

薬生薬審発 0706 第 1 号
令和 3 年 7 月 6 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドラインについて

脂質異常症改善薬としての開発を目的として実施される臨床試験の評価については、「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和 63 年 1 月 5 日付け薬審 1 第 1 号。以下「旧通知」という。）により取り扱ってきたところです。

今般、近年の脂質異常症改善薬の開発及び審査を巡る状況の変化に対応するため、新たに、臨床試験の評価方法に関するガイドラインを別添のとおり作成しましたので、貴管下関係業者等に対し周知方御配慮願います。

なお、本ガイドラインは、現時点における科学的知見に基づく基本的な考え方をまとめたものであり、学問上の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではありません。

また、本通知の適用に伴い、旧通知は廃止します。

脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン 2020*

作成メンバー：

(研究班 班員) 山下 静也・秋下 雅弘・浅田 祐士郎・荒井 秀典・石橋 俊・江頭 健輔・岡村 智教・梶波 康二・木下 誠・葛谷 雅文・神崎 恒一・斯波 真理子・島野 仁・平田 健一・横手 幸太郎・横出 正之・吉田 雅幸・増田 大作

(執筆者) 山下 静也・岡村 智教・小倉 正恒・神崎 恒一・梶波 康二・佐藤 加代子・塚本 和久・土橋 一重・増田 大作・横手 幸太郎・吉田 雅幸

*本ガイドラインは平成 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）「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、2018 年）及び平成 31 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）「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、2019 年）の助成により作成した。

1. 緒言

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）に我が国で組織され、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。本研究班は原発性高脂血症に含まれる各疾患の日本人における診断基準の策定とともに基礎的・臨床的研究を先導し、高脂血症診療の重要性を国内外に発信した。これを受けて、抗高脂血症薬の臨床評価方法の指針を示す、「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和 63 年 1 月 5 日付け薬審 1 第 1 号）が作成された。本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）の臨床的有用性の検討のための臨床試験の計画、実施、評価方法などについて、当時のコンセンサスをもとに一般的手順を提示した。

高脂血症がもたらす健康障害としては、著明な高 TG(triglyceride)血症に起因する急性膵炎、一部の高脂血症に伴う黄色腫（腱黄色腫及び皮膚黄色腫）がある。更に高脂血症は、癌と並んで我が国の主たる死因である脳心血管病の基盤となる粥状動脈硬化の最も重要な危険因子として位置づけられ、抗高脂血症薬投与の目的は動脈硬化性疾患の発症・進展防止に焦点が絞られてきたが、その本来の治療目的である粥状動脈硬化や動脈硬化性脳心血管病の予防効果の評価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粥状動脈硬化との関連の評価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ていた。

旧ガイドラインの発表後、高 TG 血症治療薬、強力なコレステロール低下薬も開発された。一方、HDL(high density lipoprotein)はプラークからコレステロールを引き抜き減少さ

せる抗動脈硬化作用があり、HDL が欠損すると動脈硬化が進展することは HDL 代謝異常症などの症例で解明されている。HDL の減少が LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol) とは無関係に動脈硬化と強く関連することは、多くの疫学的分析からも証明されているため、この HDL の血中レベルを上昇させる治療戦略も従来から検討され、薬物開発も試みられてきた。しかしながら、問題は HDL のレベルを臨床的に評価する手段は、HDL 中のコレステロール (HDL-cholesterol、HDL-C) を指標にするしかないため、薬剤の作用機序によっては、HDL-C のレベルや HDL というリポ蛋白そのものの量と、HDL の機能とが乖離するため、これまで開発が試みられた薬剤では、HDL-C レベルの増加が必ずしも心血管イベントの抑制につながらない結果が生じていた。

この間、日本動脈硬化学会は 1997 年に「高脂血症診療ガイドライン」を発表し、5 年毎に改訂してきた。日本動脈硬化学会は 2002 年には我が国のエビデンスに基づき、危険因子を考慮した「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」を作成し、高脂血症治療の際の脂質管理目標値も提示した。以上のような背景より、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」の原案を厚生労働省に提出した。

