

平成11年12月24日

## 審査報告書

[審査品目] : 販売名 リピトール、リピトール錠5mg、同10mg  
一般名 アトルバスタチンカルシウム水和物  
[申請年月日] : 平成10年8月24日 (原体: 輸入承認申請、製剤: 製造承認申請)  
[申請者] : 原体: ワーナー・ランバート株式会社、製剤: 山之内製薬株式会社  
[審査担当部] : 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第二部  
[調査会] : 新医薬品第二調査会

### [審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

### [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]

#### ○高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日20mgまで増量できる。

#### ○家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、重症の場合は1日40mgまで増量できる。

平成11年5月18日

## 審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 品目の概要

〔販売名〕：リピトール、リピトール錠5mg、同10mg

〔一般名〕：アトルバスタチンカルシウム水和物

〔申請年月日〕：平成10年8月24日（原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）

〔申請者〕：原体：ワーナー・ランバート株式会社、製剤：山之内製薬株式会社

〔剤型・含量〕：1錠中、アトルバスタチン5mg、10mgを含有するフィルムコート錠

〔効能・効果〕：高脂血症、家族性高コレステロール血症

〔用法・用量〕：○高脂血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

年齢、症状により適宜増減するが、さらなる効果が必要な場合には1日20mgまで増量できる。

○家族性高コレステロール血症

通常、成人にはアトルバスタチンとして10mgを1日1回経口投与する。

年齢、症状により適宜増減するが、さらなる効果が必要な場合には1日40mg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等に関する資料

本薬は、1986年米国ワーナー・ランバート社により合成されたHMG-CoA還元酵素阻害作用を有する抗高脂血症薬であり、1999年3月現在、英国、ドイツ、米国など68カ国で承認されているものである。

米国ワーナー・ランバート社による非臨床及び臨床試験に加え、本邦での非臨床試験が追加され、1992年11月より臨床試験が開始された。その後、1993年11月にワーナー・ランバート株式会社と山之内製薬株式会社により共同開発契約が締結され、以降の非臨床試験及び臨床試験は共同で実施されており、今回、ワーナー・ランバート株式会社から原体の輸入承認申請、山之内製薬株式会社から製剤の製造承認申請が出されたものである。

なお、1994年12月に原薬の製造法が改良され、従来のアモルファス原薬に比し、より安定で純度が高いクリスタリン原薬に変更された。このため、本邦での後期第Ⅱ相試験以降はクリスタリン原薬から調製された製剤が使用されている。

#### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬の規格及び試験方法に関しては、確認試験における旋光度の示性値としての設定、純度試験における重金属の規格値の見直しについて検討を求めるとともに、類縁物質の安全性

についてより詳細な考察を求めた。また、アモルファス原薬からクリスタリン原薬への変更に伴う安定性及び溶出速度の差異について説明を求めた。さらに、分析バリデーションに関する資料に基づいて資料概要を整備させた。これらに対してはそれぞれ妥当な回答があり、その他の部分を含め規格及び試験方法は適切に設定されたと判断した。

#### ハ. 安定性に関する資料

原薬は、温度に対してはわずかな分解物の生成、光照射に対してはわずかな分解物の生成と着色を認めしたが、長期保存試験（24ヶ月）及び加速試験において保存による変化は認められず、少なくとも室温で2年間安定であると推定された。

製剤は、温湿度開放条件で変化が認められたが、包装形態をプラスチックボトル・乾燥剤入り・密栓及びPTP・メタル包装としたものについては、長期保存試験及び加速試験においてもほとんど変化は認められなかった。また、光に対しては144万ルクス・時照射においてほとんど変化は認められなかった。従って、少なくとも室温で1年間安定であると推定された。

なお、原薬、製剤ともに長期保存試験は現在継続中である。

#### 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する資料

急性毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。

ラットへの単回経口投与によるLD50値は5000mg/kg以上であり、イヌへの2週間漸増経口投与による概略の致死量は400mg/kg以上であった。

亜急性毒性試験及び慢性毒性試験はラット及びイヌを用いて、経口投与にて実施された。主な毒性所見は、血清トランスアミナーゼの上昇、骨格筋の変性・壊死であった。またラットでは肝重量の増加、前胃粘膜の角化亢進が、イヌでは体重増加抑制及び肝臓の胆汁鬱滞が認められたが、肝臓の組織所見を除き、休薬により回復性が認められた。亜急性毒性試験における無毒性量はラットでは雄で5mg/kg/日、雌で20mg/kg/日であり、イヌでは10mg/kg/日であった。慢性毒性試験における無毒性量はラットでは5mg/kg/日、イヌでは10mg/kg/日であった。

審査センターではラットでの無毒性量が比較的低いことから安全性について説明を求めたが、実質的な無毒性量は70mg/kg/日であり、ヒトでの臨床投与量（0.2～0.8mg/kg）に対して投与量ベースで約88倍高いとの回答であった。また肝臓に対する影響について説明を求めたところ、ラットやイヌにおける肝障害は質的に重篤ではなく、通常の用法・用量の範囲ではヒトに重篤な肝障害をもたらす可能性は低いとの回答であった。これらの回答の妥当性について、調査会の意見を伺いたい。

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。

雄ラット生殖能試験、雌ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験では、親動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、生殖能・初期胚発生に対する影響は認められなかった。無毒性量は雄親動物に対して20mg/kg/日、雌親動物に対して100mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期投与試験では、母動物において体重増加抑制、摂餌量の減少及び流

誕がみられた。また、300mg/kg/日で胎児重量の減少及び胚致死作用が認められたが催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物及び胎児ともに100mg/kg/日と推定された。

ウサギ胎児器官形成期投与試験では、母動物の体重増加抑制及び着床後死亡率の増加が認められたが、催奇形性はないと推察された。無毒性量は母動物に対して10mg/kg/日、胎児に対して50mg/kg/日と推定された。

ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験では母動物において体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、次世代において出生児体重低下、出生児の発育遅延及び行動機能検査の一部で反応の低下が認められた。無毒性量は母動物に対して100mg/kg/日、次世代に対して20mg/kg/日と推定された。

