

衛研発第3692号  
平成13年10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

承認申請のあった医薬品等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]：リポバス錠5、同10、同20

[一 般 名]：シンバスタチン

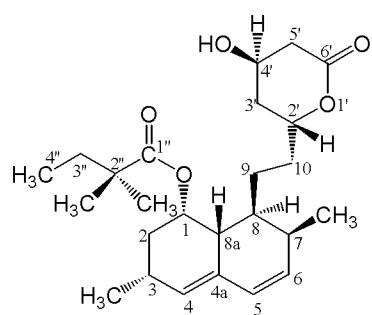
[有効成分名]：シンバスタチン

[申 請 者 名]：萬有製薬株式会社

[申請年月日]：平成12年7月13日（リポバス錠5：製造承認事項一部変更承認申請、  
同10、同20：製造承認申請）

[剤型・含量]：錠剤 1錠中、シンバスタチン5mg、10mg及び20mgを含有する

[化学構造]：



化学名：

(日本名) (+)-*(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-hexahydro-3, 7-dimethyl-8-[2-[(2R, 4R)-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-6-オキソ-2H-ピラン-2-イル]エチル]-1-ナフチル 2,2-ジメチルブタノアート*

(英 名) (+)-*(1S, 3R, 7S, 8S, 8aR)-1, 2, 3, 7, 8, 8a-hexahydro-3, 7-dimethyl-8-[2-[(2R, 4R)-tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl]ethyl]-1-naphthyl 2,2-dimethylbutanoate*

[審査担当部]：審査第二部

## 審査結果

平成13年10月23日

[販 売 名]：リポバス錠5、同10、同20

[一 般 名]：シンバスタチン

[有効成分名]：シンバスタチン

[申 請 者 名]：萬有製薬株式会社

[申請年月日]：平成12年7月13日（リポバス錠5：製造承認事項一部変更承認申請、  
同10、同20：製造承認申請）

[剤型・含量]：錠剤 1錠中、シンバスタチン5mg、10mg及び20mgを含有する

[審査結果]：

有効性について

今回提出された第Ⅲ相二重盲検比較試験において、20mg投与群のLDL-コレステロール値の変化率は、5及び10mg投与群に対して有意差が認められ、本薬の增量効果は示されていると判断した。

安全性について

增量が必要となる基準を「LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合」と限定し、原則併用禁忌及び併用注意薬剤との併用下においては10mg/日を超えないことと注意喚起がなされた。審査センターは、使用実態下における本剤增量時の横紋筋融解症関連症例の発現について、調査する必要があると判断した。

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報告することが妥当と判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[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]：通常、成人にはシンバスタチンとして5mg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、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合は1日20mgまで增量できる。（下線部今回変更）

[用法・用量に関する使用上の注意]

- (1) あらかじめ高脂血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法や高血圧・喫煙等の虚血性心疾患のリスクファクターの軽減等も十分考慮すること。
- (2) 服用時間：コレステロールの生合成は夜間に亢進することが報告されており、本剤の臨床試験においても、朝食後に比べ、夕食後投与がより効果的であることが確認されている。したがって、本剤の適

用にあたっては、1日1回夕食後投与とすることが望ましい。

[承認条件]：本剤の增量時における横紋筋融解症関連症例の発現について、市販後3年間重点的に調査し、その結果を報告すること。

# 審査報告（1）

平成13年7月4日作成

## 1. 品目の概要

[販売名]：リポバス錠5、同10、同20

[一般名]：シンバスタチン

[申請年月日]：平成12年7月13日

[申請者]：萬有製薬株式会社

[剤型・含量]：錠剤1錠中、シンバスタチン5mg、10mg及び20mgを含有する。

[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、成人にはシンバスタチンとして5mg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、重症又は効果不十分の場合には1日20mgまで增量できる。

[特記事項]：リポバス錠5…製造承認事項一部変更承認申請

リポバス錠10、同20…製造承認申請

## 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 1987;257:2176-80、Lancet 1986;2:933-6）。従来より、高脂血症の薬物療法にはフィブラー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。

1994年に、海外で冠動脈疾患有する高コレステロール血症患者4,444人を対象に行われた大規模疫学試験（The Scandinavian Simvastatin Survival Study 以下、4S）の結果が発表された。これにより、コレステロール低下療法による生存率の改善が検証された。

その後、血清総コレステロール（以下、TC）、特に低比重リポタンパク質コレステロール（以下、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 Res Clinics Program JAMA 1984;251:351-64、365-74）、J-LIT [American College of Cardiology 50th Annual Scientific Session (March 2001) abstr. 842-6] などの脂質介入試験により報告されている。

本薬5mg錠は1991年、本邦において、高脂血症及び家族性高コレステロール血症（以下、FH）を効能・効果として医薬品製造承認をうけた。1997年には、日本動脈硬化学会により高脂血症診療ガイドラインが発表され、冠動脈疾患有する高コレステロール血症患者の治療目標値はLDL-C 100mg/dL未満（TC 180mg/dL未満）、高コレステロール以外に動脈硬化危険因

子を有する患者の治療目標値はLDL-C 120mg/dL未満 (TC 200mg/dL未満) であるとされた。本邦で実施された高脂血症患者を対象とした臨床試験での、1日10mg（既承認最大用量）投与時のTC低下率は、4Sの結果と比べて低かったこと、また、本邦で提唱された治療目標値を達成するには既存の用量では不十分な場合があることから、用量拡大の必要があると考えられ、今回の申請に至ったものである。

#### 口. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回新たに申請されたリポバス錠10（以下、10mg錠）及び同20（以下、20mg錠）の規格及び試験項目としては、性状 確認試験

##### 純度試験

重量偏差試験、溶出試験及び含量  
が申請時に設定された。

10mg錠及び20mg錠は、

製造される。

新たに10mg錠及び20mg錠の規格及び試験方法が設定されたことに伴い、既承認のリポバス錠5（以下、5mg錠）の規格及び試験方法についても、今回申請時に併せて見直しが行われた。その結果、性状における錠剤重量に関する記載の削除、純度試験の新規設定、溶出試験における判定基準の変更及び含量（定量法）における「システムの再現性」の規定の追加がなされた。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、今回新たに設定された純度試験において、類縁物質総量以外に個別の規格が設定されている化合物が であることから、

に製剤化の過程や製剤保存中に生成又は増加する類縁物質がある場合には、それらについても個別に規格を設定するよう申請者に求めた。それに対して、申請者から、原薬及び製剤を用いた検索の結果、製剤化の過程で増加して最終製剤に %以上混在する類縁物質は であり、また、製剤保存中に増加する類縁物質は

であったことから、これら 種の類縁物質についても、個別に混在量の規格を設定するとの回答が提出された。この回答に対し、審査センターは、新たに設定された規格値の妥当性を慎重に吟味し、その内容が妥当であるとの結論に達し、これを了承した。

また、審査センターは、製剤中の有効成分の重量が総重量の w/w%に過ぎないことを踏まえて、含量均一性試験ではなく重量偏差試験を規格として設定した妥当性について申請者に尋ねたところ、申請者から以下の回答が提出された。すなわち、初回申請時に5mg錠を用いて含量均一性試験及び重量偏差試験を実施し、いずれの試験においても同様の結果が得られることを確認した上で、製剤単位の均一性を確保するための規格及び試験方法として、含量均一性試験ではなく重量偏差試験を設定して承認を取得したとの経緯があること、並びに5mg錠の実生産での 工程及び打錠工程における偏積等による有効成分の不均一化は現在まで報告されていないことから、5mg錠と かつ5mg錠と同様に剤皮を施し

ていない素錠である10mg錠及び20mg錠についても、5mg錠の場合と同じく錠剤重量のばらつきを評価することにより、製剤単位の均一性を適切に評価しうるものと考えて、すべての製剤について重量偏差試験を規格として設定した。以上の回答を審査センターは妥当と考え、これを了承した。

