

6週間後の血漿中濃度（投与後7～16時間）は1、2.5、5、10、20及び40mg投与で0.523（49.2）、1.26（72.7）、2.62（41.5）、4.17（75.5）、11.7（50.0）及び19.0（67.8）ng/mL：幾何平均値（変動係数%）であった。健康被験者での成績（10時間の幾何平均値：10mgで4.06ng/mL、20mgで9.82ng/mL、40mgで17.9ng/mL）と比較して明らかな差はないと考えられた。一方、外国人高コレステロール血症患者での6週間後の血漿中濃度（投与後8～12時間）は1、2.5、5、10、20及び40mg投与で0.268（44.6）、0.434（46.0）、1.43（52.7）、1.99（67.0）、4.71（106）及び8.68（139）ng/mL：幾何平均値（変動係数%）であった。以上より、同様な試験デザインにおける日本人の血漿中未変化体濃度は外国人の約2倍であった。

(2)-4 特別な集団における検討（へ-47、48）

外国人健康成人及び腎障害患者（健康成人：CLcr80 mL/min/1.73m²以上、軽度：同50～79、中等度：同30～49、重度：同30未満）に本薬20mg（カプセル剤）を1日1回14日間反復経口投与したときのC_{max}及びAUC₀₋₂₄は、軽度～中等度の患者で健康成人の1.1～1.8倍、重度の患者で約3倍であった。外国人高コレステロール血症患者において、腎障害群（CLcr80mL/min/1.73m²以下、n=199）と対照群（n=277）の血漿中未変化体濃度の比は1.11であった。腎障害群の殆どは軽度（CLcr50～80mL/min/1.73m²）であり、軽度の障害は臨床的に大きな影響を及ぼさないと考えられた。外国人健康成人及び肝障害者（Child-Pugh分類によるA及びB）に本薬10mg（カプセル剤）を1日1回14日間反復経口投与したとき、C_{max}及びAUC₀₋₂₄は、A群で健康人の1.5及び1.05倍、B群のスコア7（n=4）で0.5～2.19倍及び0.35～1.58倍、スコア8（n=1）で3.9及び2.1倍、スコア9（n=1）で16.1及び4.0倍であり、肝障害の重症度が増すと肝への初期取り込みが低下し投与初期の血漿中濃度上昇が顕著であった。

(2)-5 臨床薬物相互作用の検討（へ-41、43～45、50～52、54、56～58、63、参ト-21）

外国人健康成人を対象に、本薬10又は40mgの反復投与と経口避妊薬あるいはフェノフィブラート67mgの反復投与、本薬40mgの反復投与とジゴキシン0.5mgあるいはワルファリン25mgの単回投与、本薬10～80mgの単回投与とイトラコナゾール200mg、ゲムフィプロジル（本邦未承認）600mg、フルコナゾール200mg、ケトコナゾール200mgあるいはエリスロマイシン500mgの反復投与、本薬40mgの単回投与と制酸剤20mL（水酸化マグネシウム195mg/5mL、水酸化アルミニウム220mg/5mL）の単回投与、心移植患者を対象に本薬10又は20mgの反復投与とシクロスポリン75～200mgの反復投与により薬物相互作用の検討が行われた。シクロスポリン、制酸剤及びゲムフィプロジルとの間に明らかな薬物動態学的相互作用が認められ、制酸剤の同時投与時にC_{max}及びAUC₀₋₂₄は単独投与時の0.5及び0.46、シクロスポリン併用時の本薬のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は同一用法用量の健康成人と比較して9～15倍及び5～8倍、ゲムフィプロジル併用時の本薬のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は単独投与時の2.21倍及び1.88倍であった。

(2)-6 生物学的同等性（へ-49、55、60～62）

外国人健康成人を対象に、臨床試験用カプセル化錠及びカプセル剤（10mg、80mg用量）、申請製剤（新処方の錠剤）と臨床試験用錠剤（旧錠剤）：（5mg、20mg用量）、旧錠剤と臨床試験用カプセル化錠（80mg用量）、臨床試験用カプセル化錠と申請製剤（5mg、20mg用量）との比較を目的とした生物学的同等性試験を実施した。このうち、臨床試験用カプセル化錠と申請製剤（20mg用量）の検討において再試験を実施した。申請製剤5及び10mg錠間については溶出試験を行った。

以上より、処方違い製剤及び申請製剤 5 及び 10mg 錠は生物学的に同等であるとされた。

2. 機構における審査の概略

(1) 本薬の曝露と有害事象について

機構は、国内外で実施した臨床薬物動態試験の評価に基づき、本薬の曝露と有害事象の関係について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。本薬を単回又は反復投与し薬物動態検討用に頻回に採血をした被験者におけるデータを中心に検査値 (CrCL、ALT 及び CK) の投与前値及び試験期間中の最高値と本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} の関係について検討したが、検査値の投与前値及び試験期間中の検査値の最高値とこれら薬物動態パラメータとの間に相関は認められなかった。これら試験において横紋筋融解症はみられなかったが、健康被験者を対象とした単回投与試験では、筋痛が 20mg、40mg 及び 80mg 投与群で 3 例、1 例及び 5 例認められた。基準値上限の 5 倍以上の CK 上昇及び基準値上限の 3 倍以上の ALT 上昇が 20mg 投与群で各 1 例みられた。10mg 以下の用量ではいずれの有害事象も認められなかった。健康被験者及び患者を対象とした反復投与試験では、基準値上限の 5 倍以上の CK 上昇が 10mg 及び 20mg 投与群で 2 例及び 3 例、基準値上限の 3 倍以上の ALT 上昇が 80mg 投与群で 1 例みられた。

機構は、臨床試験で検討された用量範囲では、本薬の曝露と臨床検査値及び有害事象に定量的な関係はみられなかったとの説明について了承するものの、高用量で筋痛の発現が増加する傾向がみられること等を踏まえ、本薬の全身曝露が上昇するような状況においては横紋筋融解症等の有害事象発現には十分留意すべきと考える。

(2) 日本人と外国人の薬物動態の差について

機構は、健康被験者及び高コレステロール血症患者を対象とした薬物動態試験成績を踏まえ、日本人における本薬血漿中濃度は同一用量の外国人の場合と比較して約 2 倍である理由について説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。日本人及び外国人健康成人男性に本薬を静脈内持続注入したとき、静脈内投与時の CL_t は日本人で小さく、腎クリアランスは同程度であり、算出された腎外クリアランス (日本人 20.3L/h、外国人 35.3L/h) の比較より、日本人と外国人の CL_t の差は主に肝臓による消失の差に起因すると考えられる。 V_{ss} は日本人が小さく、経口投与時の BA は日本人で 29.0%、外国人で 20.1%と日本人が大きかった。以上より、経口投与時の血漿中濃度に認められた国内外の差は主に全身クリアランスと絶対バイオアベイラビリティの差に起因し、本薬の肝臓への取り込みに関与する OATP-C 等のトランスポーターが寄与している可能性があると考えられた。血漿中本薬濃度を評価したいくつかの臨床試験で外国人及び日本人の被験者から遺伝子解析用の試料が採取され、OATP-C 遺伝子を解析して血漿中本薬濃度との関連性を検討した。日本人患者 39 例及び外国人患者 (主に欧米人) 264 例における現在までの検討結果は以下のようなものである。Val174Ala 変異頻度及び OATP-C*15 発現頻度は同程度であり、OATP-C*5 の発現頻度は外国人で 1%と低く日本人では認められなかった。また、日本人及び外国人ともに Val174Ala 変異あるいは OATP-C*15 の保有群と非保有群との間に血漿中本薬濃度 (用量補正值) には統計的な有意差はなく、日本人における AUC_{0-t} (用量補正值) には OATP-C の遺伝子型やハプロタイプによる有意差は認められず、血漿中本薬濃度 (用量補正值) に

は OATP-C の遺伝子型やハプロタイプにかかわらず統計学的に有意な民族間の差が認められた。なお、アジア人においてもシンガポール在住のアジア人及び白人を対象とする臨床試験(IL0101)の中間解析結果より、日本人と同様に白人と比較して、本薬の血中濃度は約2倍高い値を示している。

機構は、日本人において欧米人と比較して約2倍の血漿中濃度を示す点は添付文書等において適切に情報提供すべきであり、その原因についてはアジア人も含めて、今後も引き続き検討する必要があると考える。本申請において認められた薬物動態における民族間の差と有効性及び安全性の評価も考慮し、専門協議において本邦での用法用量の設定について議論する必要があると考える(ト項参照)。

(3)薬物相互作用について

機構は、シクロスポリン併用時の本薬の薬物動態データ及び移植患者等シクロスポリンが適用となる患者の状態からみて、シクロスポリンとの併用は慎重投与として用量を限定することで臨床適用可能であるか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように説明した。相互作用試験において、本薬併用時と非併用時のシクロスポリンの薬物動態の変化はわずかであり、シクロスポリンについては臨床的に問題となる変化ではないと考える。シクロスポリンによる治療を受けている臓器移植患者は、脂質レベルが上昇することが多く動脈硬化の進展が早いことが報告されており、脂質管理を厳重に行うことが必要と判断しているが、本薬単独投与時と比較して併用時では本薬の C_{max} で9~15倍、 AUC_{0-24} で5~8倍上昇していることを踏まえると、シクロスポリンと本薬の併用は禁忌とするのが妥当である。

