CTD 第 2 部

2.5　臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　薬理学的分類 6
2.5.1.2　動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症（特に高コレステロール血症）治療の現状 6
2.5.1.2.1　疾患又は症状 6
2.5.1.2.2　現行の治療 6
2.5.1.3　本剤開発の根拠 7
2.5.1.3.1　本配合剤の科学的合理性及び配合意義 7
2.5.1.3.2　利便性の向上 9
2.5.1.3.3　各有効成分の用量を選択した根拠 10
2.5.1.4　本剤の臨床的意義 13
2.5.1.4.1　本剤の投与が想定される患者集団 13
2.5.1.4.2　本剤の臨床的位置付けについて 13
2.5.1.5　臨床開発計画 15
2.5.1.6　本承認申請における臨床データパッケージ 16
2.5.1.7　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.4　有効性の概括評価 22
2.5.4.1　試験デザイン及び被験者の内訳の概略 22
2.5.4.1.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832） 22
2.5.4.1.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833） 23
2.5.4.2　有効性の結果 24
2.5.4.2.1　有効性評価項目の検討（P832） 24
2.5.4.2.2　効果の持続性の検討（P833） 26
2.5.4.3　特別な患者集団における有効性の検討 27
2.5.4.3.1　部分集団における有効性 27
2.5.4.3.2　FH 患者に対する有効性 28
2.5.4.4　有効性のまとめ 28
2.5.5　安全性の概括評価 30
2.5.5.1　全般的な曝露の状況 30

Confidential

2.5.5.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
2.5.5.3　有害事象の要約 30
2.5.5.3.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832） 30
2.5.5.3.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833） 33
2.5.5.4　比較的よく見られる有害事象 33
2.5.5.4.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832） 34
2.5.5.4.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833） 35
2.5.5.5　死亡・その他の重篤な有害事象・その他の重要な有害事象 37
2.5.5.5.1　死亡 37
2.5.5.5.2　その他の重篤な有害事象 37
2.5.5.5.3　その他の重要な有害事象 38
2.5.5.6　器官別又は症状群別の有害事象 38
2.5.5.6.1　肝臓に関連する事象 38
2.5.5.6.2　CK 及び筋症状に関連する事象 39
2.5.5.6.3　胃腸に関連する有害事象 39
2.5.5.6.4　胆嚢に関連する有害事象 40
2.5.5.6.5　アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象 40
2.5.5.7　臨床検査値の評価 40
2.5.5.8　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 41
2.5.5.9　特別な患者集団及び状況下における安全性 41
2.5.5.9.1　第Ⅲ相試験の部分集団における安全性の検討 41
2.5.5.9.2　ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）患者に対する安全性 41
2.5.5.10　過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク 41
2.5.5.11　長期投与の安全性 42
2.5.5.12　市販後の使用経験 44
2.5.5.13　安全性のまとめ 44
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 46
2.5.6.1　治療の背景（疾患又は症状、現行の治療） 46
2.5.6.2　臨床上のベネフィット 46
2.5.6.3　臨床上のリスク 48
2.5.6.4　臨床上のベネフィット及びリスクのまとめ 50
2.5.7　参考文献 51

C Confidential

表一覧

頁

表 2.5.1-1　ゼチーア®錠の長期特定使用成績調査におけるエゼチミブとロスバスタチンを使用した患者数及び割合 11
表 2.5.1-2　使用実態調査におけるエゼチミブとロスバスタチンを使用した推計患者数及び割合（調査期間：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月） 12
表 2.5.1-3　本製造販売承認申請における臨床データパッケージ 16
表 2.5.1-4　第Ⅲ相試験（P832、P833）の要約 18
表 2.5.4-1　有効性評価対象試験一覧 22
表 2.5.5-1　有害事象の要約（ASaT）（P832） 32
表 2.5.5-2　有害事象の要約（ASaT）（52週時）（P833） 33
表 2.5.5-3　有害事象及び副作用の発現率（EZ10群、RS2.5群及びRS5群）（いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832） 34
表 2.5.5-4　有害事象及び副作用の発現率（EZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群）（いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832） 35
表 2.5.5-5　有害事象及び副作用の発現率 （全体で4例以上発現した有害事象及びその副作用） （ASaT）（52週時）（P833） 36
表 2.5.5-6　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で4例以上発現） （ASaT）（52週時）（P833）（全体） 43

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACS	Acute coronary syndrome	急性冠症候群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Apo B	Apolipoprotein B	アポ蛋白 B
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72hr}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 72 hours	0時間から72時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの AUC
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌耐性蛋白
CAD	Coronary Artery Disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase/creatine kinase	クレアチンホスホキナーゼ／クレアチンキナーゼ
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10/RS2.5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 2.5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 配合剤
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 配合剤
EZ10+RS2.5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用
EZ10+RS5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
hs-CRP	Hyper sensitive C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IMPROVE-IT	Improved reduction of outcomes: Vytorin efficacy international trial	
[redacted]	[redacted]	[redacted]
JAS	Japan Atherosclerosis Society	日本動脈硬化学会

Confidential

略号	定義	
LC-MS/MS	Liquid chromatographic(y)/tandem mass spectrometric(y)	高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	総コレステロールから HDL-C を引いた値
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン5 mg
RS7.5	Rosuvastatin 7.5 mg	ロスバスタチン7.5 mg
RS10	Rosuvastatin 10 mg	ロスバスタチン10 mg
RS15	Rosuvastatin 15 mg	ロスバスタチン15 mg
RS20	Rosuvastatin 20 mg	ロスバスタチン20 mg
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセライド
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限

C Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

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とロスバスタチンカルシウムの2種類を有効成分として含有する新規医療用配合剤であり、それぞれが異なる作用機序により血漿中の脂質濃度を低下させる。エゼチミブは、ニーマンピック C1 Like 1との相互作用により、食事及び胆汁由来のコレステロール及びそれに類似した植物ステロールの腸管吸収を選択的に阻害し、血中コレステロール低下作用を示す[資料5.4: 19]。一方、ロスバスタチンは、コレステロール生合成における律速酵素である3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素を阻害することにより、肝臓でのコレステロール合成を抑制し、血中コレステロール低下作用を示す。

2.5.1.2　動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症（特に高コレステロール血症）治療の現状

2.5.1.2.1　疾患又は症状

アテローム性動脈硬化症とそれに起因する冠動脈疾患、脳卒中及び末梢動脈疾患といった動脈硬化性疾患のリスク因子として脂質異常症の管理が重要であることは、多くの疫学調査[資料5.4: 20]、[資料5.4: 21]、[資料5.4: 22]、[資料5.4: 23]で示されている。その中でも特に低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が、動脈硬化性疾患のリスク因子の一つとして重要であるとされている[資料5.4: 24]。

2.5.1.2.2　現行の治療

最新の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版（JAS 2017）では、各患者の背景に応じた冠動脈疾患発症リスクを評価し、リスク分類に基づいて LDL-C の脂質管理目標値が一次予防で3段階、二次予防で2種類設定されている。食事療法、運動療法、禁煙をはじめとする生活習慣の改善を行ってもリスクに応じた脂質管理目標値が達成できないと考えられる場合には、早期から薬物療法が推奨され、患者の病態に応じて各種薬剤の特徴と効果を考慮して薬物療法が選択される。また JAS 2017では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）は動脈硬化性疾患予防のエビデンスが豊富であり、「スタチンを用いた LDL-C 低下療法における相対的な動脈硬化性疾患発症リスクの抑制効果は人種や絶対リスクに関わらず認められることが証明されている」とあり、LDL-C 管理にはスタチンを第一選択薬とするのが妥当とされている。しかしながら、JAS2017で LDL-C の脂質管理目標値（< 70 mg/dL）を低く設定する必要のある二次予防患者でも LDL-C 100 mg/dL 未満の目標達成率はいまだ十分ではなく、急性冠症候群（ACS）症例で65%、それ以外の二次予防症例では55%と報告されている。さらに JAS 2017では、「エゼチミブ、PCSK9阻害薬及び EPA 製剤はスタチンとの併用での動脈硬化抑制効果が証明されている薬剤」とされており、中でも「エゼチミブのスタチンへの併用療法は、ACS 患者における動脈硬化性疾患の発症を予防する」としてエビデンスレベル1+で明記されている[資料5.4: 14]。

C Confidential

2.5.1.3　本剤開発の根拠

2.5.1.3.1　本配合剤の科学的合理性及び配合意義

エゼチミブとスタチンを選択した理由（ガイドライン、科学的合理性及び予後改善エビデンス）

第Ⅲ相臨床試験開始時の20[redacted]年に本邦で広く使用されていたJAS2012では、本邦の高LDL-C血症に対する薬物治療は、スタチンが第一選択薬として推奨され、スタチンで効果不十分な場合に、エゼチミブを追加することが推奨されていた[資料5.4: 25]。そして、最新のガイドラインであるJAS2017も基本的にはその方針は変わっていない[資料5.4: 14]。欧州心臓病学会／欧州動脈硬化学会の2016 ESC/EASガイドライン、米国心臓病学会／米国心臓協会の2013 ACC/AHAガイドライン及び米国心臓病学会の2016 ACC Expert consensus decisionにおいても、スタチンの大規模試験によるエビデンスの多さから、動脈硬化性心血管疾患に対する薬物治療にはスタチンを使用することが推奨されている。また、スタチンで効果不十分な場合にエゼチミブを追加することが推奨されている[資料5.4: 26]、[資料5.4: 27]、[資料5.4: 28]。

作用機序の観点からは、以下に述べるとおり、スタチンとエゼチミブの作用機序は異なり、脂質低下作用を相互に補完することから、科学的に合理的な組合せであり、効果的にコレステロールを下げると考えられる。

スタチンはコレステロール合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を拮抗的に阻害し、肝臓中のコレステロール合成を抑制することで[資料5.4: 29]、LDL受容体の合成を促進し、血中のLDL-Cを減少させる[資料5.4: 30]。また、スタチンの投与により、体内で生合成されない植物ステロールでコレステロール吸収マーカーとなるカンペステロールの血中での割合が増加したことから、スタチンがコレステロールの生合成を阻害することで、代償的に小腸からのコレステロール吸収が亢進することが報告されている[資料5.4: 31]。

エゼチミブ及びその活性代謝物（エゼチミブ抱合体）は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、ニーマンピックC1 Like 1の機能（コレステロール輸送）を阻害する。その結果、小腸壁細胞での食事性及び胆汁性コレステロール及び植物ステロールの吸収が選択的に阻害され、小腸壁細胞で産生されるカイロミクロン中のコレステロール含量が低下する。そして、小腸から肝臓へのコレステロール取込みが減少することで、肝臓中コレステロール含量が低下する。この肝臓コレステロール含量の低下により、肝臓からのVLDLの分泌が低下する。また、肝臓におけるLDL受容体発現が増加することにより、血中LDL-Cの取込みが増加すると考えられる。これらの2つのことから、血中総コレステロール及びLDL-Cが低下する[資料5.4: 18]。一方で、肝臓中のコレステロール含量が低下することで、代償的に内因性のコレステロールの生合成が亢進することが報告されている[資料5.4: 32]。

これらのことから、両剤の併用投与は、スタチンによる肝臓でのコレステロール合成の抑制、及びエゼチミブによる小腸から肝臓へのコレステロール取込み抑制の両作用によって、結果的に血中のLDL-Cを減少させる2種類の異なる作用機序の組合せである。加えて、エゼチミブによる代償的なコレステロールの生合成の誘導をスタチンは抑制し、スタチンによる代償的な小腸からのコレステロール吸収の亢進をエゼチミブは抑制することから、好ましい組合せの併用療法であ

C Confidential

ると考える。

予後改善のエビデンスとして、スタチンによる脂質低下療法が動脈硬化性疾患を抑制することを示した無作為化試験が多く実施され、このメタ解析から、スタチンによる脂質低下療法の有効性と安全性が明らかになっている[資料5.4: 33]。27試験のうち、スタチンによる強化療法と標準療法を比較した5試験とスタチン投与と非投与を比較した22試験のデータから主要血管イベント（冠疾患死亡又は非致死性心筋梗塞、再血行再建、脳卒中）の抑制効果及び安全性を検討した結果、LDL-C が1 mmol/L 低下当たりの1年後の主要血管イベントリスク低下率は21%であった。また、スタチンとエゼチミブを併用した際のエビデンスも複数報告がある。海外では、ACS 患者を対象にシンバスタチン単剤投与又はエゼチミブとシンバスタチン配合剤を投与して心血管死亡などのイベント発現率を検討した試験（IMPROVE-IT）で、配合剤群が単剤投与群に比べてイベント発現率を有意に低下することが示された[資料5.4: 13]。

スタチンとエゼチミブ併用の使用実態は[2.5.1.3.3 項]で示すとおり、脂質異常症治療薬を2成分（クラスを問わない）以上使用している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（FH）患者のうち、それぞれ21.7%及び44.9%がスタチンとエゼチミブを併用している。

以上から、海外を含む動脈硬化性疾患の治療ガイドライン、作用機序、予後改善のエビデンス、さらには本邦の使用実態からも、スタチンとエゼチミブを配合剤とすることは科学的に妥当であると考えた。

スタチンの該当成分としてロスバスタチンを選択した理由（作用機序及び使用実態）

ロスバスタチンの先発品であるクレストール登録商標錠は、2005年4月より本邦で発売されており、非臨床試験の結果において、他のスタチンと比較して強力な HMG-CoA 還元酵素阻害作用と、コレステロール合成阻害作用が報告されている。また、肝特異的に発現するトランスポーター（OATP1B1）により輸送されるため、肝選択的に移行する[資料5.4: 34]、[資料5.4: 35]。ロスバスタチンは排出トランスポーターである乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、BCRP がロスバスタチンの吸収に関与している[資料4.3: PK5]、[資料4.3: PK16]。また、ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞ではチトクロム P450（CYP）3A4による代謝をほとんど受けないことが報告されている[資料4.3: PD5]。

