

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
 (医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
 (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・国際整合化に向けた研究

要旨：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して協議を行った。臨床評価上の検査項目に関する種々の具体的な数値は、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り、新薬開発の妨げとなる恐れがあることから、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、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、基本骨子は欧州医薬品庁のガイドライン (Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders(2017)) を参考にし、内容や表現において齟齬をきたさないように調整した。欧米等の間での国際共同治験を実施する場合には、当該ガイドラインを使用することで、相互が共通の検査項目となることで、審査時間と費用負担の軽減が予想される。

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 理事長
 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 日本動脈硬化学会 理事
 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

1988年に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。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、この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。

しかしこのガイドラインが発出された後も、脂質異常症については様々なアプローチでの治療が試みられている。例えば、従来からの治療のターゲットであった LDL コレステロールについては、前述のガイドラインが策定された時と比べて強力なコレステロール低下薬が開発されているほか、高 TG 血症に有効な薬剤の開発なども行われている。また、抗動脈硬化作用を有するとされる 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試みられるなど、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我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ことから、新規脂質異常症治療薬に対する国際共同治験内容の確認、欧州医薬品庁発行ガイドラインといった既存の海外の医薬品評価ガイドラインの内容の研究、新規脂質異常症治療薬が海外において審査される際の論点の洗い出しを通じて、我が国における新たな「脂質異常症治療薬の臨床評価ガイドライン」の策定を行うことを目的として研究を遂行した。

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、特段の配慮はおこなっていない。

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基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、2019年8月27日、2020年1月28日までの6回にわたる班会議での議論を受けてガイドラインの骨子を固め、原稿を作成し内容の確認を行った。作成途中の原稿案を英語に翻訳しEMAに送付しEMAの意見を求めるために9月26日にWEB会議を開催した。製薬会社に対しては、11月22日に意見交換会を開催した。

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、昭和63年のガイドラインの策定経緯が確認され、新たなガイドラインを策定するにあたり、全体的な方針について確認を行った。具体的には、最新の科学的知見に基づいた内容であること、昭和63年のガイドラインの改訂では無く、異なる視点で新たなガイドラインを作成すること、関係する学術団体との意見調整を行うこと等が確認された。

第2回会議は山下班長、木下班員、吉田班員、岡村班員、増田班員の参加で行われた。第1回会議を受けてより具体的な「記載ぶり」につき議論が進められ、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るべきこと、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ことから、吉田班員が中心となって欧州ガイドラインの翻訳版を作成した。海外との整合性を図る必要性を勘案して、欧州ガイドラインの翻訳版を参照した骨子案を作成し、日本独自の項目の追加について検討を行った。併せて、追加項目に関しては、欧州医薬品庁の意見を問い合わせること

が確認された。

第3回会議は山下班長、吉田班員、岡村班員、増田班員、横手班員の参加で行われ、厚労省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すすめることとなった。

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」資料につき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。

（以下、2019年度研究内容）

第5回会議は山下班長、木下班員、吉田班員、増田班員、荒井班員（WEB）、横手班員（WEB）の参加で行われ、作成された原稿案を以下の項目ごとに検討を行った。緒言、対象範囲・対象集団、法的根拠と関連ガイドライン、脂質代謝異常改善薬の評価、患者の選択、臨床試験の方法と設計、安全性、特別集団。内容確認された段階で英語に翻訳しEMAと内容について意見交換を行うことが確認された。

9月26日にEMAとの間で方向交換をWEB会議にて開催した。日本側の参加者は山下班長、吉田班員、EMA側は Kristina Dunder, Anna Baczynska, Pieter de Graeff。EMA側より、併用薬、新規機序薬、性差の項目について意見と関係者の意見収集の方法に関して情報提供がなされた。EMAの意見を班内で検討のうえ取舍選択しガイドラインに反映することが確認された。

11月22日に製薬会社と意見交換を行った。

日本製薬会社連合会経由で意見の募集と意見交換会への出席希望の有無を加盟会社に案内し実施した。会場にはアストラゼネカ株式会社、興和株式会社、日本イーライリリー株式会社が出席した。山下班長よりガイドラインの概要が説明され、日薬連経由の質問と会場からの複数の質問に対して山下班長が回答した。この情報交換会での対応を受けて修正したガイドラインに関連する動脈硬化学会、肝臓学会、糖尿病学会、薬物動態学会、循環器学会、腎臓学会、高血圧学会、老年医学会に送付し内容確認を依頼したところ、特段の意見のないことが確認された。

2020年3月時点で脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン2020は完成し、英訳の作業を進め、EMAに対しても内容確認を行ったところである。ガイドラインについては、2020年内に日本動脈硬化学会雑誌の *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (IF:3.876) に掲載予定である。

以上より作成された脂質異常症治療薬の臨床評価に関するガイドラインの目次を記載する。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、前述の通り当該ガイドラインの英訳版

は日本動脈硬化学会雑誌「Journal of Atherosclerosis and Thrombosis」に掲載される(別紙)。

- 1.緒言
- 2.対象範囲・対象集団
 - 2.1.本ガイドラインの対象範囲
 - 2.2.試験の対象集団
- 3.脂質異常症改善薬の評価
 - 3.1.有効性の評価項目
 - 3.1.1.脳心血管イベントと死亡
 - 3.1.2.脂質値(LDL-C、HDL-C、TG、non-HDL-C)
 - 3.1.3.血管障害(標的臓器障害)
 - 3.1.4.急性膵炎
 - 3.2.有効性の評価方法
 - 3.2.1.脳心血管イベント発生率と死亡率の評価
 - 3.2.2.脂質値の評価
 - 3.2.3.血管障害(標的臓器障害)の評価
- 4.患者の選択(年齢・性別・合併症)
- 5.臨床試験の方法と設計
 - 5.1.薬力学
 - 5.2.薬物動態
 - 5.3.臨床試験
 - 5.3.1.用量探索的試験
 - 5.3.2.検証的試験
 - 5.3.2.1.単独療法としての脂質異常症改善効果の検証
 - 5.3.2.2.他の脂質異常症改善薬と併用した脂質異常症改善効果の検証
 - 5.3.2.3.臨床転帰における有効性の検証
- 6.安全性
 - 6.1.安全性における標的臓器
 - 6.2.脳心血管イベントに対する安全性
 - 6.3.併用薬
 - 6.4.新規作用機序薬
- 7.特殊集団
 - 7.2.臓器障害(腎障害臓または肝障害臓)を有する被験者

- 7.3.小児
 - 7.4.女性
 - 8.法的根拠と関連ガイドライン
- 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内容とした。

E. 結論

ガイドラインの構成を検討するにあたっては、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策定した。当該ガイドラインに基づく臨床試験は医薬品開発に資するとともに国際整合性も図られるものと考えられる。

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