

## 審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ゼチーア錠 10mg  
[一 般 名] エゼチミブ  
[申 請 者] シェリング・プラウ株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 10 月 31 日

### [審議結果]

平成 19 年 1 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

添付文書（臨床成績）における「重症高コレステロール血症」との表現を適切に改めることとし、また、医療事故防止の観点から、販売名を「ゼチーア錠 10mg」から「ゼチーア錠 10mg」に変更することとした。

審査報告書

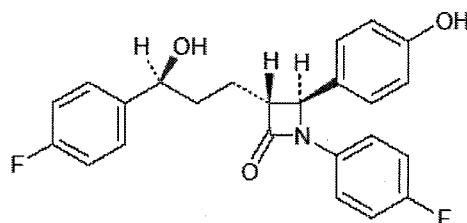
平成 19 年 1 月 19 日

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] ゼチア錠 10mg  
[一 般 名] エゼチミブ  
[申 請 者] シエリング・プラウ株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 10 月 31 日  
[剤型・含量] 錠剤：1 錠中エゼチミブとして 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 : C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

分子量 : 409.43

化学名 : (日本名) (3R,4S)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[3S]-3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシプロピル]-4-(4-ヒドロキシフェニル)アゼチジン-2-オン

(英 名) (3R,4S)-1-(4-Fluorophenyl)-3-[3S]-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(4-hydroxyphenyl)azetidin-2-one

- [特記事項] なし

- [審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 19 年 1 月 19 日

[販 売 名] ゼチア錠 10mg

[一 般 名] エゼチミブ

[申請者名] シエリング・プラウ株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 10 月 31 日（医薬品輸入承認申請）

### 〔審査結果〕

エゼチミブ（以下、本薬）は、小腸壁細胞のコレステロールの吸収に関する蛋白質（ニーマンピックC1 Like 1）に作用して、食事性のコレステロール及び植物性シトステロールの吸収を選択的に阻害するという新規な作用機序を有する。日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験で、本薬12週間投与後のLDL-コレステロール変化率について、対照薬としたコレスチミドに対する非劣性が検証された。安全性に関して、国内第Ⅲ相二重盲検比較試験における有害事象発現率は本薬群58.5%、対照薬群69.0%で、本薬群に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。本薬については、横紋筋融解症、肝機能障害、糖尿病患者での空腹時血糖の上昇等の報告もあるが、添付文書において適切に注意喚起されており、適正に使用されれば、承認の可否に影響するような重大な懸念は認められないと判断した。

本薬は、類薬と異なる作用機序を有し、より積極的な治療を必要とする高コレステロール血症患者や家族性高コレステロール血症患者において、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（以下、スタチン）との併用による効果の増強は期待でき、また、高コレステロール血症患者でスタチンに耐容性がない場合等において、治療の選択肢を増やす意義もあると判断した。ホモ接合体性シトステロール血症については、極めて稀な疾患であるため、日本人患者における投与経験はないが、本薬の作用機序及び海外臨床試験成績等から、市販後的情報収集は必要であるが、効能・効果として認め得ると判断した。

以上、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、用法・用量のもとで承認して差し支えないと考え、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、ホモ接合体性シトステロール血症

### 〔用法・用量〕

通常、成人にはエゼチミブとして1回 10mg を1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

## 審査報告（1）

平成 18 年 12 月 15 日

### I. 申請品目

- [販 売 名] ゼチア錠 10mg  
[一 般 名] エゼチミブ  
[申請者名] シェリング・プラウ株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 10 月 31 日（医薬品輸入承認申請）  
[剤型・含量] 錠剤：1錠中エゼチミブとして 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、ホモ接合体性シトステロール血症  
[申請時用法・用量]  
通常、成人にはエゼチミブとして 1 回 10mg を 1 日 1 回 経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 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、独立行政法人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これ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。

#### 1. 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

エゼチミブ（以下、本薬）は、米国シェリング・プラウ社で発見された、食事性及び胆汁性コレステロールの小腸からの吸収阻害作用を示す高コレステロール血症治療薬である。平成 14 年にドイツにおいて、原発性高コレステロール血症、ホモ接合体性家族性高コレステロール血症及びホモ接合体性シトステロール血症の適応で承認され、平成 18 年 9 月現在、米国等 89 以上の国及び地域で承認されている。本邦において、シェリング・プラウ株式会社により開発され、承認申請がなされた。

#### 2. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

##### <提出された資料の概略>

本薬は、分子式  $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ 、分子量 409.43 のアゼチジン骨格を有する化合物であり、三つの不斉炭素を有し、左旋性を示す。第 I 相試験では楕円錠が、第 II 相及び第 III 相試験では申請製剤である、白色の片面に割線の入ったカプセル型錠が用いられた。

##### (1) 原薬

原薬は、下記の四つの Stage により製造された。Stage 1 では、

■ (化合物 I) を ■ 及び ■ に溶解後冷却し (Step1)、  
■ (化合物 II) を徐々に加え (Step2)、得られた ■

[REDACTED] (化合物III) に [REDACTED] (化合物IV)、[REDACTED] 及び [REDACTED] を加え、加熱還流した (Step3)。Step3 の溶液を冷却し、[REDACTED] を加え、有機層を [REDACTED] 液で洗浄後濃縮し、[REDACTED] を加え、減圧濃縮した (Step4)。反応液をろ過し、冷却した [REDACTED] で洗浄し、反応物を減圧乾燥し、[REDACTED] (化合物V) を得た (Step5)。Stage2 では、化合物Vを [REDACTED] を含む [REDACTED] に溶解し、共沸蒸留により水分を除去し (Step1)、キラル触媒 ([REDACTED]) の [REDACTED] 溶液を加え、反応中 1mol/L の [REDACTED] / [REDACTED] を加え (Step2)、反応終了後 [REDACTED] を加え冷却し、減圧濃縮し、[REDACTED] 及び [REDACTED] を加え、水層を pH [REDACTED] 以下とした (Step3)。Step3 の溶液から水層を除去後、有機層を [REDACTED] で洗浄し (洗浄液の pH が [REDACTED] 以上になるまで)、減圧濃縮し、[REDACTED] (化合物VI) の溶液に [REDACTED] を加え共沸蒸留し、減圧濃縮後、[REDACTED] で希釈した (Step4)。Stage3 では、[REDACTED] (化合物VII) に化合物VIの溶液を加え、[REDACTED] で希釈後冷却した (Step1)。[REDACTED] 及び [REDACTED] を加えてシリル化し (Step2)、[REDACTED] を加えて攪拌し (Step3)、[REDACTED] を加え放置し、冷却した [REDACTED] 溶液及び [REDACTED] 液に加え放置し液層を分離した (Step4)。水層を [REDACTED] で分取し、有機層を [REDACTED] で洗浄し、分取後、共沸乾燥した (Step5)。[REDACTED] を有機層に加え、加熱還流し、反応液を濃縮し、[REDACTED] を加えた。[REDACTED] (化合物VIII) の [REDACTED] 溶液を [REDACTED] で希釈し、徐々に冷却しながら化合物VIIIを晶出させた (Step6)。化合物VIIIを放置後ろ過し、冷却した [REDACTED] / [REDACTED] 混液で洗浄し、[REDACTED] で還流し懸濁後、[REDACTED] で希釈し、徐々に冷却した (Step7)。化合物VIIIをろ過し、冷却した [REDACTED] / [REDACTED] 混液で洗浄し、乾燥した (Step8)。Stage4 では、化合物VIIIに [REDACTED] を加え懸濁し (Step1)、[REDACTED] 及び触媒である [REDACTED] を加え攪拌し (Step2)、[REDACTED] を加え、減圧濃縮し、[REDACTED] 及び [REDACTED] を加え加熱した (Step3)。本薬を晶出させ (Step4)、本薬のスラリー状物質を放置後ろ過し、冷却した [REDACTED] で洗浄液の pH が [REDACTED] 以上になるまで洗浄し (Step5)、本薬を乾燥後 (Step6)、粉碎機を用いて微細化した (Step7)。Stage2 の Step1 及び 4 並びに Stage4 の Step2 及び 3 を重要工程とし、化合物V、VI及びVIIIを重要中間体とし管理値を設定した。

原薬の構造は、元素分析、各種スペクトル分析（水素核磁気共鳴スペクトル、炭素核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル（以下、IR）及び質量スペクトル）及びX線結晶構造解析により確認された。また、本薬のキラルな不純物は旋光度及びキラル液体クロマトグラフィー（以下、キラルHPLC）により管理されている。

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR 及びキラル HPLC）、旋光度、純度試験（重金属、類縁物質（アキラル及びキラル）、総類縁物質及び残留溶媒）、水分、強熱残分、粒子径及び定量法が設定された。

安定性試験として、二重の低密度ポリエチレン袋/金属缶保存下での長期保存試験（25°C、60%RH、36 カ月）、加速試験（40°C、75%RH、6 カ月）、中間的試験（30°C、60%RH、12 カ月）、

温度に対する苛酷試験（50°C、3カ月）、並びにシャーレ（開放）保存下での湿度に対する苛酷試験（25°C、75%RH、3カ月）及びシャーレ（非開放）保存下での光に対する苛酷試験（白色蛍光ランプ：120万lx·hr、近紫外蛍光ランプ：215W·hr/m<sup>2</sup>）が実施された。性状（外観）、確認試験（IR）、旋光度、類縁物質（アキラル、キラル及び総量）、水分、粒子径、粉末X線回折及び含量が測定された。長期保存試験で水分が■カ月以降増加し、粒子径が経時的に増加した。加速試験で水分及び粒子径が増加し、中間的試験で粒子径が増加した。温度に対する苛酷試験で粒子径の増加、湿度に対する苛酷試験で本葉無水物から■水和物への変化に伴う水分の増加及び粒子径が増加し、光に対する苛酷試験で保存試料及び対照試料ともに水分が増加した。安定性試験（長期保存試験及び加速試験）及び統計解析の結果から、原葉のリテスト期間を■カ月とした。

## （2）製剤

製剤は下記の工程により製造された。第1工程（混合、造粒及び乾燥）では、本葉、■■■、■■■及び仕込み量の■%相当の■■■を■■■造粒機で■させた後、■■■水溶液、■■■の順で■■■し、造粒後、乾燥させた。第2工程（整粒）では、造粒品を■■■（スクリーン径Φ■mm）で整粒し、第3工程（顆粒混合）では、整粒品、■■■及び仕込み量の■%相当の■■■を■■■混合機で混合後、■メッシュの篩で篩過した■■■を混合した。第4工程（打錠）では、混合顆粒を打錠し錠剤を製した。第5工程（包装）では、ポリ塩化ビニル（以下、PVC）/アクラー（ポリクロロトリフルオロエチレン）フィルムを加熱成型後、錠剤を充てんし、アルミ箔で加熱シートするか、又は高密度ポリエチレン（以下、HDPE）ボトルに錠剤を充てんし脱脂綿を入れ、開口部をシールした後、ポリプロピレン（以下、PP）キャップで巻き締めした。第1、3及び4工程を重要工程と位置付け、得られる中間製品の管理値を設定し、品質を確認した。

規格及び試験方法として、性状（外観）、性状（外観）、確認試験（HPLC及び薄層クロマトグラフィー）、純度試験（分解生成物）、水分、含量均一性、溶出性及び定量法が設定された。

安定性試験として、Push Through Pack（PTP）包装（PVC・アクラー/アルミ）及びプラスチックボトル包装（HDPEボトル/PPキャップ（アルミシール付き）：500錠（密栓））保存下での長期保存試験（25°C、60%RH、36カ月）、加速試験（40°C、75%RH、6カ月）及び中間的試験（30°C、60%RH、15カ月）、並びにシャーレ（開放）保存下での光安定性試験（白色蛍光ランプ：120万lx·hr、近紫外蛍光ランプ：200W·hr/m<sup>2</sup>）が実施された。性状（外観）、純度試験（分解生成物）、水分、溶出性、含量、硬度及び摩損度が、長期保存試験、加速試験、中間試験及び苛酷試験の全測定時点において測定され、微生物限度試験は、長期保存試験の12、24及び36カ月に実施された。長期保存試験で、PTP包装では水分が最大■%増加したが、HDPEボトル包装では経時的变化は認められなかった。加速試験で、PTP包装で性状変化（わずかに■色がかった色への変化）及び最大■%の水分増加が、HDPEボトル包装では性状変化（わずかに■色がかった色への変化）が認められ、中間的試験で、PTP包装では水分が最大■%増加した。光安定性試験で、シャーレ（開放）保存では■%の水分減少が認められた。安定性試験成績及び統計解析の結果より、PTP包装又はHDPEボトル包装した包装品の有効期間を34カ月に設定した。

## <審査の概要>

機構は、重要工程と位置付けた原薬製造工程中 Stage 4 の Step3 について、具体的な工程管理値を設定する必要はないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。減圧濃縮の温度を ■℃以下に制御することにより、■を含む不純物の生成を制御でき、これらの量は原薬の試験で管理できるため、具体的な工程管理値を設定する必要はないと考えている。

機構は、■水和物が、本薬の有効性、安全性及び製造工程等に及ぼす影響を考慮して水分の規格について再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。原薬の水分試験で測定された水分は、■水和物に由来すると考えられ、水分規格の上限値 ■%は原薬中の約 ■%の■水和物に相当する。■水和物は無水物と同様の物理化学的性質を示すことから、原薬中の■水和物の混在は、製造工程に影響せず■水和物を用いて製造した錠剤が本剤（無水物を含む錠剤）と同様の溶出性及び安定性を示すことから、■水和物の混在は、本剤の有効性及び安全性に影響しないと考える。以上のことから、実測値及び安定性試験の結果から設定した水分の規格は妥当と判断する。

機構は、本剤の含量均一性及び溶出性の規格に米国薬局方（以下、USP）の判定基準を設定していたことから、日本薬局方（以下、JP）を参考にその妥当性を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の含量均一性の規格として USP の判定基準を設定したが、JP の判定基準はロットの平均含量と表示量との差が大きい場合に USP の判定基準よりも厳しくなると考えられるので、JP の判定基準に変更する。また、本剤の溶出性の規格として USP の判定基準を設定したが、第 ■ステージにおける個々の溶出率の規格値は、長期保存試験の結果から低すぎると考えられるので、第 ■ステージによる判定基準「個々の溶出率において ■%未満のものが無いとき適合とする」を削除する。

機構は、以上の回答を了承し、本剤の品質について特段の問題は見られないと判断した。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

#### <提出された資料の概要>

##### (1) 効力を裏付ける試験

###### 1) 高脂血症動物における脂質低下作用

###### ① コレステロール負荷マウス（資料 4.2.1.1.1）

雄性 CF-1 マウス (n=5) に、1%コレステロール及び 0.5%コール酸含有飼料とともに本薬 0、0.1、0.3、1、3 及び 10mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。コレステロール非負荷/薬物非投与対照群の血清総コレステロールは 176mg/dL であったが、溶媒（コーン油）投与群の投与終了日における血清総コレステロールは 74mg/dL 増加した。本薬は血清総コレステロールを低下させ（最小作用用量：1mg/kg/日）、肝臓コレステロールエステルを低下させた（ED<sub>50</sub> 値：0.7mg/kg/日）。

###### ② アポEノックアウトマウス（資料 4.2.1.1.2）

雄性アポ E ノックアウトマウス (n=8~12) に、高脂肪含有（40kcal%バター/0.15%コレステロール）飼料、低脂肪含有（10kcal%コーン油/0.15%コレステロール）飼料又はコレステロール非含有（10kcal%コーン油）飼料とともに本薬を 6 カ月間混餌投与した（本薬投与

量：それぞれ 5.31、5.93 及び 4.65mg/kg/日）。いずれの群でも、本薬は血漿総コレステロールを低下させ、血漿総コレステロール低下の大部分はカイロミクロン/超低比重リポ蛋白-コレステロール（以下、カイロミクロン/VLDL-C）の低下によるものであった。本薬は血漿中間比重リポ蛋白/低比重リポ蛋白-コレステロール（以下、IDL/LDL-C）を低下させ、血漿高比重リポ蛋白-コレステロール（以下、HDL-C）を増加させた。また、本薬は肝臓コレステロールエステル及び肝臓遊離コレステロールを低下させた。

#### ③ LDL受容体及びアポEノックアウトマウス（資料4.2.1.1.3）

雄性LDL受容体及びアポEノックアウトマウス（n=3～4）に、本薬5mg/kg/日をコレステロール非含有（10kcal%コーン油）飼料とともに6ヵ月間混餌投与した。本薬は血漿総コレステロール、カイロミクロン/VLDL-C及びIDL/LDL-Cのいずれに対しても有意な低下作用を示した（それぞれ $1,205\pm46\rightarrow934\pm84$ 、 $781\pm54\rightarrow462\pm71$ 及び $542\pm26\rightarrow386\pm19$ mg/dL（平均値±標準誤差、以下同様））。

#### ④ コレステロール負荷ラット（資料4.2.1.1.1）

雌性SDラット（n=4～6）に、1%コレステロール及び0.5%コール酸含有飼料とともに本薬0、0.1、0.3、1及び3mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した。投与終了時、薬物非投与対照群に比べ、本薬群では血漿総コレステロール（ED<sub>50</sub>値：0.03mg/kg/日）及び肝臓コレステロールエステル（ED<sub>50</sub>値：算出不能）が低下した。

#### ⑤ コレステロール負荷ハムスター（資料4.2.1.1.1）

雄性ゴールデンシリアンハムスターに、0.5%コレステロール含有飼料とともに本薬0、0.03、0.1、0.3及び1mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した。本薬は血漿総コレステロール及び肝臓コレステロールエステルを低下させた（ED<sub>50</sub>値：0.12及び0.04mg/kg/日、n=4～12）が、肝臓遊離コレステロール及び血漿トリグリセリドには影響を及ぼさなかった（n=4～6）。

#### ⑥ 高脂飼料負荷ウサギ（資料4.2.1.1.1、4.2.1.1.4）

1%コレステロール/6%ピーナツ油含有飼料で1週間飼育した雄性ニュージーランドホワイトウサギで、血漿総コレステロールが平均値±2S.D.（標準偏差）の範囲内の個体に、本薬0.6mg/kg/日を4週間同じ飼料で混餌投与した。本薬混餌投与前の高脂飼料負荷により血漿総コレステロールは $50\rightarrow609$ mg/dLに増加し、本薬非投与群（n=8）では更に増加したが、本薬投与群（n=8）では投与後1週目より低下し、投与期間中作用が持続した。試験終了時の血漿コレステロールの大部分はVLDL/IDL分画に分布し、本薬はVLDL/IDL-C、カイロミクロン-コレステロール、低比重リポ蛋白-コレステロール（以下、LDL-C）及びHDL-Cを低下させた。

雌性ニュージーランドホワイトウサギ（n=4～5）を0.5%コレステロール/6%ピーナツ油含有飼料で飼育するとともに本薬0、0.003、0.01、0.03、0.1、0.3及び1mg/kgを1日1回2週間反復経口投与した。高脂飼料負荷により $64.6\pm8.6\rightarrow477\pm45.4$ mg/dLに増加した血清総コレステロールは本薬により低下した（ED<sub>50</sub>値：0.055mg/kg/日）。

#### ⑦ 高脂飼料負荷イヌ（資料4.2.1.1.5）

5.5%ラーード、0.2%コール酸及び1%コレステロール含有飼料で飼育した雄性ビーグル犬（n=5）に、本薬0、0.003、0.01及び0.03mg/kg/日を7日間混餌投与した。高脂飼料負荷により $119\pm13\rightarrow165\pm20$ mg/dLに増加した空腹時血漿総コレステロールは本薬により低下した（ED<sub>50</sub>値：0.007mg/kg/日）。

## ⑧ 高脂飼料負荷サル（資料4.2.1.1.6）

### ⑧-1 血漿コレステロール

15%還元ココナッツ油、7.5%オリーブ油及び0.25%コレステロール含有飼料（150g/日）で雌雄アカゲザルを35日間飼育し、本薬0.1mg/kg/日を混餌投与した（A群：高脂飼料負荷開始21日目より15日間（治療投与）、B群：高脂飼料負荷開始時より20日間（予防投与）、n=5）。A群では、20日間の高脂飼料負荷により血漿総コレステロールが148→294mg/dLに増加し、本薬投与9日目に高脂飼料負荷前値まで低下した。B群では、血漿総コレステロールの増加は完全に抑制され、本薬の投与中止後3日間作用が持続したが、その後増加し、本薬の作用は可逆的であることが示唆された。また、血漿LDL-Cも、A群及びB群で、それぞれ血漿総コレステロールとほぼ同様に推移した。

同じ高脂飼料で飼育した雌雄アカゲザルに本薬0、0.0003、0.001、0.003及び0.01mg/kg/日を3週間混餌投与した（n=5～10）。本薬は高脂飼料負荷による血漿総コレステロールの増加を阻害した（ED<sub>50</sub>値：0.0005mg/kg/日）。また、本薬は、高脂飼料負荷により増加した血漿LDL-Cを低下させたが、血漿HDL-Cは高脂飼料負荷及び本薬投与の影響を受けなかつた。なお、いずれの試験においても、血漿総コレステロール及びLDL-Cは本薬により高脂飼料負荷前値以下に低下しなかつた。

### ⑧-2 食後における血漿カイロミクロン分画脂質

20時間絶食させたカニクイザルに0又は10mg/kgのSCH48461（本薬の構造及び作用類似薬）を15%還元ココナッツ油、7.5%オリーブ油及び0.25%コレステロール含有飼料（150g）とともに単回混餌投与した（n=3）。SCH48461は、投与5時間後の血漿カイロミクロン分画中のコレステロールエステル及び遊離コレステロールをそれぞれ69及び64%低下させたが、トリグリセリドには影響しなかつた。

### ⑧-3 食後における血漿リポ蛋白質分画中アポB<sub>48</sub>及びアポB<sub>100</sub>蛋白質量

アカゲザルに0又は10mg/kg/日のSCH48461を15%還元ココナッツ油、7.5%オリーブ油及び0.25%コレステロール含有飼料（150g/日）とともに19日間混餌投与した（n=4）。SCH48461は、最終投与4時間後の血漿カイロミクロン分画中アポB<sub>48</sub>蛋白質量に影響を及ぼさなかつたが、血漿LDL分画中のアポB<sub>100</sub>蛋白質量を低下させた。以上より、本薬は血漿カイロミクロン粒子数には影響せず、カイロミクロン粒子あたりのコレステロール量を低下させ、また、血漿LDL-C及びLDL粒子数を減少させることが示唆された。

## ⑨ 正常脂質動物における脂質低下作用（資料4.2.1.1.1）

雌性SDラット（n=4～5）に本薬0又は100mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した時、本薬は血漿トリグリセリドを低下させたが、血漿総コレステロール及び肝臓脂質には影響を及ぼさなかつた。また、雄性ゴールデンシリアンハムスター（n=4～6）に本薬0又は1mg/kgを同様に投与した時、本薬は血漿及び肝臓脂質に有意な影響を及ぼさなかつた。

## ⑩ 粥状動脈硬化モデル

### ⑩-1 アポEノックアウトマウス（資料4.2.1.1.2）

雄性アポEノックアウトマウス（n=8～12）に、高脂肪含有（40kcal%バター/0.15%コレステロール）飼料、低脂肪含有（10kcal%コーン油/0.15%コレステロール）飼料又はコレステロール非含有（10kcal%コーン油）飼料とともに本薬を6ヶ月間混餌投与した（本薬投与量：それぞれ5.31、5.93 及び4.65mg/kg/日）。投与終了後、薬物非投与対照群ではいずれの飼料

を与えた場合でも大動脈及び右頸動脈に粥状動脈硬化病変が認められ、本薬投与群では全ての部位で病変の進展が抑制された。

#### ⑩-2 LDL受容体及びアポEノックアウトマウス（資料4.2.1.1.3）

雄性LDL受容体及びアポEノックアウトマウス（n=3～4）に、本薬5mg/kg/日をコレステロール非含有（10kcal%コーン油）飼料とともに6ヵ月間混餌投与した。投与終了後、本薬投与群では大動脈弓部の内膜横断面病変部位面積及び内膜/中膜横断面面積比の減少が認められ、粥状動脈硬化病変の進展が抑制された。

#### ⑩-3 高脂飼料負荷ウサギ（資料4.2.1.1.1）

1%コレステロール/6%ピーナツ油含有飼料で1週間飼育した雄性ニュージーランドホワイトウサギで、血漿総コレステロールが平均値±2S.D.の範囲内であった個体に、本薬0.6mg/kg/日を4週間混餌投与した（n=8）。投与終了時に、薬物非投与対照群では大動脈組織に泡沫細胞からなる脂肪線状病変がみられたのに対し、本薬投与群では脂肪線状病変の進展が完全に抑制された。大動脈弓部におけるコレステロールエステル及び遊離コレステロールは本薬投与によりそれぞれ68及び55%低下した。

### 2) 作用機序の検討

#### ①コレステロール吸収阻害作用

##### ①-1 単回投与時（資料4.2.1.1.1）

雄性CF-1マウス（n=4）、雄性SDラット（n=4）及び雄性ゴールデンシリアンハムスター（n=5）に、本薬0.03、0.1及び1mg/kg又は溶媒を経口投与し、30分後（マウス）又は1時間後（ラット及びハムスター）に<sup>14</sup>C-標識（以下、<sup>14</sup>C-）コレステロールを経口投与した。さらに2時間後のマウス、ラット及びハムスターの血漿中放射能は、本薬によりそれぞれ67、84及び76%低下した。

麻酔下の絶食雄性SDラットに本薬0又は0.0001～0.03mg/kgをラット胆汁1mLとともに十二指腸内投与した（n=5～10）。1時間後、<sup>14</sup>C-コレステロールを含むエマルジョン（トリオレイン35.4mg、L-α-フォスファチジルコリン6.69mg、<sup>14</sup>C-コレステロールを含む19mMタウロコール酸ナトリウム/PBS（3mL、pH6.4））を十二指腸内投与した。さらに1.5時間後の血漿中放射能を本薬は用量依存的に低下させた（ED<sub>50</sub>値：0.0016mg/kg）。

##### ①-2 反復投与時（資料4.2.1.1.2）

雄性C57BLマウスに0.3～10mg/kgの本薬を経口投与し、30分後に<sup>14</sup>C-コレステロール及び<sup>3</sup>H-標識（以下、<sup>3</sup>H-）シトステロールを経口摂取させ（n=4～5）、翌日から3日間同用量の本薬を1日1回反復経口投与し、糞中<sup>14</sup>C及び<sup>3</sup>Hの放射能を測定した。シトステロールは小腸からほとんど吸収されないことから、次式により算出したコレステロール吸収率は51.2%であった。なお、本薬のコレステロール吸収阻害作用にはアポE蛋白質の欠損は影響を及ぼさなかった。

$$\text{コレステロール吸収率 (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{糞中コレステロール放射能}}{\text{投与コレステロール放射能}} \right) \times \frac{\text{投与シトステロール放射能}}{\text{糞中シトステロール放射能}} \times 100$$

##### ①-3 コレステロールの小腸壁通過に対する作用（資料4.2.1.1.1）

麻酔下の絶食雄性SDラット（n=5）に本薬1.0mg/kgをエマルジョンとともに十二指腸内投与し、1時間後に<sup>14</sup>C-遊離コレステロール及びオレイン酸<sup>3</sup>H-コレステロールを含むエマルジョン3mLを十二指腸内投与した。更に1.5時間後、各組織中の<sup>14</sup>C-及び<sup>3</sup>Hの放射能を測定

した。また、試験終了時のラット小腸壁から抽出し、薄相クロマトグラフで分離した遊離コレステロール及びコレステロールエステルの各バンドの<sup>14</sup>C及び<sup>3</sup>Hの放射能を測定した。本薬投与により、血漿又は小腸壁中の<sup>14</sup>C及び<sup>3</sup>Hの放射能は低下し、小腸管腔内にはより多くの<sup>14</sup>C及び<sup>3</sup>Hの放射能が残存したことから、本薬は小腸壁においてコレステロールの吸収を阻害すると考えられた。また、本薬は小腸壁中の<sup>14</sup>C-遊離コレステロールを41%低下させ、エステル化による<sup>14</sup>C-コレステロールエステルを86%低下させ、小腸壁での<sup>3</sup>H-遊離コレステロール及び再エステル化による<sup>3</sup>H-コレステロールエステルをそれぞれ42及び76%低下させた。

## ② ニーマンピック C1 Like 1 (以下、NPC1L1) に関する検討

小腸のコレステロールトランスポーターは小腸壁細胞の細胞膜に発現し、分子内に膜貫通領域、細胞外領域に特徴的なN結合型糖鎖修飾部位、分泌蛋白質が有するシグナルペプチド、ステロールセンシングドメイン等を有すると想定され、遺伝子データベースから該当する蛋白質としてNPC1L1が検索された。

### ②-1 NPC1L1の発現部位 (資料4.2.1.1.12)

SDラット、C57BL/6マウス及びヒトの各組織からmRNAを調製し、NPC1L1のmRNA発現量を測定した時、いずれの種においても小腸に最も多く、その他の組織では種差が認められた。ヒトでは小腸に次いで肝臓での発現が高く、胃、卵巣、心臓、肺等でも弱い発現が認められた。また、幽門弁から回盲弁までを10分割（各約10cm）したラット小腸粘膜上皮細胞では、NPC1L1のmRNAは、空腸付近に最も多く発現していた（n=4）。

### ②-2 NPC1L1ノックアウトマウスにおける検討 (資料4.2.1.1.12)

コレステロール吸収率 (n=4~5)：雌雄NPC1L1ホモノックアウトマウス（以下、（-/-）マウス）、ヘテロノックアウトマウス（以下、（+/-）マウス）及び野生型C57BL/6マウス（以下、（+/+）マウス）に<sup>14</sup>C-コレステロール及び<sup>3</sup>H-シトスタノールを経口投与した。3日間回収した糞中の<sup>14</sup>C及び<sup>3</sup>Hの放射能を測定した。また、別の（-/-）マウス及び（+/+）マウスに、放射能標識ステロール摂取前に本薬10mg/kgを経口投与し、翌日から2日間、同用量の本薬を1日1回反復投与した。シトスタノールは小腸からほとんど吸収されないことから、コレステロール吸収率を次式により補正した。

$$\text{コレステロール吸収率 (\%)} = (1 - \frac{\text{糞中コレステロール放射能}}{\text{投与コレステロール放射能}} \times \frac{\text{投与シトスタノール放射能}}{\text{糞中シトスタノール放射能}}) \times 100$$

(+/-) マウスのコレステロール吸収率は（+/+）マウスと同様であった。（-/-）マウスのコレステロール吸収率は（+/+）マウスと比較して69%低下し、本薬は（+/+）マウスのコレステロール吸収率を（-/-）マウスの吸収率と同程度にまで低下させた。

コレステロールの小腸壁通過 (n=5)：雌性（-/-）マウス及び（+/+）マウスに<sup>14</sup>C-コレステロール0.1mgを経口投与した。2時間後の（-/-）マウスの血漿+肝臓、及び小腸壁中<sup>14</sup>Cの放射能は（+/+）マウスと比較してそれぞれ86及び72%低下し、小腸管腔内にはより多くの<sup>14</sup>Cの放射能が残存した。

以上より、NPC1L1は小腸壁でのコレステロールの吸収に関与し、本薬のコレステロール吸収阻害作用に関与することが示唆された。

### ②-3 NPC1L1への結合に関する検討 (資料4.2.1.1.13)

（-/-）マウス及び（+/+）マウスの小腸より刷子縁膜標品を調製し、<sup>3</sup>H-SCH60663（活

性代謝物)を添加して平衡状態に達するまで培養した後、刷子縁膜に結合した<sup>3</sup>Hの放射能を測定したところ、(+/+)マウスの場合と異なり、SCH60663は(-/-)マウスの小腸刷子縁膜に対して親和性を示さなかった。また、C57BL/6Nマウス、SDラット及びアカゲザルの小腸刷子縁膜標品を用いて同様の検討を行い、解離定数( $K_D$ 値)を算出したところ、SCH60663はマウス、ラット及びアカゲザルの小腸刷子縁膜に対して親和性を示した( $K_D$ 値：それぞれ12,000、542及び41nM)。スキヤッチャード解析により、ラット及びアカゲザルの小腸刷子縁膜に対するSCH60663の結合部位は1種類と考えられた。以上より本薬の標的分子がNPC1L1であること及び動物種によりNPC1L1への親和性に違いがあることが示唆された。

#### ②-4 NPC1L1ノックアウトマウスにおける血漿及び肝臓脂質並びにトリグリセリドの吸収 (資料4.2.1.1.12)

雄性(-/-)マウス及び(+/+)マウス(n=4～5)に<sup>14</sup>C-トリオレインを経口投与した2時間後の血漿及び肝臓中の<sup>14</sup>Cの放射能を測定したところ、トリグリセリドの吸収に(-/-)マウスと(+/+)マウスで差は認められなかつた。また、(-/-)マウスでは(+/+)マウスと比較して肝臓コレステロールエステルの低下が認められたが、血漿脂質及び肝臓中の遊離コレステロール及びトリグリセリドには差が認められなかつた。(-/-)マウスで認められた肝臓コレステロールエステルの低下は、小腸壁におけるコレステロール吸収が抑制され、肝臓への輸送量が減少したためと考えられた。

