

んど変動はなかったが、投与 18 週及び 24 週後の強制増量に応じて若干増加した。基準値上限の 3 倍を超えた ALT 上昇例は、本薬 5mg 群で 3 例、本薬 10mg 群で 5 例、A 群で 1 例の計 9 例であった。

CK 値については、18 週間の治療期間（開始用量 12 週間、中間用量 6 週間）中の中央値にはいずれの投与群においても、ほとんど変動はなかったが、最大用量治療期間（6 週間）に若干高くなった。CK の平均変化量及び基準値上限を超えた症例の割合は、本薬 5 mg 群で 82.5 ± 385.2 、50 例(39.1%)、本薬 10mg 群で 58.2 ± 283.4 、48 例(37.5%)、A 群で 8.6 ± 30.0 、24 例(19.0%)であり、本薬群は A 群より高かった。また、基準値上限の 10 倍を超えた CK 上昇例は、本薬 5mg 群で 3 例(症例番号 0249/0010: 重量挙げによる腕及び脚部の痛み、症例番号 0250/0013: 無症候性、症例番号 0246/0002: 急性下壁心筋梗塞)、本薬 10 mg 群で 3 例(症例番号 0249/0003: 転倒、症例番号 0262/0012: 両下肢蜂巣炎及び左大腿切断術、症例番号 0264/0017: 重度のミオパシー（機構は横紋筋融解症と考える。2.(4)-3.ミオパシー・横紋筋融解症について参照))の計 6 例であり、A 群では認められなかった。

アトルバスタチン対照短期並びに長期比較試験（試験 IL0026、ト-13）

外国人の高コレステロール血症患者を対象に、本薬 5 mg 及び 10 mg の短期並びに長期投与における有効性及び安全性が、アトルバスタチン 10 mg 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、眼科学的除外基準が追加された以外はト-7 と同一とされた。

治療期（52 週間）において、固定用量治療期（12 週間）は、本薬 5、10 mg 又はアトルバスタチン 10 mg を投与し、増量治療期（40 週間）では、被験者の LDL-C 値が NCEP II ガイドラインの目標値に達しない場合、本薬 5mg 群は 5→10→20→40→80mg、本薬 10mg 群は 10→20→40→80mg、アトルバスタチン 10mg (A) 群は 10→20→40→80mg と増量していくこととされた。

組み入れられた 1518 例のうち、食事観察期に選択基準違反・除外基準抵触例又は中止例とされた計 1106 例(72.9%)を除いた 412 例が 3 つの治療薬投与群に割付けられた。治療期に 412 例中 69 例(16.7%、各群 12.3%~20.1%)が中止・脱落した。なお、主な中止・脱落理由は有害事象であった。治療薬割付け例 412 例から、治療薬未服用の 4 例を除いた 408 例が安全性評価対象例（本薬 5mg 群 136 例、本薬 10mg 群 132 例、A 群 140 例）とされた。さらに、投与前又は投与後に有効性データが得られなかった 2 例を除いた 406 例を ITT 有効性解析対象例（本薬 5mg 群 135 例、本薬 10mg 群 132 例、A 群 139 例）とされた。さらに 406 例のうち重大な違反例 18 例(4.4%)、重大な逸脱例 181 例(44.6%)が、PPS 解析から除外された。なお、本薬 10mg 群で違反例の割合が若干高く、これは主に割付け前の LDL-C の規定値外によるものであった。逸脱例中 67 例は伝票付き治療薬の配布による非盲検例であった。また、治療薬服用不遵守による逸脱例の割合が最も高かった。以上の結果より、治療薬が割付けられた 412 例からまた、PPS 有効性解析対象例は、投与 12 週後が 262 例、投与 52 週後が 207 例であった。

52 週時に実際に服用していた用量は、本薬 5mg 群で 5mg 92 例(76.0%)、10mg 19 例(15.7%)、20mg 4 例(3.3%)、40mg 2 例(1.7%)、80mg 4 例(3.3%)であり、本薬 10mg 群で 10mg 88 例(82.2%)、20mg 13 例(12.1%)、40mg 4 例(3.7%)、80mg 2 例(1.9%)、A 群で 10mg 73 例(62.9%)、20mg 24 例(20.7%)、40mg 8 例(6.9%)、80mg 11 例(9.5%)であった。

有効性—主要評価項目である ITT 解析対象における投与 12 週後の LDL-C 平均低下率は、本薬 5mg 群 45.58%及び 10mg 群 50.08%で、いずれも A 群の 39.48%と比較して有意に大きかった(各 $P < 0.001$ 、

投与群、施設を因子とした分散分析モデル、以下同じ)。投与 52 週後における LDL-C 低下率は、本薬 5mg 群 47.12%及び 10mg 群 53.20%であり、いずれも A 群 44.34%と比較して大きかった(それぞれ $p=0.047$ 、 $P<0.001$)。なお、PPS 解析においては、投与 52 週後の本薬 5mg 群と A 群との間に差が認められなかった他は、ほぼ同様の結果が得られた。

投与 12 週後に NCEP II 目標 LDL-C 値に達した症例の割合は、A 群の 73.4%に比べて、本薬 5mg 群及び 10mg 群でそれぞれ 85.9%、89.4%であった。投与 52 週後においても、A 群の 87.1%に比べて、本薬 10mg 群で 98.1%であった。

安全性—有害事象の発現率は本薬 5mg 群で 74.3% (101/136 例)、本薬 10mg 群で 69.7% (92/132 例)、A 群で 75.0% (105/140 例) であり、各群でほぼ同じであった。死亡は本薬 10mg 群で 2 例にみられ、死因はそれぞれ大動脈瘤及び急性心筋梗塞であったが、治験担当医師により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 5mg 群で 136 例中 8 例 (5.9%)、本薬 10mg 群で 132 例中 8 例 (6.1%)、A 群で 140 例中 12 例 (8.6%) の計 28 例であった。重篤な有害事象は、本薬 5mg 群で 136 例中 4 例 (2.9%) に 4 件、本薬 10mg 群で 132 例中 12 例 (9.1%) に 15 件、A 群で 140 例中 9 例 (6.4%) に 10 件発現した。

基準値上限の 3 倍を超えた ALT 上昇例は、本薬 10mg 群 2 例、A 群 3 例の計 5 例であった。基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇が、本薬 5mg 群で 1 例 (症例 0009/0016、10 週 132 U/L→12 週 6610→20 週 105)、本薬 10mg 群で 1 例 (症例 0009/0032、28 週 60 U/L→36 週 79、中間時点 1382→44 週 134) の計 2 例に認められたが、いずれも一過性であり、関連のある有害事象は認められなかった。

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-14)

外国人の高コレステロール血症患者を対象に、本薬 5 mg 及び 10 mg の短期並びに長期投与における有効性及び安全性が、プラバスタチン 20 mg 及びシンバスタチン 20 mg を対照として二重盲検比較試験により検討された。

選択基準、除外基準ともト-7と同じとされた。

治療期の治験薬投与方法はト-13と同じであり、固定用量治療期の用量は、本薬 5、10 mg、プラバスタチン 20 mg 又はシンバスタチン 20 mg、増量治療期の用量は、本薬 5mg 及び本薬 10mg 群はト-13と同一、プラバスタチン 20mg (Prava) 群は 20→40 mg、シンバスタチン 20mg (Simva) 群は 20→40→80 mg と増量することとされた。組み入れた計 1893 例のうち、食事観察期の選択基準違反・除外基準抵触例又は中止例 1416 例 (74.8%) を除いた 477 例が 4 つの投与群に割付けられた。割付け例 477 例中 81 例 (17.0%) が治療期中止・脱落した。各投与群の中止・脱落症例の割合は 15.0~19.5%であり、有害事象による中止例が各投与群とも最も多かった。治験薬割付け例数 477 例から治験薬未服用の 2 例を除いた 475 例が安全性評価対象例 (本薬 5mg 群 123 例、本薬 10mg 群 115 例、Prava 群 117 例、Simva 群 120 例) とされた。投与前又は投与後の有効性データが得られなかった 3 例を除いた 472 例が ITT 有効性解析対象例とされた。472 例のうち重大な違反例 31 例 (6.6%) 重大な逸脱例 174 例 (36.9%) が PPS 解析から除外され、PPS 有効性解析対象例は、投与 12 週後が 341 例、投与 52 週後が 267 例となった。