ロスバスタチンの本邦での承認申請時に外挿された海外の第Ⅲ相臨床試験（IL0024、IL0033、IL0027）及び一般臨床試験（IL0025、IL0026、IL0028、IL0030）の結果から、ロスバスタチンは、高コレステロール血症患者及び FH 患者に対して、シンバスタチン、プラバスタチン又はアトルバスタチンと比較して LDL-C 低下率において大きな低下効果を示した[資料5.4: 36]。そして、AACE/ACE ガイドラインでは、スタチンの中でもロスバスタチンは強力な LDL-C 低下効果を示すことが述べられている[資料5.4: 12]。また、クレストール登録商標錠の再審査報告書（2017年6月29日付）によると、再審査の結果カテゴリー1と判断され、市販後の使用実態下での有効性、安全性が確立している。米国においてロスバスタチンは、METEOR 試験の結果から、2007年11月に FDA で「動脈硬化の進展抑制」の適応が認められている。これは、無症候性の心血管疾患低リスク患

C Confidential

者984例を対象に、頸動脈内膜－中膜肥厚の進展抑制をロスバスタチン40 mg 群とプラセボで2年間比較した試験であり、ロスバスタチン群で有意な LDL-C 低下効果に加えて、頸動脈内膜－中膜肥厚進展抑制効果が認められた[資料5.4: 37]。また、ロスバスタチンの予後改善のエビデンスとして、大規模試験 JUPITER がある。hs-CRP が2.0mg/L 以上の一次予防患者17,802例にロスバスタチン20 mg 又はプラセボを投与し、主要な心血管イベント（非致死的心筋梗塞、非致死的脳卒中、不安定狭心症による入院、血行再建術、心血管疾患死）の発現率を比較した結果、ロスバスタチンがプラセボに比べて主要心血管イベントを予防することが認められた[資料5.4: 38]。

本邦における脂質異常症治療薬の使用実態について、本剤開発計画時に確認した[redacted]データベース調査（調査期間：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）では、脂質異常症治療薬使用患者（推定患者数[redacted]例）のうちロスバスタチンの処方割合が最も多く全体の26.0%を占めていた。また、エゼチミブ使用例で2剤以上の脂質異常症治療薬を併用している患者（推定患者数[redacted]例）の内訳を見ると、ロスバスタチンが30.7%と最も多かった。さらに同データベースで2015年の使用実態を調査した結果においても、エゼチミブとスタチンを投与している高コレステロール血症患者及び FH 患者のうち、それぞれ44.5%及び54.5%がエゼチミブとロスバスタチンを併用していることから、エゼチミブとロスバスタチンを併用投与される患者は一定以上存在することが予測される。

なお、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与がロスバスタチン単独投与よりも LDL-C を低下させることが臨床試験でも認められている[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]。

以上から、作用機序、使用実態及びこれまでに得られているエビデンスの観点からも、エゼチミブとロスバスタチンを配合剤とすることは科学的に妥当であると考えた。

2.5.1.3.2　　利便性の向上

スタチンの服薬アドヒアランスの調査研究において、時間経過とともにアドヒアランスの低下がみられており、スタチンの長期間での服薬アドヒアランスは約50%と推定されるとの報告がある[資料5.4: 39]。また、他の疾患ではあるが、服薬アドヒアランスは処方される錠数（カプセル数）にも関連することが示されている[資料5.4: 40]、[資料5.4: 41]。

高コレステロール血症は自覚症状がないことから、脂質異常症治療薬は他の循環器疾患治療薬に比べて服薬アドヒアランスが低く[資料5.4: 14]、[資料5.4: 26]、[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]、[資料5.4: 44]、脂質異常症治療薬の服薬アドヒアランスが心血管イベント予後[資料5.4: 45]や、医療費、死亡率、入院などにも影響を与えていることが報告されている[資料5.4: 26]。脂質異常症治療薬の服薬アドヒアランスの改善には、海外では配合剤が有用と考えられる報告も認められており[資料5.4: 46]、本邦でも、降圧薬とスタチンの組み合せの配合剤と併用投与を比較した場合に、配合剤群が併用投与群に比べて有意に高い治療継続率が維持されていたという報告もある[資料5.4: 44]。また、JAS2017でも「合剤の使用は各薬物をそれぞれ処方した場合と比較して服薬アドヒアランスを向上させることが報告されているが、血清脂質や動脈硬化性心血管疾患の発症予防に対する優

C Confidential

越性を検討した報告はまだない。」とある一方、「心血管予防効果は証明されていないが、高齢化が進むわが国の現状を考えると、アドヒアランス向上や患者の利便性、医療経済の面からも、合剤の使用は利益があるものと考える。」と述べられている[資料5.4: 14]。

以上から、高コレステロール血症及びFHに対する薬物併用療法において良好な忍容性を示し、利便性を提供する配合剤は、患者の服薬アドヒアランスを改善させ、より確実な治療効果が期待できる。

2.5.1.3.3　　各有効成分の用量を選択した根拠

1)　エゼチミブの用量

エゼチミブの用量は、1日1回10 mg である。本邦で実施されたエゼチミブの第Ⅱ相用量設定試験（JPC-00-335-21）において、LDL-C 低下率は10 mg でほぼ最大に達しており、用量増加に伴う有害事象発現率の上昇はみられなかった。本邦では2007年よりエゼチミブ（ゼチーア®錠）が10 mg の用量で承認されており、日本人の単剤及び併用時の臨床投与経験が豊富である。ゼチーア®錠の再審査報告書（2017年9月28日付）では再審査の結果、カテゴリー1と判断され、市販後の使用実態下での有効性、安全性が確立している。また、これまでに得られているスタチンとの併用投与時の臨床成績[資料5.4: 10]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 9]、[資料5.4: 11]において、エゼチミブ10 mg で一貫した有効性及び良好な忍容性を示唆していることから、本剤に配合するエゼチミブの用量を10 mg とした。

2)　ロスバスタチンの用量

本邦でのロスバスタチンの開始用量は、「通常、成人にはロスバスタチンとして2.5 mg より投与を開始するが、早期に LDL-C を低下させる必要がある場合には5 mg より投与を開始してもよい」とされている。最大用量は10 mg であるが、「10 mg を投与しても LDL-C の低下が十分でない、FH などの重症患者に限り、1日最大20 mg まで」とされている。本邦で実施されたロスバスタチンの第 II 相用量反応試験（JP0055）では、日本人高コレステロール血症患者（FAS 解析対象例数）にプラセボ（11例）、1 mg（15例）、2.5 mg（17例）、5 mg（12例）、10 mg（14例）、20 mg（18例）又は40 mg（13例）が1日1回6週間投与された。主要有効性評価項目は、LDL-C（F 式）の投与前からの変化率であり、LDL-C は1 mg で35.8%、2.5 mg で45.0%、5 mg で52.7%、10 mg で49.7%、20 mg で58.2%、40 mg で66.0%と用量依存的に低下し、いずれの用量群もプラセボと比較して LDL-C は有意に低下していた。安全性については、副作用の発現率が20 mg（47%）及び40 mg（43%）でプラセボ（20%）に比べてやや高い傾向が認められたが、有害事象ではその傾向は認められなかった[資料5.4: 47]。

ロスバスタチンの製造販売後調査では、安全性解析対象症例8795例のうち1日平均投与量2.5 mg 以下が92.6%、2.5 mg 超5.0 mg 以下が5.9%であり、最大1日投与量2.5 mg が92.3%、5 mg が5.9%であった[資料5.4: 1]。

エゼチミブの製造販売後調査の長期特定使用成績調査（52週調査）においても、ロスバスタチンとの併用例168例のうち、ロスバスタチンの1日平均投与量は、2.5 mg が57.7%、5 mg が30.4%、

C Confidential

10 mg が6.0%、20 mg が2.4%であった[表 2.5.1-1]。

また、[2.5.1.3.1 項]でも述べた本剤開発計画時の [redacted] のデータから（調査期間：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）、ロスバスタチンとエゼチミブ併用例（FH を含む推定患者数約[redacted]例）のうち、ロスバスタチンの1日投与量ごとの患者割合は、2.5 mg が54.5%、5 mg が35.3%であり、この2用量で約90%を占めていた。ただし、このうち FH 患者（推定患者数約[redacted]例）での1日投与量ごとの患者割合は、2.5 mg は8.9%、5 mg 及び20 mg の割合が高くそれぞれ35.3%及び33.2%であった。

本申請に際して、同データベースを用いて調査期間：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月で再度調査をした結果は[表 2.5.1-2]に示すとおりであり、20[redacted]年と同じ傾向が見られた。

製造販売後調査（52週調査）

2007年6月～2011年2月に集積されたエゼチミブの長期特定使用成績調査の結果で以下の調査を行った。その結果を[表 2.5.1-1]に示す。

表 2.5.1-1　　ゼチーア®錠の長期特定使用成績調査におけるエゼチミブとロスバスタチンを使用した患者数及び割合

		高コレステロール血症患者†	FH 患者	合計
1)　2成分以上を投与している患者		742	19	761
2)　EZ+スタチン（1）を母数とした割合）		566 (76.3%)	19 (100%)	585 (76.9%)
3)　EZ+RS（2）を母数とした際の割合）		159 (28.1%)	9 (47.4%)	168 (28.7%)
4)　RS の用量別（3）を母数とした割合）	EZ10+RS2.5	95 (59.7%)	2 (22.2%)	97 (57.7%)
	EZ10+RS5	50 (31.4%)	1 (11.1%)	51 (30.4%)
	EZ10+RS7.5	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)
	EZ10+RS10	7 (4.4%)	3 (33.3%)	10 (6.0%)
	EZ10+RS20	2 (1.3%)	2 (22.2%)	4 (2.4%)
5)　一定期間 EZ+RS‡（3）を母数とした際の割合）		149 (93.7%)	9 (100%)	158 (94.0%)
6)　RS の用量別（5）を母数とした際の割合）	EZ10+RS2.5	90 (60.4%)	2 (22.2%)	92 (58.2%)
	EZ10+RS5	47 (31.5%)	1 (11.1%)	48 (30.4%)

†FH 血症患者であるかどうかが不明な患者は高コレステロール血症患者に含めた。
EZ:エゼチミブ、RS：ロスバスタチン
‡EZ と RS の用量を固定して3ヵ月（90日）以上処方されている患者

C Confidential

エゼチミブとロスバスタチンの使用実態

[redacted]データベースを用いて、以下の推計患者数を算出した。なお、ここでは在籍期間が20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月の患者における20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月のデータで解析を行った。その結果を[表 2.5.1-2]に示す。

表 2.5.1-2　使用実態調査におけるエゼチミブとロスバスタチンを使用した推計患者数及び割合（調査期間：20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）

		高コレステロール血症患者	FH 患者	合計
1) 2成分以上を投与している患者（脂質異常症治療薬処方例を母数とした割合）		[redacted] (10.4%)	[redacted] (32.1%)	[redacted] (10.6%)
2) EZ+スタチン（1）を母数とした割合）		[redacted] (21.7%)	[redacted] (44.9%)	[redacted] (22.3%)
3) EZ+RS（2）を母数とした際の割合）		[redacted] (44.5%)	[redacted] (54.5%)	[redacted] (45.0%)
4) RS の用量別（3）を母数とした割合）	EZ10+RS2.5	[redacted] (53.7%)	[redacted] (6.6%)	[redacted] (50.7%)
	EZ10+RS5	[redacted] (41.1%)	[redacted] (52.5%)	[redacted] (41.8%)
	EZ10+RS7.5	[redacted] (1.2%)	[redacted] (1.0%)	[redacted] (1.2%)
	EZ10+RS10	[redacted] (6.9%)	[redacted] (18.7%)	[redacted] (7.7%)
	EZ10+RS15	[redacted] (0.7%)	[redacted] (6.4%)	[redacted] (1.1%)
	EZ10+RS20	[redacted] (0.4%)	[redacted] (18.3%)	[redacted] (1.6%)
5) 一定期間 EZ+RS† （3）を母数とした際の割合）		[redacted] (74.7%)	[redacted] (90.3%)	[redacted] (75.7%)
6) RS の用量別（5）を母数とした際の割合）	EZ10+RS2.5	[redacted] (46.7%)	[redacted] (4.0%)	[redacted] (43.4%)
	EZ10+RS5	[redacted] (45.3%)	[redacted] (51.1%)	[redacted] (45.8%)

EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン
†EZ と RS の用量を固定して3ヵ月（90日）以上処方されている患者

エゼチミブとロスバスタチンの2剤の処方を受けている患者の約90%がロスバスタチンとして2.5 mg 又は5 mg を使用していた。FH 患者では、高コレステロール血症患者と比べてエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を超える用量が多く処方される傾向が見られたが [redacted] のデータでは FH 患者の約59%がロスバスタチンとして2.5 mg 又は5 mg を使用していた。また、エゼチミブとロスバスタチンの2剤の処方を受けている患者の75%以上が3ヵ月以上継続して同じ処方を受けていた。

C Confidential

一般に、高コレステロール血症に対する第一選択薬はスタチンである。その状況下でもJAS2017で「LDL-C100 mg/dL未満の管理目標の達成率はACS症例で65%、それ以外の二次予防症例では55%と、いまだ十分に管理されていない現状が浮き彫りにされている」と報告されている[資料5.4:14]。よって、ロスバスタチンで効果不十分な場合に切り替える患者が本剤の投与対象になると考える。一方、エゼチミブからの切替えについては、[redacted]の使用実態調査結果によると、エゼチミブ10 mgが3ヵ月以上投与された後、ロスバスタチンが追加投与された推計患者数は、エゼチミブ10 mgとロスバスタチンを併用している患者の10.5%([redacted]例）であった。したがって、エゼチミブで効果不十分な場合に切り替える患者も本剤の投与対象になると考える。

また、本剤の配合成分や用量を変更せずに長期にわたり継続投与するかを検討したところ、使用実態調査結果からは、約1年後においても処方継続率は約50%であった。したがって、本邦の使用実態からは本剤の配合成分及び配合用量の組み合わせが高コレステロール血症及びFH治療法の一つとして比較的汎用されており、その成分及び用量を変更せず長期にわたり治療が継続していることが確認された。

