

Ⅲ－③－6

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本動脈硬化学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名；)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名；)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 1 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>Lomitapide</p>
	<p>販売名</p>	<p>Juxtapid (米国)、Lojuxta (欧州)</p>
	<p>会社名</p>	<p>Aegerion Pharmaceuticals</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>日本循環器病学会、日本心臓病学会、 日本アフェレーシス学会 (選定理由) 本剤の適応となるホモ接合体家族性高コレステロール血症患者は、血清コレステロールや LDL コレステロールが極めて高値を示し、幼小児期より冠動脈疾患の発症リスクが高い。生活習慣の改善、食事療法及びスタチン等の薬物療法、週 1 回ないし 2 週に 1 回の LDL アフェレーシスにおいてもコレステロールの管理は十分達成できない症例も多く、国内関連学会として上記学会を選定した。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p>

Ⅲ－③－6

		<p>医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCP <input type="checkbox"/>を準拠できたものに限る。)にて実施され、 結果がまとめられたもの</p> <p><input type="checkbox"/>上記以外のもの</p>
要望内容	<p>効能・効果 (要望する効能・ 効果について記載 する。)</p>	<p>ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)</p>	<p>1日1回経口投与。用量は5mgから開始し、忍 容性を確認しながら2～4週間ごとに10mg、20 mg、40mg、60mgまで増量することができる。</p>
	<p>備 考 (該当する場合は チェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/>小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>希少疾病用 医薬品の該 当性(推定対 象患者数、推定 方法について も記載する。)</p>	<p>約 140 人 <推定方法> ホモ接合体高コレステロール患者の割合は、100万人に1人と言 われていることから、国内には120人程度の患者数と推定される。 なお、現在、当該特定疾患登録患者数は約140人である。</p>	
<p>国内の承認 内容(適応外 薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>	

Ⅲ－③－6

<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input type="checkbox"/> ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる (上記の基準に該当すると考えた根拠)</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">米国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Juxtapid (Aegerion Pharmaceuticals)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1 日 1 回経口投与。用量は 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 2~4 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg まで増量することができる。</td> </tr> <tr> <td>備考</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">英国</td> <td>販売名 (企業名)</td> <td>Lojuxta (Aegerion Pharmaceuticals)</td> </tr> <tr> <td>効能・効果</td> <td>ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)</td> </tr> <tr> <td>用法・用量</td> <td>1 日 1 回経口投与。用量は 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 2~4 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg まで増量すること</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	Juxtapid (Aegerion Pharmaceuticals)	効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)	用法・用量	1 日 1 回経口投与。用量は 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 2~4 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg まで増量することができる。	備考		英国	販売名 (企業名)	Lojuxta (Aegerion Pharmaceuticals)	効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)	用法・用量	1 日 1 回経口投与。用量は 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 2~4 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg まで増量すること
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																			
米国	販売名 (企業名)	Juxtapid (Aegerion Pharmaceuticals)																		
	効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)																		
	用法・用量	1 日 1 回経口投与。用量は 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 2~4 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg まで増量することができる。																		
	備考																			
英国	販売名 (企業名)	Lojuxta (Aegerion Pharmaceuticals)																		
	効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)																		
	用法・用量	1 日 1 回経口投与。用量は 5 mg から開始し、忍容性を確認しながら 2~4 週間ごとに 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg まで増量すること																		

			ができる。	
	備考			
	独国	販売名（企業名）	Lojuxta (Aegerion Pharmaceuticals)	
		効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)	
		用法・用量	1日1回経口投与。用量は5mgから開始し、 忍容性を確認しながら2~4週間ごとに10 mg、20mg、40mg、60mgまで増量するこ とができる。	
		備考		
	仏国	販売名（企業名）	Lojuxta (Aegerion Pharmaceuticals)	
		効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)	
		用法・用量	1日1回経口投与。用量は5mgから開始し、 忍容性を確認しながら2~4週間ごとに10 mg、20mg、40mg、60mgまで増量するこ とができる。	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	Lojuxta (Aegerion Pharmaceuticals)	
		効能・効果	ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用)	
		用法・用量	1日1回経口投与。用量は5mgから開始し、 忍容性を確認しながら2~4週間ごとに10 mg、20mg、40mg、60mgまで増量するこ とができる。	
		備考		
	豪国	販売名（企業名）		
		効能・効果		
		用法・用量		
		備考		
	欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
		[欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
米国		ガイドライ ン名		
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)		
	用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)			
	ガイドライン			

		の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ	

		る記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 1) 海外ガイドラインの記載状況並びに Peer-reviewed journal を中心に検索した結果、Peer-review Journal 11 報、ガイドライン 6 報を入手し調査した。

<海外における臨床試験等>

1) 有効性

海外における HoFH を対象とした第 3 相臨床試験（食事療法・脂質低下療法との併用）において LDL-C 等の有意な低下が認められた（下表参照）。78 週間の評価に参加した 13 名のアフェレシス施行患者の内、3 名がアフェレシス療法から離脱し、3 名がアフェレシス療法の頻度が減少した。

