -GTP 上昇が本薬群では 6.4%であるのに対し、対照薬群では 0.9%であった。CK(CPK)上昇が本薬群では 4.0%であるのに対し対照薬群では 1.8%であり、テストステロン減少が本薬群では 4.2%であるのに対し、対照薬群では 0.9%であった。すなわち、本薬群では種々の副作用が対照薬群と比べて 2.2~7.1 倍多く発現していた。そこで、審査センターは、安全性の観点からこの発現率の差異に注目し、申請者に説明を求めた。

申請者からは、同種同効薬における当該臨床検査値異常変動の発生頻度に関して、文献比較（参考文献参照のこと）の結果などが示された。なお、海外公表資料については、投与量が国内承認用量を超えているため、審査センターは主として国内試験の結果を検討対象とした。国内で実施された臨床試験における各種臨床検査値変動の発現頻度は、類薬と比較して、本薬に特に高いという事実はみられないと申請者は回答した。また、本薬の第 Ⅲ 相比較試験における臨床検査値異常変動発現症例の詳細が検討された。厚生省副作用重篤度分類（平成 4 年 6 月 29 日 薬安第 80 号）による検討では、治療期最大グレードが投与前グレードに比べ 1 段階以上上昇した症例は、血清 ALT(GPT)では本薬群で 21 例（16.8%）であるのに対し、対照薬群で 15 例（13.4%）であり、血清 AST (GOT)では本薬群で 15 例（12.1%）であるのに対し、対照薬群で 8 例（7.3%）であり、 $\gamma$ -GTP では本薬群で 34 例（27.2%）であるのに対し、対照薬群で 23 例（20.5%）であった。CK(CPK)値については、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) を基本としたグレード分類が設定され、検討された。それによると、治療期最大値グレードが投与前グレードから上昇した症例は、本薬群で 18 例（14.4%）であるのに対し、対照薬群で 16 例（14.3%）であり、グレードが 2 段階以上上昇した症例は本薬群で 4 例（3.2%）であるのに対し、対照薬群で 6 例（5.4%）であった。ステロイドホルモンの検討では、治験担当医師の判断によるテストステロン減少の程度は、本薬群で軽度が 4 例、中等度が 1 例であるのに対し、対照薬群では軽度が 2 例であった。ACTH、コルチゾール及びアルドステロンの異常変動の程度はいずれも軽度で、本薬群と対照薬群で発現頻度に差はなかった。以上の検討より、血清 ALT(GPT)、血清 AST(GOT)、 $\gamma$ -GTP、CK(CPK)及びテストステロンの異常変動発現頻度及び変動の程度とも、他の類薬における発現頻度及び程度と大きく変わるものではなかったと回答された。しかし、審査センターは、肝機能、CK(CPK)及びステロイドホルモンに関連した臨床検査値異常変動が、類薬と比較して本薬で特に多くみられてはいないという公表論文などの検討結果は参考とするが、この結果をもって本薬の第 Ⅲ 相比較試験でみられた対照薬との差を説明するのは困難と考える。この点に関して、専門協議での論議を参考にしたい。

欧州第 Ⅲ 相試験（ $\alpha$ - $\beta$  高脂血症対象の 2 試験）における安全性の検討が、国内臨床試験における検討に使用されたグレード分類に準じてなされた。本薬群 400 例において、血清 ALT(GPT)がグレード 1 以上になった症例は 19.5%、グレード 2 以上になった症例が 0.8%、血清 AST(GOT)がグレード 1 以上になった症例は 3.8%、グレード 2 以上になった症例はなかった。また、CK(CPK)値が基準値の 5 倍を超えた症例は本薬群のうち 4 例にみられ、基準値の 10 倍を超えた症例はなかった。これらの結果は、国内臨床試験と類似しているとされた。なお、これら 2 試験の臨床試験の総括報告書は未提出である。

臨床検査値異常変動に関して、治験薬との関連性「なし」と判定された有害事象が「あり」と判定された有害事象より多い項目が、22項目みられたことから、因果関係判定の詳細の説明を求めるとともに、関連なしとされた症例のうち「肝臓・胆管系障害」及び「CK(CPK)上昇」を示した例については詳細の説明を求めた。これに対し、申請者は各異常変動について担当医が「関連なし」としたコメントを、時間的要因、患者背景要因、外的要因、生理的変動、軽微な変動、及び不明の6種の要因に分類し、異常変動の内容との一致性を検討し、一致性のみられない異常変動に関しては、改めて因果関係を検討した。その結果、肝臓・胆道系障害及びCK(CPK)上昇を含む全ての項目において、約80%の一致率で医師コメントと異常変動の内容は一致していた。また、一致しなかった項目の約90%は医師が関連性を否定したことの妥当性が高いと判断され、因果関係の判定は概ね適切に実施されていたと回答された。しかしながら、担当医師毎に判断基準が異なる可能性は否定できず、因果関係にかかわらない有害事象の評価も重要であると回答された。審査センターは、薬剤との関連性を判定した時期などについて、確認中である。

審査センターは、本薬ではテストステロンの低下、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)上昇などのステロイド関連の臨床検査値異常が多くみられたことから、それらの発現メカニズムについての検討と他のステロイドホルモンなどへの影響について説明を求めた。申請者は、非臨床試験の結果より本薬の生殖臓器及びホルモン関連臓器に対する毒性は低いものとし、テストステロン低下のメカニズムについては、類薬での研究報告(J Steroid Biochem Mol Biol 38,465-468,1991、Endocrinology 124,2297-2304,1989)によれば、HMG-CoA還元酵素阻害薬がテストステロン産生過程に影響を与えるものの、機序の詳細については未だ明らかではないと回答した。また、本薬の臨床試験成績より、本薬のテストステロン減少作用は特に類薬と比べて大きくはなく、また他のステロイドホルモンに及ぼす影響は少ないものと回答した。審査センターは、以上の回答を了解するものの、長期投与時の影響や他のホルモンへの影響などについて、さらに照会中である。さらに、閉経前女性への影響についても照会中である。

本薬群において、抗核因子試験陽性が副作用で22例にみられたことについて、詳細を照会中である。また、耐糖能に対する影響についても照会中である。

類薬では中枢移行性が知られているため、審査センターでは、本薬の中枢移行性及び中枢性の副作用について、照会中である。

審査センターでは、特に第Ⅲ相比較試験において、対照薬群に比べて本薬群で肝機能障害を含む複数の有害事象が非常に多かったこと、及び有害事象の扱いなどについて、専門協議において十分な論議がなされるべきであると考えている。

#### 参考文献

- ・リピトール錠製品情報概要

- ・セルタ錠・バイコール錠製品情報概要
- ・ローコールカプセル製品情報概要
- ・リポバス錠製品情報概要
- ・メバロチン錠製品情報概要
- ・Prog Med 18,2251-2300,1998
- ・薬理と治療 24S,1473-1506,1996
- ・臨床医薬 11S,1679-1726,1995
- ・Geriat Med 28,1309-1378,1990
- ・Clin Eval 16,211-249,1988
- ・リピトール（アトルバスタチンカルシウム水和物）に関する資料  
（[http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku\\_index.html](http://www.pharmasys.gr.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)）
- ・医学のあゆみ 146,927-955,1988
- ・医学のあゆみ 153,713-740,1990
- ・Prog Med 19,2123-2160,1999
- ・臨床医薬 11S,241-271,1995
- ・薬理と治療 24S,1327-1356,1996

### 3.医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

#### 1)適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

後日報告する

#### 2)GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、治験実施計画を遵守し、適切な試験が実施されたとはいえない9症例が GCP 評価会議の結果不適合となり、除外された。審査センターとしては、それらの症例を除外した上で提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて、支障はないものと判断する。

### 4.審査センターとしての総合評価

審査センターは、本薬の有効性については、現在審査中及び照会中の問題が全て解決してからの判断が適当であると考えます。

本薬の安全性に関する問題点として、第 Ⅰ相試験で肝障害患者が多かったことをふまえ、肝障害患者に対する安全性の評価が十分かどうか、また、第 Ⅱ相比較試験により、対照薬群と比較して頻度の多かった有害事象（肝機能障害、CK(CPK)上昇など）について、安全性の評価が十分かどうかを含め、専門協議での十分な議論が必要と考えます。

## 審査報告(2)

平成 13 年 9 月 4 日

[販売名]: ニスバスタチンカルシウム、リバロ錠 1mg、同 2mg

[一般名]: ニスバスタチンカルシウム

[申請者]: 日産化学工業株式会社、興和株式会社

[申請年月日]: 平成 11 年 11 月 24 日(製造承認申請)

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに、本薬の安全性を中心に専門委員へ意見を求めた。委員との協議内容と本薬の有効性を中心に、審査報告(1)作成後の審査内容を報告する。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法などに関して

審査センターは、本薬のエピマー2種の混合物(エピ体)に関して、薬理作用(HMG-CoA還元酵素阻害作用)及び毒性の評価に用いられた試料における各エピマーの混合比について申請者に尋ねた。それに対して、申請者から、エピ体の合成に際しては、エピマー2種が得られることが予想される方法を採用しており、また、当該試料を で新たに分析した結果、各エピマーの混合比は であったとの回答が提出されたことから、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、本薬は水に極めて溶けにくく、かつ溶解性が pH に依存して変化することから、例えば低酸症患者におけるバイオアベイラビリティ(BA)低下の可能性など、BAに及ぼす胃酸度の影響について、申請者に再度説明を求めた。それに対して、申請者から、pH4.0 または pH の緩衝液 mL に製剤を加えて調製した本薬の飽和溶液(20±5 )について、液体クロマトグラフ法により原薬濃度を求め、製剤中の原薬 mg(本剤の 回標準用量)を溶解するのに必要な溶媒量を算出したところ、 mL との結果が得られたとの成績が提出された。審査センターは、本試験成績及び前回回答(審査報告(1)参照)を踏まえて、本薬の臨床用量において、本薬の pH に依存した溶解性は本薬の BA に特段の影響を与えないものと判断した。

さらに、審査センターは、規格上限値の類縁物質を含む本薬の安全性についての説明を申請者に求めたところ、規格上限値の見直しを含めた適切な回答が申請者から得られたことから、これを了承した。

なお、審査センターは、原薬及び製剤の定量法における室内再現精度の評価の妥当性について申請者に現在照会中である。

### ハ. 安定性に関して

申請時には試験継続中であった原薬の長期保存試験に関して、36カ月までの成績が追加提出

された。その結果、いずれの測定項目においても特段の経時変化は認められず安定であった。この結果より、原薬の貯法及び有効期間は、「遮光気密保存、室温、3年以上」と設定された。

また、製剤に関しても、同様に長期保存試験 36 カ月までの成績が追加提出された。その結果、一部の類縁物質で増加傾向が認められ、36 カ月保存後には当該類縁物質の混在量が規格上限値に達していた。それ以外の測定項目では経時変化は認められなかったが、審査センターは申請者に対して、保存中に経時的に増加する類縁物質の混在量を踏まえて、現在「3年以上」と設定されている製剤の有効期間を適切に見直すよう申請者に求めている。