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「脂質異常症」と表記し、総コレステロールに替わり LDL-C を主たる危険因子として扱った。治療薬も、従来の抗高脂血症薬という概念ではなく、脂質異常症改善薬という捉え方になった。吹田スコアを用いて絶対リスクの評価を行った「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」が最新の日本動脈硬化学会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、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 MTP 阻害薬、高 TG 血症を中心とする脂質異常症に対する選択的 PPAR α モジュレーターも開発され、上市されてきた。

このように脂質異常症に対する治療法が新たに開発された現状でも、原発性高脂血症を中心とした難治性脂質異常症を有する患者は多く、我が国も含めて全世界で治療薬の開発が行われており、最近では低分子化合物、核酸医薬、抗体医薬、遺伝子治療、細胞治療なども開発中である。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。我が国でも世界的なハーモナイゼーションを視野に入れて、時代に即した脂質異常症の新薬開発ガイドラインを作成することが喫緊の課題とされていた。

かかる状況の中で、厚労省・医薬品医療機器総合機構 (PMDA) と意見交換を行いつつ、厚生労働科学特別研究事業「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) による研究班 (班長：山下静也) が、日本動脈硬化学会のメンバーを中心に組織され、多くの他学会の協力も得て新ガイドラインの作成を行った。

2. 対象範囲・対象集団

2.1. 本ガイドラインの対象範囲

本ガイドラインは、血清 LDL-C 低下薬、血清 non-HDL-C 低下薬、血清 TG 低下薬、及び低 HDL-C 血症改善薬を含む、脂質異常症改善薬の臨床評価に適用されるものである。

効能・効果として、①高コレステロール血症（但し、LDL-C 値を判断基準とし、食後や TG 400 mg/dL 以上の場合は non-HDL-C の使用を考慮する）、②高 TG 血症、③低 HDL-C 血症、④家族性高脂血症（家族性高コレステロール血症（FH: familial Hypercholesterolemia）、家族性複合型高脂血症、家族性Ⅲ型高脂血症、原発性高カイロミクロン血症などを含む原発性高脂血症）の 1 つあるいは複数の改善による粥状動脈硬化の進展や脳心血管イベントの抑制と膵炎の発症防止を目標に臨床開発される「脂質異常症改善薬」を本ガイドラインの対象とする。

その他、新しい作用機序や薬効を有する薬物についても、対象とする脂質異常症の種類に応じて、有効性として原則として脳心血管イベントの抑制に関するエビデンスを示す必要があるのに加え、それぞれの特徴に応じた短期間・長期間の副作用の発生について考慮する必要がある。

2.2. 試験の対象集団

脂質異常症改善薬の臨床評価のための対象選択は、目的とする効能・効果によって適切な集団を選択する必要がある。高コレステロール血症（高 LDL-C 血症として評価する）、高 TG 血症、低 HDL-C 血症を含む脂質異常症の診断基準は、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」の最新版（2020 年 3 月時点の最新版は 2017 年版）を含め、臨床試験を実施する地域のガイドライン等を参照する。同様に、家族性高脂血症に関しては、厚生労働省特定疾患「原発性高脂血症調査研究班」の最新の原発性高脂血症分類等を参照する。

なお、家族性高脂血症の患者では通常よりも多い投与量の設定が必要な場合もあるため、家族性高脂血症の患者に対する用法用量を設定する際には、通常の高コレステロール血症（高 LDL-C 血症）の試験対象には含めず、別途家族性高脂血症の患者のみを対象とした試験を実施することにより評価することも検討する。

最近のエビデンスでは 75 歳以上の高齢者においても脂質異常症の薬物治療が有効であることも報告されており、ピボタルな治験においては、対象集団に 75 歳以上の高齢者に対する有効性と安全性の評価が可能な患者数が含まれるべきである。その際、75 歳以上の高齢者を試験対象とする方法に関しては、「高齢者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(ICH-E7: <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0029.html>)」も参考にする。

また、脂質異常症患者は高血圧、糖尿病、慢性腎臓病（CKD）や脳心血管病を合併している場合が多く、これらの合併症を持つ患者に対する有効性及び安全性についても、臨床試験のサブグループ解析を行う等して適宜評価する必要がある。