項目 (mg/dL)	ベースライン	26週目 (n=23)		78週目 (n=23)	
	平均値 (SD)	平均値 (SD)	平均変化率 (%)	平均値 (SD)	平均変化率 (%)
LDL-C	352(116)	168(96)	-50**	210(132)	-38**
TC	451(137)	236(112)	-46**	281(149)	-35**
Non HDL-C	406(134)	196(107)	-50**	239(146)	-39**
Apo-B	272(81)	133(71)	-49**	151(89)	-43**
TG	101	43	-56**	59	-42*
VLDL-C	22(10)	11(8)	-45**	16(15)	-31*
Lp(a)	66	48	-26*	72	-4
HDL-C	45(11)	40(14)	-12*	43(12)	-4.6
Apo AI	118(30)	103(24)	-11*	112(26)	-3.5

*P<0.05 **P<0.01

2) 安全性

海外第 3 相試験に参加した 27 名で認められた主な有害事象は、消化器系障害で、下痢(23 名、79.3%)、悪心(19 名、65.5%)、消化不良 (11 名、37.9%)、嘔吐(10 名、34.5%)、腹痛(8 名、27.6%)、腹部不快感、腹部膨満、便秘及び鼓腸(各 6 名、20.7%)であった。4 名に ULN の 5 倍を超える ALT の上昇が認められ、うち 1 名は一時的に ULN の 10 倍を超える上昇が認められた。なお、いずれの症例も用量減少又は投与中止により、トランスアミナーゼ値が急速に低下した。

なお、米国添付文書では、**Box Warning** として以下のように記載されている。

Juxtapid(米国販売名)は、トランスアミラーゼを上昇させる。

- ・ 治療開始前にアラニン及びアスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ (ALT, AST)、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン測定すること。また、定期的に ALT, AST を測定することを推奨する。
- ・ 治療中に ALT 又は AST 値が正常値上限の 3 倍以上となった場合、**Juxtapid** の投与量を調整する。
- ・ 臨床的に有意な肝毒性が認められた場合、**Juxtapid** の投与を中止する。

Juxtapid は、トランスアミラーゼ上昇の有無にかかわらず、肝臓中の脂肪を増加させる。

- ・ **Juxtapid** による脂肪肝は脂肪性肝炎や肝硬変を含む肝疾患進行のリスク因子である。

肝毒性のリスクのため、**Juxtapid** は、厳格な **Juxtapid REMS** プログラムによってのみ使用可能である。

また、禁忌、警告・注意として以下の記載がある。

《禁忌》

- ・ 妊婦
- ・ 高度又は中等度の CYP3A4 阻害剤との併用
- ・ 原因不明の持続的肝機能検査異常を含む重度又は中等度の肝不全及び活動型肝疾患

《警告及び注意》

- ・ 胎児毒性：妊娠可能な女性は **Juxtapid** 投与開始前、妊娠検査陰性であること。また、治療中は避妊すること。
- ・ 消化器系の副作用が 93%の患者に認められており、経口剤との併用では、その吸収に影響する可能性がある。

Ⅲ－③－6

＜日本における臨床試験等※＞

1) 現在、日本人ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者を対象とした臨床試験が行われており、日本人患者における本剤の有効性・安全性の検討結果が待たれるところである。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Peer-review journal では、概ね海外第 3 相試験結果が引用評価されており、前述のとおり、食事療法、LDL-アフェレーシスを含む脂質低下療法との併用において、優れた有効性が評価させている。また、下痢や肝機能検査異常などの副作用の発現頻度は高いものの、忍容性は良好との評価であった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

1) なし

＜日本における教科書等＞

1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) 海外のガイドラインにおいて、本剤の使用を推奨する記載はなかった。これは、本剤が未だ十分なエビデンスが得られていないことによるものと思われるが、ホモ接合体家族性高コレステロール血症においては、十分コレステロールを管理できない症例も多く、今後本剤の使用を期待する旨の記載が散見された。

＜日本におけるガイドライン等＞

1) なし

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) なし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

1) ホモ接合体家族性高コレステロール血症
（低脂肪食並びに他の脂質低下療法との併用）

＜要望用法・用量について＞

1) 1日1回経口投与。用量は5mgから開始し、忍容性を確認しながら2～4週間ごとに

10 mg、20 mg、40 mg、60 mgまで増量することができる。

<臨床的位置づけについて>

1) ホモ接合体家族性高コレステロール血症 (HoFH) は、低比重リポタンパク (LDL) 受容体に係る遺伝子変異 (ホモ接合体又は複合ヘテロ接合体) によってもたらされる、生命に重大な影響がある疾患である。主な病態として、総コレステロール (TC) 値が 500 mg/dL を超え、早発性アテローム性動脈硬化症などが認められる。治療を受けない場合、ほとんどの患者は 20 歳までにアテローム硬化を発症し、30 歳以降生存できない。治療の主な目的は、高コレステロール血症をコントロールし、冠状動脈性疾患を予防することである。

