

平成30年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
（総括）研究報告書

脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインの合理化・国際統合化に向けた研究

研究代表者 山下 静也 日本動脈硬化学会理事長

要旨：昭和63年（1988年）に作成された「高脂血症治療薬の臨床評価の方法に関するガイドライン」（昭和63年1月15日薬審1第1号）よりの時間の経過とともに、総コレステロールに代わりLDLコレステロール（LDL-C）を主たる危険因子として扱うことから、治療薬の概念が従来の抗高脂血症薬ではなく、脂質代謝異常改善薬という捉え方に移行するに伴い、ガイドラインを改訂する必要性が高まったことを受けて、国際共同治験も念頭に置いた国際整合性が調整されたガイドラインを作成することを目的とした。研究方法は、臨床評価の注意点の洗い出し、動脈硬化病変のスクリーニングおよび病態把握のための生理学的検査・画像検査による評価方法や治療指針を検証し、ガイドラインに盛り込むべき論点を検討するとともに、欧州のガイダンスの和訳の作成及び新たなガイドラインの項目案の作成を行った。今後、ガイドラインの各項目について具体的な内容の詳細を検討すれば、脂質異常症に関する最新の知見を反映した、医薬品開発に資する充実した成果が得られる研究になると考えられる。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

木下誠 日本動脈硬化学会 副理事長
荒井秀典 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 病院長
秋下雅弘 東京大学医学部附属病院 教授
浅田祐士郎 宮崎大学医学部 教授
石橋俊 自治医科大学内科学講座 教授
江頭健輔 九州大学循環器病未来医療研究センター・循環器病先端医療研究開発学部門 教授
梶波康二 金沢医科大学医学部循環器病学教授
神崎恒一 杏林大学医学部高齢医学 教授
葛谷雅文 名古屋大学未来社会創造機構 教授
斯波真理子 国立循環器病研究センター病態代謝部 部長

島野仁 筑波大学医学医療系内分泌代謝・糖尿病内科 教授
平田健一 神戸大学医学研究科循環器内科 教授
横出正之 京都大学医学研究科 教授
吉田雅幸 東京医科歯科大学生命倫理研究センター 教授
横手幸太郎 千葉大学大学院医学研究院 教授
岡村智教 慶應義塾大学医学部 教授
増田大作 りんくう総合医療センターりんくうウェルネスケア研究センターセンター長

A. 研究目的

厚生省特定疾患「原発性高脂血症調査研究班」（垂井清一郎班長）が1983年（昭和58年）にわが国で組織され、これによって全国組織での原発性高脂血症に関する調査研究が開始さ

れた。この班では原発性高脂血症に含まれる各疾患の診断基準も策定され、原発性高脂血症に関する基礎的・臨床的研究とともに、日本人においても高脂血症診療の重要性が確認された。これを受けて、1988年には当時開発が進行中であった抗高脂血症薬の臨床評価方法の指針を示すガイドラインとして、「高脂血症治療薬の臨床評価の方法に関するガイドライン」(昭和63年1月15日薬審1第1号)が作成された。このガイドラインは抗高脂血症薬として開発される新規医薬品(経口剤)の臨床的有用性を検討するための臨床試験の計画、実施、評価方法などについての当時のコンセンサスをもとに一般的手順を提示したものであった。

高脂血症がもたらす健康障害としては、著明な高トリグリセライド(TG)血症に起因する急性膵炎や、一部の高脂血症に伴う黄色腫がある。その上に高脂血症は、癌と並んでわが国の死因の主たるものである脳心血管病の最も大きな危険因子として位置づけられている。従って、抗高脂血症薬の投与の目的は、動脈硬化性疾患の発症及び進展の防止に焦点が絞られてきた。しかしながら、その本来の治療目的である粥状動脈硬化の予防効果や、動脈硬化性脳心血管病の予防効果を評価することまでは開発段階では不可能であるとして、旧ガイドラインでは動脈硬化との関連については最も確実なエビデンスのある高コレステロール血症の治療効果に限定した評価方法が示された。

旧ガイドラインが発表されてから、高TG血症に有効な薬剤や昭和63年のガイドライン策定時よりもはるかに強力なコレステロール低下薬も承認され、更に抗動脈硬化作用を有するHDLのコレステロール、即ちHDLコレステロール(HDL-C)を上昇させる薬剤の開発も行われてきた。この間、日本動脈硬化学会では1997年に「高脂血症診療ガイドライン」を発表し、5年毎の改訂を行ってきた。2002年には

わが国でのエビデンスに基づき、危険因子を考慮した「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」を作成し、抗高脂血症薬の使用基準についても提示した。このような背景より、日本動脈硬化学会は厚生労働省の委託を受けて旧ガイドラインを改訂し、2005年に「脂質代謝異常改善薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の作成の動きがあった。

その後、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版では、「高脂血症」を英語表記のDyslipidemiaに従い、「脂質異常症」と表記することとし、総コレステロールに代わりLDLコレステロール(LDL-C)を主たる危険因子として扱うこととした。これに従い治療薬に関しても、従来の抗高脂血症薬という概念ではなく、脂質代謝異常改善薬という捉え方をするようになった。ガイドラインにおいて、日本動脈硬化学会ではわが国のエビデンスに基づいた脂質管理目標値も提案してきており、吹田スコアをエビデンスとして用いた「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版」が最新のガイドラインである。この間、新薬としてLDL-Cを低下させるPCSK9阻害薬(エボロクマブ、アリロクマブ)、家族性高コレステロール血症ホモ接合体のみが適応となるミクロソームトリグリセリド転送蛋白(MTP)阻害薬(ロミタピド)、高TG血症・低HDL-C血症を中心とする脂質異常症に対する選択的PPAR α モジュレーター(ペマフィブラート)等も開発され、上市されている。

このような現状においても、原発性高脂血症を中心とする難治性の脂質異常症を有する患者は多く、そのための治療薬はわが国も含めて全世界で開発が行われており、低分子化合物のみでなく、核酸医薬や抗体医薬、遺伝子治療、細胞治療等も試みられている。欧州のEuropean Medicines Agency(EMA)では、脂質異常症の新薬開発のためのガイドラインと

して、“Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders”を2016年6月に発行している。

このような状況から、新たな「脂質異常症治療薬の臨床評価ガイドライン」の策定作業を行うとともに、新規脂質異常症治療薬に対する国際共同試験内容の確認、欧州医薬品庁発行ガイドラインなどとの整合性の確認、新規脂質異常症治療薬が海外において審査される際の問題点の洗い出しを行うことによって、国民の健康増進に資するガイドラインの策定を目的とした。

