

審議結果報告書

平成 31 年 2 月 26 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ロソーゼット配合錠LD、同配合錠HD
[一 般 名] エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 22 日

[審 議 結 果]

平成 31 年 2 月 21 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 4 年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[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。

審査報告書

平成 31 年 2 月 8 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ロソーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名] エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 22 日
[剤形・含量] 1 錠中にエゼチミブ及びロスバスタチンとして、それぞれ 10 mg 及び 2.5 mg、又は 10 mg 及び 5 mg を含有する素錠
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の、高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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

[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 10 mg/2.5 mg 又は 10 mg/5 mg) を食後に経口投与する。

[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。

審査報告(1)

平成30年12月4日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ロソーゼット配合錠LD、同配合錠HD
[一般名] エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム
[申請者] MSD株式会社
[申請年月日] 平成30年5月22日
[剤形・含量] 1錠中にエゼチミブ及びロスバスタチンとして、それぞれ10mg及び2.5mg、又は10mg及び5mgを含有する素錠

[申請時の効能・効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[申請時の用法・用量]

通常、成人には1日1回1錠（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10mg/2.5mg又は10mg/5mg）を食後に経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....19
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....19

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、EZ 及び RS カルシウムを有効成分とする配合剤である。本邦において、EZ の製剤は 2007 年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症」の効能・効果で、RS カルシウムの製剤は 2005 年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の効能・効果で承認されている。

EZ は小腸壁細胞に存在するコレステロールのトランスポーターである NPC1L1 を阻害することで、小腸での食事及び胆汁に由来するコレステロールの吸収を抑制し、LDL-C 低下作用を発現する。RS は HMG-CoA 還元酵素を阻害することで、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害し、LDL-C 低下作用を発現する。

本邦での本剤の開発は、申請者により 20 年 に開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、2018 年 11 月現在、海外で本剤が承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬 EZ

EZ は、申請者が製造販売している「ゼチーア錠」の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 原薬 RS カルシウム

RS カルシウムは、 により MF (MF 登録番号) に登録されている。RS カルシウムに関して、 より提出された資料の概略及び機構における審査の概略は別添のとおりである。

2.2.1 特性

別添のとおりである。

2.2.2 製造方法

別添のとおりである。

2.2.3 RS カルシウムの管理

RS カルシウムの規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 [IR、HPLC、定性反応]、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、エナンチオマー (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 RS カルシウムの安定性

別添のとおりである。

2.3 製剤

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に EZ を 10 mg 含有する と RS を 2.5 又は 5 mg 含有する を有する である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナト

リウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースが添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤はEZの受入試験、造粒、整粒及び滑沢混合工程、RSカルシウムの受入試験、篩過、造粒、整粒及び滑沢混合工程、並びに打錠及び包装・表示工程により製造される。なお、各原薬の■■■■工程及び■■■■工程が重要工程とされ、重要工程及び■■■■工程に工程管理項目及び管理値が設定されている。

QbDの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ CQAの特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づくCPPの特定

表1：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■■■■	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	規格及び試験方法
■■■■及び■■■■	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	製造方法、規格及び試験方法
■■■■	製造方法、規格及び試験方法

2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（HPLC、TLC）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、PTP包装品は光に安定であった。

表2：製剤の主な安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	本剤LD及びHD	パイロットスケール 各3ロット	25℃	60%RH	PTP ^a +アルミニウム袋	24カ月
加速試験			40℃	75%RH		6カ月

a：■■■■赤色のポリ塩化ビニル+アルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1Eガイドラインに基づき、■■■■赤色のポリ塩化ビニル及びアルミニウム箔でPTP包装した後、アルミニウム袋に充填し、遮光下室温保存するとき36カ月と設定された。なお、長期保存試験は■■カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MFに係る資料がMF登録者から別途提出されており、機構においてMFに関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 hCETP 過剰発現マウスでの血中コレステロール低下作用 (J Lipid Res 2011; 52: 679-87 (参考資料))

LDL受容体の発現抑制 (*Ldlr*^{+/-}) 及び APOA1 のプロモーターによる hCETP の過剰発現 (*Apoa1-hCetp*^{+/-}) を示す遺伝子改変雌性マウス (16~20 週齢) に軽度脂肪添加飼料を与えるとともに、EZ 10 mg/kg、RS 20 mg/kg、EZ 10 mg/kg 及び RS 20 mg/kg の併用又は媒体を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した (各群 8 例)。また、EZ により発現が誘導される PCSK-9 の影響も検討するため、EZ 又は RS の単剤投与、並びに EZ 及び RS の併用投与開始 11 日後に、マウス *Pcsk-9* に対する siRNA を含むナノ粒子又は siRNA を含まないナノ粒子 (Control) を単回静脈内投与し、LDL-コレステロールに近似する指標として血清 non-HDL-コレステロール (J Lipid Res 2011; 52: 1084-97) を測定した (各群 8~9 例)。Control を投与したマウスについて、EZ 投与群、RS 投与群並びに EZ 及び RS 併用投与群では、媒体投与群と比較して、血清 non-HDL-コレステロールがそれぞれ 24、24 及び 65% 低かった。マウス *Pcsk-9* に対する siRNA を投与したマウスについて、媒体投与群、EZ 投与群、RS 投与群並びに EZ 及び RS 併用投与群では、Control を投与したマウスの媒体投与群と比較して、血清 non-HDL-コレステロールがそれぞれ 25、61、43 及び 82% 低かった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、EZ 及び RS カルシウムの 2 成分併用による安全性薬理について以下のように説明した。EZ の安全性薬理試験 (「ゼチーア錠」の承認時資料) 及び RS カルシウムの安全性薬理試験 (「クレストール錠」インタビューフォーム改訂 20 版 2018 年 10 月改訂) において、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に特記すべき影響は認められなかった。また、それらの試験では、各有効成分を投与した動物で、薬物の作用に重なりはみられなかった。ヒトでは EZ 及び RS に薬物動態学的薬物相互作用が認められず、EZ 及び RS カルシウム併用投与時の各有効成分の曝露量は単剤投与時の各有効成分の曝露量と一致していた (「ゼチーア錠」の承認時資料)。以上より、EZ 及び RS カルシウムの併用により新たな安全性の懸念となる作用が生じる可能性は低いと判断した。

機構は、以下のように考える。効力を裏付ける試験の成績から、EZ と RS カルシウムの併用投与により各有効成分単剤投与時よりも大きい血中コレステロール低下作用が期待できる。また、EZ 及び RS カルシウム各有効成分の安全性薬理試験の結果、並びに EZ 及び RS カルシウム併用時の薬物動態学的薬物相互作用に関する申請者の説明を踏まえると、薬理的観点では、EZ と RS カルシウムの併用投与による特段の安全性上の懸念は想定されないものと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

EZ 及び RS カルシウムを併用投与したときの薬物動態学的相互作用については、「ゼチーア錠」の承認時に評価済みであるため、非臨床薬物動態試験に関する新たな資料は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験に関する資料として、不純物の毒性試験に関する資料が提出された。