スタチンは、コレステロール合成を抑制し肝臓の LDL 受容体を上方制御することにより、低比重リポタンパクコレステロール (LDL-C) を減少させる。しかし、LDL 受容体が欠如している HoFH では、ほとんど効果が期待できない。現在推奨されている HoFH の治療は、血漿中から LDL-C を物理的に除去する LDL-アフェレーシスであるが、血漿中の LDL-C はすぐに再蓄積するため、アフェレーシスは頻繁に (1~2 週間ごとに) 行なわなければならない。

適応症として家族性高コレステロール血症が認められている薬剤は、スタチン、レジン、エゼチミブ、フィブラート系薬などであるが、市販されている脂質異常症治療薬や LDL アフェレーシスにおいても HoFH 患者の冠動脈疾患の発症リスクを十分低減化することは困難である。

lomitapide は、ミクロソームトリグリセリド転送タンパク (MTP) の選択的に阻害する新規作用機序の経口薬である。MTP 阻害剤の開発は、無βリポ蛋白血症患者が確認されたことから始められた。無βリポ蛋白血症は、MTP 機能の欠損により発症し、VLDL 及び LDL の著明な減少並びにアポリポ蛋白 B のほぼ完全な欠損により特徴づけられる。MTP 活性の阻害は肝臓での VLDL や小腸でのカイロミクロン産生分泌を阻害し、その結果血漿中の脂質が低下する。したがって、MTP 阻害剤はコレステロールとトリグリセリドの両方の血中濃度を著明に低下させると考えられ、In vitro 及び in vivo 動物モデルにおいて、MTP 阻害剤がアポリポ蛋白 B を含むリポ蛋白の分泌を減少させて、血漿中コレステロール値を低下させることが認められた。海外臨床データでは、アフェレーシスを含む既存の療法に本剤を上乗せすることにより、LDL-C、TC、TG 等の有意な低減化が認められており、LDL アフェレーシスからの離脱や頻度を少なくした症例も報告され、欧米ではホモ接合体家族性高コレステロール血症を適応として、既に承認されている薬剤である。

以上のことから、本剤は他の有効な治療薬のないホモ接合体家族性高コレステロール血症の治療に不可欠な薬剤であり、国内においても速やかに使用できるように要望する。

Ⅲ－③－6

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 海外第3相試験と同様の試験により、日本人ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者における本剤の有効性・安全性を評価する試験

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

6. 参考文献一覧

1) Anderson TJ, et. al; 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol. 2013 Feb;29(2):151-67.

2) Cramb R, et. al; UK CONSENSUS POSITION ON THE MANAGEMENT OF HOMOZYGOUS FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA AND THE INTRODUCTION OF NEW AGENTS. Presented at EAS 2014, abstract 550.

3) Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia--full report. J Clin Lipidol. 2014 Jan-Feb;8(1):29-60. doi: 10.1016/j.jacl.2013.12.005. Epub 2013 Dec 17.

4) Nordestgaard BG, et. al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.

5) Stone NJ, et. al; 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

6) Watts GF, et. al; Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014 Feb 15;171(3):309-25.

7) Cuchel M, Rader DJ. Microsomal transfer protein inhibition in humans. Curr Opin Lipidol. 2013 Jun;24(3):246-50.

- 8) Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2014 Jun 15;71(12):1001-1008. Review.
- 9) deGoma EM. Lomitapide for the Management of Familial Hypercholesterolemia. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(2):109-118
- 10) Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Lomitapide: a guide to its use in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia in the EU. *Drugs Ther Perspect.* 2013;29:373-8.
- 11) Marais AD, Blom DJ. Recent advances in the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol.* 2013 Aug;24(4):288-94
- 12) Panno MD, Cefalu AB, Aversa MR. Lomitapide: a novel drug for homozygous familial hypercholesterolemia. *Clin. Lipidol.* (2014) 9(1), 19-32
- 13) Perry, CM. Lomitapide: a review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013;13(4):285-96.
- 14) Rizzo M. Lomitapide, a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for the treatment of hypercholesterolemia. *IDrugs.* 2010;13(2):103-11.
- 15) Sirtori CR, Pavanello C, Bertolini S. Microsomal transfer protein (MTP) inhibition—a novel approach to the treatment of homozygous hypercholesterolemia. *Ann Med.* 2014 Jul 2:1-11. [Epub ahead of print]
- 16) Toth PP, Shah PK, Wilkinson MJ, Davidson MH, McCullough PA. Use of an MTP Inhibitor for the Treatment of HoFH: Translating Clinical trial experience into Clinical Practice. *Rev Cardiovasc Med.* 2014;15(1):1-10.
- 17) Ziajka, P. Management of Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Manag Care.* 2013;19(13 Suppl)