

審議結果報告書

令和4年8月29日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リバゼブ配合錠LD、同配合錠HD
[一般名] ピタバスタチンカルシウム水和物／エゼチミブ
[申請者名] 興和株式会社
[申請年月日] 令和3年11月15日

[審議結果]

令和4年8月25日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和4年8月4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] ①リバゼブ配合錠 LD、②リバゼブ配合錠 HD
[一般名] ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 令和3年11月15日
[剤形・含量] ①1錠中にピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブとして、それぞれ2mg及び10mgを含有する錠剤
②1錠中にピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブとして、それぞれ4mg及び10mgを含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品(2)新医療用配合剤
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第二部
[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の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に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法及び用量]

通常、成人には1日1回1錠(ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして2mg/10mg又は4mg/10mg)を食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和4年6月20日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ①リバゼブ配合錠 LD、②リバゼブ配合錠 HD
[一般名] ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ
[申請者] 興和株式会社
[申請年月日] 令和3年11月15日
[剤形・含量] ①1錠中にピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブとして、それぞれ2mg及び10mgを含有する錠剤
②1錠中にピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブとして、それぞれ4mg及び10mgを含有する錠剤

[申請時の効能・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

[申請時の用法・用量]

通常、成人には1日1回1錠(ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして2mg/10mg又は4mg/10mg)を食後に経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 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	18
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	18

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、それぞれ異なる機序で血中の LDL-C を低下させる PS 水和物及び EZ を有効成分とする配合剤である。本邦において、PS 水和物の製剤は 2003 年に「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、EZ の製剤は 2007 年に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症、ホモ接合体性シトステロール血症」の効能・効果で承認されている。

PS は HMG-CoA 還元酵素を阻害することで、肝臓でのコレステロールの生合成を阻害し、血中 LDL-C の低下作用を発現する。EZ は小腸壁細胞に存在するコレステロールのトランスポーターである NPC1L1 を阻害することで、小腸での食事及び胆汁に由来するコレステロールの吸収を抑制し、血中 LDL-C の低下作用を発現する。

本邦での本剤の開発は、申請者により 20 年 に開始され、今般、国内臨床試験成績等を基に、本剤の医薬品製造販売承認申請がなされた。なお、2022 年 6 月現在、海外で本剤は承認申請、承認取得及び販売されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 PS 水和物

PS 水和物は、日局収載品であり、MF に登録されている PS 水和物 (MF 登録番号) を用いる。PS 水和物の製造方法は、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.1.2 EZ

EZ は、 により MF 登録番号 として MF に登録されている。

2.1.2.1 特性

EZ は白色の粉末であり、性状、溶解性、融点、比旋光度について検討されている。実生産における製造方法では が生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

EZ の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、MS、粉末 X 線回折及び元素分析により確認されている。

2.1.2.2 製造方法

EZ の製造方法は、別添のとおりである。

2.1.2.3 EZ の管理

EZ の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (IR、HPLC)、純度試験 [類縁物質 (HPLC)、鏡像異性体及びジアステレオマー (HPLC)、残留溶媒 (GC)]、水分、強熱残分並びに定量法 (HPLC) が設定されている。

2.1.2.4 EZ の安定性

EZ で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、EZ は光に安定であった。

表 3：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	■■■■ フィルム/アルミニウム PTP+アルミニウム袋	18 カ月
加速試験	各含量 3 ロット	40℃	75%RH	■■■■ 包装品	6 カ月
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	■■■■ フィルム/アルミニウム	6 カ月
加速試験	各含量 1 ロット	40℃	75%RH	PTP+アルミニウム袋包装品	6 カ月

以上より、LD 錠の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、■■■■ フィルム及びアルミニウムで PTP 包装し、アルミニウム袋で遮光して室温で保存するとき、30 カ月、HD 錠の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、■■■■ フィルム及びアルミニウムで PTP 包装し、アルミニウム袋に入れて室温で保存するとき、30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は■■■■まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は本剤の各単剤の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の開発にあたり PS 及び EZ の 2 成分併用での新たな薬理試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。

PS 及び EZ 併用時の有効性について、「リバロ錠」の特定使用成績調査において、PS 2 又は 4 mg を 1 日 1 回投与で治療中の HC 患者 117 例に EZ 10 mg を 1 日 1 回追加投与した結果、最終観察週における EZ 追加投与前からの LDL-C 変化率は $-20.0 \pm 20.3\%$ (平均値 \pm 標準偏差) であり、EZ 追加投与前値からの低下が認められた (併用期間 (中央値 (最小値~最大値)) : 484.0 (32~1025) 日間)。また、急性冠症候群発症後の患者を対象に、LDL-C の値に応じて、PS を 1~4 mg の範囲で 1 日 1 回投与 (PS 単独群)、又は PS を 1~4 mg の範囲で 1 日 1 回投与するとともに EZ 10 mg を 1 日 1 回投与 (PS と EZ 併用群) した臨床試験において、被験薬投与から 3 カ月時点の LDL-C は、PS 単独群及び PS と EZ 併用群でそれぞれ 85.7 ± 23.0 及び 66.1 ± 22.2 mg/dL (平均値 \pm 標準偏差) であり、PS 単独投与を上回る PS と EZ 併用投与の血中 LDL-C 低下作用が示されている (Eur Heart J 2017; 38: 2264-76)。以上より、本剤投与時に各成分単独投与を上回る LDL-C の低下作用が期待できることは既存の臨床成績から推察可能であり、改めて効力を裏付ける試験を実施する必要はないと考える。

併用時の安全性について、「リバロ錠」の特定使用成績調査において、PS 単独投与に対して EZ が追加投与された後に認められた副作用は 1 例 3 件 (AST 増加・ALT 増加・ γ -GTP 増加) のみであり、転帰は軽快であった。また、健康成人男性を対象に、PS 2 mg 及び EZ 10 mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用投与した薬物相互作用を検討した試験において、PS と EZ 間の薬物動態学的相互作用は認められず、PS と

