

リバロ錠 1 mg, リバロ錠 2 mg,  
リバロ OD 錠 1 mg, リバロ OD 錠 2 mg  
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は興和株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

興和株式会社

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

リバロ錠 1 mg

リバロ錠 2 mg

リバロ OD 錠 1 mg

リバロ OD 錠 2 mg

第 1 部 (モジュール 1)

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

興和株式会社

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 目次

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	4
1.5.1 起源又は発見の経緯 .....	4
1.5.2 開発の経緯 .....	4
1.5.2.1 成人の脂質異常症患者を対象とした開発の経緯.....	4
1.5.2.2 小児家族性高コレステロール血症を対象とした開発の経緯 .....	5
1.5.3 予定する効能・効果及び用法・用量 .....	7
1.5.4 参考文献 .....	8

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

略号一覧表

略号	略号内容
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA
FH	Familial Hypercholesterolemia (家族性高コレステロール血症；本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す)
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol (低比重リポ蛋白コレステロール)
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol (高比重リポ蛋白コレステロール)
OD 錠	Oral Disintegrant 錠 (口腔内崩壊錠)
PDCO	Paediatric Committee (小児医薬品委員会)
PIP	Paediatric Investigation Plan (小児調査計画)

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

#### 1.5.1 起源又は発見の経緯

リバロ錠（以後「本剤」、本申請では特に断りのない限り用量や剤形に係わらず有効成分を含む全ての市販製剤を指す）は、日産化学工業株式会社が原薬（一般名：ピタバスタチンカルシウム水和物）を合成し、興和株式会社が製剤開発を行った HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。本剤及び同種同効薬は、スタチン系薬剤と呼ばれ、強力なコレステロール低下薬として国内外で多く使用されている。本剤は、薬理試験において強力な HMG-CoA 還元酵素阻害作用を示すとともに、持続的な総コレステロールの低下作用が確認されている。また、日本人成人を対象とした臨床試験の結果、本剤が強力な LDL-C 低下作用及び総コレステロール低下作用に加え、HDL-C 上昇作用を有することが確認された。副作用の発現率や内容は、他のスタチン系薬剤と変わらず、重篤な副作用の発現も認められなかった。長期投与時においては、副作用発現率の上昇や重篤化、新たな副作用の発現は認められず、本剤の安全性が確認された。更に、家族性高コレステロール血症患者、高齢の高コレステロール血症患者並びに糖尿病を合併した高コレステロール血症患者においても本剤の有効性、安全性が確認された。なお、本剤の有効性は 1 mg/日、2 mg/日、4 mg/日投与において確認されており、開始用量を 1～2 mg/日として、LDL-C 値の低下が不十分な場合には 4 mg/日に増量することで十分な効果を発揮すると判断された。

以上より、本剤 1 mg 及び 2mg の高コレステロール血症治療における有用性が確認されたことで、2003 年 7 月 17 日に製造承認の取得に至り、同年 9 月より世界に先駆けて本邦で市販されている。また、海外でも、米国、欧州、南米、アジア地域等で広く開発を進め、2015 年 2 月現在、外国において 43 カ国で販売承認を取得している。

#### 1.5.2 開発の経緯

##### 1.5.2.1 成人の脂質異常症患者を対象とした開発の経緯

国内では、2003 年 7 月 17 日の製造承認取得以降、本剤の医療現場での使用における利便性の観点より、本剤 2mg を割線錠とする承認を 2007 年 9 月 28 日に取得した。また、2012 年 1 月 18 日には高含量規格として「リバロ錠 4 mg」の製造販売承認を取得した。追加剤形としては、口腔内崩壊錠である「リバロ OD 錠 1 mg、リバロ OD 錠 2 mg」の製造販売承認を 2013 年 2 月 15 日に、「リバロ OD 錠 4 mg」の製造販売承認を 2013 年 8 月 15 日に取得した。

更に、本剤の医療現場での利便性及び服薬コンプライアンスの更なる向上を目的として、用法・用量における投与時期「夕食後投与」の制限を解除する一変申請を行い、2013 年 2 月 28 日に承認を取得した。

一方、海外では、■■■■ 年より欧米を中心に開発を開始した。米国では 2009 年 8 月 3 日に販売承認を取得し、欧州では 16 カ国を対象に 2008 年 8 月に販売承認申請を行い、2010 年 8 月 10 日にオランダで承認取得以降、すべての国で順次承認を取得した。その他、欧州の初回申請国以外の地域、アジア、中東、南米などで販売承認申請を行い、随時承認を取得している。外国における状況の詳細は、[【1.6】](#)に示した。

## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.2.2 小児家族性高コレステロール血症を対象とした開発の経緯