3. 脂質異常症改善薬の評価

脂質異常症改善薬の評価には、脂質値の変化だけでなく臨床における転帰への影響に関わる幾つかの評価項目を用いることができる。

3.1.有効性の評価項目

3.1.1.脳心血管イベントと死亡

脂質異常症を治療する主たる目的は脳心血管イベントの抑制であり、それらが原因となる死亡を防ぐことである。ここで示す脳心血管イベントとは、1) 心血管死、2) 心筋梗塞、3) 冠動脈血行再建の実施、4) 脳卒中の4者を合わせたものとする。これらの治療目標を考慮して、基本的に脳心血管イベント及び総死亡の改善を示すことが脂質異常症治療薬の有効性評価となる。なお、これまでの多くの臨床試験の結果から、HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）は脳心血管イベント及び総死亡を抑制することが示されている。従って、脂質異常症改善薬の新規薬剤の場合においても、LDL-C値に関しては、その改善を示すことが有効性評価と考えられる。LDL-C以外の脂質パラメータを改善するものについては、脳心血管イベント発生率の抑制及び死亡率の抑制を有効性評価とすることが望ましいが、画像診断などによる血管障害の評価での代替可能性を検討する場合は、その時点における科学的根拠について当局と協議すべきである。

3.1.2.脂質値（LDL-C、HDL-C、TG、non-HDL-C）

脂質異常症改善薬について投与前後のLDL-C値の低下は高コレステロール血症患者における主要有効性評価項目とすることができる。TGまたはHDL-C値に対する改善効果は、LDL-Cの改善効果に比べ臨床的な有益性を示唆するデータが十分ではないため、申請の際に臨床的な有用性を示す科学的な根拠が示されない場合、TG及びHDL-Cの変化は、LDL-C等の他の主要な医薬品の有効性を評価するための指標に対して、副次的な有効性の指標として検討されるべきである。食後採血の場合や著明なTG高値でLDL-Cを評価しにくい場合にはnon-HDL-Cを評価項目とすることができる。

3.1.3.血管障害（標的臓器障害）

脂質異常症の標的臓器障害として重要な器官が心臓、脳、腎臓、大血管である。これらの標的臓器障害は動脈硬化症による血管障害を基盤として石灰化がみられることがある。これまで血管障害の画像診断法として確立されているのは、IMT測定、CT、MRI、冠動脈造影、IVUS、OCTである。これらの測定値のなかで、IMT及びIVUSにおける薬剤投与前後の動脈硬化プラーク量の変化、CTによるリモデリングや冠動脈プラークの形態評価などが利用可能な評価項目と考えられる。

3.1.4.急性膵炎

TG と急性膵炎との相関は示されており¹⁾ 著明な高 TG 血症では、TG の改善を示すことが評価項目として考えられる。

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

脂質異常症改善薬の臨床試験において、脳心血管イベント発生率と死亡率の評価するためには、当該試験の研究組織とは独立した評価委員会を設立しなければならない。評価委員会は、事前に設定した脳心血管イベント及び死亡等の評価項目に基づいた有効性の評価及び各症例のイベントの評価を行う。

死亡、心筋梗塞、脳卒中といった客観性の強いイベント（ハードエンドポイント）と異なり、狭心症、一過性脳虚血、心不全、PCI/CABG などの主観の入りやすいイベント（ソフトエンドポイント）を評価項目に入れる際は、治験実施計画書においてあらかじめその診断基準を定義し明確化しなければならない。また、イベントが報告された際には、そのイベントが定義した診断基準に該当するかどうかを評価委員会が評価しなければならない。

3.2.2.脂質値の評価

原則として 10 時間以上の絶食下での空腹時採血で測定する。LDL-C は Friedewald 式により算出するが、直接法や BQ 法を用いることも可能である。Non-HDL-C は HDL 以外の動脈硬化惹起性リポ蛋白に含まれるコレステロールの総和であり、LDL、レムナントリポ蛋白や Lp(a)中のコレステロールもその中に含まれる。Non-HDL-C が高い集団を対象とする場合には、LDL-C、non-HDL-C、TG 値の測定とともに、レムナントリポ蛋白、sdLDL、Lp(a)などの特定のリポ蛋白も評価することが望ましい。