## 二．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関して

審査センターは、一般毒性に関して、ラット及びイヌ反復投与毒性試験で認められた肝逸脱酵素の上昇について申請者に説明を求めたところ、これらの変化がみられた用量は臨床用量と比較して高用量（臨床用量を 4mg/日、ヒトの体重を 50kg とした場合、ラットで 625 倍、イヌで 37.5 倍以上）であること、休薬により回復性が認められること並びに類薬で報告されている肝細胞の壊死及び細胞異型等の組織学的変化は認められていないことから、臨床において類薬以上の肝障害が発生する可能性は低いと考えられるとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。また、ラット反復投与毒性試験で認められた前胃の変化について説明を求めたところ、ラットで認められた胃粘膜への影響は前胃のみであり、腺胃には認められていないこと及びイヌやサルの前胃では本薬投与に起因した変化は認められていないことから、本所見は前胃を有するげっ歯類特有の変化であり、ヒトでは発現しないものと考えられるとの説明がなされた。さらに類薬でもげっ歯類において同様の変化が認められているとの回答がなされ、審査センターはこれらの回答を了承した。

生殖毒性に関して、ラットでは本薬の薬理作用であるコレステロールの低下作用が認められないことから、薬理作用が認められる動物種を用いた試験の必要性について検討を求めたところ、コレステロール低下作用がみられるウサギを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験を現在実施中である（平成 13 年 12 月末終了予定）との回答がなされている。

## ホ．薬理作用に関して

本薬の効力を裏付ける *in vitro* 試験において、ヒト肝癌由来細胞(HepG2)のコレステロール合成に対する IC<sub>50</sub> 値は 5.8nM であるが、同細胞における LDL 受容体発現促進作用及び脂質代謝に対する作用については、1～10μM の濃度で検討したことについて審査センターは説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬による肝細胞内のコレステロール合成抑制は、細胞内コレステロールエステル量の低下を引き起こし、アポ B の分解亢進、アポ B 含有リポ蛋白(VLDL 粒子)の分泌低下につながると考えられる(Atherosclerosis 145: 87-95, 1999)。HMG-CoA 還元酵素阻害薬により肝細胞内コレステロールが減少すると、肝細胞内のコレステロールの恒常性維持のために、コレステロールの *de novo* 合成亢進 (Biochim Biophys Acta 1389: 213-221, 1998) や LDL 受容体の発現亢進を介した肝細胞へのコレステロールの取り込み増加が起こること (Nature 343: 425-430, 1990) が知られている。当該試験においては、細胞培養は無血清培

地で行ったことから培地からのコレステロールの取り込みはないと考えられるため、より活発なコレステロールの *de novo* 合成の亢進が起こると推察され、実際に HepG2 細胞に本薬を作用させた場合に、HMG-CoA 還元酵素 mRNA の発現が促進されていた。従って、細胞内のコレステロール濃度を低下させるためには、コレステロール生合成の阻害に要するより高濃度の本薬が必要となると考えられる。

審査センターは、以上の説明を妥当と判断した。

審査センターは、本薬の効力を裏付ける *in vivo* 試験において、ウサギを用いて本薬の血管内膜肥厚抑制作用が観察されたが、プラバスタチン及びシンバスタチンでは認められていないことに関して、プラバスタチン及びシンバスタチンを高用量投与した場合にも内膜肥厚抑制作用が認められないかどうかを確認すること、及び血管内膜肥厚抑制作用の作用機序について考察を求めた。

申請者は、以下のように考察した。シンバスタチンでは 20 mg/kg 投与により血管内膜肥厚抑制作用が認められるが(Arterioscler Thromb 13: 571-578,1993)、プラバスタチンは 50 mg/kg 投与しても有意な内膜肥厚抑制作用を示さない(Life Sci 61: 2007-2015,1997)ことが報告されている。血管内皮傷害後の内膜肥厚には内膜での平滑筋細胞の増殖 (Circulation 79: 1374-1387,1989、Clin Cardiol 14: 791-801, 1991)とフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスの発現増強等(J Clin Invest 88: 904-910, 1991)が関与していることが報告されている。シンバスタチンは平滑筋に対し増殖阻害や遊走阻害などの作用を示すが、同じ濃度域のプラバスタチンは作用を示さない(Scand J Clin Lab Invest 59: 159-166, 1999、Cardiology 87: 458-468, 1996、Atherosclerosis 101: 117-125, 1993、J Cardiovasc Pharmacol 31: 773-778, 1998)。平滑筋細胞における増殖抑制作用は脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害薬に認められるとの報告があり (J Cardiovasc Pharmacol 35: 619-629, 2000) シンバスタチンとプラバスタチンはヘキサヒドロナフタレン環を基本骨格としており化学構造が類似しているため、両薬剤の脂溶性の違いが平滑筋細胞の増殖抑制作用の有無に関与していると考えられる。また、脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤による平滑筋細胞増殖抑制作用がメバロン酸で消失すること (Biochim Biophys Acta 1345: 259-268, 1997、J Pharmacol Exp Ther 281: 1144-1153, 1997) から、HMG-CoA 還元酵素阻害が平滑筋細胞増殖抑制作用を示すと考えられる。このため、プラバスタチンに比べ高い脂溶性を示す本薬が平滑筋細胞に対して増殖抑制作用を示しうることが示唆された。また、本薬がウサギ血管内皮傷害後の内膜肥厚部のフィブロネクチン蓄積を抑制した。以上のことから、本薬の内皮傷害後の内膜肥厚に対する抑制作用は本薬の平滑筋細胞増殖抑制とフィブロネクチン蓄積抑制作用に基づき、それらの作用は、HMG-CoA 還元酵素阻害作用に基づくと考えられる。

この回答に対し、審査センターは、内皮傷害後の内膜肥厚部に対する本薬の抑制作用は、本薬の平滑筋細胞増殖抑制作用が関与していることについては、シンバスタチン、プラバスタチン及び本薬の脂溶性に関する実際の値を示した上での説明が必要であり、また、本薬が平滑筋増殖抑制作用を持つか否かについて実際に検討はなされていないが、考察としては妥当と考える。しかし、フィブロネクチン蓄積抑制作用については、メバロン酸による消失がみられるかどうか、また、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤での情報等を含めたより詳細な説明が必要と考

えるため、それらの点に関して現在照会中である。

ラットにおけるステロール合成阻害作用の  $ED_{50}$  値について本薬とシンバスタチンの相対比は 1:3.0 であり、モルモットでは 1:15 であったことから、動物間で両薬剤の効力比に差が生じた理由について、審査センターは説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本実験におけるステロール合成阻害作用の強さは、それぞれの薬剤の HMG-CoA 還元酵素阻害作用の強さと肝臓への活性体（本薬では未変化体、シンバスタチンでは活性代謝物であるシンバスタチンアシッド体）の臓器内分布量に依存すると考えられる。ラット肝ミクロソームにおける HMG-CoA 還元酵素阻害作用の  $IC_{50}$  値については本薬とシンバスタチンとの相対比は 1:2.4 であり、ステロール合成阻害作用の  $ED_{50}$  値の相対比 (1:3.0) と近似しており、各薬物の活性体の肝臓への分布に差が少なかったことが推測される。モルモットでは本薬の肝ミクロソームの HMG-CoA 還元酵素阻害作用は検討されていないため、 $IC_{50}$  値について本薬とシンバスタチンの比を比較することはできないが、各種 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の酵素阻害作用はラットにおいてヒトよりも強いこと、また、各薬剤により  $IC_{50}$  値に 3~17 倍程度の差があることが報告されており (Exp Toxicol Pathol 52: 145-148, 2000)、ラットとモルモットにおいても本薬とシンバスタチンの HMG-CoA 還元酵素に対する感受性に差がある可能性がある。以上のことから、ラットとモルモットの間で両薬剤の効力比に差が生じた理由として、本薬のモルモットの HMG-CoA 還元酵素に対する感受性がシンバスタチンより高かった可能性、本薬未変化体よりもシンバスタチン活性代謝物の肝臓への分布が低かった可能性及びシンバスタチン活性代謝物の生成量が各種動物間で異なる可能性があり、その結果としてシンバスタチン活性代謝物の肝臓への分布がラットに比べてモルモットで相対的に低くなったために種差が生じた可能性が考えられる。

さらに、審査センターはヒトに対する本薬のステロール合成阻害作用についてラット及びモルモットを用いて評価することが妥当であるか説明を求めた。

これに対して申請者は次のような説明を行った。両動物共にヒトと同様に肝臓がコレステロール合成の主要臓器と考えられており、本薬のコレステロール生合成の阻害作用を評価できるため、生合成阻害作用の検討には両動物を用いることは妥当と考えるが、ラットでは HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血中コレステロール低下作用がみられないことから (Biochim Biophys Acta 1254: 7-12, 1995)、血中コレステロール低下作用の評価には適していないこと、また、モルモットは各リポ蛋白質の割合がヒトに近く、ヒトと同様に LDL が主なコレステロールの運搬体であり、各種 HMG-CoA 還元酵素阻害薬により血中コレステロール濃度が低下することから血中コレステロール低下作用の検討にも用いることは妥当である。

また、審査センターは、WHHL ウサギを用いた本薬の血清脂質低下作用の検討において、対照群においても血漿総コレステロール及び LDL-コレステロールが経時的に低下している理由について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。対照群においてウサギの加齢に伴う血漿コレステロール、LDL-コレステロールの低下が認められており、同様の現象も既に報告されている (Arteriosclerosis 9: 189-194, 1989, ibid 7: 9-23, 1987)。その原因として、WHHL ウサギにおいて肝臓からの VLDL 分泌速度が加齢とともに低下し、血漿コレステロール、LDL-コ

レステロール濃度の低下に關与している可能性及び肝ミクロソームにおける ACAT(cholesterol acyltransferase)活性が加齢とともに低下していることが報告されたことから (Metabolism 49: 552-556, 2000)、コレステロールエステルの供給低下が VLDL 分泌速度を低下させ、血中コレステロールが加齢とともに低下したと考える。

審査センターは以上の説明を妥当と判断した。

審査センターは、本薬の肝ステロール合成阻害作用の持続性に関して本薬の半減期の著しく長いモルモットを用いて説明することの妥当性について説明を求めた。

申請者は、モルモットの半減期は放射性標識化合物を用いた試験によれば 38 時間であるが、活性を有する血漿中未変化体の半減期は 10.2 時間であること、本薬投与 9 時間後のモルモットの肝臓においては、本薬のステロール合成阻害作用は認められているが、投与 24 時間後では作用は消失したことから、未変化体の半減期が作用持続性に反映していることが示唆されること、モルモットにおける未変化体の半減期はヒトにおける未変化体の半減期 (10.5 ~ 11.6 時間) と近いことから、本薬の作用持続性についてモルモットを用いて得られた結果で説明することは妥当であると説明した。

審査センターは、この説明を妥当と判断した。

審査センターは、本薬の胆汁脂質への影響を検討した試験において、コレステロール合成阻害作用を示す本薬の用量がモルモット及びハムスターに投与されていたにもかかわらず、これらの動物において胆汁中コレステロール濃度に変動が認められなかった理由、並びにハムスターにおける胆汁酸濃度の減少及びリン脂質濃度の増加が認められている点について説明を求めた。

