

## 再審査報告書

平成 29 年 5 月 9 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	クレストール錠 2.5 mg クレストール錠 5 mg クレストール錠 10 mg*
有 効 成 分 名	ロスバスタチンカルシウム
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社
承 認 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはロスバスタチンとして 1 日 1 回 2.5 mg より投与を開始するが、早期に LDL-コレステロール値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。なお、年齢・症状により適宜増減し、投与開始後あるいは増量後、4 週以降に LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には、漸次 10 mg まで増量できる。10 mg を投与しても LDL-コレステロール値の低下が十分でない、家族性高コレステロール血症患者などの重症患者に限り、さらに増量できるが、1 日最大 20 mg までとする。
承 認 年 月 日	平成 17 年 1 月 19 日
再 審 査 期 間	8 年**
備 考	*クレストール錠 10 mg については、薬価未収載のため発売していない。 **「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」に係る通知（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき、再審査期間が 6 年から 8 年に延長された。

## 1. 製造販売後調査全般について

クレストール錠 2.5 mg 及び同錠 5 mg（以下、「本剤」）の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験として、以下の調査及び試験が実施された。

使用成績調査					
目 的	使用実態下での安全性プロファイルの検討				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 17 年 5 月～ 平成 19 年 5 月	観 察 期 間	12～48 週間*
調査予定症例数	8,100 例	施 設 数	国内 849 施設	回 収 例 数	9,661 例
特定使用成績調査（長期使用に関する調査）					
目 的	本剤の長期使用時の安全性プロファイルの検討				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 17 年 5 月～ 平成 20 年 7 月	観 察 期 間	52～88 週間***
調査予定症例数	600 例	施 設 数	国内 207 施設	回 収 例 数	1,103 例
特定使用成績調査（使用成績調査フォローアップのための特定使用成績調査）					
目 的	使用成績調査症例のうち、使用成績調査観察期間終了時点で 10 mg 以上に増量した症例における長期使用時の安全性プロファイルの検討				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 17 年 5 月～ 平成 20 年 2 月	観 察 期 間	52～88 週間***
登 録 症 例 数	64 例	施 設 数	国内 650 施設	回 収 例 数	64 例

製造販売後臨床試験（プラーク体積の進展抑制に及ぼす影響）					
目 的	冠動脈疾患を有する高コレステロール血症患者における本剤のプラーク体積の進展抑制効果の検討				
試験デザイン	非盲検非対照	試験期間	平成17年10月～ 平成20年10月	投与期間	76週間
目標症例数	200例	施設数	国内40施設	登録例数	214例

※ 投与開始時の用量にて12週間、増量がなされた症例については投与開始から最長48週間とされた。

※※ 投与開始時の用量にて52週間、増量がなされた症例については増量後の同一用量にて52週間（最長の観察期間は投与開始日から88週間）とされた。

※※※ 使用成績調査期間中の最終増量日から52週間経過した時点（最長の観察期間は、使用成績調査の投与開始日から88週間）をもって終了とされた。

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 安全性全般

収集された9,661例のうち、契約違反の症例12例、登録違反の症例672例、重複症例2例、未投薬の症例22例、再来なしの症例146例、信頼性確保の点で疑義が生じ得る施設の症例100例の計954例が除外された8,707例が解析対象症例とされ、さらに調査票の有害事象欄が未記入であった7例を除く8,700例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は11.2%（974/8,700例）であり、承認時までの臨床試験（前期第Ⅱ相試験、第Ⅱ相用量反応試験、日本人ヘテロ接合体性家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）患者対象増量試験、計3試験）における副作用発現率35.6%（72/202例）に比べて高くなかった。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「臨床検査」5.2%（453/8,700例、血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CK」）増加201件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加61件等）、「筋骨格系および結合組織障害」1.9%（165/8,700例、筋痛126件等）、「肝胆道系障害」1.6%（135/8,700例、肝機能異常89件、肝障害43件等）であり、副作用発現率が1%以上の主な副作用は、血中CK増加（2.3%）、筋痛（1.4%）及び肝機能異常（1.0%）であった。承認時までの試験と比べて、副作用の種類や発現傾向に大きな違いは認められなかった。

副作用発現時用量別の副作用発現率は、「2.5 mg 以下」の患者で10.9%（913/8,378例）、「2.5 mg 超 5 mg 以下」で7.4%（46/621例）、「5 mg 超 10 mg 以下」で5.2%（6/116例）、「10 mg 超 20 mg 未満」で11.1%（2/18例）、「20 mg」で11.1%（3/27例）であった。2.5 mg を超える用量を投与された患者は比較的少なかったものの、2.5 mg から20 mg の臨床用量範囲内で投与量の増加に伴う副作用発現率の上昇はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢（65歳未満、65歳以上75歳未満、75歳以上）、本剤の使用理由、Body Mass Index（以下、「BMI」）、喫煙習慣の有無、罹病期間、投与前の総コレステロール（以下、「TC」）、投与前のLDL-コレステロール（以下、「LDL-C」）、過敏性素因の有無、既往歴の有無、腎機能障害の合併又は既往歴の有無、肝機能障害の合併又は既

往歴の有無、合併症の有無、筋障害危険因子<sup>1)</sup>の有無、患者カテゴリー<sup>2)</sup>、メタボリックシンドロームの有無、高コレステロール血症に対する治療薬歴の有無、併用薬の有無、併用療法の有無、本剤の1日平均投与量、初回1日投与量、最大1日投与量が検討された。その結果、年齢、投与前TC、投与前LDL-C、過敏性素因の有無、既往歴の有無、腎機能障害の既往歴の有無、肝機能障害の既往歴の有無、肝機能障害の合併の有無、高コレステロール血症に対する治療薬歴の有無及び併用療法の有無により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

年齢別の副作用発現率は、非高齢者（65歳未満）で11.7%（535/4,566例）であり、65歳以上75歳未満の11.2%（289/2,589例）、75歳以上の9.7%（150/1,545例）と比べて高かった。原因の特定は困難であったが、他集団との差はわずかであり、特に対応をとる必要はないと判断した。

投与前TC別の副作用発現率は、「200 mg/dL未満」で8.4%（100/1,185例）、「200 mg/dL以上220 mg/dL未満」で10.1%（84/835例）、「220 mg/dL以上240 mg/dL未満」で9.4%（151/1,601例）、「240 mg/dL以上260 mg/dL未満」で12.4%（236/1,901例）、「260 mg/dL以上280 mg/dL未満」で11.8%（160/1,357例）、「280 mg/dL以上」で14.5%（207/1,423例）であった。また、投与前LDL-C別の副作用発現率は、「120 mg/dL未満」で9.4%（130/1,381例）、「120 mg/dL以上140 mg/dL未満」で10.9%（122/1,121例）、「140 mg/dL以上160 mg/dL未満」で11.0%（173/1,569例）、「160 mg/dL以上180 mg/dL未満」で11.5%（166/1,444例）、「180 mg/dL以上200 mg/dL未満」で10.8%（98/911例）、「200 mg/dL以上」で14.9%（105/703例）であった。投与前TC「280 mg/dL以上」の患者及び投与前LDL-C「200 mg/dL以上」の患者で特に副作用発現率が高かったが、非高齢者、FHの患者、腎機能障害等の既往歴がある患者が多かったこと等複数の要因が重なったためと考えられた。投与前TC又は投与前LDL-Cが高くなるにつれて顕著に発現率が高くなる副作用はないことから、特に対応をとる必要はないと判断した。

過敏性素因の有無別の副作用発現率は、「無」の患者10.4%（778/7,507例）に比べて「有」の患者18.8%（107/570例）で高かった。「有」の患者では、器官別大分類別で「皮膚および皮下組織障害」の副作用である、そう痒症、発疹等の副作用発現率が高い傾向は認められたが、これらの副作用は現行の添付文書において既に注意喚起されている。その他に顕著に発現率が高くなる副作用はないことから、特に対応をとる必要はないと判断した。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者9.4%（568/6,044例）に比べて「有」の患者16.0%（367/2,291例）で高かった。主な既往歴は、肝機能障害、腎機能障害、胃潰瘍、子宮平滑筋腫、虫垂炎であったが、複数の背景因子が関与している可能性も考えられ、本数値の比較のみで特定の既往症における副作用のあらわれやすさを考察することは困難であった。

腎機能障害の既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者11.0%（900/8,152例）に比べて「有」の患者19.1%（35/183例）で高かったが、「有」の患者が少ないことから、器官毎・副作用名毎に副作用のあらわれやすさを比較することは困難であった。肝機能障害の既往歴の有無別の