B. 研究方法

昭和63年(1988年)に策定された「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(1988年)を踏まえて、現在そして今後の当該ガイドラインの望ましい姿を念頭に置き検討を進めた。2005年に進められていたガイドライン案の検討では、当時の最新の知見が盛り込まれていることから原案をたたき台として作業を進めるとともに、日本動脈硬化学会が作成した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(JASGL2017)」、「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド(2018年)」を参考とした。医薬品の有効性・安全性の評価に際しての具体的な検討対象疾患患者としては、特定健診で肥満症・メタボリックシンドロームを指摘された患者および2型糖尿病や高血圧症、喫煙等の危険因子を有する患者、冠動脈疾患一次予防における心血管疾患リスク病態(慢性腎臓病、末梢動脈疾患、非心原性脳梗塞等)を合併している患者、冠動脈疾患二次予防における強力な脂質異常治療を必要とする患者、スタチンの継続服用困難患者、高齢者を含めた複数の薬剤の併用がされている患者、著明な高TG血症により急性膵炎などの重篤な合併症をきたしうる患者等とし、これらの状況における臨床評価の注意点の洗い出し、動脈硬化病変のスクリ

ーニングおよび病態把握のための生理学的検査・画像検査による評価方法や治療指針を検証した。

これらを含めガイドラインに盛り込むべき論点を、班会議において意見交換を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインを策定するものであり、ヒトや動物を対象とした研究ではない。そのことから、倫理面に対して、特段の配慮は起こっていない。

C. 研究結果

脂質異常症治療薬の臨床評価に関するガイドラインの策定に向けて、現在の診断基準、薬剤評価の方法や治療内容・安全性情報評価の観点から旧ガイドラインの各項目においての追加・変更必要項目、削除妥当項目を洗い出すための協議を行った。協議はコアメンバー5名を中心に繰り返し実施し、各委員に対する調査依頼を行いながら検討を進めた。とくに、家族性高脂血症を含め治療適応となる疾患名の正確で適切な標記を目指すため、日本動脈硬化学会が作成した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(JASGL2017)」、「動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド(2018年)」を参考とし、不足部分に関しては各委員からさらに専門職を含め調査を進めた。

2005年作成のガイドラインをもとに骨子案を作成するため、2018年8月15日、10月5日、2019年1月18日、3月4日の4回にわたる班会議で議論を深めた。

第1回会議では、山下班長、木下班員、荒井班員、吉田班員、増田班員に加え、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課及び独立行

政法人医薬品医療機器総合機構の担当官が参加し、当該ガイドラインの策定経緯が確認され、具体的な策定方法について検討された。策定にあたっての論点として、最新の科学的知見に基づいた内容であること、関係する学術団体との意見調整を行うこと、脂質異常症診療ガイドラインとは異なる視点からの作成が必要であることが確認された。

第2回会議は第1回会議を受けてより具体的な「記載ぶり」について議論が進められ、基本方針の記載を中心とし、仔細項目にとらわれすぎないこと、脂質異常症のターゲットの多様性を踏まえ、評価すべき項目等について「必要に応じて」などのオプションとしての記載を併用すること、評価方法は簡潔とすることなどが確認された。また、当該ガイドラインの名称を「脂質異常症改善薬の医薬品評価に関する指針」に変更することが確認された。第2回会議結果を受け、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課と懇談の機会を設け（2018年11月19日）、吉田班員より、これまでの議論の流れと目次案が提示され、これに関連した意見交換を行った。その結果、当該ガイドラインは、医薬品を評価する際の臨床的な評価項目はエビデンスに準拠し確立されたものがよいこと、例えば、エビデンスの充実するLDL-Cに比べ、TGではその低下が心血管疾患予防につながる強固なエビデンスが不足していることを踏まえ、臨床的な意義を説明する文言についてはそのエビデンスの蓄積の状況を反映した内容にすべきこと、臨床評価項目の管理目標等は必ずしも医薬品評価ガイドラインに直接記述する必要はなく、例えば診療に関するガイドラインを参照する形にするのも一案であることなど、ガイドラインを幅広く長期間利用できるようにするための、より具体的な表現の考え方についても重要な示唆を得ることができた。また、当該ガイドラインは日本だけでなく海外と

の整合性を図ることも視野にいれ、真のエンドポイントに関する記載も必要であるとの指摘があった。有害事象の標的外の臓器に関する記載など、現行の欧州ガイドラインよりも踏み込んだ記載があることで当該ガイドラインの有用性が高まるとの説明がなされた。

第3回会議は厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課との意見交換の情報共有の後、さらに具体的な記載項目や「記載ぶり」について議論が続けられた。また、国内の他学会（糖尿病学会および高血圧学会）における同種のガイドライン策定状況についても精査が必要との意見がだされ、これについて情報収集を進めることとなった。

第4回会議は山下班長、吉田班員、木下班員、増田班員の参加で行われ、糖尿病学会作成の「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の資料について意見交換がなされた。さらに、これまでの議論を踏まえて、各項目は必要最小限の記載とすること、管理目標値等の数値は記載せず、最新のガイドラインを参照する形で作成することが再確認され、今年度の成果としての目次（案）が作成された。

以上の検討をおこないながら、研究方法に示した各疾患における脂質異常症治療薬の治験・臨床研究における有効性・安全性評価の実施状況、有害事象の発生頻度や成因の確認と情報収集をおこなった。さらに現状の薬物使用の適応や禁忌が適切な是非も合わせて検討した。また、医薬品の有効性・安全性の評価に際しての研究方法に示した各患者における臨床評価の注意点を洗い出しを行なった。また、動脈硬化病変のスクリーニングおよび病態把握のための生理学的検査・画像検査による評価方法の検討を行い、動脈硬化評価のための生理学的検査や画像検査のいずれが適切かについてエビデンスに基づいた検討を行った。

さらに、欧州医薬品庁による Guideline on

clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders(2017)について考え方の詳細を理解するため、ヨーロッパ動脈硬化学会にて実際に担当した委員との意見交換を行うようアポイントを取り付けた。

その他、ガイドライン策定にあたっての個別の検討課題として、班会議で取り上げた内容は以下の通りである。

脂質異常症治療薬はイベント抑制が目的であることから、高コレステロール血症であれば冠動脈疾患、高トリグリセライド血症であれば急性膵炎など、目標とする二次予防の対象となる疾病の医薬品を開発する際の治療効果の判断に関連付けるか否か、市販後あるいは開発・治験段階にある脂質異常症治療薬についての情報収集を検討していく。同時にわが国に導入予定のある薬剤の情報収集、正確で適切な疾患名の検討のための原発性高脂血症調査研究班への協力依頼を検討していく。さらに、有効性・安全性を評価するための書式や有害事象の発生頻度、成因を検証するための書式の統一、適応と禁忌の適切性の記載についても検討していく。特に高LDLコレステロール血症、高トリグリセライド血症、低HDLコレステロール血症、家族性高コレステロール血症・家族性III型高脂血症・家族性複合型高脂血症等の遺伝性高脂血症に対する薬剤の適応について検討していくとともに、高レムナント血症、高small dense LDL血症、食後高脂血症、高HDLコレステロール血症、Lp(a)等の評価項目の可否を検討していく。当該ガイドライン作成にあたっては、ゆるがない方針を記載し、細かい項目を書きすぎずに、必要に応じてオプションとして記載すると同時に評価方法は簡潔とすることを検討していく。