これに対し、申請者は以下のように説明した。当該試験は本薬の胆石形成誘発作用の有無を検討するために実施し、血中コレステロールの低下が観察可能なモルモット、胆石形成の検討が可能なハムスターを使用した。肝細胞内コレステロールの恒常性を保つために、コレステロールの *de novo* 合成亢進(HMG-CoA 還元酵素の誘導)、コレステロールの肝細胞への取り込み亢進、コレステロールの分泌抑制等の機序も作用すると考えられ、それらには種差があることが知られている(Nature 343:425-430, 1990、 J Lipid Res 37: 439-447, 1996)。血中コレステロール濃度の低下が認められるモルモットでは LDL 受容体発現が亢進しており、肝臓中のコレステロール濃度の低下は認められるが肝細胞へのコレステロール取り込みが促進されたため、胆汁中のコレステロール濃度や胆汁酸の低下は認められなかったと推察する。ハムスターでは本薬による血中コレステロール濃度の低下は認められなかったため、LDL 受容体発現の亢進は弱く、肝細胞へのコレステロールの取り込み亢進は起こりにくかったと考えられる。その場合は本薬によるコレステロール合成阻害作用に由来する胆汁中のコレステロール濃度及び胆汁酸濃度の減少が考えられるが、試験結果から胆汁中のコレステロールに変化はなく、胆汁酸濃度は低下したがリン脂質濃度の上昇が認められた。ラットにおいて HMG-CoA 還元酵素阻害剤による mdr2[遺伝子産物である MDR は、胆汁細管において胆汁中へのリン脂質の輸送を司るトランスポーターであり、コレステロールの胆汁中への輸送にも關与している(FASEB J 11: 19-28,

1997)]の肝における発現亢進が報告されていることから(Gastroenterology 117: 678-687, 1999)、ハムスターにおいても *mdr2* の発現亢進が起きていれば、胆汁中のリン脂質濃度及びコレステロール濃度を増加させると考えられる。以上から、本薬投与によるコレステロールの生合成阻害に由来する胆汁中のコレステロール濃度の減少及び *mdr2* の発現亢進に由来する胆汁中のコレステロール濃度上昇の両者が関与することにより、胆汁中のコレステロール濃度は影響を受けず、また、コレステロールの生合成阻害に由来する胆汁中の胆汁酸濃度の減少及び *mdr2* の発現亢進に由来する胆汁中のリン脂質の濃度の上昇が生じたと推測している。

審査センターは、以上の説明について妥当と判断した。

#### へ．吸収、分布、代謝、排泄に関して

審査センターは、本薬は肝臓に分布し、作用した後胆汁を介して排泄されること、臨床試験において、投与前の肝機能検査値が高値を示す層ほど治療期に基準値上限の 2.5 倍を超える有害事象の割合が多くみられることを踏まえ、肝障害時における薬物動態及び安全性について考察を求めた。

申請者は、非臨床及び本邦での臨床第 Ⅲ 相薬物動態試験成績並びに類薬の薬物動態情報を整理し、肝臓における本薬の代謝は大きくはないものの胆汁を介して排泄されることから、肝機能障害が代謝機能低下レベルに留まっている場合は、薬物動態の変動は少ないと推察されるが、胆汁排泄機能の低下を伴う場合は、未変化体の排泄が低下し血漿中濃度が上昇することが予想されると述べた。臨床試験において、投与前肝機能検査値が基準値から逸脱していた症例の血漿中濃度は平均値の推移を大きく超える上昇を認めなかったこと(第 Ⅲ 相 4 週間反復投与試験)、本薬投与終了時点で高い血漿中薬物濃度を示した症例の投与前肝機能検査値は基準値から大きく逸脱するものではなかったこと(後期第 Ⅲ 相試験)から、軽度肝機能障害患者では血中薬物濃度が過度に上昇する可能性は少ないものと推察している旨を説明した。胆汁排泄機能の低下を伴う場合については、薬物動態がヒトと比較的類似すると考えられるイヌにおける試験成績に基づき、胆汁排泄クリアランスが低下した場合の未変化体血漿中濃度推移に及ぼす影響を推定した場合、血漿中濃度の増大を示唆する成績(消失速度 80%低下時において AUC が肝機能正常時の 3.2 倍)であった旨を説明した。以上より、本薬の使用上の注意は、類薬と同様に重篤な肝障害又は胆道閉塞のある患者に対する使用を禁忌とし、アルコール中毒者、肝障害又はその既往歴のある患者に対しては慎重投与とすること、本薬について肝障害患者における薬物動態は検討していないが、今後の安全性データの集積に努めていくこととする旨の回答が提出されている。

審査センターは、本薬とジギトキシン、あるいはワルファリンとの併用において軽度であるものの副作用がみられていること、また、本薬は経口糖尿病薬とも併用される可能性があることから、これら薬物相互作用について十分な説明を求めた。

申請者は、本薬の薬物動態及び *in vitro* で実施した相互作用の検討結果を踏まえ、本薬は P-糖蛋白質の基質とはならないこと、また、ワルファリンの血漿蛋白結合及び代謝に関与する CYP 分子種を本薬は阻害しなかったことから、本薬とこれら薬剤との間に薬物動態学的相互作用

用を生じる可能性は低いと考える旨を述べ、本試験成績を追加資料として提出した。薬力学的相互作用についてワルファリンに関してラットを用いた追加試験を実施し、併用時の抗血液凝固活性はワルファリン単独投与時と差がなかったことを説明した。

さらに、審査センターは、本薬の薬物動態の特徴からみて胆汁中排泄における薬物相互作用の可能性について尋ねたところ、申請者は胆汁中排泄に関与する輸送担体に関する検討を行い、予備的な検討ではあるが、P-糖蛋白質及び cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) の基質にはならないと推察していると回答した。以上の検討より、現時点ではヒトを用いた薬物相互作用試験を実施する必要性はないものと判断している旨の回答が提出されている。

その他、審査センターでは、本薬の BA がサルで低い理由及びヒトの BA についての考察、ヒト単回投与における未変化体及びラクトン体の線形性について、ラクトン体生成に関与する代謝酵素とその吸収部位について、主代謝物の生成や未変化体の薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響について照会し、以下の提出された申請者の回答については了承できるものと判断している。

について、サルにおける本薬の吸収率はほぼ 100% であること及び *in vitro* 代謝試験から、サルは他の動物種に比べて代謝を受けやすく、サルで BA が低い理由は初回通過代謝が大きいためであることを述べ、ヒトにおける薬物動態はサルより、イヌあるいはラットに類似していると考えられる旨を説明した。に関して、第 相単回投与試験における  $C_{max}$  及び AUC と投与量との関係について統計評価も含めて検討した結果、未変化体及びラクトン体のいずれにおいても 8mg 投与まで線形の薬物動態を示すものと考えられる旨を説明した。について、ヒト肝ミクロソーム代謝反応系を用いた検討より、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼにより本薬の側鎖部カルボン酸のエステル型グルクロナイドが生成し、次にそのグルクロニル基の脱離と同時に閉環する過程を経てラクトン体が生成すると推察されること及びラクトン体として消化管吸収する割合は小さいと考えている旨を説明した。また、本検討成績については追加資料として提出された。について、未変化体の  $C_{max}$  は食事により 36% の有意な低下が認められたが、AUC の変化は有意ではなく、未変化体とラクトン体の総 AUC の値からみて吸収に及ぼす食事の影響は小さいと判断している旨を説明した。

審査センターは、本薬の薬物動態の特徴からみてヒトにおけるマスバランス及び肝障害患者での薬物動態の情報や胆汁中排泄に関する検討は重要であると考え、類薬と比較して、本薬ではこれらについての検討は十分でないと考え、また、薬物相互作用の評価は *in vitro* の検討に基づく考察のみであり、類薬であるセリバスタチン製剤が薬物相互作用に関連した重篤な有害事象から平成 13 年 8 月に世界各国で自主的に販売中止となっていることも踏まえると、現在提出された資料のみではヒトにおける本薬の臨床薬物動態の把握は十分ではないと考える。本薬について、これらの点を明確にするためのヒトにおける薬物動態・薬力学情報収集の必要性及び肝障害患者への本薬の投与の安全性等については、専門委員の意見を求めた上で判断したい。

## ト．臨床試験の試験成績に関して

### 本薬の臨床的位置づけについて

審査センターは本薬の臨床的位置づけ及び本薬を用いた高脂血症治療におけるリスク・ベネフィットなどについて尋ねた。申請者は、本薬投与前 TC 値 260mg/dL 未満の症例ではそのほとんどが、260～299mg/dL の症例では 8 割以上が、300mg/dL 以上の症例でも 4 割近くが治療期終了時に TC 値 220mg/dL 未満に低下したこと、長期試験においては本薬 1～4mg/日の範囲で用量を増減した結果、治療期終了時には 66% (199/303 例) の症例が TC 値 160～220mg/dL 以内であったことなどから、本薬 1～4mg/日により幅広い高脂血症患者の TC 値を制御できるものとした。一方、安全性については副作用発現率に用量相関性がみられず、副作用の発現頻度、内容、程度などは既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の範囲内であったとした。その上で、高脂血症患者に対するコレステロール低下療法は、高コレステロール血症以外の動脈硬化危険因子の有無及び冠動脈疾患の合併の有無など各種要因を考慮して患者ごとの治療目標値を設定することが原則であるとし、TC 値あるいは LDL-C 値の変化を観察しながら本薬 1～4mg/日の範囲で増減することにより、幅広い高脂血症患者の治療に対応できると回答した。

審査センターは、申請者の主張する本薬のリスクについて、本薬と他の全ての HMG-CoA 還元酵素阻害薬の安全性が同一臨床試験内で比較されたものではないことから、「既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の範囲内であった」と断定するのは困難と考える。また本薬におけるベネフィットについても、本薬を用いて真のエンドポイントを検証した臨床試験が欠如していることから、現時点では本薬のリスク・ベネフィットを明確に論議できるデータに欠けると判断している。従って、この点については市販後にデータの集積が必要と考える。

### 有効性について

審査センターは、死亡や心筋梗塞など動脈硬化性疾患の発症などのイベントを真のエンドポイントとした有効性についても検討し得ると考え、申請者に考察を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。本薬の高脂血症患者を対象とした 8 試験 (ト-4～11) の安全性集計対象 886 例において、死亡例及び致死性虚血性心疾患はみられなかった。その他の虚血性心疾患として急性心筋梗塞 1 例及び狭心症 2 例が治験中に発現し、冠動脈疾患発症率は 6.7 例/1000 人/年であった。これら 3 例中 2 例は家族性高コレステロール血症患者、他の 1 例は高齢者一般臨床試験における症例であり、3 例とも動脈硬化危険因子を複数持つ症例であった。また狭心症の 1 例 (家族性高コレステロール血症患者) では心筋梗塞の既往歴があった。一方、本薬の有効性集計対象例における開始週 (0 週) の TC 平均値は 288.5mg/dL であり、本邦のコレステロールと冠動脈疾患相対危険度の曲線 (動脈硬化 25: 1-34, 1997) にあてはめると、発症率はおよそ 10 例/1000 人/年となり、本薬投与による冠動脈疾患発症抑制が示唆された。しかしながら、今回の臨床試験はサロゲートエンドポイントである脂質検査値を評価項目として実施されたことから、本薬により冠動脈疾患が抑制されるかどうかについて明確な結論を得るためには真のエンドポイントを評価項目とした臨床試験が必要である。