5.1 その他の毒性試験

5.1.1 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」（平成15年6月24日付け 医薬審査発第0624001号）に基づき、安全性の確認が必要な閾値を超えて含まれる不純物としてRS^{不純物*}が認められた。RS^{不純物*}を \blacksquare %含有するRSカルシウムをラットに投与した反復経口投与毒性試験において、RSカルシウムの無毒性量は10 mg/kg/日であり、当該用量におけるRS^{不純物*}の投与量は \blacksquare μ g/kg/日に相当し、臨床最大投与量¹⁾の183倍であったことから、RS^{不純物*}の一般毒性について安全性は確認されたと申請者は判断した。また、QSARソフトウェア(\blacksquare 及び \blacksquare)を用いた*in silico*解析により、RS^{不純物*}は変異原性の警告構造がないことが示されたことから、RS^{不純物*}の変異原性について安全性は確認されたと申請者は判断した。

表3：不純物の毒性試験

被験物質	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
RSカルシウム (\blacksquare %のRS 不純物*を含む)	雌雄 ラット (Wistar)	経口	1カ月間	0 ^a 、2、6、10	≥ 2 : ALTの増加 ^b	10	4.2.3.7.6.1

a: 0.5% (w/v) メチルセルローズ水溶液

b: 軽度な変化であり、関連する病理所見が認められなかったことから、毒性学的意義は低いと申請者は判断した

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本剤の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

5.R.1 EZ及びRSカルシウムの併用毒性試験について

本剤の開発に当たり、EZ及びRSカルシウムの2成分併用による新たな毒性試験は実施されていないことについて、機構は以下のように考える。EZとRSカルシウムを除くスタチン併用時の毒性については「ゼチーア錠」の承認申請にあたって実施された毒性試験において評価済みであり、また、EZ及びRSカルシウム各有効成分の毒性試験で共通する毒性標的臓器は認められなかったこと（「ゼチーア錠」の承認時資料及びToxicol Pathol. 2004; 32: 26-41）を踏まえると、EZとRSカルシウムを併用投与することにより、既知の所見以外新たな毒性が発現する可能性及び既知の毒性所見が増強する可能性は低いと考えられる。したがって、改めて非臨床毒性試験を実施して2成分併用による毒性発現について検討する必要はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

市販予定製剤はEZ 10/RS 2.5 mg 錠（本剤LD）及びEZ 10/RS 5 mg 錠（本剤HD）であり、含量違いBEガイドラインに則った溶出試験により、両製剤は生物学的に同等であることが示されている。

¹⁾ 製剤の規格値を基に、ヒトにRS 5 mg/日となる用量の本剤を投与した際に含まれ得るRS^{不純物*}の最大値を算出

HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（P832 試験）並びに HC 患者及び HeFH 患者を対象とした長期投与試験（P833 試験）では、RS 2.5 mg 錠（「クレストール錠 2.5 mg」）を ██████████ 製剤及び EZ 10 mg 錠（「ゼチーア錠」）が、食事の影響試験（P836 試験）では、市販予定製剤である EZ 10/RS 5 mg 錠（本剤 HD）が使用された。なお、P832 試験及び P833 試験で使用された「クレストール錠 2.5 mg」を ██████████ 製剤は、処方変更 BE ガイドラインに則った溶出試験により、「クレストール錠 2.5 mg」と生物学的に同等であることが示されている。

EZ 及び RS の血漿中濃度は LC/MS/MS により測定され、定量下限は、それぞれ 40 及び 20 pg/mL であった。

6.1.1 BE 試験①（P835 試験、CTD 5.3.1.1.1）

日本人健康成人 118 例を対象に、EZ 10/RS 5 mg 錠（本剤 HD）又は EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠を空腹時に単回経口投与したときの相対的 BA を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。

EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠併用時に対する EZ 10/RS 5 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ ではそれぞれ 1.01 [0.95, 1.07] 及び 0.99 [0.96, 1.02]、RS ではそれぞれ 0.99 [0.95, 1.03] 及び 1.00 [0.97, 1.03] であった。

6.1.2 BE 試験②（P846 試験、CTD 5.3.1.1.3）

日本人健康成人を対象に、RS 5 mg 錠投与時の RS の薬物動態に及ぼす食事の影響（パート 1：14 例）、及び食後投与下での EZ 10/RS 5 mg 錠（本剤 HD）投与時と EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠併用時の相対的 BA（パート 2：122 例）を検討する目的で、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間はパート 1 で 7 日間、パート 2 で 14 日間）。

パート 1 について、空腹時投与に対する食後投与の RS の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.33 [0.30, 0.37] 及び 0.44 [0.40, 0.49] であった。

パート 2 について、EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠併用時に対する EZ 10/RS 5 mg 錠投与時の C_{max} 及び AUC_{0-72h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ ではそれぞれ 0.99 [0.94, 1.05] 及び 0.98 [0.95, 1.01]、RS ではそれぞれ 1.01 [0.97, 1.05] 及び 1.04 [1.01, 1.07] であった。

6.1.3 食事の影響試験（P836 試験、CTD 5.3.1.1.2）

EZ 10/RS 5 mg 錠の薬物動態に対する食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人 14 例を対象に、EZ 10/RS 5 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：14 日間）。

空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、EZ ではそれぞれ 0.84 [0.73, 0.96] 及び 0.85 [0.76, 0.95]、RS ではそれぞれ 0.38 [0.31, 0.46] 及び 0.48 [0.41, 0.56] であった。

6.2 臨床薬理試験

本申請にあたり、新たな試験成績は提出されていない。なお、EZ 及び RS カルシウムを併用投与したときの薬物動態学的相互作用については、「ゼチーア錠」の承認時に評価済みであり、EZ 及び RS カル

シウムを併用投与したときの薬物動態は各薬剤を単独投与したときと大きく異なることが示されている。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 BE について

申請者は、市販予定製剤（EZ 10/RS 2.5 mg 錠及び EZ 10/RS 5 mg 錠）と各有効成分の単剤（EZ 10 mg 錠及び RS 2.5 mg 錠又は RS 5 mg 錠）併用時の BE について、以下のように説明した。EZ 10/RS 5 mg 錠と EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠併用時の BE は、BE 試験（P835 試験及び P846 試験）において示されている。EZ 10/RS 2.5 mg 錠と EZ 10 mg 錠及び RS 2.5 mg 錠併用時の BE を検討する臨床試験は実施していないものの、EZ 10/RS 2.5 mg 錠と EZ 10/RS 5 mg 錠の BE が示されていること（「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」の項参照）、並びに EZ 10/RS 5 mg 錠と EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠併用時の BE が示されていることを踏まえると、EZ 10/RS 2.5 mg 錠と EZ 10 mg 錠及び RS 2.5 mg 錠の併用は生物学的に同等であると考えられる。