溶出試験の判定基準に関して、既承認の5mg錠での試験方法に従って、10mg錠、20mg錠及び最近製造された5mg錠について溶出試験を行ったところ、初回申請時における規格設定用5mg錠の成績と比較して、いずれの製剤も溶出が早いとの結果が得られたことから、新たに測定された実測値に基づいて、すべての製剤の溶出試験の判定基準を、既承認規格（5mg錠）の「 分間で %以上」から「 分間で %以上」に今回改めることとされている。この点に関して、審査センターは、初回申請時の規格設定に用いられた5mg錠と最近製造された5mg錠で溶出が異なった理由について尋ねたところ、申請者は以下の回答を提出した。すなわち、初回申請時に用いた規格試験用製剤（5mg錠）の溶出挙動が最近製造された5mg錠（市販品）並びに実生産の1/10スケールで製造された10mg錠及び20mg錠の溶出挙動と一致していない理由として特定できるものは確認できていない。ただし、著しく溶出挙動に影響する可能性のある項目（処方、製法及び賦形剤の品質規格）が同一であるにもかかわらず溶出挙動が異なる理由の一つとして、製造機器及び製造スケールの違いによる影響が推察される。事実、初回申請時の規格試験用5mg製剤と現行の5mg製剤の の溶出率（%）のばらつきをF検定（片側検定）により評価するとき、初回申請時の5mg錠の方が有意にばらつきが大きいことが確認できる。したがって、これらの品質のばらつきが結果として溶出挙動実測値の差に影響した可能性が高いと考える。以上の回答を審査センターは妥当と考え、これを了承した。

その他、審査センターは、シンバスタチン標準品及び 標準品の規格及び試験方法についても、確認試験の新規設定、純度試験の規格値の見直し、規格試験方法の整備等を申請者に指示し、シンバスタチン標準品の純度試験の規格値及び試験条件に関する事項を除いて、いずれも適切に対応されたことから、これらの点については申請者の対応を了承した。

以上の審査の結果、審査センターは、溶出試験に関する事項、純度試験における試験条件に関する規定の妥当性、並びにシンバスタチン標準品の純度試験の規格値及び試験条件に関する規定の妥当性を除き、製剤の規格及び試験方法が品質の恒常性を図る上で適切に設定されていると判断した。

## ハ. 安定性に関する資料

10mg錠及び20mg錠の安定性試験に関しては、性状 確認試験  
溶出試験、含量、純度試験 水分、崩壊試験、硬度  
を試験項目として、加速試験（PTP包装/アルミ袋又は高密度ポリエチレン瓶、40°C、75%RH、暗所、6カ月）及び長期保存試験〔PTP包装/アルミ袋又は高密度ポリエチレン瓶、25°C、60%RH、暗所、12カ月（継続中）〕が実施された。

加速試験条件下で6カ月保存した結果、含量の低下、並びに類縁物質及び の増加が認められたが、いずれも規格値の範囲内であった。さらに、含量低下に伴う溶出率の低下が認められたが、いずれの経時保存試料も規格値内であった。このほか、崩壊時間の短縮が認められた

が、品質には問題ない程度であった。その他の試験項目には顕著な経時変化は認められなかつた。また、包装形態による特段の差は認められなかつた。

長期保存試験条件下で12カ月保存した結果、 のわずかな増加及び崩壊時間のわずかな短縮が認められたが、品質には問題ない程度であった。さらに、経時的にわずかに溶出率の低下傾向が認められたものの、溶出試験はいずれも規格値を満足する結果であった。他の試験項目には顕著な経時変化は認められなかつた。また、包装形態による特段の差は認められなかつた。

審査センターは、初回申請時に提出された5mg錠の長期保存試験に関して、経時変化品の類縁物質含量及び 含量の具体的なデータが当時測定されていなかつたことから、この点について申請者に尋ねたところ、申請者から、新たに規格設定又は試験方法を変更した試験項目を含めて、5mg錠についても、長期保存試験及び加速試験を再度実施していることから、これらの試験結果についても10mg錠及び20mg錠の安定性試験結果と併せて提出するとの回答が得られた。それによると、新たに実施された5mg錠の加速試験（PTP包装/アルミ袋又は高密度ポリエチレン瓶、40°C、75%RH、暗所、6カ月）の結果、含量の低下、並びに類縁物質及び の増加が認められたが、いずれも規格値の範囲内であった。さらに、含量低下に伴う溶出率の低下が認められたが、いずれの経時保存試料も規格値内であった。他の試験項目には顕著な経時変化は認められなかつた。また、包装形態による特段の差は認められなかつた。一方、新たに実施された5mg錠の長期保存試験 [PTP包装/アルミ袋又は高密度ポリエチレン瓶、25°C、60%RH、暗所、12カ月（継続中）] では、12カ月保存後に、含量のわずかな低下、類縁物質の増加及び のわずかな増加が認められたが、品質には問題ない程度であった。他の試験項目には顕著な経時変化は認められなかつた。また、包装形態による特段の差は認められなかつた。以上の回答及び新たに提出された5mg錠の安定性試験結果に対し、審査センターはこれらを了承した。

5mg錠、10mg錠及び20mg錠の貯法及び有効期間に関しては既承認薬が既に室温、3年の有効期間を有すること並びに新規規格設定の条件下で長期保存試験（1年）のデータ及び加速試験（6カ月）のデータが提出されたことより5mg錠、10mg錠及び20mg錠の貯法及び有効期間は室温、3年が妥当であると考える。

#### ヘ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

血漿中薬物濃度測定法－初回承認申請時には加水分解前と加水分解後の試料が酵素法（定量限界 ng/mL）により測定され、それぞれ活性阻害物質（L-654,969を含むオープンアシド体の活性代謝物）濃度と総阻害物質（活性阻害物質と未変化体を含む活性のないラクトン型代謝物）濃度として評価された。本申請においては、未変化体及びL-654,969（活性主代謝物）の血漿中濃度は、本薬20mgの単回経口投与試験では酵素法とHPLC法（定量限界 ng/mL）の併用、本薬15mg及び20mgの7日間連続投与試験ではHPLC法、本薬20mgでの4週間連続投与試験及び生物学的同等性試験はLC/MS/MS法（定量限界 ng/mL）により測定された。

#### ヒトにおける薬物動態－

**単回経口投与試験** 健康成人男子10名に本薬20mgを単回経口投与したとき、血漿中未変化体のC<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は各々2.98ng/mL、3.3時間、2.93時間、17.0ng·h/mLであり、L-654,969のC<sub>max</sub>、t<sub>max</sub>、t<sub>1/2</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は各々2.92ng/mL、5.4時間、6.33時間、35.1ng·h/mLであった。また、活性阻害物質及び総阻害物質のAUC<sub>0-∞</sub>は各々64.4ng·h/mL及び111ng·h/mLであったことから、活性阻害物質の1/2以上はL-654,969であることが示された。

**7日間連続投与試験** TC高値 (TCが200mg/mL以上300mg/mL未満、以下同様) の成人男子各6名に本薬15mg又は20mgを7日間連続投与したとき、血漿中未変化体及びL-654,969の、1日目に対する7日目の薬物動態パラメータはいずれの投与群においても有意な差を示さなかった。また、いずれの投与群においても7日目投与24時間後において未変化体及びL-654,969は血漿中からほぼ消失した。以上より、未変化体及びL-654,969の血漿中動態は、反復投与による変動はなく、蓄積性はないと考えられた。

**4週間連続投与試験** TC高値の成人男子24名に本薬20mgを4週間連続投与したとき、平均血漿中未変化体及びL-654,969の濃度は、5日目以降、0.321~0.564ng/mL及び0.979~1.45ng/mLの範囲で推移した。投与日数に依存した血漿中濃度の上昇傾向は認められず、4週間連続投与における蓄積性はないものと考えられた。

**生物学的同等性** 健康成人男子29名を対象に、5mg錠 4錠と10mg 錠2錠の生物学的同等性試験が、クロスオーバー法により行われた。血漿中未変化体濃度のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>について、平均値の差は20%以内であったが、90%信頼区間では「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の基準を満たさず、両製剤の生物学的同等性は検証されなかった。

