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）

2.5

臨床に関する概括評価

興和株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 7
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 7
2.5.1.3 製品開発の科学的背景 8
2.5.1.3.1 高コレステロール血症の治療法と問題点 8
2.5.1.3.2 本剤の配合意義 8
2.5.1.3.3 配合用量の選択 10
2.5.1.4 臨床開発計画 11
2.5.1.4.1 臨床データパッケージ 11
2.5.1.4.2 対面助言の要約 14
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 製剤開発の経緯 15
2.5.2.2 生物学的同等性 16
2.5.2.3 食事の影響の評価 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 19
2.5.4 有効性の概括評価 20
2.5.4.1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略 20
2.5.4.1.1 有効性の対象とした臨床試験 20
2.5.4.1.2 対象集団の特性 20
2.5.4.2 有効性の成績 20
2.5.4.2.1 LDL-C（Friedewald 式） 20
2.5.4.2.2 LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標 21
2.5.4.2.3 部分集団解析 22
2.5.4.3 用法・用量 24
2.5.4.3.1 推奨用法・用量 24
2.5.4.3.2 効果の持続性 25
2.5.5 安全性の概括評価 26
2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略 26
2.5.5.2 安全性の評価方法 26
2.5.5.3 曝露状況 26
2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.5.5.5 有害事象 27
2.5.5.5.1 有害事象及び副作用の発現割合 27
2.5.5.5.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用 28
2.5.5.5.3 有害事象及び副作用の程度別集計 31

2.5.5.5.4 有害事象及び副作用の時期別集計.....32
2.5.5.5.5 死亡.....32
2.5.5.5.6 その他の重篤な有害事象.....32
2.5.5.5.7 その他の重要な有害事象.....33
2.5.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象.....33
2.5.5.5.8.1 SOC 別の有害事象.....33
2.5.5.5.8.2 注目する有害事象.....33
2.5.5.5.9 臨床検査値の評価.....36
2.5.5.5.10 生理学的検査の評価.....36
2.5.5.5.11 部分集団.....37
2.5.5.5.11.1 内因性要因.....37
2.5.5.5.11.2 外因性要因.....37
2.5.5.5.12 安全性の結論.....38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....39
2.5.6.1 治療の背景.....39
2.5.6.1.1 疾患又は症状.....39
2.5.6.1.2 現行の治療.....39
2.5.6.2 ベネフィット.....39
2.5.6.3 リスク.....40
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価.....41
2.5.6.4.1 効能・効果.....41
2.5.6.4.2 用法・用量.....42
2.5.6.4.3 ベネフィット・リスクの結論.....43
2.5.6.5 補遺.....43
2.5.7 参考文献.....44

表目次

表 2.5.1-1 リスク区分別の LDL-C 管理目標値.....8
表 2.5.1-2 データベース調査でのピタバスタチンとエゼチミブの併用割合 10
表 2.5.1-3 データベース調査でのピタバスタチン規格別の処方数と エゼチミブの併用割合 11
表 2.5.1-4 臨床データパッケージ.....13
表 2.5.2-1 臨床試験に使用した製剤.....16
表 2.5.4-1 有効性評価の対象とした臨床試験（評価資料） 20
表 2.5.5-1 有害事象及び副作用の要約表（K-924-02） 27
表 2.5.5-2 有害事象及び副作用の要約表（K-924-03） 28
表 2.5.5-3 いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-02） 29
表 2.5.5-4 いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用（K-924-02） 29
表 2.5.5-5 本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-03） 31

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）
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ApoAI	Apolipoprotein A1	アポ蛋白 AI
ApoAII	Apolipoprotein AII	アポ蛋白 AII
ApoB	Apolipoprotein B	アポリポ蛋白 B
ApoB48	Apolipoprotein B48	アポ蛋白 B48
ApoCII	Apolipoprotein C2	アポ蛋白 CII
ApoCIII	Apolipoprotein CIII	アポ蛋白 CIII
ApoE	Apolipoprotein E	アポ蛋白 E
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	Area under the concentration versus time curve from dosing to the last measurable concentration	時点 0 から最終測定時間までの濃度-時間曲線下面積
AUCτ,ss	Area under the concentration versus time curve within the dosing interval (τ) at steady-state	定常状態における時点 0 から投与間隔 τ 時間までの濃度-時間曲線下面積
BE	Biological Equivalence	生物学的同等性
BMI	Body Mass Index	ボディー・マス指数
CK	Creatine Kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic Kidney Disease	慢性腎臓病
Cmax	Maximum concentration	最高濃度
Cmax,ss	Maximum concentration at steady-state	定常状態における最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
FE	Food Effect	食事の影響
FFA	Free Fatty Acid	遊離脂肪酸
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	推算糸球体濾過量
HbA1c	Hemoglobin A1C	ヘモグロビン A1C
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol	HDL-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
HOMA-R	Homeostatic Model Assessment Ratio	インスリン抵抗性を示す指標
hs-CRP	high sensitivity C-Reactive Protein	高感度 C 反応性蛋白
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
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
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
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポ蛋白(a)

2.5 臨床に関する概括評価

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）
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese	ICH 国際医薬用語集日本語版
MMRM	Mixed Model For Repeated Measurements	-
NPC1L1	Niemann-Pick C1 Like 1	-
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9	プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型
PS	Pitavastatin calcium	ピタバスタチンカルシウム
RLP-C	Remnant Like Particles-Cholesterol	レムナント様リポ蛋白-コレステロール
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
T-bil	Total bilirubin	総ビリルビン
TC	Total Cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
VLDL	Very Low Density Lipoprotein	超低比重リポ蛋白
γ-GTP	γ-Glutamyl Transpeptitase	γ-グルタミルトランスペプチターゼ

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 申請医薬品の薬理学的分類

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、高コレステロール血症治療薬である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。

ピタバスタチンとエゼチミブはそれぞれ異なる作用機序で血中コレステロール濃度を低下させる。ピタバスタチンは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害することで肝臓でのコレステロール合成を阻害する。その結果、肝臓の LDL 受容体の発現が促進し、血液中から肝臓への LDL の取り込みを促進し、血中コレステロール低下作用を示す。エゼチミブは、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 NPC1L1 に結合し、NPC1L1 のコレステロール輸送機能を阻害することで、食事性及び胆汁性コレステロール及び植物性ステロールの吸収を阻害する。その結果、肝臓中コレステロール含量が低下し、肝臓の LDL 受容体の発現が増加することで、血中コレステロール低下作用を示す。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

厚生労働省の「令和 2 年人口動態統計月報年計（概数）の概況」[1)]では、日本人の死因順位の 1～5 位はそれぞれ悪性新生物（27.6%）、心疾患（高血圧性を除く）（15.0%）、老衰（9.6%）、脳血管疾患（7.5%）、肺炎（5.7%）であり、動脈硬化性疾患（心疾患及び脳血管疾患）は全体の死亡原因の約 22.5%に及んでいる。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 Framingham Heart Study をはじめとした疫学調査で示されており、その中でも特に 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 [2)]。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年度版（以下、JAS2017）」[3)]では、患者の冠動脈疾患発症リスクに応じて LDL-C の管理目標値が設定されている（表 2.5.1-1）。

表 2.5.1-1 リスク区分別の LDL-C 管理目標値

	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)
		LDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適用を考慮する	低リスク	< 160
	中リスク	< 140
	高リスク	< 120
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患の既往	< 100(< 70)[a]

a: 家族性高コレステロール血症、急性冠症候群のときに考慮し、また、糖尿病でも他の高リスク病態（非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙）を合併するときはこれに準じる

2.5.1.3 製品開発の科学的背景

2.5.1.3.1 高コレステロール血症の治療法と問題点

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 HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、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[4)-7)]。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、これらの薬剤とスタチンとの併用療法は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[3)]。

2.5.1.3.2 本剤の配合意義

以下の理由から、ピタバスタチンとエゼチミブの併用療法の選択肢を配合剤という形で国内の医療現場に提供することは意義があると考えられる。

- スタチンとエゼチミブは異なる二つの作用機序で相補的に血中の LDL-C を低下させることから、作用機序の観点でこれら二成分の配合は科学的に合理的な組み合わせと考えられる。
- スタチンとエゼチミブの併用療法は、国内外のガイドラインで十分な LDL-C の管理を行うための治療法として推奨されており、治療法の観点から、これら二成分の配合は科学的に妥当かつ臨床的に意義がある組み合わせと考えられる。
- 国内で使用されているスタチンのうち、ピタバスタチンは、強力な LDL-C 低下作用を有することからストロングスタチンの一つとして分類されており、データベース（[redacted]：調査期間 20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月）調査の結果から、国内の医療現場で一定数の患者がピタバスタチンとエゼチミブを併用していると推計される。

2.5 臨床に関する概括評価

- 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 [3]。

「作用機序」、「ガイドラインで推奨される治療法」、「ピタバスタチンの特徴」及び「ピタバスタチンとエゼチミブとの併用実態」の概要を以下に示した。

【作用機序】

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し 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 [8)-9)]。

エゼチミブは、小腸で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で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 LDL-C が低下する。一方、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 [10)]。

以上から、コレステロール生合成を阻害するスタチンとコレステロール吸収を阻害するエゼチミブとの併用は合理的と考えられる。

【ガイドラインで推奨される治療法】

動脈硬化性疾患予防の治療では、リスク因子である LDL-C の管理が重要である。LDL-C の管理を目的とした薬物治療では、動脈硬化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で第一選択薬として推奨されているが、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。

スタチンへのエゼチミブの追加療法の有用性は、急性冠症候群（ACS）発症患者（二次予防患者）を対象として実施された大規模臨床試験（IMPROVE-IT）で検討されており、本試験の結果から、シンバスタチンとエゼチミブの配合剤群は、シンバスタチン単独投与群と比較して心血管イベントの発現を有意に抑制し、かつ安全性も良好であることが示された [11)]。本エビデンスに基づいて、JAS2017 では、エゼチミブを「スタチンとの併用療法で動脈硬化性疾患の発症を予防する薬剤」と位置づけており [3)]、欧米のガイドラインでもスタチンで効果不十分な場合はエゼチミブを追加することが推奨されている [4)-6)]。