<sup>1)</sup> 筋障害危険因子（横紋筋融解症のリスクファクター）は、以下の10種類。

65歳以上、遺伝性筋疾患の家族歴、薬剤性筋障害の既往歴、腎機能障害の既往歴、腎機能障害の合併、遺伝性筋疾患の合併、甲状腺機能低下症の合併、アルコール中毒の合併、薬剤性筋障害の合併、フィブラート系薬剤の併用

<sup>2)</sup> 「動脈硬化性疾患診療ガイドライン（2002年版）」（日本動脈硬化学会）に基づいて、A、B1～B4、Cに分類された。

副作用発現率は、「無」の患者 10.8% (859/7,979 例) に比べて「有」の患者 21.3% (76/356 例) で高く、肝機能障害の合併の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 10.7% (778/7,298 例) に比べて「有」の患者 14.0% (196/1,399 例) で高かったが、いずれの場合も「肝胆道系障害」の副作用以外に特定の副作用があらわれやすいことは示唆されなかった。腎機能障害の合併又は既往歴のある患者は本剤の血中濃度が高くなるおそれがあることから、また、肝機能障害の合併又は既往歴のある患者は肝機能障害が悪化するおそれがあることから、いずれも「慎重投与」の対象とされており、現行の添付文書において既に注意喚起されている要因であった。なお、本調査では腎機能障害の合併の有無により副作用発現率に有意差は認められなかったが、腎機能障害を有する患者での安全性については「2-3 特別な背景を有する患者」の項で後述する。

高コレステロール血症に対する治療薬歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 10.6% (517/4,881 例) に比べて「有」の患者 12.1% (449/3,708 例) で高く、併用療法の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 10.3% (428/4,167 例) に比べて「有」の患者 11.9% (524/4,401 例) で高かった。いずれも「有」と「無」との差はわずかであり、器官別大分類別の副作用に著しい差は認められないことから、特に対応をとる必要はないと判断した。

### 2-1-2 重点調査項目

重点調査項目とされた事象について、申請者は以下のように説明した。

#### (1) 骨格筋への影響（横紋筋融解症を含む筋障害）

本調査における骨格筋系関連副作用（器官別大分類別「筋骨格系および結合組織障害」（関節痛を除く）、ミオグロビン尿、血中 CK 増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中ミオグロビン陽性）の発現率は 4.0% (345/8,700 例) であり、血中 CK 増加、それ以外の既知の副作用及び未知の副作用の発現率はそれぞれ 2.3% (199/8,700 例)、1.7% (144/8,700 例) 及び 0.3% (26/8,700 例) であった。これらの発現率は、海外臨床試験での骨格筋系関連副作用の発現率 6.6% (671/10,178 例) を上回っておらず、日本人における本剤の骨格筋に対する影響が海外と異なることを示唆するものではなかった。

横紋筋融解症は 1 例報告されたが、横紋筋融解症の定義<sup>3)</sup>に合致する症例（以下、「横紋筋融解症定義合致症例」）はなかった。また、ミオパシーの報告はなかったが、ミオパシー定義<sup>4)</sup>に合致する症例は 2 例あった。その頻度及び程度はいずれも「使用上の注意」から予測できる範囲であった。

#### (2) 肝機能への影響

本調査における肝胆道系に関連する副作用（器官別大分類別「肝胆道系障害」の肝機能異常等及び「臨床検査」の ALT 増加等）の発現率は 3.2% (282/8,700 例) であり、海外臨床試験での発現率 1.9% (192/10,178 例) と比べて高かった。しかし、本調査の対象には海外臨床試験で除外されていた肝機能障害を有する患者や重症症例が含まれていること等から、本集計結果は日本人における肝機能に対する影響が海外と異なることを示唆するものではないと考えた。

<sup>3)</sup> 米国心臓病学会 (ACC) /米国心臓協会 (AHA) /米国立心肺血液研究所 (NHLBI) におけるスタチン使用時の臨床勧告による横紋筋融解症の定義：筋症状に伴って基準値上限の 10 倍を越える CK 上昇、血清クレアチニン上昇がみられるもの（通常、褐色尿、尿中ミオグロビン上昇を随伴する）(J Am Coll Cardiol 2002; 40: 567-572)

<sup>4)</sup> 他の要因を除外できる筋症状（筋力低下、筋痛、圧痛）を伴って施設基準値の 10 倍を超える血清 CK 値上昇がみられるもの (Drug Saf 2002; 25: 649-663)

また、本剤投与前後の ALT 値のある 8,451 例のうち、ALT の基準値がある施設で本剤投与中又は投与後に基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇がみられた症例は 122 例 (1.4%) であり、海外臨床試験における 5 mg 投与群での発現頻度 1.2% (16/1,302 例) を上回っていたが、122 例のうち 27 例 (0.3%) は本剤投与前より ALT 値が基準値上限の 3 倍以上であった。122 例のうち副作用として ALT 上昇が報告された症例は 36 例 (重篤 6 例) であったが、いずれも経過や程度は現行の使用上の注意の記載 (重大な副作用 : 肝炎、肝機能障害、黄疸、その他の副作用 : AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇) から予測できる範囲のものであった。

### (3) 腎機能への影響

本調査における蛋白尿関連の副作用 (蛋白尿、尿中蛋白陽性等) の発現率は 0.4% (38/8,700 例) であり、海外臨床試験での発現率 0.5% (50/10,178 例) と比べて高くなかった。38 例全例が非重篤であり、多くが一過性のものであった。血尿関連の副作用については、海外臨床試験では尿検査を実施していない場合もあり、国内外の比較は困難であるが、本調査での血尿関連の副作用 (血尿 4 例及び尿中血陽性 62 例) の発現率 (0.8% (66/8,700 例)) は、疫学調査における日本人の血尿の頻度 (男性 2.8%、女性 11%) やその経年変化のデータを逸脱するものではなかった。

また、本剤投与前後の血清クレアチニン (以下、「SCr」) 値のある 8,462 例のうち、SCr の基準値のある施設で投与前値から 30%を超える上昇がみられた症例は 345 例 (4.1%) であり、海外臨床試験における 5 mg 投与群での発現頻度 0.5% (3/644 例) を上回っていた。しかし、345 例中基準値上限を超過したのは 119 例 (1.4%) であり、そのうち本剤投与前から透析が必要であった慢性腎不全患者 2 例及び最終測定時に投与前値の 30%以内の値に回復又は軽快した 52 例を除いた 65 例のうち、腎機能障害の明らかな危険因子や本剤以外の要因を有していた 58 例を除く 7 例が腎関連の副作用として報告されたが、いずれも本剤との因果関係が強く示唆されるものではなかった。

特に慎重なモニタリングが必要となる、本剤の 1 日投与量が 20 mg まで増量された症例は 27 例であったが、発現した副作用は血中 CK 増加 2 例及び関節痛 1 例であり、いずれも腎及び尿路系に関連する副作用ではなかった。

以上より、本調査の結果は、腎及び尿路系に関する副作用と本剤との因果関係を示唆するものではないと考えたが、今後とも引き続き潜在的なリスクとして検討を行う。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、「2-1-1 安全性全般」及び「2-1-2 重点調査項目」の項で示された調査結果から、新たな対応の必要はないものと判断した。

## 2-2 有効性

解析対象症例 8,707 例のうち 413 例 (内訳 : 投与期間が 2 週間以下の症例 208 例、投与後の検査の実施が投与開始 2 週以内のみの症例 205 例) を除いた 8,294 例が有効性解析対象症例とされ、各脂質検査項目 (LDL-C、TC、HDL-コレステロール (以下、「HDL-C」)) のうち、投与前後値のあるものについて、変化量及び変化率が集計された。申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例のうち、高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>で本剤の初回投与量 2.5 mg を継続投

<sup>5)</sup> 本剤の使用理由として「高コレステロール血症」と「FH」のいずれかを選択する際に高コレステロール血症が選択された症例

与した症例（以下、「初回 2.5 mg 継続例」）、5 mg を継続投与した症例（以下、「初回 5 mg 継続例」）における LDL-C の推移は表 1 のとおりであり、本剤投与前 3 カ月間の高コレステロール血症に対する前治療薬の有無にかかわらず LDL-C は投与前に比べ有意に減少していた。国内の高コレステロール血症患者を対象とした第 II 相用量反応試験において、本剤 2.5 mg を 1 日 1 回 6 週間投与した際の LDL-C の変化率の平均値は -44.99%（17 例）であり、前治療なしの集団において承認時までの効果と同程度の有効性が示された。

