

## 審査報告書

平成 25 年 1 月 17 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] リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg  
[一 般 名] ピタバスタチンカルシウム  
[申 請 者] 興和株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日  
[剤形・含量] 1 錠中、ピタバスタチンカルシウムを 1 mg、2 mg 又は 4 mg 含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第二部

## 審査結果

平成 25 年 1 月 17 日

[販 売 名] リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg

[一 般 名] ピタバスタチンカルシウム

[申 請 者] 興和株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除したときの高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症に対する有効性は示唆されており、安全性は既承認の用法・用量での安全性と同様に許容可能であると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法・用量] 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2 mg を 1 日 1 回~~夕食後に~~経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。

(取消線部今回削除)

## 審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 7 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名]	ピタバスタチンカルシウム
[申 請 者 名]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 3 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中、ピタバスタチンカルシウムを 1 mg、2 mg 又は 4 mg 含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回夕食後に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。 (取消線部今回削除)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、下記のようなものであった。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

#### 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

ピタバスタチンカルシウム（以下、「本薬」）は、日産化学工業株式会社により合成された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタルルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤である。本邦では、                    年から日産化学工業株式会社と興和株式会社による共同開発が行われ、リバロ錠（以下、「本剤」）1 mg 及び 2 mg が、2003 年 7 月に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」の効能・効果で承認された。また、2012 年 1 月に、高含量規格である本剤 4 mg が追加で承認された。海外では、2005 年 1 月に韓国で本剤 2 mg が承認されて以降、2012 年 11 月現在、欧米を含む 33 カ国で承認されている。

本剤の開発は、コレステロール合成が夜間に亢進するとの知見等を基に計画され、本邦では本剤を夕食後投与する検証試験が実施され、本邦での本剤の用法は当該試験の成績に基づき夕食後投与とされた。一方、欧米では本剤を就寝時に投与する検証試験が実施され、さらに別途実施された臨床薬理試験において投与時期や食事の影響が臨床的に大きな意義をもたないことを示唆する臨床試験成績が得られたため、欧米での本剤の用法には投与時期の規定はない。

今般、本邦での初回承認以降に欧米で得られた臨床試験成績、国内で実施された臨床試験成績等を基に、本剤の用法を投与時期を規定しないものとする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

ピタバスタチン及びピタバスタチンの代謝物であるピタバスタチンラクトンの血漿中濃度は、欧米で実施された試験（NK-104-1.21US 試験、NK-104-1.23US 試験、NK-104-1.34US、NK-104-1.35 試験）ではバリデートされた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（以下、「LC-MS/MS」）法で測定され、国内第 I 相単回投与試験（NK-104 第 I 相臨床試験）では紫外吸光検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」）法で測定された。LC-MS/MS 法における血漿中のピタバスタチン濃度（本薬としての値）及びピタバスタチンラクトン濃度の定量下限値はともに 1.0 ng/mL であり、HPLC 法における定量下限値はともに 0.5 ng/mL であった。

なお、ピタバスタチンの最高血漿中濃度（以下、「 $C_{max}$ 」）及び血漿中濃度-時間曲線下面積は本薬としての値を記す。また、特に記載のない限り薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で記す。

また、提出された資料のうち、今回新たに提出された資料は、海外で実施された NK-104-1.21US 試験、NK-104-1.23US 試験、NK-104-1.34US 試験、NK-104-1.35 試験であり、国内で実施された第 I 相試験（NK-104 第 I 相臨床試験）は既承認時提出資料である。

#### (1) 生物学的同等性

国内市販製剤は 1 mg、2 mg 及び 4 mg 錠であり、それぞれ本薬 1.00、2.00 及び 4.00 mg を含有する。食事の影響試験（NK-104-1.21US 試験）、朝投与時と夕投与時の低比重リポ蛋白コレステロール（以下、「LDL-C」）低下作用比較試験（NK-104-1.23US 試験）、QT/QTc 評価試験（NK-104-1.34US 試験）及び欧州での第 III 相試験で使用された製剤は、欧米で市販されている製剤（以下、「欧州市販製剤」）1 mg、2 mg 及び 4 mg 錠であり、それぞれ本薬 1.05、2.09 及び 4.18 mg（ピタバスタチンとして 1.00、2.00 及び 4.00 mg）を含有する。

#### 1) 欧州市販製剤と国内市販製剤の相対的バイオアベイラビリティの検討（NK-104-1.35 試験、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 年 月～ 月）

日本人 12 例及び白人 48 例を対象に、欧州市販製剤 2 mg 錠と国内市販製剤 2 mg 錠の相対的バイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を検討することを目的とした 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：7 日間以上）。欧州市販製剤又は国内市販製剤 2 mg 錠 1 錠を空腹時に単回経口投与したとき、主要な解析とされた白人被験者における国内市販製剤に対する欧州市販製剤のピタバスタチンの  $C_{max}$ 、投与 0 時間から最終検出時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-t}$ 」）及び投与 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\infty}$ 」）の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、103.11（95.42～111.42）、99.19（94.41～104.22）及び 103.37（94.47～113.12）%であった。日本人被験者を含めた全体集団における国内市販製剤に対する欧州市販製剤の  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-t}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比（90%信頼区間）は、103.06（96.03～110.61）、99.64（95.46～103.99）及び 104.18（96.21～112.82）%であった。

## (2) 食事の影響

### 1) 国内第 I 相試験 (NK-104 第 I 相臨床試験、添付資料 5.3.1.1.1、実施期間 年 月～ 月)

日本人健康成人男性 6 例に本薬 2 mg を空腹時の朝に単回経口投与し、その 15 日後の朝に本薬 2 mg を食後に単回経口投与したとき、空腹時投与時及び食後投与時のピタバスタチンの最高血漿中濃度到達時間 (以下、「 $t_{max}$ 」) は  $0.8 \pm 0.1$  及び  $1.8 \pm 0.3$  時間、 $C_{max}$  は  $26.11 \pm 2.82$  及び  $16.79 \pm 2.29$  ng/mL、投与 0 時間から 32 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積は  $58.8 \pm 6.3$  及び  $54.3 \pm 4.6$  ng·h/mL、 $\alpha$  相における消失半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ ) は  $0.7 \pm 0.0$  及び  $0.9 \pm 0.1$  時間、 $\beta$  相における消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ ) は  $2.5 \pm 0.1$  及び  $3.4 \pm 0.3$  時間であった。

### 2) 海外第 I 相試験 (NK-104-1.21US 試験、添付資料 5.3.1.1.2、実施期間 年 月)

外国人健康成人男性 34 例を対象に、本剤 4 mg を空腹時及び高脂肪食の食後に単回経口投与する 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間：7 日間)。空腹時及び食後に本剤 4 mg を単回経口投与したときのピタバスタチンの  $t_{max}$  の中央値は 1.00 及び 2.00 時間、 $C_{max}$  は  $70.31 \pm 47.79$  及び  $39.56 \pm 24.57$  ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  は  $172.77 \pm 115.75$  及び  $152.99 \pm 95.58$  ng·h/mL、消失半減期 (以下、「 $t_{1/2}$ 」) は  $9.46 \pm 4.54$  及び  $9.68 \pm 7.70$  時間であり、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72}$  の空腹時に対する高脂肪食の食後の幾何平均値の比 (90%信頼区間) は 56.91 (50.56～64.07) 及び 88.94 (83.15～95.14) %であった。

## <審査の概要>

申請者は、国内市販製剤及び欧州市販製剤投与後の BA の異同、並びにピタバスタチンの薬物動態に及ぼす食事の影響の国内外差について、以下のように説明した。国内市販製剤と欧米の臨床試験で使用された欧州市販製剤の製剤処方に違いはあるが、NK-104-1.35 試験の成績において両製剤の生物学的同等性を確認したため、両地域の臨床試験成績を比較する上で、使用された製剤が異なることが有効性及び安全性の評価に影響を及ぼさないと考えた。既承認時に評価された国内第 I 相単回投与試験では、空腹時投与時のピタバスタチンの  $C_{max}$  が食後投与時の 1.6 倍であったが、AUC はほぼ同程度であった。また、外国人を対象とした NK-104-1.21US 試験においても、空腹時投与時のピタバスタチンの  $C_{max}$  は食後投与時の 1.8 倍程度であったが、AUC はほぼ同程度であった。したがって、日本人と外国人においてピタバスタチンの薬物動態に対する食事の影響に違いはないと考えた。国内外の試験で空腹時投与時のピタバスタチンの  $C_{max}$  が食後投与時より高かったものの、その差は 2 倍にまでは及ばなかったこと、食後投与と空腹時投与の投与 2 時間後以降の血中濃度に差はないことから、本剤の用法に食後投与の制限を設ける必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。NK-104-1.35 試験の結果を確認する限り、国内市販製剤投与時と欧州市販製剤投与時のピタバスタチンの  $C_{max}$  及び AUC は同様と判断でき、製剤処方の差異が国内外の臨床試験の有効性及び安全性の比較に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、国内第 I 相単回投与試験の結果、本薬の薬物動態は食事により影響を受けることが示されているため、この試験成績のみをもって食後の制限をなくすことが妥当とは判断できないものの、用法・用量に食事の制限が設けられていない海外でも、NK-104-1.21US 試験において国内と同様の食事の影

響が認められている。したがって、海外における承認用法・用量と同様に本邦での用法・用量から食後投与の制限をなくすことが可能か否かについては、薬物動態の民族差の検討結果を踏まえて、臨床薬理並びに臨床的有効性及び安全性の項で引き続き検討する。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

提出された資料は、いずれも今回新たに提出された資料である。

#### (1) 海外臨床薬理試験 (NK-104-1.23US 試験、添付資料 5.3.4.1.1、実施期間 年 月～月)

外国人健康成人 36 例を対象に、本剤 4 mg を 1 日 1 回、10 時間以上の絶食した朝（午前 7 時）に 14 日間反復経口投与したときと、本剤 4 mg を 1 日 1 回、2 時間以上絶食した夕方（午後 6 時）に 14 日間反復経口投与したときの、LDL-C の低下作用を比較することを目的とした 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された（休薬期間：28 日間）。

本薬投与 14 日目の朝投与後及び夕投与後のピタバスタチンの  $C_{max}$  の平均値は 84.24 及び 89.26 ng/mL、 $AUC_{0-24}$  の平均値は 202.84 及び 228.35 ng・h/mL であった。

本薬を 14 日間反復投与した後の LDL-C の投与前値に対する変化率の最小二乗平均値は、朝投与で-37.23%、夕投与で-39.96%であった。最小二乗平均値の差（朝投与ー夕投与）（90%信頼区間）は 2.728 (-1.503～6.960) %であり、事前に設定された同等性の判定の基準「最小二乗平均値の差の 90%信頼区間が-6%～+6%」を満たさなかった。