診療ガイドライン(動脈硬化性疾患予防ガイ

ドライン 2017年版)は薬剤の使用方法が記載され、医薬品審査ガイドラインは薬剤としての承認要件のみの記載と双方のガイドラインとの役割を分けることを検討していく。抗体薬、アンチセンスとともに CETP 阻害薬が開発されていることから、低HDL-C血症を対象範囲に入れることを検討していく。併せて、家族性高脂血症の対象範囲を検討していく。高コレステロール血症は高LDL-C血症と non-HDL コレステロール血症は評価項目とすること、高トリグリセライド血症の主要評価項目はトリグリセライド、低HDL-C血症の主要評価項目はHDL-Cとして CETP は入れないことを検討していく。なお、低HDL-C血症の場合の動脈硬化抑制効果の考え方は他の脂質とは異なるように記載することを検討していく。また、薬物相互作用はスタチンが第一選択薬という前提とし、スタチンとの相互作用を評価すべきとし、筋障害は安全性の評価に記載することを検討していく。併せて、小児における有効性、安全性を確認することを検討していく。全体の方針や背景を最初に記載すること、相互作用の評価、代謝経路の評価を記載することを検討する。

欧州のガイドラインの日本語訳を参考に検討していく。また、日本人やアジア人における特徴的な項目の追加、脳卒中(安全性)、スタチン不耐、HDL-C(CETP欠損が多い)の臨床試験の必要性とともに「真のエンドポイント」と欧米での使用の可能性やTG、HDL-C、non-HDL-Cの他にIMTやIVUSなどの血管障害をみる場合の必要性を検討していく。その際には、臨床試験の実施を阻害しない記載方法、発売後の真のエンドポイントの調査を行う努力の記載についても検討していく。薬物動態は、肝臓・腎臓など代謝経路を記載することを検討していく。

指針案の研究班での検討を終える前に、肝臓学会、神経学会、糖尿病学会、薬物動態学会、

循環器学会、高血圧学会、日本医師会への内容確認依頼、製薬会社への事前ヒアリングの実施を検討していく。そのために、当該ガイドラインの目次のたたき台の作成後に執筆担当の振り分けと進め方を検討していく。日本版の特徴となる脳卒中（岡村班員）、耐糖能異常（山下班長）、高血圧・降圧剤の併用（山下班長）や日本だけでなくアジア人の特徴の追加を検討していく。また、リスク予測項目として有用な心臓 CT の記載とともに IVUS は必須ではないというニュアンスの手法とする記載を検討していく。さらに、日本特異的な RCT のエビデンスとして、EWTOPIA、J-STARS、JELIS を検討していく。また、高齢者には日本のエビデンスの記載、小児では FH と高カイロミクロン血症、女性に関しては生殖年齢を記載することを検討していく。スタチン不耐は相互作用について、糖尿病はガイドラインを参考にすることを検討していく。

2005 年のガイドラインの原案は必要最小限の記載で作成されたことから、シンプルな構成とすること、ICH のガイドラインは URL の記載あるいは付録とすることを検討していく。序文に本ガイドラインの使用方とアジアでの使用を要望することの記載を検討していく。罹患率は動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版に合わせて心血管イベント発症率を検討していく。有効性の評価項目は罹患率と死亡率、脂質レベル、血管障害の順番を検討する。血管障害は石灰化に絞るとともに日本にて実施例数の多い IMT、IVAS について検討していく。容量反応試験、標準薬との比較試験、長期投与試験の記載は、2005 年版案では ICH が参照され、欧州のガイドラインにも記載はないことから、当該ガイドラインでは項目から削除することを検討していく。患者の選択は、小児（15 歳以上）、高齢者（65 歳以上）とすることを検討していく。安全性の項目にその他の新しい機序

の薬剤としてアンチセンス核酸医薬、抗体薬、分子適応薬、SI を記載することを検討していく。欧州での使用を考慮し日本人のデータは確立していない臓器障害を有する被験者の記載、欧州のガイドラインでは括弧書きとしている脳卒中は心臓と同レベルで記載することを検討していく。同様に TG は LDL と同レベルであることを検討していく。将来的に欧州のガイドラインの改訂予定を確認する。引用文献はエビデンスの高いものみの記載を検討する。原稿案は 2005 年ガイドラインの主要メンバーの意見を確認することを検討していく。

この結果、脂質異常症治療薬の臨床評価に関するガイドライン全体の構成案を作成したので、以下に項目を記載する。新規脂質異常症治療薬に対する国際共同治験実施を念頭に置き整合性を図る必要があることから、基本的な骨子は欧州医薬品庁のガイドラインに準拠した。併せて、文章量も簡潔な表現とし、欧州医薬品庁のガイドラインと内容や表現に関して齟齬をきたさないように調整した。

なお、1988 年のガイドラインには記載されていた、臨床評価上の検査項目に関する種々の具体的な数値については、前述のような細分化されたリスクを評価する際にかえって妨げになる場合があるとともに、新薬開発の妨げとなる恐れがあることから、欧州のガイドラインを参考にしながら、必要とされる項目を記載し、簡潔な表現で記載することとした。

また、前述の欧州ガイドラインについては翻訳を作成し（別紙）、以降の検討に資することとした。

以上の検討結果の成果として、以下に新たなガイドラインの項目案を記す。

1. 序文
2. 対象範囲・対象集団
3. 法的根拠と関連ガイドライン

- 4.脂質代謝異常改善薬の評価
 - 4.1.有効性の評価項目
 - 4.1.1.心疾患イベント発生率と死亡率
 - 4.1.2.脂質レベル (LDL-C、HDL-C、TG、non HDL-C)
 - 4.1.3.血管障害 (標的臓器障害)
 - 4.2.有効性の評価方法 【低 HDL-C 血症についてはイベントとの関係も盛り込む】
 - 4.2.1.心疾患イベント発生率と死亡率の評価
 - 4.2.2.脂質レベル (LDL-C、HDL-C、TG、non HDL-C) の測定
 - 4.2.3.血管障害 (標的臓器障害) の評価【心臓 CT、IMT、IVAS など】
 - 5.患者の選択 (年齢・性別)
 - 6.臨床試験の方法と設計
 - 6.1.薬力学
 - 6.2.薬物動態
 - 6.3.臨床試験
 - 6.3.1.探索的試験
 - 6.3.2.検証的試験
 - 7.安全性
 - 7.1.対象となる臓器
 - 7.2.心血管安全性
 - 7.3.併用薬
 - 7.4.その他 (新規機序薬)【アンチセンス核酸医薬、抗体薬、分子適応薬、SI など】
 - 8.特別集団
 - 8.1.高齢者
 - 8.2.臓器障害を有する被験者 (腎臓または肝臓)
 - 8.3.小児
 - 8.4.女性
- 略語・参考文献

D. 考察

新しいガイドラインの策定にあたって、検討された昭和 63 年策定の「高脂血症治療薬の臨床評価の方法に関するガイドライン」では、動脈硬化との関連については最も確実なエビデ