#### ②-5 NPC1L1ノックアウトマウスの小腸及び肝臓におけるコレステロール代謝関連蛋白質の発現 (資料4.2.1.1.12)

(-/-)マウス及び(+/+)マウスの小腸及び肝臓より調製したRNAの検討(n=4)では、NPC1L1遺伝子の欠損により小腸及び肝臓でHMG-CoA合成酵素の発現が誘導されたが、ATP結合カセット(ABC)トランスポーターのうち植物ステロール及びコレステロールを細胞外へ排泄する機能を有し、ホモ接合型シトステロール血症患者で変異があるとされるABCG5及びABCG8(Science 290:1771-1775, 2000)の発現に影響は認められなかつた。(-/-)マウスの小腸壁ではコレステロールの吸収が抑制され、肝臓でもコレステロールエステル含量が低下するが、代償的に小腸及び肝臓でのHMG-CoA合成酵素の発現が誘導されることにより、血漿総コレステロール値が正常に保たれているものと考えられた。

#### ③ その他の作用機序の検討

ラット肝ミクロソーム分画及びHMG-CoA還元酵素を誘導したHepG2細胞を用いた検討では、それぞれ本薬50及び10μMで、また、麻酔下の絶食雄性SDラットを用いた検討(本薬をラット胆汁1mLとともに十二指腸内投与)では本薬10mg/kgで、コレステロールの生合成に大きな影響を及ぼさなかつた(資料4.2.1.1.1)。

胆汁酸を吸着するコレステラミン(2.5%)を10日間混餌投与することによりコレステロール7α-ヒドロキシラーゼ(胆汁酸生合成経路の律速酵素)活性を誘導させたラット(n=5)の肝ミクロソームにおいて、7α-ヒドロキシコレステロールの生成は、本薬50μMで阻害されず、胆汁酸の生合成に影響しないものと考えられた(資料4.2.1.1.1)。

麻酔下の絶食雄性SDラットに本薬2mg/kgをラット胆汁とともに十二指腸内投与し、1時間後に<sup>3</sup>H-タウロコール酸ナトリウムを十二指腸内に注入した時、タウロコール酸の吸収は阻害されず、本薬2mg/kgは十二指腸内単回投与で胆汁酸の吸収に影響を及ぼさなかつた(資

料4.2.1.1.1)。

ラット肝ミクロソームを用いた検討では、アシルCoA：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（以下、ACAT）阻害作用における本薬の50%阻害濃度（以下、IC<sub>50</sub>値）は18μMと算出されたが、HepG2細胞を用いた検討では、本薬の抑制作用（IC<sub>50</sub>値：30μM）は弱かった。また、雄性ゴールデンシリアンハムスターを用いた検討（n=5）では、本薬10mg/kg/日の1日1回7日間経口投与は肝ACAT活性に影響を及ぼさなかった（資料4.2.1.1.1）。

0.25unitsの精製牛臍コレステロールエステラーゼを用いた無細胞系における検討では、本薬10μMで臍コレステロールエステラーゼ活性を増強する傾向が認められたが、臍管結紮処置（腸管への胆汁の分泌を確保しつつ、腸管への臍液の流入を阻害）雄性SDラット（n=5～6）に本薬3mg/kgを十二指腸内投与した検討では、臍コレステロールエステラーゼが本薬の作用に関与していないことが示された（資料4.2.1.1.1）。

コレステロールエステル転送蛋白質（以下、CETP）による<sup>3</sup>H-コレステロールエステルのHDLからLDLへの転送に対する本薬の抑制作用は弱く、本薬50μMにおける抑制率は29%であり、本薬はCETPを介したコレステロールエステルのリポ蛋白質間での転送に大きく影響しないと考えられた（資料4.2.1.1.1）。

絨毛を除去したウサギ小腸から刷子縁膜標品を調製し、本薬又はSCH60663（20μM）と<sup>14</sup>C-コレステロールを含むリポソームを加え、リポソームから刷子縁膜へのコレステロールの取込みを評価した。本薬及びSCH60663は小腸由来刷子縁膜へのコレステロールの取込みに影響を及ぼさなかった（資料4.2.1.1.1）。

多剤耐性輸送体（以下、MDR1）過剰発現マウスマクロファージ細胞株J7.v1.1細胞において、MDR1のビンプラスチン排出能に及ぼす本薬の影響を検討したところ、本薬40μM添加まで作用は認められず、MDR1の薬物排出能に本薬は影響しないことが示された（資料4.2.1.1.1）。

本薬の作用部位である小腸壁の蛋白質で、コレステロール吸収との関連が示唆されているクラスB-I型スカベンジャー受容体（以下、SR-BI：HDL中のコレステロールを肝細胞内へトランスポートする）と本薬との結合が確認され、SR-BI発現CHO細胞のコレステロール取込みに及ぼす影響（in vitro）の検討（n=4）では、SR-BI発現によるコレステロールの取込み増加に対して本薬は抑制作用を示したが（インキュベート開始1分後におけるKi値：1.6μM（0.66μg/mL））、SR-BIノックアウトマウス（n=4～5）でのコレステロール小腸壁通過に及ぼす影響（in vivo）の検討において、SR-BIはコレステロールの吸収及び本薬によるコレステロール吸収阻害作用のいずれにも関与せず、SR-BIは本薬の作用点ではないことが示唆された（資料4.2.1.1.7）。

コレステロール含有飼料で平均23日間飼育した雌性129/Svマウス（n=3）では、小腸壁に取り込まれた遊離コレステロールを排出する機能を有するとされるABCトランスポーターABCA1、ABCG5及びABCG8のmRNA発現が増強したが、本薬の構造及び作用類似薬であるSCH58053はその発現量を増加させず、本薬がABC-トランスポーターによるコレステロールの排泄を誘導し、コレステロールの吸収を阻害する可能性は否定された（資料4.2.1.1.8）。

### 3) 他の脂質の吸収に及ぼす影響

#### ① 脂肪酸吸収に及ぼす影響（資料4.2.1.1.1）

雄性ゴールデンシリアンハムスターを用いた検討（n=4～5）で、本薬はトリグリセリド

及びコレステロールエステルの代謝（臍リパーゼ及び臍コレステロールエステラーゼの活性）並びに遊離脂肪酸の吸収に影響を及ぼさなかった。

## ② ステロール吸収に及ぼす影響

### ②-1 NPC1L1ノックアウトマウスを用いた検討（資料4.2.1.1.15）

脂質の吸収：NPC1L1ノックアウトマウスに<sup>14</sup>C-コレステロール、<sup>3</sup>H-シトステロール又は<sup>14</sup>C-トリオレインを経口投与した時、（-/-）マウスの血漿+肝臓及び小腸壁中<sup>14</sup>C-コレステロール由来放射能は、（+/+）マウスと比較してそれぞれ86及び64%低下し、<sup>3</sup>H-シトステロールではそれぞれ64及び52%低下したが、<sup>14</sup>C-トリオレイン由来放射能では差は認められなかった。また、雌性（+/+）マウスに本薬10mg/kgを経口投与し、30分後に<sup>3</sup>H-シトステロールを経口投与した時、本薬は（+/+）マウスの血漿+肝臓及び小腸壁中の放射能を（-/-）マウスと同程度にまで低下させた（それぞれ67及び55%）。

血漿コレステロール及び植物ステロール：雄性NPC1L1（-/-）マウス及び（+/+）マウス（n=4～5）の血漿コレステロールに差は認められなかったが、（-/-）マウスの血漿シトステロール及びカンペステロールは（+/+）マウスと比して90%以上低下した。

以上より、小腸壁NPC1L1がコレステロール以外にも植物ステロールの吸収に関与し、本薬のシトステロールの吸収阻害作用に関与することが示唆された。

### ②-2 ラットを用いた検討（資料4.2.1.1.1）

雄性SDラットに本薬0.3mg/kgを経口投与した後、<sup>14</sup>C-コレステロール、<sup>3</sup>H-プロゲステロン、<sup>3</sup>H-エチニルエストラジオール及び<sup>3</sup>H-シトステロールを経口摂取させた時、本薬は<sup>3</sup>H-シトステロール由来の肝臓中放射能を37%、血漿、肝臓及び小腸壁中の<sup>14</sup>C-コレステロール由来放射能をそれぞれ67、67%及び57%低下させたが、<sup>3</sup>H-プロゲステロン又は<sup>3</sup>H-エチニルエストラジオール由来放射能には影響しなかった。以上より、本薬はコレステロール及びシトステロールの吸収を選択的に阻害すると考えられた（n=5）。

### ③ ビタミンA及びビタミンD吸収に及ぼす影響（資料4.2.1.1.1）

麻酔下の絶食雄性SDラットを用いた検討で、本薬10mg/kgの十二指腸内投与は、小腸からの<sup>3</sup>H-ビタミンA及び<sup>3</sup>H-ビタミンD吸収に影響を及ぼさなかった（n=5）。

## 4) 本薬の代謝物（グルクロン酸抱合体：SCH60663）の作用

本薬は小腸から速やかに吸収され、小腸組織でグルクロン酸抱合を受けてSCH60663となり、門脈、肝臓を経て胆汁中に排泄された後、脱抱合後再吸収され腸肝循環すると推測される。

### ① コレステロール吸収阻害作用における本薬とSCH60663の比較（資料4.2.1.1.1）

麻酔下の絶食雄性SDラット（n=5）に本薬又はSCH60663 0.003及び0.01mg/kgをラット胆汁1mLとともに十二指腸内投与し、5分後に<sup>14</sup>C-コレステロールを含むエマルジョンを十二指腸内投与したところ、SCH60663は本薬よりも強いコレステロール吸収阻害作用を示した。

### ② 脱抱合阻害剤存在下でのSCH60663の吸収及びコレステロール吸収阻害作用（資料4.2.1.1.10）

小腸でSCH60663は腸内細菌叢又は小腸組織由来のβ-グルクロニダーゼにより徐々に脱抱合されて本薬となった後再吸収され腸肝循環すると推測される。

<sup>125</sup>I-SCH60663の脱抱合及び吸収のグルカルクトン（以下、GL：β-グルクロニダーゼ阻害剤）による抑制：麻酔下の絶食雄性SDラット（n=6）にGL 250mg/kgを30分間隔で十二指腸内投与した。<sup>125</sup>I-SCH60663を十二指腸内投与し、1.5時間後にエマルジョンを十二指腸内

投与し、その1.5時間後に血漿及び肝臓中放射能を測定した。GL非投与対照群の小腸管腔及び小腸粘膜組織での<sup>125</sup>I-SCH60663 の脱抱合率はそれぞれ約14及び21%であったが、GL投与によりそれぞれ約3及び4%に低下した。GL投与により血漿及び肝臓での標識薬物量は76及び83%低下し、小腸粘膜組織では33%低下した。一方、小腸管腔では12%増加した。

SCH60663のコレステロール吸収阻害作用：上記と同様にGL又は溶媒を十二指腸内に投与したラットに、SCH60663 1~10µg/kgを十二指腸内投与した30分後に<sup>14</sup>C-コレステロールを十二指腸内投与し、更に1.5 時間後、血漿及び肝臓中放射能を測定した (n=4~5)。SCH60663によるコレステロール吸収阻害作用はGL投与により影響を受けなかった。

以上より、GLにより腸内細菌叢又は小腸組織由来のβ-グルクロニダーゼを阻害することにより、SCH60663の大部分が脱抱合されず小腸での吸収が著明に抑制されることが示された。また、SCH60663の脱抱合を阻害してもコレステロール吸収阻害作用が影響されなかつたことから、SCH60663にもコレステロール吸収阻害作用があることが示唆された。

#### 5) 他剤との比較（資料4.2.1.1.1、11）

0.5%コレステロール含有飼料で飼育中の雄性ゴールデンシリアンハムスターに被験薬物を1日1回7日間経口投与した (n=4~20)。投与終了日の血漿総コレステロール及び肝臓コレステロールエステル低下作用におけるED<sub>50</sub>値は、本薬ではそれぞれ0.12及び0.04mg/kg/日、SCH48461（本薬の構造及び作用類似薬）ではいずれも2mg/kg/日であった。同一試験内で比較してはいないが、本薬の作用はコレステラミン（胆汁酸吸着剤）及びPD128042（ACAT阻害剤）と比較しても低用量から認められるものと考えられた。

#### 6) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（以下、スタチン）との併用（資料4.2.1.1.5）

##### ① 血漿コレステロール低下作用

雄性ビーグル犬に本薬0.007mg/kg/日及びスタチン（ロバスタチン5mg/kg/日、プラバスタチン2.5mg/kg/日、フルバスタチン5mg/kg/日、シンバスタチン1mg/kg/日及びアトルバスタチン1mg/kg/日）を単独又は併用にてコレステロール非含有飼料とともに14日間混餌投与した (n=5)。また、投与開始15日目に同用量のスタチンを投与し、血漿中スタチン濃度を測定した。本薬とスタチンの併用投与により、各薬物単独投与時と比較して血漿総コレステロールが低下した。また、薬効用量の本薬はスタチン（ロバスタチン及びその代謝物、プラバスタチン並びにフルバスタチンを測定）の血漿中濃度一時間曲線下面積（以下、AUC）に有意な影響を及ぼさなかった。

##### ② HMG-CoA還元酵素に及ぼす影響

非高脂飼料又は5.5%ラード、0.2%コール酸及び1%コレステロール含有飼料で飼育中の雄性ビーグル犬にSCH48461 300mg/kgを1日1回7日間経口投与したところ、SCH48461は、正常脂質イヌの血漿及び肝臓コレステロールにほとんど影響を及ぼさなかったが、高脂飼料負荷イヌではいずれも低下させた。高脂飼料負荷により肝 HMG-CoA 還元酵素活性が低下したが、SCH48461は高脂飼料負荷の有無によらず肝 HMG-CoA 還元酵素活性を誘導した。本薬とスタチンとの併用による血漿コレステロール低下作用の増強の理由として、本薬により誘導された肝 HMG-CoA 還元酵素活性のスタチンによる阻害が考えられた。

#### （2）副次的薬理試験（資料 4.2.1.1.1）

129種類の受容体、トランスポーター及び酵素に対する本薬の親和性又は阻害作用を検討したが、本薬及びSCH60663は、各種受容体、トランスポーター及び酵素に対して大きな影響を及ぼさなかった。

### (3) 安全性薬理試験

#### 1) 中枢神経系（一般症状）に及ぼす影響（資料 4.2.1.1.1、4.2.1.3.2）

Irwinの多次元観察法：雄性SDラット（n=6）に本薬（3～30mg/kg）を経口投与した。10又は30mg/kgで投与後1時間に受動性亢進、よろめき歩行、うずくまり、四肢位置異常及び糞排泄量増加がみられ、30mg/kgで受動性亢進及び糞排泄量増加が投与後4時間まで持続した。投与後24時間まで死亡は認められなかった。

機能観察総合評価（FOB）法：雄性SDラット（n=6）に本薬（30～1,000mg/kg）を経口投与した。いずれも投与後1時間における一般症状及びFOB試験終了後の自発運動量に影響を及ぼさなかった。

#### 2) 心血管系に及ぼす影響（資料 4.2.1.1.1、4.2.1.3.3、4.2.1.3.4）

無麻酔拘束雄性SDラット（n=4）に本薬25mg/kgを経口投与した時、投与1～4時間後の血圧及び心拍数に影響はみられなかった。無麻酔非拘束雄性ビーグル犬に本薬300及び1,000mg/kgを経口投与した時、投与8時間後まで心拍数及び心電図（RR、QT、PR及びQRS間隔）に影響はみられなかった。また、hERG導入L-929細胞において、本薬（0.1μM）又はSCH60663（1μM）はいずれもhERG電流に影響を及ぼさなかった。

#### 3) その他の器官に及ぼす影響（資料 4.2.1.1.1、4.2.1.3.5）

本薬（30～1,000mg/kg）の経口投与は、無麻酔拘束雌雄SDラットにおいて、投与5時間後まで、呼吸数、1回換気量及び1分間換気量に影響を及ぼさなかった（n=6）。

生理食塩水（15mL/kg）を与えた絶食下の雄性SDラット（n=8）において、本薬25mg/kgの経口投与は、投与5時間後までの尿量及び尿中ナトリウム排泄量に影響を及ぼさなかった。

本薬 25mg/kg の経口投与は、絶食下の雄性 SD ラットにおいて胃潰瘍形成作用を示さず（n=8）、また、小腸炭末輸送能に影響を及ぼさなかった（n=6）。

### (4) 薬力学的薬物相互作用試験

提出されていない。

#### <審査の概要>

機構は、ヒトでは、NPC1L1 の mRNA が小腸及び肝臓の他に胃、卵巣、心臓、肺及び筋肉においても発現していることから、本薬の NPC1L1 阻害作用に起因する臨床上の問題点が想定できぬいか、現在までに得られている国内外の臨床試験及び海外市販後報告等における安全性に関する情報も踏まえて考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。mRNA の発現レベルは、蛋白質の発現レベルとは必ずしも相関していない。ヒトの各組織におけるNPC1L1蛋白質の発現については検討していないが、国内外の臨床試験で胃、卵巣、心臓、肺及び筋肉に関する有害事象の報告から、プラセボと比較して本薬でリスクが増加する傾向は認められず、有害事象の全体のプロフィールからNPC1L1阻害作用に起因して臨床上特定の問題が生じる可能性はないものと考えられた。

機構は、本薬の作用が持続する理由の一つは、本薬が腸肝循環することによるとの説明を踏まえ、本薬の作用に関する種差が各動物の小腸の機能、形態、腸内細菌叢等の違いによる可能性について考察し、また、臨床において、腸の病態等が本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。NPC1L1に対する未変化体及び抱合体の親和性の強さは、サル>イヌ>ハムスター、ラット>>マウスの順であり、*in vivo*での作用と相関性がみられたことから、NPC1L1のアミノ酸配列のわずかな違いがエゼチミブとNPC1L1の結合及び*in vivo*での作用に大きく影響することが示された。本薬の作用部位である空腸に存在するNPC1L1に対する未変化体及び本薬の結合能が*in vivo*の感受性を決定する最も重要な因子であり、本薬の代謝及び腸の機能における種差の関与の程度は低いと考えられる。なお、腸の病態を有する患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、これらの患者の病態が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響は不明である。

機構は、本薬の作用機序には一部不明な点はあるものの、コレステロールの吸収阻害作用は確認されており、安全性薬理試験等において、臨床上特に懸念される事象は確認されていないことから、提出された資料より、本薬の薬理学的有用性は推定できると判断した。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

血漿中本薬濃度及び血漿中総エゼチミブ濃度は、それぞれ未処理及び $\beta$ -グルクロニダーゼ添加による脱抱合処理の血漿から、高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析法 (LC-MS/MS) にて測定した。本薬のグルクロン酸抱合体として、SCH60663 (フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合体) と SCH488128 (ベンジル位水酸基におけるグルクロン酸抱合体) が同定されたが、*in vivo* 薬物動態試験での各種生体試料中 SCH488128 濃度は、ヒトを含むいずれの動物種においても痕跡量 (放射能測定時の自然計数の 2 倍以上 3 倍未満) 又は検出限界 (同 2 倍未満) 以下であったことから血漿中総エゼチミブ濃度と血漿中本薬濃度の差を血漿中 SCH60663 濃度とした。なお、血漿中 SCH60663 濃度及び派生する薬物動態パラメータは、本薬相当量 (ng•Eq/mL) で表示した。

#### (1) 吸収

##### 1) 非標識体による検討

###### ① 単回静脈内投与

雌雄ラットに本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 5 分後 (初回測定時点) の血漿中本薬濃度は、雄 196ng/mL 及び雌 190ng/mL (以下同様) であり、半減期 (以下、 $t_{1/2}$ ) 0.95 及び 0.86hr で減少し、最終測定可能時点までの AUC (以下、 $AUC_{0-t}$ ) は 173 及び 214ng•hr/mL であった。血漿中 SCH60663 濃度は、初回測定時点で最高血漿中濃度 (以下、 $C_{max}$ ) 92.2 及び 102ng Eq/mL を示した後、雌雄とも一旦低下し、雄では投与 4 及び 8 時間後、雌では投与 2 及び 6 時間後に再び上昇した。 $AUC_{0-t}$  は 201 及び 236ng Eq•hr/mL であり、 $AUC_{0-t}$  から算出した血漿中での本薬と SCH60663 の存在比は概ね 1 : 1 であった。

雌雄イヌに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与した時、投与 5 分後 (初回測定時点) の血漿中本薬濃度は、雄 7,193ng/mL 及び雌 8,253ng/mL (以下同順) で、2 相性に減少した (消失相の  $t_{1/2}$ : 4.70 及び 3.93hr)。 $AUC_{0-t}$  はそれぞれ 3,223 及び 4,152ng•hr/mL であった。SCH60663

の  $C_{max}$  はそれぞれ 3,552ng Eq/mL (最高血漿中濃度到達時間 (以下、 $t_{max}$ ) : 0.303hr、以下同様) 及び 4,058ng Eq/mL (0.332hr)、また、 $AUC_{0-t}$  は 3,005 及び 3,601ng Eq·hr/mL であり、本薬とほぼ並行に減少した。

## ② 単回経口投与

雌雄ラットに本薬 10 及び 30mg/kg を単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 3~8 時間後に  $C_{max}$  に達し、雌ラットの  $C_{max}$  は雄ラットの約 2 倍であった。大部分の測定時点で定量下限 (1ng/mL) 未満であったため、AUC は算出できなかった。本薬 10 及び 30mg/kg 投与時の SCH60663 は投与 1~6 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $AUC_{0-t}$  は雄でそれぞれ 2,037 及び 2,467ng Eq·hr/mL、雌でそれぞれ 1,243 及び 1,819ng Eq·hr/mL であり、 $C_{max}$  及び AUC の用量間増加率は投与量の用量比 (3 倍) を下回った。経口投与時では AUC の 99.7~99.9% が SCH60663 であった。

雌雄イヌに本薬 5mg/kg を単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 2~5 時間後に  $C_{max}$  に達し、雌の  $AUC_{0-t}$  は雄の約 3 倍高値を示した。SCH60663 は雌雄いずれも投与後 0.5 時間で  $C_{max}$  に達し、 $AUC_{0-t}$  は雄で 178ng Eq·hr/mL、雌で 363ng Eq·hr/mL であり、本薬と SCH60663 の血漿中存在比は 1:7~1:9 であった。本薬の絶対バイオアベイラビリティ (以下、BA) は雄及び雌でそれぞれ 0.578 及び 1.10% であった。

## ③ 反復経口投与

雌雄マウスに本薬 0、100、500 及び 2,000mg/kg を 3 カ月間混餌経口投与した時、投与 4 週目の血漿中本薬濃度の AUC は 100~500mg/kg で用量依存的に増加したが、500~2,000mg/kg ではほぼ同様の値を示した。また、雌より雄で高い値を示した。血漿中総エゼチミブ濃度は、用量依存的に増加し、雄より雌で高い値を示した。

雌雄ラットに本薬 0、20、100、500 及び 1,500mg/kg を 3 カ月間混餌経口投与した時、投与 14 週目の血漿中本薬濃度の AUC は雄では 20~1,500mg/kg で用量依存的に増加したが、雌では 500mg/kg 以上で増加はみられなかった。総エゼチミブ濃度は、本薬 20mg/kg では雄が、100~1,500mg/kg では雌の方が高値を示した。

雌雄イヌに本薬 0、3、30、100 及び 300mg/kg をゼラチンカプセルに充てんして 3 カ月間強制経口投与した時、血漿中本薬濃度及び総エゼチミブ濃度の AUC は用量依存的に増加し、雌雄差はみられず、投与 1 日目に比べて投与 13 週目に高い値を示した。

## 2) 標識体による検討

雌雄ラットに  $^{14}C$ -本薬 1mg/kg を単回静脈内投与した時、静脈内投与 5 分後 (初回測定時) にそれぞれ 416 (雄) 及び 388ng Eq/mL (雌) を示した後、2 相性に減少し、 $AUC_{0-t}$  は 507 及び 381ng Eq·hr/mL であった。また、 $^{14}C$ -本薬 10mg/kg を経口投与した時、投与 3~4 時間後に  $C_{max}$  を示し、 $AUC_{0-t}$  は 879 及び 671ng Eq·hr/mL であった。BA は雄で 17.3%、雌で 17.6% であった。

雌雄イヌに  $^{14}C$ -本薬 5mg/kg 単回静脈内又は経口投与時、血漿中放射能濃度の AUC に対する全血中放射能濃度の AUC の比は 0.47 (雄) 及び 0.48 (雌) で、血球移行性は低いと考えられた。経口投与時の雄及び雌の  $C_{max}$  はそれぞれ 45.7 及び 55.2ng Eq/mL (8.00 及び 2.01 時間後) で、 $AUC_{0-t}$  は 267 及び 361ng Eq·hr/mL であった。BA は雄で 6.6%、雌で 11.0% であった。

$^3H$ -本薬 0.01mg/kg を胆汁とともに、ラット十二指腸内に投与した時、門脈血漿中の放射能は投与 1 分後に最高値を示した後低下した。胆汁中には投与 1 分後まで放射能は認められなかつたが、1~7 分間で投与量の 8%、7~15 分間で 23% が検出され、時間経過に伴って増加

した。以上より、本薬は小腸より速やかに吸収され、門脈を経由して肝臓へ輸送された後、放射能は、胆汁を介して速やかに排泄されると考えられた。また、門脈血漿及び胆汁中放射能の 95 及び 99%以上が SCH60663 として存在することから、ラットでは、本薬経口投与時の主要代謝部位は小腸と考えられた。

## (2) 分布

### 1) 組織中放射能分布

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -本薬 1mg/kg を単回経口投与した時、放射能は消化管及び消化管内容物中に多く分布し、投与 8 時間後における胃、小腸及び大腸の内容物中放射能は、投与放射能の約 80%であった。本薬の作用部位と考えられる小腸では、投与 4 時間後に最高放射能濃度（最高血漿中放射能濃度の約 148 倍）を示した後、72 時間後まで一様に減衰し、168 時間後以降は定量下限未満となった。肝臓及び腸間膜リンパ節では血漿中放射能濃度の約 13 及び 5.4 倍の高値を示した。それ以外の臓器では、いずれも血漿中放射能濃度と比較して低値であり、特に中枢神経系にはほとんど分布しなかった。雌ラットにおける放射能の分布パターンは雄ラットとほぼ同様であり、小腸、肝臓及び腸間膜リンパ節の最高放射能濃度は、最高血漿中放射能濃度の約 238、38 及び 9.3 倍であった。また、中枢神経系及び卵巣・子宮にはほとんど分布しなかった。

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -本薬 10mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した時、雄の放射能分布は単回経口投与時と類似し、また、著しい蓄積は認められなかった。雌では、生殖器官以外では放射能分布は雄と類似していたが、反復投与により卵巣に明らかに放射能が蓄積した。なお、反復投与毒性試験ではラット卵巣への影響は認められなかった（3. (iii) <提出された資料の概略> 「(2) 反復投与毒性試験」参照）。

### 2) 血漿蛋白結合

$^3\text{H}$ -本薬（5～200ng/mL）の血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、ウサギ及びサルで 98.1～99.6% であり、 $^3\text{H}$ -SCH60663（2～2,000ng/mL）の血漿蛋白結合率は 81.0～98.1% であった。

### 3) 胎盤・胎児移行性

妊娠 18 日目の雌ラットに  $^{14}\text{C}$ -本薬 10mg/kg を非絶食下で単回経口投与した時、乳腺、子宮、胎盤、羊水及び羊膜の放射能は投与 48 時間後まで定量下限未満であったが、卵巣では投与 4 時間後に母動物の血漿中放射能の約 1/3 の放射能が検出された。胎児血液及び胎児の主要臓器（肝臓、腎臓、肺、心臓及び脳）の放射能は定量下限未満であった。

## (3) 代謝

### 1) 代謝経路

本薬の主な代謝経路はフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合（代謝物：SCH60663、以下同様）であり、その他の代謝経路として、ベンジル位水酸基のケトン化（SCH57871）及びそのフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合（SCH57871-glucuronide）並びにベンジル位水酸基のグルクロン酸抱合（SCH488128）が、更に化学的な分解物として、本薬のアゼチジノン環が開裂し、ベンジル位水酸基と再結合したテトラヒドロピラン誘導体（SCH59566）の生成が認められている。

### 2) *in vitro* 代謝

ラット及びイヌの肝組織スライス、腎組織スライス及び肝ミクロソームを用いて、<sup>3</sup>H-本薬又は<sup>14</sup>C-本薬を添加してインキュベートした時に生成した主要代謝物はSCH60663であった。

ラット及びイヌの肝ミクロソームを用いて本薬とテストステロンをNADPH存在下に同時に10分間インキュベートした時、テストステロン6β-位水酸化活性に対する本薬の阻害作用が認められた (IC<sub>50</sub>値: 4.9μM及び53μM)。また、ラット及びイヌ肝ミクロソームを本薬と30分間プレインキュベートすると、阻害効果は3及び19倍に増強された。この現象はヒトを用いた試験においても認められており、競合阻害とともに、本薬の代謝物がCYP3Aに結合して不活性化する阻害様式が示唆された (4. (ii) <提出された資料の概略>「(1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験」参照)。

### 3) 肝薬物代謝酵素誘導

雌ラットに、本薬510mg/kgを1日1回8日間反復経口投与した時、肝薬物代謝酵素の誘導を示唆する変化は認められなかった。

## (4) 排泄

### 1) 尿及び糞中排泄

雌雄ラットに<sup>14</sup>C-本薬1mg/kgを静脈内投与した時、投与後0～168時間における投与放射能の糞中への排泄は、雄で98.1%及び雌で92.2%（以下同順）、糞中放射能の90%以上は本薬であった。また、投与放射能の尿中への排泄は0.616及び3.87%であり、尿中放射能の70～80%はSCH60663であった。<sup>14</sup>C-本薬1mg/kgの経口投与後0～168時間において、投与放射能の糞中への排泄は97.0及び85.2%であり、糞中放射能の97～98%が本薬であったが、胆汁中では約97%がSCH57871であった。尿中への投与放射能の排泄は0.052及び1.48%であり、尿中放射能は約80%がSCH60663、残りは本薬であった。ラットでは、糞中排泄に雌雄差がみられなかつたが、尿中排泄では雌が高値を示した。

雌雄イヌに<sup>14</sup>C-本薬5mg/kgを静脈内投与した時、ラットと同様に、主に胆汁中への排泄を介して糞中に排泄され、投与後0～336時間における投与放射能の糞中への排泄は、雄78.2%及び雌85.5%（以下同順）で、糞中放射能の90%以上は本薬であった。投与放射能の尿中への排泄は1.65及び1.70%で、尿中放射能の70～80%はSCH60663、残りはSCH59566及び未同定の代謝物が10%程度であった。<sup>14</sup>C-本薬5mg/kgの経口投与時、投与放射能の糞中への排泄は87.6及び85.5%、尿中へは0.618及び0.682%であり、代謝物等のプロファイルは静脈内投与時と同様であった。イヌでは、排泄における雌雄差はみられなかつた。

### 2) 胆汁中排泄

ラットの胆管にカニューレを挿入し、<sup>14</sup>C-本薬1mg/kgを単回経口投与した時、投与48時間後までの胆汁中放射能は、雄で40.1%、雌で62.7%（以下同順）、尿中放射能は0.0534及び3.03%、糞中放射能は32.0及び20.9%であった。また、投与後24時間までに採取された胆汁を別ラットの十二指腸内に投与した時、糞中放射能は34.1及び15.3%であった。投与後48時間までに投与放射能は、胆汁中に53.8及び81.2%、尿中に0.0385及び0.996%排泄され、本薬の腸肝循環が示された。

イヌに<sup>14</sup>C-本薬5mg/kgを単回静脈内投与した時、投与144時間までに胆汁中に排泄された放射能は、雄で99.0%、雌で88.6%であり、尿及び糞中放射能は雄でそれぞれ1.83%及び1.17%、雌で7.36%及び1.94%であった。経口投与時の排泄プロファイルは静脈内投与時と異なり、

投与後 96 時間までに胆汁中に排泄された放射能は、雄で 7.74%、雌で 10.3%（以下同順）、糞中 84.6 及び 46.1%、尿中 0.749 及び 1.23% であった。ラットとイヌにおける相違は、本薬の消化管からの吸収がラットに比べイヌで低いことに起因すると考えられた。

### 3) 乳汁移行性

$^{14}\text{C}$ -本薬 5mg/kg を分娩後 12 日目の雌ラットに単回経口投与した時、乳汁中への放射能排泄は認められなかった。

### (5) 薬物動態学的薬物相互作用

ラット及びイヌの肝ミクロソームを用いた NADPH 再構成系におけるロバスタチン代謝に対する本薬の影響が検討された。ラット肝ミクロソームでは、本薬の添加濃度が 100 $\mu\text{M}$  以上でロバスタチンから各種水酸化体への代謝が阻害され、イヌ肝ミクロソームでは、本薬によりロバスタチンから 6 $\beta$ -水酸化体への代謝が競合阻害された（阻害定数（Ki）：21 $\mu\text{M}$ ）。