TC高値成人男子を対象に、本薬10mg (5mg 錠2錠又は10mg錠 1錠) あるいは、20mg (10mg錠2錠又は20mg錠 1錠) を 1 間経口投与し、TC低下作用を主要評価項目として製剤間の生物学的同等性を検討した。いずれの試験も、投与 1 日目のTC値の投与前値に対する比の幾何平均値及び幾何標準偏差を用いて解析された。10mg製剤比較試験では、両群の幾何平均の比は 1.0135 (101.4%)、比の90%信頼区間は0.9556~1.0750 (95.6~107.5%)、20mg製剤比較試験では、両群の幾何平均の比は1.0318 (103.2%)、比の95%信頼区間は0.959~1.110 (95.9~111.0%) であり、5mg 錠2錠と10mg錠 1錠及び10mg 錠2錠と20mg錠 1錠は生物学的に同等であると判定された。

審査センターは、生物学的同等性試験の主要評価項目 (TCの幾何平均値の比) が第Ⅲ相試験の主要評価項目 (LDL-Cの変化率) と異なる点について説明を求めた。申請者は生物学的同等性試験では、本剤の薬力学的反応性 (脂質低下作用) を用いて同等性を検証することを目的としており、より検出力の大きな指標を主要評価項目に設定したと述べた。20mgの 1 間投与試験から、TCの検出力が高くより少数例で同等性を検証するための主要評価項目として適切であると考えたこと、また、第Ⅲ相試験の評価項目との整合性を図るためLDL-Cを副次的評価項目として設定し、この場合も生物学的に同等であったこと、さらに、評価基準は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準拠したことから、各群の平均値は投与前の比の幾何平均値としたことを説明した。審査センターは、生物学的同等性試験で用いた同等性の

許容域の妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は、本試験で用いた同等許容域は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準を引用したものであるとした上で、今回の生物学的同等性試験は臨床効果を指標としており「臨床試験のための統計学的原則」に基づいた95%信頼区間の基準をも、事後的な考察ではあるが、満たしていたことを説明した。

また、審査センターは血漿中未変化体濃度を指標とした生物学的同等性試験では、同等性が検証されなかった理由を血漿中未変化体濃度の大きな個体差によるとしているが、個体差の理由について説明を求めた。申請者は、本薬はヒトにおいてエステラーゼ以外にCYP3A4によつても代謝されること (Drug Metab. Dispos. 1997;25:1191-1199)、CYP3A4はCYP分子種の中でも特に個体差が大きく、また、消化管にも存在し本薬の初回通過効果に大きく影響していることを述べた。

また、審査センターは、未変化体及びL-654,969の測定方法が初回申請時には酵素法であり、本申請ではHPLC法及びLC/MS/MS法であることについて、測定方法の変更及び測定感度の違いが試験結果に影響を与える可能性はないか説明を求めた。申請者は、HPLC法及びLC/MS/MS法は未変化体とL-654,969のみを測定対象として開発されたものであり、血漿中のその他の代謝物の確認及び測定はしていないが、20mg単回経口投与試験において、HPLC法により測定したL-654,969の AUC<sub>0-∞</sub>は、酵素法により測定した活性阻害物質の AUC<sub>0-∞</sub>の約1/2以上を占めており、各個体におけるL-654,969と活性阻害物質のAUC<sub>0-∞</sub>は良く相関していること ( $r=0.919$ ) から、L-654,969の薬物動態の検討により活性物質全体の挙動を評価しうるとの考えを示した。また、HPLC法及びLC/MS/MS法について分析法の妥当性を示すデータが提出された。

審査センターは以上の説明を了承した。

## 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

#### 評価資料・参考資料

評価資料として第Ⅰ相試験が3試験（単回投与、反復投与、4週間投与；       ）、第Ⅲ相試験が1試験（二重盲検比較試験、12週間投与；       ）、生物学的同等性試験が3試験（       ）、及び長期投与試験が1試験（52週間投与；       ）提出された。また、初回申請時の資料のうち、第Ⅱ相試験（長期投与；       臨床医薬1989; 第5巻 第12号別冊:175-201）及び第Ⅲ相試験（FHに対する長期投与試験；       臨床医薬 1990;第6巻 第3号別冊:99-120）の2試験が添付資料として提出されたが、参考資料に変更された。

#### 第Ⅰ相試験

##### 1) 高用量単回経口投与試験（       ）

健常成人男子15例に対し、本薬20mg（10例）又はプラセボ（5例）の単回経口投与試験が実施された。自覚症状・他覚所見に関して、薬剤との因果関係を否定しない有害事象はみられなかった。臨床検査値に関しては、本薬群1例にGOT（AST）及びGPT（ALT）の軽度上昇（投与前値の2倍以内）がみられたが、3週間後には回復した。血清脂質の変動には、本薬群

とプラセボ群で有意差はなかった。薬物動態についてはへ項参照のこと。

## 2) 高用量連続経口投与試験 ( )

TC高値の成人男子16例に対し、本薬15mg（6例）又は20mg（6例）又はプラセボ（4例）の1日1回7日間連続経口投与試験が実施された。本薬15mg投与群の1例が、感冒による発熱のため投与2日目に中止した。本薬20mg投与群の1例に軽度の下痢がみられたが、無処置で回復した。臨床検査値に関しては、15mg投与群の1例に軽度のGPT（ALT）上昇（32→46U）がみられたが、最終投与終了1週後には回復した。また、20mg投与群の1例で軽度のGOT（AST）及びGPT（ALT）上昇[GOT（AST）：27→48U、GPT（ALT）：32→76U]がみられたが、GOT（AST）は最終投与終了翌日に、GPT（ALT）は最終投与終了45日目に回復した。血清脂質の変動では、本薬15mg及び20mg投与により、TCはそれぞれ $31.0 \pm 3.8\%$ 及び $24.4 \pm 8.2\%$ 、LDL-Cは $34.3 \pm 7.3\%$ 及び $28.6 \pm 16.7\%$ 低下し（それぞれ平均±標準偏差、以下同様）、両群ともプラセボ投与群に対し有意差を認めた（ANOVA test）。薬物動態についてはへ項参照のこと。

## 3) 高用量4週間投与試験 ( )

TC高値の成人男子50例に対し、本薬20mg/日（24例）又はプラセボ（26例）の4週間投与試験が実施された。本薬群のうち1例は投与直前のGPT（ALT）上昇が投与後に判明したため、8日目で中止された。また、本薬群の他の1例では服薬状況が極端に不良であったため11日目以降の血清脂質データが不採用とされた。このため、薬物動態評価対象例は48例とされた。薬剤との因果関係が否定しえないGOT（AST）又はGPT（ALT）の基準値上限2.5倍以上の異常変動は、みられなかった。GPT（ALT）の異常変動は本薬群の3例にみられた。また、血中ミオグロビン上昇が本薬群とプラセボ群の各1例にみられた。これらの臨床検査値異常変動はいずれも基準値上限の2倍以内であった。また、プラセボ群の1例に紅斑が発現した。血清脂質の変動では、TC（変化率、本薬群 $-25.1 \pm 8.7\%$ 、プラセボ群 $-1.0 \pm 5.9\%$ ）及びLDL-C（変化率、本薬群 $-38.3 \pm 13.0\%$ 、プラセボ群 $-1.1 \pm 10.7\%$ ）が本薬群でプラセボ群に比して有意に低下した。TGについては両群間で有意差はなかった。薬物動態についてはへ項参照のこと。

## 第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）( )

既承認用量である5mg/日、10mg/日及び20mg/日の脂質低下作用を比較するため、冠動脈疾患を合併、もしくは高血圧症あるいは耐糖能異常のうちいずれか1つ以上の動脈硬化危険因子を有する高脂血症患者で、前観察期（治療薬投与開始2～4週間前）のLDL-Cが選択基準（冠動脈疾患合併患者では120mg/dL以上、高血圧症又は耐糖能異常合併患者では140mg/dL以上）を満たした症例を対象に、二重盲検比較試験が実施された。前観察期には前治療として使用されている本薬5mg、1日1回夕、プラバスタチン10mg、1日1回夕、あるいはプラバスタチン5mg、1日2回朝夕を2～4週間継続投与した状態で、上記の選択基準にあてはまる患者を選び、休薬期間を設げずに治験薬に切換え、本薬5mg/日、10mg/日あるいは20mg/日が無作為に割り付けられ、1日1回夕食後に経口投与された。12週間で治験薬投与を終了し、高脂血症前治療薬が