【ピタバスタチンの特徴】

ピタバスタチンは､肝臓に選択的に分布し､強力な HMG-CoA 還元酵素阻害作用を有する。ピタバスタチンは、アトルバスタチン又はロスバスタチンと並びストロングスタチンと位置づけられており、強力に LDL-C を低下させる [12)]。

ピタバスタチンは、チトクローム P450（CYP）による代謝をほとんど受けないため、アトルバスタチン等の CYP の代謝を受けるスタチンと比較し、CYP を介した薬物相互作用の懸念が小さい特徴を有する。また、メタ解析の成績から、アトルバスタチン及びロスバスタチンはいずれも糖尿病の発症リスクを増加させることが報告されているが、ピタバスタチンは糖代謝に悪影響を与えないことが示されており [13)-14)]、ピタバスタチンは、ストロングスタチンの治療が必要な患者の中でも、特に糖尿病発症リスクを有する患者や糖尿病を合併する患者に対する薬物治療の重要な選択肢と考えられる。

【ピタバスタチンとエゼチミブとの併用実態】

データベース（[redacted]：調査期間 20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月）の処方数を用いた調査では、スタチンとエゼチミブの併用処方数に対するピタバスタチンとエゼチミブの併用処方数の割合は 23%（表 2.5.1-2）を占めており、国内の医療現場において一定数の患者がピタバスタチンとエゼチミブを併用していると推計される。

表 2.5.1-2 データベース調査でのピタバスタチンとエゼチミブの併用割合

	処方枚数 [a]	併用割合
スタチンとエゼチミブの併用	[redacted]	-
ピタバスタチンとエゼチミブの併用	[redacted]	23%[b]

a: 先発品と後発品の処方枚数の合算

b: スタチンとエゼチミブの処方枚数を分母とした際の併用割合

2.5.1.3.3 配合用量の選択

(1) ピタバスタチンの用量

ピタバスタチンの成人に対する用法及び用量は「通常、ピタバスタチンカルシウムとして 1～2 mg を 1 日 1 回経口投与」であり、最大用量として 1 日 4 mg まで増量可能である。データベース（[redacted]：調査期間 20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月）の処方数を用いた調査（表 2.5.1-3）では、ピタバスタチンとエゼチミブの併用処方数のうち、ピタバスタチン錠の各規格の構成比は 1 mg 錠、2 mg 錠、4 mg 錠でそれぞれ 28%、61%及び 11%であり、2 mg 錠が最も高かった。一方、ピタバスタチン錠の規格別のエゼチミブの併用割合は 1 mg 錠、2 mg 錠、4 mg 錠でそれぞれ 2.2%、6.2%及び 24.1%であり、4 mg 錠が最も高かった。

JAS2017 では、スタチンで効果不十分の患者に対してエゼチミブの追加が推奨されており、「急性冠症候群診療ガイドライン（2018 年改訂版）」[12)]では急性冠症候群発症患者（二次予防患者）)のための積極的な LDL-C の低下には認容可能な最大用量のストロングスタチンの使用が第一に推奨されている。また、慢性冠動脈疾患患者を対象として、ピタバスタチ

ンカルシウム 1 mg と 4 mg の心血管イベント抑制効果を評価した大規模臨床試験（REAL-CAD）の結果、1 mg 群に比較して 4 mg 群で有意な心血管イベントの抑制効果（ハザード比：0.81、95%信頼区間：0.69-0.95、p = 0.01）が示されており、エゼチミブの追加投与の前にピタバスタチンの増量を推奨する新たなエビデンスも報告されている [15]。

以上から、ピタバスタチンとエゼチミブの併用割合が高用量でより高いことやガイドラインでの推奨内容等を踏まえ、本剤に配合する用量は、PS 2 mg 及び 4 mg を選択した。なお、ピタバスタチンとエゼチミブを併用している患者のうち、1 mg を使用している患者も一定数存在していると推計されるが、動脈硬化性疾患の予防を目的として PS 1 mg を使用している患者で LDL-C の管理目標値を達成できない場合には、ガイドラインでの推奨に則り、エゼチミブの追加投与の前にピタバスタチンの増量を考慮すべきと考え、本剤に配合する用量として 1 mg は選択しなかった。

表 2.5.1-3 データベース調査でのピタバスタチン規格別の処方数と エゼチミブの併用割合

	ピタバスタチン		ピタバスタチン、エゼチミブ併用		エゼチミブ
	処方枚数 [a]	構成比	処方枚数 [a]	構成比	併用割合
1 mg 錠	[redacted]	55%	[redacted]	28%	2.2%
2 mg 錠	[redacted]	43%	[redacted]	61%	6.2%
4 mg 錠	[redacted]	2%	[redacted]	11%	24.1%
総処方枚数	[redacted]	100%	[redacted]	100%	4.4%

a: 先発品と後発品の処方枚数の合算

(2) エゼチミブの用量

国内でのエゼチミブの承認用量が 1 日 1 回 10 mg のみであることから、エゼチミブの配合用量を 10 mg とした。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

本製造販売承認申請の臨床データパッケージを表 2.5.1-4 に示した。

承認申請にあたり、国内で実施した 3 試験の成績を用いた。全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の下に実施した。

また、参考資料として海外で実施したピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用を検討した臨床試験の成績を用いた。

以下に、本剤の開発にあたり、国内で実施した 3 試験の臨床試験計の概要を示す。

(1) 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）

健康成人男性を対象にピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 HD）を空腹時単回投与したときと、国内市販製剤のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠

10 mg を空腹時単回併用投与したときの薬物動態の生物学的同等性を、単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験で検討した。

また、健康成人男性を対象に本剤 HD を空腹時又は朝食後に単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を、単施設、無作為化、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験で検討した。

(2) 第 III 相検証試験（K-924-02）

高コレステロール血症患者を対象に、ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（以下、本剤 LD）又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性を、多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験で検討した。

(3) 第 III 相長期投与試験（K-924-03）

PS 2 mg 又は 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者に、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 52 週間（承認申請時は 24 週間）経口投与したときの有効性及び安全性を、多施設共同、非盲検試験で検討した。なお、本剤 LD、本剤 HD を 12 週以上投与しても LDL-C が管理目標値に達しておらず、安全性に問題がない場合、24 週以降の規定来院時からそれぞれ本剤 HD への増量、他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

表 2.5.1-4 臨床データパッケージ

治験実施計画書番号 実施国 評価/参考	治験の課題名	試験デザイン	用法・用量	投与期間
第 I 相				
K-924-01 日本 評価資料	K-924 生物学的同等性及び食事の影響の検討試験	健康成人男性対象、単施設、無作為化、非盲検、クロスオーバー（BE：2 群 2 期、FE：1 群 2 期）比較試験	[BE] リバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg 併用：空腹時経口投与 ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠：空腹時経口投与 [FE] ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠：空腹時又は朝食後経口投与	単回
JW-PTZ-101 韓国 参考資料	健康な男性ボランティアを対象としてピタバスタチン 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用して反復経口投与後、安全性と薬物動態学的特性を評価するためのオープンラベル、無作為化、反復投与、2 群間、単一順序・クロスオーバー臨床試験	健康成人男性対象、オープンラベル、無作為化、反復投与、2 群間、単一順序・クロスオーバー臨床試験	[A 群] 第 1 期: リバロ®錠 4 mg 1 錠（1 日 1 回） 第 2 期: リバロ®錠 4 mg 1 錠と Ezetrol®錠 10 mg 1 錠を併用（1 日 1 回） [B 群] 第 1 期: Ezetrol®錠 10 mg 1 錠（1 日 1 回） 第 2 期: Ezetrol®錠 10 mg 1 錠とリバロ®錠 4 mg 1 錠を併用（1 日 1 回）	[A 群] 第 1 期: 4 日間 第 2 期: 6 日間 [B 群] 第 1 期: 6 日間 第 2 期: 4 日間
第 III 相				
K-924-02 日本 評価資料	K-924 第 III 相検証試験	高コレステロール血症患者対象、多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	(1)ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（1 日 1 回） (2)ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（1 日 1 回） (3)ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠（1 日 1 回） (4)ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠（1 日 1 回）	12 週間
K-924-03 日本 評価資料	K-924 第 III 相 52 週長期投与試験	高コレステロール血症患者対象、多施設共同、非盲検試験	(1)ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（1 日 1 回） (2)ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠（1 日 1 回）	52 週間

BE: 生物学的同等性、FE: 食事の影響

2.5.1.4.2 対面助言の要約

本剤の開発にあたり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と実施した、対面助言の概要を以下に示す。

(1) [redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1 参照）

本剤の開発にあたり、[redacted]について助言を得るため、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（[redacted]）を実施した。

本相談では、[redacted]。[redacted]、[redacted]は、以下の助言を得て、試験計画に反映した。

- [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。
- [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]。

(2) [redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.2 参照）

[redacted]、[redacted]（[redacted]）[redacted]、[redacted]、[redacted]を相談した（書面により 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施）。

その結果、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]との助言を得た。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発の経緯

有効性、安全性の確保及び有効期間内にわたる品質の確保を考慮した製剤設計の結果、本剤 LD、本剤 HD ともに臨床試験段階において内核に乳糖水和物、クロスポビドン、ヒプロメロース、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウムを配合した。また、ピタバスタチンカルシウム水和物の光安定性を考慮してフィルムコーティング錠としたことから、フィルムコーティング層にはヒプロメロース、酸化チタン、クエン酸トリエチル、軽質無水ケイ酸、カルナウバロウを配合した。市販に当たり、含量が異なる製剤同士の識別性の観点から、本剤 HD にはフィルムコーティング層に黄色三二酸化鉄を追加配合した。その結果、外観は、本剤 LD は白色、本剤 HD は淡黄色のフィルムコーティング錠となった。外形は、服用しやすさ、つまみやすさを考慮していずれも直径約 8.1mm の円形錠とした。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談([redacted])（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1）での合意に基づき、日本人健康成人男性を対象として本剤 HD を空腹時に単回投与した際と本邦市販品のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア錠®10 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する生物学的同等性試験（K-924-01）を実施した。また、本剤 HD 投与時の薬物動態に対する食事の影響も同試験で評価した。