ハムスター由来の MDR1 高発現細胞株（CR1R12）を用いた *in vitro* 試験において、本薬は P-糖蛋白質の基質となることが確認され（Vmax : 270%， Km : 21 $\mu\text{M}$ ）、また、P-糖蛋白質の基質となる他の薬物（ダウノルビシン及びローダミン）の細胞外への排出を阻害することも確認された（IC<sub>50</sub> 値 : 24 及び 184 $\mu\text{M}$ ）。

### <審査の概要>

機構は、吸収における本薬及び活性代謝物 SCH60663 の血漿中濃度推移における種差及び雌雄差について見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。ラットに本薬 10 及び 30mg/kg を単回経口投与した時の血漿中本薬濃度は、雌雄ともに大部分の測定時点で定量下限未満 (<1ng/mL) であり、また、SCH60663 の AUC<sub>0-t</sub> は、雌より雄で高値を示したが、個体間のばらつきが大きく、雌雄差の有無は明らかでなかった。イヌに本薬 5mg/kg を単回経口投与した時、本薬 AUC<sub>0-t</sub> は雄より雌で約 3 倍、SCH60663 では雄より雌で約 2 倍高値を示し、明らかな雌雄差が認められた。イヌにおける本薬の主代謝経路は、ヒトを含む他の動物種と同様、フェノール性水酸基におけるグルクロン酸抱合であるが、イヌにおけるグルクロン酸抱合能の雌雄差に関する報告はほとんどない。一方、全身暴露の性差が認められた低用量単回投与による薬物動態試験では、血漿中本薬濃度については雌イヌの 1 例で外れ値と考え得る高値が認められ、その個体を除く他の 5 例（雄 3 例、雌 2 例）についてはほぼ同様と考えられる範囲内の濃度推移が認められていることから、AUC の平均値について観測されたほどの雌雄間の違いは実際には生じていなかった可能性が示唆された。また、血漿中 SCH60663 濃度についても個体別プロットの視察的評価において AUC の平均値について観測されたほどの明らかな雌雄差が生じているようには見えない。したがって、低用量単回投与において認められた全身暴露の雌雄差は、比較的少數例の実験において 1 例の外れ値が発生したことに起因する可能性が示唆された。また、ラットとイヌでは経口投与時の本薬及び SCH60663 の血漿中薬物動態に明らかな種差が認められ、ラットではイヌよりも初回通過効果におけるグルクロン酸抱合能が高いことが示唆された。

機構は、ラット及びイヌにおいて雌雄差が認められたのはいずれも経口投与時であることから、ヒトにおける薬物動態の性差については注意深く判断すべきと考える（4. (ii) <審査の概要> 「(3) 年齢及び性別の影響」参照）。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与、反復投与、遺伝毒性、がん原性、生殖発生毒性及び抗原性試験が実施された。原薬中の不純物に関し、反復投与及び遺伝毒性試験が実施された。また、代表的なスタチン併用による単回投与、反復投与、遺伝毒性及び生殖発生毒性試験が実施された。更に、本薬の胆汁組成への影響、本薬とスタチンの併用投与でみられた代表的な所見について、メバロン酸及び血清コレステロールへの影響が検討された。

#### (1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットへの本薬5,000mg/kgの経口投与並びにイヌへの本薬3,000mg/kgの経口投与及び腹腔内投与では、死亡例や特記すべき所見はみられなかった。

マウス及びラットへの腹腔内投与では、2,000mg/kg投与群の雌雄マウス及び雌ラットで死亡がみられた。主な所見としてマウス及びラットともに自発運動の低下、体重増加抑制、腹腔内での投与薬物様物質貯留、化膿性肉芽腫及び瘻着がみられた。概略の致死量はマウスで1,000~2,000mg/kg、ラットで2,000mg/kg、イヌで3,000mg/kg超と判定された。

#### (2) 反復投与毒性試験

マウス3ヵ月混餌投与試験（本薬0、100、500及び2,000mg/kg/日）では、2,000mg/kg/日での体重増加抑制以外に特記すべき所見はみられなかった。投与4週目のAUCは、100~500mg/kg/日で用量依存的に増加したが、500~2,000mg/kg/日ではほぼ同様の値を示した。

ラット3ヵ月間混餌投与試験（本薬0、20、100、500及び1,500mg/kg/日）において、全ての本薬投与群の雄で、血清コレステロールの減少がみられ、1,500mg/kg/日投与群の雄ではトリグリセリドの減少がみられたが、ともに本薬の薬理作用であることから毒性所見としなかった。1,500mg/kg/日の雌1例が休薬5週目に死亡したが、頸静脈穿刺後の出血による血腫以外に特記すべき所見はなく死因は採血ミスとされた。無毒性量は、雌雄とも1,500mg/kgと判断された。

ラット6ヵ月間混餌投与試験（雄：本薬0、150、750及び1,500、雌：本薬0、50、250及び500mg/kg/日）において、雌500mg/kg/日群で血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（アスペラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST））の増加がみられたため、無毒性量は、3ヵ月間投与試験の雌雄で1,500mg/kg/日、6ヵ月間投与試験の雄で1,500mg/kg/日、雌で250mg/kg/日と判断された。

イヌ3ヵ月間経口投与試験（本薬0、3、30、100及び300mg/kg/日、ゼラチンカプセル）では、3mg/kg/日から軟便並びに血清コレステロール及びトリグリセリドの減少がみられたが、軟便は病理学的検査で組織学的異常が見られなかつたこと、休薬期間中に症状が回復したことから毒性と判断せず、無毒性量は雌雄とも300mg/kg/日超と判断された。

イヌ3ヵ月間経口投与試験では、0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁した本薬（0、300、600及び1,000mg/kg/日）を投与した。本薬投与群で、変色便（白色）、軟便及び血清コレステロールの減少がみられたが、その他特記すべき所見はみられなかった。無毒性量は雌雄とも1,000mg/kg/日超と判断された。

イヌ6ヵ月間経口投与試験では、0.4%メチルセルロース水溶液に懸濁した本薬（0、30、100及び300mg/kg/日）を投与した。なお、3ヵ月投与試験で未吸収の薬物による白色便がみられた

ため、最高用量を300mg/kg/日とした。30mg/kg/日以上の雌及び100mg/kg/日以上の雄で血清コレステロール値の減少が見られたが、その他特記すべき所見はなく、無毒性量は雌雄とも300mg/kg/日超と判断された。

イヌ12ヵ月間経口投与試験は、3ヵ月間投与試験と同用量で実施され、30mg/kg/日以上で血清コレステロールの減少のみがみられたが、その他特記すべき所見はなく、無毒性量は300mg/kg/日と判断された。

### (3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として、*Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA98、TA102、TA97a) 及び*Escherichia coli* (WP2uvrA) を用いた復帰突然変異試験（本薬最高用量：5,000μg/プレート）並びにヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験（本薬 0.985～125μg/mL）が代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施され、マウス小核試験は、雌雄とも本薬 200、400 及び 800mg/kg の1日1回2日間腹腔内投与により実施された。いずれの遺伝毒性試験結果も陰性と判断された。

### (4) がん原性試験

マウスがん原性試験（本薬25、100及び500mg/kg）はICRマウスを用い、マウス3ヵ月間経口投与毒性試験において、本薬500mg/kg以上で血漿中本薬濃度の増加がみられなかつたこと、及び血漿中総エゼチミブ濃度がヒト血漿中濃度の25倍以上であったことから、最高用量を500mg/kgとした。発がん性を示唆する所見は認められず、生存率や一般状態、体重、摂餌量にも変化は認められなかつた。

ラットでのがん原性試験（雄：150、750及び1,500mg/kg、雌：50、250及び500mg/kg）は、ラット3ヵ月間経口投与毒性試験及び2週間混餌又は強制経口投与TK試験の結果から、吸収に飽和がみられた雄1,500mg/kg、雌500mg/kgを最高用量とし、実施された。発がん性を示唆する所見は認められず、雄の高用量群で軽度の体重増加抑制のみが認められたが、生存率、一般状態、摂餌量等に特記すべき所見は認められなかつた。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

SDラットに本薬0、250、500及び1,000mg/kg/日（雄：交配4週前から交配期間終了まで、雌：交配2週前から交配期間及び妊娠7日まで）が強制経口投与された。500mg/kgが投与された雌親動物1例が投与7日目に死亡したが、剖検により誤投与によるものと判断された。その他特記すべき所見はなく親動物の一般毒性及び生殖能並びに初期胚発生に対する無毒性量はいずれも1,000mg/kg/日と判断された。

#### 2) ラット・ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験

妊娠SDラット及びニュージーランドホワイトウサギに本薬0、250、500及び1,000mg/kg/日がそれぞれ妊娠6日から15日まで及び妊娠7日から19日まで強制経口投与された。両試験とも特記すべき所見は認められず、ラット及びウサギとも親動物の一般毒性及び生殖能並びに胎児（次世代）に対する無毒性量はいずれも1,000mg/kg/日と判断された。

#### 3) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠SDラットに本薬0、100、300及び1,000mg/kgを妊娠6日から授乳21日まで強制経口

投与し、全例自然分娩後、母動物は授乳 21 日に屠殺した。F1 出生児は、行動機能、形態分化及び生殖能を検討し、F1 母動物全例を自然分娩させ、生後 4 日に F1 母動物及び F2 出生児を剖検した。いずれの動物にも本薬投与による所見は認められず、本試験条件下での F0 母動物の一般毒性及び生殖能、並びに F1 及び F2 に対する無毒性量は、いずれも 1,000mg/kg/日と判断された。

#### (6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていない。

#### (7) その他の毒性試験

##### 1) 抗原性試験

モルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 反応及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応が検討されたが、いずれの結果も陰性であった。

##### 2) 依存性試験

依存性試験は実施されていない。

##### 3) 不純物の毒性試験

不純物 ( [ ] % 不純物A\* ( [ ] ) 、 [ ] % 不純物B\* ( [ ] )  
[ ] ) 、 [ ] % 不純物C\* ( [ ] ) 、 [ ] % 不純物D\* ( [ ] )  
[ ] ) 、 [ ] % 不純物E\* ( [ ] ) 、 [ ] % 不純物F\* ( [ ] )

及び [ ] % 不純物G\* ( [ ] ) を添加した本薬を用いて毒性試験が実施された。ラット1及び3ヶ月間反復投与毒性試験（雄：0、150、750及び1,500mg/kg/日、雌：0、50、250及び500mg/kg/日）では特記すべき所見は認められず、イヌ1及び3ヶ月間反復投与毒性試験（雌雄：0、30、100及び300mg/kg/日）では低用量から本薬の薬理作用に関連した血清コレステロール値の減少のみがみられた。以上、不純物を添加しても新たな毒性は認められず、無毒性量はラット1及び3ヶ月間反復投与毒性試験で、雄1,500 mg/kg/日及び雌500mg/kg/日、イヌ1及び3ヶ月間反復投与試験で、雌雄ともに300mg/kg/日と判断された。また、遺伝毒性試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験が実施されたが、いずれも陰性であった。以上の結果から、不純物添加により新たな毒性は認められないと判断された。

##### 4) 併用投与試験

本薬は、スタチンとの併用投与が予想されるため、シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン（以上国内既承認）及びロバスタチン（国内未承認）を用いた、併用単回投与、併用反復投与、併用遺伝毒性及び併用生殖発生毒性試験が実施され、併用による新たな毒性の発現について検討された。なお、併用投与試験での投与量表示は、原則として「本薬+スタチン」mg/kgとした。

###### ① 併用投与毒性試験

###### ①-1 単回投与

雌雄マウス及びラットに本薬+シンバスタチン及びロバスタチンを1,000+1,000mg/kgの用量で併用投与しても死亡例はなく、特記すべき所見も認められなかった。本剤+ロバスタチンを腹腔内投与した時、雄マウス500+500mg/kg以上、雌マウス750+750mg/kg以上、雄ラット750+750mg/kg以上、及び雌ラットの500+500mg/kg以上で死亡例がみられた。本剤+

シンバスタチンを腹腔内投与した時、雄マウス100+100mg/kg以上、雌マウス250+250mg/kg以上、雌雄ラット500+500mg/kg以上で死亡例がみられた。各併用投与に共通した主な所見は、下腹部被毛の汚れ、自発運動低下、糞便減少、体温低下、脱水、瀕死及び体重増加抑制であり、ラットでは鼻汁分泌物、粗毛、努力呼吸、軟便等が認められた。

### ①-2 反復投与

雌雄ラットに本剤+シンバスタチン（雄：50+10～250+50mg/kg/日、雌：12+10～50+50mg/kg/日）、プラバスタチン（雄：15+25～750+250mg/kg/日、雌：15+25～150+250mg/kg/日）、アトルバスタチン（雄：15+10～250+100mg/kg/日、雌：15+10～50+100mg/kg/日）又はロバスタチン（雄：50+10～750+100mg/kg/日、雌：12+10～250+100mg/kg/日）が3ヵ月間反復経口投与された。各併用投与試験に共通した主な所見として、体重増加抑制、血清コレステロール及びトリグリセリドの減少、並びにグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT））、AST、アルカリホスファターゼ（以下、ALP）及び肝重量の増加がみられた。病理学的検査では、肝細胞の肥大、空胞化、単細胞壊死又は分裂像散見、胆管過形成、クッパー細胞の肥大又は色素沈着（各スタチン併用投与試験）、骨格筋の変性又は再生、細胞浸潤、間質の浮腫又は線維化（プラバスタチン（雄：250+250mg/kg/日）及びロバスタチン（雄：250+100mg/kg/日以上、雌：50+100mg/kg/日以上）併用投与）、前胃粘膜の角化亢進、棘細胞増生、細胞浸潤又は浮腫（シンバスタチン（雄：250+50mg/kg/日、雌：50+50mg/kg/日）、プラバスタチン（雄：750+250mg/kg/日）及びロバスタチン（雄：250+100mg/kg/日以上、雌：50+100mg/kg/日以上）併用投与）がみられた。本剤+プラバスタチン250+250mg/kg/日の1例及び本剤+ロバスタチン50+100mg/kg/日以上の4例が死亡又は全身状態悪化のため切迫屠殺され、骨格筋の変性又は非特異的な肝細胞の限局性壊死（ロバスタチン併用、1例）が死因と考えられた。血漿中SCH60663濃度の増加がシンバスタチン、プラバスタチン及びロバスタチン併用投与で認められた。また、血漿中スタチン又はその活性代謝物濃度の増加がシンバスタチン、プラバスタチン及びロバスタチン併用投与でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

イヌ3ヵ月間併用反復経口投与が、本剤+シンバスタチン（0.3+1～30+10 mg/kg/日）、プラバスタチン（3+1～0+10 mg/kg/日）、アトルバスタチン（0.3+1～30+10 mg/kg/日）及びロバスタチン（0.03+2～30+60 mg/kg/日）で実施された。各併用投与試験の主な所見として、血清コレステロール、トリグリセリド又は総蛋白の減少、ALT、AST又はALPの増加がみられた。病理学的検査では、肝臓の肝細胞質好酸性変化、肝細胞肥大、胆管過形成、クッパー細胞の肥大又は色素沈着がみられた。ロバスタチン併用投与では、更に胆汁うつ滞（30+60mg/kg/日）、精子の変性又は凝集（30+20mg/kg/日以上）がみられた。各併用投与試験の高用量では、血清ALTの著しい増加（対照群平均の17～74倍）が認められたが、肝臓等の組織に壊死等の所見はみられなかった。スタチン又はその活性代謝物の血漿中濃度の増加が、シンバスタチン及びロバスタチン併用でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

イヌ6及び14ヵ月間併用反復経口投与が、本剤+シンバスタチン（0.3+2、1+2、3+2mg/kg/日）で実施され、3ヵ月間併用投与試験と同様な臨床検査値の変動がみられ、病理学的検査では肝臓のみに変化がみられた。また、低用量から主として血清コレステロール、トリグリセリド及び総蛋白の減少、ALT、AST及びALPの増加、プロトロンビン時間のわずかな

延長（1秒以下）及び肝重量減少がみられ、低及び中用量から肝臓の胆管過形成、細胞浸潤、クッパー細胞、マクロファージ又は肝細胞の色素沈着（リポフスチン）、グリコーゲン蓄積又は肝細胞の小型化がみられた。グリコーゲンの蓄積を除く変化は、3カ月間の休薬により回復性が認められた。いずれの試験においても、低用量からシンバスタチン及びその活性代謝物の血漿中濃度の増加がみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

### ② 併用投与遺伝毒性試験

併用投与による遺伝毒性試験として本剤+シンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン又はロバスタチン併用による細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

### ③ 併用投与生殖発生毒性試験

併用投与時のラット胚・胎児発生に関する試験は、本剤+シンバスタチン（1,000+5～25mg/kg/日）、プラバスタチン（1,000+131～526mg/kg/日）、アトルバスタチン（1,000+27.1～108.6mg/kg/日）及びロバスタチン（1,000+10～50mg/kg）で実施された。母動物で流涎、体重増加抑制又は摂餌量減少（プラバスタチン、アトルバスタチン又はロバスタチン併用）がみられ、胎児の体重減少（シンバスタチン及びアトルバスタチン併用）、骨格変異（骨化遅延（シンバスタチン又はアトルバスタチン併用）、胸椎椎体の二分骨化又は不対称及び胸骨分節二分骨化（ロバスタチン併用））又は内臓変異（尿管拡張（プラバスタチン併用））がみられたが、奇形の発生は認められなかった。同様な変化はスタチン単独投与群でもみられた。血漿中本薬濃度の増加がアトルバスタチン併用投与で、血漿中SCH60663濃度の増加がシンバスタチン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びロバスタチン併用投与試験で、血漿中スタチン又はその活性代謝物の濃度の増加がシンバスタチン及びロバスタチン併用投与でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

併用投与時のウサギ胚・胎児発生に関する試験は、本剤+シンバスタチン（1,000+1～10mg/kg/日）、プラバスタチン（1,000+5.2～52.5 mg/kg/日）、アトルバスタチン（1,000+5.5～54.5mg/kg/日）及びロバスタチン（1,000+2.5～25mg/kg/日）で実施された。母動物では、糞便減少、軟便、下腹部の汚れ、体重増加抑制又は摂餌量減少（各スタチン併用）、流産（ロバスタチン併用）及び吸收胚数の増加（ロバスタチン併用）が認められた。また、主として尾部の外表及び骨格異常（短尾、曲尾、尾椎癒合、尾椎数減少又は胸骨分節癒合（シンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチン併用））の増加がみられたが、発生頻度は低く（0.6～4%）、明らかな用量依存性もなかった。この他、骨格変異（胸骨分節不対称（アトルバスタチン併用投与））の増加がみられた。

血漿中スタチン又はその活性代謝物の増加が、アトルバスタチン併用投与でみられ、薬物動態学的相互作用によるものと考えられた。

母動物（一般毒性／生殖能）及び胎児に対する無毒性量は、本剤とシンバスタチン併用投与で 1,000+1 未満／1,000+10mg/kg/日及び 1,000+1mg/kg/日、プラバスタチン併用投与で 1,000+5.2 未満／1,000+52.5mg/kg/日及び 1,000+5.2mg/kg/日、アトルバスタチン併用投与で 1,000+5.5 未満／1,000+54.5mg/kg/日及び 1,000+5.5mg/kg/日未満、ロバスタチン併用投与で 1,000+2.5／1,000+10mg/kg/日及び 1,000+2.5mg/kg/日と判断された。

## <審査の概要>

機構は、本薬単独あるいはスタチンと併用投与により発現した所見について、ヒトの安全性に対する懸念に関する説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

### (1) 暴露量での評価

本薬単独投与試験の無毒性量と臨床用量の比は1,250～7,500倍、全身暴露比（AUC動物／AUCヒト）は長期反復投与毒性試験のラットで23～30倍、イヌで15倍、がん原性試験のマウスで273～375倍、ラットで21～29倍、生殖毒性試験の妊娠ラットで12倍、妊娠ウサギで273倍であり、用量比及び全身暴露比から本薬の臨床における安全性は担保されたと考えられた。

本薬と各種スタチンを併用投与すると、薬物動態学的相互作用によると考えられる血漿中薬物濃度の増加がみられた（特に高用量併用投与群）。本相互作用の有無及びその程度は動物種、併用したスタチンの種類及び投与量により異なり、本併用試験条件下での血漿中SCH60663濃度はラットでのみ、スタチン及び薬理作用を有する水酸化型代謝物の濃度はラット、イヌ及びウサギで増加を示した。しかし、外国人健康成人男性では、臨床用量の本薬（10mg/日）をスタチンと併用投与した場合においても、薬物動態学的相互作用は認められていない。

### (2) 肝臓への影響

スタチン単独のラット反復投与毒性試験でも肝臓での変化は報告されている。スタチンによる肝臓コレステロール低下に対する反応は、げっ歯類と非げっ歯類とでは機序が異なる。非げっ歯類では肝細胞のLDLレセプター数を増加させ血中コレステロールを取り込む反応が主となるのに対して、げっ歯類ではHMG-CoA還元酵素を代償的に誘導して肝臓コレステロールを維持しようとする。そのため、げっ歯類では血清コレステロール濃度は変化せず、HMG-CoA還元酵素の誘導に関連した滑面小胞体の増加、肝細胞肥大、肝細胞の染色性の変化（好酸性化又は好塩基性化）又は多核肝細胞の増加を特徴とする肝細胞の異型が発現し肝重量が増加し、重篤となる胆管の過形成や単細胞壊死を伴うこともある。スタチンによるこれらの変化は、主としてHMG-CoA還元酵素が多く分布する門脈周囲性にみられ、また、HMG-CoA還元酵素の生成物であるメバロン酸の同時投与により阻害されることから、スタチンの薬理作用に対する適応的反応であり、ヒトでのリスクを示すものではないと考えられている。ラットの併用投与群で観察された肝臓の変化は上記の通りスタチンの報告と同様であり適応的反応であると考えられる。併用投与でスタチン単独投与に比べて強い変化がみられた理由は、スタチン及びその水酸化型代謝物の血漿中濃度の増加（約2～15倍）したため、及び併用投与による血清コレステロール濃度減少（各併用試験で最大約40～50%減少）のため、血清コレステロール濃度が変化しないスタチンの単独投与群（比較対照群）に比べ強いHMG-CoA還元酵素の誘導が起こり、結果的に肝臓の変化がより強く発現したためと推察される。

一方、イヌ3ヵ月間試験の併用投与群で認められた胆管、肝細胞及びクッパー細胞の変化並びに胆汁うつ滞等の所見は、スタチンの単独投与群あるいはスタチンの反復投与試験の報告と同様であるが、本薬のイヌ反復投与毒性試験では肝臓への影響が認められなかつたため、併用投与群における各所見はスタチンによるものと考えられる。併用投与群で単独投与群に比べて強い変化がみられた理由は、スタチン及びその水酸化型代謝物の血漿中濃度が増加（約2～4倍）したため、及び併用投与群で各薬物の単独投与群に比べて血清コレステロール濃度の減少率が大きく（個体別で最大90%以上減少）、肝臓への影響が増強されたためと考えられる。なお、

胆管の過形成を示した全ての例で血清コレステロール値が約40mg/dL以下で、かつ、投与前値に比べて約70%以上の減少がみられており、血清コレステロール減少との関連性が示唆された。シンバスタチン併用によるイヌ6及び14ヵ月間投与試験では、中及び低用量から肝臓に胆管過形成、細胞浸潤、クッパー細胞、マクロファージ又は肝細胞の色素沈着（リポフスチン）、グリコーゲン蓄積又は小型肝細胞がみられたが、グリコーゲン蓄積を除く変化は休薬により回復性が認められた。同様な所見はアトルバスタチンの長期投与試験でも報告されており、脂質代謝の変化に関連した適応的反応と推察された。併用投与で、スタチン単独投与に比べてより低用量から変化がみられたが、これら肝臓の変化はスタチンの報告から十分に予想し得るものと考えられた。

### (3) 肝酵素への影響

イヌ3ヵ月間併用投与試験でALTの著しい増加（対照群に対し最高17～74倍）及びASTの増加（同2～5倍）がみられた。病理組織学的検査では肝臓、腸及び様々な部位の骨格筋にALTの増加に関連する壊死等の所見は認められなかった。血清ALT測定系への干渉はなく、血清ALT蛋白量の増加がみられたが、肝臓、筋肉及び小腸組織にALT活性及びALT蛋白量の増加は認められず、その由来は不明であった。本薬のイヌ反復投与試験ではALTの増加はみられず、HMG-CoA還元酵素の産物であるメバロン酸の同時投与により著しく減弱したことから、スタチンの薬理作用に起因すると考えられ、また、休薬により回復する。これらの結果は、イヌにシンバスタチン又はロバスタチンを反復投与すると、肝障害を伴わない、メバロン酸投与により阻害される血清ALTの増加がみられるとの報告と一致している

### (4) 骨格筋への影響

ラット併用投与試験で、筋線維の変性及び再生の他、細胞浸潤、間質の浮腫又は線維化が、ロバスタチン及びプラバスタチン併用投与試験の死亡例でみられ、死因に関連していると考えられた。また、シンバスタチン併用投与試験の2週間予備試験で筋線維の変性又は再生がクリアチンキナーゼ（以下、CK）の増加を伴ってみられたが、3ヵ月間投与試験では同用量を投与しても骨格筋への影響は認められなかった。骨格筋への影響はスタチンに共通の変化と考えられ、ラット及びイヌでスタチンの高用量を反復投与すると誘発されることが報告されており、臨床的にも横紋筋融解症が知られている。本薬単独でのラット及びイヌの反復投与試験では骨格筋への影響は認められなかったことから、ラット併用投与試験でみられた骨格筋への影響はスタチンによるものと考えられる。骨格筋への影響は、薬物動態学的相互作用によりスタチン及びその水酸化型代謝物の血漿中濃度の増加（約2～18倍）がみられる高用量のみでみられた。国内既承認のシンバスタチン、プラバスタチン及びアトルバスタチン併用投与試験における骨格筋に対するスタチンの無毒性量と臨床用量の比はそれぞれ100、125及び500倍、スタチン又は水酸化型代謝物の全身暴露比でそれぞれ14、5.8及び77倍であった。更に、イヌ併用投与試験では骨格筋への影響は認められなかった。したがって、併用投与しても薬物動態学的相互作用がみられないヒトでは、スタチン投与による骨格筋へのリスクを本薬が増加させる可能性は低いと考えられる。

### (5) 消化管への影響

ラット併用投与試験で、前胃の角化亢進、棘細胞増生、細胞浸潤又は粘膜下組織浮腫がみられ、ロバスタチン併用投与試験では潰瘍も認められた。角化亢進、棘細胞増生及び粘膜下組織浮腫は、スタチンの単独投与群でも認められた。前胃への影響は、各種スタチンのラット反復投与試験で報告されており、局所的なHMG-CoA還元酵素の阻害により誘発されると考えられている。ヒトやイヌには前胃が存在せず、イヌ併用投与試験では食道及び胃への影響はみられなかつたことから、併用投与によりヒトで消化管への影響が発現する可能性は低いと考えられる。

#### (6) 精巣への影響

イヌ精子への影響がロバスタチン併用投与試験の30+20mg/kg 以上でみられたが、他の長期併用投与試験ではイヌ精巣への影響は認められていない。イヌにスタチンを反復投与すると再現性の低い精巣変性がみられることが報告されており、本薬単独では精巣への影響は認められなかつたため、本所見はロバスタチンによるものと考えられる。また、ロバスタチン併用投与群でのみ精巣への影響がみられた理由は、薬物動態学的相互作用により併用投与群の血漿中ロバスタチン及びヒドロキシロバスタチン濃度が約2～4倍に増加したためと推察されるが、国内既承認のシンバスタチン、プラバスタチン及びアトルバスタチンとの3ヵ月間併用投与では精巣への影響は認められず、各併用投与試験の精巣に対するスタチンの無毒性量と臨床用量の比は50～100倍以上、スタチン及びその水酸化型代謝物の全身暴露比は16～165倍以上であった。更に、ラット併用投与試験では精巣への影響は全く認められず、精巣に対するスタチンの無毒性量と臨床用量の比は500～1,250倍以上、スタチン及びその活性代謝物の全身暴露比で68～1,179倍以上であった。ヒトでは本薬とスタチンを併用投与しても薬物動態学的相互作用による血漿中薬物濃度の増加はみられず、また、ヒトにロバスタチンを投与しても精巣機能への影響はみられなかつたと報告されていることから、臨床で併用投与してもヒトで精巣機能へのリスクを増加させる可能性はないと考えられる。

#### (7) 発がん性への影響

遺伝毒性試験は、単独及び併用投与において陰性で、遺伝毒性はないと判断されている。スタチンは、げっ歯類に非変異原性発がん物質として作用することが報告されており、反復投与試験の標的器官である肝臓及び前胃等に腫瘍の発生がみられるが、疫学的調査ではヒトでの発がんリスクの増加は認められなかつたと報告されており、併用投与によるがん原性試験は実施していないが、スタチン単独投与と同様な結果が得られる可能性が示唆されると考えられる。

#### (8) 生殖発生への影響

ラット胚・胎児発生に関する試験で、主に母動物への影響がみられる用量で胎児の体重減少、骨化遅延、骨格変異及び内臓変異がみられたが、催奇形性は認められなかつた。ウサギでは、母動物への影響がみられる用量で胎児の骨格異常（主に尾椎癒合及び尾椎数減少、胸骨分節癒合）がみられたが、用量依存性もなく低頻度であった。本薬単独で催奇形性は認められなかつたが、スタチンの添付文書では、ラット及びヒトの胎児で奇形がみられたため妊娠する可能性のある婦人に対し禁忌とされており、これらの患者に本薬をスタチンと併用投与することは不適切と考えられる。

機構は上記回答を了承した。本薬単独あるいは国内で承認されているスタチンと併用することにより、既知の所見以外新たな毒性が発現する可能性は低いと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

###### (1) 製剤間での生物学的同等性

本邦の臨床試験に用いられた製剤は、製剤処方が同一の楕円錠とカプセル型錠の2種類であり、第I相試験では0.25、1及び10mgの楕円錠、第II相試験では5及び10mgのカプセル型錠、第III相試験では10mgのカプセル型錠が用いられた。

###### 1) 楕円錠と本剤（カプセル型錠）のBE試験

製造法A\*により製造された楕円錠と、同一の製剤処方で 製造法B\*により製造されたカプセル型錠について溶出試験を実施した結果、f2関数の値はそれぞれ ■■% 及び ■■% であり、両製剤は生物学的に同等とみなすことができると判断された。

###### 2) 本剤 5mg錠と 10mg錠での BE 試験

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（医薬審第64号、平成12年2月14日）に基づいて検討した結果、本剤5mg錠と10mg錠の処方変更水準はB水準（賦形剤である乳糖の含有率が ■% 異なっているのみ）であり、また、本剤は難溶性薬物であることが予想されたことから、種々の試験液を用いて溶出試験が実施された。その結果、溶出プロファイルの同等性の判定基準を満たしたことから、5mg錠2個と10mg錠は生物学的に同等とみなすことができると判断された。

##### (ii) 臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

###### (1) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

###### 1) 血漿蛋白との結合

ヒトにおける本薬の *in vitro* 血漿蛋白結合率は、5~200ng/mL で 99.5~99.8% であり、主要代謝物である SCH60663 では 2~2,000ng/mL で 87.8~92.0% であった。ヒトにおける本薬の主要結合蛋白種は血清アルブミン (HSA) であることが示唆された。

###### 2) 組織スライスによる検討

ヒト（外国人）の肝及び腎組織スライスを用い、組織外液中に <sup>3</sup>H-本薬を添加してインキュベートし、組織外液中の放射能組成を分析した結果、主要代謝経路は SCH60663 を生成する経路であった。

###### 3) 肝ミクロソームによる検討

ヒト肝ミクロソームと <sup>14</sup>C-本薬をインキュベートした時の主要代謝物は SCH60663 であったが、空腸ミクロソームを用いた場合、SCH60663 の他にベンジル位水酸基におけるグルクロン酸抱合体 (SCH488128) の生成が認められた。In vivo では、尿中 SCH488128 排泄量が投与量の 0.91% であったことから、ベンジル位水酸基におけるグルクロン酸抱合は、フェノール性グルクロン酸抱合に対する副次的代謝経路と考えられた。

###### 4) UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（以下、UGT）分子種の同定

ヒト由来UGTのcDNA発現系を用い、UDP-グルクロン酸再構成系で<sup>14</sup>C-本薬とインキュベートした時、UGT1A1及び1A3がSCH60663の生成率が最も高く、次いでUGT2B15であった。UGT1A1及び1A3のミカエリス定数（以下、Km）は64.3及び41.7μM、最大反応速度（以下、Vmax）は0.71及び0.48nmol/mg protein/min、固有クリアランス（以下、Vmax/Km）はいずれも0.011mL/mg protein/minであった。SCH488128はUGT2B7により生成が認められた（Km：20.9μM、Vmax：0.05nmol/mg protein/min、Vmax/Km：0.002mL/mg protein/min）。

