リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

興和株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 製剤の概要 4
2.7.1.1.2 分析法の概要 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

略号一覧表

略号	略号内容
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計）
LLOQ	The lower limit of quantitation（定量下限）

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤の概要

評価資料とした治験に用いた製剤を表 2.7.1-1 に示した。

なお、有効成分を含む製剤は、本邦及び欧州で市販されている製剤を使用した。

表 2.7.1-1 評価資料とした治験に用いた製剤

試験名 [治験 No.]	製剤の種類	有効成分の含量
国内第 III 相試験 [NK-104-PH-01]	1mg 錠	ピタバスタチンカルシウムとして 1.00 mg
	プラセボ錠	－
欧州 12 週間投与試験 [NK-104-4.01EU]	1mg 錠	ピタバスタチンとして 1.00 mg （カルシウム塩として 1.05 mg）
	2mg 錠	ピタバスタチンとして 2.00 mg （カルシウム塩として 2.09 mg）
	4mg 錠	ピタバスタチンとして 4.00 mg （カルシウム塩として 4.18 mg）
	1 mg プラセボ錠	－
	2 mg プラセボ錠	－
	4 mg プラセボ錠	－
欧州長期投与試験 [NK-104-4.02EU]	1 mg 錠	NK-104-4.01EU と同じ
	2 mg 錠	
	4 mg 錠	
－：該当なし		

国内第 III 相試験の製剤の用量はカルシウム塩として設定されているのに対し、欧州 2 試験の製剤はフリー体として用量を設定している。したがって、欧州試験製剤の有効成分の含量は、日本製剤に比べて 1 mg あたり 4.5%程度多い。ただし、日本製剤と欧州製剤ではヒト BE 試験を実施し、両製剤の生物学的同等性は確認された[1)]。

2.7.1.1.2 分析法の概要

血漿中 NK-104 未変化体濃度及び NK-104 ラクトン体濃度の測定は、[redacted]に委託し、バリデートされた液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計（LC/MS/MS）により測定された。血漿中の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体の保存安定性は、各化合物が分析されるまでの期間において安定であることを保証できた。

分析法の概要を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2 分析法の概要

測定対象物質	NK-104 未変化体 [a)]	NK-104 ラクトン体
対象試験	NK-104-PH-01 NK-104-4.01EU	
測定法	LC/MS/MS	
定量範囲（ng/mL） （定量下限～定量上限）	1.00～200.00	
真度及び精度 （LLOQ を除く） 日内真度（%） 日内精度（%） 日間真度（%） 日間精度（%）	 87～105% 2.8～3.9% 88～100% 4.4～4.7%	 91%～100% 1.7%～6.5% 94%～102% 2.3%～4.4%
バリデーション試験報告書 添付場所	【5.3.1.4.1】	
a): ピタバスタチンの濃度はピタバスタチンカルシウムとしての濃度を表示している。		

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

該当なし。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.7.2 臨床薬理試験

興和株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01） 5
2.7.2.2.2 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU） 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1 国内小児患者と欧州小児患者（全集団）における薬物動態の比較 7
2.7.2.3.2 国内小児患者と欧州小児患者（部分集団）における薬物動態の比較 8
2.7.2.3.3 内因性要因と薬物動態の関係 9
2.7.2.3.4 外因性要因と薬物動態の関係 12
2.7.2.4 特別な試験 13
2.7.2.5 付録 13
2.7.2.5.1 対象疾患の部分集団 13
2.7.2.5.2 年齢の部分集団 13
2.7.2.5.3 性別の部分集団 13
2.7.2.5.4 内因性要因と薬物動態の関係 13

略号一覧表

略号	略号内容
BLQ	Below the Limit of Quantification（定量下限値未満）
FH	Familial Hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症；本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量下限）
SD	Standard Deviation（標準偏差）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

NK-104 の血漿中薬物濃度を測定した臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。

本申請では、日欧の薬物動態の類似性を検討するため、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の間で評価項目及び測定時期を同一とした。すなわち、測定対象は投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体並びに NK-104 ラクトン体とし、小児患者では採血時点を多数とする薬物動態の評価は難しいことを鑑み、投与前および投与後 1 時間の血漿中薬物濃度を測定した。また、採血はいずれの試験でも空腹時とした。

成人での第 I 相試験成績を鑑みると、投与 8 週時並びに 12 週時の NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度は、既に定常状態に到達しており、いずれの時期で採血したとしても同様の結果が得られると考えられた [1)]。

定常状態における投与前の血漿中薬物濃度は、NK-104 の持続的な曝露量を推定するために測定した。また、投与後 1 時間の血漿中薬物濃度は、曝露の最大値を推定するために測定した。

表 2.7.2-1 NK-104 の血漿中薬物濃度を測定した臨床試験一覧

試験名 [治験 No.]	試験デザイン	対象	被験薬	実施国	投与期間	評価対象例 [a)]
国内第 III 相試験 [NK-104-PH-01]	ランダム化二重盲検並行群間試験	10～15 歳 FH 男子	1 mg 2 mg	日本	52 週間	14 名
欧州 12 週間投与試験 [NK-104-4.01EU]	プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg プラセボ	欧州	12 週間	58 名

a)：薬物動態解析対象集団

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01】

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）

10～15 歳の FH 男子患者を対象に、投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体並びに NK-104 ラクトン体の投与前および投与後 1 時間の血漿中薬物濃度を測定した。NK-104 1 mg および 2 mg の未変化体およびラクトン体の血漿中薬物濃度をそれぞれ表 2.7.2-2 及び表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-2 NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度

投与群	時期	n	算術平均値	SD	幾何平均値	CV	最小値	中央値	最大値
NK-104 1mg	投与前	7	0.0000	0.0000	－	－	0.000	0.0000	0.000
	投与後 1 時間	7	22.7864	11.3403	20.4899	49.8	9.475	20.5200	44.210
NK-104 2mg	投与前	7	0.3024	0.5166	－	170.8	0.000	0.0000	1.078
	投与後 1 時間	7	32.1677	17.6524	27.9871	54.9	9.464	28.6900	65.400

単位：ng/mL
－：BLQ を含むため算出不可
Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-23】

表 2.7.2-3 NK-104 ラクトン体の血漿中薬物濃度

投与群	時期	n	算術平均値	SD	幾何平均値	CV	最小値	中央値	最大値
NK-104 1mg	投与前	7	0.8974	0.8896	－	99.1	0.000	1.2350	2.175
	投与後 1 時間	7	9.8173	3.7216	9.0217	37.9	3.445	10.2000	14.110
NK-104 2mg	投与前	7	3.2993	1.8518	－	56.1	0.000	3.7450	5.957
	投与後 1 時間	7	24.8466	15.8425	20.2139	63.8	5.506	23.7200	52.200

単位：ng/mL
－：BLQ を含むため算出不可
Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-24】

NK-104 未変化体、NK-104 ラクトン体のいずれも、投与後 1 時間において NK-104 2 mg 群で 1 mg 群より高い血漿中薬物濃度を示した。

2.7.2.2.2 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）

6～16 歳の脂質異常症患者を対象に、投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体並びに NK-104 ラクトン体の投与前および投与後 1 時間の血漿中薬物濃度を測定した。NK-104 1 mg、2 mg および 4 mg の未変化体及びラクトン体の血漿中薬物濃度をそれぞれ表 2.7.2-4 及び表 2.7.2-5 に示した。

表 2.7.2-4 NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 21	NK-104 2 mg N = 16	NK-104 4 mg N = 21
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	20/1	16/7	20/20
Mean ng/mL (SD)	0.08 (0.369)	1.23 (2.107)	3.73 (2.625)
CV%	447.2	171.1	70.4
Median	0.00	0.00	2.85
Geometric mean	-	-	3.20
Geometric CV%	-	-	55.5
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	18/18	13/13	19/19
Mean ng/mL (SD)	16.75 (9.512)	35.08 (39.098)	113.64 (81.435)
CV%	56.8	111.4	71.7
Median	15.19	21.06	87.96
Geometric mean	14.41	26.18	93.93
Geometric CV%	62.7	76.0	67.7

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

－= not applicable

Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data.

Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1】

表 2.7.2-5 NK-104 ラクトン体の血漿中薬物濃度

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 21	NK-104 2 mg N = 16	NK-104 4 mg N = 21
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	20/20	16/16	20/20
Mean ng/mL (SD)	3.40 (1.619)	7.85 (9.062)	18.51 (12.341)
CV %	47.6	115.4	66.7
Median	3.45	4.62	14.19
Geometric mean	3.01	5.33	15.97
Geometric CV %	55.9	98.7	55.5
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	18/18	13/13	19/19
Mean ng/mL (SD)	12.45 (5.323)	25.82 (12.632)	73.19 (22.927)
CV %	42.8	48.9	31.3
Median	11.89	25.17	75.54
Geometric mean	11.33	22.38	69.96
Geometric CV %	49.0	66.7	31.9

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data.

Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1】

NK-104 未変化体は投与後 1 時間、NK-104 ラクトン体は、投与前及び投与後 1 時間において投与量に応じて高い血漿中濃度を示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 国内小児患者と欧州小児患者（全集団）における薬物動態の比較

国内小児患者に NK-104 1 mg 又は 2 mg を 8 週間又は 12 週間投与したとき、並びに欧州小児患者に NK-104 1 mg、2 mg 又は 4 mg を 8 週間又は 12 週間投与したときの血漿中薬物濃度結果を比較し、その類似性を検討した。

両集団における投与前及び投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度を表 2.7.2-6 に示した。

NK-104 ラクトン体に関しては、非臨床試験において、薬理活性がほとんどないことが示されていること[2)]、NK-104 未変化体を上回る毒性が示されていないことから[3)]、以下では主に NK-104 未変化体について検討した。

表 2.7.2-6 国内及び欧州小児患者における NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）		
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg
投与前	N	7	7	20	16	20
	平均値	0.0000	0.3024	0.08	1.23	3.73
	SD	0.0000	0.5166	0.369	2.107	2.625
	中央値	0.0000	0.0000	0.00	0.00	2.85
	幾何平均値	－	－	－	－	3.20
	CV（%）	－	170.8	447.2	171.1	70.4
投与後 1 時間	N	7	7	18	13	19
	平均値	22.7864	32.1677	16.75	35.08	113.64
	SD	11.3403	17.6524	9.512	39.098	81.435
	中央値	20.5200	28.6900	15.19	21.06	87.96
	幾何平均値	20.4899	27.9871	14.41	26.18	93.93
	CV（%）	49.8	54.9	56.8	111.4	71.7

単位：ng/mL

－：BLQ を含むため算出不可

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-23、5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1】

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における投与後 1 時間の血漿中薬物濃度（幾何平均値、以下同様）は、NK-104 1 mg 群で 20.4899 ng/mL、2 mg 群で 27.9871 ng/mL であった。一方、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の血漿中薬物濃度は、1 mg 群で 14.41 ng/mL、2 mg 群で 26.18 ng/mL、4 mg 群で 93.93 ng/mL であり、NK-104-4.01EU に比べて NK-104-PH-01 で若干高値を示した。ただし、その程度は大きくなかった。なお、投与前の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度に関しては、いずれの試験でも大半のデータが BLQ であり、精度の高い評価は難しいと考えられた。

投与前の NK-104 ラクトン体は、NK-104-4.01EU では血漿中にわずかに認められたものの、NK-104-PH-01 では BQL が多く、評価が難しかった。投与後 1 時間の NK-104 ラクトン体に関しては、日欧両試験でおおむね同程度であった（表 2.7.2-3 及び表 2.7.2-5）。

2.7.2.3.2 国内小児患者と欧州小児患者（部分集団）における薬物動態の比較

日本人小児患者（10～15 歳）に NK-104 1 mg 又は 2 mg を 8 週間又は 12 週間投与したとき、並びに日本人小児患者と同様の集団である欧州部分集団の患者（10～15 歳、男子）に NK-104 1 mg、2 mg 又は 4 mg を 8 週間又は 12 週間投与したときの血漿中薬物濃度結果を比較し、その類似性を検討した。

各集団における投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度を表 2.7.2-7 に示した。

表 2.7.2-7 部分集団における NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（ng/mL）（投与後 1 時間）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）		
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg
全体集団	N	7	7	18	13	19
	幾何平均値	20.4899	27.9871	14.41	26.18	93.93
	CV（%）	49.8	54.9	56.8	111.4	71.7
10～15 歳	N	※	※	14	7	11
	幾何平均値	※	※	12.60	21.07	87.80
	CV（%）	※	※	40.0	27.3	59.2
男子	N	※	※	10	6	11
	幾何平均値	※	※	12.65	21.16	83.19
	CV（%）	※	※	49.7	14.2	90.0

単位：ng/mL
※：NK-104-PH-01 は 10～15 歳の男子を対象としているため全体集団のデータと同一
Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-23、5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1、14.2.16.3、14.2.16.4】

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の 10～15 歳集団における投与後 1 時間の血漿中薬物濃度（幾何平均値、以下同様）は、1 mg 群で 12.60 ng/mL、2 mg 群で 21.07 ng/mL、同試験の男子集団では、1 mg 群で 12.65 ng/mL、2 mg 群で 21.16 ng/mL、であり、投与量の増加に伴って血漿中薬物濃度が増加したが、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の NK-104 1 mg 群：20.4899 ng/mL、2 mg 群：27.9871 ng/mL に比べて低値であった。また、同部分集団は全体集団に比べて若干低値であった。他方、他の部分集団に関して、6～9 歳集団では NK-104 1 mg 群で 23.02 ng/mL、2 mg 群で 40.37 ng/mL、女子集団では NK-104 1 mg 群で 16.95 ng/mL、2 mg 群で 31.40 ng/mL であり、10～15 歳集団又は男子集団に比べて高い血漿中薬物濃度を示した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.3、14.2.16.4】。

投与前の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体は、多くのデータが BLQ であり、日欧の類似性を精度良く評価することは難しいと考えられた。投与後 1 時間の NK-104 ラクトン体の血漿中薬物濃度は、10～15 歳集団、男子集団のいずれも、全体集団及び NK-104-PH-01 と同程度であった【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-23、表 11-24、5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1、14.2.16.3、14.2.16.4】。

2.7.2.3.3 内因性要因と薬物動態の関係

(1) 年齢と薬物動態の関係

小児患者において年齢が NK-104 未変化体の薬物動態に及ぼす影響を検討した。国

内第 III 相試験（NK-104-PH-01）並びに欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）における投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度と年齢の関係をそれぞれ図 2.7.2-1 及び図 2.7.2-2 に示した。

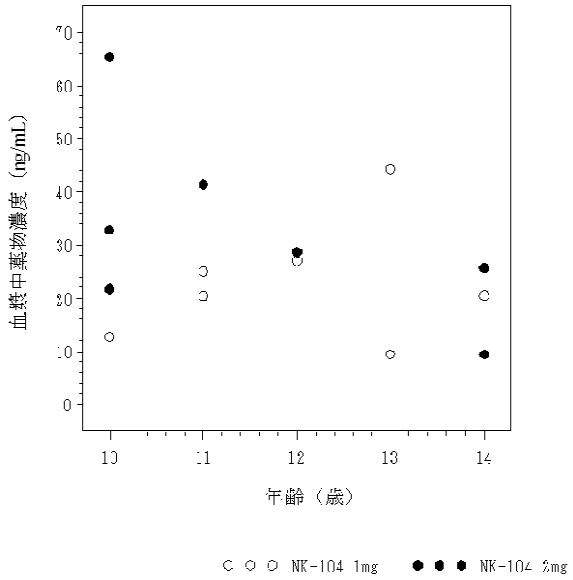


図 2.7.2-1 NK-104-PH-01 における年齢と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与後 1 時間）の関係

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.28】

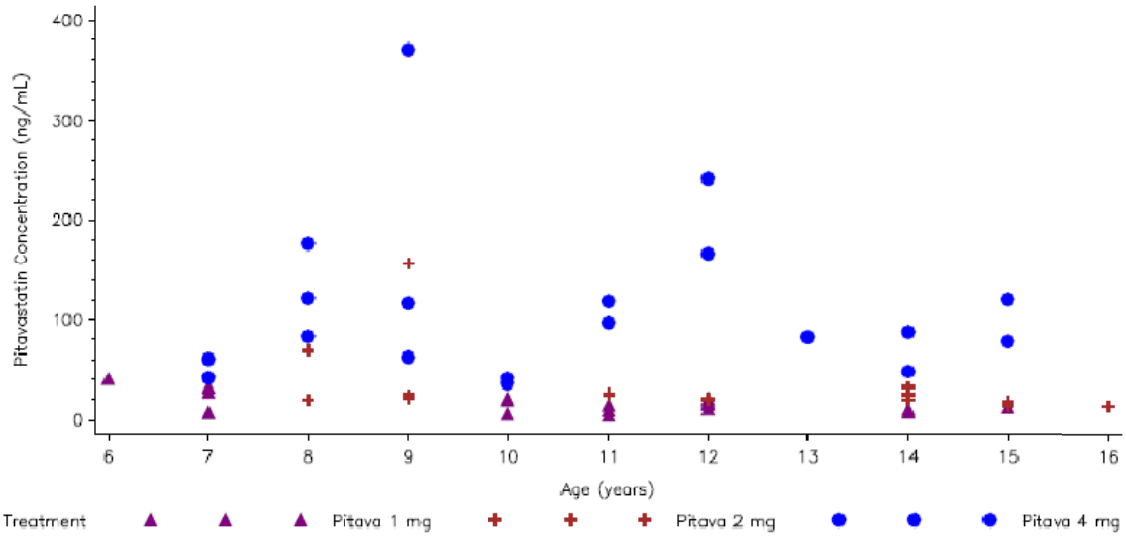


図 2.7.2-2 NK-104-4.01EU における年齢と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与後 1 時間）の関係

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Figure 14.2.2.10】

いずれの試験でも、比較的低年齢で血漿中薬物濃度が高いデータが認められたが、年齢による明確な影響は認められなかった。NK-104 ラクトン体も同様であった【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Figure 14.2.3.10、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.34、14.2.3.37】

(2) 体重と薬物動態の関係

小児患者において体重が NK-104 未変化体の薬物動態に及ぼす影響を検討した。日本人患者並びに欧州患者における投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度とベースラインの体重の関係をそれぞれ図 2.7.2-3 及び図 2.7.2-4 に示した。

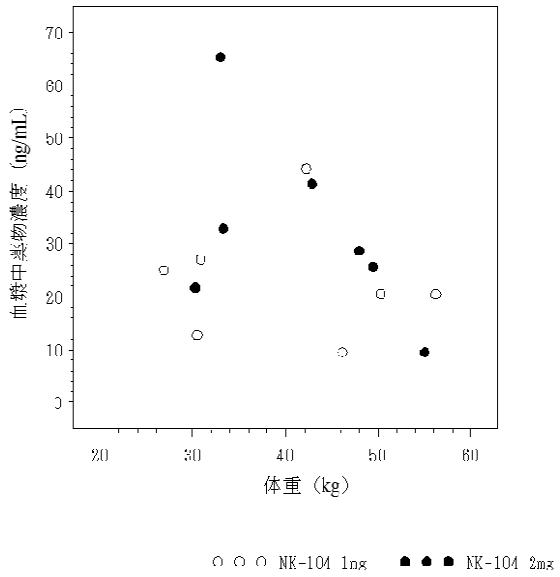


図 2.7.2-3 NK-104-PH-01 の体重と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与後 1 時間）の関係

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.29】

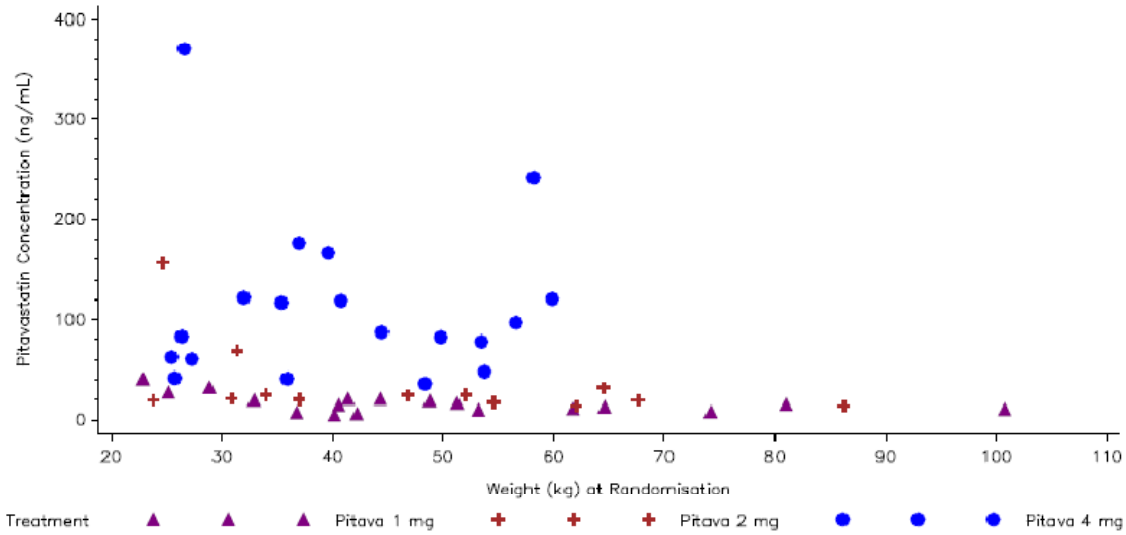


図 2.7.2-4 NK-104-4.01EU の体重と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与後 1 時間）の関係

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Figure 14.2.2.12】

いずれの試験でも、比較的低体重で血漿中薬物濃度が高いデータが認められたが、体重による明確な影響は認められなかった。NK-104 ラクトン体も同様であった【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Figure 14.2.3.12、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.35、14.2.3.38】

(3) その他

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、LDL-C 変化率と血漿中薬物濃度の関係について検討したが、強い関係は認められなかった【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.1.16～14.2.1.18、14.2.3.23～14.2.3.26、14.2.3.39～14.2.3.42】。

2.7.2.3.4 外因性要因と薬物動態の関係

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では 1 日 1 回朝食前投与、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）は 1 日 1 回朝食前投与又は朝食後投与であった。NK-104-4.01EU では血漿中薬物濃度測定日は朝食前投与を規定しており、NK-104-PH-01 と同様の用法であったことから、薬物動態の評価に影響を及ぼさないと考えた。

その他、いずれの試験でも食事療法を実施していること、併用禁止薬の使用による血漿中薬物濃度上昇症例はないと考えられること等から、外因的要因が日欧の薬物動態比較に強い影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。なお、併用禁止薬に関しては、NK-104-4.01EU で、プレドニゾロンの使用を 1 名（被験者識別コード：601-002、NK-104 4 mg 群）確認したが、同剤は有効性評価に影響を及ぼす可能性を考慮して禁止した薬剤である。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 対象疾患の部分集団

2.7.2.5.1.1 FH の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度 Table 14.2.16.2

2.7.2.5.2 年齢の部分集団

2.7.2.5.2.1 6～9 歳の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度 Table 14.2.16.3

2.7.2.5.2.2 10～15 歳の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度 Table 14.2.16.3

2.7.2.5.2.3 16 歳の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度 Table 14.2.16.3

2.7.2.5.3 性別の部分集団

2.7.2.5.3.1 男子の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度 Table 14.2.16.4

2.7.2.5.3.2 女子の NK-104 未変化体及び NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度 Table 14.2.16.4

2.7.2.5.4 内因性要因と薬物動態の関係

2.7.2.5.4.1 年齢と NK-104 未変化体血漿中薬物濃度の散布図(投与前)Figure 14.2.2.9

2.7.2.5.4.2 年齢と NK-104 未変化体血漿中薬物濃度の散布図(投与後 1 時間) Figure 14.2.2.10

2.7.2.5.4.3 年齢と NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度の散布図（投与前） Figure 14.2.3.9

2.7.2.5.4.4 年齢と NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度の散布図（投与後 1 時間） Figure 14.2.3.10

2.7.2.5.4.5 体重と NK-104 未変化体血漿中薬物濃度の散布図（投与前） Figure 14.2.2.11

2.7.2.5.4.6 体重と NK-104 未変化体血漿中薬物濃度の散布図(投与後 1 時間) Figure 14.2.2.12

2.7.2.5.4.7 体重と NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度の散布図（投与前） Figure 14.2.3.11

2.7.2.5.4.8 体重と NK-104 ラクトン体血漿中薬物濃度の散布図（投与後 1 時間） Figure 14.2.3.12

2.7.2.5.1 対象疾患の部分集団

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK-104-4.01EU

Table 14.2.16.2
Summary of Pharmacokinetic Concentrations
by FH Diagnosis by Investigator
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=21)	Pitava 2 mg (N=16)	Pitava 4 mg (N=20)
Familial Hypercholesterolaemia			
Pitavastatin (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	20/1	16/7	19/19
Mean	0.08	1.23	3.73
Standard deviation	0.369	2.107	2.696
Standard error	0.083	0.527	0.619
CV%	447.2	171.1	72.4
Median	0.00	0.00	2.84
Minimum	0.0	0.0	1.6
Maximum	1.7	7.3	11.5
Geom. Mean			3.17
Geom. CV%			57.1
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	18/18	13/13	18/18
Mean	16.75	35.08	116.46
Standard deviation	9.512	39.098	82.834
Standard error	2.242	10.844	19.524
CV%	56.8	111.4	71.1
Median	15.19	21.06	92.51
Minimum	4.7	13.7	36.4
Maximum	40.5	156.5	370.6
Geom. Mean	14.41	26.18	96.05
Geom. CV%	62.7	76.0	69.0

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.2
Summary of Pharmacokinetic Concentrations
by FH Diagnosis by Investigator
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=21)	Pitava 2 mg (N=16)	Pitava 4 mg (N=20)
Familial Hypercholesterolaemia			
Pitavastatin lactone (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	20/20	16/16	19/19
Mean	3.40	7.85	18.63
Standard deviation	1.619	9.062	12.667
Standard error	0.362	2.265	2.906
CV%	47.6	115.4	68.0
Median	3.45	4.62	13.46
Minimum	1.4	1.7	8.3
Maximum	6.4	35.9	56.9
Geom. Mean	3.01	5.33	15.96
Geom. CV%	55.9	98.7	57.2
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	18/18	13/13	18/18
Mean	12.45	25.82	72.90
Standard deviation	5.323	12.632	23.554
Standard error	1.255	3.504	5.552
CV%	42.8	48.9	32.3
Median	11.89	25.17	70.52
Minimum	4.0	5.4	33.0
Maximum	24.9	43.6	137.3
Geom. Mean	11.33	22.38	69.51
Geom. CV%	49.0	66.7	32.8

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

2.7.2.5.2 年齢の部分集団

Table 14.2.16.3
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Age Group
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N= 6)	Pitava 2 mg (N= 6)	Pitava 4 mg (N= 8)
Age >=6 to <10 yrs			
Pitavastatin (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	6/1	6/4	8/8
Mean	0.28	2.70	3.29
Standard deviation	0.674	2.932	1.006
Standard error	0.275	1.197	0.356
CV%	244.9	108.6	30.6
Median	0.00	1.88	2.83
Minimum	0.0	0.0	2.4
Maximum	1.7	7.3	5.3
Geom. Mean			3.17
Geom. CV%			28.7
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	4/4	5/5	8/8
Mean	27.13	58.01	129.57
Standard deviation	14.017	58.743	106.505
Standard error	7.008	26.271	37.655
CV%	51.7	101.3	82.2
Median	30.18	24.25	100.39
Minimum	7.7	19.5	42.3
Maximum	40.5	156.5	370.6
Geom. Mean	23.02	40.37	103.06
Geom. CV%	86.7	114.0	78.1

