

審査報告書

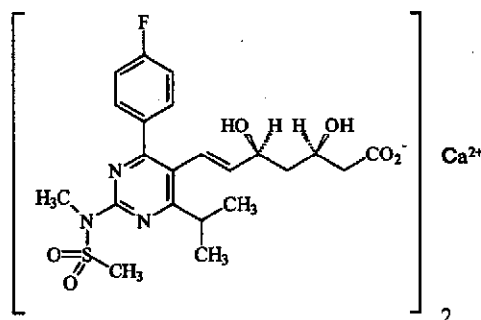
平成 16 年 9 月 30 日

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]	クレストール錠 2.5mg、クレストール錠 5mg、クレストール錠 10mg
[一般名]	ロスバスタチンカルシウム
[申請者]	アストラゼネカ株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 4 月 23 日 (5mg 錠、10mg 錠) 平成 16 年 9 月 1 日 (2.5mg 錠)
[剤型・含量]	錠剤：1 錠中、ロスバスタチンとして 2.5mg、5mg 又は 10mg 含有
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)₂Ca

分子量：1001.14

化学名：

(日本名) ビス ((3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-[メタンスルホニル(メチル)アミノ]ピリミジン-5-イル}-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸) 一カルシウム塩

(英名) monocalcium bis((3*R*,5*S*,6*E*)-7-{4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methanesulfonyl (methyl) amino]pyrimidin-5-yl}-3,5-dihydroxyhept-6-enoate)

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

審査結果

平成 16 年 9 月 30 日

[販売名] クレストール錠 2.5mg、クレストール錠 5mg、クレストール錠 10mg
[一般名] ロスバスタチンカルシウム
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 23 日 (5mg 錠、10mg 錠) 平成 16 年 9 月 1 日 (2.5mg 錠)
[審査結果]

国内外の健康成人及び患者における薬物動態並びに用量反応試験結果の比較から、日本人では、欧米人の 2 分の 1 の用量においてほぼ同等の有効性及び安全性を示した。よって、海外第Ⅲ相及び長期試験成績の本邦への外挿は可能であり、国内では、欧米での用量範囲 5～40mg の 2 分の 1 である 2.5～20mg に用量を設定することで、海外試験で検証された本薬の有効性が期待できると判断した。しかし、安全性については、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与中にミオパシー・横紋筋融解症が発現しやすいことが日本人を含めたアジア系人種では示唆されていることから、海外試験成績の外挿により国内における安全性を推定するには限界がある。特に国内では投与症例の乏しい長期使用時等の安全性については市販後調査の中で検討すべきであると判断する。

以上、医薬品医療機器審査センター及び医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は下記の効能・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、医薬品第一部会で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、成人にはロスバスタチンとして 1 日 1 回 2.5mg より投与を開始するが、早期に LDL-コレステロール値を低下させる必要がある場合には 5mg より投与を開始してもよい。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4 週以降に LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次 10mg まで増量できる。10mg を投与しても LDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1 日最大 20mg までとする。

審査報告(1)

平成 16 年 6 月 15 日

I. 申請品目

- [販売名] クレストール錠 5mg、クレストール錠 10mg
[一般名] ロスバスタチンカルシウム
[申請者] アストラゼネカ株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 4 月 23 日 (輸入承認申請)
[剤型・含量] 錠剤：1 錠中、ロスバスタチンとして 5mg 又は 10mg 含有
[申請時効能・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

[申請時用法・用量]

通常、成人にはロスバスタチンとして 1 日 1 回、10mg を経口投与する。なお、投与は 10mg より開始し、症状により適宜増減するが、効果が不十分な場合は 1 日 20mg まで増量できる。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本審査報告においては、平成 16 年 4 月 1 日、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（以下、審査センター）と医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構等が統合され、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が設立されたことに伴い、同日前に審査センターが行った照会・判断等も機構が行ったものとみなし以下の記載を行った。本申請において、申請者が提出した資料及び機構からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

本薬ロスバスタチンカルシウムは、塩野義製薬株式会社で創製された HMG-CoA 還元酵素阻害薬である。当初、塩野義製薬株式会社により開発が進められ、前期第 II 相試験まで実施された後、アストラゼネカ社（旧英国ゼネカ社）に引き継がれた。アストラゼネカ社は、本薬の用量を再度検討し、新たな臨床推定用量に基づく開発を進めた。

今回の申請は、第 I 相試験（ト-1~3）において外国人及び日本人での本薬の薬物動態を比較し、国内第 II 相用量反応試験（ト-6）をブリッジング試験として実施した上で、海外臨床試験成績（ト-7~10、12~14 等）を外挿する臨床データパッケージによりなされている（ブリッジングの妥当性についてはへ、ト項参照）。

本薬は、61 カ国・地域で承認済である（2004 年 6 月 1 日現在）。

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

原薬ロスバスタチンカルシウムは、2 つの不斉中心を有する光学活性のピリミジン誘導体であり、
を原料として

製造されている。その化学構造は、元素分析、紫外及び赤外吸収スペクトル、 ^1H 及び ^{13}C -NMR スペクトル、質量スペクトル並びに X 線結晶構造解析により確認されている。また、物理化学的性質は、性状（外観）、溶解性、吸湿性、熱分析、水溶液の pH、解離定数、分配係数、結晶多形、旋光性、光学異性体、混在物（有機不純物、光学異性体及び分解生成物）、強制分解生成物について検討されている。

規格及び試験方法として、原薬では、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル及びカルシウム塩）、純度試験（重金属、類縁物質、光学異性体、有機不純物及び残留溶媒、無機不純物）、水分、カルシウムの定量、粒度及び定量（含量）、製剤では、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（分解生成物）、含量均一性試験、溶出試験及び定量（含量）が設定されている。

原薬は各種 pH 緩衝液において、やや溶けにくい～溶けにくい性質を有している。開発初期ロットを用いた結晶多形に関する検討では、結晶形（ ）が認められたが、開発後期ロットを用いた検討では結晶形は検出されず、 であつた。また結晶形は への転移が認められ、結晶形の生成は特定の条件下（ / : 又は / : ）からの析出によりのみ得られることが明らかとなったことから、 の製造が安定でかつコントロール可能であるとされ、製造には常に無晶形が得られる析出方法が採用された。製剤は、ロスバスタチンとして 5mg 又は 10mg を含有するフィルムコーティング錠である。

機構は、原薬に関しては、純度試験について、①類縁物質及び残留溶媒の規格値設定根拠の妥当性、②残留溶媒（ガスクロマトグラフ法）の分析法バリデーションの検討内容の妥当性、製剤に関しては、③含量規格値の妥当性、④純度試験、分解生成物の規格値設定根拠の妥当性、について主に以下の検討を行った。

①の類縁物質について、製造後、試験開始まで 4 ヶ月間 5°C で保存した 1 ロットの長期保存試験 18 ヶ月目の類縁物質量を考慮して規格値が設定されており、このロットの試験開始時の類縁物質量及び試験中の増加量が他のロットと比べて高かつたことから、機構は適切なロットを用いて類縁物質規格値を設定するよう求めた。申請者は当該ロットを除いた計 8 ロットの結果を用いて規格値を設定し、機構は、新たな規格値が妥当であると判断した。また、残留溶媒について、クラス 2 の溶媒の規格値が「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（平成 10 年 3 月 30 日医薬審第 307 号）」で示された PDE 値とされていたことから、機構は実測値を考慮した設定を求めたところ、申請者は実測値に基づき PDE 値より低い規格値を設定したことから、機構は、新たに設定された規格値が妥当であると判断した。

②について、機構は、室内再現精度で検討している変動因子が不足しているのではないかと尋ねたところ、申請者より室内再現精度の検討結果（自由度 5 以上）が提出され、機構はその内容は妥当であると判断した。

③について、申請者は、長期保存試験の中間成績（1 年）の分解生成物量から 3 年後の分解生成物量を推定し、分解生成物量の増加に応じて含量が低下すると仮定し、有効期間（3 年）中の含量規格値を設定していた。しかし長期保存試験の含量の実測値では、一定の減少傾向は認められなかつたことから、機構は長期保存試験の含量実測値を考慮し、有効期間中の含量の低下を推定するよう求めた。申請者は 2 年間の長期保存試験結果から、保存による含量の低下は認められないと判断し、製造時の含量実測値から規格値を再度設定した。機構は、新たな規格値が妥当であると判断した。

④について、2つの主な分解生成物の規格値は、1年間の長期保存試験結果から3年間の増加を推定し設定されており、また総分解生成物の規格値は、2つの主分解生成物の規格値の和として設定していたことから、機構は2つの分解生成物の規格値に関しては継続中の長期保存試験結果も踏まえて設定すること、総分解生成物の規格値に関しては、長期保存試験における総分解生成物の実測値を考慮して設定することを求めた。申請者は、2つの分解生成物の2年間の長期保存試験結果に基づき3年間の生成量を再度推定し、規格値を設定した。また総分解生成物については、2年間の長期保存試験の総分解生成物の実測値に基づき、3年間の増加量を推定し、規格値を設定した。機構は新たに設定された規格値が妥当であると判断した。

