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）

2.5　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 (臨床概括評価)....5
2.5.1 製品開発の根拠....5
2.5.1.1 小児脂質異常症の治療意義....5
2.5.1.2 小児脂質異常症の治療指針....6
2.5.1.3 小児脂質異常症の治療....7
2.5.1.4 小児 FH の適応....8
2.5.1.5 小児患者を対象とした NK-104 の臨床開発....8
2.5.1.6 本剤の臨床的位置付け....11
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....14
2.5.3.1 日本人小児患者と欧州小児患者における薬物動態の比較....14
2.5.3.2 薬物動態に影響を及ぼす因子の検討....15
2.5.3.3 臨床薬理のまとめ....15
2.5.4 有効性の概括評価....17
2.5.4.1 有効性の検討に用いた試験の概観....17
2.5.4.2 試験成績....21
2.5.4.3 有効性のまとめ....30
2.5.5 安全性の概括評価....31
2.5.5.1 背景及び概観....31
2.5.5.2 曝露状況、人口統計学的特性及び他の基準値の特性....31
2.5.5.3 有害事象....31
2.5.5.4 臨床検査値....34
2.5.5.5 その他の検査項目の結果....35
2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性....36
2.5.5.7 市販後データ....38
2.5.5.8 安全性のまとめ....38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論....40
2.5.6.1 ベネフィットの要約....40
2.5.6.2 リスクの要約....41
2.5.6.3 総合的なベネフィットとリスク....42
2.5.7 参考文献....43

略号一覧表

略号	略号内容
AAP	American Academy of Pediatrics（米国小児科学会）
AHA	American Heart Association（米国心臓協会）
ALT	Alanine Aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
Apo-A1	Apolipoprotein A-1（アポリポ蛋白 A-Ⅰ）
Apo-B	Apolipoprotein B（アポリポ蛋白 B）
AST	Aspartate Aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
CK	Creatine Kinase（クレアチンキナーゼ）
CV	Coefficient of Variation（変動係数）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
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）
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA
IMT	Intima-Media Thickness（内膜中膜複合体厚）
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LDH	Lactate Dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute（国立心臓・肺・血液研究所）
PBRER/PSUR	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告）
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin kexin 9（プロタンパク質転換酵素サブチリシン/ケキシン 9 型）
PDCO	Paediatric Committee（小児用医薬品委員会）
PIP	Paediatric Investigation Plan（小児調査計画）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した対象集団）
SD	Standard Deviation（標準偏差）

略号一覧表（続き）

略号	略号内容
SE	Standard Error（標準誤差）
TC	Total Cholesterol（総コレステロール）
TG	Triglyceride（トリグリセリド）

2.5 臨床に関する概括評価 (臨床概括評価)

2.5.1 製品開発の根拠

リバロ錠（以後、「本剤」）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 HMG-CoA 還元酵素阻害剤である。本剤及び同種同効薬は、スタチン系薬剤と呼ばれ、強力なコレステロール低下薬として国内外で多く使用されている。本邦では 2003 年 7 月 17 日に、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（FH）を効能・効果として本剤 1 mg 及び同錠 2mg が承認された。

海外でも、米国、欧州、南米、アジア地域等で広く開発を進め、2015 年 2 月現在、外国において 43 カ国で販売承認を取得している。

上記の如く、これまでの国内外における本剤の開発展開及び市販後使用経験から、成人の脂質異常症患者に対しては多くの有効性及び安全性に関する情報を蓄積しているものの、小児に対する使用経験はなかった。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（PIP）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治験を実施した。また、本邦では小児 FH 患者を対象とした治験を実施した。これらの欧州及び本邦における治験の成績を用いて、今般、小児 FH に対する適応追加申請を行うこととした。

本項では、国内外における小児 FH の治療意義及び治療の現状を勘案し、本開発を支持する科学的背景及び本剤の臨床的位置付けを示した。

2.5.1.1 小児脂質異常症の治療意義

日本人の死因第二位である冠動脈疾患を予防するためには動脈硬化の進展を抑制することが重要である。米国フラミンガム研究以降、動脈硬化進展・冠動脈疾患発症にコレステロールが強く関与することが多くの研究で明らかにされてきた。特に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ことが知られている。

成人においては、スタチン系薬剤で LDL-C を低下させることによって動脈硬化及びそれに続く冠動脈疾患を抑制することが国内外で検証されており、特に FH に対して極めて有効な治療法とされ、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版ではスタチン系薬剤が FH に対する第一選択薬に位置付けられている [1)]。

小児においては、コレステロール高値の状態が将来の冠動脈疾患にどの程度関与しているかについての確立したエビデンスは存在しない。しかしながら、動脈硬化の指標である頚動脈内膜中膜複合体厚（IMT）に関して、小児期の LDL-C が成人における IMT 肥厚のリスクファクターの一つであることが示されている [2)]。また、動脈硬化が既に小児期から進展しているとの報告も多い [3)4)5)]。Wiegman によると、FH 小児患者の頸動脈 IMT は非 FH 小児患者に比べて肥厚度が大きく、その程度は LDL-C、年齢、性に依存し、肥厚速度は FH 小児患者では非 FH 小児患者の 5 倍であった [4)]。

更に、スタチン系薬剤の小児に対する IMT 肥厚退縮効果も報告されている。小児 FH を対象として、類薬プラバスタチンの IMT 肥厚抑制作用を評価する目的で実施された無作為化プラセボ対照試験では、2 年間の投与でプラバスタチン群がプラセボ群

より有意な IMT 肥厚抑制作用を示した[6]。

早期から LDL-C 低下治療を行う意義については、遺伝的に LDL-C が低値の集団と、スタチン系薬剤治療によって後天的に LDL-C 低下を示した集団の冠動脈疾患リスクを比較することでも推察できる。LDL 受容体の分解に関わる PCSK9 遺伝子の変異によって先天的に LDL-C 低値の患者は、一般集団に比べて LDL-C 値が 40 mg/dL 程度低い場合、冠動脈疾患リスクが 80%以上低かった[7]。一方、スタチン系薬剤治療によって LDL-C を約 40 mg/dL 程度低下させた場合の冠動脈疾患リスクの低下はわずか 23%であった[8]。Brown らは、この両者の相違は LDL-C を低値の状態に維持し得た期間によるものと推察している[9]。LDL-C 低値を発生させる遺伝子多型を用いたメンデルランダム化解析においても、この見解を支持する結果が得られている[10]。また、FH のような先天的に LDL-C 高値の患者は、LDL-C 高曝露状態が長期間継続することで冠動脈疾患リスクが高まり、成人から薬剤治療を開始する場合に比べて小児期から開始する方が LDL-C 高曝露状態が早期から緩和され、結果的に冠動脈疾患に至る時期が遅延する可能性があると報告されている[11]。

以上の知見はいずれも海外の報告に基づくものである。このように、海外では FH に対する小児期からの治療意義が広く認識されており、小児期に脂質の是正を通して動脈硬化の進展を抑制することによって将来の冠動脈疾患を抑制する可能性が示されている。

一方、本邦においても小児期の動脈硬化の存在が確認されている。小児・若年者動脈硬化症実態調査では、日本人小児に動脈硬化が存在すること、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値が正の相関を示すことが報告されている[12)13)]。これらは、本邦においても、小児期の LDL-C を低下させることによって動脈硬化を抑制し、将来の冠動脈疾患を抑制できることを示唆している。しかしながら、本邦では小児患者における動脈硬化進展抑制を示した試験成績は存在せず、小児期からのコレステロール是正による将来の冠動脈疾患予防のための治療意義は十分に認識されていない。

2.5.1.2 小児脂質異常症の治療指針

米国では、1992 年に NCEP expert panel から小児脂質異常症に対する脂質管理基準が発表され、薬物治療を含めた治療指針が提示された[14]。その後、米国心臓協会（AHA）が 2007 年に、米国小児科学会（AAP）が 2008 年に、上記の NCEP 基準に追随して新たな治療指針を発表し、小児期における積極的脂質管理の重要性を更に強く示すとともに、食事療法で効果不十分な場合の薬物療法を検討すべきとの見解を改めて示した[15)16)]。その後、更にいくつかのガイダンスが出されているが、最近では、2011 年に AAP と国立心臓・肺・血液研究所（NHLBI）が冠動脈疾患に関するガイドラインを公表している他、National Lipid Association Expert Panel が小児 FH の治療方針を提唱しており、いずれにおいても小児 FH に対する薬物療法に関してこれまでのガイドラインとおおむね同様の治療指針を提示している[17)18)]。

薬物治療開始の基準は、上述の NCEP expert panel により、10 歳以上で 6 から 12 ヶ月の食事療法を実施しても LDL-C ≥ 190 mg/dL 又は ≥ 160 mg/dL で他のリスク因子を

持つ小児患者に対して薬物療法の開始を検討すべきとされており、薬物治療によってLDL-C<130 mg/dL、望ましくは LDL-C<110 mg/dL の到達を目指すこととなっている。この基準は現在に至るまでおおむね踏襲されている。また、食事療法を実施した上でなおコレステロールが高値の場合の薬物治療開始時期は、AHA 勧告では 10 歳以上、AAP 勧告では 8 歳以上としており、同様の治療指針が複数存在するが、近年は 8～10 歳とするのが主流になっていると思われる [19]。

欧州でも、FH に対しては現状よりも強力な脂質低下治療が必要との共同声明が欧州動脈硬化学会から出されており、小児 FH に対しては米国と同様に、8～10 歳から脂質低下薬を含めた積極的治療を行うべきと提唱されている [20]。

本邦では、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版において、薬物療法の開始年齢に関するエビデンスは確立していないと位置づけているものの、若年期より適切な LDL-C 管理を実施することを推奨しており、AAP が近年提唱している治療開始年齢（8～10 歳以上の男子又は初経を迎えた女子）が参照されている [1]。ただし、欧米ではスタチン系薬剤を第一選択としているのに対し、同ガイドラインでは小児 FH に対する第一選択薬を胆汁酸吸着剤としている。

また、日本動脈硬化学会誌である”Journal of Atherosclerosis and Thrombosis”において、本邦における FH の管理ガイドラインが公表された [21]。同ガイドラインによると、胆汁酸吸着剤を第一選択とする動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版を踏襲しつつ、同薬剤では LDL-C 低下効果が不十分かつ服薬コンプライアンスが低いと指摘しており（後述）、高リスクの小児 FH 患者ではスタチン系薬剤が選択肢になり得ることを示唆している。