これら脂質値の評価には、通常被験薬投与前後の変化率または変化量を用いる。被験薬投与前の採血時には、試験・被験薬の効果評価に影響を及ぼす薬剤を適切な期間ウォッシュアウトしておくことが必要である。LDL-C 以外の脂質値（例えば HDL-C）をターゲットとした被験薬の場合は、3.1.1 に示した評価が必要である。被験者をリスク別に層別化して、各リスクに応じた管理目標値達成率も評価指標の一つになりうる。

3.2.3.血管障害（標的臓器障害）の評価

心臓、脳、腎臓、大血管の血管障害は、脳心血管疾患の罹患率や死亡率増加に関係している。標的臓器の動脈硬化進展の指標として、画像診断法は重要である。これまで、動脈硬化の定量的評価法で確立し、薬効評価に用いられ、かつ将来の脳心血管事故に関連することが証明された画像診断は IMT、定量的冠動脈造影、冠動脈の IVUS である。それ以外にもプラーク量・組織性状の評価、MDCT による MIP 法での冠動脈石灰化や MPR 法での狭窄度・プラーク性状の評価、OCT や MRI 法による血管形状の評価も合わせて実施されるこ

とが増えておりその定量性に関する知見が蓄積しつつある。これらの測定系による様々な指標は動脈硬化進展のマーカーとして、用量設定試験を含む薬剤開発の段階において十分な妥当性および根拠となる可能性がある。

4. 患者の選択（年齢・性別・合併症）

新しい脂質異常症改善薬の有効性または安全性の評価のための試験集団は、一般に当該薬剤が対象とする脂質異常症のタイプに基づいて決められる。また、試験集団には両性別の患者が適切に含まれるべきである。小児については別章にて記載する。また、高齢者における脂質異常症改善薬の有効性と安全性の両方を評価するため、75 歳以上の試験対象者も十分含まれるべきである。

さらに、臨床転帰を適正に評価するために、試験集団のリスクレベルは均一であるか、あるいは集団内リスクが層別化されていることが望ましく、それによって試験結果の解釈が容易になる。試験集団全体の解析と矛盾しない部分集団解析を実施するためには、主要な試験に、アテローム性動脈硬化症・2 型糖尿病・慢性腎臓病・非心原性脳梗塞などのハイリスク患者は一定数以上含まれている必要がある。

また、特殊な脂質異常の病態としての家族性高コレステロール血症（ヘテロ接合体およびホモ接合体）の患者に対する有効性の評価は、コレステロールレベルおよび遺伝学的特性を考慮し、独自の臨床試験を行うことも検討すべきである。

5. 臨床試験の方法と設計

すべての臨床試験において、脂質異常症改善薬の介入の前にガイドラインなどで示された生活習慣改善（食事療法・運動療法）が導入されるべきである。臨床試験への組み入れ基準や当該疾患の診断方法についての標準化・均質化の確保も重要である。他の脂質異常症改善治療を受けた患者では、目的とする脂質異常症改善薬の単独療法の開始前に十分な休薬期間が検討されるべきである。また、試験期間を通じて、生活習慣（飲酒、喫煙、運動）、栄養補助食品・サプリメントの摂取状況が変化していないことを記録しておくことも重要である。

臨床試験を国際共同治験として実施する場合や海外の臨床試験成績を利用する場合は、内因性及び外因性民族的要因（特に心血管イベントの発現率、治療薬の種類、用法・用量等を含む標準治療の内容等、試験対象患者のリスク分類等）の影響を検討する必要がある（ICH E5、ICH E17 参照）。

5.1. 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、肝機能、腎機能、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のため、種々の臨床検査値の測定が

必要な場合がある。これらのオフターゲット効果が開発早期に指摘された場合、その後の探索的臨床試験または検証的臨床試験では特に注意が必要である。

5.2.薬物動態

試験集団で併用される可能性がある薬剤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²⁾³⁾。場合によっては、食事内容、喫煙等の環境因子や遺伝的多型に起因する薬物動態の変動を評価するために、臨床薬理試験やサブグループを対象とした試験が必要となる。医薬品の動態特性によっては腎機能障害患者、肝機能障害患者を対象とした試験の実施も考慮すべきである。血中濃度の過度な上昇や代謝遅延、組織への蓄積などにも注意が必要であり、薬物相互作用や薬物動態プロファイルの十分な評価を行うべきである。