EZ 併用投与時に有害事象の発現も認められなかった（臨床医薬 2007; 23: 437-50）。以上より、2 成分併用により安全性上問題となる新たな薬理作用が発現する可能性は低いことは既存の臨床成績から推察可能であり、改めて 2 成分併用による安全性薬理試験を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。臨床での PS と EZ 併用に関する既存情報を考慮すると、PS 単独投与時と比べて本剤投与時により大きな LDL-C 低下効果が期待できると判断する。また、臨床での 2 成分併用投与の経験に加え、PS 及び EZ の安全性薬理試験及び毒性試験において共通する作用や毒性標的臓器は認められていないこと（「リバロ錠」及び「ゼチーア錠」承認時資料）を踏まえると、PS と EZ の併用により、それぞれによるリスクを大きく超える安全性上の懸念はないものと推察される。以上のように、既存情報から本剤の薬理学的特性は評価可能であると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新医療用配合剤に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本剤の各単剤の初回承認時に評価済みであるとして、新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の開発にあたり、PS と EZ の 2 成分併用での PK の検討を目的とした新たな非臨床試験を実施しなかった理由について、以下のように説明した。

ピタバスタチンは主に UGT1A3、UGT2B7、CYP2C9 及び OATP1B1 の基質、EZ（非抱合体）は主に UGT1A1 及び P-gp の基質、並びに EZ（グルクロン酸抱合体）は主に P-gp、MRP2 及び OATP1B1 の基質であることが確認されている（Xenobiotica 2003; 33: 27-41、Clin Pharmacokinet 2005; 44: 467-94 等）。PS 及び EZ が、相互の PK に関与する代謝酵素やトランスポーターを介して臨床的に意味のある薬物相互作用を示した報告はなく、実際に、PS と EZ の臨床薬物相互作用試験（JW-PTZ-101 試験）の結果、2 成分併用によりそれぞれの PK に臨床的に意味のある影響は認められていない（「6.2.1 薬物相互作用試験」の項参照）。

以上より、PS と EZ を併用投与した際にそれぞれの PK に影響を及ぼす可能性は低く、本剤を投与したときのピタバスタチン及び EZ の PK は、PS 及び EZ それぞれの単剤で実施された非臨床薬物動態試験の成績から説明可能と考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、現時点で得られている知見から、PS と EZ を併用投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと判断可能であり、PS と EZ 併用時の PK は、各成分単独投与時の PK と大きく異ならないと推定できると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験に関する資料として、不純物の毒性試験に関する資料が提出された。

5.1 その他の毒性試験

5.1.1 不純物の毒性試験

ICH M7 (R1) ガイドラインに基づき、不純物の変異原性評価を実施した結果、不純物 EZ_15 は変異原性不純物（クラス 2）、その他の不純物は非変異原性不純物（クラス 4 又は 5）と判断された。EZ_15

は毒性学的懸念の閾値に基づく許容限度値以下で管理されることから、本剤に含まれる不純物による変異原性が問題となることはないとの申請者は説明した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。PS と EZ は臨床での十分な併用投与経験があり、また PS 及び EZ の各成分の毒性試験で共通する毒性標的臓器は認められなかったこと（「リバロ錠」及び「ゼチーア錠」承認時資料）を踏まえると、PS と EZ を併用投与することにより、新たな毒性が発現、又は既知の毒性所見が増強する可能性は低い。したがって、本剤の開発にあたり、改めて非臨床毒性試験を実施して2成分併用による毒性発現について検討する必要はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

市販予定製剤は PS 2/EZ 10 mg 錠（本剤 LD）及び PS 4/EZ 10 mg 錠（本剤 HD）であり、含量違い BE ガイドラインに則った溶出試験により、両製剤は生物学的に同等であることが示されている。

HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（K-924-02 試験）及び長期投与試験（K-924-03 試験）では、市販予定製剤である本剤 LD 及び HD が、食事の影響を検討した試験（K-924-01 試験）では、本剤 HD が使用された。

ピタバスタチン、EZ（非抱合体）及び EZ（グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は、それぞれ 0.5、0.1 及び 1 ng/mL であった。

6.1.1 BE 及び食事の影響試験（K-924-01 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 20■■年■■月～■■月）

日本人健康成人を対象に、本剤 HD を空腹時単回経口投与したときと PS 4 mg 錠及び EZ 10 mg 錠を空腹時単回併用投与したときの BE（55 例）、並びに本剤 HD 単回経口投与時のピタバスタチン及び EZ の PK に及ぼす食事の影響（14 例）を検討する目的で、クロスオーバー（BE：2 群 2 期、食事の影響：1 群 2 期）試験が実施された（休薬期間は 7 日間以上）。

PS 4 mg 錠と EZ 10 mg 錠併用時に対する本剤 HD 投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] は、ピタバスタチンではそれぞれ 0.981 [0.901, 1.068] 及び 0.989 [0.962, 1.017]、EZ（非抱合体）ではそれぞれ 0.883 [0.795, 0.981] 及び 0.959 [0.898, 1.024]、EZ（グルクロン酸抱合体）ではそれぞれ 0.887 [0.824, 0.954] 及び 0.934 [0.883, 0.988]、総 EZ¹⁾ではそれぞれ 0.888 [0.825, 0.956] 及び 0.932 [0.886, 0.979] であった。

空腹時投与に対する食後投与の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値の比 [90%CI] は、ピタバスタチンではそれぞれ 0.575 [0.505, 0.656] 及び 0.910 [0.837, 0.989]、EZ（非抱合体）ではそれぞれ 1.322 [0.914, 1.912] 及び 1.022 [0.937, 1.114]、EZ（グルクロン酸抱合体）ではそれぞれ 1.222 [1.009, 1.479] 及び 1.058 [0.932, 1.202] であった。

¹⁾ 総 EZ 濃度は、EZ（非抱合体）濃度に EZ（グルクロン酸抱合体）濃度×0.69922 を加算することで算出した。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 薬物相互作用試験 (JW-PTZ-101 試験、CTD 5.3.3.4-1 (参考資料)、実施期間 20■■年 ■月～■■月)

外国人健康成人 19 例を対象に、PS 4 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与後に、PS 4 mg と EZ 10 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与したとき、PS 単独投与時に対する EZ 併用投与時のピタバスタチンの $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{\tau, ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.0236 [0.8953, 1.1702] 及び 0.9959 [0.9181, 1.0803] であった。

外国人健康成人 25 例を対象に、EZ 10 mg を 1 日 1 回 6 日間反復経口投与後に、PS 4 mg と EZ 10 mg を 1 日 1 回 4 日間反復経口投与したとき、EZ 単独投与時に対する PS 併用投与時の総 EZ の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{\tau, ss}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、1.0582 [0.9476, 1.1817] 及び 1.1260 [1.0567, 1.1996] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤と各成分の単剤併用の切替えについて