2.5.1.3 小児脂質異常症の治療

FH 小児患者に対する治療は、成人と同じく生活習慣の改善が第一に推奨されており、LDL-C 低下のためには食事療法が必要となる。

しかし、食事療法を実施した場合でも、LDL-C の低下は不十分な場合が多いことが報告されている [22][23][24]。飽和脂肪酸などの脂質の摂取を制限することによる介入試験では、コレステロール低下を認めるもののその程度は 15%程度と報告されている [15]。また、FH は生涯にわたり治療が必要な疾患であるため、長期継続可能な治療を行う必要があるが、厳格な食事療法は小児患者への負担が大きく長期継続が困難な上、栄養摂取不足の恐れもあり、食事療法での脂質の改善は困難を伴うことも多いと考えられる。

薬物療法に関して、本邦では小児 FH の適応を有する脂質低下薬が存在しないが、海外では胆汁酸吸着剤あるいはスタチン系薬剤が代表的薬剤として使用されている [25]。

胆汁酸吸着剤は消化管から吸収されないため、安全性の観点から、本邦で小児 FH に対する第一選択薬とされている。しかしながら、①脂質低下効果が弱い、②服薬量が多いためコンプライアンスが不良となる場合がある、③脂溶性ビタミンの吸収を阻害するため成長期の栄養摂取において注意が必要である、などの問題が指摘されている [15]。一方、スタチン系薬剤は強力なコレステロール低下薬であり、成人では FH に

対する第一選択薬として広く用いられている。小児 FH に対しても、海外ではこれまでにいくつかの試験成績が得られており、いずれの試験でも成人と同様の有効性及び安全性が確認されている[6)26)27)28)29)]。

小児 FH に対するスタチン系薬剤の有用性を評価した論文によると、アトルバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチンの無作為化プラセボ対照試験が統合解析された結果(5 試験、566 名)、LDL-C 変化率はプラセボとの差として-32.15%と高い有効性が示され、安全性については重大な懸念は認められなかった[30)]。長期安全性情報は不十分のため今後の課題ではあるが、プラバスタチンの長期投与試験では平均 4.5 年追跡した時点で大きな問題は確認されていない[31)]。

以上から、小児 FH に対しては食事療法で不十分な場合に症例毎のリスクを考慮しながら薬物治療、特にスタチン系薬剤が有効な治療手段となる可能性があると考えられる。

2.5.1.4 小児 FH の適応

欧米では小児 FH に対する薬物療法が認められており、代表的な薬剤であるスタチン系薬剤は既に小児 FH に対する適応を取得している（開始年齢：8～10 歳）。一方、本邦では小児 FH の適応を持つ脂質低下薬は存在しないのが現状である。ただし、特に高リスクの FH 小児患者においては医師の裁量で必要に応じて成人に準じた用法・用量で適応外使用されている。実際にこのような状況が実態であることは、厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業「小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究」で、日本小児内分泌学会がスタチンの小児適応追加を要望していることからも裏付けられる[32)]。

2.5.1.5 小児患者を対象とした NK-104 の臨床開発

本開発において、本邦では[redacted]年[redacted]月[redacted]日に PMDA と[redacted]相談（[redacted]、以下「治験相談」という）を行い、治験相談の結果に基づき、[redacted]年[redacted]月より、小児 FH 患者を対象とした無作為化二重盲検並行群間試験（試験番号：NK-104-PH-01）を実施した。

また欧州では、欧州医薬品庁（EMA）の小児用医薬品委員会（PDCO）との合意に基づき、FH を含めた脂質異常症の小児患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験（試験番号：NK-104-4.01EU）及び非盲検長期試験（試験番号：NK-104-4.02EU）を実施した。

両者の相談内容の概要は以下の通りである。

2.5.1.5.1 国内治験相談

本邦における開発計画を検討するにあたり、[redacted]に関して PMDA の見解を確認する目的で、

治験相談を行った。相談の結果、上記の相談に対して主として以下の助言を得た。

[redacted]

2.5.1.5.2 EMA PDCO への相談

欧州医薬品開発の規制[Regulation (EC) No 1901/2006]に従い、ピタバスタチンの PIP を EMA 及び PDCO と 2008 年 6 月 24 日に合意した [33]。その後 [redacted]を、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にそれぞれ合意した [34)35)]。欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）及び欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）は合意した PIP に基づき実施した。

PIP にて対象となった小児集団は、6 歳から 18 歳未満までの高リスク脂質異常症であった。新生児から 6 歳未満までの上記疾患集団、並びに新生児から 18 歳未満でのホモ接合型家族性高コレステロール血症は、対象から免除された。

2.5.1.5.3 臨床データパッケージ

(1) 臨床データパッケージの概要

上述の如く、[redacted]を勘案し、本邦で国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）を実施することとした。

今回、本邦及び欧州における臨床試験で、有効性及び安全性の成績が得られたことから、以下の日欧 3 試験を臨床データパッケージとして、国内における小児の家族性高コレステロール血症の適応追加を目的とした製造販売承認申請を行うに至った。

・国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）
・欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）
・欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）

本申請における上記試験の位置付けを図 2.5-1 に示した。

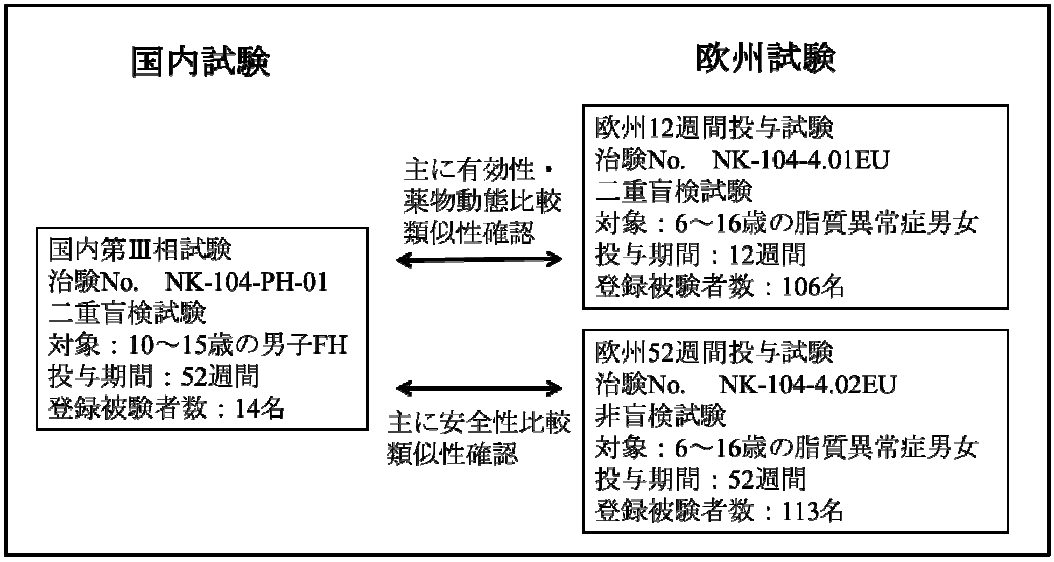


図 2.5-1 製造販売承認申請に用いる臨床データパッケージの概要

(2) 本申請における日欧試験の位置づけ

FH は 500 人に 1 人の頻度で認められる遺伝性疾患であり、本申請で検討した 10～15 歳の男子 FH は、総務省統計局 日本の統計 2014 による人口と発現頻度との積から約 7200 人程度が潜在的に存在すると考えられる。しかしながら、小児では成人のような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 の発見機会が限定されていること、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版が公表されるまでは本邦において小児 FH に対する治療指針が存在しなかったこと等、種々の要因により、実際に医療機関に受診し治療を受けている小児 FH 患者はごく一部であると推察される。

本申請にあたって本邦で実施した国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、上述の理由から被験者の確保が極めて困難であり、現実的に実施可能な被験者数は最大 14 名と判断した。そのため、NK-104-PH-01 単独では有効性及び安全性の評価が不十分であることから、欧州で実施する 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）及び 52 週間投与試験（NK-104-4.02EU）の試験成績を利用することで十分な評価が可能になると考え、日欧両試験間の民族の類似性について両者の NK-104 の曝露を比較検討することとした。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験相談を行い、その相談結果に基づき、本開発で以下について検討することとした。

＜有効性について＞

本邦及び欧州の地域ごとに統計的かつ臨床的に有意な LDL-C 低下効果を示すことのみならず、投与量増加に伴って効果が増強するか否かについて、NK-104 の日欧における血漿中薬物濃度の比較も含めて検討すること。

＜安全性について＞

約 100 名規模で実施する欧州試験において安全性の評価を行うとともに、日欧両試験間の NK-104 の血漿中薬物濃度を比較すること等で民族差を検討し、本邦で欧州試験成績を利用できるか否かを検討すること。ただし、本邦においても欧州試験と同様

の長期投与試験を実施し、欧州試験に加えて総合的に安全性の評価を行うこと。

2.5.1.6 本剤の臨床的位置付け

2.5.1.6.1 日本人における若年期冠動脈疾患発症リスク

日本人は、一般的に欧米に比べて冠動脈疾患リスクが低いことが知られている。しかしながら、FH は一定の比率で発症する遺伝性疾患であり、その重症度には個人差があると言われている[36]ことを鑑みると、日本人でも欧米に匹敵する高リスク FH が存在すると考えられる。

本邦における成人 FH の疫学的検討によると、冠動脈疾患を発症した成人 FH 男性患者 66 名のうち 23 名（34.8%）が、30 代までに初発が認められていた[37]。そのうち、スタチン系薬剤未投与の患者集団では、53 名中 20 名が 30 代までに発症（37.7%）しており、スタチン系薬剤を投与した集団でも 13 名中 3 名が 30 代で発症（23.1%）していた。このような高リスク集団では、成人からの薬物治療は不十分と考えられ、小児期からの積極的脂質低下療法を行うことで、冠動脈疾患の発現時期を遅らせることが期待される。また、40 代以降で発症するような集団においても、前述の如く、早期から LDL-C 高曝露状態を緩和することで、冠動脈疾患に至る時期が遅延することが期待される。

なお、女性に関しては、男性に比べて冠動脈疾患リスクが低いことから、上記の疫学調査では冠動脈疾患を発症した FH 女性 35 名のうち 1 名（2.9%）のみにしか 30 代までに初発は認められていない。

2.5.1.6.2 小児 FH への薬物治療による医療環境への影響

前述の如く、現状では本邦に小児 FH の適応を持つ脂質低下薬は存在しない。このような状況において、以下のような問題が生じ得ると予想される。

＜食事療法のみで治療される場合＞

1) 本来であれば積極的に治療を受けるべき高リスク FH 小児患者が治療不十分のまま放置される可能性がある。
2) FH は将来冠動脈疾患を引き起こす可能性が高く根治不可能な疾患であり、生涯にわたり治療を受ける必要があるため、小児患者又はその家族の心理的負担は多大なものである。将来の冠動脈疾患のリスクから、不安感をもち QOL が低下する可能性がある[38]。