#### (2) QTc 間隔に及ぼす影響 (NK-104-1.34US 試験、添付資料 5.3.4.1.2、実施期間 年 月～月)

外国人健康成人 174 例を対象に、本剤 4 及び 16 mg を 1 日 1 回 4 日間空腹時反復経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響を検討する目的で、モキシフロキサシン 400 mg（1～3 日目にプラセボを空腹時投与、4 日目にモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与）及びプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本剤 4 及び 16 mg 投与 4 日目のピタバスタチンの  $t_{max}$  の中央値はともに 0.58 時間、 $C_{max}$  は 86.732±45.0227 及び 371.319±166.0392 ng/mL、投与 0 時間から投与間隔における最終測定時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「 $AUC_{0-\tau}$ 」）は 204.701±77.6669 及び 839.913±372.7108 ng・h/mL であり、ピタバスタチンラクトンの  $t_{max}$  の中央値は 2.080 及び 1.580 時間、 $C_{max}$  は 58.429±16.6621 及び 290.290±139.2213 ng/mL、 $AUC_{0-\tau}$  は 540.498±164.8471 及び 2,170.388±744.9316 ng・h/mL であった。

QTcI（被験者毎のデータにより補正した QTc 間隔）のベースラインからの変化量の調整済み平均値について、本剤 4 及び 16 mg 投与とプラセボ投与との差はともに投与 16 時間後に最大となり、その差（片側 95%信頼区間の上限）は 2.57 (5.52) 及び 2.93 (5.87) msec であった。なお、モキシフロキサシン投与とプラセボ投与との差の片側 95%信頼区間の下限は、投与 1.5～4 時間後に 5 msec を上回った。

#### (3) 薬物動態に関する民族差の検討 (NK-104-1.35 試験、添付資料 5.3.3.3.1、実施期間 年

■月～■月)

日本人 12 例及び白人 48 例を対象に、日本人被験者と白人被験者の薬物動態を比較することを目的とした 2 群 2 期のクロスオーバー試験が実施された (休薬期間：7 日間以上)。日本人に国内市販製剤 2 mg 錠を 1 錠投与したときの薬物動態パラメータ及び白人に欧州市販製剤 2 mg 錠を 1 錠投与したときの薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1：日本人及び白人に本薬を単回投与したときのピタバスタチンの薬物動態パラメータ (提出資料一部改変)

	白人 欧州市販製剤	日本人 国内市販製剤	幾何平均値の比 (90%信頼区間) (%) <sup>b</sup>
N	48	12	
C <sub>max</sub> (ng/mL)	22.45	24.26	92.56 (81.64~104.94)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	1.00	1.00	
AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)	43.54	49.54	87.88 (77.77~99.30)
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	50.47 <sup>c</sup>	65.63 <sup>d</sup>	76.90 (65.84~89.82)
t <sub>1/2</sub> (h)	4.70 <sup>c</sup>	5.74 <sup>d</sup>	

幾何平均値、a：中央値、b：幾何平均値の比 (白人 欧州市販製剤/日本人 国内市販製剤)、c：N=34、d：N=8

#### <審査の概要>

申請者は、ピタバスタチンの薬物動態の民族差、並びに本薬の投与時期 (朝、夕投与) がピタバスタチンの薬物動態及び LDL-C 低下作用に及ぼす影響について、以下のように説明した。NK-104-1.35 試験において日本人と白人における薬物動態を比較したところ、ピタバスタチンの AUC 及び C<sub>max</sub> に大きな違いはなく、さらに体重と年齢で調整した解析では、国内市販製剤と欧州市販製剤の統合データの幾何平均値の比の 90%信頼区間は、ピタバスタチンの C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-t</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> のいずれについても 80~125%の範囲に含まれたことから、ピタバスタチンの薬物動態パラメータに民族差は無いものと判断した。また、NK-104-1.23US 試験において、ピタバスタチンの薬物動態には投与時期による差がなく、本薬は、朝投与、夕投与とともに臨床的に十分な脂質低下作用を有することが示された。夕投与時の LDL-C のベースラインからの変化率は、朝投与時よりもわずかに大きかったものの、その差は臨床的に重要でない程度のもものと判断したことから、本薬の投与時期を制限する必要はないと判断した。

機構は、NK-104-1.23US 試験において、LDL-C のベースラインからの変化率の同等性の基準を朝投与時と夕投与時の「最小二乗平均値の差の 90%信頼区間が-6%~+6%」と設定した根拠を説明した上で、NK-104-1.23US 試験において、当該基準が満たされていないにもかかわらず、朝投与と夕投与の間で LDL-C 減少効果に臨床的に大きな差はないと主張する根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。スタチン製剤では用量を倍にする毎に LDL-C 変化率にして 6~7%の低下が得られること (Roberts WC. *Am J Cardiol* 80(1):106-7, 1997, Knopp RH. *N Engl J Med* 341(7):498-511, 1999) から、スタチンの非劣性試験では非劣性マージンとして LDL-C 変化率の 6%を設定することが一般的であり、本薬の欧米での第Ⅲ相非劣性試験でも 6%の非劣性マージンを用いている。欧米での第Ⅲ相試験のデザインを参考に、NK-104-1.23US 試験においては、同等性マージンとして 6%を用い、朝投与と夕投与の間のベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均

値の差の 90%信頼区間が-6%～+6%の範囲に収まった場合、LDL-C 変化率に投与時期による差は無いと判断することとした。なお、NK-104-1.23US 試験は臨床薬理試験であったため、ロスバスタチンの試験を参考に 90%信頼区間を用いている。NK-104-1.23US 試験でのベースラインからの LDL-C 変化率は朝投与で-37.23%、夕投与で-39.96%であり、いずれも臨床的に十分な脂質低下作用が示された。NK-104-1.23US 試験で得られた朝投与と夕投与の間の差の 90%信頼区間は-1.503～6.960 であり、事前に設定した判定基準から外れたが、両投与の間の LDL-C 変化率の点推定値の差は 2.728%であり、有意差はなかった。事前に設定した同等性の基準は満たさなかったものの、同等性の基準から外れた程度がわずかであると考えることから、本薬の朝投与と夕投与の間の LDL-C 変化率に臨床的に意味のある大きな差はないものと判断した。

機構は、NK-104-1.35 試験では、日本人に国内市販製剤を投与したときと白人に欧州市販製剤を投与したときの薬物動態パラメータに顕著な差は認められていないと判断した上で、本薬の投与時期の違いが LDL-C 低下作用に及ぼす影響を以下のように判断した。NK-104-1.23US 試験における LDL-C 低下作用の同等性の基準の設定根拠を踏まえると、当該試験で同等性の基準を満たさなかったことから、朝投与時と夕投与時の本薬の LDL-C 低下作用が同等とは言えないと考える。一方、国内外で承認されているスタチン製剤の多くは投与時期に関して夕方あるいは夜に限定することは規定されていないこと、現在ではコレステロールの合成を阻害する薬剤を必ずしも夜投与すべきとの認識はないことから、海外で本薬が食事及び投与時期の規定がない用法・用量で承認されていることも踏まえて、海外臨床試験における有効性及び安全性の成績を確認した上で、本邦の用法・用量から夕食後投与の制限を除いても本薬の有効性及び安全性が臨床的に問題となる程に損なわれる懸念がないと判断された場合には、用法・用量から夕食後投与の規定を除くことは可能と考える。また、NK-104-1.23US 試験において、朝投与よりも夕投与の方がより LDL-C 低下作用が大きかったことに関する適切な情報提供についても、引き続き検討する（「2. (iii) 臨床的有效性及び安全性の概要」の項参照）。

### (iii) 臨床的有效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、国内で実施された第 I 相試験 1 試験、第 III 相試験 1 試験、海外で実施された第 I 相試験 4 試験、第 III 相試験 5 試験の計 11 試験の成績、有効性の考察に用いられた欧米及び国内の併合解析等が提出された（生物学的同等性及び薬物動態については、「2. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要」及び「2. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）。提出された評価資料のうち、今回新たに提出された資料は、海外で実施された第 I 相試験（NK-104-1.21US 試験、NK-104-1.23US 試験、NK-104-1.21US 試験、NK-104-1.35 試験）、第 III 相試験（NK-104-301 試験、NK-104-302 試験、NK-104-306 試験、NK-104-307 試験、NK-104-308 試験）、有効性の考察に用いられた欧米及び国内の併合解析であり、国内で実施された第 I 相試験（NK-104 第 I 相臨床試験）及び第 III 相試験（NK-104 第 III 相試験）は既承認時提出資料である。それらのうち、主な試験成績を以下に示す。なお、国内で実施された臨床試験に用いられた本剤 1 mg、2 mg 及び 4 mg 錠は、それぞれ本薬 1.00、2.00 及び 4.00 mg を含有し、海外で実施された臨床試験に用いられた本剤 1 mg、2 mg 及び 4 mg 錠は、それぞれ本薬 1.05、2.09 及び 4.18 mg（ピタバスタチンとして 1.00、2.00 及び 4.00 mg）を含有する。

## (1) 第 I 相試験

### 1) NK-104 第 I 相臨床試験 (添付資料 5.3.1.1.1、実施期間：■■■年■■月～■■月)

日本人健康成人 40 例 (各ステップ本薬群 6 例及びプラセボ群 2 例の計 5 ステップ) を対象に、本薬投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、本薬 0.5、1、2、4 及び 8 mg 又はプラセボを単回経口投与する無作為化単盲検試験 (ステップ毎に本薬群の投与量を 0.5、1、2、4、8 mg と増量し、本薬 0.5、1、4 及び 8 mg のステップでは本薬又はプラセボを空腹時に単回経口投与することとされ、本薬 2 mg のステップでは本薬又はプラセボを空腹時に単回経口投与した後、15 日後に本薬又はプラセボ (空腹時と同じ治験薬) を朝食後に単回経口投与することとされた) が、国内 1 施設で実施された。

有害事象は、0.5 mg 群で 1 例 (下痢)、2 mg 群 (空腹時) で 1 例 (嘔気)、8 mg 群で 1 例 (頭痛)、プラセボ群で 1 例 (鼻づまり、鼻汁出現) に認められた。

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

### 2) NK-104-1.21US 試験 (添付資料 5.3.1.1.2、実施時期：■■■年■■月)

外国人健康成人 34 例を対象に、本薬投与時の食事の影響を検討する目的で、本剤 4 mg を空腹時もしくは朝食後に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が、米国 1 施設で実施された。

