

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] リバロ錠1mg、同錠2mg、同OD錠1mg、同OD錠2mg
[一 般 名] ピタバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者 名] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 7 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 6 月 5 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[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。
- ・ 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

平成 27 年 5 月 18 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リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg ②リバロ OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
[一 般 名]	ピタバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 7 日
[剤形・含量]	①1 錠中にピタバスタチンカルシウム水和物をピタバスタチンカルシウムとして 1 mg 又は 2 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1 錠中にピタバスタチンカルシウム水和物をピタバスタチンカルシウムとして 1 mg 又は 2 mg 含有する口腔内崩壊錠
[申請区分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第二部

審査結果

平成 27 年 5 月 18 日

[販 売 名] ①リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg
②リバロ OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
[一 般 名] ピタバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者] 興和株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 8 月 7 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、小児の家族性高コレステロール血症に対する本剤の有効性は示され、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。なお、横紋筋融解症及び肝機能障害等の発現状況、女兒家族性高コレステロール血症患者及び小児家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者における安全性等については、製造販売後調査等において検討することが必要と考える。

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した。

[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

(変更なし)

[用法・用量] 高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。

家族性高コレステロール血症

成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。

小児：通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2 mg までとする。

(下線部今回追加)

[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。
・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 13 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg ②リバロ OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
[一 般 名]	ピタバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者 名]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 7 日
[剤形・含量]	①1 錠中にピタバスタチンカルシウム水和物をピタバスタチンカルシウムとして 1 mg 又は 2 mg 含有するフィルムコーティング錠 ②1 錠中にピタバスタチンカルシウム水和物をピタバスタチンカルシウムとして 1 mg 又は 2 mg 含有する口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	<u>成人：高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症</u> <u>小児：家族性高コレステロール血症</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>
[申請時用法・用量]	<u>成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。</u> <u>小児：通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2 mg までとする。</u> <p style="text-align: right;">(下線部今回追加)</p>

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は、新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」について新たな資料は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ピタバスタチンカルシウム水和物（以下、「本薬」）は、日産化学工業株式会社により合成された 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A（以下、「HMG-CoA」）還元酵素阻害剤である。本邦では、■■■■ 年から日産化学工業株式会社と興和株式会社による共同開発が行われ、2003 年 7 月にリバロ錠 1 mg 及び 2 mg が「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・効果で承認された。また、以降は興和株式会社による開発が行われ、2012 年 1 月に、高含量規格であるリバロ錠 4 mg が追加で承認された。さらに口腔内崩壊錠について、2013 年 2 月にリバロ OD 錠 1 mg 及び 2 mg が、2013 年 8 月に同 OD 錠 4 mg が承認された。海外では、2015 年 2 月現在、成人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（以下、「FH」）に係る効能・効果で欧米を含む 43 カ国で承認されている。

遺伝的に著しいコレステロール高値を認める FH は、若年期より冠動脈疾患を発症し、健康成人よりも早期に死に至る可能性が高い遺伝性疾患である。欧米では、小児 FH に対する適応を取得している HMG-CoA 還元酵素阻害剤があるが、本邦において小児 FH に対する適応を有する脂質低下薬は存在しない。

本薬の小児 FH に対する開発は、欧州においては 年 月、本邦においては 年 月より臨床試験が開始され、今般、国内外の臨床試験等の成績に基づき、小児 FH に関する用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。なお、現時点で海外において、小児 FH に関する効能・効果又は用法・用量で本薬が承認されている国又は地域はない。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本薬及び代謝物（本薬のラクトン体）の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定され、定量下限はいずれも 1.00 ng/mL であった。

なお、新たな生物薬剤学試験の成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 患者における薬物動態

1) 国内第Ⅲ相試験（NK-104-PH-01、添付資料 5.3.5.2.1）

日本人家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）男児患者（10～15 歳）14 例を対象に、本薬 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回経口投与した無作為化二重盲検並行群間比較試験において、本薬の薬物動態が検討された。投与 8 週時又は 12 週時における本薬投与前及び投与 1 時間後の血漿中薬物濃度は、表 1 のとおりであった。

表 1：日本人小児 FH 患者に本薬を投与したときの血漿中薬物濃度（ng/mL）

本薬	投与前	1 mg 群	2 mg 群
		1 時間後	22.79±11.34 (7 例)
ラクトン体	投与前	1.57±0.42 (4 例)	3.85±1.26 (6 例)
		1 時間後	9.82±3.72 (7 例)

平均値±標準偏差

定量限界以上のデータに基づき算出（定量限界以上だった例数は括弧に記載）。

a) 全例が定量限界未満のため

2) 海外第Ⅲ相試験（NK-104-4.01EU、添付資料 5.3.5.1.1）

外国人小児脂質異常症患者（6～16 歳）106 例を対象に、本薬 1 mg、2 mg 又は 4 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与した無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験において、本薬の薬物動態が検討された。投与 8 週時又は 12 週時における本薬投与前及び投与 1 時間後の血漿中薬物濃度は、表 2 のとおりであった。

表 2：外国人小児患者に本薬を投与したときの血漿中薬物濃度（ng/mL）

		1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群
本薬	投与前	1.65 (1 例)	2.81±2.43 (7 例)	3.73±2.63 (20 例)
	1 時間後	16.75±9.51 (18 例)	35.08±39.10 (13 例)	113.6±81.4 (19 例)
ラクトン体	投与前	3.40±1.62 (20 例)	7.85±9.06 (16 例)	18.51±12.34 (20 例)
	1 時間後	12.45±5.32 (18 例)	25.82±12.63 (13 例)	73.19±22.93 (19 例)

平均値±標準偏差

定量限界以上のデータに基づき算出（定量限界以上だった例数は括弧に記載）。

<審査の概略>

(1) 国内外での血漿中薬物濃度の異同について

申請者は、国内外の臨床試験における血漿中薬物濃度の異同について、以下のように説明している。海外第Ⅲ相試験（NK-104-4.01EU 試験）の対象患者は 6～16 歳の男女とされていたため、国内第Ⅲ相試験（NK-104-PH-01 試験）の対象患者である 10～15 歳の男児と比較可能な集団を評価するため、NK-104-PH-01 試験の全集団と NK-104-4.01EU 試験の部分集団（10～15 歳又は男児）の投与 8 週時又は 12 週時における投与 1 時間後の血漿中本薬濃度について検討した結果、表 3 のとおり、日本人小児の血漿中本薬濃度は、外国人小児の 10～15 歳の集団、男児集団のいずれの集団よりも若干高値を示したが、投与量増加に伴って血漿中本薬濃度が上昇する傾向は国内外で同様であった。日本人小児で外国人小児より血漿中本薬濃度が高値であった原因は明確になっていないが、その差は 2 倍を超えておらず、また、NK-104-PH-01 試験の本薬 1 mg 及び 2 mg 群の血漿中本薬濃度は NK-104-4.01EU 試験の 4 mg 群を大きく下回っており、日本人小児 FH 患者に本薬を投与したときの曝露量は、安全性面で懸念されるものではないと考えられた。

表 3：国内外の臨床試験における投与 1 時間後の血漿中本薬濃度（ng/mL）

	解析対象	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群
NK-104-PH-01 試験	全体集団	22.79±11.34 (7 例)	32.17±17.65 (7 例)	
NK-104-4.01EU 試験	全体集団	16.75±9.51 (18 例)	35.08±39.10 (13 例)	113.64±81.44 (19 例)
	10～15 歳	13.79±5.52 (14 例)	21.76±5.95 (7 例)	102.05±60.38 (11 例)
	男児	14.32±7.12 (10 例)	21.34±3.03 (6 例)	108.10±97.24 (11 例)

平均値±標準偏差

機構は、以下のように考える。申請者の説明を考慮すると、検討された投与量の範囲内においては、国内外での血漿中本薬濃度に臨床的に問題となるような差異はないものと判断でき、血漿中本薬濃度以外の内因性及び外因性民族的要因について検討する必要はあるが、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価するにあたって海外臨床試験成績を利用することは可能と判断する（「2. (iii) <審査の概略> (2) 海外臨床試験成績の利用について」の項参照）。なお、本薬 1 mg 及び 2 mg を投与したときの安全性については、臨床試験成績も踏まえて判断する必要がある（「2. (iii) <審査の概略> (4) 安全性について」の項参照）。

(2) 小児患者における薬物動態について

機構は、小児 FH 患者に本薬を投与した際の薬物動態について、成人における薬物動態との異同を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は、経口投与後消化管から吸収され、肝臓のトランスポ

ーターである複数種の organic anion-transporting polypeptide (以下、「OATP」) によって肝臓内に取り込まれてコレステロールの合成を阻害するが (Catapano AL. *Atheroscler Suppl* 11: 3-7, 2010)、OATP については、10 歳以上の小児で成人と発現量が大きく異ならないと報告されている (Prasad B et al. *Drug Metab Dispos* 42: 78-88, 2014)。また、本薬の代謝には主に UDP-glucuronosyltransferase (以下、「UGT」) 1A3 及び UGT2B7 (Fujino H et al. *Xenobiotica* 33: 27-41, 2003)、並びに CYP2C9 (Fujino H et al. *Xenobio Metabol and Dispos* 14: 415-424, 1999) が関与することが知られており、UGT1A3 の発現量については年齢による差異に関する報告はないが、UGT2B7 の発現量については年齢による差がないこと (Strassburg CP et al. *Gut* 50: 259-265, 2002)、CYP2C9 の代謝能は小児と成人で変わらないこと (Tanaka E. *J Clin Pharm Ther* 23: 247-255, 1998) が報告されている。さらに肝臓に取り込まれた本薬は、multidrug resistance protein 1 (MDR1)、breast cancer resistance protein (BCRP) 及び multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) といった胆管のトランスポーターを介して排泄されるが、いずれについても、10 歳以上の小児と成人で発現量が大きく異ならないと報告されている (Prasad B et al. *Drug Metab Dispos* 42: 78-88, 2014、Prasad B et al. *J Pharm Sci* 102: 787-793, 2013、Deo AK et al. *Drug Metab Dispos* 40: 852-855, 2012)。以上より、本申請により新たに投与対象となる 10 歳以上の小児における本薬の薬物動態プロファイルについて、成人と大きな差異はないものと考えている。また、成人での血漿中本薬濃度について、日本人健康成人を対象とした臨床試験成績に基づき、本薬 1 mg 及び 2 mg の定常状態での投与 1 時間後の血漿中本薬濃度を予測したところ、それぞれ 14.00 ± 2.24 ng/mL 及び 27.78 ± 10.73 ng/mL (平均値 \pm 標準偏差、以下同様) であり、日本人小児での投与 1 時間後の血漿中本薬濃度 (それぞれ 22.79 ± 11.34 ng/mL 及び 32.17 ± 17.65 ng/mL) は成人の血漿中濃度と比べて高値となる可能性が示唆された。しかしながら、成人での最大用量 (本薬 4 mg) 投与時の投与 1 時間後の血漿中本薬濃度 (49.8 ± 15.4 ng/mL) を上回ることはない想定されることから、安全性面での懸念はないと考える。

機構は、申請用法・用量では小児の年齢又は体重により調整するような設定とされていないことを踏まえ、固定用量で投与した際に安全性上問題となるような血漿中濃度の差異が生じる可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NK-104-4.01EU 試験で得られた年齢又は体重別の投与 8 週時又は 12 週時における本薬投与 1 時間後の血漿中本薬濃度は表 4 のとおりであった。10 歳未満又は 40 kg 未満の小児で高値を示す傾向が認められたが、本邦での投与対象年齢は 10 歳以上としていること、NK-104-4.01EU 試験では 40 kg 未満の小児と 40 kg 以上の小児で安全性に差異は認められておらず、NK-104-PH-01 試験における有害事象の発現状況に体重との相関は認められていないことも考慮すると、薬物動態的観点から、本申請における小児対象集団で安全性に問題が生じる可能性は低いと考える。