生物学的同等性試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日付、薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 1 及び令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1)」に従い評価した。また、本剤 HD と本剤 LD の処方変更の水準はピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2)」の B 水準に該当するため、本剤 LD は、溶出試験で本剤 HD との生物学的同等性を評価した。

評価資料とした臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.5.2-1 に示した。

本剤 LD は、市販予定製剤の処方と同一の製剤を使用した。本剤 HD は市販予定製剤にてフィルムコーティング層に配合される着色剤を除き、市販予定製剤と同一処方の製剤を使用した。本剤 HD の治験薬及び市販予定製剤の処方変更の水準は、ピタバスタチンカルシウム及びエゼチミブともに「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 3)」の A 水準に該当するため、溶出試験で生物学的同等性を評価した。

実薬対照二重盲検比較試験（K-924-02）で使用したピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠は「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 1)」に従い、溶出試験で市販品のリバロ錠 4 mg との溶出挙動の類似性を確認した。また、K-924-02 で使用した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 錠の処方変更の水準は、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日付、薬生薬審発 0319 第 1 号、別紙 2)」の B 水準に該当する

ため、ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠は、溶出試験でピタバスタチンカルシウム 4mg 錠との生物学的同等性を評価した。

表 2.5.2-1 臨床試験に使用した製剤

試験番号	試験内容	製剤	ロット番号
K-924-01	健康成人男性と対象とした生物学的同等性及び食事の影響の検討試験	ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
		リバロ錠 4 mg（市販品）	[redacted]
		ゼチーア®錠 10 mg（市販品）	[redacted]
K-924-02	高コレステロール血症患者を対象とした実薬対照二重盲検比較試験	ピタバスタチンカルシウム 2 mg 錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 4 mg 錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
K-924-03	高コレステロール血症患者を対象とした非盲検長期投与試験	ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]
		ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠	[redacted]

2.5.2.2 生物学的同等性

本剤 HD を空腹時単回投与したときと、本邦市販製剤のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg を空腹時単回併用投与したときの生物学的同等性を、健康成人男性を対象とした、単施設、無作為化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー比較試験（K-924-01）で検討した。生物学的同等性試験の結果の詳細は 2.7.1.2.2 に示した。

ピタバスタチン（未変化体）の Cmax、AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれ、生物学的に同等であると判断した。一方で、エゼチミブ（非抱合体）では、AUC_{0-t} の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれたが、Cmax は基準の下限をわずかに下回った。しかしながら、以下に示す点から、本試験での単剤併用投与と本剤 HD 投与のエゼチミブ（非抱合体）の Cmax の差異は、臨床上大きな問題ではないと判断した。

- エゼチミブの作用点は小腸壁であり、エゼチミブ（非抱合体）及び胆汁中に排泄された活性代謝物［エゼチミブ（グルクロン酸抱合体)］の小腸管腔側からの直接曝露でコレステロール吸収阻害作用が発現するため、全身循環血漿中の薬物濃度と薬効との間には直接的な関係はないと推察されている [16]。
- K-924-01 試験では、エゼチミブ（非抱合体）に対し、本剤 HD 空腹時単回投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の Cmax は約 12 倍、AUC_{0-t} は約 5 倍、単剤併用投与時のエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の Cmax は約 11 倍、AUC_{0-t} は約 6 倍であった。また、ゼチーア®錠の国内食事の影響試験（最終製剤）でも、空腹時単回投与時のエゼチミ

ブ（グルクロン酸抱合体）の Cmax、AUC_{0-t}は、エゼチミブ（非抱合体）と比較してそれぞれ約 12 倍、約 6 倍であり、エゼチミブ（非抱合体）と比較し、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は血漿中での存在比が大きかった [17]。

- エゼチミブは、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 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選択的に阻害するが、ヒト NPC1L1 への親和性（Ki 値）は、エゼチミブ（非抱合体）で 1590 nmol/L、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）で 660 nmol/L であり、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）は、エゼチミブ（非抱合体）より親和性が高く [18]、また、胆管カニューレ処置ラットに、同用量のエゼチミブ（非抱合体）又はエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）を十二指腸内投与した際のコレステロール吸収阻害作用はエゼチミブ非抱合体よりエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の方が強いことが示されている [19] 。
- 血漿中でのエゼチミブ（非抱合体）とエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）の存在比並びに薬理作用に対する寄与の大きさから、エゼチミブの薬効の主体はエゼチミブ（グルクロン酸抱合体）であると考えられること、K-924-01 試験では、エゼチミブ（グルクロン酸抱合体）及び総エゼチミブの Cmax は生物学的同等性の基準を満たしていたことから、本剤投与時と単剤併用投与時の臨床効果は同程度に発揮されると推察した。

本剤 LD と本剤 HD は、溶出試験により溶出挙動の同等性が示されたため、両製剤は生物学的に同等と判断した（2.7.1.2.1.3 参照）。また、臨床試験で使用した本剤 HD と市販予定製剤と同一処方の本剤 HD についても、溶出試験により溶出挙動の同等性が示されたため、両製剤は生物学的に同等と判断した（2.7.1.2.1.4 参照）。

2.5.2.3 食事の影響の評価

本剤 HD 投与時の食事の影響を、健康成人男性を対象とした単施設、無作為化、非盲検、1 群 2 期クロスオーバー比較試験（K-924-01）で検討した。試験結果の詳細は 2.7.1.2.2 に示した。

ピタバスタチン（未変化体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 42.5%低下したが、AUC_{0-t}には大きな差は認められなかった。また、エゼチミブ（非抱合体）では、Cmax は空腹時投与に対して食後投与で 32.2%上昇したが、AUC_{0-t}には大きな差は認められなかった。

リバロ錠の食事の影響を検討した試験では、リバロ錠 2 mg の食後投与で、空腹時投与に対してピタバスタチン（未変化体）の Cmax は 36%の有意な低下を示したが、AUC_{0-t}はほとんど影響を受けないことが確認されており、ピタバスタチンの吸収に対する食事の影響は小さいと判断されている [20]。また、ゼチーア®錠の食事の影響を検討した試験では、ゼチーア®錠 10 mg の食後投与で、空腹時投与に対してエゼチミブ（非抱合体）の Cmax は 59%上昇するものの、AUC_{0-t}への明らかな影響はないと報告されている [17]。

以上より、本剤 HD 投与時の薬物動態への食事の影響は、各単剤投与時に認めた食事の影響と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件下での投与が可能と判断した。リ

2.5 臨床に関する概括評価

バロ錠は食事の制限なく投与可能であるが、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。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

既にピタバスタチン及びエゼチミブの各単剤で得られている知見より本剤の臨床薬理学的特性が説明可能であることから、生物学的同等性及び食事の影響を評価した試験（K-924-01試験）以外の新たなヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験は実施していない。ただし、[redacted]相談（[redacted]）（受付日・番号：[redacted]年[redacted]月[redacted]日・#[redacted]）（1.13.2.1 参照）での合意に基づき、PS 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併用した場合の薬物動態学的薬物相互作用を考察するため、韓国で実施されたピタバスタチン及びエゼチミブの薬物相互作用検討試験（JW-PTZ-101）の結果を本製造販売承認申請の参考資料に含めた。

JW-PTZ-101 で、韓国の健康な男性被験者を対象に PS 4 mg とエゼチミブ 10 mg の薬物相互作用を検討した結果、PS 4 mg 及びエゼチミブ 10 mg の単独投与に対する併用投与の Cmax,ss 及び $AUC_{\tau,ss}$ の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれ、ピタバスタチンとエゼチミブの間で薬物動態学的相互作用はないものと判断した（2.7.2.2.1 参照）。

また、ピタバスタチンとエゼチミブの薬物相互作用については、ゼチーア®錠の製造販売承認申請時に評価されており、日本人健康成人男性を対象に、PS 2 mg、エゼチミブ 10 mg、PS 2 mg 及びエゼチミブ 10 mg を反復投与した結果、ピタバスタチンとエゼチミブの間で臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用は認められなかったことが報告されている [21)]。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の対象とした臨床試験の概略

2.5.4.1.1 有効性の対象とした臨床試験

本剤 LD 及び本剤 HD の有効性は、国内で実施した第 III 相検証試験（K-924-02）及び第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）を用いて評価した。

本剤の有効性評価の対象とした臨床試験を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1 有効性評価の対象とした臨床試験（評価資料）

試験の種類	試験番号	試験の目的	デザイン	実施期間	資料番号
III	K-924-02	有効性及び安全性	多施設共同、実薬対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験	2020 年 4 月～2020 年 11 月	資料 5.3.5.1-1
III	K-924-03	長期投与での有効性及び安全性	多施設共同、非盲検試験	2020 年 3 月～2021 年 8 月	資料 5.3.5.2-1 (6 ヵ月データ) 5.3.5.2-2 (1 年データ)

2.5.4.1.2 対象集団の特性

国内で実施した K-924-02 及び K-924-03 の、人口統計学的及び他の基準値の特性をそれぞれ表 2.7.3-8 及び表 2.7.3-9 に記載した。

2.5.4.2 有効性の成績

2.5.4.2.1 LDL-C（Friedewald 式）

(1) ベースラインからの変化率

1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、MMRM により本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性､及び本剤 HD 群の LDL-C のベースラインからの変化率が本剤 LD 群の LDL-C のベースラインからの変化率を下回ることを検討した。このモデルでは投与群、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 JAS2017 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、無構造の分散共分散構造を用いた。自由度の推定には、Kenward-Roger の方法を用いた。MMRM により検討した結果を表 2.7.3-10 に、各評価時点の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の推移を図 2.7.3-3 に記載した。

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率について、最小二乗平均の差は本剤 LD 群と PS 2 mg 群で-11.942%（95%信頼区間 -15.159%～-8.726% ; $p \leq 0.001$）、本剤 HD 群と PS 4 mg 群では-12.690%（95%信頼区間 -15.932%～-9.449% ; $p \leq 0.001$）