以上に述べたエゼチミブとロスバスタチンの臨床成績と使用実態調査及び[2.5.1.4.2 項]に述べる本剤の臨床的位置づけを踏まえ、高コレステロール血症及びFH患者において、エゼチミブ10 mg、ロスバスタチン2.5 mg又はロスバスタチン5 mgで効果不十分な場合の本剤への切り替え及び2剤併用例（エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5 mg、又はエゼチミブ10 mg及びロスバスタチン5 mg）からの切替えとして、本剤の配合成分と配合用量の組合わせ（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg及びエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg）を選択した。

2.5.1.4　本剤の臨床的意義

2.5.1.4.1　本剤の投与が想定される患者集団

本剤は、高コレステロール血症又はFH患者のうち、以下のいずれかに該当する患者集団が投与対象になると考えている。

- エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5 mg、又はエゼチミブ10 mg及びロスバスタチン5 mgを併用している患者の同じ用量に相当する本剤への切り替え
- エゼチミブ10 mg単剤又はロスバスタチン2.5 mg単剤の治療により効果不十分な患者の本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤）への移行
- エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5 mgを併用しているが効果不十分な患者、左記用量の本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤）を使用しているが効果不十分な患者、又はロスバスタチン5 mg単剤の治療により効果不十分な患者の本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg配合剤）への移行

2.5.1.4.2　本剤の臨床的位置付けについて

JAS2017の脂質管理目標（特にLDL-C）を目指した薬物療法の基本的な考え方に基づいた本剤

C Confidential

の主な臨床的位置付けは、以下のとおりである。

1)　エゼチミブ10 mgから本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤）への切り替え

エゼチミブが食事由来のコレステロール吸収を抑制することから、食事療法によるコレステロール管理が上手くいかない肥満患者に対する効果を期待して、高コレステロール血症患者へ治療選択肢としてエゼチミブ10 mgが投与される場合がある。エゼチミブ10 mgを投与し、LDL-Cの管理目標値に達しない患者、又は管理目標値に達した後に再び管理目標に達しなくなり、LDL-Cの低下が必要となった場合（効果不十分な場合）の主な治療選択肢は、スタチンの上乗せである。そのような患者に対する治療選択肢の一つとして本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤）への切り替えがあると考えた。

2)　ロスバスタチン2.5 mgから本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤）への切り替え

ロスバスタチン2.5 mgを投与し、効果不十分な場合の主な治療選択肢は、①ロスバスタチンの増量、②エゼチミブ10 mgの上乗せである。P832で治療期12週時におけるロスバスタチン5 mgのLDL-Cのベースラインからの低下率は-47.2%であったが、エゼチミブ10 mgとロスバスタチン2.5mgの併用投与では-54.6%であり、LDL-C低下にはエゼチミブとロスバスタチンの併用が効果が高かったことから、患者の背景を考慮した上で、ロスバスタチン2.5 mgからロスバスタチン5 mgより大きくLDL-Cを下げたい場合の主な治療選択肢の一つとして本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤）への切り替えがあると考えた。

3)　ロスバスタチン5 mgから本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg配合剤）への切り替え

ロスバスタチン5 mgを投与し、効果不十分な場合の主な治療選択肢は、ロスバスタチンの最大1日投与量が高コレステロール血症患者は10 mg、FHなどの重症患者は20 mgであることから①ロスバスタチンの増量、②エゼチミブ10 mgの上乗せである。一般的にスタチンの増量で期待されるLDL-C低下率は6%と言われているが[資料5.4: 48]、P832でエゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgの併用投与とロスバスタチン5 mgのLDL-C低下率の群間差は-13.3%であった。この結果から、ロスバスタチン5 mgより大きくLDL-Cを下げたい場合の治療選択肢の一つとして本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg配合剤）への切り替えがあると考えた。

4)　エゼチミブ10 mgとロスバスタチン2.5 mgの併用から本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg配合剤あるいはエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg配合剤）への切り替え

エゼチミブ10 mgとロスバスタチン2.5 mgを投与し、効果不十分な場合の治療選択肢の一つとしてロスバスタチンの増量があることから、ロスバスタチンの配合量を増量する場合の治療選択肢の一つとして本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg配合剤）への切り替えがあると考

C Confidential

えた。また、エゼチミブ10 mg とロスバスタチン2.5 mg を投与している患者で、服薬錠数を減らすことでベネフィットが得られる場合の治療選択肢として本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg 配合剤）への切り替えがあると考えた。

5)　エゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg の併用から本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤）への切り替え

エゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を投与している患者で、服薬錠数を減らすことでベネフィットが得られる場合の治療選択肢として本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤）への切り替えがあると考えた。

以上、[2.5.1.2 項]で述べたようにロスバスタチンが上市された以降も LDL-C が脂質管理目標を達成していない患者集団が存在する現状、JAS2017で単独の脂質異常症治療薬で LDL-C が脂質管理目標値に達しない場合の併用療法の一例としてエゼチミブとスタチンの併用が推奨されていること、及び[2.5.1.3.3 項]で述べたように使用実態調査からエゼチミブとロスバスタチンという薬剤の組合せが選択されている現状を踏まえて、本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン2.5 mg 配合剤及びエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤）を開発することとした。

2.5.1.5　　臨床開発計画

本剤は、「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」を目標適応症として開発することとした。本剤の開発にあたり、[redacted]について助言を得るため、医薬品[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付、[redacted]号）を平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[1.13.2 項]。

本相談での主な助言は、以下のとおりであった。

- 相談者が提示した効能・効果及び用法・用量を目指して本剤の開発を進めるのであれば、以下についても検討する必要がある。

1)　本配合剤の投与患者として、[redacted]が推奨できるかについては、国内外ガイドライン等での臨床的位置付け、[redacted]されている患者の背景情報等も踏まえて、考慮する必要がある。

2)　ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者に対する本剤の有効性及び安全性について、本剤の効能・効果として[redacted]を目指すのであれば、[redacted]の妥当性については[redacted]する必要がある。

3)　[redacted]であることを踏まえると、[redacted]、本剤の用法・用量に[redacted]を規定することが適切である。

本製造販売承認申請における臨床データパッケージを[2.5.1.6 項]に示す。

C Confidential

[redacted]、P836の結果及び本剤の用法が食後投与であることを考慮して、P846を実施し、本申請の臨床データパッケージに含めることとした。HoFH については、[1.8.2.3 項]で示したとおり、本邦においてエゼチミブとロスバスタチンの併用例が認められたことから、HoFH を含めた FH を適応症とすることとした。

2.5.1.6　　本承認申請における臨床データパッケージ

本製造販売承認申請における臨床データパッケージを[表 2.5.1-3]に示す。

表 2.5.1-3　　本製造販売承認申請における臨床データパッケージ

分類	相	実施地域	対象集団	試験略名	試験番号
評価資料	I	国内	日本人健康被験者	生物学的同等性試験（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤と単剤併用の比較）	P835
				食事の影響試験（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤を空腹時と食後に投与した際の比較）	P836
				食後投与時の生物学的同等性試験（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤と単剤併用の比較）	P846
		海外	高コレステロール血症を有する非日本人被験者	エゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg の薬物相互作用試験 （ゼチーア®錠10 mg の製造販売承認申請時に提出済）	P03317
	Ⅲ	国内	日本人高コレステロール血症患者	実薬対照二重盲検比較試験	P832
			日本人高コレステロール血症患者及びFH患者	非盲検長期投与試験	P833

以下に、本製造販売承認申請のため、新たに本邦で実施した臨床試験の概要を述べる。

<u>第 I 相試験（P835、P836、P846）</u>

P835では、日本人健康成人男性を対象に本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤）を空腹時に単回投与した際と、本邦市販品のエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を空腹時に併用で単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

P836では、日本人健康成人男性を対象に本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤）を空腹時又は標準和朝食摂取後に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

C Confidential

P846のパート1では、日本人健康成人男性を対象にロスバスタチン5 mg 錠を空腹時又は標準和朝食摂取後に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。パート2では、標準和朝食摂取後に本剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg 配合剤）を単回投与した際と、本邦市販品のエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

上記の新たに実施した第 I 相試験以外に、高コレステロール血症を有する非日本人被験者においてエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg の薬物相互作用を検討した第 I 相試験（P03317）の1試験を評価資料として臨床データパッケージに加えた。

第Ⅲ相試験（P832、P833）

有効性及び安全性を評価した第 III 相試験の一覧を[表 2.5.1-4]に示す。

P832は、日本人高コレステロール血症患者を対象に、二重盲検下で1日1回12週間投与した際の有効性、安全性及び忍容性を、エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用群とエゼチミブ10 mg 単剤群及びロスバスタチン2.5 mg 単剤群間で比較、並びにエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用投与群とエゼチミブ10 mg 単剤群及びロスバスタチン5 mg 単剤群間で比較した。

P833は、エゼチミブ10 mg、ロスバスタチン2.5 mg 又はロスバスタチン5 mg の単剤治療で LDL-C が脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者及び FH 患者を対象に、エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 又はエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg を非盲検下で1日1回52週間併用投与した際の安全性及び忍容性を検討した。

C Confidential

表 2.5.1-4　　第Ⅲ相試験（P832、P833）の要約

試験番号	デザイン 対照の種類	対象	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、 投与方法	治験薬 投与期間	割付け時／ 投与完了した 群別被験者数
P832	無作為化、二重盲検、実薬対照	日本人高コレステロール血症患者	EZ10 経口、1日1回	12週間	35/35
			RS2.5 経口、1日1回		72/71
			RS5 経口、1日1回		71/71
			EZ10+RS2 5 経口、1日1回		71/67
			EZ10+RS5 経口、1日1回		72/70
P833	非盲検、非対照	日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体FH患者	EZ10+RS2 5 経口、1日1回	52週間	114/109
			EZ10+RS5 経口、1日1回		21/19
EZ：エゼチミブ、RS：ロスバスタチン					

2.5.1.7　　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本剤の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、本邦の規制要件及び GCP を遵守して実施した。

C Confidential

2.5.2　　生物薬剤学に関する概括評価

本剤は、有効成分であるエゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムをそれぞれ[redacted]に製剤化した[redacted]として開発した。[redacted]とした理由は、各有効成分をそれぞれ[redacted]にすることにより各有効成分の市販製剤と生物学的に同等となる可能性を高めること、及び各有効成分を[redacted]で[redacted]し、[redacted]により、安定性に問題が生じる可能性を最小限にするためである。本剤のロスバスタチンの用量は、本邦での使用実態及びロスバスタチンの臨床試験の結果から2.5及び5 mg を選択した[2.5.1 項]。各有効成分の単剤は既に本邦で製造販売承認を取得している[1.5 項]。

本剤の申請にあたり、エゼチミブ及びロスバスタチン各単剤の本邦市販製剤の品質、有効性及び安全性データを参照するため、本剤（EZ10/RS5）の市販予定製剤を各単剤の市販製剤の併用と比較する空腹時及び食後投与時の生物学的同等性試験（P835及び P846）を実施した[2.7.1.2.1 項][2.7.1.2.3 項]。また、本剤の市販予定製剤を用いた食事の影響試験（P836）[2.7.1.2.2 項]を実施した。さらに、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤と本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠の溶出プロファイルの類似性を in vitro の溶出試験で評価した[2.7.1.1.1.2 項]。なお、エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中薬物濃度は、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した[2.7.1.1.2 項]。

日本人健康被験者を対象に、本邦市販予定製剤の EZ10/RS5を各単剤の市販製剤の併用と比較する空腹時及び食後投与時の生物学的同等性試験（P835及び P846）を実施した。その結果、空腹時（P835）及び食後（P846）での市販予定製剤の EZ10/RS5の単回投与と対応する用量のエゼチミブ（ゼチーア®錠）及びロスバスタチン（クレストール登録商標錠）の併用単回投与の間で、主要評価項目であるエゼチミブ及びロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}72hr}$ 及び C_{max} はいずれも生物学的同等性の判定基準を満たした。したがって、空腹時及び食後投与のいずれの条件においても EZ10/RS5についてエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠の併用との生物学的同等性が示された。生物学的同等性試験の結果の詳細を[2.7.1.2.1 項][2.7.1.2.3 項]に示す。また、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（EZ10/RS5）の in vitro 溶出プロファイルは、本邦市販のロスバスタチン錠及びエゼチミブ錠と類似しており[2.7.1.1.1.2 項]、生物学的同等性試験の結果と一貫していた。ロスバスタチンの含量が異なる EZ10/RS2.5と EZ10/RS5の製剤間での溶出挙動の同等性が示されたことから[2.7.1.1.1.2 項]、EZ10/RS2.5も本邦市販の各単剤と生物学的に同等である。したがって、本剤の開発に当たり、EZ10/RS2.5での生物薬剤学試験は実施しなかった。

食事の影響試験（P836）において、本邦市販予定製剤の EZ10/RS5を食後に投与し、空腹時と比較した際のエゼチミブの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の変化量は過去のゼチーア®錠単剤の試験結果と同程度か小さかった[2.7.1.3.2 項]。一方、ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比較して曝露量の低下がみられた[2.7.1.2.2 項]。クレストール登録商標錠の添付文書では「ロスバスタチンの吸収量への食事の影響はないと考えられる」と記されており、P836の結果は添付文書記載の試験結果と一貫した成績ではなかった。クレストール登録商標錠の添付文書に記載されている試験は、夕食後3時間を空腹時とした反復投与の試験デザインであり、夕食後10時間を空腹時として単回投与した P836の試験デザインと異なっていたため、P836の結果を直接比較することは困難であった。

C Confidential

そこで、P836と同じ条件下で、クレストール登録商標錠を投与した際の食事の影響を追加で評価した（P846パート1）。その結果、ロスバスタチンの曝露量に及ぼす食事の影響は、本剤（P836）とクレストール登録商標錠（P846パート1）で同程度であることが確認された[2.7.1.3.2 項]。また、上述のように食後投与での生物学的同等性試験（P846パート2）の結果からも、市販予定製剤の EZ10/RS5 及び EZ10と RS5の併用との間で生物学的同等性が示された[2.7.1.2.3 項]。