表 1 初回 2.5 mg 継続例及び初回 5 mg 継続例における LDL-C の推移

LDL-C (mg/dL)	初回 2.5 mg 継続例			初回 5 mg 継続例		
	全体 (4,614 例)	前治療薬なし (2,691 例)	前治療薬あり (1,882 例)	全体 (110 例)	前治療薬なし (30 例)	前治療薬あり (79 例)
投与前	151.32±38.09	164.54±32.23	132.25±37.83	143.72±41.43	153.21±39.58	140.49±41.95
12 週後	99.76±28.75	96.86±26.68	103.97±31.06	98.93±38.35	80.48±26.23	106.35±40.00
変化率(%)	-30.93±23.60	-40.08±16.38	-17.69±26.04	-28.88±24.84	-46.52±14.66	-22.03±24.76

平均値±標準偏差

FH 患者における本剤投与前 3 カ月間の高コレステロール血症に対する前治療薬の有無別の LDL-C の推移は表 2 のとおりであり、前治療薬の有無にかかわらず LDL-C は投与前に比べ有意に減少していた。

表 2 FH 患者における LDL-C の推移

LDL-C (mg/dL)	全体 (242 例)	前治療薬なし (65 例)	前治療薬あり (175 例)
投与前	182.48±55.02	202.00±53.22	175.08±54.29
観察期間終了時	147.60±49.96	118.69±44.26	158.83±47.69
変化率(%)	-15.90±26.75	-39.98±20.12	-6.61±22.97

平均値±標準偏差

また、高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>のうち、初回 1 日投与量 2.5 mg から 5 mg へ増量した症例 (40 例) における LDL-C 変化率 (平均値±標準偏差、以下同様) は、5 mg 増量前の -6.34±19.88% から増量 12 週後には -20.13±19.11% となり、増量により有意な低下が確認された。

高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>における本剤投与前 12 週後の TC の変化率は、初回 2.5 mg 継続例においては -20.96±16.20% (5,487 例) であり、初回 5 mg 継続例においては -17.38±18.37% (147 例) であった。初回 2.5 mg 継続例、初回 5 mg 継続例ともに、本剤投与前と比べて有意な TC 減少が認められた。

高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>における本剤投与前 12 週後の HDL-C の変化率は、初回 2.5 mg 継続例においては 4.84±26.98% (5,142 例) であり、初回 5 mg 継続例においては 5.99±18.46% (128 例) であった。初回 2.5 mg 継続例、初回 5 mg 継続例ともに、本剤投与前と比べて有意な HDL-C 増加が認められた。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>での初回 2.5 mg 継続例 2,691 例の LDL-C 変化率に影響を及ぼす要因として、安全性と同じ因子 (本剤の使用理由、筋障害危険因子の有無、高コレステロール血症に対する治療薬歴の有無、本剤の 1 日平均投与量、初回 1 日投与量及び最大 1 日投与量を除く) が検討された。その結果、性別、投与前 TC、投与前 LDL-C 及び肝機能障害の既往歴の有無により有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

女性の LDL-C 変化率 $-40.78 \pm 16.09\%$  (1,571 例) は、男性の $-39.10 \pm 16.73\%$  (1,120 例) と比べて大きかったが、両集団の差は約 2%であり、臨床上問題となるものではないと考えた。

投与前 TC 又は投与前 LDL-C が高いほど LDL-C 変化率が大きかったが、投与前値が高いほど前治療なしの症例が多く、薬剤への反応性も高かったために、変化率が大きくなったものと考えた。

肝機能障害の既往歴「有」の患者の LDL-C 変化率 $-43.63 \pm 17.93\%$  (92 例) は、「無」の患者の $-40.01 \pm 16.27\%$  (2,527 例) と比べて大きかったが、「有」の患者の変化率の方が大きく、特に問題となるものではないと考えた。

機構は、「2-2 有効性」の項で示された調査結果から、新たな対応の必要はないものと判断した。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）が使用成績調査として収集された症例より抽出され、申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、本調査において小児の症例は収集されず、妊産婦は 1 例認められた。本剤は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦」への投与は禁忌であるが、当該妊産婦は、本剤投与終了後に妊娠が判明した症例であり、追跡調査にて分娩時まで母子ともに異常は認められなかったことが確認された。

**高齢者（65 歳以上）：**安全性解析対象として 4,134 例が収集された。副作用発現率は 10.6% (439/4,134 例) であり、非高齢者（65 歳未満）の患者における副作用発現率 11.7% (535/4,566 例) に比べて高くなかった。高齢者で発現した重篤な副作用は 13 例 17 件（肝障害及び肝機能異常各 2 件等）であり、そのうち骨格筋系に関連する副作用は 3 例 4 件（血中 CK 増加、背部痛、筋骨格痛及び筋痛 各 1 件）であった。高齢者では、一般的に生理機能が低下していること、及び横紋筋融解症があらわれやすいとの報告があることから添付文書で「慎重投与」とされているが、骨格筋系の副作用発現率は高齢者で 3.6% (147/4,134 例)、非高齢者で 4.3% (198/4,566 例) と大きな差は認められなかった。なお、79 歳の患者 1 例に横紋筋融解が報告されたが、非重篤であり、横紋筋融解症定義合致症例ではなかった。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>で初回 2.5 mg 継続例での投与 12 週後の LDL-C 変化率は、65 歳以上 75 歳未満で $-40.07 \pm 15.81\%$  (780 例)、75 歳以上で $-41.48 \pm 15.50\%$  (429 例)、65 歳未満で $-39.68 \pm 16.91\%$  (1,482 例) であり、有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性解析対象として 1,145 例が収集された。副作用発現率は 11.5% (132/1,145 例) であり、「無」の症例における副作用発現率 11.1% (842/7,552 例) と比較して有意差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者で発現した重篤な副作用は 7 例 10 件（血中 CK 増加 3 件等）であり、そのうち骨格筋系に関連する副作用は 4 例 5 件（血中 CK 増加 3 件、背部痛及び筋骨格痛 各 1 件）であった。腎機能障害のある患者については、横紋筋融解症が起りやすく、それに伴って急激な腎機能悪化があらわれることが添付文書で注意喚起されているが、骨格筋系の副作用発現率は「有」で 4.2% (48/1,145 例)、「無」で 3.9% (297/7,552 例) と大きな差は認められなかった。なお、腎機能障害「有」の患者で横紋筋融解及びそれに伴う腎不全の報告はなかった。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>で初回 2.5 mg 継続例での投与 12 週後の LDL-C 変化率は、腎機能障害「有」の患者で $-39.36 \pm 16.93\%$  (318 例) であり、「無」の患者 $-40.17 \pm 16.31\%$  (2,372 例) と比較して有意差は認められなかった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象として肝機能障害「有」の症例 1,399 例が収集され、副作用発現率は 14.0% (196/1,399 例) と、肝機能障害「無」の症例の 10.7% (778/7,298 例) に比べて高かった。肝胆道系に関連する副作用の発現率は、肝機能障害「有」の症例で 6.5% (91/1,399 例) であり、「無」の症例の 2.6% (191/7,298 例) と比べて高かったが、それ以外に特定の副作用があらわれやすいことは示唆されなかった。なお、肝機能障害のある患者については、添付文書で肝機能障害を悪化させるおそれがあることについて注意喚起している。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>で初回 2.5 mg 継続例での投与 12 週後の LDL-C 変化率は、肝機能障害「有」の患者で $-40.31 \pm 17.56\%$  (413 例) であり、「無」の患者 $-40.03 \pm 16.16\%$  (2,277 例) と比較して有意差は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者について現時点で新たな問題点は見出されなかったが、引き続きこれらの患者の情報収集に努め、必要に応じ適切な対応を行うと説明し、機構はこれを了承した。

### 3. 特定使用成績調査の概要

#### 3-1 長期使用に関する調査

承認時までの試験では、各用量及び漸増等を含めた比較的長期の投与について十分な安全性データが集積されていなかったため、長期使用時の安全性について検討することを目的として調査が実施された。

