# CTD 第 2 部

# 2.2　緒言

MSD 株式会社

# 目次

頁
2.2　緒言 ..... 2



C Confidential

## 2.2　緒言

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（本剤）は、高コレステロール血症治療薬であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムを有効成分とし、1錠中にエゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg 又は10 mg/5 mg を含有する配合剤である。

エゼチミブは、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤であり、小腸壁細胞に存在するコレステロールトランスポーターであるニーマンピック C1 Like 1に結合して、食事及び胆汁由来コレステロールの吸収を阻害する[資料5.4: 18]。一方、ロスバスタチンカルシウムは、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（スタチン）であり、コレステロールを含むステロールの生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を選択的かつ競合的に阻害して、コレステロールの生合成を強力に抑制する[資料5.4: 1]。

スタチンを長期投与した患者でのコレステロールの生合成及び吸収マーカーの測定から、コレステロールの生合成の低下及び吸収の亢進を示唆する成績が報告されている[資料5.4: 2]。またエゼチミブは、小腸でのコレステロール吸収阻害により肝臓のコレステロール含量を低下させる一方、代償的に肝臓でのコレステロールの生合成を亢進させることが報告されている[資料5.4: 3]。このため、エゼチミブとスタチンの併用は、これらの2つの異なる作用機序で相補的に低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を低下させると考えられる。臨床的には、スタチン投与患者に対するエゼチミブの LDL-C 低下効果における上乗せ効果は、これまでに得られた臨床試験等の結果から、エゼチミブの追加投与はベースラインから有意に LDL-C を低下させ、おおむね良好な忍容性を有することが示唆された[資料5.4: 4]、[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]、[資料5.4: 7]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 9]、[資料5.4: 10]、[資料5.4: 11] 。さらに、スタチンの中でもロスバスタチンは最も優れた LDL-C 低下効果を示すことが報告されており[資料5.4: 12]、エゼチミブとロスバスタチンの併用により、各薬剤の単剤療法を上回る血中コレステロール低下効果が期待できる。

高コレステロール血症を含む脂質異常症の治療は、生活習慣の改善（食事療法、運動療法、禁煙など）を基本とし、それでも血清脂質値が改善されない場合には、薬物療法の適用の是非を考慮する。動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版では、高 LDL-C 血症の薬物治療の第一選択薬としてスタチンが推奨されているが、併用療法としてエゼチミブとスタチンが理想的とされている[資料5.4: 14]。また、「エゼチミブはスタチンとの併用で動脈硬化性疾患抑制効果が証明されている薬剤である」と明記されている[資料5.4: 14]。したがって、エゼチミブとスタチンの併用療法は医療現場での適切な組み合わせであり、エゼチミブとロスバスタチンを配合した本剤は、1日あたりの服薬錠数を減らすことが出来ることから、この併用による治療を必要とする患者の服薬の利便性を向上させることが期待される。

本剤の開発にあたり、2つの第Ⅲ相臨床試験を実施し、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者における本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、エゼチミブ 10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg の併用投与は、エゼチミブ10 mg、ロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg の単剤投与に比べて有意な LDL-C 低下作用を示し、忍容性も良好であった。また、本剤が本邦市販製剤のエゼチミブ10 mg とロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg の併用と生物学的


C Confidential

に同等であることを確認した。

以上のように、エゼチミブとロスバスタチンを配合剤とすることで、異なる作用機序で脂質低下作用を補完し、患者の利便性の向上が期待できることから、本剤は高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者の治療選択肢の一つとなると考え、下記の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

［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1日1回1錠（エゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg又は10 mg/5 mg）を食後に経口投与する。



C Confidential