空腹時投与及び食後投与の両投与下において、本剤を投与した際のエゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態は、各単剤を併用投与した際の薬物動態と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件での投与が可能と考えられた。したがって、クレストール登録商標錠は食事の制限なく投与が可能であるが、ゼチーア®錠は食後投与であることから、本剤の用法はゼチーア®錠の用法に合わせて、食後投与とした。

上記の生物薬剤学的特性から、第Ⅲ相試験（P832及び P833）において本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠の食後の併用投与で得られた安全性及び有効性データにより、EZ10/RS2.5 及び EZ10/RS5を投与したときの安全性及び有効性を説明できると考える。

C Confidential

2.5.3　　臨床薬理に関する概括評価

本製造販売承認申請にあたり、生物薬剤学試験3試験以外に新たに臨床薬理試験は実施していない[2.5.2 項]。ただし、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品医療機器総合機構との対面助言での合意に基づき、エゼチミブ単剤の製造販売承認申請時に評価済みであるエゼチミブとロスバスタチンを併用した際の薬物相互作用試験（P03317）の結果を本製造販売承認申請に評価資料として含めた[2.7.2.2.1 項]。P03317の結果、高コレステロール血症を有する非日本人被験者にエゼチミブ10 mg 又はロスバスタチン10 mg 各単剤を単独で1日1回14日間反復投与したときと比較して、エゼチミブ及びロスバスタチンを反復併用投与したときのエゼチミブ及びロスバスタチンのいずれも臨床的に意味のある薬物動態的な薬物相互作用はみられなかった。

エゼチミブとロスバスタチンを併用したとき、エゼチミブ及びロスバスタチンは相互の薬物動態に影響を及ぼす可能性が低いと考えられることから、エゼチミブ及びロスバスタチン単剤の製造販売承認申請時の臨床的有効性及び安全性データを本申請の評価資料に用いることは可能と考えた。

Confidential

2.5.4　有効性の概括評価

本剤の有効性は、日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）並びに日本人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（FH）患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）の結果に基づき評価した。なお、P832及びP833では本邦市販製剤のエゼチミブ（EZ）とロスバスタチン（RS）の各単剤を食後に併用投与しているが、生物学的同等性試験（P835及びP846）を実施し、空腹時及び食後投与における、本剤の市販予定製剤と本邦市販の各有効成分単剤の併用投与との生物学的同等性が確認されている。

2.5.4.1　試験デザイン及び被験者の内訳の概略

有効性を評価した試験を[表 2.5.4-1]に示す。

表 2.5.4-1　有効性評価対象試験一覧

試験番号	デザイン 対照の種類	対象	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、 投与方法	治験薬 投与期間	主要解析対象（FAS） 例数
P832	二重盲検、無作為化、実薬対照	日本人高コレステロール血症患者	EZ10 経口、1日1回	12週間	35例
			RS2.5 経口、1日1回		72例
			RS5 経口、1日1回		71例
			EZ10+RS2.5 経口、1日1回		71例
			EZ10+RS5 経口、1日1回		72例
P833	非盲検、非対照	日本人高コレステロール血症患者及びHeFH患者	EZ10+RS2.5 経口、1日1回	52週間	114例
			EZ10+RS5 経口、1日1回		21例

EZ10：エゼチミブ10 mg、RS2.5：ロスバスタチン2.5 mg、RS5：ロスバスタチン5 mg
EZ10+RS2.5：エゼチミブ10 mgとロスバスタチン2.5 mgの併用
EZ10+RS5：エゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgの併用
HeFH：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
FAS：full analysis set

2.5.4.1.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832は、高コレステロール血症患者を対象にEZ10 mgとRS2.5 mgの併用（EZ10+RS2.5）投与又はEZ10 mgとRS5 mgの併用（EZ10+RS5）投与の有効性、安全性及び忍容性を検討するために実施した第Ⅲ相無作為化実薬対照二重盲検比較試験である。治療期12週時の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率において、EZ10+RS2.5はEZ10 mg（EZ10）及びRS2.5 mg（RS2.5）のそれぞれの単剤に対して、また、EZ10+RS5はEZ10及びRS5 mg（RS5）

C Confidential

のそれぞれの単剤に対して優越性を示すという仮説に基づいて試験を実施した。

対象被験者は、治療期開始の8週間以上前から食事／運動療法のみで、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版（日本動脈硬化学会発行、JAS 2012）[資料5.4: 25]のリスクカテゴリーに基づくLDL-C が脂質管理目標値に達していない20歳以上80歳以下の日本人高コレステロール血症患者とした。なお、冠動脈疾患（CAD）の既往を有する患者の薬物治療を中止することは適切でないと考えられること、また、各患者でそれまでに投与されていた薬剤よりも効果の低い薬剤に切り替わる可能性があるため、被験者の安全性を考慮して二次予防に該当する CAD の既往を有する患者は除外した。

スクリーニング期及びプラセボ投与期（2週間）の後、適格な被験者を JAS 2012のリスクカテゴリーを層別因子として、EZ10、RS2.5、RS5、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5のいずれかに1 : 2 : 2 : 2 : 2の比で割り付け、二重盲検下で1日1回食後に12週間経口投与した。

有効性の評価項目は、LDL-C（治療期4、8及び12週時）、LDL-C 以外の評価項目［総コレステロール（TC）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、総コレステロールから HDL-C を引いた値（non-HDL-C）、トリグリセライド（TG）、アポ蛋白 B（Apo B）及び高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）］（治療期12週時）のベースラインからの変化率、並びに LDL-C の脂質管理目標値の達成率（治療期12週時）とした。治療期12週時における LDL-C のベースラインからの変化率を有効性の主要評価項目とし、その他の有効性評価項目は探索的評価項目とした。有効性評価項目における主要な解析対象集団は、最大の解析対象集団（FAS）とした。試験デザインの詳細は、[2.7.3.1.1.1 項]に示す。

321例（EZ10群35例、RS2.5群72例、RS5群71例、EZ10+RS2.5群71例及び EZ10+RS5群72例）が無作為に割付けられ、全例が FAS に含まれた[2.7.3.3.1 項]。被験者の人口統計学的及び他の基準の特性は、いずれの項目においても、投与群間で類似していた。全割付被験者（321例）の年齢［中央値（範囲）］は57歳（29～80歳）であり、65歳以上の被験者の割合は26.2%、女性の被験者の割合は51.7%であった。前治療の脂質異常症治療薬の種類ごとの被験者の割合は、前治療なしが74.5%、スタチンが22.1%、その他が3.4%であった。リスクカテゴリーごとの被験者の割合は、カテゴリーⅠが30.2%、カテゴリーⅡが53.6%、カテゴリーⅢが16.2%であった（P832では CAD の既往を有する患者及び FH の患者は組入れ対象外とした）。糖尿病を合併している被験者の割合は5.9%、高血圧症を合併している被験者の割合は28.7%であった[2.7.3.3.1 項]。

2.5.4.1.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833は、高コレステロール血症患者及び FH 患者を対象に、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を52週間投与した際の安全性、忍容性及び有効性を検討するために実施した第Ⅲ相非盲検長期投与試験である。

対象被験者は、EZ10、RS2.5又は RS5単剤治療を治療期開始の8週間以上前から継続しても、LDL-C が JAS 2012のリスクカテゴリーに基づく脂質管理目標値に達していない20歳以上80歳以下の日本人高コレステロール血症患者及び FH 患者とした。FH 患者のうち、ホモ接合体 FH（HoFH）患者は LDL アフェレーシス療法を必要とし、LDL-C 値は LDL アフェレーシスを実施したタイミ

C Confidential

ングによって大きく影響を受けるため、P833ではヘテロ接合体 FH（HeFH）患者のみを対象とした。スクリーニング期に EZ10又は RS2.5を服用していた被験者には EZ10+RS2.5を、RS5を服用していた被験者には EZ10+RS5を非盲検下で1日1回食後に52週間経口投与した。

主要目的は安全性の評価であり、副次目的として有効性を評価した。有効性評価項目の主要な解析対象集団は、FAS とした。有効性の評価項目は、治療期52週時まで（治療期4、12、20、24、32、40及び52週時）の LDL-C、LDL-C 以外の評価項目（TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP）のベースラインからの変化率、並びに LDL-C の脂質管理目標値の達成率とした。治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率を有効性の副次評価項目とし、その他の有効性評価項目は探索的評価項目とした。試験デザインの詳細は、[2.7.3.1.1.2 項]に示す。

135例（EZ10+RS2.5群114例、EZ10+RS5群21例）が割付けられ、全例が FAS に含まれた[2.7.3.3.1 項]。全割付被験者（135例）の年齢［中央値（範囲)］は58歳（20～76歳）であり、65歳以上の被験者の割合は31.9%、女性の被験者の割合は51.9%であった。前治療の脂質異常症治療薬の種類ごとの被験者の割合は、EZ10が44.4%、RS2.5が40.0%、RS5が15.6%であった。リスクカテゴリーごとの被験者の割合は、カテゴリーⅠが7.4%、カテゴリーⅡが19.3%、カテゴリーⅢが39.3%、CAD の既往が7.4%であった。HeFH の割合は26.7%であった。糖尿病を合併している被験者の割合は29.6%、高血圧症を合併している被験者の割合は41.5%であった[2.7.3.3.1 項]。

2.5.4.2　有効性の結果

P832及び P833の有効性の結果を試験ごとに要約した。P832の結果を本剤の有効性の評価として[2.5.4.2.1 項]に、P833の結果を本剤の効果の持続性の検討として[2.5.4.2.2 項]に示す。また、P832の結果は、LDL-C に関連する評価項目とそれ以外の評価項目に分けて示す。解析方法の詳細は、[2.7.3.1.2.2項]及び[2.7.3.3.2.1 項]に示す。

2.5.4.2.1　有効性評価項目の検討（P832）

2.5.4.2.1.1　LDL-C

P832では、治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目として、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5の効果を、それぞれ対応する単剤の EZ10、RS2.5又は RS5と比較した。探索的評価項目としては、LDL-C の治療期4週時及び8週時のベースラインからの変化率について、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5の効果を、それぞれ対応する単剤の EZ10、RS2.5又は RS5と比較した。また、LDL-C の治療期12週時のベースラインからの変化率について、EZ10+RS5と EZ10+RS2.5の間で比較した。さらに、治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率について、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5の効果を、それぞれ対応する単剤の EZ10、RS2.5又は RS5と比較した。LDL-C に関連する評価項目の結果の詳細は[2.7.3.3.2.1 項]に示す。

2.5.4.2.1.1.1　LDL-C のベースラインからの変化率

治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率：

C Confidential

EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及びRS2.5群）の比較（併用群 － 単剤群、以下同様）では、LDL-Cのベースラインからの変化率（M推定値）の群間差（95%信頼区間：CI）は、それぞれ-35.9%（-39.9、-32.0）及び-14.8%（-18.0、-11.6）であった（いずれも P<0.001）。EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及びRS5群）の比較では、LDL-Cのベースラインからの変化率（M推定値）の群間差（95%CI）は、それぞれ-41.8%（-45.8、-37.9）及び-13.3%（-16.6、-10.1）であった（いずれもP<0.001）。したがって、Hochbergの多重性の調整を考慮した上で、EZ10+RS2.5群のEZ10群及びRS2.5群並びにEZ10+RS5群のEZ10群及びRS5群に対する優越性が有意水準両側0.05で示された。

EZ10+RS5群とEZ10+RS2.5群の比較（EZ10+RS5群- EZ10+RS2.5群）では、LDL-Cのベースラインからの変化率（M推定値）の群間差（95%CI）は-5.9%（-9.2、-2.6）であった（P<0.001）。

治療期4及び8週時のLDL-Cのベースラインからの変化率：

治療期4又は8週時のLDL-Cのベースラインからの変化率（M推定値）において、EZ10+RS2.5群は各単剤群（EZ10群及びRS2.5群）に比べて大きな低下を示した（いずれもP<0.001）。同様に、EZ10+RS5群は各単剤群（EZ10群及びRS5群）に比べて大きな低下を示した（いずれもP<0.001）。

2.5.4.2.1.1.2　　LDL-C脂質管理目標値の達成率

各投与群の治療期12週時のLDL-Cの脂質管理目標値の達成率は、EZ10群65.7%、RS2.5群95.8%、RS5群98.6%、EZ10+RS2.5群98.6%及びEZ10+RS5群95.8%であった。EZ+RS併用群（EZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群）はEZ単剤群に比べて高い達成率を示した（いずれもP<0.001）。一方、EZ+RS併用群とRS単剤群との間に差はみられなかった。

2.5.4.2.1.2　　LDL-C以外の評価項目（TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B及びhs-CRP）

P832では、治療期12週時のLDL-C以外の評価項目（TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B及びhs-CRP）のベースラインからの変化率を探索的評価項目とし、EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5の効果をそれぞれ対応する単剤のEZ10、RS2.5又はRS5と比較した。LDL-C以外の評価項目に関する結果の詳細は[2.7.3.3.2.1.3 項]に示す。

TC：

治療期12週時のTCのベースラインからの変化率（M推定値）では、EZ10+RS2.5群は各単剤群（EZ10群及びRS2.5群）に比べて大きな低下を示した（いずれもP<0.001）。同様に、EZ10+RS5群は各単剤群（EZ10群及びRS5群）に比べて大きな低下を示した（いずれもP<0.001）。

HDL-C：

治療期12週時のHDL-Cのベースラインからの変化率（M推定値）では、EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及びRS2.5群）との間に差はみられなかった。同様に、EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及びRS5群）との間に差はみられなかった。

C Confidential

non-HDL-C：

治療期12週時の non-HDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）では、EZ10+RS2.5群は各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）に比べて大きな低下を示した（いずれも P<0.001）。同様に、EZ10+RS5群は各単剤群（EZ10群及び RS5群）に比べて大きな低下を示した（いずれも P<0.001）。

TG：

治療期12週時の TG のベースラインからの変化率（M 推定値）では、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）は EZ 単剤群に比べて大きな低下を示した（それぞれ P=0.013、P=0.006）。一方、EZ+RS 併用群と RS 単剤群との間に差はみられなかった。