有害事象は、空腹時投与時で 1 例 (咽喉頭疼痛)、食後投与時で 2 例 (眼刺激・眼充血・羞明、静脈穿刺部位疼痛) に認められた。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

バイタルサイン、心電図、身体診察所見及び臨床検査所見に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

### 3) NK-104-1.35 試験 (添付資料 5.3.3.3.1、実施時期：■■■年■■月～■■月)

日本人健康成人 12 例及び外国人健康成人 49 例を対象に、処方が異なる本薬の製剤を単回投与したときの薬物動態を比較する目的で、2 種類の本剤 2 mg 錠 (国内市販製剤、欧州市販製剤) を空腹時に単回経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が、英国 1 施設で実施された。

61 例が治験に参加し、60 例が試験を完了した。外国人健康成人 1 例が第 1 期 (欧州市販製剤投与) 終了後、薬物検査陽性のため試験を中止した。

有害事象は、国内市販製剤投与時に日本人で 1 例 (注射部位内出血)、外国人で 11 例 (頭痛 6 例、浮動性めまい、血管迷走神経性失神、背部痛、腹部不快感、消化不良、咽喉乾燥、細菌性上気道感染各 1 例)、欧州市販製剤投与時に日本人で 1 例 (頭痛・背部痛)、外国人で 13 例 (頭痛 9 例、咽喉頭疼痛 2 例、浮動性めまい、関節痛、節足動物咬傷各 1 例) に認められた。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査値に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

#### 4) NK-104-1.23US 試験 (添付資料 5.3.4.1.1、実施時期：■■■年■■月～■■月)

外国人健康成人を対象に、本薬の投与時期による薬力学、薬物動態並びに安全性を比較検討する目的で、本剤 4 mg を朝もしくは夕の空腹時に 14 日間反復経口投与する無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が、米国 1 施設で実施された。

治験実施計画書第 1 改訂版に従い、当初 30 例の被験者が組み入れられ、第 1 期の Day 1～14 に被験者に本薬の朝投与又は夕投与が実施された。しかし、Day 15 に脂質測定用血液検体採取前の絶食が不十分というミスがあったため、治験実施計画書が改訂され (第 2 改訂)、当初の第 1 期が第-1 期とされ、新たに第 1 期が追加された。30 日間の休薬の後、第-1 期に実施されたすべての治験手続きが第 1 期で繰り返された。

第-1 期に参加した 30 例中 25 例が、14 日間の投与を完了しており、引き続き第 1 期に参加した。また、第 1 期から新たに 11 例が参加するため、追加の 11 例についてスクリーニングを実施した (Day -30～-2)。第 1 期及び第 2 期には 36 例が組み入れられ、そのうち治験責任医師の判断で試験を中止した 1 例を除く 35 例は第 1 期以降に 1 回以上治験薬の投与を受けていたため、35 例が安全性評価項目の解析対象として採用された。

有害事象は、朝投与時に 13/35 例 (37.1%)、夕投与時に 10/35 例 (28.6%) に認められた。朝投与時に認められた有害事象は、筋痛 3 例、悪心、膿疱性皮疹、頭痛、咽喉頭疼痛各 2 例、腹痛、下痢、鼻咽頭炎、毛包炎、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、関節痛、乳房圧痛、アレルギー性鼻炎、疲労、インフルエンザ様疾患、ざ瘡、酒さ、挫傷、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、自然流産、排尿困難各 1 例、夕投与時に認められた有害事象は、悪心、頭痛、浮動性めまい、月経困難症各 2 例、腹痛、下痢、肛門出血、膿疱性皮疹、鼻咽頭炎、胃腸炎、外耳炎、ウイルス感染、乳房圧痛、咽喉頭疼痛、鼻閉、疲労各 1 例であった。

重篤な有害事象は、朝投与時で 1 例 (自然流産) に認められた。死亡は認められなかった。バイタルサイン、身体診察所見、心電図の異常は認められなかった。

## (2) 第Ⅲ相試験

### 1) NK-104 第Ⅲ相試験 (添付資料 5.3.5.1.4、実施時期：■■■年■■月～■■■年■■月)

日本人高脂血症患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をプラバスタチンナトリウム (以下、「プラバスタチン」) と比較する目的で、本剤 2 mg 又はプラバスタチン 10 mg を 1 日 1 回夕食後に 12 週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が、国内 43 施設で実施された (目標症例数：各群 110 例、計 220 例)。

主な選択基準は、前観察期に測定した血清総コレステロール (以下、「TC」) 値が 220 mg/dL 以上かつ血清トリグリセリド (以下、「TG」) 値が 400 mg/dL 未満の高脂血症患者 (家族性高コレステロール血症 (以下、「FH」) 患者を含む) とされた。

281 例が組み入れられ、240 例 (本剤群 127 例、プラバスタチン群 113 例、以下同順) が前観察期の後に治療期に移行し、実薬が投与された。治療期に移行した被験者のうち症例取り扱い基準により不適格例とされた 4 例を除いた 236 例 (125 例、111 例) が解析対象集団 I として採用され、有効性及び安全性に関する主な解析対象とされた。治療期に移行した被験者のうち、本剤群 7 例 (副作用の発現 3 例、偶発症の発現 2 例、合併症の発現・悪化、実施計画書違

反各 1 例)、プラバスタチン群 4 例 (実施計画書違反 2 例、副作用の発現、合併症の発現・悪化各 1 例) が試験を中止した。

有効性の主解析では、血清 TC、LDL-C の投与前後の変化率について群間比較がなされた。最終週の TC 変化率は、本剤群 $-28.2\pm 9.0\%$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、プラバスタチン群 $-14.0\pm 9.2\%$ であり、群間に有意差が認められた (二標本 t 検定、 $p<0.001$ )。最終週の LDL-C 変化率は、本剤群で $-37.6\pm 12.9\%$ 、プラバスタチン群 $-18.4\pm 12.0\%$ であり、群間に有意差が認められた (二標本 t 検定、 $p<0.001$ )。

治験薬投与中に発現した有害事象の発現割合は、本剤群で 68.5% (85/124 例)、プラバスタチン群で 60.6% (66/109 例) であった。いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は、表 2 のとおりであった。

表 2：治験薬投与中にいずれかの群で3例以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

器官別大分類 基本語（PT） （医薬品副作用用語集（1996））	本剤群 （N=124） n（%）	プラバスタチン群 （N=109） n（%）
有害事象発現例数	85（68.5）	66（60.6）
筋・骨格系障害	8（6.5）	6（5.5）
背（部）痛	7（5.6）	3（2.8）
中枢・末梢神経系障害	9（7.3）	7（6.4）
知覚減退	4（3.2）	2（1.8）
めまい	2（1.6）	3（2.8）
精神障害	1（0.8）	4（3.7）
不眠（症）	0（0）	3（2.8）
消化管障害	11（8.9）	12（11.0）
腹痛	5（4.0）	4（3.7）
便秘	4（3.2）	1（0.9）
呼吸器系障害	11（8.9）	7（6.4）
咽頭炎	4（3.2）	3（2.8）
咳	5（4.0）	2（1.8）
一般的全身障害	15（5.5）	9（8.3）
頭痛	4（3.2）	6（5.5）
抵抗機構傷害	20（16.1）	16（14.7）
かぜ症候群	19（15.3）	15（13.8）
膠原病	4（3.2）	2（1.8）
抗核因子試験陽性	4（3.2）	2（1.8）
肝臓・胆管系障害	24（19.4）	9（8.3）
血清 GOT 上昇	12（9.7）	3（2.8）
血清 GPT 上昇	12（9.7）	3（2.8）
ビリルビン血症	3（2.4）	4（3.7）
γ-GTP 上昇	16（12.9）	5（4.6）
代謝・栄養障害	26（21.0）	28（25.7）
乳酸脱水素酵素上昇	5（4.0）	7（6.4）
クレアチンフォスフォキナーゼ上昇	9（7.3）	10（9.2）
グロブリン上昇	5（4.0）	0（0）
高血糖	5（4.0）	3（2.8）
高尿酸血症	1（0.8）	3（2.8）
糖尿	1（0.8）	4（3.7）
内分泌障害	7（5.6）	7（6.4）
テストステロン減少	5（4.0）	2（1.8）
白血球・網内系障害	4（3.2）	8（7.3）
白血球減少（症）	1（0.8）	3（2.8）
白血球増多（症）	1（0.8）	4（3.7）

重篤な有害事象は、本剤群で3例（「発熱・関節痛」による入院、「膀胱腫瘍」の発見による入院、脚立からの転落による「頭部外傷」による入院）、プラバスタチン群で1例（「心不全・心筋梗塞」と判断され入院）に認められた。死亡は認められなかった。

## 2) NK-104-301 試験（添付資料 5.3.5.1.1、実施時期：■■■年■■月～■■■年■■月）

外国人の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症の患者を対象に、本薬とアトルバスタチンカルシウム（以下、「アトルバスタチン」）の有効性及び安全性を比較する目的で、本剤 2 及び 4 mg 又はアトルバスタチン 10 及び 20 mg を 1 日 1 回就寝時に 12 週間反復経口投

与する無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外 42 施設で実施された（目標症例数：本薬群各 300 例、アトルバスタチン群各 100 例、計 800 例）。

主な選択基準は、導入期終了時の平均 LDL-C が 4.2 mmol/L (160 mg/dL) 以上 5.7 mmol/L (220 mg/dL) 以下かつ TG が 4.6 mmol/L (400 mg/dL) 以下の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症患者とされた。

830 例が無作為化され（本剤 2 mg 群 321 例、本剤 4 mg 群 303 例、アトルバスタチン 10 mg 群 103 例、アトルバスタチン 20 mg 群 103 例、以下同順）、無作為化後に 1 回以上治験薬の投与を受けた 821 例（316 例、300 例、102 例、103 例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化後に 1 回以上の治験薬の投与を受け、投与期間中に 1 回以上脂質評価を受けた 817 例（315 例、298 例、102 例、102 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。試験中止例は 36 例（15 例、13 例、4 例、4 例）であり、主な中止の理由は、有害事象、同意撤回、追跡不能、プロトコール違反であった。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから治験終了時までの LDL-C 変化率とされた。FAS における LDL-C 変化率は、本剤 2 mg 群-37.9±13.97%（平均値±標準偏差、以下同様）、本剤 4 mg 群-44.6±14.98%、アトルバスタチン 10 mg 群-37.8±15.60%、アトルバスタチン 20 mg 群-43.5±16.15%であり、本剤 2 mg 群とアトルバスタチン 10 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\*（95%信頼区間）は-0.15（-3.42～3.11）%、本剤 4 mg 群とアトルバスタチン 20 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\*（95%信頼区間）は 0.96（-2.32～4.24）%であり、いずれの比較においても、本薬のアトルバスタチンに対する非劣性が示された（非劣性の許容限界値は-6%）。