52 週時の服用用量は、本薬 5mg 群で 5mg 74 例(73.3%)、10mg 15 例(14.9%)、20mg 6 例(5.9%)、40mg

4例(4.0%)、80mg 2例(2.0%)、本薬 10mg 群で 10mg 83例(84.7%)、20mg 10例(10.2%)、40mg 2例(2.0%)、80mg 3例(3.1%)、Prava 群で 20mg 35例(36.8%)、40mg 60例(63.2%)、Simva 群で 20mg 61例(59.8%)、40mg 20例(19.6%)、80mg 21例(20.6%)であった。

有効性—主要評価項目である ITT 解析対象における投与 12 週後の LDL-C 平均低下率は、本薬 5mg 群 39.13%及び 10mg 群 47.37%で、いずれも Prava 群の 26.54% (各 $P<0.001$ 、投与群、施設を因子とした分散分析モデル、以下同じ) 及び Simva 群の 34.56% (それぞれ、 $p=0.011$ 、 $P<0.001$) と比較して有意に大きかった。投与前の平均 LDL-C は各投与群でほぼ同じ (187.0~188.5mg/dL) であった。投与 52 週後の LDL-C 平均低下率は、本薬 5mg 群 41.59%及び 10mg 群 47.97%で、いずれも Prava 群の 31.61% と比較して大きかった (各 $P<0.001$) が、本薬 5mg 群と Simva 群 37.87%には差がなかった。

投与 12 週後に NCEP II 目標 LDL-C 値に達した症例の割合は、Prava 群 53.4%及び Simva 群 68.9% に比べ、本薬 5mg 群 80.2%及び 10mg 群 89.6%であった。52 週後においてもほぼ同様の結果が得られた。

安全性—有害事象の発現率は、本薬 5mg 群で 86.2% (106/123 例)、本薬 10mg 群で 86.1% (99/115 例)、Prava 群で 79.5% (93/117 例)、Simva 群で 85.8% (103/120 例) であった。死亡は Prava 群で 1 例 (症例 0092/0005) にみられ、その死因は事故による外傷で、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 5mg 群で 123 例中 12 例 (9.8%)、本薬 10mg 群で 115 例中 10 例 (8.7%)、Prava 群で 117 例中 11 例 (9.4%)、Simva 群で 120 例中 9 例 (7.5%) の計 42 例であった。重篤な有害事象は本薬 5mg 群 123 例中 11 例 (8.9%)、本薬 10mg 群 115 例中 9 例 (7.8%)、Prava 群 117 例中 6 例 (5.1%)、Simva 群 120 例中 12 例 (10.0%) の計 38 例に発現した。

基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇は 9 例 (本薬 5mg 群 3 例、本薬 10mg 群 1 例、Prava 群 2 例、Simva 群 3 例) に認められたが、いずれも治験薬投与継続中に消失又は軽快した。基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇が本薬 5mg 群 1 例 (症例 0058/0015)、本薬 10mg 群 2 例 (症例 0048/0002、0092/0002) の計 3 例に認められた。本薬 5mg 群の 1 例 (症例 0058/0015) は投与後 44 日目に CK 値が 2496 U/L と基準値上限の 10 倍以上に上昇し、また筋痛もみられたため、治験薬投与が休止された。本薬 10mg 群 2 例中の 1 例 (症例 0048/0002) は、投与後 134 日目に CK 値が 9610 U/L と基準値上限の 10 倍以上に上昇したため、136 日目に治験薬投与が休止され、その後 CK 値は速やかに基準値範囲内に復した。無症候性であった。以上 2 例の CK 上昇は、治験担当医師により治験薬と関連性ありと判定された。10mg 群の別の 1 例 (症例 0092/0002) は投与後 183 日目に手首デケルバン腱鞘炎 (COSTRAT 用語: 腱障害) が発現し、同日に手術を受け、277 日目に回復したと判断された。本症例の CK 値は、投与後 198 日目に 1221 U/L と基準値上限の 10 倍以上と最高値に達した。CK 値はその後速やかに低下し、治験完了までには基準値範囲内に回復した。なお、無症候性であり、治験薬投与は全治療期を通して継続していた。CK 上昇は治験担当医師により治験薬と関連性なしと判定された。

2. 機構での審査の概要

機構では、審査の経緯について、以下のようにまとめた。

(1) 本薬の臨床的位置づけについて

本薬は他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と同様に LDL コレステロール低下作用を有し、高コレステ

ロール血症患者において心血管系イベントを減少させることが期待されるものの、未だ大規模なアウトカム研究の結果は得られていない。

(1)-1.本薬の開発の経緯

本薬は当初塩野義製薬株式会社により、1-4mg 付近の用量で十分なコレステロール低下作用があるとして開発されていた。アストラゼネカ社にライセンス供与された後、より高用量でより強力なコレステロール低下作用を持つ薬剤としての開発が行われ、今回の申請に至っている。

(1)-2.外国の状況

米国においては2003年8月12日に承認され、適応症及び用法・用量の概略は以下のようになっている。

適応症

- ・原発性高コレステロール血症（ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症及び非家族性高コレステロール血症）患者及び複合型脂質異常症（Frederickson IIa/Iib 型）患者における、食事療法に対する補助療法。
- ・高トリグリセリド血症患者（Frederickson IV 型）における、食事療法に対する補助療法。
- ・ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者における、他の脂質低下療法（LDL アフェレーシス等）に対する補助療法。

用法・用量

- ・承認用量範囲は1日1回5mg から40mg までであり、通常の推奨初回用量は、1日1回10mg とされている。
- ・積極的なLDL-Cの低下をそれほど必要としない患者には、初回用量として5mgの投与を考慮することができる。
- ・重症高コレステロール血症（LDL-C > 190mg/dL）患者には、初回用量として20mgの投与を考慮することができる。
- ・40mgは、20mgによりLDL-Cの治療目標値を達成できない患者への投与のみに限る。
- ・ホモ接合体性FH患者に対する推奨初回用量は、1日1回20mgとし、1日最高用量は40mgまでとする。

欧州では相互認証の幹事国であるオランダにおいて承認された（ドイツ、ノルウェー及びスペインは、共通のLabelの合意に至らず2003年3月に相互承認のプロセスから離脱している）。その他、カナダ、シンガポールなど計61カ国・地域で承認されている（2004年6月1日現在）。主な適応症及び用量は以下の通りである。

適応症：高コレステロール血症（Fredrickson II a 型、ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症を含む）、複合型脂質異常症（Fredrickson II b 型）及びホモ接合体性家族性高コレステロール血症
用量：10mg～40mg

(2)海外臨床試験成績の外挿可能性について

本申請は、申請資料の大部分が海外試験であり、有効性及び安全性の評価は海外で実施された実薬

(アトルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン) との比較試験に大きく依存しているため、民族的要因の差異について、以下の考察を行った。

(2)-1. 外因性要因について

申請者は外因性要因について、以下のように考察した。

高コレステロール血症の治療目標は、血清コレステロール値を低下させることにより冠動脈疾患(CHD)のリスクを減少させることにあり、治療方針について日米欧の診療ガイドライン*を比較すると、いずれも患者のCHDリスクの評価に基づいた治療方針及び治療目標を定めている。これらのガイドラインにおいて、治療目標値はCHDリスクの程度により決まり、高リスクほど厳しい脂質管理基準が設定されている点、脂質の評価は原則としてLDL-C値で行われ、TC値は参考値である点等の治療方針は基本的に同じであると考えられる。CHDリスク評価方法や各リスクカテゴリーにおける治療目標値には各ガイドラインで相違があるが、ガイドラインで提唱される治療方針の基本原則が大きく異なる限り、本薬の海外臨床試験成績の日本人への外挿可能性を否定するものではないと考える。

*診療ガイドライン

日本：動脈硬化性疾患診療ガイドライン 2002年版（日本動脈硬化学会、2002年）

米国：Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) (JAMA 285: 2486-2497, 2001)

欧州：Prevention of coronary heart disease in clinical practice-Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention (Eur Heart J 19: 1434-1503, 1998)

食事の影響については、外国及び日本における高脂血症患者数及び冠動脈疾患の発現率の差の原因の一つとして考えられている。したがって、外国臨床データの日本人への外挿可能性を評価する上では、それぞれの国の食事管理にしたがって試験を実施し評価することが必要であると判断し、ブリッジング試験を実施した。

機構は、ガイドライン、治療目標値に大きな内外差がないという説明を了承した。食事の違いによる影響については、申請者は、ブリッジング試験において検討したとしているが、海外試験ト-5では「AHA Step1の食事指導を遵守している者」とされているのに対して、国内試験ト-6では食事に関する規定はない。この違いが外挿可能性の評価に影響しないか申請者に尋ねたところ以下の回答を得た。