再開され、治験薬投与終了後4週間は後観察期とされた。本邦では本薬20mg/日投与での忍容性が確立していないことから、臨床試験対象が上記のようなハイリスク患者に限定された。解析は主として全治療症例（All-Patient-treated: AP）解析を行なうこととされ、参考として計画適格例（Per Protocol: PP）解析も行なうこととされた。また、主要評価項目は本薬投与前後のLDL-Cの変化率とされ、さらに、副次的評価項目としてLDL-Cの治療目標達成率及び安全性が検討された。全登録例数は562例、組み入れ症例数は382例（5mg群：52例、10mg群：165例、20mg群：165例）、AP解析対象例が380例（5mg群：52例、10mg群：164例、20mg群：164例）、PP解析対象例が309例（5mg群：41例、10mg群：135例、20mg群：133例）であった。AP解析対象から除外された2例は、併用禁止薬が投与されていたため投与開始時の来院で中止された症例であった。

AP解析対象例における本薬投与前後のLDL-Cの変化率は、5mg群で $-2.0\pm15.5\%$ 、10mg群で $-10.9\pm14.5\%$ 、20mg群で $-18.9\pm15.9\%$ で、20mg群は5mg群及び10mg群のいずれの群に対しても有意差〔いずれも $p<0.0001$ 、t検定（片側）〕が認められた。なお、PP解析対象例における検討でも、同様の結果を示した。なお、開鍵前の探索的解析の結果、LDL-C変化率に対して、「投与前値」及び「高脂血症の前治療薬剤」が本試験の有効性に関する結果に大きく影響することが判明したため、副次的にこれらの因子を含めた分散分析モデルにおける対比に基づくt検定が実施された。その結果、未調整AP解析対象例の検定結果と同じく、20mg群におけるLDL-C変化率は5mg群及び10mg群のいずれの群に対しても有意差（ $p<0.0001$ ）を認めた。

副次的評価項目であるLDL-Cの治療目標達成率の検討に際しては、危険因子となる合併症を持たない4例は「判定不能」として扱われた。AP解析対象例におけるLDL-Cの治療目標達成率は、5mg群で5.8%（3/52例）、10mg群で11.6%（19/164例）、20mg群で26.2%（43/164例）と、用量依存性を認めた（ $p=0.0001$ ：Cochran-Armitage傾向検定）。開鍵前の探索的解析の結果、「投与前LDL-C値」がLDL-Cの治療目標達成率に影響していることがわかったため、これを共変量として追加したLogistic回帰モデルを用いた解析でも、結果の有意性に変わりはなかった（ $p<0.0001$ ）。その他の血清脂質の検討では、TC変化率はLDL-C同様、用量依存性がみられ、20mg群では10mg群及び5mg群の両群に対して有意な低下を認めた（いずれも $p<0.0001$ ：t検定）。HDL-C変化率は、用量に依存した増加傾向がみられ、20mg群と5mg群の間には有意な差がみられた（ $p=0.0362$ ：t検定）。一方、TG変化率は、標準偏差が大きく、一定の傾向はみられず、20mg群と他の群との比較で有意差は認められなかった。

安全性の検討において、AP解析対象380例のうち3例は、治験薬の投与期間が短く（7～28日間）、治験薬との因果関係を否定しえない有害事象の発現が認められなかつたとして「判定不能」とされた。これら判定不能例を除いたAP解析対象例377例における概括安全度は、「問題なし」が5mg群で78.8%（41/52例）、10mg群で78.4%（127/162例）、20mg群で81.0%（132/163例）であり、「問題あり」及び「重大な問題あり」とされた症例は5mg群で5.8%（3/52例）、10mg群で4.9%（8/162例）、20mg群で4.3%（7/163例）で、概括安全度の全群間の対比較において差はみられなかつた（U検定）。なお、PP解析対象例でも同様の結果を示した。

治験中、2例の死亡が認められた。1例は20mg投与104日目に急性大動脈解離にて死亡し、

他の1例は5mg投与85日目に突然死（朝、意識がなくなっているところを家人に発見され、病院搬送後死亡。）したが、死因は不明なもの何らかの動脈硬化性疾患と推測された。いずれの2例も治験薬との因果関係は「多分なし」とされた。重篤な有害事象は、10mg群に3例、20mg群に1例認められた。その内容は、10mg群では胃ポリープ、過換気および乳癌で、いずれも治験薬との因果関係は「なし」とされた。20mg群では眩暈で、治験薬との因果関係は「多分なし」とされた。

因果関係を否定できない基準値上限の2.5倍以上のGOT (AST)、GPT (ALT) 異常値の発現は、5mg群にはみられず、GPT (ALT) 上昇が10mg群に1例、20mg群に3例みられた。GOT (AST) の上昇は10mg群に1例みられた。これらの症例は、4例中3例でいずれも投与中止することなく投与期間中あるいは追跡調査で投与前値のレベルに回復した。残る20mg群の1例は追跡調査実施日（投与終了41日目）にほぼ投与開始日のレベルに回復したが、完全に回復するまでにはいたらなかった。

副作用発現率の検討では、自覚症状・他覚所見に関する副作用において、用量依存的に発現頻度が増加する項目は認められなかった。臨床検査値異常に關しては、20mg群でGPT (ALT)、γ-GTP及びGOT (AST) の上昇の発現例数が多かった。ほとんどの副作用は、既知のものであったが、本試験においてミオグロビン上昇が12例（3.2%）にみられたため、今後注意すべきであると考えられた。

冠動脈疾患、高血圧症および耐糖能異常の有無で層別した安全性の検討でも、用量依存性は特にみられなかった。

#### 臨床効果を指標とした製剤間生物学的同等性の検討

今回の申請に伴い、新たに10mg錠および20mg錠が開発され、生物学的同等性試験が3試験実施された（　　）。これらの試験は申請時資料概要ではト項に記載されていたが、新たにヘ項が作成されたので、詳細はヘ項に譲り、ト項には安全性のみ記載する。

##### 1) 生物学的同等性試験（5mg錠vs 10mg錠）（　　）

健常成人男子29例に、クロスオーバー法を用い、本薬5mg錠4錠又は10mg錠2錠が、1週間以上の休薬期間をおいて、朝空腹時に単回経口投与された。治験薬との因果関係が否定しえない有害事象として、総ビリルビン値上昇が6例、直接ビリルビン値上昇が1例にみられたが、いずれも臨床上特に問題とならない程度とされた。

##### 2) 製剤比較 間投与試験（5mg錠vs 10mg錠）（　　）

TC高値の健常成人男子40例に対し、本薬5mg錠2錠（20例）又は10mg錠1錠（20例）が間経口投与された。本治験中に中止・脱落例はみられず、治験薬投与中に発現した有害事象は合計56件であった。内容は、本薬で発現しうる副作用として、既に添付文書中に記載のある事象であり、臨床上問題となるような新たな所見は認められないとされた。

##### 3) 20mg錠製剤比較 間投与試験（10mg錠vs 20mg錠）（　　）

TC高値の健常成人男子32例に対し、本薬10mg錠2錠（16例）又は20mg錠1錠（16例）が間経口投与された。10mg錠群の1例が4週間目（29日目）の来院日に来院せず、生物学的同等性の解析対象例から除外された。治験薬投与中に発現した有害事象は合計36件であった。内容は、本薬で発現しうる副作用として、既に添付文書中に記載のある事象であり、臨床上問題となるような新たな所見は認められないとされた。

#### 長期投与試験（　　）

1日1回20mgの長期投与時の安全性と脂質低下作用の持続性について検討するため、24週間の中間解析を含む52週間のオープン試験が実施された。なお、申請時資料では中間解析の結果が記載されたが、その後、最終結果が提出されたので、ここでは最終結果について記載する。