治験薬投与中に発現した有害事象の発現割合は、本剤 2 mg 群で 19.0%（60/316 例）、本剤 4 mg 群で 16.7%（50/300 例）、アトルバスタチン 10 mg 群で 16.7%（17/102 例）、アトルバスタチン 20 mg 群で 22.3%（23/103 例）であった。治験薬投与中にいずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象は表 3 のとおりであった。

---

\*投与群及び国を因子としベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づき求めた。

表 3：治験薬投与中にいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 8.1)	本剤 2 mg 群 (N=316) n (%)	本剤 4 mg 群 (N=300) n (%)	アトルバスタチン 10 mg 群 (N=102) n (%)	アトルバスタチン 20 mg 群 (N=103) n (%)
有害事象発現例数	60 (19.0)	50 (16.7)	17 (16.7)	23 (22.3)
胃腸障害	14 (4.4)	9 (3.0)	2 (2.0)	4 (3.9)
上腹部痛	3 (0.9)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)
便秘	7 (2.2)	3 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)
胃酸過多	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	3 (0.9)	3 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)
発熱	3 (0.9)	3 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)
感染症および寄生虫症	16 (5.1)	19 (6.3)	6 (5.9)	7 (6.8)
膀胱炎	0 (0)	3 (1.0)	0 (0)	0 (0)
インフルエンザ	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)
鼻咽頭炎	10 (3.2)	8 (2.7)	4 (3.9)	3 (2.9)
上気道感染	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0)	0 (0)
臨床検査	10 (3.2)	4 (1.3)	0 (0)	1 (1.0)
ALT 増加	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
血中クレアチンホスホキナーゼ 増加	5 (1.6)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (2.8)	12 (4.0)	5 (4.9)	5 (4.9)
筋痛	5 (1.6)	6 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
神経系障害	8 (2.5)	5 (1.7)	0 (0)	3 (2.9)
頭痛	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0)	1 (1.0)

重篤な有害事象は、本剤 2 mg 群で 3 例（全身そう痒症・灼熱感、急性心筋梗塞、自然流産）、本剤 4 mg 群で 1 例（心筋梗塞）、アトルバスタチン 10 mg 群で 1 例（不安定狭心症）、アトルバスタチン 20 mg 群で 2 例（感音性難聴・脳症、狭心症）に認められた。死亡は認められなかった。

### 3) NK-104-302 試験（添付資料 5.3.5.1.2、実施時期：■■■年■■月～■■■年■■月）

外国人の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症の患者を対象に、本薬とシンバスタチンの有効性及び安全性を比較する目的で、本剤 2 及び 4 mg 又はシンバスタチン 20 及び 40 mg を 1 日 1 回就寝時に 12 週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が、海外 45 施設で実施された（目標症例数：本剤群各 300 例、シンバスタチン群各 100 例、計 800 例）。

主な選択基準は、導入期間終了時の平均 LDL-C が 4.2 mmol/L（160 mg/dL）以上 5.7 mmol/L（220 mg/dL）以下かつ TG が 4.6 mmol/L（400 mg/dL）以下であった原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症患者とされた。

857 例が無作為化され（本剤 2 mg 群 315 例、本剤 4 mg 群 323 例、シンバスタチン 20 mg 群 108 例、シンバスタチン 40 mg 群 111 例、以下同順）、無作為化後に 1 回以上治験薬の投与を受けた 848 例（311 例、320 例、107 例、110 例）が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化後に 1 回以上の治験薬の投与を受け、投与期間中に 1 回以上脂質評価を受けた 843 例（307 例、319 例、107 例、110 例）が FAS とされ、有効性解析対象とされた。試験中止例は 55 例（23

例、19例、9例、4例)であり、主な中止の理由は、有害事象、同意撤回、プロトコール違反であった。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから治験終了時までの LDL-C 変化率とされた。FAS における LDL-C の変化率は、本剤 2 mg 群 $-38.99\pm 14.573\%$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)、本剤 4 mg 群 $-43.97\pm 14.494\%$ 、シンバスタチン 20 mg 群 $-34.97\pm 15.528\%$ 、シンバスタチン 40 mg 群 $-42.84\pm 15.769\%$ であり、本剤 2 mg 群とシンバスタチン 20 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\* (95%信頼区間) は 4.08 (0.82~7.34) %、本剤 4 mg 群とシンバスタチン 40 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\* (95%信頼区間) は 1.08 (-2.13~4.29) %であり、いずれの比較においても、本薬のシンバスタチンに対する非劣性が示された (非劣性の許容限界値は-6%)。

治験薬投与中に発現した有害事象の発現割合は、本剤 2 mg 群で 35.4% (110/311 例)、本剤 4 mg 群で 32.2% (103/320 例)、シンバスタチン 20 mg 群で 33.6% (36/107 例)、シンバスタチン 40 mg 群で 27.3% (30/110 例) であった。治験薬投与中にいずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象は表 4 のとおりであった。

---

\*投与群及び国を因子としベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づき求めた。

表 4：治験薬投与中にいずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 8.1)	本剤 2 mg 群 (N=311) n (%)	本剤 4 mg 群 (N=320) n (%)	シンバスタチン 20 mg 群 (N=107) n (%)	シンバスタチン 40 mg 群 (N=110) n (%)
有害事象発現例数	110 (35.4)	103 (32.2)	36 (33.6)	30 (27.3)
耳及び迷路障害	4 (1.3)	2 (0.6)	0 (0)	1 (0.9)
回転性めまい	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.9)
胃腸障害	28 (9.0)	27 (8.4)	8 (7.5)	6 (5.5)
腹痛	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)
上腹部痛	3 (1.0)	3 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
便秘	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.9)	0 (0)
下痢	8 (2.6)	6 (1.9)	2 (1.9)	1 (0.9)
口内乾燥	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
鼓腸	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
悪心	4 (1.3)	6 (1.9)	3 (2.8)	1 (0.9)
嘔吐	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.9)	0 (0)
全身障害および投与局所様態	14 (4.5)	6 (1.9)	3 (2.8)	1 (0.9)
疲労	7 (2.3)	1 (0.3)	1 (0.9)	0 (0)
感染症および寄生虫症	32 (10.3)	30 (9.4)	11 (10.3)	10 (9.1)
インフルエンザ	4 (1.3)	1 (0.3)	6 (5.6)	1 (0.9)
鼻咽頭炎	5 (1.6)	6 (1.9)	2 (1.9)	1 (0.9)
鼻炎	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)
上気道感染	7 (2.3)	3 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
臨床検査	9 (2.9)	5 (1.6)	2 (1.9)	2 (1.8)
ALT 増加	5 (1.6)	2 (0.6)	0 (0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	31 (10.0)	26 (8.1)	15 (14.0)	5 (4.5)
関節痛	4 (1.3)	3 (0.9)	5 (4.7)	0 (0)
背部痛	3 (1.0)	7 (2.2)	3 (2.8)	1 (0.9)
筋痙縮	3 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.9)	0 (0)
筋痛	9 (2.9)	6 (1.9)	3 (2.8)	3 (2.7)
骨関節炎	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)
四肢痛	3 (1.0)	6 (1.9)	2 (1.9)	0 (0)
肩部痛	3 (1.0)	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)
神経系障害	19 (6.1)	17 (5.3)	7 (6.5)	4 (3.6)
浮動性めまい	2 (0.6)	3 (0.9)	1 (0.9)	0 (0)
頭痛	10 (3.2)	11 (3.4)	4 (3.7)	2 (1.8)
精神障害	5 (1.6)	4 (1.3)	1 (0.9)	2 (1.8)
不眠症	4 (1.3)	2 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.3)	8 (2.5)	3 (2.8)	0 (0)
咳嗽	3 (1.0)	2 (0.6)	1 (0.9)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	13 (4.2)	5 (1.6)	1 (0.9)	0 (0)
発疹	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
血管障害	3 (1.0)	4 (1.3)	0 (0)	0 (0)
高血圧	1 (0.3)	3 (0.9)	0 (0)	0 (0)

重篤な有害事象は、本剤 2 mg 群で 3 例（急性膵炎、胸膜心膜炎、アナフィラキシーショック）、本剤 4 mg 群で 4 例（カンピロバクター腸感染、乳癌、非心臓性胸痛、痙攣）、シンバスタチン 20 mg 群で 2 例（心房細動、心突然死）、シンバスタチン 40 mg 群で 2 例（丹毒、丹毒）に認められた。死亡は、シンバスタチン 20 mg 群で 1 例（心突然死）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

#### 4) NK-104-306 試験 (添付資料 5.3.5.1.3、実施時期：■■■年■■月～■■■年■■月)

外国人の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症の患者を対象に、本薬とプラバスタチンの有効性及び安全性を比較する目的で、本剤 1、2 及び 4 mg 又はプラバスタチン 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回就寝時に 12 週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が、海外 60 施設で実施された (目標症例数：本薬群各 200 例、プラバスタチン群各 100 例、計 900 例)。

主な選択基準は、食事療法にもかかわらず血漿中 LDL-C が 3.4 mmol/L (130 mg/dL) 以上 5.7 mmol/L (220 mg/dL) 以下かつ TG が 4.6 mmol/L (400 mg/dL) 以下の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症を有する 65 歳以上の患者とされた。

962 例が無作為化され (本剤 1 mg 群 209 例、本剤 2 mg 群 226 例、本剤 4 mg 群 216 例、プラバスタチン 10 mg 群 108 例、プラバスタチン 20 mg 群 99 例、プラバスタチン 40 mg 群 104 例、以下同順)、無作為化後に 1 回以上治験薬の投与を受けた 942 例 (207 例、224 例、210 例、103 例、96 例、102 例) が安全性解析対象集団とされた。また、無作為化後に 1 回以上の治験薬の投与を受け、投与期間中に 1 回以上脂質評価を受けた 942 例 (207 例、224 例、210 例、103 例、96 例、102 例) が FAS とされ、有効性解析対象とされた。試験中止例は 97 例 (21 例、19 例、19 例、18 例、9 例、11 例) であり、主な中止の理由は、有害事象、同意撤回、プロトコール違反であった。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから治験終了時までの LDL-C 変化率とされた。FAS における LDL-C 変化率は、本剤 1 mg 群で  $-31.43 \pm 11.833\%$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、本剤 2 mg 群で  $-38.99 \pm 13.069\%$ 、本剤 4 mg 群で  $-44.31 \pm 13.695\%$ 、プラバスタチン 10 mg 群で  $-22.41 \pm 14.051\%$ 、プラバスタチン 20 mg 群で  $-28.83 \pm 11.054\%$ 、プラバスタチン 40 mg 群で  $-33.98 \pm 14.299\%$  であり、本剤 1 mg 群とプラバスタチン 10 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\* (95% 信頼区間) は 8.79 (5.76~11.81) %、本剤 2 mg 群とプラバスタチン 20 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\* (95% 信頼区間) は 10.23 (7.17~13.29) %、本剤 4 mg 群とプラバスタチン 40 mg 群の LDL-C 変化率の群間差\* (95% 信頼区間) は 10.46 (7.43~13.49) % であり、いずれの比較においても、本薬のプラバスタチンに対する非劣性が示された (非劣性の許容限界値は -6%)。

