リバゼブ配合錠 LD・リバゼブ配合錠 HD

第 2 部（モジュール 2）

2.2

緒言

興和株式会社

目次

2.2 緒言.....4

2.2 緒言

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
HD	High Dose	高用量
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
JAS2017	Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases 2017	動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版
LD	Low Dose	低用量
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol	LDL-コレステロール
NPC1L1	Niemann-pick C1 Like 1	-
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9	プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型
VLDL	Very Low Density Lipoprotein	超低比重リポ蛋白

2.2 緒言

ピタバスタチンカルシウム水和物/エゼチミブ配合錠（以下、本剤）は本邦既承認薬であるHMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、スタチン）のピタバスタチンカルシウム水和物（以下、ピタバスタチン）と小腸コレステロールトランスポーター阻害剤のエゼチミブの 2 種類の有効成分を含有する配合剤である。

スタチンは、コレステロール合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害することで肝細胞内のコレステロール含量を低下させ、LDL 受容体の発現を促進することにより LDL-C を低下させる。一方、スタチンがコレステロールの生合成を阻害することにより、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。また、エゼチミブは、小腸においてコレステロールの吸収に関与する蛋白質である NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害し、小腸からの胆汁性及び食事性コレステロールの吸収を阻害する。その結果、小腸から肝臓へのコレステロールの取り込みが抑制されることにより肝臓中コレステロールが低下し、肝臓からの VLDL の分泌低下や肝臓の LDL 受容体の発現が促進されることにより LDL-C を低下させる。一方、肝臓中のコレステロール含量が低下することにより代償的に内因性コレステロールの生合成が代償的に亢進することが報告されている。そのため、ピタバスタチンとエゼチミブは異なる二つの作用機序により相補的に血中の LDL-C を低下させることから、作用機序の観点においてこれら二成分の配合は科学的に合理的な組合せと考えられる。

LDL-C の管理には、食事療法や運動療法をはじめとする生活習慣の改善が必須であるが、生活習慣の改善による管理目標値の達成が困難な患者に対しては薬物療法が推奨される。薬物療法では、動脈硬化性疾患予防のエビデンスが確立しているスタチンが国内外のガイドラインにおいて第一選択薬として推奨されている。しかしながら、スタチンのみでは LDL-C の管理目標値を達成できない患者も多く、スタチンで効果不十分な場合には他の薬剤の追加が必要とされている。JAS2017 では、スタチンへの追加を考慮すべき薬剤としてエゼチミブ及び PCSK9 阻害薬が推奨されており、これらの薬剤はスタチンとの併用療法により動脈硬化性疾患等の発症を予防する（エビデンスレベル 1+）と記載されている。

本剤の開発にあたり、高コレステロール血症患者を対象とした 2 つの第Ⅲ相臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。その結果、ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（本剤 LD）及びピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（本剤 HD）の投与はそれぞれピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠及びピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠の投与に比べて有意な LDL-C 低下作用を示し、安全性に特記すべき問題は認められなかった。

また、JAS2017 では、服薬アドヒアランスを向上させることが動脈硬化性疾患予防に有効であるとされており、「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配合剤の使用は利益があるものと考える」とされているため、本剤によりピタバスタチン/エゼチミブの投与が必要な患者におけるアドヒアランスの向上も期待できる。

2.2 緒言

以上に示したとおり、ピタバスタチンとエゼチミブの併用療法は、科学的に妥当かつ臨床的に意義のある組合せであり、これらの薬剤を配合剤とすることで患者の利便性やアドヒアランスの向上が期待できることから、本剤を医療現場に提供することは意義があると考え、以下の内容で製造販売承認申請を行うこととした。

- 効能・効果（案）

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（案）

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。