機構は、本邦における用法用量及び相互作用試験成績からみて申請者の回答は妥当であると判断し、了承した。

(4)生物学的同等性について

機構は、臨床開発において実施された生物学的同等性試験について、①試験条件によって同一用量の C_{max} 及び AUC (平均値) に相違が認められる点について、②IL0077試験では生物学同等性が示されなかったが再度試験を実施し同等性が検証されたとしている点について、本試験及び再試験の実施上の相違点も含め説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。①について、生物学的同等性試験で用いられた製剤(カプセル剤、臨床試験用カプセル化剤、錠剤、申請錠剤)とその処方、投与量及び剤型毎の各被験者の薬物動態パラメータを示し、被験者の大部分の C_{max} 及び AUC_{0-4} は各試験を通してほぼ類似した範囲であったが、本薬は個体間のばらつきが大きく、高値を示す一部の被験者の値が各試験における平均値に影響したと推察している。製剤間のデータを比較した場合、申請錠剤のデータが臨床試験用錠剤及びカプセル化錠よりやや高い傾向(1.01~1.08及び1.01~1.23倍)を示したが、被験者毎の製剤間の比較では、一定の傾向はみられなかったこと、IL0077試験における20mg錠間の比較を除けば全て生物学的同等性の基準を満たしていたことから、本申請で用いられた製剤は生物学的に同等であると判断している。②については、IL0077試験の実施上の問題点を検討したが、試験結果に影響を及ぼすと考えられるような問題は認められなかった。しかし、可能な限り試験方法を標準化して統一するため、実施機関をアストラゼネカ社の臨床薬理試験実施施設とし、食事条件あるいは被験者の規制事項及び使用期限との関係で新たに実生産スケールで製造したロットを使用するなどの変更を行った。

機構は、以上の回答について了承した。

以上、機構は、日本人と外国人で認められた薬物動態の差については、専門協議において、用法用

量の設定の議論の中で検討されるべきと考えるが、それ以外は本薬の薬物動態に関して大きな問題はないと判断している（ト項参照）。

ト. 臨床試験に関する資料

1. 提出された資料の概要

提出された資料の概略を以下に示す。なお、この表は機構が考える Complete Clinical Data Package である。

試験区分	国内	Bridging データの外挿	海外
第 I 相	国内第 I 相単回/反復投与試験 (試験 IL0007 トー3)	←bridging→	外国第 I 相単回投与試験 (試験 IL0001 トー1) 外国第 I 相単回/反復投与試験 (試験 IL0002 トー2)
第 II 相	国内前期第 II 相試験 (試験 SH05 トー4) 国内第 II 相用量反応試験 (試験 JP0055 トー6)	←bridging→	外国第 II 相用量反応試験 (試験 IL0008 トー5)
第 III 相 比較	該当試験なし	←外挿	外国第 III 相比較試験 (試験 IL0024 トー7) アトルバスタテン対照用量反応比較試験 (試験 IL0033 トー8) プラバスタチン/シンバスタチン対照比較試験 (試験 IL0027 トー9)
一般 長期投与	国内ヘテロ接合体性 FH 患者対象 増量試験 (試験 JP0062 トー11)	←外挿	外国ヘテロ接合体性 FH 患者対象増量試験 (試験 IL0030 トー10) 高リスク高コレステロール血症患者対象 アトルバスタテン対照比較試験 (試験 IL0025 トー12) アトルバスタテン対照短期並びに長期比較試験 (試験 IL0026 トー13) プラバスタチン/シンバスタチン対照短期並びに長期比較 試験 (試験 IL0028 トー14)

(1) 国内における試験

(1)-1. 第 I 相

国内第 I 相単回/反復投与試験 (試験 IL0007、トー3)

本薬 1 日 10mg、20 mg、40 mg 反復投与の日本人健康成人男子における安全性、忍容性及び薬物動

態を検討する単回及び反復投与試験が実施された。計 48 例の被験者が事前検査を受け、そのうち治験適格例と判断された 24 例（プラセボ群も含めて各群 6 例ずつ）が登録された。

本薬群において 18 例中 2 例（11.1%）に 9 件、プラセボ群では 6 例中 1 例（16.7%）に 2 件の有害事象が認められた。報告された有害事象の全ては軽度で一過性であり、治療を要したものはなかった。死亡例、有害事象による中止例及び重篤な有害事象はなかった。基準値上限を超える CK 上昇は、本薬群において 2 例（10 mg : 229 IU/L、40 mg : 214 IU/L、基準値 : 30~200 IU/L）に、AST 上昇が 1 例（20mg : 40 U/L、基準値 : 5~38 U/L）に認められた。薬物動態についてはへ項参照のこと。

(1)-2. 第Ⅱ相

国内前期第Ⅱ相試験（試験 SH05、ト-4）

日本人高コレステロール血症患者を対象として、本薬 1、2、4mg の 8 週間投与による血清脂質に対する効果及び安全性が二重盲検法で検討された。

投与量としては、塩野義製薬株式会社による第Ⅰ相試験（試験 SH04、参ト-4）における日本人軽度高脂血症患者の成績から、TC が 20%以上低下し、安全性に問題のないとされた用量である 1~4 mg が採用された。

同意取得例は 75 例であり、3 例はその後来院しなかったため、72 例で治験を開始し、完了例は 57 例であった。中止例 15 例の中止理由として最も多かったものは、副作用 8 例であり、内容はめまい、下痢、筋肉痛、嘔吐、掻痒感などであり、軽度から中等度と判定され全例回復した。開始例 72 例のうち、0 週以降来院しなかった等の 4 例が解析対象から完全除外され、また服用 4 週未満の副作用による中止例等の 8 例が有効性及び有用性評価から除外された。有効性評価採用症例の前治療について、4 mg 群で前治療ありが多く認められ、脂質値は、治療期 0 週時における分布に投与群間で差はみられなかった。

有効性一本試験の主要評価項目は、脂質改善度、全般改善度、概括安全度及び有用度であったが、他の試験結果との比較は治療期 8 週目における脂質変化率により行われ、結果は下表のとおりであった。

			1 mg 群 20 例	2 mg 群 19 例	4 mg 群 21 例	計 60 例	
時 治 療 期 脂 質 0 週 値 週	TC (mg/dL)	平均 ± SD	294.3 ± 57.3	303.5 ± 61.4	285.0 ± 67.7	294.0 ± 61.8	
	LDL-C (mg/dL)	平均 ± SD	219.4 ± 66.3	221.4 ± 64.7	203.8 ± 66.7	214.3 ± 65.3	
治療期 8 週目における脂質			1 mg 群		2 mg 群		検定結果 p 値 ^a
			例数	平均 ± SD	例数	平均 ± SD	
TC 変化率 (%)			19	-21.9 ± 10.6	16	-28.7 ± 6.5	p=0.0106
LDL-C 変化率 (%)			19	-30.0 ± 14.2	14	-38.9 ± 5.9	p=0.0010

TC、LDL-C については用量反応性が認められた（表中 a : Jonckheere の傾向性検定）。

TC の正常化率（TC 220 mg/dL 未満を正常値とし、治療期 0 週において TC 220 mg/dL 以上の症例のうち、治療期 8 週に正常値となった症例の割合）は 1 mg 群で 57.9%（11/19 例）、2 mg 群で 62.5%（10/16 例）、4 mg 群で 83.3%（15/18 例）であり、用量と正常化率との間に用量反応性は認められなかった（p=0.0993、Cochran-Armitage 検定）。

安全性—投与開始例 72 例のうち、4 例は安全性評価対象から除外されたが、いずれも有害事象の発現はなかったと確認された。副作用発現例は、1 mg 群 3 例 (12.5%)、2 mg 群 4 例 (17.4%)、4 mg 群 5 例 (23.8%) であった。めまい、下痢、掻痒感が各 2 例に発現し、その他、消化器症状が主に認められた。副作用の程度は、いずれも軽度～中等度で重篤なものは認められなかった。副作用発現例 12 例のうち 8 例で投与が中止され、3 例は投与継続が可能であり、1 例は休薬により症状は消失し再投与された。

臨床検査値で副作用と判定された症例は、1 mg 群で 5 例 (22.7%)、2 mg 群で 5 例 (25.0%)、4 mg 群で 3 例 (14.3%) であった。その内訳は、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇が各 3 例、CK 上昇 (最高値 212、185 IU/L 正常上限 180)、ミオグロビン上昇 (最高値 70、51 IU/L 正常上限 35)、尿蛋白陽性が各 2 例であったが、いずれも軽度の変動であった。

国内第Ⅱ相用量反応試験 (試験 JP0055、ト—6)

日本人高コレステロール血症患者を対象として、本薬の用量と LDL-C (F 式、特記がない限り以下同様) の投与前値からの変化率との用量反応関係を検討し、外国第Ⅱ相用量反応試験 (IL0008、ト—5) とのブリッジング試験として、日本人と外国人の用量反応関係を比較検討することを目的に、多施設共同無作為化二重盲検比較試験として実施された。

組み入れ患者の選択基準は、脂質に関しては以下のように規定された。

①食事観察期間開始時 (投与開始 6 週間前) ; LDL-C : 空腹時 160 mg/dL 超 240 mg/dL 未満 (4.14 mmol/L 超 6.21 mmol/L 未満)、TG : 空腹時 300 mg/dL 未満 (3.39 mmol/L 未満)

②食事観察期間終了時 (投与開始 2 週間前及び 1 週間前) ; LDL-C : 空腹時 160 mg/dL 超 220 mg/dL 未満 (4.14 mmol/L 超 5.69 mmol/L 未満) であり、かつ、変動が 15% 以内、TG : 空腹時 300 mg/dL 未満 (3.39 mmol/L 未満)

また、主な除外基準は、

①血清脂質低下剤を服用中の者 (血清脂質低下剤を食事観察期間開始前 4 週間以内に服用した者。特にプロブコールは 48 週間以内に服用した者)

②ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者、とされた。

試験期間の治験薬の投与は、食事観察期 (6 週間) の後、治療期 (6 週間) に被験者を、本薬 (1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg) 又はプラセボ投与の 7 群に無作為割付けし、追跡期 (4 週間) を設けた。治験薬の投与は 1 日 1 回夕食後 3 時間以上経ってから経口投与することとされ、以下の外国を含む第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において同様であった。