##### 3-1-1 安全性

###### 3-1-1-1 安全性全般

収集された 1,103 例のうち、契約違反の症例 3 例、登録違反の症例 168 例、重複症例 3 例、未投薬の症例 3 例、再来なしの症例 22 例の計 199 例が除外された 904 例が解析対象症例とされ、さらに調査票の有害事象欄が未記入であった 1 例を除く 903 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 14.2% (128/903 例) であり、使用成績調査での副作用発現率 11.2% (974/8,700 例) と比較して高かったが、特定の副作用の発現率が上昇する傾向は認められなかった。申請者は、12 週までの副作用発現率は 8.7% (79/903 例)、12 週以降の副作用発現率は 6.8% (55/814 例) であることから、調査期間が長期であることが影響したと考えると説明した。発現した主な器官別大分類別の副作用とその発現率は、「臨床検査」6.6% (60/903 例、血中 CK 増加 35 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 11 件等)、「筋骨格系および結合組織障害」3.2% (29/903 例、筋肉痛 19 件等)、「肝胆道系障害」1.7% (15/903 例、肝機能異常 12 件等) であり、使用成績調査で認められた副作用の種類と大きく異なることはなかった。

副作用発現時用量別の副作用発現率は、「2.5 mg 以下」で 12.2% (103/847 例)、「2.5 mg 超 5 mg 以下」で 8.6% (11/128 例)、「5 mg 超 10 mg 以下」で 11.9% (5/42 例)、「10 mg 超 20 mg 以下」で 22.2% (2/9 例)、「20 mg 超」で 11.1% (1/9 例) であった。2.5 mg を超える用量を投与された患者は比較的少なかったものの、2.5 mg から 20 mg の臨床用量範囲内で投与量の増加に伴う副作用



用発現率の上昇はみられなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として使用成績調査において検討された項目と同様の項目<sup>6)</sup>が検討された結果、既往歴の有無、腎機能障害の既往歴の有無、併用薬の有無及び初回1日投与量により、副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 10.7% (68/633 例) に比べて「有」の患者 21.7% (51/235 例) で高かった。主な既往歴は、肝機能障害、腎機能障害、子宮平滑筋腫、胃潰瘍、脳梗塞、女性乳癌、糖尿病性腎症、脳出血、肺結核及びくも膜下出血であったが、複数の背景因子が関与している可能性も考えられ、本数値の比較のみで特定の既往症における副作用のあらわれやすさを考察することは困難であった。

腎機能障害の既往歴の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 13.3% (113/847 例) に比べて「有」の患者 28.6% (6/21 例) で高かったが、「有」の患者が少ないことから、器官毎・副作用名毎に副作用のあらわれやすさを比較することは困難であった。

併用薬の有無別の副作用発現率は、「無」の患者 6.1% (8/131 例) に比べて「有」の患者 15.5% (120/772 例) で高かったが、器官毎・副作用名毎の検討では特定の副作用があらわれやすい傾向は認められなかった。

初回1日投与量別の副作用発現率は、「2.5 mg/日以下」で 13.4% (113/846 例)、「2.5 mg/日超 5.0 mg/日以下」で 25.9% (14/54 例)、「5.0 mg/日超」で 33.3% (1/3 例) であったが、「2.5 mg/日超 5.0 mg/日以下」、「5.0 mg/日超」の患者が少なく、特定の副作用のあらわれやすさ等を比較することは困難であった。初回1日投与量 2.5 mg/日超の患者に発現した重篤な副作用は2例のみであり（喘息及び低比重リポ蛋白増加 各1例）、いずれも合併症等の影響も示唆されること、また、初回1日投与量 2.5 mg/日超の患者で発現した事象の転帰の大半は回復又は軽快であること等から、これまでに初回1日投与量に基づく重大なリスクは特定されていないと考える。

### 3-1-1-2 重点調査項目

重点調査項目とされた事象について、申請者は以下のように説明した。

#### (1) 骨格筋への影響（横紋筋融解症を含む筋障害）

本特定使用成績調査における骨格筋系関連副作用の発現率は 7.0% (63/903 例) であり、血中 CK 増加、それ以外の既知の副作用及び未知の副作用の発現率はそれぞれ 3.9% (35/903 例)、3.4% (31/903 例) 及び 0.1% (1/903 例) であった。ミオパシーの報告はなく、横紋筋融解症は1例報告されたが、腎機能障害を有する患者ではなかった。CK 上昇の発現時期を検討するため、時期区分毎に基準値上限を超える CK 上昇の発現率（週 100 人あたり）<sup>7)</sup>（以下、「上昇発現率」）を求めたところ、4 週以上 8 週未満の上昇発現率 (2.34) が最も高かった。基準値上限の 3 倍又は 5 倍を超える CK 上昇については、発現例数が少なく（それぞれ 18/860 例、9/860 例）、上昇発現率が特に高くなる時期は確認できなかった。なお、投与前、投与 12 週後、投与 6 カ月後、投与 9 カ月

<sup>6)</sup> 患者カテゴリーについては「動脈硬化性疾患予防ガイドライン（2007 年版）」（日本動脈硬化学会）に基づき、一次予防Ⅰ～Ⅲ、二次予防に分類された。

<sup>7)</sup> 人・時間法を用い、イベント数の観察日数（初発の上昇発現日までの日数）の総計に対する比を算出し、それを 1 週間 100 人観察した際の発現数に換算した（＝（上昇発現症例数/観察人日）×7×100）。

後、投与1年後のCKの推移を検討したところ、経時的に上昇する傾向はみられなかった。

### (2) 肝機能への影響

ALT 上昇の発現時期を検討するため、時期区分毎に基準値上限を超える ALT の上昇発現率を求めたところ、4 週以上 8 週未満の上昇発現率 (4.02) が最も高かった。基準値上限の 3 倍を超える ALT 上昇については、発現例数が 21 例と少なく、上昇発現率が特に高くなる時期は確認できなかった。なお、投与前、投与 12 週後、投与 6 カ月後、投与 9 カ月後、投与 1 年後の ALT の推移を検討したところ、経時的に上昇する傾向はみられなかった。

### (3) 腎機能への影響

SCr 上昇の発現時期を検討するため、時期区分毎に本剤投与前値から 30%を超える SCr の上昇発現率を求めた。投与前値から 30%を超える SCr 上昇は 863 例中 69 例で認められたが、発現例数が少ないこともあり、上昇発現率が特に高くなる時期は確認できなかった。なお、投与前、投与 12 週後、投与 6 カ月後、投与 9 カ月後、投与 1 年後の SCr の推移を検討したところ、経時的に上昇する傾向はみられず、推算糸球体濾過量 (eGFR) についても経時的に下降する傾向はみられなかった。尿蛋白及び尿潜血について、本剤投与前後の基準値超過症例の発現率を検討したところ、経時的に発現率が上昇する傾向はみられなかった。

以上より、申請者は、本剤の長期使用時の安全性に関して、本特定使用成績調査に基づく特段の安全確保措置は必要ないと説明し、機構はこれを了承した。

## 3-1-2 有効性

解析対象症例 904 例から 34 例 (内訳: 投与期間が 2 週間以下の症例 19 例、投与後の検査の実施が投与開始 2 週以内のみの症例 15 例) を除いた 870 例が有効性解析対象症例とされ、各脂質検査項目 (LDL-C、TC、HDL-C) のうち、投与前後値のあるものについて、変化量及び変化率が集計された。申請者は以下のように説明した。

有効性解析対象症例のうち、高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>で初回 2.5 mg 継続例及び初回 5 mg 継続例における LDL-C の推移は表 3 のとおりであり、前治療薬の有無にかかわらず LDL-C は投与前に比べ有意に減少していた。いずれの集団でも投与 12 週後において LDL-C 低下効果が認められ、それ以降、投与 6 カ月後、9 カ月後、1 年後においても同程度の LDL-C 低下効果が認められた。使用成績調査における初回 2.5 mg 継続例及び初回 5 mg 継続例の本剤投与 12 週後の変化率はそれぞれ $-30.93 \pm 23.60\%$  (4,614 例) 及び $-28.88 \pm 24.84\%$  (110 例) であり、本特定使用成績調査結果と大きな違いはなかった。

表 3 初回 2.5 mg 継続例、初回 5 mg 継続例における LDL-C の推移

LDL-C (mg/dL)	初回 2.5 mg 継続例			初回 5 mg 継続例		
	全体 (614 例)	前治療薬なし (374 例)	前治療薬あり (237 例)	全体 (21 例)	前治療薬なし (4 例)	前治療薬あり (16 例)
投与前	153.63 ± 36.34	164.03 ± 31.82	137.12 ± 37.03	158.81 ± 37.55	193.00 ± 20.63	153.97 ± 35.00
観察終了時	101.65 ± 31.31	98.04 ± 28.39	107.47 ± 34.85	110.90 ± 28.29	90.70 ± 8.33	117.69 ± 29.04
変化率(%)	-30.80 ± 25.77	-39.11 ± 18.12	-17.54 ± 30.28	-27.25 ± 20.97	-52.57 ± 7.22	-21.58 ± 19.06

