No.
3-P-739

リバロ錠小児家族性高コレステロール血症患者に対する特定使用成績調査（LIVES-CH）中間報告

埼玉医科大学小児科　大竹 明、興和株式会社　菅野 崇、郡司 良治

【日本小児科学会COI開示】日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。
大竹 明：研究費（治験） SBIファーマ株式会社　　菅野 崇、郡司 良治：報酬 興和株式会社

背景・目的

- 2015年にリバロ錠（ピタバスタチン）がスタチン製剤として国内で初めて小児家族性高コレステロール血症（以下、FH）に対する適応を取得し、同年より使用実態下における長期の安全性及び有効性を把握するために特定使用成績調査（全例調査）を開始した。
- 本剤の適正使用の推進、及び小児FHの薬物治療のエビデンス構築の一助として、昨年の第120回日本小児科学会に引き続き、新たに集積された承認2年後までの治療成績を報告する。

調査方法

対象患者	承認から2年間（2015/6/26～2017/6/25）に本剤が投与された、投与開始時年齢が10歳以上15歳未満のFH患者（性別は問わない）
目標症例数	100例
調査期間	2015/6/26～2018/12/25
調査方式	中央登録・全例調査方式
デザイン	観察研究（1群コホート）
調査項目	患者背景、本剤投与状況、併用薬、併用療法、臨床検査、バイタルサイン、発育に関する情報（身長、体重、Tannerステージ、精巣容積）、有害事象（発育異常を含む）等

症例構成

登録 104 例
- 回収中 8例
- 閉院のため回収不能 2例

調査票回収 94 例
- 再調査中 12例
- 初回以降来院なし 1例

安全性解析 81 例

有効性解析 81 例

平均観察期間：393±220日

中止・脱落　：6例（7.4%）
- 来院せず/転院 4例
- 有害事象発現 1例
- 怠薬による効果不十分 1例

患者背景

項目		平均±標準偏差	例数	割合（%）
年齢		11.7±1.4	81	
性別	男児		46	56.8
	女児		35	43.2
診断名	家族性高コレステロール血症		81	100.0
	（ホモ接合体		0）	
家族性高コレステロール血症の家族歴あり			76	93.8
早発性冠動脈疾患の家族歴あり			17	21.0
角膜輪あり			0	0.0
黄色腫あり	腱		0	0.0
	皮膚		3	3.7
食事療法あり			58	71.6
運動療法あり			41	50.6
前治療薬あり			27	33.3
	スタチン		16 a)	19.8
	陰イオン交換樹脂		9	11.1
	小腸コレステロールトランスポーター阻害薬		3	3.7
現病あり			23	28.4
	低身長症		7 b)	8.6
	21トリソミー		3	3.7
	肥満		3	3.7
	季節性アレルギー		2	2.5
	喘息		2	2.5
	その他 c)		各1	1.2
既往あり			10	12.3
	川崎病		2	2.5
	その他 d)		各1	1.2

a）リバロ錠の治験からの継続症例4例を含む
b）成長ホルモン治療症例4例を含む
c）細胞遺伝学的異常、高プロラクチン血症、自己免疫性甲状腺炎、Crohn病、脂肪肝、肝障害、副鼻腔炎、くも膜下出血、高尿酸血症、水頭症、注意欠陥多動性障害、自閉症スペクトラム障害、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎
d）心房中隔欠損症、動脈管開存症、房室中隔欠損、甲状腺機能低下症、耳下腺炎、尿路感染、低亜鉛血症、喘息、アレルギー性鼻炎

本剤投与期間中の治療状況

項目		例数	割合（%）
本剤最終1日投与量	1mg以下	53	65.4
	1mg超2mg以下	26	32.1
	2mg超e)	2	2.5
食事療法あり		61	75.3
運動療法あり		45	55.6
高脂血症治療薬併用あり		3	3.7
	陰イオン交換樹脂	1	1.2
	小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	2	2.5