対象は、既承認のHMG-CoA還元酵素阻害薬の承認用量（シンバスタチン5mg又は10mg、1日1回もしくはプラバスタチン10mg又は20mg、1日1回もしくは2回）で単独治療又は他の高脂血症治療薬との併用療法により3カ月以上継続して治療を受けている患者とし、休薬期間を設けずにシンバスタチン1日1回20mgへ切り換えることとした。また、シンバスタチン1日1回20mg投与の忍容性が既承認時の7日間連続投与試験では確立していなかったことを考慮し、冠動脈疾患と合併もしくは動脈硬化危険因子を少なくとも1つ以上有する高脂血症患者を対象とした。また、2～4週間の前観察期のLDL-Cが、冠動脈疾患合併例については120mg/dL以上、その他の動脈硬化危険因子保有例については140mg/dL以上である症例が組み入れられた。解析は主としてAP解析を行なうこととされ、参考としてPP解析も行なうこととされた。また、主要評価項目はLDL-Cの投与前後での変化率とされた。さらに、副次的評価項目としてLDL-Cの治療目標達成率及び安全性が検討された。全登録例数は189例、組み入れ症例数は152例、AP解析対象例が151例、PP解析対象例が87例であった。GCP違反例が1例、AP解析対象から除外されていた。

AP解析対象例の患者背景では、高脂血症WHO分類のIIa及びIIbが95例（62.9%）及び54例（35.8%）と、症例の大半を占めていた。FHの有無では、FHが80例（53.0%）であった。動脈硬化危険因子では、冠動脈疾患合併例が34例（22.5%）、高血圧症合併例が52例（34.4%）、耐糖能異常合併例が42例（27.8%）であり、他の高脂血症治療薬を併用している症例は67例（44.4%）であった。

AP解析対象例におけるLDL-Cの投与前後での変化率は、 $-10.6 \pm 18.1\%$ で、LDL-Cの治験終了時最終値は投与前値に比べ有意に低下した（投与前値 $186.9 \pm 43.8\text{mg/dL}$ 、最終値 $165.4 \pm 43.7\text{mg/dL}$ 、 $p < 0.0001$ ：paired t検定）。また、治療期1（投与開始～24週まで）終了時最終値によるLDL-C変化率と、治療期2（投与開始～52週まで）終了時最終値によるLDL-C変化率はそれぞれ $-11.5 \pm 17.1\%$ および $-11.4 \pm 17.5\%$ であり、安定していた。PP解析対象例でも同様の結果であった。

治験中、死亡はなかった。重篤な有害事象は、胸痛及びマイコプラズマ肺炎が各2件、腹壁ヘルニア、頭部裂傷、直腸癌、肋骨骨折、肺炎、咽頭出血、便潜血陽性、大腸癌、腰痛、白内障、半月板損傷、狭心症発作及び間質性肺炎が各1件、計17件、14例に認められた。

安全性の検討において、AP解析対象例のうち6例は概括安全度が「判定不能」とされた。こ

これら判定不能例を除いたAP解析対象例145例における概括安全度は、「問題なし」が70.3%（102/145例）であった。「問題あり」及び「重大な問題あり」とされた症例は9.0%（13/145例）であった。なお、PP解析対象例でもほぼ同様の結果を示した。

副作用発現率の検討では、自覚症状・他覚所見に関する有害事象発現率は90.1%（136/151例）、臨床検査値異常変動に関する有害事象発現率は49.0%（74/151例）であったが、副作用発現率はそれぞれ11.9%（18/151例）及び21.9%（33/151例）であった。ほとんどの副作用は、既知のものであったが、間質性肺炎（1例）、アキレス腱炎（1例）、血圧上昇（1例）、白内障（1例）、ミオグロビン上昇（8例）ならびにテストステロン減少（10例）は、本薬の添付文書に記載されていないものであった。因果関係の否定できないミオグロビン上昇は8例、テストステロン減少は10例（男性1例、女性9例）に認められた。ミオグロビン上昇例のうち、2例が重度、1例が中等度、残り5例が軽度であり、発現頻度も高いことから注意すべきであると考えられた。なお、発現時期は投与開始後数日～数カ月にわたり一定の傾向はみられなかった。一方、テストステロン減少は、女性の1例が中等度であったが、男性を含む残り9例は軽度であった。テストステロンの減少については、テストステロンが細胞内遊離コレステロールを前駆体とし、その供給は主に血中LDL-Cが利用されていることから、本薬がテストステロン生合成系に影響を及ぼす可能性は否定できないが、臨床用量における血中濃度で、ステロイドホルモン生合成に影響を与えるとは考えにくいとされた。また、女性におけるテストステロン減少の臨床的意義は明らかではなく、女性におけるテストステロン減少例の一部は一過性で、投与継続中に回復する例もみられたことから、これらは臨床上問題となる変動ではないとされた。

基準値上限の2.5倍以上のGOT（AST）、GPT（ALT）異常値の発現は、GOT（AST）の上昇が3例（2.0%）に、GPT（ALT）上昇が4例（2.6%）にみられたが、いずれの症例も治験薬との因果関係は否定された。

LDL-C以外の血清脂質値の検討では、TCは投与前値に比べ投与終了時最終値が有意に低かった（（投与前値 $258.1\pm41.0$ mg/dL、最終値 $238.8\pm43.2$ mg/dL、 $p<0.0001$ ：paired t検定）。TGについては、投与前後では有意な差はみられなかった。HDL-Cは、投与前値に比べ投与終了時最終値が有意に上昇していた（投与前値 $49.7\pm14.5$ mg/dL、最終値 $51.3\pm15.5$ mg/dL、 $p=0.0022$ ：paired t検定）。

本薬の添付文書において相互作用に記載されている、フィブラート系薬剤との併用例は、22例認められた。これらの症例において有害事象は107件発現し、そのうち本薬と「関連あり」と判定されたものは5例に11件認められた。その内容は、CPK上昇、ミオグロビン上昇、倦怠感、アキレス腱炎、LDH上昇、GOT（AST）上昇、テストステロン減少、尿蛋白陽性、尿沈渣白血球数上昇などであった。

### 海外臨床試験成績のまとめ（）

海外で実施された臨床試験が、参考資料として提出された。

#### （1）冠動脈硬化に対する効果（）

欧州6カ国、11施設で、冠動脈疾患患者を対象に、本薬20mg/日又はプラセボを4年間投与し

た際の血清脂質改善作用及び冠動脈硬化の進展抑制が検討された(Lancet 1994;344:633-638)。その結果、本薬群はプラセボ群に比べて血清脂質が有意に改善され、冠動脈硬化の進展が有意に抑制されたと結論された。

(2) 5年間投与における安全性及び忍容性 ( )

北欧5カ国、94施設で、冠動脈疾患の既往を有する患者を対象に、本薬20～40mg/日又はプラセボが投与され、血清脂質改善作用及び臨床イベントに及ぼす影響が検討された (Lancet 1994;344:1383-1389、Arch Int Med 1996;156:2085-2092)。追跡期間は中央値5.4年であった。その結果、本薬群はプラセボ群に比較して冠動脈疾患死及び総死亡リスクが有意に低く、安全性においては、プラセボ群と差はないものと結論された。

(3) 1日1回80mg投与時の安全性 ( )

本薬40mg及び80mgを用いた2つの第Ⅲ相比較試験をもとに、副作用及び臨床検査値異常が集計され、検討された結果、本薬80mg/日投与では、40mg/日投与に比べ、アミノトランスフェラーゼの顕著な上昇が増加する傾向が認められ、正常値上限の5倍以上のCPK上昇が有意に増加するものの、その他の安全性に関しては、特に問題点は認められないとされた。なお、米国においては本薬の最高用量は80mg/日とされている。