平均値 ± 標準偏差

その他の脂質検査値のうち、TC については、初回 2.5 mg 継続例、初回 5 mg 継続例いずれにお

いても投与 12 週後に低下効果が認められ、それ以降、投与 6 カ月後、9 カ月後、1 年後も同程度の低下効果が認められた。また、HDL-C については、初回 2.5 mg 継続例では投与 12 週後に上昇効果が認められ、それ以降、投与 6 カ月後、9 カ月後、1 年後も同程度の HDL-C 上昇効果が認められたが、初回 5 mg 継続例ではいずれの時点においても有意な変化は認められなかった。

FH 患者においても、脂質に対する改善効果は高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>での効果と大きく異なるものではなかった。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>のうち、初回 2.5 mg 継続例 (210 例) の本剤投与 1 年後の LDL-C 変化率に影響を及ぼす要因として、使用成績調査において検討された背景因子と同じ因子が検討された。その結果、投与前 TC、投与前 LDL-C 及び既往歴の有無により有意差が認められ、申請者は以下のように説明した。

投与前 TC 又は投与前 LDL-C が高いほど LDL-C 変化率が大きかったが、使用成績調査と同様、投与前値が高いほど前治療なしの症例が多く、薬剤への反応性も高かったために、変化率が大きくなったものと考えられた。

既往歴「無」の患者の LDL-C 変化率 $-38.33 \pm 19.68\%$  (157 例) は、「有」の患者の $-44.83 \pm 13.52\%$  (49 例) よりも小さかった。また、腎機能障害又は肝機能障害の既往歴の有無により LDL-C 変化率に有意差は認められず、特段問題となるものではないと考える。

以上より、申請者は、本剤の長期使用時の有効性に関して、本特定使用成績調査に基づく特段の対応は必要ないと説明し、機構はこれを了承した。

### 3-1-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者) が、本特定使用成績調査において収集された症例より抽出され、申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明した。なお、小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。

**高齢者 (65 歳以上) :** 安全性解析対象として 425 例が収集された。副作用発現率は 16.0% (68/425 例) であり、非高齢者における副作用発現率 12.6% (60/478 例) に比べて高かった。高齢者で発現した重篤な副作用は 5 例 7 件 (心房細動、心不全、肝機能異常、胃癌、喘息、皮膚筋炎及び発疹各 1 件) であった。高齢者では横紋筋融解症があらわれやすいことが添付文書で注意喚起されており、「筋骨格系および結合組織障害」の副作用発現率は高齢者で 4.0% (17/425 例)、非高齢者で 2.5% (12/478 例) であったが、高齢者で横紋筋融解の報告はなかった。長期投与の場合に特に高齢者で発現する副作用は認められず、高齢者への本剤投与に関して新たな注意喚起の必要性はないと判断した。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>のうち初回 2.5 mg 継続例での投与 1 年後の LDL-C 変化率は、65 歳未満の患者で $-41.35 \pm 15.73\%$  (119 例)、65 歳以上 75 歳未満の高齢者で $-40.68 \pm 20.22\%$  (60 例)、75 歳以上の高齢者で $-32.67 \pm 23.72\%$  (31 例) であり、有意差は認められなかった。

**腎機能障害を有する患者 :** 安全性解析対象として 117 例が収集された。副作用発現率は 15.4% (18/117 例) と「無」の症例における副作用発現率 14.0% (110/786 例) に比べて高かったが有意差は認められず、特定の副作用があらわれやすいことは示唆されなかった。腎機能障害のある患

者については、横紋筋融解症が起りやすく、それに伴って急激な腎機能悪化があらわれることが添付文書で注意喚起されているが、骨格筋系に関連する副作用の発現率は腎機能障害「有」で6.0% (7/117例)、「無」で7.1% (56/786例)であり、大きな差は認められなかった。腎機能障害「有」の患者で横紋筋融解及びそれに伴う腎不全の報告はなかった。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>のうち初回2.5 mg 継続例での投与1年後のLDL-C変化率は、腎機能障害「有」の患者で $-38.73 \pm 15.54\%$  (29例)、「無」の患者で $-40.06 \pm 19.05\%$  (181例)であり、有意差は認められなかった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象として109例が収集された。副作用発現率は18.3% (20/109例)であり、肝機能障害「無」の症例の13.6% (108/794例)に比べて高かった。しかし、「肝胆道系障害」の副作用以外に特定の副作用があらわれやすいことは示唆されず、「肝胆道系障害」の副作用もすべて非重篤であった。なお、肝機能障害のある患者については、添付文書で肝機能障害を悪化させるおそれがあることについて注意喚起されている。

前治療薬のない高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>のうち初回2.5 mg 継続例での投与1年後のLDL-C変化率は、肝機能障害「有」の患者で $-39.52 \pm 15.48\%$  (29例)、「無」の患者で $-39.94 \pm 19.06\%$  (181例)であり、有意差は認められなかった。

以上より、特別な背景を有する患者について、現時点で新たな問題点は見出されなかったが、引き続きこれらの患者の情報収集に努め、必要に応じ適切な対応を行うと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

### 3-2 使用成績調査フォローアップのための特定使用成績調査

長期投与時の安全性について、日本人における漸増投与のデータが限られていたことから、使用成績調査症例のうち、使用成績調査観察期間終了時点で1日投与量として本剤10 mg以上が継続投与されている症例について、長期フォローアップのための調査が実施された。

#### 3-2-1 安全性

収集された64例のうち、登録違反の症例4例が除外された60例が解析対象症例とされ、その全例が安全性解析対象症例とされた。使用成績調査における観察期間を含めた総投与日数は、1年未満が6例 (10.0%)、1年以上1年3カ月未満が24例 (40.0%)、1年3カ月以上1年6カ月未満が24例 (40.0%)、1年6カ月以上が6例 (10.0%)であった。フォローアップ期間中の副作用発現率は6.7% (4/60例)であり、当該症例の使用成績調査期間中の副作用発現率11.7% (7/60例)と比べて高くなかった。フォローアップ期間中に発現した副作用は、肝機能異常2件、胆石症、血中CK増加及び尿中血陽性 各1件であった。

1日平均投与量別では、1日平均投与量が「5 mg超10 mg以下」の患者33例のうち2例、「10 mg超20 mg以下」の患者27例のうち2例で副作用が認められた。また、最大1日投与量別では、「10 mg」の患者32例のうち2例及び「20 mg」の患者22例のうち2例で副作用が認められ、「15 mg」の患者6例に副作用は認められなかった。

#### 3-2-2 有効性

解析対象症例60例全例が有効性解析対象症例とされた。

高コレステロール血症患者<sup>5)</sup>10例及びFH患者32例(いずれも高コレステロール血症に対する治療薬歴のある患者)の観察終了時における本剤投与前からのLDL-C変化率は、それぞれ-8.81±44.81%及び-7.92±24.66%であった。

以上より、本特定使用成績調査においても使用成績調査と同様に、本剤の安全性及び有効性について新たな問題点は見出されなかったと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

#### 4. 製造販売後臨床試験

冠動脈疾患を有し、経皮的冠動脈インターベンション(以下、「PCI」)を必要とする高コレステロール血症患者を対象に、本剤2.5~20mgを76週間投与したときの冠動脈の粥状硬化病変(以下、「プラーク」)の体積の進展抑制を血管内超音波検査法(以下、「IVUS」)により検討することを目的とした非盲検非対照試験(計画被験者数:200例)が国内40施設にて実施された。PCI施行後、実施医療機関の担当医師がPCI施行部位とは別に米国心臓協会(AHA)分類による狭窄度が50%以下の病変部位を選定してIVUSを施行し、4週間以内に本剤を投与開始することとされた。用法・用量は、本剤を1日1回2.5mgより投与開始し、投与開始後4週以降又は増量後4週以降にLDL-Cが80mg/dL以上を示す場合、漸次20mgまで増量することとされた。

本剤が投与された213例全例が安全性解析対象症例とされた。これらのうち69.5%(148例)が76週まで投与され、そのうち72.3%(107例)が最高用量である20mgを服用していた。安全性解析対象症例213例のうち、選択・除外基準不適格例1例、IVUS不完備例<sup>8)</sup>45例、中止例27例、脱落・追跡不能例13例、処置違反例1例の計87例を除く126例が有効性解析対象症例とされた。投与期間は有効性解析対象症例の全症例で72週以上であり、76週目の投与量は「5mg」7.6%(8/105例)、「10mg」18.1%(19/105例)、「20mg」74.3%(78/105例)であった。