＜脂質低下薬が適応外使用される場合＞

1) 製薬企業から十分な有効性及び安全性情報が得られず個々の医師の裁量で使用されることになるため、データに基づいた適正使用が難しい場合がある。
2) 小児患者に対して適応外使用をした場合に副作用発現が増加するとの報告がある[39]。このように、適正使用がなされないために健康被害へ発展する恐れがある。また発生した場合も副作用被害救済制度による補償を受けられない可能性がある。

小児 FH の適応を持つ脂質低下薬を開発することで、上記のような問題が解消されることが期待できる。

FH は 500 人に 1 人の頻度で認められる遺伝性疾患であり、10 歳以上の未成年 FH は、総務省統計局 日本の統計 2014 による人口と発現頻度との積から約 24000 人程度が潜在的に存在すると考えられる。しかしながら、小児では成人のような定期健診等による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 の発見機会も限られていること､動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版が公表されるまでは本邦において小児 FH に対する治療指針が存在しなかったこと等、種々の要因により、実際に医療機関に受診し治療を受けている小児 FH 患者はごく一部であると推察できる。しかしながら、同ガイドライン公表、関連学会での薬物治療の重要性に関する提言などにより、今後は小児 FH 患者に対する治療の機会は増加するものと予想される。

また、現在未治療の潜在患者の中にも、積極的脂質低下治療を受けるべき高リスク患者が存在すると考えられるため、疾患に対する認識及び治療の必要性に関する啓発活動が重要と考えられる。

2.5.1.6.3 小児 FH への強力なコレステロール低下薬の必要性

本邦では、小児 FH の適応を有する脂質低下薬は存在しないが、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版では胆汁酸吸着剤が第一選択とされている｡胆汁酸吸着剤は消化管から吸収されないため、小児に対する安全性が評価されていると考えられる。しかしながら、前述の如く、胆汁酸吸着剤はコレステロール低下効果が弱いため、顕著な LDL-C 高値を呈する FH に対しては、不十分な場合が多いと考えられ、同剤よりも更に強力なコレステロール低下薬が望まれている。

スタチン系薬剤は強力なコレステロール低下薬であり、成人では FH に対する第一選択薬となっている。また、本剤はいわゆる「ストロングスタチン」と呼ばれるスタチン系薬剤であり、後述するが国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）で強い LDL-C 低下効果が認められた。また、安全性に関しても重大な懸念は認められなかった。

以上より、本剤は高リスク日本人小児 FH 患者に対するコレステロール低下治療において有用な薬剤になることが期待される。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本申請で評価資料とした治験において、有効成分を含む製剤は、本邦及び欧州のそれぞれの地域で市販されているものを使用した。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の製剤中の有効成分量はカルシウム塩として設定されているのに対し、欧州 2 試験（NK-104-4.01EU、NK-104-4.02EU）の製剤はフリー体として含量を設定している。したがって、欧州試験製剤の有効成分の含量は、日本製剤に比べて 1 mg あたり 4.5%程度多い。ただし、日本製剤と欧州製剤ではヒト BE 試験を実施し、両製剤の生物学的同等性は確認されている。製剤の有効成分含量に関しては、【2.7.1 表 2.7.1-1】に示した。

なお、本申請では本項に該当する試験は実施しなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本申請にあたって本邦で実施した国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、2.5.1.5.3 で示した理由から被験者の確保が極めて困難であり、現実的に実施可能な被験者数は最大 14 名と判断した。そのため、NK-104-PH-01 単独では有効性及び安全性の評価が不十分であることから、欧州で実施する 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）及び長期投与試験（NK-104-4.02EU）の試験成績を利用することで十分な評価が可能になると考え、日欧両試験間の民族の類似性について両者の NK-104 の曝露を比較検討することとした。[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験相談を行い、その相談結果に基づき、本開発で以下について検討することとした。

＜有効性について＞

本邦及び欧州の地域ごとに統計的かつ臨床的に有意な LDL-C 低下効果を示すことのみならず、投与量増加に伴って効果が増強するか否かについて、NK-104 の日欧における血漿中薬物濃度の比較も含めて検討すること。

＜安全性について＞

約 100 名規模で実施する欧州試験において安全性の評価を行うとともに、日欧両試験間の NK-104 の血漿中薬物濃度を比較すること等で民族差を検討し、本邦で欧州試験成績を利用できるか否かを検討すること。ただし、本邦においても欧州試験と同様の長期投与試験を実施し、欧州試験に加えて総合的に安全性の評価を行うこと。

以上の経緯より、日欧両試験において NK-104 の小児患者に対する曝露評価を行うことが本申請上重要であり、本項にてその検討結果を概括した。

2.5.3.1 日本人小児患者と欧州小児患者における薬物動態の比較

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）において、投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体並びに NK-104 ラクトン体の投与前及び投与後 1 時間の血漿中薬物濃度を測定した。薬物動態解析対象集団は、NK-104-PH-01 では NK-104 1 mg 群が 7 名、2 mg 群が 7 名、NK-104-4.01EU では 1 mg 群で 21 名、2 mg 群で 16 名、4 mg 群で 21 名であった。

また、NK-104-4.01EU では、NK-104-PH-01 との類似性を検討する目的で、日本人小児患者と同様の集団である欧州部分集団の患者（10～15 歳、男子）における血漿中薬物濃度の基本統計量を算出し、両者を比較するとともに、類似性を検討した。

日欧両試験の投与群ごとの投与後 1 時間 NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度を表 2.5-1 に示した。なお、投与前の血漿中薬物濃度は BLQ が多く、精度良く評価することが難しかった【2.7.2.3.1】。

NK-104-PH-01 の血漿中薬物濃度の幾何平均値は、NK-104 1 mg 群で 20.4899 ng/mL、2 mg 群で 27.9871 ng/mL であり、投与量増加に伴って血漿中薬物濃度が増加した。他方、NK-104-4.01EU に関して、NK-104-PH-01 と同様の集団である 10～15 歳集団では、NK-104 1 mg 群で 12.60 ng/mL、2 mg 群で 21.07 ng/mL、同試験の男子集団では 1 mg 群で 12.65 ng/mL、2 mg 群で 21.16 ng/mL であり、NK-104-PH-01 に比べて若干低値で

あったものの、NK-104-PH-01 と同様に投与量増加に伴って血漿中薬物濃度が増加しており、投与量と血漿中薬物濃度の関係は日欧で類似していた。

なお、女子集団では NK-104 1 mg 群で 16.95 ng/mL、2 mg 群で 31.40 ng/mL であり、男子集団に比べて若干高い血漿中薬物濃度を示した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.3、14.2.16.4】。

表 2.5-1 全体集団及び部分集団における NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（ng/mL）（投与後 1 時間）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）		
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg
全体集団	N	7	7	18	13	19
	幾何平均値	20.4899	27.9871	14.41	26.18	93.93
	CV（%）	49.8	54.9	56.8	111.4	71.7
10～15 歳	N	※	※	14	7	11
	幾何平均値	※	※	12.60	21.07	87.80
	CV（%）	※	※	40.0	27.3	59.2
男子	N	※	※	10	6	11
	幾何平均値	※	※	12.65	21.16	83.19
	CV（%）	※	※	49.7	14.2	90.0

単位：ng/mL

※：NK-104-PH-01 は 10～15 歳の男子を対象としているため全体集団のデータと同一

Source：【2.7.2 表 2.7.2-7】

2.5.3.2 薬物動態に影響を及ぼす因子の検討

日欧両試験において、NK-104 の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある因子として、年齢及び体重と NK-104 血漿中薬物濃度との関係について検討した。

いずれの試験でも、比較的低年齢及び低体重で血漿中薬物濃度が高いデータが認められたが、年齢及び体重による明確な影響は認められなかった【2.7.2.3.3】。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、LDL-C 変化率と血漿中薬物濃度の関係について検討したが、強い関係は認められなかった【2.7.2.3.3】。

2.5.3.3 臨床薬理のまとめ

NK-104-PH-01 の血漿中薬物濃度は、投与量増加に伴って増加した。他方、NK-104-4.01EU の 10～15 歳集団、男子集団の血漿中薬物濃度は、いずれの集団においても NK-104-PH-01 に比べて若干低値であったものの、同試験と同様に投与量増加に応じて血漿中薬物濃度が増加しており、投与量と血漿中薬物濃度の関係は日欧で類似していた。

NK-104-4.01EU で NK-104-PH-01 より血漿中薬物濃度が低値であった原因は不明であるが、日欧の差異は同用量間で 2 倍を超えておらず、また NK-104-PH-01 の 1 mg 群並びに 2 mg 群の血漿中薬物濃度は NK-104-4.01EU の 4 mg 群を大きく下回っており、NK-104-PH-01 における曝露の程度は安全性面で懸念されるものではないと考えられた。

以上より、用量－血漿中薬物濃度の関係は日欧で類似していることが確認できた。曝露量には若干の差異が認められたものの、その程度は大きいものではなく、欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）の成績を日本で利用することは可能と考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の検討に用いた試験の概観

有効性の検討に用いた 3 試験のデザインを表 2.5-2 に示した。

表 2.5-2 有効性の検討に用いた試験一覧

試験名 [治験 No.]	試験デザイン	対象	被験薬	実施国	投与期間	評価対象例 a)
国内第 III 相試験 [NK-104-PH-01]	多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験	10～15 歳 FH 男子	1 mg 2 mg	日本	52 週間	14 名
欧州 12 週間投与試験 [NK-104-4.01EU]	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg プラセボ	欧州	12 週間	103 名
欧州長期投与試験 [NK-104-4.02EU]	多施設共同非盲検長期試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg	欧州	52 週間	112 名

a)：有効性解析対象集団（FAS）

Source: 【2.7.3 表 2.7.3-1】

このうち、有効性評価で主に検討した試験は、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）である。欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）に関しては、有効性の長期持続性について検討した。

2.5.4.1.1 対象集団

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、10～15 歳の男子小児 FH 患者とし、LDL-C ≥ 190 mg/dL 又は LDL-C ≥ 160 mg/dL 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 HDL-C 血症）を一つ以上持つ者とした。