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.3
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Age Group
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N= 6)	Pitava 2 mg (N= 6)	Pitava 4 mg (N= 8)
Age >=6 to <10 yrs			
Pitavastatin lactone (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	6/6	6/6	8/8
Mean	3.39	14.63	16.74
Standard deviation	1.176	12.374	4.946
Standard error	0.480	5.052	1.749
CV%	34.7	84.6	29.6
Median	3.29	9.92	15.54
Minimum	1.7	4.0	10.1
Maximum	5.2	35.9	25.2
Geom. Mean	3.20	10.91	16.11
Geom. CV%	39.4	101.0	30.2
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	4/4	5/5	8/8
Mean	15.04	29.49	86.05
Standard deviation	3.866	12.690	26.253
Standard error	1.933	5.675	9.282
CV%	25.7	43.0	30.5
Median	15.88	25.17	82.45
Minimum	9.6	14.7	55.7
Maximum	18.8	43.6	137.3
Geom. Mean	14.61	27.22	82.79
Geom. CV%	29.5	48.2	30.1

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.3
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Age Group
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=14)	Pitava 2 mg (N= 8)	Pitava 4 mg (N=13)
Age >=10 to <16 yrs			
Pitavastatin (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	13/0	8/3	12/12
Mean	0.00	0.44	4.02
Standard deviation	0.000	0.605	3.319
Standard error	0.000	0.214	0.958
CV%		138.4	82.5
Median	0.00	0.00	2.85
Minimum	0.0	0.0	1.6
Maximum	0.0	1.2	11.5
Geom. Mean			3.21
Geom. CV%			71.6
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	14/14	7/7	11/11
Mean	13.79	21.76	102.05
Standard deviation	5.516	5.949	60.382
Standard error	1.474	2.248	18.206
CV%	40.0	27.3	59.2
Median	14.04	20.13	87.96
Minimum	4.7	13.7	36.4
Maximum	21.5	31.8	242.1
Geom. Mean	12.60	21.07	87.80
Geom. CV%	49.3	28.1	63.1

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.3
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Age Group
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=14)	Pitava 2 mg (N= 8)	Pitava 4 mg (N=13)
Age >=10 to <16 yrs			
Pitavastatin lactone (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	13/13	8/8	12/12
Mean	3.56	4.12	19.69
Standard deviation	1.788	1.669	15.610
Standard error	0.496	0.590	4.506
CV%	50.2	40.5	79.3
Median	3.53	3.28	12.43
Minimum	1.4	2.4	8.3
Maximum	6.4	6.1	56.9
Geom. Mean	3.12	3.83	15.87
Geom. CV%	60.8	41.9	70.9
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	14/14	7/7	11/11
Mean	11.71	21.96	63.85
Standard deviation	5.563	13.071	15.347
Standard error	1.487	4.940	4.627
CV%	47.5	59.5	24.0
Median	11.49	18.57	65.35
Minimum	4.0	5.4	33.0
Maximum	24.9	42.5	82.9
Geom. Mean	10.54	18.29	61.89
Geom. CV%	51.7	79.2	27.9

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.3
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Age Group
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N= 1)	Pitava 2 mg (N= 2)	Pitava 4 mg (N= 0)
Age >=16 to <17 yrs			
Pitavastatin (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	1/0	2/0	
Mean	0.00	0.00	
Standard deviation		0.000	
Standard error		0.000	
CV%			
Median	0.00	0.00	
Minimum	0.0	0.0	
Maximum	0.0	0.0	
Geom. Mean			
Geom. CV%			
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'		1/1	
Mean		13.71	
Standard deviation			
Standard error			
CV%			
Median		13.71	
Minimum		13.7	
Maximum		13.7	
Geom. Mean		13.71	
Geom. CV%			

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.3
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Age Group
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N= 1)	Pitava 2 mg (N= 2)	Pitava 4 mg (N= 0)
Age >=16 to <17 yrs			
Pitavastatin lactone (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	1/1	2/2	
Mean	1.36	2.45	
Standard deviation		1.112	
Standard error		0.786	
CV%		45.4	
Median	1.36	2.45	
Minimum	1.4	1.7	
Maximum	1.4	3.2	
Geom. Mean	1.36	2.32	
Geom. CV%		49.7	
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'		1/1	
Mean		34.42	
Standard deviation			
Standard error			
CV%			
Median		34.42	
Minimum		34.4	
Maximum		34.4	
Geom. Mean		34.42	
Geom. CV%			

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

2.7.2.5.3 性別の部分集団

Table 14.2.16.4
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Gender
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=11)	Pitava 2 mg (N= 7)	Pitava 4 mg (N=12)
Male			
Pitavastatin (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	11/1	7/3	12/12
Mean	0.15	0.57	2.99
Standard deviation	0.498	0.731	1.162
Standard error	0.150	0.276	0.335
CV%	331.7	128.6	38.8
Median	0.00	0.00	2.61
Minimum	0.0	0.0	1.6
Maximum	1.7	1.7	5.3
Geom. Mean			2.80
Geom. CV%			38.9
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	10/10	6/6	11/11
Mean	14.32	21.34	108.10
Standard deviation	7.120	3.028	97.244
Standard error	2.252	1.236	29.320
CV%	49.7	14.2	90.0
Median	13.46	20.60	83.58
Minimum	4.7	17.5	36.4
Maximum	27.5	25.1	370.6
Geom. Mean	12.65	21.16	83.19
Geom. CV%	58.8	14.2	81.3

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.4
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Gender
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=11)	Pitava 2 mg (N= 7)	Pitava 4 mg (N=12)
Male			
Pitavastatin lactone (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	11/11	7/7	12/12
Mean	3.69	4.86	14.64
Standard deviation	1.657	2.649	6.398
Standard error	0.500	1.001	1.847
CV%	45.0	54.5	43.7
Median	3.53	4.03	12.91
Minimum	1.4	2.4	8.3
Maximum	6.4	9.8	27.3
Geom. Mean	3.28	4.31	13.52
Geom. CV%	57.7	56.1	42.6
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	10/10	6/6	11/11
Mean	11.23	27.13	75.50
Standard deviation	5.595	10.291	28.459
Standard error	1.769	4.201	8.581
CV%	49.8	37.9	37.7
Median	9.69	25.47	75.84
Minimum	6.1	12.7	33.0
Maximum	24.9	42.5	137.3
Geom. Mean	10.26	25.38	70.78
Geom. CV%	44.8	43.3	39.7

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.4
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Gender
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=10)	Pitava 2 mg (N= 9)	Pitava 4 mg (N= 9)
Female			
Pitavastatin (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	9/0	9/4	8/8
Mean	0.00	1.75	4.83
Standard deviation	0.000	2.690	3.775
Standard error	0.000	0.897	1.335
CV%		154.0	78.1
Median	0.00	0.00	2.95
Minimum	0.0	0.0	2.0
Maximum	0.0	7.3	11.5
Geom. Mean			3.90
Geom. CV%			73.7
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	8/8	7/7	8/8
Mean	19.80	46.86	121.24
Standard deviation	11.640	51.952	58.563
Standard error	4.115	19.636	20.705
CV%	58.8	110.9	48.3
Median	17.05	24.25	107.13
Minimum	6.4	13.7	62.8
Maximum	40.5	156.5	242.1
Geom. Mean	16.95	31.40	110.98
Geom. CV%	66.9	111.9	45.8

Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.2.16.4
Summary of Pharmacokinetic Concentrations by Gender
Pharmacokinetics Analysis Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=10)	Pitava 2 mg (N= 9)	Pitava 4 mg (N= 9)
Female			
Pitavastatin lactone (ng/mL)			
Week 8/Week 12 trough			
n/n'	9/9	9/9	8/8
Mean	3.05	10.17	24.32
Standard deviation	1.594	11.611	16.875
Standard error	0.531	3.870	5.966
CV%	52.2	114.1	69.4
Median	2.86	5.22	16.83
Minimum	1.4	1.7	12.1
Maximum	6.4	35.9	56.9
Geom. Mean	2.71	6.28	20.51
Geom. CV%	55.0	131.1	64.4
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'	8/8	7/7	8/8
Mean	13.98	24.69	70.03
Standard deviation	4.872	15.089	13.227
Standard error	1.723	5.703	4.676
CV%	34.8	61.1	18.9
Median	14.15	18.57	70.52
Minimum	4.0	5.4	47.2
Maximum	19.5	43.6	86.4
Geom. Mean	12.83	20.09	68.85
Geom. CV%	54.0	87.1	20.4

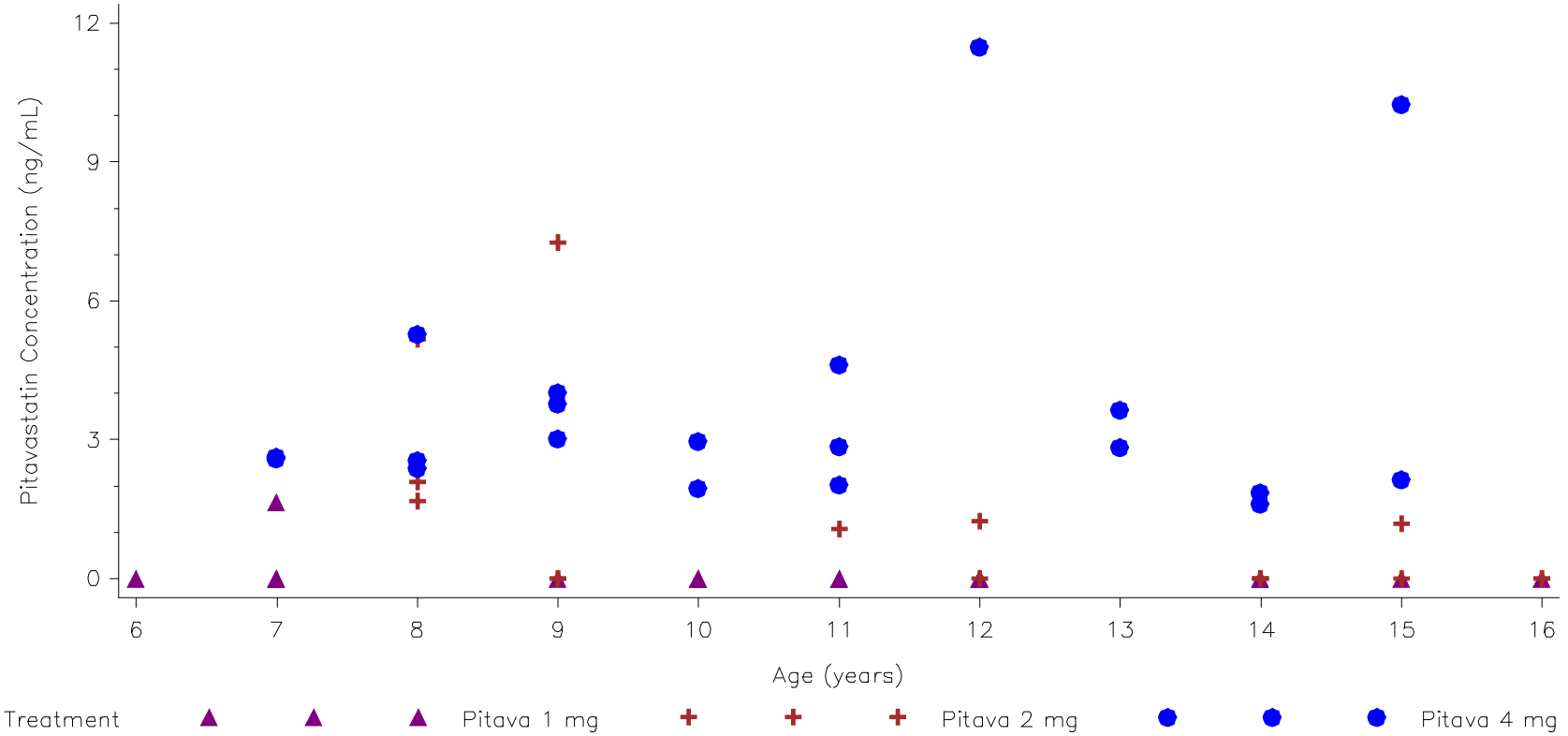
Note: n=the number of subjects who have PK samples. n'=the number of subjects who have PK sample results above LLOQ.
Geom. Mean = Geometric Mean; Geom. CV% = Geometric CV%, calculated as Geom. CV% = 100*(exp(SD^2)-1)^0.5, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization.
LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pk.sas Run Date: 12-DEC-2013 16:42 Dataset Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

2.7.2.5.4 内因性要因と薬物動態の関係

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.2.9
Plot of Pitavastatin Concentration (ng/mL) versus Age at Randomisation (years) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 Trough

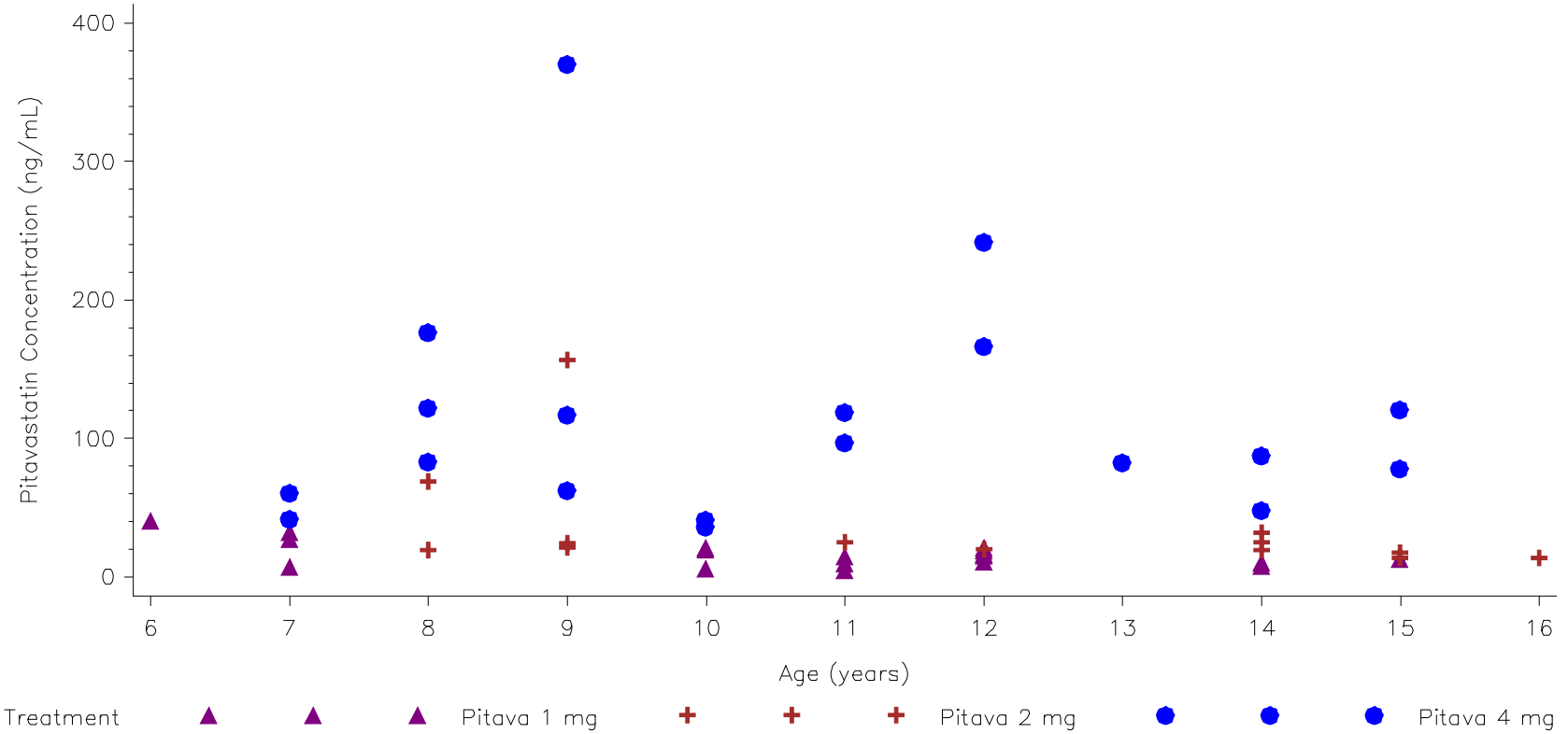


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.2.10
Plot of Pitavastatin Concentration (ng/mL) versus Age at Randomisation (years) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 1−Hour Post−Dose

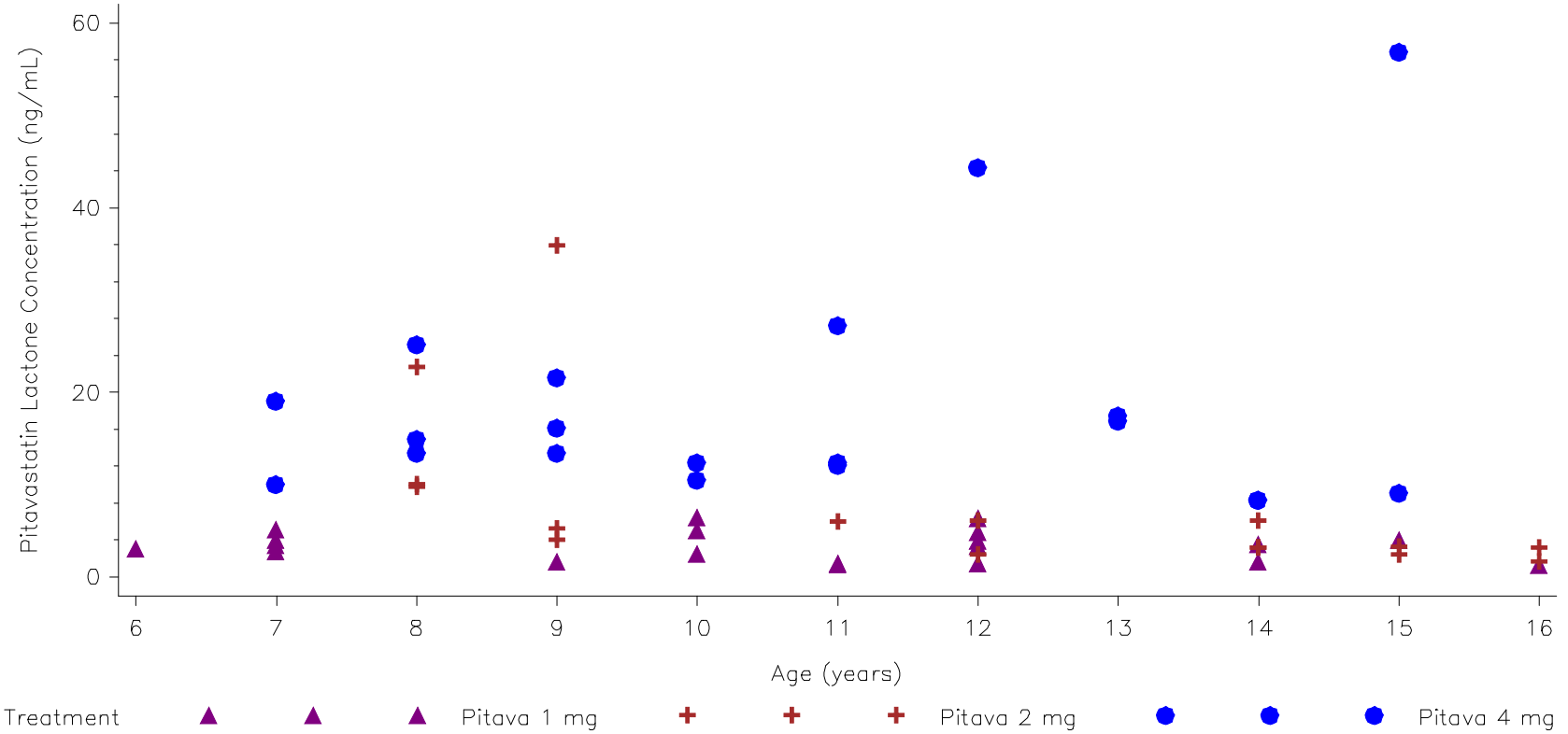


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.3.9
Plot of Pitavastatin Lactone Concentration (ng/mL) versus Age at Randomisation (years) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 Trough

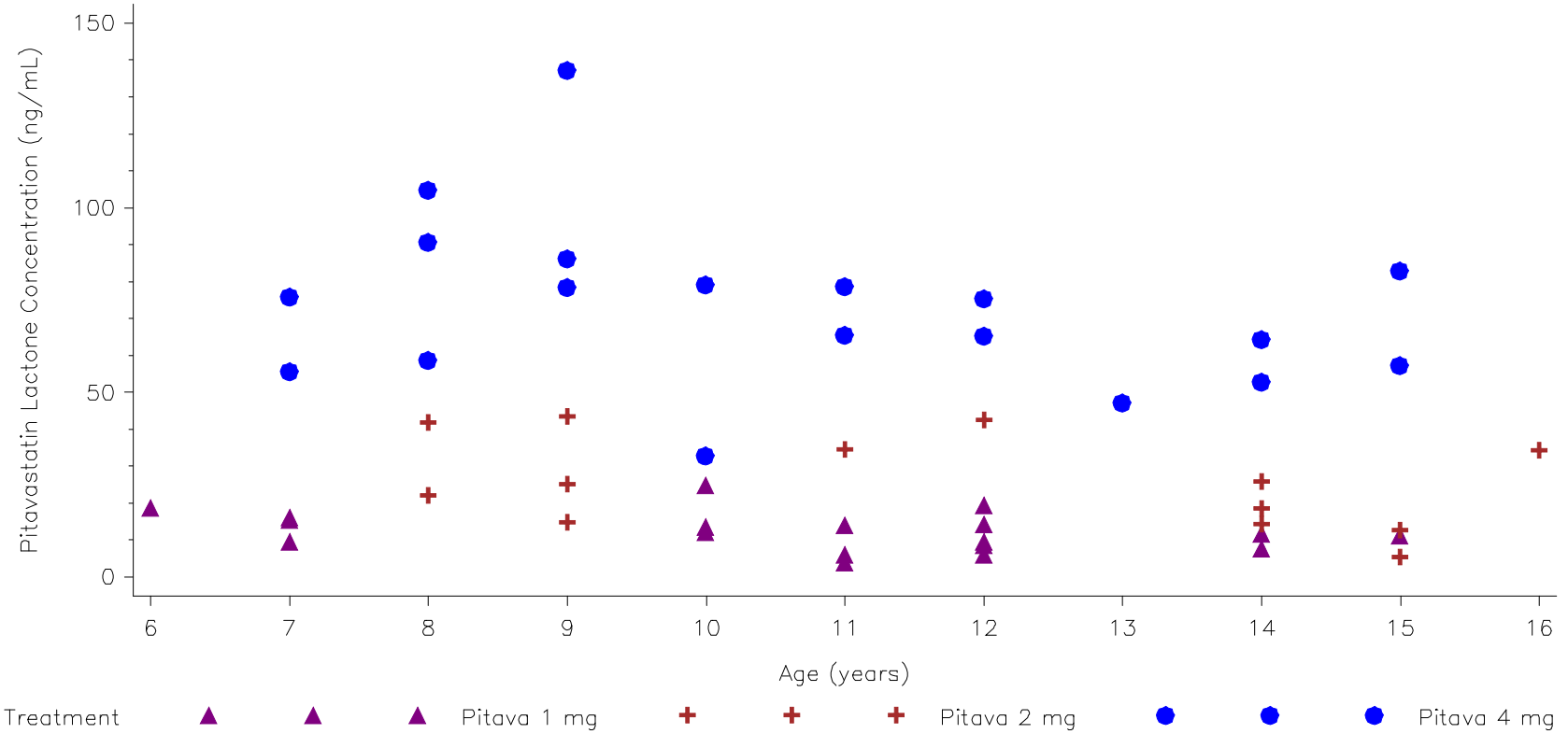


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.3.10
Plot of Pitavastatin Lactone Concentration (ng/mL) versus Age at Randomisation (years) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 1−Hour Post−Dose

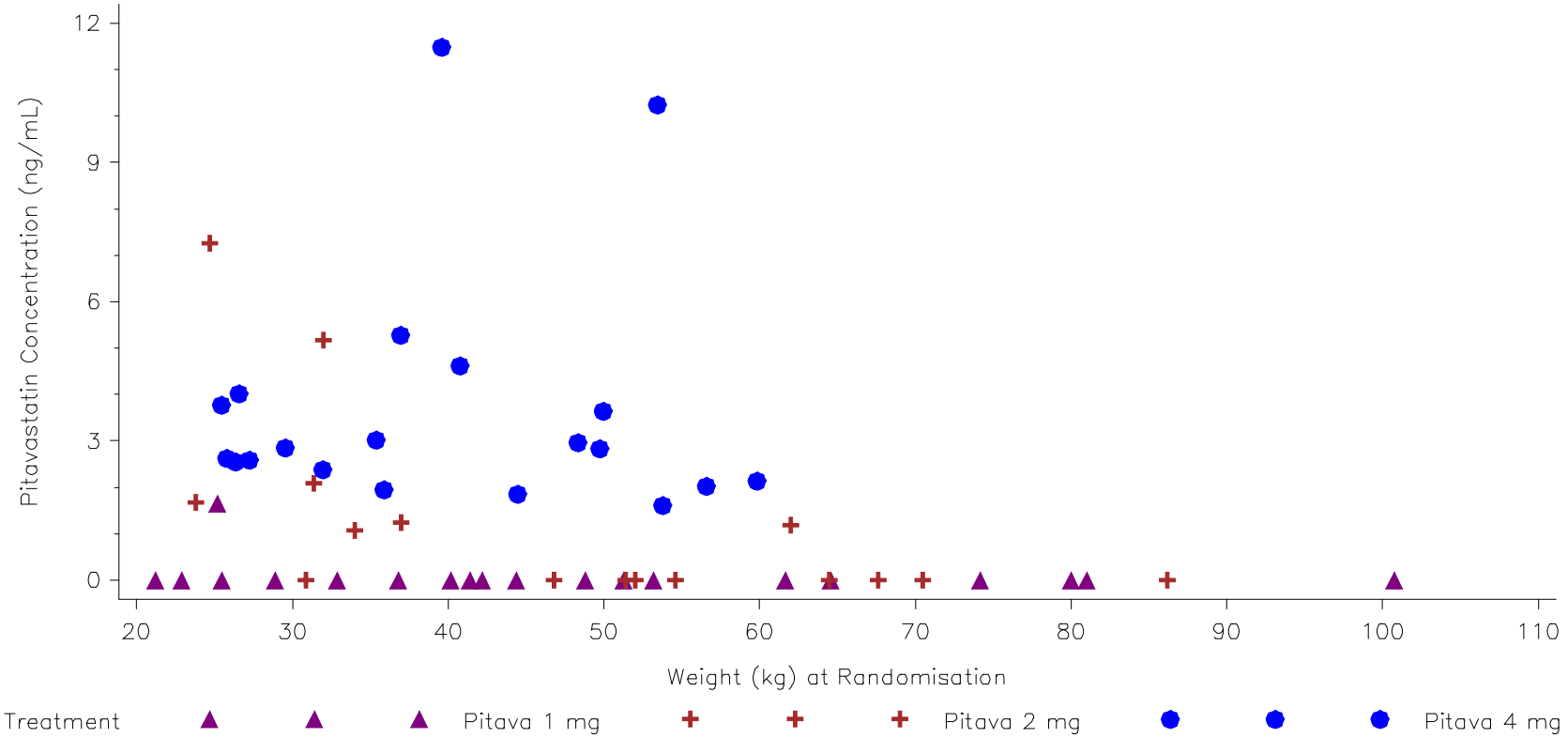


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.2.11
Plot of Pitavastatin Concentration (ng/mL) versus Weight at Randomisation (kg) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 Trough