### 5) *In vitro* 薬物相互作用

#### ① 肝薬物代謝酵素系への影響

ヒト肝ミクロソーム存在下のテストステロン6β-水酸化活性が本薬により阻害された（IC<sub>50</sub>値：7μM）こと、及びテストステロンを添加する前に本薬を反応させた場合、テストステロン6β-水酸化活性に対する本薬の阻害作用は約28倍に増加した（IC<sub>50</sub>値：0.25μM）ことから、CYP3A4に対する競合阻害とともに、本薬の代謝によって生成する代謝中間体がCYP3A4に結合して不活性化する阻害様式が示唆された。ただし、上述の*in vitro*試験はUDP-グルクロン酸が添加されていない非生理的条件下で実施されており、*in vivo*では優先的にグルクロン酸抱合されることから、酸化型の代謝中間体はほとんど生成しないと考えられる。

#### ② P-糖蛋白質による輸送系への影響

ヒト由來のMDR1導入細胞株（NIH-3T3）を用いた*in vitro* 試験において、P-糖蛋白質の基質となる他の薬物（ダウノルビシン及びローダミン）の細胞外への排出を阻害した（IC<sub>50</sub> 値：25.3及び42.3μM）。

### (2) 健康成人における薬物動態

国内本薬の薬物動態試験 5 試験及び臨床薬理試験 1 試験が評価資料として、海外の薬物動態試験が参考資料として提出された。

#### 1) 単回投与試験（国内 JPC-98-335-12 試験）

日本人健康成人男性 27 例（高脂血症患者 1 例を含む）に本薬（楕円錠）10、20 及び 40mg（各群 6 例）並びにプラセボ（9 例）を朝食開始 30 分後に単回経口投与した時、血漿中本薬濃度は投与 1.08～2.5 時間後に C<sub>max</sub>（6.79±2.12（平均値±標準偏差、以下同様）、11.5±6.69 及び 22.9±5.26ng/mL）を示し、AUC<sub>0-t</sub> は 64.9±20.4、130±46.0 及び 279±54.5ng•hr/mL であった。多くの被験者で腸肝循環に由来すると考えられる二峯性の経時変化パターンが認められた。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、10～40mg の範囲において用量相関性が認められた。血漿中総エゼチミブ（非抱合体+抱合体）濃度は投与 1.2～1.8 時間後に C<sub>max</sub>（66.0±22.5、127±28.7 及び 414±339ng Eq/mL）を示し、AUC<sub>0-t</sub> は 335±179、787±390、2,711±2,004ng Eq•hr/mL であった。少数例では腸肝循環に由来すると考えられる二峯性の経時変化パターンが認められた。総エゼチミブの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> についても 10～40mg の範囲で用量相関性が認められた。総エゼチミブに占める本薬の割合は、C<sub>max</sub> では 7.43～11.3%、AUC<sub>0-t</sub> では 14.2～22.5% であった。投与 72 時間後までの累積尿中総エゼチミブ排泄率は 8.68～11.2% であったが、累積尿中本薬排泄率は 0.02～0.04% であった。

#### 2) 反復投与試験（国内 JPC-98-335-13 試験）

日本人健康成人男性 12 例（高脂血症患者 1 例を含む）に、本薬 20mg（楕円錠 10mg 錠 2

個、9例) 及びプラセボ(3例)を1日1回14日間朝食直前(食事開始5分前以内)に反復経口投与した時、血漿中本薬濃度は初回投与1時間後にC<sub>max</sub>を示し、投与4時間後に再び上昇した後、低下した。また、最終投与0.5時間後にC<sub>max</sub>を示し、その後は経時的に平均値が低下した。血漿中本薬及び総エゼチミブ濃度は、投与3日目までに定常状態に達した。

本薬の初回及び最終投与時のC<sub>max</sub>は8.62±4.08及び14.9±7.8ng/mL、AUC<sub>0-24hr</sub>は78.9±33.0及び114±30ng·hr/mLであり、蓄積係数はC<sub>max</sub>で1.87±0.67、AUC<sub>0-24hr</sub>で1.54±0.27であった。また、総エゼチミブの初回及び最終投与時のC<sub>max</sub>は116±32及び130±31ng Eq/mL、AUC<sub>0-24hr</sub>は581±186及び725±204ng Eq·hr/mLであり、累積係数はC<sub>max</sub>では1.18±0.34、AUC<sub>0-24hr</sub>では1.43±0.45であった。

初回及び最終投与時における本薬濃度の総エゼチミブ濃度に占める割合は、C<sub>max</sub>で7.52±2.97及び11.8±5.7%、AUC<sub>0-t</sub>で12.4±6.1及び19.4±8.8%であり、反復投与によって本薬が占める割合は増加した。

### (3) 特殊集団における臨床薬物動態

#### 1) 高齢者における薬物動態(国内 JPC-02-335-17 試験)

日本人高齢者(65歳以上)12例と非高齢者(20~40歳)12例に本薬(カプセル型錠)10mgが1日1回10日間朝食後30分以内(10日目のみ空腹時)に反復経口投与されたが、非高齢者1例が自己都合により治験を中止したため、薬物動態の解析対象は23例とされた。本薬のC<sub>max</sub>は高齢者4.60ng/mL、非高齢者5.77ng/mL(高齢者/非高齢者の比の点推定値75.2%(90%信頼区間54.6~104%)、以下同様)、AUC<sub>0-24hr</sub>は70.3及び71.0ng·hr/mL(90.3%(66.3~123%))であった。SCH60663のC<sub>max</sub>は104及び44.4ng Eq/mL(228%(165~317%))、AUC<sub>0-24hr</sub>は828及び344ng Eq·hr/mL(237%(184~306%))であり、高齢者で高かった。総エゼチミブにおいても、C<sub>max</sub>は108及び48.8ng Eq/mL(212%(157~285%))、AUC<sub>0-24hr</sub>は898及び415ng Eq·hr/mL(210%(167~263%))であり、高齢者で高かった。

#### 2) 薬物動態における性差(海外 C98-107 試験)

外国人健康成人男女各12例に本薬20mgを1日1回10日間空腹時反復経口投与(初回及び最終日は投与4時間後まで絶食)した時、初回投与時における本薬及びSCH60663のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>にはいずれも明らかな性差は認められなかった。一方、最終投与時では、女性の血漿中本薬濃度及び血漿中SCH60663濃度が男性に比べて20及び15%程度高かった。

#### 3) 健康未成年者における薬物動態(海外 P00774 試験)

外国人健康未成年者(10~18歳)18例に本薬10mg1日1回7日間空腹時反復経口投与した時、7日目の本薬、SCH60663及び総エゼチミブのC<sub>max</sub>は9.71ng/mL、54.8及び61.8ng Eq/mL、AUC<sub>0-24hr</sub>は155ng·hr/mL、581及び736ng Eq·hr/mL、平均有効t<sub>1/2</sub>は29.3、19.8及び21.5hrであった。また、平均累積係数は2.32、1.72及び1.82であった。未成年の血漿中本薬濃度の平均値及び個別値は成人の1.3~2.7倍高く、AUCに基づく本薬の平均暴露量は総エゼチミブの約20%であり、成人被験者(約10%)よりも高かった。

#### 4) 肝機能障害患者における薬物動態(海外 P00251 試験、海外 P01912 試験)

##### ① 重症度の異なる慢性肝障害患者における単回投与時の薬物動態(海外 P00251 試験)

外国人健康成人(男性8例)、軽度の肝障害患者(Child-Pughスコア5~6:男性3例/女性1例、以下同様)、中等度の肝障害患者(スコア7~9:3例/1例)、高度の肝障害患者

(スコア 10～15：4 例/0 例) に本薬 10mg を空腹時単回経口投与した時、本薬の  $C_{max}$  は 3.86、4.10、13.07 及び 16.2ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は 54.6、75.8、316 及び 265ng·hr/mL であり、SCH60663 の  $C_{max}$  は 95.3、138、171 及び 178ng Eq/mL、 $AUC_{0-t}$  は 864、1,468、2,685 及び 3,418ng Eq·hr/mL であった。また、総エゼチミブの  $C_{max}$  は 98.2、141、181 及び 189ng Eq/mL、 $AUC_{0-t}$  は 916、1,543、3,001 及び 3,682ng Eq·hr/mL であった。肝障害の重症度に応じた血漿中本薬、総エゼチミブ及び SCH60663 の暴露量の増加は、クリアランスの低下による BA の増加に起因するものと考えられた。

## ② 中等度の慢性肝障害患者における反復投与時の薬物動態（海外 P01912 試験）

外国人の中等度慢性肝障害患者（1 年以上 Child-Pugh スコア 7～9：11 例）及び肝機能正常者（11 例）に本薬 10mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与した時、投与 14 日後の本薬、SCH60663 及び総エゼチミブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  は、健康成人（ $C_{max}$ ：7.20ng/mL、95.4 及び 100ng Eq/mL、 $AUC_{0-24hr}$ ：93.2ng·hr/mL、760 及び 853ng Eq·hr/mL）よりも慢性肝障害患者（ $C_{max}$ ：22.3ng/mL、257 及び 276ng Eq/mL、 $AUC_{0-24hr}$ ：341ng·hr/mL、2,749 及び 3,089ng Eq·hr/mL）の方が高かった。反復投与による総エゼチミブ及び SCH60663 の蓄積は、健康成人（累積係数（以下、R）：1.60 及び 1.67）と慢性肝障害患者（R：1.37 及び 1.42）で同様であり、本薬の R は健康成人で 2.31、慢性肝障害患者で 1.94 であった。また、AUC 比に基づく本薬の暴露量は、健康成人及び慢性肝障害患者ともに総エゼチミブの 2～22% で、2 群間の明らかな差は認められなかった。

## 5) 腎機能障害患者における薬物動態（海外 P00749 試験）

外国人慢性腎障害患者（クレアチニンクリアランス（以下、 $CL_{cr}$ ）=10～29mL/min/1.73m<sup>2</sup>）9 例及び健康成人（ $CL_{cr} > 80$ mL/min/1.73m<sup>2</sup>）9 例に本薬 10mg を空腹時に単回経口投与した時、 $AUC_{0-t}$  に基づく総エゼチミブ及び SCH60663 の暴露量は、腎障害患者で 47% 高かった。本薬の平均終末相の  $t_{1/2}$  は健康成人で約 22 時間、高度の腎障害患者では約 30 時間で、腎機能低下患者で延長が認められた。また、 $CL_{cr}$  と総エゼチミブ及び SCH60663 の AUC との間には逆相関が認められ、本薬についても  $CL_{cr}$  と全身クリアランスとの間に弱い相関が認められた。なお、慢性腎障害患者で観察された総エゼチミブの AUC の増加は、臨床的に問題はなく、慢性腎障害患者での本薬の用量調節は必要ないと考えられた。

## （4）食事の影響

### 1) 日本人における食事の影響（国内 JPC-02-335-16 試験）

日本人健康成人男性 23 例を対象に本薬（カプセル型錠）10mg を空腹時及び食後 30 分に単回経口投与（休薬期間：7 日間以上）する 2×2 クロスオーバー試験が実施され、第 1 期で治験が中止された 3 例を除く 20 例が薬物動態の解析対象とされた。空腹時及び食後投与における本薬の  $t_{max}$  は 5.28 及び 2.10hr であり、 $C_{max}$  は 3.73 及び 6.03ng/mL、 $AUC_{0-t}$  は 48.9 及び 55.6 ng·hr/mL であった。SCH60663 では、 $t_{max}$  は 1.80 及び 1.48hr、 $C_{max}$  は 44.4 及び 72.3ng Eq/mL、 $AUC_{0-t}$  は 303 及び 333ng Eq·hr/mL であった。血漿中本薬及び SCH60663 濃度の  $C_{max}$  では食事の影響が認められたが、AUC に食事の影響が認められなかつた。

### 2) 外国人における高脂肪食の影響（海外 P00751 試験）

外国人健康成人 18 例に本薬（カプセル型錠）10mg を空腹時並びに無脂肪食及び高脂肪食摂取後に投与する 3×3 クロスオーバー試験が実施された。本薬、SCH60663 及び総エゼチミ

ブの空腹時投与に対する食後投与の対数変換後の AUC<sub>0-t</sub> の比の 90% 信頼区間は 82~109% で、生物学的同等性の基準 (0.8~1.25) の範囲内であった。一方、本薬の C<sub>max</sub> は高脂肪食摂取後 (7.91ng/mL) と空腹時 (5.48ng/mL) の間に差が認められ、空腹時投与に対する食後投与の対数変換後の C<sub>max</sub> の点推定値は 138% (90% 信頼区間 : 112~170%) であった。また、空腹時と無脂肪食摂取後の C<sub>max</sub> の点推定値は本薬で 82%、SCH60663 で 102%、総エゼチミブで 103% であった。本薬濃度は空腹時投与と比べ、高脂肪食摂取後投与では上昇し、無脂肪食摂取投与では低下する傾向が認められた。

## (5) 薬物相互作用

本薬の薬物相互作用に関し、ワルファリン、ジゴキシン、経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルを含有）、シメチジン、制酸剤、グリピザイド、各種スタチン、フェノフィブラーート、gemfibrozil、コレステラミン、シクロスボリンとの相互作用について検討された。以下に、相互作用が認められた薬剤及び臨床現場において本薬と併用されるスタチンを中心に記述する。

### 1) シメチジンとの相互作用（海外 P00746 試験）

外国人健康成人 13 例を 2 群に分け、それぞれ空腹時に本薬 10mg を 7 日間反復経口投与、若しくは本薬 10mg 及びシメチジン 400mg (午前 8 時、午後 8 時の 1 日 2 回投与) を 7 日間反復投与するクロスオーバー試験が実施された。シメチジンの併用により血漿中本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC は約 30% 増加した。本薬、総エゼチミブ及び SCH60663 の対数変換した各パラメータの 90% 信頼区間は、AUC で 95~129%、C<sub>max</sub> で 104~142% であった。総エゼチミブの対数変換した AUC の 90% 信頼区間は 97~115% であり、本薬、総エゼチミブ及び SCH60663 の AUC 及び C<sub>max</sub> の平均値の比からは、投与群間に有意な差は認められなかった。

### 2) 制酸剤との相互作用（海外 P00748 試験）

外国人健康成人男女 12 例に、空腹時に本薬 10mg を 1 回経口投与する群、又は本薬 10mg の投与直前に制酸剤 Supralox 20mL (水酸化マグネシウム 1.2g 及び水酸化アルミニウム 1.8g 含有) を投与する群に分け、クロスオーバー試験を実施した。Supralox と併用すると、本薬の吸収速度は低下し、t<sub>max</sub> は単独投与時の 1.5 時間から 3 時間に遅延した。対数変換した C<sub>max</sub> の制酸剤投与時の点推定値は本薬が 110%、総エゼチミブが 70%、SCH60663 が 67% であったが、対数変換した AUC に基づく本薬単独投与に対する制酸剤併用投与の比の点推定値は本薬が 108%、総エゼチミブが 96%、SCH60663 が 94% であり、90% 信頼区間は 80~125% の範囲内にあった。

### 3) 各種スタチンとの相互作用（海外 P00447 試験；プラバスタチン、海外 I98-311 試験；シンバスタチン、海外 P00755 試験；フルバスタチン、海外 P00460 試験；アトルバスタチン、海外 P03317 試験；ロスバスタチン、国内 JPC-04-335-18 試験；ピタバスタチン、海外 P01382 試験；ロバスタチン、海外 P00250 試験；ロバスタチン、海外 P00754 試験；セリバスタチン）

プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ロバスタチン、セリバスタチンについて、いずれも軽度の高コレステロール血症を有する (LDL-C : ≥130mg/dL 血清) 外国人成人又は外国人健康成人を対象として、本薬 10mg 1 日 1 回 14 日間反復投与群、臨床的に常用されている投与量の各スタチン 1 日 1 回 14 日間反復投与群、本薬 10mg と臨床的に常用されている投与量の各スタチンのそれぞれ 1 日 1 回 14 日間

反復投与群及びプラセボ投与群の並行群間試験が実施された。

プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン及びロスバスタチンとの併用では、本薬及びSCH60663の薬物動態パラメータは大きな影響を受けなかつたが、セリバスタチンと本薬の併用投与では、血漿中本薬の対数変換したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>における本薬併用／非併用比の点推定値がそれぞれ69.5(90%信頼区間：50～96%、以下同様)及び63.4%(47～86%)に低下した。しかし、血漿中SCH60663濃度には影響がなかつた。

また、本薬は、プラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン及びセリバスタチン並びにそれらの代謝物の薬物動態パラメータに大きな影響を与えるなかつたが、フルバスタチンと本薬を併用投与した場合、血漿中フルバスタチンの対数変換したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>における本薬併用／非併用比の点推定値がそれぞれ73.0(49～109%)及び61.1%(38～97%)に低下し、セリバスタチンと本薬を併用投与した場合、血漿中セリバスタチンのC<sub>max</sub>及びAUCがそれぞれ133(101～176%)及び127%(88～175%)に上昇した。

ピタバスタチンについては、日本人の健康成人男性18例(治験完了者は15例)を対象に、本薬10mg1日1回7日間投与、本薬10mg+ピタバスタチン2mg1日1回7日間投与及びピタバスタチン2mg1日1回7日間投与の3期クロスオーバー試験が実施された。対数変換したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>における本薬併用／非併用比の点推定値はそれぞれ99.8(88.3～113%)及び97.5%(90.5～105%)であった。同様に血漿中ピタバスタチルラクトン体濃度の対数変換したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>における本薬併用／非併用比の点推定値はそれぞれ97.5(91.7～104%)及び98.0%(91.6～105%)であった。また、ピタバスタチン及びピタバスタチルラクトン体のいずれのt<sub>max</sub>についても本薬併用の影響は認められなかつた。血漿中本薬及びSCH60663濃度についてもピタバスタチン併用の影響を示唆する変動は認められなかつた。

#### 4) フェノフィブラーートとの相互作用(海外P00753試験)

軽度の高コレステロール血症(LDL-C:≥130mg/dL血清)を有する外国人健康成人8例にフェノフィブラーート200mgを1日1回14日間空腹時に反復経口投与した際の最終投与時(14日目)における血漿中フェノフィブリン酸濃度について本薬(10mg1日1回14日間)併用の影響を検討した結果、対数変換したC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>における本薬併用／非併用比の点推定値はそれぞれ107及び111%であり、90%信頼区間はそれぞれ80～143%及び78～158%であった。t<sub>max</sub>には本薬併用の影響は認められなかつた。一方、血漿中SCH60663濃度については、フェノフィブラーートとの併用によりC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24hr</sub>にそれぞれ68及び52%の上昇が認められたが、90%信頼区間を考慮すると臨床的な意味はないと判断された。血漿中本薬濃度についてはフェノフィブラーート併用の影響を示唆する明らかな変動は認められなかつた。

#### 5) コレスチラミンとの相互作用(海外P00776試験)

軽度の高コレステロール血症(LDL-コレステロール:≥130mg/dL血清)を有する外国人健康成人男女8例に、本薬10mg1日1回14日間反復投与した際の最終投与時(14日目)における血漿中濃度について、コレスチラミン(4gを12時間毎に1日2回14日間)併用の影響を検討した。コレスチラミン併用群での総エゼチミブのC<sub>max</sub>は72.8ng Eq/mLで、本薬の単独投与群76.5ng Eq/mLと差は認められなかつたが、AUCは333ng·hr/mLと、本薬の単独投与群の755ng·hr/mLに比して大きく低下した。SCH60663についても同様の傾向であった。血漿中本薬のC<sub>max</sub>はコレスチラミン併用により5.77→1.61ng/mLに、AUCは86.7→17.0ng·hr/mL

に低下した。コレステラミンに加えてシンバスタチンを併用した場合も、これらの薬物動態パラメータの低下が観察されたが、コレステラミンのみの併用と同程度の低下であった。

#### 6) シクロスボリンとの相互作用（海外 027 試験、海外 057 試験）

血漿中シクロスボリン濃度が定常状態に達している外国人腎移植後患者 8 例に本薬 10mg を単回経口投与した時の総エゼチミブ及び本薬の血漿中濃度-時間推移を、ヒストリカルデータ（シクロスボリン非投与の健康成人における本薬の単回経口投与時のデータ）と比較した（海外 027 試験）。シクロスボリンが投与されている腎移植患者の血漿中総エゼチミブは、シクロスボリン非投与の健康成人と比較して約 3.4 倍の高値を示した。

外国人健康成人男女 12 例に本薬 20mg を 1 日 1 回 8 日間経口投与し、投与 7 日目にシクロスボリン 100mg を 1 日 1 回経口投与した時と、シクロスボリン 100mg を 1 日 1 回経口投与した時のシクロスボリンの薬物動態を比較するクロスオーバー試験が実施された（海外 057 試験）。シクロスボリンの AUC は本薬の反復投与により約 15% 増加した。

#### (6) 高脂血症患者における薬物動態/薬力学

##### 1) 高脂血症志願者を対象とした第 I 相臨床試験（国内 JPC-99-335-15 試験）

20 歳以上 65 歳未満で高脂血症以外に明らかな疾患有しない日本人男性 40 例に、本薬 0.25、1 及び 10mg 並びにプラセボを 4 週間反復経口投与した時、投与開始 1、2、3 及び 4 週間後のトラフ時の血漿中本薬濃度並びに血漿中総エゼチミブ濃度は 10mg 投与時のみ全測定時期で薬物濃度が定量可能であり、2.553、2.669、2.822 及び 3.432ng/mL、並びに 20.058、20.360、17.980 及び 23.430ng Eq/mL であった。血漿中本薬濃度及び血漿中総エゼチミブ濃度のいずれも評価時期による有意差は認められなかった。LDL-C の平均値は、いずれの投与量も 2 週間後に最小となり、2~4 週後までに一定に推移した。投与終了時の LDL-C 変化率は、プラセボ、本薬 0.25、1 及び 10mg で -1.2±9.8、-9.5±8.1、-10.3±10.7 及び -20.9±8.0% であった。

#### <審査の概要>

機関における審査の概要は以下の通りである。

##### (1) 1 日 1 回投与の妥当性

本剤の投与回数について、申請者は以下のように説明した。外国人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（I96-088）では、血漿中薬物濃度の推移に腸肝循環に由来すると考えられる多峯性が認められ、血漿中本薬濃度及び総エゼチミブ濃度のいずれについても消失相の  $t_{1/2}$  を推定することは困難であった。そこで、反復投与における投与間隔を 24 時間と設定し、単回投与時に実測された  $AUC_{0-24hr}$  に対する最終測定時点までの AUC ( $AUC_{0-72hr}$ ) の比から予測した累積係数に基づいて理論上の  $t_{1/2}$  を算出すると、それぞれ 19~31 時間（本薬）及び 16~24 時間（総エゼチミブ）であったことから、本薬の用法として 1 日 1 回投与で十分と判断し、その後の臨床試験をすべて 1 日 1 回投与で実施した。血漿中薬物濃度の半減期を論拠とする以上の推定は、本薬の作用が全身暴露に基づくとの仮定に立脚したものであったが、その後得られた基礎データから、本薬の作用点は小腸壁であり、胆汁中に排泄された活性代謝物（SCH60663）の寄与が大きいことが示された。本薬は 1 日 1 回投与で、作用部位である小腸壁への直接暴露に加え活性代謝物 SCH 60663 の腸肝循環により、小腸壁への持続的な暴露が生じ、小腸からのコレステロール吸収を持続的に阻害し、血中 LDL-C 値を低下させる。したが

って、食事の度に投与する必要はなく、また、血漿中薬物濃度の維持を目的とした分割投与に治療上のメリットはほとんどないと考えられた。第Ⅰ相反復投与試験（JPC-98-335-13）では、総コレステロール及びLDL-Cの低下作用は、投与開始6日後に最大に達し、投与終了3日後まで持続することが示された。このことから、本薬は作用部位である小腸壁に少なくとも3日間にわたり持続的に暴露すると考えられた。第Ⅱ相試験で5、10及び20mgにおける有害事象の発現率、種類及び程度はほぼ同様であったことから、1回5mgを1日2回投与と1日1回10mg投与の安全性もほぼ同様と推定され、分割投与することによる安全性上のメリットも特になくないと考えられた。また、第Ⅲ相試験で1日1回10mg投与における安全性及び忍容性は良好であることが確認された。高コレステロール血症治療薬は長期間服用するため、長期間の服薬コンプライアンスを維持するために1日1回の用法は利便性が高いと考えられる。

機構は、薬物動態の観点からは、本薬の用法として1日1回投与との設定は妥当と考える。

## (2) 食事の影響について

機構は、最終製剤を使用したJPC-02-335-16試験において、本薬及びSCH60663の血漿中濃度の $C_{max}$ はいずれも空腹時投与と比較して食後投与で高値を示したこと、並びにJPC-02-335-33及びJPC-02-335-34試験では朝/昼/夕いずれかの食後投与としていたにもかかわらず、本薬の用法を食後投与としなかった理由について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。最終製剤を用いて日本国内で実施した食事効果試験（JPC-02-335-16）では、腸肝循環することによって本薬の薬効の持続に寄与していると推定されるSCH60663の $AUC_{0-t}$ に対する明らかな食事の影響は認められず、食後/空腹時の比の90%信頼区間は98.1～117%であったこと、及び本薬の $AUC_{0-t}$ についても食後/空腹時の比の90%信頼区間は106～129%であったから、本剤を空腹時に投与した場合でも腸肝循環する薬物量が著しく減少することはなく、食後投与と比較して薬効が減弱する可能性は極めて低いと判断した。また、本薬及びSCH60663とともに $C_{max}$ が食事によって約1.6倍高値を示した原因については、消化管からの薬物吸収の増加ではなく、肝血流量の増加に起因する一過性の上昇である可能性が高いと判断した。したがって、少なくとも薬物動態学的な評価に基づく限り、本薬の用法を「食後投与」とする必要はないとの判断は誤りではなかったと考える。しかしながら、第Ⅱ相試験、コレステチミドとの比較試験（JPC-02-335-33）及び長期投与試験（JPC-02-335-34）等の第Ⅲ相試験では、いずれも本薬の投与方法を1日1回、朝、昼又は夕のいずれかの食後に服薬することとし、全身暴露が高くなる条件で有効性及び安全性を評価した。したがって、少なくとも安全性への影響はないと考えられるものの、本邦では空腹時投与において十分な薬効が発現するか確認されていないことは否定できない。以上より、本剤は食後投与とすることが望ましいと判断され、「1回10mgを1日1回経口投与する。」とした用法、用量（案）を「1回10mgを1日1回食後に経口投与する。」に変更する。

機構は、国内外の臨床試験において投与時期を一定としなかったことが、本薬の有効性及び安全性に関する成績に及ぼした影響について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。1日1回12週間朝食前又は就寝前投与で実施した海外第Ⅱ相用法設定試験（C98-258）において、本薬は服薬時期に関わらず同程度の効果を示すことが確認された。また、国内臨床試験のうち本薬単独投与で実施した第Ⅱ相試験（10mg群）、コレステチミドとの比較試験（本薬10mg群）、糖代謝試験及び長期投与試験（10mg単独投与）のFull

Analysis Set（以下、FAS）のデータを併合し、朝食後、昼食後及び夕食後投与で層別して比較したところ、LDL-C 変化率の平均値は、それぞれ-17.8、-17.3 及び-16.5%と、服薬時期にかかわらず同程度であり有効性への影響はないと考えられた。安全性については、昼食後服薬患者は少數であったため、朝食後服薬患者と夕食後服薬患者で比較したところ、服薬時期にかかわらずほぼ同じ有害事象が発現しており、服薬時期は有害事象の種類には影響ないと考えられた。

機構は、本薬を 1 日 1 回食後投与とし、朝食後、昼食後又は夕食後の服薬時期を規定しないとすることは妥当と判断した。

### (3) 年齢及び性別の影響

機構は、薬物動態試験（JPC-02-335-17、C98-115、C98-107）成績、年齢及び性別で層別した臨床試験での安全性情報等を踏まえ、高齢女性への投与について見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。日本人女性の血漿中薬物濃度データは得られていないため、海外で実施された臨床薬物動態試験（C98-107、C98-115、P00774、P01912、P00746、P00447、P00755、P00460、P01382、P00754、P00753、P00252、P00776）における血漿中本薬濃度及び血漿中 SCH 60663 濃度の  $C_{max}$  及び AUC について、男女とも特に高い値を示した年齢層は認められなかつた。65 歳以上の高齢者層に女性被験者は含まれなかつたが、51～63 歳の比較的高齢の女性被験者 5 名のデータについて特に高値を示した例は認められなかつた。抽出したすべての被験者（167 名）について男女間で比較したところ、いずれのパラメータとも女性被験者で高値を示す傾向が認められ、平均値の比較では女性被験者で 14～45%程度高い値を示すことが確認された。しかしながら、個体間のデータのばらつきを考慮すると臨床上の有効性及び安全性に直接影響する可能性は低いと考えられた。ヒトにおけるグルクロン酸抱合能の性差については数報の論文（Br J Clin Pharmacol 54: 246-250, 2002, Clin Pharmacol Ther 73: 61-70, 2003 等）において報告されているが、血漿中本薬濃度に認められた男女間差との関係は不明である。ただし、本薬と SCH60663 との AUC 比について明らかな男女差は認められなかつたことから、本薬から SCH60663 へのグルクロン酸抱合能について性差はないと判断された。また、比較的高齢の女性（年齢：51～63 歳）についても特に注意すべき血漿中薬物濃度の上昇は認められないことから、少なくとも薬物動態の観点から高齢女性への投与の制限あるいは用量調節等の配慮が必要とは判断されなかつた。一方、国内の第Ⅱ相試験、コレステチミドとの比較試験、糖代謝試験、重症試験及びホモ接合体性 FH 試験の 5 試験のデータを併合し、臨床的観点から検討した結果、非高齢者より高齢者のほうが男女ともに有害事象は多く発現する傾向があつたが、副作用の発現率は非高齢者と高齢者で同程度であつた。また、高齢女性の有害事象の程度は、高度の発現はなく中等度よりも軽度が多かつた。以上のことから、薬物動態の観点から高齢女性で本薬の暴露量が上昇する傾向はみられず、臨床的観点からも高齢女性で投与を懸念するような有害事象はみられなかつたことから、高齢女性への投与に対し特別な注意喚起をする必要はないと判断した。

機構は、個体差の大きさを考慮しても、反復投与後の血漿中本薬濃度及び血漿中 SCH60663 濃度は女性の方が高いと考えるが、本剤の有効性及び安全性に影響を与えるほどの差ではないと判断し、以上の回答を了承した。

#### (4) 薬物相互作用について

機構は、本薬とシクロスボリンとの相互作用の機序を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。シクロスボリンと本薬との相互作用として、薬物輸送担体を介する作用及び賦形剤の影響が考えられる。シクロスボリンと本薬はいずれも P-糖タンパクの基質であるため、競合拮抗作用により薬物相互作用が発現している可能性があるが、同様に P-糖タンパクの基質となるシメチジン、ジゴキシン、シンバスタチン、ロバスタチン及びアトルバスタチンと本薬とは顕著な薬物相互作用が認められておらず、この可能性は低いと考えられる。シクロスボリン製剤はマイクロエマルジョンであり、界面活性剤（グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油）、可溶化剤（プロピレングリコール）を含有することから、本剤と併用した場合には溶解性の向上から本薬の経口 BA が上昇する可能性が考えられる。なお、シクロスボリンによるトランスポーターへの影響として、肝臓で薬物の取り込みに関与しているナトリウム非依存性の有機アニオントランスポーターOATP2（OATP-C, LST-1）への阻害機構が示唆されており、OATP2 の基質となるプラバスタチンやピタバスタチンではシクロスボリン併用時の血漿中濃度の上昇が報告されている。本薬及び SCH60663 は、肝で代謝を受けて胆汁中に排泄されることから何らかのトランスポーターの関与が示唆されるが、OATP2 の基質となるかどうかは現在のところ不明である。

機構は、胆汁酸の排泄に関する薬物との併用による相互作用について尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。胆汁酸の排泄に関する薬物との併用に関する検討として、コレステラミンとの臨床薬物相互作用試験を実施した。コレステラミンは小腸管腔において胆汁酸を吸着し、それを糞便として排泄するため、胆汁酸の再吸収、すなわち腸肝循環を抑制する。本薬をコレステラミンと併用した場合、単独投与時と比較して血漿中本薬濃度及び SCH60663 濃度の AUC はそれぞれ 1/5 及び 1/2 に低下した。この薬物相互作用の機序は、本薬又は SCH60663 が消化管内でコレステラミンに吸着されたことに起因する消化管吸収の抑制と考えられており、*in vitro* 試験では本薬及び SCH60663 がいずれもコレステラミンと高度に結合することが確認されている。したがって、有効性の観点からは本薬の薬効が減弱する可能性が示唆されたが、本剤とコレステラミンとの臨床薬物相互作用試験においてコレステロール吸収阻害作用が減弱することはなかった。ただし、本剤と陰イオン交換樹脂（コレスチミド、コレスチラミン等）の併用については、本剤の添付文書（案）の使用上の注意において、本剤は陰イオン交換樹脂の投与前 2 時間あるいは投与後 4 時間以上の間隔をあけて投与するよう注意喚起を行っている。