平成13年厚生労働省国民栄養調査結果(第一出版、2003)と米国NCEP食事療法ガイドライン(ATP II, Circulation 89: 1333-1445, 1994)のステップIの内容を比較すると、血清コレステロールに影響する食事摂取量について、平均的な日本人の食事はNCEP食事療法ガイドラインのステップIの食事内容にほぼ近い(日本人摂取量:NCEP食事療法、の順でそれぞれ、総カロリーに対する総脂質25.2%:30%以下、コレステロール346mg/日:300mg/日以下など)。ト-5、ト-6両試験はともに、治験薬投与前の6週間の食事観察期間において食事によるLDL-C値への影響がないように管理され、試験期間を通じて安定した食事摂取量が維持された状態で実施していることから、食事の影響を受けることなく本薬のLDL-C低下効果が評価されたと考える。各国の食事管理を基本にしたうえで薬物治療の

効果を評価することは、海外臨床成績の日本人への外挿において障害にはならないと考える。

機構は、この回答を了承した。

(2)-2. 内因性要因について

申請者は内因性要因について以下のように考察した。

外国人及び日本人の血中コレステロールレベルには従来から差があり、日本人に比べて外国人で高い値を示していた（内科 81: 237-242, 1998）。また、高コレステロール血症が引き起こす冠動脈疾患の発現率にも、両民族間で差が認められ、日本人は外国人の約 1/4 と報告されている（Current Therapy 15: 368-374, 1997）。しかし、日本人の血清総コレステロール濃度と虚血性心疾患の発症、死亡の危険度の関係を示したカーブが海外の Multiple Risk Factor Intervention Trial のカーブと一致することが示されたことより、血中コレステロールレベルと冠動脈疾患の発症の危険性との関係には民族差が無いと考えられている（動脈硬化 25:4-12, 1997）。したがって、高コレステロール血症患者において血中コレステロールを低下させる重要性は、民族によらず同じであると考えている。

機構は、日本人における血中コレステロールと冠動脈疾患の相対リスクの関係が海外のそれと類似しているという点については理解する。しかしながら申請者も述べているように日本人における絶対リスクは海外の約 1/4 であり、同じ相対リスク低減により得られる冠動脈疾患予防の利得は小さく、NNT (Number needed to treat) が大であると考えられる。このことを踏まえてリスク・ベネフィットに与える影響を再考するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、本邦において既に高コレステロール血症の治療薬として広く用いられているが、日本人患者を対象とした調査結果からは、治療目標値への到達は十分ではなく、増量や薬剤変更など積極的な治療が望まれている。本薬は、類薬に比べて優れた脂質改善効果を有しており、その効果は日本人と外国人で差がないと判断している。しかし、本薬を日本人に投与したときの血中濃度は外国人に比べて約 2 倍の値を示したことから、安全性の評価にあたってはこの差を考慮する必要があると考え、開始用量及び増量基準などの用量設定についても日本人と外国人の差を考慮し、設定することとした。また本薬投与によって、類薬と同様に稀ではあるがミオパシー、横紋筋融解症といった重篤な副作用が起こりうるため、投与量にかかわらず患者の状態を慎重に観察し、適正使用に十分な配慮を行うべく、添付文書などにおいて適切な注意喚起を行う予定である。

機構は、上記のような内因性要因の差異から、日本人においてはリスク・ベネフィットのより厳格な判断が求められるが、この内因性要因の差異自体が、海外試験成績の外挿可能性を否定することにはならないと判断した。ブリッジングの妥当性及び用法・用量の設定については後述する。

(2)-3. ブリッジングの妥当性について

本申請において海外臨床試験成績の外挿を行うためには、ブリッジング試験「国内第Ⅱ相用量反応試験（試験 JP0055）ト-6」とブリッジング対象試験「外国第Ⅱ相用量反応試験（試験 IL0008）ト-5」との類似性が重要となる。機構は、欧米人における有効性及び安全性データの日本人への外挿性について説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

有効性データの外挿については、本邦の用量反応試験（JP0055 ト-6）と外国の用量反応試験（IL0008 ト-5）の間で、プラセボ群を含まない本薬用量群における LDL-C 低下率の用量反応曲線はほぼ同じ

傾きを維持し一致したと判断し、薬力学に関するブリッジングが確立したため、外国人被験者において得られた有効性データを用量補正することなく日本人被験者に外挿して評価することは可能であると判断した。また、安全性データの外挿については、外国及び本邦で実施された第Ⅰ相試験（試験 IL0002 トー2、IL0007 トー3）並びに用量反応試験（試験 IL0008 トー5、JP0055 トー6）の結果から、日本人における本薬の血漿中曝露量は外国人の約2倍であることが示唆されたため、日本人に40 mg までの用量を投与したときの安全性は外国人における80 mg 投与までのデータから評価可能であると判断した。

有効性データの外挿に対する申請者の考えは、本薬の血漿中曝露量の違いを考慮することなく、2つの用量反応試験における主要評価項目の用量反応性を示す回帰直線の傾きが同程度であることをもって、ブリッジングが成立し、海外試験成績を用量補正することなく外挿できるとするものである。機構は、LDL-C 低下率について両用量反応試験の結果に大きな違いはないことは認めるものの、両試験とも一群20例に満たない多群間の比較であることから、回帰直線により用量反応関係が適切に示されたと判断するのが困難なこと、国内試験のベースライン LDL-C が海外試験より若干低い傾向にあること等が LDL-C 変化率の値に影響していると考えられることから、LDL-C 低下率に対する回帰直線の傾きの類似性の議論のみから、国内外において同一用量で同一の有効性が得られると考えることには同意できない。国内外で血漿中曝露量が異なること、体重、BMI とも低値であったこと、作用部位での濃度については判断できないことを考え合わせると、より低い用量で欧米人と同じ有効性が得られるとも推測される。患者における用量は各々の反応によって調整されるべきものではあるが、ブリッジングに関しては、第Ⅰ相の薬物動態比較及び用量反応試験の結果を総合的に判断すると、日本人においては欧米人の約半分の用量が有効性、安全性の両面においてほぼ同様の結果を示すと判断し、海外試験成績の外挿を行ったとしても、大きな支障とはならないと考える。用法・用量の設定については後述する。

安全性データの外挿に関して、機構は、海外試験ト-5 と国内試験ト-6 の比較において臨床検査値の基準値外の発生頻度が Na（海外56例、40.0%、国内2例、2.1%）、好中球（同66例、47.1%、同13例、13.4%）、白血球（同48例、34.3%、同20例、20.6%）、活性トロンボプラスチン時間（同31例、22.1%、同1例、1.1%）など海外試験において高い原因に関して申請者に尋ねた。申請者は以下のように回答した。

臨床検査値（Na、好中球、白血球、APTT）が基準値外であった本薬投与例の割合は海外試験ト-5 と国内試験ト-6 とで異なっていたが、Na、好中球、APTT についてはプラセボ投与群の比較でも両試験で異なっていたことから、試験間の差は本薬投与と関連しないと考えた。両試験とも血液学検査項目の平均値に経時的変化はほとんどみられず、変化に用量関連性は認められなかった。また、検討した臨床検査値について、本薬投与と関連して問題となる民族的要因の相違はないと考える。

上記回答では基準値外の頻度の差異について原因は明らかになっていないが、プラセボ群にも同様の差異が見られることから、機構は基準値の設定の内外差を反映しているなどの可能性が高いと判断し、この回答を了承した。

(3)用法・用量の妥当性について

(3)-1. 開始用量・通常用量

本薬の申請時の開始用量及び通常用量は海外と同じく 10mg とされていたことから、機構は、ブリッジングの検討も踏まえて、日本人での曝露量が欧米人の約 2 倍になることに鑑みると日本人の開始用量としては 5mg が相当し、さらに有効性の側面から 2.5mg についても開始用量として十分な場合が多いのではないかと考え、申請者に見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

申請時においては、国内及び海外臨床試験成績から、日本人に本薬 5mg 及び 10mg を投与したときの有害事象の発現率に違いはないと推測し、日本動脈硬化学会のガイドラインの目標達成率において優れる 10 mg (5 mg:59%、10 mg:76%)を開始用量として設定した。その後、①本薬の日本人における血中濃度は欧米人に比べて約 2 倍高値を示すこと、②高コレステロール血症の治療においては効果が不十分な場合には増量できること、③申請時で得られているデータは限られており、上市後に複雑な背景因子を有する患者に使用される点も踏まえ、安全性マージンのより広い海外の通常開始用量である 10mg の半量である 5mg を日本人における開始用量として設定することとした。5mg を開始用量として投与することは、ガイドラインの内容から適切な脂質目標値到達のために薬物療法が必要と判断された患者に対して、妥当であると考え。また、本薬 5mg の投与により多くの患者は目標値に到達すると考えられることより、通常用量は 5mg と考えるが、危険因子の数及び種類からより厳しい目標値を設定されている患者に対しては、5mg で目標値に到達しない場合に限り 10mg に増量することは妥当であると考え。