e）リバロ錠の小児FHにおける最大承認用量は1日2mg

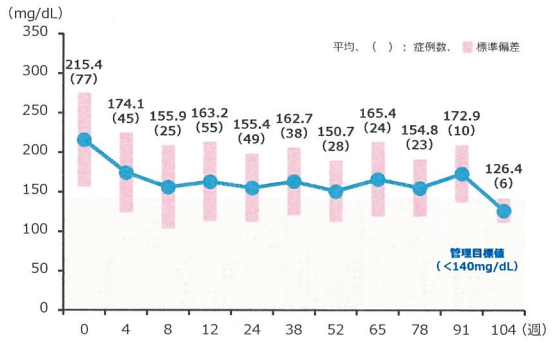
有効性

■ 血清脂質値の変化および管理目標値達成率

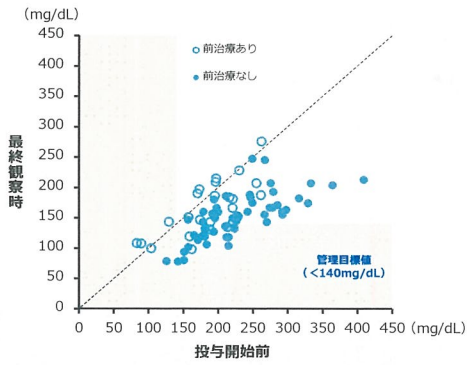
検査項目（mg/dL）	例数	投与開始前 測定値	最終観察時 測定値	最終観察時 変化率	最終観察時 P値	管理目標値達成率
LDL-C	77 f)	215.4 ± 59.6	155.9 ± 40.6	-25.2 ± 18.6%	<0.001	33.8%
男児	43	210.0 ± 57.6	149.1 ± 32.2	-26.1 ± 17.2%	<0.001	34.9%
女児	34	222.3 ± 62.2	164.5 ± 48.3	-24.1 ± 20.3%	<0.001	32.4%
前治療あり	25	187.6 ± 49.2	164.2 ± 44.4	-9.9 ± 19.9%	0.020	28.0%
前治療なし	52	228.8 ± 59.9	152.0 ± 38.4	-32.6 ± 12.5%	<0.001	36.5%
TC	76	291.6 ± 60.0	235.6 ± 51.0	-18.1 ± 14.1%	<0.001	–
Non-HDL-C	71	232.2 ± 60.3	176.4 ± 51.8	-22.8 ± 16.4%	<0.001	–
空腹時TG	38	98.0 ± 58.1	91.9 ± 57.4	16.4 ± 72.8%	0.173	–
HDL-C	73	57.6 ± 13.3	57.2 ± 12.4	1.4 ± 19.8%	0.547	–

平均±標準偏差、p値：一標本t検定、LDL-C：Friedewald式による計算値（但し計算値が欠測の場合は直接法の値）、f）81例のうちLDL-C値が欠測であった4例を除外した

■ LDL-Cの推移



■ 個々のLDL-Cの変化



安全性

■ 副作用発現状況

- 副作用発現率は3.7%（3例5件）であった。
  - スタチンで懸念される横紋筋融解症などの重篤な副作用や、小児で懸念すべき発育異常などの副作用は認められなかった。

症例	事象	重篤性	処置
13歳女児	頭痛	非重篤	本剤中止により回復
10歳男児	頭痛、腹痛	非重篤	本剤投与下で薬物治療により軽快
13歳男児	多汗症、蛋白尿	非重篤	本剤減量、その後来院なし（未回復）

■ 臨床検査値（CK、AST、ALT）の変化

項目（U/L）	例数	投与開始前 測定値	最終観察時 測定値	最終観察時 変化量	最終観察時 P値
CK	54	120.8 ± 53.7	125.7 ± 65.3	4.9 ± 68.9	0.852
AST	65	23.5 ± 9.2	23.0 ± 9.7	-0.4 ± 4.9	0.191
ALT	70	17.9 ± 20.0	20.5 ± 23.1	2.7 ± 12.8	0.051
男児					
CK	31	132.5 ± 58.6	140.9 ± 61.3	8.4 ± 70.5	0.448
AST	35	26.2 ± 11.2	25.9 ± 11.8	-0.3 ± 5.8	0.490
ALT	40	21.8 ± 25.6	26.0 ± 29.2	4.2 ± 16.4	0.045
女児					
CK	23	104.9 ± 42.5	105.1 ± 66.2	0.2 ± 67.8	0.535
AST	30	20.3 ± 4.3	19.7 ± 4.7	-0.6 ± 3.4	0.191
ALT	30	12.6 ± 4.4	13.3 ± 5.0	0.7 ± 4.5	0.773

平均±標準偏差、p値：Wilcoxonの符号順位検定

発育に関する情報

■ 身長・体重パーセンタイル等の変化

項目	例数	投与開始前 測定値	最終観察時 測定値	最終観察時 変化量	最終観察時 P値
身長パーセンタイル	66	43.6 ± 30.1	44.0 ± 29.0	0.5 ± 7.0	0.448
体重パーセンタイル	68	42.4 ± 28.5	42.7 ± 28.5	0.3 ± 7.7	0.613
肥満度（%）	63	4.8 ± 19.6	4.9 ± 20.3	0.0 ± 6.1	0.839
BMIパーセンタイル	63	43.6 ± 32.4	43.1 ± 31.7	-0.5 ± 13.7	0.736
男児					
身長パーセンタイル	38	43.3 ± 32.8	43.2 ± 31.3	-0.1 ± 7.2	0.833
体重パーセンタイル	39	41.2 ± 29.3	41.8 ± 29.7	0.5 ± 8.2	0.430
肥満度（%）	36	6.2 ± 20.1	6.4 ± 21.3	0.2 ± 6.6	0.689
BMIパーセンタイル	36	43.2 ± 32.4	43.1 ± 33.0	-0.1 ± 14.2	0.641
女児					
身長パーセンタイル	28	43.9 ± 26.5	45.2 ± 26.1	1.3 ± 6.6	0.154
体重パーセンタイル	29	44.0 ± 27.9	43.9 ± 27.2	-0.1 ± 7.2	0.865
肥満度（%）	27	3.0 ± 19.2	2.8 ± 19.2	-0.3 ± 5.5	0.870
BMIパーセンタイル	27	44.0 ± 33.0	43.0 ± 30.6	-1.0 ± 13.2	0.987