機構は、提出された BE 試験の成績及び申請者の説明を踏まえると、EZ 10/RS 5 mg 錠と EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠の併用、EZ 10/RS 2.5 mg 錠と EZ 10 mg 錠及び RS 2.5 mg 錠の併用はいずれも生物学的に同等であると判断した。

6.R.2 食事の影響について

機構は、食事の影響について検討された P836 試験及び P846 試験において、EZ 10/RS 5 mg 錠投与時及び RS 5 mg 錠投与時の RS の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-last} ）は空腹時投与と比較して食後投与で低下することが示されていること、並びに第Ⅲ相試験（P832 試験及び P833 試験）では治験薬はいずれも食後に投与されていたことを踏まえ、RS カルシウム単剤を食後投与していない HC 患者が本剤（食後投与）に切り替える場合に必要な注意喚起について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。P836 試験及び P846 試験において、空腹時（治験薬投与前 10 時間から投与後 4 時間まで絶食）投与と比較して食後（食後 30 分）投与で RS の曝露量が低下することが示されているが、医療現場において、P836 試験及び P846 試験で検討された空腹時投与の条件下で RS カルシウム単剤を継続的に服用している患者は少ないと想定される。なお、「クレストール錠」の申請資料概要において、RS カルシウム 10 mg を 1 日 1 回食直後に 14 日間反復経口投与したときの RS の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は空腹時（夕食後 3 時間）投与と比較してそれぞれ 20 及び 6%低かった旨記載されており、P836 試験及び P846 試験で認められた RS の PK に対する食事の影響の程度よりも小さいが、当該差異は空腹時投与の条件が試験間で異なることに起因するものと考えられる。また、RS カルシウム単剤の用法・用量に食事に関する規定はなく、食事摂取のタイミングによらず服用が可能とされていることを踏まえると、食事による RS の曝露量の変動は臨床的に意義のあるものではないと考えられることから、RS カルシウム単剤を食後投与していない HC 患者が本剤（食後投与）へ切り替える場合に関して、特段の注意喚起は不要と考える。なお、本剤及び RS カルシウム単剤を単回経口投与したときの RS の PK に対する食事の影響の程度は、添付文書において情報提供することとする。

機構は、以下のように考える。P836 試験及び P846 試験の結果、EZ 10/RS 5 mg 錠（本剤 HD）投与時及び RS カルシウム単剤投与時のいずれにおいても、RS の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で低

下することが示されていることから、添付文書等において P836 試験及び P846 試験の結果を適切に情報提供する必要がある。一方で、医療現場において、P836 試験及び P846 試験で検討された空腹時投与の条件下で RS カルシウム単剤が継続的に服用される可能性は低い旨の申請者の説明は妥当である。また、RS の PK に及ぼす食事の影響の程度は食事摂取から RS 投与までの時間に依存することが示唆されていることを踏まえると、RS カルシウム単剤を食後投与していない HC 患者が本剤へ切り替える場合に RS の PK に対する食事の影響が臨床上問題となる可能性は低いと判断する。さらに、「クレストール錠」の製造販売後において、食事摂取のタイミングが RS の有効性及び安全性に及ぼす影響が問題視された報告はないことも考慮し、RS カルシウム単剤を食後投与していない HC 患者が本剤（食後投与）へ切り替える場合に関して、特段の注意喚起は不要と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 4 に示す 5 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 4：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	P836	I	健康成人	14 例	EZ 10/RS 5 mg を空腹時又は食後単回経口投与	PK 安全性
		P835	I	健康成人	118 例	EZ 10/RS 5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg を空腹時単回経口投与	PK 安全性
		P846	I	健康成人	パート 1：14 例 パート 2：122 例	パート 1：RS 5 mg を空腹時又は食後単回経口投与 パート 2：EZ 10/RS 5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg を食後単回経口投与	PK 安全性
		P832	III	HC 患者	EZ 10 mg 群：35 例 RS 2.5 mg 群：72 例 RS 5 mg 群：71 例 EZ 10 mg + RS 2.5 mg 群：71 例 EZ 10 mg + RS 5 mg 群：72 例	EZ 10 mg、RS 2.5 mg、RS 5 mg、EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg を 1 日 1 回食後経口投与	有効性 安全性
		P833	III	HC 患者及び HeFH 患者	EZ 10 mg + RS 2.5 mg 群：114 例 EZ 10 mg + RS 5 mg 群：21 例	EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg を 1 日 1 回食後経口投与	安全性 有効性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 食事の影響試験（P836 試験、CTD 5.3.1.1.2、実施期間 20 年 月 月）

本剤の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、日本人健康成人を対象に、EZ 10/RS 5 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：14 日間以上、目標症例数：14 例）。

登録された 14 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。中止例はなかった。

有害事象の発現割合は、空腹時投与 0%（0/14 例）、食後投与 14.3%（2/14 例、下痢・貨幣状湿疹、頭痛各 1 例）であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 BE 試験① (P835 試験、CTD 5.3.1.1.1、実施期間 20■年■月～■月)

EZ 10/RS 5 mg と EZ 10 mg 及び RS 5 mg 併用時の相対的 BA を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間：14 日間、目標症例数：118 例)。

用法・用量は、日本人健康成人を対象に、EZ 10/RS 5 mg 錠又は EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠を空腹時単回経口投与することとされた。

登録された 118 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。なお、中止例は 2 例であり、中止理由は有害事象 (1 例) 及び来院せず (1 例) であった。

有害事象の発現割合は、EZ 10/RS 5 mg 投与時 0.9% (1/117 例、インフルエンザ)、EZ 10 mg+RS 5 mg 投与時 1.7% (2/117 例、インフルエンザ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例) であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 1 例 (インフルエンザ) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.1.3 BE 試験② (P846 試験、CTD 5.3.1.1.3、実施期間 20■年■月～■月)

RS 5 mg の薬物動態に及ぼす食事の影響 (パート 1)、並びに EZ 10/RS 5 mg と EZ 10 mg 及び RS 5 mg 併用時の食後投与時の相対的 BA (パート 2) を検討する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された (休薬期間：パート 1 は 7 日間、パート 2 は 14 日間、目標症例数：パート 1 は 14 例、パート 2 は 120 例)。

用法・用量は、パート 1 では、日本人健康成人を対象に、RS 5 mg 錠を空腹時又は食後に単回経口投与することとされ、パート 2 では、日本人健康成人を対象に、EZ 10/RS 5 mg 錠又は EZ 10 mg 錠及び RS 5 mg 錠を食後単回経口投与することとされた。

パート 1 では、登録された 14 例に治験薬が投与され、全例が安全性の解析対象集団とされた。パート 2 では、登録された 122 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。なお、中止例はパート 2 の 3 例であり、中止理由は有害事象 (2 例) 及び来院せず (1 例) であった。

パート 1 では、有害事象は認められなかった。

パート 2 における有害事象の発現割合は、EZ 10/RS 5 mg 投与時 2.5% (3/120 例、節足動物刺傷、血尿、歯修復各 1 例)、EZ 10 mg+RS 5 mg 投与時 0.8% (1/120 例、鼻咽頭炎) であった。