一方、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、6～16 歳の小児脂質異常症患者（男女）とし、LDL-C ≥ 160 mg/dL 又は LDL-C ≥ 130 mg/dL でリスクファクター（男子、若年性冠動脈疾患の家族歴、低 HDL-C 血症又は高 TG 血症、高リポタンパク（a）血症、2 型糖尿病、高血圧症）を一つ以上持つ者とした。ただし、両試験の比較又は類似性を検討するため、NK-104-4.01EU では NK-104-PH-01 と同様の部分集団（FH、10～15 歳、男子）についても有効性を評価した。

両試験及び欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）の主な人口統計学的特性を表 2.5-3 に示した。NK-104-4.02EU では漸増デザインを採用しており、治験終了時点で、被験者が服用していた用量を以て NK-104 の用量とした。被験者の大半は NK-104 4mg ま

で増量し、1 mg 又は 2 mg に留まったのはわずかであったため、本項では全被験者を対象とした集計結果を示した。なお、NK-104-4.02EU では、FH 患者数に不整合が認められ、医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、非 FH 患者数は表に記載している 4 名ではなく 3 名であった。FH 患者又は非 FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表及びリストを修正しなかった。

人口統計学的特性は、ベースライン LDL-C を除いて安全性解析対象集団とした。ベースライン LDL-C のみ FAS とした。

ベースライン LDL-C に関して、NK-104-PH-01 における LDL-C 値の各群の平均値は 245.4～269.6 mg/dL、NK-104-4.01EU では 223.1～240.7 mg/dL、NK-104-4.02EU では 229.7 mg/dL であり、NK-104-PH-01 の方が欧州試験より高かった。

その他の項目について、試験間又は群間で特に大きな偏りは認められなかった。

表 2.5-3 人口統計学的特性

被験者の内訳	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）				欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	NK-104 (N=112)
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
疾患（名）							
FH [a)]（%）	7 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (96.2)	26 (96.3)	108 (96.4)
非 FH[a)]（%）	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	4 (3.6)
性別（名）							
男（%）	7 (100.0)	7 (100.0)	12 (46.2)	10 (37.0)	14 (53.8)	12 (44.4)	54 (48.2)
女（%）	—	—	14 (53.8)	17 (63.0)	12 (46.2)	15 (55.6)	58 (51.8)
年齢（歳）							
平均値（SD）	12.0 (1.4)	11.6 (1.8)	10.5 (2.75)	11.1 (2.87)	10.3 (2.66)	10.4 (3.26)	10.8 (2.96)
年齢区分（名）							
6～9 歳（%）	—	—	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)	42 (37.5)
10～15 歳（%）	7 (100.0)	7 (100.0)	16 (61.5)	14 (51.9)	14 (53.8)	14 (51.9)	61 (54.5)
16 歳 (%)	—	—	1 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	9 (8.0)

a)：医師による診断に基づく。

－：該当データなし

Source: 【2.7.3 表 2.7.3-7】

表 2.5-3 人口統計学的特性（続き）

被験者の内訳	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）				欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	NK-104 (N=112)
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
身長（cm）							
平均値（SD）	145.14 (12.55)	149.96 (13.12)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.8 (16.19)
体重（kg）							
平均値（SD）	40.44 (11.24)	41.70 (9.62)	46.5 (20.88)	47.6 (16.62)	39.5 (12.11)	40.5 (16.36)	45.0 (17.00)
BMI							
平均値（SD）	19.02 (4.35)	18.34 (2.16)	19.7 (4.92)	20.0 (3.76)	18.2 (2.83)	18.3 (3.52)	19.62 (4.441)
ベースライン LDL-C(mg/dL)							
例数（FAS）	7	7	26	26	24	27	112
平均値（SD）	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	240.7 (54.25)	240.5 (68.98)	229.7 (53.62)

a)：医師による診断に基づく。

－：該当データなし

Source: 【2.7.3 表 2.7.3-7】

2.5.4.1.2 評価項目

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）は 52 週投与試験、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）は 12 週投与試験であるが、主な有効性評価は投与 12 週までのデータを用いて行った。

NK-104-PH-01 の主要評価項目は、投与 8 週時及び投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率とし、主解析として LDL-C ベースラインを共変量とした繰り返し測定型共分散分析を行い検討した。一方、NK-104-4.01EU の主要評価項目は、12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率とし、主解析は LDL-C ベースライン及び年齢を共変量、群を因子とした共分散分析とした。ただし、日本の NK-104-PH-01 と比較するために、探索的評価項目として投与 8 週時及び 12 週時における繰り返し測定型共分散分析を行った。

副次評価項目に関しては、日本及び欧州でおおむね同様の評価を行うこととし、各時期における LDL-C 他脂質評価項目の変化率又は変化量､及び LDL-C 到達率とした。

2.5.4.2 試験成績

2.5.4.2.1 主要評価項目

(1) 主解析結果の比較

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の主解析の結果を表 2.5-4 に示した。いずれも FAS の結果とした。

NK-104-PH-01 における投与 8 週時及び 12 週時の LDL-C 変化率は、1 mg 群と 2 mg 群でそれぞれ-27.258%、-34.273%であり、統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。一方、NK-104-4.01EU の投与 12 週時（LOCF）の LDL-C 変化率は、プラセボとの差として、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群でそれぞれ-24.5%、-31.1%、-40.3%であり、NK-104-PH-01 と同様に統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。ベースラインからの変化率は、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群でそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%、1.0%であった。

NK-104-4.01EU では対比を用いた用量反応関係の検討を行い、統計的に有意な用量反応性を示した【2.7.3.2.2】。また、NK-104-PH-01 における LDL-C 変化率は、NK-104-4.01EU に比べて若干大きかった。

表 2.5-4 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の主解析結果

	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
	1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
有効性評価対象例数	7	7	26	26	24	27
ベースライン LDL-C (mg/dL)	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	240.7 (54.25)	240.5 (68.98)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE）	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-23.5 (2.09)	-30.1 (2.11)	-39.3 (2.18)	1.0 (2.06)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE） プラセボとの差	－	－	-24.5 (2.94)	-31.1 (2.96)	-40.3 (2.99)	－
95%信頼区間 p 値	[-34.003, -20.513] P=0.000	[-41.018, -27.528] P=0.000	[-30.3, -18.6] P<0.0001	[-37.0, -25.2] P<0.0001	[-46.2, -34.4] P<0.0001	－
単位：%、－：該当データなし Source: 【2.7.3 表 2.7.3-8】						

(2) 繰り返し測定型共分散分析結果の比較

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と比較する目的で、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）で探索的評価として実施した投与 8 週時及び 12 週時の繰り返し測

定型共分散分析の結果を、NK-104-PH-01 の結果と併せて表 2.5-5 に示した。また、全体集団のみならず、NK-104-PH-01 と同様の部分集団（FH、10～15 歳、男子）の結果も示した。

NK-104-4.01EU の部分集団における LDL-C 変化率（プラセボとの差）は、NK-104 1 mg 群で-18.6～-25.7%、2 mg 群で-22.9～-27.0%、4 mg 群で-38.7～-42.4%であり、投与量に応じて強い LDL-C 低下を示した。この傾向は全体集団と同様であったが、10～15 歳集団の NK-104 1 mg 及び 2 mg における効果は全体集団より小さかった。また、全体集団と同様に、部分集団の LDL-C 変化率も NK-104-PH-01 に比べて小さかった。

また、性別の部分集団に関して、他集団と同様に繰り返し測定型共分散分析で算出した女子集団の LDL-C 変化率（プラセボとの差）は、NK-104 1 mg 群で-24.1%、2 mg 群で-24.3%、4 mg 群で-38.2%であり、1 mg 群及び 2 mg 群では男子集団とおおむね同程度であった。

表 2.5-5 NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU の全体/部分集団における LDL-C 変化率

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
全体	N	7	7	23	23	22	24
	LDL-C 変化率 最小二乗平均	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-24.2 (2.75)	-25.2 (2.68)	-39.4 (2.71)	0.3 (2.61)
	プラセボとの差	―	―	-24.6 (3.80)	-25.5 (3.76)	-39.8 (3.75)	―
FH	N	※	※	23	23	22	23
	LDL-C 変化率 最小二乗平均			-24.3 (2.77)	-25.2 (2.70)	-39.5 (2.72)	0.3 (2.70)
	プラセボとの差	※	※	-24.6 (3.88)	-25.6 (3.84)	-39.8 (3.82)	―
10～15 歳	N	※	※	15	11	14	13
	LDL-C 変化率 最小二乗平均			-22.3 (2.32)	-26.5 (2.63)	-42.3 (2.28)	-3.6 (2.57)
	プラセボとの差	※	※	-18.6 (3.52)	-22.9 (3.71)	-38.7 (3.44)	―
男子	N	※	※	12	9	14	11
	LDL-C 変化率 最小二乗平均			-21.8 (2.50)	-23.2 (3.00)	-38.6 (2.28)	3.8 (2.56)
	プラセボとの差	※	※	-25.7 (3.59)	-27.0 (3.97)	-42.4 (3.43)	―

単位：%、()：SE、－：該当データなし

※：NK-104-PH-01 は 10～15 歳の男子を対象としているため全体集団のデータと同一

Source: 【2.7.3 表 2.7.3-9、表 2.7.3-13、表 2.7.3-15、表 2.7.3-17】

2.5.4.2.2 副次評価項目

(1) 各脂質評価項目の変化率

表 2.5-6 に、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の各脂質評価項目の変化率（投与 12 週時）を示した。

脂質評価項目は、日欧の試験で同一の項目を評価した。なお、NK-104-PH-01 では対照薬がないため、ベースラインからの変化率又は変化量を示し、NK-104-4.01EU の結果も同様の条件で示した。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、いずれの部分集団でも、TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-A1/Apo-B 比についてベースラインからの低下効果を示した。これらの項目に対する効果は国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と同様であったが、その程度は全般的に NK-104-PH-01 の方がより大きかった。一方、TG、HDL-C、Apo-A1 は、NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU のいずれの集団においても、大きな変化は認められなかった。

表 2.5-6 NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU の全体/部分集団における副次評価項目の変化率又は変化量