申請者は、本剤と既承認製剤の単剤併用との BE を検討した K-924-01 試験において、EZ (非抱合体) の C_{max} の幾何平均値の比 (本剤/単剤併用) の 90%CI の下限 (0.795) が BE の基準 (0.80~1.25) の範囲内になく、これらの製剤間で BE が示されなかったことを踏まえ、本剤投与時と単剤併用投与時で認められた EZ (非抱合体) の C_{max} の差異が臨床上問題となる可能性について、以下のように説明した。

EZ (非抱合体) 及び EZ (グルクロン酸抱合体) はいずれも小腸壁細胞の NPC1L1 に結合することで、小腸からのコレステロールの吸収を阻害するが、ヒト NPC1L1 への親和性 (K_i 値) は、EZ (非抱合体) (1590 nmol/L) と比較して、EZ (グルクロン酸抱合体) (660 nmol/L) で高く (Mol Pharmacol 2007; 71: 19-29)、加えて、K-924-01 試験における EZ (非抱合体) 及び EZ (グルクロン酸抱合体) の PK パラメータは表 4 のとおりであり、 C_{max} 及び AUC_{0-t} は EZ (非抱合体) と比較して EZ (グルクロン酸抱合体) で高かった。

表 4 : K-924-01 試験における本剤又は既承認製剤の単剤併用投与時の
EZ (非抱合体) 及び EZ (グルクロン酸抱合体) の PK パラメータ

測定物質	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-t} (ng·h/mL)	
	本剤	既承認製剤の単剤併用	本剤	既承認製剤の単剤併用
EZ				
非抱合体	5.7285±3.4775	6.6849±4.6191	89.9823±41.0849	94.7826±43.6560
グルクロン酸抱合体	94.6630±43.4067	105.7302±41.8710	698.7232±304.3332	753.3420±327.6181

平均値±標準偏差

したがって、EZ の薬理作用は、主に EZ (グルクロン酸抱合体) によるものと判断でき、K-924-01 試験において、EZ (グルクロン酸抱合体) 及び総 EZ の C_{max} 及び AUC_{0-t} はいずれも BE の判定基準を満たしていたこと (「6.1.1 BE 及び食事の影響試験」の項参照) を踏まえると、本剤投与時と単剤併用投与時で認められた EZ (非抱合体) の C_{max} の差異は臨床上大きな問題ではないと考える。

機構は、以下のように考える。既承認製剤の成分を組み合わせた配合剤では、基本的には各成分の単剤併用との BE を示すことが必要である。K-924-01 試験において、EZ (非抱合体) の C_{max} が BE の基準の範囲外にあり、本剤と各単剤併用の BE は示されなかったものの、EZ の薬理作用は主に EZ (グルクロン酸抱合体) によるものと考えられること、EZ (グルクロン酸抱合体) 及び総 EZ の C_{max} 及び

AUC_{0-t} は本剤と各単剤併用で同様であったことを踏まえると、既承認製剤の単剤併用から本剤へ切り替えた際に有効性及び安全性に大きな違いが生じる可能性は低いと判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 5 に示す 3 試験が提出された（PK については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。

表 5：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	K-924-01	I	健康成人	55 例	第 1 期及び 2 期：PS 4 mg/EZ 10 mg 又は本剤 HD を空腹時単回経口投与 第 3 期：本剤 HD を食後単回経口投与	PK 安全性
		K-924-02	III	HC 患者	PS 2 mg 群：73 例 PS 4 mg 群：73 例 本剤 LD 群：73 例 本剤 HD 群：74 例	PS 2 mg、PS 4 mg、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回食後経口投与	有効性 安全性
		K-924-03	III	HC 患者	110 例	本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回食後経口投与	安全性 有効性

7.1 第 I 相試験

7.1.1 BE 及び食事の影響試験（K-924-01 試験、CTD 5.3.1.2-1、実施期間 20 年 月～月）

日本人健康成人を対象に、本剤 HD と PS 4 mg 及び EZ 10 mg 併用時の BE、並びに本剤 HD の PK に及ぼす食事の影響を検討する目的で、無作為化非盲検クロスオーバー（BE 評価を目的とした第 1 期及び 2 期：2 群、食事の影響評価を目的とした第 3 期：1 群）試験が国内 1 施設で実施された（休薬期間：7 日間以上、目標症例数：54 例）。

用法・用量は、第 1 期及び 2 期では、本剤 HD 錠又は PS 4 mg 錠及び EZ 10 mg 錠を空腹時単回経口投与することとされ、第 3 期では本剤 HD 錠を食後単回経口投与することとされた。

登録された 55 例のうち、第 1 期及び 2 期では全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象集団とされた。第 3 期では、第 1 期で単剤併用群に割り付けられ、第 2 期を完了した被験者のうち 14 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。なお、中止例は第 1 期の 1 例（本剤 HD 投与後）であり、中止理由は同意撤回であった。

有害事象の発現割合は、本剤 HD 投与時 3.6%（2/55 例、失神寸前の状態、下痢各 1 例）であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 HC 患者を対象とした第 III 相試験（K-924-02 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2020 年 4 月～11 月）

HC 患者を対象に、本剤 LD 又は HD の有効性及び安全性を、PS 2 又は 4 mg の単独投与と比較検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 3 施設で実施された（目標被験者数：各群 72 例、

計 288 例²⁾)。なお、本試験では、年齢、性別、JAS ガイドライン 2017 に基づくカテゴリー分類（一次予防の低リスク、中リスク及び高リスク）を因子とした動的割付が行われた。

最大 8 週間のスクリーニング期後、12 週間の二重盲検治療期に PS 2、4 mg、本剤 LD 又は HD を 1 日 1 回食後に経口投与することとされた。スクリーニング期開始時から二重盲検治療期終了時まで治験薬以外の脂質異常症治療薬の併用は禁止とされ、同意取得前に脂質の評価に影響する可能性のある薬剤³⁾ を使用していた場合は、4 週間以上の Wash out 期間を経過した後にスクリーニング検査が実施された。

主な選択基準は、以下の LDL-C (Friedewald 式) の基準を満たす、同意取得時に 20 歳以上の HC 患者とされた。

- 一次予防の低リスクに該当⁴⁾ : LDL-C が 160 mg/dL 以上 220 mg/dL 未満
- 一次予防の中リスクに該当⁴⁾ : LDL-C が 140 mg/dL 以上 190 mg/dL 未満
- 一次予防の高リスクに該当⁴⁾ : LDL-C が 120 mg/dL 以上 160 mg/dL 未満