5.3.臨床試験

5.3.1.用量探索的試験

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、臨床的に有効な用量範囲および至適用量を確立するために、当該薬剤の作用機序、それまでに得られている情報も考慮した上で、用量反応関係を適切に推定できる複数の用量群（3つ以上が望ましい）を設定すべきである。主要な試験デザインとしては、固定用量へ無作為に割り付ける並行群間比較デザインが用いられる。脂質値への影響については用量群ごとに独立して検討されるべきである。また、投薬スケジュールを明確に事前定義する必要がある。これらの投薬期間は、4週間から3か月程度まで試験（必要に応じてより長期）の目的及び被験薬の特性を踏まえて設定される必要がある。

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

LDL-Cをターゲットとした薬剤の場合、スタチンの有効性と安全性を考慮すると、スタチン不耐⁴⁾の脂質異常症患者を対象とした臨床試験を除いて、単独療法によるプラセボ対照試験は推奨されない。そのほかの脂質値をターゲットとした場合には、プラセボ対照試験も考慮可能であるが、脂質異常症改善効果に加えた有益性の検証が必要である。また、スタチン不耐の脂質異常症患者を対象とする試験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。

新しい脂質異常症改善薬の有効性と安全性を評価するには、すでに確立された治療法との比較試験が望ましい。適切な比較薬の選択には、薬理学的分類、脂質異常症改善作用のタイプおよび適応症を考慮する。同一の薬理学的分類内で比較する場合、それぞれの薬剤の相対的力価に基づく投与量に注意を払うべきである。脂質異常症改善作用試験における用量・投与スケジュールは、対象集団における用量設定試験に基づいて事前に決定されていなければならない。脂質値の評価を主目的とする場合、試験期間は少なくとも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。用量漸増を行う場合には試験計画に従って行うべきであり、評価に適した期間をおいてから用量を変更するなどの配慮を要する。

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

新規薬剤が既存の薬剤と併用で投与される場合、既存薬剤の標準治療では十分コントロールができない患者を対象とした臨床試験とすることが望ましい。具体的には、高 LDL-C 血症をターゲットとし、第 2 の脂質異常症改善薬を追加してその LDL-C 低下効果を検証する場合には、スタチン不耐を除き、既承認の医薬品の用法・用量などで示されている中で個別の患者にとっての最大許容量のスタチンをまず用いるべきである。一般的には、LDL-C、TG、HDL-C、non-HDL-C などに対する効果のみによって併用療法をファーストライン療法として認めることは難しく、脳心血管イベント減少や死亡率の低下などの追加データが必要とされる。

5.3.2.3.臨床転帰における有効性の検証

臨床転帰（特に心血管疾患）における有効性を示すには、長期の並行群間比較による二重盲検臨床試験が望ましい。ここでいう臨床試験には、適切な国内症例数を確保した国際共同治験も含まれる。これは優越性試験または非劣性試験のいずれでもあてはまる。対象集団に対して確立された治療法がない場合、プラセボ対照試験が容認される場合がある。

6. 安全性

脂質異常症改善薬は長期間投与される薬剤であるため、総合的な安全性評価が求められる。臨床開発の初期（望ましくは探索的な臨床試験を実施する時点まで）に、潜在的な有害事象の検出と評価を可能とする前向き臨床試験が計画されるべきである。その際には、薬理学的な安全性と非臨床試験における主要な毒性学的知見を考慮する必要がある。従来の脂質異常症改善薬において特に注意喚起の対象となった横紋筋融解症を含む筋障害など、特定の有害事象リスクの増加は重大な懸念事項であり、承認の前後において長期安全性試験の施行が必要な場合もある。

医薬品の安全性については、承認までに実施される長期安全性試験だけでは評価が困難なものもある。例えば、スタチンを用いた脳心血管イベント抑制試験のメタ解析において、スタチンは糖尿病の新規発症を増加させるという報告もある¹⁾。一方で、薬剤の種類によってその増加に差があるとも指摘されていることから、薬剤の特性や類薬の情報も踏まえ、製造販売後の安全性情報の収集で、必要に応じて長期安全性リスクに関する情報収集と評価を行うことも一案である。

6.1.安全性における標的臓器

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及び臨床試験の結果と、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、定期的に測定し評価する必要がある。様々な程度の肝障害を有する患者の情報（Child-Pugh（チャイルド・ピュー）分類）が、安全性の評価の結果として添付文書などに適切に反映されるよう評価を行う必要がある。