死亡及び重篤な有害事象はいずれのパートにおいても認められなかった。中止に至った有害事象は 2 例 (鼻咽頭炎、血尿各 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験 (P832 試験、CTD 5.3.5.1.1、実施期間 2016 年 6 月～2017 年 1 月)

HC 患者を対象に、EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg を併用した際の有効性及び安全性を、EZ 10 mg、RS 2.5 mg 又は 5 mg の単独投与と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された (目標症例数：EZ 10 mg 群 34 例、他群各 68 例、計 306 例)。なお、本試験では JAS ガイドライン 2012 のリスク管理区分 (一次予防カテゴリー I、II 及び III) を因子とした層別割付が行われ、被験者は、EZ 10 mg 群、RS 2.5 mg 群、RS 5 mg 群、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群、EZ 10 mg+RS 5 mg 群に 1 : 2 : 2 : 2 : 2 で割り付けられた。

最大 6 週間のスクリーニング期後、2 週間の単盲検観察期にプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与し、その後、12 週間の二重盲検治療期に EZ 10 mg、RS 2.5、5 mg、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg+RS

5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与することとされた。スクリーニング期開始時から二重盲検治療期終了時まで治験薬以外の脂質異常症治療薬の併用は禁止とされた。

主な選択基準は、以下の LDL-C (Friedewald 式) の基準を満たす、同意取得時に 20 歳以上 80 歳以下の HC 患者とされた。

- 一次予防カテゴリー I²⁾ : LDL-C が 160 mg/dL 以上 220 mg/dL 未満
- 一次予防カテゴリー II²⁾ : LDL-C が 140 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満
- 一次予防カテゴリー III²⁾ : LDL-C が 120 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満

無作為化された 321 例 (EZ 10 mg 群 35 例、RS 2.5 mg 群 72 例、RS 5 mg 群 71 例、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群 71 例、EZ 10 mg+RS 5 mg 群 72 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の解析対象集団とされた。二重盲検治療期における中止例は 7 例 (0 例、1 例、0 例、4 例、2 例) であり、主な中止理由は有害事象 (0 例、0 例、0 例、2 例、2 例) であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検治療期 12 週時における LDL-C³⁾ のベースライン (二重盲検治療期開始時、以下同様) からの変化率は表 5 のとおりであり、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群と EZ 10 mg 群、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群と RS 2.5 mg 群、EZ 10 mg+RS 5 mg 群と EZ 10 mg 群、EZ 10 mg+RS 5 mg 群と RS 5 mg 群の比較において、いずれも有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$ 、投与群とリスク管理区分 (一次予防カテゴリー I、II 及び III) を因子、ベースラインの LDL-C を共変量としたロバスト回帰分析⁴⁾、欠測値は多重代入法により補完、Hochberg 法により検定の多重性を調整⁵⁾)。

表 5 : 二重盲検治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率 (FAS)

	EZ 10 mg 群	RS 2.5 mg 群	RS 5 mg 群	EZ 10 mg + RS 2.5 mg 群	EZ 10 mg + RS 5 mg 群
ベースライン値 (mg/dL)					
例数	35 例	72 例	71 例	71 例	72 例
平均値±標準偏差	162.6±23.3	164.5±22.4	163.3±23.0	160.6±22.7	166.6±22.3
二重盲検治療期 12 週時の値 (mg/dL)					
例数	35 例	72 例	71 例	71 例	72 例
平均値±標準偏差	134.7±21.2	101.5±22.6	88.2±19.2	76.9±21.1	69.7±25.9
ベースラインからの変化量 (mg/dL)					
例数	35 例	70 例	70 例	66 例	67 例
平均値±標準偏差	-27.9±24.9	-62.5±25.3	-74.7±26.2	-83.7±29.9	-97.1±27.9
ベースラインからの変化率 (%)					
例数	35 例	72 例	71 例	71 例	72 例
平均値±標準偏差	-16.1±14.7	-37.6±14.1	-45.1±13.1	-51.4±14.8	-58.2±14.2
M 推定量 ^a ±標準誤差 ^b	-18.7±1.6	-39.8±1.2	-47.2±1.1	-54.6±1.2	-60.5±1.2
EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群との差 ^b					
M 推定量	-35.9	-14.8	-	-	-
[95%CI]	[-39.9, -32.0]	[-18.0, -11.6]	-	-	-
p 値	<0.001	<0.001	-	-	-
EZ 10 mg+RS 5 mg 群との差 ^b					
M 推定量	-41.8	-	-13.3	-	-
[95%CI]	[-45.8, -37.9]	-	[-16.6, -10.1]	-	-
p 値	<0.001	-	<0.001	-	-

2) JAS ガイドライン 2012 に基づくリスク管理区分

3) TG 400 mg/dL 以下の場合は Friedewald 式、TG 400 mg/dL 超の場合は直接法により算出

4) cLDA (constrained longitudinal data analysis) モデルによる残差の正規性が有意であったことから ($p < 0.001$ 、Shapiro-Wilk 検定)、治験実施計画書の事前規定に従い、ロバスト回帰分析により主解析を行った。

5) EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群と各単剤群の比較、EZ 10 mg+RS 5 mg 群と各単剤群の比較を仮説族とし、2つの仮説族について Hochberg の方法により検定の多重性を調整。なお、各仮説族では 2つの比較の両方で有意差を示す必要がある。

a : Ann Stat 1973; 1: 799-821

b : 投与群とリスク管理区分（一次予防カテゴリー I、II 及び III）を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量としたロバスト回帰分析

安全性について、主な有害事象の発現割合及び主な事象は表 6 のとおりであった。

表 6 : 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	EZ 10 mg 群 (35 例)	RS 2.5 mg 群 (72 例)	RS 5 mg 群 (71 例)	EZ 10 mg+ RS 2.5 mg 群 (71 例)	EZ 10 mg+ RS 5 mg 群 (72 例)
有害事象	31.4 (11)	34.7 (25)	42.3 (30)	40.8 (29)	37.5 (27)
鼻咽頭炎	17.1 (6)	11.1 (8)	15.5 (11)	8.5 (6)	9.7 (7)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は RS 5 mg 群 1 例（細菌性前立腺炎）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群 2 例（ALT 増加・ γ -GTP 増加、発疹各 1 例）、EZ 10 mg+RS 5 mg 群 1 例（背部痛）に認められた。

7.2.2 HC 患者を対象とした長期投与試験（P833 試験、CTD 5.3.5.2.1、実施期間 2016 年 5 月～2017 年 12 月）

EZ 10 mg、RS 2.5 又は 5 mg 単独投与で効果不十分な HC 患者を対象に EZ 10 mg+RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg+RS 5 mg を長期間投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 19 施設で実施された（目標症例数 134 例）。