であり、いずれも統計学的な有意差が認められた。また、本剤 HD 群と本剤 LD 群との最小二乗平均の差は-6.420%（95%信頼区間 -9.642%～-3.197%）であり、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) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

本申請では、治療期 52 週又は中止時を最終評価時（LOCF）として解析を行った。

PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与から、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD 投与に切り替えたときの有効性を評価した。

LDL-C（Friedewald 式）の測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の結果を表 2.7.3-11、図 2.7.3-4、図 2.7.3-5 に添付した。

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）。また、治療期 4 週から 52 週までの各評価時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-31.33 ± 17.39%であり、いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）、その効果は持続した。

(2) 脂質管理目標値の到達率

1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率を表 2.7.3-13 に記載した。

治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、PS 2 mg 群で 100.0%、PS 4 mg 群で 98.6%、本剤 LD 群で 97.2%、本剤 HD 群で 100.0%であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では、統計学的な有意差は認められなかった。

2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時を含む各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率を表 2.7.3-14 に記載した。

最終評価時における本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、88.1%であった。また、治療期 4 週から 52 週までの到達率は 83.2%～88.7%であった。

2.5.4.2.2 LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標

(1) ベースラインからの変化率

1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

治験終了時である治療期 12 週時の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、LDL-C（直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC （Cholesterol）、TG の MMRM による検討の結果を表 2.7.3-16、その他脂質関連評価指標の共分散分析による検討の結果を表 2.7.3-17 に記載した。

LDL-C（直接法）、non-HDL-C 及び TC（Cholesterol）は、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、治療期 12 週時のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回った。HDL-C（直接法）は、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で統計学的な有意差は認められなかった。TG は、本剤 LD 群は PS 2 mg 群に対し、治療期 12 週時のベースラインからの変化率が統計学的に有意に下回ったが、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較では統計学的な有意差は認められなかった。

その他の脂質関連評価指標の治療期 12 週時のベースラインからの変化率について、本剤 LD 群で PS 2 mg 群に対し変化率が統計学的に有意に下回った項目は、RLP-C（直接法）、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であった。本剤 HD 群で PS 4 mg 群に対し変化率が統計学的に有意に下回った項目は RLP-C（直接法）、ApoB、ApoB48、ApoCII、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であった。Lathosterol は本剤 LD 群及び本剤 HD 群でそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、変化率が統計学的に有意に上回った。

2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

最終評価時を含む各評価時点における脂質関連評価指標［LDL-C（直接法）、non-HDL-C、HDL-C（直接法）、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、FFA、ApoAI、ApoAII、ApoB、ApoB48、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Lathosterol、Sitosterol（Beta-sitosterol）、Campesterol、Lp(a)］の測定値、ベースラインからの変化率及び変化量を表 2.7.3-18 に記載した。

最終評価時及び全時点における LDL-C（Friedewald 式）以外の脂質関連評価指標のベースラインからの変化率について、本剤投与例全体で統計学的に有意に低下した項目は LDL-C（直接法）、non-HDL-C、TC（Cholesterol）、TG、RLP-C（直接法）、ApoB、ApoCII、ApoCIII、ApoE、Sitosterol（Beta-sitosterol）及び Campesterol であり、統計学的に有意に増加した項目は HDL-C（直接法）及び Lathosterol であった。

2.5.4.2.3 部分集団解析

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

以下に示す部分集団別の治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率を付録 2.7.3-1 に記載した。

［部分集団］

JAS2017 に基づくカテゴリー分類（高リスク、中リスク、低リスク）、年齢（65 歳未満/以上）、性別（男性、女性）、BMI［< 25、25 ≤（単位: kg/m^2）］、飲酒習慣（有/無）、2 型糖尿病

（有/無）、高血圧症（有/無）、メタボリックシンドローム（有/無）、CKD（有/無）、前治療薬（未治療、スタチン、スタチン以外）、LDL-C（Friedewald 式）カテゴリー（中央値未満/以上）、HDL-C（直接法）カテゴリー［< 40、40 ≤ （単位: mg/dL）］、TG カテゴリー［< 150、150 ≤（単位: mg/dL）］、eGFR カテゴリー［< 60、60 ≤ （単位: mL/min/1.73m^2）］、hs-CRP カテゴリー［< 0.1、0.1 ≤（単位: mg/dL）］、Lathosterol カテゴリー（中央値未満/以上）、Sitosterol（Beta-sitosterol）カテゴリー（中央値未満/以上）、Campesterol カテゴリー（中央値未満/以上）

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、群間比較において、一部の部分集団で投与群間の有意差を認めなかったものの、全ての集団で、本剤 LD 群及び本剤 HD 群はそれぞれ PS 2 mg 群及び PS 4 mg 群に対し、変化率が下回っており、また、多くの部分集団で、本剤 HD 群は本剤 LD 群と比較し変化率が下回っていた。また、各部分集団の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、部分集団間で大きな違いはなかった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

以下に示す部分集団別の最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率を付録 2.7.3-2 に、JAS2017 に基づくカテゴリー分類別の各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率を付録 2.7.3-3 に記載した。

［部分集団］

JAS2017 に基づくカテゴリー分類［一次予防の低リスク、一次予防の中リスク、一次予防の高リスク、二次予防（全体）、二次予防（LDL-C 管理目標値 : < 100 mg/dL）、二次予防（LDL-C 管理目標値 : < 70 mg/dL）］、年齢（65 歳未満/以上）、性別（男性、女性）、BMI［< 25、25 ≤（単位: kg/m^2）］、飲酒習慣（有/無）、2 型糖尿病（有/無）、高血圧症（有/無）、メタボリックシンドローム（有/無）、CKD（有/無）、家族性高コレステロール血症（全体）（有/無）、LDL-C（Friedewald 式）カテゴリー（中央値未満/以上）、HDL-C カテゴリー［< 40、40 ≤ （単位: mg/dL）］、TG カテゴリー［< 150、150 ≤ （単位: mg/dL）］、eGFR カテゴリー［< 60、60 ≤ （単位: mL/min/1.73m^2）］、hs-CRP カテゴリー［< 0.1、0.1 ≤ （単位: mg/dL）］、Lathosterol カテゴリー（中央値未満/以上）、Sitosterol（Beta-sitosterol）カテゴリー（中央値未満/以上）、Campesterol カテゴリー（中央値未満/以上）

1) 部分集団別の最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率

各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、全ての部分集団において最終評価時の本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率はいずれも有意な低下を認めた。

2) JAS2017 に基づくカテゴリー分類別の各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率

各評価時点における本剤投与例全体での LDL-C の脂質管理目標値の到達率は、一次予防の低リスクでは 75.0%～100%、一次予防の中リスクでは 87.5%～100%、一次予防の高リスクでは 80.9%～93.5%、二次予防全体集団として脂質管理目標値 LDL-C＜100 mg/dL への到達率は 81.3%～85.4%、二次予防の脂質管理目標値 LDL-C＜100 mg/dL 集団として脂質管理目標値 LDL-C ＜ 100 mg/dL への到達率は 57.1%～71.4%、二次予防の脂質管理目標値 LDL-C ＜ 70 mg/dL 集団として脂質管理目標値 LDL-C ＜ 70 mg/dL への到達率は 28.1%～43.9%であった。

2.5.4.3 用法・用量

2.5.4.3.1 推奨用法・用量

本剤の用法は既承認薬であるピタバスタチン及びエゼチミブの用法・用量に従い、ピタバスタチンでは食事の有無に係る投与条件が規定されていないのに対して、エゼチミブが食後投与であることから、1 日 1 回 1 錠を食後に経口投与と設定した。

ピタバスタチンの含量については、ピタバスタチン及びエゼチミブの併用割合が高い用量として、PS 2 mg 及び PS 4 mg を選択した。なお、ピタバスタチン及びエゼチミブを併用している患者のうち、PS の 1 mg を使用している患者も一定数存在していると推計されるが、動脈硬化性疾患の予防を目的として PS 1 mg を投与されている患者において LDL-C の管理目標値を達成できない場合には、ガイドラインでの推奨に則り、エゼチミブの追加投与の前にピタバスタチンの増量を考慮すべきと考えられることから、本剤に配合する PS の用量として 1 mg は選択しなかった。

本邦でのエゼチミブの承認用量が 1 日 1 回 10 mg のみであることから、エゼチミブの配合用量を 10 mg とした。

K-924-02 では、高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性について、PS 2 mg 又は PS 4 mg を対照として比較検討した。有効性は主要評価項目である治療期 12 週時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性（最小二乗平均の差 -12.690% ; $p \leq 0.001$）、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性（最小二乗平均の差-11.942% ; $p \leq 0.001$）及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ること（最小二乗平均の差-6.420%）が検証された。

K-924-03 では、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与したときの有効性について検討した。治療期 52 週までの有効性は、最終評価時及び各評価時点における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率において、本剤投与例全体で統計学的に有意な低下が認められ、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。また、本剤 LD 群及び本剤 HD 群いずれの群においても本剤投与例全体と同様の結果であった。

以上から、本剤の用量について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 又は 4 mg/10 mg を選択することが妥当と考えられた。

2.5.4.3.2 効果の持続性

K-924-03 では、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者を対象に、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与から、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD 投与に切り替えたときの有効性を評価した。

最終評価時における LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率（平均値 ± 標準偏差）は、本剤投与例全体 -30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群 -29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意な低下が認められた（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）。また、治療期 4 週から 52 週までの各評価時点では、本剤投与例全体-26.68 ± 15.52%～-30.38 ± 14.48%、本剤 LD 群-25.55 ± 14.45%～-30.62 ± 11.13%、本剤 HD 群-26.93 ± 15.16%～-31.33 ± 17.39%であり、いずれの評価時点でも統計学的に有意な低下が認められ（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）、その効果は持続した。

最終評価時における本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）の脂質管理目標値の到達率は、88.1%であった。また、治療期 4 週から 52 週までの到達率は 83.2%～88.7%であった。