有効性評価対象症例(PPS:126例)のうち119例がステント留置症例であった。有効性の主要評価項目であるIVUS測定によるプラーク体積の変化率の平均値[95%信頼区間]は、投与76週後(評価対象:72週~80週にIVUSが施行された症例)の時点で-5.066%[-7.545~-2.588]であり、投与開始前と比べて有意に減少した。副次評価項目であるIVUS測定によるプラーク体積変化量、プラーク面積の変化量及び変化率についても有意な減少が認められ、本剤投与開始前に最大のプラーク面積を示した断面における血管内腔面積及び血管内腔容積の有意な増加が認められた。総血管体積には有意な変化はみられなかった。

安全性について、有害事象の発現率は93.9%(200/213例)であった。重篤な有害事象は63例99件認められ、そのうち発現率が1%以上の事象は、冠動脈狭窄21件、狭心症6件であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は3例10件(貧血、肝機能異常、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ(以下、「 $\gamma$ -GTP」)増加、ALT増加、AST増加、血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加、血中ビリルビン増加、C反応性蛋白(CRP)増加、好中球数減少、血小板数減少各1件)あったが、これらの転帰はすべて回復又は軽快であった。試験期間中に死亡した症例はなかった。副作用発現率は34.7%(74/213例)であり、承認までの試験での副作用発現率35.6%(72/202例)と同程度であった。全副作用の

<sup>8)</sup> 本剤投与開始前と投与76週のいずれかでIVUSが実施されなかった、又は画像不良のためプラークに関する評価項目についての観測値が利用できなかった症例

うち 25.4% (54/213 例) が臨床検査値異常変動に関する事象であり、主な副作用は、 $\gamma$ -GTP 増加及び血中 CK 増加 各 22 件、ALT 増加 15 件等であった。

副作用発現時の投与量別の副作用発現率は、「2.5 mg」16.9% (36/213 例)、「5 mg」9.0% (18/199 例)、「10 mg」13.0% (23/177 例)、「20 mg」15.5% (22/142 例) であった。副作用の発現例数・発現件数に偏りはみられなかったが、有害事象では「20 mg」投与時の発現件数が他の投与量の 1.5～2 倍であったことについて、申請者は以下のように説明した。本試験では、2.5 mg より投与を開始し、投与開始後 4 週以降あるいは増量後 4 週以降に LDL-C が 80 mg/dL 以上を示す場合、漸次 20 mg まで増量することと規定したため、観察期間が長期になるほど 20 mg を投与された症例の割合が高かった。このように試験で規定された用法・用量により、観察期間の 76 週のうち 20 mg を投与された期間が最も長くなったことが、20 mg 投与時の有害事象発現率が高いことの一因として考えられた。なお、20 mg 投与時の有害事象は、種類、重篤度、転帰及び発現時期について 20 mg 未満の投与と比較して異なる傾向は認められず、本結果を踏まえて新たな注意喚起を追加する必要はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 5. 製造販売後臨床試験及び長期使用成績調査における母集団薬物動態解析

日本人における本剤の薬物動態に影響を与える要因を明らかにするため、製造販売後臨床試験及び長期使用に関する特定使用成績調査で得られた本剤の血漿中濃度データ、並びに日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (試験 4522IL/0007 及び 4522IL/0063) 及び日本人高コレステロール血症患者を対象とした第 II 相試験 (試験 4522JP/0055) で評価された本剤の血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析 (以下、「PPK 解析」) が実施された。製造販売後臨床試験では本剤の各投与量 (2.5～20 mg) における定常状態で投与後 48 時間以内の任意の時点、長期使用に関する特定使用成績調査では、投与開始 1 週間後の投与後 48 時間以内の任意の時点に採血が行われた。28 例の健康成人及び 407 例の患者から得られた、それぞれ 822 検体及び 1,049 検体の血漿中薬物濃度値が PPK 解析対象とされた。申請者は、以下のように説明した。

PPK 解析に用いる薬物動態モデルとして、吸収過程にラグ時間のある 1 次吸収を伴う 2-コンパートメントモデルを選択した。PPK 解析対象被験者の主な背景因子の分布は、性別は男性 272 例、女性 171 例、年齢 61.0 [21, 85] 歳 (中央値 [範囲]、以下同様)、体重 62.0 [30, 107] kg、AST 23.0 [11, 169] U/L、ALT 23.0 [5, 316] U/L 及び Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス (以下、「CrCL」) 78.1 [25, 187] mL/min であった。経口クリアランスに対して、年齢、身長、体重、体表面積、除脂肪体重、理想体重、投与量、赤血球数、CrCL、ALT、AST、 $\gamma$ -GTP、アポリポ蛋白 A-I、アポリポ蛋白 A-II、乳酸脱水素酵素及び CK を、見かけの中央コンパートメント容積に対して、体重、体表面積、除脂肪体重、理想体重、ヘマトクリット及び赤血球数を共変量として検討した。

最終モデルにおいて、本剤の経口クリアランスの有意な共変量として、CrCL が選択された。一方、性別や年齢は本剤の有意な共変量として選択されなかった。これらの結果は本剤承認時の臨床試験成績とも矛盾していなかった。

また、PPK 解析の結果、CrCL が経口クリアランスに対する有意な共変量として選択され、構築した PPK モデルを用いて腎機能障害患者 (体表面積で補正した CrCL 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) におけ

る全身曝露量（AUC）を推定したところ、腎機能が正常な患者（体表面積で補正した CrCL 120 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）の推定値の約 1.5 倍であり、腎機能の低下によって本剤の血漿中濃度が上昇する傾向が認められた。現行の添付文書には、外国人データに基づいて重度の腎機能障害患者（体表面積で補正した CrCL 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満）における本剤血漿中濃度は健康成人と比較して約 3 倍に上昇する旨記載されており、本結果は当該情報と矛盾するものではなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集され機構に報告された重篤な副作用は 577 例 826 件であり、主な情報源は、自発報告 525 例 753 件、使用成績調査 34 例 42 件、特定使用成績調査 10 例 12 件、製造販売後臨床試験 4 例 13 件であった。再審査期間中に収集された使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 462 例 572 件、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 202 例 261 件であった（上述の 577 例 826 件のうち、再審査期間終了直前に入手した追加情報により本剤との因果関係が否定され、再審査期間終了後に追加取下げ報告を行った 1 例 1 件を除く。また、再審査期間終了直前に入手し、再審査期間終了後に機構に報告された 8 例 8 件<sup>9)</sup>を含む）。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用のうち、主なものは、横紋筋融解症 105 件、血中 CK 増加 74 件、肝機能異常 72 件、肝障害 39 件、筋肉痛 28 件、ミオパチー 27 件であった。申請者は以下のように説明した。横紋筋融解症については、再審査期間中に 130 例 130 件（重篤 107 例（うち 2 例は転帰死亡で未知重篤副作用と判断した）、非重篤 23 例）入手したが、報告頻度は使用上の注意の記載範囲内（0.1%未満）であること、他のスタチンの推定報告頻度とも差はみられないことから、現時点で更なる対応は不要と考える。横紋筋融解症以外の副作用のうち、血小板減少、間質性肺炎については「重大な副作用」の項に、筋痙攣、関節痛、健忘、肝機能異常（AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇）、肺炎、腎機能異常（BUN 上昇、血清クレアチニン上昇）、睡眠障害（不眠、悪夢等）、抑うつについては「その他の副作用」の項に、それぞれ再審査期間内に追記し、注意喚起を行った。

転帰が死亡であった 9 例 10 件の内訳は、横紋筋融解症及び死亡 各 2 件、急性腎不全、進展型小細胞肺癌、心不全、心筋梗塞、肝不全及び肝機能異常 各 1 件であった。申請者は、転帰死亡例における死亡と本剤の副作用との関連について、以下のように説明した。