4 週間のスクリーニング期に、スクリーニング期開始 4 週間以上前より投与されていた EZ 10 mg、RS 2.5 又は 5 mg の単独投与を継続し、その後、52 週間の治療期ではスクリーニング期に EZ 10 mg 又は RS 2.5 mg が投与されていた患者には EZ 10 mg+RS 2.5 mg、RS 5 mg が投与されていた患者には EZ 10 mg+RS 5 mg を 1 日 1 回食後に経口投与することとされた。原則として治験薬の用量は 52 週間変更しないこととされたが、治療期 12 週以降において、LDL-C が脂質管理目標値に達しておらず、安全性上問題がないと治験担当医師が判断した場合には、次の規定来院時（治療期 20、24、32 又は 40 週時）より EZ 10 mg+RS 2.5 mg から EZ 10 mg+RS 5 mg への増量が可能とされた。スクリーニング期から試験終了までは、原則として治験薬以外の脂質異常症治療薬の併用は禁止とされたが、EZ 10 mg+RS 5 mg を 12 週間以上投与しても LDL-C が脂質管理目標値に達しなかった場合には、次の規定来院時に治験担当医師の判断で他の脂質異常症治療薬（RS 以外のスタチンを除く）の追加が可能とされた。

主な選択基準は、スクリーニング期開始時点で EZ 10 mg、RS 2.5 又は 5 mg 単剤による治療を用法・用量を変更せずに 4 週間以上受けており、以下の LDL-C（Friedewald 式）の基準を満たす、同意取得時に 20 歳以上 80 歳以下の HC 患者とされた。

- 一次予防カテゴリー I²⁾ : LDL-C が 160 mg/dL 以上
- 一次予防カテゴリー II²⁾ : LDL-C が 140 mg/dL 以上
- 一次予防カテゴリー III²⁾ : LDL-C が 120 mg/dL 以上

- 冠動脈疾患の既往がある二次予防²⁾ 又は HeFH⁶⁾ : LDL-C が 100 mg/dL 以上

いずれかの群に割り付けられた 135 例 (EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群 114 例、EZ 10 mg+RS 5 mg 群 21 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の解析対象集団とされた。治療期における中止例は 7 例 (5 例、2 例) であり、主な中止理由は治験実施計画書からの重要な逸脱 (2 例、1 例) であった。

有効性について、LDL-C³⁾ のベースライン (治療期 0 週時、以下同様) からの変化率の推移は、表 7 のとおりであった。

表 7 : LDL-C のベースラインからの変化率の推移 (FAS)

		EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群	EZ 10 mg+RS 5 mg 群
ベースライン値 (mg/dL)		142.5±33.5 (114)	146.6±43.0 (21)
変化率 (%)	12 週時	-35.7±15.0 (111)	-25.1±9.3 (20)
	24 週時	-33.5±17.2 (111)	-25.3±12.5 (19)
	32 週時	-34.2±16.7 (111)	-26.4±10.9 (18)
	40 週時	-33.9±15.0 (111)	-28.8±14.6 (17)
	52 週時	-33.8±15.9 (108)	-23.9±10.2 (17)

平均値±標準偏差 (例数)

安全性について、有害事象の発現割合及び主な事象の発現状況は、表 8 のとおりであった。

表 8 : 有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群 (114 例)	EZ 10 mg+RS 5 mg 群 (21 例)
有害事象	72.8 (83)	76.2 (16)
上咽頭炎	36.0 (41)	38.1 (8)
背部痛	7.9 (9)	4.8 (1)
胃腸炎	7.0 (8)	4.8 (1)
インフルエンザ	4.4 (5)	4.8 (1)
歯肉炎	3.5 (4)	4.8 (1)
血中 CK 増加	4.4 (5)	0 (0)
肝機能検査異常	2.6 (3)	9.5 (2)
2 型糖尿病	2.6 (3)	9.5 (2)
頭痛	4.4 (5)	0 (0)
挫傷	1.8 (2)	9.5 (2)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群 2 例 (腸管腺癌、不安障害各 1 例)、EZ 10 mg+RS 5 mg 群 1 例 (椎間板突出) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、EZ 10 mg+RS 2.5 mg 群 1 例 (血中 CK 増加) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

6) 遺伝子検査による診断がなされていた患者又は JAS ガイドライン 2012 に基づき次のいずれか 2 項目以上が該当した患者 : ①未治療時の LDL-C が 180 mg/dL 以上、②腱黄色腫 (手背、肘、膝等の腱黄色腫又はアキレス腱肥厚) 又は皮膚結節性黄色腫、③FH 又は早発性冠動脈疾患の家族歴 (2 親等以内の血族)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。EZ と RS カルシウムの併用は、EZ による小腸でのコレステロール取込み抑制、及び RS による肝臓でのコレステロール合成の抑制の異なる2つの作用によって、血中の LDL-C を低下させる。EZ と RS カルシウムの併用投与が RS カルシウム単独投与よりもさらに LDL-C を低下させることは、P832 試験及びその他の臨床試験（Am J Cardiol 2011; 108: 523-30、Cardiovasc Ther. 2016; 34: 371-82 等）でも示されている。

第Ⅲ相試験開始時の20■年時点において本邦で使用されていた JAS ガイドライン 2012 では、本邦における高 LDL-C 血症に対する薬物治療は、スタチンが第一選択薬として推奨され、スタチンで効果不十分な場合に、EZ を追加することが推奨されており、当該方針は JAS ガイドライン 2017 でも同様である。さらに、JAS ガイドライン 2017 では、EZ はスタチンとの併用での動脈硬化抑制効果が証明されている薬剤の一つとされており、EZ のスタチンへの併用療法は、ACS 患者における動脈硬化性疾患の発症を予防する（エビデンスレベル：1+⁷⁾、推奨レベル：B⁸⁾）と明記されている。欧州の 2016 ESC/EAS ガイドライン（Atherosclerosis 2016; 253: 281-344）、米国の 2013 ACC/AHA ガイドライン（Am Coll Cardiol 2014; 63: 2889-934）及び 2016 ACC Expert consensus decision（J Am Coll Cardiol 2016; 68: 92-125）においても、動脈硬化性疾患に対する薬物治療としては、最初にスタチンを使用することを考慮し、スタチンで効果不十分な場合に EZ を追加することが推奨されている。これらのことから、EZ と RS カルシウムの併用投与により LDL-C をより低下させることで、心血管イベントの発現率に好影響を与えると予想される。

なお、■データベースを用いて、EZ と RS カルシウムの併用に関する実態を調査したところ（調査期間：20■年■～■月）、脂質異常症治療薬使用患者（推定患者数■例）のうち、EZ 使用例で2剤以上の脂質異常症治療薬を併用している患者（推定患者数■例）の30.7%がEZ と RS カルシウムを併用していた。また、同データベースを用いた20■年の調査（調査期間：20■年■～■月）では、EZ とスタチンを投与している HC 患者及び FH 患者のうち、それぞれ44.5%及び54.5%がEZ と RS カルシウムを併用していた。