以上から、本剤による LDL-C（Friedewald 式）の低下作用は、長期投与においても持続すると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略

本剤 LD 及び本剤 HD の安全性は、国内で実施した生物学的同等性及び食事の影響の検討試験（K-924-01）、第 III 相検証試験（K-924-02）及び第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）を用いて評価した。これらの 3 試験のうち、K-924-02 及び K-924-03 の 2 試験を本剤の臨床的安全性評価に係る主要な臨床試験として本項に示し、K-924-01 の成績は 2.7.6.1 に示した。

K-924-02 及び K-924-03 の試験デザインの詳細は 2.7.3.1.1 に記載した。

2.5.5.2 安全性の評価方法

K-924-02 及び K-924-03 では、有害事象及び副作用、生理学的検査［体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数］、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、糖関連検査、尿検査）の成績に基づき、安全性を評価した。

有害事象の取扱い及び評価、解析方法等は 2.7.4.1.1.2 に記載した。

2.5.5.3 曝露状況

K-924-02 及び K-924-03 の曝露状況の詳細は 2.7.4.1.2 に示した。

K-924-02 の安全性解析対象集団は 288 名で、投与群別の内訳は、PS 2 mg 群 72 名、PS 4 mg 群 72 名、本剤 LD 群 72 名、本剤 HD 群 72 名であった。治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、PS 2 mg 群 84.2 ± 3.2 日、PS 4 mg 群 84.1 ± 2.5 日、本剤 LD 群 84.3 ± 2.6 日、本剤 HD 群 83.3 ± 5.0 日であった。

K-924-03 の安全性解析対象集団は 109 名で、投与群別の内訳は、本剤 LD 群 62 名、本剤 HD 群 47 名であった。治験薬投与期間の平均値 ± 標準偏差は、本剤投与例全体では 347.6 ± 45.5 日、本剤 LD 群では 346.7 ± 46.3 日、本剤 HD 群では 348.8 ± 45.0 日であった。

2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

K-924-02 及び K-924-03 の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は 2.7.4.1.3 に示した。

K-924-02 の安全性解析対象集団の年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 56.1 ± 9.0 歳、体重は 62.52 ± 12.27 kg、BMI は 23.43 ± 3.69 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 20.5%、男性の割合は 47.9%、2 型糖尿病の有病率は 11.1%、高血圧症の有病率は 18.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、高リスクは 23.3%、中リスクは 28.8%、低リスクは 47.9%であった。

K-924-03 の安全性解析対象集団の本剤投与例全体での年齢の平均値 ± 標準偏差（以下同様）は 63.3 ± 10.1 歳、体重は 66.52 ± 11.86 kg、BMI は 24.90 ± 3.44 kg/m^2 であった。65 歳以上の被験者の割合は 47.7%、男性の割合は 67.9%、2 型糖尿病の有病率は 46.8%、高血圧症の有病率は 77.1%、家族性高コレステロール血症の有病率は 6.4%であった。JAS2017 に基づくカテゴリー分類のうち、一次予防の高リスクは 45.0%、一次予防の中リスクは 7.3%、

一次予防の低リスクは 3.7%、二次予防は 44.0%であった。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 有害事象及び副作用の発現割合

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の有害事象及び副作用の要約表を表 2.5.5-1 に示した。

有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群 16.7%（12/72 名）、PS 4 mg 群 26.4%（19/72 名）、本剤 LD 群 25.0%（18/72 名）、本剤 HD 群 19.4%（14/72 名）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 0.305、p = 0.428）。

副作用の発現割合は、PS 2 mg 群 2.8%（2/72 名）、PS 4 mg 群 6.9%（5/72 名）、本剤 LD 群 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 名）であった。本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、統計学的な有意差は認められなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 0.681、p = 1.000）。

表 2.5.5-1 有害事象及び副作用の要約表（K-924-02）

	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Adverse Events	12(16.7) [22]	19(26.4) [25]	18(25.0) [20]	14(19.4) [15]
Adverse Drug Reactions	2(2.8) [2]	5(6.9) [5]	4(5.6) [4]	5(6.9) [5]
Serious Adverse Events	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Serious Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]
Adverse Drug Reactions Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-3 より引用・作成

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の有害事象及び副作用の要約表を表 2.5.5-2 に示した。

有害事象発現割合は、本剤投与例全体では 59.6%（65/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群では 58.1%（36/62 名）、本剤 HD 群では 61.7%（29/47 名）であった。

副作用発現割合は、本剤投与例全体では 0.9%（1/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 0.0%（0/62 名）、本剤 HD 群では 2.1%（1/47 名）であった。

表 2.5.5-2 有害事象及び副作用の要約表（K-924-03）

	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Adverse Events	65(59.6) [129]	36(58.1) [70]	29(61.7) [59]
Adverse Drug Reactions	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(2.1) [1]
Serious Adverse Events	12(11.0) [15]	6(9.7) [8]	6(12.8) [7]
Serious Adverse Drug Reactions	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	1(0.9) [1]	1(1.6) [1]	0(0.0) [0]
Adverse Drug Reactions Leading to Study Drug Discontinuation	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-3 より引用

2.5.5.5.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用

比較的よく見られる有害事象及び副作用として、K-924-02 ではいずれかの投与群で 2 名以上に認められた有害事象及び副作用、K-924-03 では本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象及び副作用を集計した。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

有害事象及び副作用のうち、いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象を表 2.5.5-3 に、いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用を表 2.5.5-4 に示した。

いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象は、PS 2 mg 群では上咽頭炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血小板数減少、背部痛、発疹、PS 4 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿潜血陽性、本剤 LD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、本剤 HD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用は、PS 4 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、本剤 HD 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

表 2.5.5-3 いずれかの群で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	9(12.5) [11]	11(15.3) [12]	7(9.7) [7]	7(9.7) [7]
【感染症および寄生虫症】	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
【臨床検査】	4(5.6) [4]	11(15.3) [12]	6(8.3) [6]	7(9.7) [7]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.4) [1]	2(2.8) [2]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(2.8) [2]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]
血小板数減少	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿潜血陽性	0(0.0) [0]	3(4.2) [3]	1(1.4) [1]	1(1.4) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
背部痛	3(4.2) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
【皮膚および皮下組織障害】	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
発疹	2(2.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-4 より引用

表 2.5.5-4 いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用（K-924-02）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	PS 2 mg (N=72)	PS 4 mg (N=72)	K-924 LD (N=72)	K-924 HD (N=72)
Total Events	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
【臨床検査】	0(0.0) [0]	4(5.6) [4]	2(2.8) [2]	4(5.6) [4]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	4(5.6) [4]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0) [0]	2(2.8) [2]	1(1.4) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-02 (資料 5.3.5.1-1) 表 12.2-5 より引用

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

有害事象のうち、本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象を表 2.5.5-5 に示した。

本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象は、回転性めまい、便秘、下痢、大腸ポリープ、末梢性浮腫、発熱、胃腸炎、上咽頭炎、COVID-19、歯牙破折、2 型糖尿病、関節痛、背部痛、関節周囲炎、頚動脈狭窄、頭痛、発疹、蕁麻疹及び末梢動脈閉塞性疾患であり、その内訳は本剤 LD 群で回転性めまいが 1 名 1 件、便秘が 2 名 3 件、下痢が 1 名 1 件、大腸ポリープが 3 名 3 件、末梢性浮腫が 2 名 2 件、発熱が 1 名 1 件、胃腸炎が 2 名 2 件、歯牙破折が 2 名 2 件、関節痛が 3 名 3 件、背部痛が 2 名 2 件、関節周囲炎が 1 名 1 件、頚動脈狭窄が 1 名 1 件、頭痛が 1 名 2 件、発疹が 2 名 2 件、蕁麻疹が 1 名 1 件及び末梢動脈閉塞性疾患が 2 名 2 件、本剤 HD 群で回転性めまいが 2 名 3 件、下痢が 1 名 1 件、末梢性浮腫が 1 名 1 件、発熱が 1 名 1 件、上咽頭炎が 3 名 4 件、COVID-19 が 2 名 2 件、2 型糖尿病が 2 名 2 件、関節痛が 3 名 3 件、背部痛が 1 名 1 件、関節周囲炎が 1 名 1 件、頚動脈狭窄が 1 名 1 件、頭痛が 1 名 1 件、発疹が 1 名 1 件及び蕁麻疹が 1 名 1 件であった。

本剤投与例全体で 2 名以上に認められた副作用はなかった。

表 2.5.5-5 本剤投与例全体で 2 名以上に認められた有害事象（K-924-03）

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	All Subjects (N=109)	K-924 LD (N=62)	K-924 HD (N=47)
Total Events	37(33.9) [52]	20(32.3) [29]	17(36.2) [23]
【耳および迷路障害】	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
回転性めまい	3(2.8) [4]	1(1.6) [1]	2(4.3) [3]
【胃腸障害】	7(6.4) [8]	6(9.7) [7]	1(2.1) [1]
便秘	2(1.8) [3]	2(3.2) [3]	0(0.0) [0]
下痢	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
大腸ポリープ	3(2.8) [3]	3(4.8) [3]	0(0.0) [0]
【一般・全身障害および投与部位の状態】	5(4.6) [5]	3(4.8) [3]	2(4.3) [2]
末梢性浮腫	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
発熱	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
【感染症および寄生虫症】	7(6.4) [8]	2(3.2) [2]	5(10.6) [6]
胃腸炎	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
上咽頭炎	3(2.8) [4]	0(0.0) [0]	3(6.4) [4]
ＣＯＶＩＤ－１９	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
【傷害、中毒および処置合併症】	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
歯牙破折	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
【代謝および栄養障害】	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
２型糖尿病	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	2(4.3) [2]
【筋骨格系および結合組織障害】	10(9.2) [11]	5(8.1) [6]	5(10.6) [5]
関節痛	6(5.5) [6]	3(4.8) [3]	3(6.4) [3]
背部痛	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
関節周囲炎	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
【神経系障害】	4(3.7) [5]	2(3.2) [3]	2(4.3) [2]
頚動脈狭窄	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
頭痛	2(1.8) [3]	1(1.6) [2]	1(2.1) [1]
【皮膚および皮下組織障害】	5(4.6) [5]	3(4.8) [3]	2(4.3) [2]
発疹	3(2.8) [3]	2(3.2) [2]	1(2.1) [1]
蕁麻疹	2(1.8) [2]	1(1.6) [1]	1(2.1) [1]
【血管障害】	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]
末梢動脈閉塞性疾患	2(1.8) [2]	2(3.2) [2]	0(0.0) [0]