ンスのある高コレステロール血症の治療効果に限定した評価方法が示されていたが、動脈硬化性疾患の危険因子として十分なエビデンスのある LDL コレステロール血症に注目することが、これまでの海外や国内の疫学研究より確認された。また、高 TG 血症は心血管疾患予防につながるエビデンスの蓄積の状況を反映した内容とすることが確認された。低 HDL コレステロール血症については、イベントの発生を確認する必要があることが検討された。

欧州医薬品庁による Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders(2017)を検証した中で、画像診断の記載が検討され、CT による冠動脈の石灰化の評価を追加した。併せて、日本の特異性から併用薬、新規機序の薬剤、女性を追加することが検討された。

動脈硬化性疾患の主要危険因子である高 LDL コレステロール血症などの脂質異常症を改善するための薬剤を開発するためのガイドラインでは、脂質異常症における低下目標値はサロゲートマーカーであることから具体的な数値を記載せず、心疾患イベントの発生率とともに真のエンドポイントである死亡率を記載することで、冠動脈疾患に対する新しい機序の薬剤の評価にも対応することとした。

E. 結論

ガイドラインの構成を検討するにあたって、策定途中となった前回のガイドラインと欧州のガイドラインの骨子を参照しながら構成案を策定した。今後、ガイドラインの各項目について具体的な内容の詳細を検討すれば、脂質異常症に関する最新の知見を反映した、医薬品開発に資する充実した成果が得られる研究になると考えられる。

F. 健康危険情報

本研究は脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインを策定するものであり、特別に健康危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

(別紙)

脂質異常症の治療における医薬品の 臨床試験に関するガイドラインの日本語訳版

作成：脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインの合理化・国際整合化に向けた研究（研究代表者 山下静也）

原題：Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders（European Medicines Agency : EMA作成）

2016年6月23日

EMA / CHMP / 748108/2013、 Rev. 3

ヒト用医薬品委員会（CHMP）

CHMPの採択	July 2004	
発効日	January 2005	
コンサルテーションを目的としたリリースに係わるCHMPの採択（草案ガイドラインRev.1）		18 November 2010
公開コンサルテーションの開始	30 November 2010	
コンサルテーションの終了（コメント締め切り）	31 May 2011	
心血管専門作業部会による合意（草案ガイドラインRev.1 +Rev.2）		28 November 2012
コンサルテーションを目的としたリリースに係わるCHMPの採択（草案ガイドラインRev.1+Rev.2）		3 December 2012
公開コンサルテーションの開始	15 December 2012	
コンサルテーションの終了（コメント締め切り）	15 March 2013	
心血管専門作業部会の採択	27 November 2013	
CHMPの採択	19 December 2013	
発効日	01 June 2014	
心血管専門作業部会による合意	11 May 2016	
CHMPの採択	23 June 2016	
発効日	1 January 2017	

CHMPの採択	July 2004
発効日	January 2005
コンサルテーションを目的としたリリースに係わるCHMPの採択（草案ガイドラインRev.1）	18 November 2010
公開コンサルテーションの開始	30 November 2010
コンサルテーションの終了（コメント締め切り）	31 May 2011
心血管専門作業部会による合意（草案ガイドラインRev.1 +Rev.2）	28 November 2012
コンサルテーションを目的としたリリースに係わるCHMPの採択（草案ガイドラインRev.1+Rev.2）	3 December 2012
公開コンサルテーションの開始	15 December 2012
コンサルテーションの終了（コメント締め切り）	15 March 2013
心血管専門作業部会の採択	27 November 2013

CHMPの採択	19 December 2013
発効日	01 June 2014
心血管専門作業部会による合意	11 May 2016
CHMPの採択	23 June 2016
発効日	1 January 2017

キーワード 脂質異常症治療薬、コレステロール、高コレステロール血症、スタチン類

2016年6月のガイドライン更新に対するカバーノート

本ガイドラインは、「脂質異常症の治療における医薬品の臨床試験に関するガイドライン (EMA / CHMP / 748108/2013)」の差し替えである。変更は、CHMPの「医薬品の心血管安全性プロファイルの評価に関するリフレクションペーパー (RP) (EMA / CHMP / 50549/2015)」の採択に続くものであり、CHMPの「高血圧治療薬に対する臨床検査ガイドライン (EMA / CHMP / 29947/2013 / Rev.4)」、および「体重管理に使用する医薬品の臨床評価に関するCHMPガイドライン (EMA / CHMP / 311805/2014)」に同時適用された変更に沿うものである。したがって、CHMPは、すでに本ガイドラインが参照されているRPの実施状況において、コンセプトペーパーおよび公開コンサルテーションフェーズが必要ではないとみなしている。この正当化は、「欧州連合のガイドラインと医薬品の法的枠組みにおける関連文書の手順(EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr)」に沿って提供されている。

目次

要旨	5
1. 序文（背景）	5
2. 範囲	6
3. 法的根拠と関連ガイドライン	6
4. 有効性の評価	7
4.1. 有効性の評価項目	7
4.1.1. 罹患率と死亡率	7
4.1.2. 脂質レベル	7
4.1.3. 血管障害（標的臓器障害）	7
4.2. 有効性の評価方法	8
4.2.1. 罹患率と死亡率の評価	8
4.2.2. 脂質レベルの測定	8
4.2.3. 血管障害（標的臓器障害）の評価	9
5. 患者の選択	10
6. 臨床試験の方法と設計	10
6.1. 薬力学	11
6.2. 薬物動態	11
6.3. 臨床試験	11
6.3.1. 探索的試験	11
6.3.2. 検証的試験	11
7. 安全性	12
7.1. 対象となる臓器	12
7.2. 心血管安全性	13
8. 特別集団	13
8.1. 高齢者	13
8.2. 臓器障害を有する被験者（腎臓または肝臓）	13
8.3. 小児/青年	13
定義	13
参考文献	14

要旨

本文書は、「脂質異常症の治療における医薬品の臨床試験に関するガイドラインのための注記（CHMP / EWP / 3020/03）」の改訂版である。これは、脂質異常症の治療における薬物評価のガイドラインを提供することを目的としており、脂質異常症改善医薬品の開発に続くことが期待される主な規制要件について詳述したものである。特に、罹患率および死亡率データを含む、推奨される評価項目および長期安全性データに関するセクションが更新されている。さらに、本文書は、医薬品の心血管安全性プロファイルの評価に関するリフレクションペーパー（EMA / CHMP / 50549/2015）の完成後に更新された。近年、多くの試験において、脂質修飾剤によるアウトカムベネフィットの代理マーカーとして画像診断法を使用しようとする試みがある。本ガイドラインの当セクションは、これらのマーカーの規制面についての議論を提供する目的で改訂されている。

1. 序文（背景）

脂質異常症は、さまざまな兆候を呈し、血漿リポタンパク質レベルおよび/または機能の変化を導く。脂質異常症は、一般的に検査での異常に基づいて分類されるが、この分類は、異なる遺伝的および代謝的欠損、あるいは臨床的症候群を正確に表すものではない。血中脂質レベルは、糖尿病、甲状腺障害またはネフローゼ症候群のような他の臨床症状によって影響される場合がある。このような例では、基礎疾患を制御または治療した後、脂質レベルを再評価する必要がある。