抗原性試験の結果は陰性であった。

変異原性試験では、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

がん原性試験はマウス及びラットを用いて行われ、マウスにおいて400mg/kg/日で肝細胞腫瘍の発現の増加が認められた。

審査センターでは、ヒトでのがん原性のリスクについて考察を求め、げっ歯類に特異的な肝臓に対する作用が肝細胞腫瘍の増加を引き起こすと考えられ、ヒトでは肝細胞腫瘍が増加する可能性は低いとの回答を了承した。

依存性試験及び局所刺激性試験は実施されていない。

また、以上の毒性試験はアモルファス原薬でのデータであり、開発途中で原薬がアモルファスからクリスタリンへと変更されたため、両原薬に毒性学的な差がないことを確認する目的でマウス、ラット及びイヌを用いた橋渡し毒性試験が実施された。

マウス及びラットでは両原薬の毒性に差はみられなかったが、イヌではクリスタリン原薬の方で血漿中濃度が高くなる傾向がみられ、毒性も強く認められた。

他剤との毒性比較において、本薬の毒性は他のHMG-CoA還元酵素阻害剤と共通であり、特異的な毒性はみられなかった。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

In vitro試験（ヒト肝癌細胞由来HepG2細胞、ラット肝臓ミクロソーム画分及びラット肝臓・脾臓・精巣組織切片）において、HMG-CoA還元酵素阻害作用、コレステロール合成抑制作用及びLDL受容体活性並びにLDL受容体mRNA発現量の増加が示された。肝臓組織切片に対するコレステロール合成抑制作用の組織選択性はIC50値比で比較すると、プラバスタチン（2～3倍）、本薬（1倍）次いでロバスタチン（1/7～1/5）の順で高かった。

コレステロール代謝がヒトと類似しているといわれる正常モルモットに本薬を2週間反復経口投与した場合、肝臓ミクロソーム画分のLDL受容体活性の増加、肝臓中総コレステロール(TC)量の低下及び血漿TC値の低下がみられた。蔗糖負荷高トリグリセリド(TG)血症ラットに本薬を2週間反復経口投与した場合、血清TG値及びTG分泌速度の低下がみられた。Watanabe heritable hyperlipidemicウサギ及びコレステロール負荷ウサギにおける反復経口投与試験では、血清TC値の低下、胸部大動脈の病変面積率及び胸部大動脈中コレステロール含量の低

下または腸骨-大腿動脈の内膜肥厚面積の低下がみられた。コレステラミン負荷イヌでは、本薬の反復経口投与により血漿TC値の低下がみられた。コレステロール負荷ミニブタにおいて、肝臓におけるVLDL-及びLDL-アポ蛋白B産生速度の低下がみられた。また本薬を3週間反復経口投与した場合、血漿TC値、LDL-コレステロール (LDL-C) 値、TG値及びVLDL-TG値の低下がみられた。

ラット肝臓ミクロソーム画分を用いた試験では、本薬のヒトにおける主代謝物であるアミド結合位置ベンゼン環の4位水酸化体(M-1)及び2位水酸化体(M-2)によるHMG-CoA還元酵素阻害作用がみられ、その阻害作用は未変化体と同程度であった。

以上の成績より、本薬は肝臓でのコレステロール合成を抑制し、その結果LDL受容体を介した血中リポ蛋白の異化亢進作用を示すとともに、リポ蛋白の分泌・産生速度を低下させることにより血中脂質動態を改善して、高脂血症に伴う動脈硬化の発症を予防するものと推察された。

一般薬理作用として、本薬はラットの自発運動量減少を示した。代謝物M-2は一過性に尿量及び尿中K<sup>+</sup>排泄量を減少させた。

審査センターにおいて、動物における有効薬物用量に対する臨床用量の妥当性を評価するため、PK/PDを比較した。ラット肝臓組織切片におけるコレステロール合成抑制作用のIC<sub>50</sub>値は39nM (45ng/mL)、またコレステラミン負荷ラットの肝臓ミクロソームにおけるコレステロール合成抑制作用のIC<sub>50</sub>値は13nM (15ng/mL)であった。コレステラミン負荷ラットに本薬を単回投与(3mg/kg)した場合、コレステロール合成抑制率は43%であり、本薬投与4時間後まで有意なコレステロール合成抑制がみられた。投与4時間後におけるラット血漿中非結合型未変化体濃度は約0.2~0.5ng/mL (血漿蛋白結合率94.9~97.7%)、肝臓における組織-血漿間濃度比は約130であるので、推定肝臓中非結合型未変化体濃度は約27~60ng/mLとなる。この値は、ラット肝臓組織切片におけるコレステロール合成抑制作用のIC<sub>50</sub>とほぼ一致した。このときM-2 (ヒト血漿蛋白結合率96.6~98.9%) の推定肝臓中非結合型濃度は約30~93ng/mLである。

HepG2細胞におけるコレステロール合成抑制作用のIC<sub>50</sub>値は70nM (81ng/mL)であった。ヒトで高脂血症を適応としたときの用量は10mg/回/日(0.17mg/kg/回/日)とし、20mg/回/日までの増量が可能とされている。臨床第I相試験における7日間反復投与試験では、朝食前に血清脂質検査が行われ、朝食後に本薬10mgが投与された。本薬投与前と比較すると血清脂質の有意な低下 (TC値は22%低下) がみられた。本薬のクリスタリン製剤を健常人に反復投与した場合、7日目朝食前における推定血漿中非結合型未変化体濃度は約0.01~0.06ng/mL (血漿蛋白結合率95.6~99.0%) である。ラットとヒトで本薬の臓器移行性は類似していると仮定した場合、朝食前の推定肝臓中非結合型未変化体濃度は約3~13ng/mL、M-2 (血漿蛋白結合率96.6~98.9%) の推定肝臓中非結合型濃度は約2~5ng/mLとなり、これらが相加的な作用を示すとしてもHepG2細胞におけるコレステロール合成抑制作用IC<sub>50</sub>値より近い。しかし、服薬後ではIC<sub>50</sub>値に近似した値となる。

審査センターにおいて、本邦における家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者に関する試験は、LDL受容体部分欠損患者ではプロブコール併用の有無にかかわらず受容体活性の高