表 4 : 海外臨床試験における年齢又は体重別の血漿中本薬濃度 (ng/mL)

投与量	年齢		体重	
	10 歳未満	10 歳以上	40 kg 未満	40 kg 以上
1 mg	27.13 \pm 14.02 (4 例)	13.79 \pm 5.52 (14 例)	25.69 \pm 12.56 (5 例)	13.32 \pm 5.44 (13 例)
2 mg	58.01 \pm 58.74 (5 例)	20.75 \pm 6.20 (8 例)	51.79 \pm 54.72 (6 例)	20.77 \pm 6.64 (7 例)

平均値 \pm 標準偏差

機構は、提示されている試験成績からは、今回追加される用法・用量における小児での安全性に大きな問題が生じる可能性は低いと判断するが、臨床試験での検討は限られていることから、体重別の安全性については、製造販売後においても引き続き検討が必要と考える。

(3) 食事の規定が試験成績に及ぼす影響について

機構は、NK-104-PH-01 試験においては、本薬の投与時期を「朝食前投与」と規定している一方で、NK-104-4.01EU 試験においては食事の規定をせず「朝に投与」としていることについて、これらの規定の違いが試験成績に及ぼした影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬の用法を食事の規定及び投与時期を規定しないものとする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った際に実施した日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験において、食事の影響を検討したところ、空腹時投与時の最高血漿中濃度 (C_{max}) は食後投与時の 1.6 倍となったが、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はほぼ同程度であった。NK-104-4.01EU 試験においては、実施可能性の観点から食事のタイミングを規定していなかったが、上記の試験の結果を考慮すると、投与 1 時間後の血漿中薬物濃度測定に際しては空腹時投与に統一する必要があると考え、血漿中薬物濃度測定日については朝食前投与としており、NK-104-PH-01 試験と同一条件で薬物動態の評価を行ったことから、食事の規定が薬物動態の評価に影響を及ぼすことはなかったものとする。また、同一部変更承認申請時に、日本人成人において、食事の規定及び投与時期が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼさないと判断されていることから、NK-104-PH-01 試験と NK-104-4.01EU 試験の投与時期の違いが本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすことはないとする。

機構は、以下のように考える。NK-104-PH-01 試験と NK-104-4.01EU 試験における本薬の投与時期の食事の規定は異なっていたが、血漿中薬物濃度の測定日については、いずれも朝食前投与としていたことから、両試験における食事の規定の差異が血漿中本薬濃度の評価にあたって大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断する。日本人成人において食事の規定及び投与時期が有効性及び安全性に差異を及ぼすことはないと判断されていることも考慮すると、食事の規定の異なる両試験成績を以て国内外の薬物動態、有効性及び安全性について比較し、評価を行うことは可能と判断する。

また、NK-104-PH-01 試験では服用時期が「朝食前投与」と規定されていたのに対し、申請用法・用量では食事の規定を設定していないが、上述したように、成人において食事の規定及び投与時期が有効性及び安全性に影響を及ぼすことはないと判断されていることも考慮すると、日本人小児においても食事の規定が薬物動態、有効性及び安全性に大きな影響を及ぼすことはないものと判断でき、用法・用量にて食事の規定をしないことは可能と判断する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、日本人小児を対象として実施された国内第Ⅲ相試験 1 試験、外国人小児を対象として実施された海外第Ⅲ相試験 1 試験及び長期投与試験 1 試験の計 3 試験の成績が提出された。

(1) 国内第Ⅲ相試験 (NK-104-PH-01、添付資料 5.3.5.2.1、実施期間 年 月～ 年 月)

日本人小児 FH 男子患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された（目標症例数：各群 7 例、計 14 例）。

投与開始後 52 週間が治療期とされ、本薬 1 mg 又は 2 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与された。本薬 2 mg 群においては、1 mg から投与を開始し、4 週後に 2 mg に増量された。

主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・ FH ヘテロ接合体患者
- ・ 同意取得時の年齢が 10 歳以上 15 歳以下の患者
- ・ 低比重リポタンパクコレステロール（以下、「LDL-C」）が 190 mg/dL 以上、又は LDL-C が 160 mg/dL 以上でリスクファクター（冠動脈疾患の家族歴、肥満、2 型糖尿病、高血圧症、低高比重リポタンパクコレステロール（以下、「HDL-C」）血症）を 1 つ以上有する患者
- ・ 医師の指導に基づきスクリーニングの 3 ヶ月以上前より食事療法を実施している患者。又は、食事に配慮した食生活がスクリーニングの 3 ヶ月以上前より実施されており、さらに強い食事制限を課す必要がないと判断されている患者。いずれの場合も、スクリーニングの 4 週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事・運動療法を実施している患者

無作為化され治験薬が投与された 14 例（各群 7 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象である Full analysis set（以下、「FAS」）とされた。

有効性について、主要評価項目は 8 週及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率とされ、各時点のベースラインからの LDL-C 変化率（平均値±標準偏差）は、表 5 のとおりであり、投与群、評価時期を固定効果、症例を变量効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析により評価が行われ、検定の多重性を調整するために、初めに 2 mg 群について評価を行い、有意差が認められた場合は、次に 1 mg 群について評価するとされた。その結果、LDL-C 変化率（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、2 mg 群で-34.273 [-41.018, -27.528] %、1 mg 群で-27.258 [-34.003, -20.513] %であり、両群ともにベースラインから有意な低下を示した（いずれも $p < 0.001$ ）。

表 5：日本人小児 FH 患者に本薬を投与したときのベースラインからの LDL-C 変化率（FAS）

	例数	ベースライン (mg/dL)	8 週時 変化率 (%)	12 週時 変化率 (%)
1 mg 群	7	245.4±68.1	-24.70±9.93	-27.75±10.34
2 mg 群	7	269.6±51.2	-33.56±11.94	-37.04±7.34

平均値±標準偏差

また、副次評価項目である 52 週時のベースラインからの LDL-C 変化率（平均値±標準偏差）は、1 mg 群で-24.32±10.25%、2 mg 群で-32.22±5.94%であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、1 mg 群 100% (7/7 例)、2 mg 群 71.4% (5/7 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（1 mg 群 2 例、2 mg 群 3 例、以下同順）、胃腸炎（2 例、2 例）、上気道の炎症（1 例、2 例）、季節性アレルギー（2 例、0 例）、アレルギー性鼻炎（2 例、0 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 例（癩痕）に認められたが、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認められなかった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (NK-104-4.01EU、添付資料 5.3.5.1.1、実施期間 年 月～年 月)

外国人小児脂質異常症患者における本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が海外 9 施設で実施された (目標症例数: 各群 24 例、計 96 例)。

投与開始後 12 週間が治療期とされ、プラセボ、本薬 1 mg、2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回朝に経口投与された。本薬 4 mg 群においては、2 mg から投与を開始し、4 週後に 4 mg に増量された。

主な選択基準は以下のとおりであった。

- ・ 無作為割付時の年齢が 6 歳以上 17 歳未満の患者
- ・ 空腹時 LDL-C が 160 mg/dL 以上、又は空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 以上でリスクファクター (男子、心筋梗塞と定義された若年性心疾患の罹患の家族歴、低 HDL-C 血症又は高トリグリセリド (以下、「TG」) 血症、高リポタンパク (a) 血症、2 型糖尿病、高血圧症) を 1 つ以上有する患者
- ・ スクリーニングの 5 週間以上前又は visit 2 (投与開始 1 週間前) の 4 週間以上前から脂質低下薬を使用していなかった患者
- ・ 適切な食事療法を 8 週間以上実施していた患者

無作為化された 106 例 (プラセボ群 27 例、1 mg 群 26 例、2 mg 群 27 例、4 mg 群 26 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。そのうち、ベースライン以降の脂質測定値がない 3 例を除く 103 例 (27 例、26 例、26 例、24 例) が有効性の主要な解析対象集団である FAS とされた。また、安全性解析対象集団のうち 104 例 (27 例、26 例、26 例、25 例) が FH 患者であった。

有効性について、主要評価項目である 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率は表 6 のとおりであった。検定の多重性を調整するため、初めに 4 mg 群とプラセボ群を比較し、有意差が認められた場合は、次に 2 mg 群とプラセボ群を比較するとされた。2 mg 群とプラセボ群に有意差が認められた場合は、次に 1 mg 群とプラセボ群を比較するとされた。その結果、すべての本薬群においてプラセボ群との間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.0001$ 、ベースラインの LDL-C 値及び年齢を共変量とした共分散分析)。

表 6：外国人小児患者に本薬を投与したときの 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率 (FAS)

	例数	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	12 週時 ^{a)} (mg/dL)	変化率 ^{b) d)} (%)	群間比較 ^{d)}	
					プラセボ群との差 ^{c)} (%)	p 値
プラセボ群	27	240.5±68.98	239.2±61.13	1.0±2.06		
1 mg 群	26	231.4±45.45	176.3±34.47	-23.5±2.09	-24.5 [-30.3, -18.6]	<0.0001
2 mg 群	26	223.1±35.85	156.8±38.63	-30.1±2.11	-31.1 [-37.0, -25.2]	<0.0001
4 mg 群	24	240.7±54.25	144.4±40.86	-39.3±2.18	-40.3 [-46.2, -34.4]	<0.0001

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

d) ベースラインの LDL-C 値及び年齢を共変量とした共分散分析

12 週よりも前に試験を中止した被験者については、治験期間における最終の値を用いた (Last Observation Carried Forward : LOCF)

安全性について、有害事象の発現割合は、プラセボ群 55.6% (15/27 例)、1 mg 群 69.2% (18/26 例)、2 mg 群 59.3% (16/27 例)、4 mg 群 42.3% (11/26 例) であり、いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (プラセボ群 6 例、1 mg 群 4 例、2 mg 群 6 例、4 mg 群 2 例、以下同順)、頭痛 (2 例、6 例、5 例、1 例)、腹部不快感 (3 例、1 例、0 例、1 例)、嘔吐 (3 例、0 例、0 例、1 例)、腹痛 (2 例、3 例、2 例、0 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ群 14.8% (4/27 例)、1 mg 群 15.4% (4/26 例)、2 mg 群 14.8% (4/27 例)、4 mg 群 15.4% (4/26 例) であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、腹痛 (2 例、2 例、1 例、0 例)、嘔吐 (2 例、0 例、0 例、0 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、2 mg 群の 1 例 (顔面骨骨折) に認められたが、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、上記の重篤な有害事象が認められた 1 例を除き、4 mg 群の 1 例 (発熱及び発疹) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 海外長期投与試験 (NK-104-4.02EU、添付資料 5.3.5.2.2、実施期間 年 月～年 月)

本薬を長期投与したときの安全性を検討する目的で、NK-104-4.01EU 試験を完了した被験者又は新規の外国人小児脂質異常患者を対象として、非盲検非対照試験が海外 9 施設で実施された。

いずれの患者においても本薬 1 mg を 1 日 1 回朝経口投与から開始し、投与 4 週時及び 8 週時の空腹時 LDL-C 値に基づき、以下の基準で増量の可否を判断した。

(投与 4 週時)

- ・ 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL より高かった場合、本薬 2 mg に増量し、投与 8 週時に来院する。
- ・ 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL 以下の場合、本薬 1 mg を継続し、投与 16 週時に来院する。

(投与 8 週時)

- ・ 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL より高かった場合、本薬 4 mg に増量し、投与 12 週時に来院する。
- ・ 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL 以下であった場合、本薬 2 mg を継続し、投与 16 週時に来院する。

被験者は個々の最高用量の本薬を投与 52 週時まで継続して投与するが、必要に応じて用量を減量し、空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 未満の間は減量した用量で継続することを可能とした。また、最高用量の本薬を 4 週間以上服用しても、LDL-C が 130 mg/dL 未満に到達せず、他の治療法が妥当であると治験担当医師が判断した場合、治験を中止した。

新規に組み入れる場合の主な選択基準は、NK-104-4.01EU 試験と同様であった。

治験薬が投与された 112 例（NK-104-4.01EU 試験からの移行例 84 例、新規組み入れ症例 28 例）全例が安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団である FAS とされた。