組み入れ症例数は 369 例であり、食事観察期間中に中止・脱落した 256 例を除いた 113 例に治験薬が割付けられたが、1 例は治験薬を服用せず、治験薬投与例は 112 例であった。食事観察期における中止・脱落例 256 例の中止理由として最も多かったものは治験実施計画書不適合 (67.8%、250/369 例) であり、このうち食事観察期間終了時の脂質に対する選択基準を満たさなかったものは 241 例であった。治療期における中止・脱落例は 9 例 (8.0%) であり、中止理由として最も多かったものは有害事象 5 例であった。治験薬割付け例 113 例中未服薬 1 例 (本薬 40 mg 群) が FAS 解析除外とされ、FAS 解析対象例 112 例から、計 11 例 (中止・脱落例 8 例、有効性主要評価項目欠測例 3 例) が PPS 解析除外となった。PPS 解析対象例 101 例における治験実施計画書違反・逸脱例として最も多かった

ものは「食事後3時間以内の服薬」6例であった。安全性解析対象例は、未服薬1例を除く112例とされた。

FAS解析対象例112例における人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、患者背景及び投与前のLDL-C値は投与群間ではほぼ同じであった。年齢の平均値は51.1歳～58.5歳（全症例の平均値55.3歳、以下同様）、体重の平均値は55.88kg～65.57kg（61.83kg）、BMIの平均値は22.81kg/m²～24.97kg/m²（23.97kg/m²）であった。

有効性—主要有効性評価項目であるFAS解析対象における治験薬投与開始6週時のLDL-C値の投与前値からの変化率を以下に示した。なお、変化率は、投与前値を共変量、治療群を要因とした分散分析モデルに基づき算出されている。解析も本モデルに基づいて実施されている。

LDL-C(F式)		プラセボ 11例	本薬群					
			1 mg 15例	2.5 mg 17例	5 mg 12例	10 mg 14例	20 mg 18例	40 mg 13例
前値 ^a (mg/dL)	平均	190.04	184.04	184.93	181.27	182.19	185.84	181.00
	±SD	±13.79 (15例)	±14.96 (16例)	±11.89 (18例)	±12.06 (15例)	±15.93 (15例)	±15.93 (19例)	±10.40 (14例)
6週時値 (mg/dL)	平均	182.00	117.40	101.29	86.58	92.50	76.22	62.08
	±SD	±16.03	±20.45	±13.38	±11.13	±39.48	±14.32	±8.39
変化率 (%)	平均	-3.88	-35.63	-44.99	-52.49	-49.60	-58.32	-65.77
	±SD p値 ^b	±7.74 —	±10.29 <0.0001	±6.35 <0.0001	±5.83 <0.0001	±20.94 <0.0001	±9.22 <0.0001	±5.04 <0.0001

a: -2、-1、0週時の平均値、b: Williams検定(対プラセボ)

本薬1～40mg投与によりLDL-Cは用量に依存して平均35.63～65.77%低下し、いずれの用量群における低下率もプラセボ群に比べて大きかった(P<0.0001)。治験薬投与開始6週時におけるLDL-Cの投与前値からの変化率と対数変換した本薬用量との関係は、LDL-C変化率=-36.84-7.39×対数変換用量であり、回帰直線の傾きは有意であった(P<0.0001)。

副次的評価項目である治験薬投与開始6週時におけるTC、TG、HDL-Cの投与前値からの変化率を以下に示した。

脂質/ 蛋白 平均±SD	プラセボ 12例	本薬群					
		1 mg 15例	2.5 mg 17例	5 mg 12例	10 mg 14例	20 mg 18例	40 mg 13例
TC	-2.25±7.64	-25.26±9.15 ^a	-31.59±5.89 ^a	-36.40±6.10 ^a	-34.60±16.11 ^a	-39.58±9.91 ^a	-45.30±4.98 ^a
TG	1.70±37.51	-25.91±19.04 ^b	-17.35±20.81	-23.58±14.11	-19.59±28.82	-17.01±35.58	-24.22±23.05
HDL-C	2.00±10.28	12.30±11.28 ^b	7.64±10.90	9.09±9.40	14.04±11.25 ^b	11.25±9.29 ^b	7.70±13.09

a: P<0.0001、b: P<0.05、TCはWilliams検定(対プラセボ)、TG、HDL-CはDunnnett検定(対プラセボ)

安全性—有害事象は、本薬群97例中59例(60.8%)160件、プラセボ群15例中9例(60.0%)19件認められた。重度の有害事象は、本薬10mg群及び本薬20mg群で各1例に認められたが(10mg:喘息、20mg:胃腸出血貧血)、それ以外はいずれも軽度ないし中等度であった。

本薬投与の計97例における発現率5%以上の有害事象は、咽頭炎(12.4%)、CK上昇(8.2%)、腹痛(5.2%)及び浮動性めまい(5.2%)であった。

副作用は、本薬群では97例中27例(27.8%)65件、プラセボ群では15例中3例(20.0%)4件認められた。副作用の発現頻度は、プラセボ群3/15例、本薬1mg群0/16例、2.5mg群7/18例、5mg群

3/15 例、10mg 群 2/15 例、20 mg 群 9/19 例及び 40 mg 群 6/14 例であった。本薬投与の計 97 例における発現率 3%以上の副作用は、腹痛 (4.1%)、CK 上昇 (4.1%)、下痢 (3.1%)、浮動性めまい (3.1%)、アルブミン尿 (3.1%)、 γ -GTP 上昇 (3.1%)、血清 ALT 上昇 (3.1%) であった。

肝障害又は肝機能検査値異常の有害事象 (肝臓・胆道系に該当する有害事象) は 12 例 (プラセボ群 1 例、本薬 2.5 mg 群 1 例、5 mg 群 3 例、10 mg 群 2 例、20 mg 群 2 例、40 mg 群 3 例) に認められ、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったものは 9 例であった。全て程度は軽度で、1 例を除いていずれも一過性又は投与終了後に消失ないし軽快した。

本薬 20mg 群の 1 例において治療期に筋痛 (投与 20 日後に筋痛が発現、投与終了 14 週までごく軽度の筋肉痛が持続) が認められた。CK 値は投与 6 週後に 368 IU/L であったが、投与終了 14 週時点では 131 IU/L と正常化した。治験薬との因果関係は、治験担当医師により「おそらく関連あり」とされた。ミオパシーは認められなかった。

有害事象による中止例は 5 例 (本薬 2.5 mg 群 1 例、本薬 5 mg 群 1 例、本薬 10 mg 群 1 例、本薬 20 mg 群 2 例) であった。中止原因の有害事象のうち喘息、胃腸出血 (投与完了後の追跡期間に発現し試験中止)、前立腺癌は重篤な有害事象であった。残り 2 例の中止原因の有害事象は、特異的白内障 (担当医師は老人性白内障と診断) 及び高血糖の発現であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例はなかった。

重篤な有害事象が 4 例 (本薬 10 mg 群 1 例: 喘息、本薬 20 mg 群 2 例: 胃腸出血と前立腺癌、本薬 40 mg 群 1 例: 病的骨折) にみられた。胃腸出血の治験薬との因果関係は関連不明と担当医師により判定されたが、他の 3 件はいずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、前立腺癌及び病的骨折は食事観察期間中の発現であった。

臨床検査値に関して、肝機能検査は ALT 又は AST の投与前値からの変化量において、ALT (本薬の 2.5 mg、20 mg 及び 40 mg 群) 及び AST (本薬の 2.5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg 群) の上昇がみられたが、基準値上限の 3 倍以上の異常値は認められなかった。肝機能に関する他の血液生化学的検査項目のうち γ -GTP については、グレード 2 以上の異常値を示した症例がプラセボ群 1 例、本薬 2.5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例の計 6 例あり、20 mg 群の 2 例における異常値はグレード 3 であった。

CK 値については、基準値上限の 5 倍又は 10 倍を超える CK 上昇は認められなかった。基準値上限の 3 倍以上の CK 上昇が本薬 5 mg 群の 1 例に認められた。治験担当医師は治験薬との因果関係はないと判定した。また、平均値の推移ではどの投与群でも治療前後で有意な変化を示さなかった。

(1)-3. 一般臨床試験

国内ヘテロ接合体性 FH 患者対象増量試験 (試験 JP0062、ト-11)

日本人ヘテロ接合体性 FH 患者を対象として、6 週間ごとに本薬を 10 mg、20 mg 及び 40 mg と増量し、その LDL-C 低下作用を検討する目的で、多施設非盲検試験として実施された。

組み入れ症例は、臨床的 [過去に LDL-C > 4.9 mmol/L (190 mg/dL) 又は TC > 7.5 mmol/L (290 mg/dL) の記録があり、かつ患者自身、あるいは第 1 又は第 2 親等の者が腱黄色腫を有するか第 1 又は第 2 親等の者が FH である。疑い例も含む]、又は遺伝学的 (ヘテロ接合体性 LDL 受容体遺伝子の欠損が証明) にヘテロ接合体性 FH と診断され、割付け 8 週前の脂質の基準は、LDL-C が 5.69 mmol/L (220 mg/dL)

以上 12.93 mmol/L(500 mg/dL)未満、TG が 4.52 mmol/L (400 mg/dL)以下で、割付け 4 週前及び 2 週前の空腹時 LDL-C が同基準を満たし、かつ変動が 15%以内とされた。

治験薬投与は、食事観察期 8 週間の後、用量漸増期 (18 週間) に本薬 10 mg で投与を開始し、LDL-C が 50 mg/dL 以下に低下しない限り、6 週間間隔で 20 mg 及び 40 mg へ強制増量するとされ、用量固定期 (最高 34 週間) には投与開始 18 週時の用量 (最高 40 mg/日) を継続投与するとされた。なお、LDL-C 値が 50 mg/dL 以下に低下した場合は 1 段階減量するが、次の来院時の測定で 50 mg/dL を超えていれば減量前の用量に再増量するとされた。

組み入れ症例数は計 76 例であり、食事観察期間中に中止・脱落した計 39 例を除いた 37 例に治験薬が割付けられ、全 37 例が FAS 解析対象とされた。PPS 解析対象は、併用薬違反 1 例、18 週までに投与を中止した 2 例、及び有効性主要評価項目が欠測値となる 2 例の計 5 例が除外され、32 例となった。