上記の回答に対して審査センターは、本薬における大規模臨床試験が実施されていない現在、

このようなレトロスペクティブな議論には限界があると考え、従って、申請者も回答しているように、真のエンドポイントが評価されることが望ましいと考える。

審査センターは、比較試験において家族性高コレステロール血症患者が組み込まれた意義について尋ねた。

申請者は、本薬の臨床試験開始当時、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の家族性高コレステロール血症に対する有効性が確認されていたこと、家族性高コレステロール血症は頻度の高い疾患であり、本薬においても家族性高コレステロール血症患者に使用されることが予想されたことから、特に臨床試験で対象から除外することは考えなかったと回答した。また、第 相比較試験において家族性高コレステロール血症の有無により層別した結果、いずれの層においても本薬群は対照薬群に比較して TC 変化率は有意に優れていたことから、本薬は家族性高コレステロール血症を含む高脂血症に対する有用性を示したと考えると回答した。

審査センターは、第 相比較試験の層別解析の結果については、家族性高コレステロール血症の症例数が少なかった（本薬群 11 例、対照薬群 10 例）ことから判断は困難と考えるが、一般的な HMG-CoA 還元酵素阻害薬の家族性高コレステロール血症に対する効果を否定するものではないことから、本薬の家族性高コレステロール血症患者への使用は問題ないものとする。

#### 効能・効果について

本薬の TG 低下作用について、後期第 相試験及び第 相試験では、観察期 TG 値 150mg/dL 以上の症例のみの層別解析を実施しているが、事前に TG 値に基づいた層別割付がされておらず、前期第 相試験以後、TG 値 400mg/dL 以上の患者は除外されている。さらに、後期第 相試験では TG 低下率に用量相関性が示されていないことなどから、本薬が臨床的に意義のある TG 低下作用を持つとする根拠について、説明を求めた。

申請者は、本薬は TC 低下が主な作用であることから、臨床試験の対象は TC 値を中心に選択したが、高 TG 血症交差比較試験においてプラセボに比し TG 低下作用が有意であったこと、第 相試験において対照薬であるプラバスタチンとの非劣性が検証されていることから、本薬の TG 低下作用についても示されているものと考えたと回答した。しかしながら、今回の臨床試験における組み入れ症例は 9 割以上が IIa 型及び IIIb 型高脂血症であり、高 TG 血症を示す他のタイプ（III、IV、V 型）がほとんど組み入れられていないことから、これらのタイプにおける検討が不十分であること、医療現場においてコレステロール低下作用が主である HMG-CoA 還元酵素阻害薬と TG 低下作用が主であるフィブラート系に代表される薬剤との使い分けがなされていることから、本薬の効能・効果を「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とすることが適切であると回答した。

審査センターは、今回の臨床試験は TG 低下作用が評価できるデザインとなっていなかったことから、IIb 型高脂血症において本剤の TG 低下作用が示されたとする申請者の主張は問題があると考え、効能・効果を「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」と変更することについては適当と考える。

第 相比較試験では二次性高脂血症患者が除外されていなかったため、甲状腺機能低下症に

よる二次性高脂血症患者が6例（本薬群、対照薬群各3例）含まれている。これらの症例では甲状腺機能のコントロール状況などによって血中脂質の変動が予想されることから、審査センターは有効性の判断に与える影響について検討を求めた。

申請者は、医学専門家及び治験調整医師より「甲状腺機能が安定した症例では有効性評価可能」との助言を得て、第 相試験において除外基準を設定しなかったが、試験期間中できる限り甲状腺ホルモン剤の用法・用量を変更しないこととしたと回答した。また、第 相試験に組み入れられた甲状腺機能低下症の症例全例で T3、T4 及び TSH 値は若干の変動はあるものの甲状腺機能はコントロールされており、両薬剤の有効性評価には影響はないものと考えたと回答した。しかし、6例の中に後観察期の TC 値が投与前値に比し低値を示した症例が2例みられ、うち1例は TSH 値も投与前には高値（13.0）を、後観察期には低値（0.05 以下）を示したことから、審査センターは再検討を求めた。申請者は、当該症例については更に TC 値の経時的推移を示し、投与終了後 TC 値の再上昇がみられた（12 週時 175 後観察期 215）ことから、治験薬投与期間中にみられた甲状腺機能の改善が TC 値の変動にどの程度寄与しているかは不明であるが、本薬の有効性を評価することは可能であると判断するが、本症例については症例検討会等で詳細に検討すべきであったと回答した。

審査センターは、二次性高脂血症患者を除外しなかった治験デザインは不適當であり、又当該症例について本薬の有効性評価を行なうことは困難であると考えが、二次性高脂血症患者の組み入れが少数であったことから、結果として本薬の TC 低下作用を否定するものではないと考える。

#### 用法・用量について

専門協議において、後期第 相試験の結果から本薬 1mg についても一定の TC 低下作用が得られるのではないかと指摘があった。これについて申請者は、後期第 相試験において TC 変化率は 1mg で -23%（n=84）、2mg で -29%（n=82）、4mg で -32%（n=83）と用量相関性がみられた。一方、TC 値が 220mg/dL 未満への到達率は 1mg で 55%（46/84 例）、2mg で 78%（64/82 例）、4mg で 78%（65/83 例）であり、投与前の TC 値で層別して検討した場合には、1mg では投与前 TC 値が高いほど TC 値 220mg/dL 未満への到達率の低下が顕著になっており [投与前 TC 値 259mg/dL 以下では到達率 88%（22/25 例）、260～299mg/dL では 58%（21/36 例）、300mg/dL 以上では 13%（3/23 例）]、後期第 相試験において副作用発現率には用量相関性がみられなかったと回答した。以上の理由から本薬 2mg を第 相比較試験の用量として設定し、用法・用量については、2mg を通常用量としたが、症例の重症度によって 1～4mg の範囲で用量を増減することとした、と回答した。

審査センターはこれらの回答を妥当であると考えが、用法用量の適切な記載方法などについて、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

#### 臨床試験の質について

審査センターは、臨床試験に組み入れられた症例において、治験期間中の食事や運動の影響をどのように考慮したか尋ねた。

申請者は、第 相試験治験実施計画書には、試験期間中の被験者への生活指導（食事療法を含め）は一定として内容をできる限り変更しない旨を規定しており、実際には第 相試験の組み入れ症例における食事・運動療法の実施率は、本薬群、対照薬群とも約 60%であり、そのうち試験期間中に食事・運動状況に変化がみられた症例は 13 例あったが、いずれも薬効評価に影響ない程度と判断したと回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では観察期の TC 値を 3 回以上測定することを推奨しているが、申請者は治験実施計画書において 2 回の測定で十分であるとしていたことについて、審査センターはその妥当性についての説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。まず、TC 値は個体内での生理的変動はあるものの、日常生活範囲内の生活活動では大きく変動するものではないと考えられた。また、2 回の観察期 TC 値に差がみられた場合でも、前治療の影響がなく 220mg/dL を超える高脂血症患者であれば薬効評価が可能と考えられた。実際に、有効性解析対象例 783 例における検討では観察期の TC 変化率は  $3.8 \pm 14.0\%$  であったが、このなかには前治療薬の影響を受け TC 値が低値であったが wash out により投与 0 週には基礎値（当該症例本来の TC 値と思われる値）に復した症例が含まれていると思われ、観察期 TC 値のばらつきは許容可能な範囲内であると考えられる。また、各臨床試験において症例の適格性の判断は最終的には、第 相試験では投与前（0 週）の TC 値によって行ない、第 相試験では前観察期（0 週を除く）の TC 値にて行なっていた。

審査センターは、有効性解析対象例の中には、観察期と 0 週との TC 値に 100 以上差がある例もみられたことから、これらの症例が「許容可能な範囲」であるのか再検討を求めた。

申請者は、観察期と 0 週との TC 値に 100 以上差がある例は 26 例あり、そのうち 24 例は観察期より 0 週の TC 値が高い症例であったと回答した。さらに、後期第 相試験及び第 相試験の有効性解析対象例のうち、観察期と 0 週の TC 値変動を、申請者が文献（老化研究 59: 1201-1206, 1994、動脈硬化 25: 203-211 1997）から TC 値の自然変動と考えた  $\pm 8\%$  の範囲にあった症例について解析した結果、TC 変化率及び LDL-C 変化率は群間で有意差が認められ、有効性解析対象例全体における解析結果と大きく異ならなかったと回答した。

審査センターは、観察期における TC 測定を 2 回にしても TC 値が比較的安定した症例が組み込まれたとする申請者の主張は了解困難である上、最終的には 1 時点のみの TC 値により適格性を判断した症例もあることから、組み入れ症例の質を確保するために、観察期の TC 測定を 3 回と規定することを含め、十分な配慮をすべきであったと考える。しかしながら、投与前 TC 値が比較的安定していた症例のみにおける有効性評価の解析結果が、有効性解析対象例全体における解析結果と大きく異ならなかったことから、本薬の有効性は提出された資料より判断可能であると考えられる。

審査センターは、実施された臨床試験の質には問題が残るものの、本薬の有効性の判断は可能であり、第 相試験での対照薬に対する TC 及び LDL-C 低下作用における優越性は示されたものとする。TG 低下作用における対照薬との非劣性については、申請者より申請効能・効果が変更されたため、評価不要と考える。

## 安全性について

特に第 相比較試験において、対照薬群に比べて本薬群で肝機能障害を含む複数の有害事象が非常に多かったことを踏まえ、専門協議では、中止・脱落例中における肝障害が適切に評価されていたが、また治験実施施設間で副作用の判定基準が一定であったかが問題となったことから、審査センターでは申請者に見解を尋ねた。

これに対し申請者は、本薬が投与され治療期における情報が 1 回以上ある症例全例 ( 886 例 ) について安全性の検討を行なっているとした上で、中止・脱落例における肝臓・胆管系障害について次のように回答した。中止・脱落例 81 例中、肝臓・胆管系障害の有害事象は 12 例に発現し、その内訳は AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇が各 7 件、 $\gamma$ -GTP 上昇が 6 件であった。12 例中 1 例は C 型肝炎例、残る 11 例中 3 例には、本薬投与中に AST(GOT)、ALT(GPT)のいずれかに 100IU/L 以上への上昇がみられた。また、副作用並びに有害事象の判定基準については、第 相試験において発現頻度が高かった有害事象について、「治験薬投与継続中の有害事象消失の有無」と「担当医師による因果関係の判断」の関係が検討された。その結果多くの有害事象は、治験薬投与中に消失したものは「関連性なし」と、消失しなかったものは「関連性あり」と判断されていた。それ以外の判定の際は合理的な理由があり、担当医師の因果関係の判断は一定の基準内にあると考えられる。