い2例(48,37%)のTC、LDL-C低下に有効であったが、有効性を評価するには例数が十分とは言えないことから、ホモ接合体患者に対する本薬の適応の妥当性について説明を求めた。これに対して、家族性高コレステロール血症モデルであるLDL受容体欠損マウスにおいて血漿TC値及びコレステロール分泌速度の低下がみられたこと、本薬にはLDL受容体以外への作用もあること、またホモ接合体患者は非常に少数(1/100万人)であることから、使用上の注意にホモ接合体患者に使用する際の注意事項を追記するという回答を得た。また、TG低下作用の機序について現在解明されている部分の説明を求めたところ、TG分泌抑制作用は示されたが、一方では肝臓中TC含量には変化がなく、作用機序の詳細は不明であるとの回答であった。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### ヒトにおける成績

健常人に本薬を5~40mg単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与後0.6~0.9時間に血漿中最大濃度 ( $C_{max}$ ) を示し、生物学的半減期 ( $t_{1/2}$ ) は9.4~10.7時間であった。 $C_{max}$  及び血漿中濃度曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は投与量にほぼ比例して増加した。本薬の生物学的利用性は未変化体を指標としたとき12.2%であった。食後投与では絶食下投与に比べ血漿中最大濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) が遅延し、 $C_{max}$  が1/2以下に低下したが、 $t_{1/2}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はほぼ同様であった。本薬を10mg/日反復経口投与したときの血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC$  は、単回投与時の1.2倍及び0.9倍であり、投与開始後4日目までに定常状態に達していると考えられた。健常人に本薬を10mg経口投与したときの血漿中活性代謝物M-2濃度の  $T_{max}$  は6.2時間、 $t_{1/2}$  は8.0時間であった。このときの  $AUC_{0-48hr}$  は未変化体の約1/2であり、薬効発現への寄与が示唆された。一方、血漿中M-1濃度は極めて低かった。

高齢者における血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、若年者の約2倍の値を示し、血漿中M-2濃度は若年者の約2倍であり、加齢の影響が認められた。高脂血症者(外国人)では健常人(日本人)と比較して血漿中HMG-CoA還元酵素阻害活性体(活性体)の  $C_{max}$  及び  $AUC$  がいずれも約2倍高かった。また、肝硬変患者での血漿中活性体濃度は肝機能正常者(いずれも外国人)に比べて顕著に高かった。

胆嚢切除手術後患者(外国人)に14C-ラベル体の本薬を40mg経口投与したときの胆汁中への未変化体、M-1及びM-2の排泄率は、それぞれ投与量の5.3%、5.7%及び2.7%であり、総胆汁中排泄率は57.0%であった。健常人(外国人)に本薬14C-ラベル体を20mg経口投与したとき、糞中には未変化体、M-1及びM-2がそれぞれ糞中放射能の8.3%、11.7%及び18.2%存在し、総排泄量は尿中に1.2%、糞中に89.4%であった。ヒトにおける主代謝臓器は肝臓であり、主代謝酵素としてCYP3A4の関与が示唆された。

薬物相互作用の検討(海外)が行われ、水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム製剤又は陰イオン交換樹脂併用による本薬の吸収阻害が認められた。エリスロマイシン併用では本薬の血漿中活性体濃度の上昇が認められた。また、本薬との併用による血漿中ノルエチンドロン/エチニルエストラジオール濃度、ジゴキシン濃度及びテルフェナジン濃度の上昇が認められた。

臨床試験途中において、原薬がアモルファスからクリスタリンに変更され、高脂血症患者

を対象とした試験では前期第Ⅱ相試験でのみアモルファス製剤が用いられた。健常人に単回投与時の薬物動態パラメータを比較すると、クリスタリン製剤の方がアモルファス製剤よりAUC<sub>0-∞</sub>で32%高かった。また、含量の異なる製剤間での比較を行ったところ、本薬（クリスタリン製剤）5mg錠2錠と10mg錠1錠は生物学的に同等であった。

#### 動物における成績

*In situ*ラット消化管からの本薬<sup>14</sup>C-ラベル体の吸収率は十二指腸で最も高く、次いで空腸、胃、回腸の順であった。雄性ラットに本薬を3mg/kg経口投与したとき、C<sub>max</sub>は40ng/mL、t<sub>1/2</sub>は1.5時間であり、1~10mg/kgの投与範囲で血漿中未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は投与量にほぼ比例して上昇した。雌では雄に比較してC<sub>max</sub>が低く持続性の推移を示した。一方、イヌに経口投与したときの血漿中未変化体濃度は投与量の増加以上の上昇を示したが、性差は認められなかった。経口投与時の生物学的利用性はラットで9~14%、イヌで13~25%であった。

ラットに本薬<sup>14</sup>C-ラベル体を単回経口投与したときの放射能は、肝臓に特異的に集積し、最高値を示した投与後4時間では血漿中濃度の130倍を示した。放射能の血球移行率は34~53%、また、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬<sup>14</sup>C-ラベル体の*in vitro*血漿蛋白結合率はいずれも95~99%以上であった。主な結合蛋白質はLDL、HDL及びアルブミンであった。ヒトにおける活性代謝物M-2の*in vitro*血漿蛋白結合率は未変化体とほぼ同等の値を示し、未変化体-M-2間で蛋白結合の相互作用は認められなかった。また、本薬は検討したいずれの併用薬とも蛋白結合の相互作用はないと考えられた。

ラット、イヌ及びヒト*in vitro*肝ミクロソーム代謝ではM-1及びM-2が生成し、種差は認められなかった。ラット及びイヌに経口投与したときの血漿中主代謝物はいずれもM-2であり、そのAUC<sub>0-∞</sub>は未変化体に比較して大きかった。

ラット及びイヌに本薬<sup>14</sup>C-ラベル体を経口投与したときの尿中放射能排泄率はそれぞれ2.0%及び0.3%、糞中排泄率はそれぞれ98.5%及び96.2%であった。またラットにおける胆汁中排泄率は66.9%であり、腸肝循環の存在が示唆された。ラットでは尿、胆汁、糞中排泄率に性差は認められなかった。