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
TC	全体	N=7 -19.82 (10.49)	N=7 -29.13 (7.72)	N=26 -17.7 (6.99)	N=26 -23.8 (11.32)	N=24 -31.5 (10.22)	N=27 0.5 (9.00)
	FH			N=26 -17.7 (6.99)	N=26 -23.8 (11.32)	N=23 -30.9 (10.05)	N=26 0.5 (9.18)
	10～15 歳			N=16 -15.5 (5.89)	N=14 -20.8 (13.33)	N=14 -31.7 (5.83)	N=14 -2.0 (6.48)
	男子			N=12 -14.6 (5.30)	N=10 -20.6 (9.94)	N=14 -30.7 (11.82)	N=12 -0.5 (8.33)
TG	全体	N=7 24.40 （55.77）	N=7 10.24 （46.36）	N=26 -7.1 (33.59)	N=26 -8.8 (35.62)	N=24 2.0 (22.92)	N=27 2.8 (35.08)
	FH			N=26 -7.1 (33.59)	N=26 -8.8 (35.62)	N=23 2.5 (23.27)	N=26 3.6 (35.53)
	10～15 歳			N=16 -12.0 (29.26)	N=14 -5.8 (43.19)	N=14 5.2 (28.87)	N=14 2.2 (36.06)
	男子			N=12 -0.1 (31.11)	N=10 -5.6 (34.51)	N=14 -1.3 (24.28)	N=12 -6.5 (38.01)
HDL-C	全体	N=7 1.56 （7.23）	N=7 -1.91 （10.14）	N=26 6.0 (12.20)	N=26 -2.1 (14.24)	N=24 -2.8 (17.34)	N=27 0.7 (12.20)
	FH			N=26 6.0 (12.20)	N=26 -2.1 (14.24)	N=23 -3.3 (17.54)	N=26 0.5 (12.37)
	10～15 歳			N=16 6.8 (10.58)	N=14 0.9 (13.47)	N=14 -3.1 (13.27)	N=14 1.6 (11.58)
	男子			N=12 7.1 (11.17)	N=10 5.2 (9.26)	N=14 -3.4 (17.59)	N=12 -1.6 (10.32)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）、（）：SD
NK-104-4.01EU の TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため省略した。
Source： 【2.7.3 表 2.7.3-10、表 2.7.3-14、表 2.7.3-16、表 2.7.3-18】

表 2.5-6 NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU の全体/部分集団における副次評価項目の変化率又は変化量（続き）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
Apo-A1	全体	N=7 2.17 （7.40）	N=7 0.93 （7.26）	N=26 1.6 (10.94)	N=26 -3.7 (14.16)	N=24 -2.3 (14.42)	N=27 -1.1 (7.71)
	FH			N=26 1.6 (10.94)	N=26 -3.7 (14.16)	N=23 -2.9 (14.41)	N=26 -0.9 (7.79)
	10～15 歳			N=16 2.6 (12.68)	N=14 -1.7 (16.55)	N=14 -1.5 (11.28)	N=14 -2.5 (6.45)
	男子			N=12 2.5 (12.20)	N=10 6.0 (13.30)	N=14 -2.9 (14.24)	N=12 -3.3 (6.20)
Apo-B	全体	N=7 -24.84 (11.80)	N=7 -34.32 (6.27)	N=26 -21.4 (8.11)	N=26 -24.7 (14.19)	N=24 -28.9 (11.98)	N=27 -0.0 (12.47)
	FH			N=26 -21.4 (8.11)	N=26 -24.7 (14.19)	N=23 -28.3 (11.75)	N=26 -0.7 (12.15)
	10～15 歳			N=16 -19.6 (7.77)	N=14 -20.8 (16.66)	N=14 -28.1 (11.86)	N=14 -2.9 (12.29)
	男子			N=12 -19.4 (6.57)	N=10 -23.2 (11.92)	N=14 -28.6 (13.31)	N=12 1.0 (13.37)
Non-HDL-C	全体	N=7 -24.58 （12.62）	N=7 -34.57 （8.51）	N=26 -22.8 (7.65)	N=26 -28.1 (14.33)	N=24 -37.4 (11.30)	N=27 0.9 (9.91)
	FH			N=26 -22.8 (7.65)	N=26 -28.1 (14.33)	N=23 -36.7 (11.09)	N=26 0.9 (10.09)
	10～15 歳			N=16 -20.8 (7.11)	N=14 -25.3 (17.90)	N=14 -37.7 (6.13)	N=14 -2.5 (7.64)
	男子			N=12 -19.3 (7.02)	N=10 -26.2 (11.93)	N=14 -36.3 (13.53)	N=12 0.4 (10.51)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）、（）：SD
NK-104-4.01EU の TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため省略した。
Source：【2.7.3 表 2.7.3-10、表 2.7.3-14、表 2.7.3-16、表 2.7.3-18】

表 2.5-6 NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU の全体/部分集団における副次評価項目の変化率又は変化量（続き）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
Non-HDL-C/HDL 比	全体	N=7 -1.2 （1.0）	N=7 -1.7 （0.7）	N=26 -1.35 (0.782)	N=26 -1.29 (1.132)	N=24 -1.73 (0.921)	N=27 -0.08 (0.749)
	FH			N=26 -1.35 (0.782)	N=26 -1.29 (1.132)	N=23 -1.63 (0.795)	N=26 -0.07 (0.761)
	10～15 歳			N=16 -1.13 (0.451)	N=14 -1.18 (1.332)	N=14 -1.74 (0.692)	N=14 -0.31 (0.839)
	男子			N=12 -1.21 (0.532)	N=10 -1.43 (0.886)	N=14 -1.64 (0.889)	N=12 -0.10 (0.988)
Apo-B/Apo-A1 比	全体	N=7 -0.3 （0.2）	N=7 -0.5 （0.1）	N=26 -0.25 (0.135)	N=26 -0.23 (0.242)	N=24 -0.30 (0.189)	N=27 -0.00 (0.154)
	FH			N=26 -0.25 (0.135)	N=26 -0.23 (0.242)	N=23 -0.28 (0.164)	N=26 -0.01 (0.149)
	10～15 歳			N=16 -0.23 (0.133)	N=14 -0.19 (0.292)	N=14 -0.30 (0.174)	N=14 -0.02 (0.160)
	男子			N=12 -0.24 (0.137)	N=10 -0.30 (0.209)	N=14 -0.29 (0.162)	N=12 0.03 (0.170)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）、（）：SD
NK-104-4.01EU の TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため省略した。
Source：【2.7.3 表 2.7.3-10、表 2.7.3-14、表 2.7.3-16、表 2.7.3-18】

(2) 各時期における LDL-C 到達の有無

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における LDL-C 130 mg/dL 未満の到達率は、いずれの群でも 14.3%（1/7 名）であった。一方、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では NK-104 1 mg 群で 3.8%（1/26 名）、2 mg 群で 30.8%（8/26 名）、4 mg 群で 37.5%（9/24 名）であった【2.7.3.3.2.2（2）】。

2.5.4.2.3 効果の持続、耐薬性

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）における 52 週間長期投与時の LDL-C 変化率の推移をそれぞれ表 2.5-7、表 2.5-8 に示した。

NK-104-4.02EU では、治験終了時点で、被験者が服用していた用量を以て NK-104 の用量とした。被験者の大半は NK-104 4mg 群であった。

NK-104 の LDL-C 低下効果は日欧いずれの試験でも長期間にわたって維持しており、この効果はいずれの用量でも認められた。

他の脂質評価項目のうち、TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比及び Apo-B/Apo-A1 比は、いずれの試験でも LDL-C と同様に長期間にわたって安定した低下効果を示した。TG 及び TC/HDL-C 比に関しては、NK-104-4.02EU において低下が認められた。一方、NK-104-PH-01 における TG は SD が大きく、群間で一貫した変動は認められなかった。HDL-C、Apo-A1 に関してはいずれの試験でも特に大きな変化は認められなかった【2.7.6.3.5.2、2.7.6.4.5】。

表 2.5-7 NK-104-PH-01 における LDL-C 変化率の 52 週間推移

時期		1mg 群 (N=7)[a)]	2mg 群 (N=7)[a)]
4 週	平均値（SD）	-26.53 (6.54)	-28.92 (5.26)
8 週	平均値（SD）	-24.70 (9.93)	-33.56 (11.94)
12 週	平均値（SD）	-27.75 (10.34)	-37.04 (7.34)
24 週	平均値（SD）	-27.08 (8.24)	-33.95 (11.25)
38 週	平均値（SD）	-26.31 (9.80)	-31.61 (11.23)
52 週	平均値（SD）	-24.32 (10.25)	-32.22 (5.94)

単位：%

a)：いずれの時期においても各群 7 名

Source: 【2.7.3 表 2.7.3-20】

表 2.5-8 NK-104-4.02EU における LDL-C 変化率の 52 週間推移

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	167.5 (15.62)	186.2 (32.27)	234.1 (53.18)	229.7 (53.62)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	3	5	96	104
Mean (SD)	-37.1 (6.06)	-27.5 (7.79)	-25.5 (10.31)	-25.9 (10.25)
Week 8				
n	1	5	84	90
Mean (SD)	-24.5 (-)	-28.7 (22.39)	-31.0 (9.69)	-30.8 (10.53)
Week 12				
n	0	2	75	77
Mean (SD)	-	-22.9 (0.37)	-38.6 (10.77)	-38.2 (10.92)
Week 16				
n	3	4	76	83
Mean (SD)	-34.9 (6.19)	-24.8 (28.67)	-39.6 (10.30)	-38.7 (11.78)
Week 28				
n	2	4	75	81
Mean (SD)	-40.4 (3.65)	-32.2 (7.55)	-38.3 (10.68)	-38.1 (10.48)
Week 40				
n	2	3	71	76
Mean (SD)	-38.2 (5.69)	-35.6 (8.88)	-38.2 (11.95)	-38.1 (11.67)
Week 52				
n	1	3	70	74
Mean (SD)	-37.9 (-)	-33.3 (7.89)	-37.6 (11.67)	-37.5 (11.45)
Week 52 endpoint				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	-37.0 (8.85)	-31.0 (8.00)	-38.3 (12.29)	-37.8 (12.07)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【2.7.3 表 2.7.3-21】

2.5.4.3 有効性のまとめ

NK-104-PH-01 における投与 8 週時及び 12 週時の LDL-C 変化率は、1 mg 群と 2 mg 群でそれぞれ-27.258%、-34.273%であり、統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。一方、NK-104-4.01EU の投与 12 週時の LDL-C 変化率は、プラセボとの差として、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群でそれぞれ-24.5%、-31.1%、-40.3%であり、NK-104-PH-01 と同様に統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。ベースラインからの変化率は、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群でそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%、1.0%であった。

NK-104-4.01EU では用量反応性の検討を行い、統計的に有意な用量反応性を示した。NK-104-PH-01 では症例数が少ないために用量反応性に関する統計的な検討を行わなかったが、1 mg と比べて 2 mg 群でより強い LDL-C 低下効果を示す傾向が認められた。