無作為化された 293 例 (PS 2 mg 群 73 例、PS 4 mg 群 73 例、本剤 LD 群 73 例、本剤 HD 群 74 例、以下同順) のうち、288 例 (72 例、72 例、72 例、72 例) に治験薬が投与され、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。また、FAS が有効性の解析対象集団とされた。二重盲検治療期における中止例は 2 例 (0 例、0 例、0 例、2 例) であり、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性の主要評価項目である二重盲検治療期 12 週時における LDL-C⁵⁾ のベースライン (スクリーニング検査時及び二重盲検治療期開始時の平均値、スクリーニング検査時の値がない場合は二重盲検治療期開始時の値、以下同様) からの変化率について、MMRM (投与群、時点、投与群と時点の交互作用、JAS ガイドライン 2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル) により検討した結果は表 6 のとおりであり、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の比較、本剤 LD 群と PS 2 mg 群の比較のいずれにおいても有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。また、本剤 HD 群の変化率は本剤 LD 群の変化率を下回っていた。

²⁾ 主要評価項目について、4、8、12 週時点それぞれの本剤 HD 群と PS 4 mg 群の差及び本剤 LD 群と PS 2 mg 群の差をいずれも 10.1%、被験者間分散を 140、被験者内分散を 79.1 と仮定し、有意水準を両側 0.05、割付比を 1:1:1:1 とした上で、4、8、12 週時点それぞれの本剤 HD 群と本剤 LD 群の差を 3.6%、中止割合を各群 2.1%と想定し、MMRM により①本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、②本剤 LD 群の PS 2mg 群に対する優越性、③本剤 HD 群の推定値が本剤 LD 群の推定値を絶対値で下回る、の 3 項目を同時に示す確率が 90%以上となるための必要被験者数をシミュレーションにより求めたところ各群 72 例となった。

³⁾ 脂質異常症治療薬、シロスタゾール、エロピキシバット、ホルモン剤 (インスリン製剤含む)、抗うつ薬、抗精神薬、抗肥満薬、甲状腺製剤、利胆薬、抗ヒスタミン剤

⁴⁾ JAS ガイドライン 2017 に基づくカテゴリー分類

⁵⁾ 空腹時 TG 400 mg/dL 以下の場合は Friedewald 式、空腹時 TG 400 mg/dL 超の場合は直接法により算出

表 6：二重盲検治療期 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率 (FAS)

	PS 2 mg 群	PS 4 mg 群	本剤 LD 群	本剤 HD 群
ベースライン値 (mg/dL)	72 例	72 例	72 例	72 例
平均値±標準偏差	166.18±19.11	162.14±21.94	168.92±19.88	167.01±19.51
二重盲検治療期 12 週時の値 (mg/dL)	72 例	72 例	72 例	70 例
平均値±標準偏差	100.24±15.61	88.73±16.92	81.48±21.18	69.99±14.16
ベースラインからの変化率 (%)				
平均値±標準偏差	-39.48±8.32	-44.82±10.77	-51.67±11.32	-57.74±9.48
最小二乗平均値±標準誤差 ^a	-39.481±1.154	-45.152±1.161	-51.423±1.157	-57.843±1.162
PS 群との差 (%)			PS 2 mg 群との比較	PS 4 mg 群との比較
最小二乗平均値の群間差 ^a	-	-	-11.942	-12.690
[95%CI]			[-15.159, -8.726]	[-15.932, -9.449]
p 値			<0.001	<0.001

a：Model (MMRM)：投与群、時点、投与群と時点との交互作用、割付時の層別因子である JAS ガイドライン 2017 に基づくカテゴリー分類を固定効果、LDL-C のベースライン値を共変量とした解析モデル。Week4、Week8 では各群 72 例、Week12 では PS 2 mg 群、PS 4 mg 群、本剤 LD 群は 72 例、本剤 HD 群 70 例の被験者のデータが解析モデルに含まれる。なお、①本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、②本剤 LD 群の PS 2mg 群に対する優越性、及び③本剤 HD 群の推定値が本剤 LD 群の推定値を絶対値で上回ることを検討し、これら 3 項目が全て満たされる場合に、主要評価項目において本剤の有効性が検証されたとみなすこととされた。

安全性について、有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群 16.7% (12/72 例)、PS 4 mg 群 26.4% (19/72 例)、本剤 LD 群 25.0% (18/72 例)、本剤 HD 群 19.4% (14/72 例) であり、主な有害事象は表 7 のとおりであった。

表 7：いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	PS 2 mg 群 (72 例)	PS 4 mg 群 (72 例)	本剤 LD 群 (72 例)	本剤 HD 群 (72 例)
ALT 増加	0 (0)	5.6 (4)	2.8 (2)	5.6 (4)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	2.8 (2)
尿潜血陽性	0 (0)	4.2 (3)	1.4 (1)	1.4 (1)
上咽頭炎	2.8 (2)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)
血中 CK 増加	2.8 (2)	4.2 (3)	1.4 (1)	0 (0)
γ-GTP 増加	0 (0)	2.8 (2)	1.4 (1)	0 (0)
血小板数減少	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
背部痛	4.2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発疹	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は PS 4 mg 群 2 例 (尿路結石、前立腺癌、各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 HD 群 2 例 (掌蹠膿疱症、ALT 増加、各 1 例) に認められた。

7.2.2 HC 患者を対象とした長期投与試験 (K-924-03 試験、CTD 5.3.5.2-1、実施期間 2020 年 3 月～2021 年 8 月)

PS 2 又は 4 mg 単独投与で効果不十分な HC 患者を対象に本剤 LD 又は HD を長期間投与したときの安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検試験が国内 13 施設で実施された (目標被験者数 110 例)。

最大 8 週間のスクリーニング期に、スクリーニング期開始前より投与されていた PS 2 又は 4 mg の単独投与を継続し、その後、52 週間の治療期ではスクリーニング期に PS 2 mg が投与されていた患者には本剤 LD、PS 4 mg が投与されていた患者には本剤 HD を 1 日 1 回食後に経口投与することとされた。治

療期 12 週以降において、LDL-C が脂質管理目標値に達しておらず、安全性上問題がないと治験担当医師が判断した場合には、治療期 24 週以降の規定来院時（治療期 24、32 又は 40 週時）より本剤 LD 投与例では本剤 LD から本剤 HD への増量が、本剤 HD 投与例では他の脂質異常症治療薬（エゼチミブ及びスタチンを除く）の追加が可能とされた。