平均±標準偏差、p値：Wilcoxonの符号順位検定

■ Tanner Stageの変化

- 外性器（男児）

Stage（n=10）		最終観察時（平均414日、104～729日） I	II	III	IV	V
投与開始前	I	2	2			
	II		2	1		
	III			2		
	IV	ステージアップ率 40.0%				1
	V					

- 乳房（女児）

Stage（n=18）		最終観察時（平均321日、78～678日） I	II	III	IV	V
投与開始前	I	2				
	II		3	1		
	III			4		1
	IV	ステージアップ率 18.8%			4	1
	V					2

- 陰毛（男児）

Stage（n=11）		最終観察時（平均444日、104～729日） I	II	III	IV	V
投与開始前	I	3	3	1	1	
	II		1	1		
	III					
	IV	ステージアップ率 63.6%				1
	V					

- 陰毛（女児）

Stage（n=17）		最終観察時（平均331日、78～678日） I	II	III	IV	V
投与開始前	I	5				
	II		1	1		
	III			4		1
	IV	ステージアップ率 20.0%			2	1
	V					2

ステージアップ率：ステージが1段階以上アップした症例の割合（投与開始前がステージVである症例を除く）

■ 精巣容積の変化および初経の有無

- 精巣容積の変化

時期	例数	平均容積（最少～最大）	平均年齢（最少～最大）
投与開始前	12例	5.6（2～15）mL	11.9（10.0～14.0）歳
最終観察時	14例	10.0（3～26）mL	13.4（11.4～15.7）歳

- 初経の有無

初経の有無	割合（例数）	平均年齢（最少～最大）
あり	34.3%（12例）g)	初経初来時：12.2（10.0～14.0）歳
なし	31.4%（11例）	最終観察時：11.6（10.7～13.0）歳
不明	34.3%（12例）	最終観察時：12.9（10.4～15.3）歳

g）7例は投与開始前に初経あり

結論

- リバロ錠（ピタバスタチン）の最終1日投与量は1mg以下が65.4%であった。
- 本剤は、実施臨床下において、小児FHに対して性別を問わずに安定したLDL-C低下効果を示した（-25.2%）。
- 「小児家族性高コレステロール血症診療ガイド2017」のLDL-C管理目標値達成率は33.8%であった。
- 副作用発現率は3.7%で、スタチンで懸念される横紋筋融解症などの重篤な副作用は認められず、小児で懸念すべき発育異常などの副作用も認められなかった。
- 本剤の安全性、有効性は男女共に特に重大な懸念はなく、本剤は小児FHに対する薬物治療の有用な選択肢と考える。

Limitation

- 今回の報告は2018年1月16日までに調査票を回収した症例を対象とした。現在もデータを集積中である。

謝辞

貴重なデータをご提供くださいました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

調査協力施設一覧

社会福祉法人北海道社会事業協会富良野病院、川原田小児科医院、日本赤十字社芳賀赤十字病院、自治医科大学附属病院、国立大学法人新潟大学医歯学総合病院、国立大学法人信州大学医学部附属病院、長野赤十字病院、医療法人大香会西真岡こどもクリニック、千葉県こども病院、筑波大学附属病院、土浦協同病院、国立大学法人東京医科歯科大学医学部附属病院、日本医科大学付属病院、東京慈恵会医科大学附属病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京女子医科大学病院、国立大学法人東京大学医学部附属病院、東京医科大学病院、横浜市立市民病院、公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター、学校法人北里研究所北里大学病院、名古屋市立西部医療センター、磐田市立総合病院、国立大学法人岐阜大学医学部附属病院、独立行政法人国立病院機構長良医療センター、愛知医科大学病院、一般財団法人芙蓉協会聖隷沼津病院、京都鞍馬口医療センター、独立行政法人地域医療機能推進機構高岡ふしき病院、金沢医科大学病院、医療法人社団昂会湖東記念病院、独立行政法人地域医療機能推進機構大阪病院、地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター、国立研究開発法人国立循環器病研究センター、国立大学法人大阪大学医学部附属病院、地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪母子医療センター、兵庫県立こども病院、兵庫医科大学病院、学校法人兵庫医科大学兵庫医科大学ささやま医療センター、医療法人社団清流会貞光病院、一般財団法人甲南会甲南加古川病院、社会医療法人里仁会興生総合病院、独立行政法人国立病院機構岡山医療センター、愛媛県立中央病院、国立大学法人愛媛大学医学部附属病院、三豊総合病院企業団三豊総合病院、社会医療法人同心会西条中央病院、地方独立行政法人福岡市立病院機構福岡市立こども病院、久留米大学医学部附属病院、国立大学法人琉球大学医学部附属病院、国立大学法人長崎大学病院、国立大学法人熊本大学医学部附属病院、国家公務員共済組合連合会熊本中央病院、独立行政法人国立病院機構西別府病院、佐賀駅南クリニック