一方、2.5mg を開始用量とすることに関しては、日本人における 2.5mg 及び 5mg 投与時の安全性データは、用量反応性試験ト-6 における 2.5mg 群 18 例、5mg 群 15 例と少数例であり両群を比較検討するには不十分である。このため曝露の 2 倍の差を考慮して、外国人での 5mg(日本人での 2.5mg 相当)及び 10mg(日本人での 5mg 相当)での安全性データを比較検討した。用量固定試験での有害事象発現率は 5mg 群で 59.3%、10mg 群で 50.6%と類似していた。主要な有害事象においても、両群間でその発現頻度は類似しており、10mg 群において発現頻度が明らかに上昇する事象はなかった。また、プラセボと比較しても明らかな頻度の上昇は認められなかった。以上の結果より、本薬 5mg は、日本人において安全に使用可能な用量であり、その安全性は、低用量である 2.5mg と遜色の無いものであると考えた。

機構は 10mg に代えて 5mg を通常開始用量として新たに設定したことは、当該用量における有効性、薬物動態の民族差に鑑みれば当然のことと考える。一方 2.5mg についても国内試験ト-6 においては平均 45.0%の LDL-C 低下率を示し、海外試験ト-5 の 5mg での低下率 44.5%にほぼ匹敵する有効性を示している。さらに海外試験ト-9 において、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群の LDL-C 12 週後平均低下率はそれぞれ 41.9%及び 48.6%で、いずれもプラバスタチン 20 mg 群の 27.5%及びシンバスタチン 20 mg 群の 36.8%と比較して有意に大きかった。以上から、本薬 2.5mg の日本人における効果は、プラバスタチン及びシンバスタチンそれぞれの本邦での最大用量 20 mg の欧米人における効果を上回る可能性が充分にある。日本人の 2.5mg と 5mg で安全性に特に差がないとした場合、通常開始用量はより有効性の高い 5mg を推奨するとの考えをとることも可能であるが、現実的に 5mg より少ない開始用量を設定する必要がある患者群も存在することから ((4)-6. 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する投与 参照)、用法・用量として 2.5mg を具体的に記載する必要性については、専門協議での意見を参考に判断したい。

(3)-2. 最大用量

海外の第Ⅲ相試験においては主に本薬 5-10mg の有効性が検証されており、いずれの用量でもアトルバスタチン 10mg、プラバスタチン 20mg、シンバスタチン 20mg に優っていることが証明されている。10mg を超える用量については、一部の第Ⅲ相試験及び一般臨床試験において 20-80mg が検討され、80mg についてはミオパシーの発現など安全性の問題があり、海外の承認用量からも外されている。また米国においては、40mg の使用についても 20mg で不十分の場合のみに限るとの条件が付されている。これらの試験の結果から本薬が用量依存的な LDL-C 低下作用を有することは認められるものの、安全性に対する懸念も増大する。特に日本人における本薬 10mg を超える用量については、リスク・ベネフィットを十分に勘案する必要があると考え、申請者に最大用量 20mg の必要性について見解を求めたところ、以下の回答を得た。

本薬の 20 mg は、10 mg の投与では日本動脈硬化学会の診療ガイドラインが定める目標 LDL-C 値に達しない患者において使用される投与量である。特に、ヘテロ接合体性 FH 患者を始めとする重症高コレステロール血症患者においては、ガイドライン目標値への脂質コントロールは困難であり、10 mg から 20 mg に増量される可能性が高いと考える。

機構は、20mg 投与の必要な患者が存在し、当該用量の承認用量としての必要性はあると考えるが、そのリスク・ベネフィットについては、安全性の考察を踏まえてさらに議論することにする。

(4)安全性について

機構は、各投与量における安全性についてさらに議論するため、全評価試験及び海外の市販後も含めた安全性情報における本薬の安全性についての考察を求めた。申請者は、安全性データベースの結果を用いて、それぞれ回答した。なお、回答には評価資料とした第Ⅱ/Ⅲ相試験症例（短期投与試験）のほか、安全性データベース 4MSU2（外国での申請後 4 ヶ月間に得られた安全性データも含めてまとめた安全性の最新報告（4 Month Safety Update）の「全対照/非対照試験+RTLD（年月日の FDA との最終検討会議にて指摘された骨格筋、腎臓及び肝臓の臨床検査項目について最新の情報を得るためのリアルタイム臨床検査データ）試験（試験 JP0055 を除く）」（全 26 試験、本薬投与症例 12472 例、長期投与例が追加）における安全性データが用いられた。

(4)-1. 肝及び骨格筋への影響

肝への影響

ALT が基準値上限を超えた症例の割合：評価資料とした第Ⅱ/Ⅲ相試験

	本薬 1 日量				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
	723 例	790 例	724 例	676 例	658 例
>1 × 基準値上限	191 (26.4)	214 (27.1)	160 (22.1)	177 (26.2)	214 (32.5)
>3 × 基準値上限	6 (0.8)	7 (0.9)	4 (0.6)	3 (0.4)	13 (2.0)
>3 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	3 (0.4)	0	0	0	1 (0.2)

ALT が基準値上限を超えた症例の割合：4MSU2 の「全対照／非対照試験+RTLD 試験」

	本薬 1 日量				
	5 mg 1302 例	10 mg 7699 例	20 mg 3773 例	40 mg 3926 例	80 mg 1573 例
>1 × 基準値上限	397 (30.5)	2085 (27.1)	874 (23.2)	1260 (32.1)	792 (50.3)
>3 × 基準値上限	16 (1.2)	62 (0.8)	25 (0.7)	41 (1.0)	59 (3.8)
>3 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	6 (0.5)	9 (0.1)	3 (0.1)	12 (0.3)	21 (1.3)

評価資料とした第Ⅱ／Ⅲ相試験及び安全性データベース 4MSU2 の「全対照／非対照試験+RTLD 試験」における結果は極めて類似しており、基準値上限を超える ALT 上昇の発現頻度は本薬の 5～40mg の用量範囲で同様であった。AST についても同様の結果であった。

基準値上限を超える ALT 上昇及び AST 上昇の発現頻度、並びに基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇及び AST 上昇の発現頻度は、本薬 5～40mg の用量範囲で同程度であったが、これらの用量に比べて 80mg では高くなった。臨床的に問題となる ALT 上昇及び AST 上昇（2 回連続して基準値上限の 3 倍を超える上昇）の発現頻度は本薬 5～40mg の用量範囲では低かった。

骨格筋への影響

CK が基準値上限を超えた症例の割合：評価資料とした第Ⅱ／Ⅲ相試験

	本薬 1 日量				
	5 mg 722 例	10 mg 790 例	20 mg 724 例	40 mg 676 例	80 mg 658 例
>1 × 基準値上限	174 (24.1)	191 (24.2)	127 (17.5)	119 (17.6)	138 (21.0)
>3 × 基準値上限	14 (1.9)	20 (2.5)	7 (1.0)	8 (1.2)	15 (2.3)
>5 × 基準値上限	6 (0.8)	6 (0.8)	1 (0.1)	2 (0.3)	7 (1.1)
>10 × 基準値上限	3 (0.4)	3 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.8)
>3 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	4 (0.6)	2 (0.3)	0	1 (0.1)	2 (0.3)
>5 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	2 (0.3)	0	0	1 (0.1)	2 (0.3)
>10 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	2 (0.3)	0	0	1 (0.1)	1 (0.2)

CK が基準値上限を超えた症例の割合：4MSU2 の「全対照／非対照試験+RTLD 試験」

	本薬 1 日量				
	5 mg 1302 例	10 mg 7699 例	20 mg 3772 例	40 mg 3927 例	80 mg 1573 例
>1 × 基準値上限	363 (27.9)	1968 (25.6)	780 (20.7)	1060 (27.0)	666 (42.3)
>3 × 基準値上限	35 (2.7)	187 (2.4)	59 (1.6)	86 (2.2)	91 (5.8)
>5 × 基準値上限	13 (1.0)	69 (0.9)	19 (0.5)	38 (1.0)	48 (3.1)
>10 × 基準値上限	5 (0.4)	16 (0.2)	8 (0.2)	13 (0.3)	24 (1.5)
>3 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	8 (0.6)	31 (0.4)	9 (0.2)	22 (0.6)	24 (1.5)
>5 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	3 (0.2)	8 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	8 (0.5)
>10 × 基準値上限 (2 回連続して上昇)	3 (0.2)	0	0	2 (0.1)	5 (0.3)