腎臓：非臨床試験において、一部の脂質異常症改善薬による腎毒性が報告されている。また一部の脂質異常症改善薬における筋肉関連有害事象は腎機能障害を有する患者でより重症となることが知られているため、開発の過程で慎重に検討されるべきである。

筋肉：種々の脂質異常症改善薬、特にスタチンにおいて、筋肉痛症状を伴った CK 上昇が報告されている。開発を目的とした臨床試験では、筋症状の発現とともに安全性評価の一環として定期的に CK 値を確認することが推奨される。また、重度の筋障害は通常頻度が高くないことから、製造販売後調査などを計画する必要がある。

6.2.脳心血管イベントに対する安全性

脂質異常症改善薬の開発の際に行う臨床試験及び非臨床試験は、脳心血管イベント（脳出血を含む）に対する安全性の評価を可能にし、脳心血管リスクプロファイルを適切に評価することが可能な内容が含まれていることが求められる。新規作用機序を有する製品、または脳心血管に対する安全性プロファイルが確立されていないか、何らかの脳心血管イベントを上昇させる可能性が示唆されている薬剤クラスに属する製品においては、承認申請のために実施される臨床試験又は製造販売後の情報収集において脳心血管リスク評価を行うべきである。

6.3.併用薬

他の脂質異常症改善薬との併用、さらには脂質異常症と併存する頻度の高い病態に対する治療薬との併用に際しての安全性は、積極的に検討されるべきである。また投与が長期にわたることから、開発薬との薬物相互作用が想定される（薬物代謝系を共有する、同じトランスポーターの基質となる等）併用頻度の高い薬剤との併用に際しての安全性についても、製造販売後調査を含め慎重に検討されるべきである。

6.4.新規作用機序薬

脂質値を改善するために特定の分子を標的とする医薬品としてモノクローナル抗体や核

酸医薬（アンチセンスオリゴヌクレオチドや RNA 干渉（siRNA）など）の開発が進んでいる。これらの薬剤は中分子から高分子の医薬品であるために注射薬であることが多く、免疫反応や半減期の長さ、標的タンパクに関連する他の分子発現に及ぼす影響など、薬剤ごとに多彩な特性を持つ可能性がある。したがって、これらの薬剤の有効性及び安全性については「医薬品の製造販売後調査等の実施計画の策定に関する検討の進め方について」（平成 31 年 3 月 14 日付け薬生薬審発 0314 第 4 号、薬生安発 0314 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知）を踏まえ、目的に応じて適切に設定された製造販売後の情報収集計画に基づき確認することが肝要である。

さらに、これらの新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なる可能性があるため、開発に際しては、蓄積された有効性及び安全性に関する情報に基づき、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者を対象とする等、投与対象を慎重に選択すべきである。

7. 特殊集団

脂質異常症改善薬の臨床試験を考える際、一般的な集団と比較して投与量または投与スケジュールの変更を考慮する必要がある特殊な集団としては以下のようなものがある。

7.1. 高齢者

高齢者においては若年の集団と比較してサルコペニア、フレイル、栄養不良などによって生活の質を脅かされる可能性がある。高齢者の脂質異常症の治療は、脳心血管病の発症予防と最終的に健康寿命を延伸することをゴールとすべきである。⁵⁾

高齢者での有効性及び安全性についても十分に検討できるよう、高齢者、特に 75 歳以上の対象者を十分組み込んで臨床試験を実施すべきである。高齢者は腎機能等が低下している場合が多いので薬物動態に注意が必要である。また、高齢者は複数の疾患に罹患していることが多く、脂質異常症改善薬を含めてポリファーマシーになりやすいため、併用薬の影響についてのより多くの情報が必要とされる。また、内服習慣においてもアドヒアランス低下の可能性があり、臨床での使用の際には、それに対する工夫や服用状況の把握への方策も検討されることが望ましい。

7.2. 臓器障害を有する被験者

臓器障害を有する被験者を臨床試験に組み入れる際には、作用機序及び主要な消失経路に基づいてそのリスクを十分に検討し、判断されるべきである。また、非臨床試験、臨床試験の結果及び他の化合物で確認された安全性を十分確認する必要がある。以下の臓器については特に注意が必要である。