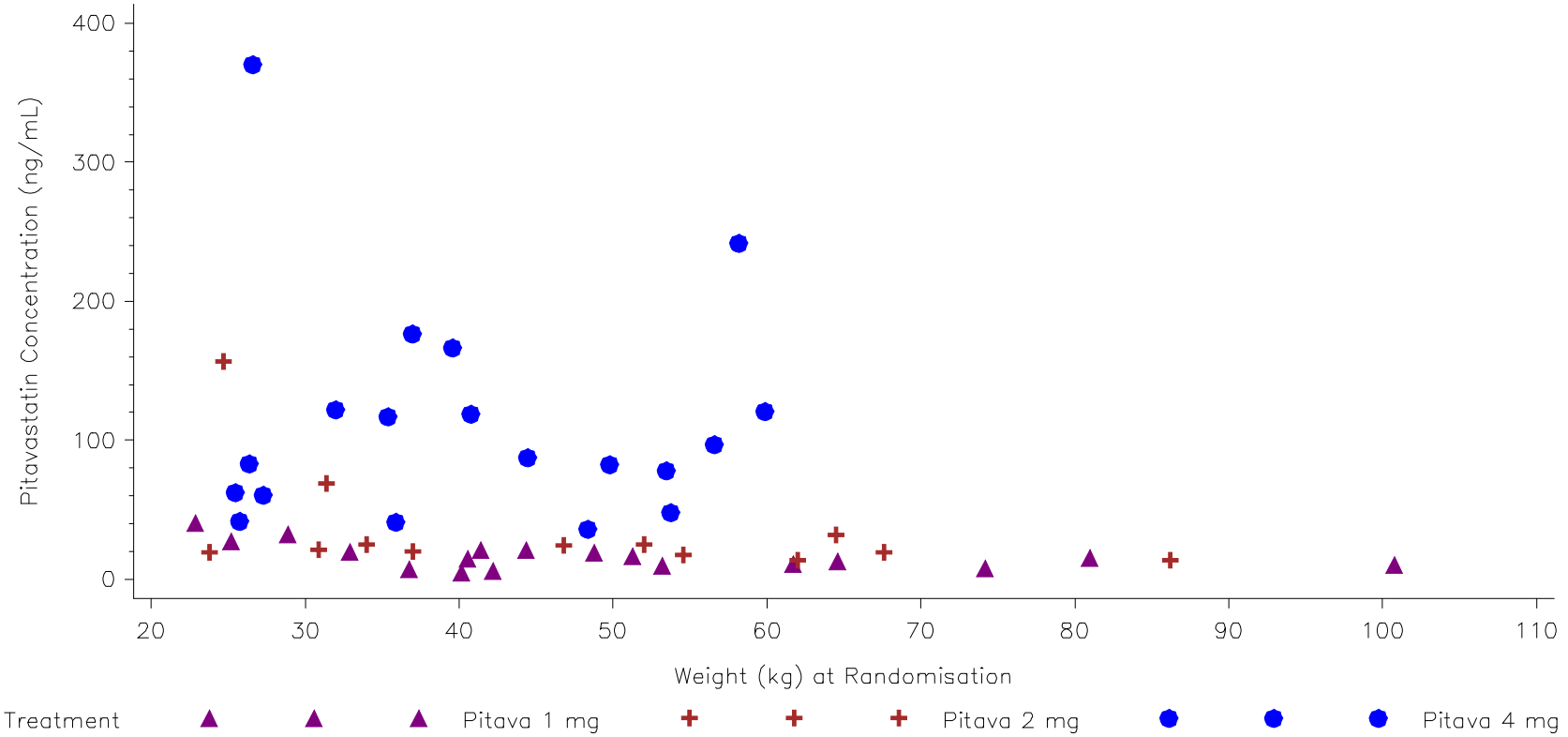


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.2.12
Plot of Pitavastatin Concentration (ng/mL) versus Weight at Randomisation (kg) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 1−Hour Post−Dose

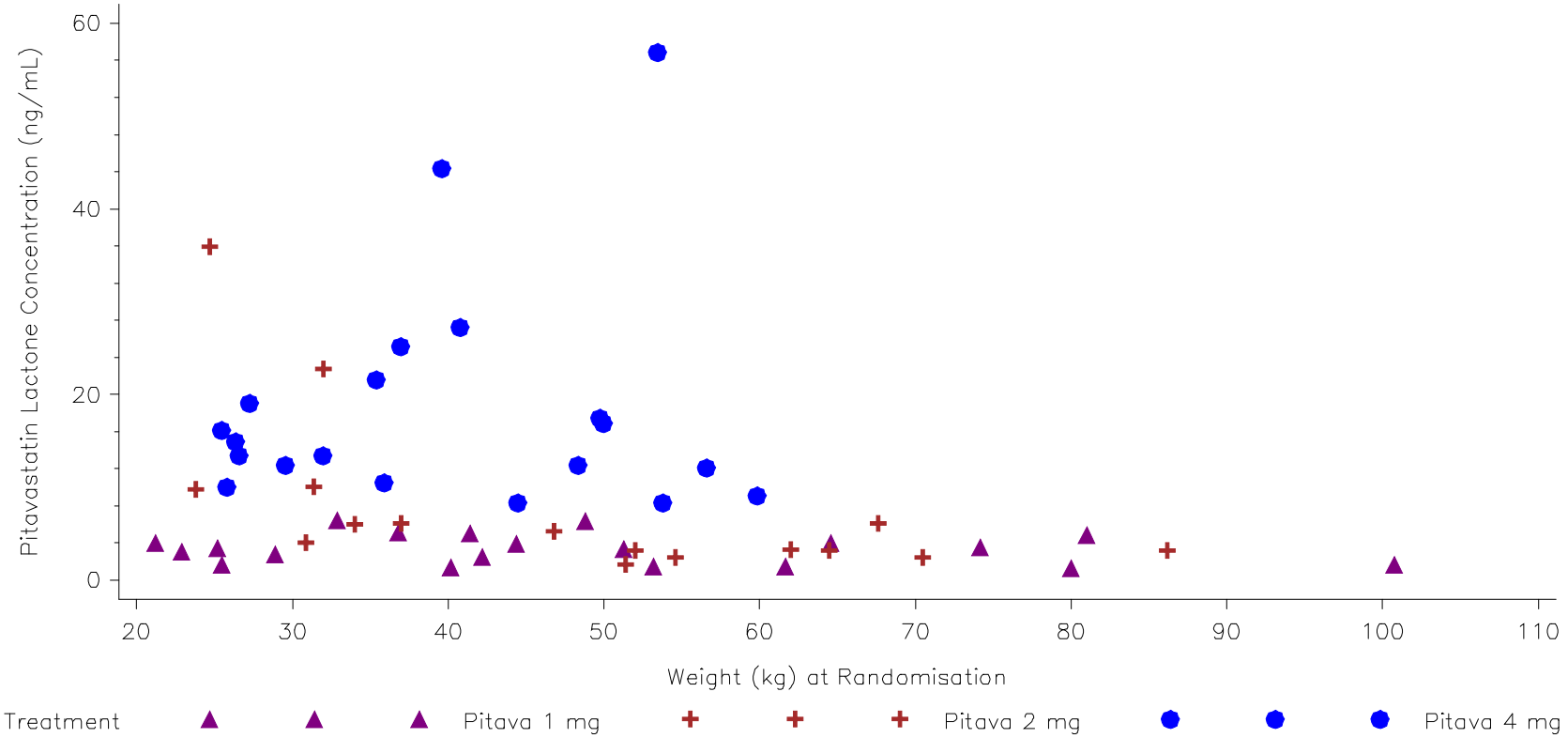


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.3.11
Plot of Pitavastatin Lactone Concentration (ng/mL) versus Weight at Randomisation (kg) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 Trough

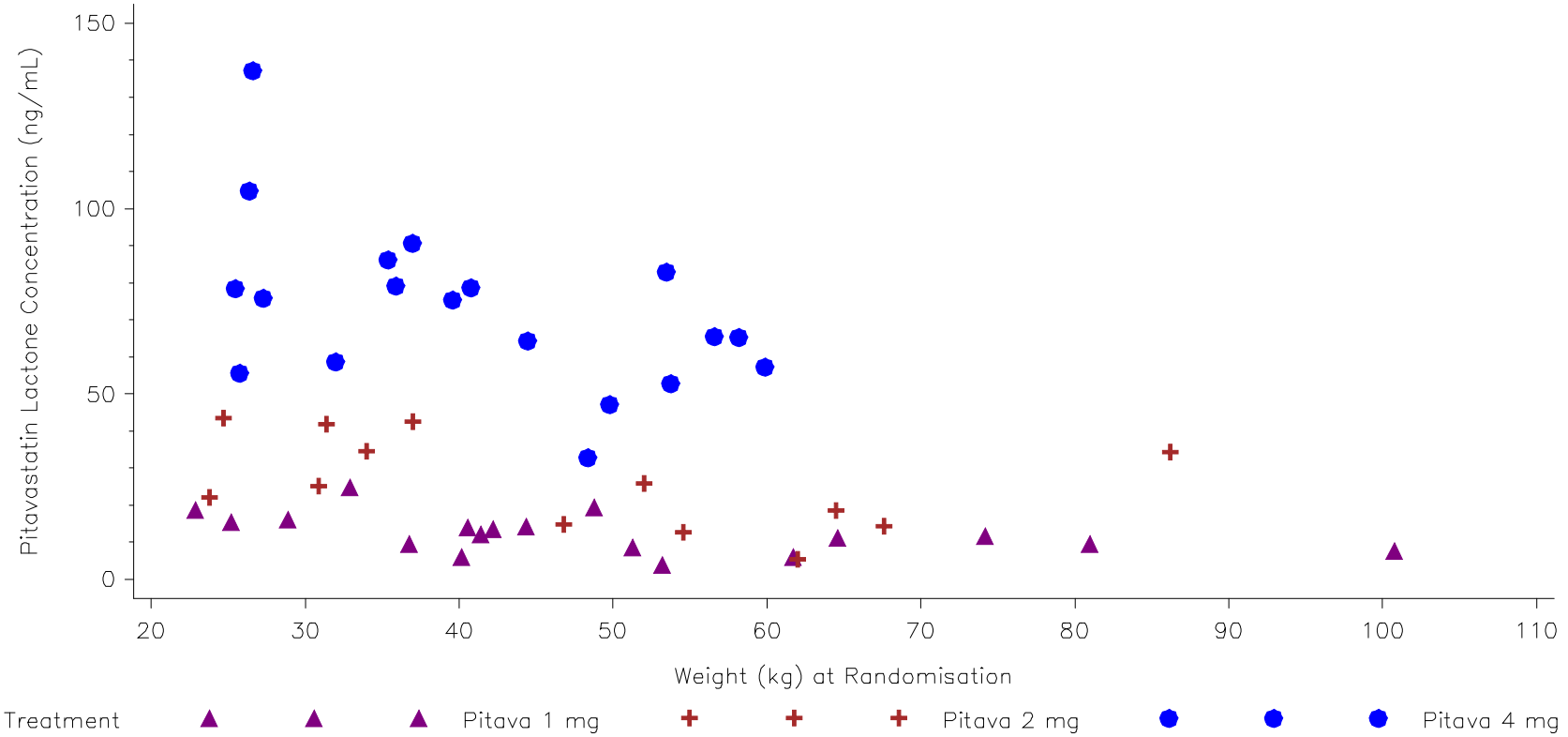


Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK−104−4.01EU

Figure 14.2.3.12
Plot of Pitavastatin Lactone Concentration (ng/mL) versus Weight at Randomisation (kg) by Dose Group
Pharmacokinetics Analysis Set
Week 8/Week 12 1−Hour Post−Dose



Note: Concentrations that are BLQ are imputed as zero. LLOQ = 1 ng/mL.

Program Name: pkplot.sas Run Date: 12−DEC−2013 09:11 Dataset Last Modified: 09−DEC−2013 08:34

リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.7.3 臨床的有効性

興和株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性の検討に用いた試験 4
2.7.3.1.2 有効性評価 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）【資料 5.3.5.2.1】（評価資料） 8
2.7.3.2.2 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）【資料 5.3.5.1.1】（評価資料) 9
2.7.3.2.3 欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）【資料 5.3.5.2.2】（評価資料) 10
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.3.3.1 試験対象集団 12
2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討 17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 22
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 31
2.7.3.4.1 効能・効果の設定根拠 32
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 32
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 34
2.7.3.6 付録 36

略号一覧表

略号	略号内容
AHA	American Heart Association（米国心臓協会）
Apo-A1	Apolipoprotein A-1（アポリポ蛋白 A-Ⅰ）
Apo-B	Apolipoprotein B（アポリポ蛋白 B）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FH	Familial Hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症；本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す）
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LOCF	Last Observation Carried Forward
PDCO	Paediatric Committee（小児用医薬品委員会）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した対象集団）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
SE	Standard Error（標準誤差）
TC	Total Cholesterol（総コレステロール）
TG	Triglyceride（トリグリセリド）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本項では、有効性の検討に用いた試験について、試験デザイン及び有効性評価の概略を示した。

2.7.3.1.1 有効性の検討に用いた試験

有効性の検討に用いた 3 試験の試験デザインを表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1 有効性の検討に用いた試験一覧

試験名 [治験 No.]	試験デザイン	対象	被験薬	実施国	投与期間	評価対象例 a)
国内第 III 相試験 [NK-104-PH-01]	多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験	10～15 歳 FH 男子	1 mg 2 mg	日本	52 週間	14 名
欧州 12 週間投与試験 [NK-104-4.01EU]	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg プラセボ	欧州	12 週間	103 名
欧州長期投与試験 [NK-104-4.02EU]	多施設共同非盲検長期試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg	欧州	52 週間	112 名

a)：有効性解析対象集団（FAS）

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU】

このうち、有効性の評価において主に検討した試験は、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）である。同 2 試験の試験デザインを表 2.7.3-2 に示した。なお、NK-104-4.01EU からの移行被験者及び新規組み入れ被験者を対象とした欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では、有効性の長期持続性について検討した。

表 2.7.3-2 主要な有効性評価試験のデザイン

試験名 [治験 No.]	国内第 III 相試験 [NK-104-PH-01]	欧州 12 週間投与試験 [NK-104-4.01EU]
試験デザイン	無作為化二重盲検並行群間試験	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験
評価項目	有効性、安全性、薬物動態	有効性、安全性、薬物動態
対象	10～15 歳の男子 FH	6～16 歳の男女 脂質異常症
投与期間	52 週間	12 週間
投与群	1 mg、2 mg	1 mg、2 mg、4 mg、プラセボ
投与方法	NK-104 1 mg（1 mg 錠及びプラセボ錠）、又は 2 mg（1 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、朝食前に経口投与	NK-104 1 mg（1 mg 錠又はプラセボ錠）、2 mg（2 mg 錠又はプラセボ錠）又は 4 mg（4 mg 錠又はプラセボ錠）を 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与
無作為化の方法	ベースライン LDL-C を因子とした動的割付法により、NK-104 1 mg 群と 2 mg 群に 1 : 1 の比率で無作為に割付	年齢及びベースライン LDL-C を因子とした動的割付法により、NK-104 群（1 mg、2 mg、4 mg）とプラセボ群に 3 : 1 の比率で無作為に割付
主要評価項目	投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率	投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率
副次評価項目	・各時期における LDL-C 到達の有無（目標値：130 mg/dL 未満） ・各時期における変化率（ベースラインとの比較） LDL-C、TC、TG、HDL-C、Apo-A1、Apo-B、Non-HDL-C ・各時期における変化量（ベースラインとの比較） Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比	・各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率 ・各時期における LDL-C 到達率（最低目標値：130 mg/dL 未満、理想的目標値：110 mg/dL 未満） ・各時期における以下の項目のベースラインからの変化率 HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo-A1、Apo-B ・各時期における以下の項目のベースラインからの変化量 TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比、Apo-B:Apo-A1 比 ・LDL-C 変化率の用量反応性

NK-104-PH-01 の試験デザインは、PMDA との[redacted]相談（[redacted]、[redacted] 年[redacted]月[redacted]日に対面助言、以下「治験相談」という）の結果【1.13】に基づき策定した。また、NK-104-4.01EU の試験デザインは、欧州医薬品庁（EMA）の小児用医薬品委員会（PDCO）と合意した小児開発計画に基づき決定された【2.5.1.5】。

NK-104-PH-01 の対象疾患は、2.7.3.4.1 の通り、日本の医療環境を踏まえて FH のみとした。対象年齢は、2.7.3.4.2 に示した如く、海外の状況を踏まえて 10 歳以上とし、[redacted]、15 歳までとした。

表 2.7.3-2 に示した通り、NK-104-PH-01 の対象集団は 10～15 歳の男子 FH であるのに対し、NK-104-4.01EU では 6～16 歳の男女 FH である。両者を比較するために、NK-104-4.01EU では NK-104-PH-01 と同様の部分集団として、FH の部分集団、10～15 歳の部分集団、男子の部分集団における有効性評価を行うこととした。両試験の選択・除外基準は 2.7.3.3.1 に示した。

投与方法は、NK-104-PH-01 では 1 日 1 回朝食前に経口投与、NK-104-4.01EU では朝食前又は朝食後に経口投与とした。NK-104-4.01EU では朝食後でも投与可であるが、成人では投与のタイミングに関する規定がないこと、NK-104-4.01EU でも NK-104 の血漿中薬物濃度を測定する日は必ず朝食前に投与するよう規定していることから、投与方法の相違は結果の評価に影響を及ぼさないものと考えられた。

また、NK-104-PH-01 では、以下の理由を勘案し、プラセボ群を設けなかった。

- 治験実施にあたり、開始前に医療機関ならびに医学専門家に対して実施可能性調査を行った結果、プラセボ対照試験とすることが受け入れ難いとの見解が多かった。
- プラセボ群に割り当てる十分な症例数確保が困難であった。
- 類薬の海外における小児 FH を対象とした臨床試験では、プラセボ群で LDL-C の大きな変動が認められておらず、適切に管理された状況下では、薬剤使用がない状態で LDL-C が大きく変動する可能性は低いと考えられた [1)]。

[redacted]に基づき、プラセボ対照試験である NK-104-4.01EU の試験成績を用いることによって、NK-104-PH-01 を非対照試験としても評価可能と判断した。

2.7.3.1.2 有効性評価

(1) 解析対象集団

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、FAS を主要な解析対象集団、PPS を副次解析対象集団とした。各解析対象集団の定義を以下に記載した。

FAS：無作為割付された被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服薬し、主要評価項目(LDL-C 変化率)について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者とする。

PPS：無作為割付された被験者で、評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく、主要評価項目(LDL-C 変化率)について、ベースラインと評価可能なベースライン後の測定値を有する被験者とする。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）においても同様に、評価可能なベースライ

ン後の測定値を有する被験者とし、FAS を主要解析対象集団、PPS を副次解析対象集団とした。

(2) 主要評価項目

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）ともに、LDL-C のベースラインからの変化率を評価した。

NK-104-PH-01 の主要評価項目は、投与 8 週時及び 12 週時におけるベースラインからの LDL-C 変化率とし、副次評価項目として他の脂質項目（HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo-A1、Apo-B、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比）及び LDL-C 到達率（目標値：130 mg/dL 未満）を評価した。本剤は、成人の臨床試験において投与 4 週には最大の効果を発揮することが示されていることから [2)]、投与 8 週時は 12 週時と同程度の効果が期待された。なお、ベースラインは投与 0 週時の値とした。

一方、NK-104-4.01EU の主要評価項目は、投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率とし、各群で基本統計量を算出した。ベースラインは投与-1 週時及び 0 週時の平均値とした。投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率について、ベースライン LDL-C 及び年齢を共変量、群を因子とした共分散分析を行い、検定に対応する点推定値及び両側 95%信頼区間を推定した。ただし後述の通り、NK-104-PH-01 と比較するために、探索評価項目として、LDL-C ベースラインを共変量とした投与 8 週時及び 12 週時における繰り返し測定型共分散分析を行った。

NK-104-4.02EU の有効性評価項目は、主要・副次の区別をしなかった。ベースラインは、NK-104-4.01EU 移行症例は同試験と同じ値、NK-104-4.02EU からの新規移行症例は、投与-1 週時及び 0 週時の平均値とした。

(3) 副次評価項目及び探索的評価項目

副次評価項目に関しては、日本及び欧州でおおむね同様の評価を行うこととし、各時期における各脂質評価項目の変化率又は変化量、及び LDL-C 到達率とした。ただし、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では副次評価項目について統計学的解析を行わなかったのに対し、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では各脂質評価項目についてベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析、LDL-C 到達率についてはフィッシャーの正確確率検定を行った。また、NK-104-4.01EU では LDL-C 変化率について共分散分析モデルから算出した 4 本の対比[（-3, 1, 1, 1）、（-5, -1, 3, 3）、（-1, -1, 1, 1）、（-3, -1, 1, 3）]を用いた用量反応性の検討を行った。さらに、探索的評価項目として、LDL-C ベースラインを共変量とし、投与 8 週時及び 12 週時における繰り返し測定型共分散分析を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性の検討に用いた国内 1 試験（NK-104-PH-01）及び欧州 2 試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）の結果を要約した。試験一覧は表 2.7.3-1 に示した。

2.7.3.2.1 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）【資料 5.3.5.2.1】（評価資料）

本治験は、多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験である。10～15 歳の小児 FH 男子患者を対象に、NK-104 1 mg 群及び NK-104 2 mg 群に無作為割付し、1 日 1 回、朝食前に 52 週間投与した。NK-104 2 mg 群は、1 mg から投与を開始し、4 週後に漸増した。

(1) 有効性の結果

有効性評価の主要解析対象集団は FAS とし、本項では FAS の結果を示した。

本治験の主要評価項目である投与 8 週時及び 12 週時の LDL-C 変化率を表 2.7.3-3 に示した。また、LDL-C ベースラインを共変量とした繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.3-4 に示した。LDL-C 変化率の最小二乗平均は、1 mg 群が-27.258%（95%信頼区間：-34.003,-20.513）、2 mg 群が-34.273%（95%信頼区間：-41.018,-27.528）であり、両群ともベースラインから有意な低下を示した。本治験では NK-104 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整したが、NK-104 1 mg 及び 2 mg とも有意な LDL-C 低下効果を示すことが確認できた。

この LDL-C 低下効果は、いずれの群でも投与 4 週時から 52 週時までおおむね維持されており【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-6】、長期にわたって効果が持続することが確認された。

LDL-C 到達率（目標地：130 mg/dL 未満）は、いずれの群も 14.3%（1/7 名）であった。

LDL-C 以外の有効性評価項目としては、TC、Non-HDL-C、Apo-B、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比で低下効果が認められた（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-3 NK-104-PH-01 の投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率

時期	測定項目	1 mg 群（N=7） a)	2 mg 群（N=7） a)
0 週	測定値平均値（SD）	245.4(68.1)	269.6(51.2)
8 週	変化率平均値（SD）	-24.70 (9.93)	-33.56 (11.94)
12 週	変化率平均値（SD）	-27.75 (10.34)	-37.04 (7.34)

単位：mg/dL（0 週）、%（8 週及び 12 週）
a)：いずれの時期においても各群 7 名
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-5,11-6】

表 2.7.3-4 NK-104-PH-01 の投与 8 週時及び 12 週時の LDL-C 変化率
（繰り返し測定型共分散分析）

投与群	N	LDL-C 変化率 最小二乗平均	SE	95%信頼区間	P 値
1mg 群	7	-27.258	3.064	-34.003,-20.513	0.000
2mg 群	7	-34.273	3.064	-41.018,-27.528	0.000
単位：%					
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-3】					

2.7.3.2.2 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）【資料 5.3.5.1.1】（評価資料）

本治験は、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験である。6～16 歳の脂質異常症の男子並びに女子患者を対象に、NK-104 1 mg（1 mg 錠又はプラセボ錠）、2 mg（2 mg 錠又はプラセボ錠）又は 4 mg（4 mg 錠又はプラセボ錠）に無作為割付し、1 日 1 回、朝に経口投与した。4 mg 群は、2 mg から投与を開始し、4 週後に漸増した。

(1) 有効性の結果

有効性評価の主要解析対象集団は FAS とし、本項では FAS の結果を示した。

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%及び 1.0%であった。すべての実薬群において、ベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均は有意であった（p<0.0001、表 2.7.3-5）。また、共分散分析の結果、LDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差はいずれの群においても有意であった（p<0.0001、表 2.7.3-5）。

本治験では NK-104 4 mg 群が有意である場合のみ 2 mg 群の検定を行い、また 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整したが、NK-104 1 mg、2 mg、4 mg ともに有意な LDL-C 低下効果を示すことが確認できた。

FAS と PPS の検討結果は同様の LDL-C 変化率が認められた。なお、8 週及び 12 週の繰り返し測定型共分散分析の結果においても、同様の LDL-C 変化率が認められた。

さらに、投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率について対比係数(-3, 1, 1, 1)、(-5, -1, 3, 3)、(-1, -1, 1, 1)及び(-3, -1, 1, 3)を用いて用量反応性の検討を行った結果、すべて有意であった（p<0.0001）。

副次評価項目としては、LDL-C 到達率に関して、投与 12 週時（LOCF）で AHA の最低目標値（LDL-C<130 mg/dL）を達成した被験者は 18 名[1 mg 群：1 名（3.8%）、2 mg 群：8 名（30.8%）、4 mg 群：9 名（37.5%）]であり、プラセボ群で達成した被験者はいなかった。また、投与 12 週時（LOCF）で AHA の理想的目標値（LDL-C<110 mg/dL）を達成した被験者は 6 名[2 mg 群：2 名（7.7%）、4 mg 群：4 名（16.7%）]であり、1 mg 群及びプラセボ群で達成した被験者はいなかった。他の脂質評価項目に関しては、TC、Non-HDL-C、Apo-B、TC/HDL-C 比、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比で低下

効果が認められた【2.7.6.2.5.2】。

表 2.7.3-5 NK-104-4.01EU における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD) (mg/dL)	Week 12 with LOCF Mean (SD) (mg/dL)	Percent Change From Baseline (%)		
				LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	26	231.4 (45.45)	176.3 (34.47)	-23.5 (2.09)	(-27.6, -19.3)	<0.0001
NK-104 2 mg	26	223.1 (35.85)	156.8 (38.63)	-30.1 (2.11)	(-34.3, -26.0)	<0.0001
NK-104 4 mg	24	240.7 (54.25)	144.4 (40.86)	-39.3 (2.18)	(-43.7, -35.0)	<0.0001
Placebo	27	240.5 (68.98)	239.2 (61.13)	1.0 (2.06)	(-3.1, 5.1)	0.6389

Treatment Comparison	Difference		
	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.5 (2.94)	(-30.3, -18.6)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-31.1 (2.96)	(-37.0, -25.2)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-40.3 (2.99)	(-46.2, -34.4)	<0.0001

[1] Only patients with non-missing baseline and endpoint values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model with percent change in LDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline LDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.1.1】

2.7.3.2.3 欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）【資料 5.3.5.2.2】（評価資料）

本治験は、多施設共同 52 週間非盲検継続投与試験である。欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）からの移行被験者及び新規に組み入れられた被験者を対象に、NK-104 1 mg（1 mg 錠）、2 mg（2 mg 錠）又は 4 mg（4 mg 錠）を 1 日 1 回、朝に経口投与した。

組み入れられた被験者は、投与に至らなかった 1 名を除き、NK-104 1 mg から服用を開始した。

2.7.3 臨床的有効性

投与 4 週時及び 8 週時の空腹時 LDL-C 値に基づき、以下の基準で増量の可否を判断した。

＜投与 4 週時の判断基準＞

- 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL より高かった場合、NK-104 2 mg に増量し、投与 8 週時に来院することとした。
- 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL 以下の場合、NK-104 1 mg を継続服用し、投与 16 週時に来院することとした。

＜投与 8 週時の判断基準＞

投与 4 週時の空腹時 LDL-C が 110mg.dL より高かった被験者に対して、

- 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL より高かった場合、NK-104 4 mg に増量し、投与 12 週時に来院することとした。
- 空腹時 LDL-C が 110 mg/dL 以下であった場合、NK-104 2 mg を継続服用し、投与 16 週時に来院することとした。

被験者は個々の最高用量の NK-104 を投与 52 週時まで継続服用するが、必要に応じて、用量を減量し、空腹時 LDL-C が 130/mg/dL 未満の間は減量した用量で継続することを可とした。

また、最高用量の NK-104 を 4 週間以上服用しても、LDL-C が 130 mg/dL 未満に到達せず、他の治療法が妥当であると治験担当医師が判断した場合、治験中止することとした。