主な選択基準は、スクリーニング期開始時点で PS 2 又は 4 mg/日で単剤による治療を 4 週間以上受けており、以下の LDL-C（Friedewald 式）の基準を満たす、同意取得時に 20 歳以上の HC 患者とされた。

- 一次予防の低リスクに該当⁴⁾：LDL-C が 160 mg/dL 以上
- 一次予防の中リスクに該当⁴⁾：LDL-C が 140 mg/dL 以上
- 一次予防の高リスクに該当⁴⁾：LDL-C が 120 mg/dL 以上
- 冠動脈疾患の既往があり二次予防に該当⁴⁾：LDL-C が 100 mg/dL 以上
- FH⁶⁾、急性冠症候群を合併する場合、又は糖尿病で他の高リスク病態を合併し二次予防に該当⁴⁾：LDL-C が 70 mg/dL 以上

いずれかの群に割り付けられた 110 例（本剤 LD 群 63 例、本剤 HD 群 47 例、以下同順）に治験薬が投与され、初回来院以降来院せず治験薬投与後の情報が得られなかった 1 例（本剤 LD 群）を除く 109 例（62 例、47 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の解析対象集団とされた。治療期における中止例は 4 例（3 例、1 例）であり、主な中止理由は同意撤回（1 例、1 例）であった。本剤 LD 群の 6 例が本剤 HD に増量され、本剤 HD 群の 3 例に他の脂質異常症治療薬が追加された。また、FH 患者は本剤 LD 群 2 例（HeFH 1 例、遺伝子変異不明 1 例）、本剤 HD 群 5 例（HeFH 2 例、遺伝子変異不明 3 例）であった。

有効性について、LDL-C⁵⁾ のベースライン（スクリーニング検査時及び治療期開始時の平均値、スクリーニング検査時の値がない場合は治療期開始時の値、以下同様）からの変化率の推移は、表 8 のとおりであった。FH 患者における最終評価時の LDL-C⁵⁾ のベースラインからの変化率（平均値±標準偏差）は、本剤 LD 群及び本剤 HD 群でそれぞれ $-24.74 \pm 11.49\%$ 及び $-42.24 \pm 34.51\%$ であった。

表 8：LDL-C のベースラインからの変化率の推移（FAS）

		本剤 LD 群	本剤 HD 群
ベースライン値 (mg/dL)		133.26±33.18 (62)	135.85±43.70 (47)
変化率 (%)	4 週時	-30.62±11.13 (55)	-26.93±15.16 (43)
	12 週時	-29.81±12.05 (61)	-26.98±16.35 (46)
	24 週時	-27.33±13.31 (60)	-27.50±15.94 (46)
	32 週時	-25.55±14.45 (61)	-28.17±16.88 (46)
	40 週時	-29.38±12.25 (60)	-29.90±16.50 (46)
	52 週時	-29.64±11.88 (60)	-31.33±17.39 (46)

平均値±標準偏差（例数）

安全性について、有害事象の発現割合は、本剤 LD 群 58.1% (36/62 例)、本剤 HD 群 61.7% (29/47 例) であり、主な事象の発現状況は、表 9 のとおりであった。

⁶⁾ 遺伝子検査による診断がなされていた患者又は JAS ガイドライン 2017 に沿って、臨床所見や家族歴等を基に担当医師が FH に該当すると判断した患者。

表 9：本剤群全体で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本剤 LD 群 (62 例)	本剤 HD 群 (47 例)
関節痛	4.8 (3)	6.4 (3)
上咽頭炎	0 (0)	6.4 (3)
回転性めまい	1.6 (1)	4.3 (2)
COVID-19	0 (0)	4.3 (2)
2 型糖尿病	0 (0)	4.3 (2)
末梢性浮腫	3.2 (2)	2.1 (1)
背部痛	3.2 (2)	2.1 (1)
発疹	3.2 (2)	2.1 (1)
下痢	1.6 (1)	2.1 (1)
発熱	1.6 (1)	2.1 (1)
関節周囲炎	1.6 (1)	2.1 (1)
頸動脈狭窄	1.6 (1)	2.1 (1)
頭痛	1.6 (1)	2.1 (1)
蕁麻疹	1.6 (1)	2.1 (1)
大腸ポリープ	4.8 (3)	0 (0)
便秘	3.2 (2)	0 (0)
胃腸炎	3.2 (2)	0 (0)
歯牙破折	3.2 (2)	0 (0)
末梢動脈閉塞性疾患	3.2 (2)	0 (0)

% (例数)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 LD 群 6 例（網膜動脈瘤破裂、脳梗塞・肺腺癌、冠動脈狭窄・末梢動脈閉塞性疾患、回転性めまい、脂肪腫、尺骨骨折）、本剤 HD 群 6 例（肘部管症候群、COVID-19、処置後感染、狭心症、椎間板突出、胃腺癌）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤 LD 群 1 例（肺腺癌）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義について

申請者は、本剤の配合意義について、以下のように説明した。PS と EZ の併用は、ピタバ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 EZ による小腸でのコレステロール取込み抑制の異なる 2 つの作用によって、血中の LDL-C を低下させる。

JAS ガイドライン 2017 では、本邦における高 LDL-C 血症に対する薬物治療として、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、EZ 又は PCSK9 阻害薬を追加することが推奨されており、これらの薬剤のスタチンとの併用療法は、動脈硬化性疾患の発症を予防する（エビデンスレベル：1+⁷⁾、推奨レベル：B⁸⁾）と明記されている。欧州の 2019 ESC/EAS ガイドライン（Atherosclerosis 2019; 290: 140-205）、米国の 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/P CNA ガイドライン（J Am Coll Cardiol 2019; 73: e285-350）及び 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert consensus decision（J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1785-822）においても、動脈硬化性疾患に対する薬物治療としては、最初にスタチンを使用することを考慮し、スタチンで効果不十分な場合に EZ を追加するこ

⁷⁾ 質の高いランダム化比較試験及びそれらのメタ解析／システマティック・レビュー

⁸⁾ 弱い推奨

とが推奨されている。スタチンである PS は、アトルバスタチン、ロスバスタチンと並んでいわゆるストロング・スタチンと位置付けられ（急性冠症候群ガイドライン（2018年改訂版）、一般社団法人日本循環器学会; 2018）、本邦の添付文書では CYP を介した相互作用について注意喚起されておらず、アトルバスタチンやロスバスタチンより糖代謝への悪影響が小さいことが示唆される（Lancet 2010; 375: 735-42、Atherosclerosis 2015; 241: 409-18）といった特徴を有するとされている。