評価資料とした第Ⅱ／Ⅲ相試験及び安全性データベース 4MSU2 の「全対照／非対照試験+RTLD 試験」における結果は、ほぼ類似していた。評価資料とした第Ⅱ／Ⅲ相試験では、基準値上限又は基準値上限の 3 倍を超える CK 上昇の発現頻度は本薬の 5～80mg の用量範囲で同様であった。安全性データベース 4MSU2 の「全対照／非対照試験+RTLD 試験」においては、基準値上限又は基準値上限の 3 倍を超える CK 上昇の発現頻度は、本薬の 5～40mg の用量範囲では同程度であったが、80mg では高くなった。

機構は欧米人を中心とする安全性データにおいて 5～40mg の用量範囲で、肝臓、骨格筋への影響に関して特に用量依存的に安全性への懸念が増大する傾向を認めないとの申請者の見解を了承した。

(4)-2. 尿蛋白・血尿・腎機能への影響について

尿蛋白について

投与前の尿検査で「－又は±」であったものが最終来院時に「++又はそれ以上」となった症例の割合を、最終来院時に蛋白尿陽性であった症例の割合とした。

最終来院時に蛋白尿陽性であった症例の割合：評価資料とした第Ⅱ／Ⅲ相試験

治療群	投与前「-又は±」が最終来院時「++又はそれ以上」	
	例数 ^a	蛋白尿発現例数(%) ^b
プラセボ	150	0
本薬		
5 mg	499	1 (0.2)
10 mg	523	2 (0.4)
20 mg	115	1 (0.9)
40 mg	160	4 (2.5)
80 mg	596	67 (11.2)
アトルバスタチン		
10 mg	258	1 (0.4)
20 mg	60	0
40 mg	65	0
80 mg	315	1 (0.3)
シンバスタチン		
20 mg	183	1 (0.5)
40 mg	21	0
80 mg	21	0
プラバスタチン		
20 mg	165	1 (0.6)
40 mg	64	0

^a 投与前の蛋白尿が「-又は±」であった症例数。投与された用量毎に症例数を求めているため、重複例あり。

^b 最終来院時にのみ症例数をカウント

最終来院時に蛋白尿陽性であった症例の割合：4MSU2の「全対照試験+対照 RTLD 試験」

治療群	例数 ^a	蛋白尿発現例数 ^b
プラセボ	268	1 (0.4)
本薬		
5 mg	573	1 (0.2)
10 mg	967	6 (0.6)
20 mg	840	6 (0.7)
40 mg	1820	25 (1.4)
80mg	728	75 (10.3)
プラバスタチン		
20mg	163	1 (0.6)
40mg	63	0
アトルバスタチン		
10mg	506	3 (0.6)
20mg	306	1 (0.3)
40mg	62	0
80mg	322	1 (0.3)
シンバスタチン		
20mg	325	3 (0.9)
40mg	178	0
80mg	320	0

^a 投与前の蛋白尿が「-又は±」であった症例数。投与された用量毎に症例数を求めているため、重複例あり。

^b 最終来院時にのみ症例数をカウント

蛋白尿の発現頻度を検討した結果、本薬 20mg までの投与例における蛋白尿の発現頻度は低く、対照薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) において認められる頻度とほぼ同じであったが、本薬 40mg、80mg では蛋白尿の発現頻度が上昇していることが示された。

血尿について

血尿については、投与前の尿検査で「-又は±」であったものが最終来院時に「++又はそれ以上」となった症例の割合で検討された。

最終来院時の尿検査紙にて血尿陽性であった症例の割合：評価資料とした第Ⅱ／Ⅲ相試験

治療群	投与前「-又は±」が最終来院時「++又はそれ以上」	
	例数 ^a	血尿発現例数(%) ^b
プラセボ	147	1 (0.7)
本薬		
5 mg	473	10 (2.1)
10 mg	534	10 (1.9)
20 mg	116	3 (2.6)
40 mg	161	2 (1.2)
80 mg	603	39 (6.5)
アトルバスタチン		
10 mg	266	3 (1.1)
20 mg	60	1 (1.7)
40 mg	66	0
80 mg	327	5 (1.5)
シンバスタチン		
20 mg	187	2 (1.1)
40 mg	21	0
80 mg	20	0
プラバスタチン		
20 mg	166	2 (1.2)
40 mg	63	0

^a投与された用量毎に症例数を求めているため、重複例あり。^b最終来院時における用量でのみ症例数をカウント

最終来院時の尿検査紙にて血尿陽性であった症例の割合：4MSU2 の「全対照試験+対照 RTLD 試験」

治療群	例数 ^a	血尿発現例数 ^b
プラセボ	278	2 (0.7)
本薬		
5 mg	569	11 (1.9)
10 mg	1017	16 (1.6)
20 mg	881	10 (1.1)
40 mg	1824	34 (1.9)
80mg	740	46 (6.2)
プラバスタチン		
20mg	164	2 (1.2)
40mg	62	0
アトルバスタチン		
10mg	529	5 (0.9)
20mg	319	8 (2.5)
40mg	62	1 (1.6)
80mg	335	5 (1.5)
シンバスタチン		
20mg	335	4 (1.2)
40mg	192	3 (1.6)
80mg	316	9 (2.8)

^a 投与された用量毎に症例数を求めているため、重複例あり。^b 最終来院時における用量でのみ症例数をカウント

本薬 80mg では血尿の発現頻度が上昇した。

腎機能への影響について

腎機能に対する影響は、いずれかの時点で 30%を超える血清クレアチニン値上昇がみられた症例の割合で検討された。

30%を超える血清クレアチニン値上昇がみられた症例の割合：

4MSU2 の「全対照試験+対照 RTLD 試験」

治療群	例数	血清クレアチニン値が 30%を超えて上昇した症例の割合 (%)
プラセボ	356	1 (0.3)
本薬		
5 mg	644	3 (0.5)
10 mg	2961	30 (1.0)
20 mg	1473	18 (1.2)
40 mg	2247	31 (1.4)
80 mg	983	40 (4.1)
アトルバスタチン		
10 mg	1410	8 (0.6)
20 mg	1579	13 (0.8)
40 mg	232	0
80 mg	535	0
シンバスタチン		
10 mg	161	0
20 mg	1225	6 (0.5)
40 mg	515	2 (0.4)
80 mg	500	4 (0.8)
プラバスタチン		
10 mg	159	0
20 mg	358	1 (0.3)
40 mg	745	3 (0.4)

この結果から、本薬 40mg までの用量及び対照薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬) において、30%を超える血清クレアチニン値上昇の発現頻度はほぼ同様であったのに対し、本薬 80mg では発現頻度の上昇が認められた。

機構は、本薬 40mg から尿蛋白陽性の発現頻度が増し、80mg では血尿の出現頻度も明らかな高頻度となって増しており、かつ血清クレアチニン値上昇という腎機能への悪影響が現れていることを懸念する。申請者は、欧米人においては 5-20mg の範囲では、対照薬である他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬と同程度の尿蛋白発現率であり、40mg までは血清クレアチニン上昇の頻度も同程度であること

から、40mg までは安全性に問題はないとしている。しかしながら、尿蛋白・血尿発現と血清クレアチニン上昇に相関が疑われ、かつ本薬による尿蛋白・血尿出現の機序が明らかになっていないことから、40mg に関しても腎機能に与える安全性の懸念が払拭できないと機構は判断する。比較的発現頻度の低い尿蛋白、血清クレアチニン上昇について直接検討できるほどの、日本人における投与データが存在しないため、薬物動態、有効性の差異から推測した場合、欧米人の 40mg 投与での安全性に対する懸念は、日本人の 20mg 投与時における問題ととらえるべきと考える。発現頻度、予見可能性などを考慮すると、日本人において 20mg の投与を直ちに禁じる程ではないが、当該用量の投与は明らかにベネフィットがある症例のみに限定し、定期的な尿検査、腎機能のチェックを行うなどの慎重な投与が必須と考える。また、市販後においても 20mg 投与症例の安全性情報収集を徹底するなどの方策が必要と機構は判断する。

尿円柱について

機構は、国内ヘテロ接合体性 FH 患者対象増量試験（試験 JP0062、ト-11）において、40mg という日本人にとって高用量と考えられる用量を投与された患者群に尿円柱が多数(13 例、35.1%)認められていることに関して見解を求めた。申請者は以下のように回答した。