有効性評価項目は、NK-104-4.01EU と同じものとした。

(1) 有効性の結果

有効性評価の解析対象集団は FAS とした。

各時期における投与 28 週時以降のベースラインからの NK-104 Total の LDL-C 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-38.1%、-38.1%、-37.5%及び-37.8%であった。

また、NK-104 投与により、LDL-C が AHA の最低目標値（130 mg/dL 未満）、理想的目標値（110 mg/dL 未満）に到達した被験者数を表 2.7.3-6 に示した。NK-104 Total において投与 52 週時（LOCF）で AHA の最低目標値を達成した被験者は 47 名（42.0%）であった。また、NK-104 Total において投与 52 週（LOCF）で AHA の理想的目標値を達成した被験者は 23 名（20.5%）であった。

他の脂質評価項目に関しては、TC、Non-HDL-C、Apo-B、TC/HDL-C 比、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比で低下効果が認められた【2.7.6.4.5】。

表 2.7.3-6 NK-104-4.02EU において LDL-C が AHA 目標値に到達した被験者数

Time Point Threshold	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N =6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N =112
Week 52 with LOCF				
Number of patients	3	6	103	112
LDL-C <130 mg/dL – n (%)	2 (66.7)	4 (66.7)	41 (39.8)	47 (42.0)
LDL-C <110 mg/dL – n (%)	2 (66.7)	1 (16.7)	20(19.4)	23(20.5)
Note: Number of patients who had a LDL-C measurement at the specified visit was used as the denominator to calculate the percents. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.1.2】				

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、[redacted]を踏まえ、主な選択基準を以下の通りとした（すべての選択・除外基準は表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23 を参照のこと）。

(1) ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者（下記診断基準*に適合する者）
(2) LDL-C ≥190 mg/dL 又は LDL-C ≥160 mg/dL で以下のリスクファクターを一つ以上持つ者
- 冠動脈疾患の家族歴（二親等以内）
- 肥満（肥満度 20%以上）（算出法は【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 9.3.1】を参照）
- 2 型糖尿病
- 高血圧症（収縮期:125 mmHg 以上又は拡張期:70 mmHg 以上）
- 低 HDL-C 血症（40 mg/dL 未満）

(3) 同意取得時の年齢が 10 歳以上 15 歳以下の日本人
(4) 男子

一方、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、EMA の PDCO との合意に基づき、FH のみならず非 FH を含む脂質異常症患者を対象疾患とし、年齢範囲を 6～16 歳とした。同試験の主な選択基準は以下の通りである（すべての選択・除外基準は表 2.7.3-22 及び表 2.7.3-23）。

(1) 登録時の年齢が 6 歳以上 17 歳未満の男女
(2) LDL-C ≥160 mg/dL 又は LDL-C ≥130 mg/dL で以下のリスクファクターを一つ以上持つ者
- 男子
- 心筋梗塞と定義された若年性心疾患を 50 歳以前に罹患した家族（二親等以内）又は 60 歳以前に罹患した家族（一親等）を有した者
- 低 HDL-C 血症（<45 mg/dL）又は高 TG 血症（>150 mg/dL）を有した者
- 高リポタンパク（a）血症（>75 nmol/L）を有した者

- 2 型糖尿病を有した者
- 高血圧症を有した者[年齢に応じた収縮期血圧及び拡張期血圧が 95 パーセンタイルを超えた者（【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU 16.1.1】参照）]

同試験で規定した LDL-C 値は、治験への組み入れが困難と予想される非 FH を確保する目的で、NK-104-PH-01 で規定する基準より低値とした。

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における主な人口統計学的特性を表 2.7.3-7 に示した。解析対象集団は、安全性解析対象集団としたが、ベースライン LDL-C のみ FAS とした。

表 2.7.3-7 人口統計学的特性

被験者の内訳	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）				欧州長期投与試験 (NK-104-4.02EU)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	NK-104 (N=112)
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
疾患（名）							
FH [a)]（%）	7 (100.0)	7 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (96.2)	26 (96.3)	108 (96.4)
非 FH [a)]（%）	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	4 (3.6)
性別（名）							
男（%）	7 (100.0)	7 (100.0)	12 (46.2)	10 (37.0)	14 (53.8)	12 (44.4)	54 (48.2)
女（%）	—	—	14 (53.8)	17 (63.0)	12 (46.2)	15 (55.6)	58 (51.8)
年齢（歳）							
平均値（SD）	12.0 (1.4)	11.6 (1.8)	10.5 (2.75)	11.1 (2.87)	10.3 (2.66)	10.4 (3.26)	10.8 (2.96)
年齢区分（名）							
6～9 歳（%）	—	—	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)	42 (37.5)
10～15 歳（%）	7 (100.0)	7 (100.0)	16 (61.5)	14 (51.9)	14 (53.8)	14 (51.9)	61 (54.5)
16 歳 (%)	—	—	1 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	9 (8.0)

a)：医師による診断に基づく。

－：該当データなし

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2 及び 14.2.1.1、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-2 及び表 11-5、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4 及び 14.2.1.1】

表 2.7.3-7 人口統計学的特性（続き）

被験者の内訳	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）				欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)
	NK-104		NK-104			プラセボ (N=27)	NK-104 (N=112)
	1 mg (N=7)	2 mg (N=7)	1 mg (N=26)	2 mg (N=27)	4 mg (N=26)		
身長（cm）							
平均値（SD）	145.14 (12.55)	149.96 (13.12)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.8 (16.19)
体重（kg）							
平均値（SD）	40.44 (11.24)	41.70 (9.62)	46.5 (20.88)	47.6 (16.62)	39.5 (12.11)	40.5 (16.36)	45.0 (17.00)
BMI							
平均値（SD）	19.02 (4.35)	18.34 (2.16)	19.7 (4.92)	20.0 (3.76)	18.2 (2.83)	18.3 (3.52)	19.62 (4.441)
ベースライン LDL-C(mg/dL)							
例数（FAS）	7	7	26	26	24	27	112
平均値（SD）	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	240.7 (54.25)	240.5 (68.98)	229.7 (53.62)

a)：医師による診断に基づく。

－：該当データなし

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2 及び 14.2.1.1、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-2 及び表 11-5、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4 及び 14.2.1.1】

(1) 対象疾患

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の対象疾患は FH であるのに対し、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では FH を含む脂質異常症である。ただし、NK-104-4.01EU ではプラセボ群 1 名及び NK-104 4 mg 群 1 名のみ非 FH、また欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)で 3 名のみが非 FH であり、ほとんどの被験者が FH であったことから、日欧の対象集団はおおむね一致していたと考えられた。なお、欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)では、FH 患者数に不整合が認められ、医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、非 FH 患者数は表に記載している 4 名ではなく 3 名であった。FH 患者又は非 FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表及びリストを修正しなかった。FH 集団における有効性の結果は 2.7.3.3.3.1 に示した。

(2) 性別

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では男子のみが対象であるのに対し、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では男女が対象である。各性別における有効性の結果は 2.7.3.3.3.3 に示した。

(3) 年齢

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における対象年齢は 10～15 歳であり、各群の平均年齢は 11.6 歳及び 12.0 歳であった。一方、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の対象年齢は 6 歳～16 歳、各群平均 10.3～11.1 歳、欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)では平均 10.8 歳であった。NK-104-4.01EU では年齢範囲が NK-104-PH-01 より広いため、3 つの部分集団（6～9 歳、10～15 歳、16 歳）における有効性を評価した。また、NK-104-PH-01 の年齢範囲である 10～15 歳の年齢範囲の患者は NK-104-4.01EU で 58 名（54.7%）、NK-104-4.02EU で 61 名（54.5%）であった。

10～15 歳の年齢範囲の有効性は 2.7.3.3.3.2 の項に示した。

(4) 身長

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における各群の平均値は 145.14 cm 及び 149.96 cm、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）においては 145.6～152.0 cm であり、おおむね同程度であった。ただし、NK-104-4.01EU では低年齢集団（6～9 歳）も比較的多く含むことから、NK-104-PH-01 と同じ年齢範囲（10～15 歳）における身長は NK-104-PH-01 より大きいと考えられた。また、欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)の身長の平均値は 148.8 cm であり、他の 2 試験より若干高かった。

(5) 体重

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における各群の平均値は 40.44～41.70 kg、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では 39.5～47.6 kg であり、おおむね同程度であった。ただし、NK-104-4.01EU では低年齢集団（6～9 歳）も比較的多く含むことから、NK-104-PH-01 と同じ年齢範囲（10～15 歳）における体重は NK-104-PH-01 より大きいと考えられた。また、欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)では体重の平均値は 45.0 kg であり、他の 2 試験より若干大きかった。

(6) BMI

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における各群の平均値は 18.34～19.02、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では 18.2～20.0、欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)では 19.62 であり、おおむね同程度であった。

(7) ベースライン LDL-C

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における LDL-C 値の各群の平均値は 245.4～269.6 mg/dL、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では 223.1～240.7 mg/dL、欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)では 229.7 mg/dL であり、NK-104-PH-01 の方が欧州試験よ

り高かった。

2.7.3.3.1.2 中止・脱落

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では中止となった被験者はいなかった【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 図 10-1】。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、3 名(2.8%)が中止となった。中止理由は、同意撤回 1 名、有害事象 2 名であった【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.2】。

欧州長期投与試験(NK-104-4.02EU)では、14 名(12.4%)が中止となった。中止理由は同意撤回 11 名、有害事象 1 名、脂質管理目標未達成 1 名、その他 1 名であった【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.2】。

2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の主要評価項目は、投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率とし、LDL-C ベースラインを共変量とした繰り返し測定型共分散分析を行った。一方、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の主要評価項目は、投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率とし、LDL-C ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析を行い NK-104 群とプラセボ群を比較した。結果を表 2.7.3-8 に示した。

NK-104-PH-01 における LDL-C 変化率は、1 mg 群と 2 mg 群でそれぞれ-27.258%、-34.273%であり、統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。一方、NK-104-4.01EU では、プラセボとの差として、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群でそれぞれ-24.5%、-31.1%、-40.3%であり、NK-104-PH-01 と同様に統計的に有意な LDL-C 低下効果を示した。ベースラインからの変化率は、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群、プラセボ群でそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%、1.0%であり、各群のベースラインからの変化率とほぼ同程度であった。いずれの試験でも投与量に応じて LDL-C 低下効果が増強した。また、NK-104-PH-01 における LDL-C 変化率は、NK-104-4.01EU に比べて若干大きかった。

表 2.7.3-8 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の主解析結果

	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
	1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
有効性評価対象例数	7	7	26	26	24	27
ベースライン LDL-C (mg/dL)	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	240.7 (54.25)	240.5 (68.98)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE）	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-23.5 (2.09)	-30.1 (2.11)	-39.3 (2.18)	1.0 (2.06)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE） プラセボとの差	－	－	-24.5 (2.94)	-31.1 (2.96)	-40.3 (2.99)	－
95%信頼区間 p 値	[-34.003, -20.513] P=0.000	[-41.018, -27.528] P=0.000	[-30.3, -18.6] P<0.0001	[-37.0, -25.2] P<0.0001	[-46.2, -34.4] P<0.0001	－
単位：%、－：該当データなし Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.1.1、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-3】						

更に、NK-104-4.01EU で探索的評価として LDL-C ベースラインを共変量とした投与 8 週時及び 12 週時の繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.3-9 に示した。プラセボとの差として NK-104 1 mg 群で-24.6%、2 mg 群で-25.5%、4 mg 群で-39.8%であり、主解析と同様にいずれの用量でも LDL-C 低下効果が認められた。

表 2.7.3-9 NK-104-4.01EU における投与 8 週時及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率（繰り返し測定型共分散分析）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
					LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	23	225.7 (42.33)	168.1 (33.21)	178.2 (37.90)	-24.2 (2.75)	(-29.7, -18.8)	<0.0001
NK-104 2 mg	23	224.8 (36.24)	175.1 (58.54)	154.0 (36.85)	-25.2 (2.68)	(-30.5, -19.8)	<0.0001
NK-104 4 mg	22	238.9 (50.71)	145.9 (52.55)	144.6 (45.10)	-39.4 (2.71)	(-44.8, -34.0)	<0.0001
Placebo	24	238.7 (68.72)	227.3 (63.90)	240.5 (64.92)	0.3 (2.61)	(-4.8, 5.5)	0.8969

Treatment Comparison	Difference		
	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.6 (3.80)	(-32.1, -17.0)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-25.5 (3.76)	(-33.0, -18.0)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-39.8 (3.75)	(-47.2, -32.3)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and Week 8 or Week 12 values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with repeated measurements, treatment and week as factors and baseline LDL-C as a covariate.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.1.6】

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

(1) 各脂質評価項目の変化率又は変化量

脂質評価項目は、日欧両試験で同一の項目を評価した。ただし、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では TC/HDL-C 比を評価しなかった。投与 12 週時（NK-104-4.01EU では LOCF）の結果を表 2.7.3-10 に示した。なお、NK-104-PH-01 では対照薬がないため、ベースラインからの変化率又は変化量を示し、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）でもベースラインからの変化率又は変化量を示した。

TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比に関して、NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU のいずれにおいてもベースラインからの低下が認められた。一方、HDL-C、Apo-A1 は両試験共に大きな変化は認められなかった。TG は、SD が大きく、試験間及び群間で一貫した変動は認められなかった。

表 2.7.3-10 副次評価項目の変化率又は変化量

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	26	26	24	27
TC	ベースライン（SD）	317.9 (67.8)	344.4 (50.5)	300.6 (47.15)	295.0 (37.56)	307.2 (55.70)	310.1 (68.21)
	平均値（SD）	-19.82 (10.49)	-29.13 (7.72)	-17.7 (6.99)	-23.8 (11.32)	-31.5 (10.22)	0.5 (9.00)
TG	ベースライン（SD）	69.6 (22.5)	91.3 (36.5)	82.3 (28.40)	99.4 (50.43)	72.3 (22.45)	81.8 (29.64)
	平均値（SD）	24.40 (55.77)	10.24 (46.36)	-7.1 (33.59)	-8.8 (35.62)	2.0 (22.92)	2.8 (35.08)
HDL-C	ベースライン（SD）	58.6 (7.9)	56.6 (8.5)	52.7 (13.18)	52.0 (12.14)	52.0 (10.37)	53.3 (12.34)
	平均値（SD）	1.56 (7.23)	-1.91 (10.14)	6.0 (12.20)	-2.1 (14.24)	-2.8 (17.34)	0.7 (12.20)
Apo-A1	ベースライン（SD）	137.0 (13.8)	130.1 (15.9)	130.4 (21.96)	133.5 (23.37)	132.5 (19.28)	133.0 (17.45)
	平均値（SD）	2.17 (7.40)	0.93 (7.26)	1.6 (10.94)	-3.7 (14.16)	-2.3 (14.42)	-1.1 (7.71)
Apo-B	ベースライン（SD）	159.1 (38.5)	177.7 (33.0)	141.0 (25.26)	140.8 (23.14)	143.1 (26.36)	145.0 (35.27)
	平均値（SD）	-24.84 (11.80)	-34.32 (6.27)	-21.4 (8.11)	-24.7 (14.19)	-28.9 (11.98)	-0.0 (12.47)
Non-HDL-C	ベースライン（SD）	259.3 (68.5)	287.9 (53.6)	247.8 (46.95)	243.0 (37.94)	255.2 (55.17)	256.8 (71.05)
	平均値（SD）	-24.58 (12.62)	-34.57 (8.51)	-22.8 (7.65)	-28.1 (14.33)	-37.4 (11.30)	0.9 (9.91)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）

TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.9.2】

Source:【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.3.2, 14.2.4.2 14.2.5.2, 14.2.6.2, 14.2.7.2, 14.2.8.2, 14.2.10.2, 14.2.11.2、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

表 2.7.3-10 副次評価項目の変化率又は変化量（続き）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	26	26	24	27
Non-HDL-C/HDL 比	ベースライン（SD）	4.5（1.5）	5.2（1.5）	5.04（1.782）	4.97（1.539）	5.08（1.365）	5.23（2.516）
	平均値（SD）	-1.2（1.0）	-1.7（0.7）	-1.35（0.782）	-1.29（1.132）	-1.73（0.921）	-0.08（0.749）
Apo-B/Apo-A1 比	ベースライン（SD）	1.2（0.4）	1.4（0.3）	1.12（0.312）	1.08（0.246）	1.10（0.253）	1.12（0.385）
	平均値（SD）	-0.3（0.2）	-0.5（0.1）	-0.25（0.135）	-0.23（0.242）	-0.30（0.189）	-0.00（0.154）
単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C） TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.9.2】 Source:【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.3.2, 14.2.4.2 14.2.5.2, 14.2.6.2, 14.2.7.2, 14.2.8.2, 14.2.10.2, 14.2.11.2、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】							

(2) 各時期における LDL-C 到達の有無

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）における管理目標値は LDL-C 130 mg/dL 未満、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では理想的目標値を 110 mg/dL 未満及び最低目標値を 130 mg/dL 未満とした。結果を表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-12 に示した。

NK-104-PH-01 における LDL-C 130 mg/dL 未満の到達率は、いずれの群でも 14.3%（1/7 名）であった。一方、NK-104-4.01EU では NK-104 1 mg 群で 3.8%（1/26 名）、2 mg 群で 30.8%（8/26 名）、4 mg 群で 37.5%（9/24 名）であった。

表 2.7.3-11 NK-104-PH-01 の各時期における LDL-C 到達率

時期	1mg 群 (N=7)[a)]	2mg 群 (N=7)[a)]
12 週までに 1 回でも到達	1 (14.3)	1 (14.3)
52 週までに 1 回でも到達	1 (14.3)	1 (14.3)
a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-4】		

表 2.7.3-12 NK-104-4.01EU の LDL-C 到達率

Time Point Threshold	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo N = 27
Week 12 with LOCF				
Number of patients	26	26	24	27
LDL-C <130 mg/dL – n (%)	1 (3.8)	8 (30.8)	9 (37.5)	0 (0.0)
Comparison vs. Placebo (p value)	0.4906	0.0018	0.0004	-
LDL-C <110 mg/dL – n (%)	0 (0.0)	2 (7.7)	4 (16.7)	0 (0.0)
Comparison vs. Placebo (p value)	Not calculable	0.2358	0.0425	-

Note: Number of patients who had a LDL-C measurement at the specified visit was used as the denominator to calculate the percents.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.2.1】

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.2 で示した通り、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では対象集団が異なる。したがって、NK-104-4.01EU において、NK-104-PH-01 と同様の部分集団（FH、10～15 歳、男子）の結果を NK-104-PH-01 と比較した。

2.7.3.3.3.1 対象疾患（FH）

(1) LDL-C

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）における FH 集団に対する本剤の LDL-C 低下効果を、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と併せて表 2.7.3-13 に示した。日欧のいずれの試験でも、LDL-C ベースラインを共変量とした投与 8 週時及び投与 12 週時における繰り返し測定型共分散分析の結果を示した。

NK-104-4.01EU の FH 集団における LDL-C 変化率（プラセボとの差）は、NK-104 1 mg 群で-24.6%、2 mg 群で-25.6%、4 mg 群で-39.8%であった。同試験ではほとんどの症例が FH であったことから、全体集団と同様の LDL-C 低下効果が認められた。また、全体集団と同様に、同試験の FH 集団の LDL-C 変化率は、NK-104-PH-01 に比べて小さかった。

表 2.7.3-13 FH の LDL-C 変化率

	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
	1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数	7	7	23	23	22	23
LDL-C ベースライン (SD)	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	225.7 (42.33)	224.8 (36.24)	238.9 (50.71)	242.2 (68.08)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE）	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-24.3 (2.77)	-25.2 (2.70)	-39.5 (2.72)	0.3 (2.70)
プラセボとの差 最小二乗平均（SE）	―	―	-24.6 (3.88)	-25.6 (3.84)	-39.8 (3.82)	―

単位：mg/dL（LDL-C ベースライン）、%（LDL-C 変化率）
－：該当データなし
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.5、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-3】

(2) 他の有効性評価項目

副次評価項目に関して、FH 集団に対する結果を表 2.7.3-14 に示した。これらは、ベースラインから投与 12 週時(NK-104-4.01EU では LOCF)の変化率又は変化量とした。

TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比に関して、NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU のいずれにおいてもベースラインからの低下が認められた。一方、HDL-C、Apo-A1 は両試験共に大きな変化は認められなかった。TG は、SD が大きく、試験間及び群間で一貫した変動は認められなかった。

表 2.7.3-14 FH に対する副次評価項目の変化率又は変化量

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	26	26	23	26
TC	ベースライン（SD）	317.9 (67.8)	344.4 (50.5)	300.6 (47.15)	295.0 (37.56)	303.0 (52.86)	314.0 (66.38)
	平均値（SD）	-19.82 (10.49)	-29.13 (7.72)	-17.7 (6.99)	-23.8 (11.32)	-30.9 (10.05)	0.5 (9.18)
TG	ベースライン（SD）	69.6 (22.5)	91.3 (36.5)	82.3 (28.40)	99.4 (50.43)	72.5 (22.94)	82.6 (29.96)
	平均値（SD）	24.40 (55.77)	10.24 (46.36)	-7.1 (33.59)	-8.8 (35.62)	2.5 (23.27)	3.6 (35.53)
HDL-C	ベースライン（SD）	58.6 (7.9)	56.6 (8.5)	52.7 (13.18)	52.0 (12.14)	52.1 (10.59)	53.9 (12.11)
	平均値（SD）	1.56 (7.23)	-1.91 (10.14)	6.0 (12.20)	-2.1 (14.24)	-3.3 (17.54)	0.5 (12.37)
Apo-A1	ベースライン（SD）	137.0 (13.8)	130.1 (15.9)	130.4 (21.96)	133.5 (23.37)	133.0 (19.56)	134.1 (16.75)
	平均値（SD）	2.17 (7.40)	0.93 (7.26)	1.6 (10.94)	-3.7 (14.16)	-2.9 (14.41)	-0.9 (7.79)
Apo-B	ベースライン（SD）	159.1 (38.5)	177.7 (33.0)	141.0 (25.26)	140.8 (23.14)	141.4 (25.52)	147.0 (34.31)
	平均値（SD）	-24.84 (11.80)	-34.32 (6.27)	-21.4 (8.11)	-24.7 (14.19)	-28.3 (11.75)	-0.7 (12.15)
Non-HDL-C	ベースライン（SD）	259.3 (68.5)	287.9 (53.6)	247.8 (46.95)	243.0 (37.94)	250.9 (52.05)	260.1 (70.34)
	平均値（SD）	-24.58 (12.62)	-34.57 (8.51)	-22.8 (7.65)	-28.1 (14.33)	-36.7 (11.09)	0.9 (10.09)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）

TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.25】

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.13, 14.2.15.15, 14.2.15.17, 14.2.15.19, 14.2.15.21, 14.2.15.23, 14.2.15.27, 14.2.15.29、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

表 2.7.3-14 FH に対する副次評価項目の変化率又は変化量（続き）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	26	26	23	26
Non-HDL-C/HDL 比	ベースライン（SD）	4.5（1.5）	5.2（1.5）	5.04（1.782）	4.97（1.539）	4.99（1.317）	5.25（2.564）
	平均値（SD）	-1.2（1.0）	-1.7（0.7）	-1.35（0.782）	-1.29（1.132）	-1.63（0.795）	-0.07（0.761）
Apo-B/Apo-A1 比	ベースライン（SD）	1.2（0.4）	1.4（0.3）	1.12（0.312）	1.08（0.246）	1.08（0.242）	1.13（0.390）
	平均値（SD）	-0.3（0.2）	-0.5（0.1）	-0.25（0.135）	-0.23（0.242）	-0.28（0.164）	-0.01（0.149）

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）
TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.25】
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.13, 14.2.15.15, 14.2.15.17, 14.2.15.19, 14.2.15.21, 14.2.15.23, 14.2.15.27, 14.2.15.29、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

2.7.3.3.3.2 年齢（10～15 歳）

(1) LDL-C

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）における 10～15 歳の集団に対する本剤の LDL-C 低下効果を検討し、結果を国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と併せて表 2.7.3-15 に示した。日欧のいずれの試験でも、LDL-C ベースラインを共変量とした投与 8 週時及び 12 週時における繰り返し測定型共分散分析の結果を示した。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の 10～15 歳集団における LDL-C 変化率（プラセボとの差）は、NK-104 1 mg 群で-18.6%、2 mg 群で-22.9%、4 mg 群で-38.7%であり、投与量に応じた LDL-C 低下を示した。この傾向は全体集団（表 2.7.3-9）と同様であったが、NK-104 1 mg 及び 2 mg における効果は全体集団より小さかった。一方、6～9 歳集団での LDL-C 変化率（プラセボとの差）では NK-104 1 mg 群で-28.4%、2 mg 群で-26.3%、4 mg 群で-35.9%であり、いずれの用量でも LDL-C 低下効果を認めた【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.5】。また、NK-104-4.01EU の 10～15 歳集団における LDL-C 変化率は、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）比べて小さかった。

表 2.7.3-15 10～15 歳の集団の LDL-C 変化率（%）

	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
	1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数	7	7	15	11	14	13
LDL-C ベースライン (SD)	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	213.0 (38.49)	220.9 (37.56)	229.3 (41.44)	256.7 (81.77)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE）	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-22.3 (2.32)	-26.5 (2.63)	-42.3 (2.28)	-3.6 (2.57)
プラセボとの差 最小二乗平均（SE）	－	－	-18.6 (3.52)	-22.9 (3.71)	-38.7 (3.44)	－

単位：mg/dL（LDL-C ベースライン）、%（LDL-C 変化率）

－：該当データなし

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.5、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-3】

(2) 他の有効性評価項目

副次評価項目に関して、10～15 歳の集団に対する結果を表 2.7.3-16 に示した。これらは、投与 12 週時（NK-104-4.01EU では LOCF）のベースラインからの変化率又は変化量とした。

TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比に関して、NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU のいずれにおいてもベースラインからの低下が認められた。一方、HDL-C、Apo-A1 は両試験共に大きな変化は認められなかった。TG は、SD が大きく、試験間及び群間で一貫した変動は認められなかった。

表 2.7.3-16 10～15 歳の集団に対する副次評価項目の変化率（%）又は変化量

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	16	14	14	14
TC	ベースライン（SD）	317.9 (67.8)	344.4 (50.5)	285.1 (42.56)	289.0 (36.49)	295.3 (42.93)	322.0 (77.64)
	平均値（SD）	-19.82 (10.49)	-29.13 (7.72)	-15.5 (5.89)	-20.8 (13.33)	-31.7 (5.83)	-2.0 (6.48)
TG	ベースライン（SD）	69.6 (22.5)	91.3 (36.5)	84.5 (30.35)	99.0 (39.36)	76.4 (22.55)	92.0 (36.87)
	平均値（SD）	24.40 (55.77)	10.24 (46.36)	-12.0 (29.26)	-5.8 (43.19)	5.2 (28.87)	2.2 (36.06)
HDL-C	ベースライン（SD）	58.6 (7.9)	56.6 (8.5)	54.0 (14.21)	50.6 (11.05)	50.7 (10.41)	52.3 (12.72)
	平均値（SD）	1.56 (7.23)	-1.91 (10.14)	6.8 (10.58)	0.9 (13.47)	-3.1 (13.27)	1.6 (11.58)
Apo-A1	ベースライン（SD）	137.0 (13.8)	130.1 (15.9)	134.0 (25.26)	131.0 (21.68)	129.9 (18.09)	133.2 (18.97)
	平均値（SD）	2.17 (7.40)	0.93 (7.26)	2.6 (12.68)	-1.7 (16.55)	-1.5 (11.28)	-2.5 (6.45)
Apo-B	ベースライン（SD）	159.1 (38.5)	177.7 (33.0)	133.1 (20.01)	136.3 (17.99)	138.8 (25.08)	150.1 (40.24)
	平均値（SD）	-24.84 (11.80)	-34.32 (6.27)	-19.6 (7.77)	-20.8 (16.66)	-28.1 (11.86)	-2.9 (12.29)
Non-HDL-C	ベースライン（SD）	259.3 (68.5)	287.9 (53.6)	231.1 (39.93)	238.5 (35.12)	244.6 (41.29)	269.8 (83.19)
	平均値（SD）	-24.58 (12.62)	-34.57 (8.51)	-20.8 (7.11)	-25.3 (17.90)	-37.7 (6.13)	-2.5 (7.64)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）

TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.24】

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.13, 14.2.13.15, 14.2.13.17, 14.2.13.19, 14.2.13.21, 14.2.13.23, 14.2.13.27, 14.2.13.29、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

表 2.7.3-16 10～15 歳の集団に対する副次評価項目の変化率（%）又は変化量（続き）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	16	14	14	14
Non-HDL-C/HDL 比	ベースライン（SD）	4.5（1.5）	5.2（1.5）	4.59（1.572）	4.95（1.325）	5.01（1.271）	5.70（3.152）
	平均値（SD）	-1.2（1.0）	-1.7（0.7）	-1.13（0.451）	-1.18（1.332）	-1.74（0.692）	-0.31（0.839）
Apo-B/Apo-A1 比	ベースライン（SD）	1.2（0.4）	1.4（0.3）	1.03（0.261）	1.07（0.215）	1.09（0.261）	1.18（0.480）
	平均値（SD）	-0.3（0.2）	-0.5（0.1）	-0.23（0.133）	-0.19（0.292）	-0.30（0.174）	-0.02（0.160）

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）
TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.24】
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.13, 14.2.13.15, 14.2.13.17, 14.2.13.19, 14.2.13.21, 14.2.13.23, 14.2.13.27, 14.2.13.29、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

2.7.3.3.3.3 性別

(1) LDL-C

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）における男子集団に対する本剤の LDL-C 低下効果を検討し、結果を国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と併せて表 2.7.3-17 に示した。日欧のいずれの試験でも、LDL-C ベースラインを共変量とした投与 8 週時及び 12 週時における繰り返し測定型共分散分析の結果を示した。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の男子集団における LDL-C 変化率（プラセボとの差）は、NK-104 1 mg 群で-25.7%、2 mg 群で-27.0%、4 mg 群で-42.4%であり、投与量に応じて強い LDL-C 低下率を示した。この結果は全体集団（表 2.7.3-9）と同様であった。一方、女子集団の LDL-C 変化率（プラセボとの差）では NK-104 1 mg 群で-24.1%、2 mg 群で-24.3%、4 mg 群で-38.2%であり、1 mg 群及び 2 mg 群では男子集団とおおむね同程度であった【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.24】。

また、NK-104-4.01EU 男子集団における LDL-C 変化率は、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）に比べて小さかった。

表 2.7.3-17 男子集団の LDL-C 変化率（%）

	国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
	1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数	7	7	12	9	14	11
LDL-C ベースライン (SD)	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	217.1 (50.59)	218.8 (49.33)	234.0 (42.92)	233.9 (88.20)
LDL-C 変化率 最小二乗平均（SE）	-27.258 (3.064)	-34.273 (3.064)	-21.8 (2.50)	-23.2 (3.00)	-38.6 (2.28)	3.8 (2.56)
プラセボとの差 最小二乗平均（SE）	―	―	-25.7 (3.59)	-27.0 (3.97)	-42.4 (3.43)	―

単位：mg/dL（LDL-C ベースライン）、%（LDL-C 変化率）

―：該当データなし

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.5、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-3】

(2) 他の有効性評価項目

副次評価項目に関して、男子集団に対する結果を表 2.7.3-18 に示した。これらは、投与 12 週時（NK-104-4.01EU では LOCF）のベースラインからの変化率又は変化量とした。

TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比に関して、NK-104-PH-01 及び NK-104-4.01EU のいずれにおいてもベースラインからの低下が認められた。一方、HDL-C、Apo-A1 は両試験共に大きな変化は認められなかった。TG は、SD が大きく、試験間及び群間で一貫した変動は認められなかった。

表 2.7.3-18 男子集団に対する副次評価項目の変化率（%）又は変化量

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	12	10	14	12
TC	ベースライン（SD）	317.9 (67.8)	344.4 (50.5)	280.5 (50.42)	285.8 (45.36)	298.5 (44.40)	312.7 (87.31)
	平均値（SD）	-19.82 (10.49)	-29.13 (7.72)	-14.6 (5.30)	-20.6 (9.94)	-30.7 (11.82)	-0.5 (8.33)
TG	ベースライン（SD）	69.6 (22.5)	91.3 (36.5)	77.8 (28.79)	90.8 (42.65)	65.5 (21.90)	77.6 (34.96)
	平均値（SD）	24.40 (55.77)	10.24 (46.36)	-0.1 (31.11)	-5.6 (34.51)	-1.3 (24.28)	-6.5 (38.01)
HDL-C	ベースライン（SD）	58.6 (7.9)	56.6 (8.5)	47.8 (11.94)	52.5 (11.81)	51.4 (10.82)	53.9 (13.54)
	平均値（SD）	1.56 (7.23)	-1.91 (10.14)	7.1 (11.17)	5.2 (9.26)	-3.4 (17.59)	-1.6 (10.32)
Apo-A1	ベースライン（SD）	137.0 (13.8)	130.1 (15.9)	122.3 (18.48)	127.7 (15.19)	131.1 (20.67)	129.5 (19.00)
	平均値（SD）	2.17 (7.40)	0.93 (7.26)	2.5 (12.20)	6.0 (13.30)	-2.9 (14.24)	-3.3 (6.20)
Apo-B	ベースライン（SD）	159.1 (38.5)	177.7 (33.0)	133.3 (26.72)	133.5 (24.28)	140.9 (24.65)	141.2 (45.24)
	平均値（SD）	-24.84 (11.80)	-34.32 (6.27)	-19.4 (6.57)	-23.2 (11.92)	-28.6 (13.31)	1.0 (13.37)
Non-HDL-C	ベースライン（SD）	259.3 (68.5)	287.9 (53.6)	232.7 (52.57)	233.4 (46.53)	247.0 (43.19)	258.8 (93.75)
	平均値（SD）	-24.58 (12.62)	-34.57 (8.51)	-19.3 (7.02)	-26.2 (11.93)	-36.3 (13.53)	0.4 (10.51)

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）

TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.25】

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.13, 14.2.14.15, 14.2.14.17, 14.2.14.19, 14.2.14.21, 14.2.14.23, 14.2.14.27, 14.2.14.29、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

表 2.7.3-18 男子集団に対する副次評価項目の変化率（%）又は変化量（続き）

		国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）		欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）			
		1 mg	2 mg	1 mg	2 mg	4 mg	プラセボ
例数		7	7	12	10	14	12
Non-HDL-C/HDL 比	ベースライン（SD）	4.5（1.5）	5.2（1.5）	5.22（1.895）	4.67（1.340）	4.96（1.139）	5.43（3.492）
	平均値（SD）	-1.2（1.0）	-1.7（0.7）	-1.21（0.532）	-1.43（0.886）	-1.64（0.889）	-0.10（0.988）
Apo-B/Apo-A1 比	ベースライン（SD）	1.2（0.4）	1.4（0.3）	1.13（0.332）	1.06（0.223）	1.09（0.227）	1.14（0.528）
	平均値（SD）	-0.3（0.2）	-0.5（0.1）	-0.24（0.137）	-0.30（0.209）	-0.29（0.162）	0.03（0.170）

単位：%（TC, TG, HDL-C, Apo-A1, Apo-B, Non-HDL-C）
TC/HDL-C 比は、Non-HDL-C/HDL 比と同じ結果であるため、省略した【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.25】
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.13, 14.2.14.15, 14.2.14.17, 14.2.14.19, 14.2.14.21, 14.2.14.23, 14.2.14.27, 14.2.14.29、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7～22】

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）及び国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の結果に基づき、小児 FH 患者に対する NK-104 の推奨用法・用量を検討し、添付文書の効能・効果及び用法・用量を以下の通りとすることが妥当と考えた。なお、既存の添付文書からの変更点を下線で示した。

効能・効果
高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症

用法・用量
高コレステロール血症
通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4mg までとする。
家族性高コレステロール血症
成人：通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4mg までとする。

小児：通常、10 歳以上の小児にはピタバスタチンカルシウムとして 1mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 2mg までとする。

2.7.3.4.1 効能・効果の設定根拠

成人では、高コレステロール血症及び FH を効能・効果としている。FH 以外の主な高コレステロール血症として、成人で頻度が高いとされている家族性複合型高脂血症が挙げられるが、この疾患は遺伝的素因に起因した疾患ではあるものの LDL-C の上昇は比較的軽度であり、食事療法を中心とした生活習慣の改善が奏功することが知られている [3)]。このような病態では、小児期は食事・運動療法のみで脂質管理が可能と考えられる。また、この知見を鑑み、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では FH を対象として治験を実施し、FH に対して長期にわたり安定した LDL-C 低下効果が認められた。

以上より、本申請では FH を対象疾患とすることが妥当と判断した。

また、本邦では、小児 FH に対する薬物療法は専門医の指導のもとで行うべきとされていることから [3)]、薬物療法が必要と判断される患者に対しては、FH の治療に十分な知識及び経験を持つ医師が NK-104 を投与する必要があると考えられる。

2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠

(1) 年齢

これまで、欧米では小児 FH の薬物治療開始時期は 8 歳 [4)]又は 10 歳 [5)]からとする治療指針が複数存在しておりコンセンサスが得られていなかったと思われるが、近年は 8-10 歳とするのが主流になっていると推察される [6)]。また、欧米では他のスタチン系薬剤が小児を対象とした適応を有しており、表 2.7.3-19 に示す通り、おおむね 10 歳から使用可能となっている。

表 2.7.3-19 他のスタチン系薬剤の海外での小児適応年齢

	米国	欧州（英国）
ロスバスタチン [7)8)]	10 歳	10 歳
アトルバスタチン [9)10)]	10 歳	10 歳
シンバスタチン [11)12)]	10 歳	10 歳
プラバスタチン [13)14)]	8 歳	8 歳
フルバスタチン [15)16)]	10 歳	9 歳
ロバスタチン [17)]	10 歳	－
－該当データなし 米国については Drugs@FDA、欧州（英国）については eMedicines Compendium から情報を入手した。		

このような状況を勘案し、本邦で実施した国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では 10 歳以上 15 歳以下の小児患者を対象とし、この年齢範囲における有効性及び安全性を確認できた。

以上より、本申請では 10 歳以上の小児 FH に対する適応追加が適切と考えられた。

(2) 投与量

10～15 歳の日本人男子 FH 患者を対象に実施した国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）において、NK-104 1 mg 群の投与 8 週及び 12 週時の LDL-C 変化率は-27.258%であり、ベースラインから統計的に有意な低下を示した。また、NK-104 2 mg 群の LDL-C 変化率は-34.273%であり、1 mg 群より更に強い低下傾向を示した。このような LDL-C 低下効果は欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）でも認められた（表 2.7.3-8）。また、NK-104-4.01EU では対比を用いた用量反応関係の検討を行い、統計的に有意な用量反応性が示された（2.7.3.2.2）。

一方、NK-104 未変化体の投与後 1 時間の血漿中薬物濃度は、NK-104 1 mg 群では幾何平均値として 20.4899 ng/mL、2 mg 群では 27.9871 ng/mL であり、投与量に応じて血漿中薬物濃度が上昇した【2.7.2.2.1】。また、NK-104-4.01EU でも NK-104 1 mg 群で 14.41 ng/mL、2 mg 群で 26.18 ng/mL、4 mg 群で 93.93 ng/mL であり、NK-104-PH-01 と同様に、投与量に応じて上昇した。

安全性に関しては、NK-104-PH-01 では NK-104 1 mg 群の有害事象発現率が 100%、2 mg 群では 71.4%であり、高用量群で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった。NK-104-4.01EU では NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 69.2%、59.3%、42.3%及び 55.6%であり、NK-104-PH-01 と同様に高用量で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった【2.7.4.2.1】。

上記の如く、NK-104 は投与量に比例して強い LDL-C 低下効果を示し、用量間で安全性の差異は認められなかった。また、海外における小児 FH に関する治療指針では、小児 FH に対して最も低い用量から投与を開始する必要性が指摘されている [18]。

以上より、本申請では NK-104 1 mg から投与を開始し、効果不十分の場合は安全性に配慮して適宜 2 mg に増量することが適切な使用法と考えられた。

なお、本邦では小児に対するスタチン系薬剤の安全性データが存在しないことから、NK-104-PH-01 では成人の最高用量である 4 mg の検討を行っておらず、本申請で同用量の適応を得るための情報は不十分と判断した。

(3) 性別

女性の冠動脈疾患発症や死亡率は、加齢によるリスクの増加を考えると、リスクの増加が女性は男性より約 10 年遅いとされている [3]。そのため、欧米に比べて一般的に冠動脈疾患リスクが低い日本人において、小児女子に対して積極的に小児期からの薬物治療が必要な場合は少ないと考えられる。また、スタチン系薬剤は催奇形性の懸念があることから妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌となっているが、小児では成人に比べて医師からの注意喚起が十分に伝わらない可能性が考えられること、思春期に医師又は家族との適切な情報交換が難しい場合があると考えられること等を

考慮する必要がある。このような状況の中、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の実施に際しては、上記を考慮してなお薬剤治療が必要と判断される高リスク小児女子患者を確保することが困難と予想されたため、男子のみを対象として治験を実施した。

一方、FH は一定の比率で存在する遺伝性疾患であり、重症度には個人差があるため[19]、将来に冠動脈疾患が発症するリスクが極めて高く、小児期から積極的にスタチン系薬剤の使用を必要とする女子 FH が存在し得る。また、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では女子も対象として本剤の有効性及び安全性を確認しており、外国人データではあるものの小児女子 FH に対する本剤の有用性が確認された。

以上より、本申請では男子 FH のみならず女子 FH への適応も追加する必要があると判断した。ただし、前述の如く、小児期から本剤を必要とする女子 FH 患者集団は極めて限定されていると思われること、医師による本剤の添付文書情報の十分な理解及び患者への適切な情報伝達が重要であること、日本人小児女子 FH のデータがないこと等を踏まえて本剤を使用する必要があると考えられた。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）における 52 週間長期投与時の LDL-C 変化率の推移を表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 に示した。

表 2.7.3-20 NK-104-PH-01 における LDL-C 変化率の 52 週間推移

時期		1mg 群 (N=7)[a)]	2mg 群 (N=7)[a)]
4 週	平均値（SD）	-26.53 (6.54)	-28.92 (5.26)
8 週	平均値（SD）	-24.70 (9.93)	-33.56 (11.94)
12 週	平均値（SD）	-27.75 (10.34)	-37.04 (7.34)
24 週	平均値（SD）	-27.08 (8.24)	-33.95 (11.25)
38 週	平均値（SD）	-26.31 (9.80)	-31.61 (11.23)
52 週	平均値（SD）	-24.32 (10.25)	-32.22 (5.94)
単位：%			
a)：いずれの時期においても各群 7 名			
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-6】			

表 2.7.3-21 NK-104-4.02EU における LDL-C 変化率の 52 週間推移

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	167.5 (15.62)	186.2 (32.27)	234.1 (53.18)	229.7 (53.62)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	3	5	96	104
Mean (SD)	-37.1 (6.06)	-27.5 (7.79)	-25.5 (10.31)	-25.9 (10.25)
Week 8				
n	1	5	84	90
Mean (SD)	-24.5 (-)	-28.7 (22.39)	-31.0 (9.69)	-30.8 (10.53)
Week 12				
n	0	2	75	77
Mean (SD)	-	-22.9 (0.37)	-38.6 (10.77)	-38.2 (10.92)
Week 16				
n	3	4	76	83
Mean (SD)	-34.9 (6.19)	-24.8 (28.67)	-39.6 (10.30)	-38.7 (11.78)
Week 28				
n	2	4	75	81
Mean (SD)	-40.4 (3.65)	-32.2 (7.55)	-38.3 (10.68)	-38.1 (10.48)
Week 40				
n	2	3	71	76
Mean (SD)	-38.2(5.69)	-35.6 (8.88)	-38.2(11.95)	-38.1(11.67)
Week 52				
n	1	3	70	74
Mean (SD)	-37.9 (-)	-33.3(7.89)	-37.6(11.67)	-37.5(11.45)
Week 52 endpoint				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	-37.0(8.85)	-31.0(8.00)	-38.3(12.29)	-37.8(12.07)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.1.1】

NK-104 の LDL-C 低下効果は日欧いずれの試験でも投与 4 週時から長期間にわたって維持しており、この効果はいずれの用量でも認められた。他の脂質評価項目のうち、TC、Apo-B、Non-HDL-C、Non-HDL-C/HDL-C 比及び Apo-B/Apo-A1 比は、両試験共に LDL-C と同様に長期間にわたって安定した低下効果を示した。TG 及び TC/HDL-C 比に関しては、NK-104-4.02EU において低下が認められた。一方、NK-104-PH-01 における TG は SD が大きく、群間で一貫した変動は認められなかった。HDL-C、Apo-A1 は両試験共に大きな変化は認められなかった。【2.7.6.3.5.2、2.7.6.4.5】。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-22 選択基準（NK-104-PH-01、NK-104-4.01EU）

表 2.7.3-23 除外基準（NK-104-PH-01、NK-104-4.01EU）

表 2.7.3-22 選択基準（NK-104-PH-01、NK-104-4.01EU）

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）	欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）
選択基準 （1）ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者（下記診断基準*に適合する者） （2）LDL-C≥ 190 mg/dL 又は LDL-C≥ 160 mg/dL で以下のリスクファクターを一つ以上持つ者 - 冠動脈疾患の家族歴（二親等以内） - 肥満（肥満度 20%以上） - 2 型糖尿病 - 高血圧症（収縮期:125 mmHg 以上又は拡張期:70 mmHg 以上） - 低 HDL-C 血症（40 mg/dL 未満） （3）同意取得時の年齢が 10 歳以上 15 歳以下の日本人 （4）男子 （5）医師の指示に基づき適格性調査時の 3 ヶ月以上前より食事療法を実施している者。又は、食事に配慮した食生活が適格性調査時の 3 ヶ月以上前より実施されており、更に強い食事制限を課す必要がないと治験責任医師等が判断できる者 いずれの場合も、適格性調査時の 4 週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事・運動療法を実施している者 （6）外来患者 （7）被験者本人及び代諾者より文書によりアセント及び同意の得られる者 *:小児家族性高コレステロール血症診断基準（ヘテロ接合体） 1.高コレステロール血症:未治療時の LDL-C≥ 140 mg/dL 2.家族歴（二親等以内の血族）:FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴** **：若年性冠動脈疾患は男性 55 歳未満、女性 65 歳未満と定義する。 参考：成人における FH 診断基準 以下 3 項目のうち 2 項目が該当すること 1.未治療時の LDL-C≥ 180 mg/dL 2.皮膚結節性黄色腫あるいは腱黄色腫（アキレス腱肥厚） 3.家族歴（二親等以内の血族）:FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴	選択基準 （1）無作為割付時の年齢が 6 歳以上 17 歳未満の男女 （2）空腹時 LDL-C ≥ 160 mg/dL 又は空腹時 LDL-C ≥ 130 mg/dL で以下のリスクファクターを一つ以上有した者 - 男子 -心筋梗塞と定義された若年性心疾患を 50 歳以前に罹患した家族（二親等以内）又は 60 歳以前に罹患した家族（一親等）を有した者 - 低 HDL-C 血症（<45 mg/dL）又は高 TG 血症（>150 mg/dL）を有した者 - 高リポタンパク（a）血症（>75 nmol/L）を有した者 - 2 型糖尿病を有した者 - 高血圧症を有した者[年齢に応じた収縮期血圧及び拡張期血圧が 95 パーセンタイルを超えた者（【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU 16.1.1】参照）] （3）スクリーニングの 5 週間以上前から、又は脂質測定時（Week -1）の 4 週間以上前から脂質低下薬を使用していなかった者 （4）適切な食事療法を 8 週間以上実施していた者 （5）初経を経た女子は妊娠中又は授乳中ではなく、性的活動がある場合は、適切な避妊法を実施していた者 （6）各国規制の要求に従い、被験者本人及び代諾者より文書での同意及び（必要に応じて）アセントが得られた者

表 2.7.3-23 除外基準（NK-104-PH-01、NK-104-4.01EU）

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）	欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）
除外基準 （1）過去に NK-104（リバロ錠）を服薬した経験がある者 （2）肝障害患者、あるいは ALT、AST が基準値上限の 1.5 倍以上の者 （3）　骨格筋障害を有する者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）のある者、薬剤性筋障害の既往歴のある者、あるいは CK が基準値上限の 3 倍以上の者（上昇の原因を特定できる場合（運動等）、1 週間以内の再測定結果に基づき判断しても良い） （4）ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有する者 （5）続発性高脂血症を有する者（例：甲状腺機能低下症、HIV 感染症、全身性エリトマトーデス、臓器移植、悪性腫瘍の既往等） （6）他の脂質低下薬を使用する必要がある者（ただし、プロブコールの場合は適格性判断時の 6 週間以上前から、その他の脂質低下薬においては適格性判断時の 4 週間以上前から服薬を中止すれば治験参加可能とする） （7）アフェレーシス療法を施行中の者 （8）消化器切除の既往（虫垂切除は除く）又は消化・吸収異常を伴う胃腸疾患を有する者 （9）治験薬の服薬が困難な者 （10）静脈採血が困難な者 （11）空腹時 TG≥ 400 mg/dL の者 （12）1 型糖尿病を合併している者 （13）同意取得前 12 週間以内に脳血管障害を発症した者 （14）心不全患者及び同意取得前 12 週間以内に狭心症発作又は心筋梗塞を発症した者 （15）腎機能障害患者、あるいは血清クレアチニンが高値の者（10 歳~12 歳：0.9 mg/dL 以上、13~14 歳：1.0 mg/dL 以上、15 歳：1.2 mg/dL 以上） （16）コントロール不良の糖尿病患者（HbA1c：NGSP 値として 8.4 以上、JDS 値として 8.0 以上。HbA1c の即時確認が難しい場合は代用として空腹時血糖値：160 mg/dL 以上） （17）重症の高血圧患者（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上） （18）薬物によるアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）の既往又は重篤な副作用の既往を有する者 （19）適格性調査前 12 週間以内に他の臨床試験に参加し治験薬を投与された者 （20）併用禁止薬を使用せざるを得ない者 （21）その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した者	除外基準 （1）治験薬を服用できなかった又は治験薬の服用を希望しなかった者 （2）空腹時 TG > 400 mg/dL の者 （3）ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有した者 （4）二次性高脂血症（例：甲状腺機能低下症、HIV 感染症、全身性エリトマトーデス、臓器移植、悪性腫瘍の既往、ネフローゼ症候群、糖原病）を有した者 （5）スタチン不耐性、他のスタチンによる副作用又は治験薬の成分に対する過敏症を過去に発症したことがあった者 （6）スタチン以外の脂質低下薬を使用する必要があった者 （7）アフェレーシス療法を施行中の者 （8）試験の目的に影響を及ぼす懸念のある併用薬を使用する必要があった者 （9）1 型糖尿病を合併していた者 （10）コントロール不良の 2 型糖尿病患者（HbA1c > 9.0 %） （11）血清クレアチニンが高値（> 2.0 mg/dL）の重度の腎機能障害患者 （12）コントロール不良の高血圧患者 （13）未治療の甲状腺疾患を合併していた者 （14）重症な肝障害、活動性肝疾患、又は ALT もしくは AST の持続的上昇（基準値上限の 3 倍以上）を認めた者 （15）活動性筋肉疾患を合併していた者又は CK 値が基準値上限の 3 倍以上の者（運動のよる場合を除く） （16）Hb が低値の者（男子：10 g/dL 未満、女子：9 g/dL 未満）又は ALP が年齢に応じた基準値上限の 2 倍以上の者 （17）治験参加により患者の安全性に問題が生じると考えられる臨床検査異常値を有した者 （18）過去 5 年間で悪性腫瘍を罹患した者 （19）喫煙者又は薬物依存症、アルコール依存症の既往を有した者 （20）治験薬服用前 30 日以内に入院した者 （21）スクリーニング前 3 箇月以内に大規模な手術を受けた者 （22）健康状態が安全性評価に影響する又は重大な安全性上のリスクになると治験責任医師が判断した者 （23）治験薬を使用する他の臨床試験に同意取得前 30 日以内に参加した者又は本治験実施期間中に参加した者

リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

興和株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 6
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 8
2.7.4.2 有害事象 14
2.7.4.2.1 有害事象の解析 14
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 28
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 30
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 35
2.7.4.5.1 内因性要因 35
2.7.4.5.2 外因性要因 37
2.7.4.5.3 薬物相互作用 37
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 37
2.7.4.5.5 過量投与 37
2.7.4.5.6 薬物乱用 38
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 38
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 38
2.7.4.6 市販後データ 38
2.7.4.6.1 再審査報告書 38
2.7.4.6.2 PBRER/PSUR 43
2.7.4.7 付録 46
2.7.4.7.1 有害事象一覧 46
2.7.4.7.2 注目すべき臨床検査値の推移（CK、AST、ALT、クレアチニン、シスタチン C、テストステロン、エストラジオール） 46
2.7.4.7.3 シフトテーブル（CK、AST、ALT） 46
2.7.4.7.4 バイタルサイン、身体的所見及び心電図 47

略号一覧表

略号	略号内容
ALT	Alanine Aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate Aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
CK	Creatine Kinase（クレアチンキナーゼ）
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase（γ-グルタミルトランスペプチダーゼ）
LDH	Lactate Dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
MedDRA/J™	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version（ICH 国際医薬用語集日本語版）
NCI-CTC	National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria（米国国立がん研究所－有害事象共通用語基準）
PBRER/PSUR	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告）
PT-INR	Prothrombin time International Normalized Ratio（プロトロンビン時間－国際標準比）
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象）
SD	Standard Deviation（標準偏差）
TC	Total Cholesterol（総コレステロール）
TEAE	Treament Emergent Adverse Event（治験薬投与後に認められた有害事象）

2.7.4 臨床的安全性
2.7.4.1 医薬品への曝露
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

安全性の検討に用いた 3 試験の試験デザインを表 2.7.4-1 に示した。

表 2.7.4-1 安全性の検討に用いた試験一覧

試験名 [治験 No.]	試験デザイン	対象	被験薬	実施国	投与期間	評価対象例 a)
国内第 III 相試験 [NK-104-PH-01]	多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験	10～15 歳 FH 男子	1 mg 2 mg	日本	52 週間	14 名
欧州 12 週間投与試験 [NK-104-4.01EU]	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg プラセボ	欧州	12 週間	106 名
欧州長期投与試験 [NK-104-4.02EU]	多施設共同非盲検長期試験	6～16 歳 脂質異常症 男女	1 mg 2 mg 4 mg	欧州	52 週間	112 名

a)：安全性解析対象集団

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU、5.3.5.2.1 NK-104-PH-01、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU】

各試験の要約を【2.7.3.2】に示した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

(1) 有害事象

治験薬投与前に認められず治験薬投与後に新たに症状･所見が発現した場合や､治験薬投与前に認められた症状･所見が治験薬投与後に悪化した場合など治験薬投与後に被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を有害事象と定義した。治験薬投与前に確認した事象は有害事象としなかった。有害事象の判断は治験薬との因果関係の有無にかかわらないこととした。

治験薬との因果関係は、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では「関連なし」「関連あるとはいえない」「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」で判定し、このうち「関連あるかもしれない」「おそらく関連あり」「関連あり」と判定されたものを副作用とした。欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では、同様に 5 種の分類” None”、” Improbable”、” Possible”、” Probable”、” Definite”で判定し、このうち” Possible”、” Probable”、” Definite” と判定されたものを副作用とした。

2.7.4 臨床的安全性

有害事象は、症例報告書に記載された有害事象名を基に、「ICH 国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J^{TM}16.1)」から適切な用語を選択した。欧州試験では MedDRA 15.0 を用いたが、本モジュールでは MedDRA 16.1 に再コーディングした。