なお、 のデータベースを用いて、PS と EZ の併用に関する実態を調査したところ（調査期間：20 年 ～ 月）、スタチンと EZ の併用患者（処方箋枚数 ）のうち、23%が PS と EZ を併用していた。

以上のとおり、国内外の動脈硬化症疾患の治療ガイドライン、各有効成分の作用機序及び予後改善のエビデンス等から、PS と EZ を配合剤とすることは科学的に妥当であり、本邦における使用実態からも、PS と EZ を配合剤とすることに一定の意義があると考えられる。

機構は、以下のように考える。PS と EZ の併用は、国内外のガイドラインにおいて高 LDL-C 血症に対して推奨される併用療法の選択肢の一つであり、厳格な LDL-C 管理を行うために作用機序の異なるこれらの薬剤を併用するという考え方は合理的である。PS と EZ は既に本邦の医療現場で併用されており、提出された本剤の臨床試験成績も踏まえると、PS に EZ を追加してこれら 2 成分を同時投与することで臨床的意義がある上乗せ効果が得られると判断できることから、PS と EZ を配合剤とすることの科学的合理性が示されている。したがって、PS と EZ の併用療法の選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はありと判断する。

7.R.2 用法・用量について

7.R.2.1 配合用量の選択について

申請者は、配合用量の妥当性について、以下のように説明した。本邦では EZ が 1 日 1 回 10 mg の用量で承認されていることから、EZ の用量は 10 mg とした。PS について、本邦では、通常用量は 1 日 1 回 1～2 mg であり、LDL-C の低下が十分でない場合には 4 mg まで増量可能である。PS の承認用法・用量に加え、以下の PS の使用実態に関する情報等に基づき、本剤に配合する PS の用量は 2 及び 4 mg とした。

- ・ のデータベース（20 年 月）における PS と EZ の併用患者での PS の各規格の構成比は、1 mg 錠が 23.3%、2 mg 錠が 49.6%、4 mg 錠が 26.2%であった。
- ・上記データベースにおける PS 規格別の EZ の併用患者数の割合は、1 mg 錠が 1.9%、2 mg 錠が 5.3%、4 mg 錠が 26.3%であった。

有効性について、K-924-02 試験では、HC 患者における LDL-C 変化率について、本剤 LD 及び HD と対応する用量の PS 単独投与の間にいずれも有意差が示され、本剤 HD 群では本剤 LD 群と比較して、さらなる LDL-C の低下が認められた。また、長期投与試験（K-924-03 試験）では、本剤投与による LDL-C 低下作用は減弱することなく持続しており、FH 患者でも LDL-C 低下作用が確認された。

安全性について、K-924-02 試験で認められた本剤投与時の有害事象発現割合は、PS 単独投与時と大きく異なることはなく、個別の有害事象も各有効成分で既知の事象であった（「7.R.4 安全性について」の項参照）。また、K-924-03 試験では、本剤の長期投与により有害事象の発現割合が上昇することはない。

以上より、本剤の配合用量として、PS 2 mg と EZ 10 mg 及び PS 4 mg と EZ 10 mg の組合せを選択したことは適切と考える。

機構は、以下のように考える。既存の臨床試験成績や本邦における臨床使用実態を踏まえて、PS 2 mg と EZ 10 mg 及び PS 4 mg と EZ 10 mg を検討用量としたことに一定の妥当性はあると判断する。K-924-02 試験において、本剤 LD (PS 2/EZ 10 mg) 及び HD (PS 4/EZ 10 mg) 投与時の LDL-C 低下効果は対応する用量の PS 単剤投与時を有意に上回っており、本剤 HD の LDL-C 低下効果は本剤 LD を上回ることも示されている。また、本剤の長期投与時に有効性が減弱するような傾向は認められておらず、得られた有効性を考慮すると安全性は長期投与時も含めて許容可能と判断できる。以上より、PS 2 mg と EZ 10 mg 及び PS 4 mg と EZ 10 mg の用量を選択して配合剤とすることは妥当である。

7.R.2.2 本剤の対象患者と用法・用量について

申請者は、本剤の主な使用法として、各単剤の併用療法からの切替え又はPS単剤で効果不十分例からの切替えを想定し、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」において、以下の注意喚起を行うと説明した。

- ・原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 2 mg 及びエゼチミブ 10 mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 2 mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 LD (ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2 mg/10 mg) の適用を検討すること。
- ・原則として、ピタバスタチンカルシウムとして 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg を併用している場合、あるいはピタバスタチンカルシウムとして 4 mg 又はピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2 mg/10 mg を使用し効果不十分な場合に、本剤 HD (ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 4 mg/10 mg) の適用を検討すること。

機構は、本剤の対象患者及び「用法及び用量に関連する注意」について、以下のように考える。まず、本剤は PS 2 mg と EZ 10 mg 又は PS 4 mg と EZ 10 mg の配合剤であり、配合する 2 成分を本剤の配合用量で併用し、LDL-C 値が安定している患者で切替えて用いることは妥当である。また、PS 2 又は 4 mg で効果不十分な患者について、EZ 10 mg の追加によって更なる LDL-C 低下が臨床試験成績で示されていること等から、それら患者で EZ 10 mg の追加が適切と判断された場合に、単剤の併用の代わりに本剤への切替えを選択することは可能と判断できる。さらに、K-924-02 及び K-924-03 試験の成績（「7.2.1 HC 患者を対象とした第Ⅲ相試験」及び「7.2.2 HC 患者を対象とした長期投与試験」の項参照）から、本剤 LD (PS 2 mg と EZ 10 mg の併用投与も含む) で効果不十分な患者で PS の増量が適切と判断された場合に本剤 HD への切替えを選択することは可能と判断できる。なお、動脈硬化性疾患予防におけるスタチンの重要性が確立し、JAS ガイドライン 2017 においても、HC 患者に対する薬物療法はスタチンが第一選択薬として推奨されていることを考慮すると、EZ を単独投与されている患者には、スタチンへの忍容性が低い等、PS の追加投与が適切ではない患者がある程度含まれることが想定されることから、EZ 10 mg 単独投与で効果不十分な患者一般に対して、本剤への切替えを推奨することは適切ではないと判断できる。以上より、申請者の提示する「用法及び用量に関連する注意」は妥当と判断する。