妊娠ラットに経口投与後4時間の胎児内放射能濃度は、母体血漿中濃度の5%とわずかながら移行が認められた。哺育中のラットに本薬<sup>14</sup>C-ラベル体を経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、血漿中放射能濃度より緩やかに消失した。哺乳児の肝臓に低濃度の放射能が認められ、乳汁中物質の消化管吸収が示唆された。

審査センターでは、肝硬変患者の血漿中濃度が顕著に高い点について、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤とも比較し考察を求めた。本薬、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン及びフルバスタチンは主として肝臓で代謝され胆汁中に排泄されることから、肝機能変化の影響を受けやすいことが推察される。健常人に比べ肝硬変患者ではC<sub>max</sub>及びAUCが顕著に高くなるという報告がプラバスタチン及びフルバスタチンにもみられた。本薬の肝硬変患者におけるC<sub>max</sub>及びAUCの顕著な増加は、経口投与後に門脈系から体循環系へ一部直接入り初回通過効果を回避するためであると申請者は回答しているが、本薬の絶対バイオアベイラビリティ

ィは12.2%であり、本薬が100%吸収され全てが直接体循環系へ入ったとしても、AUCが8倍増加する程度であり、中等症肝硬変患者でAUCが9.8倍増加したことを十分説明できるものではない。また、ラット反復投与時の分布結果から、肝臓中には未変化体のみが蓄積していると仮定したとき、推定非結合型未変化体濃度は中等症肝硬変患者で約850ng/mLとなる。本薬代謝の非結合型基準のミカエリス定数は52~58mMと推定されるので、代謝の飽和によるものではない。

本薬の薬物相互作用について、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤との比較を含め説明を求めた。エリスロマイシン併用時の本薬血漿中活性体濃度の上昇は、エリスロマイシンがP450-マクロライド代謝複合体を形成し、P450酵素を不活性化することによるものであると考えられ、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤でも同様の現象がみられた。本薬、シンバスタチン及びセリバスタチンは主にCYP3A4によって代謝されるので、テルフェナジンのようなCYP3A4の基質薬物などとの併用には注意を要するとの回答であった。なお、イトラコナゾール併用時に本薬未変化体AUCが3倍上昇していることから、CYP3A4の強力な阻害薬物との併用時は、場合によっては投与量の変更が必要であると考えられる。

本薬とジゴキシン併用時のジゴキシン血中濃度上昇の作用機序は不明であったが、消化管腔内への能動的分泌の可能性について説明を求めた。ヒト大腸癌由来Caco-2培養細胞による検討から、小腸上皮細胞刷子縁膜に存在するモノカルボン酸輸送系（プロトン共輸送体）を介した膜透過及び、P-糖蛋白輸送系を介した消化管腔内への分泌が示唆されたという回答であった。

臨床検査値異常変動の発現頻度は本薬では38%と、従来のHMG-CoA還元酵素阻害剤（7~19%）より高く、ラット21日間反復経口投与における分布試験では、21日目の投与4時間後の肝臓における放射能の蓄積が単回投与より1.7倍高くなっており、肝障害の懸念がある。血漿蛋白結合率が非常に高いが、定常状態における分布容積が大きい（7.1L/kg）ので臨床上特に影響はないと思われる。

#### ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

臨床試験は1992年11月から1998年5月まで合計1112例を対象として行われた。

第Ⅰ相試験では単回、単回・反復投与試験合わせて30例を対象に2.5mgから40mgまでの安全性の検討が行われている。40mg投与群5例中4例に頭重感、腹痛など、20mg投与群6例中1例にビリルビンの上昇、10mg投与群6例中1例にGOT、GPTの上昇がみられている。

前期第Ⅱ相試験は、前観察期に2回以上測定したTC値が220mg/dL以上かつTGが400mg/dL未満の高脂血症患者121例を対象とし、プラセボ、5mg、10mg、20mgの4群における8週間投与の二重盲検群間比較試験として行われている。TC及びLDL-Cの変化率は、プラセボ群がそれぞれ $-0.7 \pm 10.7\%$ 、 $-1.5 \pm 11.6\%$ であったのに対し、5mg、10mg、20mg群ではそれぞれ $-28.0 \pm 8.6\%$ 、 $-27.4 \pm 12.2\%$ 、 $-37.9 \pm 8.5\%$  及び  $-36.5 \pm 12.5\%$ 、 $-38.4 \pm 15.7\%$ 、 $-49.6 \pm 9.7\%$ であった。TGの変化率はプラセボ群が $20.9 \pm 42.3\%$ であったのに対し、5mg、10mg、20mg群はそれぞれ $-19.0 \pm 28.5\%$ 、 $-17.2 \pm 31.3\%$ 、 $-24.2 \pm 27.2\%$ であった。臨床検査値異常変動を除く有害事象発現率はプラセボ、5mg、10mg、20mg群それぞれ3.3%（1/30例）、3.8%（1/26例）、12.5%

(4/32例)及び9.7% (3/31例)であった。臨床検査値異常変動はプラセボ、5mg、10mg、20mg群それぞれ26.7% (8/30例)、26.9% (7/26例)、40.6% (13/32例)及び25.8% (8/31例)であった。

後期第Ⅱ相試験として、前観察期に2回以上測定したTCがいずれも220mg/dL以上の高脂血症患者243例を対象に、本薬2.5mg、5mg、10mgまたは20mgが二重盲検群間比較法により、1日1回夕食後に12週間投与された。TGに関する選択基準は設けられていなかった。有効性解析対象例は206例であった。TCならびにLDL-Cの変化率は2.5mg、5mg、10mg、20mg群それぞれ $-20.0 \pm 8.5\%$ 、 $-25.0 \pm 8.8\%$ 、 $-30.2 \pm 9.0\%$ 、 $-33.8 \pm 8.6\%$ 及び $-29.1 \pm 9.6\%$ 、 $-32.0 \pm 11.3\%$ 、 $-39.6 \pm 16.0\%$ 、 $-49.5 \pm 11.4\%$ であった。TGは2.5mg、5mg、10mg、20mg群それぞれ、 $-6.2 \pm 31.6\%$ 、 $-19.7 \pm 33.7\%$ 、 $-16.7 \pm 43.3\%$ 、 $-12.0 \pm 48.8\%$ であったが、実数の変化はそれぞれ $156.4 \pm 107.8 \rightarrow 141.1 \pm 112.9$ mg/dL、 $204.4 \pm 112.5 \rightarrow 150.3 \pm 83.4$ mg/dL、 $184.6 \pm 141.9 \rightarrow 131.9 \pm 85.5$ mg/dL、 $134.7 \pm 85.2 \rightarrow 100.0 \pm 45.5$ mg/dLであった。安全性解析対象例における臨床検査値異常変動を除く有害事象発現率は、2.5mg、5mg、10mg、20mg群それぞれ5.0% (3/60例)、12.1% (7/58例)、7.0% (4/57例)、10.3% (6/58例)で、各投与群毎の臨床検査値異常変動は、2.5mg群が36.7% (22/60例)、5mg群が34.5% (20/58例)、10mg群が33.3% (19/57例)、20mg群が46.6% (27/58例)であった。