脂質異常症は、高コレステロール血症を意味することが多い。血漿低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）と冠状動脈性心疾患（CHD）のリスクとの間に強い正の相関関係および因果関係があることを示す多くの疫学的証拠が存在する。アテローム性動脈硬化症の他の臨床症状も、脳血管疾患（すなわち脳卒中）または末梢血管疾患などの血漿LDL-Cレベルと関連しているようである。さらに、臨床試験では、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）によるLDL低下療法がCHDのリスクを低下させることが示されている。LDL-CレベルとCHDリスクとの関係は、広範囲のLDLレベルにわたって存在する。「正常コレステロール血症」と「高コレステロール血症」との境界線は任意であり、実際には存在しない可能性がある。

疫学的データは、LDL-Cの非常に低いレベルから「正常」レベル、そして高レベルのリスクが継続的に増加することを示している。

治療の決定は、LDL-Cのレベルだけでなく、全体的な多因子性心血管リスクのレベルにも基づいている。LDL-C目標の変更は、以下に基づいて識別される：

- アテローム性動脈硬化症（CHD、虚血性脳卒中または末梢血管疾患）の臨床形態の存在
- 糖尿病
- 慢性腎臓病（CKD）
- 統合グローバル・リスク・スコアリング・モデル（例：SCORE）
- 単一遺伝子性脂質異常症（例：家族性高コレステロール血症）

同時に、他の脂質異常症、特に高トリグリセリド血症（「混合型高脂血症」）が存在する場合がある。加えて、脂質異常症はまた、孤立した、または一般的な高トリグリセリド血症および/または高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C）に関与している可能性がある。高トリグリセリド（TG）が危険因子として注目されているが、上昇したTGレベルを低下させることの利点に関する証拠は、LDL-CおよびHDL-Cの変化が補正された場合でもあまり多くない。上昇したTGの治療方法は、上昇の原因およびその重症度に依存する。LDL-CレベルまたはTGレベルの上昇と関連しているか否かにかかわらず、低HDL-Cレベルは、心血管疾患（CVD）の危険因子であることも示されている。低HDL-Cは臨床的注意を必要とするが、HDL-Cの上昇がCVD予防と関連しているという直接的な証拠がないため、治療の目標はさらなる詳述を必要とする。最近では、他のリポタンパク質 [例えば、Lp (a) およびアポリポタンパク質Apo (B)]

もまた、CHDの潜在的な危険因子として研究されている。しかし、その役割は現時点では明確に定義されていない。

2. 範囲

本ガイドラインは、成人患者が遭遇する心血管リスク増加に関連した脂質異常症の治療のための医薬品（すなわち、脂質改善薬）の開発において、従うことが期待される主な規制要件について申請者に助言する。小児患者における脂質異常は、別個の補遺に記載している。

3. 法的根拠と関連ガイドライン

本ガイドラインは、序文および一般原則ならびに改正されたEU指令2001/83の附属書Iおよび以下のガイドラインとともに読まれるべきである：

- 臨床試験に関する一般的な検討事項に関するガイダンスの注記 (CHMP/ICH/291/95, ICH E8)
- GCP（Good Clinical Practice）に関するガイドラインの注記 (CPMP/ICH/135/95, ICH E6)
- 医薬品登録をサポートするための用量反応情報のガイダンスに関する注記 (CPMP/ICH/378/95, ICH E4)
- 臨床試験のための統計的原則に関するガイダンスの注記 (CPMP/ICH/363/96, ICH E9)
- 臨床試験のための対照群の選択に関するガイダンスの注記 (CPMP/ICH/364/96, ICH E10)
- 非劣性マージンの選択に関するガイドライン (EMEA/CPMP/EWP/2158/99)
- 優越性と非劣性の切り替えに関する考慮点 (CPMP/EWP/482/99)
- 薬物相互作用の調査に関するガイドラインの注記 (CPMP/EWP/560/95)
- 集団暴露のガイドラインに関する注記：臨床安全性を評価するための集団暴露の程度 (1994年11月に採択された CPMP/ICH/375/95)
- ICH E7：高齢視野に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン
- 臨床試験における多重度の問題に関する考慮点 (CPMP/EWP/908/99)
- 脂質異常症治療薬の臨床試験に関するCHMPガイドラインの小児患者に対する補遺 (EMA/CHMP/494506/2012)
- 糖尿病の治療または予防における医薬品の臨床試験に関するガイドライン (CPMP/EWP/1080/00 Rev.1)
- 心血管疾患予防のための医薬品の評価に関するガイドライン EMEA / CHMP / EWP / 311890/2007
- 高血圧治療における医薬品の臨床試験に関するガイドライン (EMA/CHMP/29947/2013/Rev. 4)

- 医薬品の心血管安全性プロファイルの評価に関するリフレクションペーパー
(EMA/CHMP/50549/2015)

さらに、現在および将来のEUおよびICHのガイドラインおよび規制に概説されているあらゆる関連要素も考慮する必要がある。

4. 有効性の評価

有効性の評価には、脂質レベルの変化から臨床転帰への影響の実証に至るまでの多くのパラメータを用いることができる。

4.1. 有効性の評価項目

4.1.1. 罹患率と死亡率

脂質異常症を治療することの主な目的は、脂質レベルの乱れに関連した心血管罹患率および死亡率を防ぐことである。HMG-CoA還元酵素阻害薬により、LDL-Cレベルにかかわらず、心血管危険因子を有する患者における心血管イベント（脳卒中を含む）および全死亡率の低下を示すかなりの証拠が得られている。このような確かな証拠は、他の脂質修飾剤では一貫して認められていない。

登録中の罹患率および死亡率に関する有益な結果を示す臨床研究の必要性は、作用機序および医薬品の薬理学的分類および標的集団に大きく依存する。このような研究は、新しいスタチンの登録について予見されるものではない。臨床試験データが入手可能になるまでは、死亡率や罹患率に対する有益な影響が評価されていないことを製品概要（SmPC：Summary of product characteristics）に具体的に記載すべきである。

LDL-C以外の脂質パラメータを改善する医薬品については、罹患率および死亡率の点で臨床結果が肯定的であることが実証されなければならない。

4.1.2. 脂質レベル

ラベルの主張が脂質低下効果に限定されていれば、LDL-Cレベルの相対的低下は、原発性高コレステロール血症患者の主要有効性評価項目として許容される。

原則として、TGまたはHDL-Cに対する孤立した効果は、新しい脂質改善薬の有効性を実証する唯一の基盤であるとは考えられないが、non HDLコレステロールに対する効果および根底にある薬理学的作用機序と併せて見るべきである（セクション4.2.2参照）。

