

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 に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアストラゼネカ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アストラゼネカ株式会社

## 目次

イ.	起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等.....	1
1.	はじめに.....	1
2.	高コレステロール血症とその治療.....	1
2.1.	本邦における高コレステロール血症患者の動向.....	1
2.2.	本邦における高コレステロール血症治療の現状.....	2
2.3.	海外における高コレステロール血症治療の現状.....	3
2.4.	既存の高コレステロール血症治療薬の問題点.....	3
3.	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
3.1.	起原又は発見の経緯.....	4
3.2.	開発の経緯.....	5
4.	特徴及び有用性.....	17
5.	特許状況.....	19
6.	外国における使用状況.....	19
6.1.	許認可状況.....	19
6.2.	主要国の添付文書.....	19
7.	一般名称.....	28
8.	同種同効品.....	28
イ.	追補 外国臨床データの日本人への外挿及びパッケージについて.....	38
1.	はじめに.....	38
2.	外国臨床データの日本の規制要件への適合性.....	38
3.	外国及び日本における高コレステロール血症患者の外因性民族的要因の差について.....	38
3.1.	高コレステロール血症の判断基準.....	38
3.2.	高コレステロール血症の治療目標値.....	39
3.3.	食事の影響について.....	39
3.4.	民族的要因の考察に使用した試験について.....	40
3.5.	結論.....	40
4.	外国及び日本における高コレステロール血症患者の内因性民族的要因の差について.....	40
5.	本薬の民族的要因による影響の受けやすさについて.....	40
6.	ブリッジングデータパッケージ.....	43
6.1.	日本人と外国人の薬物動態の比較.....	43
6.2.	日本人と外国人の用量反応性の比較（ブリッジング試験）.....	46
6.3.	ブリッジングデータパッケージに基づく評価.....	56
6.4.	申請後におけるブリッジングデータパッケージの評価について.....	58
7.	まとめ.....	59
ロ.	物理的・化学的性質ならびに規格及び試験方法等.....	60~207
ハ.	安定性.....	208~286
ニ.	毒性.....	287
1.	単回投与毒性.....	293
1.1.	ラット単回投与毒性試験.....	293

1.2.	イヌ単回投与毒性試験 .....	294
2.	反復投与毒性 .....	295
2.1.	ラット1カ月反復投与毒性試験 .....	295
2.2.	ラット3カ月反復投与毒性試験 .....	298
2.3.	ラット1カ月及び3カ月反復投与毒性試験で認められた毒性発現の差に関する考察 .....	301
2.4.	ラット6カ月反復投与毒性試験 .....	303
2.5.	イヌ1カ月反復投与毒性試験 .....	305
2.6.	イヌ3カ月反復投与毒性試験 .....	308
2.7.	イヌ3カ月反復投与毒性試験（追加確認試験） .....	311
2.8.	イヌ6カ月反復投与毒性試験（用量設定試験） .....	312
2.9.	イヌ12カ月反復投与毒性試験 .....	313
2.10.	サル6カ月反復投与毒性試験 .....	315
2.11.	イヌ2週間反復静脈内投与毒性試験 .....	317
2.12.	反復投与で認められた毒性所見に関する考察 .....	319
3.	生殖発生毒性 .....	338
3.1.	ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験 .....	338
3.2.	ラットにおける器官形成期投与試験 .....	341
3.3.	ウサギにおける器官形成期投与試験 .....	344
3.4.	ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 .....	346
3.5.	ラットにおける器官形成期、周産期及び授乳期投与試験（追加試験） .....	348
3.6.	生殖発生毒性試験で認められた所見の考察 .....	350
4.	遺伝毒性 .....	354
4.1.	細菌を用いた復帰突然変異試験 .....	354
4.2.	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 .....	356
4.3.	マウスリンフォーマ TK 試験 .....	357
4.4.	マウスを用いた小核試験 .....	359
5.	がん原性 .....	361
5.1.	マウス試験 .....	361
6.	抗原性 .....	374
6.1.	モルモットを用いた試験 .....	374
6.2.	マウス/ラットを用いた試験 .....	377
6.3.	Maximization 試験 .....	379
7.	依存性 .....	380
8.	有機不純物・代謝物の毒性 .....	381
8.1.	有機不純物の毒性 .....	381
8.2.	代謝物の毒性 .....	395
ホ.	薬理作用 .....	399
1.	効力を裏付ける試験 .....	399
1.1.	効力を裏付ける薬理作用 .....	405
1.2.	作用機序 .....	417
1.3.	代謝物、有機不純物及び光学異性体の薬理作用 .....	431
1.4.	臨床用量と非臨床試験用量との乖離について .....	433
2.	一般薬理試験 .....	435
2.1.	一般薬理作用 .....	435
ヘ.	吸収、分布、代謝、排泄 .....	440

1.	被験物質及びその定量法 .....	448
1.1.	標識体 .....	448
1.2.	非標識体 .....	449
2.	動物における試験成績 .....	451
2.1.	吸収 .....	451
2.2.	分布 .....	457
2.3.	代謝 .....	464
2.4.	排泄 .....	469
3.	ヒトにおける試験成績 .....	472
3.1.	臨床薬物動態試験の概略 .....	472
3.2.	消化管吸収に関する <i>in vitro</i> 試験 .....	475
3.3.	塩野義製薬による第 I 相試験 .....	476
3.4.	アストラゼネカ社による第 I 相試験 .....	479
3.5.	生物学的利用率 .....	481
3.6.	患者における血漿中濃度 .....	482
3.7.	外国人における血漿中濃度 .....	484
3.8.	日本人と外国人における血漿中ロスバスタチン濃度の差に関する考察 .....	505
4.	生物学的同等性（外国における試験） .....	506
4.1.	生物学的同等性に関する臨床試験の概略 .....	506
4.2.	カプセル製剤と臨床試験用錠剤との生物学的同等性 .....	508
4.3.	臨床試験用錠剤と市販用錠剤との生物学的同等性 .....	511
4.4.	臨床用カプセル化錠と市販用錠剤との生物学的同等性 .....	516
4.5.	含量が異なる申請製剤の生物学的同等性 .....	520
ト.	臨床試験 .....	523
総括	.....	523
1.	臨床試験 .....	535
1.1.	第 I 相試験（試験 IL0001、IL0002、IL0007） .....	535
1.2.	第 II 相試験（試験 SH05、IL0008、JP0055） .....	549
1.3.	第 III 相比較試験（試験 IL0024、IL0033、IL0027） .....	590
1.4.	一般臨床試験（試験 IL0030、JP0062、IL0025） .....	637
1.5.	長期投与試験（試験 JP0062、IL0026、IL0028） .....	693
2.	臨床試験成績のまとめ .....	733
2.1.	評価資料における有効性のまとめ .....	733
2.2.	評価資料における安全性のまとめ .....	745
2.3.	全データベースにおける安全性の要約 .....	764
2.4.	日本人におけるベネフィットとリスクに関する結論 .....	840
◎	効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定の根拠 .....	843
1.	効能・効果及びその設定の根拠 .....	843
1.1.	効能・効果 .....	843
1.2.	設定根拠 .....	843
2.	用法・用量及びその設定の根拠 .....	846
2.1.	用法・用量 .....	846
2.2.	設定根拠 .....	846
3.	使用上の注意（案）及びその設定の根拠 .....	849

◎ 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	855
--------------------------	-----