その他機構は、①原薬及び製剤の確認試験内容の妥当性、②溶出試験の妥当性及び③標準品、試薬・試液の記載内容について、申請者に照会した。申請者は、①については、純度試験及び定量法と同様の試験法（HPLC法）を確認試験に設定することの意義はなく、その他の確認試験（赤外吸収スペクトル）で本薬の特異性は確認できることから、削除するとし、②については、試験条件の設定根拠の妥当性を詳細に説明し、③については記載整備を行った。機構はこれらの回答を了承した。

以上から、機構は、申請時の原薬及び製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断したが、本薬の用法・用量の検討に伴い、2.5mgの投与が可能な製剤が必要になったことから、申請者より5mg錠を割線入り錠剤に変更するとの申し出があった（ト項参照）。申請者は割線入り5mg錠は、申請中の5mg錠と処方が同一であり、製造法を変更した以外は同一であると説明した。

機構は、割線入り5mg錠については、用法・用量における2.5mg投与の扱いに関して結論が出た段階で、必要な製剤を議論し、その規格及び試験法を含めた妥当性について検討することとしたい。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関しては、長期保存試験は25°C/60%RH保存条件下では原薬の分解が進むため、5°Cの保存条件（ポリエチレン袋/ファイバードラム、18ヶ月）で試験が実施された。5°Cにおいても速度は減少するものの、経時的な分解（類縁物質及び水分の増加）が確認されたため、類縁物質の増加量を考慮して、リテスト期間は18ヶ月と設定された。その他、原薬の安定性試験としては、加速試験（25又は30°C/60%RH、ポリエチレン袋/ファイバードラム、18ヶ月）及び苛酷試験（ $^{\circ}\text{C}/\%RH$ 、 ヶ月 、加温： $^{\circ}\text{C}$ 、又は ヶ月 、加湿：又は $^{\circ}\text{C}/\%RH$ 、 ヶ月 、曝光： $^{\circ}\text{C}$ 及び ヶ月 、又は $\text{lx}\cdot\text{h}$ 及び $\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ ）が実施された。加速試験においては類縁物質B[#]の増加、苛酷試験においては類縁物質B[#]、ラクトン及び水分の増加が認められた。

製剤に関しては、5mg錠及び10mg錠について、長期保存試験（25°C/60%RH、PTP包装（両面アルミニウム箔、以下同様）、24ヶ月、参考として36ヶ月）、中間的試験（30°C/60%RH、PTP包装、24ヶ月、参考として36ヶ月）、加速試験（40°C/75%RH、PTP包装、6ヶ月）及び苛酷試験（加温： $^{\circ}\text{C}$ 、PTP包装、 ヶ月 、加湿： $^{\circ}\text{C}/\%RH$ 、 ヶ月 、曝光： $^{\circ}\text{C}$ 、PTP包装又は ヶ月 、 $\text{lx}\cdot\text{h}$ 及び $\text{W}\cdot\text{h}/\text{m}^2$ ）が実施された。長期保存試験においては、5mg錠及び10mg錠とも類縁物質の増加が認められたが、2年間の長期保存試験結果を踏まえて設定され

た規格値の範囲内であった。以上の結果から製剤は3年間品質が保持されると判断された。

機構は、原薬及び申請時製剤の安定性に特段の問題はないと判断した。

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

1. 提出された資料の概要

単回経口投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施された。概略の致死量は、ラット及びイヌとも2000mg/kg超であった。ラットで、投与翌日に2000 mg/kg群全例で白色調軟便が認められたが、投与翌朝に限られていたことから、高用量(2000 mg/kg)の本薬を高容量(5%アラビアゴム10%w/v溶液20 mL/kg)で投与したことに起因するものと判断された。イヌでは、嘔吐及び下痢又は粘血便、白血球数の一過性の増加、総コレステロール(TC)、トリグリセリド(TG)、クロライド及び鉄の一過性の減少、AST、ALT、アミラーゼ及びCKの増加が認められた。

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で実施され、イヌでは静脈内投与試験も追加実施された。

ラット1ヶ月試験(15、50、150 mg/kg)では、投与初期に摂餌量の一過性の減少が150 mg/kg群の雄でみられた。血液の生化学的検査でTCの軽度増加が50及び150 mg/kg群の雌で、TGの減少、LAPの軽度増加が50 mg/kg群の雌及び150 mg/kg群の雌雄でみられた。肝臓の生化学的検査では、TGの減少が本薬投与群の雄で、TCの減少が50及び150 mg/kg群の雄でみられたが、50及び150 mg/kg群の雌では逆に増加した。剖検では前胃粘膜の限局性肥厚が150 mg/kg群の雄で1例、腺胃の小範囲のび爛が雄で2例にみられた。器官重量では、肝臓の相対重量の軽度増加が50 mg/kg以上の群の雌でみられた。病理組織学的検査では、肝臓で門脈域肝細胞の細胞質好酸性増加が50 mg/kg群で半数例に、150 mg/kg群では全例に認められたほか、肝細胞細胞質内好酸性封入体、小葉周辺帯単細胞壊死及び肝細胞索の乱れが50 mg/kg以上の群で認められた。150 mg/kg群では、副腎の球状層の肥厚、前胃粘膜の角化亢進、甲状腺濾胞上皮細胞の軽度肥大が観察された。電子顕微鏡検査では、肝細胞の細胞質好酸性増加は肝細胞滑面小胞体増生として捉えられた。50 mg/kg以上の群ではグリコーゲン顆粒の減少も観察された。無毒性量は、50 mg/kg群では肝臓での単細胞壊死等の病理所見が観察されたことから、15 mg/kgと判断された。

ラット3ヶ月試験(10、30、100 mg/kg)では本薬投与により死亡又は瀕死のために安楽死させた動物が100 mg/kg群の雄で14例、雌で3例認められた。一方、生存動物では一過性の体重減少又は体重増加抑制が100 mg/kg群の雌雄で、摂餌量の減少が同群の雄で投与2週後にみられた。血液化学的検査ではTC及び α_2 -グロブリンの増加が30 mg/kg以上の群の雌で、リン脂質及び無機リンの増加及びTGの減少が100 mg/kgの雌で、ASTの増加が100 mg/kg群の雄でみられた。また、肝臓の生化学的検査ではリン脂質の増加が100 mg/kg群の雄で、TGの減少が同群の雌で認められた。剖検では前胃粘膜の肥厚が100 mg/kg群の雌雄でみられ、器官重量では甲状腺絶対重量の増加が同群の雄で、肝臓及び脾臓の相対重量の増加が100 mg/kg群の雌でみられた。病理組織学的検査においては肝臓の小葉周辺帯肝細胞の肥大、倍数性核肝細胞及び小葉周辺帯線維化が30 mg/kg以上の用量で認められ、100 mg/kg群では小葉周辺帯線維化がみられた一部動物で、肝小葉サイズの縮小を伴っていた。無毒性量は、30 mg/kg群で肝臓の小葉周辺帯肝細胞の肥大、倍数性核肝細胞及び小葉周辺帯線維化等の病理所見が観察されていることから、10 mg/kgと判断された。

ラット6ヶ月試験(2、6、20 mg/kg)では摂餌量の軽度な減少が20 mg/kg群の雄で投与1週目にみられた。器官重量では、肝重量の増加が20 mg/kg群の雌でみられ、病理組織学的検査では、小葉周辺帯肝細胞の肥大及び脂肪変性の増強が6 mg/kg以上の群で、小葉周辺帯の線維化が6 mg/kg群で、塩基好性形質変異肝細胞巣は20 mg/kg群でそれぞれ認められた。無毒性量は、6 mg/kg群では、肝臓の小葉周辺帯肝細胞の肥大及び脂肪変性の増強が観察されたことから、2 mg/kgと判断された。

ラットにおける主たる標的臓器は肝臓及び前胃で、認められた肝臓の所見は肝重量の増加、小葉周辺帯肝細胞の肥大、脂肪変性の増強、小葉周辺帯の線維化、塩基好性形質変異肝細胞巣、門脈域肝細胞の細胞質好酸性増加、小葉周辺帯単細胞壊死、肝細胞索の乱れ、倍数性核肝細胞及び小胆管の増生で、1ヶ月反復投与毒性試験では50mg/kg以上、3ヶ月反復投与毒性試験では30mg/kg以上、6ヶ月反復投与毒性試験では6mg/kg以上の用量でみられた。前胃の所見は前胃粘膜の肥厚及び角化亢進で、1ヶ月反復投与毒性試験では150mg/kg、3ヶ月反復投与毒性試験では100mg/kgの用量でみられた。