横紋筋融解症 2 例のうち 1 例は、本剤 5 mg 投与開始から約 1 週間後に薬疹、横紋筋融解症、急性腎不全が発現し死亡に至った 65 歳男性であるが、診断評価等に関する詳細な情報が不足していること、横紋筋融解症と診断される 2 週間前に心筋梗塞を発症していることや併用薬の影響も疑われることから、本剤と死亡との因果関係について明確に判断できなかった。2 例目は、本剤投与開始約 22 カ月後に急性腎不全、皮膚感染/中毒疹、発熱、脱水及び摂食不良を伴う致死的な横紋筋融解症が発現した 75 歳男性であり、大腸癌、高血圧症、腹部大動脈瘤等の既往歴があった。CK 高値が認められており、横紋筋融解症による可能性も考えられるが、ウイルス感染も疑われることから、死亡は全身状態の悪化や感染に起因した可能性も否定できない。

<sup>9)</sup> 再審査期間終了後に入手した追加情報により、8 例 8 件のうち、3 例 3 件は本剤との因果関係が否定され、1 例 1 件は重篤性が非重篤に変更された。

死亡 2 例のうち 1 例は、本剤投与中止後に肝機能異常、腹水、胸水を認め、その後播種性血管内凝固症候群が発現し、原因不明のまま死亡に至った 59 歳男性で、種々の検査によっても原因は特定できなかった。他の 1 例は 51 歳男性で、転倒、眼瞼縫合された 4 日後、意識レベル低下、体温 32.2℃のショック状態で発見された。CK 値 6,614 U/L、SCr 値 5.62 mg/dL、ミオグロビン尿により横紋筋融解症と診断された。その後他院へ搬送されたため死亡までの経過の詳細は不明であり、本剤の関与を含め評価は困難であった。

心不全の 1 例は、本剤投与開始約 5 週後、通勤途中に心肺停止となり、死亡に至った 60 歳男性で、詳細が不明であることから、本剤との関連性を判断することは困難である。

心筋梗塞を発現した 1 例は、本剤投与開始から約 3 カ月後、肝機能異常により入院し、入院中に心筋梗塞を発現して死亡した 85 歳男性である。本剤投与中止 17 日後に心筋梗塞により死亡していること、高齢、心筋梗塞の既往等の患者背景が関与したと考えられることから、本剤の関与は否定的である。

肝不全の 1 例は 77 歳女性であり、本剤投与開始から 2 年以上経た後に、肝萎縮を伴う肝不全と診断されたが、詳細な情報が不足しており、本剤と死亡との関連性は不明である。

肝機能異常の 1 例は高血圧、脳梗塞、不全麻痺を合併している 76 歳男性であり、他剤から本剤へ切り替えた約 3 カ月半後に両側下腿の著明な浮腫、肝機能異常、胸水、腹水の貯留を認めたため、入院し本剤投与を中止した。A 型肝炎ウイルス感染後の自己免疫性肝炎発症を疑い、投薬治療を続けたが、肝不全により入院 3 週間後に死亡した。時間的関連から本剤の関与は否定できないが、A 型肝炎ウイルス感染、自己免疫性肝炎の影響も考えられる。

進展型小細胞肺癌の 1 例は 64 歳男性であり、本剤投与開始から約 5 カ月後の確定診断時には既に進展型小細胞肺癌の末期の状態であったことから、本剤投与以前より発現していた可能性が高く、本剤との関連性は否定的である。

以上より、ある特定の事象による死亡例の集積は認めなかったこと等も踏まえると、本剤投与後の転帰死亡について新たな対応は不要と考える。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用の主な器官別大分類別の内訳は、「一般・全身障害および投与部位の状態」32 例 32 件（発熱 9 件等）、「腎および尿路障害」31 例 32 件（急性腎不全 8 件等）、「神経系障害」22 例 24 件（感覚鈍麻 8 件等）、「心臓障害」20 例 21 件（心不全 5 件等）であった。使用上の注意から予測できない重篤な副作用に関する申請者の説明については、使用上の注意から予測できない非重篤な副作用に関する説明とともに後述する。

再審査期間中に収集された、使用上の注意から予測できない副作用は 2,113 例 2,592 件（重篤 261 件、非重篤 2,331 件）であり、申請者は以下のように説明した。使用上の注意から予測できない副作用のうち、口内炎、下痢、女性化乳房については、国内症例の集積及び使用上の注意の記載状況を勘案して、再審査期間終了後の平成 25 年 3 月に「その他の副作用」の項に追記し注意喚起を行った。また、糖尿病については、これまでに集積した症例は糖尿病合併患者や糖尿病の危険因子を有する患者での発現等であり、本剤投与によって新規糖尿病を発症するリスクは明確ではないと考えるが、海外での糖尿病発症リスクに関する報告を踏まえ、「その他の注意」の項に、海外において本剤を含むスタチン製剤投与患者では糖尿病発症のリスクが高いとの報告がある旨を追記し、グリコヘモグロビン増加及び血中ブドウ糖増加の国内症例の集積があること、海外において注意喚起されていることを踏まえ、「その他の副作用」の項にヘモグロビン A1c（以下、「HbA1c」）上昇及び血糖値上昇を平成 26 年 6 月に追記した（「8. 重大な措置、海外からの情



報」の項参照)。

追記を行った事象以外に収集された未知の副作用のうち、重篤例が集積した主な副作用は、腎関連 25 件 (うち重篤 20 件、以下同様)、浮腫関連 110 件 (重篤 9 件)、発熱関連 30 件 (重篤 9 件)、白血球減少関連 20 件 (重篤 9 件) であった。また、他に非重篤も含めて集積件数が多かった主な副作用は、感覚鈍麻関連 126 件 (重篤 8 件)、血尿関連 110 件 (重篤 3 件)、着色尿関連 105 件 (重篤 6 件) であった。

腎関連の副作用 (急性腎不全 8 件、腎不全 4 件等) については、平成 22 年 3 月に「その他の副作用」の項に「腎機能異常 (BUN 上昇、血清クレアチニン上昇)」を追記済みであり、当該記載より予測できないと判断された症例はいずれも投与前から腎機能障害を合併、又は併用薬の関与が疑われる症例であった。現時点で「重大な副作用」の項への追記等の新たな安全対策をとる必要はないと考えるが、引き続き情報収集に努める。また、それ以外についても事象毎に新たな対応の必要性について検討したが、これまでに集積した症例は、既に記載済みの事象に随伴して発現したと考えられる症例や、詳細な情報が得られていない、あるいは患者背景 (原疾患、合併症や併用薬等での影響) 等の本剤以外の関与が考えられるため、本剤との関連を示す十分な根拠が認められていない症例が主であり、現時点で新たな安全確保措置を取る必要はないと考えるが、引き続き情報収集に努める。

なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 相互作用

使用成績調査において、併用禁忌とされているシクロスポリンとの併用が 6 例、原則併用禁忌とされているフィブラート系薬剤 (腎機能に関する臨床検査値に異常を認める場合) との併用が 13 例、併用注意とされている薬剤との併用例がフィブラート系薬剤 76 例、ニコチン酸 1 例、アゾール系抗真菌薬 7 例、マクロライド系抗生物質 37 例、クマリン系抗凝血剤 358 例及び制酸剤 15 例収集され、申請者は以下のように説明した。シクロスポリンの併用例では 1 例に肝機能異常の副作用 (非重篤) が発現したが、直ちに処方医に対する注意喚起を行い、6 例全例の併用中止を確認した。原則併用禁忌に該当するフィブラート系薬剤の併用例 (腎に関する臨床検査値に異常を認める場合) 13 例については、処方医に対して再度注意喚起を行った。フィブラート系薬剤併用の全症例 89 例中 7 例で副作用が発現し、そのうち筋関連の副作用は、血中 CK 増加 2 件及び筋痙縮 1 件であった。併用注意とされている薬剤のうち、マクロライド系抗生物質、クマリン系抗凝血剤、制酸剤の併用例では副作用が報告されたが、それぞれ既に注意喚起されている症状の他に特定の副作用があらわれやすい傾向はみられなかった。

長期使用に関する特定使用成績調査では、併用注意とされている薬剤との併用が 120 例 (フィブラート系薬剤 16 例、ニコチン酸 14 例、マクロライド系抗生物質 6 例、クマリン系抗凝血剤 39 例、制酸剤 45 例) 収集されたが、新たな相互作用の懸念はみられなかったと申請者は説明した。なお、併用禁忌、原則併用禁忌とされている薬剤との併用例は収集されなかった。

再審査期間中に副作用・感染症自発報告として収集された、本剤との相互作用が疑われる、使用上の注意から予測できない副作用は、7 例 7 件 (重篤 4 件、非重篤 3 件) であった。重篤の 4 例は、十全大補湯との併用による肝機能障害、デスモプレシン酢酸塩水和物との併用によるデスモ