FAS 解析対象 37 例の性別は、男性 20 例、女性 17 例、年齢(平均±標準偏差、以下同様)は 51.8±11.4 歳、BMI は 23.35±3.05 kg/m²、治験薬投与開始前 LDL-C は 303.98±49.18mg/dL であった。FH の診断は、FH が確認された例が 30 例(81.1%)、FH が臨床的に強く疑われる患者 7 例(18.9%)であった。

最終投与量の分布は、FAS 解析対象 37 例で、20mg/日 2 例、40mg/日 35 例であった。20mg/日が最終投与量となった 2 例のうち、1 例は 12 週時での投与中止例であり、他の 1 例は増量不遵守例であった。増量不遵守例は、12 週時に 40mg/日に増量されたが、18 週時に副作用発現のため 20mg/日に減量され、以後も 20mg/日で投与が継続された。最高投与量は 20mg が 1 例、40mg が 36 例であった。

有効性—用量漸増期における FAS 対象での LDL-C の変化率は、+6 週時で-49.17±9.97%、+12 週時で-53.91±10.06%、+18 週時で-56.71±10.32%であった。LDL-C は投与前値の 303.98±49.18mg/dL に対し、+6 週時で 156.42±42.53 mg/dL、+12 週時で 141.64±40.01mg/dL、+18 週時で 132.68±38.46 mg/dL であった。漸増期終了時(+18 週時)以降の LDL-C 変化率は、+24 週時で-58.20±7.69%、+52 週時で-57.99±10.71%であり、+52 週(LOCF) (投与期間での治療後値、以下同様)では-58.04±9.97%であった。LDL-C は、+24 週時で 128.32±34.05 mg/dL であり、+52 週時 127.00±37.92 mg/dL、+52 週(LOCF)では 127.81±36.21 mg/dL であった。

LDL-C が、日本動脈硬化学会「高脂血症診療ガイドライン」(平成 8 年度)の治療目標値内に低下した被験者の割合(FAS)は、投与開始後+18 週(LOCF) で 35.1% (13/37 例)及び+52 週(LOCF)で 43.2% (16/37 例)であった。

安全性—安全性評価対象 37 例中、有害事象は 33 例(89.2%)に 233 件認められ、投与期間の長期化に伴い、発現率が増加する傾向はみられなかった。2 例以上に認められた事象は CK 上昇及び尿円柱(各 13 例、35.1%)、咽頭炎(10 例、27.0%)、血清 ALT 上昇及びホルモン値変動(各 9 例、24.3%)、疼痛及び便秘(各 6 例、16.2%)、背部痛、浮動性めまい、鼻炎及び上気道感染(各 5 例、13.5%)、 γ -GTP 上昇及び血清 AST 上昇(各 4 例、10.8%)、腹痛、頭痛、冠動脈疾患、下痢、嘔吐、気管支炎、アルブミン尿及び血尿(各 3 例、8.1%)、事故による外傷、真菌感染、倦怠感、胸痛、嘔気、口内炎、LDH 上昇及び耳鳴(各 2 例、5.4%)であった。有害事象の多くは軽度であり、233 件の有害事象のうち中等症の事象は 19 件、重度の事象は 4 件であった。

死亡例はなく、重篤な有害事象は 2 例に 2 件(腸管閉塞、心筋梗塞)認められた。治験薬との因果関係はいずれも関連なしとされた。有害事象による中止例は 3 例に 4 件(CK 上昇及び LDH 上昇(症例番号 004-001:詳細後述)、胸痛、うつ病、) みられ、治験薬との因果関係は CK 上昇及び LDH 上昇が明らかに、

関連あり、胸痛及びうつ病が関連なしとされた。

臨床検査値、肝機能検査に関しては、37例中、AST及びALTの異常値はそれぞれ14例(37.8%)及び22例(59.5%)に認められた。基準値上限の3倍を超えるAST及びALT異常値は1例(前述のCK及びLDH上昇による中止例、症例番号004-001)で認められた。

CKの異常値は37例中25例で認められ、うち4例では基準値上限の3倍、また、その4例中2例は基準値上限の10倍を超えていた。基準値上限の10倍を超えた2例中1例(前述のCK及びLDH上昇による中止例、症例番号004-001)では、投与開始時(0週)のCKは134 IU/Lであったが、+18週時に381 IU/Lと異常値を示した。その後、やや低下したが、+40週時に5840 IU/L(32.4×ULN)に上昇したため、治験薬の投与が中止された。中止時(+41週時)のCKは1907 IU/L(10.6×ULN)であり、中止後、CKは正常範囲内に復した。治験責任医師は、CK上昇は治験薬と「明らかに関連あり」と判定した。本症例では、CKの上昇とほぼ同時期にAST、ALT及びLDHの上昇がみられた。なお、筋障害を示唆する症状は認められなかった。CK値基準値上限の10倍を超えた他の1例(症例番号015-010)では、投与開始時(0週)のCKは145 IU/Lであったが、+6週時に3180 IU/L(16.1×ULN)に上昇した。しかし、+12週時にはCKは正常範囲内に低下し、+52週時では145 IU/Lであった。治験責任医師は、+6週時のCK上昇は前夜の運動によるものと考え、治験薬と関連なしと判定した。なお、筋障害を示唆する症状は認められなかった。

尿円柱所見が有害事象として13例に34件報告された。顆粒円柱が11件、硝子円柱が10件、上皮円柱が7件、赤血球円柱が5件、白血球円柱が1件であった。発現時用量はいずれも40mg/日であり1例を除いて24週以降であった。血清クレアチニンの測定は18、24、52週後(又は中止時)のみで実施されていたが、円柱を示した症例で異常値は認められなかった。

(2)海外における試験

(2)-1. 第I相

外国第I相単回投与試験(試験IL0001、ト-1)

外国健康成人男子を対象に本薬40 mgまでの単回投与時の安全性、忍容性及び薬物動態が検討された。本薬5、10、20、40 mg各4例、プラセボ各用量群につき2例で2期に分けて繰り返し投与され、計13例(中止1例)によって実施された。本薬群の有害事象発現率、発現件数は共にプラセボ群と類似しており、いずれも用量の増加に伴って高くなることはなかった。本薬投与群の計7例9件の有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との関連性はないと判定された。肝機能検査値では基準値上限を超える上昇はなかった。またCKに、基準値上限を超える上昇はなかった。薬物動態についてはへ項参照のこと。

外国第I相単回/反復投与試験(試験IL0002、ト-2)

外国健康成人男子を対象に本薬20 mg及び40 mg反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び血清脂質に対する影響が検討された。本薬20、40 mgは各6例、プラセボ各用量群につき2例(計16例)が組み入れられた。本薬群では12例中10例に55件、プラセボ群では4例全例に6件の有害事象が認められた。そのうち、治験薬と関連があると考えられた有害事象は、本薬20 mg群で発現した腹痛1件のみであった。この腹痛は、1日目投与7.5時間後に発現したが、処置なく10分後には自

然に消失した。なお、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象による中止・脱落例はなかった。本薬 40 mg 群において、投与後に基準値上限を超える ALT 上昇が 1 例にみられたが (53 U/L、基準値 10 ~49 U/L)、肝障害を疑う臨床症状は認められなかった。また、AST 及び CK は、全ての被験者において基準値範囲内であり、腎機能検査を含め他の臨床検査値においても臨床問題とされる変動は認められなかった。薬物動態はへ項参照のこと。

(2)-2. 第Ⅱ相

外国第Ⅱ相用量反応試験 (試験 IL0008、ト-5)

外国人高コレステロール血症患者における本薬の有効性及び安全性の検討と、至適用量を検索する目的で、多施設共同無作為化二重盲検比較試験として欧州で実施された。

組み入れ基準は、食事に関して、割付け 2 週前の FRR(Food Record Rating)スコアが 15 以下、American Heart Association Step1 食事指導の遵守が規定されたのを除いて国内第Ⅱ相ト-6 とほぼ同じであった。

試験方法もほぼト-6 と同様であったが、治療期において被験者を 9 群に無作為割付けし、本薬群 (1 mg、2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg あるいは 40 mg)、プラセボ (P) 群に加えてアトルバスタチン (A) 群 (10 mg あるいは 80 mg、非盲検で供給) が設定されていた。

食事観察期への組み入れ症例は 396 例であり、そのうち 142 例に治験薬が割付けられ、治験薬が投与された症例は 140 例であった。食事観察期における中止例は 254 例であり、中止理由として最も多かったものは、割付け時 (0 週時) の基準を満たしていない (57.6%、228/396 例) であった。治療期における中止例は 7 例 (4.9%) であり、本薬群 3 例、A 群 3 例、P 群 1 例であった。中止理由として最も多かったものは有害事象/合併症による 3 例であった。治験薬が割付けられた 142 例中、P 群の 1 例及び本薬 1 mg 群の 1 例は治験薬を服用しなかったため、安全性解析対象例から除外された。ITT 解析対象 140 例中、PPS 解析対象は 125 例であり、治験実施計画書違反 11 例、6 週時以前の治験中止 2 例 (有害事象/合併症及び計画書不遵守)、重大な逸脱による除外 2 例が除かれた。重大な逸脱 1 例 (A 80 mg 群) は、8 週時以降に除外されたが、主要評価項目の解析対象となった。

無作為割付け例 142 例における患者背景は投与群間で同様であり、平均年齢は 53 歳~59 歳 (全体平均 55.4 歳)、本薬 10 mg 群を除き、各群で女性よりも男性の方が多かった。平均体重は 74 kg~80 kg (全体平均 77.3 kg)、平均 BMI は約 26 kg/m² であった。

有効性—主要有効性評価項目である治験薬投与開始 6 週時における LDL-C の投与前値からの変化率 (PPS 解析) を下表に示した。なお、変化率は、投与前値を共変量、治療群を要因とした分散分析モデルに基づき算出されている。