異常脂質血症を定性的に改変する医薬品を調査する臨床研究での経験は限られている。科学的助言は、そのような開発に具体的に対処するよう求められる可能性がある。

4.1.3. 血管障害（標的臓器障害）

心臓、脳、腎臓、特に血管の標的臓器障害は、おそらく罹患率および死亡率と関連している。血管障害は、アテローム性動脈硬化症の不可欠な部分である。IMT（内膜中膜複合体厚）測定、IVUS（血管内超音波）、MRI（磁気共鳴映像法）などの画像診断法は、血管（または標的臓器）障害およびアテローム性動脈硬化症の指標として過去数年間に進化してきた。利用可能な様々な診断法の中で、cIMT（頸動脈IMT）およびIVUSは、アテローム性進行のマーカーとして用量設定試験を含む薬剤開発の段階での使用に対して十分な妥当性および証拠の重要性を有する可能性がある。しかし、これらのパラメータの小さな変化がアウトカムに影響を与える（つ

まり、代理マーカーとみなされる) ことを示唆するベースとなるエビデンスは不足している。

したがって、発達段階(第II相または第III相)において、評価のための可能なパラメータには、治療によるIMTの低下、プラーク量または負荷の変化、プラーク組成の変化、および様々な部位におけるプラーク数の減少が含まれる。使用される方法にかかわらず、その有効性および信頼性は、特に、総死亡率または心血管(CV)死亡率のような臨床的評価項目との相関性を含めて、各特定部位で具体的に文書化する必要がある。この文脈において、2つの異なる技術によって2つの異なる血管床から生成されたデータは、全体的なアテローム性動脈硬化負荷を推定する上でより確かであると考えられる。アテローム硬化性負荷の退縮を実証することは、評価項目として病態進行が見られないことよりもむしろ好ましいパラメータである。組み込んだデザインを用いた検証の一環として、短期的な画像診断の結果と長期的なCV転帰を評価する適切なサンプルサイズの単一の研究からエビデンスを生成できるかもしれないが、検証と確認は理想的には2つの独立した研究から得られるべきである。2つの独立した研究が使用される場合、例えば脂質改善薬の使用による介入効果の方向性の一致が期待される。このような場合、募集された被験者または患者のベースライン特性が研究間で一貫していることを確実にするよう注意を払うべきである。長期間の研究では、プラセボの使用を管理する倫理的配慮がなされるべきである。

現時点では、成人では、リスク階層化への独立した貢献として、または従来の危険因子に合わせたリスクマーカーとして、これらの画像マーカーの使用のみに基づく指示を想定することは困難であり、確立されていない。このようなマーカーが臨床試験に含まれている場合、またはこれらのパラメータに基づいて指示を作成しようとする場合、選択された患者集団の画像診断尺度に対する、マーカー、臨床事象、および治療的介入の影響との間の必要な関連を証明する責任は企業にある。

4.2. 有効性の評価方法

4.2.1. 罹患率と死亡率の評価

CVの罹患率および死亡率に有益な効果を示すために、好ましい主要評価項目は、非公開の独立した委員会によって裁定された主要な心血管イベント(CVまたは全死因死亡、非致死性心筋梗塞および非致死性脳卒中)の混成でなければならない。総死亡率の代わりに心臓血管を選択した場合、非心血管死亡率への影響も考慮する必要がある。

一過性脳虚血(TIA)、無症候性MI、不安定狭心症または治療的介入(PCIの必要性)などの他の事象の包含は、統計的効率を高めるためにいくつかの試験で用いられる。あまり客観的に定義されていない、より軟性の評価項目を含めると、結果の解釈が複雑になる可能性があるため推奨されない。含める場合は、臨床的に適切な正当化が提供されるべきである。適切な臨床ガイドラインまたは規制ガイダンス文書で提案されているような標準定義の使用が推奨される。

4.2.2. 脂質レベルの測定

脂質改善薬の脂質変化の影響は、脂質レベルの治療前/治療後の変化として記録する必要がある。すべての測定は、投与された標準療法の薬理学的作用および治験依頼者の正当性に応じて、適切なウォッシュアウト期間の有無にかかわらず、標準的な絶食条件下で行わなければならない。

原発性高コレステロール血症の患者では、LDL-Cの低下が、高コレステロール血症または混合型高脂血症の徴候を裏付ける主要評価項目である。二次評価項目として、これらの影響は、欧州アテローム性動脈硬化症学会（EAS）または全米コレステロール教育プログラム（NCEP）によって策定された基準など、国際的に受け入れられている基準に準拠した対応基準に関して評価することもできる。TGおよびHDL-Cの変化は、治療の推奨を支援するために使用されることが増えているため、二次的なパラメータとして検討されるべきである。non HDL-Cの推定も、糖尿病を伴う高トリグリセリド血症などの特定の状態における有効な二次評価項目としても機能する。

アポリポタンパク質A1（apo A1）、アポリポタンパク質B（apo B）、またはapo Bとapo A1（またはapo B / apo A1比）とLp（a）との間のバランスのような他の脂質パラメータは、主要転帰に関連すると考えられる場合のみ、二次有効性尺度とみなすことができる。糖尿病の被験者では、血糖コントロールの治療前後の変化は、脂質レベルに影響する可能性があるため、文書化する必要がある。

定量的な脂質異常が存在するだけでなく、新しい形態の脂質修飾剤の主要な標的となり得る、小規模および高密度または酸化といった質的異常もまた認識される。

4.2.3. 血管障害（標的臓器障害）の評価

アテローム性動脈硬化症の画像代用バイオマーカーは、頸動脈または冠状動脈のいずれかにおけるIMT厚の変化の測定、プラークの数を含むプラーク量/負荷の変化の測定、あるいはプラーク組成の変化の測定を意図している場合がある。重要なことに、代理マーカーは再現性があり、受け入れられた臨床結果の測定値と相関する必要がある。上記で詳述したいくつかの方法論（cIMT、IVUS、MRIまたは他の方法）を、これらの画像代用マーカーの検出に使用することができる。あらゆるマーカーまたは方法（cIMTまたはIVUS）については、試験スタッフが包括的な訓練を受けていること、そして画像を判読する者が治療および結果を知らされていないことが重要である。画像の取得と分析は、経験豊かな技術者によって、高い信頼性のある品質で実施する必要がある。測定方法、測定部位、技師、および超音波装置がすべての試験サイトで最適であることを確認することが重要である。集中化した実験室での測定が推奨され、観察者間の変動性は研究報告書で議論されるべきである。これは最小限にすべきであり、このような変動性の影響はいかなる規制申請でも議論されるべきである。現在のエビデンスレベルに基づいて、2つの方法論が議論に関連すると考えられている。

cIMT

cIMTについては、左右の総頸動脈（CCA）、頸動脈球および内頸動脈（ICA）の画像を得る必要がある。IMTの前後の介入の差は、臨床的関連性ととともに、先験的に定義され、適切に正当化される必要がある（0.05mm/年またはその他の適切な値など）。平均最大IMTの変化は、時間の経過とともに予め選択された12の頸動脈セグメントでの主要な測定値であることが推奨される（18～24か月）。短期間の研究は、決定的でも有用でもないため）。他の検討事項に基づいて選択されるセグメントが少ない場合、コンセンサス報告とエビデンスベースを含めて適切に正当化される必要がある。平均IMTは一部のグループによって関連パラメータとして考慮されているが、これを裏付ける証拠ベースはあらゆる正当化に含める必要があることも認識されている。以下の二次測定が考慮される：24ヶ月後の複合cIMT（CCA、頸動脈球および左右頸動脈のICA）のベースラインからの絶対変化、遠位壁平均IMTの勾配の差異（総頸動脈動脈）、平均および/または最大の遠位壁IMTの変化、毎年の超音波検査における直線勾配として測定された進行速度、および6動脈セグメントまでの遠位壁の最大cIMTの平均。