試験終了時点における投与量分布は、1 mg 2.7%（3/112 例）、2 mg 5.4%（6/112 例）、4 mg 92.0%（103/112 例）であった。

有効性について、投与 12 週時及び 52 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率（平均値±標準偏差）は、それぞれ-38.2±10.92%及び-37.8±12.07%であった。

安全性について、有害事象の発現割合は、67.0%（75/112 例）であり、5 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（18 例）、インフルエンザ（12 例）、ウイルス性胃腸炎（11 例）、インフルエンザ様疾患（9 例）、頭痛（9 例）、腹痛（6 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、8.9%（10/112 例）であり、2 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、無力症、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加、筋肉痛、頭痛（各 2 例）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、1 例（扁桃の炎症）に認められたが、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、1 例（そう痒性皮疹）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬を含有する製剤（以下、「本剤」）と他の小児 FH 治療（薬物療法、低比重リポタンパク（以下、「LDL」）アフェレーシス等）との使い分けや併用の方法について説明した上で、小児 FH の治療における本剤の臨床的位置付けを説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1) 小児 FH ヘテロ接合体について

本邦における最新の動脈硬化性疾患予防ガイドライン（動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版、日本動脈硬化学会、2012、以下、「動脈硬化ガイドライン」）において、小児 FH ヘテロ接合体に対する薬物治療は、成長・発育等への安全性の観点から、胆汁酸吸着レジン製剤が第一選択薬とされている。しかしながら、胆汁酸吸着レジン製剤はコレステロール低下効果が不十分な場合が多く、特に顕著な LDL-C 高値を示す患者に対しては、積極的な脂質低下療法が推奨されるため、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（以下、「スタチン製剤」）の使用を考慮することが妥当な場合もあると考える。欧米のガイドライン（Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014、Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013、Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 128 Suppl 5: S213-256, 2011）では、欧米における冠動脈疾患発現頻度は本邦より高いことから、積極的コレステロール低下療法が推奨されており、小児 FH ヘテロ接合体に対する第一選択はスタチン製剤となっている。また、スタチン製剤で効果不十分の場合には、胆汁酸吸着レジン製剤又はエゼチミブを併用可能としている。

以上より、小児 FH ヘテロ接合体については、安全の確保の観点から、まずは胆汁酸吸着レジン製剤の適応を検討することが適切と考えるが、顕著な LDL-C 高値を示す患者に対しては、本剤のようなスタチン製剤の使用を考慮することが妥当な場合もあり、さらに強力な LDL-C 低下を必要とすることが想定される場合には、胆汁酸吸着レジン製剤と本剤との併用を行うことが適切と考えられる。また、胆汁酸吸着レジン製剤で効果不十分な患者又は継続服薬が困難となった患者に対しても、本剤の適応を考慮できると考える。また、小児 FH 患者の中には小児期において動脈硬化の進行が認められる症例が存在することから (Harada-Shiba M et al. *J Atheroscler Thromb* 19: 1019-1026, 2012)、そのような症例においては、第一選択薬として治療初期から本剤の適応を考慮することも可能と考える。ただし、本邦では小児 FH に対する薬物治療開始のための指針や LDL-C 管理目標値が確立されていないことから、現時点では、本剤が適応となる場合を明確に定義することは困難であり、十分な知識及び経験を持つ医師の下で、患者の有する動脈硬化リスクに応じて薬物治療の内容を決定すべきと考える。

2) 小児 FH ホモ接合体について

動脈硬化ガイドラインにおいて、FH ホモ接合体患者では若年期から強力な LDL-C 低下治療を必要としているが、FH ヘテロ接合体に比べて薬剤に対する反応性が非常に悪いとされており、治療は LDL アフェレーシスが基本とされている。同ガイドラインでは薬物治療としてプロブコールが有効であるとされているが、スタチン製剤に関しては言及されていない。FH ホモ接合体はヘテロ接合体と異なり、両親から LDL 受容体遺伝子又はプロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9、以下、「PCSK9」) の欠損若しくは異常を受け継いでおり、LDL 受容体活性の上昇を作用機序とするスタチン製剤は十分な LDL-C 低下効果を発揮できないことから、成人 FH の適応について、本剤の添付文書では効能・効果に関連する使用上の注意に LDL アフェレーシス等の補助療法として使用することを考慮するよう注意喚起されている。しかしながら、LDL 受容体活性がわずかでも残存している場合又は LDL 受容体と PCSK9 の遺伝子変異を両親から一つずつ受け継いだ場合にはスタチン製剤の LDL-C 低下効果が期待できるものとする。さらに、スタチン製剤は LDL-C 低下効果以外の多面的効果によって冠動脈疾患の抑制に働くことも期待されるとの報告がある (Wang CY et al. *Trends Mol Med* 14: 37-44, 2008)。本邦で実施された FH ホモ接合体患者 (130 例) を対象とした治療薬の実態調査において、使用している薬剤及びその使用割合は、スタチン製剤 88.5%、エゼチミブ 53.8%、プロブコール 28.5%、胆汁酸吸着レジン製剤 20.8%、アスピリン 34.6%、チクロピジン 8.5% と報告されており (斯波真理子. 難治性疾患克服研究事業 家族性高コレステロール血症の病態についての調査と研究 平成 25 年度分担研究報告書)、FH ホモ接合体患者は幼少期から強力な LDL-C 低下治療を必要とすることから、この傾向は小児でも同様と考えられる。欧米においても LDL アフェレーシスが基本となる治療であり、薬剤が併用されるが、欧米では LDL アフェレーシスの実施が困難である場合に lomitapide 又は mipomersen を考慮すべきとされている (Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014)。なお、FH ホモ接合体患者に対するスタチン製剤の効果については、Raal らの報告 (Raal FJ et al. *Circulation* 124: 2202-2207, 2011) において、スタチン製剤を使用したグループと使用しなかったグループでの死亡又は冠動脈疾患発現についての Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果、ハザード比 [95%信頼区間] はそれぞれ 0.34 [0.14, 0.86]

($p=0.02$)、0.49 [0.22, 1.07] ($p=0.07$) であり、スタチン製剤の FH ホモ接合体に対する有用性が示されている。

以上より、国内外ともに、FH ホモ接合体患者に対しては LDL アフェレーシスが基本となる治療法であり、薬剤の反応は極めて悪いとされているが、実際には多くの薬剤が幼少期から使用されており、その中でもスタチン製剤が最も多く使用されていること、FH ホモ接合体は早急な治療が必須と考えられることから、本剤は小児 FH ホモ接合体患者に対しても使用される薬剤と位置づけることは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

1) 小児 FH ヘテロ接合体について

国内の最新治療ガイドラインである動脈硬化ガイドラインにおいて、小児 FH ヘテロ接合体に対する治療としては、成長・発育等への安全性の観点から、消化管から吸収されない胆汁酸吸着レジン製剤が従来第一選択薬とされてきたとの記載がある。一方、海外の主なガイドラインにおいては、冠動脈疾患の発症抑制のためには小児期から積極的にスタチン製剤の投与を開始するべきとの記載 (Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014、Rodenburg J et al. *Circulation* 116: 664-668, 2007)、8 歳から 18 歳の小児に対するスタチン製剤の有効性及び安全性は成人と同様であるとの記載 (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 128 Suppl 5: S213-256, 2011) 等があり、小児 FH ヘテロ接合体に対する第一選択薬はスタチン製剤であり、効果不十分の場合には、胆汁酸吸着レジン製剤又はエゼチミブを併用可能としている。以上のような背景、及び本申請にあたり実施した国内外の臨床試験において小児 FH ヘテロ接合体に対するの本剤の有効性が示されていること (「(3) 有効性について」の項参照) 等も考慮すると、本邦の小児 FH 治療において本剤が提供された場合には、積極的な脂質低下が必要とされる患者に対しての単剤使用、又は胆汁酸吸着レジン製剤ではコレステロール低下効果が不十分な症例に対して併用療法で用いることが可能な薬剤として、小児 FH ヘテロ接合体の治療における新たな選択肢となるものと考えられる。

2) 小児 FH ホモ接合体について

胆汁酸吸着レジン製剤やスタチン製剤等、LDL-C 低下薬の薬効は LDL 受容体活性の上昇によるものであり、FH ホモ接合体は FH ヘテロ接合体に比べて薬剤に対する反応性が悪いことから、FH ホモ接合体に対しては国内外ともに LDL アフェレーシスが基本治療とされている。LDL 受容体タンパクを全くもたない FH ホモ接合体 receptor-negative type に対して LDL-C 低下薬は無効であるが、一方、LDL 受容体タンパクをわずかながらも有する receptor-defective type に対しては、胆汁酸吸着レジン製剤とスタチン製剤、ニコチン酸製剤等の併用療法が著効する症例の報告もあり (Malloy MJ et al. *Ann Intern Med* 107: 616-623, 1987)、また体格が小さく血管確保や体外循環装着等侵襲の大きな LDL アフェレーシスの実施が困難な小児 FH ホモ接合体患者に対しては、最初に薬物療法を開始し、効果不十分な場合や血管確保が可能となった段階で LDL アフェレーシスを開始することが想定される。以上のような背景、及び本申請にあたり実施した国内外の臨床試験から小児 FH ホモ接合体において本剤の有効性が期待されること (「(5) 投与対象及び効能・効果について」の項参照) 等も考慮すると、本剤が医療現場に提供された場合には、

LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助に使用できる薬剤として、小児 FH ホモ接合体の治療における新たな選択肢となるものとする。

(2) 海外臨床試験成績の利用について

機構は、国内外の外因性・内因性民族的要因（FH の病態、治療法も含む）の異同について示した上で、日本人小児 FH 患者における本剤の有効性及び安全性を説明するにあたって海外臨床試験成績を利用可能と考えた根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、まず、本邦での開発方針について、以下のように説明した。本邦において、本申請で検討した 10～15 歳の男児 FH の患者数は約 7,200 人程度と推定されるが、小児では成人のように定期健診等で血中コレステロール濃度を測定する機会が少ないため FH の診断機会が限定されること、治験を計画した段階では最新の動脈硬化ガイドラインが公表される前であり、本邦において小児 FH に対する治療指針が存在しなかったこと等を考慮すると、実際に医療機関を受診し治療を受けている小児 FH 患者はごく一部と推察され、国内臨床試験における被験者の確保が極めて困難であると考えられた。そのため、国内臨床試験については実施可能な規模で投与前後の LDL-C 変化量について統計学的に有意かつ臨床的に意義のある LDL-C 低下効果を示すこととし、加えて欧州で実施されるプラセボ対照試験の成績も有効性及び安全性の評価に利用することを計画した。

その上で申請者は、海外臨床試験成績を利用することの妥当性について、以下のように回答した。外因性民族的要因として、小児 FH に対する治療、診断基準及び食事指導の国内外差について検討した。欧州では、小児 FH ヘテロ接合体に対する薬物治療について、スタチン製剤が第一選択薬、併用薬としてエゼチミブ及び胆汁酸吸着レジン製剤、ホモ接合体に対しては LDL アフェレーシスが基本治療とされている（Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013）。一方、本邦の動脈硬化ガイドラインでは、小児 FH ヘテロ接合体に対する第一選択薬は胆汁酸吸着レジン製剤とされ、併用薬に関する記述はなく、ホモ接合体に対しては LDL アフェレーシスが適応とされている。このように小児 FH ヘテロ接合体に対する第一選択薬は国内外で異なっているが、臨床試験（NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-PH-01 試験）においては、本剤以外の薬物治療及び LDL アフェレーシスの併用を禁止していたため、これらの相違が試験結果に影響を及ぼした可能性は低いと考える。