肝臓：脂質異常症改善薬の副作用の一つとして肝機能障害があるので、肝機能検査は定期的

に実施されなければならない。患者の肝疾患に関する情報（診断名、肝障害の程度など）は報告内容のなかに含めるべきである。また、肝機能障害の程度を規定する場合は、AST, ALT 値の基準値上限との比較や Child Pugh 分類など具体的な指標を用いて表記すべきである。

腎臓：脂質異常症改善薬の副作用の一つとして腎機能障害があるので、腎機能検査は定期的に実施されなければならない。さらに、脂質異常症改善薬による筋関連有害事象は、腎機能障害を有する患者においてより顕著に現れることが知られている。腎機能障害の程度を規定する場合は軽度、中等度、重度といった曖昧な表記を避け、eGFR もしくはクレアチニンクリアランスを用いて表記すべきである。

筋障害の既往：スタチンをはじめとする脂質異常症改善薬は、症状を伴った CK の上昇が発生することがある。したがって、開発プログラム、臨床試験、製造販売後調査においてミオパチーの確認と定期的な血中 CK 濃度の測定を行う必要がある。

脳出血の既往：出血性脳卒中は低コレステロール血症が発症リスクを高めることが報告⁶⁾されているため、脳内出血既往歴のある者の試験への組み入れは留意すべきである。

これらの注意を要する集団に対する臨床試験等の結果は、対象薬剤の代謝特性及び排泄経路と併せて、製造販売後、医療従事者に適切に情報提供できるようにすべきである。

7.3.小児

脂質異常症改善薬は小児（15 歳未満）への有効性や安全性が確認されていないことが多い。さらに、小児は成長期にあるためフォローアップする項目も異なる点に注意が必要である。薬剤の使用には、保護者への十分な説明と同意が必要となる。なお、臨床評価に際しての留意点については「成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について」（令和 2 年 6 月 30 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡）や EMA のガイドライン（Pediatric addendum to CHMP guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of lipid disorders）を確認するほか、日本小児科学会⁷⁾でも小児領域における新薬開発促進に取り組んでいるので配慮する。

小児の脂質異常症の基準及びその治療法については、各国の最新の診療ガイドラインを確認する。なお 2020 年 3 月現在、小児の脂質異常症で薬物療法を行うことが推奨されているのは、原則として、10 歳以上で食事などの指導後も高値が持続する FH 症例であり、成人（15 歳以上）FH とは、治療薬、管理基準などが異なる⁸⁾。

7.4.女性

必要があれば、女性特有の妊娠中の胎児への影響や閉経後の生体環境の変化による影響

などに関する情報も含め、薬物動態における性差における情報についても医薬品の性質により収集する。

8. 法的根拠と関連ガイドライン

本ガイドラインはこれまで脂質異常症改善薬の臨床評価について我が国で基準として用いられてきた「抗高脂血症薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（昭和 63 年 1 月 5 日付け薬審 1 第 1 号）、2005 年の改訂版である「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」（未発表）を改訂したものである。

また、今回の改訂にあたっては、European Medicines Agency（EMA）が作成した“Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Lipid Disorders”を参考に EMA との議論を踏まえた。

本ガイドラインの運用にあたっては、関連する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use、ICH）ガイドライン⁹⁾及び通知とともに検討する必要がある。

利益相反

日本医学会の COI 管理ガイドラインと日本内科学会の医学系研究の利益相反（COI）に関する共通指針を参考に利益相反関係の申告を行い、以下の通り開示する。執筆者又はその 1 親等以内の親族または収入・財産的利益を共有する個人に関する、下記の 9 つの項目（①企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職の有無、②株の保有と、その株式から得られる利益、③企業や営利を目的とした団体から特許権使用料として支払われた報酬、④企業や営利を目的とした団体より、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当、講演料などの報酬、⑤企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料、⑥企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費、⑦企業や営利を目的とした団体が提供する奨学（奨励）寄附金、⑧企業などが提供する寄附講座、⑨その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）について報酬を得た企業・団体を記載した。