機構は、シクロスボリンとの相互作用における OATP 等の関与については不明であるものの、シクロスボリン併用時の本薬の薬物動態への影響が小さいとは言えないこと、シクロスボリンによる治療では血中濃度モニタリングが重要な意味を持つことから、シクロスボリン投与中の患者に対し本薬を慎重投与としたことは妥当と考える。臨床では、本薬はスタチンと併用される可能性が高く、スタチンとシクロスボリンについては臨床的に相互作用が報告されていることにも留意する必要がある。また、本薬とスタチンとの併用について、本邦でのみ承認されているピタバスタチンとの併用については申請時に検討されておらず、本薬と併用される可能性も踏まえ、機構は、ピタバスタチンとの併用による検討を求め、相互作用試験が実施された結果、本薬とピタバスタチンとの相互作用は認められないと判断した。本邦で承認されているピタバスタチン以外のスタチンについても相互作用試験の結果から、本薬及び SCH60663 とスタチ

ンとの間に臨床的に問題となる相互作用は認められないと考えられた。薬物相互作用については、市販後においても引き続き情報を収集する必要があると考えるが、注意喚起を予定している薬物との相互作用を除けば、現時点では薬物動態の観点からは臨床上大きな問題となる相互作用が起こる可能性は低いと判断した。(抗菌薬投与中の患者に対する影響については、4. (iii) <審査の概要> 「(4) 用法・用量の妥当性について」参照)

#### (5) 肝機能障害患者への投与について

機構は、肝障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響を踏まえて、中等度以上の肝障害を有する患者を禁忌にすべきかどうか検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬を単回投与した時、中等度以上の肝障害患者では  $C_{max}$  及び AUC が健康成人と比較して約 3~4 倍高値を示したが、反復投与した場合に血漿中薬物濃度が上昇し続けることはなかった。また、血漿中濃度と有害事象発現との間に明らかな因果関係は見出されなかった。したがって、肝障害患者への投与について、「中等度又は重度の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい」旨の注意喚起で問題ないと考える。ただし、添付文書に肝障害の程度について Child-Pugh 分類を追加記載する。

機構は、中等度又は重度の肝機能障害患者への本剤の投与は望ましくないと考えるが、肝障害患者への本薬の投与に関しては、専門協議における議論を踏まえて更に検討したい。(4. (iii) <審査の概要> 「(4) 用法・用量の妥当性について」参照)

#### (6) 腎機能障害患者への投与について

機構は、腎障害患者では血漿中薬物濃度が健康成人と比較して高値を示しているため、腎障害患者における血漿中薬物濃度と副作用との関連について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。重度の腎障害患者 ( $CL_{Cr} : 10 \sim 29 \text{mL/min}$ ) 及び健康成人 ( $CL_{Cr} : > 80 \text{mL/min}$ ) に本薬 10mg を単回経口投与した時の血漿中本薬濃度の  $C_{max}$  及び AUC を比較すると、中央値は腎障害患者の方が健康成人よりも高値を示したが、個々の値の分布範囲は重複しており明らかな違いは認められなかった。本薬と SCH60663 の AUC 比 (%本薬 /SCH60663) は健康成人と腎障害患者で差がなかったことから、グルクロン酸抱合能力は腎機能患者と健康成人との間に差がないことが示唆されている。また、本試験において有害事象が発現した 5 例の被験者と発現しなかった被験者で血漿中薬物濃度に大きな違いはなかった。

機構は、ヒト血漿中本薬濃度は SCH60663 の 1/5~1/10 であること、健康成人と腎機能障害患者において本薬と SCH60663 との AUC 比には差が見られていないこと及び腎機能障害患者における有害事象と血漿中薬物濃度との間に相関が認められないことから、腎機能障害患者において投与量を調節する必要はないと判断し、以上の回答を了承した。

#### (iii) 臨床的有効性及び安全性の概要

##### <提出された資料の概略>

評価資料として、国内第 I 相試験 6 試験、国内第 II 相試験 1 試験、第 III 相比較試験 3 試験（国内 1 試験、海外 2 試験）、一般あるいは長期投与試験 5 試験（国内 4 試験、海外 1 試験）の成績が提出された。提出された資料の概略を以下に示す。

##### (1) 国内における試験

### **1) 第I相単回投与試験 (JPC-98-335-12) 実施期間 1998年5月～1998年7月**

本薬を単回経口投与した時の安全性及び体内薬物動態を検討するため、健康成人男性あるいは高脂血症患者で高脂血症以外に明らかな疾患有しない成人男性 27 例に、本薬 10、20 及び 40mg (各 6 例) の錠剤あるいはプラセボ (9 例) が単回投与された。有害事象は本薬 40mg 群に咽頭痛 1 例、水様便 1 例、プラセボ群に頭痛 1 例が認められ、いずれも治験薬との関連の可能性ありと判定されたが、軽度で無処置のまま消失した。臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図所見に有害事象と判定された変動はなかった。

### **2) 第I相反復投与試験 (JPC-98-335-13) 実施期間 1998年11月～1999年1月**

健康成人男性あるいは高脂血症患者で高脂血症以外に明らかな疾患有しない成人男性を対象に、本薬 20mg (9 例) 及びプラセボ (3 例) を 1 日 1 回朝食前に 14 日間反復経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験で、本薬の安全性及び薬物動態が検討された。有害事象は、本薬群の 7/9 例に 11 件認められ、軽度の熱感、中等度の恶心、中等度の食欲不振 (以上同一被験者)、軽度の腰痛各 1 件、血清 ALT 上昇 3 件、白血球増加及び抗核抗体上昇各 1 件は、治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬との因果関係が否定された有害事象として、コレチゾール上昇、TSH 上昇が各 1 件みられた。

### **3) 第I相臨床薬理試験 (JPC-99-335-15) 実施期間 1999年8月～2000年1月**

血清中 LDL-C 値が 120mg/dL 以上 220mg/dL 以下、かつトリグリセリド値が 400mg/dL 以下の高脂血症を有し、それ以外の疾患有さない成人男性 40 例に、本薬 0.25、1 及び 10mg あるいはプラセボ (各群 10 例) を 1 日 1 回朝食直前に 4 週間経口投与する二重盲検並行群間比較試験で、本薬の有効用量域及び安全性が検討された。プラセボ、0.25、1 及び 10mg 群におけるベースラインからの LDL-C 変化率 (有効性の主要評価項目) は、それぞれ-1.2±9.8% (平均値±標準偏差、以下同様)、-9.5±8.1%、-10.3±10.7% 及び-20.9±8.0% であった。有害事象発現率はそれぞれ 40% (4/10 例)、10% (1/10 例)、40% (4/10 例) 及び 30% (3/10 例) であった。本薬投与群で 2 例以上に認められた有害事象は、咽頭発赤 3 例、血清 ALT 上昇、鼻汁、白血球增多、リンパ球減少、熱感 (全身) 各 2 例であり、いずれも無処置にて消失あるいは軽快した。

### **4) 食事効果試験 (JPC-02-335-16) 実施期間 2003年2月～2003年4月**

健康成人 23 例を対象に、本薬 10mg を単回経口投与するクロスオーバー試験で、本薬の薬物動態及び BA に及ぼす食事の影響が検討された。有害事象は、7 例 7 件認められ、その内訳は、白血球数増加 4 例、ALT 増加 2 例、血小板数増加 1 例で、すべて無処置にて消失又は軽快し、重篤な有害事象はなかった。白血球数増加及び ALT 増加の各 1 件は、治験薬との因果関係が否定されなかった。(4. (ii) <提出された資料の概要> 「(4) 食事の影響」参照)

### **5) 高齢者及び非高齢者を対象とした薬物動態試験 (JPC-02-335-17) 実施期間 2003年1月～2003年3月**

成人男性 24 例を対象に、本薬 10mg 錠を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与する非盲検群間比較試験で、高齢者 (12 例) と非高齢者 (12 例) における本薬の定常状態での薬物動態が比較された。有害事象は高齢者 5 例に 6 件、非高齢者に 5 例 6 件発現した。その内訳は、高齢者では回転性眩暈、関節炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (以下、γ-GTP) 増加、AST 増加、血中アミラーゼ増加及び尿中蛋白陽性各 1 例、非高齢者では血中ブドウ糖増加 2 例、嘔気、白血球数増加、血中ブドウ糖減少及び血中リン酸塩増加各 1 例であり、いずれも無処置にて

消失又は軽快し、重篤な有害事象はなかった。高齢者の回転性眩暈、 $\gamma$ -GTP 増加、AST 増加及び血中アミラーゼ増加、非高齢者の嘔気及び白血球数増加は、治験薬との因果関係が否定されなかった。(4. (ii) <提出された資料の概要> 「(3) 特殊集団における臨床薬物動態」参照)

#### 6) 第Ⅱ相用量設定試験 (JPC-00-335-21) 実施期間 2000年10月～2001年9月

第Ⅲ相試験の用量を決定する目的で、高コレステロール血症患者（20歳以上75歳以下の男性又は閉経後の女性）を対象に、本薬5、10及び20mg、あるいはプラセボを1日1回食後に12週間経口投与する二重盲検並行群間比較試験で、本薬の有効性及び安全性が検討された。治験薬投与前観察期開始時のLDL-C値の患者選択基準は、動脈硬化危険因子のある場合は140mg/dL以上、ない場合は160mg/dL以上とされた。治験薬の用法は、1日1回、朝、昼又は夕のいずれの食後でも良いが、治療期間を通じ、可能な限り一定にすることとされた。血清脂質低下薬（スタチン、陰イオン交換樹脂、プロブコール、フィブラート系薬剤、ニコチン酸製剤、エイコサペンタエン酸（以下、EPA）製剤、その他の血清脂質低下薬）、各種ホルモン薬（ホルモン補充療法及び局所療法に用いる製剤を除く）、抗うつ薬、抗精神病薬、抗肥満薬、免疫抑制薬は、前観察期（4週間、プロブコールのみ8週間：効果持続のため）、治療期（12週間）、後観察期（4週間）を通じて併用禁止とされた。

同意取得171例のうち138例に治験薬が割り付けられ、FASは136例（プラセボ群：36例、5mg群：34例、10mg群：32例、20mg群：34例）、Per Protocol Set（以下、PPS）は128例（プラセボ群：34例、5mg群：32例、10mg群：29例、20mg群：33例）であった。FASで不採用とされた2例は、いずれも来院日前に2日間以上治験薬が投与されていなかつたため有効性データが不採用とされた。PPSで不採用とされた8例の内訳は、併用禁止（ホルモン薬）の使用7例、除外基準違反1例であった。有害事象発現7例、甲状腺機能低下症疑い1例、治療期開始時のLDL-C値が140mg/dL未満1例及び性器出血1例で投与が中止された。

有効性の主要評価項目である、FASを対象とした治療薬投与前（治療期開始時）を基準とした治療期終了時（又は中止時）のLDL-C変化率は、下表のとおりであった。

LDL-C変化率

	プラセボ (n=36)	5 mg (n=34)	10 mg (n=32)	20 mg (n=34)
治療期開始時 LDL-C 値 (mg/dL)	181.2±37.51	178.1±34.80	181.0±29.34	179.1±23.70
治療期終了時 LDL-C 値 (mg/dL)	175.1±36.47	149.9±28.24	147.4±27.64	143.5±21.29
変化率 (%)	-2.3±15.38	-14.9±12.07	-18.1±10.86	-19.2±11.49

平均値±標準偏差

副次評価項目である治療期終了時（又は中止時）のLDL-C値が140mg/dL未満に低下した被験者の割合は、プラセボ群14%（5/36例）、5mg群35%（12/34例）、10mg群44%（14/32例）、20mg群53%（18/34例）であった。治療期開始時と比較して治療期終了時（又は中止時）のLDL-C値が15%以上低下した被験者の割合は、プラセボ群19%（7/36例）、5mg群56%（19/34例）、10mg群66%（21/32例）、20mg群65%（22/34例）であった。いずれの投与群においても、トリグリセリド及びHDL-Cに大きな変化はみられなかった。

治験薬を投与された 138 例が安全性の解析対象とされた。有害事象は、プラセボ群 72% (26/36 例)、5mg 群 57% (20/35 例)、10mg 群 69% (22/32 例) 及び 20mg 群 66% (23/35 例) にみられた。本薬群で 2 例以上にみられた有害事象は、血中 CK 上昇、 $\gamma$ -GTP 増加、血中テストステロン減少、ALT 増加、血中アミラーゼ増加、白血球数増加、尿中蛋白陽性、鼻咽頭炎、腹痛、下痢、消化不良、筋痛、関節痛、頭痛、体位性めまい、接触性皮膚炎、季節性アレルギー及び季節性鼻炎であった。血中 CK 増加は、プラセボ群 1 例 (3%)、5mg 群 4 例 (11%)、10mg 群 3 例 (9%)、20mg 群 2 例 (6%) に発現し、すべて軽度とされた。重篤な有害事象は、5mg 群の水痘、10mg 群の腸憩室炎及び関節痛の 3 例あり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による投与中止は、重篤な有害事象の 2 例 (10mg 群：腸憩室炎及び高度の関節痛) 及び重要な有害事象 5 例 (プラセボ群：急性腹症 1 例、5mg 群：肝障害増悪 1 例、下痢及び嘔気 1 例、食欲不振及び疲労 1 例、20mg 群：腹痛 1 例) の計 7 例であり、重要な有害事象 5 例については、肝障害増悪は合併症の自然経過と考えられ、他の 4 例は治験薬の投与中止によって症状が消失し、いずれも因果関係は否定された。

申請者は、有効性及び安全性の結果を考慮し、本薬の臨床推奨用量は 10mg、1 日 1 回と判断し、第Ⅲ相試験の投与量とした。

#### 7) 第Ⅲ相二重盲検比較試験 (JPC-02-335-33) 実施期間 2002 年 5 月～2003 年 5 月

本薬 10mg/日の有効性がコレスチミド 3g/日に劣らないことを検証する目的で、高コレステロール血症患者を対象に、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。観察期間は 4 週間、投与期間は 12 週間とされた。本薬 10mg 錠 (又はそのプラセボ) 1 錠が 1 日 1 回いざれかの食後 (治療期を通じて一定) に投与された。組入れ基準は、20 歳以上で、観察期開始時及び治療期開始時の 2 時点で測定した LDL-C 値がいざれも以下の薬物療法適用基準を満たし、その差が 35mg/dL 以内の患者とされた。観察期開始時におけるスタチン、陰イオン交換樹脂、フィブラーート系薬剤、ニコチン酸製剤、EPA 製剤等の血清脂質低下薬の休薬期間が 4 週間未満、プロブコールの休薬期間が 8 週間未満の被験者は除外された。

薬物療法適用基準

カテゴリー			LDL-C 値
A	冠動脈疾患 <sup>a)</sup> 他の危険因子 <sup>b)</sup>	無 無	160 mg/dL 以上
B	冠動脈疾患 他の危険因子	無 有	140 mg/dL 以上
C	冠動脈疾患 他の危険因子	有 不問	120 mg/dL 以上

- A) 以下のいざれかに該当するものを「冠動脈疾患あり」とする。
  - ①心筋梗塞、②狭心症、③無症候性心筋虚血、④冠動脈造影で有意狭窄を認めるもの
- B) 以下のいざれかに該当するものを「高コレステロール血症以外の動脈硬化危険因子あり」とする。
  - ①加齢 (男性 : 45 歳以上、女性:閉経後)、②冠動脈疾患の家族歴、
  - ③喫煙習慣 : 1 本でも吸うもの、④高血圧 (140 and/or 90 mmHg 以上, JNC-V 基準)、
  - ⑤肥満 (BMI 26.4 以上)、⑥耐糖能異常 (日本糖尿病学会基準で境界型、糖尿病型)、
  - ⑦高トリグリセリド血症 (空腹時 150 mg/dL 以上)、
  - ⑧低 HDL-コレステロール血症 (40 mg/dL 未満)

同意取得例 307 例のうち 235 例 (本薬群 : 119 例、コレスチミド群 : 116 例、以下同順) に治験薬が割り付けられ、そのうち 42 例 (21 例、21 例) は治験が中止された。治験の中止理

由は、選択基準に不適合 31 例（18 例、13 例）、有害事象 8 例（2 例、6 例）、内服困難（本薬群）1 例、治験手順違反（コレステチミド群）1 例、同意撤回（コレステチミド群）1 例であった。

「選択基準に不適合」、「本薬又はコレステチミドのいずれかを一度も服用しなかつた」、及び「本登録の手順違反」のため本薬群 19 例、コレステチミド群 14 例を除いた 202 例（100 例、102 例）が FAS に採用された。「併用禁止薬違反（本薬群 1 例）」、「服薬期間不足（2 例、4 例）」、「服薬率不足（1 例、1 例）」を除いた 193 例（96 例、97 例）が PPS に採用された。薬物療法適応基準のカテゴリーB に該当する被験者は、本薬群 92/100 例（92.0%）、コレステチミド群 98/102 例（96.1%）、カテゴリーC に該当する被験者は本薬群 7/100 例（7.0%）、コレステチミド群 1/102 例（1.2%）であった。糖尿病の合併は、本薬群 27/100 例（27.0%）、コレステチミド群 21/102 例（20.6%）であった。

有効性の主要評価項目である、治験薬投与前（治療期開始時）を基準とした治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）の LDL-C 変化率は、下表のとおりであり、群間差（本薬群 - コレステチミド群）は 1.13%、その 95%信頼区間は-2.23～4.50%で、計画時に設定した非劣性の上側同等限界（7%）を下回った。なお、同等限界は、国内第Ⅱ相用量設定試験の投与終了時における LDL-C 変化率の本薬 10mg 群とプラセボ群の平均値の差-15.8%の絶対値の半分より小さい値として 7%と設定されていた。

投与終了時の LDL-C 変化率

	本薬	コレステチミド	群間差（95%信頼区間）
投与前（mg/dL）	175.2±25.64 (n=100)	179.5±28.36 (n=102)	
投与終了時（mg/dL）	143.1±26.26 (n=97)	144.6±30.40 (n=99)	
変化率（%）	-18.05±10.96 (n=97)	-19.18±12.82 (n=99)	1.13 (-2.23～4.50)

平均値±標準偏差

副次評価項目である LDL-C 値が 15%以上低下した被験者の割合は、本薬群 65.0%（65/100 例）、コレステチミド群 62.7%（64/102 例）で、群間差（95%信頼区間）は 2.3%（-10.99～15.50%）であった。また、LDL-C 値が治療目標値に到達した被験者の割合は、本薬群 13.0%（13/100 例）、コレステチミド 17.6%（18/102 例）で、群間差（95%信頼区間）は-4.6%（-14.56～5.26%）であった。LDL-C 以外の血清脂質及び血清蛋白については、トリグリセリドは本薬群では変化がなく（141.9±81.89→123.7±57.07mg/dL）、コレステチミド群で上昇した（134.2±59.63→143.7±80.01mg/dL）。HDL-C は本薬群（59.4±13.08→62.4±13.26mg/dL）、コレステチミド群（59.2±13.04→64.6±15.65mg/dL）とともに上昇した。

安全性の解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与された 234 例とされ、有害事象の発現率は本薬群 58.5%（69/118 例）、コレステチミド群 69.0%（80/116 例）であった。本薬群に発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。コレステチミド群での高度な有害事象は、便秘増悪、背部痛、浮動性めまい、不安、不眠増悪の 3 例 5 件であり、その他は軽度又は中等度であった。本薬群の主な有害事象は、鼻咽頭炎 14.4%（17/118 例）、血中 CK 増加 5.9%（7/118 例）、便秘、下痢及び ALT 増加 4.2%（5/118 例）、コレステチミド群の主な有害事象は、鼻咽頭炎 15.5%（18/116 例）、便秘及び γ-GTP 増加 11.2%（13/116 例）、ALT 増加 10.3%（12/116 例）、上気道の炎症 7.8%（9/116 例）、背部痛 4.3%（5/116 例）であった。死亡あるいは重篤な有害事象は見られなかった。本薬群 2 例（「血便排泄」「心窓部不快感、食欲不振」）、コレステチミ

ド群 6 例（「皮疹」「便秘増悪、嘔気、脱力、眼の異常感」「嘔気」「便秘」「背部痛」「めまい増悪」）が治験薬の投与中止に至り、コレステミド群の皮疹以外は、因果関係が否定されなかったが、いずれも治験薬中止後に軽快した。

#### 8) 糖代謝に及ぼす影響を検討した非対照試験 (JPC-02-335-35) 実施期間 2002 年 5 月～2003 年 5 月

本薬の脂質代謝及び糖代謝に対する影響を検討する目的で、観察期開始時及び治療期開始時の 2 時点で測定した HbA<sub>1c</sub> の差が±1%以内の 2 型糖尿病を伴う高コレステロール血症患者を対象に、非対照試験が実施された。高コレステロール血症に関する患者の選択基準は、第Ⅲ相二重盲検比較試験 (JPC-02-335-33) と同様とされ、4 週間の観察期間の後、本薬 10mg/日（朝、昼、夕いずれかの食後に経口投与）、12 週間の投与が行われた。30 例の被験者が本薬を服用し、薬物療法適用基準を満たさなかった 3 例を除いた 27 例が投与を完了し、解析対象とされた。5/27 例 (18.5%) でインスリン製剤を使用していた。有効性の主要評価項目である、治験薬投与前（治療期開始時）を基準とした治験薬投与終了時（治療期終了時又は中止時）の LDL-C 変化率は、下表のとおりであった。

投与終了時の LDL-C 変化率

測定時期	n	平均値±標準偏差 (mg/dL)	変化率 (%)	変化率の 95%信頼区間 (%)
投与前	27	169.1±17.33	-15.09	-19.92～-10.26
投与終了時	27	143.0±22.00		

トリグリセリドは投与前 148.8±69.36mg/dL、投与終了時 115.3±42.89mg/dL、HDL-C は投与前 50.4±11.92mg/dL、投与終了時 54.6±10.31mg/dL であった。糖代謝への影響については下表のとおりであった。

投与終了時の糖代謝に関する検査値の変化量及び変化率

検査項目	n	測定時期	平均値±標準偏差	変化量		変化率 (%)	
				平均値	95%信頼区間	平均値	95%信頼区間
HbA <sub>1c</sub> (%)	27	投与前	6.86±0.873	0.15	-0.03～0.33	1.88	-0.54～4.30
		終了時	7.00±1.123				
グリコアルブミン (%)	27	投与前	20.42±3.581	-0.11	-0.75～0.52	-0.56	-3.45～2.32
		終了時	20.31±3.902				
空腹時血糖 (mg/dL)	27	投与前	136.4±37.77	16.3	6.4～26.1	14.48	5.54～23.42
		終了時	152.7±38.47				
インスリン (μU/mL)	22*	投与前	9.99±6.299	-0.44	-2.60～1.72	12.50	-8.60～33.60
		終了時	9.55±4.328				
HOMA の指數†	22*	投与前	3.76±3.184	-0.08	-1.08～0.92	21.96	-4.45～48.36
		終了時	3.68±2.086				

\* : インスリン製剤を使用しなかった被験者を評価対象とした。

† : HOMA の指數=空腹時血糖×インスリン/405

インスリン製剤併用の有無で層別したサブグループにおける投与前から終了後の変化は、HbA<sub>1c</sub> 値では、併用ありで 7.26±0.770 (平均値±標準偏差、以下同様) →7.74±1.313%、併用

なしで  $6.76 \pm 0.885 \rightarrow 6.84 \pm 1.037\%$  であった。グリコアルブミン値では、併用ありで  $21.20 \pm 2.941 \rightarrow 22.04 \pm 3.611\%$ 、併用なしで  $20.25 \pm 3.748 \rightarrow 19.92 \pm 3.936\%$  であった。空腹時血糖値では、併用ありで  $101.4 \pm 22.10 \rightarrow 148.0 \pm 38.53\text{mg/dL}$ 、併用なしで  $144.4 \pm 36.26 \rightarrow 153.7 \pm 39.28\text{mg/dL}$  であった。

安全性について、有害事象が発現した被験者の割合は 67% (20/30 例) であり、重篤な有害事象は認められなかった。2 例以上の被験者に発現した有害事象は、血中 CK 増加 10% (3/30 例)、鼻咽頭炎 10% (3/30 例)、腹部膨満 10% (3/30 例)、腹痛 7% (2/30 例)、便秘 7% (2/30 例)、鼓腸 7% (2/30 例)、肝嚢胞 7% (2/30 例) であった。

#### 9) 重症高コレステロール血症を対象としたスタチン併用試験 (JPC-02-335-36) 実施期間 2002 年 5 月～2003 年 2 月

本薬とスタチンを併用投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、スタチン服用中の重症高コレステロール血症患者を対象として、4 週間の観察期間の後、本薬 10mg (朝、昼、夕いずれかの食後に経口投与) をスタチンと 12 週間併用する非対照試験が実施された。選択基準は、ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症 (以下、ヘテロ接合体性 FH) と診断された患者又は FH 以外の重症高コレステロール血症患者 (過去に 260mg/dL 以上の総コレステロール値が認められているが FH と診断されていない患者) で、観察期開始時及び治療期開始時の 2 時点で測定したスタチン服用時の LDL-C 値が下表の治療目標値に達していないこと、及び一定のスタチンを観察期開始時の 4 週間以上前から一定の用法・用量で服用していることを満たす外来患者とされた。併用されたスタチンの内訳は、プラバスタチンが 18 例 (5mg : 8 例、10mg : 6 例、20mg : 2 例、30mg : 2 例)、アトルバスタチンが 20 例 (5mg : 1 例、10mg : 12 例、20mg : 6 例、40mg : 1 例)、シンバスタチンが 1 例 (10mg)、フルバスタチンが 1 例 (20mg) であった。

治療目標値 (被験者のカテゴリーは観察期開始時に判定する)

カテゴリー			LDL-C 値
A	冠動脈疾患 他の危険因子	無 無	140 mg/dL 未満
B	冠動脈疾患 他の危険因子	無 有	120 mg/dL 未満
C	冠動脈疾患 他の危険因子	有 不問	100 mg/dL 未満

40 例 (ヘテロ接合体性 FH 30 例、FH 以外 10 例) に本薬が投与され、患者選択基準不適合のヘテロ接合体性 FH 患者 1 例を除いた 39 例が 12 週間の投与期間を完了した。

有効性の主要評価項目である、治験薬投与前 (治療期開始時) の LDL-C 値を基準とした治験薬投与終了時 (治療期終了時又は治療期中止時) の LDL-C 変化率は下表のとおりであった。

### 投与終了時の LDL-C 変化率

対象	測定時期	LDL-C <sup>a</sup> (mg/dL)	変化率 (%)	変化率の 95%信頼区間 (%)
全被験者 (n=39)	投与前	184.8±52.32	-22.97	-26.12～-19.81
	投与終了時 <sup>b</sup>	142.8±42.87		
ヘテロ接合体性 FH (n=29)	投与前	199.9±51.25	-22.04	-24.99～-19.10
	投与終了時 <sup>b</sup>	155.4±39.20		
FH 以外 (n=10)	投与前	141.1±22.93	-25.65	-35.82～-15.48
	投与終了時	106.1±31.09		

a : 平均値±標準偏差

b : 被験者 1-6 は治療期 8 週のデータを採用した。

全被験者、ヘテロ接合体性 FH 及び FH 以外の患者で、副次評価項目である LDL-C が 15% 以上低下した被験者の割合は、82% (32/39 例)、86% (25/29 例) 及び 70% (7/10 例) であった。LDL-C が治療目標値に到達した被験者の割合は、28% (11/39 例)、14% (4/29 例) 及び 70% (7/10 例) で、95%信頼区間はそれぞれ 14～42%、1～26%及び 42～98% であった。投与前から投与終了後のトリグリセリドの変化は全被験者で 112.0±63.88 (平均値±標準偏差、以下同様) →97.6±44.05mg/dL、ヘテロ接合体性 FH で 104.7±49.34→92.4±35.79mg/dL、FH 以外で 133.1±94.83→112.6±62.23mg/dL、HDL-C の変化は全被験者で 52.6±16.51→52.4±15.80mg/dL、ヘテロ接合体性 FH で 51.5±17.03→50.2±15.34mg/dL、FH 以外で 55.9±15.26→58.7±16.15mg/dL であった。

安全性について、有害事象は全被験者の 75% (30/40 例) に発現し、ヘテロ接合体性 FH で 76.7% (23/30 例)、ヘテロ接合体性 FH 以外で 70% (7/10 例) 発現した。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。2 例以上にみられた有害事象は、鼻咽頭炎 8 例 (20%)、尿中蛋白陽性 4 例 (10%)、血中コルチゾール増加 3 例 (7.5%)、腹部膨満 2 例 (5%)、上腹部痛 2 例 (5%)、消化不良 2 例 (5%)、咽喉頭疼痛 2 例 (5%)、口内炎 2 例 (5%)、ALT 増加 2 例 (5%)、血中 CPK 増加 2 例 (5%) 及び咳嗽 2 例 (5%) であった。

#### 10) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症を対象としたスタチン併用試験 (JPC-02-335-32) 実施期間 2002 年 4 月～2002 年 12 月

LDL アフェレーシスを施行中で、スタチン服用中のホモ接合体性 FH 患者 (6 例) を対象に、本薬をスタチンと併用投与した際の有効性及び安全性を検討する目的で、本薬 10mg を 1 日 1 回いずれかの食後に計 12 週間投与する非対照試験が実施された。選択基準は、16 歳以上のホモ接合体性 FH 患者で、LDL アフェレーシスを 1 週間に 1 回又は 2 週間に 1 回の頻度で一定の条件で実施しており、一定のスタチンを観察期開始時の 4 週間以上前から一定の用法・用量で服用しているものとされた。LDL アフェレーシスの施行間隔に応じて 2 又は 4 週間の観察期を設け、治験期間中は従来から使用していたスタチンを継続することとされた。その他の血清脂質低下薬については、陰イオン交換樹脂、フィブラー系薬剤は併用を禁止されたが、プロブコールは観察期開始時の 8 週間以上前から一定の用法・用量で服用している場合に併用可とされた。

6 例の被験者のうち、LDL アフェレーシスのスケジュール上、投与開始後 11 週で治験を中止した 1 例を除いた 5 例が 12 週間の投与を完了した。1 例は治験薬投与開始後に LDL-アフ

エレーシスの条件等に変更があったため、有効性データが不採用とされた。併用されたスタチンは、アトルバスタチン 5 例（10mg：1 例、20mg：3 例、40mg：1 例）、シンバスタチン 1 例（10mg）であった。LDL-C 値の治験薬投与前から投与終了時への変動は、 $391.5 \pm 43.40$ （平均値±標準偏差、以下同様）→ $354.6 \pm 47.39$ mg/dL であり、有効性の主要評価項目である治験薬投与前を基準とした治験薬投与終了時の LDL-C 変化率は-9.57%で、その 95%信頼区間は-14.11%～-5.03%であった。トリグリセリド及びHDL-C の投与前から投与終了時への変動は、それぞれ  $107.3 \pm 52.80$ → $113.6 \pm 61.40$ mg/dL 及び  $30.7 \pm 8.56$ → $28.3 \pm 7.50$ mg/dL であった。

安全性について、有害事象は 6 例中 5 例に 19 件発現したが、死亡及び重篤な有害事象は認められず、治験を中止した有害事象はなかった。嘔気 3 例、疲労、咳嗽及び尿中蛋白陽性各 2 例、AST 増加、ALT 増加、心電図 QT 延長、鼻咽頭炎、上気道感染、感覚減退、倦怠感、湿性咳嗽、上室性期外収縮及び食欲減退各 1 例が認められた。

#### 11) 長期投与試験 (JPC-02-335-34) 実施期間 2002 年 5 月～2004 年 2 月

本薬の長期投与における安全性及び有効性、並びにスタチンとの併用投与時の安全性及び有効性について検討する目的で、高コレステロール血症患者 179 例（目標症例数 150 例）を対象に、多施設共同（34 施設）非対照試験が実施された。組入れ基準は、20 歳以上で、観察期開始時及び治療期開始時の 2 時点で測定した LDL-C 値がいずれも第Ⅲ相二重盲検比較試験（JPC-02-335-33）と同様の薬物療法適用基準を満たす患者とされた。4 週間の観察期の後、本薬 10mg を 1 日 1 回朝、昼、夕いずれかの食後に 52 週間投与することとされた。治療期 12 週以降の LDL-C が治療目標値未満に低下しない場合、必要に応じて 16 週以降スタチン（プラバスタチン 10mg、シンバスタチン 5mg、フルバスタチン 20mg、アトルバスタチン 10mg のいずれか）併用が可とされた。

同意取得例は 219 例、本登録症例は 179 例、治験薬が投与された症例は 178 例であり、140 例（本薬単独投与 77 例、プラバスタチン併用 11 例、シンバスタチン併用 7 例、フルバスタチン併用 26 例、及びアトルバスタチン併用 19 例）が 52 週間の投与を完了した。治験中止例 38 例の内訳は、16 週後までの中止が 25 例（選択基準不適 15 例、有害事象発現 9 例、同意撤回 1 例）、16 週後以降の中止が単独投与 9 例及びスタチン併用 4 例の合計 13 例（有害事象発現 7 例、同意撤回 3 例、本薬単独では効果不十分 2 例、スタチン併用後も効果不十分 1 例）であった。有効性の解析対象は、本薬を服用した 178 例の被験者のうち、治療期開始時の選択基準不適の 15 例を除外した 163 例、安全性の解析対象は本薬を投与された 178 例とされた。