漸増期に 10mg 及び 20mg を投与したときの尿円柱発現率はいずれも 0%であった。日本人においては、尿円柱が認められたのは本薬 40mg 投与時であった。なお、本試験は対照群が無いため、FH 患者に他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬を投与した際の尿円柱発現率は確認できない。尿円柱には糸球体に障害がある際に認められる赤血球円柱等さまざまな種類があるが、赤血球円柱が認められた 2 症例（症例 001-001、001-011）では本薬 40mg を継続投与しても赤血球円柱が消失しており、他の腎関連の臨床検査値に異常値は認められていないことから、腎の観点から本薬投与による安全性に大きな問題はないと判断している。また、日本人において 40mg を長期投与した際に尿円柱が 35%認められているが、外国人に本薬を 40mg まで投与した際の長期安全性データから、日本人へ本薬を 1 日 1 回 20mg まで投与した際の腎に対する安全性は問題ないものと判断する。

機構は、たとえ一過性であっても赤血球円柱、顆粒円柱、上皮円柱、白血球円柱等の一般的には病的と考えられている検査所見が、日本人ヘテロ接合体性 FH 患者に対する 40mg 投与で高頻度に認められていることに懸念を覚える。対象患者が異なる国内第 II 相用量反応試験（試験 JP0055、ト-6）における 40mg 投与群 14 例中 1 例で硝子円柱ではあるが、尿円柱が有害事象として報告され、40mg 未満の投与用量群には認められていない。外国における主要臨床試験では尿沈渣所見の有害事象は稀にしか報告されていないが、観察された尿円柱の臨床的意義についての治験担当医師の判断が国内外で異なっている可能性があり、日本人において病的尿円柱の発現が欧米人より多いのかどうかの比較は困難である。また、ト-11 においては対照薬群が設定されていないため、約 35%の日本人ヘテロ接合体性 FH 患者において尿円柱が報告された原因が、本薬の影響によるものか、被検者集団の特性によるものか判断できない。

以上のように、申請者の示したデータの範囲では原因は明らかでないが、少なくとも日本人ヘテロ接合体性 FH 患者に対する 40mg 投与での病的尿円柱の発現は無視できないと機構は考える。したがって、国内外での薬物動態の違い等の理由に加え、日本人患者における病的な尿円柱出現と 40mg 投与との関連性が否定できないことから、日本人患者を対象とした試験で直接得られたデータからも、

海外では最大用量とされている 40mg は国内用量として認めることは適当でない機構は判断する。

(4)3. ミオパシー・横紋筋融解症について

機構は申請資料中で用いられた「ミオパシー・横紋筋融解症」の定義について尋ねた。申請者は以下のように回答した。

ミオパシーの定義は、HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与例において、「筋症状（脱力感又は筋痛）を伴う基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇」とした。この定義は、本薬の臨床試験でミオパシーを評価する際に一貫して用いられた。

横紋筋融解症については、現在、複数の定義が使用されている（例えば、「10,000 U/L を超える CK 上昇」、「基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇に筋症状及びミオグロビン尿を伴うもの」、「基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇に筋症状及び腎機能障害を伴うもの」）。本薬の臨床試験の安全性データを最初にまとめた時点では、横紋筋融解症に対して単一の臨床上の定義はなかったため、横紋筋融解症の可能性のある症例は、上記のような定義に従い、治験責任医師の判断により特定された。

さらに、申請者は申請時の全ての対照/非対照試験（本薬投与例 3884 例）に関して、「症状を伴った基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇例」を以下のようにまとめた。

本薬投与例 3884 例中、14 例において症状を伴う基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇（ミオパシー）が認められた。14 例中、本薬投与との関連性が考えられた症例は 8 例であった。うち 2 例（症例番号 0224/0003、0037/0006）は治験担当医師により横紋筋融解症と判断された。8 例中 3 例が女性、5 例が男性であり、65 歳未満は 2 例、65 歳を超えるものが 6 例であった。8 症例のうち 7 例では投与前に腎障害（クレアチニンクリアランス <80 mL/min）が認められた。急激な発症はなく、ミオパシーは本薬投与中止後速やかに回復した。死亡例はなく、透析必要例もなかった。4 例が輸液静注を行うために入院した。ミオパシー発現例は全て本薬 80mg 投与例であった。

機構はミオパシーについては統一した基準で判断されているものの、横紋筋融解症については治験責任医師の判断が影響していると考える。実際、ト-12 試験、症例 0264/0017 は上記の横紋筋融解症の定義として例示されている 3 つの何れにも該当するが、治験責任医師により「重度のミオパシー」と判断されている。機構は、本症例については臨床経過からも横紋筋融解症とするのが妥当と考えられ、他のミオパシーとされた症例の中にも同様の症例が混在している可能性があると考える。

申請資料中で横紋筋融解症を生じているとされた症例はいずれも 80mg 投与症例であるが、海外市販後の 40mg 以下での横紋筋融解症の報告例集積状況を機構は尋ねた。申請者は以下のように回答した。

安全性データベースに 2004 年 4 月 日までに集積されたデータを検索し、本薬 40mg 以下の投与例に発現した MedDRA の基本語「rhabdomyolysis（横紋筋融解）」が含まれた全ての（重篤及び非重篤）有害事象の市販後自発報告を、報告者による因果関係の別なく抽出した。海外において承認された用量範囲（5~40mg）では、33 例認められ、うち 10 例が ACC/AHA の診断基準（筋症状（筋肉痛 muscle aches、筋痛 muscle soreness、筋力低下等）及び著明な CK 上昇（基準値上限の 10 倍）及びクレアチニン上昇）を満たしていた。

また、全世界で MedDRA の基本語「rhabdomyolysis（横紋筋融解）」が報告された割合は患者 100 万人あたり 21.4 例（33/1,538,297）[CIOMS の定義では非常にまれ] 又は処方箋数 100 万件あたり 8.2

例 (33/3,979,623) であった。なお、rhabdomyolysis (横紋筋融解) による死亡は認められなかった。転帰が判明している 22 症例については、21 例 (95%) が消失又は軽快、1 例 (5%) が報告時点で回復していなかった。転帰が不明である症例は 11 例であった。用量については 19 例が 10mg、4 例が 20mg、8 例が 40mg、2 例が不明であった。横紋筋融解に対する危険因子 (重複あり) としては 8 例が腎機能障害、5 例が 70 歳を超える、4 例が甲状腺機能低下症、3 例がアルコール多飲、HMG-CoA 還元酵素阻害薬・フィブレート系薬剤にて筋障害の既往が 1 例、アジア人が 1 例であった。

機構は以下のように考える。他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬との比較は、適切な比較が可能なデータベースが存在しないため容易ではないが、米国にて FDA から横紋筋融解症の死亡例が HMG-CoA 還元酵素阻害薬全体で、処方箋 100 万件当たり 0.15 例 (N Engl J Med 346:539-40, 2002)、英国の General Practice Research Database を用いた後ろ向き解析 (Pharmacotherapy 22:1524-6, 2002) では抗高脂血症剤投与例 100 万人当たり 10 人が横紋筋融解症とそれぞれ報告されている。これらを参考にすると、本薬での海外市販後の横紋筋融解症の報告は特別多くないものと推測する。なお、自主的に市場から回収されたセリバスタチンは、FDA の同報告にて、処方箋 100 万件当たり 3.16 例の横紋筋融解症による死亡例を認め、他の HMG-CoA 還元酵素阻害薬よりも頻度が高いとされている。

(4)-4. 死亡症例・重篤な有害事象例について

申請者は死亡例及び重篤な有害事象例について以下のように考察した。

死亡例は、評価資料とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において 7 例あり、内 4 例が本薬投与群であった。死因は大動脈瘤、急性心筋梗塞、脳出血、肺炎であり、何れも本薬との因果関係を否定されている。

死亡に至らなかった重篤な有害事象例は、評価資料とした第Ⅱ/Ⅲ相試験において 119 例、本薬投与例では 74 例であった。治験責任医師により治験薬と関連ありと判断されたものは本薬投与例では 4 例であり、詳細は以下のとおりであった。

- ①症例 0264/0017 (80mg) : 白人女性 (70歳)。急性腎不全 (血清クレアチニン最高値 1.9mg/dL) 及びミオパシー (CK 最高値 34548U/L) のため入院となり、投与中止した。治験中止とし、追跡調査では全ての事象は消失していた。
- ②症例 0016/0005 (10mg) : 白人女性 (70歳)。無作為投与期における投与 83 日目に血清クレアチニン値上昇 (投与前値 0.9mg/dL→1.6mg/dL) が認められ、重篤な有害事象とされ、投与中止、治験中止とした。後に多発性骨髄腫及び急性腎不全と診断されクレアチニン値上昇が骨髄腫によるものであったと責任医師は判断した。
- ③症例 0105/0009 (5mg) : 白人男性 (60歳)。投与 71 日目に直腸出血が認められ、重篤と判断されたが、治験薬と関連ありと判断された理由は不明である。
- ④症例 0064/0016 (20mg) : 日本人男性 (60歳)。42 日間の投与完了後 21 日に下血により入院した。治験責任医師により下血は本薬投与と関連ありと判断された。