以上より、NK-104-PH-01 と NK-104-4.01EU における用量反応関係はおおむね類似しているものと判断できる。

NK-104-4.01EU の LDL-C 低下効果は NK-104-PH-01 に比べて若干弱かった。NK-104-4.01EU における NK-104 1 mg の低下効果は、部分集団にもよるが、小児 FH の治療上不十分な場合が多いと考えられる。実際に、1 mg から投与開始し目標値に到達しなかった場合に増量するデザインとして実施した欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では、ほとんどの被験者で更なる高用量に増量していた。

一方、NK-104-PH-01 で認められた LDL-C 低下効果（1 mg 群：-27.258%、2 mg 群：-34.273%）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。本邦で小児 FH の第一選択とされている胆汁酸吸着剤の LDL-C 低下効果は-21%程度であり [40)] 、効果不十分と認識される場合が多いこと、NK-104 は胆汁酸吸着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 は胆汁酸吸着剤より強い効果が必要な当該患者集団に対して有用な薬剤になり得ると考えられた。

また、NK-104 の LDL-C 低下効果は、52 週間の長期にわたって持続した。このことから、生涯にわたって治療が必要な小児 FH において有用な薬剤となり得ると考えられた。

予定する効能効果及び用法用量としては、10 歳以上の小児 FH に対して 1 mg から開始し、適宜 2 mg に増量することが妥当と判断した。効能効果及び用法用量に関する検討の詳細は【2.7.3.4】に示した。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 背景及び概観

NK-104 の安全性について、本邦で実施した国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州で実施した欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）ならびに欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）で検討した。

NK-104-PH-01 では症例数が 14 例であり、安全性評価には不十分な規模であるが、100 例規模で実施した NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU で主に安全性評価を行い、NK-104-PH-01 を併せて総括することとした。このような評価を行うために必要な民族の類似性については、NK-104 の曝露の程度をもって検討することとし、その結果及び考察を 2.5.3 及び【2.7.2】に記述した。

また、本申請の対象集団は小児集団であるため、発育に対する影響を検討することとし、いずれの試験でも性ホルモンを含めた内分泌系臨床検査項目を測定するとともに、欧州試験ではタナーステージの評価を行った。

2.5.5.2 曝露状況、人口統計学的特性及び他の基準値の特性

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の安全性解析対象集団は 14 名であり、投与期間の平均値は 368.1 日であった。

一方、欧州試験の安全性解析対象集団は、NK-104-4.01EU で 106 名、NK-104-4.02EU で 112 名であり、投与期間の平均値はそれぞれ 84.2 日、342.0 日であった。

これらの試験における主な人口統計学的特性に関しては、2.5.4.1.1 で示した通り、特に大きな問題は認められなかった。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 有害事象の解析

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 100%（7/7 名）、2 mg 群では 71.4%（5/7 名）であった。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものはなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 69.2%（18/26 名）、59.3%（16/27 名）、42.3%（11/26 名）及び 55.6%（15/27 名）であった。副作用は NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 15.4%（4/26 名）、14.8%（4/27 名）、15.4%（4/26 名）及び 14.8%（4/27 名）であった。重篤な有害事象は、2 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、2 mg 群で 1 名（重篤な有害事象症例）及び 4 mg 群で 1 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）の有害事象の発現率は NK-104 Total として 67.0%（75/112 名）、副作用発現率は 8.9%（10/112 名）であった。重篤な有害事象は 4 mg 群（1 mg 投与時）で 1 名に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中

止に至った有害事象は 2 mg 群（2 mg 投与時）で 1 名に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例はなかった。

2.5.5.3.2 比較的よく見られる有害事象

各試験で比較的よく見られた有害事象を、発現率が高い順に、以下に示した。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）で、1 mg、2 mg 群を併せて 2 名以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「胃腸炎」、「上気道の炎症」、「季節性アレルギー」、「咽頭炎」、「靭帯捻挫」、「鼻出血」、「アレルギー性鼻炎」、「発疹」であった。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）に関して、いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「腹痛」、「腹部不快感」、「嘔吐」、「インフルエンザ」、「ウイルス性上気道感染」であった。そのうち、プラセボ群より発現率が高かったのは、「インフルエンザ」（NK-104 4 mg、7.7%）、「ウイルス性上気道感染」（NK-104 1 mg、7.7%）、「腹痛」（NK-104 1 mg、11.5%）、「頭痛」（NK-104 1 mg、23.1% 及び NK-104 2 mg、18.5%）であった。

欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）で 2 名以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「インフルエンザ」、「頭痛」、「インフルエンザ様疾患」、「腹痛」、「扁桃炎」、「咳嗽」、「上気道感染」、「背部痛」、「筋肉痛」、「無力症」、「気管支炎」、「喉頭炎」、「尿路感染」、「ウイルス性上気道感染」、「鎖骨骨折」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「四肢痛」、「片頭痛」、「口腔咽頭痛」、「関節痛」、「筋痙縮」、「錯感覚」、「初期不眠症」、「中耳炎」、「ウイルス感染」であった。

これらの詳細については【2.7.4.2.1.1】に示した。

2.5.5.3.3 死亡及びその他の重篤な有害事象

(1) 死亡

いずれの試験でも死亡例は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）で認められた重篤な有害事象を表 2.5-9 に示した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5-9 重篤な有害事象一覧

試験名	症例番号	人種/性別/年齢	投与群	事象名	処置	発現日	持続期間	転帰	関連性
NK-104-PH-01	10-01	日本人/男/11	1 mg	瘢痕	休薬	343	3	回復	関連なし
NK-104-4.01EU	501-006	白人/女/7	2 mg	顔面骨骨折	中止	4	45	回復	None
NK-104-4.02EU	501-005	白人/女/16	4 mg (1 mg 投与時)	扁桃の炎症	休薬	14	3	回復	None
Source: 【2.7.4 表 2.7.4-16】									

2.5.5.3.4 中止に至った有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、中止に至った有害事象は認められなかった。欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）で中止に至った有害事象を表 2.5-10 に示した。このうち、NK-104-4.02EU の「そう痒性皮疹」に関しては、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.5-10 中止に至った有害事象一覧

	症例番号	人種/性別/年齢	投与群	事象名	発現日	持続期間	重篤度	転帰	関連性
NK-104-4.01EU	501-006	白人/女/7	2 mg	顔面骨骨折	4	45	重篤	回復	None
NK-104-4.01EU	501-003	白人/女/7	4 mg	発熱及び発疹	12	7	非重篤	回復	Improbable
NK-104-4.02EU	201-105	白人/男/6	2 mg (2 mg 投与時)	そう痒性皮疹	110	8	非重篤	回復	Probable
Source: 【2.7.4 表 2.7.4-17】									

2.5.5.3.5 その他の着目すべき有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）において、NK-104 1 mg 群の 1 名（被験者識別コード：09-01）で投与 12 週来院時（2012 年 9 月 19 日）に「四肢痛」[症例報告書記載名：右上腕痛(CK、AST、ALT、LDH 上昇)]が認められ、同時期に測定された CK 値は 1919 U/L（院内検査値として 2020 U/L）であった。その他、AST 上昇（集中測定：83/ 院内：88 U/L、以下同）、ALT 上昇（38/ 40 U/L）、LDH 上昇（328/ 352 U/L）が認められた。この状況を考慮し、治験責任医師（担当医師）の判断で翌日（2012 年 9 月

20 日）から治験薬が一時休薬された。右上腕部以外の筋肉痛は認められなかった。また、同日に血中及び尿中ミオグロビンが追加測定され、基準値範囲内であることが確認された。

当該被験者は同有害事象発現時に 14 歳の男子であり、中学校で野球部に所属していた。投与 12 週来院時の診察において、来院前日（2012 年 9 月 18 日）から急に野球部の練習が厳しくなり、練習時間が増えたとの情報が聴取された。この情報を鑑み、治験責任医師は、当該事象が来院前日の過度な運動によるものと判断し、治験薬との因果関係は否定された。

また、2012 年 10 月 3 日に追跡調査の来院がなされたところ、自覚症状はなく、CK（集中測定：251/ 院内：258 U/L、以下同）、AST（29/ 29 U/L）、ALT（23/ 22 U/L）、LDH（244/ 261 U/L）の改善を確認し、いずれの項目もベースライン付近まで低下していたことから、2012 年 10 月 4 日から治験薬投与を再開することとなった。なお、当該被験者は最終投与時まで治験薬服薬を継続し、治験完了した。

なお、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の「筋骨格系及び結合組織障害」の発現率は NK-104 1 mg 群で 7.7%（2/26 名）、2 mg 群で 3.7%（1/27 名）、4 mg 群で 3.8%（1/26 名）、プラセボ群で 3.7%（1/27 名）、欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では 10.7%（12/112 名）であり、いずれも重症度が高度の症例はなく、問題は認められなかった。更に、欧州試験では CK 値が基準値上限の 5 倍を超える被験者はいなかった。

2.5.5.3.6 器官別又は症候群別有害事象

最も発現頻度が高い器官別大分類は、いずれの試験でも「感染症および寄生虫症」であった。同分類における国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の発現率は、1 mg 群が 57.1%（4/7 名）、2 mg 群が 71.4%（5/7 名）、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、1 mg 群が 26.9%（7/26 名）、2 mg 群が 29.6%（8/27 名）、4 mg 群が 19.2%（5/26 名）、プラセボ群は 29.6%（8/27 名）、欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では 42.0%（47/112 名）であった。

同分類の発現率は、欧州試験に比べて NK-104-PH-01 で高かった。なお、これらの事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。

2.5.5.4 臨床検査値

スタチン系薬剤で注目される臨床検査項目である CK に関して、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の 09-01 で顕著な上昇（1919 U/L）が認められた。当該症例では、同様に AST 上昇（83 U/L）も確認された。これらは 2.5.5.3.5 で示した「四肢痛」に伴うものであり、過度の運動に起因するものと判断された。

また、同試験のテストステロン平均値に関しては、投与後に一過性の低下が認められたものの、投与 52 週時にはベースラインに比べて上昇した。この上昇は思春期の発来又は進行によるものと考えられた。また、治験中に日内変動と思われる変動が認められた（詳細は【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 12.4.2.3】に記述した）。

その他の臨床検査項目については特筆すべき変動は認められなかった【2.7.4.3】。

2.5.5.5 その他の検査項目の結果

(1) タナーステージ

本申請の対象集団は小児集団であるため、発育に対する影響を検討した。いずれの試験でも内分泌系臨床検査項目を測定しており、結果を【2.7.4.3】で概説した。欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）ではタナーステージを調査・集計した。