第Ⅲ相試験は前観察期に2回以上測定したTCがいずれも220mg/dL以上かつLDL-Cがいずれも140mg/dL以上の高脂血症患者263例を対象として、プラバスタチン10mgを対照薬とし、本薬10mgを用いた12週間の二重盲検比較試験として行われた。有効性解析対象例は212例であった。本薬群の投与前TC  $278.6 \pm 41.6$ mg/dLが投与後 $196.0 \pm 36.2$ mg/dLと $-29.4 \pm 9.6\%$ 変化したのに対し、対照薬群は $285.4 \pm 44.8$ mg/dLが投与後 $243.2 \pm 45.3$ mg/dLと $-14.5 \pm 10.0\%$ の変化であり、本薬群が有意にTCを低下させた。LDL-Cについても同様に本薬群の投与前LDL-C  $190.7 \pm 41.6$ mg/dLが投与後 $110.4 \pm 33.5$ mg/dLと $-41.9 \pm 12.5\%$ 変化したのに対し、対照薬群は $195.5 \pm 44.3$ mg/dLが投与後 $152.8 \pm 43.9$ mg/dLと $-21.5 \pm 13.7\%$ の変化であり、本薬群が有意にLDL-Cを低下させた。TGについては、本薬群の投与前TG  $166.1 \pm 78.3$ mg/dLが投与後 $118.8 \pm 53.6$ mg/dLと $-21.0 \pm 34.2\%$ 変化したのに対し、対照薬群は $177.5 \pm 90.4$ mg/dLが投与後 $151.8 \pm 75.0$ mg/dLと $-5.4 \pm 42.0\%$ の変化であり、本薬群が有意にTGを低下させた。HDL-Cは両群とも投与前値に比べてそれぞれ $7.5 \pm 8.7$ mg/dL、 $5.9 \pm 7.9$ mg/dL 増加させたが両群間に差は認められていない。安全性解析対象例における各投与群毎の臨床検査値異常変動を除く有害事象発現率は、本薬群が5.2% (6/116例)、対照薬群が9.1% (11/121例)であった。関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動は、本薬群では37.1% (43/116例)、対照薬群では27.3% (33/121例)であった。本薬群における主な項目はGOT、GPT、 $\gamma$ -GTPなどの肝酵素上昇、CPK上昇、グルコース上昇、TSH上昇やテストステロン下降などがあり、治験薬の投与継続が困難と判断され投与中止となった症例は本薬群に肝酵素が上昇した1例が認められた。概括安全度で「問題なし」と判定された割合は、本薬群79.3% (92/116例)、対照薬群80.2% (97/121例)であり差は認められていない。

この他の臨床試験では、前期第Ⅱ相試験として高脂血症患者29例を対象とした12週投与試験、311例を対象とした52週間長期投与試験、57例を対象とした高齢者投与試験が行われ

ている。12週投与試験では肝酵素の上昇のため2例が、長期投与試験では肝酵素の上昇のため2例が、胆道系酵素上昇などのため1例が投与を中止されている。

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者24例を対象に、本薬10mgから40mgまでを8週毎に増量するオープン試験が行われた。投与量の増加に応じてTCの低下傾向は認められたが、安全性も投与量の増加につれ低下した。安全性に「問題あり」と判定された症例は、10mgで「腰背部および下肢の脱力・疲労感」という副作用が発現した1例及び肝酵素上昇がみられた1例、20mgで肝酵素上昇がみられた2例、40mgで肝酵素上昇がみられた3例であった。

家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者9例を対象に本薬10mgから40mgまで漸増法によるオープン試験が行われた。ホモ接合体患者の3例は投与前値に比してTC、LDL-C が-10%以上の低下を示したが、他の6例とりわけLDL受容体活性がほとんどみられないnegative typeには10%以上悪化した症例も認められた。

臨床薬理試験として1) 胆汁脂質に与える影響検討試験、2) 血液凝固線溶系に及ぼす影響検討試験、3) 糖代謝に及ぼす影響検討試験（プラセボ対照）が行われている。糖代謝に及ぼす影響検討試験で1例急性心臓死が認められたがプラセボ群であった。それ以外は重篤な副作用は報告されていない。

#### 海外での臨床成績

欧米を中心とした海外で行われた臨床試験における本薬投与症例数は4271例（用量に関して重複あり）であったが、2回以上連続してトランスアミナーゼ正常値上限を3倍以上超える上昇が発現した頻度は10mg、20mg、40mg及び80mgでそれぞれ0.2%（3/1843例）、0.2%（2/892例）、0.6%（5/811例）及び2.3%（20/888例）であった。Physician's Desk Referenceに記載された他のHMG-CoA還元酵素阻害剤のトランスアミナーゼ上昇に関するデータは1)承認用量が異なる、2)必ずしも「2回以上連続して」トランスアミナーゼ正常値上限を3倍以上超える上昇が発現した頻度ではないため直接比較はし難いが、プラバスタチン1.3%（承認用量 日本：10～20mg、米国10～40mg）、シンバスタチン1.0%（承認用量 日本：5～10mg、米国5～40mg）、フルバスタチン1.1%（承認用量 日本：20～60mg、米国20～80mg）、セリバスタチン1.0%以下（承認用量 日本：0.15～0.3mg、米国0.3mg）であり、類薬に比して肝機能障害の頻度は高くないと申請者は主張している。しかしながら、本薬の臨床試験では肝機能障害のために投与を中断された症例があり、また海外において肝機能健常者と肝硬変患者に本薬10mgを1日1回14日間反復経口投与したところ、Child-Pugh分類Aの軽症肝硬変患者でも $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24hr}$ は5.5倍及び4.4倍に、Child-Pugh分類Bの中等症肝硬変患者では $C_{max}$ 及び $AUC_{0-24hr}$ は14.4倍及び9.8倍に上昇するとの結果が得られている（対照薬となったプラバスタチンでは肝硬変患者（重症度は不明）のAUCは健常者の1.34倍との報告がある）ことから、肝機能障害患者に対する使用上の注意を整備させた。この記載で十分かどうかについて調査会の意見を伺いたい。