審査センターはこの回答を了承した。

専門協議では、本薬の第 相比較試験において本薬群と対照薬との間でみられた「肝臓・胆管系障害」などの臨床検査値異常発現頻度の差について、本薬群における発現頻度が類薬における文献報告などと比較して類似していたこと、本薬群における臨床検査値異常が軽度であったことなどから、類薬と比較して、安全性に関して本薬が特段劣るものではないとの意見が専門委員より出され、審査センターも同意した。

臨床検査値異常変動に関して、22 項目において治験薬との「関連性なし」と判定された有害事象が「関連性あり」と判定された有害事象より多かったことから、因果関係判定の詳細の説明を求めるとともに、関連なしとされた症例中で「CK(CPK)上昇」を示した例について詳細な説明を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。各異常変動について担当医が「関連なし」としたコメントを、時間的要因、患者背景要因、外的要因、生理的変動、軽微な変動、及び不明の 6 種の要因に分類し、異常変動の内容と担当医コメントの一致性を検討し、一致性のみられない異常変動に関しては、改めて因果関係を検討した。その結果、肝臓・胆管系障害及び CK(CPK)上昇を含む全ての項目において、約 80%で担当医コメントと異常変動の内容は一致していた。また、一致しなかった項目の約 90%は医師が関連性を否定したことに妥当性があると判断され、因果関係の判定は概ね適切に実施されていた。しかしながら、担当医師毎に判断基準が異なる可能性は否定できず、因果関係にかかわらない有害事象の評価も重要である。

さらに審査センターは、第 相試験において有害事象と薬剤との関連性を判定した時期について尋ねたところ、申請者からは、担当医師が個々の症例の治験終了後に判定、治験責任医師が症例報告書確認時に判定の確認、症例検討会及び医学専門家による確認の 3 段階で行

なわれ、いずれも症例固定前の盲検下で行なわれたとの回答がなされた。

審査センターは以上の回答を了承した。

審査センターは、本薬投与によりテストステロンの低下、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）上昇などのステロイド関連の臨床検査値異常が多くみられたことから、それらの発現機序についての検討と他のステロイドホルモンなどへの影響に関して、長期投与時の影響などについてさらに尋ねた。

申請者は以下のように説明した。長期投与試験の結果から、男性症例におけるテストステロンの低下は、長期投与においても特に増悪することはなく、平均 40ng/dL 前後の低下で推移した。女性症例では、テストステロンの平均値は安定した推移を示し、閉経後女性のエストラジオール平均値についても安定した推移を示した。その他 ACTH、コルチゾール及びアルドステロンの平均値は、長期投与試験中も安定しており特に大きな変動を認めなかったことから、本薬の長期投与によりテストステロン低下による重大な副作用が発現する可能性は小さいと考える。しかし、本薬によるテストステロン低下の機序が不明であること、他のステロイドホルモンの影響を与える可能性も完全には否定できないことから、本薬の投与にあたってはステロイドホルモンの変動に基づくと考えられる自覚症状・他覚所見の発現に留意すべきであると回答した。

審査センターは以上の回答を了承するが、回答に述べられた注意が添付文書に適切に反映されるべきであると考えている。

さらに、申請者は、閉経前女性への影響について以下のように回答した。本薬の臨床試験において女性の閉経についての情報収集を行なっていなかったことから、便宜的に 55 歳未満の女性症例 135 例（45 歳未満 28 例、45～54 歳 107 例）について臨床検査値の検討を行なった結果、臨床検査値異常を発現した症例については、変動の原因が閉経前の女性に特有のものとは考えていない。また、閉経前女性の下垂体 - 性腺機能への影響については、55 歳未満の女性における月経に関する症状及び更年期障害様症状の発現を検討し、有害事象は緊張亢進 5 例、疼痛 5 例、頭痛 4 例、疲労 4 例、めまい 3 例、便秘 3 例、嘔気 2 例であったが、このうち副作用と判定されたものは、めまい 1 例及び便秘 1 例であった。なお長期投与試験において中等度の「月経過多」が 1 例発現したが、本薬との因果関係は否定されている。また、血中テストステロン上昇の 1 例中 1 例、下降の 6 例中 5 例が副作用と判定されたが、いずれも基準値からの極端な逸脱や投与前値からの著しい変動ではないと判断した。AL-P、Ca 及び P の大きな変動がそれぞれ 4 例、3 例、2 例にみられたが、いずれも急性骨粗鬆症を示唆するものではないと判断した。以上より、本薬が閉経前女性の下垂体 - 性腺機能に大きな影響を与えている可能性は低いと考えている。

審査センターは、今回提出された資料においては閉経前女性において重篤な副作用が出現しなかったことは了解するが、プロスペクティブに閉経前女性の安全性を検討したデータではないことから、解釈には限界があると考えている。しかしながら、類薬においても閉経前女性の下垂体 - 性腺機能への影響については不明とされており、今後更なる知見の累積を待つ必要があると考える。

本薬群において、抗核因子試験陽性が 22 例にみられたことについて詳細を尋ねたところ、

申請者は本薬及び他のHMG-CoA還元酵素阻害薬において抗核抗体陽性例の報告はあるものの、その機序は不明であるとした上で、抗核因子試験陽性例 22 例中 4 例に免疫異常やアレルギーに関連する可能性のある所見が認められたと回答した。4 例中 1 例では 0 週では直接クームス試験が (-) 抗核抗体が 80 倍であり、12 週には直接クームス試験が (2+) 抗核抗体が 160 倍を示したが、他の有害事象は発現せず、投与終了後 28 週にはいずれも陰性化している。他の 3 例は、それぞれ 16 週時に皮膚そう痒症、6 週時に下腿発赤及び 27 週時に喘息が発現したが、いずれも軽度から中等度であったと回答した。

さらに、審査センターは抗核抗体上昇例について、他のループス様症状（発熱、関節炎、皮疹）の有無を尋ねたところ、5 例（うち 2 例は先の回答と同一症例）が該当する症状を呈していたと回答された。しかし、いずれの症例も担当医に薬剤性ループスを疑われたものはなかった。また、抗核抗体出現率に用量相関性がみられないこと及び第 Ⅲ 相試験では本薬で 3 例、対照薬であるプラバスタチンで 2 例と両群に同様に出現していることから、本薬特有の作用ではないと考えるが、類薬でループス様症候群が報告されていることから、本薬により免疫異常が発現する可能性を否定することはできないと回答した。

審査センターは以上の回答を了承するが、添付文書が適切に整備されるべきと考える。

さらに、審査センターは高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病試験（ト - 9）において HbA1c が 0 週では  $6.94 \pm 0.96\%$ 、8 週（治療期終了時）では  $7.11 \pm 1.05\%$ （変化量の平均  $0.17\%$ 、95%信頼区間は  $0.01 \sim 0.33\%$ ）で有意な差が認められたことから、本薬の耐糖能に対する影響について尋ねた。

申請者は、当該治験において 34 例中 1 例で臨床的に問題になる程度の血糖コントロール不良がみられたものの、本薬投与開始前から血糖値の上昇がみられ（空腹時血糖 - 4 週  $111\text{mg/dL}$  0 週  $146\text{mg/dL}$ ）投与終了後も上昇がみられた（8 週  $242\text{mg/dL}$  16 週  $293\text{mg/dL}$ ）ことから本薬との関連性は否定されたこと、本薬の長期投与試験においても空腹時血糖値及び HbA1c の推移は安定していたこと、並びに類薬におけるインスリン非依存型糖尿病に対する臨床試験においても HbA1c が投与前に比べ有意に上昇した結果もあるもの（Diabetes Metab Res Rev 16: 82-87, 2000）糖代謝パラメータの変化は試験間で一定の傾向はみられないことなどから、本薬が類薬以上に糖代謝に影響を与える可能性は少ないと回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

類薬では中枢移行性が知られているため、審査センターでは、本薬の中枢移行性及び中枢性の副作用について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。本薬では血液脳関門の透過性に関する検討は行っていないが、ラットにおける組織分布の検討では脳内への分布は比較的少なく、また本薬の分配係数は中枢移行性が認められるとされるロバスタチン、シンバスタチンより小さくアトルバスタチン、フルバスタチンと近似していることから、本薬の中枢移行性は少ないと判断した。また、本薬における安全性の検討において、安全性集計対象 886 例中、脳・中枢神経系の有害事象は 36 例に発現し、2 例以上発現した有害事象は、めまい 16 例、不眠 11 例、傾眠（眠気）3 例であり、高度と判定された有害事象は、昏迷（意識障害）1 例と傾眠（眠気）1 例であったが、昏迷（意識障害）の 1 例は白内障手術を機に脳梗塞を再発した症例であった。脳・中枢神経系

の有害事象の多くは無処置で消失し、2例が治験薬投与中止、2例が休薬、1例が減量されたが、休薬の1例（症状はその後軽減）を除き症状の消失・回復を認めている。類薬との比較では、本薬の脳・中枢神経系の副作用発現率は0.1～0.2%であり、類薬の副作用発現率に比し同等と考えられる。本薬のみに認められた副作用として、軽度の歩行異常（歩行時の左偏位）が1例に発現したが、頭部MRIで異常を認めず本薬の投与継続でも症状の進行、増悪はみられず、治験終了後に自然消失したことから、特に留意すべきものではない。これらより本薬の脳・中枢神経系の副作用は類薬と同様であると考ええる。

審査センターは本回答に対し、非臨床試験における検討が不十分であること、また臨床試験における安全性の検討はレトロスペクティブなものであるため、十分に検討されたとは言えないことから、市販後に更なる安全性調査が必要と考える。

さらに審査センターは、HMG-CoA還元酵素阻害薬がimmunomodulatorとしての作用をもつことが最近の研究で示された（Nature Med 6: 1399-1402, 2000）ことから、HMG-CoA還元酵素阻害薬による腫瘍免疫の低下、及び悪性腫瘍の発生との関連について考察を求めた。

申請者は、基礎的な検討においてHMG-CoA還元酵素阻害薬が免疫抑制作用を示した用量（アトルバスタチン10 $\mu$ M）が臨床用量に換算すると高濃度であること、近年のHMG-CoA還元酵素阻害薬による大規模な脂質介入試験の結果、コレステロール低下によって悪性腫瘍の発生が対照群に比して増加する事実は示されていないことなどから、現状ではHMG-CoA還元酵素阻害薬がヒトにおいて悪性腫瘍の発生を増加させることを示唆する所見は乏しいが、未だ疫学的規模の十分な臨床成績がないことから、更なる情報収集と検討が必要と考えると回答した。

審査センターはこれらの回答を了承した。

## 2. 医薬品機構による資料適合性調査報告及び審査センターの判断

### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（治験実施計画書からの逸脱など）があった他は、薬事法施行規則第18条の4の3に規定する基準（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考える。

## 3. 審査センターとしての総合評価

審査センターは、本薬の有効性及び安全性に関して、特にヒトにおける薬物動態・薬物相互作用等の情報に関する提出資料の評価及び追加情報収集の必要性について、専門協議での議論が必要と考える。