被験者の背景として、スタチンの併用は 67 例であり、WHO 表現型分類 IIa は全被験者で 61.3%（100/163 例）、スタチン併用例で 47.8%（32/67 例）、IIb は全被験者で 38.7%（63/163 例）、スタチン併用例で 52.2%（35/67 例）であった。家族性の分類は、FH は全被験者で 6.1%（10/163 例）、スタチン併用例で 9.0%（6/67 例）、家族性複合型は全被験者で 1.2%（2/163 例）、スタチン併用例で 3.0%（2/67 例）、家族性以外は全被験者で 91.4%（149/163 例）、スタチン併用例で 86.6%（58/67 例）であった。糖尿病の合併は全被験者で 27.0%（44/163 例）、スタチン併用例で 25.4%（17/67 例）、血清脂質低下薬の観察期開始前 12 週以内における使用は全被験者で 47.9%（78/163 例）、スタチン併用例で 53.7%（36/67 例）であった。

有効性の主要評価項目である、治験薬投与前（治療期開始時）の LDL-C 値を基準とした治験薬投与終了時の LDL-C 変化率を下表に示す。

### LDL-C 変化率

解析集団	LDL-C			
	投与前 (mg/dL)	投与後 (mg/dL)	変化率 (%)	変化率の 95%信頼区間 (%)
本薬単独投与 (n=163)	184.6±35.92 (n=163)	152.5±32.19 (n=161)	-16.8	-18.5~-15.1
スタチン併用投与 (n=67)	197.5±37.94 (n=67)	単独終了時 165.7±32.33 (n=67) 併用終了時 128.8±33.31 (n=65)	-15.3 -33.5	-18.2~-12.3 -37.5~-29.5

平均値±標準偏差

投与開始 4~52 週後の本薬単独投与時の LDL-コレステロール値は 135.7~152.4mg/dL の範囲、LDL-コレステロール変化率は-21.6~-16.9%の範囲にあり、投与期間の延長に伴う作用の減弱は認められなかったとされた。

治験薬投与終了時の LDL-C 値が投与前と比較して 15%以上低下した被験者の割合は、本薬単独投与時 58.3% (95/163 例)、スタチン併用終了時 91.0% (61/67 例) で、95%信頼区間はそれぞれ 50.7~65.9%、84.2~97.9% であった。また、LDL-C 値が治療目標値に到達した被験者の割合は、本薬単独投与時 8.0% (13/163 例)、スタチン併用終了時 35.8% (24/67 例) で、95%信頼区間はそれぞれ 3.8~12.1%、24.3~47.3% であった。本薬単独投与群におけるトリグリセリド及び HDL-C の投与前から投与終了時への変動は、それぞれ 144.4±68.00 (平均値±標準偏差、以下同様)→137.1±68.86 及び 58.5±15.66→60.8±15.24mg/dL であり、スタチン併用群では、それぞれ 160.3±63.00→126.5±49.83mg/dL 及び 55.0±13.15→58.5±11.93mg/dL であった。

併用したスタチン毎では、投与前 LDL-C 値はプラバスタチン 10mg、シンバスタチン 5mg、フルバスタチン 20mg、アトルバスタチン 10mg でそれぞれ、183.5±21.25、206.1±30.61、187.7±36.11、213.7±45.19mg/dL、単独投与終了時には 157.5±30.82 (変化率-14.4%、以下同様)、166.3±30.69 (-19.0%)、157.0±21.87 (-14.6%)、181.4±40.66mg/dL (-14.7%)、併用終了時には 130.6±16.82 (-28.4%)、125.7±29.18 (-37.8%)、130.5±30.70 (-29.1%)、126.9±45.67mg/dL (-40.5%) であった。

有害事象は 89.3% (159/178 例) にみられ、本薬単独投与期間に 84.3% (150/178 例)、スタチン併用投与期間に 80.6% (54/67 例) 発現した。本薬単独投与期間に 2%以上の被験者で認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (36.0%、64 例)、血中 CK 増加 (10.1%、18 例)、γ-GTP 増加 (9.0%、16 例)、関節痛 (8.4%、15 例)、背部痛 (7.9%、14 例)、ALT 増加、頭痛、皮疹 (5.6%、10 例)、上気道の炎症 (5.1%、9 例)、動悸、腹部膨満、便秘、軟便、白血球数増加、咳嗽 (3.9%、7 例)、下痢、嘔気、齶歯、血中 LDH 増加、不眠症 (3.4%、6 例)、咽喉頭疼痛、口内炎、胸痛、膀胱炎、咽喉頭炎、AST 増加、白血球数減少、筋硬直、四肢痛、湿疹、挫傷 (2.8%、5 例)、白内障、歯痛、下腹部痛、上腹部痛、倦怠感、足部白癬、血中アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血中コルチゾール増加、血圧上昇、血中尿素增加、浮動性めまい、感覚減退 (2.2%、4 例) であった。スタチン併用中に、本薬単独投与時よりも高頻度に出現した有害事象は、γ-GTP 増加 (13.4%、9 例)、血中 CK 増加、頭痛、ALT 増加 (10.4%、7 例)、関節痛 (9.0%、6 例) 季節性アレルギー、AST 増加 (7.5%、5 例)、胸痛 (6.0%、4 例)、血中アミ

ラーゼ増加、感覚減退（4.5%、3例）、歯肉炎、血中コルチゾール増加、血中TSH増加、尿中蛋白陽性、搔痒症（3.0%、2例）等であった。

有害事象の発現時期は、全被験者では3ヵ月未満が69.7%（124/178例）、3ヵ月以上6ヵ月未満67.7%（105/155例）、6ヵ月以上9ヵ月未満65.3%（98/150例）、9ヵ月以上60.7%（88/145例）、本薬単独投与群では3ヵ月未満が69.7%（124/178例）、3ヵ月以上6ヵ月未満61.9%（96/155例）、6ヵ月以上9ヵ月未満50.0%（59/118例）、9ヵ月以上58.5%（48/82例）、スタチン併用投与中では3ヵ月以上6ヵ月未満48.4%（15/31例）、6ヵ月以上9ヵ月未満64.1%（41/64例）、9ヵ月以上56.3%（36/64例）であった。

治験期間中の死亡は1例（68歳男性）みられたが、発現した副作用も含め治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は10例11件に認められ、本薬単独投与中では不安定狭心症、突発難聴、事故、軟骨損傷、血中CK増加、前立腺癌と麻痺性イレウス（同一症例）、乳癌、眼瞼形成、高血圧の9例10件であった。このうち血中CK増加以外の事象は全て本薬との関連性が否定された。スタチン併用中の重篤な有害事象は再発乳癌の1例（1件）であった。有害事象により本薬の中止に至ったのは、上述の死亡例、前立腺癌、血中CK増加、乳癌、事故（意識障害や精神障害のためではなく、不注意による赤信号での横断による交通事故）の他、下腹部痛及び下痢、光線性皮膚症、関節痛及び膀胱炎、下痢、汗疱、関節痛、胃粘膜びらん・逆流性食道炎及び下腹部痛、発疹、AST・ALT・γ-GTP増加、嘔気及び軟便、痒疹の16例であった。このうち血中CK増加、下腹部痛及び下痢、下痢、関節痛、胃粘膜びらん・逆流性食道炎及び下腹部痛、発疹、AST・ALT・γ-GTP増加、嘔気及び軟便、痒疹では、本薬との因果関係が否定されなかった。

肝機能について、ASTの基準値の2倍以上3倍未満の上昇は、本薬単独投与0.6%（1/178例）、スタチン併用中3.0%（2/67例）、ALTの基準値の2倍以上3倍未満の上昇は、本薬単独投与3.4%（6/178例）、スタチン併用中6.0%（4/67例）、3倍以上の上昇は本薬単独投与0.6%（1/178例）でみられた。γ-GTPの基準値の2倍以上3倍未満の上昇は、本薬単独投与11.8%（21/178例）、スタチン併用中16.4%（11/67例）、3倍以上の上昇は本薬単独投与5.6%（10/178例）、スタチン併用中6.0%（4/67例）でみられた。

血中CKの増加については、基準値の3倍以上5倍未満の上昇は、本薬単独投与1.1%（2/178例）、スタチン併用中3.0%（2/67例）、5倍以上10倍未満の上昇は、本薬単独投与0.6%（1/178例）、10倍以上が本薬単独投与0.6%（1/178例）でみられた。

## （2）海外における試験

### 1) 健康成人男性を対象に安全性及び忍容性を検討する用量漸増単回投与試験（I96-088） 実施期間 1996年6月～1996年7月 英国1施設 （参考資料）

健常成人男性45例を対象に、本薬1～50mgの用量漸増単回経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態が検討された。本薬群の20%（6/30例）に有害事象が発現したが、発現率はプラセボ群の27%（4/15例）と同様で、すべて軽度であった。增量による明らかな有害事象発現率の増加は認められなかった。投与前値と比較して臨床的に意味のある異常値が認められたのは1例で、投与前にALPのわずかな増加がみられ、軽度のALT増加（基準値上限の3倍未満）及びAST増加（ALT増加より低い程度）が見られたが、投与後3週間以内に投与前値付近に回復した。

**2) 健康成人男性を対象に安全性及び忍容性を検討する漸増法による反復投与試験 (I96-139)**

実施期間 1996年10月～1997年1月 英国 1施設 (参考資料)

健常成人男性 36 例を対象に、本薬 10～50mg の用量漸増反復経口投与時の安全性、忍容性及び薬物動態が検討された。本薬群の 41% (11/27 例) に有害事象が発現したが、発現率はプラセボ群の 56% (5/9 例) と同様であった。重篤な有害事象及び死亡はみられなかった。10 例 (実薬 8 例、プラセボ 2 例) に肝機能検査値の上昇が認められ、1 例 (本薬 50 mg 投与) は、ALT が基準値上限の 3 倍に達したため投与を中止した。

**3) 原発性高コレステロール血症患者を対象とした用量設定試験 (C98-010) 実施期間 1998**

年 11月～1999年7月 米国 27 施設 (参考資料)

原発性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並びに至適用量を検索する目的で、本薬 0.25、1、5 及び 10mg、あるいはプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。主な選択基準は、LDL-C 計算値 (Friedewald の式により算出) 130～250mg/dL、トリグリセリド値 300mg/dL 以下、全米コレステロール教育プログラム (以下、NCEP) Step1 食事療法又はこれより厳しい基準に従うことを満たす原発性高コレステロール血症患者とされ、治験薬は 243 例 (プラセボ群 : 52 例、0.25mg 群 : 47 例、1mg 群 : 49 例、5mg 群 : 49 例、10mg 群 : 46 例) に割り付けられた。

有効性の結果は下表のとおりであり、全ての用量において、本薬はプラセボに比して有意に LDL-C 実測値を低下させ、用量反応性が見られた。

投与終了時の LDL-C (実測値) 変化率

	プラセボ	本薬 0.25mg	本薬 1mg	本薬 5mg	本薬 10mg
投与前 (mg/dL)	170.4 (n=52)	166.4 (n=47)	171.2 (n=49)	172.2 (n=49)	176.2 (n=46)
投与終了時 (mg/dL)	177.8 (n=51)	150.2 (n=46)	149.7 (n=49)	143.9 (n=49)	143.9 (n=46)
変化率 (%) *	+4.3±1.4	-9.9±1.5	-12.6±1.5	-16.4±1.4	-18.7±1.5

\*最小二乗平均値±標準誤差 (投与群と施設を因子とした二元配置分散分析モデルより)

LDL-C 値が 15%以上低下した被験者の割合は、プラセボ群 3.9% (2/51 例)、本薬 0.25mg 群 41.3% (19/46 例)、1mg 群 46.9% (23/49 例)、5mg 群 55.1% (27/49 例)、10mg 群 78.3% (36/46 例) であった。本薬投与はトリグリセリド及び HDL-C に影響を及ぼさなかった。

安全性について、有害事象が被験者の 57.6%に見られ、有害事象発現率は、プラセボ群 51.9% (27/52 例)、本薬 0.25mg 群 57.4% (27/47 例)、1mg 群 63.3% (31/49 例)、5mg 群 53.1% (26/49 例)、10mg 群 63.0% (29/46 例) であった。有害事象のために投与を中止した被験者は、プラセボ群 1 例 (肝機能検査異常、65 日目)、本薬 0.25mg 群 1 例 (関節痛、浮腫、悪夢、及び皮膚障害 [顔面の斑状皮疹]、43 日目) 及び本薬 1 mg 群 1 例 (血小板減少症、35 日目) の計 3 例であった。死亡及び治験薬投与開始後に生じた重篤な有害事象はなかった。

申請者は、本試験と用法設定試験 (C98-258 試験：本薬 5mg あるいは 10mg を 1 日 1 回朝食前あるいは就寝時に 12 週間投与するプラセボ対照試験) の併合解析の結果、有効性について、本薬 5mg (LDL-C 変化率 (施設効果を考慮した分散分析に基づく最小二乗平均値±標準誤差、以下同様) : -15.7±0.9%) 及び 10 mg (-18.5±0.9%) は、プラセボ (-0.4±1.1%) と比較して有意に LDL-C を低下させ、10mg の LDL-C 低下作用は 5mg と比較して有意に高かったこと、及び LDL-C が 15%以上低下した被験者の割合は、5mg から 10mg へ投与量が倍増する

と 16%増加したが、10mg から 20mg へ倍増しても増加しなかったこと、並びに安全性について、用量増加に伴って有害事象発現率が増加することはなかったことから、本剤の推奨用量を 10mg と判断したと説明した。

**4) ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者を対象とした試験 (P01030) 実施期間  
2000 年 5 月～2001 年 5 月 米国 4 施設、外 13 施設**

アトルバスタチン又はシンバスタチンを使用中のホモ接合体性 FH 患者に対し、本薬 10mg を併用投与した際の有効性及び安全性を評価する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。6～14 週間前から食事療法とアトルバスタチン 40mg 又はシンバスタチン 40mg による薬物療法を受けていた患者を①本薬プラセボ+アトルバスタチン又はシンバスタチン 80mg 群、②本薬 10mg+アトルバスタチン又はシンバスタチン 40mg 群、③本薬 10mg+アトルバスタチン又はシンバスタチン 80mg 群（アトルバスタチン投与：朝 1 回、シンバスタチン投与：夕 1 回（食前後不問））のいずれかに無作為に割り付け、12 週間の投与が行われた。主な選択基準は、①ホモ接合体性 FH 患者、②最初の適格性判定検査の 4 週間以上前からアトルバスタチン 40mg 又はシンバスタチン 40mg を服用、③2 回の適格性判定検査における LDL-C 値の平均値が 100mg/dL 以上、④NCEP Step1 又はより厳しい食事療法を継続している者とされた。また、原則として無作為化の 2 週間前と 1 週間前の適格性判定検査で、他の血清脂質治療が十分に安定していることが条件とされ、陰イオン交換樹脂及びニコチン酸製剤は 6 週間、プロブコールは 1 年間、LDL アフェレーシスは 8 週間以上継続されていること、またフィブラートは 12 週間ウォッシュアウトされていることとされた。

50 例（男性 21 例、女性 29 例）が無作為化され、本薬 10mg +スタチン 40/80mg が 33 例、スタチン 80mg が 17 例に投与された。本薬 10mg+アトルバスタチン 40mg 群の 1 例（肝包虫囊胞を合併）、本薬 10mg+シンバスタチン 80mg 群の 1 例（実施計画書違反）で早期に投与が中止された。

主要評価項目である、投与前を基準とした投与終了時の LDL-C 変化率を下表に示す。

LDL-C 変化率（実測値）

投与群	Ator 80mg n=12	EZ 10mg + Ator 40mg n=12	EZ 10mg + Ator 80mg n=12	Sim 80mg n=5	EZ 10mg + Sim 40mg n=4	EZ 10mg + Sim 80mg n=5
投与前 (mg/dL)	353.78	381.58	281.56	326.87	324.33	267.73
投与終了時 (mg/dL)	342.58	321.42	208.00	288.40	285.75	191.20
変化率 (%)	-3.5	-13.0	-24.7	-11.0	-12.0	-29.8

EZ：本薬、Ator：アトルバスタチン、Sim：シンバスタチン（以下同様）

本薬+スタチン 40/80mg 及びスタチン 80mg 群の LDL-C 変化率（投与群及びスタチンの使用を考慮した分散分析に基づく最小二乗平均値±標準誤差、以下同様）は、それぞれ-20.73±3.15 及び-6.65%±4.21% であり、本薬+スタチン 40/80mg 群ではスタチン 80mg 群に比して有意に低下していた。また、トリグリセリドの変化率は本薬+スタチン 40/80mg 群で-10.78±5.17%、スタチン 80mg 群で-5.77±6.90%、HDL-C の変化率は本薬+スタチン 40/80mg 群で-2.79±2.59%、スタチン 80mg 群で 4.43±3.46% であった。

安全性について、有害事象の発現率は、本薬+スタチン 40/80mg 群で 73% (24/33 例)、ス

タチン 80mg 群 65% (11/17 例) であり、死亡は認められなかつたが、重篤な有害事象は 4 例にみられ、その内訳は、AST 増加（基準値上限の 3 倍以上の増加が継続）（本薬 10mg + シンバスタチン 80mg 群 1 例）、高度の胸痛、狭心症、腹痛、中等度の肝機能異常（AST の基準値上限の 3 倍以上の増加が継続）及び暗色尿（本薬 10mg + アトルバスタチン 40mg 群 1 例）、高度の不全片麻痺（本薬 10mg + アトルバスタチン 40mg 群 1 例）、軽度の無力症、胸痛、心拡大、心嚢液貯留、咳嗽、鼻出血、胸水、中等度の尿路感染及び高度の処置（心臓外科処置）（シンバスタチン 80mg 群 1 例）であった。

ALT 増加症例に関する集計を下表に示す。

肝胆道系検査値の増加の程度による集計

高値の範囲	EZ + スタチン* 40/80mg (n=33)	EZ + Ator 40mg (n=17)	EZ + Ator 80mg (n=12)	Ator 80mg (n=12)	EZ + Sim 40mg (n=4)	EZ + Sim 80mg (n=5)	Sim 80mg (n=5)
ALT (基準値5~25 mU/mL)							
基準値上限の2~3倍未満	4 (12%)	1 (6%)	0	3 (25%)	1 (8%)	0	1 (20%)
基準値上限の3倍以上	2 (6%)	1 (6%)	1 (8%)	0	1 (8%)	0	1 (20%)

\*アトルバスタチン又はシンバスタチン

また、血中 CK 上昇は、本薬 10mg+アトルバスタチン 80mg 併用投与、本薬 10mg+シンバスタチン 40mg 併用投与、及び本薬 10mg + シンバスタチン 80mg 併用投与の各 1 例及びアトルバスタチン 80mg 単独投与の 2 例にみられたが、いずれも基準値上限の 3~5 倍未満であり、5 倍以上の増加例はなかった。

申請者は、以上の結果より、スタチン 40mg を投与中のホモ接合体性 FH 患者への本薬 10mg の追加は、スタチンの 80mg への增量と同程度以上の上乗せ効果が得られることが確認され、本薬 10mg の追加に合わせてスタチンを 80mg へ增量することにより、LDL-C 低下効果は更に増強したと説明した。また、アトルバスタチン又はシンバスタチン 40/80mg と本薬 10mg との併用投与は、ホモ接合体性 FH 患者において忍容性が良好で、スタチン 80mg 単独投与の被験者と同様であったと説明した。

##### 5) ホモ接合体性シトステロール血症患者を対象とした試験 (P02243/P02257) 実施期間

2001 年 2 月～2001 年 9 月 (Circulation 109: 966-971, 2004)

血漿中シトステロール値が 5mg/dL を超えるホモ接合体性シトステロール血症患者を対象とし、本薬 10mg (起床時投与) の有効性及び安全性が無作為化不均衡割付け二重盲検並行群間比較試験で検討された。1~5 週間のスクリーニング期間の後、3 週間の単盲検プラセボ投与観察期間、続いて 8 週間の二重盲検投与試験期間が設定された。

37 例（男性 13 例、女性 24 例）が本薬 4 : プラセボ 1 の割合で無作為化され、本薬が 30 例、プラセボが 7 例に投与された。主要評価項目は、投与前（単盲検プラセボ投与と二重盲検投与開始時の平均値）に対する投与終了時（6 週目と 8 週目の平均値）の血漿中シトステロール変化率とされた。有効性の解析対象は、投与前値と投与終了後に 1 つ以上のデータがあり、かつアフェレーシスを受けていない被験者による MITT (Modified Intent-to-Treat) とされ、アフェレーシスを受けた本薬群 1 例を除いた 36 例が該当した。シトステロール血症に対する併用療法は、本薬群及びプラセボ群において、スタチンがそれぞれ 7/30 例 (23.3%) 及

び 1/7 例 (14.3%)、陰イオン交換樹脂が 8/30 例 (26.7%) 及び 2/7 例 (28.6%)、回腸バイパス術が 3/30 例 (10.0%) 及び 2/7 例 (28.6%) であった。

有効性について、投与前から投与終了時の血漿中シトステロール平均値の変動は、本薬群では  $21.0 \rightarrow 16.2 \text{mg/dL}$ 、プラセボ群では  $18.5 \rightarrow 17.8 \text{mg/dL}$  であり、主要評価項目である投与前に対する投与終了時のシトステロール変化率は、本薬群で  $-22.6 \pm 2.2\%$  (分散分析モデルによる最小二乗平均値±標準誤差) であった。本薬群における、投与前に対する投与終了時のシトステロール変化率のサブグループ解析では、陰イオン交換樹脂併用の有無で、それぞれ  $-20.4 \pm 10.6$  (平均値±標準偏差、以下同様) 及び  $-23.5 \pm 12.3\%$ 、スタチン併用の有無で、それぞれ  $-23.7 \pm 3.9$  及び  $-22.3 \pm 13.4\%$  であった。

安全性について、有害事象は本薬群 70% (21/30 例)、プラセボ群 29% (2/7 例) にみられた。本薬群で 2 例以上にみられた有害事象は、浮動性めまい、疲労、腹痛、下痢、嘔気、上気道感染、筋骨格痛であった。死亡及び有害事象による中止はなかった。重篤な有害事象は、本薬群の動脈硬化症とプラセボ群の高血圧の各 1 例で、治験薬と関連なしと判定され、いずれも軽快した。胃腸障害の発現頻度は、プラセボ群よりも本薬群で高かった。肝胆道系検査値異常については、本薬群では  $\gamma$ -GTP の基準値上限の 2~3 倍未満の増加が 2 例、プラセボ群では AST の基準値上限の 3 倍以上の増加が 1 例、ALT の基準値上限の 3 倍以上の増加が 2 例、 $\gamma$ -GTP の基準値上限の 3 倍以上の増加が 1 例にみられた。血中 CK 値については、投与期間中に基準値上限の 10 倍以上に連続的に増加した被験者は見られなかった。

申請者は以上の結果より、本薬はホモ接合体性シトステロール血症患者の植物ステロールを低下させ、また忍容性は良好で、安全性に特に問題は認められなかつたと説明した。

#### 6) 原発性高コレステロール血症患者を対象とした長期投与試験 (P00476) 実施期間 2000 年 2 月～2002 年 8 月

12 週間の第Ⅲ相二重盲検試験 (P00474 又は P00475) を完了した原発性高コレステロール血症患者を対象に、本薬 10mg を 1 日 1 回 (朝) 24 カ月間経口投与したときの安全性及び忍容性が、多施設共同非対照試験で検討された。P00474 及び P00475 試験の主な選択基準は、血清脂質低下薬のウォッシュアウト後の LDL-C 値が  $130 \text{mg/dL}$  以上、 $250 \text{mg/dL}$  以下、トリグリセリド値が  $350 \text{mg/dL}$  以下の原発性高コレステロール血症患者で、試験期間中 Ratio of Ingested Saturated fat and Cholesterol to Calories (RISCC) スコアが 24 を超えない NCEP Step1 の食事療法を遵守できることとされていた。本薬を 1 カ月以上単独投与しても、NCEP ATP II の LDL-C 目標値に到達しなかつた場合、又は LDL-C 値が  $130 \text{ mg/dL}$  を超えていた場合にスタチンを追加投与することとされた。スタチン併用投与が必要な場合、シンバスタチンは 10、20 又は 40mg 錠を 1 日 1 回 (夕食時)、ロバスタチンは 10 又は 20mg 錠を 1 日 1 回 (夕食時) 本薬とともに経口投与し、シンバスタチン及びロバスタチンの 1 日最高用量は 80 及び 40mg とされた。

P00474 及び P00475 試験で本薬あるいはプラセボを投与された 1,719 例のうち 1,313 例が本試験に参加し、336 例は P00474 又は P00475 試験でプラセボ群であったため、本試験で初めて本薬を服用した。スタチンの併用は 612 例で行われた (ロバスタチン 192 例、シンバスタチン 420 例)。糖尿病の合併は、5.0% (65/1313 例) にみられ、スタチン併用群では 6.2% (38/612 例) であった。

有効性について、LDL-C は本薬単独投与群では投与前値  $158.05 \pm 0.76 \text{mg/dL}$  (平均値±標準

誤差、以下同様)、投与 24 カ月後  $131.39 \pm 1.61$  mg/dL、変化率  $-18.00 \pm 0.87\%$ 、スタチン併用群ではそれぞれ  $180.87 \pm 1.63$  mg/dL、 $114.47 \pm 1.73$  mg/dL、 $-36.25 \pm 0.92\%$ であり、LDL-Cに対する本薬の単独及びスタチン併用投与時の効果は投与期間を通して長期間持続した。

安全性について、P00474 試験又は P00475 試験で本薬を投与されたが P00476 試験に参加しなかった 311 例を加えた 1,624 例を解析対象とした。試験期間中に、本薬単独投与群 2 例及びロバスタチン併用群 3 例の死亡がみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現率は 12.6% (205/1,624 例) で、本薬単独投与期間では 10.5% (106/1012 例)、スタチン併用投与期間では 12.9% (79/612 例：ロバスタチン併用群 18.8% (36/192 例)、シンバスタチン併用群 10.2% (43/420 例) であった。

有害事象の中止は、本薬単独投与期間では 15.7% (159/1,012 例)、スタチン併用投与期間では 6.2% (38/612 例) にみられた。中止を要した有害事象の主なものは、本薬単独投与期間では、無力症、胸痛、浮動性めまい、疲労、頭痛、冠動脈疾患、高血圧、心筋梗塞、腹部膨満、腹痛、便秘、下痢、消化不良、鼓脹、軟便、嘔気、徐脈、動悸、 $\gamma$ -GTP 増加、肝機能異常、AST 増加、ALT 増加、血中 CK 増加、関節痛、背部痛、筋痙攣、筋骨格痛、筋痛、そう痒症、皮疹等であり、スタチン併用投与期間では、浮動性めまい、狭心症、心筋梗塞、腹痛、下痢、消化不良、 $\gamma$ -GTP 増加、肝機能検査異常、血中 CK 増加、筋痙攣、筋痛等であった。有害事象により中止に至った被験者は、本薬単独投与、スタチン併用投与のいずれの投与状況においても、投与期間によって増加することはなかったとされた。肝胆道系検査値が増加した症例に関する集計を下表に示す。

ALT の増加の程度による集計

高値の範囲	全被験者 (n=1,624)	本薬単独 投与期間 (n=1,624)	スタチン併用投与期間	
			本薬単独投与期間 中には報告されず、 併用中のみに発現 した事象 (n=612)	本薬単独投与期間 中の報告の有無は 問わず、併用中に 発現した事象 (n=612)
ALT (基準値 : 5~25 mU/mL)				
基準値上限の2倍~3倍未満	64/1,603 (4.0%)	53/1,603 (3.3%)	12/611 (2.0%)	19/611 (3.1%)
基準値上限の3倍以上	25/1,603 (1.6%)	21/1,603 (1.3%)	4/611 (0.7%)	4/611 (0.7%)
基準値上限の3倍以上 (連続)	9/1,603 (0.6%)	8/1,603 (0.5%)	2/611 (0.3%)	2/611 (0.3%)
基準値上限の5倍以上	3/1,603 (0.2%)	3/1,603 (0.2%)	0	0
基準値上限の10倍以上	0	0	0	0

また、血中 CK 増加に関する集計を下表に示す。血中 CK 増加 (基準値上限の 10 倍以上の値、あるいは筋肉症状が随伴した基準値上限の 5 倍以上の値) が見られた被験者は 16 例であり、いずれも血中 CK は投与前あるいは基準値範囲内に復したとされた。

### 血中 CK の増加の程度による集計

高値の範囲 (基準値：0～120 mU/mL)	全被験者 (n=1,624)	EZ単独投与期間 (n=1,624)	スタチン併用投与期間	
			本薬単独投与期間 中には報告されず、 併用中のみに発現 した事象 (n=612)	本薬単独投与期間 中の報告の有無は 問わず、併用中に発 現した事象 (n=612)
基準値上限の3倍～5倍未満	45/1,603 (2.8%)	32/1,603 (2.0%)	15/611 (2.5%)	16/611 (2.6%)
基準値上限の5倍～10倍未満	18/1,603 (1.1%)	14/1,603 (0.9%)	4/611 (0.7%)	6/611 (1.0%)
基準値上限の10倍以上	8/1,603 (0.5%)	6/1,603 (0.4%)	2/611 (0.3%)	2/611 (0.3%)

#### <審査の概要>

機構での審査の概要については、以下のとおりである。

##### (1) 高脂血症治療における本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤は小腸でのコレステロール及び構造が類似する植物ステロールの吸收を選択的に阻害するため、スタチン単剤で治療目標値に達することできない場合、本剤の併用により高い有効性が期待でき、薬物療法の選択肢が広がり、臨床的意義が高いと考えると主張した。

日本動脈硬化学会の動脈硬化性疾患ガイドライン（2002年版）では、高LDL-コレステロール血症以外の主要冠危険因子として、低HDL-コレステロール血症、加齢、糖尿病、高血圧、喫煙、冠動脈疾患の家族歴が挙げられ、これら危険因子の数及び冠動脈疾患の有無により、脂質管理目標値を定めている。また、2004年のNCEPでは、臨床試験の結果を踏まえて、高リスク患者ではLDL-Cの目標を70mg/dL未満とすること、特に高リスクの患者ではより強力な治療を実施することが推奨され、糖尿病と心血管疾患の患者には、LDL-C値に関わらずスタチンを投与すべきとされている。以上を考慮すると、機構は、本剤は高コレステロール血症治療の第一選択薬とは考えにくいが、高コレステロール血症の治療において中心的に用いられているスタチン単剤では到達可能なLDL-C値に限界がある上、高用量のスタチン投与では肝や骨格筋等に副作用が生じる可能性が高まるところから、申請者の主張は妥当と考えられ、また、副作用等のためスタチンの投与が適切でない患者もいると考えられることから、本剤の臨床的な有用性はあると考える。

##### (2) 効能・効果について

###### 1) 本剤単独療法について

機構は、欧州では、本剤単独療法の対象は、原発性高コレステロール血症で、スタチン類が不適切又は忍容性がないと判断された患者に限定されていることも踏まえて、本剤の単独療法の妥当性、及び本剤とスタチンあるいは他の高脂血症治療薬との併用について見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。欧州での効能・効果は、「非スタチン系製剤」による治療はその臨床的ベネフィットが証明されない限りすべて第二選択とするという、欧州規制当局の見解に基づくものである。一方、米国は単独療法を認めている。治療の選択肢は、現行の治療ガイドライン及び個々の危険因子を慎重に比較検討して決定する必要があり、より積極

的な脂質低下治療が必要な場合には、高用量のスタチンを投与するか、本剤とスタチンを併用する必要がある。更に、LDL-C 増加以外にも血中脂質の異常が見られる患者に対しては、他の併用療法についても検討する必要があると思われる。

機構は、本剤の生命予後に関する効果は不明であり、生命予後改善に関する情報のあるスタチンと比較して本剤単独投与を推奨すべき根拠は乏しいと考えるが、スタチン投与が不適切と判断された患者等においては本剤を単独投与すべき状況も考えられ、また、他の高脂血症治療薬とは異なる作用機序を有することから、治療の選択肢を増やす意味もあり、本剤の単独投与は是認えると考える。ただし、本剤の単独投与が適切と考えられる場合についての情報提供が必要と思われ、単独療法も含め、本剤の対象患者については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

## 2) 家族性高コレステロール血症について

申請者は、日本人 FH 患者に対する投与経験が少ないとことについて、以下のように説明した。FH は希少疾患であり、国内の臨床試験では十分な被験者数を確保することが困難であったため、国内臨床試験の成績に加えて、海外で実施した比較試験の成績を利用することとした。ホモ接合体性 FH の発生頻度は日本と欧米でほぼ同じであり、重症度はレセプター機能の異常タイプ (defective タイプ又は negative タイプ) によって決まり、食事などの生活習慣は影響しない。また、本薬の LDL-C の低下作用は日本人と外国人で非常に類似しており、本薬の薬力学的作用に民族差は認められなかったことから、海外成績の外挿は可能と考えた。ホモ接合体性 FH 患者を対象とした、国内外のいずれの試験でも、スタチン服用中の患者に本剤 10mg/日を追加投与したが、国内試験での LDL-C 変化率は-9.6%、海外のアトルバスタチン 40mg/日又はシンバスタチン 40mg/日を服用中の患者に本剤を追加投与した際の LDL-C 変化率は、それぞれ-13.0%及び-12.0%と、国内外でほぼ同程度であった。