#### 効能・効果、用法・用量

本薬のコレステロール低下作用は、家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を除いた

他の高コレステロール血症患者に対する臨床試験で認められ、本薬10mgは対照薬プラバスタチン10mgに比して有意にTC、LDL-Cを低下させていることから有効性は認められると思われる。しかし、2.5mgからTC、LDL-Cの低下作用が認められていること、有害事象の発現頻度に用量相関性が窺われることから至適投与量を10mgとすることの妥当性について調査会の意見を伺いたい。また、最高投与量を40mgとする妥当性についても調査会の意見を伺いたい。

また、本薬の臨床試験では被験者の選択基準は高脂血症とされているが、TC値は規定されているもののTG値は規定されていない。臨床試験において観察期のTG値が±10%未満の変動幅にあり、かつ150mg/dL以上の症例は前期第Ⅱ相試験で9例、後期第Ⅱ相試験で12例、第Ⅲ相試験で26例であった。プラセボを対照とした前期第Ⅱ相試験では、高TG血症患者だけでなくTCのみ高い症例が多く含まれているとはいえ、5mg、10mg、20mgの各群間に差がなく用量反応関係が明確でないものの、実薬投与群はプラセボ群に対して有意な低下作用を認めていた。また、第Ⅲ相試験では高TG血症患者だけを層別しても対照薬に比べ本薬のTGの低下作用は認められることから、作用機序が不明ではあるがTG低下作用は認められると思われる。しかし、フィブレート系薬剤に比べると低下率が低いため、高TG血症を含めた高脂血症を効能・効果として承認しうるかどうかについて調査会の意見を伺いたい。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果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

医薬品機構により薬事法第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（一部試験成績での試験計画書からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしては、その報告に関して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した。

#### 2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP実地調査において、後期第Ⅱ相試験に組み入れられていた症例が第Ⅲ相試験にも組み入れられていたことが判明し、当該症例は審査資料から除外された。このほかには特に問題となる事項は認められず、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した。

### 4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、以下の点について調査会に確認の上、本薬を承認して差し支えないと判断した。

- 1) 効能・効果を高TG血症を含めた高脂血症とすることの可否。
- 2) 至適投与量を10mg、最高投与量を40mgとすることの妥当性。
- 3) 肝機能障害患者に対する使用上の注意の記載。

平成11年10月4日

## 調査会における審議概要

新医薬品第二調査会

### 1. 審議経過

調査会開催日：平成11年6月7日（1回目）

平成11年10月4日（2回目）

調査会の結論：

提出された資料よりみて、効能・効果を整備し、審査センターに対する指摘事項の回答について座長確認の後、承認して差し支えない。

### 2. 調査会報告書

毒性試験に関して、ラット52週間経口投与毒性試験における、「肝細胞異型」の発生機序について説明を求めた。肝細胞異型の代表的な所見である肝細胞肥大は酵素誘導に伴う形態学的変化と考えられ、ヒトではラットとは異なりHMG-CoA還元酵素阻害剤が当該酵素を誘導しないため、このような変化は起こらないと考えられたとの説明がなされた。また、本薬の投与により認められた肝細胞異型は進行性の病変ではなく、時間の経過とともにその程度が軽減しており、更に、本薬のラットを用いたがん原性試験ではいずれの腫瘍発生についても陰性であったため、肝細胞異型は腫瘍形成とは結びつかない変化であるとの回答を了承した。

ラット肝疾患モデルを用いて、本薬の肝への毒性影響を検討するよう求めたが、肝障害モデルラットを用いての毒性評価は、肝障害を有するヒトにおける薬剤の有害な反応を予知する方法として一般的には受け入れられていないとの回答がなされた。また、国内の臨床試験でも正常値の5倍を超えるGOT、GPTの上昇の発生頻度は0.1%であり、本剤による肝障害に関する報告は他剤に比べ著しい差異はみられていないとの回答を了承した。なお、使用上の注意の重要な基本的注意の項には定期的に肝機能検査を行うよう記載がなされ、注意喚起されている。

マウスにおける本薬の肝発癌性を本薬がプロモーター作用を示した結果と考察していることについて、その根拠を示すよう求めた。発癌作用を説明する機序としてプロモーター作用を挙げたが、この仮説を支持する成績は得られておらず、更に本薬が遺伝毒性を示さず、PCNAを指標とした細胞増殖活性に対照群との差が見られないことから、肝細胞腫瘍を増加させた機序は不明であるとの説明がなされた。しかし、マウスで癌原性の認められた用量と臨床投与量との差は大きく、HMG-CoA還元酵素阻害剤の臨床使用経験からは腫瘍誘発との関連を示す報告はなく、本薬による発癌の可能性は低いと考えられるとの回答がなされ、これを了承した。

ラットにおける経口混餌投与生殖試験の100mg/kg群で観察された精巣における精子細胞の減少について考察するよう求めた。強制経口投与による生殖能試験を実施したところ、生殖