## 審査報告(3)

平成 15 年 2 月 26 日

- [販 売 名]: ピタバスタチンカルシウム(申請時ニスバスタチンカルシウム)  
リバロ錠 1mg、同 2mg
- [一 般 名]: ピタバスタチンカルシウム(申請時ニスバスタチンカルシウム)
- [申 請 者]: 日産化学工業株式会社、興和株式会社
- [申請年月日]: 平成 11 年 11 月 24 日(製造承認申請)

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)及び(2)をもとに、専門委員へ意見を求めた。委員との協議内容と審査報告(2)作成後の審査内容を報告する。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関して

審査センターは原薬及び製剤の定量法における室内再現精度の評価の妥当性について申請者に尋ねた。申請者は、試験者(名)、装置(台)及びカラム(カラム)を変動要因として、試験日の試験を実施し、その結果を提出した。審査センターはこれらのデータを精査した結果、妥当であると判断し、回答を了承した。

### ハ. 安定性に関して

製剤に関して、審査センターは保存中に経時的に増加する類縁物質の混在量を踏まえて、現在「3年以上」と設定されている製剤の有効期間を適切に見直すよう申請者に求めていた。申請者は、類縁物質の3年間の増加量が %とわずかであり、また、42カ月後の類縁物質の混在量も低いことから、3年以上の安定性に問題はないと考えられると回答した。審査センターは長期保存試験の結果からみて、回答を妥当と考え、了承した。

### ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関して

審査センターは、ラットを用いた生殖発生毒性試験では本薬の薬理作用であるコレステロールの低下作用が認められていないことから、薬理作用が認められる適切な動物種を用いた試験を実施する必要性について検討を求めた。申請者はコレステロール低下作用が見られるウサギを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験を実施し、その成績を提出した(追加資料二-1、2)。本薬 0.5、1.0 及び 2.0mg/kg を雌雄のウサギに交配前から妊娠初期(雄は交配期間中)まで毎日経口投与したところ、親動物では 1.0mg/kg/日投与群以上で死亡及び摂餌量の低下が認められ、さらに親動物の死亡・瀕死例では自発運動の低下、腹臥位、体温下降及び緩徐呼吸並びに腎臓の白色化が認められたが、生殖機能及び胎子には異常は認められず、無毒性量は親動物の一般毒性に関して 0.5mg/kg/日、親動物の生殖機能及び胎子に関して 2.0mg/kg/日であると判断され

た。審査センターは、血中コレステロール低下作用の認められる動物において実施された生殖発生毒性試験に大きな問題はないと判断した。

#### ホ．薬理作用に関して

本薬の血管内皮傷害後の内膜肥厚抑制作用のメカニズムの1つとして、申請者は本薬の脂溶性から平滑筋細胞増殖抑制作用が関与していると考察していることから、審査センターは本薬及び類薬の脂溶性に関するデータを示して説明することを求めた。申請者は以下のように回答した。各薬剤の脂溶性をオクタノール/水分配係数 (logP 値：いずれも Acid 型、本薬以外の logP 値は Prog Med 18: 957- 962, 1998 による) で比較すると、本薬の 1.49 に対し、プラバスタチンが - 0.47 及びシンバスタチンが 1.88 であり、本薬は平滑筋細胞増殖抑制作用及び内膜肥厚抑制作用を示さない [ 審査報告 (2) 参照 ] プラバスタチンより高い脂溶性を示している。また、ロバスタチン ( Acid 型 logP 値 1.51、以下同様 )、フルバスタチン ( 1.73 )、セリバスタチン ( 2.32 )、アトルバスタチン ( 1.53 ) においても平滑筋細胞増殖抑制作用と血管内膜肥厚抑制作用が報告 ( Arterioscler Thromb 13: 571- 578, 1993、Biochim Biophys Acta 1345: 259- 268, 1997、Br J Pharmacol 120: 1172- 1178, 1997、J Am Coll Cardiol 32: 2057- 2064, 1998 ) されていることから、脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害薬が平滑筋細胞増殖抑制作用及び内膜肥厚抑制作用を有するとの関係が成り立つと考える。以上から、本薬の脂溶性から平滑筋細胞増殖抑制があると推測するのは妥当と考える。

審査センターは、申請者が本薬の内皮傷害後の内膜肥厚抑制作用のメカニズムとして、さらにフィブロネクチン蓄積抑制作用を予想していることについて、類薬のフィブロネクチン蓄積抑制作用に関する報告も含めた詳細な説明を求めた。申請者は以下のように説明した。血管内膜肥厚あるいは平滑筋細胞におけるフィブロネクチン蓄積抑制の作用機序の詳細については不明確な部分があり、HMG-CoA 還元酵素阻害薬が平滑筋細胞ではフィブロネクチン mRNA 発現量を変化させないとの報告 ( Basic Res Cardiol 94: 322- 332, 1999 ) もある。一方、ロバスタチンでは糖尿病モデル動物の腎系球体及び培養メサングウム細胞のフィブロネクチン蛋白発現を抑制し、メバロン酸によりこの抑制作用は消失することが報告されている ( Kidney Int 58: s88- s92, 2000 )。また、フルバスタチンの内膜肥厚抑制作用がメバロン酸で消失することも報告されている ( Eur J Pharmacol 315: 37- 42, 1996 )。以上から本薬の血管内皮傷害後の内膜肥厚に対する抑制作用の一部は、フィブロネクチン蓄積抑制作用で説明できると考える。

審査センターはこれらの回答を了承した。

#### ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関して

専門協議では、本薬の薬物動態を踏まえ、主に肝障害時及び薬物相互作用の検討について議論された。その結果、肝障害時の検討については、本薬の肝臓への取り込み機構に関する情報が不足し、臨床薬物動態に関する検討も決して十分とはいえず、少なくとも肝障害時の薬物動態試験成績を得た上で添付文書の記載内容を吟味すべきであること、また、薬物相互作用については、現在までに提出されている資料は、*in vitro* での検討のみであり、セリバスタチンの販売中止に至る経緯等も踏まえるとこれら試験成績から本薬の薬物相互作用に関する安全性を

予測することは困難であると考えられる。本薬の臨床使用においてフィブラート系薬剤との併用の可能性が存在する以上、可能な限りの相互作用に関する検討を行うことが必要であるとされた。

これを踏まえ、審査センターは、肝障害時及び他剤併用時も含め本薬の全身的曝露が上昇すると考えられる状況で申請用法・用量で投与された場合、本薬の薬物動態にどの程度の影響がみられるのかを具体的に示し、その場合の安全性について、国内外臨床試験における薬物動態及び有害事象の情報を踏まえ説明するよう申請者に求めた。

申請者は、薬物動態プロファイル及び非臨床試験成績から、本薬の血漿中濃度が上昇すると考えられる状況として、1) 肝障害時、2) 他剤との併用時、3) 高齢者への投与及び4) 食事の影響をあげ、現在までに提出されている高齢者薬物動態試験(資料ト-12)及び食事の影響試験(資料ト-1)に加え、新たに実施した肝機能障害患者(脂肪肝及び肝硬変患者)を対象とした薬物動態試験(追加資料ト-1及び追加参考資料ト-6)及び臨床薬物相互作用試験(シクロスポリン、ゲムフィブロジル及びフェノフィブラート：追加資料ト-2及び追加参考資料ト-7)で得られた薬物動態情報並びに国内外臨床試験における投与量、曝露レベル及び有害事象解析の結果に基づいて、これら状況における安全性について説明した。また、薬物相互作用の機序の考察に関する非臨床での検討についても新たに実施し、試験成績が提出された(追加資料ト-2、8、10)。なお、海外の第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験成績についても今回新たに提出された(追加参考資料ト-1~5)。

今回新たに提出された薬物動態試験成績の概略及び提出された試験成績に基づく申請者の回答は以下のとおりである。

#### 1) 肝障害時の検討

##### 非臨床での検討

本薬の肝臓への取り込み機構に関して、ヒト肝特異的有機アニオントランスポーターLST-1を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞及びヒト凍結肝細胞を用いて新たに検討された。卵母細胞及び凍結肝細胞への本薬の取り込みの $K_m$ 値は5.53及び2.99 $\mu\text{M}$ 、同時に実施したLST-1のモデル基質である $^3\text{H}$ -Estradiol-17 $\beta$ -D-glucuronideの凍結肝細胞への取り込みの $K_m$ 値は23.7 $\mu\text{M}$ であった。プラバスタチン及び $^3\text{H}$ -Estradiol-17 $\beta$ -D-glucuronideの $K_m$ の文献値(卵母細胞及び凍結肝細胞:13.7及び11.5 $\mu\text{M}$ 、凍結肝細胞:14.0 $\mu\text{M}$ :J Pharmacol Exp Ther 297: 861- 867, 2001)との比較より、本薬のヒト肝細胞への取り込みにはトランスポーターを介した機構が存在し、LST-1も本薬の輸送機構の一部を担っていると考えられた(追加資料ト-2)。

##### 臨床薬物動態試験

日本人脂肪肝患者に本薬2mgの1日1回7日間反復投与及び外国人肝硬変患者に本薬2mgを単回投与したときの薬物動態及び安全性について検討した。脂肪肝患者における未変化体のAUCは $98.1 \pm 24.5\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、肝機能正常者( $119.8 \pm 43.1\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ )と比較して薬物動態に差は認められないと考えられた(追加資料ト-1)。肝硬変患者を対象とした薬物動態試験は、肝機能正常者、Child-Pugh分類のA及びB群各6例の並行群間比較試験により検討され、未変化体のAUC<sub>0-t</sub>は、それぞれ平均125.9、201.7及び495.5 $\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ であり、肝機能正常群に対す

る Child-Pugh A 及び B 群の比は 1.6 及び 3.9 であった。C<sub>max</sub> における比は 1.3 及び 2.7 であった。肝硬変患者におけるラクトン体の C<sub>max</sub> 及び AUC の肝機能正常群に対する比はいずれも 1 以下であった（追加参考資料ト - 6）。

## 2) 薬物相互作用の検討

### 非臨床での検討

蛋白結合に関して、臨床で推定される本薬の血漿中濃度範囲では、ワルファリン等の蛋白結合を阻害せず、本薬の蛋白結合も影響を受けなかった（資料ヘ - 13）。代謝に関して、本薬の代謝に關与する酵素は CYP2C9 であることが示されているが、本薬の代謝クリアランスは非常に小さく（セリバスタチンの約 1/8）、CYP2C9 を阻害する薬物との併用で本薬の血漿中濃度が上昇する可能性は低いこと、本薬は CYP2C8 のモデル基質に対し軽度の阻害傾向を示すがその他の CYP 分子種に対しては阻害作用を示さないことなどから、本薬は薬物代謝酵素に関連した双方向の薬物相互作用を起こしにくいと考えられた（資料ヘ - 13、21、追加資料ヘ - 8、9）。トランスポーターに関して、本薬は、cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter) 及び P 糖蛋白質の基質にはならないことを確認したが、本薬の肝細胞への取り込みに有機アニオントランスポーター LST-1 の関与が示唆され、LST-1 発現卵母細胞を用い、本薬の取り込みに及ぼすシクロスポリンの影響をプラバスタチンを対照に検討したところ、シクロスポリンは濃度依存的に本薬及びプラバスタチンの取り込みを阻害し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 2.91 及び 1.21µM であった（追加資料ヘ - 3、10）。なお、追加資料ヘ - 3、9 については前回専門協議までに提出済である。