イヌ1ヶ月試験(10、30、90 mg/kg)では、90 mg/kg群の雌1例を投与24日目に安楽死させている。本動物は安楽死の3日前よりほとんど摂食なく、体重減少をきたし、投与24日に急激に衰弱した。血液化学的検査ではTCの減少がすべての投与群で、TGの減少又は減少傾向が30 mg/kg以上の雌雄でみられた。また、AST、ALT及びALPの増加が30 mg/kg以上の群の雄で、雌ではASTの増加が90 mg/kgで、ALTの増加が30 mg/kg群でみられた。剖検では30 mg/kg以上の群で胆嚢粘膜の赤色化がみられ、病理組織学的検査では胆嚢粘膜固有層に出血、水腫及び炎性細胞浸潤が観察された。この他、精細管に巨細胞が90 mg/kg群で1例観察された。1ヶ月の回復期間後に剖検した例では、胆嚢粘膜固有層にヘモジデリン沈着がみられたが、投与終了時にみられた炎症反応の回復過程の所見であると考えられた。無毒性量は、30 mg/kg以上の群で、AST及びALT及びALPの増加、胆嚢の炎症性反応が観察されたことから、10 mg/kgと判断された。

イヌ3ヶ月試験(7.5、15、30 mg/kg)において、TC及びTGの減少又は減少傾向が全ての投与群でみられた。また、30 mg/kg群の雌動物及び雄1例で、AST及びALTの増加がみられた。投与期間末期に実施した眼科学的検査では、30 mg/kg群の雄1例、雌2例で軽度の水晶体前部の混濁が認められた。休薬期間に実施した検査では、試験期間中に混濁のみられた動物のうち雌1例が休薬期間中も混濁が観察されたほか、新たに2例の雄動物で混濁が確認された。剖検では7.5 mg/kg以上の群で胆嚢粘膜の赤色化がみられ、病理組織学的検査では胆嚢粘膜固有層にヘモジデリン沈着、出血、単核細胞浸潤が観察された。1ヶ月の回復期間後に剖検した例では、胆嚢粘膜固有層にヘモジデリン沈着が依然みられたが、出血及び単核細胞浸潤は終息していた。肝臓の電子顕微鏡検査では、滑面小胞体の増生が30 mg/kg群でみられた。以上のように、7.5 mg/kg(最低用量群)以上の群で、胆嚢の炎症性反応が観察され、無毒性量は確認されなかったことから、イヌ3ヶ月反復経口投与試験(1、2、4 mg/kg)が追加実施された結果、胆嚢に障害を与えない最大用量は4 mg/kgと推察され、無毒性量は4 mg/kgと判断された。

イヌ6ヶ月用量設定試験(1又は4 mg/kg)では血液化学的検査でのTCの減少が全群で、TGの減少が4 mg/kg群の雌でみられたが、本投与群において一般症状、体重、摂餌量、血液学的検査、眼科学的検査、肝臓の生化学的検査及び病理検査には本薬に起因した異常は認められなかった。

イヌ 12ヶ月試験 (1, 3, 6 mg/kg) において、血液化学的検査では本薬を投与した群で TC 及び TG の減少又は減少傾向がみられた。また、血漿中薬物濃度測定で高値を示した 6 mg/kg 群の雄動物で ALT の増加がみられた。剖検では胆嚢粘膜の赤色点が 6 mg/kg 群で認められ、病理組織学的検査では、胆嚢粘膜固有層の出血が観察された。この他、血漿中薬物濃度測定で高値を示した上記の雄動物では肝細胞の萎縮及び肝細胞索の乱れも観察された。肝臓の萎縮は動物の栄養状態が悪化したときにみられるが、この 1 例の動物は低血漿コレステロールの持続による二次的な変化の可能性が考えられた。無毒性量は、6 mg/kg 群で、胆嚢粘膜固有層の出血、肝細胞の萎縮及び肝細胞索の乱れが観察されたことから、3 mg/kg と判断された。

以上のように、イヌにおける主たる標的臓器は胆嚢で、胆嚢粘膜固有層の出血、水腫、ヘモジデリン沈着及び単核細胞浸潤が、1ヶ月反復投与毒性試験では 30mg/kg 以上、3ヶ月反復投与毒性試験では 7.5mg/kg 以上、12ヶ月反復投与毒性試験では 6mg/kg の用量でみられた。その他の所見及び無毒性量は上述したとおりである。また、これらラット及びイヌの試験でみられた主たる変化は休業により回復又は回復傾向が認められた。なお、TC 及び TG の減少又は減少傾向は本薬の薬理作用に起因すると判断された。

非げっ歯類における反復投与毒性試験の評価はイヌを用いて行われているが、イヌの3ヶ月反復投与試験において、7.5 mg/kg 以上の用量で胆嚢障害が認められ、30 mg/kg では全例で胆嚢障害がみられたほか、水晶体の混濁も観察された。これらの毒性所見がヒトで発現する可能性についてさらに検討するため、サル6ヶ月反復経口投与毒性試験 (10 及び 30 mg/kg) が実施された。血液化学的検査では、本薬を投与した群で対照群に比して TC 及び TG の減少又は減少傾向がみられた。剖検では精巣の軟化、精巣及び精巣上体の乳白色化が 30 mg/kg 群の雄 1 例にみられた。本動物は病理組織学的検査で、精巣の精上皮の減少、空胞化、精細管内巨細胞が観察された。また、ごく軽度～軽度な腎尿細管の好塩基性変化及び皮質尿細管上皮の変性が 30 mg/kg 群の雄 3 例、雌 1 例で観察された。無毒性量は、30 mg/kg 群では精巣及び腎臓において変化が観察されたことから、10 mg/kg と判断された。

本薬の臨床投与経路は経口であるが、生物学的利用率の確認のため静脈内投与による臨床試験が計画されたため、イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (1, 5 及び 12 mg/kg) が行われた。一般状態観察において、一過性の歩行失調が 12 mg/kg 群で 1 例認められた。血液化学的検査では、TC の減少が 5 mg/kg 以上の群でみられた。心電図検査では、一過性の心拍数の増加が投与群でみられ、これに伴い最高用量の雄動物では T 波、PR、QRS、QT 間隔に変動がみられたが、心拍数増加は投与開始後概ね 10 分以内に回復する一過性の変化であった。これら波形の変化も心拍数の変動と一致してみられたことから、心拍数増加による二次的な変化と考えられた。また、精巣及び精巣上体の相対重量の低下が 12 mg/kg 群でみられ、病理組織学的検査では、精細管の萎縮が同群の雄 1 例の片側精巣で局所的に認められた。さらに、局所刺激性については、症状観察で投与部位の局所刺激反応や疼痛の所見は認められず、剖検及び病理組織学的検査においても、投与部位に異常は認められなかったことから、12 mg/kg までの本薬静脈内投与での投与部位の忍容性は、生理食塩水と同程度であると判断された。無毒性量は、12 mg/kg 群では、精巣及び精巣上体に変化がみられ、心拍数の増加とともに一過性ではあるが歩行失調も観察されたことから、5 mg/kg と判断された。

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(5、15、50 mg/kg)において、50 mg/kg 群では、親動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少並びに胎児の軽度な発育抑制がみられたことから、親動物の一般毒性学的無毒性量は 15 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 50 mg/kg、胎児に対する無毒性量は 15 mg/kg と判断された。

ラット器官形成期投与試験 (25、50、100 mg/kg) において、50 mg/kg 以上の群では、母動物の肝重量の増加又は増加傾向がみられたが、100 mg/kg まで母動物の生殖能、胎児及び出生児には本薬投与の影響は認められなかった。以上から母動物の一般毒性学的無毒性量は 25 mg/kg、母動物の生殖能、胎児及び出生児に対する無毒性量は 100 mg/kg と判断された。

ウサギにおける器官形成期投与試験 (0.3、1、3 mg/kg) では、母動物の死亡が 3 mg/kg 群で妊娠 24 日及び 25 日に各 1 例みられたほか、妊娠 22 日及び 23 日には各 1 例を瀕死のため安楽死させた。また、3 mg/kg 群の瀕死による安楽死させた動物では、流産も観察された。以上から母動物の一般毒性学的無毒性量及び生殖能に対する各無毒性量は 1 mg/kg、胎児には本薬投与の影響は認められなかったことから、胎児に対する無毒性量は 3 mg/kg と判断された。

ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 (2、10、50 mg/kg) では、母動物の死亡が妊娠 24 日に 10 mg/kg 群で 1 例、瀕死により安楽死させた動物が妊娠 14 日に 50 mg/kg 群で 1 例みられたが、50 mg/kg まで母動物の一般状態、生殖能及び出生児に本薬投与の影響は認められなかったことから、より高用量 (75、100、125、150 mg/kg) を投与する追加試験が実施された。本薬投与群で、一般状態の悪化のため安楽死させた動物が、周産期から分娩後 6 日にかけて各群 2~8 例、死亡が周産期から分娩後 3 日にかけて 125 及び 150 mg/kg 群で各 2 例みられた。このため、125 mg/kg 以上の群では生後 5 日以降の成績は収集されなかった。これらの母動物では、円背位、立毛、削瘦、活動性低下、臆からの出血及び体温低下が観察され、病理検査では肝細胞の変性、壊死、炎症性細胞浸潤、胃壁の肥厚、潰瘍、前胃の炎症性細胞浸潤等が認められた。22 日まで生存した母動物では、本薬に起因した一般状態の変化はみられず、病理検査でも異常は認められなかった。母動物の体重増加抑制傾向が 125 mg/kg 以上の群で、摂餌量の減少が 100 mg/kg 以上の群でみられた。分娩後の観察では、出生率及び生存出産児数の減少が 125 mg/kg 以上の群でみられた。また、出生児の体重について、125 mg/kg 群では出生時に軽度な低下がみられた。出生後の生存性は、75 及び 100 mg/kg 群では生存率、離乳率ともに低値を示した。以上から、母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖能及び出生児に対する無毒性量は 50mg/kg と判断された。

遺伝毒性試験は *in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験を、*in vivo* 試験としてマウスを用いた小核試験を実施した結果、遺伝毒性はないと考えられた。

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。

マウスの試験 (10、60、200、400 mg/kg) において、摂餌量の増加が 200 mg/kg 群の雄で、摂水量の増加が 200 mg/kg 群の雌雄でみられた。病理組織学的検査の結果、非腫瘍性病変として肝臓では肝細胞肥大、限局性の空胞化、好酸性細胞巣及び好塩基性細胞巣の発現頻度の増加が 200 mg/kg 群の雌

雄でみられ、肝細胞肥大は 60 mg/kg 群の雄でも増加した。胃の角化亢進が 200 mg/kg 群の雄で、胃の扁平上皮の過形成及び甲状腺の濾胞上皮細胞過形成が同群の雌で増加したが、腫瘍の発現頻度の増加はみられなかった。一方、腎尿細管の空胞化の発現頻度あるいは程度が対照群に比して 60 mg/kg 以上の雄で軽減した。腫瘍性病変では、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度の増加が 200 mg/kg 群の雌雄で、細気管支・肺腺腫の発現頻度の増加、肝臓及び精巣上体を合わせた部位における組織球性肉腫発現頻度の増加が 200 mg/kg 群の雄でみられた。以上のように、本薬をマウスに 107 週間反復経口投与した結果、200 mg/kg 群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発現頻度の増加がみられた。これは既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で確認されており、HMG-CoA 還元酵素の著明な誘導あるいはそれに伴う脂質代謝の長期的な変調がマウスにおいて肝腫瘍を発現させたことと推察され、ヒトにおけるがん原性の危険性を示唆するものではないと判断された。

ラットの試験 (2、20、60、80 mg/kg) では一般状態観察において、粗毛及び被毛の着色の発現頻度の増加が投与群でみられた。病理組織学的検査の結果、非腫瘍性病変として肝臓では肝細胞の好酸性化又は好塩基性化の発現頻度の増加が 20 mg/kg 以上の群の雌雄でみられ、肝細胞肥大は 60 mg/kg 以上の群の雌、80 mg/kg 群の雄で増加した。一方、軽度から中等度の胆管過形成は、60 mg/kg 以上の群の雄及び 80 mg/kg 群の雌で減少した。胃では、前胃の角化亢進、扁平上皮の過形成、び爛・潰瘍及び炎症性細胞浸潤が、20 mg/kg 以上の群の雄及び 60 mg/kg 以上の群の雌で発現頻度が増加した。腫瘍性病変では、子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加が 80 mg/kg 群の雌でみられた。このほか、膵臓腫瘍(膵島細胞腺腫、膵島細胞癌、腺房・島細胞腺腫をあわせたもの)の発現頻度の増加が 60 mg/kg 以上の群の雌で、皮膚の扁平上皮癌の発現頻度の増加が 80 mg/kg 群の雄でみられた。胃の腫瘍の発現頻度に変化は認められなかった。80 mg/kg 群の雌でみられた子宮内膜間質ポリープの発現頻度の増加は、子宮内膜間質ポリープはラットにおいて普通に認められる良性の腫瘍であり、マウスのがん原性試験やイヌ、サルを用いた長期投与毒性試験においては本所見を含め子宮に対し増殖性変化を認めていないこと、少なくとも臨床用量の C_{max} で約 30 倍、AUC で約 6 倍までは影響がみられないこと、ヒトで ACTH 負荷でのコルチゾール合成に影響がみられなかったこと、本薬の遺伝毒性がいずれも陰性であることから、本薬が通常の用量でヒトに投与される場合に、子宮ポリープやその他悪性腫瘍を誘発する可能性は低いと判断された。

抗原性試験は、モルモット、ラット及びマウスを用いて行われた。能動性皮膚反応及び接触皮膚感作性を調べた試験では、ともに陰性であった。

能動全身性アナフィラキシー反応 (ASA) 及び受身皮膚アナフィラキシー反応 (PCA) を調べた試験では、ハプテンとしての抗原性は有するものの、既存薬であるプラバスタチンに比して抗原性は弱く、本薬を単体あるいは FCA とともに併用感作した群においては、陽性反応はみられず、臨床投与経路である経口投与によって、ヒトで本薬が抗原性を発現する可能性は低いと判断された。

有機不純物及び代謝物の毒性試験において、安全性確認の必要な類縁物質 A[#]、類縁物質 B[#]、類縁物質 C[#]及び ZD4522 (3R,5S) -ラクトンについて、既存の毒性試験成績及び追加実施した毒性試験成績から、規格上限値における安全性の確認を行った結果、安全性は確保されていると判断された。

2.機構における審査の概略

機構はラット 3 ヶ月反復投与毒性試験で死亡例が雄に偏って認められることに関して、本薬の性差に対する影響について説明を求めたところ、申請者は、本薬の 20~80mg/kg をラットに反復投与したときの薬物動態パラメータに性差がみられないことから（へ項参照）、当該試験の最高用量群で認められた顕著な性差は高用量で肝臓などの各種臓器に対する影響における性差が顕在化することで生じた可能性が考えられたと回答した。機構はこのような傾向はラットのみにもみられ、イヌ及びサルの反復投与毒性試験及び用量設定試験を含むマウスのがん原性試験においては、主たる毒性所見の発現頻度あるいは程度において明らかな性差はみられなかったことから回答を了承した。

機構はマウスを用いた小核試験において、本薬の全身暴露の確認をしていないことについての説明を求めたところ、申請者は、マウスのがん原性試験の用量設定試験（20、60 又は 200mg/kg）で確認していると回答した。機構はこれを了承した。

以上の結果、毒性試験でみられた本薬の主たる作用は、本薬の薬理作用に起因するものであり、毒性試験の結果からは、ヒトにおいて既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬でみられない新たな有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

ホ. 薬理作用に関する資料

1.提出された資料の概要

(1) 効力を裏付ける薬理試験

本薬の血中コレステロール低下作用について、以下の検討が実施された。

- ①イヌ（雄性ビーグル）に対する 14 日間（3mg/kg/日）あるいは 13 週間（0.03、0.1mg/kg/日）経口投与により、血清 TC 値を溶媒対照群と比較し、有意に低下させた。また、イヌ（絶食ビーグル）に対する単回経口投与（0.01~3mg/kg）により、メパロン酸の血漿中濃度を用量依存的に減少させた。
- ②カニクイザルに対する 5 日間経口投与（12.5~50mg/kg/日）により、血清 TC、LDL+VLDL コレステロール（LDL+VLDL-C）、HDL-コレステロール（HDL-C）を有意に低下させた。
- ③WHHL ウサギ（家族性高コレステロール血症モデル）に対する 6 ヶ月間混餌投与（3、10mg/kg/日）により、血清 TC 及び LDL-C が有意に低下した。また、大動脈弓部の脂肪沈着面積の低下（3、10mg/kg 群）、コレステロール含量の低下（10mg/kg 群）が観察された。
- ④アポ E*3Leiden トランスジェニックマウス（高 VLDL 血症モデル）に対する 4 週間混餌投与（高脂肪飼料群 1.5~6mg/kg/日、通常飼料群 4.5~9mg/kg/日、摂餌量により計算）により、高脂肪飼料群においては有意に血漿コレステロール及び TG を低下させた。また Triton WR1339（非イオン性界面活性剤。循環血中 VLDL の脂質分解を阻害する）投与により 90 分後の VLDL 産生速度を求めたところ、VLDL-TG 及び VLDL-アポ B 産生速度を低下（6mg/kg/日相当投与群での低下率は 50% 及び 40%）させたことから、本モデル動物における血漿脂質低下は、本薬の HMG-CoA 還元酵素阻害作用により、肝臓内コレステロールが枯渇し、VLDL 粒子の形成が抑制され、結果的に血漿中 VLDL が減少したことによるものと考察された。