能、雄の生殖器、あるいは精子パラメータに影響は見られなかったとの回答を得たが、精巢中精子細胞の減少は投薬の影響が考えられることから再考を求めた。これに対しては、強制経口投与により実施した試験において精巢精子細胞数についても影響が認められないとの説明がなされた。しかし、一部のHMG-CoA還元酵素阻害剤ではイヌの反復投与試験で精巢への影響がみられていることから、既に試験が実施されていたビーグル犬における104週間経口投与毒性試験の結果が追加記載された。52～91週の検査結果では本薬による著明な変化は認められず、血中コレステロールがコントロール群のほぼ50%に低下する濃度である120mg/kgの104週間投与で認められる精子検査データの異常も生物学的に意味のある変化であるとは考えられないとの説明がなされた。しかし、血中コレステロールの低下が生殖や発生などに及ぼす影響については評価されていないことから、再試験の実施を求めた。

ウサギ胎児器官形成期経口投与試験において観察された奇形及び変異に関して、投薬との関連を否定する根拠の一つとして胎児の発育の悪かった母体に限定していたことを挙げたことは不適切であることから、母体及び胎児に対する無毒性量設定の根拠について説明を求めた。50mg/kg以上で母動物の死亡、体重増加抑制及び流産が見られ、また、胎児体重減少及び着床後胚死亡率の増加が認められたことから、無毒性量は母動物、胎児とも10mg/kgと改められた。

ラット器官形成期、周産期及び授乳期経口投与試験の225mg/kg群において腎盂拡張の出現頻度に上昇傾向がみられることについて考察するよう求めたところ、使用ラットの背景データの範囲内の変化であったが対照群に比べて高かったことから、本薬投与に関連した影響であるとの説明がなされ、使用上の注意の禁忌及び妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項の記載が改められ注意喚起された。

吸収、分布、代謝、排泄に関して、本薬のバイオアベイラビリティ (BA) がヒト及び実験動物で10%程度と低い理由について、消化管吸収の過程及び初回通過効果の過程に分けて説明を求めた。その結果、本薬の消化管吸収率はヒト及び動物で約60～70%と考えられ、BAとの差は初回通過効果によるものとの説明がなされた。また、本薬は主として肝臓によって消失を受けるが、ヒト小腸ミクロソームを用いた代謝実験から消化管で代謝されることが定性的に示され、本薬がCYP3A4により代謝されることから、肝のみならず消化管での代謝が寄与していることが説明され、これを了承した。更に、本薬をヒトに反復経口投与した時、投与量の増加に伴い用量比を上回るAUCの増加傾向が認められる理由について説明を求めた。20mg投与群の1例が偶発的に高いAUC値を示したためであることが説明された。なお、この例を除外して平均値を求めるとほぼ投与量に比例し増加することが示されている。

本薬のTG低下作用に関して、本薬の臨床試験においてはTGを主要評価項目と規定していないこと、また、観察期の血清脂質を2回以上測定し、TGが150mg/dL以上、かつ変動幅が±10%未満の有効性解析症例数は極めて少数になることをふまえ、効能・効果を高脂血症とするものの妥当性について説明を求めた。その結果、第Ⅲ相比較試験以外の試験における主要評価項目はTGを含む各脂質パラメータと設定され、前期第Ⅱ相試験においてはプラセボ群に比

べて有意なTG低下作用が示されていること、第Ⅲ相比較試験では副次的評価項目として評価され、パラツキはみられたものの、本薬群はプラバスタチン群に比べてTG値を低下させる傾向が見られているとの回答を得た。更に、海外で高TG血症患者を対象とした試験で、投与量に依存したTG低下作用が確認されており、本薬の効能・効果は高脂血症が妥当であるとの見解が示された。しかしながら、調査会では、臨床的有用性を明確にする十分な成績が得られたとは言い難いことから、効能・効果を「高コレステロール血症」とするよう指導した。

本薬のLDL低下作用とVLDL分泌抑制効果に関して類薬と比較し、薬物動態学的な説明を支持する直接的試験成績及び過去の文献からの知見とともに論理的な考察を求めた。その結果、本薬は類薬に比べて(1)肝臓内へより選択的に取り込まれ、持続性を示すこと、(2)主代謝物の活性が強く未変化体に匹敵する血漿中AUCを示すこと、(3)未変化体及び主代謝物の血漿中半減期が長いことなどにより作用が持続することが、脂質低下作用に繋がるとの考えが示された。VLDL分泌抑制作用については、本薬の消失半減期が類薬に比べ長いことから、コレステロール合成活性を長時間抑制する結果、VLDL分泌抑制作用がより明確に現れ、血清中TG低下作用を発現するとの推察がなされた。また、VLDL分泌抑制作用で予想されるLDLの供給低下効果とともに、LDL受容体活性誘導作用によるLDL低下作用に対してもより効果が強く現れ、血中のLDLを強く低下させるものとの考えが示され、これを了承した。更に、TGを低下させることの臨床的意義については、本薬のTG低下作用を考慮すると、フィブラート系薬剤で報告された虚血性心疾患や動脈硬化性疾患の発生を抑制するという臨床的意義が期待されるが、現在直接的には証明されていないとの説明がなされた。

臨床検査値異常変動発現率が高いことに関して、併用薬との相互作用による可能性について説明を求めたところ、併用薬が直接的に及ぼす影響は合併症などと比較して大きくはないとの回答がなされ、これを了承した。テストステロン下降については女性での発現率が高かったものの本薬の薬理作用に基づく性差ではないと説明された。また、一般薬理試験において血清テストステロン濃度には影響が認められず、反復経口投与試験においても本薬の直接のテストステロン生合成抑制を示唆する所見は認められていないことから、臨床での投与量の範囲において本薬が直接テストステロンの合成を抑制する可能性は低いとの回答を得た。更に、CYPを介する相互作用の可能性については、テストステロンの生成系の酵素にはヒトの主要な薬物代謝型P450は含まれていないこと、本薬が自身の代謝酵素であるCYP3A4の誘導を引き起こさないことから、酵素誘導の結果テストステロンの代謝が促進される可能性はほとんどないとの回答がなされた。調査会ではこれらの回答を了承した。

本薬とSU剤及び経口避妊薬との薬物相互作用について説明を求めたところ、SU剤を併用した際には明確な相互作用は見いだせないとの回答を得た。一方、経口剤としてエストラジオール及びエストリオールを本薬と併用した場合、本薬による消化管での代謝阻害が寄与し、これらの血漿中濃度が上昇する可能性が否定できず、また結合型エストロゲンの主成分もエストロンに変換されCYP3A4により代謝されることから、エストロンの血漿中濃度が上昇する可能性が考えられ、使用上の注意の相互作用の項に経口避妊薬が追加記載された。