### 臨床薬物相互作用試験

日本人健康成人を対象に本薬 2mg を 1 日 1 回 6 日間反復投与とシクロスポリン 2mg/kg を単回投与、外国人健康成人を対象に本薬 4mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与とフィブラート系薬物としてゲムフィプロジル 600mg を 1 日 2 回又はフェノフィブラート 160mg を 1 日 1 回反復投与したときの薬物動態及び安全性について検討した。シクロスポリンとの併用において、本薬未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は、単独投与時で 27.62 ± 7.28ng/mL 及び 76.87 ± 17.61ng・h/mL、シクロスポリン併用時には 179.27 ± 33.23ng/mL 及び 347.03 ± 70.20ng・h/mL となり、併用時には単独投与時に比べて C<sub>max</sub> は 6.6 倍、AUC は 4.6 倍であった。未変化体の T<sub>max</sub> 及び消失半減期、ラクトン体の血漿中濃度には大きな変化を認めなかった（追加資料ト - 2）。また、フィブラート系薬物併用において、併用時と単独投与時の本薬未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> の比は、それぞれ 1.3 及び 1.4（ゲムフィプロジル併用）、1.1 及び 1.2（フェノフィブラート併用）であった（追加参考資料ト - 7）。

## 3) 高齢者への投与

日本人高齢者（65～71 歳）及び非高齢者（22～24 歳）を対象に本薬 2mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与したとき、未変化体及びラクトン体の薬物動態パラメータに高齢者と非高齢者間で有意な差を認めなかった（資料ト - 12）。

#### 4) 食事の影響

日本人健康被験者を対象に食事の影響について検討した臨床薬理試験において、本薬 2mg 単回投与で未変化体の Cmax は空腹時  $26.11 \pm 2.82\text{ng/mL}$  及び食後  $16.79 \pm 2.29\text{ng/mL}$  と有意な差が認められたが、AUC は  $58.8 \pm 6.3\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  及び  $54.3 \pm 4.6\text{ng}\cdot\text{h/mL}$  であった (資料ト - 1)。

#### 5) 投与量、血漿中濃度及び有害事象の検討

申請者は、国内第 相用量反応試験 (1~4mg/日、12 週間投与：資料ト - 6)、欧州での第 相 試験 (1~8mg/日、12 週間投与、2 試験：追加参考資料ト - 3、4) 及び米国第 相 試験 (8~64mg/日、8 週間投与：追加参考資料ト - 5) それぞれの成績を用いて、投与量と安全性 (有害事象：横紋筋融解症、CK 上昇、トランスアミナーゼ上昇) について検討した。

国内第 相用量反応試験 (268 例) では、横紋筋融解症は認められず、CK 値が基準値上限の 10 倍以上に達した症例は 4mg/日で 1/88 例 (1.1%)、GPT 値が基準値上限の 3 倍を超えた症例は 1mg/日で 1/90 例 (1.1%) に認められた。また、高脂血症患者を対象とした全ての国内臨床試験 (886 例、1~4mg/日) においても横紋筋融解症は認められず、最大 2 年間投与した長期投与試験 (348 例：資料ト - 10、11) においても 1~4mg/日の安全性が確認されたと考えられた。欧州臨床試験 (408 例) では、横紋筋融解症及び CK 値が基準値上限の 10 倍以上に達した症例は認められず、GPT 値が基準値上限の 3 倍を超えた症例は 8mg/日で 2/103 例 (1.9%) に認められた。米国臨床試験では、8mg/日では横紋筋融解症は認められなかった (0/103 例) が、16mg/日では 1/103 例、32mg/日及び 64mg/日ではそれぞれ 3/34 例及び 3/33 例認められ、CK 値が基準値上限の 10 倍以上に達した症例は 16mg/日で 8/103 例 (7.8%)、32mg/日で 9/34 例 (26.5%)、64mg/日で 7/33 例 (21.2%)、GPT 値が基準値上限の 3 倍を超えた症例は 16mg/日で 7/103 例 (6.8%)、32mg/日で 7/34 例 (20.6%)、64mg/日で 8/33 例 (24.2%) に認められた。以上より、安全性に関し、16mg/日以上での投与量では横紋筋融解症、CK 上昇又はトランスアミナーゼ上昇のリスクが高くなるが、8mg/日までの投与は大きな問題はないと考えられた。

次に申請者は、投与量と血漿中濃度の関係及び薬物動態の民族間比較の検討を、国内第 相試験及び臨床薬理試験 (資料ト - 1、2、12、14 及び追加資料ト - 1)、欧州第 相試験 (1~24mg) 及び第 相試験 (24~64mg) の成績 (追加参考資料ト - 1、2) に基づき単回投与 (1~24mg) 及び反復投与 (1~64mg) について行った。その結果、本邦での申請用量 (1~4mg/日) を投与した場合、欧米第 相試験で横紋筋融解症の発症が認められていない 8mg/日の AUC を超える可能性は少なく、また、本薬の薬物動態は、欧米人と日本人で大きな違いはないものと考えられた。

さらに、国内外薬物動態試験において、平均的な被験者集団と薬物動態が著しく異なると判断される被験者 19 例 (目視及び平均 + 2SD 又は平均値の 2 倍を超える症例として抽出) について検討した結果、背景情報に特記すべき事項は認められず、該当 19 例と薬物動態試験全例での有害事象の発現頻度に差はみられなかった。

以上、本薬の全身的曝露量と安全性の検討から、肝障害患者への投与及びシクロスポリンを

併用する場合には、開始用量を 1mg/日とすることが望ましいと考える。なお、重篤な肝障害のある患者については、本薬が主に肝臓に分布し作用するため肝障害を悪化させる恐れがあることから禁忌に設定している。

上記回答提出後に、欧米で実施中の第 Ⅲ 相試験（本薬 4mg、8mg 群、プラセボ群、  
）において、筋肉痛を伴い CK が基準値上限の 10 倍以上の上昇を示した有害事象 2 症例が報告され、  
該当症例は 8mg を投与されていたこと及び本有害事象を踏まえ  
8mg 投与群は中止され、  
本試験は本薬 4mg、プラセボ及び  
の投与を  
である旨が申請者より報告された。

審査センターは、今回提出された薬物動態試験成績より、本薬の肝臓への取り込みにトランスporterが関与し、有機アニオントランスporter-LST-1 も輸送機構の一部を担うと考えられること、本薬の薬物動態に及ぼす肝障害の影響が明らかとなり、肝障害患者での用量調節に関連する重要な情報が得られたこと、*in vivo* 及び *in vitro* でのシクロスポリンとの相互作用の検討結果を踏まえると、本薬について考慮すべき薬物動態学的相互作用の機序としてトランスporterの関与が示唆されたこと、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤ではシクロスポリンとの併用により Cmax 又は AUC が 2 ~ 23 倍上昇すると報告されているが（*Clin Pharmacol Ther* 62: 311- 321, 1997、*Nephron* 65: 410- 413, 1993、*Clin Pharmacol Ther* 65: 251- 261, 1999、*Am J Transplant* 1: 382- 386, 2001、*Transplant Proc* 25: 2732- 2734, 1993、*J Cardiovasc Pharmacol Ther* 6: 351- 361, 2001、*Atherosclerosis* 158: 417- 423, 2001）臨床薬物相互作用試験結果より、本薬の血漿中濃度にも類薬同様の顕著な影響が認められ、シクロスポリン併用時の用量調節の必要性が示されたこと、フィブラート系薬物（フェノフィブラート、ゲムフィプロジル）については相互作用試験結果より、本薬の薬物動態への影響は用量調節を必要とするほどではないと考えられること、等の新たな知見が得られたと考える。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態や薬物相互作用の機序に関する最近の文献（*Clin Pharmacokinetics* 41:343-370,2002、*Clin Pharmacol Ther* 72: 685- 691, 2002、*J Pharmacol Exp Ther* 301: 1042- 1051, 2002、*ibid* 304: 610- 616, 2003）も踏まえ、審査センターは、これら知見は本薬の適正使用において必要な情報であると考え。

しかしながら、上記回答における 8mg/日の曝露量に基づいた安全性の考察については、海外第 Ⅲ 相試験において 8mg 投与群が有害事象により中止されたことも踏まえ再度検討する必要があり、シクロスポリンとの併用については、審査センターは安全性の観点から禁忌とし、肝障害患者における最高用量を設定すべきと考えている。この点について、専門協議において議論したい。（ト項参照）

## ト．臨床試験の試験成績に関して

### 用法・用量について

申請者は本薬の開始用量を 2mg/日としていたが、専門委員より有効性及び安全性の点から開始用量を 1mg/日とした方が妥当ではないかとの指摘がなされた。審査センターは、1mg/日を通常用量とすることを申請者に検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。一般診療における調査である J-LIT( The Lipid 12: 239- 247, 2001 ) においては高コレステロール血症患者に対する類薬シンバスタチン ( 5-10mg ) を用いた治療では必ずしも十分なレベルまで血清脂質の低下効果が得られていないことが窺われ、本薬は既存の類薬よりも強力なコレステロール低下作用を有する薬剤を目標に開発を進めてきた。有効性では、第 相試験成績 ( 資料ト - 7 ) から本薬 2mg/日はプラバスタチン 10mg/日より優り、長期投与試験より年齢や症状に応じて適宜増減することで適切なコントロールが可能であると考えている。安全性では、臨床試験の結果より 1 ~ 4mg/日の範囲で大きな違いはないと考えた。よって 1mg/日でも既存の類薬と同程度の有用性は得られると思われるが、厳格な脂質コントロールが求められる症例 [ 家族性高コレステロール血症(FH)、糖尿病合併例等 ] に対しては 1mg/日では本薬の特徴を発揮できないと考え、安全性が確保されている開始用量は 2mg/日が妥当であると考えている。また、本薬の血漿中濃度が上昇する可能性のある肝障害のある患者やシクロスポリンを投与中の患者に本薬を使用する際には安全性に配慮し、1mg/日から投与を開始することが望ましく、「使用上の注意」に示すことで安全に使用することができる。

審査センターは、有効性では本薬 1mg/日で既存の類似薬の通常用量と同程度の有効性が得られ、安全性では欧米で実施中の第 相試験 ( 投与量 4 ~ 8mg/日 ) において 8mg/日投与で筋肉痛及び基準値の 10 倍以上への CK 上昇の発現が報告されていることから、本薬投与量あるいは全身曝露量に依存して横紋筋融解症が発現することが予想され、国内長期投与試験 ( 全国多施設 : 資料ト - 10 ) では 8% ( 24/295 例 ) の症例が 2mg/日から 1mg/日へ減量されていたことを考慮すると、1mg/日も通常用量に含めることが望ましいと考える。また、本薬の曝露量が著しく増加するシクロスポリンとの併用は、安全性の観点から禁忌にすべきと考える ( へ項参照 ) 。