⑤アポ B/CETP トランスジェニックマウス (ヒト型アポ B100 蛋白及びコレステロールエステル転送蛋白(CETP)遺伝子を導入し、LDL-C をヒト正常レベル(～110mg/dL)にまで増加させ、ヒトのコレステロール代謝に類似した体内環境としたマウス)に対する 2 週間混餌投与 (8、20、40、80、104mg/kg/日、摂餌量により計算) により、血漿中 LDL-C (20mg/kg/日以上)、TG (8mg/kg/日以上) を溶媒対照群と比較し、有意に低下させた。

(2) 作用機序

①ラット肝ミクロソームを用い、任意濃度の[3-¹⁴C]-HMG-CoA、NADPH 及び本薬における生成メバロン酸量を測定することにより、HMG-CoA 還元酵素阻害様式について検討したところ、HMG-CoA に対しては競合的に、NADPH に対しては非競合的に阻害することが示された。また、ラット及びヒト肝ミクロソームを用いて、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との比較を行ったところ (ラット及びヒト肝ミクロソームにおける平均 IC₅₀nmol/L)、本薬 (12、18) に対し、セリバスタチン (13、26)、アトルバスタチン (15、26) フルバスタチン (18、76)、シンバスタチン (18、38)、プラバスタチン (55、64) であった。また、ヒト HMG-CoA 還元酵素触媒ドメインを用いて阻害活性を測定したところ (平均 IC₅₀nmol/L)、本薬 (5.4) に対し、セリバスタチン (10.0)、アトルバスタチン (8.2)、フルバスタチン (27.6)、シンバスタチン (11.2)、プラバスタチン (44.1) であった。

②LDL 受容体 mRNA 発現に対する作用は、ヒト肝癌由来細胞 (HepG2) にヒト LDL 受容体プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子につないだリポーター遺伝子を安定発現させ、本薬 (1、10μmol/L) を作用させた後のルシフェラーゼ活性を測定することにより、ヒト LDL 受容体プロモーター活性に及ぼす作用が検討された。濃度依存的な LDL 受容体プロモーター活性の誘導が観察され、本薬による LDL 受容体 mRNA の発現増加が示唆された。また、本薬は HepG2 細胞における LDL 結合活性を濃度依存的 (0.01-10μmol/L) に増加させた。

③本薬と他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬の脂質親和性の比較をリン酸緩衝液 (10mmol/L, pH7.4) - 1-オクタノール間の分配係数 (logD) をもとに行なった。logD は、セリバスタチン (1.7±0.0)、シンバスタチン (1.6±0.1)、フルバスタチン (1.3±0.1)、アトルバスタチン (1.1±0.0)、ロバスタチン (1.0±0.1)、本薬 (-0.3±0.1)、プラバスタチン (-0.8±0.1) の順に小さくなり、本薬の脂質親和性は類薬と比べ比較的低いとされた。

④各種細胞におけるコレステロール合成阻害 (*in vitro* 試験) が検討された。本薬はラット肝細胞初代培養系では IC₅₀ 0.16nmol/L、ラット肝ミクロソームでは IC₅₀ 12nmol/L でコレステロール合成を阻害し、この差は、本薬を肝細胞内に取り込む機構の存在を示唆するものと考察された (へ項参照)。また、類薬 5 種 (①及び③参照) の比較した場合、最も強力であった。さらに本薬の肝細胞選択性を検討するために、ラット及びヒト繊維芽細胞 (NRK-49F 及び CCD50SK)、ヒト臍帯血管静脈内皮細胞 (HUVEC) におけるコレステロール合成阻害作用が検討され、IC₅₀ はそれぞれ 331、361、41.1nmol/L であった。類薬 5 種についても同様に検討したところ、IC₅₀ の順位は脂質親和性の順位 (③参照) とほぼ同様になった。本薬の肝細胞選択的なコレステロール阻害作用は、本薬の脂質親和性が類薬と比べ比較的低いことが原因の 1 つと考察された。

⑤成熟雄性 AP ラット (Astrazeneca 社 Alderley Park 施設内において、非近交系閉鎖集団として、SPF 環境下で維持されている Wistar 系由来ラット) を用いて、本薬の経口投与後の肝臓を摘出し、肝細胞のコレステロール合成に及ぼす作用が類薬と比較検討された。各薬剤のラット肝細胞コレステロ

ール合成阻害のED₅₀は、本薬 0.8mg/kg、セリバスタチン 0.01mg/kg、フルバスタチン 0.25mg/kg、シンバスタチン 1.2mg/kg、アトルバスタチン 1.3mg/kg、プラバスタチン 22.3mg/kg であった。この結果は、HMG-CoA 還元酵素阻害能 (①) あるいは *in vitro* のコレステロール合成阻害能 (④) の結果とは一致せず、HMG-CoA 還元酵素阻害強度以外に、各薬物に固有の要因、i) 吸収率及び吸収速度、ii) 門脈から肝臓への取り込み速度及び排泄速度、iii) 薬物の血中あるいは組織中蛋白結合率、iv) 代謝による不活性化の速度などが影響した可能性があると考察された。

⑥成熟雄性 AP ラットにおける本薬及び類薬のコレステロール合成阻害作用持続時間の比較検討が行われた。各薬物の用量は予備試験の結果に基づき投与 3 時間後のコレステロール合成阻害率が約 80%になるように設定された(本薬 12mg/kg、セリバスタチン 0.07mg/kg、アトルバスタチン 17mg/kg、シンバスタチン 11mg/kg)。投与 7 時間後のコレステロール合成阻害率(溶媒投与群のコレステロール合成能を 100%)は本薬群に比べ、3 種の類薬投与群で有意に低く、また経時変化のデータをもとに算出された各薬剤の投与 9 時間後までのコレステロール合成阻害曲線下面積 (AUC) の比較から、本薬のコレステロール合成阻害作用が、比較対照薬に比べて持続的であることが示された。

⑦雄性 AP ラットを用いて、各組織における本薬のコレステロール合成に及ぼす作用が *in vivo* で検討された。本薬 (0.05~30mg/kg) 又はプラバスタチン (0.3~200mg/kg) を経口投与 2 時間後に[2-¹⁴C] 酢酸ナトリウムが腹腔内投与され、さらに 1 時間後、各臓器が摘出され、脂溶性画分のステロール画分中の放射能が測定された。また、肝臓で合成されたコレステロールが血流を介して各組織に流入する可能性を排除するため、ラットに 2%コレステロール含有飼料を予め 2 週間与え、肝臓内のコレステロール合成を抑制した条件下で、本薬 20mg/kg 投与試験が実施された。結果を肝臓のコレステロール合成に対する ED₅₀ と各組織の ED₅₀ の比で示したところ、本薬は肝臓及び回腸のコレステロール合成をほぼ同等の強さで阻害したが、精巣、胃、脳では、コレステロール合成阻害作用はほとんど見られず、脾臓、骨格筋、腎臓では、肝臓の ED₅₀ との間に 4 倍以上の差が認められた。心臓及び副腎における ED₅₀ の比は約 2 倍であり、弱いながらもみかけのコレステロール合成阻害作用が見られた。また、2%コレステロール混餌後に本薬 20mg/kg 投与した場合のコレステロール合成阻害率は、肝臓で 84%に対し、副腎、心臓、脾臓では、それぞれ 38%、51%、40%であった。以上から、本薬は、肝臓に対して特異的にコレステロール合成阻害作用を示すとされた。

(3) 代謝物、有機不純物及び光学異性体の薬理作用

①ヒト及びサル血浆中のみ認められる主要代謝物 N-脱メチル体の HMG-CoA 還元酵素阻害作用について、ラット肝ミクロソーム及びヒト HMG-CoA 還元酵素触媒ドメインを用いて検討された。ラット及びヒトの HMG-CoA 還元酵素に対して、本薬及びその N-脱メチル体は阻害作用を示し、ラット肝ミクロソーム及びヒト HMG-CoA 還元酵素触媒ドメインに対する N-脱メチル体の阻害強度は、本薬 (未変化体) のそれぞれ 50 及び 14%であった。本代謝物のヒトでの血中存在比率は未変化体の 4.5%であることから (へ項参照)、薬効への寄与は小さいと推察された。

②上記①以外の動物にみられた代謝物並びに製剤中の有機不純物の HMG-CoA 還元酵素阻害作用がラット肝ミクロソームを用いて検討された。5S-ラクトン体の HMG-CoA 還元酵素阻害作用は本薬の 9.6%であった。この阻害作用は、試験溶液中でラクトン型から酸型 (本薬) に変換されることにより得られたものと考察された。その他の代謝物 (トリオール体、タウリン抱合体及びペンタジエン