有害事象の集計では、無作為割付された被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服薬した被験者を対象とした。

重篤な有害事象は、NK-104-PH-01 において以下のいずれかに該当する場合とし、NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU では「6.」を除き、評価した。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの
5. 先天異常を来すもの
6. 上記 1～5 に掲げるものに準じて重篤であるもの

いずれの試験においても、重症度は以下の 3 段階で判定した。

1. 軽 度：日常の生活に特に支障を与えない
2. 中等度：日常の生活に支障を与える
3. 高 度：日常の生活が不可能

上記の規定に従い、すべての試験で各投与群における有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を集計した。NK-104-PH-01 では有害事象発現件数も集計した。

また、NK-104-4.02EU では大半の被験者（113 名中 84 名）が NK-104-4.01EU から継続していることから、両試験を統合した時の時期別有害事象発現率を集計した。NK-104-4.01EU プラセボ群の被験者については、プラセボ投与期間は考慮せず、NK-104-4.02EU での NK-104 投与期間のみを検討した。

なお、統計的な比較は行わなかった。

(2) 臨床検査値

日欧いずれの試験でも同じ臨床検査項目を測定し、各時期の臨床検査値について、投与群ごとに基本統計量を算出した。また国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では投与群ごとに推移図を作成した。

臨床検査値の変動については、以下の基準に該当する臨床検査値異常を有害事象として取り扱った。

- 臨床検査値の変動が重篤な有害事象の定義に該当する場合
- 臨床検査値の変動により治験薬投与の処置（中断、中止）が必要になった場合
- 臨床検査値の変動により薬物による介入（併用薬)、外科的介入（併用治療）が必要になった場合
- 上記に該当しないが、臨床検査の変動が医学的に注目すべきものと医師が判断した場合

(3) 血圧、脈拍数、体重、身長、心電図等

血圧、脈拍数、体重、身長については、投与群ごとに基本統計量を算出した。心電図については、投与群ごとに各時期の所見（正常/異常）を示した。欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では、心電図パラメータについても集計し、それらを逸脱したデータを一覧で示した。

また、欧州試験では身体所見の調査を行った。身体所見のうち、タナーステージ（5段階）について治験開始前後の変化をシフトテーブルで示した。

2.7.4.1.1.3 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）と欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）の比較

NK-104-PH-01 の対象集団は、10～15 歳の家族性高コレステロール血症男子であるのに対し、欧州試験では 6～16 歳の脂質異常症男女である。有効性、安全性及び薬物動態の評価では、欧州試験において NK-104-PH-01 と同じ年齢、性別、及び必要に応じて対象疾患の部分集団解析を実施し、2.7.4.5.1 において欧州の全集団とともに日本の対象集団と比較した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）

投与期間を表 2.7.4-2 に示した。

本試験の安全性解析対象集団は 14 名であり、投与期間の平均値は 368.1 日であった。

表 2.7.4-2 NK-104-PH-01 の投与期間

		1 mg 群(%) （N=7）	2 mg 群(%) （N=7）	合計(%) （N=14）
治験薬投与期間（日）	平均値(SD)	368.1(17.5)	368.0(15.1)	368.1(15.7)
治験薬投与期間別の被験者数	≦28	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	29-56	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	57-84	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	85-168	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	169-266	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	267-364	3(42.9)	2(28.6)	5(35.7)
	364＜	4(57.1)	5(71.4)	9(64.3)
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-1】				

(2) 欧州試験（NK-104-4.01EU、NK-104-4.02EU）

NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU における投与期間をそれぞれ表 2.7.4-3 及び表 2.7.4-4 に示した。安全性解析対象集団は、NK-104-4.01EU で 106 名、NK-104-4.02EU で 112 名であり、投与期間の平均値はそれぞれ 84.2 日、342.0 日であった。

表 2.7.4-3 NK-104-4.01EU の投与期間

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Exposure (days)					
n	26	27	25	27	105
Mean (SD)	86.0 (2.71)	83.1 (16.10)	82.7 (14.43)	84.9 (2.93)	84.2 (10.88)
Exposure Category – n (%)					
1-28 days	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
29-56 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
57-84 days	5 (19.2)	4 (14.8)	7 (26.9)	13 (48.1)	29 (27.4)
>84 days	21 (80.8)	22 (81.5)	17 (65.4)	14 (51.9)	74 (69.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Note: Exposure = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug +1. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.6】					

表 2.7.4-4 NK-104-4.02EU の投与期間

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Exposure (days)				
n	112	110	104	112
Mean (SD)	40.7 (43.03)	46.9 (64.12)	274.9 (67.26)	342.0 (66.29)
Exposure Category – n (%)				
1-28 days	9 (8.0)	46 (41.8)	1 (1.0)	0 (0.0)
29-56 days	98 (87.5)	54 (49.1)	1 (1.0)	0 (0.0)
57-84 days	2 (1.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
85-112 days	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.8)
113-196 days	1 (0.9)	0 (0.0)	10 (9.6)	11 (9.8)
197-280 days	0 (0.0)	1 (0.9)	8 (7.7)	0 (0.0)
281-364 days	1 (0.9)	5 (4.5)	83 (79.8)	49 (43.8)
>364 days	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (44.6)

Note: Exposure at specified NK-104 dose level = summation of date of last dose – date of first dose + 1 at each dosing period. For ongoing patients, the cutoff date (12 January 2014) of interim analysis was used to calculate exposure. %=n/N', where N' was the number of patients who took the specified NK-104 dose level.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.7.1】

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）

人口統計学的特性を表 2.7.4-5 に示した。

肥満度の平均値は、NK-104 1 mg 群で 2 mg 群より高値であった。ただし、平均値としてはいずれの群も正常範囲（±20%）であり、結果に影響するものではないと考えられた。その他はいずれの項目でも、群間の大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.4-5 NK-104-PH-01 の人口統計学的データ

		NK-104 1 mg N=7	NK-104 2 mg N=7	合計 N=14
年齢（歳）	平均値（SD）	12.0 (1.4)	11.6 (1.8)	11.8 (1.6)
身長（cm）	平均値（SD）	145.14 (12.55)	149.96 (13.12)	147.55 (12.58)
体重（kg）	平均値（SD）	40.44 (11.24)	41.70 (9.62)	41.07 (10.07)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	19.02(4.35)	18.34 (2.16)	18.68 (3.32)
肥満度（%）	平均値（SD）	7.3(24.2)	-0.6 (12.4)	3.4 (18.9)
LDL-C ベースライン（mg/dL）	平均値（SD）	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	257.5 (59.2)
運動療法の有無	無（%）	3 (42.9)	5 (71.4)	8 (57.1)
	有（%）	4 (57.1)	2 (28.6)	6 (42.9)
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-2】				

(2) 欧州試験（NK-104-4.01EU、NK-104-4.02EU）

両試験における人口統計学的特性を表 2.7.4-6 及び表 2.7.4-7 に示した。NK-104-4.02EU では漸増デザインとしており、治験終了時点で服用していた用量を以て NK-104 の用量とした。被験者の大半は NK-104 4mg 群であった。なお、NK-104-4.02EU では、FH 患者数に不整合が認められ、医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、非 FH 患者数は表に記載している 4 名ではなく 3 名であった。FH 患者又は非 FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表及びリストを修正しなかった。

いずれの項目についても、大きな群間の偏りは認められなかった。

表 2.7.4-6 NK-104-4.01EU 人口統計学的データ

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Age at randomisation (years)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	10.5 (2.75)	11.1 (2.87)	10.3 (2.66)	10.4 (3.26)	10.6 (2.87)
Age group – n (%)					
≥6 to <10 years	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)	43 (40.6)
≥10 to <16 years	16 (61.5)	14 (51.9)	14 (53.8)	14 (51.9)	58 (54.7)
≥16 to <17 years	1 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (4.7)
Gender – n (%)					
Male	12 (46.2)	10 (37.0)	14 (53.8)	12 (44.4)	48 (45.3)
Female	14 (53.8)	17 (63.0)	12 (46.2)	15 (55.6)	58 (54.7)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Percentage was calculated using the number of patients in the column heading in the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2】

表 2.7.4-6 NK-104-4.01EU 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Race – n (%)					
White/Caucasian	24 (92.3)	26 (96.3)	26 (100.0)	26 (96.3)	102 (96.2)
Asian	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (1.9)
Black/African or African American	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Multiple races	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Ethnicity – n (%)					
Hispanic or Latino	2 (7.7)	4 (14.8)	1 (3.8)	2 (7.4)	9 (8.5)
Not Hispanic or Latino	24 (92.3)	23 (85.2)	25 (96.2)	25 (92.6)	97 (91.5)
Country – n (%)					
France	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (7.4)	5 (4.7)
Greece	6 (23.1)	4 (14.8)	6 (23.1)	6 (22.2)	22 (20.8)
Italy	0 (0.0)	1 (3.7)	11 (42.3)	3 (11.1)	15 (14.2)
Netherlands	11 (42.3)	14 (51.9)	5 (19.2)	10 (37.0)	40 (37.7)
Norway	7 (26.9)	4 (14.8)	0 (0.0)	4 (14.8)	15 (14.2)
Spain	2 (7.7)	4 (14.8)	1 (3.8)	2 (7.4)	9 (8.5)
Diagnosis by Investigator – n (%)					
Heterozygous FH	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (96.2)	26 (96.3)	104 (98.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (1.9)
Diagnosis by genetic testing – n (%)					
FH	26 (100.0)	26 (96.3)	25 (96.2)	27 (100.0)	104 (98.1)
Non-FH	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Percentage was calculated using the number of patients in the column heading in the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2】

表 2.7.4-6 NK-104-4.01EU 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Tanner staging – n (%)					
I	13 (50.0)	12 (44.4)	12 (46.2)	15 (55.6)	52 (49.1)
II	6 (23.1)	5 (18.5)	5 (19.2)	5 (18.5)	21 (19.8)
III	4 (15.4)	4 (14.8)	1 (3.8)	1 (3.7)	10 (9.4)
IV	2 (7.7)	3 (11.1)	5 (19.2)	3 (11.1)	13 (12.3)
V	1 (3.8)	3 (11.1)	3 (11.5)	3 (11.1)	10 (9.4)
Previous lipid-lowering medication at screening – n (%)					
Yes	6 (23.1)	11 (40.7)	10 (38.5)	10 (37.0)	37 (34.9)
No	20 (76.9)	16 (59.3)	16 (61.5)	17 (63.0)	69 (65.1)
Number of risk factors – n (%)					
None	2 (7.7)	5 (18.5)	6 (23.1)	10 (37.0)	23 (21.7)
1 risk factor	13 (50.0)	13 (48.1)	12 (46.2)	8 (29.6)	46 (43.4)
2 risk factors	9 (34.6)	7 (25.9)	7 (26.9)	7 (25.9)	30 (28.3)
>2 risk factors	2 (7.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (7.4)	7 (6.6)
Height (cm)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.2 (16.47)
Weight (kg)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	46.5 (20.88)	47.6 (16.62)	39.5 (12.11)	40.5 (16.36)	43.6 (16.92)
BMI (kg/m^2)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	19.7 (4.92)	20.0 (3.76)	18.2 (2.83)	18.3 (3.52)	19.1 (3.86)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Percentage was calculated using the number of patients in the column heading in the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2】

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4-7 NK-104-4.02EU 人口統計学的データ

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N = 112
Age at randomisation (years)				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	12.0 (2.65)	10.5 (3.08)	10.8 (2.98)	10.8 (2.96)
Age group – n (%)				
≥6 to <12 years	2 (66.7)	3 (50.0)	62 (60.2)	67 (59.8)
≥12 to <17 years	1 (33.3)	3 (50.0)	41 (39.8)	45 (40.2)
Age group – n (%)				
≥6 to <10 years	0 (0.0)	2 (33.3)	40 (38.8)	42 (37.5)
≥10 to <15 years	2 (66.7)	4 (66.7)	47 (45.6)	53 (47.3)
≥15 to <17 years	1 (33.3)	0 (0.0)	16 (15.5)	17 (15.2)
Age group – n (%)				
≥6 to <10 years	0 (0.0)	2 (33.3)	40 (38.8)	42 (37.5)
≥10 to <16 years	3 (100.0)	4 (66.7)	54 (52.4)	61 (54.5)
≥16 to <17 years	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (8.7)	9 (8.0)
Gender – n (%)				
Male	2 (66.7)	4 (66.7)	48 (46.6)	54 (48.2)
Female	1 (33.3)	2 (33.3)	55 (53.4)	58 (51.8)
Race – n (%)				
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black/African or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White/Caucasian	3 (100.0)	6 (100.0)	98 (95.1)	107 (95.5)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)

Note: Baseline for weight and BMI was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4】

表 2.7.4-7 NK-104-4.02EU 人口統計学的特性（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N = 112
Ethnicity – n (%)				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (4.9)	6 (5.4)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	5 (83.3)	98 (95.1)	106 (94.6)
Country – n (%)				
France	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.8)	7 (6.3)
Greece	2 (66.7)	0 (0.0)	21 (20.4)	23 (20.5)
Italy	0 (0.0)	3 (50.0)	22 (21.4)	25 (22.3)
Netherlands	0 (0.0)	2 (33.3)	46 (44.7)	48 (42.9)
Spain	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (6.8)	9 (8.0)
Diagnosis by Investigator – n (%)				
Heterozygous FH	2 (66.7)	6 (100.0)	100 (97.1)	108 (96.4)
Familial mixed (combined) Hypercholesterolaemi	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Dyslipidaemia in Diabetes mellitus II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
Diagnosis by genetic testing – n (%)				
FH	2 (66.7)	5 (83.3)	102 (99.0)	109 (97.3)
Non-FH	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (1.0)	3 (2.7)
Tanner staging – n (%)				
I	1 (33.3)	2 (33.3)	44 (42.7)	47 (42.0)
II	2 (66.7)	1 (16.7)	22 (21.4)	25 (22.3)
III	0 (0.0)	2 (33.3)	10 (9.7)	12 (10.7)
IV	0 (0.0)	1 (16.7)	12 (11.7)	13 (11.6)
V	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (14.6)	15 (13.4)

Note: Baseline for weight and BMI was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4】

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

各試験における有害事象発現率の要約を表 2.7.4-8、表 2.7.4-9、表 2.7.4-10 に示した。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 100%（7/7

名)、2 mg 群では 71.4%（5/7 名）であった。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものはなかった。重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 69.2%（18/26 名）、59.3%（16/27 名）、42.3%（11/26 名）及び 55.6%（15/27 名）であった。副作用は NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 15.4%（4/26 名）、14.8%（4/27 名）、15.4%（4/26 名）及び 14.8%（4/27 名）であった。重篤な有害事象は、2 mg 群の 1 名で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、2 mg 群で 1 名（重篤な有害事象症例）及び 4 mg 群で 1 名に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡例は認められなかった。

欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）の有害事象の発現率は 67.0%（75/112 名）、副作用発現率は 8.9%（10/112 名）であった。重篤な有害事象は 1 名（1 mg 投与時、4 mg 群）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は 1 名（2 mg 投与時、2 mg 群）で認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡例はなかった。

表 2.7.4-8 NK-104-PH-01 の有害事象発現率

	1mg 群 (N=7)	2mg 群 (N=7)
有害事象発現例数及び発現率（%）[発現件数]	7(100.0) [23]	5(71.4) [22]
副作用	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
重篤な有害事象	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
重症度別		
軽度	5(71.4) [21]	5(71.4) [22]
中等度	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
高度	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
中止に至った有害事象	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-2】		

表 2.7.4-9 NK-104-4.01EU の有害事象発現率

Event Event type	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Patients with any adverse event	19 (73.1)	16 (59.3)	12 (46.2)	15 (55.6)	62 (58.5)
Patients with any TEAE	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
Maximum severity of TEAE					
Mild	17 (65.4)	14 (51.9)	8 (30.8)	13 (48.1)	52 (49.1)
Moderate	1 (3.8)	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (7.4)	7 (6.6)
Severe	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Patients with any TEAE related to study drug	4 (15.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	4 (14.8)	16 (15.1)
Maximum severity of TEAE related to study drug					
Mild	4 (15.4)	4 (14.8)	3 (11.5)	4 (14.8)	15 (14.2)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.1】

表 2.7.4-10 NK-104-4.02EU の有害事象発現率

Event Event type	NK-104 Total[a)] N = 112 n (%)
Patients with any AE	75 (67.0)
Patients with any TEAE	75 (67.0)
Maximum severity of TEAE	
Mild	59 (52.7)
Moderate	16 (14.3)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	10 (8.9)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	8 (7.1)
Moderate	2 (1.8)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	1 (0.9)
Patients with any treatment-emergent SAE	1 (0.9)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	1 (0.9)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

a) : NK-104-4.02EU の集計時点で、NK-104 1 mg 群は 3 名、2 mg 群は 6 名であり、各投与群ごとの安全性評価は難しいと判断し、全症例を合計した”NK-104 Total”で安全性評価することとした。

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.1】

また、NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU を統合した時の時期別有害事象発現率を表 2.7.4-11 に示した。なお、統合集計の解析対象集団は 128 例であるが、時期不明例が 1 例いたため、時期別有害事象発現率は 127 例で集計した。52.0%（66/127 名）の症例が投与後 90 日以内に有害事象を発現し、その後、経時的に有害事象発現頻度が低下した。

表 2.7.4-11 NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU 統合集計における時期別有害事象発現率

有害事象発現例数及び発現率（%） [発現件数]	Total (N=127)	≦90Days (N=127)	90Days< ≦ 180Days (N=112)	180Days< ≦270Days (N=109)	270Days< ≦360Days (N=102)	360Days< (N=89)
有害事象	90(70.9) [289]	66(52.0) [126]	46(41.1) [72]	28(25.7) [43]	18(17.6) [19]	16(18.0) [29]
死亡に至った有害事象	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
重篤な有害事象	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
中止に至った有害事象	3(2.4) [4]	2(1.6) [3]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Source: 【5.3.5.3.1 統計解析結果報告書－NK-104-4.01EU, NK-104-4.02EU 併合解析－】						

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では全被験者を対象として 2 名以上に発現した有害事象、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）ではいずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を示した。

「新医薬品の総審査期間短縮に向けた申請に係る CTD のフォーマットについて（事務連絡 平成 23 年 1 月 17 日）」によると、有害事象が比較的少ない疾患分野ではいずれかの群における発現率が「2%以上」を基本的な目安としているが、NK-104-PH-01 では対象集団が小さいこと（14 名）、NK-104-4.02EU では対象集団が 112 名であり、2 名以上とすることで「2%以上」と概ね同様の結果が得られると考えられること、NK-104-4.01EU では対照薬と比較評価するには各群の被験者数が少ないこと等を考慮した。

(1) 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）

NK-104 1 mg、2 mg 群を併せて 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-12 に示した。2 名以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「胃腸炎」、「上気道の炎症」、「季節性アレルギー」、「咽頭炎」、「靭帯捻挫」、「鼻出血」、「アレルギー性鼻炎」、「発疹」であった。

表 2.7.4-12 2 名以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率

MedDRA 器官別大分類 基本語	1mg 群 (N=7)	2mg 群 (N=7)
全体の発現例数（%）[件数]	7(100.0) [23]	5(71.4) [22]
免疫系障害	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
季節性アレルギー	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
感染症および寄生虫症	4(57.1) [8]	5(71.4) [12]
胃腸炎	2(28.6) [2]	2(28.6) [2]
鼻咽頭炎	2(28.6) [3]	3(42.9) [6]
咽頭炎	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
傷害、中毒および処置合併症	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
靭帯捻挫	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
鼻出血	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
アレルギー性鼻炎	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	1(14.3) [1]	2(28.6) [2]
皮膚および皮下組織障害	2(28.6) [2]	1(14.3) [1]
発疹	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]

Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-3】
器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。

(2) 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）

いずれかの投与群で 2 名以上に発現した有害事象を表 2.7.4-13 に示した。2 名以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「頭痛」、「腹痛」、「腹部不快感」、「嘔吐」、「インフルエンザ」、「ウイルス性上気道感染」であった。

表 2.7.4-13 いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率

System Organ Class Preferred Term	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Patients with any TEAE	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
感染症および寄生虫症	7 (26.9)	8 (29.6)	5 (19.2)	8 (29.6)	28 (26.4)
鼻咽頭炎	4 (15.4)	6 (22.2)	2 (7.7)	6 (22.2)	18 (17.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.4)	4 (3.8)
ウイルス性上気道感染	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
胃腸障害	6 (23.1)	6 (22.2)	2 (7.7)	6 (22.2)	20 (18.9)
腹痛	3 (11.5)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	7 (6.6)
腹部不快感	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	5 (4.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	4 (3.8)
神経系障害	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	14 (13.2)
頭痛	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	14 (13.2)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.
器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.2】

(3) 欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）

主な有害事象を表 2.7.4-14 に示した。2 名以上に発現した有害事象は、「鼻咽頭炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「インフルエンザ」、「頭痛」、「インフルエンザ様疾患」、「腹痛」、「扁桃炎」、「咳嗽」、「上気道感染」、「背部痛」、「筋肉痛」、「無力症」、「気管支炎」、「喉頭炎」、「尿路感染」、「ウイルス性上気道感染」、「鎖骨骨折」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「四肢痛」、「片頭痛」、「口腔咽頭痛」、「関節痛」、「筋痙縮」、「錯感覚」、「初期不眠症」、「中耳炎」、「ウイルス感染」であった。

表 2.7.4-14 2 名以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
Patients with any TEAE	75 (67.0)
胃腸障害	13 (11.6)
腹痛	6 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (10.7)
インフルエンザ様疾患	9 (8.0)
無力症	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	47 (42.0)
鼻咽頭炎	18 (16.1)
インフルエンザ	12 (10.7)
ウイルス性胃腸炎	11 (9.8)
扁桃炎	4 (3.6)
上気道感染	3 (2.7)
気管支炎	2 (1.8)
喉頭炎	2 (1.8)
中耳炎	2 (1.8)
尿路感染	2 (1.8)
ウイルス感染	2 (1.8)
ウイルス性上気道感染	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.4)
鎖骨骨折	2 (1.8)
臨床検査	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	12 (10.7)
背部痛	3 (2.7)
筋肉痛	3 (2.7)
四肢痛	2 (1.8)
関節痛	2 (1.8)
筋痙縮	2 (1.8)
神経系障害	12 (10.7)
頭痛	9 (8.0)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】

表 2.7.4-14 2 名以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
片頭痛	2 (1.8)
錯感覚	2 (1.8)
精神障害	5 (4.5)
初期不眠症	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (8.9)
咳嗽	3(2.7)
口腔咽頭痛	3(2.7)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】

(4) 欧州 2 試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）の統合データ

欧州 2 試験を統合した時の NK-104 投与症例の有害事象のうち、2 名以上に発現した有害事象の時期別発現率を表 2.7.4-15 に示した。なお、統合集計の解析対象集団は 128 例であるが、時期不明例が 1 例いたため、2 名以上に発現した有害事象の時期別発現率は 127 例で集計した。

表 2.7.4-15 NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU 統合集計で 2 名以上に発現した有害事象の時期別発現率

有害事象発現例数及び発現率（%） [発現件数]	Total (N=127)	≤90Days (N=127)	90Days< ≤180Days (N=112)	180Days< ≤270Days (N=109)	270Days< ≤360Days (N=102)	360Days< (N=89)
有害事象	90(70.9) [289]	66(52.0) [126]	46(41.1) [72]	28(25.7) [43]	18(17.6) [19]	16(18.0) [29]
胃腸障害	23(18.1) [34]	19(15.0) [24]	4(3.6) [5]	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	2(2.2) [2]
腹部不快感	2(1.6) [2]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
腹痛	10(7.9) [13]	8(6.3) [10]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
悪心	2(1.6) [2]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
嘔吐	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
一般・全身障害および投与部位の状態	17(13.4) [20]	8(6.3) [8]	5(4.5) [5]	5(4.6) [5]	1(1.0) [1]	1(1.1) [1]
無力症	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
疲労	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
インフルエンザ様疾患	10(7.9) [12]	4(3.1) [4]	4(3.6) [4]	3(2.8) [3]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
発熱	3(2.4) [3]	3(2.4) [3]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
感染症および寄生虫症	55(43.3) [107]	31(24.4) [39]	29(25.9) [37]	12(11.0) [15]	8(7.8) [8]	6(6.7) [8]
気管支炎	3(2.4) [4]	1(0.8) [2]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
胃腸炎	2(1.6) [2]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ウイルス性胃腸炎	12(9.4) [16]	3(2.4) [3]	6(5.4) [6]	2(1.8) [2]	3(2.9) [3]	1(1.1) [2]
インフルエンザ	14(11.0) [14]	4(3.1) [4]	3(2.7) [3]	5(4.6) [5]	1(1.0) [1]	1(1.1) [1]
喉頭炎	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
鼻咽頭炎	24(18.9) [34]	13(10.2) [13]	10(8.9) [12]	5(4.6) [5]	2(2.0) [2]	2(2.2) [2]
中耳炎	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]	1(1.1) [1]
扁桃炎	4(3.1) [4]	0(0.0) [0]	3(2.7) [3]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
上気道感染	5(3.9) [5]	3(2.4) [3]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
尿路感染	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]

器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。

Source: 【5.3.5.3.1 統計解析結果報告書－NK-104-4.01EU, NK-104-4.02EU 併合解析－】

表 2.7.4-15 NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU 統合集計で 2 名以上に発現した有害事象の時期別発現率（続き）

有害事象発現例数及び発現率（%） [発現件数]	Total (N=127)	≤90Days (N=127)	90Days< ≤180Days (N=112)	180Days< ≤270Days (N=109)	270Days< ≤360Days (N=102)	360Days< (N=89)
ウイルス感染	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
ウイルス性上気道感染	4(3.1) [4]	3(2.4) [3]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
気道感染	2(1.6) [2]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
傷害、中毒および処置合併症	11(8.7) [18]	6(4.7) [9]	1(0.9) [1]	2(1.8) [2]	2(2.0) [3]	3(3.4) [3]
鎖骨骨折	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
臨床検査	6(4.7) [8]	3(2.4) [5]	1(0.9) [1]	1(0.9) [1]	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]	0(0.0) [0]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(1.6) [2]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋骨格系および結合組織障害	15(11.8) [23]	8(6.3) [11]	5(4.5) [6]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	4(4.5) [4]
関節痛	3(2.4) [4]	1(0.8) [2]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
背部痛	3(2.4) [3]	1(0.8) [1]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]

器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。

Source: 【5.3.5.3.1 統計解析結果報告書－NK-104-4.01EU, NK-104-4.02EU 併合解析－】

表 2.7.4-15 NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU 統合集計で 2 名以上に発現した有害事象の時期別発現率（続き）

有害事象発現例数及び発現率（%） [発現件数]	Total (N=127)	≤90Days (N=127)	90Days< ≤180Days (N=112)	180Days< ≤270Days (N=109)	270Days< ≤360Days (N=102)	360Days< (N=89)
筋痙縮	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.2) [2]
筋肉痛	4(3.1) [5]	3(2.4) [3]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
四肢痛	3(2.4) [3]	1(0.8) [1]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
筋骨格硬直	2(1.6) [2]	1(0.8) [1]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
神経系障害	24(18.9) [40]	13(10.2) [18]	5(4.5) [5]	8(7.3) [10]	1(1.0) [1]	3(3.4) [6]
頭痛	21(16.5) [33]	13(10.2) [16]	5(4.5) [5]	5(4.6) [6]	1(1.0) [1]	2(2.2) [5]
片頭痛	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
錯感覚	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
精神障害	6(4.7) [7]	1(0.8) [1]	2(1.8) [2]	1(0.9) [1]	2(2.0) [2]	1(1.1) [1]
初期不眠症	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	2(2.0) [2]	0(0.0) [0]
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13(10.2) [14]	4(3.1) [4]	5(4.5) [5]	1(0.9) [1]	2(2.0) [2]	2(2.2) [2]
咳嗽	4(3.1) [4]	1(0.8) [1]	2(1.8) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	1(1.1) [1]
鼻漏	2(1.6) [2]	2(1.6) [2]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
口腔咽頭痛	4(3.1) [4]	1(0.8) [1]	1(0.9) [1]	0(0.0) [0]	1(1.0) [1]	1(1.1) [1]