以上のとおり、国内外の動脈硬化症疾患の治療ガイドライン、各有効成分の作用機序及び予後改善のエビデンスから、EZ と RS カルシウムを配合剤とすることは科学的に妥当であり、本邦における使用実態からも、EZ と RS カルシウムを配合剤とすることは一定の意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。EZ とスタチンの併用は、国内外のガイドラインにおいて推奨される併用療法の選択肢の一つであり、十分な脂質管理を行うために作用機序の異なるこれらの薬剤を併用するという考え方は合理的である。EZ と RS カルシウムは既に本邦の医療現場で併用されており、提出された本剤の臨床試験成績も踏まえると、これら2成分の同時投与での効果に臨床的意義があると判断できることから、配合剤とすることの科学的合理性が示されている。したがって、EZ と RS カルシウムの併用療法の選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はあると判断する。

⁷⁾ 質の高いランダム化比較試験及びそれらのメタ解析／システムティック・レビュー

⁸⁾ 弱い推奨

7.R.2 用法・用量について

7.R.2.1 配合用量の選択について

申請者は、配合用量の妥当性について、以下のように説明した。本邦ではEZが1日1回10mgの用量で承認されていることから、EZの用量は10mgとした。RSカルシウムについて、本邦では、通常の開始用量及び最大用量はそれぞれ1日1回RSとして2.5及び10mgであり、RS10mgを投与してもLDL-Cの低下が十分でない、FH等の重症患者には20mgまで増量可能である。RSの承認用法・用量に加え、以下のRSの使用実態に関する情報等に基づき、本剤に配合するRSの用量は2.5及び5mgとした。

- ・EZの製造販売後調査（長期特定使用成績調査）におけるRSとの併用例168例のうち、RSの1日平均投与量は、2.5mgが57.7%、5mgが30.4%、10mgが6.0%、20mgが2.4%であった。

- ・P832及びP833試験計画時に、XXXXXXXXXXデータベース（調査期間：20XXXX年XX～XX月）を用いてEZとRSカルシウムの併用に関する実態を調査したところ、EZとRSカルシウム併用例におけるRSの1日用量の内訳は、2.5mgが54.5%、5mgが35.3%であり、当該2用量で約90%を占めていた。

有効性について、P832試験では、HC患者におけるLDL-C変化率について、EZ及びRSカルシウムの併用投与（EZ10mg+RS2.5mg及びEZ10mg+RS5mg）と対応する用量の各単剤投与の間にも有意差が示され、EZ10mg+RS5mg群ではEZ10mg+RS2.5mg群と比較して、さらなるLDL-Cの低下が認められた。また、長期投与試験（P833試験）では、EZ及びRSカルシウムの併用投与によるLDL-C低下作用は減弱することなく持続しており、HeFH患者でもLDL-C低下作用が確認された。

安全性について、P832試験で認められたEZ及びRSカルシウム併用投与時（EZ10mg+RS2.5mg及びEZ10mg+RS5mg）の有害事象発現割合は、各有効成分単剤投与時と大きく異なることはなく、個別の有害事象も各有効成分で既知の事象であった（「7.R.4 安全性について」の項参照）。また、P833試験では、EZ及びRSカルシウム（EZ10mg+RS2.5mg及びEZ10mg+RS5mg）の長期投与により有害事象発現割合が上昇することはなかった。

以上より、本剤の配合用量として、EZ10mg及びRS2.5mgとEZ10mg及びRS5mgの組合せを選択したことは適切と考える。

機構は、以下のように考える。既存の臨床試験成績や本邦における使用実態を踏まえて、EZ10mgとRS2.5mg及びEZ10mgとRS5mgを検討用量としたことに一定の妥当性はある。P832試験において、EZとRSカルシウムの併用投与時（EZ10mg+RS2.5mg及びEZ10mg+RS5mg）のLDL-C低下効果は対応する用量の各単剤を有意に上回ることが示されており、EZ10/RS5mg錠（本剤HD）のLDL-C低下効果はEZ10/RS2.5mg錠（本剤LD）を上回ることが示されている。また、本剤の長期投与時に有効性が減弱するような傾向は認められておらず、得られた有効性を考慮すると安全性は許容可能と判断できる成績が得られている。以上の臨床試験成績に加え、EZ10mgとRS2.5mg及びEZ10mgとRS5mgの用量の組合せは、医療現場で両薬剤を併用する場合の使用頻度が高い用量の組合せであることも踏まえると、これらの用量を選択して配合剤とすることは妥当である。

7.R.2.2 本剤の対象患者と用法・用量について

申請者は、本剤の主な使用法として、各単剤の併用療法からの切替え又は各単剤で効果不十分例からの切替えを想定し、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、以下の注意喚起を行うと説明した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（申請時、前治療に関連する記載の抜粋）

- ・原則として、エゼチミブ 10 mg 及びロスバスタチンとして 2.5 mg を併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD（エゼチミブ/ロスバスタチンとして 10 mg/2.5 mg）の適用を検討すること。
- ・原則として、エゼチミブ 10 mg 及びロスバスタチンとして 5 mg を併用している場合、あるいはロスバスタチンとして 5 mg 又はエゼチミブ/ロスバスタチンとして 10 mg/2.5 mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD（エゼチミブ/ロスバスタチンとして 10 mg/5 mg）の適用を検討すること。

機構は、本剤の対象患者及び「用法・用量に関連する使用上の注意」について、以下のように考える。まず、本剤は EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg の配合剤であり、配合する 2 成分を本剤の配合用量で併用し、LDL-C 値が安定している患者での切替えに用いることは妥当である。また、RS 2.5 mg 又は 5 mg で効果不十分な患者について、RS を増量する選択肢もあるが、EZ 10 mg の追加によっても更なる LDL-C 低下が得られることを示す臨床試験成績が得られていること等から、患者の状態に応じて本剤への切替えを選択することは可能と判断できる。さらに、P832 及び P833 試験の成績（「7.2.1 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験」及び「7.2.2 HC 患者を対象とした長期投与試験」の項参照）から、EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg の併用投与（EZ 10 mg+RS 2.5 mg）又は本剤 LD で効果不十分な場合に本剤 HD への切替えを選択することは可能と判断できる。一方で、動脈硬化性疾患予防におけるスタチンの重要性が確立し、JAS ガイドライン 2017 においても、HC 患者に対する薬物療法はスタチンが第一選択薬として推奨されていることを考慮すると、EZ を単独投与されている患者には、スタチンへの忍容性が低い等、RS カルシウムの追加投与が適切ではない患者が少なからず含まれることが想定されることから、EZ 10 mg 単独投与で効果不十分な患者一般に対して、本剤への切替えを推奨することは適切ではないと判断した。以上を踏まえて、「用法・用量に関連する使用上の注意」を適切に修正するよう求めた。

申請者は、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、EZ 単剤から本剤への切替えを可能とする旨の記載は削除することとし、機構はこれを了承した。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。P832 試験では、FH 患者は組み入れられなかったが、HC 患者に対して、EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg 又は 5 mg の併用投与は、いずれも対応する各単剤投与を有意に上回る LDL-C 低下効果を示し、安全性についても併用投与により新たなリスクは認められなかった。