小児 FH の診断基準について、欧州では、両親のいずれかが Dutch Lipid Clinic Network criteria の FH 診断基準（Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013）を満たした FH で、小児の LDL-C 値が 135 mg/dL を超えていれば FH を強く疑うこととされており、遺伝子検査が推奨されている。なお、海外臨床試験（NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験）では、臨床診断と遺伝子検査の両方を実施したが、国内臨床試験（NK-104-PH-01 試験）と同じく臨床的に診断された FH 患者を組み入れた。一方、本邦の動脈硬化ガイドラインでは、小児ヘテロ接合体の診断基準は、LDL-C 値が 140 mg/dL 以上であり、FH 又は早発性冠動脈疾患の家族歴（2 親等以内の血族）がある場合とされている。欧州及び本邦のいずれにおいても、LDL-C 高値で家族歴を有することを診断基準としており、両者の診断基準は概ね同様であると判断できる。さらに、食事指導の内容についても欧州及び本邦で大きな差異はないと考えられ、外因性民族的要因に関しては、国内外の臨床試験成績を比較する上で大きな問題にはならないと考える。

内因性民族的要因として、FH の病態及び冠動脈疾患発現リスクの国内外差について検討した。FH の病態について、本邦の動脈硬化ガイドラインでは、FH は高 LDL-C 血症、早発性冠動脈疾患、

腫・皮膚黄色腫を 3 主徴とし、LDL 受容体又はその関連遺伝子の異常にて発症する疾患と定義されており、欧州でも同様の記述がされている (Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013)。冠動脈疾患の発現リスクについて、日本人における冠動脈疾患発現頻度は欧米に比べて低いことが知られているが (Verschuren WM et al. *JAMA* 274: 131-6, 1995、Saito I et al. *Int J Epidemiol* 29: 837-844, 2000)、日本人の総コレステロール値と冠動脈疾患の発症の関係は海外臨床試験 (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, *JAMA* 248: 1465-1477, 1982) と類似しており (日本動脈硬化学会高脂血症診療ガイドライン検討委員会, *動脈硬化* 25: 4-12, 1997)、コレステロール値と冠動脈疾患リスクとの関係には民族差がないと考えられる。

なお、国内第Ⅲ相試験 (NK-104-PH-01 試験) では 10~15 歳の男児のみが対象とされているのに対し、海外第Ⅲ相試験 (NK-104-4.01EU 試験) では 6~16 歳の男女が対象とされている。しかしながら、両試験における投与 12 週時のベースラインからの LDL 変化率は表 7 に示すとおりであり、NK-104-4.01EU 試験における LDL-C 変化率は、男児集団、10~15 歳の集団のいずれの集団についても、NK-104-PH-01 試験における LDL-C 変化率と比較して小さい傾向にあったが、両試験で大きく異なるものではなかった。

表 7: 国内外臨床試験における投与 12 週時のベースラインからの LDL 変化率 (FAS)

解析対象		プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群
NK-104-PH-01 試験					
全体集団	ベースライン ^{a)}	—	245.4±68.1	269.6±51.2	—
	例数	—	(7 例)	(7 例)	—
	12 週時までの変化率 ^{b)}	—	-27.75±10.34	-37.04±7.34	—
	例数	—	(7 例)	(7 例)	—
NK-104-4.01EU 試験					
全体集団	ベースライン ^{a)}	240.5±68.98	231.4±45.45	223.1±35.85	240.7±54.25
	例数	(27 例)	(26 例)	(26 例)	(24 例)
	12 週時までの変化率 ^{b)}	1.3±9.77	-23.3±8.37	-29.7±14.09	-40.3±12.05
	例数	(22 例)	(16 例)	(17 例)	(19 例)
10~15 歳	ベースライン ^{a)}	251.4±81.06	214.2±37.49	218.6±36.22	229.3±41.44
	例数	(14 例)	(16 例)	(14 例)	(14 例)
	12 週時までの変化率 ^{b)}	-2.8±8.75	-21.2±6.25	-27.0±18.46	-41.7±5.10
	例数	(11 例)	(10 例)	(8 例)	(12 例)
男児	ベースライン ^{a)}	243.4±90.32	217.1±50.59	215.1±47.94	234.0±42.92
	例数	(12 例)	(12 例)	(10 例)	(14 例)
	12 週時までの変化率 ^{b)}	2.6±8.89	-21.1±6.57	-25.5±8.27	-39.0±15.39
	例数	(11 例)	(9 例)	(5 例)	(11 例)

a) mg/dL (平均値±標準偏差)

b) % (平均値±標準偏差)

以上より、国内外の冠動脈疾患発現頻度に相違があるものの、冠動脈疾患発現リスク低下の可能性を検討するために LDL-C の変動を評価することが適切であることは国内外で同様であり、実施した国内外の臨床試験ではいずれにおいても LDL-C を評価項目としていることから、国内外における外因性及び内因性民族的要因の差異が臨床試験成績を評価する上で影響を及ぼすことはないと考えられる。

機構は、以下のように考える。外因性民族的要因について、小児 FH ヘテロ接合体に対する第一選択薬は国内外で異なっているが、国内外の臨床試験では、いずれも本剤以外の薬物治療及び LDL

アフレーシスの併用を禁止していたため、外因性民族的要因の差異が本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いとの申請者の考えは妥当である。内因性民族的要因については、国内外の冠動脈疾患発現頻度に差異があるが、国内外で FH の病態に大きな差異は認められていない。また、NK-104-PH-01 試験の対象疾患は FH であるのに対し、NK-104-4.01EU 試験では FH を含む脂質異常症であったが、ほとんどの被験者（104/106 例）が FH であったことから、国内外の臨床試験の対象集団は概ね一致していた。ベースライン LDL-C 値（平均値±標準偏差）について、NK-104-PH-01 試験、NK-104-4.01EU 試験、及び海外長期投与試験（NK-104-4.02EU 試験）でそれぞれ 257.5±59.2 mg/dL 及び 232.9±52.00 mg/dL、及び 229.7±53.62 mg/dL であり、NK-104-PH-01 試験では海外臨床試験（NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験）に比べて高い傾向にあった。また、NK-104-PH-01 試験では 10～15 歳の男児のみが対象であるのに対し、NK-104-4.01EU 試験では 6～16 歳の男女が対象とされており、NK-104-4.01EU 試験における LDL-C 変化率は、男児集団、10～15 歳の集団のいずれの集団についても、NK-104-PH-01 試験における LDL-C 変化率と比較して小さかった。しかしながら、いずれについても、国内外で顕著に異なるようなものではなく、本剤の有効性及び安全性を評価する上で大きな影響を及ぼすものではないと判断する。

小児 FH における治療目的が LDL-C の低下であることは国内外で共通しており、国内外臨床試験（NK-104-PH-01 試験及び NK-104-4.01EU 試験）ではいずれにおいても本剤の LDL-C の低下効果が認められ、LDL-C の低下効果の用量反応関係は類似していた（「(3) 有効性について」の項参照）。また、両試験において小児患者へ本剤を投与したときの血漿中薬物濃度に臨床的に問題となるような差異は認められておらず（「2. (ii) <審査の概略> (1) 国内外での血漿中薬物濃度の異同について」の項参照）、安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった（「(4) 安全性について」の項参照）。さらに、成人での開発において、本剤は国内外いずれにおいても高コレステロール血症患者及び FH 患者に対する LDL-C 低下作用が認められ、安全性も許容可能と判断されており、国内外で LDL-C を低下させる薬剤として承認されている。国内外の冠動脈疾患発現頻度に差異があることは本剤の有効性及び安全性を評価する上で影響を及ぼしうる重要な民族的要因であるが、これまでに得られている以上のような検討結果を考慮すると、国内臨床試験成績に加えて海外臨床試験成績も含めて評価することにより、日本人小児 FH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断する。

(3) 有効性について

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。NK-104-PH-01 試験では、投与 8 週時及び 12 週時におけるベースラインからの LDL-C 変化率について、投与群、評価時期を固定効果、症例を変量効果、ベースライン値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析により評価を行った結果、ベースラインからの LDL-C 変化率（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は、本薬 1 mg 及び 2 mg 群でそれぞれ -27.258 [-34.003, -20.513] % 及び -34.273 [-41.018, -27.528] % であり、いずれの群においても統計学的に有意な LDL-C 低下効果が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。また、NK-104-4.01EU 試験では、投与 12 週時におけるベースラインからの LDL-C 変化率（最小二乗平均値±標準誤差）は、本薬 1 mg、2 mg、4 mg 及びプラセボ群でそれぞれ、-23.5±2.09%、-30.1±2.11%、-39.3±2.18% 及び 1.0±2.06%、プラセボ群との差（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）は本薬 1 mg、2 mg 及び 4 mg 群でそれぞれ、-24.5 [-30.3, -18.6]、-31.1 [-37.0, -25.2] 及び -40.3 [-46.2, -34.4] であり、いずれの群においても統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.0001$ 、ベースラインの LDL-

C 値及び年齢を共変量とした共分散分析)。本邦で小児 FH の第一選択薬とされている胆汁酸吸着レジン製剤の LDL-C 低下効果は-21%程度であり（クエストラン粉末 44.4%添付文書）、効果不十分と認識される場合が多く、本剤は胆汁酸吸着レジン製剤では効果不十分と判断されるような高リスク小児 FH 患者に対して治療の選択肢となることを想定していること等を勘案すると、NK-104-PH-01 試験で認められた LDL-C 低下効果は、本邦の治療環境下では、高リスク小児 FH の治療上必要な効果であると考えられる。また、NK-104-PH-01 試験において本薬の LDL-C 低下効果は 52 週間にわたって持続したことから、生涯にわたって治療が必要な小児 FH 患者において有用な薬剤となりうると考えられる。

機構は、NK-104-PH-01 試験で示された LDL-C 低下作用の臨床的意義について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。成人を対象とし海外の成人を対象とした、スタチン製剤の治療効果を検討した大規模臨床試験（症例数 1000 例以上）のメタ解析結果においては、スタチン製剤を 5 年間投与し、LDL-C 値を 1 nmol/L (38.7 mg/dL) 低下させることで、冠動脈疾患発現頻度を 23%低下させると報告されている（Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005）。NK-104-PH-01 試験におけるベースラインと投与 52 週時の LDL-C の変化量の平均値の差は、本薬 1 mg 及び 2 mg 群でそれぞれ 61.7 mg/dL 及び 87.9 mg/dL であったことから、この LDL-C 低下効果が 5 年間持続したと仮定したときに想定される 5 年後の冠動脈疾患発現頻度の減少率は各群でそれぞれ 36.7%及び 52.2%となる。当該報告はスタチン製剤を 5 年間投与した際の結果であるが、成人からスタチン製剤による治療を開始した場合と比較して、小児期から治療を開始し、早期から LDL-C 高曝露状態を緩和することで、将来の冠動脈疾患発現時期をより遅延させる可能性があると考えられる。さらに、日本人成人 FH 患者を対象とした調査では、LDL-C 値が 206 mg/dL 未満の患者集団と比較して 260 mg/dL 以上の患者では冠動脈疾患発現のオッズ比が 8.29 倍になることが報告されている（Sugisawa T et al. *J Atheroscler Thromb* 19: 369-375, 2012）。NK-104-PH-01 試験における本剤投与前後の LDL-C 値の分布は、表 8 のとおりであり、本剤投与により LDL-C 値が 260 mg/dL 以上の患者が減少し、206 mg/dL 未満の患者が増加した。この結果より、日本人小児 FH 患者に対して本剤を投与することにより、冠動脈疾患リスクを大きく低下させることが可能と考えられる。

表 8 : NK-104-PH-01 試験における LDL-C 値の分布（例数）

	時期	206 mg/dL 未満	206 mg/dL 以上 260 mg/dL 未満	260 mg/dL 以上	合計
1 mg 群	ベースライン	2	2	3	7
	52 週時	5	1	1	7
2 mg 群	ベースライン	1	2	4	7
	52 週時	6	1	0	7

機構は、以下のように考える。小児 FH 患者における LDL-C 管理目標値について、海外ガイドラインでは 3.5 mmol/L (135 mg/dL) 未満と記載されているものもあるが（Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013）、本邦においては明確に設定されておらず、日本人小児 FH 患者において LDL-C をどの程度低下させれば将来的に冠動脈疾患の発現を抑制することができるのか、エ