MedDRA/J Ver. 24.0

N: 安全性解析対象集団の被験者数

被験者数(%) [件数]

K-924 LD: ピタバスタチンカルシウム 2 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924 HD: ピタバスタチンカルシウム 4 mg/エゼチミブ 10 mg 配合錠

K-924-03 (資料 5.3.5.2-2) 表 12.2-4 より引用

2.5.5.5.3 有害事象及び副作用の程度別集計

K-924-02 及び K-924-03 の有害事象及び副作用の程度別集計結果の詳細は 2.7.4.2.1.1.3 に示した。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 では、高度の有害事象及び副作用は認められなかった。中等度の有害事象は PS 2 mg 群で 1 名（1.4%）3 件（上腹部痛、嘔吐、冷汗）及び PS 4 mg 群で 1 名（1.4%）1 件（尿路結石）であり、本剤 LD 群及び本剤 HD 群では認められなかった。中等度の副作用は認められなかった。その他の有害事象及び副作用は全て軽度であった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 では、高度の有害事象及び副作用は認められなかった。中等度の有害事象は本剤投与例全体で 15 名（13.8%）21 件であり、その内訳は本剤 LD 群で 8 名（12.9%）12 件（末梢動脈閉塞性疾患が 2 件、冠動脈狭窄、回転性めまい、自己免疫性甲状腺炎、糖尿病網膜症、網膜動脈瘤破裂、尺骨骨折、背部痛、関節周囲炎、肺腺癌及び脳梗塞が各 1 件）、本剤 HD 群で 7 名（14.9%）9 件（肘部管症候群、回転性めまいが各 2 件、狭心症、黄斑浮腫、消化不良、処置後感染、椎間板突出が各 1 件）であった。中等度の副作用は認められなかった。その他の有害事象及び副作用は全て軽度であった。

2.5.5.5.4 有害事象及び副作用の時期別集計

K-924-03 の有害事象及び副作用の時期別発現割合の詳細は 2.7.4.2.1.1.4 に示した。

治療期 0～12 週（投与開始 1～85 日）、治療期 12～24 週（投与開始 86～169 日）、治療期 24～36 週（投与開始 170～253 日）、治療期 36～48 週（投与開始 254～337 日）、治療期 48 週超（投与開始 338 日～）に認められた有害事象発現割合は、本剤投与例全体でそれぞれ 27.5%（30/109 名）、22.4%（24/107 名）、32.7%（35/107 名）、18.7%（20/107 名）、5.7%（6/106 名）であり、その内訳は本剤 LD 群でそれぞれ 32.3%（20/62 名）、19.7%（12/61 名）、23.0%（14/61 名）、19.7%（12/61 名）、6.7%（4/60 名）、本剤 HD 群でそれぞれ 21.3%（10/47 名）、26.1%（12/46 名）、45.7%（21/46 名）、17.4%（8/46 名）、4.3%（2/46 名）であった。副作用は、本剤投与例全体で治療期 0～12 週に 0.9%（1/109 名）に認められたのみであり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

投与期間の延長に伴い有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.5.5 死亡

K-924-02 及び K-924-03 で死亡例は認められなかった。

2.5.5.5.6 その他の重篤な有害事象

K-924-02 及び K-924-03 のその他の重篤な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.3 に示した。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

その他の重篤な有害事象は 2 名 2 件で、内訳は PS 4 mg 群で 2 名 2 件（尿路結石及び前立腺癌）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。これらの事象のうち、尿路結石の転帰は回復となり、前立腺癌は病期が超低リスクの段階であったため経過観察の方針となり、治験期間中に処置が行われず、転帰は未回復となった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

その他の重篤な有害事象は、12 名 15 件（本剤 LD 群：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、尺骨骨折が各 1 件、本剤 HD 群：

肘部管症候群が 2 件、COVID-19、処置後感染、狭心症、椎間板突出、胃腺癌が各 1 件）認められ、全て治験薬との因果関係が否定された。本剤 LD 群の肺腺癌、本剤 HD 群の椎間板突出と胃腺癌は、治験終了時点で治療継続中のため転帰は未回復となったが、その他の事象は回復又は軽快した。

2.5.5.5.7 その他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した有害事象を重要な有害事象として集計した。

また、K-924-02 及び K-924-03 のその他の重要な有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.4 に示した。

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

K-924-02 の重篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した有害事象は 2 名 2 件で、内訳は本剤 HD 群で 2 名 2 件（掌蹠膿疱症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）であり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

K-924-03 の治験薬を中止した有害事象は本剤 LD 群で 1 名 1 件に認められた重篤な有害事象である肺腺癌のみで、重要な有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.8 器官別又は症候群別有害事象

2.5.5.5.8.1 SOC 別の有害事象

K-924-02 及び K-924-03 の SOC 別の有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5.1 に示した。

K-924-02 で発現頻度の高い SOC（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は、「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であった。

K-924-03 の本剤投与例全体での発現頻度の高い SOC（発現割合が 5%以上）は、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「皮膚および皮下組織障害」であった。

2.5.5.5.8.2 注目する有害事象

本剤の配合成分であるピタバスタチン及びエゼチミブの薬剤特性より、注目する有害事象として、「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及び臨床検査値変動を設定し（表 2.7.4-7 参照）、集計を行った。

K-924-02 及び K-924-03 の注目する有害事象の詳細は 2.7.4.2.1.5.2 に示した。

2.5.5.5.8.2.1 肝炎

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

肝炎に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 0.0%（0/72 名）、PS 4 mg 群で 8.3%（6/72 名）、本剤 LD 群で 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群で 9.7%（7/72 名）であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 0.120、p = 1.000）。

肝炎に関連する有害事象はいずれも軽度、非重篤で、本剤 LD 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 名 1 件を除き、回復又は軽快した。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 名 7 件（PS 4 mg 群 2 名 2 件、本剤 LD 群 1 名 1 件、本剤 HD 群 4 名 4 件）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 3 名 3 件（PS 4 mg 群 2 名 2 件、本剤 LD 群 1 名 1 件）が副作用と判断された。

設定した AST、ALT、ALP、T-bil のカットオフ基準に該当する被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

肝炎に関連する有害事象は認められなかった。また、設定した AST、ALT、ALP、T-bil のカットオフ基準に該当する被験者も認められなかった。

2.5.5.5.8.2.2 胆嚢

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

胆嚢に関連する有害事象の発現割合は、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）、その他の群では 0.0%（0/72 名）であり、本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較で統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定で p = 1.000）。

胆嚢に関連する有害事象は、本剤 HD 群の血中アルカリホスファターゼ増加の 1 名 1 件のみであり、軽度、非重篤、転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

胆嚢に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 0.9%（1/109 名）であり、その内訳は本剤 HD 群で 2.1%（1/47 名）であった。

胆嚢に関連する有害事象は、本剤 HD 群の胆石症の 1 名 1 件のみであり、軽度、非重篤、転帰は未回復で、治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.8.2.3 胃腸

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

胃腸に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 1.4%（1/72 名）、PS 4 mg 群で 2.8%（2/72 名）、本剤 LD 群で 1.4%（1/72 名）、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）であり、本剤 LD 群

と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較において、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 1.000、p = 1.000）。

胃腸に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度、非重篤で、全て回復した。また、本剤 LD 群の排便障害 1 名 1 件のみ副作用と判断された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

胃腸に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 9.2%（10/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 6.5%（4/62 名）、本剤 HD 群で 12.8%（6/47 名）であった。

胃腸に関連する有害事象は、いずれも軽度又は中等度、非重篤であった。本剤 LD 群の便秘、下痢及び本剤 HD 群の胃食道逆流性疾患の転帰は未回復であったが、その他の事象は回復した。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.8.2.4 アレルギー反応又は発疹

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の発現割合は、PS 2 mg 群で 4.2%（3/72 名）、PS 4 mg 群で 1.4%（1/72 名）、本剤 LD 群で 2.8%（2/72 名）、本剤 HD 群で 1.4%（1/72 名）であり、本剤 LD 群と PS 2 mg 群及び本剤 HD 群と PS 4 mg 群の群間比較において、いずれも統計学的な有意差を認めなかった（Fisher の直接確率検定でそれぞれ p = 1.000、p = 1.000）。

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象は、いずれも軽度、非重篤で、全て回復又は軽快した。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の発現割合は、本剤投与例全体で 9.2%（10/109 名）であり、その内訳は本剤 LD 群で 8.1%（5/62 名）、本剤 HD 群で 10.6%（5/47 名）であった。

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象はいずれも軽度、非重篤であった。本剤 LD 群の蕁麻疹、アレルギー性結膜炎及び本剤 HD 群のそう痒症、結膜炎の転帰は未回復であったが、その他の事象は回復した。また、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.8.2.5 CK 及び筋症状

(1) 第 III 相検証試験（K-924-02）

設定した CK 及び筋症状のカットオフ基準に該当する被験者はいずれの投与群でも認められなかった。

なお、筋症状に関連する有害事象は、PS 2 mg 群で 2 名 2 件、PS 4 mg 群 3 名 3 件、本剤 LD 群で 1 名 1 件に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、PS 2 mg 群の 1 名 1 件、PS 4 mg 群の 1 名 1 件が副作用と判断された。いずれも軽度、非重篤で、全て回復した。

(2) 第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）

設定した CK 及び筋症状のカットオフ基準に該当する被験者は認められなかった。

なお、筋症状に関連する有害事象は、本剤 HD 群で 1 名 1 件に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められ、副作用と判断された。当該事象は軽度、非重篤で、転帰は回復であった。