酸誘導体)の HMG-CoA 還元酵素阻害作用は本薬の 3%未満であった。有機不純物(類縁物質 C[#]及び類縁物質 B[#])はそれぞれ本薬の 22 及び 24%の HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示したが、原薬中の含有率はそれぞれ %以下及び %以下と低いことから、薬効への寄与は低いと考えられた。

③本薬には 3 種の光学異性体が存在しており、これら光学異性体の HMG-CoA 還元酵素阻害作用(IC₅₀)が比較検討されたところ、本薬(3R5S 体)の約 1/30~1/600 であった。

(4) 一般薬理試験

①一般症状及び行動に及ぼす影響—本薬 300mg/kg の経口投与においてマウスの体温低下及び体重減少が認められ、1000mg/kg ではさらに異常姿勢、活動性の低下が観察され、24 時間以降の接餌量及び体重が著明に減少し、6 日目までに全例が死亡した。イヌでは 10mg/kg 以上で嘔吐が発現した。

②呼吸・循環器系に及ぼす影響—本薬 300mg/kg の十二指腸内投与において麻酔ラットの平均血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。麻酔ネコでは 100mg/kg の十二指腸内投与により有意な血圧低下が認められた。

③消化器系及び平滑筋に及ぼす影響—本薬 300mg/kg の単回経口投与は、マウスの小腸内炭末輸送能を軽度促進した。300mg/kg/日の反復投与では 3 日目より接餌量及び体重が減少し、5 日目には全例が死亡した。一方、ラットの胃内容物搬出は 300mg/kg で逆に抑制された。ウサギ摘出回腸の自動運動では、本薬 10⁻⁴ mol/L で一過性の収縮が認められた。

以上、一般薬理試験において認められた本薬の影響はいずれも中・高用量投与群で認められたものであり、臨床的に予想される投与量の範囲ではほとんど影響を及ぼさないものと考察された。

2.機構における審査の概要

機構は使用された病態モデル(WHHL ウサギ、アポ E*3Laiden トランスジェニックマウス、ヒトアポ B/CETP トランスジェニックマウス)の妥当性について、説明を求めた。

申請者は、コレステロール負荷モデル、カゼイン負荷モデル及び LDL 受容体欠損マウス等を用いずに、上記 3 種を選択した理由を以下のように説明した。

ウサギは元来脂質代謝調節作用が弱く、コレステロール等の脂質の負荷に反応して短期間に高コレステロール血症となり、動脈硬化病変を実験的に作製するために好適な動物とされている(難治疾患のモデルと動物実験, ソフトサイエンス社, 1993)。しかし、ヒトと動物ではコレステロールレベルやリポ蛋白分布等の脂質環境が異なっており(Eur J Clin Chem Clin Biochem 31: 633-637, 1993, Comp. Biochem. Physiol. PartB 128: 719-729, 2001)、単に外的コレステロール負荷により人為的に作製されたモデルでは、必ずしもヒトの病態を反映しないと報告されている(Prog Med 11: 2429-2439, 1991)。一方、内因性高コレステロール血症モデルとされているカゼイン負荷モデルは、LDL 産生速度の上昇及び LDL 受容体活性の低下に基づき、主に LDL-C が増加する高脂血症モデルである(J Nutr Biochem 2: 203-209, 1991)が、基本的なメカニズムが不明である。以上の理由より、コレステロール負荷モデル、カゼイン負荷モデルを本薬の薬効評価には用いなかった。

家族性高コレステロール血症モデルとして選択した WHHL ウサギは、LDL 受容体欠損により血中 LDL-C が高値を示し、ヒトの家族性高コレステロール血症に類似したモデルとされ(Prog Med 11: 2429-2439, 1991)、脂質代謝及び動脈硬化の研究に使用されている。LDL 受容体欠損マウスも、LDL

受容体の欠損により血中コレステロール値が増加した家族性高コレステロール血症モデルとされているが、マウスにおける脂質代謝は、①CETP 活性が低いため、血清の主要なリポ蛋白は HDL であり、血中 LDL 及び VLDL の濃度がヒトやウサギと比べて極めて低い。②カイロミクロンの構成蛋白であるアポ B48 はヒトやウサギの場合は小腸のみで産生されるが、マウスでは肝においても産生されており、さらに、肝リパーゼの局在パターンがヒトやウサギと異なっている、など、ヒトやウサギと比べていくつかの点で異なっていることが報告されている（医学のあゆみ 193: 474-478, 2000）。以上より、家族性高コレステロール血症に対する本薬の薬効評価のためには、LDL 受容体欠損マウスよりもヒトの病態により近い WHHL ウサギを用いたことは妥当であると考えている。

また、マウス及びヒト間のコレステロール代謝の相違による影響を小さくするため、2種のトランスジェニックマウスを薬効評価に用いた。アポB/CETP トランスジェニックマウスはヒト型アポB100蛋白及び CETP 遺伝子をマウスに導入し、本来げっ歯類では低い血漿中 LDL-C が、ヒトの正常レベル（～110mg/dL）とほぼ同等まで増加しており、ヒトのコレステロール代謝に類似した体内環境を有する。また、アポE*3 Leiden トランスジェニックマウスは、LDL 受容体に対する親和性の低いヒト型アポE3 の突然変異遺伝子アポE*3 Leiden を移入したモデルであり、血中 VLDL が蓄積することにより、Ⅲ型高脂血症の病態を反映している（J Biol Chem 268: 10540-10545, 1993）。本モデルにおいても血漿中コレステロールレベルが増加しており、本薬のコレステロール低下作用を評価するのに適したモデルと考えた。

機構は以上の回答を了承した。

薬効薬理試験の各動物においてはアポ蛋白の測定が行われていないことから、機構は評価の妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。Ⅲ型高脂血症を診断する際の apoE 測定のように、リポ蛋白代謝異常の原因となる遺伝的アポ蛋白異常を診断する上ではアポ蛋白の測定は有用とされている。しかし以下の点より、少なくともイヌやサルを用いた非臨床試験においてアポ蛋白レベルの測定は、本薬のヒトでの薬効を反映するものではないと考える。臨床試験において一般的に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬により LDL-C レベルは用量依存的に低下するものの、HDL-C レベルは上昇傾向にある（Atherosclerosis 131: 17-23, 1997）のに対し、イヌでは HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与により、HDL-C レベルが低下することが報告されており（Proc Natl Acad Sci USA 78: 1194-1198, 1981、Atherosclerosis 135: 119-130, 1997）、またサルにおいては、HDL-C レベルに一貫した変化は認められず、ヒトにおける作用とは異なり低下傾向を示したものもあった（Pharmacol Res 31: 9-27, 1995）。これらの動物種において、LDL 受容体に親和性のある apoE が HDL 中に高い比率で存在すること（J Nutr 116: 1611-1619, 1986、J Lipid Res 21: 789-853, 1980）、ヒトとは異なり血漿中で HDL-C が高い存在比率を示すこと（Comp Biochem Physiol Part B 128: 719-729, 2001、Eur J Clin Cjem Biochem 31: 633-637, 1993）が知られており、HMG-CoA 還元酵素阻害薬による血漿コレステロール低下作用に、HDL の低下が関与することが考えられる。以上の様に非臨床薬理試験においては本薬による血清中アポ蛋白の変動は直接的には測定していないが、apoE*3 Leiden トランスジェニックマウスにおける本薬の作用を検討し、apoE 異常による高脂血症への本薬の有効性を確認している。また、ヒト apoB100/CETP トランスジェニックマウスにおいても、本薬は血漿中 LDL-C 低下作用を示した。本モ

デルにおいて apoB100 は LDL 分画に認められることから、本薬による血漿中 apoB100 低下作用が推定できると考える。さらに臨床試験では apoB、apoA1 について検討しており、非臨床試験において、本薬の薬効を評価するには血清脂質及びリポ蛋白を測定することで十分であったと考える。

機構は、薬理試験に用いられた動物種におけるアポ蛋白の変動がヒトでの作用を必ずしも反映していないことから、アポ蛋白の測定を行っていないことが本薬の薬理作用を評価する上で大きな問題とはならないと考える。

WHHL ウサギの動脈硬化病変に対する作用に関して、胸部大動脈では 3mg/kg/日投与でのみ作用がみられ 10mg/kg/日投与で作用がみられなかったため、機構は、本薬による動脈硬化病変の進展抑制が得られたと評価することが妥当であるか検討を求めた。