治験薬投与中に発現した有害事象の発現割合は、本剤 1 mg 群で 54.6% (113/207 例)、本剤 2 mg 群で 51.3% (115/224 例)、本剤 4 mg 群で 52.4% (110/210 例)、プラバスタチン 10 mg 群で 55.3% (57/103 例)、プラバスタチン 20 mg 群で 49.0% (47/96 例)、プラバスタチン 40 mg 群で 52.9% (54/102 例) であった。治験薬投与中にいずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象は表 5 のとおりであった。

\*投与群及び国を因子としベースライン値を共変量とした共分散分析モデルに基づき求めた。

表5：治験薬投与中にいずれかの群で3例以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 8.1)	本剤 1 mg 群 (N=207) n (%)	本剤 2 mg 群 (N=224) n (%)	本剤 4 mg 群 (N=210) n (%)	プラバスタチ ン 10 mg 群 (N=103) n (%)	プラバスタチ ン 20 mg 群 (N=96) n (%)	プラバスタチ ン 40 mg 群 (N=102) n (%)
有害事象発現例数	113 (54.6)	115 (51.3)	110 (52.4)	57 (55.3)	47 (49.0)	54 (52.9)
胃腸障害	35 (16.9)	28 (12.5)	37 (17.6)	20 (19.4)	12 (12.5)	10 (9.8)
便秘	10 (4.8)	6 (2.7)	9 (4.3)	5 (4.9)	4 (4.2)	3 (2.9)
下痢	7 (3.4)	4 (1.8)	5 (2.4)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
口内乾燥	1 (0.5)	1 (0.4)	5 (2.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化不良	4 (1.9)	5 (2.2)	4 (1.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
鼓腸	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (1.9)	0 (0)	1 (1.0)
悪心	5 (2.4)	6 (2.7)	3 (1.4)	5 (4.9)	1 (1.0)	0 (0)
嘔吐	1 (0.5)	2 (0.9)	4 (1.9)	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)
全身障害および投与局所様 態	10 (4.8)	4 (1.8)	8 (3.8)	5 (4.9)	2 (2.1)	3 (2.9)
疲労	2 (1.0)	0 (0)	4 (1.9)	4 (3.9)	0 (0)	0 (0)
末梢性浮腫	3 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症	46 (22.2)	38 (17.0)	38 (18.1)	22 (21.4)	20 (20.8)	19 (18.6)
膀胱炎	5 (2.4)	3 (1.3)	0 (0)	2 (1.9)	2 (2.1)	0 (0)
胃腸炎	3 (1.4)	0 (0)	3 (1.4)	0 (0)	0 (0)	1 (1.0)
インフルエンザ	7 (3.4)	3 (1.3)	3 (1.4)	3 (2.9)	6 (6.3)	3 (2.9)
鼻咽頭炎	15 (7.2)	16 (7.1)	19 (9.0)	6 (5.8)	5 (5.2)	7 (6.9)
副鼻腔炎	4 (1.9)	2 (0.9)	3 (1.4)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)
上気道感染	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.4)	4 (3.9)	1 (1.0)	3 (2.9)
尿路感染	1 (0.5)	5 (2.2)	2 (1.0)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)
筋骨格筋系および結合組織 障害	28 (13.5)	32 (14.3)	28 (13.3)	13 (12.6)	9 (9.4)	10 (9.8)
関節痛	6 (2.9)	5 (2.2)	2 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
背部痛	6 (2.9)	9 (4.0)	3 (1.4)	3 (2.9)	1 (1.0)	2 (2.0)
筋痛	3 (1.4)	11 (4.9)	4 (1.9)	3 (2.9)	2 (2.1)	3 (2.9)
頸部痛	3 (1.4)	0 (0)	1 (0.5)	1 (1.0)	0 (0)	1 (1.0)
骨関節炎	3 (1.4)	1 (0.4)	6 (2.9)	0 (0)	1 (1.0)	2 (2.0)
四肢痛	6 (2.9)	1 (0.4)	3 (1.4)	2 (1.9)	0 (0)	0 (0)
肩部痛	4 (1.9)	0 (0)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
神経系障害	17 (8.2)	13 (5.8)	15 (7.1)	9 (8.7)	7 (7.3)	9 (8.8)
浮動性めまい	4 (1.9)	1 (0.4)	3 (1.4)	1 (1.0)	3 (3.1)	3 (2.9)
頭痛	8 (3.9)	9 (4.0)	4 (1.9)	3 (2.9)	4 (4.2)	2 (2.0)
精神障害	7 (3.4)	6 (2.7)	2 (1.0)	4 (3.9)	2 (2.1)	2 (2.0)
不眠症	2 (1.0)	3 (1.3)	1 (0.5)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)
睡眠障害	2 (1.0)	3 (1.3)	0 (0)	1 (1.0)	0 (0)	0 (0)
呼吸器、胸郭および縦隔障 害	9 (4.3)	10 (4.5)	12 (5.7)	5 (4.9)	5 (5.2)	4 (3.9)
咳嗽	4 (1.9)	3 (1.3)	4 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0)
咽喉頭疼痛	2 (1.0)	2 (0.9)	3 (1.4)	2 (1.9)	2 (2.1)	0 (0)
皮膚および皮下組織障害	8 (3.9)	14 (6.3)	10 (4.8)	9 (8.7)	7 (7.3)	6 (5.9)
そう痒症	2 (1.0)	6 (2.7)	3 (1.4)	2 (1.9)	2 (2.1)	2 (2.0)
発疹	1 (0.5)	1 (0.4)	2 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (2.9)
血管障害	4 (1.9)	7 (3.1)	5 (2.4)	4 (3.9)	3 (3.1)	2 (2.0)
高血圧	3 (1.4)	5 (2.2)	3 (1.4)	3 (2.9)	2 (2.1)	0 (0)

重篤な有害事象は、本剤 1 mg 群で 1 例（脳血栓症）、本剤 2 mg 群で 2 例（脳振盪、尿失禁）、本剤 4 mg 群で 3 例（心筋梗塞、大腿骨頸部骨折、椎間板変性症・脊柱管狭窄症）、プラバス

タチン 20 mg 群で 1 例（前立腺癌）、プラバスタチン 40 mg 群で 3 例（急性心筋梗塞、高血圧クリーゼ・出血性静脈瘤、胆石症・胆嚢炎）に認められた。死亡は認められなかった。

**5) NK-104-307 試験（添付資料 5.3.5.2.1、実施時期：■■■年■■月～■■■年■■月）**

外国人の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症の患者を対象に、本薬を長期投与したときの安全性を検討する目的で、本剤 4 mg を 1 日 1 回夕方（食事の規定なし）に最長 1 年間経口投与する非盲検試験が、海外 72 施設で実施された（目標症例数：1,400 例）。

NK-104-301 又は NK-104-302 試験を完了し、NK-104-307 試験への継続参加に同意した原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症患者 1,355 例が組み入れられ、そのうち試験中に 1 回以上治験薬投与を受けたすべての適格被験者 1,353 例が安全性解析対象集団とされた。安全解析対象集団のうち Vist 1（Week0）後に 1 回以上脂質評価を受けた適格被験者 1,346 例が有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 155 例であり、主な中止の理由は、有害事象、同意撤回、プロトコール違反であった。

治験薬投与中に発現した有害事象の発現割合は、54.8%（741/1,353 例）であった。10 例以上に認められた有害事象は、表 6 のとおりであった。

表 6：治験薬投与中に 10 例以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 8.1)	本剤群 (N=1,353) n (%)
有害事象発現例数	741 (54.8)
胃腸障害	143 (10.6)
上腹部痛	13 (1.0)
下痢	24 (1.8)
消化不良	17 (1.3)
悪心	23 (1.7)
嘔吐	11 (0.8)
感染症および寄生虫症	319 (23.6)
気管支炎	16 (1.2)
急性気管支炎	19 (1.4)
膀胱炎	10 (0.7)
インフルエンザ	41 (3.0)
鼻咽頭炎	73 (5.4)
咽頭炎	17 (1.3)
ウイルス性気道感染	25 (1.8)
鼻炎	12 (0.9)
副鼻腔炎	10 (0.7)
上気道感染	26 (1.9)
尿路感染	17 (1.3)
ウイルス感染	20 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	49 (3.6)
挫傷	10 (0.7)
臨床検査	139 (10.3)
ALT 増加	21 (1.6)
AST 増加	12 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	78 (5.8)
代謝および栄養障害	35 (2.6)
糖尿病	10 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	180 (13.3)
関節痛	46 (3.4)
背部痛	17 (1.3)
筋痛	54 (4.0)
骨関節炎	14 (1.0)
骨端症	19 (1.4)
神経系障害	98 (7.2)
浮動性めまい	24 (1.8)
頭痛	33 (2.4)
精神障害	31 (2.3)
不眠症	18 (1.3)
腎および尿路障害	24 (1.8)
血尿	10 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (3.7)
咳嗽	22 (1.6)
血管障害	53 (3.9)
高血圧	35 (2.6)

治験薬投与中に発現した重篤な有害事象の発現割合は、3.6% (49/1,353 例) であった。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、不安定狭心症 (4 例)、心筋梗塞 (4 例)、虚血性脳卒中 (2 例)、高血圧 (2 例) であった。死亡は 2 例 (低酸素脳症、心臓死) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

**6) NK-104-308 試験 (添付資料 5.3.5.2.2、実施時期：■■■年■■月～■■■年■■月)**

外国人の原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症の高齢患者 (65 歳以上) を対象に、本薬を長期投与したときの安全性及び忍容性を検討する目的で、本剤 2 及び 4 mg を 1 日 1 回夕方 (食事の規定なし) に 1 年以上経口投与する非盲検試験が、海外 52 施設で実施された。本剤 2 mg 投与から開始し、8 週間以上投与しても LDL-C 目標に到達できない患者では、本剤 4 mg に増量することが可能とされた。