## 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、以下のようにまとめた。

### 本薬の臨床的位置づけについて

高脂血症は「コレステロール、TG、リン脂質、遊離脂肪酸などの血清脂質の少なくとも一つが正常範囲を越えた病態の総称」とされるが、特にコレステロールの増加が冠動脈硬化性心疾患の危険因子であり、かつコレステロールの低下により冠動脈硬化性心疾患の抑制が可能であることが、各種大規模臨床試験で知られるようになった。これらの大規模臨床試験の結果を踏まえ、国内外において高脂血症の治療ガイドラインが作成されているが、いずれもLDL-Cを指標として治療開始基準及び治療目標を定めている。また、冠動脈硬化性心疾患の有無及び他の動脈硬化危険因子の有無により、カテゴリー別に治療開始基準及び治療目標値が定められている。具体的な数値としては、危険因子のない患者ではLDL-C<140～160mg/dLが、危険因子が最大である患者ではLDL-C<100mg/dLが治療目標とされる。一方、TGについては、明確な治療開始基準あるいは治療目標値は定められておらず、その治療意義としては、1000mg/dLを越えるような異常高値における急性膵炎の危険性を回避することが指摘されている (Circulation 1995;92:2-4、JAMA 2001;285:2486-2497、動脈硬化1997;25:1-34)。

審査センターでは、現在までに知られている大規模臨床試験や高脂血症治療ガイドラインなどの知見を踏まえ、本薬20mgの日本人における臨床的意義について尋ねた。申請者は、本邦においては欧米に比して冠動脈疾患死亡率は低いものの、TCと冠動脈疾患発症の危険性との関係には差はないものとされていること (動脈硬化1997;25:1-34)、現行の承認用量では、海

外での用量に比べTC 200mg/dL未満への到達例は4Sで72%であるのに対し、J-LITの報告では41%と、約30%の差があり、ハイリスクの冠動脈疾患を有する患者において既承認用量では不十分な可能性があること、本薬20mg投与時のTC 200mg/dL未満到達率は39.3%であり、良好な結果であり、本薬20mg投与による冠動脈疾患予防の観点から、臨床的意義は大きいものと考える、と回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

#### 有効性について

審査センターは、第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）（　　）における評価項目の妥当性について尋ねた。申請者は、高脂血症治療薬による治療意義は、最終的には冠動脈硬化性疾患の発症予防又は遅延にあり、このため、臨床試験のエンドポイントは冠動脈イベント発現率や冠動脈イベントによる死亡率を用いることが好ましい。しかし、このような大規模臨床試験はプラセボ対照で1群2,000～5,000例の組み入れ症例が必要となり、本邦の現状として実施困難な状況である。一方、現在までに海外で実施された大規模臨床試験の結果では、HMG-CoA還元酵素阻害薬がTCやLDL-Cを低下させることにより冠動脈イベントが減少することを検証しており、今回の臨床試験において、血清脂質値、特にLDL-Cの低下率もしくは治療目標達成率をみるとことで、現行用量と比較した新用量（20mg/日）の有効性及び安全性の評価を実施したことは適切であったと考えると回答した。審査センターは、国内外の高脂血症治療ガイドラインでも、LDL-Cを治療目標とすることを推奨していることから、申請者の回答を了承した。

また、審査センターは、第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）（　　）におけるLDL-C変化率及びLDL-C目標達成率の成績について、他の大規模臨床試験などと比較して妥当であるかどうか尋ねた。申請者は、本薬20mgにおけるLDL-C変化率は38.8%であったが、海外大規模臨床試験におけるLDL-C変化率は25～35%で、類似していた。また、本薬20mg群におけるLDL-Cの治療目標達成率（治療目標：100mg/dL）は26.2%であり、うち冠動脈疾患を有する患者では18.0%（11/61例）、有さない患者では31.1%（32/103例）であり、いずれも本薬5mg群及び10mg群に比較して有意に高かった。以上より、本薬の現行用量において治療効果不十分な患者における本薬20mg投与の有効性は示されたものと考えると回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

#### 用法・用量について

今回の申請用法・用量は「通常、成人にはシンバスタチンとして5mg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、重症又は効果不十分の場合は1日20mgまで增量できる（下線部改訂）」とされている。審査センターは、今回の第Ⅲ相試験及び長期投与試験の症例組み入れ基準としてLDL-Cを使用したこと、国内外の大規模臨床試験及び診療ガイドラインにおいてもTC及びLDL-Cを治療の目安とすることでほぼ一致していることより、本薬增量の際の具体的な治療目標についての記載をすべきではないかと考えた。よって、審査センターは用法・用量の記載を「通常、成人にはシンバスタチンとして5mg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、TC値あるいはLDL-C値の低下が不十分の場合は1日

20mgまで增量できる」とすることが適当であると考えているが、この点については、専門協議での議論を参考にしたい。また、今回の第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、動脈硬化危険因子を有する症例あるいは冠動脈疾患合併例のみを組み入れていたが、用法・用量の記載にこのことを反映する必要があるかどうかについても、専門協議での議論を参考にしたい。

### 試験の質

審査センターは、今回の臨床試験において、血清脂質値の投与前値が安定している患者が組み入れられたかどうか尋ねた。申請者は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）（　　）及び長期投与試験（　　）においては、本薬あるいはプラバスタチンの既承認用量で3カ月以上継続して治療されている患者を組み入れることとしており、血清脂質値は安定していると予想されたため、特段、前値の安定性に関する組み入れ基準は定めなかった。全体としてはLDL-Cの値は投与前4週に比し投与開始時では低い値であり、有効性評価には投与開始時の値を用いていた。また、LDL-Cの投与前値の変動幅（投与前4週時点と投与開始時で比較）を検討したところ、いずれの試験においても変動幅が±10%以内であった患者が50%前後を占めており、さらにこれらの症例におけるLDL-Cの変化率及び経時的変化を検討したところ、全体の解析結果と同様の傾向がみられたことから、臨床試験に一部前値が安定しない患者が組み入れられたが、解析結果及び効果判定に影響はしなかったと考える、と答えた。審査センターは、本来組み入れられる症例の前値の安定性は確認されるべきであったが、投与前値変動幅の分布は第Ⅲ相試験において、3群間に特段の偏りはみられず、群間比較による本薬20mgの効果判定は可能であると考える。

また、審査センターは臨床試験中の食事療法・運動療法の実施状況について尋ねた。申請者は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）（　　）及び長期投与試験（　　）において、食事療法及び運動療法は治験期間中、変更しない旨をプロトコールで定めていた。この規定は概ね守られ、数例の逸脱を認めたが（逸脱率：第Ⅲ相二重盲検比較試験；1.1%、長期投与試験；2.0%）いずれも血清脂質に大きな影響を与えるものではなかったと答えた。審査センターはこれらの回答を了承した。

### ト－2－3 安全性について

#### 死亡

第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）（　　）中に2例の死亡例が認められた。審査センターでは、当該2例について、本薬との因果関係について申請者に検討を求めた。申請者は、1例は、前治療薬である本薬5mgが治験期間中も継続して投与された例であり、全身的に動脈硬化疾患がみられること、本薬5mgの投与期間は24週間以上にわたることなどより、担当医は治験薬との因果関係を否定しており、申請者も担当医の判断を支持すること、残る1例は治験終了（本薬20mg投与）後約3週間、前治療薬であった本薬10mgを継続投与されている期間中に死亡したが、死因が急性大動脈解離であり、担当医より治験薬との因果関係は否定されており、申請者も担当医の判断を支持すると回答した。審査センターは、以上の回答を了承した。

### 重篤な有害事象

今回の臨床試験中に発現した重篤な有害事象は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（　　）で4例、第Ⅲ相長期投与試験（　　）で9例、計13例に13件みられた。これらの症例で、重篤な有害事象のために治験薬が投与中止に至った例はなく、また、全例で治験薬との因果関係が否定された。これらの結果より、申請者は、本薬の用量依存的あるいは20mg長期服用によって重篤な有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかったとしている。申請者のこの見解について、審査センターは了承した。