IVUS

プルバック法を用いたIVUSによる変化を実証するためには、ベースライン時に関連する冠状動脈の少なくとも20%の血管狭窄が必要である。IVUSは侵襲的であると認識されているが、同じ動脈セグメント内の関連する時点（例えば、ベースラインおよび治療期間の終了）において、同様の条件下で少なくとも2回の測定を含むよう努力すべきである。同じ研究で、IVUSとcIMTの併用が考慮されるべきである。IVUSについては、プラーク量のパーセント（ベースラインからの変化）が主要な測定値として推奨される。あるいは、総プラーク負荷または総アテローム量が他の好ましい測定値である。それぞれの場合において、選択された値が臨床的に重要であるという正当性が要求される。さらに、血管の直径への影響を確立する必要がある。考慮され得る他の尺度には、ほとんどの罹患10mm³セグメント [ベースラインからの変化 (mm) および変化率 (%)] における正常化された総プラーク量 [変化率 (%)] およびプラーク量があげられる。

5. 患者の選択

脂質異常症治療のための新薬の効果を評価するために、試験集団は一般に、薬物が意図される脂質異常症のタイプに依存することになる。新しい脂質改善薬の有効性または安全性の評価のための試験は、中等度から非常に高いLDL-Cレベルの上昇を伴う原発性高コレステロール血症および混合型高脂血症の患者で主に行われる。試験される集団において両性別を適切に示すべきである。18歳未満の小児および青年は、ガイドラインの小児に関する補遺に記載されている。（ピボタル）試験に含まれる75歳以上の被験者数は、このグループの有効性と安全性の両方を評価するのに十分であるべきである。

臨床転帰の評価のために、患者は、十分に特徴付けられたリスクレベルと、リスクレベルに基づいた均質または層別のいずれかによって選択することで、結果に関する明快な推定が可能になる。アテローム性動脈硬化症および/または2型糖尿病の臨床的および/または他の徴候を有する患者は、サブグループ分析および試験の全体的な結果との一貫性のある評価が可能になる適切な数で示されるべきである。これらの研究には、高境界値または「正常」なコレステロール値を有する患者も含まれる可能性がある。

特別に主張されている場合、家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合型およびホモ接合型）の患者は、コレステロールレベルおよび臨床的遺伝子特性に基づいて、別々の臨床試験で通常研究されるべきである。

6. 臨床試験の方法とデザイン

脂質異常症のための医薬品のヒトへの初回投与に係る研究は、他の心血管系医薬品を扱うものと本質的に異ならない。

すべての研究において、無作為化の前に食事の導入期間が義務付けられている。診断を確立するために用いられる方法の包含基準および信頼性は、標的集団およびアッセイ精度などの要因を考慮して正当化されるべきである。同様の、または他の脂質改善治療を受けた患者では、これらの治療は、十分なウォッシュアウトを必要とするため、単独療法が試験されるこの期間の開始時に中止されるべきである。栄養補助食品は試験期間にわたって記録されるべきであり、変更されるべきではない。

6.1. 薬力学

薬力学試験には、作用機序、忍容性、作用持続時間、関連する臨床的または血行力学的パラメータの評価が含まれていなければならない。例えば、血圧、免疫反応または補体活性化のようなオフターゲット効果の調査が必要である場合がある。オフターゲット効果が早期に指摘された場合、その後の第II相または第III相の試験では特に注意が必要である。さらなる研究は、白内障の前臨床的エビデンスおよびミオパチーの徴候および症状の発生のような、薬物の作用機序および毒学データに依存する。

6.2. 薬物動態

データはECの要求事項に従う必要がある。これらの集団で一般に使用される併用薬との薬物動態学的相互作用には、特別な注意が払われるべきである。場合によっては、有効性と安全性の両方に関連する遺伝的多型に起因する変動を評価するために、亜集団における特定の研究が必要となる。半減期が長い薬物は、蓄積の可能性や全体的な暴露に特別な注意が必要である（安全への影響についてはセクション7も参照）。

6.3. 臨床試験

6.3.1. 探索的試験

用量反応試験は、無作為化、プラセボ対照および二重盲検法で行い、臨床的に有用な用量範囲および至適用量を確立するために少なくとも3用量を研究すべきである。いくつかの固定用量群への無作為化を伴う平行群設計は、主要な用量反応試験の一般的な規則である。異なる用量の別個の脂質修飾効果の間に区別がなされるべきである。高齢患者および高リスク患者については、用量スケジュールを明確に定義する必要がある。これらの研究期間は、4週間から3ヶ月まで変わる場合がある。

6.3.2. 検証的試験

6.3.2.1. 単独療法としての脂質修飾効果の検証

特定の薬物（主にスタチン）の有効性と安全性を考慮すると、単独療法のための製品を調査するプラセボ対照試験は、大規模な患者群および高リスク被験者においてもはや許容できない。有害事象のためにスタチンに耐性がないと考えられる患者は別個に検討するか、または臨床試験内で事前に指定された代替治療群として検討する必要がある。スタチンの不耐性についての一致した定義はないが、2つの異なるスタチン（標的LDL-Cレベルを達成するために必要な用量で投与）に対して発現するAEによる不耐性の証拠が文書化されるべきである。

新しい脂質改善薬の有効性と安全性を評価するには、受け入れられた治療法を用いた比較研究が期待される。適切な比較薬は、薬理学的分類、脂質改善作用のタイプおよび要求された適応症に基づいて選択されるべきである。同一の薬理学的分類内で比較する場合、相対的効力に基づく投与に特別な注意を払うべきである。臨床的に適切な差異または非劣性マージンを確立する際には、一般的な考慮事項を適用すべきである。（短期間）プラセボを含む3群比較試験は、最初の治療研究における応答の大きさによって価値がある場合がある。脂質改善作用に関する主試験のために選択された用量スケジュールは、標的集団における用量設定試験に基づいて正当化されなければならない。期間は期待される結果に依存するが、用量設定および最大応答を達成する時間によって、少なくとも3か月（既知の作用機序に対して）、好ましくは最大12か月（その他に対して）持続するべきである。投与量はプロトコルで示された投与規則に従って増やすべきであり、各投与量レベルでは、さらなる投与適応の前にそれぞれの投与量の効果を推定するのに十分長い治療期間が必要である。