7.R.3 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について、以下のように説明した。K-924-02 試験では、FH 患者は組み入れられなかったが、HC 患者に対して、本剤 LD 又は HD 投与は、いずれも対応する PS 単剤投与を有意に上回る LDL-C 低下効果を示し、安全性についても併用投与により新たなリスクは認められなかった。

K-924-03 試験では、組み入れられた FH 患者 7 例 (6.4%) について、LDL-C は、ベースライン時で 195.66 ± 56.53 mg/dL (平均値±標準偏差、以下同様)、52 週時で 111.34 ± 39.14 mg/dL であり、変化率は $-37.24 \pm 29.81\%$ であったことから、FH 患者においても本剤の LDL-C 低下作用が示されたと考える。また、FH 患者においても本剤投与の忍容性は良好であった。

以上より、本剤の申請効能・効果は、PS 及び EZ の各製剤の効能・効果と同様に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とした。

機構は、以下のように考える。K-924-02 試験において、非 FH の HC 患者に本剤 LD 又は HD を投与したときの意義のある有効性及び許容可能な安全性は示されており、当該患者を本剤の投与対象とすることは妥当と判断する。また、FH についても、PS 及び EZ の各製剤で既に投与対象とされていること、K-924-03 試験の FH 患者での成績から、本剤を投与したときの有効性が示唆され、安全性は許容可能であったこと等から、本剤の投与対象となり得ると判断する。以上より、本剤の効能・効果を「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」とすることは妥当と判断する。

7.R.4 安全性について

7.R.4.1 各有効成分から予想される有害事象について

申請者は、各有効成分から予想される有害事象について、以下のように説明した。PS 及び EZ の特徴的な副作用を考慮し、肝炎、胆嚢、胃腸、アレルギー反応又は発疹、CK 及び筋症状に関連する有害事象の発現状況について検討した。臨床試験 (K-924-02 及び K-924-03 試験) における肝炎関連事象⁹⁾、胆嚢関連事象¹⁰⁾、胃腸関連事象¹¹⁾ 及び過敏症関連事象¹²⁾ の発現状況は表 10 のとおりであり、筋肉関連事象¹³⁾ は認められなかった。

⁹⁾ MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」のうち良性肝新生物、悪性及び詳細不明の肝新生物を除く、又は以下に該当する臨床検査値変動

- ・規定来院日において、連続した基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
- ・基準値上限の 5 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
- ・基準値上限の 10 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加
- ・基準値上限の 2 倍未満の ALP 増加及び基準値上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴う、基準値上限の 3 倍以上の AST 及び/又は ALT の増加

¹⁰⁾ MedDRA SMQ「機能性、炎症性及び胆石が関連する胆道系障害」

¹¹⁾ MedDRA SOC「胃腸障害」のうち HGLT 口腔内軟部組織疾患、唾液腺疾患、舌疾患、歯牙および歯肉の状態、消化管感染、良性消化管新生物、悪性および詳細不明の消化管新生物 NEC を除く

¹²⁾ MedDRA SMQ「過敏症」

¹³⁾ 以下に該当する臨床検査値変動

- ・基準値上限の 10 倍以上の CK の増加
- ・筋肉症状 (MedDRA SMQ「横紋筋融解症/ミオパチー」) を伴う基準値上限の 10 倍以上の CK の増加

表10：各有効成分で予想される有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	K-924-02 試験				K-924-03 試験	
	PS 2 mg群 (72例)	PS 4 mg群 (72例)	本剤LD群 (72例)	本剤HD群 (72例)	本剤LD群 (62例)	本剤HD群 (47例)
肝炎関連事象及び胆嚢関連事象						
ALT増加	0 (0)	5.6 (4)	2.8 (2)	5.6 (4)	0 (0)	0 (0)
AST増加	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)
γ-GTP増加	0 (0)	2.8 (2)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ALP増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
胆石症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
胃腸関連事象						
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	2.1 (1)
上腹部痛	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
嘔吐	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
軟便	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
排便障害	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (2)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	2.1 (1)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
食中毒	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
胃炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
胃食道逆流性疾患	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
過敏症関連事象						
アレルギー性結膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
口内炎	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	0 (0)
結膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)
接触皮膚炎	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (1)	2.1 (1)
湿疹	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (1)	2.1 (1)
紅斑	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
そう痒症	1.4 (1)	1.4 (1)	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	2.1 (1)
発疹	2.8 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.2 (2)	2.1 (1)
そう痒性皮疹	0 (0)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.6 (1)	2.1 (1)
手皮膚炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.1 (1)

% (例数)

肝炎関連事象、胆嚢関連事象、胃腸関連事象、過敏症関連事象について、認められた事象はいずれも軽度又は中程度であり、PS及びEZの併用投与により各成分単独投与と比較して発現割合及び重症度が上昇又は悪化する傾向は認められず、長期併用により発現割合が上昇又は重症度が悪化する傾向も認められなかった。

以上より、各有効成分から予想される有害事象について、PS及びEZを併用することによる新たな安全性上の懸念は認められていないと考え、本剤の添付文書では各有効成分の単剤における注意喚起を網羅することとした。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績及び既存の情報から、本剤投与時に注意すべき有害事象の発現リスクはPS及びEZの各単剤投与時に認められるリスクの範囲内であり、両成分の配合により各単剤投与時と異なる懸念を生じるものではないと判断する。したがって、現時点では、本剤の添付文書における注意喚起は、各有効成分の単剤と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.4.2 腎機能障害患者への投与について

申請者は、腎機能障害患者における本剤の安全性について、以下のように説明した。K-924-02 及び K-924-03 試験における腎障害¹⁴⁾の有無別の有害事象の発現割合は、表 11 のとおりであった。

表11：腎障害の有無別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

腎障害	K-924-02 試験				K-924-03 試験	
	PS 2 mg群 (72例)	PS 4 mg群 (72例)	本剤LD群 (72例)	本剤HD群 (72例)	本剤LD群 (62例)	本剤HD群 (47例)
無	15.0 (9/60)	23.8 (15/63)	23.0 (14/61)	21.0 (13/62)	60.0 (24/40)	56.3 (18/32)
有	25.0 (3/12)	44.4 (4/9)	36.4 (4/11)	10.0 (1/10)	54.5 (12/22)	73.3 (11/15)