LDL-C(F 式)		プラセボ 12 例	本薬群						アトルバスタチン群	
			1 mg 13 例	2.5 mg 13 例	5 mg 17 例	10 mg 16 例	20 mg 13 例	40 mg 18 例	10 mg 13 例	80 mg 10 例
前値 ^a (mg/dL)	平均 ±SD	196.8 ±15.0	188.7 ±17.0	188.6 ±14.8	192.8 ±15.8	190.0 ±16.2	183.8 ±16.9	184.2 ±19.3	188.1 ±8.0	192.0 ±13.5
6 週時値 (mg/dL)	平均 ±SD	182.0 ±23.3	119.9 ±15.0	108.8 ±14.5	106.7 ±16.6	90.7 ±20.4	75.2 ±19.8	67.8 ±16.4	104.6 ±16.2	79.7 ±19.9
変化率 (%)	LS mean ±SE p 値 ^c	-7.3 ±2.5 —	-36.2 ±2.4 <0.001	-42.7 ±2.4 <0.001	-44.5 ±2.1 <0.001	-52.4 ±2.2 <0.001	-58.9 ±2.4 <0.001	-63.4 ±2.1 <0.001	-44.2 ^b ±9.0 —	-58.6 ^b ±9.1 —

a: -2、-1、0 週時の平均値 b: Mean ± SD、c: Williams 検定 (対プラセボ)

有効性の副次的評価項目である治験薬投与開始 6 週時における TC、TG、HDL-C の投与前値からの変化率 (PPS 解析) を下表に示した。

脂質 LS mean ±SE	プラセボ 12 例	本薬群						アトラスチン群 ^a	
		1 mg 13 例	2.5 mg 13 例	5 mg 17 例	10 mg 16 例	20 mg 13 例	40 mg 18 例	10 mg 13 例	80 mg 10 例
TC	-5.0 ± 2.0	-25.3 ± 1.9 ^a	-30.7 ± 1.9 ^a	-32.7 ± 1.7 ^a	-36.6 ± 1.8 ^a	-42.1 ± 2.0 ^a	-46.4 ± 1.7 ^a	-32.0 ± 7.6	-46.1 ± 6.9
TG	-1.0 ± 6.6	-19.1 ± 6.4	-11.1 ± 6.4	-35.0 ± 5.6 ^b	-10.3 ± 5.8	-23.5 ± 6.4	-28.7 ± 5.5 ^c	-13.6 ± 17.2	-30.7 ± 20.7
HDL-C	2.5 ± 3.1	9.3 ± 3.0	8.5 ± 3.0	13.3 ± 2.6 ^d	13.6 ± 2.7 ^d	9.3 ± 2.9	9.5 ± 2.5	6.8 ± 10.3	-3.2 ± 14.3

a: P<0.001, b: P<0.005, c: P<0.01, d: P<0.05, TC は Williams 検定 (対プラセボ)、TG、HDL-C は Dunnett 検定、

e: Mean ± SD

安全性—有害事象は、治験薬投与後、本薬群 99 例中 52 例 (52.5%) 121 件、A 群 28 例中 17 例 (60.7%) 41 件、P 群 13 例中 6 例 (46.2%) 11 件に認められた。本薬群、A 群及び P 群で有害事象の発現状況 (種類、重症度、発現時期) にほとんど差はなかった。また、本薬の用量別有害事象発現率は 1 mg 群 50.0% (7/14 例)、2.5 mg 群 60.0% (9/15 例)、5 mg 群 50.0% (9/18 例)、10 mg 群 58.8% (10/17 例)、20 mg 群 41.2% (7/17 例) 及び 40 mg 群 55.6% (10/18 例) であり、用量に依存して有害事象発現率が増加することはなかった。また、個々の有害事象の発現率について、投与群間に明らかな違いはなく、多く認められた有害事象は、本薬群で頭痛 (10 例)、咽頭炎 (9 例)、下痢 (8 例)、嘔気 (7 例)、A 群で頭痛 (5 例)、便秘 (4 例)、鼓腸 (3 例)、P 群で咽頭炎 (2 例) であった。

副作用について、各投与群において多く認められたものは、本薬群で頭痛 (5 例)、嘔気 (5 例)、下痢 (4 例)、A 群で便秘 (4 例)、鼓腸 (3 例) であり、P 群の副作用は下痢、消化不良、嘔気が各 1 例報告された。

肝障害を示唆する有害事象は認められなかった。嘔気及びそう痒症を発現した症例はあったが、肝酵素 (ALT、AST、ALP、γ-GTP) の上昇は伴わなかった。また、ミオパシーは認められず、筋痛に伴って CK 値が基準値上限の 10 倍を超えて上昇した症例もなかった。

死亡例はなく、有害事象による中止例は 3 例 (本薬 20mg:腹痛等、A 80mg:便秘等、A 10mg:そう痒症) であった。重篤な有害事象 (敗血症) は本薬 5 mg 群に 1 例にみられ、治験薬と関連性はないとされた。臨床検査値に関して、肝機能に関する検査値について基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇は認められず、他項目のほとんどについて、全投与群で基準値外の値が認められたが、臨床上有意味な上昇はなかった。CK 値に関しては、本薬 1 mg 群を除いた全投与群において、0~6 週時にかけて平均 CK 値の上昇が認められたが、本薬用量の増大に伴って CK 値が上昇することはなく、基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇は認められなかった。基準値上限の 3 倍を超える CK 上昇が 5 例 (3.6%) に認められた (食事観察期及び追跡期を含む)。CK 上昇に伴って筋痛や他の筋炎の症状は認められなかった。

その他の血液生化学的検査値において、多くの症例で基準値外の値が認められたが、臨床上有意味ではないとされた。基準値外の値が多く認められた検査項目は Na (56 例、40.0%)、グルコース (32 例、22.9%) であった。また血液学的検査で、基準値外の値が認められた症例のほとんどは、食事観察期中すでに認められていたか、一時的な異常値のいずれかであり、個々の変化は、臨床上有意味では

ないとされた。

白血球、好中球、リンパ球、活性化部分トロンボプラスチン時間については、全投与群において基準値外の値を示す症例が認められた。基準値外の発現率が高かったのは、好中球（66例、47.1%）、白血球（48例、34.3%）、活性化部分トロンボプラスチン時間（31例、22.1%）であった。好中球で基準値外の値を示した症例数は、P群4例に比べて、本薬群では6~12例、A群では4~8例であった。

(2)-3. 第Ⅲ相

外国第Ⅲ相比較試験（試験 IL0024、ト-7）

高コレステロール血症患者を対象として、本薬 5 mg 及び 10 mg の LDL-C 低下作用をアトルバスタチン 10 mg 及びプラセボと比較検討することを目的に、多施設共同無作為化二重盲検比較試験として実施された。

主な組み入れ選択基準は、①空腹時 LDL-C：割付け 2 週前及び 1 週前に 4.14 mmol/L(160 mg/dL) 以上、6.50 mmol/L(250 mg/dL)未満で、かつ、変動が 15%以内、②空腹時 TG：割付け 2 週前及び 1 週前に 4.52 mmol/L (400 mg/dL) 以下、③EPAT section 1 スコア：割付け 2 週前に 28 以下、④NCEP II ステップ 1 の食事を遵守している者、とされた。なお、ヘテロ接合体性又はホモ接合体性家族性高コレステロール血症は除外された。

食事観察期への組み入れ症例数は計 1888 例であった。食事観察期間中に中止・脱落した計 1369 例を除いた 519 例に治験薬が割付けられたが、3 例（同意撤回）は治験薬を服用しなかった。1369 例中 1258 例は食事観察期選択基準違反・除外基準抵触例、LDL-C の 2 回の測定値が 15%以上変動した例及び EPAT section 1 スコアが 28 以上の症例であった。治療期中止・脱落例は、519 例中 36 例（6.9%）で、例数は各薬剤群で類似していた（8~11 例）。主な理由は有害事象によるものであった。治験薬割付け例数 519 例から治験薬未服用 3 例を除いた 516 例が ITT 有効性解析対象例及び安全性解析対象例とされた。516 例中 136 例（26.4%）が重大な違反及び逸脱例として除外され、PPS 解析対象例は 380 例となった。各投与群における重大な違反及び逸脱例の割合には大きな差はみられず、治験薬服薬不遵守（いずれかの来院時の服薬率が 80%未満又は 120%超過）による逸脱例が最も多く 22-32 例（割付例中 17-24%）であった。

割付け例 519 例の人口統計学的特性は、プラセボ（P）群では年齢 56.6±11.2 歳、男女比 68/64、人種（白人 81.1%）、体重 82.9±17.4kg、BMI 29.3±5.6kg/m² であり、年齢、人種、体重及び BMI は各群ともほぼ類似していたが、実薬群ではいずれも女性の比率が高かった（本薬 5 mg 群 53/76 等）。有効性—主要有効性評価項目である ITT 解析対象における LDL-C の投与前から投与 12 週後（LOCF）の変化率を下表に示した。なお、副次評価項目を含め変化率は、投与群、施設を因子とした分散分析モデルに基づき算出され、群間比較も本モデルに基づいて実施されている。投与前の平均 LDL-C は各群ともほぼ同じであった。投与前値からの平均低下率は本薬 5 mg 群、10 mg 群でそれぞれ、40.43% 及び 42.85%で、いずれも P 群（いずれも P<0.001）、アトルバスタチン 10 mg（A）群（それぞれ、p=0.003、P<0.001）に比較して有意に大きかった。