P833 試験では、組み入れられた HeFH 患者 36 例（26.7%）のうち、他の脂質異常症治療薬が追加された 5 例を除く 31 例について、LDL-C は、ベースライン時で 140.6 ± 41.4 mg/dL（平均値±標準偏差、以下同様）、52 週時で 100.7 ± 24.6 mg/dL であり、変化率は $-26.1 \pm 15.1\%$ 、変化量は -39.9 ± 30.8 mg/dL であったことから、HeFH 患者においても本剤の LDL-C 低下作用が示されたと考える。また、HeFH 患者においても EZ と RS カルシウムの併用投与の忍容性は良好であった。

HoFH について、本剤の用量（EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg 又は EZ 10 mg 及び RS 5 mg）を投与する臨床試験は実施していないが、EZ 及び RS カルシウムの各製剤は HoFH 患者への投与が認められていること、HoFH 治療薬として承認されているロミタピドの第Ⅲ相試験において、EZ 及び RS カルシウムを併用していた日本人症例が 3 例報告されている（J Atheroscler Thromb, 2017; 24: 402-11）ことから、本剤を HoFH の治療の選択肢の一つとして提供することには意義があると考えられる。

以上より、本剤の効能・効果は、EZ 及び RS カルシウムの各製剤の効能・効果と同様に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とした。

機構は、以下のように考える。P832 試験において、非 FH の HC 患者に EZ 10 mg 及び RS 2.5 又は 5 mg を併用投与したときの有効性及び安全性は示されており、当該患者を本剤の投与対象とすることは妥当と判断する。また、FH についても、EZ 及び RS カルシウムの各製剤で既に投与対象とされていること、P833 試験の HeFH 患者での成績から、EZ 10 mg 及び RS 2.5 又は 5 mg を併用投与したときの有効性が示唆され、安全性は許容可能であったこと等から、本剤の投与対象となり得ると判断する。以上より、本剤の効能・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」とすることは妥当と判断する。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 各有効成分から予想される有害事象について

申請者は、各有効成分から予想される有害事象について、以下のように説明した。EZ 及び RS カルシウムの特徴的な副作用を考慮し、筋肉、肝臓、過敏症、間質性肺疾患、血小板数減少、末梢性ニューロパチー及び多形紅斑に関連する有害事象の発現状況について検討した。臨床試験 (P832 及び P833 試験) における筋肉関連事象⁹⁾、肝臓関連事象¹⁰⁾、過敏症関連事象¹¹⁾ 及び末梢性ニューロパチー関連事象¹²⁾ の発現状況は表 9 のとおりであり、間質性肺疾患関連事象¹³⁾、血小板数減少関連事象¹⁴⁾ 及び多形紅斑関連事象¹⁵⁾ は認められなかった。

⁹⁾ MedDRA SMQ 「横紋筋融解症／ミオパチー」及び PT 「免疫介在性副作用」に該当する事象

¹⁰⁾ MedDRA SMQ 「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害」、「非感染性肝炎」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害」に該当する事象

¹¹⁾ MedDRA SMQ 「過敏症」に該当する事象

¹²⁾ MedDRA SMQ 「末梢性ニューロパチー」に該当する事象

¹³⁾ MedDRA SMQ 「間質性肺疾患」に該当する事象

¹⁴⁾ MedDRA SMQ 「造血障害による血小板減少症」に該当する事象

¹⁵⁾ MedDRA SMQ (狭域) 「重症皮膚副作用」に該当する事象

表9：各有効成分で予想される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	P832 試験				P833 試験		
	EZ 10 mg 群 (35例)	RS 2.5 mg 群 (72例)	RS 5 mg 群 (71例)	EZ 10 mg + RS 2.5 mg 群 (71例)	EZ 10 mg + RS 5 mg 群 (72例)	EZ 10 mg + RS 2.5 mg 群 (114例)	EZ 10 mg + RS 5mg 群 (21例)
筋肉関連事象							
血清CK上昇	2.9 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.4 (5)	0.0 (0)
筋骨格痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.8 (2)	1.8 (2)	4.8 (1)
筋肉痛	0.0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.9 (1)	0.0 (0)
腎機能障害	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
肝臓関連事象							
脂肪肝	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
ALT増加	0.0 (0)	2.8 (2)	1.4 (1)	4.2 (3)	4.2 (3)	1.8 (2)	0.0 (0)
AST増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	2.8 (2)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
γ-GTP増加	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.8 (2)	4.8 (1)
肝機能検査異常	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	2.6 (3)	9.5 (2)
肝障害	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
肝機能検査値上昇	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (2)	0.0 (0)
過敏症関連事象							
口内炎	0.0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
喘息	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
皮膚炎	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
接触皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.9 (1)	4.8 (1)
湿疹	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	4.8 (1)
紅斑	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
そう痒症	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
発疹	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	0.0 (0)	1.8 (2)	0.0 (0)
蕁麻疹	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.8 (1)
アレルギー性結膜炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
化学物質アレルギー	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	4.8 (1)
季節性アレルギー	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
結膜炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.8 (2)	0.0 (0)
アレルギー性皮膚炎	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)
末梢性ニューロパチー関連事象							
感覚鈍麻	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.4 (1)	1.4 (1)	1.8 (2)	0.0 (0)
神経痛	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.9 (1)	0.0 (0)

% (例数)

筋肉関連事象及び過敏症関連事象について、EZ 及び RS カルシウムの併用投与により、各有効成分単独投与と比較して発現割合及び重症度が上昇又は悪化する傾向は認められず、長期併用により発現割合及び重症度が大きく上昇又は悪化する傾向も認められなかった。

肝臓関連事象について、EZ 及び RS カルシウムの併用投与により、各有効成分単独投与と比較して発現割合はわずかに上昇する傾向を示したが、重症度はいずれも軽度であった。また、長期併用により発現割合及び重症度が大きく上昇又は悪化する傾向は認められなかった。

末梢性ニューロパチー関連事象について、EZ 及び RS カルシウムの併用投与時にのみ認められたが、発現割合は低く、その程度も軽度であった。また、長期併用により発現割合は上昇せず、認められた事象の重症度も軽度であった。

以上より、各有効成分から予想される有害事象について、EZ 及び RS カルシウムを併用することによる新たな安全性上の懸念は認められていないと考えられ、本剤の添付文書では各有効成分の単剤における注意喚起を網羅することとした。

機構は、以下のように考える。本剤投与時に注意すべき有害事象について、提出された臨床試験成績及び「ゼチーア錠」の特定使用成績調査結果から、本剤投与時のリスクはEZ及びRSカルシウムの各単剤投与時に認められるリスクと同様であり、両成分の配合により各単剤投与時と異なる懸念を生じるものではないと判断する。したがって、現時点では、本剤の添付文書における注意喚起は、各有効成分の単剤と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.4.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者における本剤の安全性について、以下のように説明した。P832及びP833試験における腎機能別の有害事象の発現割合は、表10のとおりであった。