アボットメディカルジャパン、アボットバスキュラージャパン、アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン、エージェリオン、アムジェン、アムジェン・アステラスバイオファーマ、アステラス製薬、アストラゼネカ、バイエル薬品、バイオトロニックジャパン、ベーリンガーインゲルハイム、ボストンサイエンティフィック、中外製薬、第一三共、エーザイ、日本イーライリリー、富士フィルム、グラクソ・スミスクライン、林原、日立化成ダイアグノスティックス・システムズ、泉佐野市、ヤンセンファーマ、貝塚市、カネカメディックス、キッセイ薬品、興和、興和創薬、クラシエ薬品、協和キリン、リードファーマ、日本メドトロニック、田辺三菱製薬、持田製薬、MSD、日本メジフィジックス、日本ベーリ

ンガーインゲルハイム、日本新薬、ノバルティスファーマ、ノボノルディスク、小野薬品、大塚製薬、大塚製薬工場、ファイザー、レコルダディージャパン、ロート製薬、サノフィ、三和化学研究所、塩野義製薬、大日本住友製薬、シスメックス、大正製薬、武田薬品工業、帝人ファーマ、テルモ、ツムラ、ユーシービージャパン

略語

BMI	Body Mass Index
CK	creatine kinase
CKD	chronic kidney disease
CT	computed tomography
CYP	cytochrome P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate
FH	familial hypercholesterolemia
HDL	high density lipoprotein
HDL-C	high density lipoprotein-cholesterol
IMT	intima-media thickness
IVUS	intra vascular ultrasound
LDL-C	low density lipoprotein-cholesterol
Lp(a)	lipoprotein(a)
MAA	marketing authorization application
MDCT	multi-detector row CT
MIP	maximum intensity projection
MPR	multi planar reconstruction
MRI	magnetic resonance imaging
MTP	microsomal triglyceride transfer protein
OCT	optical coherence tomography
CABG	coronary artery bypass grafting
PCI	percutaneous coronary intervention
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
PPAR α	peroxisome proliferator-activated receptor alpha
QOL	quality of life
RNA	ribonucleic acid
sdLDL	small dense LDL
siRNA	small interfering RNA
TG	triglyceride

出典

- 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 2017 年版. 日本動脈硬化学会, 2017.
- 2) 「医薬品の臨床薬物動態試験について」（平成 13 年 6 月 1 日付け医薬審発第 796 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- 3) 「「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）
- 4) Kajinami K, et al.: Statin intolerance clinical guide 2018. J Atheroscler Thromb. 2019 Oct 4. doi: 10.5551/jat.50948. [Epub ahead of print]. PMID: 31588101
- 5) サルコペニア診療ガイドライン（日本サルコペニア・フレイル学会、日本老年医学会、国立長寿医療研究センター、平成 30 年 1 月 17 日）
- 6) Amarenco P, et al: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 355:549-559, 2006.
- 7) 日本小児科学会ホームページ
https://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=247
- 8) 日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイド 2017. 日本動脈硬化学会, 2017.
- 9) 関連する ICH ガイドライン
(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0011.html>)
ICH-E1（臨床上の安全性）：「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（平成 7 年 5 月 24 日付け薬審第 592 号厚生省薬務局審査課長通知）
ICH-E4（用量-反応試験）：「「新医薬品の承認に必要な用量－反応関係の検討のための指針」について」（平成 6 年 7 月 25 日付け薬審第 494 号厚生省薬務局審査課長通知）
ICH-E5（民族的要因）：「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」（平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
ICH-E7（臨床試験）：「「高齢者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」について」（平成 5 年 12 月 2 日付け薬新薬第 104 号厚生省薬務局新医薬品課長通知）
ICH-E8（臨床試験）：「臨床試験の一般指針について」（平成 10 年 4 月 21 日付け医薬審第 380 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
ICH-E9（臨床試験）：「「臨床試験のための統計的原則」について」（平成 10 年 11 月 30 日付け医薬審第 1047 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
ICH-E10（臨床試験）：「「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について」（平成 13 年 2 月 27 日付け医薬審発第 136 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知）

ICH-E11 (臨床試験)：「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」(平成 12 年 12 月 15 日付け医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

ICH-E14 (臨床評価)：「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」(平成 21 年 10 月 23 日付け薬食審査発 1023 第 1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

ICH-E17 (国際共同治験)：「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)