2.5.5.5.9 臨床検査値の評価

K-924-02 及び K-924-03 の臨床検査値の評価結果の詳細は 2.7.4.3 に示した。

臨床検査値の評価では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤及びエゼチミブのリスクとして注目されている肝機能障害、横紋筋融解症、糖代謝に関連する臨床検査値の検討結果を示した。

肝機能関連検査値（AST、ALT、γ-GTP、ALP、T-bil）では、K-924-02 の治療期 12 週におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、AST、ALT、γ-GTP は、全投与群で統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。また、K-924-03 の最終評価時におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、AST は本剤投与例全体及び HD 群、ALT は本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群で、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。

CK については、K-924-02 の治療期 12 週におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、PS 4 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群で、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。K-924-03 ではベースラインからの有意な変化は認められなかった。

糖関連検査値（グルコース、HbA1c、グリコアルブミン、インスリン、HOMA-R）では、K-924-02 の治療期 12 週におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、グルコースは、PS 4 mg 群のみで、HbA1c では PS 4 mg 群、本剤 LD 群及び本剤 HD 群において、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。また、K-924-03 の最終評価時におけるベースラインからの変化量を用いた解析（Wilcoxon 符号付順位検定）の結果、グルコースは本剤投与例全体、HbA1c は本剤投与例全体及び本剤 LD、HD 両群で、統計学的に有意なベースラインからの上昇が認められた。

いずれの検査項目においても、臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。

2.5.5.5.10 生理学的検査の評価

K-924-02 及び K-924-03 の生理学的検査［体重、BMI、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数］の評価で、本剤投与時に臨床的に問題となるような特記すべき変化や傾向は認めなかった。

2.5.5.5.11 部分集団

2.5.5.5.11.1 内因性要因

以下に示す内因性要因別の有害事象の発現割合を集計した。

- 人口統計学的特性（年齢：65 歳未満/以上、性別：男性/女性）
- 合併症（2 型糖尿病：有/無、高血圧：有/無）
- JAS2017 に基づくカテゴリー分類

  K-924-02：低リスク/中リスク/高リスク

  K-924-03：一次予防の低リスク、一次予防の中リスク、一次予防の高リスク、二次予防（全体）、二次予防（LDL-C 管理目標値：＜100 mg/dL）、二次予防（LDL-C 管理目標値：＜70 mg/dL）
- 前治療薬（未治療/スタチン/スタチン以外）（K-924-02 のみ）
- LDL-C（Friedewald 式）のベースライン値カテゴリー（中央値未満/以上）
- 肝障害の有無（SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索［ただし、良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）及び悪性および詳細不明の肝新生物を除く］」を合併する被験者を肝障害有とした）
- 腎障害の有無（eGFR のベースライン値が 60 未満又は CKD を合併する被験者を腎障害有とした）
- 家族性高コレステロール血症の有無（K-924-03 のみ）

K-924-02 及び K-924-03 の内因性要因別の有害事象の発現割合は 2.7.4.5.1 に示した。

K-924-02 及び K-924-03 では、各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、いずれの集団においても、有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。

2.5.5.5.11.2 外因性要因

以下に示す外因性要因別の有害事象の発現割合を集計した。

- 飲酒習慣（有/無）
- 喫煙習慣（有/無）

K-924-02 及び K-924-03 の外因性要因別の有害事象の発現割合は 2.7.4.5.2 に示した。

K-924-02 及び K-924-03 では、各部分集団の評価症例数が限られており、解釈に注意が必要であるが、いずれの集団においても、有害事象の発現割合に特記すべき違いはみられなかった。

2.5.5.5.12 安全性の結論

- K-924-02 の各群の有害事象発現割合は、PS 2 mg 群 16.7%（12/72 名）、PS 4 mg 群 26.4%（19/72 名）、本剤 LD 群 25.0%（18/72 名）、本剤 HD 群 19.4%（14/72 名）、副作用の発現割合は、PS 2 mg 群 2.8%（2/72 名）、PS 4 mg 群 6.9%（5/72 名）、本剤 LD 群 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 名）であり、本剤 LD、本剤 HD の有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ PS 2 mg、PS 4mg と同程度であった。
- K-924-02 で本剤 LD 群又は本剤 HD 群で 2 名以上に認められた副作用は、本剤 HD 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 5.6%（4/72 名）のみであり、ピタバスタチン及びエゼチミブの副作用としても知られている事象であった。K-924-03 では、2 名以上に認められた副作用はなかった。
- K-924-02 及び K-924-03 では、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は K-924-02 では PS 4 mg 群の 2 名 2 件（尿路結石及び前立腺癌）のみであり、本剤 LD 群及び本剤 HD 群では重篤な有害事象は認められなかった。K-924-03 では 12 名 15 件（本剤 LD 群：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、尺骨骨折が各 1 件、本剤 HD 群：肘部管症候群が 2 件、COVID-19、処置後感染、狭心症、椎間板突出、胃腺癌が各 1 件）に重篤な有害事象が認められたが、全て治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象以外で治験薬の投与を中止した有害事象は、K-924-02 の本剤 HD 群 2 名 2 件（掌蹠膿疱症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）のみであり、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみ治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された。
- 注目する有害事象として、「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及び臨床検査値変動を評価した結果、K-924-02 では、本剤 LD 群、本剤 HD 群とそれぞれ PS 2 mg 群、PS 4mg 群との間で大きな違いは認められなかった。また、これらに該当する有害事象は、重篤度は全て非重篤、重症度は軽度又は中等度であり、多くの事象は回復又は軽快した。
- K-924-02 及び K-924-03 の肝機能関連検査値、CK、糖関連検査値で、ベースラインからの有意な変化が認められた項目が散見されたものの、いずれの検査項目においても、臨床的に問題と考えられる変化は認められなかった。
- K-924-03 の結果では、投与期間の延長に伴い有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

厚生労働省の「令和 2 年人口動態統計月報年計（概数）の概況」[1]では、日本人の死因順位の 1～5 位はそれぞれ悪性新生物（27.6%）、心疾患（高血圧性を除く）（15.0%）、老衰（9.6%）、脳血管疾患（7.5%）、肺炎（5.7%）であり、動脈硬化性疾患（心疾患及び脳血管疾患）は全体の死亡原因の約 22.5%に及んでいる。

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 Framingham Heart Study をはじめとした疫学調査により示されており、その中でも特に 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 [2]。また、JAS2017 では、患者の冠動脈疾患発症リスクに応じて LDL-C の管理目標値が設定されている [3]（2.5.1.2 参照）。

2.5.6.1.2 現行の治療

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 [4)-7)]。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で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 [3]（2.5.1.3.1 参照）。

2.5.6.2 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、優れた LDL-C 低下作用が期待できる

第 III 相検証試験（K-924-02）では、高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠 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（Friedewald 式）のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差は、本剤 LD 群と PS 2 mg 群で-11.942%（95%信頼区間 -15.159%～-8.726% ; $p \leq 0.001$）、本剤 HD 群と PS 4 mg 群では-12.690%（95%信頼区間 -15.932%～-9.449% ; $p \leq 0.001$）であり、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性を示した。また、本剤 HD 群の本剤 LD 群との最小二乗平均の差は-6.420%（95%信頼区間 -9.642%～-3.197%）であり、本剤 LD 群より本剤 HD 群の方が点推定値で優っているという結果であった（2.5.4.2.1 参照）。

第 III 相 52 週長期投与試験（K-924-03）では、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症を含む）を対象に、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与から、それぞれ本剤 LD 又は本剤 HD 投与に切替え、1 日 1 回 1 錠 52 週間経口投与

した結果、最終評価時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率は、本剤投与例全体では-30.28 ± 14.30%、本剤 LD 群では-29.50 ± 11.71%、本剤 HD 群では-31.32 ± 17.20%であり、いずれも統計学的に有意に低下した（1 標本 t 検定; $p \leq 0.001$）（2.5.4.2.1 参照）。また、本剤 LD 及び本剤 HD の LDL-C 低下作用は、治療期 4 週から 52 週まで持続しており、長期投与においても効果は持続すると考えられた（2.5.4.3.2 参照）。家族性高コレステロール血症を含む部分集団解析では、全ての部分集団で最終評価時の本剤投与例全体での LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率はいずれも有意に低下した（2.5.4.2.3 参照）。

以上より、PS 2 mg 又は PS 4 mg の単剤投与で効果不十分な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、本剤を投与することで、単剤投与と比較して優れた LDL-C 低下作用が期待できることが示された。

(2) ピタバスタチンとエゼチミブの併用投与と同等の LDL-C 低下作用が期待でき、服薬の利便性を高め、アドヒアランスの向上が期待できる

本剤 HD を空腹時単回投与したときと、本邦市販製剤のリバロ錠 4 mg 及びゼチーア®錠 10 mg を空腹時単回併用投与したときの薬物動態の生物学的同等性を検討した臨床試験（K-924-01）の結果、ピタバスタチン（未変化体）の Cmax、$AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の範囲に含まれ、生物学的同等性が示された。一方で、エゼチミブ（非抱合体）では、Cmax の幾何平均値の比（配合錠/単剤併用）の 90%信頼区間が、生物学的同等性の基準である 0.80～1.25 の下限をわずかに下回ったものの、臨床上大きな問題ではないと判断できるものであった。また、溶出試験では、本剤 HD と本剤 LD の生物学的同等性が示された（2.5.2.2 参照）。

以上より、本剤 LD 及び本剤 HD は、それぞれピタバスタチンカルシウム 2 mg とエゼチミブ 10 mg の併用投与、ピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg の併用投与と同等の LDL-C 低下作用が期待できることが示された。

配合剤の使用は単剤の併用と比較してアドヒアランスを高めることが報告されており、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 [3]、本剤はピタバスタチンとエゼチミブの併用投与が必要な患者の服薬の利便性を高め、アドヒアランスの向上が期待できる。

2.5.6.3 リスク

本剤の安全性を評価した 2 つの臨床試験（K-924-02、K-924-03）の以下に示した結果より、ピタバスタチン又はエゼチミブの単剤投与と比較して、本剤投与で新たなリスクは認められなかった。