NK-104-306 試験を完了し、NK-104-308 試験への継続参加に同意した原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症を有する 65 歳以上の患者 545 例が組み入れられ、試験中に 1 回以上治験薬投与を受けたすべての適格被験者 539 例 (本剤 2 mg 投与時 449 例、本剤 4 mg 投与時 90 例、以下同順) が安全性解析対象集団とされた。安全解析対象集団のうち Vist 1 (Week0) 後に 1 回以上脂質評価を受けた適格被験者 537 例 (447 例、90 例) が有効性解析対象集団とされた。試験中止例は 84 例 (71 例、13 例) であり、主な中止の理由は、有害事象、同意撤回、プロトコール違反であった。

治験薬投与中に発現した有害事象の発現割合は、本剤 2 mg 投与時 75.7% (408/539 例)、本剤 4 mg 投与時 60.0% (57/95 例) であり、安全性解析対象集団全体では 82.0% (442/539 例) であった。治験薬投与中に本剤群全体で 10 例以上に認められた有害事象は、表 7 のとおりであった。

表 7：治験薬投与中に本剤群全体で 10 例以上に認められた有害事象の発現割合（提出資料一部改変）

MedDRA 器官別大分類 基本語 (PT) (MedDRA version 8.1)	本剤 2 mg 投与時 (N=539) * n (%)	本剤 4 mg 投与時 (N=95) * n (%)	本剤群全体 (N=539) n (%)
有害事象発現例数	408 (75.7)	57 (60.0)	442 (82.0)
胃腸障害	101 (18.7)	7 (7.4)	108 (20.0)
便秘	18 (3.3)	0 (0)	18 (3.3)
下痢	23 (4.3)	1 (1.1)	24 (4.5)
悪心	18 (3.3)	2 (2.1)	20 (3.7)
感染症および寄生虫症	202 (37.5)	13 (13.7)	214 (39.7)
気管支炎	11 (2.0)	3 (3.2)	14 (2.6)
膀胱炎	26 (4.8)	1 (1.1)	27 (5.0)
インフルエンザ	22 (4.1)	0 (0)	22 (4.1)
鼻咽頭炎	71 (13.2)	2 (2.1)	73 (13.5)
上気道感染	17 (3.2)	2 (2.1)	19 (3.5)
尿路感染	26 (4.8)	4 (4.2)	30 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	49 (9.1)	4 (4.2)	53 (9.8)
挫傷	11 (2.0)	3 (3.2)	14 (2.6)
臨床検査	48 (8.9)	6 (6.3)	54 (10.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (1.9)	2 (2.1)	12 (2.2)
尿中白血球	10 (1.9)	0 (0)	10 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	163 (30.2)	22 (23.2)	182 (33.8)
関節痛	34 (6.3)	3 (3.2)	36 (6.7)
背部痛	24 (4.5)	2 (2.1)	26 (4.8)
筋痛	44 (8.2)	4 (4.2)	47 (8.7)
骨関節痛	24 (4.5)	5 (5.3)	29 (5.4)
四肢痛	12 (2.2)	2 (2.1)	14 (2.6)
神経系障害	77 (14.3)	13 (13.7)	89 (16.5)
浮動性めまい	25 (4.6)	0 (0)	25 (4.6)
頭痛	23 (4.3)	1 (1.1)	24 (4.5)
坐骨神経痛	9 (1.7)	1 (1.1)	10 (1.9)
精神障害	29 (5.4)	2 (2.1)	31 (5.8)
不眠症	8 (1.5)	2 (2.1)	10 (1.9)
腎および尿路障害	39 (7.2)	4 (4.2)	43 (8.0)
血尿	11 (2.0)	0 (0)	11 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	54 (10.0)	1 (1.1)	55 (10.2)
咳嗽	26 (4.8)	1 (1.1)	27 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	55 (10.2)	0 (0)	55 (10.2)
発疹	13 (2.4)	0 (0)	13 (2.4)
血管障害	43 (8.0)	5 (5.3)	46 (8.5)
高血圧	35 (6.5)	4 (4.2)	37 (6.9)

\*該当する用量の治験薬投与を受けたことがある患者数

治験薬投与中に発現した重篤な有害事象の発現割合は、本剤 2 mg 投与時 9.5% (51/539 例)、本剤 4 mg 投与時 7.4% (7/95 例) であり、安全性解析対象集団全体では 10.4% (56/539 例) であった。いずれかの投与時に 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、狭心症（本剤 2 mg 投与時 2 例、本剤 4 mg 投与時 0 例、以下同順）、心筋梗塞（2 例、0 例）、骨関節炎（4 例、0 例）、乳癌（2 例、0 例）、前立腺癌（6 例、0 例）であった。死亡は、本剤 2 mg 投与時に 2 例（非ホジキンリンパ腫、気管支肺炎・脳血管発作）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

## <審査の概要>

### (1) 用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除する根拠及び臨床的意義について

申請者は、本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することが可能であると考え、根拠について、以下のように説明した。国内における本剤の既承認用法・用量は「通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2 mgを1日1回夕食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4 mgまでとする。」となっており、用法に投与時期及び食後の2つの制限がある。これらの制限は、コレステロール合成は夜間に活発になるとの報告（Parker TS et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 79(9):3037-41, 1982, Jones PJ et al. *J Lipid Res* 31(4):667-73, 1990）に基づき、国内では第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での用法を夕食後投与に限定したことにより規定された。一方、海外における本剤の用法・用量は、米国では「食事の摂取と関係なく1日1回経口投与する。」、欧州では「食事の摂取に関係なくいつでも服用することができる。患者は毎日同じ時間に錠剤を服用することが望ましい。脂質代謝の概日リズムのために、スタチン療法は通常夕投与において効果的である。」となっている。国内とは異なり、食後・空腹及び投与時期の制限がない理由は、欧米では、薬効に与える投与時期の影響を検討する試験（NK-104-1.23US 試験）を行い、投与時期が朝か夕かによらずほぼ同等の効果が発揮されることを確認して開発したことによる。また、欧米で食後投与、空腹時投与について規定がない理由は、本薬のC<sub>max</sub>が空腹時投与では食後投与の約1.6~1.8倍であるものの、AUCは空腹時投与と食後投与で差がないことが臨床試験で示された上に、用法を非食後投与である就寝時投与とした海外第Ⅲ相試験において安全性の問題は認められなかったことによる。今回、国内外の臨床試験成績を比較する等した結果、本薬の有効性、安全性、薬物動態に大きな問題となる民族差は認められなかったことから、欧米データに基づき本邦においても用法に投与時期及び食後・空腹の制限の必要はないことを説明できると考え、服薬コンプライアンスの改善等のために、現在の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除した用法・用量を承認申請した。

また、申請者は、本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することの臨床的意義について、以下のように説明した。多くの研究で治療期間の長期化に伴い服薬コンプライアンスが低下し、期待されるベネフィットと実際のベネフィットに差が生じることが指摘されている（Bates TR et al. *Expert Opin Pharmacother* 10(18):2973-85, 2009、The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Eur Heart J* 18:1718-24, 1997、Bouchard MH et al. *Br J Clin Pharmacol* 63(6):698-708, 2007）。服薬コンプライアンス向上には患者の教育、医療スタッフとのコミュニケーションの活性化等いくつかの方法が考えられるが、用法・用量を簡便にすることも一助になるものとする。例えば、脂質異常症を有する患者は、糖尿病、高血圧等他の合併症の治療薬を併用していることも少なくない。このような患者に1日1回夕食投与の薬剤と1日1回朝投与の薬剤が処方された場合、1日の服薬回数は2回となり、患者の利便性を損なうことになる。また、服薬コンプライアンスに関する調査において、夕投与よりも朝投与で服薬コンプライアンスが向上するという報告があり（Ichimaru N et al. *Transplant Proc* 40(5):1362-5, 2008）、投与時期自体の問題として夕投与は外出、外食等の社会的活動による服薬忘れが起こりうる。以上から、本剤の用法の食事及び投与時期に関する制限をなくし、患者の利便性並びに服薬コンプライアンスを向上させることは、治療アウトカムの改善及びそれに伴う医療コストの低減につながることを期待され、意義は高いものと考えた。

機構は、以下のように考える。国内では、本剤及びフルバスタチン以外のスタチン製剤に関して、用法・用量に投与時期及び食事に関する制限はないが、臨床上の大きな問題は生じてはいないと考えられる。また、本剤の欧米での承認用法・用量には、投与時期及び食事に関する制限はないが、当該用法・用量での本剤の有効性及び安全性に関する大きな懸念は報告されていない。本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することにより、服薬コンプライアンスが向上するかは不明であるが、服薬している複数の薬剤のうち夕食後投与する薬剤が本剤のみである患者では服薬に係る負担が軽減するものと考えられる。本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することが有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことを、食事による影響だけでなく、投与時期が夕以外に変更された場合の影響の観点からも検討した上で、海外の臨床試験成績を適切に利用することにより説明することができれば、申請時用法・用量を受け入れることは可能と考える。

## (2) 用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することの妥当性について

### 1) 高コレステロール血症患者における有効性の比較について

申請者は、高コレステロール血症患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。本剤 1、2 又は 4 mg を投与した欧米の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析結果と国内の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析結果を比較検討した。なお、本剤の開発は国内と欧米とで独立して行われたため、国内外の用量反応性の比較を目的として被験者の選択や症例数を設計した試験は行っていない。国内外の比較の対象となる試験に関する恣意的選択の排除と結果の精度を高めるために両地域で行われた全ての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析を利用し、両地域間での用量反応性を比較することとした。