ビデンスは存在しない。しかしながら、海外の成人でのデータではあるが、スタチン製剤の治療効果を検討した大規模臨床試験（症例数 1000 例以上）のメタ解析において、スタチン製剤を 5 年間投与し、LDL-C 値を 1 mmol/L (38.7 mg/dL) 低下させることで、冠動脈疾患発現頻度を 23% 低下させると報告されていること (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005) を考慮すると、日本人小児 FH 患者に対して本剤を投与し LDL-C 値を低下させることで、冠動脈疾患発現のリスクを低下させることが期待されるため、LDL-C 値のベースラインからの変化を評価することで本剤の有効性を評価することは可能と判断する。NK-104-PH-01 試験における投与 8 週時及び 12 週時の LDL-C 変化率について、投与群、評価時期を固定効果、症例を変量効果、ベースライン値を共変量とした繰り返し測定型共分散分析により評価を行った結果、ベースラインからの LDL-C 変化率 (最小二乗平均値) は、本薬 1 mg 及び 2 mg 群でそれぞれ -27.258% 及び -34.273% であり、いずれもベースラインからの統計学的に有意な LDL-C 低下が認められていること、用量反応関係が NK-104-4.01EU 試験での成績と類似していることを考慮すると、両試験の成績等から日本人小児 FH 患者での本剤の有効性が示されていると判断する。また、NK-104-PH-01 試験及び NK-104-4.02EU 試験において、52 週間の投与期間中本剤の LDL-C 低下効果が持続していることから、長期にわたる LDL-C 低下効果が期待できると判断する。

(4) 安全性について

機構は、スタチン製剤に特徴的な有害事象について、成人と比較して小児で発現リスクが増大する傾向がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。スタチン製剤で特に懸念される有害事象 (横紋筋融解症、血中クレアチンキナーゼ (以下、「CK」) 上昇、肝機能障害等) について、小児 FH 患者を対象とした国内外の臨床試験 (NK-104-PH-01 試験、NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験) 及び成人 FH 患者を対象とした国内臨床試験での有害事象発現率は表 9 のとおりであり、臨床検査に関連する事象は小児より成人で発現率が高かったが、その他の有害事象は成人と小児で概ね同程度であった。各有害事象の発現時期についても、成人と小児で同様であり、投与 90 日後までに有害事象が多く発現し、その後は低下する傾向が認められた。また、重症度については、成人及び小児いずれにおいてもほとんどが軽度又は中等度の事象であった。さらに、血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」)、ALT 及び CK の推移について、成人及び小児のいずれにおいても、本剤投与後の顕著な持続的上昇は認められなかった。

表 9：成人及び小児を対象とした臨床試験における有害事象発現率

	小児 ^{a)}		成人 ^{b)}
	海外臨床試験 (NK-104-4.01EU、 NK-104-4.02EU) (127 例)	国内臨床試験 (NK-104-PH-01) (14 例)	国内臨床試験 (155 例)
有害事象	70.9 (90)	85.7 (12)	69.0 (107)
横紋筋融解症	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	19.4 (30)
臨床検査	4.7 (6)	0	—
ALT 増加	1.6 (2)	0	9.7 (15)
AST 増加	1.6 (2)	0	8.4 (13)
CK 増加	1.6 (2)	0	12.9 (20)

% (例数)

- a) 肝胆道系障害、臨床検査については、MedDRA 器官別大分類で集計。その他については基本語 (PT) で集計。
b) J-ART 器官別大分類で集計。

小児 FH 患者において成人脂質異常症患者と比較して、横紋筋融解症等スタチン製剤で特徴的な有害事象について成人よりも安全性の懸念が増大する可能性は低いと考えられるが、運動負荷が横紋筋融解症の患者側のリスク要因の一つとされており (重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症 厚生労働省)、小児では日常の身体活動の頻度又は強度が成人に比べて大きくなる場合があり、骨格筋障害が多く発生する可能性があると考えられる。本剤の成人を対象とした2年間の特定使用成績調査においては、本剤投与前の CK が高値の患者集団では低値の集団と比較して、筋障害に関連する副作用発現率が高い結果が得られており (投与前 CK 高値で 12.7% (126/992 例)、投与前 CK 低値で 4.1% (411/10,060 例))、投与前の CK 値が高いことが横紋筋融解症発症の素因と考えられる。以上を考慮すると、小児 FH 患者に本剤を使用する際には、患者の運動レベル及び CK 値を確認した上で慎重に投与するよう添付文書上において注意喚起を行うことにより、横紋筋融解症の発生リスクを低減することが可能と考えられる。

機構は、本剤を小児に投与した際に作用機序から懸念される影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤を含むスタチン製剤は、メバロン酸経路で働く HMG-CoA 還元酵素を阻害することでコレステロールの合成を抑制するため、コレステロールを原料として生体内で産生されるホルモン系に影響を及ぼすことが薬理的に想定される。中でも成長期の小児では、テストステロン及びエストロゲンのような性ホルモンが特に重要であり、これらのホルモンが薬剤の影響によって低下した場合、性発育の遅延につながる可能性がある。スタチン製剤の性ホルモンへの影響については、テストステロンをわずかに低下させるという報告が存在する (Schooling CM et al. *BMC Med* 11: 1-9, 2013)。しかしながら、小児 FH 患者を対象としてこれまでに種々のスタチン製剤の発育に対する影響が検討されているが、発育への影響に対する特段の懸念は認められていない (Vuorio A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD006401, 2010)。したがって、スタチン製剤によるテストステロン低下の可能性については注意が必要であるが、発育に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。なお、本剤の国内外の臨床試験におけるテストステロン及びエストロゲンの変動は表 10 のとおりであり、いずれの試験においても両ホルモンの明確な低下は認められなかった。また、NK-104-4.02EU 試験 (平均投与期間：342 日) において、タナーステ

ージの変化について検討した結果、投与期間中にステージが上昇した患児（10～15歳）は46.0%（28/61例）であり、小児FH患者を対象とした他のスタチン製剤の臨床試験（投与期間：6ヵ月～2年）におけるプラセボ群での上昇割合（14.1～63.6%）（Vuorio A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD006401, 2010）を考慮すると、本剤投与時のタナーステージの変化は、上述の海外臨床試験のプラセボ群における小児FH患者と同程度と考えられる。

表 10：国内外の臨床試験における性ホルモンの変動

時期	テストステロン (μg/L)			エストラジオール (μg/L)
	NK-104-PH-01 試験		NK-104-4.02EU 試験	NK-104-4.02EU 試験
	1 mg 群	2 mg 群		
投与前	2.50±2.81 (7例)	2.36±2.86 (7例)	1.37±1.85 (54例)	26.6±36.3 (57例)
52週時	3.23±2.49 (7例)	2.83±2.09 (7例)	2.04±1.90 (18例)	33.4±58.2 (26例)

平均値±標準偏差

さらに、国内外の臨床試験（NK-104-PH-01 試験及びNK-104-4.02EU 試験）における本剤投与前後の身長及び体重について、各地域の平均的な身長及び体重又は成長曲線と比較した結果、日本人及び外国人小児ともに、本剤投与により成長が遅延する傾向は認められなかった。

機構は、小児FH患者において他の脂質異常症治療薬と本剤を併用したときに、成人FH患者と比べて安全性に関する懸念が増す可能性がないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤が小児FHに対して使用可能となった場合には、胆汁酸吸着レジン製剤又はエゼチミブが併用されることが想定されるが、胆汁酸吸着レジン製剤については、消化管で胆汁酸を吸着することでコレステロールを低下させるため、生体内には吸収されず、小児において本剤と併用された場合でも新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考える。また、エゼチミブについては、生体内に吸収され、小腸でのコレステロール吸収を阻害する薬剤である。成人ではスタチン製剤と併用することにより、ALT 増加及び筋肉痛等がエゼチミブ単独使用よりも増加することが報告されているが、小児を対象とした臨床試験においてもシンバスタチンとエゼチミブを併用した際にシンバスタチン単独よりもCK 上昇及びALT 上昇が多く認められている（van der Graaf A et al. *J Am Coll Cardiol* 52: 1421-1429, 2008）。以上より、小児における本剤と他の脂質異常症治療薬併用時の安全性プロファイルは成人と同様であり、新たな安全性上の懸念が生じることは想定されないものとする。

機構は、以下のように考える。現時点では、小児FH患者において、成人FH又は成人脂質異常症患者と比べて横紋筋融解症、臨床検査値異常等のスタチン製剤で特徴的な有害事象の発現率が特に高いことを示すような知見は得られておらず、小児FH患者で成人よりも安全性の懸念が増大する可能性は示唆されていない。しかしながら、臨床試験で検討された症例数は限られていることを考慮すると、製造販売後に、横紋筋融解症や成長への影響等の有害事象について慎重に観察する必要がある。また、小児FH患者では成人よりも長期にわたって本剤を服用することが想定され、本剤の長期投与時の安全性情報は十分であるとはいえないこと等を考慮すると、本剤の処方小児の脂質異常治療に十分な知識及び経験を有し、本剤の特性について理解している医師により行

われるべきである。なお、添付文書上での注意喚起の適切性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 投与対象及び効能・効果について

1) FH ホモ接合体について

機構は、国内外の臨床試験においては、FH としては FH ヘテロ接合体患者のみを対象としており、小児の FH ホモ接合体患者に対する本剤の有効性及び安全性は示されていないにもかかわらず、小児 FH ホモ接合体患者を本剤の投与対象に含めることの妥当性、及び添付文書（案）における小児 FH ホモ接合体に対する注意喚起の妥当性について、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。FH ホモ接合体患者については、「(1) 臨床的位置付けについて、2) 小児 FH ホモ接合体について」の項で説明したように、治療は LDL アフェレーシスが基本であるが、患者によっては本剤が有用である場合も想定され、FH ヘテロ接合体に対する LDL-C 低下効果ほど十分な効果が得られなかったとしても、FH ホモ接合体についても本剤投与による一定の効果が期待される。また、安全性については、小児及び成人の FH ホモ接合体患者を対象とした他のスタチン製剤の臨床試験成績 (Raal FJ et al. *Atherosclerosis* 150: 421-428, 2000、Yamamoto A et al. *Atherosclerosis* 153: 89-98, 2000、Marais AD et al. *Atherosclerosis* 197: 400-406, 2008、Raal FJ et al. *Atherosclerosis* 135: 249-256, 1997、Gagné C et al. *Circulation* 105: 2469-2475, 2002) において、安全性プロファイルが FH ヘテロ接合体と大きく異なるような知見は得られていない。海外においては、いずれのスタチン製剤についても FH ホモ接合体に対する使用経験は限られているが、一部のスタチン製剤については、FH ホモ接合体に対しても適応を有している。本邦では、アトルバスタチン、ロスバスタチン及び本剤の添付文書において、FH ホモ接合体に対する使用に関する注意喚起がなされており、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助としての使用に関する注意が記載されている。以上より、本剤では FH ホモ接合体に対する使用経験はないものの、LDL アフェレーシス等の補助に限定した使用が成人で既に認められていること、FH ホモ接合体の治療は若年期から積極的に行うことが必須であることから、成人同様、FH ホモ接合体に対しても使用を可能とすることが適切と考える。また、既に、本剤の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において、FH ホモ接合体については使用経験がないため、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL-アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮する旨注意喚起されており、本申請において、小児 FH ホモ接合体の治療に対する新たな知見は得られていないことから、小児 FH ホモ接合体の治療について新たな注意喚起を設定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。国内外で実施された臨床試験では、FH としてはヘテロ接合体患者のみを対象としており、小児の FH ホモ接合体患者に対する本剤の有効性及び安全性が示されたとは言えない。しかしながら、希少疾病である小児 FH ホモ接合体患者を対象に臨床試験を実施することが困難であることは理解でき、NK-104-PH-01 試験及び NK-401-4.01EU 試験から、FH ヘテロ接合体患者において、本剤の LDL-C 低下効果、及び安全性が許容可能であることが示されている（「(3) 有効性について」、「(4) 安全性について」の項参照）。また、FH ホモ接合体ではスタチン製剤に対する反応性が悪いとはいえ、LDL 受容体活性がわずかでも残存し