- K-924-02 の各群の有害事象発現割合は、PS 2 mg 群 16.7%（12/72 名）、PS 4 mg 群 26.4%（19/72 名）、本剤 LD 群 25.0%（18/72 名）、本剤 HD 群 19.4%（14/72 名）、副作用の発現

割合は、PS 2 mg 群 2.8%（2/72 名）、PS 4 mg 群 6.9%（5/72 名）、本剤 LD 群 5.6%（4/72 名）、本剤 HD 群 6.9%（5/72 名）であり、本剤 LD、本剤 HD の有害事象及び副作用の発現割合はそれぞれ PS 2 mg、PS 4mg と同程度であった（2.5.5.5.1 参照）。

- K-924-02 で、本剤 LD 群又は本剤 HD 群で 2 名以上に認められた副作用は、本剤 HD 群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［5.6%（4/72 名）］のみであり、ピタバスタチン及びエゼチミブの副作用として知られている事象であった。K-924-03 では、2 名以上に認められた副作用はなかった（2.5.5.5.2 参照）。
- K-924-02 及び K-924-03 で設定した注目する有害事象のうち、ピタバスタチン及びエゼチミブの両剤で懸念される有害事象である「肝炎」、「CK 及び筋症状」に関連する有害事象及び臨床検査値変動を評価した結果、K-924-02 では、本剤 LD 群、本剤 HD 群とそれぞれ PS 2 mg 群、PS 4mg 群との間で大きな違いは認められなかった。また、これらに該当する有害事象は、全て非重篤、軽度であり、多くの事象は回復又は軽快した（2.5.5.5.8.2 参照）。
- K-924-03 で、投与期間の延長に伴い有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向は認められなかった（2.5.5.5.4 参照）。
- K-924-02 及び K-924-03 で、年齢、性別、2 型糖尿病の有無、高血圧の有無、JAS2017 に基づくカテゴリー分類、前治療薬の種類（K-924-02 のみ）、LDL-C（Friedewald 式）のベースライン値カテゴリー、肝障害の有無、腎障害の有無、家族性高コレステロール血症の有無（K-924-03 のみ）、飲酒習慣の有無、喫煙習慣の有無を因子として、部分集団の有害事象の発現割合を検討した結果、いずれの集団も、有害事象の発現割合に特記すべき違いは認められなかった。（2.5.5.5.11 参照）。

また、薬物相互作用検討試験（JW-PTZ-101、参考資料）等の結果より、本剤の配合成分である、ピタバスタチンとエゼチミブの間に薬物相互作用はないことが確認されている（2.5.3 参照）。

以上より、本剤で各単剤を上回る安全性上の懸念を生じる可能性は低いと判断した。なお、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、各単剤の添付文書での注意喚起の内容を考慮し、本剤の添付文書でも同様の注意喚起をすることとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

2.5.6.4.1 効能・効果

国内で実施した臨床試験で、高コレステロール血症患者（K-924-03 では家族性高コレステロール血症患者を含む）に対し、優れた LDL-C 低下作用を認めたことから、本剤の効能・効果は「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。また、JAS2017 では、LDL-C の管理にはスタチンが第一選択薬として推奨されている[3)]ことを踏まえ、本剤は「ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又はピタバスタチンカルシウム 4 mg とエゼチミブ 10 mg を併

用している患者」又は「ピタバスタチンカルシウム 2 mg 又はピタバスタチンカルシウム 4 mg で効果不十分な患者」が投与対象になると考えた。

2.5.6.4.2 用法・用量

(1) 用量

ピタバスタチンカルシウムの含量は、ピタバスタチン及びエゼチミブの併用割合が高い用量として、2 mg 及び 4 mg を選択した。また、エゼチミブの承認用量は 1 日 1 回 10 mg のみであることから、エゼチミブの配合用量は 10 mg とし、本剤 LD 及び本剤 HD を用いて臨床試験を実施した。

K-924-02 では、高コレステロール血症患者を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に 12 週間経口投与したときの有効性を、PS 2 mg 又は PS 4 mg を対照として比較検討した。有効性は主要評価項目である治療期 12 週時の LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤 HD 群の PS 4 mg 群に対する優越性（-12.690% ; $p \leq 0.001$）、本剤 LD 群の PS 2 mg 群に対する優越性（-11.942% ; $p \leq 0.001$）及び本剤 HD 群の変化率が本剤 LD 群の変化率を下回ること（-6.420%）が検証された。

K-924-03 では、PS 2 mg 又は PS 4 mg 投与で効果不十分の高コレステロール血症患者（家族性高コレステロール血症を含む）を対象に、本剤 LD 又は本剤 HD を 1 日 1 回 1 錠食後に治療期 52 週まで経口投与したときの有効性を検討した。最終評価時（治療期 52 週又は中止時）及び各評価時点での LDL-C（Friedewald 式）のベースラインからの変化率で、本剤投与例全体、本剤 LD 群及び本剤 HD 群で統計学的に有意に低下し、治療期 4 週から 52 週までその効果は持続した。

また、K-924-02 及び K-924-03 で安全性上の問題も認められなかった。

以上を踏まえ、申請用量は「ピタバスタチンカルシウム/エゼチミブとして 2 mg/10 mg 又は 4 mg/10 mg」を選択した。

(2) 用法

ピタバスタチンの用法は「1 日 1 回経口投与」、エゼチミブの用法は「1 日 1 回食後経口投与」と規定されている。有効性及び安全性の評価資料として K-924-02、K-924-03 では、各単剤の用法の規定から、治験薬の用法を「1 日 1 回食後経口投与」に設定し試験を実施した結果、有効性が検証され、安全性に問題は認められなかった。また、本剤の食事の影響を検討した臨床試験（K-924-01）の結果、本剤 HD 投与時の薬物動態への食事の影響は、リバロ錠とゼチーア®錠の併用投与時に認めた食事の影響と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件下で投与可能と判断した。

以上より、リバロ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、食後投与とすることとし、本剤の用法は「1 日 1 回食後経口投与」と設定した。

また、本剤の使用が想定される患者での適正使用を考慮し、用法及び用量に関連する注意として、以下のように設定した。

- 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

2.5.6.4.3 ベネフィット・リスクの結論

本剤の臨床試験（K-924-02、K-924-03）の結果より、本剤は PS 2 mg 又は PS 4 mg の単剤投与と比較して優れた LDL-C 低下作用を示し、PS 2 mg 又は PS 4 mg の単剤投与で効果不十分な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本剤を投与することで、単剤投与と比較して優れた LDL-C 低下作用を示すことが確認された。また、安全性の評価結果より、ピタバスタチン又はエゼチミブの単剤投与と比較して、本剤投与により新たなリスクは認められなかったことから、本剤の添付文書でも各単剤と同様の注意喚起をすることでコントロール可能と判断した。

ピタバスタチンとエゼチミブは、異なる作用機序により相補的に血中の LDL-C を低下させる。JAS2017 でもスタチンで効果不十分な場合に、エゼチミブの追加投与が推奨されており、科学的に合理的な組合せと考えられる。また、単剤併用投与から配合剤投与への切替えにより、服薬の利便性を高め、アドヒアランスの向上が期待できる。

以上に示したとおり、本剤はピタバスタチン単剤投与と比較して優れた LDL-C 低下作用を示し、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判断した。

2.5.6.5 補遺

該当なし。

2.5.7 参考文献

1) 令和 2 年人口動態統計月報年計(概数)の概況
2) 脳心血管病協議会. 脳心血管病予防に関する包括的リスク管理チャート 2019 年版について. 日本内科学会雑誌. 2019:108;1024-69.
3) 日本動脈硬化学会(編): 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, 2017
4) Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:e285-e350.
5) Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, DePalma SM, et al. 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: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2017;70:1785-1822.
6) Authors/Task Force Members; Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019;290:140-205.
7) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. 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. Lancet. 2012;380:581-90.
8) van Himbergen TM, Matthan NR, Resteghini NA, Otokozawa S, Ai M, Stein EA, et al. Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. J Lipid Res. 2009;50:730-9.
9) Watanabe E, Yamaguchi J, Arashi H, Ogawa H, Hagiwara N. Effects of Statin versus the Combination of Ezetimibe plus Statin on Serum Lipid Absorption Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome.J Lipids. 2015;2015:109158.
10) Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation. 2002;106:1943-8.
11) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015 ;372:2387-97.
12) 日本循環器学会他. 急性冠症候群診療ガイドライン(2018 年改訂版)
13) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials, Lancet. 2010; 375:735-42.

14) Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. Atherosclerosis.2015;241:409-18.

15) Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients With Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): A Randomized Superiority Trial. Circulation. 2018;137:1997-2009.

16) MSD 株式会社. ゼチーア®錠 10 mg 医薬品インタビューフォーム. 2020 年 9 月改訂(第 8 版).

17) 三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害薬 Ezetimibe の薬物動態試験 －バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の検討－. 臨床医薬. 2007;23:417-25.

18) Hawes BE, O'neill KA, Yao X, Crona JH, Davis HR, Graziano MP, et al. In vivo responsiveness to ezetimibe correlates with niemann-pick C1 like-1 (NPC1L1) binding affinity: Comparison of multiple species NPC1L1 orthologs. Mol Pharmacol. 2007;71:19-29.

19) Heek M, Farley C, Compton D S, Hoos L, Alton K B, Sybertz E J, et al. Comparison of the activity and disposition of the novel cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, and its glucuronide, SCH60663. Br J Pharmacol. 2000;129:1748-54.

20) 中谷矩章, 上馬場和夫, 武部雅人, 小島順司. 新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 NK-104（ピタバスタチン）の第 I 相臨床試験－健康成人男子志願者を対象とした単回および 7 日間反復経口投与試験－. 臨床医薬. 2001;17:741-66.

21) 三上洋, 石川研介, 辻文人, 吉岡隆之, 山本章. 小腸コレステロールトランスポーター阻害剤 Ezetimibe とピタバスタチンとの薬物相互作用検討試験. 臨床医薬. 2007;23:437-50.