Apo B：

治療期12週時の Apo B のベースラインからの変化率（M 推定値）では、EZ10+RS2.5群は各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）に比べて大きな低下を示した（いずれも P<0.001）。同様に、EZ10+RS5群は各単剤群（EZ10群及び RS5群）に比べて大きな低下を示した（いずれも P<0.001）。

hs-CRP：

治療期12週時の hs-CRP のベースラインからの変化率（M 推定値）では、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）は EZ 単剤群に比べて大きな低下を示した（それぞれ P＝0.038、P=0.001）。一方、EZ+RS 併用群と RS 単剤群との間に差はみられなかった。

2.5.4.2.2　　効果の持続性の検討（P833）

P833では、長期投与時の EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5の有効性を LDL-C のベースラインからの変化率を副次評価項目として、LDL-C 以外の評価項目（TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP）のベースラインからの変化率及び LDL-C の脂質管理目標値の達成率を探索的評価項目として評価した。

LDL-C のベースラインからの変化率：

LDL-C のベースラインからの変化率（95%CI）は、治療期4週時に全体で-32.9%（-35.4、-30.4）［EZ10+RS2.5群：-33.7%（-36.5、-31.0）、EZ10+RS5群：-27.9%（-33.4、-22.5）］の低下を示した後、おおむね一定に推移し、治療期52週時に全体で-32.5%（-35.2、-29.7）［EZ10+RS2.5群：-33.8%（-36.9、-30.8）、EZ10+RS5群：-23.9%（-29.1、-18.6）］と効果が持続した。

LDL-C の脂質管理目標値の達成率：

LDL-C 脂質管理目標値の達成率は、治療期4週時に全体で82.8%（EZ10+RS2.5群：86.8%、EZ10+RS5群：60.0%）、治療期52週時に全体で84.0%（EZ10+RS2.5群：88.0%、EZ10+RS5群：58.8%）を示した。

C Confidential

LDL-C 以外の脂質パラメータのベースラインからの変化率：

TC のベースラインからの変化率は、治療期4週時に全体で-21.4%（EZ10+RS2.5群：-22.1%、EZ10+RS5群：-17.3%）の低下を示した後、おおむね一定に推移し、治療期52週時に全体で-20.7%（EZ10+RS2.5群：-21.7%、EZ10+RS5群：-14.3%）と効果が持続した。

HDL-C のベースラインからの変化率は、治療期4週時から上昇し、治療期12週時に全体で6.6%（EZ10+RS2.5群：7.6%、EZ10+RS5群：1.5%）の上昇を示した後、おおむね一定に推移し、治療期52週時に全体で3.8%（EZ10+RS2.5群：4.2%、EZ10+RS5群：1.8%）と効果が持続した。

non-HDL-C のベースラインからの変化率は、治療期4週時に全体で-30.2%（EZ10+RS2.5群：-31.4%、EZ10+RS5群：-23.7%）の低下を示した後、おおむね一定に推移し、治療期52週時に全体で-28.8%（EZ10+RS2.5群：-30.3%、EZ10+RS5群：-18.8%）と効果が持続した。

TG のベースラインからの変化率は、EZ10+RS2.5群及び全体で治療期52週時まで低下したが、EZ10+RS2.5群では治療期40週時以降、全体では治療期32週時以降、TG の低下は小さくなった。EZ10+RS5群では、治療期52週間を通して TG のベースラインからの低下はみられなかった。

Apo B のベースラインからの変化率は、治療期12週時に全体で-26.7%（EZ10+RS2.5群：-28.5%、EZ10+RS5群：-16.5%）の低下を示した後、治療期52週時に全体で-26.7%（EZ10+RS2.5群：-27.8%、EZ10+RS5群：-19.3%）と効果が持続した。

hs-CRP のベースラインからの変化率の推移：

幾何平均に基づく hs-CRP のベースラインからの低下は、EZ10+RS2.5群及び全体で治療期12週時から52週時まで持続した。

2.5.4.3　特別な患者集団における有効性の検討

2.5.4.3.1　部分集団における有効性

P832及び P833ごとに、LDL-C のベースラインからの変化率を、年齢（65歳未満、65歳以上）、性別、前治療の脂質異常症治療薬［P832：なし、スタチン（その他の脂質異常症治療薬の使用の有無を問わない）、スタチン以外のみ、P833：EZ10、RS2.5、RS5］、糖尿病（有・無）、高血圧症（有・無）、ベースライン LDL-C（中央値以下、中央値超）及びリスクカテゴリー（P832：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、P833：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、CAD の既往）の部分集団別に検討した。P832では、主要評価項目である治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率を、P833では、治療期52週時の LDL-C のベースラインからの変化率を用いて検討した。なお、部分集団別の結果の解釈は、評価症例数が限られているため、慎重に行う必要がある。

P832では、治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）において、EZ+RS 併用群の LDL-C 低下効果は、検討したすべての部分集団において、対応する単剤群と比較して優れていた。前治療の脂質異常症治療薬がスタチン以外の被験者及び糖尿病を有する被験者の集団については、評価例数が少なかったため、ロバスト回帰分析の結果が得られなかった。また、各部分集団の LDL-C のベースラインからの変化率に、部分集団間で違いはなかった。

P833では、治療期4週時から52週時の EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群の LDL-C は、いずれの部

Confidential

分集団においても、各評価時点でベースライン時よりも低下した。また、いずれの部分集団においても、LDL-C のベースラインからの低下は、治療期4週時から52週時まで維持された。年齢、性別、糖尿病及び高血圧症の有無別では、各部分集団間で治療期52週時のベースラインからの変化率に違いはみられなかった。前治療の脂質異常症治療薬別（EZ10、RS2.5又は RS5）では、前治療が EZ10であった被験者と比較して、RS（RS2.5又は RS5）であった被験者で治療期52週時のベースラインからの変化率が小さかった。これは EZ と RS の上乗せ効果の違いによるものと考えられた。なお、RS2.5と RS5が前治療であった被験者の間では EZ10の上乗せによる違いはみられなかった。ベースライン LDL-C 別（中央値以下、中央値超）では、治療期52週時のベースラインからの変化率は「中央値以下」に比べて「中央値超」で若干大きかった。CAD リスクカテゴリー別（カテゴリーⅠ、Ⅱ、Ⅲ、CAD の既往）では、カテゴリーⅠのベースラインからの低下が最も大きかった。カテゴリーⅡ、Ⅲ及び CAD の既往のベースラインからの低下に大きな違いはみられなかった。

2.5.4.3.2　　FH 患者に対する有効性

P832では FH 患者を組入れ対象外としたため、FH 患者に対する有効性は、P833の HeFH 患者の結果に基づき評価した。FH 患者に対する本剤の有効性の結果の詳細は[2.7.3.3.3.2 項]に示す。

P833試験では、HeFH と診断された被験者36例が組み入れられた。これらの被験者は、前治療の脂質異常症治療薬の種類により、EZ10+RS2.5群（26例）又は EZ10+RS5群（10例）に割り付けられた。HeFH 被験者の LDL-C のベースラインからの変化率（95%CI）は、治療期4週時に全体で -24.7%（-29.5、-19.9）［EZ10+RS2.5群 : -24.0%（-29.6、-18.4）、EZ10+RS5群 : -26.5%（-37.7、-15.3）］の低下を示した後、おおむね一定に推移し、治療期52週時に全体で-26.1%（-31.6、-20.6）［EZ10+RS2.5群：-28.8%（-35.4、-22.1）、EZ10+RS5群：-17.0%（-23.6、-10.4）］と効果が持続した。

また、HeFH 被験者は例数が限られており、非 HeFH 被験者とは前治療の脂質異常症治療薬の種類別の被験者の割合が異なるため厳密な比較はできないが、HeFH の有無別の LDL-C のベースラインからの変化率に大きな違いはみられなかった。

2.5.4.4　　有効性のまとめ

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）では、高コレステロール血症患者に対し、EZ10、RS2.5、RS5、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を二重盲検下で1日1回12週間経口投与した。その結果、主要評価項目である治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）において、EZ10+RS2.5は EZ10又は RS2.5と比較して有意な低下を示した（それぞれ-35.9%及び-14.8%）。同様に、EZ10+RS5は EZ10又は RS5と比較して有意な低下を示した（それぞれ-41.8%及び-13.3%）。さらに、治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）において、本剤の高用量に相当する EZ10+RS5群は、本剤の低用量に相当する EZ10+RS2.5群よりも優れた LDL-C 低下効果を示した（-5.9%）。HDL-C（すべての群間比較）並びに TG 及び hs-CRP（RS 単剤群と EZ+RS

C Confidential

併用群の比較）を除き、LDL-C 以外の評価項目でも、EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5はそれぞれの各単剤投与と比較して、改善を示した。また、すべての部分集団において、EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5の LDL-C 低下効果は一貫しており、それぞれ対応する単剤の EZ10、RS2.5又は RS5を上回り、部分集団ごとの LDL-C 低下効果に大きな違いはなかった。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）では、EZ10、RS2.5又は RS5単剤治療を治療期開始の8週間以上前から継続しても効果不十分な高コレステロール血症患者及び HeFH 患者に対し、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を52週間投与した。その結果、いずれの投与群でも LDL-C は治療期4週時から低下し、その効果は治療期52週時まで持続した。他の脂質パラメータ（TC、HDL-C、non-HDL-C 及び Apo B）及び LDL-C の脂質管理目標値の達成率についても最初の評価時点から効果が認められ、その効果は治療期52週時まで持続した。また、hs-CRP についても最初の評価時点から効果が認められ（幾何平均に基づく変化率）、その降下は治療期52週時まで持続した。

FH 患者に対する効果については、第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）の結果から、HeFH 被験者においても、非 HeFH 被験者と同様の LDL-C 低下作用を示すことが示唆された。

以上のとおり、本剤との生物学的同等性が確認されている EZ と RS の併用投与は、高コレステロール血症患者に対して、各単剤投与に比べて優れた治療効果を示した。さらに、EZ10と RS5の併用投与は、EZ10と RS2.5の併用投与に比べて優れた LDL-C 低下作用を示した。また、高コレステロール血症患者及び HeFH 患者に対して、EZ と RS の併用投与の治療効果は減弱することなく持続することが確認された。さらに、HeFH 患者でも非 HeFH 患者と同様の LDL-C 低下作用が確認された。

したがって、本剤は高コレステロール血症患者及び FH 患者に対して優れた治療効果を有すると考えた。

C Confidential

2.5.5　安全性の概括評価

本剤の安全性及び忍容性は、P832及びP833の結果に基づき評価した。本項では試験ごとに結果を記載した。FH患者の安全性は、P833で組み入れられたHeFH患者の結果を用いて検討した。なお、臨床薬理試験の安全性の概要は、[2.7.6.2 項]に示した。

P832及びP833の安全性評価項目は、有害事象の発現率、各時点における臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量とした。また、いずれの試験でも、肝臓に関連する事象、筋症状に関連する事象、胃腸に関連する有害事象、胆嚢に関連する有害事象及びアレルギー反応又は発疹を特に注目する有害事象（Tier 1）として規定して評価した。Tier 1の詳細は、[2.7.4.1.1.2 項]に示した。

2.5.5.1　全般的な曝露の状況

P832では、EZ10群に35例、RS2.5群に72例、RS5群に71例、EZ10+RS2.5群に71例及びEZ10+RS5群に72例の合計321例の被験者を組み入れた。各群の平均投与日数（範囲）はそれぞれ81.9日間（68～98日間）、81.1日間（7～105日間）、82.3日間（65～98日間）、79.3日間（4～96日間）及び79.7日間（7～91日間）であった[2.7.4.1.2.1 項]。

P833では、EZ10+RS2.5群に114例、EZ10+RS5群に21例の合計135例の被験者を組み入れた。EZ10+RS2.5群の114例のうち、9例が治験実施計画書に従いEZ10+RS2.5からEZ10+RS5に増量した。治験薬投与中に他の脂質異常症治療薬を追加投与した被験者は5例であった。被験者135例の平均投与日数（範囲）は347.7日間（12～371日間）であった[2.7.4.1.2.2 項]。

2.5.5.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

P832及びP833の被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の概要は[2.5.4.1 項]、その詳細は[2.7.3.3.1 項]に示した。なお、P833で組み入れた被験者のうちHeFH患者の割合は26.7%（36/135例）であった。

2.5.5.3　有害事象の要約

2.5.5.3.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

有害事象の要約を[表 2.5.5-1]に示す。

各投与群の有害事象の発現率は、EZ10群で31.4%、RS2.5群で34.7%、RS5群で42.3%、EZ10+RS2.5群で40.8%及びEZ10+RS5群で37.5%であった。副作用の発現率は、RS5群で2.8%、EZ10+RS2.5群で9.9%、EZ10+RS5群で4.2%であった。EZ10群及びRS2.5群では副作用はなかった。重篤な有害事象の発現はRS5群の1例（細菌性前立腺炎）のみであった。死亡例及び重篤な副作用はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、EZ10+RS2.5群で2例［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加（同一被験者に各1件）並びに発疹（1例）］、EZ10+RS5群で1例（背部痛）にみられた。

EZとRSの併用群の有害事象及び副作用の発現率は、EZ10+RS2.5群とRS2.5群の副作用の発現

C Confidential

率の比較を除いて対応する単剤群と同程度であった。EZ10+RS2.5群と RS2.5群の副作用の発現率の比較では、RS2.5群に比べて EZ10+RS2.5群で副作用の発現率は高かったが、EZ10+RS2.5群に発現した副作用は特定の事象に偏る傾向はなく、程度もすべて軽度であったことから、臨床上問題となるものではないと考えた[2.7.4.2.1.1.1 項]。

C Confidential

表 2.5.5-1　　有害事象の要約（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
with one or more adverse events	11	(31.4)	25	(34.7)	30	(42.3)	29	(40.8)	27	(37.5)	122	(38.0)
with no adverse event	24	(68.6)	47	(65.3)	41	(57.7)	42	(59.2)	45	(62.5)	199	(62.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	7	(9.9)	3	(4.2)	12	(3.7)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(0.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(0.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3001gr0ae0summary.rtf