表10：腎機能別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	P832 試験					P833 試験	
	EZ 10mg 群 (35例)	RS 2.5 mg 群 (72例)	RS 5 mg 群 (71例)	EZ 10 mg + RS 2.5 mg群 (71例)	EZ 10 mg + RS 5 mg群 (72例)	EZ 10 mg + RS 2.5 mg群 (114例)	EZ 10 mg + RS 5 mg群 (21例)
30.0～59.9	60.0 (3/5)	0.0 (0/2)	60.0 (3/5)	33.3 (1/3)	20.0 (1/5)	68.8 (11/16)	33.3 (1/3)
60.0～89.9	30.4 (7/23)	34.5 (20/58)	43.9 (25/57)	46.2 (24/52)	37.7 (23/61)	73.8 (48/65)	83.3 (10/12)
90.0以上	14.3 (1/7)	41.7 (5/12)	22.2 (2/9)	25.0 (4/16)	50.0 (3/6)	72.7 (24/33)	83.3 (5/6)

%（例数）

いずれの試験でもeGFRが30.0～59.9 mL/min/1.73 m²の被験者数は少なかったため厳密な比較はできないが、EZ及びRSカルシウムを併用投与した被験者の腎機能別の有害事象の発現割合は、EZ又はRSカルシウムを単独で投与した被験者と同程度であった。P832及びP833試験で除外されたeGFRが30.0 mL/min/1.73 m²未満の患者に対してEZ及びRSカルシウムを併用投与した臨床試験成績は得られていないが、9,000例を超える進行又は末期慢性腎疾患患者（eGFR中央値：26.6 mL/min/1.73 m²）を対象にEZ 10 mgとシンバスタチン 20 mgを併用した海外臨床試験（SHARP試験）において、EZとスタチンの併用による安全性上の大きな問題は認められなかった（Lancet 2011; 377: 2181-92）。また、EZ及びRSカルシウム併用時に臨床的に意味のある薬物動態学的な相互作用は認められなかった（「ゼチーア錠」の承認時資料）こと等を踏まえ、現時点では、腎機能障害患者に対して本剤特有の注意喚起は必要ないと判断し、各有効成分の単剤と同様の注意喚起を行なうこととした。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績及び「ゼチーア錠」の特定使用成績調査結果から、腎機能障害患者において各有効成分の単剤投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇する可能性、及び腎機能の程度によって本剤によるリスクが大きく異なる可能性は低いと判断できる。現時点で、本剤の腎機能障害患者に対する注意喚起は、各有効成分の単剤と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.4.3 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者における本剤の安全性について、以下のように説明した。P832及びP833試験では、スクリーニング時のALT及びASTが中央検査機関の基準値上限の2倍以下の患者を組み入

れ、EZ や RS カルシウムの単剤の添付文書で禁忌とされているような状態（急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌又は黄疸）の患者を除外した。P832 及び P833 試験について、治験薬投与開始時点の ALT、AST 及び γ -GTP が肝機能障害の重症度分類の Grade 1 以上に該当する被験者（AST 又は ALT が基準値上限の 1.25 倍以上かつ γ -GTP が基準値上限の 1.5 倍以上、又は、AST 又は ALT が基準値上限の 2.5 倍以上）を「肝機能障害を有する患者」として評価したところ、P832 試験の EZ 及び RS カルシウム併用群に該当する被験者は含まれなかった。P833 試験では、EZ 10 mg + RS 2.5 mg 群の 4 例が該当し、そのうち 3 例で有害事象（肝障害及び胃炎、上咽頭炎、胃炎）が認められたが、いずれも軽度で治験薬との関連は否定された。また、「ゼチーア錠」の特定使用成績調査（12 週）において、EZ 10 mg と RS 2.5 又は 5 mg、並びにその他の RS の用量と EZ 10 mg の併用例では、肝機能障害を有しない患者（948 例）と比較して肝機能障害を有する患者（208 例）で有害事象の発現割合は高い傾向が認められたが、この傾向は EZ 10 mg 単独投与例でも同様に認められた。また、肝機能障害を有する患者において、EZ と RS の併用例で発現した事象は EZ 単独投与例と比較して大きな違いは認められなかった。以上より、肝機能障害を有する患者に対して本剤投与特有の注意喚起は必要ないと判断し、各有効成分の単剤と同様の注意喚起を行なうこととした。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績及び「ゼチーア錠」の特定使用成績調査結果から、肝機能障害患者において、各有効成分の単剤投与時と比較して本剤投与時に明らかなリスクの上昇傾向は認められていないことを踏まえると、現時点で、本剤の肝機能障害患者に対する注意喚起は、各有効成分の単剤と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

現在、検討中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の HC 及び FH に対する有効性は、各単剤を上回り、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、EZ 10 mg 及び RS 2.5 mg、並びに EZ 10 mg 及び RS 5 mg の配合に科学的合理性が認められると考える。したがって、本剤は、HC 及び FH の治療薬の選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤の臨床的位置付け、添付文書における注意喚起の内容及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 31 年 2 月 8 日

申請品目

[販 売 名] ロソーゼット配合錠 LD、同配合錠 HD
[一 般 名] エゼチミブ/ロスバスタチンカルシウム
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 5 月 22 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 本剤の配合意義について」、「7.R.2 用法・用量について」、「7.R.3 効能・効果について」及び「7.R.4 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項において検討中であった医薬品安全性監視活動について、以下の点、及び専門協議における専門委員からの意見も踏まえ、まずは、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナルを検出することが適切と判断した。

- ・本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の有効成分である EZ 及び RS カルシウム各単剤の承認効能・効果及び用法・用量の範囲内であること
- ・本剤の有効成分である EZ 及び RS カルシウムの併用は、国内外のガイドラインで推奨される併用療法の選択肢の一つとして広く使用されており、既に国内での使用経験が豊富にあると判断できること
- ・EZ 及び RS カルシウム各単剤の承認後に実施された使用成績調査において、EZ と RS カルシウムの併用例に関する情報も収集されており、当該情報も含む各単剤の再審査において特段の問題は認められていないこと
- ・P832 及び P833 試験において、EZ 及び RS カルシウム併用投与時のリスクは各有効成分単独投与時に認められたリスクと同様と判断でき、両成分の併用投与による新たな懸念は示されなかったこと

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、表 12 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 横紋筋融解症／ミオパチー ・ 肝炎、肝機能異常、黄疸 ・ 過敏症 ・ 間質性肺疾患 ・ 免疫介在性壊死性ミオパチー ・ 血小板減少 ・ 末梢性ニューロパチー ・ 多形紅斑 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	・ 医療従事者向け資材の作成、提供

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[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1日1回1錠（エゼチミブ/ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg 又は10 mg/5 mg）を食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
TG	Triglyceride	トリグリセライド
TLC	Thin-layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
含量違い BE ガイドライ ン	—	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 64 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
処方変更 BE ガイドライ ン	—	「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）
スタチン	—	HMG-CoA 還元酵素阻害薬
本剤	—	ロスゼット配合錠