申請者は以下のように回答した。対照餌投与群の脂肪沈着面積率は胸部大動脈約 40%に対し大動脈弓部 92%、コレステロール含量は、胸部大動脈 30mg/1g 湿重量に対し大動脈弓部 60mg/1g 湿重量と、胸部大動脈が低く、これらは病変進行度で本薬の有意な作用が認められなかった腹部大動脈とほぼ同程度であった。一方、対照餌投与群の胸部大動脈の病変進行スコアは腹部大動脈よりも大きく、本薬 3mg/kg/日投与群でのみ胸部大動脈の病変進行スコアが低くなったことから、結果として有意な病変進行抑制作用が認められた。しかし、この作用に用量依存性がみられず、同部位の脂肪沈着面積率及びコレステロール含量も低いことから、偶発的な可能性が高く、同部位での動脈硬化病変抑制作用を示したとすることは妥当ではないと考える。一方、大動脈弓部では脂肪沈着面積及びコレステロール含量の用量依存的な低下に伴って、病変進行度の用量依存的な改善がみられたことから、本薬のコレステロール低下作用により、大動脈弓部での動脈硬化病変の進行が抑制されたと考えている。大動脈弓部でのみ動脈硬化病変の進展抑制がみられたことから、WHHL ウサギの動脈硬化病変に及ぼす影響としては、病変の進展抑制が示唆されたと考察するのが妥当と考える。

機構は、この回答を了承した。

機構は *in vivo* 系での HMG-CoA 還元酵素阻害薬の相対効力と *in vitro* 系での結果が一致しなかった理由としてあげている事項 (i~iv) を具体的に説明することを求めた。

申請者は以下のように回答した。個体動物を用いた試験の場合、薬効発現の程度には、各薬物に固有の薬物動態学的/薬力学的要因が関係しており、これらの要因は分離した酵素、細胞成分及び細胞培養系には現れないため、*in vitro* 及び *in vivo* 系間の結果の相違が生じたと考え、その要因を具体的に以下のように考察した。

i) 吸収率及び速度：経口投与後の消化管からの吸収速度及び吸収率は、一部薬剤の物理化学的性質に依存する。例えば、ヒトではセリバスタチンは速やかに完全に吸収されるが、プラバスタチンの吸収は緩徐で、吸収率は 34%である (Clin Pharmacokinet 41: 343-370, 2002)。またラットにおいても、ヒトと同様にセリバスタチンは速やかに完全に吸収される (Atherosclerosis 139: S7-S13, 1998) のに対し、本薬のラットでの吸収率は約 56%である (〜項参照)。よって同用量の本薬とセリバスタチンを経口投与した時の吸収量はセリバスタチンの約 1/2 となると予想される。

ii) 肝細胞内への取り込み速度及び胆汁中排泄速度：脂質親和性の高い薬物は単純拡散による受動輸送によって肝細胞内に広く分布するが、脂質親和性の低い薬物は有機アニオン輸送系によって肝臓

内に取り込まれる (Atherosclerosis 151: 39, 2000, Am J Cardiol 87(suppl): 28B-32B, 2001)。脂質親和性の高い薬物の取り込み速度についてのデータはないが、取り込み率及び取り込み速度は各薬物の能動的取り込みと受動的吸収の相対的割合によって決まると考えられ、脂質親和性の高い薬物を経口投与した場合、肝細胞への取り込み速度は、肝門脈中の当該分子の濃度に依存するものと考えられる。よって脂質親和性の高い薬物と低い薬物を経口投与した時、門脈中薬物濃度が同一レベルであれば、脂質親和性の高い薬物の方が、低い薬物よりも容易に肝細胞中に移行できると予想される。今回の試験結果でも、脂質親和性の高いセラバスタチンやフルバスタチンの方が、本薬よりも高濃度に肝細胞中に移行できるものと考えられる。

iii) 薬物の血中あるいは組織中蛋白結合率：血中に存在する薬効分子のうち、血漿蛋白非結合の分子のみが肝細胞中に移行できると考えられ、肝細胞中に移行後は、細胞内蛋白非結合の分子のみが HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示すと考えられる。従って各薬剤に固有の血漿あるいは細胞内蛋白結合率が、肝コレステロール合成阻害作用の強度に影響を及ぼす因子のひとつであると考えられる。各 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の細胞内蛋白結合率は不明であるが、血漿蛋白結合率は、ラット血漿蛋白への本薬の結合率が約 95%であるのに対し（へ項参照）、セラバスタチンは 98%以上である (Atherosclerosis 139: S7-S13, 1998)。仮にこれら 2つの薬物を同量経口投与し、吸収率及び吸収速度が等しければ、門脈中の本薬の遊離薬物濃度はセラバスタチンより 2.5倍以上高くなると考えられる。

iv) 代謝による不活性化の速度：脂質親和性の高い薬剤は肝臓でチトクローム P450 により、胆汁中に排泄しやすいように親水性代謝物に変換される。アトルバスタチンは CYP3A4 により、フルバスタチンは CYP2C9 により不活性化代謝物に変換される。一方、脂質親和性の低い分子は、胆汁中に排泄されるためにこのような代謝をうける必要がなく、本薬は投与量の 80%以上が未変化体として糞中に排泄される。チトクローム P450 による代謝を受け、不活性化される過程が必要な脂質親和性の高い HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、肝臓中で代謝物に変換されるまで作用が持続する。一方、本薬は代謝を受けることなく、体外に排泄されるまで作用を有している。

以上、各要因について考察したが、実際には各要因が単独で影響を及ぼしているのではなく、相互に影響しあった結果、*in vivo* 系での薬効の強度差として現れたものと考えている。

機構はこの回答を了承した。

機構は、LDL 受容体に対する作用を検討している HepG2 細胞は、脂質親和性が低い薬物を細胞内に取り込み能動輸送系が発現していないとされていることから、①脂質親和性が低いとされる本薬がどのように細胞内に取り込まれたのか、②水溶性の高いプラバスタチンのみを対照薬とした妥当性について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。HepG2 細胞は、従来から、肝細胞でのコレステロール合成やトリグリセリド合成などの脂質代謝に対する薬物の影響、並びにそれに伴う LDL 受容体発現量の変化を検討するために繁用されている *in vitro* 試験系であることから選択した。①については、HepG2 細胞は、脂質親和性が低い薬物を細胞内に取り込む能動輸送系を発現していないが、拡散による受動輸送でプラバスタチンが濃度依存的に取り込まれることが示されている (Biochem Biophys Acta 1223: 195-201, 1994)。本薬も受動輸送で取り込まれるとすると、0.1 μ M で HepG2 細胞に暴露した時、細胞内濃度は 0.06 μ M であり、HMG-CoA 還元酵素に対する IC₅₀ 値の 10 倍程度の濃度になると推定さ

れる。実際本試験の結果から、本薬は、HepG2 細胞へ受動的に取り込まれ、セリバスタチンやフルバスタチンなどの脂質親和性の高い HMG-CoA 還元酵素阻害薬に比べて弱いものの、コレステロール合成を阻害し、LDL 受容体 mRNA 発現及び LDL 結合活性を濃度依存的に増加させたものと考えられる。②については、プラバスタチンは、ヒトで血中コレステロール低下作用を示す代表的な HMG-CoA 還元酵素阻害薬であり、かつ本薬と脂質親和性 (logD) が類似していることから、本薬の比較対照薬としては、脂質親和性の高い HMG-CoA 還元酵素阻害薬よりも脂質親和性の似ているプラバスタチンの方が適切と考えた。

機構は、この回答を了承した。さらに HepG2 細胞の LDL 受容体の RNA 発現に及ぼす影響は、n=1 で得られた結果であることから、結果の妥当性について確認を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本試験における HepG2 細胞の LDL 受容体 mRNA 発現に及ぼす本薬の濃度依存的な増加作用は各濃度 n=1 で得られた実験結果である。しかし、①本薬の作用時間検討のための予備試験において、HepG2 細胞を用いて本薬 0.1, 1, 10 μ mol/L の各濃度で同様な結果 (n=1) が得られていること、②ヒト LDL 受容体プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子につないだリポーター遺伝子を安定発現させた HepG2 細胞を用いて、ルシフェラーゼ活性への本薬及びプラバスタチンの作用を検討したところ濃度依存的な LDL 受容体プロモーター活性の増加が示されたこと (資料ホ-2)、の 2 点から本試験の再現性は確認されていると考える。

機構は、申請者が申請資料中の本薬の LDL 受容体 mRNA 発現に及ぼす影響に関して、上記 2 試験の n=3 で得られた結果を記載したことから、この回答を了承した。

機構は、マウスを用いた一般薬理試験においては、1000mg/kg 単回経口投与により 4 例全例が死亡、300mg/kg/日反復投与では 5 日目に 10 例全例が死亡しているのに対し、毒性試験においてはラットが用いられ、単回投与 2000mg/kg 及びラット 1 ヶ月反復投与試験では 150mg/kg/日まで死亡が認められていないことから、ラットとマウス間で毒性に差異が認められる理由を考察し、毒性試験においてラットを用いたことが妥当であるか説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラット 3 ヶ月反復投与試験では 100mg/kg/日投与により死亡又は瀕死のために安楽死させた動物が、投与 11~19 日で雄 14/18 例、雌 1/18 例であり、必ずしもマウスに対する毒性がラットに比べ強いとは言えないと考える。また、ラットは毒性試験に用いるげっ歯類として一般的であり、類薬でも毒性試験にはげっ歯類としてラットを用いていることから、既存の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と毒性プロファイルを比較する観点からも適切と考える。