NK-104-4.01EU では、投与期間が 12 週間であり、各群の症例数が少ないことから、十分な評価は難しいと考えられた。

NK-104-4.02EU において、治験期間中にタナーステージが上昇した被験者数及び頻度を表 2.5-11 に示した。

NK-104-4.02EU の平均投与期間は 342.0 日であり【2.7.4.1.2（2）】、治験期間中、タナーステージが上昇した被験者は、112 名中 40 名(35.7%)、NK-104-PH-01 と同様の部分集団である 10-15 歳では 61 名中 28 名(45.9%)、男子では 54 名中 19 名(35.2%)であった。

表 2.5-11 NK-104-4.02EU の部分集団ごとのタナーステージ上昇被験者数及び頻度

		N	ステージアップ例数（%）
全体		112	40 (35.7)
年齢	6-9 歳	42	9 (21.4)
	10-15 歳	61	28 (45.9)
	16 歳	9	3 (33.3)
性別	男子	54	19 (35.2)
	女子	58	21 (36.2)
Source: 【2.7.4 表 2.7.4-24】			

これらの結果を、小児 FH を対象とした他のスタチン系薬剤の臨床試験におけるタナーステージに関するデータ [30] と比較し、結果を表 2.5-12 に示した。

NK-104-4.02EU における治験中のタナーステージアップ率は、他スタチン系薬剤及びそれらのプラセボと大きく異ならなかった。このことから、NK-104 が発育に対して強い影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表 2.5-12 各スタチン系薬剤における治験中のタナーステージ上昇被験者数及び頻度

薬剤名	試験期間	対象年齢及び性別	N	ステージアップ例数（%）
NK-104（全体）	平均 342 日	6～16 歳の男女	112	40 (35.7)
NK-104（10～15 歳）		10～15 歳の男女	61	28 (45.9)
シンバスタチン 40 mg	6 ヶ月	10～17 歳の男女	104	18 (17.3)
シンバスタチンプラセボ	6 ヶ月	10～17 歳の男女	64	9 (14.1)
アトルバスタチン 10-20 mg	6 ヶ月	10～17 歳の男女	140	39 (27.9)
アトルバスタチンプラセボ	6 ヶ月	10～17 歳の男女	47	15 (31.9)
シンバスタチン 40 mg	1 年	10～17 歳の男女	83	21 (25.3)
シンバスタチンプラセボ	1 年	10～17 歳の男女	56	16 (28.6)
プラバスタチン 20-40 mg	2 年	8～18 歳の男女	104	63 (60.6)
プラバスタチンプラセボ	2 年	8～18 歳の男女	107	68 (63.6)
Source: 【2.7.4 表 2.7.4-24、文献番号 30)】				

(2) 身長、体重、血圧、脈拍数、心電図

特に問題となる結果はなかった【2.7.4.4】。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

(1) 内因性要因

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）を、同じ年齢及び性別にて安全性を評価する目的で、欧州試験の部分集団解析を行い、これらの部分集団の安全性と NK-104-PH-01 の集団の安全性との類似性を検討した。なお、欧州試験では FH のみならず非 FH も存在するが、非 FH は NK-104-4.01EU で 2 名、NK-104-4.02EU では 3 名のみであったことから、FH/非 FH の部分集団における安全性評価は行わなかった。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）（10～15 歳の男子）で発現した有害事象は、1 mg 群で 7 名中 7 名（100%）、2 mg 群で 7 名中 5 名(71.4%)であった。

欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における 10～15 歳の被験者及び男子被験者の有害事象発現率を表 2.5-13 及び表 2.5-14 に示した。

欧州試験の 10～15 歳集団の有害事象発現率は、いずれの用量でも全体集団と同様であり、全体集団又は NK-104-PH-01 と同様に、高用量で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった。また、欧州の他の年齢範囲では、6～9 歳も同様であった。16 歳の部分集団では、症例数が少ないため評価できなかった【2.7.6.2.7.6 (1)、2.7.6.4.6.6 表 2.7.6.4-29、2.7.6.4.6.6 表 2.7.6.4-31】。

欧州試験の男子集団の有害事象発現率は全体集団と同様であり、NK-104-PH-01 と同様に、高用量で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった。

また、女子集団の有害事象発現率は、NK-104-4.01EU は 1 mg 群で 57.1%（8/14 名）、2 mg 群で 64.7%（11/17 名）、4 mg 群で 33.3%（4/12 名）、プラセボ群で 46.7%（7/15 名）、NK-104-4.02EU では 69.0%（40/58 名）であり、全体集団と同様であった【2.7.6.2.7.6 (2)、2.7.6.4.6.6 表 2.7.6.4-35】。

表 2.5-13 NK-104-4.01EU における部分集団の有害事象発現率

	NK-104 1 mg n (%)	NK-104 2 mg n (%)	NK-104 4 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
全体集団	N = 26	N = 27	N = 26	N = 27	N = 106
	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
10～15 歳	N = 16	N = 14	N = 14	N = 14	N = 58
	12 (75.0)	9 (64.3)	4 (28.6)	7 (50.0)	32 (55.2)
男子	N = 12	N = 10	N = 14	N = 12	N = 48
	10 (83.3)	5 (50.0)	7 (50.0)	8 (66.7)	30 (62.5)
Source: 【2.7.4 表 2.7.4-25】					

表 2.5-14 NK-104-4.02EU における部分集団の有害事象発現率

	NK-104 Total n (%)
全体集団	N = 112
	75 (67.0)
10～15 歳	N = 61
	35 (57.4)
男子	N = 54
	35 (64.8)
Source: 【2.7.4 表 2.7.4-26】	

(2) 外因性要因

本邦及び欧州の地域相違に関連する外因性要因として、食生活が考えられる。日欧試験では食事の影響を評価しなかったが、FH では日欧ともに脂質制限を含めた食事療法の実施が治療の基本であり、日欧いずれの試験でも試験期間を通して食事療法を実施している患者が対象であるため、食事が安全性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）で、併用禁止薬であるプレドニゾロンの使用を 1 名（被験者識別コード：601-002）確認したが、同剤は有効性評価に影響を及ぼす可能性を考慮して禁止した薬剤であり、安全性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7 市販後データ

NK-104 は、リバロ錠として 2003 年 7 月 17 日に製造承認を取得し、2013 年 12 月 19 日にリバロ錠 1 mg 及び同錠 2 mg の再審査結果が公示された。一方、NK-104 は現在、海外でも販売されており、その安全性データは PBRER/PSUR に纏められている。

再審査では、使用成績調査、特定使用成績調査（長期使用に関する調査、2 年以上の長期使用、肝機能障害を有する患者を対象とした調査）、製造販売後臨床試験（高コレステロール血症患者における冠動脈黄色プラークに及ぼす影響の検討、腎機能障害を有する高コレステロール血症患者における薬物動態の検討）、規制当局に報告された副作用・感染症、相互作用、重大な措置・海外からの情報・研究報告等が評価され、現状の承認事項に影響する問題は認められなかった【2.7.4.6.1】。

PBRER/PSUR に関しては、2013 年 7 月 16 日までの安全性情報より、新たな安全性上の問題は認められなかった【2.7.4.6.2】。

2.5.5.8 安全性のまとめ

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）で発現した有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

NK-104 1 mg 群で「瘢痕」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は認められなかった。

NK-104 1 mg 群の 1 名で CK 上昇（1919 U/L）等を伴う四肢痛が認められたが、前日の過度の運動が確認されたため、治験薬との因果関係は否定された。

治験中にテストステロンの低下が認められたが、52 週時には 0 週に比べて上昇した。一時的な低下の原因には、日内変動が影響していることが示唆された。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）に関しては、NK-104 群の有害事象及び副作用発現率はプラセボ群と同程度であった。

NK-104 2 mg 群で重篤かつ中止に至った有害事象「顔面骨骨折」、4mg 群で中止に至った有害事象「発熱及び発疹」が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」に該当する有害事象に関して、懸念すべきものは認められなかった。

欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）に関しては、NK-104 の有害事象発現率は NK-104-4.01EU と同程度であり、副作用発現率は NK-104-4.01EU より低かった。

重篤な有害事象は 4 mg 群（1 mg 投与時）で 1 名に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 2 mg 群（2 mg 投与時）で 1 名に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例はなかった。同試験ではほとんどの患者が 4 mg を維持用量としていたため【2.7.4.1.3】、4 mg の長期安全性に大きな問題はないものと判断できる。

以上より、いずれの試験においても NK-104 による懸念すべき事象は認められなかった。また、本邦で申請する小児 FH に対する用量は NK-104 1 mg 並びに 2 mg であるが、それらの曝露の程度は NK-104-4.01EU の 4 mg の曝露量を大きく下回ること（表 2.5-1 参照）、NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU において 4 mg の安全性に懸念すべき問題は認められなかったことを勘案すると、本邦における 1 mg 及び 2 mg の安全性及び忍容性に大きな問題はないものと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィットの要約

(1) 日本人小児 FH 患者において持続的かつ強い LDL-C 低下効果を有する

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にある[17)]。この観点から、高リスク小児 FH に対しては小児期から積極的に LDL-C 低下治療を行うことで、顕著な LDL-C 高値に伴い発生する動脈硬化の進展を抑制し、将来の冠動脈疾患を抑制することを目指すべきである。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における LDL-C 変化率は、1 mg 群と 2 mg 群でそれぞれ-27.258%、-34.273%であり、統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。また、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）でも、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群でそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%、1.0%であり、NK-104-PH-01 と同様に統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。いずれの試験でも投与量に比例して効果が増強した。これらの結果より、顕著な LDL-C 高値を呈する日本人小児 FH に対して、NK-104 は効果的な LDL-C 低下薬になり得ると考えられ、この効果によって将来の冠動脈疾患の抑制に寄与することが期待できる。

(2) 小児患者に対しても高い安全性及び忍容性を有する

FH は先天的に LDL-C 高値を呈する遺伝性疾患であり、生涯にわたって治療する必要があるため、その治療薬には高い安全性が求められる。NK-104 は、本申請で検討したいずれの試験でも特に重大な安全性の懸念は示されなかったことから、小児 FH に対して長期使用可能な治療薬となることが期待できる。

(3) 小児 FH の適応を持つ脂質低下薬が存在しない本邦で適応を取得することで、現状の小児 FH に対する治療満足度が大きく向上することが期待できる

2.5.1.3、2.5.1.4 等に記述したように、現状では本邦に小児 FH の適応を持つ脂質低下薬は存在しない。このような状況において、食事療法のみで治療される場合、以下のような問題が生じ得ると予想される。