器官別大分類の有害事象発現数及び発現率は、2 名未満で発現した有害事象（基本語）も含めたものである。

Source: 【5.3.5.3.1 統計解析結果報告書－NK-104-4.01EU, NK-104-4.02EU 併合解析－】

2.7.4.2.1.2 死亡

いずれの試験でも死亡は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-16 に示した。

表 2.7.4-16 重篤な有害事象一覧

試験名	症例番号	人種/性別/年齢	投与群	事象名	処置	発現日	持続期間	転帰	関連性
NK-104-PH-01	10-01	日本人/男/11	1 mg	瘢痕	休薬	343	3	回復	関連なし
NK-104-4.01EU	501-006	白人/女/7	2 mg	顔面骨骨折	中止	4	45	回復	None
NK-104-4.02EU	501-005	白人/女/16	4 mg (1 mg 投与時)	扁桃の炎症	休薬	14	3	回復	None
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 12.3.2.2、5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU 14.3.3.2、 5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.2.1】									

NK-104-PH-01 で認められた「瘢痕」は、もともと「小耳症術後瘢痕」を合併しており、治験期間中（投与 38 週時以降）に、小耳症の術後瘢痕に対する手術を実施し、入院したことから、「重篤」と判断された。入院期間中、治験薬は休薬されたが、その後投与再開し、治験を完了した。治験薬との因果関係は否定された。

NK-104-4.01EU で認められた「顔面骨骨折」に関しては、治験薬投与 4 日目にスキー事故により木に衝突したことで頭蓋顔面に損傷を負い、同日入院となった。外科手術後に退院し、治験中止となった。治験責任医師は、本事象を重篤であると判断し、治験薬との関連性は否定された。

NK-104-4.02EU で認められた「扁桃の炎症」に関しては、治験薬投与 14 日目に発現し、入院の上、扁桃摘出された。当該事象の治療には amoxicillin、clavulanic acid、paracetamol が用いられた。発現 3 日後に回復を認め、治験薬は投与継続となった。治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 中止に至った有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、中止に至った有害事象は認められなかった。欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）で中止に至った有害事象を表 2.7.4-17 に示した。

表 2.7.4-17 中止に至った有害事象一覧

	症例番号	人種/性別/年齢	投与群	事象名	発現日	持続期間	重篤度	転帰	関連性
NK-104-4.01EU	501-006	白人/女/7	2 mg	顔面骨骨折	4	45	重篤	回復	None
NK-104-4.01EU	501-003	白人/女/7	4 mg	発熱及び発疹	12	7	非重篤	回復	Improbable
NK-104-4.02EU	201-105	白人/男/6	2 mg (2 mg 投与時)	そう痒性皮疹	110	8	非重篤	回復	Probable
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU 14.3.3.3、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.2.2】									

NK-104-4.01EU の「顔面骨骨折」は重篤な有害事象であり、詳細は 2.7.4.2.1.3 に記述した。「発熱及び発疹」に関しては、治験薬投与 12 日目に発熱を覚え、顔面の一部から生じた発疹が胸部、背中、腕、肘、脚及び外性器にまで進展した。治療にはベタメタゾン及びセチリジンが使用された。治験薬投与 15 日目に治験薬投与が中止され、36 日目に治験を中止するに至った。なお、治験薬投与 18 日目に発熱及び発疹の回復が認められた。治験責任医師は、本事象を重篤ではないと判断し、治験薬との関連性は否定された。

NK-104-4.02EU の「そう痒性皮疹」に関しては、治験薬投与 110 日目に顔面、耳、背部のそう痒を伴う皮疹が発現し、113 日目に中止に至った。その後、117 日目に回復を認めた。当該事象の治療のための薬剤使用はなかった。治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、当該被験者は当該事象発現前にも皮疹を発症したが（治験薬投与 23～43 日目）、その際は治験薬との因果関係は否定された。

(2) その他の着目すべき有害事象

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）において、NK-104 1 mg 群の 1 名（被験者識別コード：09-01）で投与 12 週来院時（2012 年 9 月 19 日）に「四肢痛」[症例報告書記載名：右上腕痛(CK、AST、ALT、LDH 上昇)]が認められ、同時期に測定された CK 値は 1919 U/L（院内検査値として 2020 U/L）であった。その他、AST 上昇（集中測定：83/ 院内：88 U/L、以下同）、ALT 上昇（38/ 40 U/L）、LDH 上昇（328/ 352 U/L）が認められた。この状況を考慮し、治験責任医師（担当医師）の判断で翌日（2012 年 9 月 20 日）から治験薬が一時休薬された。右上腕部以外の筋肉痛は認められなかった。また、同日に血中及び尿中ミオグロビンが追加測定され、基準値範囲内であることが確認された。

当該被験者は同有害事象発現時に 14 歳の男子であり、中学校で野球部に所属していた。投与 12 週来院時の診察において、来院前日（2012 年 9 月 18 日）から急に野球部の練習が厳しくなり、練習時間が増えたとの情報が聴取された。この情報を鑑み、治験責任医師は、当該事象が来院前日の過度な運動によるものと判断し、

治験薬との因果関係は否定された。

また、2012 年 10 月 3 日に追跡調査の来院がなされたところ、自覚症状はなく、CK（集中測定 : 251/ 院内 : 258 U/L、以下同）、AST（29/ 29 U/L）、ALT（23/ 22 U/L）、LDH（244/ 261 U/L）の改善を確認し、いずれの項目もベースライン付近まで低下していたことから、2012 年 10 月 4 日から治験薬投与を再開することとなった。なお、当該被験者は最終投与時まで治験薬服薬を継続し、治験完了した。

なお、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の「筋骨格系及び結合組織障害」の発現率は NK-104 1 mg 群で 7.7%（2/26 名）、2 mg 群で 3.7%（1/27 名）、4 mg 群で 3.8%（1/26 名）、プラセボ群で 3.7%（1/27 名）、欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では 10.7%（12/112 名）であり、いずれも重症度が「高度」の症例はなく、問題は認められなかった。更に、欧州試験では基準値上限（CK : 300 U/L）の 5 倍を超える被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

最も発現頻度が高い器官別大分類は、いずれの試験でも「感染症および寄生虫症」であった。同分類における国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の発現率は、1 mg 群が 57.1%（4/7 名）、2 mg 群が 71.4%（5/7 名）、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、1 mg 群が 26.9%（7/26 名）、2 mg 群が 29.6%（8/27 名）、4 mg 群が 19.2%（5/26 名）、プラセボ群は 29.6%（8/27 名）、欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では 42.0%（47/112 名）であった。

同分類の発現率は、欧州試験に比べて NK-104-PH-01 で高かった。なお、これらの事象はすべて治験薬との因果関係が否定された。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3、その他の重要な有害事象については 2.7.4.2.1.4 に記述した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

NK-104 を含むスタチン系薬剤は、骨格筋障害、肝機能障害、腎機能障害などの指標となる臨床検査項目に注目すべきであることが知られていることから、本項ではそれらに関連する代表的な臨床検査項目として、CK（骨格筋）、AST・ALT（肝機能）、クレアチニン・シスタチン C（腎機能）の検討結果を示した。また、小児被験者で特に注目すべき内分泌系臨床検査項目としてテストステロン（男子のみ）及びエストラジオール（女子のみ）の検討結果を示した。

(1) CK

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、投与 12 週で NK-104 1 mg 群の測定値の平均値上昇が認められた。これは症例 09-01 の著明な上昇に起因していた（1919 U/L）。同時期に発現した四肢痛に伴うものと考えられ、重要な有害事象として 2.7.4.2.1.4 に記述した。同項に示した通り、当該被験者は測定前日に過度の運動を行っていたこと

が確認されたため、治験責任医師により運動に起因するものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。同試験では当該症例以外で懸念される CK 上昇は認められなかった。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、NK-104 群、プラセボ群とも投与前後で顕著な変動は認められなかった。

欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では、いずれの時期においても投与前後で顕著な変動は認められなかった。

また、欧州試験では、基準値上限（300 U/L）の 5 倍を超える上昇を認めた症例はなく、全体的に特に懸念される推移も認められなかった。

(2) AST 及び ALT

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では、顕著な平均値の変動は認められなかった。NK-104 1 mg 群の 1 名（症例 09-01）に、投与 12 週時に AST 上昇が認められた（83 U/L）。上述の CK 上昇例と同一症例であり、CK と同様に四肢痛に伴う上昇と判断した。

同試験では当該症例を含めて基準値上限（AST、ALT ともに 40 U/L）の 3 倍を超える AST 上昇又は ALT 上昇は認められなかった。

欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）でも、顕著な平均値の変動は認められなかった。NK-104-4.01EU では、基準値上限（AST：40 U/L、ALT：35 U/L）の 3 倍を超える AST 上昇又は ALT 上昇を認めた症例はなく、特に懸念される推移は認められなかった。

NK-104-4.02EU では、投与 4 週時に ALT が基準値上限の 3 倍を超える症例が 1 例認められ（症例番号：103-002、112 U/L）、治験薬との因果関係を否定できない有害事象とされたが、特に処置を行うことなく軽快し、治験終了時まで投与が継続された。AST が基準値上限の 3 倍より高い被験者は認められなかった。

(3) クレアチニン及びシスタチン C

いずれの試験においても、腎機能の指標である両検査項目の顕著な変動は認められなかった。

(4) テストステロン

テストステロン平均値は、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）で投与後に一過性の低下が認められたものの、投与 52 週時にはベースラインに比べて上昇した。この上昇は思春期の発来又は進行によるものと考えられた。また、日内変動と思われる変動が認められた（詳細は【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 12.4.2.3】に記述した）。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、投与前後で大きな変動は認められなかった。欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では、投与後に上昇が認められた。

(5) エストラジオール

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）では、一貫した変動は認められなかった。欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）では、一定の推移ではないものの、投与前に比

べて投与後で上昇する傾向が認められた。
なお、国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）では男子のみを対象としたため、当該項目を測定しなかった。

上記の臨床検査値推移を【2.7.4.7.2】及び【2.7.4.7.3】に示した。
その他の臨床検査項目について、安全性について懸念すべき変動は認められなかった（詳細は【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.3.4.2.1～14.3.4.5.10】、【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.4.1.1～14.3.4.1.8】、【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.4.1.1～14.3.4.1.32、14.3.4.2.1～14.3.4.2.3】を参照のこと）。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）において、身長、体重、血圧、脈拍数、心電図の検討を行った。また、欧州試験ではタナーステージを評価した。

(1) 身長

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における身長の推移をそれぞれ表 2.7.4-18、表 2.7.4-19、表 2.7.4-20 に示した。

表 2.7.4-18 NK-104-PH-01 における身長の推移

	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
	平均値（SD）	平均値（SD）
0 週	145.14（12.55）	149.96（13.12）
12 週	146.97（12.46）	151.40（12.95）
24 週	148.60（12.78）	152.63（13.00）
38 週	150.67（12.48）	153.73（12.68）
52 週	152.26（11.95）	155.29（12.20）
単位：cm Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-11】		

表 2.7.4-19 NK-104-4.01EU における身長の推移

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Baseline					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.2 (16.47)
Week 12/ Early Termination					
n	26	27	25	27	105
Mean (SD)	150.9 (17.79)	153.2 (15.31)	147.7 (15.50)	146.9 (16.94)	149.7 (16.39)
Unit = cm Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.5.1】					

表 2.7.4-20 NK-104-4.02EU における身長の推移

		Height (cm)
Baseline	n	112
	Mean (SD)	148.8(16.19)
Week 28	n	99
	Mean (SD)	152.8 (15.64)
Week 40	n	99
	Mean (SD)	154.1(15.68)
Week 52	n	99
	Mean (SD)	155.1(15.49)
Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.1.1】		

NK-104-PH-01 において、1 mg 群の投与前の身長の平均値は 145.14 cm、投与 52 週時は 152.26 cm であり、治験期間中、漸増した。2 mg 群では投与前が 149.96 cm、投与 52 週時は 155.29 cm であり、1 mg と同様に増加が認められた。

NK-104-4.02EU における投与前の身長は 148.8 cm、52 週投与時が 155.1 cm であった。いずれの試験でも一定の増加傾向を示した。

また、NK-104-4.01EU における投与前の身長は、NK-104 群（1～4 mg 群）で 145.6～152.0 cm、12 週投与時は 147.7～153.2 cm、プラセボ群では投与前 145.7 cm、12 週投

与時 146.9 cm であり、NK-104 群とプラセボ群のいずれも投与後に若干の増加を示し、また両者の間に差は認められなかった。

(2) 体重

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における体重の推移をそれぞれ表 2.7.4-21、表 2.7.4-22、表 2.7.4-23 に示した。

表 2.7.4-21 NK-104-PH-01 における体重の推移

	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
	平均値（SD）	平均値（SD）
0 週	40.44（11.24）	41.70（9.62）
4 週	40.90（11.48）	42.24（9.90）
8 週	41.60（11.50）	43.09（9.80）
12 週	41.86（11.37）	43.68（10.11）
24 週	43.69（12.13）	44.34（10.47）
38 週	43.83（11.69）	45.69（11.29）
52 週	45.89（13.19）	47.71（12.00）
単位：kg Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-12】		

表 2.7.4-22 NK-104-4.01EU における体重の推移

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Baseline					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	46.53 (20.879)	47.62 (16.616)	39.48 (12.108)	40.53 (16.364)	43.55 (16.919)
Week 12/ Early Termination					
n	26	27	25	27	105
Mean (SD)	47.91 (21.486)	48.91 (16.682)	41.37 (12.199)	41.27 (16.369)	44.90 (17.167)

Unit = kg

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.5.1】

表 2.7.4-23 NK-104-4.02EU における体重の推移

		Weight (kg)
Baseline	n	112
	Mean (SD)	44.98 (16.998)
Week 28	n	99
	Mean (SD)	48.90 (17.577)
Week 40	n	99
	Mean (SD)	50.16(17.942)
Week 52	n	99
	Mean (SD)	51.17(17.946)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.1.1】

NK-104-PH-01 において、1 mg 群の投与前の体重の平均値は 40.44 kg、投与 52 週時は 45.89 kg であり、治験期間中、漸増した。2 mg 群では投与前が 41.70 kg、投与 52 週時は 47.71 kg であり、1 mg と同様に増加が認められた。

NK-104-4.02EU における投与前の体重は 44.98 kg、52 週投与時が 51.17 kg であった。いずれの試験でも一定の増加傾向を示した。

また、NK-104-4.01EU における投与前の体重は、NK-104 群（1～4 mg 群）で 39.48

～47.62 kg、12 週投与時は 41.37～48.91 kg、プラセボ群では投与前 40.53 kg、12 週投与時 41.27 kg であり、NK-104 群とプラセボ群のいずれも投与後に若干の増加を示し、また両者の間に差は認められなかった。

(3) 血圧

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における血圧の推移を【2.7.4.7.4.8】、【2.7.4.7.4.3】、【2.7.4.7.4.13】に示した。いずれの試験でも異常な変動は認められなかった。

(4) 脈拍数

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における脈拍数の推移を【2.7.4.7.4.9】、【2.7.4.7.4.4】、【2.7.4.7.4.14】に示した。いずれの試験でも異常な変動は認められなかった。

(5) 心電図

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における心電図所見を【2.7.4.7.4.10】、【2.7.4.7.4.5】、【2.7.4.7.4.15】に示した。NK-104-PH-01 では異常な変動は認められなかった。欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では異常所見が認められた症例がわずかに存在したものの、NK-104-4.01EU では NK-104 群とプラセボ群の間で明確な差は認められなかった。

(6) タナーステージ

欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では、発育の指標としてタナーステージを評価した。

欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）の治験薬投与前後のタナーステージのシフトテーブルを【2.7.6.2.7.5 表 2.7.6.2-110】に示した。同試験では投与期間が 12 週間であり、各群の症例数が少ないことから、十分な評価は難しいと考えられた。

また、NK-104-4.02EU において、治験期間中にタナーステージが上昇した被験者数及び頻度を表 2.7.4-24 に示した。

表 2.7.4-24 NK-104-4.02EU の部分集団ごとのタナーステージ上昇被験者数及び頻度

		N	ステージアップ例数（%）
全体		112	40 (35.7)
年齢	6-9 歳	42	9 (21.4)
	10-15 歳	61	28 (45.9)
	16 歳	9	3 (33.3)
性別	男子	54	19 (35.2)
	女子	58	21 (36.2)
Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.3.1、14.3.5.3.2、14.3.5.3.3】			

NK-104-4.02EU の平均投与期間は 342.0 日であり（2.7.4.1.2 (2) 参照）、治験期間中、タナーステージが上昇した被験者は、112 名中 40 名(35.7%)、NK-104-PH-01 と同様の部分集団である 10-15 歳では 61 名中 28 名(45.9%)、男子では 54 名中 19 名(35.2%)であった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）の集団と同じ年齢及び性別の欧州部分集団の安全性を評価する目的で、欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における年齢及び性別の部分集団解析を行い、これらの部分集団の安全性と NK-104-PH-01 の集団の安全性との類似性を検討した。なお、欧州試験では FH のみならず非 FH も存在するが、非 FH（医師の臨床診断に基づく）は NK-104-4.01EU で 2 名、NK-104-4.02EU では 3 名のみであったことから、FH/非 FH の部分集団における安全性評価を行わなかった。

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）（10～15 歳の男子）で発現した有害事象は、表 2.7.4-8 の通り、1 mg 群で 7 名中 7 名（100%）、2 mg 群で 7 名中 5 名(71.4%)であった。

欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）における 10～15 歳の被験者及び男子被験者の有害事象発現率を表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に示した。

表 2.7.4-25 NK-104-4.01EU における部分集団の有害事象発現率

	NK-104 1 mg n (%)	NK-104 2 mg n (%)	NK-104 4 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
全体集団	N = 26	N = 27	N = 26	N = 27	N = 106
	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
10～15 歳	N = 16	N = 14	N = 14	N = 14	N = 58
	12 (75.0)	9 (64.3)	4 (28.6)	7 (50.0)	32 (55.2)
男子	N = 12	N = 10	N = 14	N = 12	N = 48
	10 (83.3)	5 (50.0)	7 (50.0)	8 (66.7)	30 (62.5)
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.1、14.3.1.7、14.3.1.9】					

表 2.7.4-26 NK-104-4.02EU における部分集団の有害事象発現率

	NK-104 Total n (%)
全体集団	N = 112
	75 (67.0)
10～15 歳	N = 61
	35 (57.4)
男子	N = 54
	35 (64.8)
Source: 【 5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.1、14.3.1.3、14.3.1.4】	

欧州試験の 10～15 歳集団の有害事象発現率は、全体集団又は NK-104-PH-01 と同様に、高用量で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった。また、欧州の他の年齢範囲では、6～9 歳も同様であった。16 歳の部分集団では、症例数が少ないため評価できなかった【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.7、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.3】。

欧州試験の男子集団の有害事象発現率は、全体集団又は NK-104-PH-01 と同様に、高用量で有害事象の頻度が高い傾向は認められなかった。

また、女子集団の有害事象発現率を表 2.7.4-27 に示した。NK-104-4.01EU は 1 mg 群で 57.1%（8/14 名）、2 mg 群で 64.7%（11/17 名）、4 mg 群で 33.3%（4/12 名）、プラセボ群で 46.7%（7/15 名）、NK-104-4.02EU では 69.0%（40/58 名）であり、全体集団と同様であった。

表 2.7.4-27 欧州試験の女子集団における有害事象発現率

NK-104-4.01EU					NK-104-4.02EU
NK-104 1 mg N = 14 n (%)	NK-104 2 mg N = 17 n (%)	NK-104 4 mg N = 12 n (%)	Placebo N = 15 n (%)	Total N = 58 n (%)	NK-104 Total N = 58 n (%)
8 (57.1)	11 (64.7)	4 (33.3)	7 (46.7)	30 (51.7)	40(69.0)
Note: Treatment-emergent adverse events during the study period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.9、5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.4】					

2.7.4.5.2 外因性要因

本邦及び欧州の地域相違に関連する外因性要因として、食生活が考えられる。日欧試験では食事の影響を評価しなかったが、日欧いずれの試験でも試験期間を通して食事療法を日常的に実施しており、食事が安全性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）で、併用禁止薬であるプレドニゾロンの使用を 1 名（被験者識別コード：601-002）確認したが、同剤は有効性評価に影響を及ぼす可能性を考慮して禁止した薬剤であり、安全性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では、薬物相互作用の検討を行わなかった。また、いずれの試験でも薬物相互作用に起因すると疑われる有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

既に市販されているリバロ錠の添付文書では、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦に対して禁忌としており、該当の患者に対する NK-104 の使用は想定していない。なお、欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では、妊娠中又は授乳中ではない患者のみを対象とした。

2.7.4.5.5 過量投与

国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）及び欧州試験（NK-104-4.01EU 及び NK-104-4.02EU）では、治験実施計画書に従った用量が投与されており、明らかな過量投与は認められなかった。

なお、成人患者を対象とした臨床試験では、1 日用量として 4mg を越えた用量を投与した際の安全性は確立されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

NK-104 の作用機序及び臨床成績から、薬物乱用を引き起こす可能性を示唆する情報はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

NK-104 の作用機序及び臨床成績から、離脱症状及び反跳現象を引き起こす可能性を示唆する情報はない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

NK-104 が患者の自動車運転もしくは機械操作を行う能力に不利な影響を与えること又は精神機能の障害を示唆する情報はない。

2.7.4.6 市販後データ

NK-104 は、リバロ錠として 2003 年 7 月 17 日に製造承認を取得し、2013 年 12 月 19 日にリバロ錠 1 mg 及び同錠 2 mg の再審査結果が公示された。一方、本剤は現在、海外でも販売されており、その安全性データは PBRER/PSUR に纏められている。

本項では、本剤の国内再審査申請資料の要約及び PBRER/PSUR の要約を記述した。

なお、未成年に対しては、PBRER/PSUR のデータ収集期間である 2013 年 7 月 16 日までに、21 名の使用が確認されたが、特に重篤な転帰に至った患者は認められなかった【5.3.6.1】。

2.7.4.6.1 再審査報告書

再審査期間（2003 年 7 月 17 日～2011 年 7 月 16 日）の 8 年間に実施した使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の結果及び副作用・感染症報告の概要を以下に示した。再審査報告書は【5.3.6.2】に添付した。

2.7.4.6.1.1 使用成績調査の概要

(1) 副作用全体

収集された 20,386 例から、不適格例 465 例を除外した 19,921 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 5.4%（1,082/19,921 例）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相比較試験、前期第Ⅱ相試験、後期第Ⅱ相試験等、計 8 試験）における副作用発現率 22.2%（197/886 例）に比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査 1.9%、筋骨格系および結合組織障害が 1.0%、胃腸障害 0.8%であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子を検討した結果、家族性高コレステロール血症の有無、肝疾患合併の有無、閉塞性動脈硬化症合併の有無、アレルギーの有無及び種類、マクロライド系抗生物質併用の有無及び投与前 CK グレード（NCI-CTC version 2.0）について、副作用発現率に有意差が認められたが（χ^2 検定、Cochran-Armitage 検定）、

いずれも特段の問題はないと考えられた。

(2) 重点調査項目

本調査では、1)横紋筋融解症又はその前駆症状、2)肝機能障害、3)白内障の 3 項目を重点調査項目に設定した。本項ではそれらのうち 1)及び 2)について概説した。

1) 横紋筋融解症又はその前駆症状

筋障害関連の副作用発現率は 2.3%（458/19,921 例）で、主な副作用は、血中 CK 増加 241 件、筋肉痛 123 件、倦怠感 40 件、筋力低下 26 件、筋痙縮 12 件、無力症 11 件、骨格筋硬直 10 件であったが、いずれも非重篤であった。なお、横紋筋融解症は 6 件認められたが、いずれも軽微であった。

筋障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因を検討した結果、性別、年齢、高脂血症の表現型、薬剤性アレルギーの有無、最長使用 1 日投与量、併用薬の種類及び投与前 CK グレードについて副作用発現率に有意差が認められた（χ^2 検定、Cochran-Armitage 検定）。このうち、患者集団間で副作用発現率に 2 倍を超える差が認められた投与前 CK グレードについては、投与前 CK グレード「1」（基準値上限～基準値上限の 2.5 倍）又は「2」（基準値上限の 2.5 倍～基準値上限の 5 倍）の患者の筋障害関連副作用発現率は 6.4%（63/992 例）であり、「0」（基準値範囲内）の患者の 2.0%（205/10,051 例）に比べて高かった。血中 CK 測定値の変動範囲は個人差が多く運動による影響を受けやすいが、本剤投与前から血中 CK 測定値が高いことは横紋筋融解症発症の素因の一つと考えられることから、重篤な横紋筋融解症の発現を軽減するためには、現在も注意喚起しているように、横紋筋融解症の前駆症状の一つである血中 CK 増加に注意する必要があると考えられた。

2) 肝機能障害

肝機能障害関連の副作用発現率は 1.1%（223/19,921 例）であり、主な副作用は、肝機能異常 77 件、ALT 増加 68 件、AST 増加 51 件、γ-GTP 増加 43 件、LDH 増加 20 件、肝障害 17 件、ALP 増加 11 件であった。劇症肝炎及び胆汁うっ滞性黄疸各 1 件が重篤とされた。

肝機能障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因を検討した結果、性別、年齢、家族性高コレステロール血症の有無、肝疾患合併の有無、投与前 ALT グレード及び投与前 AST グレードについて副作用発現率に有意差が認められたが（χ^2 検定、Cochran-Armitage 検定）、いずれも特段の問題はないと考えられた。

(3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）のうち、本項では小児（15 歳未満）の安全性及び有効性の検討結果を示す。

安全性及び有効性解析対象症例として 11 歳の患者 2 例が収集され、副作用は認められなかった。2 例の投与前及び投与後の最終血清脂質値（TC）は、それぞれ 336 mg/dL

（1 日目）及び 266 mg/dL（63 日目）、310 mg/dL（13 日前）及び 210 mg/dL（23 日目）であり、低下が認められた。

2.7.4.6.1.2 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の概要

(1) 副作用全体

収集された 20,386 例から、不適格例 461 例を除外した 19,925 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 10.4%（2,070/19,925 例）であった。主な器官別大分類別の副作用発現率は、臨床検査 4.5%、筋骨格系および結合組織障害 1.7%、胃腸障害 1.2%であった。なお、投与 12、28、52 及び 104 週時の Kaplan-Meier 法による全副作用の累積発現率は 5.0、7.8、9.5 及び 12.0%であり、長期投与により副作用発現率が急激に増加する傾向は認められなかった。調査票入手後に登録不適格が判明した安全性解析対象除外症例 107 例のうち、1 例で横紋筋融解症が発現し、重篤と判断された。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、使用成績調査において有意差が認められた項目以外に、年齢、合併症の有無及び種類（腎疾患、心疾患、糖尿病）、併用薬の有無及び種類[チアゾリジン、ビグアナイド、アンジオテンシン受容体拮抗薬、高脂血症治療薬､その他の高脂血症治療薬（クロフィブラート系薬剤に分類される薬剤を除く）]、副作用発現時 1 日投与量（初発）、開始時 1 日投与量、最長使用 1 日投与量及び高脂血症による前治療薬の有無別において副作用発現率に有意差が認められた（χ^2 検定、Cochran-Armitage 検定）。これらはいずれも特段の問題はないと考えられた。

(2) 重点調査項目

本調査では、1)横紋筋融解症又はその前駆症状、2)肝機能障害、3)白内障の 3 項目を重点調査項目に設定した。本項ではそれらのうち 1)及び 2)について概説した。