6.3.2.2. 他の脂質改善薬と併用した脂質改善効果の検証

脂質改善薬の併用は、併用薬のいずれかの成分への反応が不十分な患者のプラセボと別個で比較して特異的に研究さ

れるべきである。反応の妥当性は、所望の脂質改善効果に関して定義される必要があり、現在の標準に依存する。新薬が既存の薬剤と併用で投与されることのみが意図されている場合、標的集団は、単独療法において標準用量の市販薬剤では十分に制御されない患者であることが期待される。具体的には、LDL-C上昇の場合、患者は、第2の脂質改善薬を追加する前に、最大許容スタチン投与量を用いているべきである。原則として、併用療法は、LDL-コレステロールおよび他の脂質パラメータ、特にTGおよびHDL-Cの単独に対する効果に基づいて、ファーストライン療法として認可されることは、申請者が罹患率や死亡率の面でそのような治療法の利益を正当化することができない限り期待されていない。

6.3.2.3. 臨床転帰における効果の検証

臨床結果、特に心血管疾患のアウトカムに対する有益な効果、に対する主張は、長期間の比較対象を持つパラレルおよび二重盲検臨床試験によって裏付けられるべきである。優位性または非劣性のいずれのアプローチも採用することができる。非劣性アプローチを用いる場合、アッセイ感度を確立することが最も重要である。特定の標的集団に対して確立された治療法がない場合、優位性を示すことを目的としたプラセボ対照試験が容認される場合がある。

7. 安全性

調査対象の薬物の分類に特有の潜在的な有害反応を総合的に評価するよう努力すべきである。臨床試験の過程で発生するすべての有害事象は、有害な薬物事象/反応、ドロップアウト、治療中の死亡および臨床検査結果の別個の分析について完全に文書化されるべきである。臨床試験では、安全性を示す信号の検出の可能性に関する研究の規模と期間の正当化など、潜在的な有害事象の検出と評価のための全体的な計画は、臨床開発中の初期に（好ましくは第II相試験の時点までに）前向きに設計されるべきである。このプログラムでは、安全性薬理学の重要な要素と、非臨床試験の主要な毒学的所見を考慮する必要がある。特定の有害事象のリスクが増加することの示唆は重要な懸念事項であり、認可の前または後に追加の専用の長期安全性試験の要請が求められるきっかけとなる可能性がある。

7.1. 対象となる臓器

個別臓器における安全性の確認は、当該化合物の作用機序に基づく非臨床・臨床試験の結果と他の化合物で確認された安全性を反映するものでなければならない。以下の臓器については特に注意する必要がある：

肝臓

肝機能検査は、受け入れられたガイドラインに沿って定期的に測定し分析する必要がある。異なる程度の肝障害を有する患者の情報（チャイルド分類）は、規制提出書類に含めるべきである。

筋肉

異なる分類の様々な脂質改善薬は、関連症状を伴ったクレアチニンキナーゼ（CK）上昇と関連している。ミオパシーの徴候や症状には特に注意を払う必要がある。開発プログラム/臨床試験では筋肉症状を積極的に探求し、定期的に安全性評価の一環としてCKレベルを監視することが推奨される。重度の筋疾患は通常はまれであるため、CKおよび筋症状を監視するために、市販後調査およびリスク管理計画を検討する必要がある。ミオパシー/筋毒性は、臨床開発プログラムを通してMedDRA標準検索式（SMQ）を用いて定義されるべきである。

腎臓

前臨床データは、一部の脂質改善薬の管状細胞に対する腎毒性作用を報告している。さらに、一部の脂質改善薬の筋肉関連AEは、腎機能障害を有する患者においてより劣悪であることが知られている。これらの側面は、開発プログラムで慎重に研究されるべきである。

7.2. 心血管安全性

関連するあらゆる臨床および非臨床データを含む薬物開発プログラムは、医薬品販売承認申請（MAA）における心血管安全性の評価を可能にする心血管リスクプロファイルを適切に特徴付けることが期待される。これは、特に、新しい作用機序を有する製品、または心血管安全性プロファイルがまだ確立されていないか疑問視されている薬物クラスに属する製品（例えば、別の心血管危険因子に有害な影響を及ぼす場合）を指す。

認可時における心血管リスクの評価と定量化のための要件は、CHMPの「医薬品の心血管リスクの評価に関するリフレクションペーパー」でさらに概説されている。

8. 特別集団

8.1. 高齢者

65歳および75歳以上の被験者は、治療の選択肢、試験への参加の適性および全体的な健康全般に関する適切な注意を払って、試験で適切に示されるべきである。場合によっては、PKおよび用量反応を含むこれらのより高齢な群における特定の研究の必要性がある場合がある。この群の有効性と安全性の両方を評価するには、（ピボタル）試験に含まれる高齢者数が十分であるべきである。

8.2. 臓器障害を有する被験者（腎臓または肝臓）

調査中の医薬品の代謝プロファイルに基づいて治療オプションを導き、特定の研究を必要とする可能性のある臓器障害を有する被験者に関するデータをデータベースに含める必要がある。採択されたアプローチは、文書で正当化されるべきである。

8.3. 小児/青年

「脂質異常症治療薬の臨床試験に係るCHMPガイドラインの小児に対する補遺」を参照のこと（EMA/CHMP/494506/2012）。

定義

AE	有害事象（Adverse events）
ALT	アラニンアミノ基転移酵素（Alanine amino transferase）
Apo A1	アポリポタンパク質A1（Apolipoprotein A1）
Apo B	アポリポタンパク質B（Apolipoprotein B）
CABG	冠動脈バイパス移植（Coronary artery bypass graft）
CCA	総頸動脈（Common carotid artery）
CHD	冠状動脈性心疾患（Coronary heart disease）
CK	クレアチンキナーゼ（Creatinine kinase）
CV	心血管（Cardiovascular）
CVD	心血管病（Cardiovascular disease）

EAS	欧州アテローム性動脈硬化症学会 (European Atherosclerosis Society)
HDL-C	高密度リポタンパク質コレステロール (High density lipoprotein cholesterol)
HMG-CoA	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA))
HRT	ホルモン補充療法 (Hormone replacement therapy)
ICA	内頸動脈 (Internal carotid artery)
IMT (& cIMT)	頸動脈内膜中膜厚 (& 頸動脈IMT) (Intima media thickness (& carotid IMT))
IVUS	血管内超音波 (Intravascular ultrasound)
LDL	低密度リポタンパク質 (Low density lipoprotein)
LDL-C	低密度リポタンパク質コレステロール (Low density lipoprotein Cholesterol)
MAA	医薬品販売承認申請 (Marketing authorisation application)
MACE	主要有害心イベント (Major adverse cardiac event)
MRI	磁気共鳴映像法 (Magnetic resonance imaging)
NCEP	全米コレステロール教育プログラム (National cholesterol education program)
PCI	経皮的冠動脈インターベンション (Percutaneous coronary intervention)
PD	薬力学 (Pharmacodynamics)
PK	薬物動態 (Pharmacokinetics)
PTCA	経皮的バルーン冠動脈形成術 (Percutaneous transluminal coronary angioplasty)
SmPC	製品概要 (Summary of product characteristics)
SMQ	MedDRA 標準検索式 (Standard MedDRA Query)
TC	総コレステロール (Total cholesterol)
TG	トリグリセリド (Triglycerides)
ULN	正常値上限 (Upper limit of normal)

参考文献

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias (脂質異常症管理のためのESC / EASガイドライン)
(<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-dyslipidemias-FT.pdf>)