表2.5.5-1の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

2.5.5.3.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

有害事象の要約を[表 2.5.5-2]に示す。

有害事象の発現率は、73.3%（EZ10+RS2.5群：72.8%、EZ10+RS5群：76.2%）、副作用の発現率は、3.0%（EZ10+RS2.5群：2.6%、EZ10+RS5群：4.8%）であった。重篤な有害事象は、EZ10+RS2.5群で発現した2例2件の腸管腺癌及び不安障害、EZ10+RS5群で発現した1例1件の椎間板突出の合計3例3件であった。投与中止に至った有害事象は、EZ10+RS2.5群で発現した1例1件の血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加であった。本試験で死亡例はなかった。

表 2.5.5-2　　有害事象の要約（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
with one or more adverse events	83	(72.8)	16	(76.2)	99	(73.3)
with no adverse event	31	(27.2)	5	(23.8)	36	(26.7)
with drug-related† adverse events	3	(2.6)	1	(4.8)	4	(3.0)
with serious adverse events	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3001gr0ae0summary.rtf

表2.5.5-2の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

2.5.5.4　　比較的よく見られる有害事象

本項では、「比較的よく見られる有害事象」を、P832ではいずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象、P833では全体で4例以上に発現した有害事象と定義した。なお、「比較的よく見られる有害事象」を4例以上に定義した根拠は、[2.7.4.2.1.2 項]に示した。

C Confidential

2.5.5.4.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

個々の有害事象のうち、いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎のみであった[表 2.5.5-3][表 2.5.5-4]。鼻咽頭炎の発現率は、EZ と RS の併用群と対応する単剤群で同程度であった[2.7.4.2.1.2.1 項]。いずれかの投与群で4例以上に発現した副作用はなかった。

表 2.5.5-3　　有害事象及び副作用の発現率（EZ10 群、RS2.5 群及び RS5 群）（いずれかの投与群で 4 例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events (EZ10, RS2.5, RS5) (Incidence ≥4 Subjects with an adverse event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5	
	Overall	Drug Related†	Overall	Drug Related†	Overall	Drug Related†
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	35	35	72	72	71	71
with one or more adverse events	11 (31.4)	0 (0.0)	25 (34.7)	0 (0.0)	30 (42.3)	2 (2.8)
with no adverse events	24 (68.6)	35 (100.0)	47 (65.3)	72 (100.0)	41 (57.7)	69 (97.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.9)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	8 (22.9)	0 (0.0)	12 (16.7)	0 (0.0)	18 (25.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (17.1)	0 (0.0)	8 (11.1)	0 (0.0)	11 (15.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
臨床検査	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	5 (7.0)	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the ″Overall″ columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3102pr0specific0ae0overall0rel0three.rtf

表2.5.5-3の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

表 2.5.5-4　有害事象及び副作用の発現率（EZ10+RS2.5 群及び EZ10+RS5 群）（いずれかの投与群で 4 例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events (EZ10 + RS2.5, EZ10 + RS5) (Incidence ≥4 Subjects with an adverse event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5	
	Overall	Drug Related†	Overall	Drug Related†
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	71	71	72	72
with one or more adverse events	29 (40.8)	7 (9.9)	27 (37.5)	3 (4.2)
with no adverse events	42 (59.2)	64 (90.1)	45 (62.5)	69 (95.8)
胃腸障害	6 (8.5)	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (15.5)	0 (0.0)	12 (16.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (8.5)	0 (0.0)	7 (9.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	6 (8.5)	5 (7.0)	4 (5.6)	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.6)	0 (0.0)	6 (8.3)	2 (2.8)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the ″Overall″ columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3103pr0specific0ae0overall0rel0two.rtf

表2.5.5-4の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

2.5.5.4.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

個々の有害事象のうち、全体で4例以上に発現した主な有害事象は、上咽頭炎、背部痛及び胃腸炎であった。なお、全体で4例以上に発現した副作用はなかった[表 2.5.5-5]。

C Confidential

表 2.5.5-5　　有害事象及び副作用の発現率
（全体で 4 例以上発現した有害事象及びその副作用）
（ASaT）（52 週時）（P833）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		114		21		21		135		135	
with one or more adverse events	83	(72.8)	3	(2.6)	16	(76.2)	1	(4.8)	99	(73.3)	4	(3.0)
with no adverse events	31	(27.2)	111	(97.4)	5	(23.8)	20	(95.2)	36	(26.7)	131	(97.0)
心臓障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**
眼障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**13**	**(11.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.6)**	**0**	**(0.0)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
肝胆道系障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
感染症および寄生虫症	**56**	**(49.1)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(52.4)**	**0**	**(0.0)**	**67**	**(49.6)**	**0**	**(0.0)**
胃腸炎	8	(7.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	9	(6.7)	0	(0.0)
歯肉炎	4	(3.5)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
インフルエンザ	5	(4.4)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	6	(4.4)	0	(0.0)
上咽頭炎	41	(36.0)	0	(0.0)	8	(38.1)	0	(0.0)	49	(36.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
挫傷	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)	4	(3.0)	0	(0.0)
臨床検査	**15**	**(13.2)**	**3**	**(2.6)**	**3**	**(14.3)**	**1**	**(4.8)**	**18**	**(13.3)**	**4**	**(3.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(4.4)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	1	(0.7)
肝機能検査異常	3	(2.6)	2	(1.8)	2	(9.5)	1	(4.8)	5	(3.7)	3	(2.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**4**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
２型糖尿病	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**(14.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(15.6)**	**0**	**(0.0)**
背部痛	9	(7.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	10	(7.4)	0	(0.0)
神経系障害	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
頭痛	5	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(6.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3057pr0specific0ae0overall0rel0cnt.rtf

表2.5.5-5の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg 、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に要約した。
MedDRA バージョン　20.1

2.5.5.5　死亡・その他の重篤な有害事象・その他の重要な有害事象

2.5.5.5.1　死亡

第Ⅲ相試験（P832及び P833）で死亡例は報告されなかった。

2.5.5.5.2　その他の重篤な有害事象

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

その他の重篤な有害事象は、RS5群で細菌性前立腺炎（程度：中等度）が1例に認められた。細菌性前立腺炎は回復し、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

C Confidential

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

その他の重篤な有害事象は、3例（EZ10+RS2.5群：2例、EZ10+RS5群：1例）に認められた。EZ10+RS2.5群では腸管腺癌及び不安障害（各1例）、EZ10+RS5群では椎間板突出（1例）が発現した。

EZ10+RS2.5群で発現した腸管腺癌（程度：軽度）は、外科的手術により回復し、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。また、EZ10+RS2.5群で発現した不安障害（程度：中等度）は、投与開始442日目では未回復であり、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

EZ10+RS5群で椎間板突出（程度：軽度）が発現したが、当該被験者は以前より椎間板突出を合併しており、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。最終来院時に転帰は回復と判定された。

2.5.5.5.3　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

治験薬の投与中止に至った有害事象は3例に認められた。EZ10+RS2.5群の ALT 増加及び γ-GTP 増加（同一被験者に各1件）並びに発疹（1例1件）、EZ10+RS5群の背部痛（1例1件）であった。いずれも程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。γ-GTP 増加（未回復）を除き、いずれも回復した。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

治験薬の投与中止に至った有害事象は1例に認められた。EZ10+RS2.5群の血中 CK 増加であった。血中 CK 増加の程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。血中 CK 増加は治験薬の投与中止により回復した。

2.5.5.6　器官別又は症状群別の有害事象

P832では、肝臓に関連する事象、CK 及び筋症状に関連する事象、胃腸に関連する有害事象、胆嚢に関連する有害事象及びアレルギー反応又は発疹を特に注目する有害事象（Tier 1）として規定し、併用群と対応する単剤群の比較に関する統計的検定の P 値及び群間差の点推定値並びに95%信頼区間（95%CI）を算出した。P833では P832のような解析は実施しなかったが、P832の Tier 1 事象と同じ事象を特に注目する有害事象として開始用量別に集計して評価した。

2.5.5.6.1　肝臓に関連する事象

肝臓に関連する事象として肝炎に関連する有害事象、連続した基準値上限（ULN）の3倍以上の ALT 及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加、ULN の5倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、ULN の10倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、潜在的な Hy‘s law（ULN

C Confidential

の2倍未満のアルカリホスファターゼの増加及び ULN の2倍以上の総ビリルビンの増加を伴う ULN の3倍を超える ALT 又は AST 増加）を評価した。なお、EZ 及び RS の添付文書において、重篤な肝機能障害のある患者及び肝代謝能が低下していると考えられる急性肝炎、慢性肝炎の急性増悪、肝硬変、肝癌、黄疸のある患者は禁忌であることから、P832及び P833では除外した。

P832では、Tier 1として EZ10+RS2.5群でのみ連続する ULN の3倍以上の ALT 増加が1/71例（1.4%）に認められた。EZ10+RS2.5群と対応する単剤群（EZ10群及び RS2.5群）との間で、ALT 増加の発現率に有意な差は認められなかった。その他の肝臓に関連した Tier 1の発現はなかった。EZ10+RS2.5群の1例（Tier 1該当例）は、最終来院時（治療期12週時）に ALT（基準値 : 5～40 IU/L）: 136 IU/L が認められ、治験終了後33日に61 IU/L と軽快した。ALT 増加の程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。

P833では、特に注目する有害事象に該当する ALT 増加、AST 増加又は Hy's Law は認められなかった。肝炎に関連する有害事象は EZ10+RS2.5群の1例（肝嚢胞）に認められたが程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。その他に、肝炎に関連する有害事象として規定した事象には該当しなかったが、アルコール性肝疾患、脂肪肝及び肝障害が EZ10+RS2.5群で各1例に認められた。いずれも程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.5.5.6.2　　CK 及び筋症状に関連する事象

筋症状に関連する事象［ULN の10倍以上の CK 増加、筋肉症状を伴う ULN の10倍以上の CK 増加、及び治験薬に関連する筋肉症状を伴う ULN の10倍以上の CK 増加］を Tier 1として評価した。

P832では、Tier 1に該当する CK 増加及び筋症状に関連する事象は認められなかった。

P833では、特に注目する有害事象に該当する CK 増加及び筋症状に関連する事象は認められなかった。CK に関連する有害事象として、P833の EZ10+RS2.5群の1/114例（0.9%）に血中 CK 増加が認められ、当該事象により被験者は治験を中止した。当該被験者の CK は、治療開始時 89 IU/L（基準値：62～287 IU/L）から治療期40週時（治験薬投与開始280日）1960 IU/L に上昇後、治験薬投与開始284日（治験薬投与中止日の翌日）138 IU/L に低下した。血中 CK 増加は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。血中 CK 増加は、薬物治療を要さず治験薬の投与中止日の翌日に回復したと判断された。

2.5.5.6.3　　胃腸に関連する有害事象

P832では、胃腸に関連する有害事象が EZ10群で0/35例（0.0%）、RS2.5群で5/72例（6.9%）、RS5群で3/71例（4.2%）、EZ10+RS2.5群で6/71例（8.5%）及び EZ10+RS5群で2/72例（2.8%）に認められたが、いずれも EZ と RS の併用群と対応する単剤群との間で発現率に有意な差は認められなかった。

P833では、胃腸に関連する有害事象が EZ10+RS2.5群で13/114例（11.4%）、EZ10+RS5群で4/21例（19.0%）に認められた。これらの有害事象の程度はすべて軽度で、いずれも治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

C Confidential

2.5.5.6.4　　胆嚢に関連する有害事象

P832では、胆嚢に関連する有害事象は認められなかった。

P833では、特に注目する有害事象に該当する胆嚢に関連する有害事象として、EZ10+RS2.5群の1例に胆石症が認められた。程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。また、特に注目する有害事象として規定した有害事象には該当しなかったが、過形成性胆嚢症（胆石症と同一被験者）及び胆嚢ポリープが各1例に認められた。これらの程度は軽度で、いずれも治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.5.5.6.5　　アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象

P832では、アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象が EZ10群で0/35例（0.0%）、RS2.5群で1/72例（1.4%）、RS5群で3/71例（4.2%）、EZ10+RS2.5群で2/71例（2.8%）及び EZ10+RS5群で2/72例（2.8%）に認められたが、EZ と RS の併用群と対応する単剤群で有害事象の発現率に有意な差は認められなかった。アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象のうち、EZ10+RS2.5群の発疹（1例）及び EZ10+RS5群の紅斑（1例）は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。EZ10+RS2.5群の1例は発疹の発現により治験を中止した。発疹は治験薬の最終投与日の翌日に発現し、薬物治療を要さず6日後に回復した。いずれの事象も程度は軽度であった。

P833では、アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象が EZ10+RS2.5群で7/114例（6.1%）、EZ10+RS5群で5/21例（23.8%）に認められたが、これらの有害事象の程度はすべて軽度で、いずれも治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.5.5.7　　臨床検査値の評価

P832及び P833の臨床検査値の評価は、ベースラインからの平均変化量で検討した。

P832では、臨床的に問題となる変動を示した臨床検査項目はなかったが、ALT と AST に基準値の範囲内で上昇がみられた[2.7.4.3 項]。P832では、EZ10+RS2.5群の1例で Tier 1に該当する ULN の3倍以上の ALT 増加が治験薬の最終投与後に認められ、有害事象（程度：軽度）として報告された[2.5.5.6.1 項]。EZ と RS の併用群の ALT 増加の発現率は対応する単剤群と同程度であった[2.7.4.2.1.6.1.1 項]。

P833では、臨床的に問題となる変動を示した臨床検査項目はなかった。ただし、肝機能検査値（ALT、AST 及び γ-GTP）の平均値ではベースラインからの上昇がみられたが[2.7.4.3 項]、特に注目する有害事象に該当する ALT 及び AST の増加は認められなかった。また、糖尿病合併被験者を対象に測定したヘモグロビン A1c（HbA1c）は治療期24週時に上昇傾向がみられたが、52週時で更なる上昇はみられなかった。また、糖尿病合併被験者のグルコースのベースラインからの平均変化量に上昇傾向はみられず、HbA1c と一貫した変動を示さなかった。[2.7.4.3 項]。