ている場合、又は LDL 受容体と PCSK9 の遺伝子変異を両親から一つずつ受け継いだ場合には、スタチン製剤の効果が期待できること (Malloy MJ et al. *Ann Intern Med* 107: 616-623, 1987)、FH ホモ接合体に対するスタチン製剤の投与で死亡及び冠動脈疾患発現が低下したとの報告 (Raal FJ et al. *Circulation* 124: 2202-2207, 2011)、体格が小さい児に対しては侵襲の大きい LDL アフェレーシスを導入する前に薬物療法を実施する場合があること等を考慮すると、FH ヘテロ接合体に対する LDL-C 低下効果ほど十分な効果が得られなかったとしても、FH ホモ接合体についても本剤投与による一定の効果が期待される。さらに、成人及び小児の FH ホモ接合体患者を対象とした他のスタチン製剤では、国内外の臨床試験成績 (Raal FJ et al. *Atherosclerosis* 150: 421-428, 2000、Yamamoto A et al. *Atherosclerosis* 153: 89-98, 2000、Marais AD et al. *Atherosclerosis* 197: 400-406, 2008、Raal FJ et al. *Atherosclerosis* 135: 249-256, 1997、Gagné C et al. *Circulation* 105: 2469-2475, 2002) から、FH ホモ接合体患者におけるスタチン製剤を投与したときの安全性プロファイルが FH ヘテロ接合体患者と異なる傾向は認められていないことを考慮すると、本剤においても FH ホモ接合体患者と FH ヘテロ接合体患者で安全性に大きな差異はないと推察される。したがって、小児 FH ヘテロ接合体患者における安全性及び薬物動態が確認された本剤を小児 FH ホモ接合体患者へ投与した場合に大きな安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。

以上より、成人同様に小児についても FH ホモ接合体患者も本剤の適用対象とすることは可能であると判断する。ただし、FH ホモ接合体患者に対する治療の第一選択は LDL アフェレーシスであり、小児の FH ホモ接合体患者に対する本剤の使用経験はないことから、成人と同様に、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ LDL アフェレーシスの補助として本剤の適応を考慮することが適切と判断する。また、既に本剤の添付文書において FH ホモ接合体患者の使用に関する注意喚起が行われており、小児についても成人と同様の注意喚起とすることで、新たな注意喚起を設定しないとする申請者の対応は妥当と判断する。

2) 女児への投与について

機構は、NK-104-PH-01 試験の対象は男児のみであり、日本人女児に対する本剤の投与経験はないこと、また、海外で小児の適応を有する他のスタチン製剤については、その多くで女児への投与については初経後に限定されていることを踏まえ、初経前及び初経後の女児に対して本剤を投与することの妥当性について説明した上で、本邦においても女児に対して投与を制限する必要はないか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NK-104-PH-01 試験計画時には、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 年版 (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, 2007) を参考に診療している医師が多く、小児 FH に対する薬物治療に対して否定的な見解が現在よりも多かったと考えられること、同ガイドラインにおいては女性が男性に比べて冠動脈疾患発現リスクが低いことに言及されており、スタチン製剤の妊娠に対する影響についても配慮が必要であること等も考慮し、女児 FH 患者については臨床試験の対象としないことが妥当と考えた。しかしながら、その後公表された最新の動脈硬化ガイドラインにおいては、若年期から適切に LDL-C 値を管理する必要があるとされ、必要に応じて小児 FH 患者に対する薬物治療を行う指針となったため、男児だけでなく、女児 FH 患者に対しても重症な症例では本剤が必要となる可能性があると考えた。

海外で実施した NK-401-4.01EU 試験では、女兒 FH 患者も組み入れ可能としており、性別による本薬の LDL-C 低下作用を検討した結果、表 11 のとおり、女兒 FH 患者においても男児 FH 患者と同様の LDL-C 低下作用が認められ、安全性についても男女間で有害事象発現率は同程度であり、特に大きな問題は認められなかった。以上のことも考慮すると、日本人女兒 FH 患者においても男児と同様の有効性及び安全性プロファイルが期待できるものと考えられる。なお、成人では、脂質異常症患者を対象とした本剤の国内外の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性に明確な性差は確認されていない。

表 11：外国人小児患者に本薬を投与したときの 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率（FAS）

	例数	ベースライン ^{a)} (mg/dL)	12 週時 ^{a)} (mg/dL)	変化率 ^{b) d)} (%)	プラセボ群との差 ^{c) d)} (%)
男児					
プラセボ群	12	243.4±90.32	241.8±77.99	1.7±3.17	
1 mg 群	12	217.1±50.59	173.4±43.00	-20.6±3.14	-22.4 [-31.4, -13.3]
2 mg 群	10	215.1±47.94	156.8±43.08	-27.7±3.50	-29.5 [-39.1, -19.8]
4 mg 群	14	234.0±42.92	144.1±38.83	-37.8±2.90	-39.6 [-48.2, -31.0]
女兒					
プラセボ群	15	238.1±49.13	237.2±46.38	0.3±2.81	
1 mg 群	14	243.6±38.20	178.8±26.56	-25.9±2.92	-26.2 [-34.3, -18.0]
2 mg 群	16	228.1±26.34	156.8±37.06	-31.7±2.75	-32.0 [-39.9, -24.1]
4 mg 群	10	250.2±68.48	144.9±45.69	-41.3±3.47	-41.6 [-50.6, -32.6]

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 最小二乗平均値 [95%信頼区間]

d) ベースラインの LDL-C 値及び年齢を共変量とした共分散分析

12 週よりも前に試験を中止した被験者については、治験期間における最終の値を用いた（LOCF）

冠動脈疾患を抑制するために小児期から治療を行う目的は、冠動脈疾患のリスク因子の進展を防止すること及びリスク因子を効果的に管理することによって将来の冠動脈疾患を抑制することであり、小児期では、将来の冠動脈疾患発現リスクが高い患者に対して積極的に薬剤治療を行うべきと考える。動脈硬化ガイドラインでは、女性の冠動脈疾患発症や死亡率は、男性より 10 年遅いとされている。そのため、欧米と比較して一般的に冠動脈疾患のリスクが低い日本人において、女兒に対して積極的に小児期からの薬物治療が必要な場合は少ないと考えられるが、中には男児に匹敵する高リスクの女兒患者が存在すると考えられる。病理解剖された生後 1 ヶ月以上 40 歳未満の日本人若年者を対象とした動脈硬化の実態調査 (Imakita M et al. *Atherosclerosis* 155: 487-497, 2001) においては、女兒においても男児ほどではないものの、成人に至る以前の時期から既に動脈硬化病変を有する症例の存在が確認され、動脈硬化の初期病変である脂肪線条の大きさとコレステロールとの間で正の相関が示されている。同調査の対象は FH 患者に限定されていないが、顕著な LDL-C 高値を示す FH 患者ではこのような傾向は特に強いことが予想され、女兒 FH 患者においても動脈硬化が存在することを支持する情報と考える。なお、本薬は催奇形性を有することから、女兒 FH 患者に使用する際には注意が必要であるが、催奇形性については既に添付文書上で注意喚起されており、新たな懸念が顕在化する可能性は低いと判断している。以上より、将来の冠動脈疾患発現リスクが極めて高い場合（小児期からアキレス腱肥厚や内臓中膜複合体厚肥厚のような動脈硬化病変が認められる場合等）には、女兒 FH 患者においても本剤を使用することは妥当と考える。

また、欧米で承認されているスタチン製剤では、その多くで女兒への適応は初経後に限定されているが、これは、小児を対象とした臨床試験の際に初経後の患者を組み入れ、初経前の患者を除外していたため、臨床試験の対象集団に基づき女兒の適応が決定されたものと考えられる。しかしながら、欧米の小児 FH 等の治療ガイドラインでは、そのほとんどで女兒の FH 患者に対してスタチン製剤の使用を初経後に限定していない (National Cholesterol Education Program(NCEP). *Pediatrics* 89: 495-501, 1992、Daniels SR et al. *Pediatrics* 122: 198-208, 2008、Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 128 Suppl 5: S213-256, 2011、Daniels SR et al. *J Clin Lipidol* 5: S30-37, 2011、Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014、Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013)。その理由は明確ではないが、小児 FH 患者を対象としたスタチン製剤の臨床試験成績が近年蓄積する中で、スタチン製剤による性成熟への影響を示唆するデータは得られていないためではないかと推察している。複数の小児 FH 患者を対象とした臨床試験を系統的に評価したコクランレビューでは、性成熟への影響は認められておらず (Vuorio A et al. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD006401, 2010)、小児 FH 患者に対するスタチン製剤の有効性及び安全性の検討における 10 年間の追跡データにおいても、発育に対する影響は認められていない (Kusters DM et al. *JAMA* 312: 1055-1057, 2014)。さらに、少数例での検討ではあるが、NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験に組み入れられた女兒について、初経前と初経後の部分集団を比較した結果、有効性及び安全性に大きな差異は認められず、性成熟についてもタナーステージのステージアップ率に差異は認められなかった。

以上より、本邦における女兒 FH の適応を初経後に限定する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。動脈硬化ガイドラインでは、女性の冠動脈疾患発症や死亡率に関し、リスクの増加が女性は男性より約 10 年遅いとされている。また、スタチン製剤は催奇形性の懸念があることから妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌となっていることも考慮すると、女兒 FH 患者全般に対して本剤を適用することは適切ではなく、女兒に対する本剤の投与については、リスク・ベネフィットに関して慎重に判断した上で、冠動脈疾患発現リスクが極めて高い場合等、ベネフィットがリスクを上回ると判断された患者のみに適用されるべきである。なお、日本人女兒に対する本剤の投与経験はないが、上述したような冠動脈疾患の発症リスクの高い日本人女兒 FH 患者を対象とした臨床試験の実施は困難であることは理解でき、海外臨床試験 (NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験) を参考に、日本人女兒 FH 患者における本剤の有効性及び安全性を推察することはやむを得ないと判断する。NK-104-PH-01 試験では女兒を対象としていないが、男児における本剤の有効性及び許容可能な安全性が示されており (「(3) 有効性について」、「(4) 安全性について」の項参照)、NK-401-4.01EU 試験において、男女間で有効性及び安全性が大きく異なることが示されていることを考慮すると、日本人女兒において本剤を適用対象とすることは可能と考える。

なお、海外臨床試験 (NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験) において、本剤の有効性及び安全性は初経前と初経後の集団で大きく異ならなかったこと、近年欧米で発行された主なガイドライン (National Cholesterol Education Program (NCEP). *Pediatrics* 89: 495-501, 1992、Daniels SR et al. *Pediatrics* 122: 198-208, 2008、Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 128 Suppl 5: S213-256, 2011、Daniels SR et

al. *J Clin Lipidol* 5: S30-37, 2011、Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014、Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013) においては、スタチン製剤による治療開始を初経後に限定していないことを考慮すると、リスク・ベネフィットに関して慎重に判断する必要があるものの、女兒における本剤の投与対象を初経後に限定する必要はないものと判断する。

以上より、日本人女兒に対する本剤の投与経験はないことを情報提供するとともに、現行の添付文書において注意喚起されている催奇形性のリスクについて患者に対して指導することを徹底した上で、既に動脈硬化性病変の存在が確認されており、冠動脈疾患の発症リスクが高いと判断された女兒 FH 患者に本剤を投与することは可能であると判断する。

上記 1) 及び 2) より、小児における効能・効果は「家族性高コレステロール血症」とすることが妥当と判断する。以上の機構の判断の妥当性、及び具体的な注意喚起の内容については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。なお、小児への投与に関する承認申請書上の記載について、「家族性高コレステロール血症」は成人と小児いずれにも係わる効能・効果となることから、用法・用量の項で FH に係る小児の用法・用量を記載し（「(6) 用法・用量について」の項参照）、効能・効果は現行の効能・効果から変更しないことが適切である。したがって、効能・効果は以下のように整備することが適切と判断する。