欧米での試験の有効性併合解析では、第Ⅱ相試験 4 試験 [REDACTED] NK-104.2.02 試験：本剤 1、2、4 又は 8 mg 就寝時投与、[REDACTED] NK-104.2.03 試験：本剤 1、2、4 又は 8 mg 就寝時投与、[REDACTED] 2204 試験：本剤 4 又は 8 mg 就寝時投与、NK-104-210 試験：本剤 4 又は 8 mg 夕食前投与) 及び第Ⅲ相試験 5 試験 (NK-104-301 試験：本剤 2 又は 4 mg 就寝時投与、NK-104-302 試験：本剤 2 又は 4 mg 就寝時投与、NK-104-304 試験：本剤 4 mg 就寝時投与、NK-104-305 試験：本剤 4 mg 就寝時投与、NK-104-306 試験：本剤 1、2 又は 4 mg 就寝時投与) を統合した。第Ⅱ相試験はいずれもプラセボを対照としたランダム化二重盲検試験であった。第Ⅲ相試験はいずれもランダム化二重盲検試験であり、このうち 2 つがアトルバスタチンとの比較試験、2 つがシンバスタチンとの比較試験、1 つがプラバスタチンとの比較試験であった。いずれも LDL-C 高値 (100、130、135 又は 160 mg/dL 以上) の高脂血症患者を対象としており、このうち、1 試験は TG 高値 (150 mg/dL 以上) の合併患者、1 試験は高齢者 (65 歳以上)、1 試験は糖尿病合併患者、1 試験は冠動脈疾患危険因子合併患者を対象を限定した試験であった。各試験における LDL-C ベースラインは 142.8~200.8 mg/dL の範囲であった。冠動脈疾患のハイリスク集団である糖尿病合併患者、冠動脈疾患危険因子合併患者及び高齢者を対象とした試験では、それぞれ LDL-C の組み入れ基準を 100 mg/dL 以上、LDL-C 130 mg/dL 以上、LDL-C 130 mg/dL 以上としており、原発性高コレステロール血症又は複合型高脂血症患者全般を対象とした試験 (LDL-C 組み入れ基準：160 mg/dL 以上) よりも LDL-C ベースラインが低い傾向があった。各試験のベースラインからの LDL-C 変化率は、本剤 2 mg 群で-31.4~-39.0%、本剤 4

mg 群で-36.9~-44.7%であり、著しく結果が異なる試験はなかった。高齢者、糖尿病合併患者及び冠動脈疾患危険因子合併患者を対象とした試験でも、原発性高脂血症又は複合型高脂血症患者全般を対象とした試験の結果と大きな差はないため、欧米で実施された 9 試験を併合して解析することに大きな問題はないものとする。

国内での試験の有効性併合解析では、前期第Ⅱ相試験、高トリグリセリド血症交差比較試験、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、高齢者一般臨床試験、高脂血症を伴うインスリン非依存型糖尿病試験、長期投与試験及び FH を対象とした長期投与試験の 8 試験を統合した。いずれの国内臨床試験も夕食後に本薬 1、2 又は 4 mg/日が投与された。いずれも TC 高値 (220 mg/dL 以上、ただし 1 試験のみ 230 mg/dL 以上) の高脂血症患者を対象としており、このうち 1 試験は TG 高値 (150 mg/dL 以上) の合併患者、1 試験は高齢者 (70 歳以上)、1 試験は FH 患者、1 試験は糖尿病合併患者を対象を限定した試験であった。各試験における LDL-C ベースラインは、FH を対象とした試験で 260.0 mg/dL であり、他試験に比べて高かったが、その他の試験では 171.2~218.2 mg/dL の範囲で大きな差はなかった。本剤が 4 mg 群のみであった前期第Ⅱ相試験を除き、いずれの試験も本剤 2 mg 群が設けられており、本剤 2 mg 群のベースラインからの LDL-C 変化率は-36.1~-41.9%とほぼ同様に、糖尿病合併、高齢者、FH、高 TG を合併した患者でも本剤の効果が著しく異なることはなかった。以上のことから、国内で実施された 8 試験を併合して解析することに大きな問題はないと考える。

両併合解析結果における背景因子及びベースラインを比較検討した結果、欧米での試験の併合解析結果では本剤 1 mg 群のほとんどの患者が高齢者試験 (NK-104-306 試験) に組み入れられた患者であったため、年齢は欧米の併合解析の本剤 1 mg 群で平均値が高かった。また、性別は国内において女性の割合が高く、合併症は糖尿病の合併が国内において、高血圧の合併が欧米において高かった。また、欧米での試験に比較し、国内での試験では LDL-C のベースライン値が高かった。これは国内臨床試験では採用基準の TC に上限値を設定しなかったのに対し、欧米の開発では倫理面を考慮し、治療ガイドラインで定められた目標値まで LDL-C を下げられる可能性のある患者を対象とするため、LDL-C 採用基準に上限が設定されたことが一因と考えられた。欧米での試験の有効性併合解析の対象となった第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の治験薬投与期間は 12 週間であったため、欧米での試験の併合解析には 12 週時点の結果を用いた一方で、国内での試験の有効性併合解析の対象となった前期第Ⅱ相試験、高トリグリセリド血症交差比較試験、糖尿病合併の試験の治験薬投与期間が 8 週間であったこと並びに高齢者一般臨床試験及び長期投与試験が 8 週時点までは固定用量でありそれ以降は任意漸増であったことから、国内での試験の併合解析には 8 週時点の結果を用いた。各併合解析における評価時点が異なるが、本薬の脂質低下作用は 4 週目以降プラトーに達していることから、欧米での試験の併合解析における 12 週時データと国内での試験の併合解析における 8 週時データを比較して評価することに問題はないと考えた。欧米及び国内での試験の各併合解析において求められた本剤 1~4 mg 投与時の LDL-C 変化率は、表 8 のとおりであり、本薬による LDL-C 変化率は国内外で類似した用量反応を示した。各用量の点推定値は国内での試験の併合解析で高かったが、その差は 1.7~3.1%とわずかであった。

表 8：本剤用量別 LDL-C 変化率

	本剤 用量	欧米の併合解析			国内の併合解析		
		N	平均 (%)	SD	N	平均 (%)	SD
LDL-C 変化率	1 mg	308	-30.8	12.3	81	-32.9	10.4
	2 mg	945	-38.0	14.1	556	-39.7	12.2
	4 mg	1,532	-43.2	15.3	99	-46.3	13.1

機構は、以下のように考える。日本人に国内市販製剤を投与したときと白人に欧州市販製剤を投与したときの薬物動態パラメータに顕著な違いは認められておらず（「2. (ii) 臨床薬理試験の概要」の項参照）、その差についても、認められている LDL-C 変化率の大きさとその国内外差を見る限り臨床的に大きな意義があるとは考えられないこと、国内外の本薬の承認用量が 1～4 mg と同じであることから内因性及び外因性の民族的要因の差が有効性に与える影響は大きくはないと推測されること、及び国内外での試験の併合解析におけるベースライン LDL-C 値に差があるものの、有効性は LDL-C 変化率について比較検討されており、有効性評価への影響は小さいと考えられることを考慮すると、欧米と国内での試験成績の併合解析の結果を比較することにより、本薬の投与時期及び食事に関する規定の差異が有効性に与える影響をある程度比較検討することは可能と考える。また、これらの併合解析の比較結果を見る限り、国内臨床試験ではすべて夕食後に投与された一方、海外臨床試験ではほとんどが就寝時における非食後投与であり、本薬の投与時期及び食事に関する規定が国内外で異なっていたにも関わらず、表 8 のとおり国内外の試験の併合解析の結果で各用量における LDL-C 変化率はほぼ同程度であり、国内外の試験成績に大きな差があるとは考えられないことから、当該比較結果は、欧米での承認用法を日本人に適用することの妥当性を支持するものとは考える。一方で、それぞれの併合解析の対象となった試験間では、試験デザイン及び被験者背景等に明らかな差異が認められていたことを踏まえると、国内外の併合解析結果を比較しても厳密な比較検討は不可能であることから、欧米と国内での試験成績の併合解析の結果を比較するのみでは国内の本剤の用法から「夕食後」投与の規定を削除する根拠としては不十分であると考え。そのため、国内外の併合解析結果の比較のみではなく、国内外の併合解析に用いた個々の試験の成績について、試験デザイン等を考慮して、比較が妥当と考えられる国内外の試験同士の比較を踏まえても、国内外の試験成績が類似していると判断できるのか検討した上で、海外臨床試験の成績を利用して日本人における申請時用法・用量での本薬の有効性を説明することが妥当であるのか再度説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。比較が妥当と考えられる国内外の試験を選択するにあたり、用量反応性を検討した試験で対象集団が類似している試験を選択することとした。国内において用量反応性を検討した試験は後期第 II 相試験（二重盲検比較試験、本剤の検討用法・用量：1、2、4 mg 1 日 1 回夕食後投与、既承認時提出資料）のみである。一方、海外において国内後期第 II 相試験と同じ用量範囲で用量反応性を検討した試験は XXXXXXXXXX NK-104.2.02 (NK-104.2.02 試験)（二重盲検比較試験、本剤の検討用法・用量：1、2、4、8 mg 1 日 1 回就寝時投与、既承認時提出資料）、XXXXXXXXXX NK-104.2.03 (NK-104.2.03 試験)（二重盲検比較試験、本剤の検討用法・用量：1、2、4、8 mg 1 日 1 回就寝時投与、既承認時提出資料）及び NK-104-306 試験がある。このうち、NK-104-306 試験は高齢者に限定した試験であるため今回の検討から除外した。また、脂質選択基準から国内後期第

II相試験及びNK-104.2.02試験ではTG 400 mg/dL未満の高脂血症患者を対象としているのに対し、NK-104.2.03試験ではTG 175 mg/dL以上かつ500 mg/dL以下と中性脂肪高値の複合型高脂血症を対象としていたことから、比較が妥当と考えられる国内外の試験として国内後期第II相試験とNK-104.2.02試験を選択した。投与期間は両試験ともに12週間であった。脂質に関する選択基準は異なるものの、ベースラインの脂質プロファイルは国内後期第II相試験では、TC 281.4~299.0 mg/dL、LDL-C 198.7~218.2 mg/dL、TG 147.3~193.6 mg/dL、高比重リポ蛋白コレステロール（以下、「HDL-C」）49.6~55.0 mg/dLであり、NK-104.2.02試験では、TC 281.9~285.7 mg/dL、LDL-C 196.9~200.8 mg/dL、TG 159.3 mg/dL、HDL-C 54.1~57.9 mg/dLであった。被験者背景は国内後期第II相試験では男性22.2~33.3%、女性66.7~77.8%であり、NK-104.2.02試験では男性67.3~76.0%、女性24.0~32.7%であった。年齢は国内後期第II相試験では56.6~57.2歳、NK-104.2.02試験では52.7~54.5歳であった。投与時期の規定及び背景情報における男女の比率が試験間で異なっていたが、年齢及びベースラインの脂質プロファイルは概ね類似していた。12週時におけるLDL-C変化率は国内後期第II相試験において1 mg投与時-33.6%、2 mg投与時-41.8%、4 mg投与時-47.0%で、投与量を倍量にすることによりLDL-Cが5.2~8.2%低下した。NK-104.2.02試験では1 mg投与時-32.4%、2 mg投与時-36.5%、4 mg投与時-44.7%で、投与量を倍量にすることによりLDL-Cが4.1~8.2%低下した。本剤1~4 mgでは、両地域で同程度の範囲のLDL-C変化率が認められたことから、国内外の臨床試験での有効性は類似しているものと考えられた。