### その他の有害事象

今回の臨床試験中に報告はなかったが、本薬及び類薬でよく知られた有害事象であることから、審査センターは、横紋筋融解症の可能性のあった症例の有無について尋ねた。申請者は、横紋筋融解症に関連する症状あるいは検査値異常として筋肉痛、脱力感、CPK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇、原因不明の食欲不振などを挙げ、他に原因なくこれらの症状を呈した症例（15例）を検討したところ、横紋筋融解症の初期であることが否定できない例は3例みられたと報告した。なお、発現時期は投与開始後数日～数カ月にわたり一定の傾向はみられなかった。しかし、これらの例ではいずれも治験薬の投与中止により回復しており、重篤な有害事象にはいたらなかったことから、横紋筋融解症関連症状が発現した場合でも、本薬の中止、休薬を含む適切な処置を行なうことで、重篤な横紋筋融解症は回避できると回答した。審査センターは、上記の回答を了承するが、今回の臨床試験において本薬20mgを投与された例は全部で407例、うち24週間投与例は141例であることから、今後とも市販後調査等により、横紋筋融解症について注意を払う必要があると考える。また、本薬の米国添付文書には、筋障害発現の危険性が高まることから「シクロスボリン、フィブラート製剤あるいはニコチン酸を併用する患者では、本薬の1日用量は原則として10mgを越えるべきではない」との記載がある。これを踏まえ、審査センターは、添付文書案の記載についても更に整備が必要であると考える。

審査センターは、今回の增量に関連した肝機能障害の増加の有無について尋ねた。申請者は、今回の臨床試験においては、用量に依存して肝機能障害関連の有害事象が増加する傾向は認められず、また、投与期間に伴って有害事象が増加する傾向も認められなかったと回答した。審査センターは、上記の回答を了承するが、今回の臨床試験において本薬20mgを投与された例は全部で407例、うち24週間投与例は141例であることから、今後とも市販後調査等により、肝機能障害について注意を払う必要があると考える。

今回の臨床試験で血中テストステロンの減少が認められたことから、審査センターはホルモン系への影響について検討を求めた。申請者は、本薬40mg以上の投与で、血漿中テストステロン濃度の平均値が中年男性において10%程度減少した（Metabolism 2000;49: 1234-1238）が、性腺機能試験において、本薬20mg及び40mg投与は精子形成に影響しなかったこと（Metabolism 2000;49:115-121）、本薬を使用した海外大規模臨床試験（4S：BMJ 1999;318:192）では、性的機能に関する有害事象の発生率はシンバスタチン群とプラセボ群

で類似していた(勃起障害出現例: プラセボ群28/1803例、シンバスタチン群37/1814例、 $p=0.32$ , Fisher's exact test)ことより、臨床的意義は少ないものと考えると回答した。審査センターは、まず、テストステロンを含むステロイドホルモンの合成には、主にLDL-Cが利用されると考えられることから、本薬によるLDL-C低下がステロイド合成に影響を与える可能性は否定できないと考える。しかし、今回の臨床試験及び他の臨床試験において、本薬20mgまでの投与ではテストステロンの減少幅が軽度であったこと及び海外大規模臨床試験で性的機能に関する有害事象の発生率がプラセボ群と差がなかったこと、さらに今回の結果を踏まえ、添付文書に記載されたことから、本薬20mg投与における安全性は担保できるものと考える。なお、本薬を含むHMG-CoA還元酵素阻害薬のホルモン系に与える影響については、今後も新しい知見を蓄える必要があると思われる。

さらに、今回の申請資料ではみられなかつたが、最近の大規模臨床試験においてHMG-CoA還元酵素阻害薬服用群に乳癌が有意に多発したという結果がみられた (N Engl J Med 1996;335:1001-1009) ことに関連して、本薬についてそのような結果がみられる可能性について尋ねた。申請者は、多数の女性患者を対象とした他の大規模臨床試験（本薬を含むHMG-CoA還元酵素阻害薬vsプラセボ）では、この結果は再現されていないことから、この結果が偶然によるものである可能性が強いと答えた。また、悪性腫瘍全般に関しても本薬を含むHMG-CoA還元酵素阻害薬を用いた大規模臨床試験で、HMG-CoA還元酵素阻害薬服用群とプラセボ群で発現例数は類似していた、と回答された。審査センターは、以上の回答を了承した (Lancet 1994;344:1383-1389、Arch Int Med 1996;156:2085-2092、N Engl J Med 1995;333:1301-1307、N Engl J Med 1999;339:1349-1357、JAMA 1999;282:2340-2346)。

#### 初回承認時の経緯について

審査センターは、本薬初回承認時資料において、第I相試験で安全性の面から20mg投与の開発を中止した経緯を踏まえ、今回の20mgへの增量の妥当性を尋ねた。申請者は、初回承認申請時、第I相試験として実施した健常成人男子12名（プラセボ投与例4例を含む）に対する1日20mg 7日間連続投与試験において、本薬投与群8例中3例に、因果関係の否定できない軽度のGOT (AST) 及びGPT (ALT) 上昇が観察されたこと、引き続き実施された4週間投与試験において、本薬10mg投与群でTCが24～26%低下したことから、明確な有効性及び安全性の確認できた1日10mg投与を最高用量としてそれ以降の開発を行なったと回答した。しかし、その後、海外での大規模臨床試験の結果や、国内外における高脂血症に対する治療指針より、冠動脈疾患の既往を有する患者における治療目標がLDL-C 100mg/dL未満とされるなど、より積極的なコレステロール低下療法が重要視されることとなった。そのため、高脂血症診療ガイドラインの動脈硬化危険因子を合併し、シンバスタチンあるいはプラバスタチンの従前の承認用量で治療目標が達成されていない高脂血症患者を対象とした本薬の1日20mg投与の開発を行ない、52週投与までの忍容性を確認したことから、本開発を妥当と考えると回答された。審査センターは以上の回答を了承した。

#### 初回承認後の安全性情報について

審査センターは、本薬初回承認後の安全性情報について尋ねた。申請者は、今までのところ、報告件数やその重篤度に応じ適宜添付文書の改訂を行ない、適切な注意喚起がなされないと回答した。しかし、現状未知の副作用については今後も注意深く累積・検討し、必要に応じて添付文書の改訂を行なう旨の回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

### 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) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

後日報告。

#### 2) GCP実地調査に対する審査センターの判断

GCP評価会議の結果「適合」とされ、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

以上の結果を踏まえ、審査センターは、専門協議で特段の異論がなければ、効能・効果及び用法・用量の記載整備並びに添付文書の適切な整備をした上で、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告（2）

平成13年10月23日

[販売名]：リポバス錠5、同10、同20  
[一般名]：シンバスタチン  
[申請者]：萬有製薬株式会社  
[申請年月日]：平成12年7月13日

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門にかかわる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。

### 口. 規格及び試験方法について

審査センターは溶出試験に関する事項、純度試験における試験条件に関する規定の妥当性、並びにシンバスタチン標準品の純度試験の規格値及び試験条件に関する規定の妥当性について尋ねた。これらに関しては申請者より適切な回答及び説明がなされたので、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、排泄について

審査センターは、専門委員の指摘及び臨床試験においては用量に対応した治療効果の増大が認められている点を踏まえて、申請者に15mg及び20mgでの7日間連続投与試験及び20mgでの4週間連続投与試験における未変化体あるいは活性代謝物濃度のAUCと総コレステロールあるいはLDLコレステロールの低下率との相関性について、検討するよう求めた。

申請者は、未変化体と活性代謝物のAUCは個体差が大きく、総コレステロールあるいはLDLコレステロールの低下率との間には相関が認められなかったことを述べた。本薬の肝除去率は大きく、このわずかな変動が血漿中濃度の変動要因となること、本薬の治療効果には肝臓中薬物量が直接関係すると考えられることから、このような血漿中濃度の変動に比べて、治療効果の変動が少ないと考えると回答した。

審査センターはこの回答を了承した。

### ト. 臨床試験成績について

#### （1）用法・用量の妥当性について

当初、申請者は「1日20mgまで增量できる」場合の判断基準として「重症又は効果不十分の場合」としていたが、審査センターは専門委員の助言を受けて、增量により有害事象の発現頻度は上昇することから、本薬の增量によってベネフィットを得られる状況をより具体的に示すべきであると考え、その旨を申請者に伝えた。申請者は、J-LITなど国内大規模臨床試験からは增量の判断基準を具体的に示すことは困難とした上で、增量が必要となる基準は基本的には