C Confidential

2.5.5.8　　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

P832及びP833でのバイタルサインのベースラインからの平均変化量を検討した。また、P833で治験薬投与前後に心電図検査を実施した。

P832では、治験薬投与前後でEZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群ともにバイタルサインに大きな変化はなく、いずれの項目でも臨床的に意味のある変動はなかった[資料5.3.5.1.1:P832]。

P833では、治験薬投与前後でバイタルサインに大きな変化はなく、いずれの項目でも臨床的に意味のある変動はなかった[資料5.3.5.2.1:P833]。

P833の心電図検査の結果、治験薬投与前後で、EZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群ともに臨床的に意味のある変動は認められなかった[資料5.3.5.2.1:P833]。なお、心電図に関連する有害事象として、EZ10+RS2.5群では心電図QT延長が1例、EZ10+RS5群では心房細動及び心室性期外収縮がそれぞれ1例に認められた。いずれの事象も程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.5.5.9　　特別な患者集団及び状況下における安全性

P832及びP833の有害事象発現率を、部分集団［年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、前治療の脂質異常症治療薬、糖尿病（有、無）、高血圧症（有、無）、ベースラインLDL-Cカテゴリー（中央値以下、中央値超）、リスクカテゴリー（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、冠動脈疾患の既往*）及びHeFH*（有、無）］別に検討した（*P833のみ）[2.7.4.5項]。

2.5.5.9.1　　第Ⅲ相試験の部分集団における安全性の検討

P832及びP833において、被験者の特性が安全性に及ぼす影響を検討した結果、評価対象例数が少ない集団があるため、各因子別の有害事象の発現率にばらつきが出たものの、いずれの試験でも、各部分集団での有害事象の発現率に顕著な違いはみられなかった[2.7.4.5.1.1項]。

2.5.5.9.2　　ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）患者に対する安全性

P833では、36例のHeFH患者が組み入れられた。HeFH被験者の有害事象の発現率は91.7%（33/36例）であった。個々の有害事象のうち全体で4例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎及び背部痛であった。HeFH被験者の有害事象の発現率は、非HeFH被験者の66.7%（66/99例）に比べて高かった。しかしながら、HeFH被験者に発現した有害事象の大半は上咽頭炎と背部痛であり、非HeFH被験者でも発現率が高かった有害事象であった。また、そのすべての事象は治験担当医師により治験薬と関連なしと判定されていることから、有害事象の発現率の違いは臨床上問題となるものではないと考えた[2.7.4.5.1.2項]。

2.5.5.10　　過量投与、依存性及び乱用の可能性のリスク

P832では3例に偶発的過量投与が3件報告されたが、有害事象の発現には至らなかった。P833では偶発的過量投与はなかった。

また、P832及びP833において、薬物乱用及び依存性に関連する可能性のある有害事象は報告さ

C Confidential

れていない。

なお、EZ（ゼチーア®錠）及びRS（クレストール登録商標錠）の添付文書には過量投与、依存性及び乱用のリスクに関連する報告はない。

2.5.5.11　長期投与の安全性

本剤の長期投与の安全性は、治験薬の投与期間を52週間と規定したP833で評価した。

[2.5.5.3項]から[2.5.5.10項]に示したP833の有害事象の発現状況、臨床検査値、バイタルサイン、心電図の結果に加え、有害事象を発現時期別に検討した結果、長期投与に伴う新たな有害事象の発現及び発現率の上昇はなかった[表2.5.5-6]。

以上のことから、長期投与時の有害事象の発現率及び発現する事象に顕著な違いはなく、本剤が長期間投与可能な薬剤であることが確認された。

Confidential

表 2.5.5-6　　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で 4 例以上発現）（ASaT）（52 週時）（P833）（全体）

Subjects With Adverse Events by Treatment Period Total (Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	135		131		131		131	
with one or more adverse events	47	(34.8)	53	(40.5)	63	(48.1)	31	(23.7)
with no adverse events	88	(65.2)	78	(59.5)	68	(51.9)	100	(76.3)
胃腸障害	**7**	**(5.2)**	**4**	**(3.1)**	**6**	**(4.6)**	**2**	**(1.5)**
感染症および寄生虫症	**24**	**(17.8)**	**34**	**(26.0)**	**33**	**(25.2)**	**15**	**(11.5)**
胃腸炎	1	(0.7)	4	(3.1)	5	(3.8)	0	(0.0)
上咽頭炎	19	(14.1)	26	(19.8)	17	(13.0)	10	(7.6)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(1.5)**	**2**	**(1.5)**	**4**	**(3.1)**	**2**	**(1.5)**
臨床検査	**3**	**(2.2)**	**6**	**(4.6)**	**7**	**(5.3)**	**3**	**(2.3)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.8)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.1)**
筋骨格系および結合組織障害	**11**	**(8.1)**	**7**	**(5.3)**	**8**	**(6.1)**	**2**	**(1.5)**
背部痛	7	(5.2)	2	(1.5)	2	(1.5)	0	(0.0)
神経系障害	**3**	**(2.2)**	**1**	**(0.8)**	**6**	**(4.6)**	**2**	**(1.5)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.1)**	**1**	**(0.8)**	**4**	**(3.1)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Treatment Period Total
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**2**	**(1.5)**	**7**	**(5.3)**
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. A specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title. Subjects are summarized by initial dose. Total is EZ10+RS2.5 and EZ10+RS5 MedDRA Version 20.1								

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3018pr0specific0ae0byweek0cnt0tot.rtf

表2.5.5-6の脚注の和訳
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
有害事象名は、表題の条件を満たした場合のみ表示した。
被験者は開始用量別に要約した。
全体は EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5の合計
MedDRA バージョン　20.1

2.5.5.12　市販後の使用経験

2018年11月現在、エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの配合剤について Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station,N.J., U.S.A. が取得している製造販売承認は、オーストラリアにおけるエゼチミブとロスバスタチンカルシウムの組合せ製剤のみである。海外で承認された効能・効果は、原発性高コレステロール血症及びホモ接合体性家族性高コレステロール血症である。

直近の定期的安全性最新報告（PSUR）では、出荷数量より算出した販売開始から2016年11月19日までの組合せ製剤の累積使用患者数は、約35,000人年と推定される。本 PSUR の調査単位期間（2015年11月20日～2016年11月19日）に企業中核安全性情報が更新され、乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害剤と本剤の有効成分であるロスバスタチンとの薬物相互作用等が記載された。

当該期間に収集された有効性及び安全性データから、本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに変更がないことを確認した[資料5.3.6.1: PSUR]。

海外での承認から2016年11月19日までの間に、安全性上の理由による承認取り消し又は取り下げは行われておらず、本 PSUR の調査単位期間に安全性上の理由により規制当局又は製造業者が取った措置もなかった。

2.5.5.13　安全性のまとめ

安全性の評価対象とした P832での EZ と RS 併用投与時（EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5）の有害事象及び副作用の発現率は、EZ 及び RS の各単剤投与時に認められた有害事象及び副作用の発現率

C Confidential

と大きく異なることはなく、個別の有害事象及び副作用も既に各成分でよく知られているものであった。また、P833でのEZとRS併用時（EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5）では、長期投与により有害事象及び副作用の発現率が増加する傾向はみられなかった。

以上の2試験の臨床成績より、EZとRSの併用投与（EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5）の安全性プロファイルは全般的に良好であり、長期投与時の忍容性も良好であった。

C Confidential

2.5.6　　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、高コレステロール血症治療薬であるエゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg を含有する配合剤である。作用機序の異なる有効成分のエゼチミブとロスバスタチンを配合剤とすることで、高コレステロール血症の脂質低下作用を補完することから、脂質低下作用の上乗せ効果が期待される。また、服薬錠数減少による患者の利便性の向上が期待される。以上のことから、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、本邦で開発した。

以下に、本剤の有効性及び安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験（P832及び P833）及び生物学的同等性試験（P835及び P846）の結果を中心に、本剤のベネフィットとリスクについて述べる。

2.5.6.1　　治療の背景（疾患又は症状、現行の治療）

[2.5.1.2 項]で述べたとおり、動脈硬化性心血管疾患のリスク因子として高 LDL-C 血症があり、LDL-C を下げる治療が推奨されている。本邦の動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版（JAS2017）では、食事療法、運動療法、禁煙をはじめとする生活習慣の改善を行ってもリスクに応じた脂質管理目標値が達成できないと考えられる場合には、薬物療法が考慮され、スタチンが第一選択薬として推奨されている。しかし、スタチン単剤治療で脂質管理目標値に達しない患者群も存在しており、国内外のガイドラインでスタチンとエゼチミブの併用が推奨されている[資料5.4: 14]。なお、第Ⅲ相試験は2015年に開始したため、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版（JAS2012）を参考として試験及び解析を行ったが、治療方針は基本的には変わっていない。

2.5.6.2　　臨床上のベネフィット

1)　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対し、1日1回1錠の経口投与により、優れた LDL-C 低下効果が期待できる

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）では、JAS 2012のリスクカテゴリーに基づく LDL-C の脂質管理目標値に達していない高コレステロール血症患者に対して、EZ10+RS2.5 又は EZ10+RS5を1日1回12週間経口投与した結果、主要評価項目である治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率において、EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5は、各単剤投与（EZ10、RS2.5又は RS5）に対する優越性を示した。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）では、エゼチミブ又はロスバスタチンの単剤投与で JAS 2012のリスクカテゴリーに基づく LDL-C の脂質管理目標値に達していない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対して EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を52週間投与した結果、LDL-C の低下作用は治療期52週時まで持続した。家族性高コレステロール血症患者においては、本剤の治療期52週時の LDL-C のベースラインからの変化率は、高コレステロール血症患者と同程度の低下を示し、治療期52週時まで持続した。

以上より、エゼチミブ10 mg、ロスバスタチン2.5 mg 又は5 mg の単剤投与で LDL-C の脂質管理目標値に達していない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対し、

Confidential

本剤の1日1回経口投与により、各単剤治療と比較して優れたLDL-C低下効果が期待できることが示された。

2)　本剤1日1回1錠の経口投与により、エゼチミブとロスバスタチンの併用療法と同等の良好なLDL-C低下効果が期待できる

本剤は、エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5 mg又は5 mgを含有する配合剤である。本剤は、空腹時及び食後投与いずれにおいても、本邦市販製剤のエゼチミブ及びロスバスタチンの併用との生物学的同等性が示されていることから、本剤1錠でエゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5 mgの併用、あるいはエゼチミブ10 mg及びロスバスタチン5 mgの併用と同様のLDL-Cの低下作用が期待できることが示された。

3)　エゼチミブとロスバスタチンの配合は科学的合理性が認められる組合せである

小腸でのコレステロールの吸収を阻害するエゼチミブと肝臓でのコレステロールの生合成を阻害するロスバスタチンは、それぞれ異なる作用機序により相補的な上乗せの脂質低下作用が期待される。エゼチミブとスタチンの併用投与はスタチン単独投与よりも、LDL-Cをより低下させることが、ゼチーア®錠の製造販売後臨床試験等から認められており[資料5.4: 10]、[資料5.4: 11]、配合意義に科学的合理性が認められる組合せである。スタチンの中でもロスバスタチンは強力なLDL-C低下効果が認められ[資料5.4: 12]、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与がロスバスタチン単独投与よりもさらにLDL-Cを低下させることはP832以外の臨床試験でも認められている[資料5.4: 4]、[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]、[資料5.4: 7]。

スタチンにエゼチミブを上乗せ投与した際の臨床的アウトカムベネフィットを検討したIMPROVE-ITが実施された。IMPROVE-ITでは、非日本人の安定した急性冠症候群患者を対象に、エゼチミブ／シンバスタチンとシンバスタチン単独投与の心血管イベント（心血管死亡、非致死性心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症、無作為割付けから30日以降に実施されたすべての冠動脈血行再建術及び非致死性脳卒中の複合評価項目）の抑制効果を評価した。その結果、エゼチミブ／シンバスタチンはシンバスタチン単独投与に比べて心血管イベントの発現率を有意に減少させた。また、IMPROVE-ITの結果から、スタチンにスタチンと異なる作用機序の薬剤（非スタチン薬）を追加することで、スタチン単独投与に比べて心血管イベントを有意に抑制することが示唆され、LDL-Cをより低下させる治療は、心血管イベントの発現率に好影響を与えると考えられた[資料5.4: 13]。

2013年の米国の治療ガイドライン[資料5.4: 27]では、スタチン治療による積極的なLDL-C低下療法が推奨され、非スタチン薬の使用はスタチンに対する反応が小さい又はスタチン不耐性の動脈硬化性心血管疾患の高リスク患者に対して考慮するとされていた。しかし、IMPROVE-IT等の結果が発表された後、非スタチン薬の有用性が見直され、2016年7月に発表され、2017年に更新された動脈硬化性心血管疾患管理のコンセンサスペーパーでは、LDL-C低下療法におけるエゼチミブを含む非スタチン療法の使用法に関して新たな指針が示された[資料5.4: 28]。このコンセンサスペーパーでは、エゼチミブ等の非スタチン薬を追加する時期が示されたが、エゼチミブと併用す

C Confidential

るスタチンの種類は限定されていない。2016 ESC/EAS ガイドラインでも、PRECISE-IVUS や IMPROVE-IT の結果からエゼチミブはスタチンの次の第2選択薬として推奨されている[資料5.4: 26]、[資料5.4: 49]、[資料5.4: 13]。そして、この結果は JAS2017でも明記されている[資料5.4: 14]。

これらのことから、エゼチミブとロスバスタチンを配合する本剤で LDL-C をより低下させる治療を行うことで、心血管イベントの発現率に好影響を与えることが予想される。したがって、エゼチミブとロスバスタチンの配合は科学的合理性が認められる組合せと考える。