今般、欧州及び本邦における治験の成績を用いて、小児 FH に対する適応追加申請を行うこととした。本項では、本申請に至った欧州及び本邦の開発経緯を示した。

また、開発の経緯図を図 1.5-1 に示した。

なお、本申請では、臨床試験成績を用いて検討し、品質及び非臨床に関する検討を行わなかった。非臨床に関しては、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」を参考に、幼若動物を用いた試験を実施の必要性を検討した結果、成熟動物を用いた非臨床試験成績及び成人における臨床試験並びに製造販売後調査などの臨床成績に基づき、非臨床試験を実施せず小児を対象とした臨床試験を実施することに特段の問題はないと判断した。

#### 1.5.2.2.1 欧州小児試験

欧米では、小児 FH の治療に際して食事療法による脂質管理が不十分な場合、必要に応じて脂質低下薬、特に強力なコレステロール低下作用を有するスタチン系薬剤を用いた薬物治療がなされている<sup>1)2)</sup>。

本剤においては、上記の如く、欧州で 2008 年 8 月に成人の脂質異常症を対象とした販売承認申請を行った。その際に欧州規制 EC1901/2006 に基づき、小児医薬品委員会 (PDCO) との協議を経て小児調査計画 (PIP) を策定し、同計画を申請資料に含めた。同計画では成人での販売承認を取得後に小児の脂質異常症を対象とした治験を実施することとしており、成人での承認後、■■■■ 年 ■ 月より脂質異常症小児患者を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験[欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU)] を実施した。また、その後 ■■■■ 年 ■ 月より、当該試験完了患者及び新規の脂質異常症小児患者を対象に非盲検長期試験[欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)] を実施した。

上記 2 試験の概要は以下の通りである。

##### (1) 欧州 12 週間投与試験 (NK-104-4.01EU)

6~16 歳の小児脂質異常症患者を対象に、NK-104 1 mg、2 mg、4 mg 又はプラセボを 12 週間投与した。

有効性に関して、主要評価項目である投与 12 週時 (LOCF) のベースラインからの LDL-C 変化率は、NK-104 1 mg 群が-23.5%、NK-104 2 mg 群が-30.1%、NK-104 4 mg 群が-39.3%、プラセボ群が 1.0%であり、いずれの用量でもプラセボと比べて統計的に有意な低下を示した。また、対比を用いた検討で用量反応関係が認められた。

薬物動態に関しては、投与 8 週時又は 12 週時の投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度の幾何平均値は 1 mg 群では 14.41 ng/mL、2 mg 群では 26.18 ng/mL、4 mg 群では 93.93 ng/mL であり、投与量に応じて血漿中薬物濃度が上昇した。

安全性に関しては、有害事象発現率は NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 69.2% (18/26 名)、59.3% (16/27 名)、42.3% (11/26 名) 及び 55.6% (15/27 名) であった。副作用発現率は、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 15.4% (4/26 名)、14.8% (4/27 名)、15.4% (4/26 名) 及び 14.8% (4/27 名) であった。重篤な有害事象は、2 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との



## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

薬物動態に関しては、投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体の投与後 1 時間の血漿中薬物濃度の幾何平均値は 1 mg 群で 20.4899 ng/mL、2 mg 群で 27.9871 ng/mL であり、投与量増加に伴って血漿中薬物濃度が増加した。

安全性に関しては、有害事象発現率は NK-104 1 mg 群で 100% (7/7 名)、2 mg 群では 71.4% (5/7 名) であった。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものはなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

試験名	
国内第Ⅲ相試験 (NK-104-PH-01)	
欧州12週間投与試験 (NK-104-4.01EU)	
欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)	
数字は月を示す。 最初の被験者の同意取得日から最後の被験者の検査・観察終了日を試験期間として示している。	

図 1.5-1 開発の経緯

Source : 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU】

### 1.5.3 予定する効能・効果及び用法・用量

上記の治験成績より、NK-104 の小児 FH に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は本邦の小児 FH 患者に対する治療の選択肢になり得ると考え、本剤 1 mg 及び同 2 mg の小児 FH に対する適応追加申請を行うこととした。効能・効果及び用法・用量を以下の通りとした（下線部追加箇所）。

#### 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

##### 高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2mg を 1 日 1 回経口投与する。

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 4mg までとする。

##### 家族性高コレステロール血症

成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2mg を 1 日 1 回経口投与する。

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



## 1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

場合には増量できるが、最大投与量は1日4mgまでとする。

小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1mgを1日1回経口投与する。

なお、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2mgまでとする。

### 1.5.4 参考文献

- 1) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics. 2011 Dec;128Suppl5:S213-56.
- 2) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a.