リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

興和株式会社

目次

2.2 緒言 4
2.2.1 緒言 4
2.2.2 参考文献 6

2.2 緒言

略号一覧表

略号	略号内容
FH	Familial Hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症；本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す）
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
OD 錠	Oral Disintegrant 錠（口腔内崩壊錠）

2.2 緒言

2.2.1 緒言

家族性高コレステロール血症（FH）は、LDL-C 受容体又はその関連因子の遺伝子異常によって発症する常染色体優性遺伝性疾患であり、約 500 人に一人という高い頻度で存在することが知られている。著しいコレステロール高値により、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ため、早期から積極的なコレステロール低下治療が必要とされている[1)]。

FH 小児患者に対する治療は、成人と同じく食事療法が第一に推奨されているが、欧米では、食事療法による脂質管理が不十分な場合に、必要に応じて脂質低下薬、特に強力なコレステロール低下作用を有するスタチン系薬剤を用いた薬物治療がなされている[2)3)]。このように、欧米では小児 FH に対する薬物治療指針が確立しており、他社のスタチン系薬剤は成人のみならず小児に対する適応を有している。

他方、本邦では小児 FH の適応を有する脂質低下薬は皆無である。しかしながら、医療現場では医師の裁量で必要に応じて成人用の薬剤が適応外使用されている状況であり、本邦でも小児 FH に対する脂質低下薬が望まれている。

リバロ錠（NK-104）は、日産化学工業株式会社が原薬（一般名：ピタバスタチンカルシウム水和物）を合成し、興和株式会社が製剤開発を行ったスタチン系薬剤であり、強力なコレステロール低下作用を有することが特徴である。本邦では 2003 年 7 月 17 日に「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」を効能・効果としてリバロ錠 1 mg 及び同錠 2mg が承認され、その後 4 mg 錠、割線錠、OD 錠、夕食後投与の制限を解除する承認事項一部変更承認申請等が順次承認された。また、本剤は海外でも米国、欧州、南米、アジア地域等で広く開発・販売されており、成人の FH を含む脂質異常症患者の安全性及び有効性に関する情報は本邦のみならず海外でも蓄積しつつある状況である。

しかしながら、小児に対する本剤の治療効果並びに安全性に関しては、これまで検討に至っておらず、上述のような国内外の医療環境において小児 FH に対する治療環境改善に向けた本剤の取り組みが今後必要になると考えられた。

そのような状況の中、2008 年に欧州で規制 EC1901/2006 に基づき小児調査計画（Paediatric Investigation Plan）を策定し、[redacted] 年 [redacted] 月より小児脂質異常症患者を対象とした 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）及び長期投与試験（NK-104-4.02EU）を実施した。その結果、NK-104 1～4 mg 群はプラセボ群と比べて有意な LDL-C 低下効果を示し、長期投与における効果の持続性及び安全性が確認された。

また、本邦では医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談【1.13.2】を実施した上で、小児 FH 患者を対象とした第 III 相試験（NK-104-PH-01）を実施し、NK-104 1 mg 群及び 2 mg 群のいずれにおいてもベースラインと比べて有意な LDL-C 低下効果、長期投与における効果の持続性及び安全性を確認した。更に、日欧両試験の薬物動態及び LDL-C 変化率の用量反応関係はおおむね類似しており、欧州試験の成績を本邦で利用することが可能と考えた。

2.2 緒言

以上より、小児 FH に対する本剤の有効性並びに安全性は、欧州及び本邦の治験成績から確認できたと判断した。また、この知見を踏まえ、本剤は本邦の小児 FH 患者に対する治療の選択肢になり得ると考え、本剤 1 mg 及び同 2 mg の小児 FH に対する適応追加申請を行うこととした。

2.2.2 参考文献

1) 日本動脈硬化学会（編）： 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.
2) Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines or Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. Pediatrics. 2011 Dec;128Suppl5:S213-56.
3) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population:guidance for clinicians to prevent coronary heart disease:Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90.