また、審査センターは、最大用量である 4mg/日の必要性について申請者に尋ねた。

申請者は、本薬は既存の類薬よりも強力な TC 低下作用を有しており、本薬単独での治療が期待できると説明した。長期投与試験 ( 全国多施設 : 資料ト - 10 ) では、21% ( 62/295 例 ) の症例が 2mg/日から 4mg/日へ増量され、220mg/dL 未満への到達率が 20% ( 11/56 例 ) から 34% ( 18/53 例 ) へ増加し、長期投与試験 ( 家族性高コレステロール血症 : 資料ト - 11 ) では、2mg/日から 4mg/日へ強制増量することにより 220mg/dL 未満への到達率が 41% ( 13/32 例 ) から 64% ( 16/25 例 ) へ増加した。以上より、本薬 2mg/日投与で効果不十分な場合があり、その際 4mg/日へ増量することで効果の増強が期待できることから「LDL コレステロール値の低下が不十分な場合は 1 日 4mg まで増量できる」と用法・用量に記載すると回答した。

審査センターは、米国第 相 試験における横紋筋融解症の発現からも、本薬投与量あるいは全身曝露量に依存して横紋筋融解症の増える可能性があるため、4mg/日の用量を LDL コレステロールの低下が不十分な場合に限るのは妥当であると考え。しかし、申請者は海外の臨床試験成績から 8mg/日投与の安全性は確認され、16mg/日以上での投与では横紋筋融解症、CK 上昇等のリスクが高くなると説明していたが、欧米で実施中の第 相試験において 8mg 群の 2 例に筋肉痛及び基準値の 10 倍以上への CK 上昇がみられたため、 年 月より海外ではそれぞれの試験での 8mg/日投与群が中止されている。よって、少なくとも本薬の血漿中濃度が上昇する可能性がある肝障害患者においては、最高用量を 2mg/日とすることが必要であると考える。以上のことを踏まえ、用量設定 ( 開始用量・最大用量 ) については専門委員の意見を

参考にして判断したい。

## 2. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、新たに提出された資料について以上のような検討を行った結果、本薬の承認の可否については、開始用量を 1mg/日とすることを含めた至適用量幅の妥当性及びシクロスポリンとの併用を禁忌とするなどの臨床使用上の安全対策について専門協議の議論を踏まえてさらに検討した上で最終的に判断したい。

## 審査報告(4)

平成 15 年 4 月 25 日

[販売名]: ピタバスタチンカルシウム、リバロ錠 1mg、同 2mg

[一般名]: ピタバスタチンカルシウム

[申請者]: 日産化学工業株式会社、興和株式会社

[申請年月日]: 平成 11 年 11 月 24 日(製造承認申請)

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告(1)(2)及び(3)をもとに、専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### (1) 用法・用量に関して

審査センターの用法・用量に関する通常用量を 1~2mg とする、1 日最高用量は、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合に限定し 4mg とする、肝障害患者においては開始用量を 1mg、最高用量を 2mg とする、シクロスポリンとは併用禁忌とする、との判断に対して、専門委員より ~ については支持されたが、に関して、既承認 HMG-CoA 還元酵素阻害薬はシクロスポリンと併用注意とされていることから、本薬におけるシクロスポリン併用に関しては、既承認類薬併用時と本薬併用時のリスクの比較を行った上で判断すべきであり、また、試験結果からシクロスポリン併用時の影響が判明していることから、厳密な投与設計により併用が可能ではないかとの意見が出された。

これらの意見を踏まえて、審査センターは、以下の検討を行った。シクロスポリンとの併用による血中薬物濃度の上昇はすべての既承認類薬で報告[プラバスタチン(Clin Pharmacol Ther 62: 311-321, 1997、AUC:5~7 倍)シンバスタチン(Atherosclerosis 158: 417-423, 2001、 $C_{max}$ :7.6 倍、AUC:8.0 倍)フルバスタチン(J Cardiovasc Pharmacol Ther 6: 351-361, 2001、 $C_{max}$ :6.0 倍、AUC:3.1 倍)アトルバスタチン(Am J Transplant 1: 382-386, 2001、 $C_{max}$ :6.6 倍、AUC:7.4 倍)]されており、本薬併用時の血中薬物濃度上昇の程度( $C_{max}$ :6.6 倍、AUC:4.6 倍)と同程度であり、各薬剤の最小用量(最小含量 1 製剤中の含量)を投与した場合に、承認最大用量における曝露を超える可能性がある結果であった[(最小、最大用量):プラバスタチン(5mg、20mg)シンバスタチン(5mg、20mg)フルバスタチン(10mg、60mg)アトルバスタチン(5mg、40mg)]しかし、既承認類薬の結果はいずれも外国人臓器移植患者においてシクロスポリン反復投与下で検討された結果であるのに対し、本薬は国内健康成人単回投与時での検討であり、シンバスタチンの外国人臓器移植患者単回投与における結果(Nephron 65: 410-413, 1993、 $C_{max}$ :2.1 倍、AUC:2.6 倍)との比較から、単回投与時より反復投与時の影響が大きい可能性も示唆されること、既承認類薬は、いずれも米国においては 1 日最大用量 80mg まで承認されているのに対し、本薬は欧米での臨床試験において 8mg 以上の投与群は横紋筋融解症又は関連

有害事象の発現の為、投与中止となり、臨床試験は 4mg までの投与量で実施されたこと、以上 2 点から、本薬をシクロスポリン投与患者に併用した場合には、今回の試験結果より本薬の血中薬物濃度が上昇する可能性があり、また既承認類薬と比べ最小用量 (1mg) からある程度の安全性が確認されている最高用量 (4mg) までの範囲が狭いことから、シクロスポリン併用時のリスクは類薬と比べ高い可能性は否定できないと考える。さらに、本薬は 1mg 錠が最小含量製剤であり、併用試験結果からは本薬 1mg 併用時に、既に本薬 4mg 投与時の曝露を超えるレベルまでの血中薬物濃度上昇が予想されることから、厳密な投与設計による併用も困難と考えた。以上の検討結果を踏まえて、専門委員は本薬とシクロスポリンを併用禁忌とするとの審査センターの判断を支持した。

## (2) イヌ経口反復投与試験において認められた白内障について

イヌにおける経口反復投与試験で認められた白内障に関して、申請者が本薬のヒト眼組織への移行がイヌと比べて低いことから、ヒトにおいて発現する可能性はないとしていたことに対し、専門委員より本薬は長期にわたって服用される薬剤であることから、より詳細な検討が必要ではないかとの意見が出された。専門委員の意見を踏まえて、審査センターは類薬の文献報告等も参考に、白内障の発生機序やヒトにおける発現の可能性について考察するように求めた。

申請者は以下の様に回答した。イヌにおける水晶体内への薬物蓄積と白内障の発生は類薬においても認められており (Am J Cardiol 62: 16J-27J, 1988、Exp Eye Res 50: 65-78, 1990、Fundam Appl Toxicol 29: 48-62, 1996、Am J Cardiol 82: 11J-17J, 1998) その発生機序は、水晶体に分布した薬物がコレステロール合成を抑制することによると推定されている。これは水晶体にコレステロール生合成機構が存在すること (Curr Eye Res 2: 607-611, 1982/1983、J Lipid Res 23: 619-626, 1982) 及び HMG-CoA 還元酵素の転写 / 発現レベルにおける水晶体内局在が確認されていること (J Lipid Res 34: 2177-2182, 1993、J Lipid Res 35: 2232-2240, 1994) でも裏付けられると考える。

以上から、水晶体での薬物蓄積によるコレステロール合成抑制の結果、水晶体上皮細胞膜成分の構成が乱れ、膜機能傷害が発現し白内障に至ったと考える。本薬のヒトにおける水晶体内薬物濃度を、ヒトを含む各種動物の *in vitro* 水晶体及び血漿蛋白結合定数並びにヒト以外の各種動物の *in vivo* 水晶体及び血漿中薬物濃度から推定したところ、本薬 4mg 投与時で 6.7ng/g と推定され、一方、イヌ経口反復投与試験で白内障が認められなかった個体の平均水晶体内薬物濃度は 152ng/g であったことから、水晶体内薬物濃度の点からはヒトにおける白内障発生の可能性は低いと考える。また、ヒトでは HMG-CoA 還元酵素阻害薬による白内障の発症・進展のリスクは増大しないと報告されている (Arch Intern Med 161: 2021-2026, 2001、臨床医薬 11: 651-671, 1995、Acta Ophthalmol 68: 658-660, 1990) が、シンバスタチンとエリスロマイシン併用の場合にはリスク増大の可能性が示唆されており、その原因は薬物相互作用による血漿中薬物濃度の上昇にあると推測されている (Arch Intern Med 161: 2021-2026, 2001) 。本薬の家族性高コレステロール患者を対象とした長期投与試験において、白内障の進行が 1 例認められているが、年齢に伴う自然経過であるとして担当医師により因果関係が否定されている。以上の検討結果から、本薬投与による白内障の発生・進行の可能性は低いと考えるが、市販後調査において白内障の発現に関する情報を収集する。

審査センターは、以上の回答を了承した。

### (3) 添付文書の記載について

本薬のシクロスポリン併用に関する検討において、本薬の曝露と有害事象の評価に基づきシクロスポリンを併用禁忌としたことから、審査センターは本薬の曝露と有害事象の関連について添付文書上で情報提供される必要があると考え、申請者に検討を求めた。

申請者は、海外臨床試験において8mg以上の投与が横紋筋融解症関連有害事象の発現により中止されるなど、投与量(全身曝露量)の増加に伴いこれらの有害事象が発現する可能性が増大することを踏まえ、何らかの要因により全身曝露量が増大した場合における安全性を担保するため、最大投与量の4mgに増量する際には特に横紋筋融解症前駆症状の発現に注意することについて用法・用量に関連する使用上の注意に記載して注意喚起を行うと回答した。

審査センターは、この回答を了承した。

### (4) 市販後調査基本計画について

本薬は市販後において、横紋筋融解症及び関連有害事象、肝機能障害、白内障等の有害事象の発現並びに併用薬剤については重点的な調査を行う必要があると審査センターは考え、申請者に市販後調査計画の骨子の提出を求めた。市販後調査においては、使用成績調査、使用成績調査から継続した長期使用に関する特別調査及び肝機能障害を有する患者に関する特別調査を実施し、白内障に関しては、使用成績調査及び長期特別調査において自覚症状を定期的に問診し、問題が認められた場合には市販後臨床試験の実施を検討することとされた。また、肝機能障害を有する患者に関する特別調査では、医学専門家の意見及び厚生省副作用重篤度分類(平成4年6月29日 薬安第80号)を参考にAST(GOT)及びALT(GPT)が施設基準値上限の2.5倍(100IU/L)未満の肝機能障害患者を対象とするとされた。審査センターはこの計画の骨子を了承した。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、審査センターは、提出された申請内容について、「効能・効果」及び「用法・用量」を下記のように改めた上で、承認して差し支えないと判断し、医薬品第一部会において審議されることが妥当と判断した。

なお、本薬は新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は6年が適当であると考え。また、原薬は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断した。

### 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

### 用法・用量

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2mgを1日1回夕食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量で

きるが、最大投与量は1日4mgまでとする。