% (例数)

いずれの試験でも腎障害有の被験者数は少なかったため厳密な比較はできないが、本剤を投与した被験者の腎障害の有無別の有害事象の発現割合や程度は、PS を単独で投与した被験者と同程度であり、本剤を投与した腎障害有の被験者で特定の有害事象の発現割合が高い傾向も認められなかった。K-924-02 及び K-924-03 試験で除外された eGFR が 30.0 mL/min/1.73 m²未満の患者に対して本剤を投与した臨床試験成績は得られていないが、PS と EZ 併用時に臨床的に意味のある薬物動態学的な相互作用は認められなかったこと（「6.2.1 薬物相互作用試験」の項参照）等を踏まえ、現時点では、腎機能障害患者に対して PS と EZ にはない本剤特有の注意喚起は必要ないと判断し、各有効成分の単剤と同様の注意喚起を行うこととした。

機構は、以下のように考える。提出された臨床試験成績から、腎機能障害患者において PS の単独投与時と比較して本剤投与時で明らかにリスクが上昇する可能性は低いと判断できることから、現時点で、本剤の腎機能障害患者に対する注意喚起は、各有効成分の単剤と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.4.3 肝機能障害患者への投与について

申請者は、肝機能障害患者における本剤の安全性について、以下のように説明した。K-924-02 及び K-924-03 試験では、スクリーニング時の ALT 及び AST が中央検査機関の基準値上限の 2 倍以下の患者を組み入れ、PS 又は EZ の単剤の添付文書で禁忌とされているような状態（重篤な肝機能障害、重篤な肝障害又は胆道閉塞を有する）の患者を除外した。K-924-02 及び K-924-03 試験について、MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」のうち良性肝新生物、悪性及び詳細不明の肝新生物を除くものを合併する被験者を「肝障害を有する患者」として評価したところ、K-924-02 試験では PS 2 mg 群の 8 例、PS 4 mg 群の 4 例、本剤 LD 群の 6 例、本剤 HD 群の 5 例が該当したが、いずれの症例でも有害事象は認められなかった。K-924-03 試験では本剤 LD 群の 8 例、本剤 HD 群の 9 例が該当し、そのうちそれぞれ 5 例及び 3 例で有害事象が認められ、その中の 3 例では重篤な有害事象（処置後感染、椎間板突出、脂肪腫）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。以上より、肝機能障害を有する患者に対して PS と EZ にはない本剤投与特有の注意喚起は必要ないと判断し、各有効成分の単剤と同様の注意喚起を行うこととした。

¹⁴⁾ eGFR のベースライン値が 30～59.9 mL/min/1.73 m²、又は慢性腎臓病を合併する場合

機構は、提出された臨床試験成績から、PS 及び EZ の単剤が投与可能な範囲の肝機能障害患者において、PS 単剤投与時と比較して本剤投与時に明らかなリスクの上昇傾向は認められていないことを踏まえ、現時点で、本剤の肝機能障害患者に対する注意喚起は、各有効成分の単剤と同様とすることが妥当と判断する。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下を考慮すると、まずは追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後の調査等は行わず、通常の医薬品安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

- ・本剤の効能・効果及び用法・用量は、本剤の有効成分である PS 水和物及び EZ 各単剤の承認効能・効果及び用法・用量の範囲内であること
- ・本剤の有効成分である PS 及び EZ の併用は、国内外のガイドラインで推奨される併用療法の選択肢の一つとして広く使用されており、既に国内での併用経験が豊富にあると判断できること
- ・PS 水和物及び EZ 各単剤の承認後に実施された使用成績調査において、PS と EZ の併用例に関する情報も収集されており、当該情報も含む各単剤の再審査において特段の問題は認められていないこと
- ・K-924-02 及び K-924-03 試験において、本剤投与時のリスクは各有効成分単独投与時に認められたリスクの範囲内であり、両成分の併用投与による新たな懸念は示されていないと判断されたこと

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の HC 及び FH に対する有効性は PS 単剤を上回り、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考えることから、PS 2 mg と EZ 10 mg 及び PS 4 mg と EZ 10 mg の配合に科学的合理性が認められると考える。したがって、本剤は、HC 及び FH の治療薬の選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、本剤の臨床的位置付け、添付文書における注意喚起の内容及び製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月3日

申請品目

[販 売 名] ①リバゼブ配合錠 LD、②リバゼブ配合錠 HD
[一 般 名] ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ
[申 請 者] 興和株式会社
[申請年月日] 令和3年11月15日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 本剤の配合意義について

PS と EZ の併用療法の選択肢を配合剤という形で医療現場に提供することに意義はあるとした機構の判断を始め、審査報告(1)「7.R.1 本剤の配合意義について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 本剤の臨床的位置付け及び用法・用量について

PS 2 mg と EZ 10 mg 及び PS 4 mg と EZ 10 mg の用量を選択して配合剤とすることは妥当とした機構の判断や、EZ 10 mg 単独投与で効果不十分な患者一般に対して、本剤への切替えを推奨することは適切ではないとした機構の判断を含め、審査報告(1)「7.R.2 用法・用量について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は、専門委員に支持され、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表12に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表13に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 12：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・横紋筋融解症、ミオパチー ・肝機能障害、黄疸 ・免疫介在性壊死性ミオパチー ・血小板減少 ・間質性肺炎 ・過敏症 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 13：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
該当なし	・医療従事者向け資材の作成、提供

2. 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。

頁	行	訂正前	訂正後
10	表 6 注釈 a	(略) とした解析モデル。Week4、Week8 では (略)	(略) とした解析モデル。無構造の分散共分散構造を用いた。Week4、Week8 では (略)

3. 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

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・一部の被験者における、改訂された説明文書を用いた再同意取得に係る不備

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は4年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

[用法・用量]

通常、成人には1日1回1錠(ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして2 mg/10 mg 又は4 mg/10 mg)を食後に経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	ニーマンピック C1 Like1
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	前駆蛋白変換酵素サブチリシン/ケキシン9
PE	Polyethylene	ポリエチレン
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PS	Pitavastatin calcium	ピタバスタチンカルシウム
PTP	Press through packaging	ー
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
PVDC	Polyvinylidene chloride	ポリ塩化ビニリデン
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TG	Triglyceride	トリグリセライド
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UV/VIS	Ultraviolet/visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
機構	ー	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	ー	リバゼブ配合錠