	例数	LDL-C(mg/dL) ^a		変化率(%) ^b	5 mg 群、10 mg 群 vs P 群			5 mg 群、10 mg 群 vs A 群		
		投与前	12 週後	(LS mean)	差	差の 95%CI	p 値 ^c	差	差の 95%CI	p 値 ^c
P 群	132	186.6 ± 21.0	186.7 ± 31.7	0.03 ± 1.24	-	-	-	-	-	-
5 mg 群	128	188.4 ± 19.2	112.6 ± 26.2	-40.43 ± 1.27	-40.46	-43.87~-37.06	<0.001	-5.31	-8.75~-1.87	0.003
10 mg 群	129	184.5 ± 17.1	105.9 ± 32.9	-42.85 ± 1.25	-42.88	-46.28~-39.48	<0.001	-7.73	-11.16~-4.30	<0.001
A 群	127	185.5 ± 19.6	120.7 ± 28.1	-35.12 ± 1.27	-	-	-	-	-	-

a: 平均 ± SD、b: LS mean ± SE、c: 分散分析モデルを用いた pairwise t-test

P 群: プラバstatin 群、5 mg 群: 本薬 5 mg 群、10 mg 群: 本薬 10 mg 群、A 群: アトバstatin 10mg 群

その他の ITT 解析対象における投与 12 週後 (LOCF) の有効性に関して、TC 低下率は、本薬 5 mg 群(-27.91 ± 0.96)及び 10 mg 群(-29.70 ± 0.95)において、いずれも P 群(0.23 ± 0.94)、A 群(-25.31 ± 0.96)に比べて大きかった。HDL-C の本薬 5 mg 群(12.51 ± 1.03)及び 10 mg 群(11.65 ± 1.02)の増加率は、いずれも P 群(3.84 ± 1.01)、A 群(7.99 ± 1.03)に比べて大きかった。TG は、本薬 5 mg 群(-16.56 ± 2.39)、10 mg 群(-18.57 ± 2.36)及び A 群(-18.75 ± 2.39)ともに低下し、低下率で本薬 5 mg 群及び 10 mg 群と A 群の間に差は認められず、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群と P 群(-1.00 ± 2.34)との比較では低下率に差が認められた。NCEP II 目標 LDL-C に達した症例の割合は、本薬 5 mg 群 83.5%、10 mg 群 84.4%及び A 群 73.2%であった。

安全性—有害事象発現率は本薬 5 mg 群で 62.5% (80/128 例)、本薬 10 mg 群で 59.7% (77/129 例)、A 群で 66.9% (85/127 例)、P 群で 62.1% (82/132 例)であった。個々の有害事象の発現率は筋痛 (P 群 1 例、本薬 5mg 群 6 例、本薬 10mg 群 4 例、A 群 5 例)を除いて、投与群間に明らかな違いはみられなかった。

有害事象による中止例は本薬 5 mg 群で 6 例 (4.7%、嘔気・嘔吐、下痢、狭心症、筋緊張亢進、関節痛・背部痛、錯感覚)、本薬 10 mg 群で 4 例 (3.1%、慢性関節リウマチ、筋痛、関節痛、咽頭炎)、A 群で 4 例 (3.1%、関節痛、胃炎、血清 ALT・AST 上昇、無力症)及び P 群で 7 例 (5.3%)であった。重篤な有害事象の発現例は計 15 例 (本薬 5 mg 群: 4 例、感染、髄膜炎、骨障害、うっ血性心不全・狭心症、A 群: 6 例、狭心症、イレウス・肺炎、歯の障害、病的骨折、胆石症、高血圧、P 群: 5 例)であった。死亡例が 1 例 (P 群、症例 0046/0012、銃による自殺)あった。

ALT 及び AST の投与前から投与 12 週後の平均変化量は、P 群 ALT 0.8 ± 5.0/AST 0.6 ± 3.7(U/L)、本薬 5 mg 群 2.6 ± 6.8/1.4 ± 3.8、本薬 10 mg 群 4.2 ± 7.9/2.2 ± 7.5、A 群 2.8 ± 4.9/1.8 ± 3.7 であった。基準値上限の 3 倍を超えた症例は ALT で本薬 10 mg 群及び A 群でそれぞれ 1 例認められたが、いずれも検査値の上昇に伴う症状は認められなかった。

CK の投与前から投与 12 週後の平均変化量は、P 群 2.4 ± 33.8(U/L)、本薬 5 mg 群-1.8 ± 35.8、本薬 10 mg 群-7.0 ± 136.4、A 群 9.0 ± 56.1 であった。基準値上限を超えた症例は本薬 10 mg 群及び A 群で、それぞれ 35 例 (27.1%及び 27.6%) であり、P 群 29 例 (22.0%) 及び本薬 5 mg 群 29 例 (22.7%) に比べてやや多かった。なお、ミオパシー又は基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇を示した症例はいずれの投与群においても認められなかった。筋痛は 16 例で認められ、うち 7 例 (本薬 5 mg 群 1 例、本薬 10 mg 群 1 例、A 群 5 例) は、治験薬との関連性があると治験担当医師によって判定された。

アトルバスタチン対照用量反応比較試験 (試験 IL0033、ト-8)

高コレステロール血症患者を対象に、本薬(5、10、20、40、80 mg)の LDL-C 低下作用をアトルバスタチン(10、20、40、80 mg)と比較検討することを目的に、多施設共同無作為化二重盲検比較試験として実施された。

選択基準、除外基準ともト-7と同じとされた。

組み入れられた 978 例のうち、食事観察期中に 604 例が中止・脱落した。うち 548 例は、割付け時選択基準違反・除外基準抵触例等による脱落であった。治療期には 374 例中 17 例 (4.5%) が中止・脱落し、有害事象による中止例は 9 例であった。治験薬割付け例数 374 例が全例安全性評価対象例(本薬群：209 例、アトルバスタチン (A) 群：165 例) とされ、投与前又は投与後の有効性データが得られなかった 2 例を除いた 372 例 (本薬群：207 例、A 群：165 例) が ITT 有効性解析対象例とされた。372 例中 87 例 (23.4%) が重大な違反及び逸脱例として除外され、PPS 解析対象は 285 例とされた。治験薬服薬不遵守による逸脱例が最も多く各群 2-13 例(各群の割付例中 5.3-34.2%) であった。

治験薬割付け例 374 例における人口統計学的特性は、各群で男女の割合に若干差がみられた (男女比 38.5/61.5 (本薬 20mg 群) ~68.3/31.7 (A 80mg 群))。なお、年齢、人種、体重及び BMI の割合は各用量群でほぼ同じであった。

有効性—有効性主要評価項目である ITT 解析対象での LDL-C の投与前から投与 6 週後 (LOCF) の変化率を下表に示した。

投与前の平均 LDL-C は各用量群でほぼ同じであった。治療と対数変換用量の交互作用が見られなかったことから、本薬とアトルバスタチンの用量反応直線の傾きは平行であるとし、交互作用を含まない投与前値、治療、対数変換用量、施設を要因とした分散分析モデルにおいて治療間に差が見られ、本薬群の LDL-C 低下率は A 群に比べて有意に大きかった ($P < 0.001$)。

LDL-C(mg/dL)	本薬群					アトルバスタチン群			
	5mg 38 例	10mg 45 例	20mg 38 例	40mg 44 例	80mg 42 例	10mg 43 例	20mg 39 例	40mg 42 例	80mg 41 例
投与前 ^a	193.0±22.2	189.5±17.6	187.8±24.3	188.3±20.2	198.0±22.1	190.0±23.5	184.9±19.0	188.4±22.0	190.5±17.6
6 週後 ^a	112.6±22.6	98.1±26.1	93.3±38.0	79.7±26.4	75.9±26.7	118.9±25.6	99.9±22.7	102.0±23.9	85.0±21.1
変化率(%) ^a	-41.61 ±9.94	-48.03 ±13.15	-50.42 ±18.95	-57.82 ±12.07	-61.53 ±14.23	-37.16 ±12.52	-46.07 ±9.67	-45.48 ±13.86	-55.43 ±9.88

a：平均±SD、

安全性—本薬群及び A 群において、死亡例は認められず、有害事象の発現率(本薬群 107/209 例(51.2%)、A 群 79/165 例(47.9%)) は、両薬剤群でほぼ同程度であった。治験薬投与後にいずれかの用量群で 2 例以上に発現した個々の有害事象の発現率に両薬剤群間で明らかな違いはみられなかった。また、ほとんどの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。重度の有害事象は 13 例に 15 件認められ、うち 4 件 (頭痛 2 件：本薬 20 mg 群及び A 40 mg 群で各 1 件、CK 上昇 1 件：A 80 mg 群、頸部痛を伴う背部痛 1 件：本薬 40 mg 群) は治験薬と関連性ありと判定された。また、他の 2 件 (胃腸出血 1 件：本薬 20 mg 群、心筋梗塞 1 件：A 20 mg 群) は重篤な有害事象でもあったが、いずれも治験薬と関連性なしと判定された。

有害事象による中止例は本薬群で 209 例中 5 例 (2.4%、浮動性めまい、錯感覚等、浮動性めまい等、筋痛、嘔気)、A 群で 165 例中 4 例 (2.4%、浮動性めまい、頭痛、嘔気、病的骨折) の計 9 例であった。

重篤な有害事象は本薬群 209 例中 2 例 (1.0%、胃腸出血、喘息)、A 群で 165 例中 1 例 (0.6%、心筋梗塞) の計 3 例にみられ、いずれも試験中止に至るものではなかった。

肝機能に関する有害事象としての血清 ALT 上昇は 7 例に認められ、うち 3 例は基準値上限の 3 倍を超える上昇であったが、いずれも血清 ALT 上昇に伴う症状は認められなかった。ALT 及び AST の投与前から投与 6 週後の平均変化量及び治療期における基準値上限を超えた症例の頻度を下表に示した。両薬剤群において、ALT 及び AST における投与 6 週後の平均変化量及びそれらの基準値上限を超えた症例数はともにそれぞれの最高用量で増加する傾向が認められた。