機構は、国内外の臨床試験成績から、本剤の FH 患者に対する投与はある程度妥当と考えるが、これら臨床試験では、いずれもスタチンや LDL アフェレーシス等他の治療の効果不十分な患者を対象としており、これらの場合以外の FH 患者については検討されておらず、本剤の投与はスタチン等の効果不十分な患者に限定すべきと考える。FH 患者に対する本剤投与の妥当性、情報提供・注意喚起の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

## 3) ホモ接合体性シトステロール血症について

申請者は、日本での投与例がないホモ接合体性シトステロール血症に関し、本剤の有効性及び安全性が評価できるとした根拠について以下のように説明した。ホモ接合体性シトステロール血症は常染色体劣性の遺伝性疾患であり、健康人ではほとんど吸収されない植物ステロールの腸管からの吸収が亢進し排泄が低下するため、植物ステロールが体内に蓄積する。植物ステロールはコレステロールと同様、体内に蓄積すると黄色腫や早発性の動脈硬化症を発症する。非臨床試験では、本剤が小腸管腔からのシトステロールの吸収を阻害することが確認されている。ホモ接合体性シトステロール血症の患者数は、全世界で約 50 家系、日本国内で 9 家系と推定され、国内の推定患者数は約 15~20 例と少なく、国内での臨床試験の実施は困難であった。本疾患の原因遺伝子は、ABC トランスポーターの ABCG5 及び ABCG8 と同定されており、日本人と外国人の本疾患の病因は遺伝子レベルで同様で民族差はなく、臨床症状は欧米人と日本人で差がないと考えられることから、本疾患の日本人患者における本

薬の有効性は海外臨床試験でみられた有効性と類似すると考えられた。本薬の高コレステロール血症患者に対する安全性は国内外で類似しており、海外の高コレステロール血症患者とホモ接合体性シトステロール血症患者でも安全性が類似していることから、本疾患の日本人患者における本薬の安全性は海外臨床試験でみられた安全性と類似すると考えられ、本疾患に対する治療方法の確立のために申請効能・効果に加えた。

機構は、血清植物性ステロールの上昇と冠動脈疾患の発生率に関連がみられるとする報告 (Metabolism 40: 842-848, 1991) や女性では血清シトステロール値が高いかコレステロールに対する比率が高いほど冠動脈病変の重症度が増すとの報告 (Nutr Metab Cardiovasc Dis 8: 386-391, 1998) は、血清植物性ステロールの動脈硬化の進展への関与の可能性を支持するものと考える。国内での本疾患への本剤の使用経験はなく、また、本剤による血清植物性ステロールの減少が心血管系の予後を改善するのか不明ではあるが、海外試験でアキレス腱の黄色腫の軽減の可能性が示されたこと、及びシトステロール血症でコレステラミン服用中の患者において、本剤併用 1 年後に血漿シトステロール及びカンペステロールが約 50% 減少し、頸動脈雜音の減弱、血小板数の増加及び黄色腫の消退がみられたとの海外の報告 (Gastroenterology 130: 1853-1857, 2006) もあること等から、本薬により動脈硬化や黄色腫の軽減等の有効性が認められる可能性はあると考える。本疾患の特殊性、本薬の薬理作用、本疾患に関する海外臨床試験成績、高コレステロール血症に関する臨床試験成績等を勘案すると、本疾患に対する本剤投与の有用性は認め得ると考えるが、本疾患の取扱いについては、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

### (3) 有効性について

#### 1) 主要評価項目と真のエンドポイントとの関係について

申請者は本薬の臨床試験における主要評価項目と真のエンドポイントとの関係について、以下のように説明した。国内外の長期投与試験は、真のエンドポイントである動脈硬化性疾患の予防に対する本薬の有効性を評価するようデザインされておらず、その結果からは、本剤の真のエンドポイントに対する有効性については考察できない。また、これまでに本剤の動脈硬化に対する作用や血管病変に対する作用については検討されていない。米国及び欧州のガイドラインでは、LDL-C が検証された臨床転帰の代用評価項目であることが認められている。本邦の「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」でも、国際的に広く容認されている動脈硬化とコレステロールとの関連を認め、血清コレステロールの変化を中心として薬効を評価することを妥当としている。

機構は、高コレステロール血症治療の最終目標は動脈硬化性疾患発症の予防であるが、試験期間、症例数等の面から、開発時にその評価は困難であることも踏まえ、申請者の説明は妥当と考える。また、本剤の臨床試験において、本剤の臨床的な有効性が推定できる程度の LDL-コレステロール低下作用は認められたと判断する。

#### 2) LDL-C 以外の血清脂質に対する作用

申請者は、LDL-C 以外の血清脂質に対する本剤の影響について、以下のように説明した。本剤 10mg/日を高コレステロール血症患者に投与した 4 試験（第Ⅱ相試験、コレステラミドとの比較試験、糖代謝試験及び長期投与試験）の単独投与時のデータ (n=312) を併合した結果、総コレステロール変化率-14.1～-12.8%に対し、トリグリセリド変化率は-1.3% (95%信頼区

間 : -5.13～2.53%、以下同様) と、本剤はトリグリセリドに対して明らかな作用を示さなかった。コレステミドとの比較試験では、コレステミドは投与開始前と比較してトリグリセリドを有意に上昇させたが、本剤はトリグリセリドを上昇させなかつた。また、本剤 10mg/日単独投与終了時の HDL-C 変化率は+5.2% (3.74～6.72%) で、投与開始前と比較して有意な上昇がみられた。

機構は、本剤がトリグリセリド及び HDL-C に対し、臨床的に好ましくない影響を与える可能性は低いと考える。

#### (4) 用法・用量の妥当性について

##### 1) 用量について

申請者は本剤の用量を 1 日 10mg とした根拠について、以下のように説明した。第Ⅱ相試験 (JPC-00-335-21) では、高コレステロール血症患者 138 例にプラセボ、本剤 5、10 及び 20mg を 1 日 1 回、いずれかの食後に 12 週間投与し、投与終了時の LDL-C 平均変化率は、それぞれ-2.3、-14.9、-18.1 及び-19.2% であった。本剤の効果は 10mg でほぼ最大に達しており、20mg 以上の用量で、より大きな効果が得られる可能性は低く、初期用量として 10mg が妥当と考えられた。一方、有害事象の発現率は、それぞれ 72.2% (26/36 例)、57.1% (20/35 例)、68.8% (22/32 例)、65.7% (23/35 例) であり、投与量増加に伴う有害事象発現率の上昇は見られなかつた。また、コレステミドとの比較試験 (JPC-02-335-33) では、投与終了時の LDL-C 変化率は、本剤 10mg/日で-18.1%、コレステミド 3g/日で-19.2% であり、本剤のコレステミドに対する非劣性が検証された。以上より、本剤の推奨用量として 10mg/日が妥当と考えられた。

機構は、海外での承認用法・用量は、いずれの国においても 1 日 1 回 10mg であること、国内臨床試験の結果から 20mg/日投与時に 10mg/日を明らかに上回る効果は認められず、安全性の面からも 10mg/日以外の用量を推奨すべき理由もないことから、本剤の用法・用量を 1 日 1 回 10mg とすることに大きな問題はないものと考える。

##### 2) 用量調節について

機構は、用量調節が必要と考えられる患者群があれば、具体的な用量調節法とともに説明するよう求めた。

申請者は以下のように説明した。本剤の薬物動態学的特性から、抗菌剤（抗生物質）の長期投与が有効性に影響すると予測される。小腸管腔における SCH60663 の脱抱合反応には腸内細菌叢の関与が大きいと考えられ、抗菌薬（抗生物質）の長期投与によって腸内細菌叢のバランスが崩れた状態が長期間持続した場合には、脱抱合能の低下から SCH60663 のまま糞中に排泄される割合が増加し、薬効の持続性が影響を受ける可能性がある。しかし、感染症の治療を目的とする抗菌薬（抗生物質）が長期間投与される可能性は低く、腸内細菌叢への影響も抗菌薬投与の終了後は数日で回復すると考えられることから、特に有効性の観点から增量を考慮する必要はないと考える。全身暴露の上昇から安全性への影響が懸念されるケースとしては、肝障害患者への投与が考えられるが、添付文書（案）の使用上の注意において「本剤は中等度（Child-Pugh B）又は重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者には投与しないことが望ましい。」と注意喚起している。患者の年齢、性別、腎機能による BA への影響は小さく、臨床上の意味はほとんどないと判断され、これらによって用量調節を行う必要はないと考えられるが、日常診療では、個々の患者で必ずしも効果は同じではないため、

適宜増減されるケースが想定される。

機構は、第Ⅱ相用量設定試験（JPC-00-335-21 試験）の結果では、投与量を 10mg から 20mg へ增量するメリットは明確でないにもかかわらず、用法・用量（案）に、年齢・症状による適宜増減を設定した根拠、本剤を增量する場合の判断基準について、臨床試験データを踏まえて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。第Ⅱ相用量設定試験における LDL-C 変化率及び LDL-C 値が 15%以上低下した被験者の割合から、本剤の投与量を 10mg から 20mg に增量することがより有効であるとは考えられないため、用法・用量（案）の「適宜増減する。」を「適宜減量する。」に変更する。

機構は、減量に関しても、減量投与が望ましい患者は具体的には示されておらず、減量投与を認める場合には、中等度又は重度の肝機能障害患者等本剤の投与を避けるべき患者に安易に投与されないよう十分な注意喚起が必要であり、また、市販後に適切な情報収集及び検討が必要と考える。用法・用量の詳細及び必要な注意喚起等については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

#### (5) スタチンを併用した場合の本剤の有効性及び安全性について

機構は、スタチンを併用した場合の本剤の有効性について、国内外の臨床試験結果に基づいて説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。海外の原発性高コレステロール血症を対象としたアトルバスタチン併用投与試験（P00692）で、本剤 10mg とアトルバスタチン通常用量（10mg）との併用でアトルバスタチン最高用量（80mg）と同程度の効果が得られた。国内臨床試験では、スタチンを服用中で治療目標値を満たしていないヘテロ接合体性 FH 及び FH 以外の重症高コレステロール血症患者に対して本剤 10mg を併用投与し、上乗せ効果を評価した結果、LDL-C 変化率は全体（39 例）で-23.0%、ヘテロ接合体性 FH 患者（29 例）で-22.0%、FH 以外の重症高コレステロール血症患者（10 例）で-25.6% であった。LDL-C 値が 15%以上低下した患者の割合は 82%（32/39 例）、LDL-C 値が治療目標値に到達した患者の割合は 28%（11/39 例）であり、スタチンの単独投与では治療目標値に達していない患者の約 3 割が本剤を追加することにより治療目標値に到達した。また、未治療時の LDL-C 値が薬物療法適応基準を満たさない被験者に対して本剤 10mg を投与し、更に投与 16 週後以降に治療目標値に到達しない場合にスタチンの併用を可とした長期投与試験で、スタチン併用時の LDL-C 変化率を、少なくとも 4 週間の併用後にデータが得られた被験者 30 例で評価したところ、本剤とアトルバスタチン、シンバスタチン又はプラバスタチン併用時の投与開始前（未治療時）を基準とした LDL-C 変化率は、-51.8、-36.6 及び-26.5% であった。本剤とアトルバスタチン、シンバスタチン又はプラバスタチンを併用した患者における本剤単独投与時の LDL-C 変化率が-13.7、-17.7 及び-11.1% であったことから、各スタチンを併用した際の LDL-C 変化率は、単独投与時に比してアトルバスタチンで-38.1%、シンバスタチンで-18.9% 及びプラバスタチンで-15.5% 増強したと考えられ、本剤とスタチンの併用の効果が示された。

機構は、国内長期投与試験において、併用されたスタチンの種類及び投与量による本薬の有効性及び安全性の相違について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本試験でスタチンを併用した 67 例の内訳は、プラバスタチ

ン 10mg : 11 例、アトルバスタチン 10mg : 20 例、シンバスタチン 5mg : 10 例、フルバスタチン 20mg : 26 例であった。投与前に対する本剤とスタチンの併用後の LDL-C 変化率の 95% 信頼区間は、プラバスタチン-34.3～-22.4%、アトルバスタチン-49.1～-31.8%、シンバスタチン-46.7～-29.0%、フルバスタチン-35.8～-22.4% であり、本剤単独投与終了時に対するスタチン併用後の LDL-C 変化率は、プラバスタチン-13.9%、アトルバスタチン-25.7%、シンバスタチン-19.8%、フルバスタチン-14.5% であった。本剤と各スタチン併用時の LDL-C 変化率の違いは、各スタチン単独投与時の LDL-C 変化率の違いを概ね反映していると考えられた。特定のスタチン併用時に特定の有害事象及び副作用の発現は認められず、併用したスタチンの種類により安全性に違いはないと考えられた。

機構は、重症高コレステロール血症を対象とした国内スタチン併用試験において、併用されたスタチンの種類及び投与量による本剤の有効性及び安全性の相違について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。本試験での安全性解析対象集団における併用したスタチンの内訳は、プラバスタチンが 18 例（5mg : 8 例、10mg : 6 例、20mg : 2 例及び 30mg : 2 例）、アトルバスタチンが 20 例（5mg : 1 例、10mg : 12 例、20mg : 6 例及び 40mg : 1 例）、シンバスタチンが 1 例（10mg）、フルバスタチンが 1 例（20mg）であった。2 例以上に投与した各スタチンの用量群を用いて本剤の併用投与後の LDL-C 変化率を比較すると、プラバスタチン 5、10、20 及び 30mg では-19.9～-26.8%、アトルバスタチン 10 及び 20mg では-21.4～-27.6% であり、各スタチンの用量と本剤の LDL-C 変化率に一定の傾向はなかった。安全性について、プラバスタチン併用時及びアトルバスタチン併用時に認められた有害事象の種類及び発現頻度は特に違いが認められず、各スタチンの增量に伴う有害事象の種類及び発現頻度の増加は認められなかつた。

機構は、本剤の単独投与時とスタチン併用時とで安全性のプロファイルに違いがないか、国内外の臨床試験成績から説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内外の臨床試験で、本剤とスタチン併用時の安全性プロファイルは、概ねスタチン単独投与時と類似していたが、肝機能異常値の増加の発現頻度は併用投与群で高かつた。国内臨床試験で認められた肝機能関連の有害事象（肝機能異常、肝機能障害、AST 増加、ALT 増加及び  $\gamma$ -GTP 増加）は、プラセボ群 3%（1/36 例）、本剤 5mg 群 9%（3/35 例）、本剤 10mg 群 9.2%（33/358 例）、本剤 20mg 群 6%（2/35 例）、本剤 10mg とスタチン併用群 15.0%（17/113 例）であり、スタチン併用投与時の発現頻度は本剤単独投与時に比して高かつた。本剤単独投与群を含むスタチンとの併用投与海外試験 4 試験（P00679、P00680、P00691、P00692）のデータを併合した成績（スタチン単独投与 936 例、スタチンと本剤の併用投与 925 例）では、AST 及び ALT 増加（基準値上限の 3 倍以上）は、スタチン単独投与よりスタチンと本剤の併用投与群で多く認められた（併用投与群 : 1.3%、スタチン単独群 : 0.4%）。なお、全ての患者で、AST 又は ALT 増加は一過性であり、投与中止後又は継続中に投与前の値に復した。

機構は、国内長期試験及び海外試験の併合解析結果において、本剤とスタチンの併用投与時に肝機能関連の有害事象の発現頻度が増加していたこと、及び企業中核データシートや米国の添付文書において、本剤とスタチンの併用投与時には、肝機能検査が実施されるべき時期についても記載されていることを踏まえて、併用注意等の記載も含め、本剤とスタチンの併用投与

時の肝機能のモニタリングに関する添付文書における注意喚起等について再検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内で発売されている全てのスタチンの添付文書で妊婦又は妊娠する可能性のある婦人に投与禁忌とされており、その旨を本剤の添付文書に明記することとしたことを考え併せ、重要な基本的注意に「本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害薬を併用する場合、併用する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の添付文書を必ず参照し、【使用上の注意】の禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用等の記載を確認すること。特に、禁忌の項の肝機能障害患者への注意や妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への注意を十分考慮し、コレステロール検査を、併用開始時及び併用する HMG-CoA 還元酵素阻害薬の添付文書で推奨されている時期に実施すること」と記載する。

機構は、国内外の臨床試験成績等から本剤とスタチン併用の有用性は示されており、LDL-C の治療目標値がより厳しくなりつつある現状からも市販後に併用されると考える。なお、本剤単剤投与時あるいはスタチン単剤投与時と比較すると、併用により肝機能障害が増加する可能性が考えられ、併用時の肝機能障害に関する十分な注意喚起及び定期的な肝機能のモニタリングが必要と考える。両剤併用時の肝機能検査の頻度等も含め、関連の注意喚起等については専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

## (6) 他の抗高脂血症治療薬との併用時の安全性について

### 1) フィブラーント系薬剤との併用について

機構は、海外におけるフェノフィブラーント併用投与試験の結果を踏まえて国内における本剤とフィブラーント系薬剤との併用について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外におけるフェノフィブラーントとの併用投与試験（P036 試験）では、混合型高脂血症患者を対象に、12 週間のフェノフィブラーント 160mg+本剤 10mg 併用投与の有効性及び安全性をフェノフィブラーント 160mg 単独投与と比較した。主要評価項目であるベースラインから試験終了時点までの LDL-C 変化率は、プラセボ群 0.2% (63 例)、本剤単独投与群-13.4% (185 例)、フェノフィブラーント単独投与群-5.5% (188 例)、フェノフィブラーント+本剤併用群-20.4% (183 例) であった。フェノフィブラーント単独投与群の 2.1% (4/188 例)、本剤+フェノフィブラーント併用投与群の 2.1% (4/183 例) に持続的な ALT 及び/又は AST 上昇が認められたが、プラセボ群及び本剤単独投与群における発現頻度はそれぞれ 1.6% (1/63 例) 及び 0.5% (1/184 例) であった。臨床検査有害事象による中止例はフェノフィブラーント単独投与群の 3 例及び本剤+フェノフィブラーント併用投与群の 4 例で、いずれも肝トランヌアミナーゼ上昇で試験薬中止後にベースライン値に復した。胆嚢、胆道関連の有害事象は、フェノフィブラーント+本剤併用投与群の 1 例で急性胆嚢炎及び胆石症がみられ、胆嚢切除が施行された。また、P036 試験及び継続試験（P036X1 試験）を併合したデータにおける胆嚢摘出術が実施又は計画された症例の発現率（患者/年）はプラセボ群 14.2、本剤単独投与群 40.3、フェノフィブラーント単独投与群 178.3、フェノフィブラーント+本剤併用群 292.7 であった。米国では以上の試験成績から、フェノフィブラーントとの併用療法が承認されたが、フェノフィブラーント以外のフィブラーントとの併用に関しては、「推奨されない」のままである。日本で最も多く処方されているフィブラーント系薬剤であるベザフィブラーントと

の併用データがないこと、日本人患者でのフェノファイブラーとの併用のデータがないことから、使用上の注意（案）については、胆石症のリスクの有無に関わらず、「フィブラー系薬剤との併用に関しては、本邦での有効性及び安全性が十分に確認されるまでは、その間併用しないことが望ましい。[フィブラー系薬剤では胆汁へのコレステロール排泄を増加させ、胆石形成がみられることがある。本剤はイヌで胆嚢胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されている]」とすることが適切と考えた。

機構は、コレステロールとトリグリセリドとともに高い患者には本剤とフィブラー系薬剤の併用される可能性があるが、国内で併用投与した成績はなく、フィブラー系薬剤は胆汁へのコレステロール排泄を増加させ胆石形成がみられることがあること、本剤はイヌにおいて胆嚢胆汁中のコレステロール濃度の上昇が報告されていること、及び海外試験成績から本剤とフィブラー系薬剤との併用により胆嚢疾患の増加する危険性があり、この併用を推奨しないとの申請者の見解は妥当と考える。本件に関する情報提供・注意喚起の詳細については、専門協議での議論も踏まえて更に検討したい。

## 2) 陰イオン交換樹脂との併用について

機構は、本剤と陰イオン交換樹脂との併用に関して、使用上の注意で「本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること」と規定した根拠及び妥当性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤が陰イオン交換樹脂と結合し吸収が遅延あるいは減少する可能性があり、本剤とコレスチミドの併用では、十分な投与間隔を空ける必要がある。本剤とコレスチラミンには薬物動態学的相互作用が認められていることから、米国の添付文書には、コレスチラミンとの併用で、LDLコレステロール低下作用の増大が薬物相互作用により抑制される旨、及び胆汁酸吸着剤（陰イオン交換樹脂）の投与から2時間以上前又は4時間以上後に本剤を投与する旨記載している。一方、本邦におけるコレスチラミンの添付文書の「使用上の注意、薬物相互作用」の項には「これらの薬剤の吸収阻害を避けるために、本剤投与前4時間若しくは投与後4~6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与する。」との記載がある。したがって、コレスチラミンの添付文書における上記記載を参考にするとともに、SCH60663又は総エゼチミブの $t_{max}$ が1~2時間であることを勘案し、本邦の添付文書においても「本剤は陰イオン交換樹脂の投与前2時間あるいは投与後4時間以上の間隔をあけて投与すること」と記載することにした。

機構は、回答を了承した。

## (7) 安全性について

### 1) 横紋筋融解症、ミオパシー及びCK上昇について

機構は、CK上昇例を国内外の臨床試験で比較するとともに、海外の市販後の安全性情報における横紋筋融解症、ミオパシー、筋障害、及びCK上昇について説明を求めた。

申請者は、本剤投与によるCK上昇について、国内長期投与試験（52週間投与終了時）と海外長期投与試験（約24カ月間投与終了時）のデータを用いて比較し、以下の表のように示した。

### CK の増加の程度による分類

検査項目	区分（基準範囲上限を基準）	全被験者		単独投与	
		国内 n=178	海外 n=1603	国内 n=178	海外 n=1603
CK	3 倍以上 5 倍未満	4 (2.2%)	45 (2.8%)	2 (1.1%)	32 (2.0%)
	5 倍以上 10 倍未満	2 (1.1%)	18 (1.1%)	1 (0.6%)	14 (0.9%)
	10 倍以上	1 (0.6%)	8 (0.5%)	1 (0.6%)	6 (0.4%)

また、海外の市販後情報について以下のように説明した。本剤の最初の承認時点（2002 年 10 月 17 日）から 2005 年 1 月 17 日までに、スタチン併用療法を受けなかった患者で 22 件の横紋筋融解症の報告があった。8 件は詳細不明、5 件は CK の正常値上限の 10 倍未満の上昇、9 件は正常値上限の 10 倍以上の CK 上昇で、うち 3 件は、挫滅、マッカードル病及びタイプ不明の自己免疫現象とされ、別の 3 例では再投与により症状が再発した。また、2002 年 10 月 17 日から 2004 年 12 月 31 日までに、スタチン併用療法を受けていない患者でミオパシーが 46 件報告され、うち、正常値上限の 10 倍以上の CK 値は 1 例であった。横紋筋融解症及びミオパシーの報告率はそれぞれ 10 万患者・年あたり約 0.7 件及び 1.4 件と概算された。

機構は、欧米の添付文書では、本剤単独投与においても横紋筋融解症のリスクがあると記載されており、筋肉痛等の症状がみられた場合やミオパシーが疑われた場合の注意喚起も記載されていること、及びカナダの添付文書には、スタチン不耐性（CK 上昇の有無にかかわらず筋痛）の既往がある患者は、本剤による治療中、有害事象について厳密にモニターすべきとの記載があることから、横紋筋融解症や筋障害、CK 上昇についての注意喚起及び CK や筋症状等のモニタリングの必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。筋肉関連の有害事象について、本剤単独あるいはスタチン併用投与でリスクが高くなるとは考えられていない。本剤とシンバスタチンの併用とシンバスタチン単独投与を検討した報告（Am J Cardiol 97: 223-228, 2006）においても、本剤とシンバスタチンの併用はシンバスタチン単独投与と比較して、筋肉関連有害事象の増強あるいは筋肉酵素の上昇は認められておらず、本剤単独投与あるいはスタチンとの併用いずれにおいても、筋障害を促進するあるいは増強することはないと考えられる。仮に CK をモニタリングしても、感度も高くなく、筋肉関連の有害事象の予測も出来ないことから、推奨していない。添付文書（案）では、「本剤との因果関係は確立していないが、まれに横紋筋融解症、ミオパシーの報告があるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。横紋筋融解症を発症した患者のほとんどは本剤投与以前からスタチンを投与されていた。」と記載している。

機構は、ニュージーランドの The centre for Adverse Reactions Monitoring (CARM) が 2006 年 6 月 30 日までに入手した本剤の副作用が疑われる報告 44 例に、ミオパシー疑い 1 例、筋痛及び筋力低下 1 例、筋痛 9 例が含まれ、うち 6 例では、スタチンやフィブリート系薬剤は投与されておらず、筋力低下を含む 4 例は本剤中止により回復したとされていたことを踏まえ、CK や筋症状等のモニタリングの必要性、添付文書上の記載も含めた注意喚起の方策について、再検討するように申請者に求めた。

申請者は、現在の添付文書（案）の記載はミオパシー発現の可能性について医師の注意を喚起するには十分であると考えるが、「本剤を HMG-CoA 還元酵素阻害薬と併用する場合、併用薬の添付文書のモニタリングに関する記載を参照すること。」と追記する旨回答した。

機構は、国内外の臨床試験において、骨格筋関係の有害事象（CK 上昇を含む）が生じた症例と生じなかつた症例（因果関係の有無を問わない）の背景因子（基礎疾患、併用薬など）を比較し、有害事象出現の危険因子について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。骨格筋関係の有害事象（CK 上昇を含む）の発現に影響する背景因子を検討するため、国内第Ⅱ相臨床試験（本薬 10mg）、コレステミドとの比較試験（本薬 10mg）、糖代謝試験、重症試験、ホモ接合体性 FH 試験及び長期投与試験（本薬 10mg 単独投与時）の併合データを用いて、変数増減法（stepwise method）の変数選択によるロジスティック回帰分析を実施した。併合データ（n=404）のうち、筋骨格系及び結合組織障害及び血中 CK 増加の合計発現例数は 80 例であり、ロジスティック回帰分析の結果、本剤投与例における骨格筋関係の有害事象（CK 上昇を含む）の危険因子を見出すことはできなかつた。

機構は、国内臨床試験及び海外臨床試験の結果から、本剤による CK 上昇の好発時期について考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内長期投与試験の全被験者において、CK が基準値から逸脱した頻度は、投与期間にかかわらずほぼ一定であり、投与期間の延長に伴い異常値の発現頻度が上昇することはなかつた。海外試験では本剤単独投与群（1,691 例）で、CK が基準値上限の 5 倍以上に上昇した患者数の経時的推移は、0～2 週 4/1,626 例、2～4 週 5/1,628 例、4～8 週 4/1,593 例、8～12 週 5/1,507 例であった。また、本剤とスタチン併用投与時（925 例）の CK が基準値上限の 5 倍以上に上昇した患者数の経時的推移は、0～2 週 1/877 例、2～4 週 1/891 例、4～8 週 2/861 例、8～12 週 0/820 例であった。海外長期投与試験において、CK が基準値上限の 5 倍以上に上昇した患者数の経時的推移は、本剤単独投与群（1,624 例）では、6 カ月未満 15/1,603 例、6 カ月以上 12 カ月未満 2/910 例、12 カ月以上 18 カ月未満 1/622 例、18 カ月以上 24 カ月未満 3/486 例、24 カ月以上 0/456 例、本剤とスタチン併用投与群（612 例）では、6 カ月未満 6/611 例、6 カ月以上 12 カ月未満 3/494 例、12 カ月以上 18 カ月未満 2/453 例、18 カ月以上 24 カ月未満 2/274 例、24 カ月以上 0/3 例であった。以上より、CK 上昇には本剤の投与期間の影響はないと考えられた。

機構は、横紋筋融解症又はミオパシーを生じた症例の中には、再投与による症状の再発等から本剤との因果関係が疑われる症例もあり、横紋筋融解症又はミオパシーのリスクについての注意喚起は重要と考える。本件に関する注意喚起の詳細及び CK や筋症状等の市販後情報収集等については、専門協議における議論を踏まえ、更に検討したい。

## 2) 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害に関連する臨床検査値の変動について、国内長期投与試験（52 週間投与終了時）と海外長期投与試験（約 24 カ月間投与終了時）のデータを比較し、トランスマニナーゼの持続的な上昇は国内では認められず、海外でも全被験者で 0.8%、単独投与で 0.7% であったと説明した。

### AST 及び ALT の増加の程度による集計

検査項目	区分（基準範囲上限を基準）	全被験者		単独投与	
		国内 n=178	海外 n=1,603	国内 n=178	海外 n=1,603
AST 及び/又は ALT	3 倍以上	1 (0.6%)	31 (1.9%)	1 (0.6%)	26 (1.6%)
	3 倍以上が連続	0	13 (0.8%)	0	11 (0.7%)
	5 倍以上	0	5 (0.3%)	0	4 (0.2%)
	10倍以上	0	0	0	0

機構は、海外における市販後の肝機能障害の発現状況について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。2002 年 10 月 17 日から 2005 年 10 月 16 日までに、肝臓関連の副作用として、重篤な副作用 58 件を含む 94 件が報告された。肝炎、急性肝炎、自己免疫性肝炎及び中毒性肝炎は 63 件報告され、本剤投与中の患者における肝炎の累積報告率は 100 万患者・年あたり 13.1 件と推定された。発現までの時間は 63 件中 40 件で報告され、その中央値は 46 日（範囲：1～363 日）であった。63 件中 33 件（52%）がスタチンと併用されていた。34 件は投薬中止により症状の改善が認められたが、7 件は投薬中止後も改善が認められなかった。1 件の追加報告では、本剤投与中止と転帰との関係は不明であったが、患者は回復中であり、残り 21 件の転帰は不明であった。

機構は、臨床試験成績より、肝機能関連の有害事象発現の危険因子を考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験の併合データ（n=404）では、肝機能関連の有害事象の発現例数は合計 36 例であり、ロジスティック回帰分析の結果、肝機能関連の有害事象の発現に影響する背景因子として、高脂血症の WHO 表現型分類が検出され、IIb 型の IIa 型に対するオッズ比は 2.5 (1/0.400) であり、IIb 型の被験者で肝機能関連の有害事象発現の可能性が高いと考えられた。しかし、副作用の発現頻度は、IIb 型と IIa 型でほぼ同程度であり、本剤投与時の明らかな危険因子とは考え難いと判断した。

機構は、国内外の臨床試験成績より、本剤による肝機能障害の好発時期について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。国内長期投与試験では、肝機能検査値(AST、ALT、γ-GTP)が基準値から逸脱した頻度は、52 週後まで、投与期間にかかわらずほぼ一定であり、投与期間の延長に伴い異常値の頻度が増加することはなかった。海外試験では、本剤単独投与時（1691 例）に基準値の 3 倍以上の肝機能検査値上昇が持続的にみられた患者数の経時的推移は、0～2 週 2/1626 例、2～4 週 2/1628 例、4～8 週 1/1,593 例、8～12 週 5/1,507 例であった。また、本剤とスタチン併用投与時（925 例）に基準値の 3 倍以上の肝機能検査値上昇が持続的にみられた患者数の経時的推移は、0～2 週 1/877 例、2～4 週 6/891 例、4～8 週 4/863 例、8～12 週 5/820 例であった。海外長期投与試験において、肝機能検査値が基準値上限の 3 倍以上に上昇した患者数の経時的推移は、本剤単独投与群（1624 例）では、6 カ月未満 7/1,603 例、6 カ月以上 12 カ月未満 2/910 例、12 カ月以上 18 カ月未満 0/622 例、18 カ月以上 24 カ月未満 0/486 例、24 カ月以上 2/456 例、本剤とスタチン併用投与群（612 例）では、6 カ月未満 0/611 例、6 カ月以上 12 カ月未満 2/494 例、12 カ月以上 18 カ月未満 0/453 例、18 カ月以上 24 カ月未満 0/274 例、24 カ月以上 0/3 例であり、主として投与開始後 12 カ月以内に発現していることが示唆された。海外試験では、本剤とスタチンの併用投与により肝機能異常の有害事

象発現頻度が上昇したが、投与期間と肝機能異常には明確な関係は認められなかつた。

機構は、肝機能関連の有害事象についての注意喚起及びモニタリングの必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。国内臨床試験において本剤単独投与での肝機能関連の有害事象はいずれも軽度であり、海外臨床試験では、肝酵素の基準値上限の3倍を超える連続上昇の発現率は、本剤単独投与群とプラセボ投与群で同等であったことから、本剤単独投与による肝機能関連の有害事象に関する注意喚起やモニタリングの必要性はないと考えられた。