機構は、「重度のミオパシー」とされた一例 (①症例 0264/0017) を除けば死亡例、重篤な有害事象例で本薬との因果関係が強く疑われるものはないと判断する。また、当該症例については前項でも述べたように横紋筋融解症とするのが妥当と考える。

(4)-5. 横紋筋融解症による死亡疑い例について

年 月に横紋筋融解症によると疑われる死亡1例目（市販後も含む）がオランダにおいて発生し、月 日に報告された（治験薬副作用報告書識別番号 K-03003103）。本薬投与量は40mgであった。報告された経過を抜粋して、以下に示した。

当該症例は、アテローム硬化性疾患に対する本薬40mgの効果をも血管内皮超音波検査・冠動脈造影によって評価し、検討するオープンラベル非比較試験に参加した70歳、男性である。

高コレステロール血症に対して、本薬40mg/日の投与開始

投薬開始後25日目# 隣人の手伝いで、重いものを持ちあげ、背部痛が発現。

投薬開始後26日目# 背部痛のため、近医受診。ジクロフェナクの投与開始。

投薬開始後31日目# 近医受診。痛みは継続し、妻と娘は患者の覚醒状態低下に気付いた。

投薬開始後34日目# 近医受診。筋力低下、傾眠状態を認めた。本薬投与中止。

投薬開始後35日目# 昼、救急車にて病院に搬送。夕方には患者は血圧の低下を伴い、急激に悪化し、集中治療室に移された。血液検査の結果は血清CPK(11881 U/L)、LDH(1096 U/L)、ALT(191 U/L)、AST(190 U/L)、カリウム(8.0 mmol/L)、クレアチニン(870 μmol/L)であった。夜中に透析施設を有する他院へ搬送。

投薬開始後36日目# 午前1:45頃透析施設を有する病院に到着。血圧:97/76 mmHg、脈拍数:53、呼吸困難、不穏が見られ、肺底でのびまん性喘鳴音と捻髪音を認めた。フロセミド等により治療されたが、血圧84/44と低血圧状態であった。午前6:40患者は安楽死協会会員のため、蘇生術や人工呼吸を望まず、家族との相談の結果治療は中止され、死亡。

担当医は、死因は本薬による横紋筋融解もしくは全身性の感染・敗血症によるもの、腎不全は横紋筋融解もしくはNSAIDによるものとし、いずれにも本薬が関与していると評価した（以上 年 月 日初回報告）。なお、最終報告（ 年 月 日）において、担当医は副作用名を「横紋筋融解症による死亡」から「CK上昇」と変更し、CK上昇以外の事象は本薬との合理的な可能性なしとした。また、申請者は、ミオグロビン尿についての情報がなく、剖検にて筋から横紋筋融解症の所見が認められていないためCK上昇は広範囲の筋挫傷によるものとして、最終的に横紋筋融解との報告を取り下げている。

機構は、申請者の意見にもあるように、ミオグロビン尿についての情報がなく、本症例を横紋筋融解症と確定診断することは出来ないと考えるが、上記の経過を見る限り、CKの著明な上昇を伴って急速に進行する急性腎不全、筋力低下、最終的に死の転帰をとった原因を合理的に説明しようとする、本薬による横紋筋融解症であったことは否定できないと考える。

(4)-6. 肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する投与

肝機能障害患者及び腎機能障害患者に対する本薬の投与に関して申請者は、以下のよう

に考察した。肝機能障害患者に対しては、第I相臨床薬理試験IL0018（～48）において、健康成人、「軽度」（Child-Pugh A）及び「中等度」（Child-Pugh B）の肝機能障害患者における本薬の薬物動態が検討され、本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}は健康成人に比べて高く、C_{max}及びAUC_{0-24h}はそれぞれ1.5～2.1倍及び1.05～1.2倍であった。C_{max}及びAUC_{0-24h}の増大はChild-Pughスコアが8、9の各1例において顕著であり、C_{max}はそれぞれ3.9及び16.1倍、AUC_{0-24h}が2.1及び4.0倍であった。腎機能障害患者に関しては、第I相臨床薬理試験IL0017（～47）において、腎機能障害が軽度、中等度及び重度の患者における薬物動態が検討された。健康被験者に比べて、重度の腎機能障害患者における本薬の曝露量は約3倍に増加し、軽度及び中等度患者では1.1～1.8倍であった。

以上の検討結果から、血中濃度が上昇すると考えられる患者層に対しては、適切な投与量の設定を行うことが必要と考え、①重度の肝機能障害患者については禁忌とする、②重度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスが30mL/min/1.73m²未満)は1日最大投与量を5mg、開始用量2.5mgとし、用法・用量に関連する使用上の注意に記載する、③中等度以下の肝機能障害及び腎障害患者に対しては類薬と同様に慎重投与とする、こととする。③の患者層に関して、これまでの臨床試験結果から通常開始用量より低用量での投与開始の必要性は示されていないが、用法・用量において「年齢、症状により適宜増減する」と記載をすることにしており、必要と判断された場合は5mgより低用量が投与可能である。なお本薬5mg錠は割線入り錠剤を上市予定であり、2.5mgの用量が使用可能である。

機構は、主に肝機能障害患者、腎機能障害患者における薬物動態の違いを基にして、添付文書上の投与量制限等により適切な注意喚起が行われていると判断した。市販後は当該症例群における安全性情報の収集が重要と考える。なお、用法・用量における2.5mgの記載と2.5mg錠の必要性に関しては、専門協議での意見を参考に判断したい。

(4)-7. 長期投与における安全性について

機構は、本薬の投与期間に対する有害事象の発現状況について、本来であれば海外と同用量及び曝露量から有効性及び安全性について日本人に対し相当すると考えられる倍の用量について、日本人データ及び海外データの比較が必要であると考え。しかし、国内では各用量及び漸増等を含めた比較的長期の投与について十分な安全性データが集積されていないため、現時点では海外データとの十分な比較は困難である。長期投与時の安全性については、海外において日本人に相当すると考えられる2倍の用量での成績を外挿し参考にすることが可能であると考えているが、用量毎の比較が困難であったこと、実際には個々の患者の反応により用量が調節され長期に投与されると考えるが、日本人においては漸増投与のデータも限られていることから、市販後の日本人における、特に長期投与の安全性情報の収集は重要であると考え。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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、一部試験成績での試験計画書からの逸脱等が認められたが、重大な違反は認められなかったことから、機構としては、その報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査が行われた結果、モニタリングの不備及び個別症例における治験実施計画書からの逸脱(組み入れ基準違反、症例報告書への記入漏れ、臨床検査の未実施等)などが指摘されたが、大きな問題は認められていないことから、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、機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上の様な検討を行った結果、

- ①高コレステロール血症の治療に関して、外因性及び内因性民族的要因に差異はあるものの、これらの差異を考慮しても海外試験成績は外挿可能である
- ②本薬のブリッジングにおいては、第 I 相の薬物動態、用量反応試験の LDL-C 低下率などの比較に基づき、日本人では欧米人の半分の用量が有効性及び安全性の双方で、ほぼ同等に相当する
- ③日本人における 20mg 投与は、安全性から認容される最大用量であり、明らかなベネフィットがある症例のみに限定し、定期的な尿検査、腎機能のチェックを条件とし、ミオパシーの発現にも特段の注意を払うこととする

と考え、適切な用法・用量の設定及び市販後調査計画の提示がなされれば、本薬は承認可能と判断した。

ただし、日本人においては 2.5mg 投与で効果十分な高コレステロール血症患者がかなりの割合で存在すると考えられることから、用法・用量における 2.5mg 投与の扱いは、専門協議における議論を踏まえた上で最終的に判断したい。

審査報告 (2)

平成 16 年 9 月 30 日

I. 申請品目

- [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)

II. 審査内容

機構は審査報告 (1) をもとに、専門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。

(1) 海外試験成績の外挿可能性について

専門委員より、本薬の対象疾患である高コレステロール血症は、食事等の生活習慣による影響を受けやすく、また高コレステロール血症が引き起こす冠動脈疾患発現率も民族間で差が認められることから、このような疾患分野の薬剤に関して、そもそも海外試験成績の外挿可能性を検討できるのか疑問が示された。