[効能・効果]

成人：高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

小児：~~家族性高コレステロール血症~~

(申請時からの変更：取り消し線部 (削除))

(6) 用法・用量について

本剤の小児に対する用法・用量について、申請者は以下のように説明している。NK-104-PH-01 試験及び NK-104-4.01EU 試験の本薬の各用量の有効性については、「(3) 有効性について」の項で示したとおり、設定したいずれの用量においても LDL-C の低下効果が認められた。安全性に関しては、NK-104-PH-01 試験における有害事象発現率は、本薬 1 mg 及び 2 mg 群でそれぞれ 100% (7/7 例) 及び 71.4% (5/7 例) であり、1 mg 群と比較して 2 mg 群で発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。NK-104-4.01EU 試験においても、有害事象発現率はプラセボ群、1 mg、2 mg 及び 4 mg 群でそれぞれ 55.6% (15/27 例)、69.2% (18/26 例)、59.3% (16/27 例) 及び 42.3% (11/26 例) であり、高用量群で有害事象の発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。以上より、本邦における小児 FH 患者に対する用法・用量として、本薬 1 mg から投与を開始し、効果不十分の場合は安全性に配慮して適宜 2 mg に増量することが適切と考える。

また、投与対象年齢について、近年では欧米では小児 FH の薬物治療開始時期は 8~10 歳とするのが主流になっていると推察され (Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013、Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014)、本薬以外の小児に対する適応を有するスタチン製剤では、概ね 10 歳から使用可能となっている。このような状況を勘案し、NK-104-PH-01 試験では 10 歳以上 15 歳以下の小児患者を対象とし、この年齢範囲における有効性及び安全性を確認できた。以上より、本申請では 10 歳以上の小児 FH に対する用法・用量を追加することが適切と考える。なお、NK-104-4.01EU 試験では、6 歳以上 17 歳未満の患者を対象としていたが、これは

ためである。

機構は、低用量群と比較して高用量群で強い LDL-C 低下効果が示されており、用量間で有害事象発現率の差異は認められなかったにもかかわらず、通常用量を 2 mg ではなく 1 mg とすることの妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NK-104-PH-01 試験及び NK-104-4.01EU 試験においては、用量間で安全性の差異は認められなかったが、厳格に対象集団が規定された環境下での結果であり、日常診療では薬物相互作用や腎機能障害、肝機能障害等、様々な要因により想定以上に本薬の曝露量が上昇する場合がありますと考える。また、スタチン製剤においては高用量の投与で CK 上昇や横紋筋融解症の発現リスクが高くなることが報告されている (van Staa TP et al. *Br J Clin Pharmacol* 78: 649-659, 2014)。小児を対象とした臨床試験では特に懸念される安全性上の問題は認められていないが、日本人小児 FH 患者のデータは少なく、小児における安全性プロファイルが確立している状況ではないため、通常 1 mg から投与を開始し、患者の状態を見ながら必要に応じて 2 mg に増量することが妥当と考える。なお、欧米における小児 FH に関する治療指針では、小児 FH 患者に対してスタチン製剤を投与する場合には低用量から開始する必要性が指摘されており (Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014)、上記の判断を支持するものとする。

機構は、NK-104-PH-01 試験において NK-104-4.01EU 試験で設定されていた本薬 4 mg 群を設定しなかった理由、国内外の臨床試験における LDL-C 管理目標値への到達率、及び患者の状態により本薬の増量を可能としていた NK-104-4.02EU 試験における用量分布を踏まえ、NK-104-PH-01 試験において設定した最大用量の妥当性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。NK-104-4.01EU 試験における最大用量については、下記に示すような背景を考慮した上で設定した。欧州における成人を対象とした本剤の第Ⅲ相試験では、本剤 4 mg について、アトルバスタチン 20 mg 又はシンバスタチン 40 mg に対する非劣性が示されており、アトルバスタチン 20 mg 及びシンバスタチン 40 mg は小児における最大用量として承認されていることから、他のスタチン製剤より LDL-C 低下効果が劣る可能性のある用量のみで小児に対する本剤の有効性を検討する臨床的意義は小さいと考えられた。欧米のガイドラインでは、薬物治療開始時期を LDL-C 190 mg/dL 以上、LDL-C 管理目標値は理想的には 110 mg/dL とされているが (McCrinkle BW et al. *Circulation* 115: 1948-1967, 2007)、成人における本剤 2 mg のエフェクトサイズを考慮すると、本剤 2 mg の投与により LDL-C 値 190 mg/dL 以上の小児 FH 患者における LDL-C 値を 110 mg/dL まで低下させることは困難であり、小児 FH 患者における LDL-C 値を管理・維持するためには更なる高用量が必要と考えられた。以上を考慮し、NK-104-4.01EU 試験では、最大用量として本薬 4 mg 群を設定した。一方、NK-104-PH-01 試験においては、日本人における冠動脈疾患の発現頻度は欧米と比較して低いことが明らかとなっており (Saito I et al. *Int J Epidemiol* 29: 837-844, 2000、Verschuren WM et al. *JAMA* 274: 131-136, 1995)、多くのスタチン製剤の本邦での用量は欧米よりも低く、小児に対しても同様に欧米よりも低用量で有効性が期待された。さらに、日本人小児 FH に対してスタチン製剤を使用した臨床試験はこれまでに存在せず、成人に比べて体格

の小さい小児では曝露量増加により副作用発現の可能性が考えられることを考慮し、NK-104-PH-01 試験の検討用量として、本薬 4 mg 群は設定せず、本薬 1 mg 及び 2 mg 群のみを設定した。

本邦では小児 FH に対する LDL-C の管理目標値は定められていないが、米国において小児 FH における LDL-C の管理目標値を 130 mg/dL 未満 (Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. *Pediatrics* 128 Suppl 5: S213-256, 2011) 又は 110 mg/dL 未満 (McCrindle BW et al. *Circulation* 115: 1948-1967, 2007) と規定しているガイドラインが存在することから、臨床試験 (NK-104-PH-01 試験、NK-104-4.01EU 試験及び NK-104-4.02EU 試験) において、LDL-C の管理目標値への到達率を副次評価項目として評価した。その結果は表 12 のとおりであり、NK-104-PH-01 試験の本薬 2 mg 群においては NK-104-4.01EU 試験の 2 mg 群と比較して目標値への到達率が低かったが、これは NK-104-PH-01 試験の 2 mg 群におけるベースライン値が高かったことが原因と考えられる。なお、最近の海外のガイドラインでは、LDL-C 管理目標値を 135 mg/dL 未満としており (Nordestgaard BG et al. *Eur Heart J* 34: 3478-3490a, 2013)、スタチン製剤に加えて胆汁酸吸着レジン製剤やエゼチミブを必要に応じて併用しつつ、LDL-C 値を 135 mg/dL 未満とすることを目指すよう推奨しており (Watts GF et al. *Int J Cardiol* 171: 309-325, 2014)、スタチン製剤単剤で LDL-C を管理目標値まで低下させることを推奨してはいないものとする。

表 12：国内外の臨床試験における LDL-C 到達率 (FAS)

	NK-104-PH-01 試験		NK-104-4.01EU 試験				NK-104-4.02EU 試験
	1 mg 群	2 mg 群	プラセボ群	1 mg 群	2 mg 群	4 mg 群	
例数	7	7	27	26	26	24	112
ベースライン ^{a)} (mg/dL)	245.4 ±68.1	269.6 ±51.2	240.5 ±68.98	231.4 ±45.45	223.1 ±35.85	240.7 ±54.25	229.7±53.62
LDL-C < 130 mg/dL 到達率 ^{b)}	14.3 (1)	0 (0)	0 (0)	3.8 (1)	30.8 (8)	37.5 (9)	42.0 (47)
LDL-C < 110 mg/dL 到達率 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.7 (2)	16.7 (4)	20.5(23)

a) 平均値±標準偏差

b) % (到達例数)

また、NK-104-4.02EU 試験における試験終了時の用量分布は、本薬 1 mg 群 2.7% (3/112 例)、2 mg 群 5.4% (6/112 例)、4 mg 群 92.0% (103/112 例) であり、大部分の被験者において 4 mg が投与されていたが、その原因は、LDL-C の管理目標値を 110 mg/dL 未満としていた当時のガイドラインに基づき、LDL-C 値が 110 mg/dL に到達しなかった場合には増量するデザインとしていたためと考えられる。一方、本邦においては、小児 FH に対してどの程度まで LDL-C を低下させることが重要かについてコンセンサスは得られていない。上述のように現在の欧米のガイドラインにおいてはスタチン製剤単剤のみならず他の薬剤も併用して LDL-C 値を管理することが認められていることも考慮すると、NK-104-4.02EU 試験において大半の被験者が本薬 4 mg を投与されていたことに基づいて日本人小児 FH 患者における最大用量を検討することは適切ではないと考える。

小児に本薬 4 mg を投与した場合、成人との体格の差を考慮すると、成人に 4 mg を投与した際の曝露量を超える可能性が考えられるが、本剤は成人でも 4 mg を超える用量に関して安全性が確立していない。NK-104-PH-01 試験の本薬 1 mg 及び 2 mg 群で認められた LDL-C 低下作用には臨床的意義があると考えられ (「(3) 有効性について」の項参照)、欧米と比較して冠動脈疾患の

発現頻度が低いと考えられる日本人小児 FH 患者については、本薬 4 mg による積極的な治療は必ずしもリスクを上回るベネフィットがあるとは限らないと考えられる。

以上より、NK-104-PH-01 試験において最大用量を本薬 4 mg としなかったことは妥当であり、現時点では日本人小児 FH に対する最大用量は 2 mg とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の用量依存的に発現する可能性のある CK の上昇や横紋筋融解症の懸念があることを考慮すると、安全性に配慮し、低用量の本剤 1 mg から投与を開始し、効果不十分の場合には適宜 2 mg に増量することは妥当であり、低用量から開始して漸増していくという本邦の臨床実態にも即していると判断する。さらに、本剤は長期にわたって服用する薬剤であり、小児が服用した場合、感染症に罹患した際の抗菌薬併用による薬物相互作用、脱水に陥った際の腎障害発現等、様々な状況による曝露量の増加が想定されることから、状況の変化に応じて用量を適宜調節することが適切と判断する。

また、本邦では、現時点において小児 FH に対する LDL-C の管理目標値は存在しておらず、どの程度まで LDL-C を低下させるべきかについて、コンセンサスが得られていない。一方、成人ではスタチン製剤の最大用量は欧米に比べて日本で低く設定されている。前述のように、曝露量の増加により CK の上昇や横紋筋融解症の懸念があることを考慮すると、欧米に比べて冠動脈疾患発現頻度の低い本邦においては、積極的に LDL-C を低下させることと安全性のリスク・ベネフィットのバランスが異なると考察することは理解でき、海外臨床試験で設定された最大用量を国内臨床試験においてそのまま適用するべきではないと考えられることから、NK-104-PH-01 試験における用量設定は妥当であったと判断する。

小児 FH ヘテロ接合体に対する薬物療法について、欧州ではスタチン製剤が第一選択薬とされ強い LDL-C 低下効果が求められているのに対し、本邦の動脈硬化ガイドラインでは、日本人小児 FH に対しては胆汁酸吸着レジン製剤が第一選択薬とされており、安全性をより重視した薬物治療指針となっている。今後、胆汁酸吸着レジン製剤で効果が不十分な場合の併用療法として本剤を投与する場合でも、欧米の高リスク患者に対するような強力な LDL-C 低下治療が行われる必要性は現時点では低いと考えられることから、本邦における最大用量を 2 mg とすることは妥当であると判断する。