機構は、本剤投与後の肝機能障害関連の副作用については添付文書（案）に記載されているが、本剤投与中止後に回復が認められなかつた症例も存在することから、注意喚起については専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。また、市販後に適切に情報収集して検討する必要があると考えるが、詳細については専門協議も踏まえて検討したい。（スタチン併用時の肝機能障害については、（5）参照）

### 3) 血糖値に及ぼす影響

機構は、国内糖代謝試験（JPC-02-335-35 試験）において、本剤投与により HbA<sub>1c</sub>、グリコアルブミンの明らかな増加はみられていないが、空腹時血糖の上昇がみられたことから、本剤が耐糖能に及ぼす影響について尋ねた。

申請者は以下のように回答した。空腹時血糖値は、インスリンを併用した被験者（5/27 例）で投与前  $101.4 \pm 22.10 \text{ mg/dL}$ （平均値±標準偏差、以下同様）、終了時  $148.0 \pm 38.53 \text{ mg/dL}$ （変化量の平均値 46.6、95%信頼区間 11.5～81.7）、併用なし（22/27 例）で投与前  $144.4 \pm 36.26 \text{ mg/dL}$ 、終了時  $151.7 \pm 38.01 \text{ mg/dL}$ （変化量の平均値：10.4、95%信頼区間：1.4～19.3）であり、インスリンを併用した被験者の空腹時血糖の増加が、本試験の空腹時血糖の評価に影響を及ぼした可能性は否定できないと考えられた。しかし、HbA<sub>1c</sub> 及びグリコアルブミンは、空腹時血糖値よりも信頼性が高い指標であり、HbA<sub>1c</sub> 及びグリコアルブミンと空腹時血糖値の推移は乖離することがある。本剤の糖代謝試験のインスリン併用被験者で HbA<sub>1c</sub> 及びグリコアルブミンに変化がないことから、インスリン製剤によるコントロールが必要とされる程度の糖尿病患者においては血糖値の上昇が起きやすいという懸念はないと考えられた。

機構は、海外長期投与試験における本剤の糖代謝パラメータに与える影響の解析結果について、解析対象の患者背景（インスリン製剤併用の有無、糖尿病の有無等）別に示した上で、国内長期投与試験の結果と相違がないか検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。海外長期投与試験（P00476）での空腹時血糖値は、下表のように、糖尿病合併例（66 例）では、本剤投与開始時  $137 \pm 34.5 \text{ mg/dL}$ （平均値±標準偏差、以下同様）、投与期間 24 カ月以上  $153 \pm 32.8 \text{ mg/dL}$ （変化量：7.89）、糖尿病非合併例（1,247 例）では、本剤投与開始時  $95.7 \pm 12.5 \text{ mg/dL}$ 、投与期間 24 カ月以上  $96.8 \pm 13.3 \text{ mg/dL}$ （変化量 1.75）、糖尿病合併例のうちインスリン併用例（7 例）では、本剤投与開始時  $134 \pm 63.6 \text{ mg/dL}$ 、投与期間 24 カ月以上  $177 \pm 75.4 \text{ mg/dL}$ （変化量：-11）、インスリン非併用例（59 例）では、本剤投与開始時  $137 \pm 30.3 \text{ mg/dL}$ 、投与期間 24 カ月以上  $148 \pm 18.6 \text{ mg/dL}$ （変化量：11.7）であった。また、国内長期投与試験では、下表に示すように、糖尿病合併例では非合併例に比して、また、インスリン併用例では非併用例よりも空腹時血糖の変動が大きかつた。

海外長期投与試験の空腹時血糖値及び変化量の推移：糖尿病の有無

糖尿病の合併	要約統計量	本薬投与期間（ヶ月）							
		投与開始時	期間<3	3≤期間<6	6≤期間<9	9≤期間<12	12≤期間<18	18≤期間<24	24≤期間
あり	n	66	51	60	35	29	24	19	18
	平均値 ±標準偏差	137 ± 34.5	141 ± 43.0	144 ± 36.2	146 ± 38.0	150 ± 44.3	157 ± 38.7	144 ± 33.9	153 ± 32.8
	中央値 最小値～最大値	131 51～232	133 42～325	142 57～249	145 92～275	143 95～287	148 90～264	137 79～213	153 91～233
	変化量	-	6.55	7.15	5	6.52	6.13	-3.42	7.89
なし	n	1,247	1,020	1,120	769	659	597	466	438
	平均値 ±標準偏差	95.7 ± 12.5	96.2 ± 12.5	99.7 ± 17.3	98.2 ± 15.9	99.1 ± 18.2	98.2 ± 18.9	96.6 ± 13.7	96.8 ± 13.3
	中央値 最小値～最大値	95 52～180	95 60～179	97 71～445	96 62～361	97 58～326	96 60～431	94 64～199	94 70～173
	変化量	-	0.405	3.73	2.34	3.31	2.98	1.62	1.75

空腹時血糖値単位：mg/dL

海外長期投与試験の空腹時血糖値及び変化量の推移：インスリン製剤併用の有無

インスリ ン製剤併 用の有無	要約統計量	本薬投与期間（ヶ月）							
		投与開始時	期間<3	3≤期間<6	6≤期間<9	9≤期間<12	12≤期間<18	18≤期間<24	24≤期間
あり	n	7	5	6	5	4	4	3	3
	平均値 ±標準偏差	134 ± 63.6	196 ± 92.6	144 ± 55.4	168 ± 72.8	181 ± 95.1	168 ± 58.4	163 ± 69.8	177 ± 75.4
	中央値 最小値～最大値	123 51～232	157 90～325	152 57～205	166 92～275	168 100～287	178 90～226	192 83～213	206 91～233
	変化量	-	73.8	8.5	15.4	15.5	2.75	-25	-11
なし	n	59	46	54	30	25	20	16	15
	平均値 ±標準偏差	137 ± 30.3	135 ± 30.5	144 ± 34.2	142 ± 29.3	145 ± 31.3	155 ± 35.2	141 ± 25.4	148 ± 18.6
	中央値 最小値～最大値	136 87～214	130 42～200	142 88～249	145 99～234	143 95～222	146 111～264	137 79～171	148 111～178
	変化量	-	-0.761	7	3.27	5.08	6.8	0.625	11.7

空腹時血糖値単位：mg/dL

国内長期投与試験の空腹時血糖値及び変化量の推移：糖尿病の有無

糖尿病の合併	要約統計量	本薬投与期間（週）									
		-4	投与開始時	4	8	12	20	28	36	44	52
あり	n	26	26	27	26	24	24	24	23	23	23
	平均値 ±標準偏差	133.0 ±37.1	127.5 ±33.3	128.0 ±27.0	131.2 ±37.7	133.9 ±40.8	142.3 ±25.2	130.9 ±25.1	128.9 ±22.1	134.6 ±29.0	137.2 ±31.2
	中央値 最小値～最大値	126.5 68～208	116 72～223	123 85～187	124.5 57～233	131.5 60～246	140.5 91～189	130.5 85～188	128 92～174	128 99～193	140 76～193
	変化量	1.9	-	-1.6	-1.5	-0.9	10.0	-1.9	1.2	6.7	8.6
なし	n	69	69	68	65	64	62	56	57	56	53
	平均値 ±標準偏差	96.3 ±9.1	97.0 ±15.3	96.2 ±11.3	96.1 ±11.6	96.1 ±11.1	96.9 ±11.5	94.9 ±10.6	95.8 ±11.0	94.9 ±10.4	96.0 ±10.9
	中央値 最小値～最大値	95 78～124	96 68～185	95.5 69～121	95 74～125	95 68～125	94 68～128	94 71～126	95 68～133	95 68～117	95 71～123
	変化量	-0.7	-	-0.8	-0.8	-0.9	-0.4	-1.8	-1.2	-2.2	-0.5

空腹時血糖値単位：mg/dL

### 国内長期投与試験の空腹時血糖値及び変化量の推移：インスリン製剤併用の有無

インスリ ン製剤併 用の有無	要約統計量	本薬投与期間（週）									
		-4	投与 開始時	4	8	12	20	28	36	44	52
あり	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	平均値 ±標準偏差	109.5 ±41.4	116.0 ±35.4	116.5 ±30.7	115.8 ±50.3	101.0 ±38.3	141.2 ±30.9	117.3 ±25.0	108.5 ±13.7	125.5 ±35.1	121.2 ±42.5
	中央値 最小値～最大値	95.5 68～162	110.5 72～179	115 85～165	110.5 57～204	91.5 60～172	134 104～186	125.5 85～142	105 92～129	111.5 99～190	117 76～180
	変化量	-6.5	-	0.5	-0.2	-15.0	25.2	1.3	-7.5	9.5	5.2
なし	n	20	20	21	20	18	18	18	17	17	17
	平均値 ±標準偏差	140.0 ±33.6	131.0 ±32.8	131.3 ±25.7	135.8 ±33.3	144.9 ±36.1	142.7 ±24.0	135.4 ±24.2	136.1 ±20.1	137.8 ±27.0	142.9 ±25.4
	中央値 最小値～最大値	132 96～208	120 95～223	123 100～187	127 97～233	134.5 98～246	141.5 91～189	131 91～188	137 103～174	130 105～193	140 104～193
	変化量	4.6	-	-2.2	-1.9	4.1	4.7	-3.0	4.4	5.6	9.9

空腹時血糖値単位：mg/dL

機構は、本剤の投与対象患者層における糖尿病又は耐糖能異常を合併する患者の割合を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。2型糖尿病に関する改訂報告書（Decision Resource Pharmacor May 2004）によると、診断が確定した糖尿病患者（1,480例）の50.7%はLDL-Cが130mg/dL以上、66.8%は総コレステロールが200mg/dL以上であった。国内臨床試験では、コントロール不良の糖尿病患者は除外したが、国内臨床試験の合計では、糖尿病合併例は25%（135/546例）であり、第Ⅱ相試験28%（38/136例）、コレステチミドとの比較試験24%（48/202例）、及び長期投与試験27%（44/163例）と、これらの試験における糖尿病合併患者数は同程度であったことから、本剤の投与対象となる患者群における糖尿病を合併する患者の割合を25%程度と想定することが妥当と考えられた。

機構は、糖代謝試験、国内外長期投与試験のいずれにおいても、インスリン併用例で、HbA<sub>1c</sub>及びグリコアルブミンには有意な変化はみられていないものの、本剤投与前に比較し投与終了時の空腹時血糖値が増加する傾向があり、糖尿病患者における本剤使用時の血糖上昇の危険性については適切な注意喚起が必要と考え、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤は一部の糖尿病患者に対して血糖値を上昇させる可能性は否定できないことから、添付文書の使用上の注意 2. 重要な基本的注意に「糖尿病患者において、空腹時血糖の上昇が報告されているため、使用に際しては十分注意すること。」と記載する。

機構は、糖尿病の患者数が多く、糖尿病患者では高コレステロール血症の合併の割合も多いことから、糖尿病患者への本剤投与が想定され、本剤による耐糖能異常の発現や糖尿病患者における血糖コントロールに及ぼす影響は重要な検討課題であり、市販後に適切に情報収集して検討する必要があると考える。本件に関する情報提供・注意喚起及び市販後の調査等の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

#### 4) コolestrolの吸収阻害に基づく有害事象について

機構は、本剤による腸管からのコレステロール等の吸収阻害の結果、吸収されなかつた食物成分が便中に増加することに関連した有害事象が想定される点について考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤投与（第Ⅰ相臨床薬理試験、第Ⅱ相試験、コレステミドとの比較試験、糖代謝試験、ホモ接合体性 FH 試験及び重症試験の併合データ、n=326）で出現した胃腸障害に関する主な有害事象は、便秘（2.1%）、腹部膨満（1.8%）及び嘔気（1.2%）であり、その他に消化不良、腹痛、鼓腸等が認められた。海外では本剤の第1回の市販医薬品に関する定期的安全性最新報告（periodic safety update report、PSUR）の報告期間中（2002年10月17日～2003年4月16日）に便失禁が1件、第二回PSURの報告期間中（2003年4月17日～2003年10月16日）に脂肪便が4件報告されている。本剤と類似した、腸管からの脂質吸収阻害作用を有する薬剤としては、陰イオン交換樹脂製剤、オルリストット、イコサペント酸エチル、植物ステロール、ガンマ-オリザノールがあり、これらの薬剤でよくみられる副作用と、本剤でみられる症状は概ね類似しており、脂質排泄の増加が起因していると想定される。

機構は、便秘、腹部膨満など消化器系の有害事象が比較的多くみられていることから、これらの有害事象を生じやすい背景因子等を検討した上で、注意喚起の必要性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。便秘、腹部膨満など消化器系の有害事象の発現に影響する背景因子を検討するために、国内第Ⅱ相臨床試験（本薬10mg）、コレステミドとの比較試験（本薬10mg）、糖代謝試験、重症試験、ホモ接合体性 FH 試験及び長期投与試験（本薬10mg単独投与時）の併合データを用いて、ロジスティック回帰分析を行ったが、臨床的に意味のある背景因子は検出されなかった。本剤10mgにおける便秘・便秘増悪の副作用の発現頻度はコレステミドの約1/3の3.4%（12/358）であり、その程度はほとんどが軽度であることから、その他の副作用として記載するに留めた。

機構は、本剤による消化器系の有害事象について、市販後の情報収集等が必要と考えるが、市販後の調査の詳細については、専門協議における議論も踏まえ含めて更に検討したい。

##### 5) 胆石形成を促進させる危険性について

機構は、本剤によりイヌで胆囊胆汁コレステロール濃度が約2～3倍増加し、米国の添付文書では、市販後に胆石症及び胆囊炎が報告されたと記載されていることを踏まえ、現在までの海外における胆石症及び胆囊炎の報告の状況を尋ねた。また、本剤投与が胆石形成を促進させる可能性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。海外での本剤の最初の承認（2002年10月17日）から2005年4月16日までの期間中に集積された胆囊に関する有害事象は、胆石症18件、胆汁うつ滞5件、胆囊炎3件、胆石疝痛2件、胆管結石2件、胆囊障害1件であり、胆囊に関する有害事象の報告率は、100万患者・年当たり7.7件と推定され、胆石症の背景発現率（1,000患者・年当たり6.3～9.3件）を大きく下回っていた。併用薬の記載のある13件のうち2件でフェノフィブリートが併用されていた。これまでに海外で本剤及び本剤とスタチン併用で実施された全対照試験の解析を併合した結果では、胆囊に関する全有害事象の1,000患者・年あたりの発現率は、本剤7.41（95%信頼区間：3.7～13.3、以下同様）件、本剤＋スタチン4.53（2.8～6.9）件、プラセボ7.76（0.9～28.0）件、全てのスタチン6.26（3.2～10.9）件であり、本剤により胆囊に関する有害事象発現のリスクが高まるとは考えられないと考えられる。

機構は、本剤による胆道関係の有害事象について、市販後の情報収集・検討が必要と考えるが、市販後の調査の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

(フィブラー系薬剤との併用については上述)

#### 6) 急性膵炎の危険性について

海外では市販後に急性膵炎が報告され、米国の添付文書でも注意喚起されていること、急性膵炎は胆石症との関連があること、及び糖代謝異常と急性膵炎には関連が認められることから、機構は、現在までの海外における急性膵炎についての報告について説明した上で、本剤投与による急性膵炎発生の原因について考察するように求めた。

申請者は以下のように回答した。本剤の臨床試験のデータベース（スタチン併用を含む）では急性膵炎の報告はないが、海外での本剤の最初の承認（2002年10月17日）から2004年4月16日までの期間中に膵炎の報告が27件あり、10万患者・年あたり約1.2件の報告率と推定された。27件のうち2件で再投与による症状の再発現が認められた。糖尿病又は高血糖症を含む有害事象の記載がある膵炎の報告は1件で、高血糖、境界型糖尿病、肥満、メタボリック症候群、フェノフィブラー使用の既往がある症例において、本剤投与開始3週間後に膵炎を発症し、膵炎を発症した日に高血糖（208mg/dL）が確認された。糖尿病の既往がある患者における膵炎の報告は17件であり、これらの症例の糖尿病の状態に変化はなかったとされている。

機構は、添付文書（案）の副作用の項に膵炎は記載されているが、本剤との関連が疑われる急性膵炎の報告が複数あることから、更なる注意喚起の必要性及び市販後の情報収集・検討について、専門協議における議論も踏まえて検討したい。

#### 7) 抑うつ等の精神症状の可能性について

オーストラリアでは2003年6月の本剤の承認以来、本剤に関連したと疑われる有害反応報告265件のうち12件は抑うつ（9件）又は抑うつ気分（3件）であり、全ての症例において、唯一疑われている医薬品は本剤であるとの報告がある（Australian Adverse Drug Reactions Bulletin（2006年10月））。これらのうち7件は4日以内、他の3件は4～6週間で発現しており、本剤の減量により症状が消失した症例が1例、增量により症状が悪化した症例が1例、本剤の中止で症状が軽快したが再投与で再発した症例が5例であり、これらの経過から本剤と抑うつの関係が強く疑われ、特に高齢者における本剤の投与初期には注意深いモニタリングが勧められている。以上のことから、機構は本剤とうつ病・抑うつとの関連が推定される作用機序（セロトニンの前駆物質であるトリプトファンの吸収阻害等）を検討した上で、本剤と抑うつの関連について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。市販後3年間（2002年10月17日～2005年10月16日）に医療機関から受領した本剤の市販後の副作用報告書から得たデータを調査したところ、抑うつ気分、うつ病、抑うつ症状は合計48例にみられた。うつ病発現までの期間は25例に記載されており、中央値は22日（1日～2年）であった。既往歴及び合併症は25例に記載され、うち6例はうつ病を合併するか、うつ病発現の一因となり得る疾患（甲状腺機能低下症、前立腺癌など）に罹患していた。併用薬は32例に記載され、うち24例ではうつ病治療薬が投与されているか、うつ病の発現が報告されている薬剤が投与されていた。転帰の情報がある28例のうち20例は本剤中止後に回復/軽快し、8例は未回復であった。再投与後の再発は5例、非再発は2例であった。本剤の市販後の推定累積暴露患者数は、2002年10月17日から2005年9月30日までの期間で4,806,861人・年であったため、本剤のうつ病関連の有害事象の報告率は、およそ100万人中10人と計算されるが、米国におけるうつ病性障害の発現頻度

は、およそ 14 人に 1 人 (6.91%) であることから、うつ病の自然発生率は、本剤を投与された患者での副作用としてのうつ病の発現率を上回る。なお、トリプトファンの吸収における本剤の影響を検討した試験は実施していないが、本剤は NPC1L1 を特異的に阻害することによりコレステロール及び植物ステロールの吸収にのみ影響を及ぼすが、その他の栄養素の吸収には影響を与えない。現在、本剤とうつ病・抑うつとの関連性を示すエビデンスは得られていない。

機構は、国内外の臨床試験におけるうつ病、抑うつも含めた精神症状の発現状況を説明した上で、本剤により精神症状が出現する可能性及び添付文書での注意喚起の必要性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。投与期間 4 週間以上の国内臨床試験で本剤が投与された 504 例において、器官別分類で「精神障害」に分類された有害事象は「不眠症」の 8 例のみであり、全例で本剤との因果関係は否定された。海外臨床試験で本剤を単独で投与した第Ⅱ 相試験 3 試験及び第Ⅲ相試験 6 試験について、プラセボ、本剤 10mg 及び本剤全用量 (0.25、1、5、10、20 及び 40 mg) の 3 つの群に分けて安全性データを検討したところ、治療期間中に精神症状関連の有害事象が認められた被験者は、プラセボ群 3.1% (25/795 例)、本剤 10mg 群 3.5% (59/1,691 例)、本剤全用量群 3.3% (66/1,983 例) であり、うつ病は、プラセボ群 0.4% (3/795 例)、本剤 10mg 群 0.5% (9/1,691 例)、本剤全用量群 0.6% (11/1,983 例)、うつ病の増悪は、プラセボ群 0.1% (1/795 例)、本剤 10mg 群 0.2% (4/1,691 例)、本剤全用量群 0.2% (4/1,983 例) であった。プラセボと比較して本剤により精神症状に関する有害事象のリスクが高まるとはないと考えられ、本剤を投与した患者に発現するうつ病関連事象の報告のモニタリングは継続して実施するが、現在の添付文書案で問題はないと考えられる。

機構は、海外における市販後の調査での抑うつ等の報告頻度も低く、臨床試験において本剤により抑うつやうつ病が増加する傾向はみられていないものの、本剤の再投与により症状が再発した症例や自殺念慮を生じた症例も存在することから、本剤投与中の抑うつ等の可能性については、市販後に情報収集・検討が必要と考える。本件については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

#### (8) 市販後臨床試験及び市販後調査について

機構は、疾患の特徴も踏まえると、本剤は長期間投与されることが予想され、スタチン及び他の高脂血症治療薬と併用した場合も含め、長期間投与時の有効性及び安全性の情報を市販後に収集する必要があり、また、横紋筋融解症等の希な副作用、糖尿病患者における空腹時血糖値の推移、減量投与（特に肝機能低下患者）、肝機能障害発現、コレステロール等の吸収阻害による消化器系の有害事象、フィブラート系薬剤との併用による胆道系の有害事象、急性膵炎及び抑うつの発症、海外において副作用として注意喚起のなされている血小板減少症等については、重点的に調査すべきと考える。また、家族性高コレステロール血症患者における有効性及び安全性についても詳細に情報収集する必要があると考える。なお、国内ではホモ接合体性シトステロール血症患者に対する本剤の投与例はなく、当該効能・効果が承認された場合には、本疾患への本剤使用例に関する情報収集が必要と考える。機構は、市販後調査の骨子（案）を提出するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症患

者を対象として、臨床使用実態下における安全性、有効性を確認するため、特定使用成績調査として、本剤単独治療 5,000 例、併用治療 5,000 例を目標に投与期間 12 週の調査、及び本剤単独治療 500 例、併用治療 500 例を目標に投与期間 52 週の長期投与の調査を実施する予定である。安全性に関しては、全般的な評価に加え、特に血糖値、肝機能障害、横紋筋融解症、CK 上昇、筋症状、尿蛋白、血中コルチゾール等のホルモン、消化器症状、血小板減少症、脾炎、胆石症、胆嚢炎並びに抑うつ及び抑うつ気分等の副作用の発現状況を確認する。ホモ接合体性シストステロール血症については、治療を行っている医療機関を把握し、特定使用成績調査への協力を依頼して情報収集を行う。また、糖尿病あるいは耐糖能異常を合併する高コレステロール血症患者での糖代謝への影響を検討する調査については、製造販売後臨床試験として検討することも含めて糖尿病専門医と協議し計画を作成する予定である。

機構は、市販後の調査の詳細については、専門協議における議論も踏まえて更に検討したい。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書からの逸脱が認められたが、重大な問題はなく、治験依頼者により適切に対応されており、提出された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。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1.1.1、5.3.5.1.2.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2、5.3.5.4.1）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、医師不在での治験審査委員会の審議、治験実施計画書に規定された症例登録除外基準の不遵守等（以上、治験実施医療機関）、及びこれらの事項に対する治験依頼者のモニタリング手順書の不遵守による未確認（以上、治験依頼者）が認められたが、重大な問題はなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、提出された資料から、本薬は高コレステロール血症治療の第一選択薬とは考えにくいものの、既に海外では広く使用されている実績もあり、高コレステロール血症に対する本剤の有効性は示されていると判断した。現在、本邦での高コレステロール血症治療薬の中心である HMG-CoA 還元酵素阻害剤では効果不十分あるいは副作用等により投与が好ましくない患者も存在すること、新規作用機序の本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用による LDL-C 低下効果も期待されることを踏まえると、本剤の臨床的な有用性はあると考える。なお、本剤は新規作用機序の薬剤であり、長期投与も含めた実際の臨床使用時の情報収集は重要と考える。

## 審査報告（2）

平成 19 年 1 月 19 日

### I. 申請品目

- [販売名] ゼチア錠 10mg  
[一般名] エゼチミブ  
[申請者名] シェリング・プラウ株式会社  
[申請年月日] 平成 15 年 10 月 31 日（医薬品輸入承認申請）

### 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。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1. 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の単独投与による LDL-コレステロール低下効果及びスタチンとの併用による LDL-コレステロール低下効果は認められていることから、高コレステロール血症治療薬として有効性が期待でき、既存薬と作用機序が異なる本剤が臨床現場に提供されることは、高コレステロール血症治療薬の選択肢を増やすという意義があり、また、スタチンとの併用投与及びスタチンに忍容性がない患者への投与も含めて本剤単独投与が有用な場合もあると考えられ、いずれも妥当ということで専門委員の意見は一致した。専門委員から、家族性高コレステロール血症の治療については、基本的に高リスクの高コレステロール血症患者の治療と同様に考えるべきで、本薬は使用可能との意見、家族性高コレステロール血症に対しては、強力なコレステロール低下作用が必要であり、臨床現場では重症の家族性高コレステロール血症に本薬を用いる際はスタチンの併用が一般的と考えられるとの意見、本剤の作用機序を考慮すれば、ホモ接合体性シトステロール血症についても、市販後に確実に情報収集することは必要であるが、効能・効果に加えることは妥当との意見、本薬投与により心血管系のイベント発現の低下もしくは生命予後の改善に関する情報はないことに関する適切な情報提供は必要との意見等が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、申請効能・効果は妥当と判断し、本薬が冠動脈疾患及び脳血管障害のリスク軽減を示す臨床試験成績はないと等を適切に情報提供するよう求めた。

申請者は、添付文書の臨床成績の項に、本剤の単独投与、又はスタチンの併用による心血管系の罹患率及び死亡率に対する効果は確立されていない旨記載する等回答した。

機構は、回答を了承した。

#### 2. 用法・用量について

専門委員から、本薬の用量について、用量設定試験の結果、1回 5mg と 1回 10mg では LDL-コレステロールの低下率の差は大きなものではなく、日本人では 1 回 10mg より低用量でも有効である可能性は否めず、1 回 10mg で承認する場合、市販後の副作用情報の収集が重要との意見が出されたが、肝機能障害患者に関する禁忌及び慎重投与の設定等が整備され、十分注意喚起された上であれば、国内臨床試験成績に基づき、用法・用量を「通常、成人にはエゼチミブとして 1 回 10mg を 1

日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。」とすることは妥当ということです専門委員の意見は一致した。

### 3. スタチン又はフィブラーート系薬剤との併用投与について

国内外の臨床試験成績より、スタチンとの併用については、肝機能障害に関する十分な注意喚起及び定期的な肝機能のモニタリングは必要であるが、妥当であるとの機構の判断は専門委員から支持された。

高トリグリセリド血症を伴う高コレステロール血症患者では、本剤とフィブラーート系薬剤が併用される可能性があるが、国内で併用投与について検討した成績はなく、併用により胆囊疾患が増加する危険性もあることから、併用を推奨すべきでないとの機構の判断も専門委員から支持され、更なる情報が示されない限り、かかる併用は推奨できないとの意見等が出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、重篤な肝機能障害患者では本剤とスタチンとの併用投与を禁忌とすること、及び本剤とフィブラーート系薬剤との併用時の有効性及び安全性は十分に確認されておらず、併用しないことが望ましい旨明確に注意喚起すべきと判断し、申請者に添付文書における関連の記載の整備を求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、添付文書の記載を整備する旨回答した。

機構は、申請者の回答は妥当なものと判断した。

### 4. 安全性に関する情報の提供等について

専門協議では、主に、横紋筋融解症又はミオパシーに関する注意喚起、中等度、重度の肝機能障害患者への投与の妥当性と肝機能障害患者への本剤投与に関する注意喚起、本剤単独投与時の肝機能障害及びスタチン併用投与時の肝機能障害に関する注意喚起、本剤による耐糖能異常の発現及び糖尿病患者における血糖コントロールへの影響に関する注意喚起、並びに本剤による消化器系の有害事象の発現に関する注意喚起等について議論された。これらの議論を踏まえ、機構は、重篤な肝機能障害患者では本剤とスタチンとの併用を禁忌とすること、肝機能障害を有する患者を慎重投与とすること、本剤とスタチンとの併用時に推奨される肝機能検査に関する記載を再検討すること及び糖尿病患者を慎重投与とすることを求め、併せて、海外の添付文書も踏まえ、添付文書中の注意喚起の適切な記載について再検討する等、添付文書（案）の記載を整備するよう求めた。

申請者は、機構の指摘を踏まえ、添付文書（案）の禁忌、効能・効果に関する使用上の注意、慎重投与、重要な基本的注意、相互作用、副作用の記載を整備した。

機構は、申請者の対応は妥当なものと判断した。

### 5. 市販後の情報収集について

専門委員から、市販後に、本剤長期投与時の有効性及び安全性の情報を収集する必要があるとの意見、他の高脂血症治療薬との長期間併用、耐糖能異常の発現や糖尿病患者における血糖コントロールに及ぼす影響に関する情報収集が必要との意見、減量投与された症例に関する情報収集も必要との意見、長期投与の症例数は、調査の目的を明確にした上で、適切な数を決めるべきとの意見、現時点で想定し得る有害事象については重点を置いて調査すべきとの意見、併用群の症例数確保のために必要なない併用投与が行われないよう注意すべきとの意見等が出された。機構は、これらの議論を踏まえ、52週長期投与に関する調査について、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を確認

するために必要な症例数を再度検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。52週長期投与における調査症例数を国内長期臨床試験における副作用発現率に基づき、単独治療及び併用治療の両群500例と設定し、脱落を加味して目標登録症例数を両群700例とする。

機構は、申請者が提示した市販後調査の骨子（案）について、細部に関する検討は今後必要であるが、基本的に妥当なものと判断した。

## 6. 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

3頁36行目 申請製剤である、白色の片面に割線の入った → 削除

3頁36行目 られた。 → られた。申請製剤は、白色の片面に割線の入ったカプセル型錠である。

9頁18行目 (n=4) 及び雄性ゴールデンシリアンハムスター (n=5) → (n=5) 及び雄性ゴールデンシリアンハムスター (n=4)

11頁22行目 HMG-CoA → 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルコエンザイムA (HMG-CoA)

11頁35行目 (n=5) → (n=2)

12頁16行目 絨毛を除去した → 削除

15頁11行目 雄性SDラット → 雌雄SDラット

15頁17行目 まで心拍数 → まで血圧、心拍数

17頁32行目、37行目 BAは → 全身循環移行率は

19頁21行目 SCH57871 → SCH60663

21頁11行目 及び腹腔内投与 → 削除

21頁15行目 、イヌで3,000mg/kg超 → 削除

21頁28行目 3ヵ月間投与試験の雌雄で1,500mg/kg/日、6ヵ月間投与試験の → 削除

21頁34行目、38行目、22頁2行目 mg/kg/日超 → mg/kg/日

22頁4行目 3ヵ月 → 6ヵ月

24頁27行目 0+10 mg/kg/日 → 30+10 mg/kg/日

24頁33行目、27頁12行目 17~74倍 → 15~74倍

25頁16行目 又はアトルバスタチン併用）、胸椎椎体の二分骨化又は不対称及び胸骨分節二分骨化 → アトルバスタチン又はロバスタチン併用）、胸椎椎体不対称

28頁34行目 骨化遅延、骨格変異 → 骨格変異（骨化遅延）

31頁6行目 蓄積係数 → 累積係数

35頁4行目 血漿中 → 血中

41頁21行目 併用禁止（ホルモン薬） → 併用禁止薬

41頁24行目 治療薬 → 治験薬

42頁12行目 と考えられ、他の → と考えられ、治験薬との因果関係は否定された。他の

42頁13行目 された。 → されなかつた。

43頁9行目 (1.2%) → (1.0%)

47頁38行目 47.9% (78/163) → 57.7% (94/163)、 53.7% (36/67) → 67.2% (45/67)

49頁9行目 副作用 → 有害事象

53 頁 11 行目 嘔気、上気道感染、 → 嘔気、歯痛、上気道感染、  
54 頁 5 行目 2 例及びロバスタチン併用群 3 例 → 3 例及びロバスタチン併用群 1 例  
59 頁 31 行目 30 例 → 54 例  
59 頁 32 行目、33 行目 又はプラバスタチン → フルバスタチン又はプラバスタチン  
59 頁 32 行目 -51.8、-36.6 及び-26.5% → -40.5、-37.8、-29.1 及び-28.4%  
59 頁 34 行目 -13.7、-17.7 及び-11.1% → -14.7、-19.0、-14.6 及び-14.4%  
59 頁 35 行目 -38.1% → -25.7%  
59 頁 36 行目 及びプラバスタチンで-15.5% → フルバスタチンで-14.5% 及びプラバスタチンで-13.9%  
61 頁 9 行目 コレステロール検査を → 肝機能検査を  
61 頁 28 行目 2.1% (4/183 例) → 2.2% (4/183 例)  
70 頁 24 行目 増量により症状が悪化 → 2回目の投与後に合併していたうつ病が悪化

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで、本品目を承認して差し支えないと考え、医薬品第一部会で審議されることが妥当であると判断した。

なお、本申請は、新有効成分含有医薬品に該当することから、再審査期間は 6 年とすることが適切であると判断する。

また、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来及び特定生物由来製剤のいずれにも該当しないと判断する。

#### [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、ホモ接合体性シトステロール血症

#### [用法・用量]

通常、成人にはエゼチミブとして1回10mgを1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。