機構は、ラットに対する毒性発現は試験によって異なり、必ずしもマウスに比べて弱いとは言えず、毒性試験のげっ歯類としてラットを選択したことに問題はないと考える。さらにマウスにおいて影響が認められた投与量を臨床用量と比較した場合、マウスにおける本薬の薬物動態は検討されていないが、体重当たりの投与量には乖離があるため、一般薬理試験結果から臨床使用における安全性について推測するのは限界があり、ヒトにおける安全性は国内外の臨床試験及び臨床使用における成績から判断すべきと考える (ト項参照)。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

1. 提出された資料の概要

(1)非臨床薬物動態試験成績

本薬の非臨床薬物動態は、非標識体及び¹⁴C標識体を用い、主にラット及びイヌ、その他ウサギ、カニクイザル及びマウスにおいて検討された。

吸収—本薬はラット消化管各部位から同程度に吸収され（ループ法）、経口投与時の吸収率は55.6%以上であると推察された。本薬は5mg/kg以上の用量では非線形の薬物動態を示し、1年間の反復投与期間中（20～80mg/kg）の未変化体のC_{max}及びAUC_{0-t}（最終測定時点までのAUC）は個体差が大きかったが、明らかな雌雄差は認められないと考えられた。イヌにおける経口投与時の吸収率は73.9%以上、絶対バイオアベイラビリティ（BA）は23.4%と算出され、7.5mg/kg以上の用量で非線形の薬物動態を示すと考えられた。

分布—ラットに¹⁴C標識体5mg/kgを単回経口投与したとき、放射能は主に肝臓へ分布し、投与15分後の肝臓中放射能濃度は血漿中濃度の25倍であり、腸間膜リンパ節にも高い放射能が認められ、1.5時間後の放射能濃度は血漿中濃度の13倍であった。1日1回14日間反復投与したとき、組織内放射能濃度は投与6回目までに定常状態に達し、単回投与と比べて消失が著しく遅延する組織は認められなかった。ラットにおいて、肝臓の初期取り込みクリアランスは他の組織と比べて高く、さらに遊離肝細胞を用いた検討より、肝臓への取り込みにプラバスタチンと同一のトランスポーターの関与が示唆された。妊娠ラットあるいはウサギへの¹⁴C標識体（ラット25mg/kg、ウサギ1mg/kg）の単回経口投与時の成績より、放射能は母体肝臓に選択的に分布し、胎盤を通過する放射能はわずかであると考えられた。本薬の*in vitro*血漿蛋白結合率は動物で78.4～95.8%であった。

代謝—ラット、イヌ及びカニクイザルにおいて、N-脱メチル化、ラクトン化、タウリン抱合化等の代謝経路を認めたが、投与量の75%以上が尿糞中に未変化体として回収され、本薬の消失における代謝の寄与は大きくないと考えられた。本薬はラット及びイヌにおいて、明らかな肝薬物代謝酵素の誘導作用を示さなかった。

排泄—ラット及びイヌにおける経口投与時の主排泄経路は胆汁を介する糞中への排泄であり、投与放射能の90%（未変化体として80%）以上が糞中に回収された。ラットに反復投与時の尿糞中への放射能の回収は単回投与時と同様であった。イヌにおいて、経口投与時の投与放射能の尿中への回収は静脈内投与時よりも低く、肝臓における初回通過取り込みの差によると考えられた。ラットでは投与量の約20%が再吸収されると考えられた。哺育中ラットに¹⁴C標識体38mg/kgを経口投与したとき、乳汁中放射能は血漿中の0.76～3.07倍の値で推移した。

(2)臨床薬物動態試験成績

本薬の臨床薬物動態は、国内では健康成人及び高コレステロール血症患者を対象に、外国では、健康成人、高コレステロール血症患者、肝及び腎障害患者を対象に検討された。消化管吸収及び代謝阻害の検討にはヒト生体由来試料が用いられた。

国内試験を中心に主な成績について以下に示した。

(2)-1 ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験（へー12、15、29、33、37）

Caco-2細胞単層膜を用いた検討より、本薬は、吸収方向に比して分泌方向の膜透過性が高く、分泌方向の膜透過には飽和がみられ、シクロスポリンによる阻害を受けた。吸収方向の膜透過はpH依

存的であり、モノカルボン酸トランスポーターの関与が示唆された。ヒト肝ミクロソーム、P450 発現系及び遊離肝細胞を用いた検討では、主に CYP2C9 及び CYP2C19 により N-脱メチル体が生成したが、本薬は P450 による代謝を受けにくい薬物であること、本薬による P450 活性の阻害率は 10%以下であることより、代謝阻害に起因する薬物相互作用を惹起する可能性は低いと考えられた。本薬の *in vitro* 血漿蛋白結合率は日本人及び外国人で 89.0%及び 88.0%であり、主な結合蛋白はアルブミンであった。

(2)-2 健康成人における検討 (へー34、38~40、42、43、46、53、54、59、トー2、3)

日本人成人男性に本薬 10、20 及び 40mg (カプセル剤) を空腹時単回経口投与し、4 日後から 1 日 1 回 7 日間空腹時反復経口投与した。単回投与時の血漿中未変化体の T_{max} は 3~5 時間、消失半減期は 15.1~19.1 時間、C_{max} は、10、20 及び 40mg 投与時で 7.87 (54.4)、20.5 (54.6) 及び 41.5 (28.7) ng/mL、AUC は 126 (39.3)、209 (50.1) 及び 404 (22.1) ng·h/mL : 幾何平均値 (変動係数%) であった。反復投与時の血漿中未変化体は、投与 3 回目には定常状態に達していると考えられ、7 回投与後の C_{max} は、それぞれ 10、20 及び 40mg 投与時で 9.38 (71.5)、22.1 (68.0) 及び 54.3 (18.8) ng/mL、AUC₀₋₂₄ は 90.5 (67.0)、206 (63.9) 及び 458 (17.7) ng·h/mL であった。以上より、本薬の薬物動態には個体差がみられるが、10~40mg の用量範囲における薬物動態は線形であり、反復投与時には単回投与の結果から予想される以上の蓄積は認められないと考えられた。日本人成人男性にクロスオーバー法にて 6mg を 4 時間で静脈内投与及び 40mg を単回経口投与したとき、全身クリアランス (CL_t) は 31.9L/h、定常状態分布容積 (V_{ss}) は 67.9L、腎クリアランス (Cl_r) は 11.6L/h、経口投与時の BA は 29.0%、経口投与後 48 時間までの尿中排泄率は 9.1%であった。

外国人を対象に以下の検討が行われた。成人男性にクロスオーバー法にて 8mg を 4 時間で静脈内投与及び 40mg を単回経口投与したとき、CL_t は 48.9L/h、V_{ss} は 134L、Cl_r は 13.6L/h、経口投与時の BA は 20.1%、経口投与後 48 時間までの尿中排泄率は 5.1%であった。成人男性に 80mg を単回経口投与したとき、血漿中には未変化体に加え N-脱メチル体及び 5S-ラクトン体が認められたが、HMG-CoA 還元酵素活性体の薬物動態パラメータとの比較より、血漿中の活性体のほとんどは未変化体であると考えられた。¹⁴C 標識体 20mg/kg の単回経口投与投与時、投与後 240 時間までの尿及び糞中への放射能の回収はそれぞれ 10.4%及び 90.2%であり、未変化体が主成分 (尿 4.9%、糞 76.8%) であった。本薬の薬物動態は 10~80mg の用量範囲で線形であると考えられた。同様な試験デザインにおける単回及び反復投与時の日本人の C_{max} 及び AUC は外国人の 1.1~2.3 倍及び 1.4~2.5 倍であった。

本薬 10mg (カプセル剤) を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、クロスオーバー法により食事及び投与時期 (午前 7 時、午後 6 時) の影響を検討したとき、食後投与 (夕食開始後 15 分) の C_{max} は空腹時投与と比較して約 20%低下し、T_{max} は 3.42 時間から 5.26 時間に延長したが、AUC₀₋₂₄ には影響はみられず、また、投与時期の明らかな影響は認められないとされた。成人男女 (18~33 歳、65~73 歳) に本薬 40mg (カプセル剤) を空腹時単回経口投与したとき、男性の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は女性の 82~91%であり、若年者の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は高齢者の 1.06~1.12 倍であった。

(2)-3 高コレステロール血症患者における検討 (トー5、6、8)

日本人高コレステロール血症患者男女に本薬 1~40mg (臨床用カプセル化錠) を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度は 2 週間の反復投与により定常状態に達すると考えられ、