4)　服薬の利便性の向上により、アドヒアランス及び脂質コントロールの向上が期待できる

高コレステロール血症を始めとする生活習慣病は、複数の疾患（高血圧や糖尿病等）を合併する場合があり、患者は個々の疾患ごとに合った薬剤を服薬する必要がある。したがって、合併している疾患数に応じて患者の服用する薬剤錠数は多くなる。スタチンの服薬アドヒアランスに関する調査研究では、時間経過とともにアドヒアランスの低下がみられており、スタチンの長期間での服薬アドヒアランスは約50%と推定される[資料5.4: 39]。また、他の疾患ではあるが、服薬遵守率は処方される錠数（カプセル数）にも関連することが示されている[資料5.4: 40]、[資料5.4: 41]。

また、高コレステロール血症は、自覚症状がないことから治療薬の服薬アドヒアランスが低く、それが心血管イベント予後などに影響を与えているという報告もある[資料5.4: 42]、[資料5.4: 43]、[資料5.4: 44]、[資料5.4: 45]、[資料5.4: 46]。JAS2017では、「合剤は患者の QOL を高めるだけでなく、服薬アドヒアランスを向上させて血清脂質の改善や心血管疾患発症の減少につながる可能性がある。」と述べられている。

そこで、エゼチミブとロスバスタチン各単剤の併用療法は2錠を1日1回服薬する必要があるのに対して、本剤の用法は1日1回1錠と簡便であるため、患者の利便性が向上することでアドヒアランスの向上が期待され、その結果として脂質コントロールの改善に資すると期待される。

2.5.6.3　　臨床上のリスク

1)　本剤による有害事象

P832の結果から、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5の安全性に特記すべき問題はなく、併用投与群と対応する単剤投与群の有害事象の発現率に差は認められなかった。副作用は、RS5群、EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群で認められたが、いずれも程度は軽度であった。P833の結果から、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を52週間投与することによる安全性に特記すべき傾向はなかった。また両試験で認められた、個別の有害事象及び副作用はいずれも既に各配合成分単剤で報告されているものであった。

2)　肝臓に関連する有害事象

P832では、EZ10+RS2.5群の1/71例（1.4%）に基準値上限（ULN）の3倍以上の ALT 増加が認められた。最終来院時（治療期12週時）に認められ、当該事象に対する処置はなく33日後に軽快が確認された。

P833では、ULN の3倍以上の AST 又は ALT の増加は認められなかった。肝炎に関連する注目す

C Confidential

る有害事象として規定した事象が EZ10+RS2.5群の1/114例（0.9%）に肝嚢胞が認められたが程度は軽度であり、治験薬と関連なしと判断された。その他に規定した事象は該当しなかったが、アルコール性肝疾患、肝障害、脂肪肝が EZ10+RS2.5群にそれぞれ1例認められた。いずれも程度は軽度であり、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

以上の臨床試験結果からは臨床上大きな問題となる発現はみられなかったが、肝機能検査値に影響を及ぼすリスクが過去の各単剤の臨床試験で認められていることから、肝臓に関連する有害事象について注意が必要と考える。エゼチミブあるいはロスバスタチン単剤の添付文書で、肝炎、肝機能障害及び黄疸を重大な副作用として注意喚起しているため、本剤の添付文書でも単剤と同様に注意喚起することとした。

3)　CK 及び筋症状に関連する有害事象

P832及び P833では、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与により、横紋筋融解症又はミオパチーは認められなかった。また、特に注目する有害事象[2.7.4.1.1.2 項]として規定した CK の大幅な増加又は筋肉症状を伴う CK 増加は認められなかった。治験担当医師が治験薬と関連ありと判定した血中クレアチンホスホキナーゼ増加はP832では認められなかったが、P833ではEZ10+RS2.5群の1/114例（0.9%）で報告され、被験者は本事象のために治験を中止した。治療開始時の CK は89 IU/L（基準値：62～287 IU/L）であったが、治療期40週時（治験薬投与開始280日目）の CK は1960 IU/L、最終来院時（治験薬投与開始284日目、最終治験薬投与翌日）の CK は138 IU/L であり、治験担当医師は回復したと判断した。当該事象に対する薬剤処方などの処置はなかった。

エゼチミブあるいはロスバスタチン単剤の添付文書で、横紋筋融解症及びミオパチーを重大な副作用として注意喚起しているため、本剤の添付文書でも単剤と同様に注意喚起することとした。

4)　アレルギー反応または発疹に関連する有害事象

P832では、RS2.5群の1/72例（1.4%）、RS5群の3/71例（4.2%）、EZ10+RS2.5群の2/71例（2.8%）及び EZ10+RS5群の2/72例（2.8%）にアレルギー反応又は発疹の有害事象が認められたが、いずれも軽度で回復した。このうち EZ10+RS2.5群の1/71例（1.4%）が治験薬と関連ありの発疹のために治験を中止した。最終治験薬投与翌日に発現し、当該事象に対する薬剤処方などの処置はなく6日後に回復した。EZ10+RS5群の1/72例（1.4%）が治験薬と関連ありの紅斑が発現したが、最終来院時に回復した。

P833では、EZ10+RS2.5群の7/114例（6.1%）及び EZ10+RS5群の5/21例（23.8%）にアレルギー反応又は発疹の有害事象が認められたが、いずれも軽度であり治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

以上の臨床試験の結果からは臨床上大きな問題となる、アレルギー反応又は発疹は確認できなかったが、エゼチミブあるいはロスバスタチン単剤の添付文書で、過敏症、多形紅斑を重大な副作用として注意喚起しているため、本剤の添付文書でも単剤と同様に注意喚起することとした。

C Confidential

5)　その他の重大な副作用

P832及びP833では、エゼチミブ又はロスバスタチン単剤の添付文書上で重大な副作用として記載されている事象は認められなかった。しかしながら、各単剤で報告されている重大な副作用は本剤でも起こりうることから、本剤の添付文書でも単剤と同様に注意喚起することとした。

2.5.6.4　　臨床上のベネフィット及びリスクのまとめ

本剤の第Ⅲ相試験の結果から、日本人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対し、本剤は各単剤と比較して優れたLDL-C低下効果が期待できること、また各単剤で効果不十分な患者に本剤を投与した場合でも、LDL-C低下の上乗せ効果が得られ、さらに、その効果が維持されることが示された。また、安全性においても本剤特有の新たな安全性上のリスクは認められなかった。ただし、各単剤で報告されている副作用は本剤でも起こりうることから、単剤と同様の注意喚起をすることとした。

また本剤は、空腹時及び食後投与で本邦市販製剤のエゼチミブ及びロスバスタチンの併用と生物学的同等性が示されていることから、本剤1日1回1錠の経口投与で、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与と同等の効果及び安全性が期待できる。

通常、スタチンなどの脂質異常症治療薬単剤で効果不十分なために増量又は併用療法に移行する場合、1日当たりの服薬錠数が増えるが、本剤は1日1回1錠で併用療法と同等の効果と安全性を示すことから、患者の利便性を高め、服薬遵守率及び脂質コントロールの改善に資することが期待される。

以上のことから、本剤の臨床上のベネフィットはリスクを上回り、高コレステロール血症及び家族性高コレステロール血症の治療に臨床上有用な選択肢を提供するものと考える。

C Confidential

2.5.7　参考文献

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: PD5]	Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.	McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al.	Am J Cardiol. 2001; 87: 28B-32B.
[資料4.3: PK5]	Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin	Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al.	Drug Metab Dispos 2008; 36: 2014-23.
[資料4.3: PK16]	ATP-dependent transport of rosuvastatin in membrane vesicles expressing breast cancer protein	Huang L, Wang Y, Grimm S.	Drug Metab Dispos 2006; 34: 738-42.
[資料5.4: 1]	クレストール（登録商標）錠使用成績調査における安全性と有効性.	吉田茂.	Prog. Med. 2007; 27: 1159-89.
[資料5.4: 4]	Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study).	Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al.	Am J Cardiol. 2011; 108: 523-30.
[資料5.4: 5]	Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZEtimibe).	Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, et al.	Cardiovasc Ther. 2016; 34: 371-82.
[資料5.4: 6]	Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk.	Yang YJ, Lee SH, Kim BS, et al.	Clin Ther. 2017; 39: 107-17.
[資料5.4: 7]	A randomized, controlled comparison of different intensive lipid-lowering therapies in Chinese patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome (NSTE-ACS): Ezetimibe and rosuvastatin versus high-dose rosuvastatin.	Ran D, Nie HJ, Gao YL, et al.	Int J Cardiol. 2017; 235: 49-55.
[資料5.4: 8]	ロスバスタチン2.5mg 投与で LDL-C≧100mg/dL であった同一虚血性心疾患症例での5mg への増量とエゼチミブ追加の脂質、代謝改善、hs-CRP 低下効果に関する前向き比較研究.	佐久間一郎、岸本憲明、古本智夫、et al.	Prog.Med. 2013; 33: 1167-78.
[資料5.4: 9]	Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy-From the viewpoint of cholesterol metabolism.	Okada K, Kimura K, Iwahashi N, et al.	Circ J. 2011; 75: 2496-504.

C Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 10]	Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia.	Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, et al.	Curr Ther Res Clin Exp. 2012; 73: 16-40.
[資料5.4: 11]	日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ／アトルバスタチンの有効性を検証するための第Ⅲ相臨床試験―ランダム化二重盲検比較試験.	寺本民生、横手幸太郎、西田千聡、et al.	臨床医薬. 2017; 33: 551-67.
[資料5.4: 12]	AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE.	Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al.	Endocr Pract. 2017; 23 Suppl 2: 1-87.
[資料5.4: 13]	Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.	Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.	N Engl J Med. 2015; 372: 2387-97.
[資料5.4: 14]	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版.	日本動脈硬化学会（編）	-
[資料5.4: 18]	ゼチーア®錠10mg インタビューフォーム 第6版.	MSD 株式会社.	-
[資料5.4: 19]	Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) is the intestinal phytosterol and cholesterol transporter and a key modulator of whole-body cholesterol homeostasis.	Davis HR Jr, Zhu LJ, Hoos LM, et al.	J Biol Chem. 2004; 279: 33586-92.
[資料5.4: 20]	Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356, 222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).	"Stamler J, Wentworth D, Neaton JD."	JAMA. 1986; 256: 2823-8.
[資料5.4: 21]	Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study.	Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al.	Ann Intern Med. 1979; 90: 85-91.
[資料5.4: 22]	Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease.	Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM.	Circulation. 1983; 67: 730-4.

C Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 23]	The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort.	Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, et al.	Atherosclerosis. 2007; 190: 216-23.
[資料5.4: 24]	脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャートについて.	脳心血管病予防に関する包括的リスク管理合同会議	日本内科学会雑誌. 2015; 104: 824-860.
[資料5.4: 25]	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版.	日本動脈硬化学会（編）	-
[資料5.4: 26]	2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).	Task Force Members: Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.	Atherosclerosis. 2016; 253: 281-344.
[資料5.4: 27]	2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.	Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.	Circulation. 2014; 129: S1-45.
[資料5.4: 28]	2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk	Writing Committee, Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al.	J Am Coll Cardiol. 2017; 70: 1785-822.
[資料5.4: 29]	The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors.	Endo A.	J Lipid Res. 1992; 33: 1569-82.
[資料5.4: 30]	Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes.	Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, et al.	Proc Natl Acad Sci USA. 1983; 80: 4124-8.
[資料5.4: 31]	Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers.	van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, et al.	J Lipid Res. 2009; 50: 730-9.
[資料5.4: 32]	Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.	Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al.	Circulation. 2002; 106: 1943-8.

Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 33]	The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.	Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.	Lancet. 2012; 380: 581-90.
[資料5.4: 34]	新規HMG-CoA還元酵素阻害薬ロスバスタチンカルシウム［クレストール(登録商標)］の薬理作用と臨床効果.	大藤和美、矢野誠一、山口基徳、et al.	日薬理誌. 2005; 126: 213-9.
[資料5.4: 35]	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosuvastatin in subjects with hepatic impairment.	Simonson SG, Martin PD, Mitchell P, et al.	Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58: 669-75.
[資料5.4: 36]	More Western hypercholesterolemic patients achieve Japan Atherosclerosis Society LDL-C goals with rosuvastatin therapy than with atorvastatin, pravastatin, or simvastatin therapy.	Strutt K, Caplan R, Hutchison H,et al.	Circ J. 2004; 68: 107-13.
[資料5.4: 37]	Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial.	Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al.	JAMA. 2007; 297: 1344-53.
[資料5.4: 38]	Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.	Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.	N Engl J Med. 2008; 359: 2195-207.
[資料5.4: 39]	Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins.	Shroufi A, Powles JW.	J Epidemiol Community Health. 2010; 64: 109-13.
[資料5.4: 40]	服薬コンプライアンスと血圧コントロール―降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響.	齊藤郁夫.	血圧. 2006; 13: 1019-25.
[資料5.4: 41]	Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients.	Cheong C, Barner JC, Lawson KA, et al.	Clin Ther. 2008; 30: 1893-907.
[資料5.4: 42]	Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences.	Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al.	Eur Heart J. 2013; 34:2940-8.
[資料5.4: 43]	Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients.	Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al.	JAMA. 2002; 288: 455-61.

C Confidential

資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 44]	調剤レセプトデータによるアムロジピン／アトルバスタチン配合剤の服薬アドヒアランス解析.	片田淳、平井美紀、高橋尚子.	Prog. Med. 2012; 32: 1327-35.
[資料5.4: 45]	Evidence-based pharmacotherapy after myocardial infarction in France: adherence-associated factors and relationship with 30-month mortality and rehospitalization.	Tuppin P, Neumann A, Danchin N, et al.	Arch Cardiovasc Dis. 2010; 103: 363-75.
[資料5.4: 46]	Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population.	Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, et al.	Curr Med Res Opin. 2011; 27: 961-8.
[資料5.4: 47]	Randomized Dose-Response Study of Rosuvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia.	Saito Y, Goto Y, Dane A, et al.	J Atheroscler Thromb. 2003; 10: 329-36.
[資料5.4: 48]	Optimizing LDL-C lowering with statins.	McKenney JM.	Am J Ther. 2004; 11: 54-9.
[資料5.4: 49]	Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial.	Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.	J Am Coll Cardiol. 2015; 66: 495-507.

C Confidential