なお、欧米における小児 FH の薬物治療開始時期、海外で小児に対する適応を有するスタチン製剤の投与対象年齢を考慮し、NK-104-PH-01 試験の対象年齢を 10 歳以上としたことは妥当であり、NK-104-PH-01 試験に基づき本剤の投与対象年齢を 10 歳以上とすることは妥当と判断する。

以上のことを考慮し、本剤の用法・用量は以下のようにすることが適切と判断した。

[用法・用量]

高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。

家族性高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1~2 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4 mg までとする。

通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1 mg を1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2 mg までとする。

(7) 小児用製剤について

機構は、小児患者において錠剤の服用が困難である場合に、本剤をどのように使用することを想定しているのか説明し、小児用製剤の開発の必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の直径は1 mg 錠及び2 mg 錠でそれぞれ6.2 mm 及び7.1 mm であり、比較的小さい錠剤であるため、10歳以上の小児患者が服用することに問題が生じる大きさではないと考えている。また、何らかの理由により服用が困難である患者に対しては、本薬のOD錠を用いることで対応できると考えており、OD錠は口腔内で崩壊するため錠剤の大きさは服用上の問題とならないものとする。

以上より、小児FH患者に対して、本剤の既存製剤で服用上の問題が生じることは想定しておらず、小児用製剤の新規開発の必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。10歳以上の患者であれば概ね錠剤の服用が可能であり、錠剤の服用が困難な患者については、本薬のOD錠が適用されることにより医療現場で大きな混乱が生じる可能性は低いと考えられるため、現時点で小児用製剤の新規開発の必要性は高くない。しかしながら、今後、小児用製剤の開発について医療現場における要望があった場合には早期に開発を行えるよう検討しておくことが必要である。

(8) 製造販売後の検討事項について

本剤の製造販売後の検討事項について、申請者は当初、小児FH患者の使用実態下における安全性及び有効性を検討するため、観察期間1年の使用成績調査を実施するが、小児FH患者において本剤が使用されることは少ないと考えるため、目標症例数は特に定めないと説明していた。

機構は、臨床試験に組み入れられた日本人小児FH患者は少数であり、現時点で得られている本剤の有効性及び安全性に係る情報は限定的であるため、本剤の使用成績調査は全例調査方式で実施する必要があること、本剤の投与対象が成長期の小児であり、発育に対する影響についても検討する必要があるため、可能な限り長期間の観察期間を設ける必要があることを考慮し、使用成績調査の計画を再考するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は小児FH患者に対して長期にわたって使用されることが想定され、臨床試験における例数が限られていることから、使用実態下において長期投与時の安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査（観察期間：登録患者ごとに投与開始日から投与中止日又は承認後3年のうち早い日まで、目標症例数：120例）を実施し、承認後2年以内に本剤の投与を開始した小児FH患者を、調査開始前に投与された患者も含めて漏れなく登録し、当該患者の情報を収集する。当該調査では、発育異常を含む有害事象、脂質パラメータへの影響、横紋筋融解症に関連する検査値、肝機能及び腎機能検査値、発育に関する情報等を収集する。

目標症例数については以下のように設定した。FH は 500 人に 1 人の頻度で認められる遺伝性疾患であり (Austin MA et al. *Am J Epidemiol* 160: 407-420, 2004)、10~15 歳の人口 6,987,000 人 (総務省統計局 統計データ 人口推計 (平成 25 年 10 月 1 日現在)) との積から、10~15 歳の小児 FH 患者数は約 14,000 例と推定される。しかしながら、平成 16 年度に実施された小児 FH 患者に関する全国調査の結果 (太田孝男. 難治性疾患克服研究事業 小児における家族性高コレステロール血症の診断基準の確立及び小児における IIb 型高脂血症の特徴 平成 16 年度分担研究報告書) を考慮すると、治療管理されているのは 1% 程度の 140 例程度と考えられる。このうち、男児及び高リスクの女児 FH 患者を本剤の投与対象とした場合、120 例が登録可能と考えられる。また、動脈硬化ガイドラインにおいては、小児 FH に対する薬物療法は専門医の指導の下で行うべきとされていることから、治験参加施設のほか、日本小児脂質研究会所属医師、日本動脈硬化学会認定動脈硬化学会専門医、日本小児内分泌学会認定内分泌代謝科専門医の所属する医療機関を対象とすることで、本剤の投与が開始される患者を網羅できると考えている。さらに、上記以外の医療機関で小児 FH 患者への処方に関する情報を収集した場合には、当該施設を市販直後調査や製造販売後調査対象施設に追加し、安全性情報を収集する。

機構は、以下のように考える。臨床試験に組み入れられた例数は極めて限られていることから、製造販売後調査は、本剤が投与された全症例を対象とした全例調査方式で実施し、実臨床における長期投与時の安全性及び有効性、臨床試験でのデータが限られている集団 (FH ホモ接合体患者、女児患者、肝機能障害患者、腎機能障害患者等) での安全性等について積極的かつ迅速な情報の収集と提供に努めるべきである。製造販売後調査の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」 (平成 24 年 4 月 11 日付、薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号) に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.2.1) に対して GCP 実地調査を実施した。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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の小児 FH 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考える。本剤は小児 FH に対する薬物治療において新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本剤の投与対象及び添付文書における各注意喚起の内容、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。

審査報告 (2)

平成 27 年 5 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①リバロ錠 1 mg、同錠 2 mg ②リバロ OD 錠 1 mg、同 OD 錠 2 mg
[一 般 名]	ピタバスタチンカルシウム水和物
[申 請 者]	興和株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 8 月 7 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により指名した。

(1) 安全性について

小児家族性高コレステロール血症（以下、「FH」）患者を対象とした国内外の臨床試験においては、当該患者で成人 FH 患者よりも安全性の懸念が増大する可能性は示唆されていないが、日本人小児 FH 患者での検討は限定的であることから、製造販売後に、横紋筋融解症や成長への影響等の有害事象について慎重に観察する必要があるとした機構の判断は、専門委員により支持された。また、小児 FH 患者では成人よりも長期にわたってリバロ錠及びリバロ OD 錠（以下、「本剤」）を服用することが想定されるが、本剤の小児における長期投与時の安全性情報は十分ではないことから、小児に対する本剤の処方は、小児の脂質異常治療に十分な知識及び経験を有し、本剤の特性について理解している医師により行われるべきであるとした機構の判断は専門委員に支持された。

以上の専門協議での議論を踏まえ、機構は、申請者から提出された添付文書（案）での小児への処方に関する注意喚起は妥当と判断した。

(2) 投与対象及び効能・効果について

1) FH ホモ接合体について

これまでに得られている国内外の臨床試験成績より、成人と同様に小児についても FH ホモ接合体患者を本剤の投与対象に含めることは妥当であるとした機構の判断は、専門委員に支持された。また、FH ホモ接合体患者に対する治療の第一選択は低比重リポタンパク（以下、「LDL」）アフェレーシスであり、小児の FH ホモ接合体患者に対する本剤の使用経験はないことから、成人と同様に、治療上やむを得ないと判断される場合にのみ LDL アフェレーシスの補助として本剤の適用を考慮することが適切であり、その旨を成人と同様に添付文書において注意喚起することは妥当とした機構の判断についても、専門委員に支持された。

2) 女児への投与について

日本人女児 FH 患者に対する本剤の投与経験はないが、国内外の臨床試験成績を考慮すると、性別により本剤の有効性及び安全性が大きく異ならないと判断でき、日本人女児 FH 患者についても本剤の投与対象とすることは可能であるが、女児 FH 患者については、冠動脈疾患発現リスクが極めて高い要因がある場合等、ベネフィットがリスクを上回ることが想定された患者のみに適用されるべきとした機構の判断について、専門協議で議論がなされた。

女児 FH 患者においても、本剤のようなスタチン製剤による薬物治療が必要な患者が存在するため、女児 FH 患者を本剤の投与対象から除外しないことは妥当とのことで専門委員の意見は一致した。その上で、女児 FH 患者においては冠動脈疾患発現リスクの高い患者のみを投与対象とすることについて、専門委員より、冠動脈疾患発現リスクの高いと判断される女児 FH 患者に対して本剤の投与を考慮するとすることは妥当であるが、女児 FH 患者のみではなく男児 FH 患者についても同様に、冠動脈疾患発現リスクが高い患者に投与されるべきであるとの意見、女児については、本剤による催奇形性リスクや女性においては冠動脈疾患の発現時期が男性よりも遅いことを考慮し、より慎重に投与の可否を検討するべき旨を注意喚起するべきであるとの意見が出された。

以上の議論及び上記(1)での議論を踏まえ、機構は、「効能・効果に関連する使用上の注意」の(3)及び(4)を以下のようにすることが妥当と判断した。

[効能・効果に関連する使用上の注意]

(3) 小児に投与する場合は、小児の家族性高コレステロール血症の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮すること。（「小児等への投与」の項参照）

(4) 女性では冠動脈疾患の発症は男性と比べて遅いと報告されていることも踏まえ、女児に対する本剤投与の可否については、リスク・ベネフィットを考慮し特に慎重に判断すること。（「副作用」「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）なお、国内臨床試験において女児に対する使用経験はない。

(3) 適正使用のための方策について

専門委員より、医療現場に本剤を提供するにあたっては、小児に対して有効性及び安全性が示されている本剤の用法・用量は、FH に対する用法・用量のみであること、及び小児 FH の治療に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者についてのみ適用を考慮する必要があることを情報提供するとともに、本剤を処方する医師に対して、本剤の使用方法及び小児 FH の治療に関する情報提供を徹底する必要があるとの意見が出された。

以上の意見を踏まえ、機構は、適切な情報提供の方策を立案するよう申請者に求めた。

申請者は、医療関係者向けの、本剤の適切な使用方法を説明するための資材等を作成し、本剤の使用方法について本剤の納入医療機関及び薬局へ情報提供するとともに、承認申請時までの臨床試験成績、特定使用成績調査の経過及び成績等について、関連学会や文献で公表することを検討していると回答した。

機構は、申請者が計画している適正使用推進のための情報提供の方策は概ね妥当と判断した。

(4) 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告(1)の「II. 2. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (8) 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門委員からの意見を踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 13 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、及び表 14 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、申請者より表 13 及び表 14 を踏まえた医薬品リスク管理計画(案)及び製造販売後調査計画(案)(骨子は表 15)が提出された。

表 13：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 肝障害、黄疸 血小板減少 間質性肺炎 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 長期投与時の安全性(小児 FH) 女兒への投与時の安全性(小児 FH) FH ホモ接合体患者への投与時の安全性(小児 FH)
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における長期投与時の有効性(小児 FH) 		

表 14：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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(小児 FH) 特定使用成績調査(小児 FH・全例調査) 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査(小児 FH)による情報提供 医療従事者向け資材(小児 FH)の作成及び提供

表 15：製造販売後調査計画の骨子(案)

目的	使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	小児 FH 患者(10 歳以上 15 歳未満)
観察期間	登録患者ごとに投与開始日から投与中止日あるいは承認後 3 年のうち早い日まで
予定症例数	100 例 ^{a)}
主な調査項目	脂質パラメータ、横紋筋融解症に関連する検査値、肝機能及び腎機能検査値、発育に関する情報

a) 症例数について、当初は 10 歳以上 15 歳以下の FH 患者数をもとに設定していたが、本剤の投与対象である 10 歳以上 15 歳未満の患者数をもとに再設定した。

III. 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
17	14	LDL-C 値を 1 nmol/L (38.7 mg/dL)	LDL-C 値を 1 <u>mmol</u> /L (38.7 mg/dL)

IV. 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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は、新用量医薬品としての申請であり、本申請に係る用法・用量に対する本剤の再審査期間は 4 年とすることが適切と判断する。

[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

(変更なし)

[用法・用量] 高コレステロール血症

通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2 mgを1日1回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4 mgまでとする。

家族性高コレステロール血症

成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして1~2 mgを1日1回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日4 mgまでとする。

小児：通常、10歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして1 mgを1日1回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は1日2 mgまでとする。

(下線部今回追加)

[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。
- ・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。