機構は、以下の理由から、本申請について海外試験成績の外挿可能性の検討を行ったことを説明した。ICH E5 ガイドライン (「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」平成 10 年 8 月 11 日医薬審第 672 号) においては、民族間差がある場合も含めて外国臨床データの受け入れを検討する方針が示され、また高コレステロール血症は、LDL-C 値が治療薬の有効性評価の代理エンドポイントとして確立している疾患である。本申請に関しては、①国内外の健康成人及び高コレステロール血症患者の薬物動態試験成績が提出されており、健康成人及び患者双方の国内外の薬物動態比較が可能なこと、②国内用量反応試験がブリッジング試験として実施され、LDL-C 値を指標とした用量反応性を国内外で比較可能であること、から海外試験成績の外挿可能性の検討を行うために必要なデータはあると考える。

以上の機構の考えは、専門委員に受け入れられ、本申請のブリッジングの妥当性について議論することとなった。

(2) ブリッジングの成立要件と用法・用量の設定について

機構は、①ブリッジングについては、薬物動態及び用量反応試験の比較に基づき、日本人では欧米人の 2 分の 1 の用量が、有効性及び安全性の双方でほぼ同等に相当するとの考えで海外臨床試験成績を外挿し、②用法・用量は、米国の 2 分の 1、すなわち、開始用量を通常 2.5mg、急性冠症候群等の早期に LDL-C を低下させる必要のある患者は 5mg の開始を可能とし、通常の増量は 10mg まで、重症患者等の、より高用量での治療によりベネフィットがあると考えられる患者に限定して 20mg までの増量を可能とする案を提示した。

このブリッジングの考え方及び用法・用量の設定に関して、専門委員より、国内外の臨床試験の組み入れ症例には体重等に違いがあり、試験結果としても同一用量における日本人の全身曝露量は欧米人の2倍、用量反応試験における平均 LDL-C 変化率の単純な比較では国内 2.5mg 群-45.0%、5mg 群-52.5%に対し、外国 5mg 群-44.5%、10mg 群-52.4%であることから、機構の考えたブリッジング及び開始用量を 2.5mg の選択は妥当であるとの見解が示された。一方、2.5mg の有効性・安全性に関する検討は 1 群 20 例未満の用量反応試験のみであり、海外試験成績の外挿から米国承認用量の半量とした以外は開始用量 2.5mg 設定の根拠に乏しく、国内において用量間の比較可能な検証的試験の実施が必要ではないかとの見解が示された。

専門委員の見解に対して、機構は国内用量設定と安全性に関して、以下のように整理した。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、海外における安全性データの外挿には限界があると考える。また、国内用量反応試験は各用量間の安全性を比較できる規模の試験ではなく、外挿する海外データの 5mg と 10mg 間の安全性にも明確な違いがないことから、安全性を理由に開始用量を 2.5mg とする根拠データはない。さらには、海外試験データから推測して、仮に国内で追加試験を実施しても、安全性の面から開始用量を 2.5mg とする明確な結論が得られる可能性は低いと予想される。一方、2.5mg 投与時の安全性が 5mg 投与時を下回るとは考えがたく、効果が得られる最小用量を開始用量として選択し、不足している安全性データについては、市販後早期に情報収集することが妥当と考える。

以上の議論を踏まえて、機構が提示したブリッジングの考え方、用法・用量の設定及び国内における安全性データの集積方針は、専門委員より支持された。機構は、専門協議での議論を踏まえて、申請者に用法・用量の見直しを求めた。さらに、本薬が北米及び欧州の市販後において 2004 年 6 月に横紋筋融解症に関する注意喚起が改めてなされたこと (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/crestor.htm> 等) を踏まえて、開始用量の遵守とその後の増量は慎重に行うべきことを明確にすることを求めた。

申請者は、用法・用量を「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。」と変更し、通常開始用量を 2.5mg とすることから、2.5mg 錠を新たに申請した（平成 16 年 9 月 1 日申請）。

機構はこれらの回答を了承した。

(3) 市販後調査と市販後安全対策について

機構は、専門協議における海外試験成績の外挿可能性及び用法・用量の設定に関する議論を踏まえ、通常の調査対象及び調査項目に加え、①国内での市販後早期における安全性、②長期使用時の安全性、③20mg 投与時の安全性、④腎機能障害患者及び肝機能障害患者における安全性、に関する市販後調査計画を示すことを申請者に求めた。申請者は、使用成績調査（12 週間）及び長期使用に関する特

別調査（52 週間）を市販直後から実施し、使用成績調査に関しては 3 ヶ月ごとに集計、報告を行う予定であることから、①～④に対する安全性データの収集は可能との見解を示した。また、冠動脈疾患を有する高コレステロール血症患者を対象とした市販後臨床試験を計画しており、本試験中では、20mg までの増量を可能とした 76 週間の試験を予定していることから、20mg 投与例を含む長期投与例の収集ができると回答した。

機構は、市販後調査計画に対して、①設定した調査期間及び検査頻度によって肝機能障害、腎機能障害、横紋筋融解症等の有害事象が検出可能であるのか、②市販後調査の対象とならない本薬使用患者・施設に対する安全対策、について説明を求めた。

申請者は、①については、臨床試験及び海外市販後における肝機能障害（臨床的に問題となる ALT 上昇）は臨床試験における本薬投与全例中の発現例 28 例中 17 例、腎機能障害（重篤な腎機能障害、蛋白尿、血尿）は海外における市販後調査(最新の PSUR)で報告された発現例 24 例中 18 例、横紋筋融解症（筋症状を伴った基準値上限の 10 倍を超える CK 上昇、rhabdomyolysis）は第Ⅱ、Ⅲ相試験での本薬投与例中、本薬との因果関係が否定できない発症例 12 例中 5 例が、それぞれ投与後 12 週以内に発現していることを示し、以下のように回答した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬全般として、肝機能障害と横紋筋融解症はほとんど投与開始 3 ヶ月以内に出現するとされ、毎月肝機能と CK を検査する必要があるとされている（Prog Med 24: 92-96, 2004）。従って、3 ヶ月間の市販後調査期間で投与開始後最も重要な時期の調査は可能であり、また検査頻度は月 1 回とするのが実施可能性の点からも妥当であると考ええる。

②については、本薬の推定納入施設のうち、市販後調査の対象施設は 3 割弱程度を見込んでいるが、調査対象外施設についても医薬情報担当者が週 1 回訪問し、安全性情報の収集・伝達を行う予定である。推定納入施設数より算定した医薬情報担当者 1 名当たりの担当は約 8 施設となり、適正使用情報を伝達できる施設数であると考えている。

機構は、本薬の治験における国内症例が非常に限られることから、市販後の安全性情報の伝達と収集は非常に重要であると考え、申請者から示された計画において、現時点で必要な対応は取られていると考え、回答を了承した。

(4) 市販予定製剤について

審査報告 (1) の口項及びト項にあるように、審査の過程において、一部の患者については、本薬の投与量を 2.5mg とする必要性が明らかとなったことから、機構は申請者に本剤 2.5mg 投与のための製剤上の対応を求めた。申請者は 5mg 錠に割線を施し、5mg 錠の分割によって 2.5mg の投与に対応することとして、分割した製剤の安定性について、 $^{\circ}\text{C}/\%RH$ 及び $^{\circ}\text{C}/\%RH$ における日間のデータを提出した。

その後の審査過程において、本剤 2.5mg は、特別な患者に対してのみならず、より広範囲の患者層を対象として投与される可能性が認められたことから、機構は 5mg 錠を分割して 2.5mg 投与を行うことは著しく利便性を欠くと判断し、申請者に対して 2.5mg 錠の申請を要請した。これに対して申請者から 2.5mg 錠を申請するとの回答があり、規格、安定性及び既申請製剤との生物学的同等性に関する資料を添付した追加申請がなされた。機構は 2.5mg 錠に関するデータについて、特に問題となる事項はないと判断した。

一方、5mg錠の割線については、提出された分割時の安定性データからは、試験期間内においてはいずれの規格値も満たしているものの、有効成分含量は低下する傾向が見られた。機構は、本剤は医療現場において比較的長期にわたって投与されることが想定されること、本剤には長期の安定性を確保する目的でフィルムコーティングが施されていることも勘案し、分割投与は行わないことが望ましいと考えた。また上述のように2.5mg錠が申請されたことも考慮し、5mg錠に割線を入れることの可否について申請者の見解を求めた。申請者は当該5mg錠について、当初の申請通り割線を入れない製剤とすると回答した。機構はこれを了承した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、用法・用量を以下のように変更した上で、承認して差し支えないと判断した。

なお、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。

また、本薬は原体及び製剤ともに毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

[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。