機構は、以下のように考える。前述のとおり、国内外での試験の併合解析の比較結果は、欧米での承認用法を日本人に適用することの妥当性を支持するものと考えられた。加えて、申請者から比較が妥当と考えられる試験として提示された国内後期第II相試験とNK-104.2.02試験の成績の比較については、あくまでも各試験が両試験成績の比較を事前に意図して実施されたものでないことに留意する必要があるものの、両試験の試験デザイン及び被験者背景に関しては、本薬の投与時期及び食事に関する規定以外は概ね類似していたため、国内外の異同を検討するにあたり、より妥当な比較であると考えられ、両試験における用量間のLDL-C変化率の関係はほぼ同程度であったことを踏まえると、本剤の用法・用量において食事の規定が異なること及び夕方と就寝前とで投与時期の規定が異なることが本剤の有効性に及ぼす影響は、本剤をLDL-C低下薬として使用する上で臨床的に許容されるものであることを示唆していると考ええる。

## 2) 高コレステロール血症患者における安全性の比較について

申請者は、以下のように説明した。国内第I相単回投与試験及びNK-104-1.21US試験では、食後投与に比較し空腹時投与の本薬のAUCにほとんど差が認められなかったものの、 $C_{max}$ は1.6~1.8倍程度であることが示された。国内では夕食後投与に限定して本薬の開発が行われたが、欧州第III相試験では非食後投与である就寝時投与で開発が行われた。そこで $C_{max}$ の上昇が安全性に及ぼす影響について評価するため、欧州第III相試験のうち、検証的試験であるNK-104-301及びNK-104-302試験、NK-104-306試験（高齢者対象）、並びにNK-104-301及びNK-104-302試験に引き続き行われた長期試験（NK-104-307試験）及びNK-104-306試験に引き続き行われた長期試験（NK-104-308試験）の成績を評価した。

就寝時投与で実施したNK-104-301、NK-104-302、NK-104-306、NK-104-307及びNK-104-308

試験における本薬の安全性プロファイルは良好であり、各試験の対照薬である類薬とほぼ同様であった。一方、国内と欧米では、本薬の開発時期が異なり、有害事象の収集方法や評価方法の統一等の方策を図っていないため、有害事象の報告に対する考え方も地域間及び試験間で異なると考えられ、有害事象発現率や副作用発現率の定量的な比較は難しい。そこで、両地域間での安全性の比較に際し、プラバスタチンを含む類薬の安全性プロファイルに民族差があるとの報告はないことから、プラバスタチンを対照薬とした国内第Ⅲ相試験と NK-104-306 試験の試験成績を比較した。すなわち、両地域間でのプラバスタチンと本薬の安全性プロファイルの差を比較することで本薬の安全性プロファイルに民族差が認められるか類推できるものと考えた。具体的には、両試験において本薬群とプラバスタチン群の被験者背景を比較し対象集団が類似していることを確認した上で、比較的好くみられる有害事象の発現率及び発現パターンに相違がないか、スタチン系薬剤で注目される筋骨格関連の有害事象に相違ないか、重要な有害事象として、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、死亡について両薬剤間に違いがないか確認した。また、臨床検査値の比較として特に注目すべき臨床検査値として ALT (GST)、AST (GOT)、クレアチンキナーゼ (CK) のシフトテーブルを比較した。その結果、プラバスタチンを対照とした国内第Ⅲ相試験において本薬の安全性プロファイルはプラバスタチンと大きく異なるものではなかった。欧州で実施した NK-104-306 試験は高齢者 (65 歳以上) を対象とした試験であるものの、国内第Ⅲ相試験と同様に、本薬の安全性はプラバスタチンと同様の傾向を示しており、間接的にはあるが同じ対照薬を通じて日本人と外国人における本薬の安全性プロファイルに大きな違いがないことが示唆された。また、国内第Ⅲ相試験と NK-104-306 試験において発現した有害事象の種類に注目すべき違いは認められなかった。以上から、日本人と外国人において本薬の安全性に民族差はなく、本剤の用法・用量における食事に関する制限を除いても、安全性上の懸念は少ないと考えられ、添付文書における使用上の注意は現行の記載と同じで差し支えないと判断した。

機構は、以下のように考える。申請者が夕食後投与で実施された国内第Ⅲ相試験と非食後下投与である就寝時投与で実施された NK-104-306 試験の成績を比較していることについて、異なる試験間の比較であること及び試験間で年齢等の患者背景が異なること等から、高コレステロール血症患者において食事が本薬の安全性に及ぼす影響を厳密に比較することは困難と考えるが、本薬の  $C_{max}$  が上昇することが示唆されている非食後下で投与された NK-104-306 試験における本薬の安全性が、食後投与された国内第Ⅲ相試験における本薬の安全性と比較して大きく異なることを、それぞれの地域で適切に投与されたプラバスタチンと本剤の安全性の比較を手がかりに確認する程度の検討は可能と考える。国内第Ⅲ相試験及び NK-104-306 試験の結果から、いずれの試験においても本薬の安全性は対照薬のプラバスタチンとほぼ同様であったことから、本薬を非食後下投与した場合の安全性が食後投与と大きく異なる可能性は低いと考える。また、NK-104-306 試験以外の就寝時投与で実施した NK-104-301 及び NK-104-302 試験の 2 試験について、対照薬である類薬と本剤の有害事象の発現割合を比較することにより安全性に関して検討した結果、いずれにおいても本薬群で対照薬群と比較して発現割合が大きく増加するような特定の有害事象はなかったことから、本薬による高コレステロール血症治療において、本薬を非食後下投与することにより、臨床的に意義があるような安全性上の大きな問題が生じることはないと考えられる。

以上より、「2. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要<審査の概要>」及び「2. (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概要>」の項で検討したとおり、健康成人を対象とした臨床薬理試験においては、本剤の朝投与は本剤の夕投与と比較して LDL-C 変化率が同等性の基準をわずかに下回ったものの、朝投与でも十分に高コレステロール血症治療に資することが推定できる LDL-C 低下作用が示されたこと及び国内外で認められた本薬の薬物動態に対する食事の影響の程度に差異はなかったことを踏まえると、上記 1)、2) での高コレステロール血症患者における検討において、民族及び用法の差異が、本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことが示唆されたことから、上記(1)で述べたとおり、本邦において、本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することは受入れ可能と考える。また、国内第Ⅲ相試験と NK-104-306 試験の安全性の比較検討結果及び NK-104-306 試験以外の就寝時投与で実施した海外 4 試験の安全性の結果から特段新たな問題点等が認められていないことから、用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することに伴い注意喚起を追加する必要はないものとする。ただし、NK-104-1.23US 試験の成績を考慮すると、国内第Ⅲ相試験での検討用法・用量とは異なる用法・用量に変更されることに伴い、国内臨床試験は夕食後投与で実施されたことに関する情報は重要性が増すと考えられることから、国内臨床試験における本薬の投与方法を添付文書に記載する必要があると考える。

用法・用量を変更することの妥当性、添付文書における情報提供の詳細については、専門協議での議論も踏まえて、最終的に判断したい。

### 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

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、既承認用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除し、用法を投与時期によらないものとするにより、本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないものとする。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、既承認用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除した用法・用量を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 25 年 1 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名] リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg  
[一 般 名] ピタバスタチンカルシウム  
[申 請 者] 興和株式会社  
[申請年月日] 平成 24 年 3 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することについて

機構は、本邦では、本剤及びフルバスタチン以外の 4 種のスタチン製剤に関し、用法・用量に投与時期及び食事に関する制限はないが、臨床上の大きな問題は生じていないと考えること、欧米では、本剤の承認用法・用量に投与時期及び食事に関する制限はなく、市販後に当該用法・用量での本剤の有効性及び安全性に関する懸念は報告されていないことから、本邦における本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することが本剤の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないことを、食事による影響と、投与時期が夕以外に変更された場合の影響の観点から説明することができれば、「夕食後」投与の規定を削除することは可能と判断した。また、服薬している複数の薬剤のうち、夕食後投与の薬剤が本剤のみである患者では、本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定が削除されれば、服薬に係る負担が軽減すると判断した。専門委員より、本邦の臨床現場では既に「夕食後」に限らず本剤を投与しており、用法を変更したことによる問題となるような事象は起こっていないとの意見、「夕食後」投与の規定が削除されれば、他の薬剤と同時に服用することが可能となる場合があり、服薬コンプライアンスの向上が期待できるとの意見等が出され、機構の判断は妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

#### (2) 用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除したときの有効性及び安全性について

機構は、健康成人を対象とした臨床薬理試験において、本剤の朝投与による LDL-C 変化率は、本剤の夕投与による LDL-C 変化率との同等性を示す基準を下回ったものの、朝投与でも十分に高コレステロール血症治療に資することが推定できる LDL-C 低下作用が示されたこと、国内外で認められた本薬の薬物動態に対する食事の影響の程度に差異はなかったことを踏まえ、高コレステロール血症患者を対象とした検討において、民族及び用法の差異が本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと判断し、本剤の用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することは可能と判断した。また、国内第Ⅲ相試験と NK-104-306 試験の安全性の比較検討結果及び NK-104-306 試験以外の就寝時投与で実施した海外 4 試験の安全性の結果から新たな問題点等が認められてい

ないことを踏まえ、用法・用量から「夕食後」投与の規定を削除することに伴い、注意喚起を追加する必要はないものの、国内臨床試験が夕食後投与で実施されたことに関する情報の重要性が増すと考えられることから、国内臨床試験の本薬の用法は夕食後投与であったことを添付文書で明確に情報提供する必要があると判断した。専門委員より、LDL-C 低下率は、患者の食生活にも大きな影響を受けると考えられるため、単純に欧米人の LDL-C 低下率と日本人の LDL-C 低下率を比べることは困難であると考えられるものの、日本人と白人の薬物動態パラメータに大きな違いがないこと等を考慮すると、「夕食後」投与の規定を削除することに問題はないとの意見等が出され、機構の判断は妥当とのことで専門委員の意見は一致した。

以上の議論を踏まえ、機構は、国内臨床試験では本薬の用法は夕食後投与であったことを添付文書に明記するよう求め、申請者は、適切に対応した。

### Ⅲ. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。(下線部変更)

頁	行	訂正前			訂正後		
12	19	一般的全身障害	15(5.5)	9(8.3)	一般的全身障害	15(12.1)	9(8.3)
18	27	筋骨格筋系および結合組織障害			筋骨格系および結合組織障害		

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。

[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

[用法・用量] 通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1～2 mg を1日1回~~夕食後に~~経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4 mg までとする。

(取消線部今回削除)