医師がそれぞれの患者に設定する治療目標値に到達しない場合であることから、「LDLコレステロール値又は総コレステロール値の低下が不十分な場合」と変更すると回答した。しかし、総コレステロール値のみを治療指標とした場合、HDLコレステロール値が高値であるがLDLコレステロール値は正常範囲内であり、本薬の增量を必要としない患者を含む恐れがあることから、審査センターは、「LDLコレステロール値の低下が不十分な場合」に限定することが望ましいと考え、申請者に伝えたところ、申請者は以下のように効能・効果を変更すると回答した。

「通常、成人にはシンバスタチンとして5mg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、LDLコレステロール値の低下が不十分な場合は1日20mgまで增量できる。」

これらの回答を審査センターは了承した。

今回の第Ⅲ相試験及び長期投与試験では、動脈硬化危険因子を有する症例あるいは冠動脈疾患合併例のみを組み入れていたことに関して、用法・用量の記載に反映させる必要性については、審査センター、専門委員とも高用量適応症例をこれらの症例に限定する必要はないとの意見で一致した。

## (2) 安全性について

本薬の增量により、肝機能障害、CPK・ミオグロビン上昇などの有害事象が増加する可能性を考えられることから、審査センター及び専門委員は、添付文書において注意喚起する必要がないか申請者に尋ねた。申請者は、今回提出された高用量試験を初回承認時試験と比較すると、ミオグロビン値については初回承認時試験では測定しておらず比較できないものの、肝機能に関連する検査値 [GOT (AST)、GPT (ALT)、 $\gamma$ -GTP、CPK] が上昇する傾向は認められず、新たな使用上の注意の設定は不要と考えると回答した。しかし、薬物相互作用の観点から、本薬10mg/日を越えて增量すると一部の薬剤との併用においてミオパシーまたは横紋筋融解症のリスクが上昇する可能性があることから、既に海外添付文書に記載されているとおり、フィブラーート系薬剤、ニコチン酸及びシクロスボリンとの併用下においては本薬10mg/日を越えないこととの注意を新たに追加する旨を回答した。しかし、同じHMG-CoA還元酵素阻害剤であるセリバスタチンにおいて横紋筋融解症による死亡例が海外で発現し、本年8月23日付で自動的に販売中止の措置がとられたことを踏まえて、審査センターは本薬とフィブラーート系薬剤との相互作用や添付文書における記載根拠などについても再度確認を求めた。申請者からは、全世界及び日本における筋骨格系症状（横紋筋融解、ミオパシー、ミオグロビン尿、筋炎、多発性筋炎）発現報告件数が示され、日本における筋骨格系症状報告件数は本薬5mg/日で129件（129例）、同10mg/日で22件（22例）、用量不明として155件（155例）であった。また、日本におけるフィブラーート系薬剤併用時の筋骨格系症状発現症例は16例（横紋筋融解15例、ミオパシー1例）報告され、うち7例において腎機能不全又は腎不全の悪化とされているが、うち1例は症状発現以前からの透析施行患者であった。全症例において症状は回復し、死亡例はみられなかった。

さらに、申請者は、本年9月14日付に開催された医薬品等安全対策部会において、現行の

HMG-CoA還元酵素阻害剤について、①横紋筋融解症の情報を収集すること、②HMG-CoA還元酵素阻害剤における横紋筋融解症の発現機序の解明に努めること、③医療機関及び薬局に対し、用法及び用量並びに使用上の注意の徹底を図ること、④患者への説明文書の作成・配布による患者への注意喚起を図ること、の4点が指示されたため、医療機関向け及び患者向けの説明文書を作成し、配布する旨を回答した。

審査センターはこれらの回答を了承し、フィブラー系薬剤など一部の薬剤との併用下において本薬10mg/日を越えないこととする添付文書記載は、米国添付文書と安全性情報から妥当と判断したが、さらに本薬の增量時における横紋筋融解症に関連する有害事象の発現について、市販直後に重点的に調査する必要があると考え、市販後3年程度の調査実施について検討を求めた。申請者は、今回の承認事項一部変更承認取得後に、「医療用医薬品の市販後調査等の実施に関するガイドラインについて」に従い、使用実態下における横紋筋融解症、CPK上昇等を中心とした副作用の発生状況を把握することを目的として、使用成績調査に準じた調査を実施すると回答した。

審査センターは、この回答を了承し、承認条件として「本剤の增量時における横紋筋融解症関連症例の発現について、市販後3年間重点的に調査し、その結果を報告すること。」を付すことが妥当であると判断した。

本薬を含むHMG-CoA還元酵素阻害剤は中枢神経症状を発現する場合があることが知られている（N Engl J Med 1988; 319: 1222、BMJ 1990; 301:669）ことから、審査センターは、臨床試験及び市販後調査において、精神・神経症状（特に不眠）の調査の実施状況について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

大規模疫学試験4Sなどの結果から精神・神経系、中枢神経系の有害事象に関して本薬とプラセボの間に有意差を認めなかったことなどから、初回承認取得後、新たに実施した臨床試験、副作用・感染症報告及び使用成績調査において特に重点的に精神・神経系の有害事象を調査したものではなく、他の事象と同列に調査されたのみである。参考として提示するJ-LITにおいて、本薬5～10mg/日を投与された51321例における中枢神経系及び精神・神経系の副作用発現件数の内訳は、めまい38件（38例、0.07%）、不眠25件（25例、0.05%）、しごれ23件（23例、0.04%）、味覚異常14件（14例、0.03%）、耳鳴10件（10例、0.02%）であり、いずれも重篤な症例はみられなかった。

これらの回答を審査センターは了承した。

## 2.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。

### 3. 審査報告（1）について

審査報告（1）ト-1 提出された臨床試験結果の概略「第Ⅲ相二重盲検比較試験（12週間投与試験）（　　）」において、「HDL-C変化率は、用量に依存した増加傾向がみられ、20mg群と5mg群の間には有意な差がみられた（p=0.0362：t検定）。」との記載は、「HDL-C変化率は、用量に依存した増加傾向がみられたが、20mg群と他の群との比較で有意な差は認められなかった。」に訂正する。HDL-C変化率における20mg群と5mg群の間を比較したt検定の結果、p値は0.0362であったが、申請時、申請者が本検定を両側検定と認識し、有意な差がみられたとの記載を申請資料の一部に行っていた。しかし本検定は片側検定であることからその後訂正がなされた。

ト-2-3 安全性について「重篤な有害事象」において「今回の臨床試験中に発現した重篤な有害事象は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（　　）で4例、第Ⅲ相長期投与試験（　　）で9例、計13例に13件みられた。これらの症例で、重篤な有害事象のために治験薬が投与中止に至った例はなく」との記載は、「今回の臨床試験中に発現した重篤な有害事象は、第Ⅲ相二重盲検比較試験（　　）で4例、第Ⅲ相長期投与試験（　　）で14例、計18例に21件みられた。これらの症例で、重篤な有害事象のために治験薬が投与中止に至った例は2例であり」と変更する。変更前の記載は52週投与予定の第Ⅲ相長期投与試験における投与24週目までのデータ（申請時添付資料）にもとづく記載である。その後、投与52週までのデータが追加提出され（平成13年3月30日）、24週以降52週目までに大腸癌、狭心症発作を発現し投与中止に至った例があった。大腸癌、狭心症発作の症例とも治験責任医師の判断で大腸癌、狭心症の治療を優先させるため、治験を中止した。また、第Ⅲ相長期投与試験の24週目までに、直腸癌と診断され治験薬投与中止となった例があったが、本症例の中止理由は、被験者の来院不規則のためである。重篤な有害事象件数は、投与52週までのデータで14例となり、第Ⅲ相二重盲検比較試験と合計すると18例（21件）となった。

### 4. 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、本薬を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[承認条件]： 本剤の增量時における横紋筋融解症関連症例の発現について、市販後3年間重点的に調査し、その結果を報告すること。