1) 本来であれば積極的に治療を受けるべき高リスク FH 小児患者が治療不十分のまま放置される可能性がある。
2) FH は将来冠動脈疾患を引き起こす可能性が高く根治不可能な疾患であり、生涯にわたり治療を受ける必要があるため、小児患者又はその家族の心理的負担は多大なものである。将来の冠動脈疾患のリスクから、不安感をもち QOL が低下する可能性がある[38)]。

一方、本邦で脂質低下薬を適応外使用される場合は、以下の問題が懸念される。

1) 製薬企業から十分な有効性及び安全性情報が得られず個々の医師の裁量で使用されることになるため、データに基づいた適正使用が難しい場合がある。
2) 小児患者に対して適応外使用をした場合に副作用発現が増加するとの報告がある[39)]。このように、適正使用がなされないために健康被害へ発展する恐れがあ

る。また発生した場合も副作用被害救済制度による補償を受けられない可能性がある。

本剤が小児 FH の適応を有することで、上記のような問題が解消されることが期待できる。

2.5.6.2 リスクの要約

(1) 臨床試験で得られなかった安全性情報について、更なる蓄積が必要である

本申請で評価した小児試験では、実施可能性を考慮し、規制当局との合意の上で、欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）ではそれぞれ 106 名及び 112 名、本邦では 14 名の試験を実施した（いずれも安全性解析対象集団）。また、試験期間は NK-104-PH-01 及び NK-104-4.02EU で 52 週間、NK-104-4.01EU では 12 週間であった。上記の試験では特に重大な安全性の懸念は認められなかったが、更に長期間の安全性及び発現率が低い副作用に関しては不明である。したがって、欧州において成人で設定したリスク管理計画の「特定されたリスク」、「潜在的リスク」、「不足情報」は、小児でも検討し、市販後に小児 FH に対する安全性情報を更に蓄積する必要がある。

スタチンで最も注意すべきリスクである横紋筋融解症については、欧州における成人のリスク管理計画で「重要な特定されたリスク」としている。本リスクに関連する成人と小児の相違は現時点では不明である。ただし、「重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症」で患者側のリスク要因とされている「運動負荷」に関連する調査結果として、平成 24 年国民健康・栄養調査では、運動習慣がある成人は 31.5%に留まるのに対し、平成 24 年度全国体力・運動能力、運動習慣等調査によると、小児（中学生）の 83.3%がほとんど毎日（週 3 日以上）運動しているとの結果であった。このことから、小児では学校の部活動等による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、スタチン系薬剤の投与の有無に関わらず骨格筋障害が多く発生する可能性があると考えられる。また、NK-104 再審査報告書【2.7.4.6.1】によると、2 年間の特定使用成績調査において、NK-104 投与前の CK が高値の患者集団では投与後の筋障害関連副作用発現率は 12.7%（126/992 例）であり、投与前 CK 低値の集団の同発現率 4.1%(411/10060 例)に比べて高い結果が得られている。同報告書では、NK-104 投与前から CK 値が高いことは横紋筋融解症発症の素因の一つと考えられることから、現在も注意喚起しているように、横紋筋融解症の前駆症状の一つである血中 CK 増加に注意する必要があるとされている。以上を踏まえて、小児 FH 患者に対して NK-104 を使用する際には、患者の運動レベル及び CK 値を確認することによって横紋筋融解症の発生リスクを低減させることが可能と思われる。

また、小児特有の要検討事項として、発育に対する影響が挙げられる。発育に関しては、本申請でもタナーステージ並びに内分泌系臨床検査項目等の検討を行い、有害事象も併せて評価し、特に懸念すべき結果は得られなかった。しかしながら、本申請では 52 週間を超える検討を行っていないこと、成人では本剤を含むスタチン系薬剤がテストステロンを低下させる結果も存在すること [41)42)] を鑑み、今後も情報収集に努める必要があると考える。

その他、欧州試験では女子 FH 集団の成績があるのに対して、NK-104-PH-01 では男子のみを対象としており、日本人女子の使用経験がないため、市販後に安全性情報を蓄積する必要がある。

2.5.6.3 総合的なベネフィットとリスク

NK-104 は、本申請で検討したいずれの試験でも強い LDL-C 低下効果が認められ、その効果は投与量に比例して増強した。また、特段の安全性の懸念は認められなかった。これらの結果より、小児 FH の適応を有する医薬品が存在しない本邦において、NK-104 は小児 FH 患者の新たな治療選択肢になり得ると考えられる。

今後も継続して安全性情報の収集に努める必要があるものの、現時点では日本人小児 FH 患者への NK-104 の使用を憂慮すべき懸念事項はないものと考えられる。

2.5.7 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) Raitakari OT, Juonala M, Kaehoenen M, Taittonen L, Laitinen T, Maeki-Torkko N, et al. Cardiovascular Risk Factors in Childhood and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA. 2003 Nov;290(17):2277-83.
3) Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP, Tracy RE, Wattigney WA, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. N Engl J Med. 1998 Jun; 338(23):1650-6.
4) Wiegman A, Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia.Lancet. 2004 Jan;363(9406):369-70.
5) Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Relationship of Atherosclerosis in Young Men to Serum Lipoprotein Cholesterol Concentrations and Smoking. JAMA. 1990 Dec;264(23):3018-24.
6) Wiegman A, Hutten BA, Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Bueller HR, et al. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2004 Jul;292(3):331-7.
7) Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Engl J Med. 2006 Mar;354(12):1264-72.
8) Cholesterol Treatment Trialists'(CTT) Collaborators. Efficacy and Safety of Cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005 Oct;366(9493):1267-78.
9) Brown MS, Goldstein JL. Lowering LDL-not only how low, but how long? Science. 2006 Mar;311(5768):1721-3.
10) Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec;60(25):2631-9.
11) Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia-Trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: Are we approaching a consensus? Atherosclerosis. 2013 Feb;226(2):315-20.
12) Tanaka K, Masuda J, Imamura T, Sueishi K, Nakashima T, Sakurai I, et al. A nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 1998 Aug;72(2-3):143-56.

13) Imakita M, Yutani C, Strong JT, Sakurai I, Sumiyoshi A, Watanabe T, et al. Second nation-wide study of atherosclerosis in infants, children and young adults in Japan. Atherosclerosis. 2001 Apr;155(2):487-97.
14) NCEP Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. National Cholesterol Education Program (NCEP): Highlights of the Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. Pediatrics. 1992 Mar;89(3):495-501.
15) McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation. 2007 Apr;115(14):1948-67.
16) Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics. 2008 Jul; 122(1):198-208.
17) 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;128 Suppl 5:S213-56.
18) Daniels SR, Gidding SS, Ferranti SD. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011 Jun;5(3 Suppl):S30-7.
19) Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014 Feb;171(3):309-25.
20) 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):3478-90a.
21) Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2012;19(12):1043-60.
22) The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and Safety of Lowering Dietary Intake of Fat and Cholesterol in Children with Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol: The Dietary Intervention Study in Children (DISC). JAMA. 1995 May;273(18):1429-35.

23) Rask-Nissila L, Jokinen E, Roennemaa T, Viikari J, Tammi A, Niinikoski H, et al. Prospective, Randomized, Infancy-Onset Trial of the Effects of a Low-Saturated-Fat, Low-Cholesterol Diet on Serum Lipids and Lipoproteins Before School Age: The Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project (STRIP). Circulation. 2000 Sep; 102(13):1477-83.
24) Tolfrey K, Jones AM, Campbell IG. The Effect of Aerobic Exercise Training on the Lipid-Lipoprotein Profile of Children and Adolescents. Sports Med. 2000 Feb;29(2):99-112.
25) Avis HJ, Vissers MW, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. The use of lipid-lowering drug therapy in children and adolescents. Curr Opin Investig Drugs. 2009 Mar;10(3):224-31.
26) Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, Langslet G, McCrindle BW, Wiegman A, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin Therapy for Children with Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar;55(11):1121-6.
27) Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, Lambert M, Scott R, et al. Efficacy and Safety of Statin Therapy in Children With Familial Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial With Simvastatin. Circulation. 2002 Oct; 106(17):2231-7.
28) McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and Safety of Atorvastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia or Severe Hyperlipidemia: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial. J Pediatr. 2003 Jul;143(1):74-80.
29) Graaf A, Nierman MC, Firth JC, Wolmarans KH, Marais AD, Groot E. Efficacy and Safety of Fluvastatin in Children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Acta Paediatr. 2006 Nov;95(11):1461-6.
30) Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul;(7):CD006401.
31) Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, Trotsenburg AS, Graaf A, Groot E, et al. Statin Treatment in Children With Familial Hypercholesterolemia: The Younger, the Better. Circulation. 2007 Aug;116(6):664-8.
32) 厚生労働科学研究費補助金：医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 小児等の特殊患者群に対する医薬品の有効性、安全性情報の収集とそれらの情報に基づくリスク評価・管理手法に関する研究. 平成 18 年度研究報告書. 2007:408.
33) European Medicines Agency: European Medicines Agency decision of 24 June 2008 on the application for agreement of a Paediatric Investigation Plan for pitavastatin calcium EMEA-000054-PIP01-07 in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council as amended. European Medicines Agency decision 2008;EMEA/313267/2008:P/35/2007.

34) European Medicines Agency: European Medicines Agency decision of 28 October 2011 on the acceptance of modification of an agreed paediatric investigation plan for pitavastatin (calcium) (Pitavastatin and associated names) (EMEA-000302-PIP01-08-M02) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. European Medicines Agency decision 2011;EMEA/831324/2011:P/268/2011.
35) European Medicines Agency: European Medicines Agency decision of 5 October 2012 on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for pitavastatin (calcium) (Livazo and associated names), (EMEA-000054-PIP01-07-M03) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. European Medicines Agency decision 2012; EMA/625236/2012:P/0230/2012.
36) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. J Atheroscler Thromb. 2012;19(11):1019-26.
37) Harada-Shiba M, Sugisawa T, Makino H, Abe M, Tsushima M, Yoshimasa Y, et al. Impact of statin treatment on the clinical fate of heterozygous familial hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2010 Jul:17(7):667-74.
38) Jongh S, Kerockhoffs MC, Grootenhuis MA, Bakker HD, Heymans HS, Last BF. Quality of life, anxiety and concerns among statin-treated children with familial hypercholesterolaemia and their parents. Acta Paediatr. 2003 Sep;92(9):1096-101.
39) Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br J Clin Pharmacol. 2002 Dec;54(6):665-70.
40) クエストラン®粉末 44.4% 添付文書 第 13 版. 2012 年 10 月
41) リバロ錠 1mg, リバロ錠 2mg（製造承認申請）-資料概要 ト-277-8.
42) Schooling CM, Au Yeung SL, Freeman G, Cowling BJ. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Med. 2013 11:57.