プレシン酢酸塩水和物の効果抑制（水中毒）、オルメサルタン メドキシミル及びピオグリタゾン塩酸塩との併用によるうっ血性心不全、ドネペジル塩酸塩、酸化マグネシウム及びアセトアミノフェンとの併用によるせん妄であった。申請者は、せん妄等は併用薬単剤でも発現するため本剤との相互作用による副作用か否かの判断が困難であること、いずれの症例も併用時の薬物動態のデータが得られていないこと等から、これまでに集積した症例からは特定の薬剤又は薬効群と本剤との併用による相互作用を示す十分な根拠は認められないと説明した。

症例報告以外では、文献報告（J Clin Pharmacol 2012; 52: 922-31、Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 321-9）に基づき、「使用上の注意」の「併用注意」の項に、ダルナビル及びリトナビル両剤との併用、並びにエルトロンボパグ オラミンとの併用について追記された。また、肝取込みトランスポーターOATP1B1と排出トランスポーターBCRPの機能を阻害する薬剤との併用により本剤の血中濃度が上昇するとの文献報告に基づき、併用禁忌とされているシクロスポリンの「機序・危険因子」の記載がより具体的な記載に変更された。

以上のことから、現時点では本剤の相互作用に関する情報は適切に添付文書に反映されており、使用上の注意の改訂等は必要ないと考えると申請者は説明し、機構はこれを了承した。

## 8. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は講じられなかった。

本剤は、平成 29 年 1 月時点で、120 カ国以上で承認され、約 80 カ国で販売されている。再審査期間中に、外国における措置に関する機構への報告は 10 件なされた。これらの措置報告について、申請者は以下のように説明した。

5 件はアジア人種における薬物動態試験結果を受けた平成 17 年の措置であり、米国、カナダ、ベルギー、欧州において、アジア人種における開始用量の推奨及び本剤による筋障害のリスクに関する情報提供が行われた。当該薬物動態試験では、アジア人種での本剤血漿中濃度は白人と比べて約 2 倍であることが示され、これを踏まえてアジア人種での本剤開始用量は、米国、カナダ、欧州では 5 mg/日、ベルギーでは 10 mg/日とすべきこととされた。さらに米国では、本剤による筋障害のリスクを最小化することを目的として、最大承認用量 40 mg は開始用量として不適切であること及び投与量 40 mg の筋障害のリスクが強調された。カナダでは、アジア人種、筋障害の既往又は家族歴のある患者で本剤 40 mg の投与が禁忌とされたほか、それらのリスクファクターについて明記された。ベルギーでも、アジア人種への本剤 40 mg の投与は禁忌とされた。欧州では、開始用量は 5 mg とすべき特定された患者群として中国人・日本人のほかに、ミオパシーの素因のある患者、70 歳以上の高齢者が明記された。本邦では、開始用量は 2.5 mg であること、投与量 40 mg は承認用量ではないこと、高齢者に対しては患者の状態を観察しながら投与することを記載済みであること、筋障害の既往や家族歴のある患者への投与は慎重投与とされていることから、新たな対応は不要と考える。

3 件は、平成 22 年から平成 24 年にかけて実施された、スタチン投与による糖尿病リスクについての欧州及び米国の措置である。心血管リスクを有する患者 17,802 例を対象として実施された本剤の一次予防効果を検討する無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（JUPITER 試験）で示唆された本剤の糖尿病のリスクについて、欧州 Pharmacovigilance Working Party（以下、「PhVWP」）

はレビューを実施し、治療のベネフィットは依然としてリスクを上回っているものの、空腹時血糖値 5.6-6.9 mmol/L の糖尿病前症患者において本剤投与により糖尿病発現のリスクが上昇すると結論づけ、本剤の製品情報（以下、「SmPC」）に当該リスクについて追記するよう指示した。引き続き、平成 24 年に PhVWP は、糖尿病リスク患者ではスタチン製剤投与により新規糖尿病発症のリスクが上昇することから、欧州で承認されているすべてのスタチン製剤の SmPC に当該患者での臨床的及び生化学的モニタリングの実施に関して追記するよう勧告した。米国（平成 24 年）においても、JUPITER 試験及びスタチン製剤に関する公表文献等のレビューが実施され、すべてのスタチン製剤の添付文書に、糖尿病発症リスク、HbA1c 及び血糖値の上昇に関する情報が追記された。以上を踏まえ、本邦においても、平成 26 年 6 月に、「その他の注意」の項に海外において本剤を含むスタチン製剤投与患者では糖尿病発症のリスクが高いとの報告がある旨を、「その他の副作用」の項に HbA1c 上昇及び血糖値上昇を追記した。米国では併せて、米国食品医薬品局（以下、「FDA」）による認知機能障害とスタチンとの関連を評価したレビューの結果を踏まえ、一般的には非重篤で可逆的な認知機能の副作用（記憶喪失、錯乱等）について追記されたが、本邦では、認知機能障害については本剤との関連を示す十分な根拠が認められないため、新たな措置は不要と判断した。

1 件は、平成 21 年に、英国医薬品庁により臨床試験、市販後副作用報告、公表文献のレビューが実施され、すべてのスタチン製剤の製品情報に、睡眠障害、記憶障害、性機能障害、うつ病、間質性肺疾患の発現に関する注意喚起を追記すべきと結論づけられたものである。本邦では当該措置、国内症例の集積等を踏まえ、平成 22 年 3 月に「重大な副作用」の項に間質性肺炎が、平成 23 年 1 月に「その他の副作用」の項に睡眠障害（不眠、悪夢等）及び抑うつが追記された。性機能障害については、本剤との関連を示す十分な根拠が認められないため、新たな措置は不要と判断した。

1 件は、平成 24 年に、米国 FDA がスタチン製剤と HIV プロテアーゼ阻害剤との併用による重篤な筋障害のリスク上昇について注意喚起を行ったものである。本邦の添付文書には「併用注意」の項にロピナビル・リトナビル配合剤との併用、並びにアタザナビル硫酸塩（以下、「アタザナビル」）及びリトナビル両剤との併用について注意喚起済みであったが、再審査期間終了後の平成 25 年 3 月にさらにダルナビル及びリトナビル両剤との併用について追記した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 9. 研究報告

再審査期間中に機構へ報告が行われた安全性に関する研究報告は 23 報であった。これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

9 報は、本剤又はスタチンによる糖尿病発症リスクの上昇に関するものであり、本剤投与後の糖尿病発症リスク上昇の報告を踏まえ、本剤の企業中核データシート（以下、「CCDS」）に「糖尿病」が追記された。本邦の添付文書では、平成 26 年 6 月に「その他の注意」の項に、海外において本剤を含むスタチン製剤投与患者では糖尿病発症のリスクが高いとの報告がある旨を追記し、本剤投与後に HbA1c 又は血糖値が上昇した症例の集積が認められていることから、「その他の副作用」の項に HbA1c 上昇及び血糖値上昇を追記した。

4 報は、本剤と HIV プロテアーゼ阻害剤（ロピナビル・リトナビル配合剤、アタザナビル及び

リトナビル両剤、Tipranavir・リトナビル配合剤)との併用による本剤の AUC 及び C<sub>max</sub> の上昇に関するものである。これらの報告を受けた CCDS の改訂に伴い、本邦未承認の Tipranavir 及びリトナビル両剤との併用を除き、平成 19 年 4 月にロピナビル・リトナビル配合剤との併用について、平成 21 年 9 月にアタザナビル及びリトナビル両剤との併用について、使用上の注意の「併用注意」の項に追記した。さらに、再審査期間満了後の平成 25 年 3 月にダルナビル及びリトナビル両剤との併用について追記したことから、HIV プロテアーゼ阻害剤と本剤との併用については十分に注意喚起している。

3 報は、スタチン使用と変形性関節炎・リウマチ性多発性筋痛の関連を示唆した 2 報、高齢者へのスタチン投与による癌のリスク上昇を示唆した 1 報であった。前者については、これまで実施された臨床試験及び市販後自発報告のいずれにおいても、当該事象に関連する知見が得られていないこと、当該研究には交絡因子も多く含まれており、本剤と事象との関連は明確でないことから、現時点での新たな対応は不要と考える。後者は、高齢者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験のメタアナリシス結果であるが、患者集団、デザイン等が大きく異なる試験も含まれることから、本報告のみから本剤による癌のリスクを評価することは困難であり、現時点では新たな対応は不要と考える。

上記以外の 7 報については、それぞれ単独の文献報告であり、検討は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上