		本薬群					アトバスタチン群			
		5mg 38 例	10mg 45 例	20mg 39 例	40mg 45 例	80mg 42 例	10mg 43 例	20mg 39 例	40mg 42 例	80mg 41 例
ALT (U/L)*	平均変化量 ^b	0.2±5.4	1.6±4.7	5.5±15.1	3.5±14.1	7.2±10.8	0.9±3.8	2.7±4.7	4.6±8.6	8.6±8.0
	>1×基準値上限	7 (18.4)	8 (17.8)	11 (28.9)	10 (22.7)	21 (50.0)	8 (18.6)	6 (15.4)	16 (38.1)	19 (46.3)
	>3×基準値上限	0	0	1 (2.6)	0	0	0	1 (2.6)	0	1 (2.4)
AST (U/L)*	平均変化量 ^b	0.4±3.4	1.1±2.6	3.5±6.9	2.4±5.8	5.3±6.9	0.4±2.7	1.5±3.9	2.5±6.2	4.4±4.8
	>1×基準値上限	7 (18.4)	9 (20.0)	12 (31.6)	14 (31.8)	24 (57.1)	6 (14.0)	13 (33.3)	19 (45.2)	18 (43.9)
	>3×基準値上限	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 基準値: ALT (5~25 U/L)、AST (8~22 U/L) b: 投与 6 週後-投与前、平均±SD (): %

ミオパシー又は基準値上限の 10 倍を超える CK 値を示した症例はなかった。治療期に筋痛が認められた計 9 例のうち 4 例 (本薬 80 mg 群 1 例、A 10 mg 群 2 例、A 40 mg 群 1 例) については、治験担当医師により治験薬と関連性ありと判定された。筋痛を伴う CK 上昇及び中止に至る筋痛が本薬 40 mg 群で各 1 例に認められたが、治験担当医師によりいずれも治験薬と関連性なしと判定された。投与前から投与 6 週後の CK の平均変化量及び治療期における基準値上限を超えた症例を下表に示した。

		本薬群					アトバスタチン群			
		5mg 38 例	10mg 45 例	20mg 39 例	40mg 45 例	80mg 42 例	10mg 43 例	20mg 39 例	40mg 42 例	80mg 41 例
CK (U/L)*	平均変化量 ^b	3.6±38.2	5.0±23.1	14.5±71.1	6.8±45.5	33.9±58.5	2.1±46.6	3.6±47.2	2.6±39.2	27.8±100.3
	>1×基準値上限	9 (23.7)	7 (15.6)	17 (44.7)	10 (22.7)	15 (35.7)	5 (11.6)	9 (23.1)	11 (26.2)	14 (34.1)
	>10×基準値上限	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 基準値: 0~120 U/L b: 投与 6 週後-投与前、平均±SD (): %

プラバスタチン/シンバスタチン対照比較試験 (試験 IL0027、ト-9)

高コレステロール血症患者において、本薬 5 mg 及び 10 mg の LDL-C 低下作用をプラバスタチン

20 mg 及びシンバスタチン 20 mg と比較検討することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検比較試験として実施された。選択基準、除外基準ともトー7と同じとされた。

組み入れた 1329 例のうち、食事観察期中止・脱落した 827 例 (62.2%) を除き、502 例が 4 つの治験薬投与群に割付けられた。767 例 (57.7%) が治験医師の判断、管理上の問題、選択基準違反・除外基準抵触及び来院スケジュール不遵守等で中止・脱落した。治験薬割付け例数 502 例が安全性評価対象例 (本薬 5 mg 群 120 例、本薬 10 mg 群 115 例、プラバスタチン 20 mg (Prava) 群 137 例、シンバスタチン 20mg (Simva) 群 130 例) とされ、投与前又は投与後の有効性データが得られなかった 7 例を除いた 495 例が ITT 有効性解析対象例とされた。重大な違反及び逸脱例は 107 例 (21.6%) とされ、PPS 解析 (388 例) から除外された。各投与群における重大な違反及び逸脱例の割合には大きな差は見られなかった。

治験薬割付け例 502 例における人口統計学的特性は各群でほぼ同じであった。

有効性—有効性主要評価項目である ITT 解析対象における平均 LDL-C 低下率 (投与前値から投与 12 週後 (LOCF)) は、本薬 5 mg 群 41.9% 及び 10 mg 群 48.6% で、いずれも Prava 群 27.5% (各 $P < 0.001$ 、投与群、施設を因子とした分散分析、以下同様) 及び Simva 群 36.8% (それぞれ、 $p = 0.002$ 、 $P < 0.001$) と比較して有意に大きかった。なお、LDL-C の投与前の平均 LDL-C は各群ともほぼ同じであった (本薬 5mg 群 190.2 ± 19.9 (mg/dL 平均 \pm SD)、10mg 群 186.1 ± 19.3 、Prava 群 189.1 ± 18.7 、Simva 群 188.4 ± 22.2)。投与 12 週後 (LOCF) に NCEP II 目標 LDL-C 値に到達した症例の割合は、Prava 群 52.9% 及び Simva 群 64.3% に対し、本薬 5 mg 群 71.4% 及び 10 mg 群 86.5% であった。

安全性—有害事象の発現率は本薬 5 mg 群 44.3% (54/122 例)、本薬 10 mg 群 47.8% (55/115 例)、Prava 群 43.0% (58/135 例)、Simva 群 49.2% (64/130 例) であり、4 群間でほぼ同じであった。治験薬投与後のいずれかの投与群で発現率が 2% 以上の有害事象 (COSTART 用語) のうち、本薬の 2 用量群で発現した有害事象の程度はほとんど軽度又は中等度で、一過性のものであり、Prava 群及び Simva 群と類似していた。また、本薬群における有害事象発現率に用量との関連性は認められなかった。

死亡及び重篤な有害事象は本薬 10 mg 群のみで、それぞれ 1 例 (脳出血) 及び 4 例 5 件 (失神、脳出血、胆嚢炎、胆石症、心筋梗塞) に発現し、いずれも治験薬との関連性なしと判定された。

有害事象による中止例は本薬 5 mg 群 122 例中 2 例 (1.6%、胸痛等、片頭痛)、本薬 10 mg 群 115 例中 6 例 (5.2%、蕁麻疹、脳出血 (死亡例)、筋痛及び CK 上昇、頭痛等、下痢、錯乱)、Prava 群 135 例中 3 例 (2.2%、腹痛等、消化不良、結膜炎)、Simva 群 130 例中 1 例 (0.8%、腹痛) の計 12 例であった。

肝機能に関する有害事象では 8 例に血清 ALT 上昇が認められ、うち 4 例 (本薬 5 mg 群 2 例、本薬 10 mg 群 2 例) は基準値上限の 3 倍を超える上昇であったが、いずれも検査値の上昇に伴う症状は認められなかった。4 例中 3 例は治験薬が継続投与され、ALT が基準値範囲内に回復したことが確認されたが、1 例は追跡不能とされた。ALT 及び AST の投与前から投与 12 週後の平均変化量 (ALT/AST U/L、平均 \pm SD) は本薬 5mg 群 $2.6 \pm 7.6/1.5 \pm 4.6$ 、10mg 群 $3.9 \pm 14.4/2.4 \pm 9.2$ 、Prava 群 $1.6 \pm 5.8/0.7 \pm 3.2$ 、Simva 群 $2.8 \pm 6.9/1.4 \pm 4.6$ であった。

治療期に筋痛が認められた 8 例のうち 4 例 (本薬 10 mg 群 2 例、Prava 群 1 例、Simva 群 1 例) は、治験担当医師より治験薬との関連性ありと判定された。有害事象として報告された CK 上昇 3 例のうち、筋痛を伴う CK 上昇は 2 例に見られ、1 例 (Simva 群、症例 0191/0003) はミオパシーとされ

た。本症例は、投与6週後にCK値が2220 U/Lに上昇したが、その後基準値範囲内に復した。治験担当医師はこの一過性の上昇は治験薬との関連性ありと判定した。他の1例(本薬10 mg群、症例0181/0014)は食事観察期にCK上昇が認められ、投与15日目に178 U/L(基準値:0~120 U/L)に達し、筋痛も持続していたため、投与中止となった。CKについて、投与前から投与12週後の平均変化量(U/L、平均±SD)は本薬5mg群11.1±29.7、10mg群1.8±24.0、Prava群-0.8±32.9、Simva群6.8±28.8であった。

(2)-4. 一般臨床試験

外国ヘテロ接合体性FH患者対象増量試験(試験IL0030、ト-10)

ヘテロ接合体性FH患者を対象として、6週間ごとに本薬を20 mg、40 mg及び80 mgと増量して、そのLDL-C低下作用がアトルバスタチン(20 mg、40 mg及び80 mgと増量)と無作為化二重盲検試験にて比較検討された。

選択基準は、国内ヘテロ接合体性FH患者対象増量試験(ト-11)とほぼ同じとされたが、臨床的診断基準に「臃黄色腫」等に加えて「第1又は第2親等の者がLDL-C>4.9 mmol/L(190 mg/dL)又はTC>7.5 mmol/L(290 mg/dL)」「第1又は第2親等の者が55歳未満で心筋梗塞の既往」の2条件が論理和として追加となった。脂質に関しては、LDL-C及びTG基準はト-11と同一であったが、判定時期は、食事観察期では割付け6週前(ト-11では8週前)、治療期では割付け2週前及び1週前(ト-11では4週前及び2週前)とされた。

食事観察期6週間のうち、用量漸増期(18週間)に本薬とアトルバスタチンの開始用量を20 mg(ト-11では10mg)として投与を行い、被験者のLDL-C値が50 mg/dL未満に低下しない限り、6週間間隔で40 mg及び80 mg(ト-11では20 mg及び40 mg)強制増量された。また、用量固定期は設定されなかった(ト-11では設定)。