なお、長期投与試験については28週時点までの成績が提出されていたが、52週までの成績

がまとめられ提出された。

高コレステロール血症患者311例を対象に、10mgを1日1回夕食後に52週間投与したときの各血清脂質値の変化は、投与後4週以降52週まではほぼ一定で推移し、正常化の割合は、TC、LDL-Cでそれぞれ82.9%、86.6%であった。副作用及び本剤との関連性が否定されなかった臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ28週中間集計時で9.4%及び40.1%、52週最終集計時で11.8%及び41.5%であり、主な項目は肝酵素、CPK、グルコース、HbA1cの上昇及びテストステロンの下降であった。これらの結果は本剤の他の臨床試験における成績と同様であり、52週間長期投与した際の有効性、安全性に大きな問題はなかった。

審査センターから議論を求められた点に関しては、

- 1) 効能・効果を高TG血症を含めた高脂血症とすることの可否について、臨床試験の対象は高コレステロール血症患者であること、有効性解析症例数は極めて少数になり臨床的有用性を明確にする十分な成績が得られたわけではないことから、高コレステロール血症とすべきである。
- 2) 至適投与量を10mg、最高投与量を40mgとすることの妥当性について、安全性を確保し効果を最大にする投与量として10mgは妥当である。また、家族性高コレステロール血症の患者では、コレステロールの低下効果が軽微な副作用に優ると考えられるため、最大量40mgの使用は必要と考えられる。
- 3) 肝機能障害患者に対する使用上の注意の記載については適切と考える。

以上のような審議の結果、承認して差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

なお、原体及び製剤は劇薬に該当しない。

## 審査概要書（その2）

医薬品医療機器審査センター

### 1. 初回調査会以降の審査の概要

安定性に関して、長期保存試験の追加成績が提出された。

原薬は、長期保存試験（36ヶ月）において保存による変化は認められず、室温で3年間安定であった。

製剤は、長期保存試験（24ヶ月）においてほとんど変化は認められず、室温で24ヶ月間安定であった。なお、製剤の長期保存試験は現在継続中である。

混餌投与生殖能試験における精巣精子細胞数の減少に対する本薬投与の影響について、本薬の薬効による血中コレステロールの低下が雄の交尾能などに及ぼす影響については評価されていないことから、血中コレステロール低下作用のみられる動物種を用いて雄の生殖能に及ぼす影響を検討することが約束された。

一般にHMG-CoA還元酵素阻害剤はラットにおいて血中コレステロール濃度を低下させないとされていることから、ラットで妊娠前及び妊娠初期投与試験を行った妥当性について説明を求めたところ、一般に妊娠前及び妊娠初期投与試験はラットあるいはマウスを用いて実施され、他のHMG-CoA還元酵素阻害剤も同様にこれらの動物種を用いて生殖毒性試験が実施されており、本薬及び代謝物の生殖発生毒性については、血中コレステロールの低下という点を除いて評価できたものとの回答がなされた。血中コレステロールの低下と生殖発生毒性の関係において、最も懸念されることは催奇形性であるが、いずれのHMG-CoA還元酵素阻害剤でもウサギの器官形成期投与試験で全前脳症の誘発はみられていないことが説明された。また、本薬を含めたHMG-CoA還元酵素阻害剤ではSmith-Lemli-Opitz Syndrome患者にみられるレベルまでヒトの血中コレステロールを低下させることはないと考えられ、臨床において低コレステロール血症に起因する奇形を誘発する可能性は極めて少ないと考えられるが、念のため低コレステロールを惹起したときの雌雄の生殖能及び初期胚の発生に与える影響を検討する試験が実施されるとの回答を了承した。

更に、国際添付文書及び米国添付文書の記載を参考として、授乳婦に対しても禁忌とされ、また、妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に動物実験で出生児数の減少及び生存、発育に対する影響が認められたこと並びに他のHMG-CoA還元酵素阻害剤で先天性奇形が現れたとの追加記載がなされ、これらに対しては妥当なものと考えた。

効能・効果が「高脂血症」から「高コレステロール血症」へ変更されたことについては、妥当なものとする。

## 2. 審査結果

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第二調査会における審議の結果、本薬を承認して差し支えないと判断する。

平成11年12月24日

## 審査概要書（その3）

医薬品医療機器審査センター

用法・用量における増量規定に関して、「さらなる効果が必要な場合」との表現は明確でないので、これを「重症の場合」に改めることが適当と考え、記載を変更するよう指導した。

## 審査報告書（2）

- [審査品目]：販売名 リピトール、リピトール錠5mg、同10mg  
一般名 アトルバスタチンカルシウム水和物
- [申請年月日]：平成10年8月24日（原体：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）
- [申請者]：原体：ワーナー・ランバート株式会社、製剤：山之内製薬株式会社

中央薬事審議会医薬品第一特別部会での審議において、薬理試験での有効薬物用量に対する臨床用量の検討に関しては、算出された数値が推定値であり、これをもって比較することは妥当性に欠けると指摘されたため、審査概要書（その1）の薬理作用に関する記載（p5、15～36行目）を削除する。

なお、この修正による審査結果の変更はない。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
リピトール リピトール錠5mg リピトール錠10mg	ワーナー・ランバート(株) 山之内製薬(株)	(-)-ヒタルシト(3R,5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-フェニル-4-フェニルカルbamoyl-1H-ピロリル]-3,5-ジヒドロピロリル-1-カルシウム塩三水合物 (-)-monocalcium bis[(3R,5R)-7-[2-(4-fluorophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-phenylcarbamoyl-1H-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoate] trihydrate (一般的名称:アトルバスタチンカルシウム水和物 atorvastatin calcium hydrate) 1錠中、アトルバスタチンカルシウム水和物を5.42mg(アトルバスタチンとして5mg)又は10.84mg(アトルバスタチンとして10mg)含有する錠剤 効能・効果は 「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」 (高脂血症用剤:218)	6年 規制区分 指定医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の( )内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。