組み入れ症例数999例のうち、食事観察期間中に376例(37.6%)が中止・脱落した。中止・脱落例のうち312例は食事観察期選択基準違反・除外基準抵触例であった。本薬の安全性データを多く得るために、症例は本薬:アトルバスタチン=3:1で割付けられた。割付け例数計623例中34例(5.5%)が強制増量治療期に中止・脱落した。本薬群における中止・脱落率はアトルバスタチン(A)群よりわずかに高かった(本薬群で3.7%(16例、32件)、A群で3.2%(6例、7件))。ITT有効性及び安全性解析対象例は割付症例のうち、治験薬未服用1例を除く、622例(本薬群:435例、A群:187例)とされた。強制増量治療期間中、重大な違反、逸脱例186例が有効性評価に影響を与えるとして除外され、PPS解析対象例数は574例(92.3%、本薬群398例、A群176例)となった。最も多い逸脱理由は治験薬服薬不遵守(本薬群99例(22.8%)、A群39例(20.9%))であった。

無作為割付け例623例の人口統計学的特性については、両群において年齢(本薬群48.4±13.6歳、A群47.2±12.9)、人種、体重及びBMI(本薬群26.92±4.89 kg/m²、A群27.62±4.91)はほぼ類似していた。大多数が白人(95.2%)であり、両群とも男性の比率(54.9%)がやや高い傾向であった。なお、全被験者は治験実施計画書に基づいてヘテロ接合体性FHの診断がなされ、本薬群97.9%、A群98.4%がヘテロ接合体性FHであることが確認された。各群の冠動脈リスク及びアテローム性動脈硬化歴はほぼ類似しているとされた。

最終強制増量期である12-18週の用量は、本薬群で20mg 1例(0.2%)、40mg 21例(5.0%)、80mg

400例 (94.8%)、A群で20mg 0例 (0%)、40mg 9例 (4.9%)、80mg 174例 (95.1%)であった。

有効性—主要有効性評価項目であるITT解析対象におけるLDL-C変化率(Ls mean ± SE)は、本薬群 -57.88 ± 0.91%(投与前292.5 ± 51.0 mg/dL(平均 ± SD)から18週後125.0 ± 45.4)、A群50.41 ± 1.21% (287.6 ± 49.0から144.9 ± 43.5)であった。投与前値からの低下率は本薬群がA群に比較して有意に大きかった (P<0.001、治療、施設を因子とした分散分析モデル)。

NCEP II目標LDL-Cに達した症例の割合 (18週後 (LOCF)) は、本薬群60.5%、A群46.0%であった。

安全性—有害事象は、本薬群で435例中269例 (61.8%) 625件、A群では187例中123例 (65.8%) 283件認められた。重度の有害事象は本薬群で17例 (3.9%) 20件、A群では9例 (4.8%) 11件認められた。死亡例が1例 (A群、30歳、白人男性) あり、剖検から死因は急性心筋梗塞による突然死と診断され、治験薬との関連性はないと判断された。

有害事象による中止例は、本薬群で3.7% (16例、32件)、A群で3.2% (6例、7件) で、本薬群13例21件 (3.0%) 及びA群4例5件 (2.1%) 治験薬と関連ありと判断された。

重篤な有害事象の発現例は本薬群で1.6% (7例、8件)、A群で1.6% (3例、3件) であり、治験薬と関連性があると判断されたものはなかった。

有害事象とされた血清ALT上昇例は本薬群で17例 (3.9%)、A群で6例 (3.2%) であり、うち基準値上限の3倍を超えた症例は、本薬群で9例 (2.1%)、A群で3例 (1.6%) であった。また、有害事象とされた血清AST上昇例が本薬群で9例 (2.1%)、A群で2例 (1.1%) あったが、いずれも基準値上限の3倍以下であった。臨床検査値で、ALT基準値の3倍を超える上昇例は、本薬群で10例 (2.3%)、A群で2例 (1.1%) であり、うち治験薬と関連性があると判定された症例は本薬群で6例 (1.4%)、A群で2例 (1.1%) であった。AST基準値上限の3倍値を超えた上昇は3例 (本薬群2例、A群1例) あったが、2例 (本薬群1例、A群1例) はALTも基準値上限の3倍を超える症例であり、これら3例はいずれも治験薬と関連性があると判定された。

ミオパシー又は基準値上限の10倍を超えたCK値を示した症例はなかった。CKが基準値上限を超え (基準値上限の約4倍まで) 筋痛を伴う症例は、本薬群では5例 (1.2%)、A群では2例 (1.1%) であった。

高リスク高コレステロール血症患者対象アトルバスタチン対照比較試験 (試験IL0025、ト-12)

外国人の高リスク高コレステロール血症患者を対象に、本薬開始用量5mgあるいは10mgから最大用量80mg投与における有効性及び安全性が、アトルバスタチン (開始用量: 10mg、最大用量: 80mg) を対照とした二重盲検比較試験により検討された。

組み入れ基準は、ト-7とほぼ同一であったが、「アテローム性動脈硬化 (末梢血管疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患等の既往) あるいは2型糖尿病を有するIIa又はIIb型高コレステロール血症患者」であることが追加された。

治験薬の投与は、固定用量治療期 (12週間) に本薬5、10mgまたはアトルバスタチン10mg) を投与し、増量治療期 (12週間) においては、被験者のLDL-C値が50mg/dLを超えた場合、治験薬を中間用量 (6週間: 本薬5→20mg、10→40mg又はアトルバスタチン10→40mg) 及び最大用量 (6週間、本薬20あるいは40→80mg又はアトルバスタチン40→80mg) の2段階で強制増量すること

とされた。

食事観察期へ組み入れられた 1233 例のうち、選択基準違反・除外基準抵触例又は中止例計 850 例 (68.9%) を除いた 383 例に治験薬が割付けられた。383 例中 38 例 (9.9%) が治療期中止・脱落 (同意撤回 18 例、有害事象 18 例など) した。割付症例 383 例から治験薬未服用の 1 例を除いた 382 例 (本薬 5/20/80 mg (本薬 5mg) 群 : 127 例、本薬 10/40/80 mg (本薬 10mg) 群 : 128 例、アトルバスタチン 10/40/80 mg (A) 群 : 127 例) が安全性解析対象例及び ITT 有効性解析対象例とされた。382 例のうち重大な違反例 37 例 (9.7%)、重大な逸脱例 125 例 (32.7%) が除外され、投与 24 週後の PPS 有効性解析対象例は 220 例 (本薬 5mg 群 73 例、本薬 10 mg 群 78 例、A 群 69 例) となった。治験薬服用不遵守による逸脱例が計 122 例 (31.9%) と多く、治験薬服用不遵守の定義を「いずれかの来院時点において服薬率 80%未満又は 120%を超えた症例」としたためと考えられた。

臨床的に又は X 線写真によりアテローム性動脈硬化と診断された症例は 96% (本薬 5mg 群 95.3%、本薬 10 mg 群 98.4%、A 群 95.3%) であり、残りの 4% はアテローム性動脈硬化を合併していない糖尿病患者であった。また、ヘテロ接合体性 FH と診断されたことのある症例は各群とも約 10% であった。

増量治療期最大用量の実際の投与量は、本薬 5mg 群で 5mg 3 例 (2.5%)、20mg 5 例 (4.2%)、80mg 111 例 (93.3%)、本薬 10mg 群で 10mg 5 例 (4.2%)、40mg 19 例 (16.0%)、80mg 95 例 (79.8%)、A 群で 10mg 0 例、40mg 4 例 (3.4%)、80mg 112 例 (96.6%) であった。

有効性—主要評価項目である ITT 解析対象における LDL-C の投与前から投与 24 週後 (LOCF) の変化率は、本薬 5mg 群 (188.3 ± 19.2 mg/dL \rightarrow 78.8 ± 34.8 、 $-58.41 \pm 1.42\%$) 及び 10mg 群 ($186.0 \pm 19.5 \rightarrow 73.6 \pm 31.2$ 、 -60.69 ± 1.41) とともに A 群 ($187.9 \pm 22.8 \rightarrow 90.8 \pm 28.5$ 、 -52.03 ± 1.41) と比較して大きかった (それぞれ $p=0.001$ 、 $P<0.001$ 、投与群、施設を因子とした分散分析モデル)。PPS 解析においてもほぼ同様の結果が得られた。投与 24 週後に NCEP II 目標 LDL-C 値に達した症例の割合は、A 群の 74.0% に比べて、本薬 5mg 群 10mg 群合計は 84.3% と高かった ($p=0.023$ 、ロジスティック回帰)。

副次的評価項目とされた炎症マーカーについては、投与 24 週後における C 反応性蛋白の中央値は、各群とも投与前からの約 40% の減少がみられたが、投与前から投与 24 週後の IL-6 及び E-セレクトインの変化率については、一定の傾向は認められなかった。重大な心血管関連イベント (救急来院、入院、急性心筋梗塞、侵襲性冠動脈手術) は 3 群間で差がみられなかったが、発現頻度が極めて低かったため、明確な結論は得られなかった。

安全性—有害事象の発現率は各群でほぼ同じであった (本薬 5mg 群 116/128 例 (90.6%)、本薬 10mg 群 113/128 例 (88.3%)、A 群 101/126 例 (80.2%))。死亡例は 1 例 (本薬 10 mg 群、肺炎) が認められたが、治験薬との関連性は否定された。

中止に至った有害事象は、本薬 5 mg 群で 128 例中 5 例 (3.9%、動脈炎、胸痛、CK・AST・ALT 上昇、筋痛、便秘)、本薬 10mg 群で 128 例中 7 例 (5.5%、健忘、胸痛、肺炎、筋痛、冠動脈疾患、ミオパシー、鼓腸)、A 群で 126 例中 6 例 (4.8%、関節痛、下痢、思考異常、うつ病、浮動性めまい、脱毛症、回転性眩暈) の計 18 例であった。

重篤な有害事象発現例は、本薬 5 mg 群で 128 例中 12 例 (9.4%)、本薬 10 mg 群で 128 例中 8 例 (6.3%)、A 群で 126 例中 7 例 (5.6%) の計 27 例であった。

肝機能検査値は、ALT の中央値は 12 週間の固定用量治療期中はいずれの投与群においても、ほと