1) 横紋筋融解症又はその前駆症状

筋障害関連の副作用発現率は 4.5%（893/19,925 例）で、主な副作用は、血中 CK 増加 542 件、筋痛 202 件、倦怠感 59 件、筋痙縮 36 件、筋力低下 33 件、無力症 16 件であった。横紋筋融解症は、重篤及び中等度各 1 件、軽微 7 件であった。なお、投与 12、28､52 及び 104 週時の Kaplan-Meier 法による筋障害関連の副作用の累積発現率は 2.1、3.4、4.2 及び 5.3%であり、長期投与により発現率が急激に増加する傾向は認められなかった。

筋障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因として、使用成績調査において有意差が認められた項目以外に、合併症の有無及び種類（腎疾患、心疾患、糖尿病、高血圧）、併用薬の種類（ビグアナイド、その他の糖尿病治療薬）及び高脂血症による前治療薬の有無別で筋障害関連の副作用発現率に有意差が認められた（χ^2 検定）。比較対象の患者集団に比べ 2 倍以上筋障害の副作用発現率が高かったのは投与前 CK グレードであり、使用成績調査結果と同様に、投与前 CK グレード「1」又は「2」の患者の筋障害関連の副作用発現率 12.7%（126/992 例）が「0」の患者の 4.1%（411/10,060 例）に比べて高かった。

2) 肝機能障害

肝機能障害関連の副作用発現率は 2.8%（554/19,925 例）で、主な副作用は、ALT 増加 163 件、肝機能異常 161 件、AST 増加 125 件、γ-GTP 増加 116 件であった。このうち、肝機能異常及び肝障害各 3 件、急性肝炎、劇症肝炎及び胆汁うっ滞性黄疸、ALT 増加、AST 増加各 1 件が重篤とされた。なお、投与 12、28、52 及び 104 週時の Kaplan-Meier 法による肝機能障害関連の副作用の累積発現率は 1.0、1.9、2.5 及び 3.4%であり、長期投与により発現率が急激に増加する傾向は認められなかった。

肝機能障害関連の副作用発現率に影響を及ぼす要因として、使用成績調査において有意差が認められた項目以外に、合併症の有無及び種類（糖尿病）、併用薬の有無及び種類について副作用発現率に有意差が認められたが（χ^2 検定）、比較対象の患者集団に比べて副作用発現率に大差があるものはなかった。

(3) 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）のうち、本項では小児（15 歳未満）の安全性及び有効性の検討結果を示す。

安全性解析対象症例として使用成績調査で収集された 2 例と同一の 2 例が収集されたが、副作用は認められなかった。2 例の最終血清脂質（TC）測定は 145 日目及び 107 日目であり、投与前と比較して TC の低下率は 30.7%及び 5.5%であった。

2.7.4.6.1.3 特定使用成績調査（2 年以上の長期使用；LIVES Study Extension）の概要

調査内容のうち、安全性について以下に示した。

収集された 6,592 例から、不適格例 31 例を除外した 6,561 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 6.3%（415/6,561 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 22.2%及び長期使用に関する特定使用成績調査における 10.4%に比べて高くはなかった。なお、安全性解析対象症例から除外された 31 例に副作用の発現は認められなかった。

2.7.4.6.1.4 特定使用成績調査（肝機能障害を有する患者を対象とした調査）の概要

調査内容のうち、安全性について以下に示した。

本調査では慢性肝疾患を合併し、AST 値及び ALT 値がいずれも施設基準値上限の 2.5 倍（100 IU/L）未満である高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症患者が対象とされた。収集された 50 例全例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現率は 6.0%（3/50 例）で、発現した副作用は悪心 2 例、AST 増加及び ALT 増加が 1 例であり、いずれも非重篤であった。

本剤投与前及び最終測定時の AST 値は、全体で 39.04±17.79 及び 43.84±37.73 IU/L、脂肪肝の患者（10 例）で 41.40±21.67 及び 34.00±14.38 IU/L、C 型慢性肝炎の患者（12 例）で 41.50±18.57 及び 41.08±18.26 IU/L、自己免疫性肝炎の患者（11 例）で 33.09±15.62

及び 32.40±14.71 IU/L であった。本剤投与前及び最終測定時の ALT 値は、全体で 53.18±39.78 及び 51.08±41.77 IU/L、脂肪肝の患者で 86.10±59.99 及び 62.20±41.82 IU/L、C 型慢性肝炎の患者で 40.67±30.08 及び 35.75±16.32 IU/L、自己免疫性肝炎の患者で 43.27±30.34 及び 40.40±29.43 IU/L であった。本剤投与後の AST 及び ALT の変動は小さく、本剤による AST 値及び ALT 値に対する影響は少ないと考えられた。

2.7.4.6.1.5 製造販売後臨床試験の概要

高コレステロール血症患者における冠動脈黄色プラークに及ぼす影響の検討及び腎機能障害を有する高コレステロール血症患者における薬物動態の検討を行った。当該試験の概要は、【5.3.6.2】を参照のこと。

2.7.4.6.1.6 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、使用成績調査 11 例 11 件、特定使用成績調査 27 例 30 件、副作用・感染症自発報告 188 例 226 件の計 226 例 267 件であり、このうち重篤な副作用は 201 例 237 件であった。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 181 件が報告され、これらの転帰は回復 103 件、軽快 63 件、未回復 4 件、後遺症 1 件及び不明 10 件であり、死亡例はなかった。5 件以上発現した副作用は、横紋筋融解症 49 件、肝機能異常 29 件、肝障害 22 件、血中 CK 増加 17 件、ALT 増加、AST 増加各 8 件及びミオパチー5 件であった。

再審査申請時に使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 56 件が報告され、これらの転帰は回復 26 件、軽快 14 件、未回復 2 件、後遺症 3 件、死亡 4 件、不明 7 件であった。2 件以上報告された副作用は白内障手術及び急性肝炎各 3 件、発熱、肝炎、腎機能障害及び糖尿病各 2 件であった。申請者は、患者背景及び症例経過から本剤との関連性を検討した結果、リスクの高い患者において偶発的に発生した可能性や他の要因が考えられ、本剤との関連性が強く疑われるものはなく、かつ集積件数が少ないことから、現時点では使用上の注意の改訂は不要と判断したが、今後も引き続きこれらの副作用の発現状況に注意して情報収集及び集積状況の評価検討に努める必要があると考えられた。

再審査期間中の横紋筋融解症を含む筋骨格系および結合組織障害の副作用に関しては、重篤な副作用として横紋筋融解症 49 件、ミオパチー5 件、筋力低下 3 件及び筋痙縮 1 件を、重篤な筋障害を示唆する臨床検査の副作用として血中 CK 増加 17 件を報告した。また、再審査期間中に収集した重篤な横紋筋融解症 2 件を再審査期間終了後に報告した。このうち 1 件の転帰が死亡であった。横紋筋融解症 51 件のうち、血中 CK が正常値の 10 倍（又は 1,500IU/L）を超え、血中クレアチニン増加（1.0 mg/dL 以上）により腎障害が確認された症例は 26 例であった。本剤の承認時までの臨床試験において横紋筋融解症の副作用は認められていないが、他のスタチン系薬剤において筋障害が重大な副作用とされていたことから、本剤では承認時から「重大な副作用」の項に「横紋筋融解症」及び「ミオパチー」を記載している。また、横紋筋融解症の危険因子を考慮し、「シクロスポリンを投与中の患者」を「禁忌」、「腎障害又はその既往歴の

ある患者」、「フィブラート系薬剤(ベザフィブラート等)、ニコチン酸を投与中の患者」等を「慎重投与」としている。また、市販直後調査期間中に得られた情報、安全性定期報告の概要、使用成績調査の結果等の情報提供を行い、横紋筋融解症の前駆症状としての CK 増加に注意するよう注意喚起に努めた。また、2009 年 1 月には本剤における横紋筋融解症の発現状況をまとめ、長期にわたって使用している症例についても注意を喚起した。なお、筋力低下及び筋痙縮については、市販後の自発報告において、非重篤な副作用として脱力感が 7 例、筋痙攣が 3 例集積していることから、2004 年 7 月に「その他の副作用」に「脱力感」及び「筋痙攣」を追記した。

2.7.4.6.1.6.1 相互作用

再審査期間中に、相互作用が疑われた副作用発現症例が 4 例収集された。1 例は本剤投与開始およそ 1 ヵ月後に横紋筋融解症及び急性腎不全を発現し、報告医は本剤とベザフィブラートの併用が原因と推定している。1 例は本剤投与開始 692 日目に点状出血様皮疹を認め、報告医は医学的に重要な事象として重篤と判断し、本剤投与開始後 3 ヵ月から併用されていたエゼチミブ、便秘のために発現 3 日前から処方されていたセンナ、センナ実と本剤が原因と考えている。1 例は本剤投与開始後 858 日目に横紋筋融解症と低カリウム血症を発現し、報告医は本事象が発現する 4 ヵ月前から併用していたエゼチミブと本剤が原因と考えている。1 例はシンバスタチンから本剤への変更 15 日目に併用していたワルファリンカリウムの PT-INR が高値を示したため、報告医は本剤とワルファリンカリウムとの相互作用を疑った。

ベザフィブラート等のフィブラート系薬剤との併用は横紋筋融解症があらわれやすいことから「併用注意」とし、腎機能に関する臨床検査値の異常が認められる患者では「原則併用禁忌」としていることから、使用上の注意の改訂は不要と判断した。それ以外の報告については集積報告数が 1 件と少ないことから、現時点では使用上の注意の改訂は不要と判断した。今後もこれらの副作用の発現状況に注意して情報収集及び集積状況の評価検討に努めることとした。

2.7.4.6.1.7 重大な措置、海外からの情報

これまでに、本剤特有の安全性の懸念のために講じられた措置はない。詳細は、【5.3.6.2】を参照のこと。

以上より、現状の承認事項に影響する問題は認められなかった。

2.7.4.6.2 PBRER/PSUR

2013 年発行版の PBRER/PSUR の要約を以下に示した。PBRER/PSUR は【5.3.6.3】に添付した。

本邦で最初に販売された 2003 年 9 月から、2013 年 7 月 16 日の間に全世界で約 56 億 mg が全世界に出荷された。この期間の曝露量は、標準平均投与量を 2 mg としたとき約 770 万人・年と推定された。ただし、この大半は本邦において処方されたもので

あった。本邦での約 2 万例を対象とした 2 年間の特定使用成績調査では、男女比は男性で 32.8%、女性で 67.2%、年齢は 15 歳未満で 0.1%未満、15-64 歳で 51.9%、65 歳以上で 48.0%、用量は 1 mg で 40.1%、2 mg で 58.4%、4 mg で 0.9%であった。

本薬の国際誕生日（2003 年 7 月 17 日）から 2013 年 7 月 16 日の間に、5057 件の副作用情報を入手した。2013 年発行版 PBRER/PSUR の対象期間（2012 年 7 月 17 日～2013 年 7 月 16 日）では 1070 件であった。器官大分類ごとの内訳を、表 2.7.4-28 に示した。

表 2.7.4-28 該当期間に認められた副作用一覧（器官大分類別）

System Organ Class	Spontaneous, including regulatory authority and literature					Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources	
	Serious		Non-serious		Total	Serious	
	Interval	Cumulative	Interval	Cumulative		Interval	Cumulative
Infections and infestations	2	4	8	21	25	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	2	0	1	3	0	2
Blood and lymphatic system disorders	3	11	3	20	31	0	0
Immune system disorders	3	7	2	7	14	0	0
Endocrine disorders	0	0	0	3	3	0	0
Metabolism and nutrition disorders	1	12	4	28	40	0	1
Psychiatric disorders	6	9	18	69	78	0	0
Nervous system disorders	8	34	88	351	385	0	4
Eye disorders	3	6	12	67	73	0	0
Ear and labyrinth disorders	1	3	3	23	26	0	0
Cardiac disorders	2	8	3	40	48	0	1
Vascular disorders	4	8	8	32	40	1	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5	20	14	59	79	0	1
Gastrointestinal disorders	8	34	107	558	592	0	2
Hepatobiliary disorders	11	72	5	106	178	0	9
Skin and subcutaneous tissue disorders	13	29	90	467	496	0	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	46	157	355	1,342	1,499	1	7
Renal and urinary disorders	7	17	25	74	91	0	2
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0	1	0	0	1	0	0
Reproductive system and breast disorders	0	2	6	25	27	0	0
General disorders and administration site conditions	12	43	77	355	398	0	4
Investigations	10	95	87	816	911	0	3
Injury, poisoning and procedural complications	3	6	6	11	17	0	1
Surgical and medical procedures	0	1	0	0	1	0	3
Social circumstances	0	1	0	0	1	0	0
Total	149	582	921	4,475	5,057	2	43
Source: 【5.3.6.3】							

当該期間中に入手したこれらの副作用について検討した結果、新たな安全性上の問

題は認められなかった。
　なお、成人の使用経験に基づく本剤のリスク評価に関して【5.3.6.3】で詳述しているが、今後の小児適応追加後のリスク管理計画を新たに作成し、【1.11】に示した。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 有害事象一覧
2.7.4.7.1.1 NK-104-4.01EU Table 14.3.1.2
2.7.4.7.1.2 NK-104-PH-01 Table 14.3.1.1
2.7.4.7.1.3 NK-104-4.02EU Table 14.3.1.5

2.7.4.7.2 注目すべき臨床検査値の推移（CK、AST、ALT、クレアチニン、シスタチン C、テストステロン、エストラジオール）
2.7.4.7.2.1 NK-104-4.01EU CK Table 14.3.4.1.3
2.7.4.7.2.2 NK-104-4.01EU AST Table 14.3.4.1.3
2.7.4.7.2.3 NK-104-4.01EU ALT Table 14.3.4.1.3
2.7.4.7.2.4 NK-104-4.01EU クレアチニン Table 14.3.4.1.6
2.7.4.7.2.5 NK-104-4.01EU シスタチン C Table 14.3.4.1.1
2.7.4.7.2.6 NK-104-4.01EU テストステロン Table 14.3.4.1.4
2.7.4.7.2.7 NK-104-4.01EU エストラジオール Table 14.3.4.1.4
2.7.4.7.2.8 NK-104-PH-01 CK Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.2.9 NK-104-PH-01 AST Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.2.10 NK-104-PH-01 ALT Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.2.11 NK-104-PH-01 クレアチニン Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.2.12 NK-104-PH-01 シスタチン C Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.2.13 NK-104-PH-01 テストステロン Table 14.3.4.2.3
2.7.4.7.2.14 NK-104-4.02EU CK Table 14.3.4.1.4
2.7.4.7.2.15 NK-104-4.02EU AST Table 14.3.4.1.4
2.7.4.7.2.16 NK-104-4.02EU ALT Table 14.3.4.1.4
2.7.4.7.2.17 NK-104-4.02EU クレアチニン Table 14.3.4.1.5
2.7.4.7.2.18 NK-104-4.02EU シスタチン C Table 14.3.4.1.1
2.7.4.7.2.19 NK-104-4.02EU テストステロン Table 14.3.4.1.3
2.7.4.7.2.20 NK-104-4.02EU エストラジオール Table 14.3.4.1.3

2.7.4.7.3 シフトテーブル（CK、AST、ALT）
2.7.4.7.3.1 NK-104-4.01EU CK Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.3.2 NK-104-4.01EU AST Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.3.3 NK-104-4.01EU ALT Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.3.4 NK-104-PH-01 CK Table 14.3.4.3.3

2.7.4.7.3.5 NK-104-PH-01 AST Table 14.3.4.3.3
2.7.4.7.3.6 NK-104-PH-01 ALT Table 14.3.4.3.3
2.7.4.7.3.7 NK-104-4.02EU CK Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.3.8 NK-104-4.02EU AST Table 14.3.4.2.2
2.7.4.7.3.9 NK-104-4.02EU ALT Table 14.3.4.2.2

2.7.4.7.4 バイタルサイン、身体的所見及び心電図
2.7.4.7.4.1 NK-104-4.01EU 身長 Table 14.3.5.1
2.7.4.7.4.2 NK-104-4.01EU 体重 Table 14.3.5.1
2.7.4.7.4.3 NK-104-4.01EU 血圧 Table 14.3.5.1
2.7.4.7.4.4 NK-104-4.01EU 脈拍 Table 14.3.5.1
2.7.4.7.4.5 NK-104-4.01EU 心電図 Table 14.3.5.4, Table 14.3.5.5, Table 14.3.5.6
2.7.4.7.4.6 NK-104-PH-01 身長 Table 14.3.4.2.7
2.7.4.7.4.7 NK-104-PH-01 体重 Table 14.3.4.2.7
2.7.4.7.4.8 NK-104-PH-01 血圧 Table 14.3.4.2.7
2.7.4.7.4.9 NK-104-PH-01 脈拍 Table 14.3.4.2.7
2.7.4.7.4.10 NK-104-PH-01 心電図 Table 14.3.4.2.8
2.7.4.7.4.11 NK-104-4.02EU 身長 Table 14.3.5.1.1
2.7.4.7.4.12 NK-104-4.02EU 体重 Table 14.3.5.1.1
2.7.4.7.4.13 NK-104-4.02EU 血圧 Table 14.3.5.1.1
2.7.4.7.4.14 NK-104-4.02EU 脈拍 Table 14.3.5.1.1
2.7.4.7.4.15 NK-104-4.02EU 心電図 Table 14.3.5.4～14.3.5.6

2.7.4.7.1 有害事象一覧

Table 14.3.1.2
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=27) n (%)	Pitava 1 mg (N=26) n (%)	Pitava 2 mg (N=27) n (%)	Pitava 4 mg (N=26) n (%)	Total (N=106) n (%)
Subjects with any TEAE	15 (55.6)	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	60 (56.6)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.9)
EAR PAIN	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	6 (22.2)	6 (23.1)	6 (22.2)	2 (7.7)	20 (18.9)
ABDOMINAL PAIN	2 (7.4)	3 (11.5)	2 (7.4)	0 (0.0)	7 (6.6)
ABDOMINAL DISCOMFORT	3 (11.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	5 (4.7)
VOMITING	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	4 (3.8)
NAUSEA	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (1.9)
ABNORMAL FAECES	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
APHTHOUS STOMATITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
BOWEL MOVEMENT IRREGULARITY	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
DENTAL CARIES	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
DIARRHOEA	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
ENTERITIS	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
FAECES HARD	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
GINGIVAL PAIN	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (7.4)	2 (7.7)	7 (6.6)
PYREXIA	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (2.8)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.9)
CHEST PAIN	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period are defined as those adverse events that have a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Program Name: ae.sas Run Date: 09-DEC-2013 16:18 Database Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.1.2
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=27) n (%)	Pitava 1 mg (N=26) n (%)	Pitava 2 mg (N=27) n (%)	Pitava 4 mg (N=26) n (%)	Total (N=106) n (%)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS					
FATIGUE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	8 (29.6)	7 (26.9)	8 (29.6)	5 (19.2)	28 (26.4)
NASOPHARYNGITIS	6 (22.2)	4 (15.4)	6 (22.2)	2 (7.7)	18 (17.0)
INFLUENZA	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	4 (3.8)
GASTROENTERITIS	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (2.8)
BRONCHITIS	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.9)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (1.9)
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
GASTROENTERITIS VIRAL	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
LARYNGITIS	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
PAROTITIS	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
PHARYNGITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
PSEUDOCROUP	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
RHINITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (7.4)	1 (3.8)	7 (6.6)
CHILLBLAINS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
FACIAL BONES FRACTURE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
FALL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
JOINT DISLOCATION	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period are defined as those adverse events that have a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Program Name: ae.sas Run Date: 09-DEC-2013 16:18 Database Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.1.2
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=27) n (%)	Pitava 1 mg (N=26) n (%)	Pitava 2 mg (N=27) n (%)	Pitava 4 mg (N=26) n (%)	Total (N=106) n (%)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS					
LIGAMENT SPRAIN	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
POST-TRAUMATIC PAIN	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
PROCEDURAL PAIN	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
TENDON RUPTURE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
WOUND	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
INVESTIGATIONS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
DECREASED APPETITE	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	5 (4.7)
ARTHRALGIA	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (1.9)
MUSCULOSKELETAL PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
MYALGIA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
PAIN IN EXTREMITY	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	2 (7.4)	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	14 (13.2)
HEADACHE	2 (7.4)	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	14 (13.2)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period are defined as those adverse events that have a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Program Name: ae.sas Run Date: 09-DEC-2013 16:18 Database Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.1.2
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=27) n (%)	Pitava 1 mg (N=26) n (%)	Pitava 2 mg (N=27) n (%)	Pitava 4 mg (N=26) n (%)	Total (N=106) n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS					
HYPOAESTHESIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
SYNCOPE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
NIGHTMARE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (7.4)	1 (3.8)	4 (3.8)
RHINORRHOEA	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (1.9)
COUGH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
OROPHARYNGEAL PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	4 (3.8)
PRURITUS	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
RASH	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
RASH GENERALISED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)
SKIN IRRITATION	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period are defined as those adverse events that have a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Program Name: ae.sas Run Date: 09-DEC-2013 16:18 Database Last Modified: 09-DEC-2013 08:34

14.3.1.1
有害事象(SOC・PT)の集計
安全性解析対象集団

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
Total Events	7(100.0) [23]	5(71.4) [22]
【胃腸障害】	0(0.0) [0]	2(28.6) [3]
齲歯	0(0.0) [0]	1(14.3) [2]
腸炎	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
【免疫系障害】	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
季節性アレルギー	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	4(57.1) [8]	5(71.4) [12]
胃腸炎	2(28.6) [2]	2(28.6) [2]
ウイルス性胃腸炎	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
歯肉炎	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
インフルエンザ	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
鼻咽頭炎	2(28.6) [3]	3(42.9) [6]
咽頭炎	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
肺炎	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
唾液腺炎	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
節足動物刺傷	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]

MedDRA 【System Organ Class】 Preferred Term	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
前腕骨折	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
手骨折	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
靭帯捻挫	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
瘢痕	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
熱中症	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
四肢痛	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(14.3) [2]	0(0.0) [0]
頭痛	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
起立不耐性	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
鼻出血	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
アレルギー性鼻炎	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	1(14.3) [1]	2(28.6) [2]
【皮膚および皮下組織障害】	2(28.6) [2]	1(14.3) [1]
皮膚炎	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
発疹	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]

n=number of subjects
%=percentage based on number(N)of safety subjects in each group
#=number of occurrences

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.1.5
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Pitava 1 mg (N=3) n (%)	Pitava 2 mg (N=6) n (%)	Pitava 4 mg (N=103) n (%)	Total (N=112) n (%)
Subjects with any TEAE	2 (66.7)	3 (50.0)	70 (68.0)	75 (67.0)
EYE DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
STRABISMUS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	0 (0.0)	1 (16.7)	12 (11.7)	13 (11.6)
ABDOMINAL PAIN	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (4.9)	6 (5.4)
ABDOMINAL PAIN UPPER	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
ANAL FISSURE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
DIARRHOEA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
GASTRITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
HAEMATOCHEZIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
ODYNOPHAGIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
TOOTH CROWDING	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
TOOTHACHE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
VOMITING	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0 (0.0)	1 (16.7)	11 (10.7)	12 (10.7)
INFLUENZA LIKE ILLNESS	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (8.7)	9 (8.0)
ASTHENIA	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.0)	2 (1.8)
CHEST PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
FATIGUE	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (1.9)	3 (2.7)
ALLERGY TO ARTHROPOD STING	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Program Name: ae.sas Run Date: 04SEP2014 21:06 Database Last Modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.1.5
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Pitava 1 mg (N=3) n (%)	Pitava 2 mg (N=6) n (%)	Pitava 4 mg (N=103) n (%)	Total (N=112) n (%)
IMMUNE SYSTEM DISORDERS				
HOUSE DUST ALLERGY	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
SEASONAL ALLERGY	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (33.3)	2 (33.3)	44 (42.7)	47 (42.0)
NASOPHARYNGITIS	0 (0.0)	1 (16.7)	17 (16.5)	18 (16.1)
INFLUENZA	0 (0.0)	1 (16.7)	11 (10.7)	12 (10.7)
GASTROENTERITIS VIRAL	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (10.7)	11 (9.8)
TONSILLITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (3.6)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
BRONCHITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
LARYNGITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
OTITIS MEDIA	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
URINARY TRACT INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
VIRAL INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.8)
CELLULITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
EAR INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
FOLLICULITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
HELMINTHIC INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
IMPETIGO	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
INFECTIOUS MONONUCLEOSIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
PAROTITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Program Name: ae.sas Run Date: 04SEP2014 21:06 Database Last Modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.1.5
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Pitava 1 mg (N=3) n (%)	Pitava 2 mg (N=6) n (%)	Pitava 4 mg (N=103) n (%)	Total (N=112) n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS				
RESPIRATORY TRACT INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
SKIN INFECTION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
VARICELLA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
VIRAL RASH	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (33.3)	0 (0.0)	5 (4.9)	6 (5.4)
CLAVICLE FRACTURE	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.8)
CONTUSION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
EPIPHYSEAL INJURY	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
EXCORIATION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
FALL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
FOOT FRACTURE	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
HEAD INJURY	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
LIGAMENT SPRAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
INVESTIGATIONS	1 (33.3)	0 (0.0)	4 (3.9)	5 (4.5)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.8)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
EOSINOPHIL COUNT INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
WEIGHT INCREASED	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
HYPERKALAEMIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Program Name: ae.sas Run Date: 04SEP2014 21:06 Database Last Modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.1.5
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Pitava 1 mg (N=3) n (%)	Pitava 2 mg (N=6) n (%)	Pitava 4 mg (N=103) n (%)	Total (N=112) n (%)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0 (0.0)	2 (33.3)	10 (9.7)	12 (10.7)
BACK PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
MYALGIA	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (1.9)	3 (2.7)
ARTHRALGIA	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
MUSCLE SPASMS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
PAIN IN EXTREMITY	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
BURSITIS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
MUSCULOSKELETAL STIFFNESS	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
TENDON DISORDER	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (33.3)	1 (16.7)	10 (9.7)	12 (10.7)
HEADACHE	0 (0.0)	1 (16.7)	8 (7.8)	9 (8.0)
MIGRAINE	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (1.8)
PARAESTHESIA	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (1.0)	2 (1.8)
DIZZINESS	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
PSYCHIATRIC DISORDERS	0 (0.0)	1 (16.7)	4 (3.9)	5 (4.5)
INITIAL INSOMNIA	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
ATTENTION DEFICIT/HYPERACTIVITY DISORDER	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
DEPRESSION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
TEARFULNESS	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)
DYSURIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Program Name: ae.sas Run Date: 04SEP2014 21:06 Database Last Modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.1.5
Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Safety Set

System Organ Class Preferred Term	Pitava 1 mg (N=3) n (%)	Pitava 2 mg (N=6) n (%)	Pitava 4 mg (N=103) n (%)	Total (N=112) n (%)
RENAL AND URINARY DISORDERS				
POLYURIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
AMENORRHOEA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
MENSTRUAL DISCOMFORT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
TESTICULAR PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (9.7)	10 (8.9)
COUGH	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
OROPHARYNGEAL PAIN	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
ASTHMA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
DYSPNOEA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
HYPERVENTILATION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
TONSILLAR INFLAMMATION	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (1.9)	4 (3.6)
ECZEMA	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
RASH	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
RASH PRURITIC	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
URTICARIA	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) are defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Program Name: ae.sas Run Date: 04SEP2014 21:06 Database Last Modified: 03JUL2014 4:32

2.7.4.7.2 注目すべき臨床検査値の推移（CK、AST、ALT、クレアチニン、シスタチン C、テストステロン、エストラジオール）

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Creatine Kinase (U/L)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	103.4	124.5	110.4	139.3	119.2
Standard deviation	45.44	67.86	74.35	93.71	72.51
Median	94.0	114.5	94.0	115.0	105.0
Minimum	41	37	29	53	29
Maximum	250	308	440	523	523
Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	98.7	118.0	133.4	164.5	127.6
Standard deviation	39.30	79.00	93.11	151.36	98.93
Median	85.0	99.0	118.0	118.0	104.0
Minimum	44	34	42	69	34
Maximum	186	388	490	812	812
Change from Baseline to Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	-4.7	-6.5	22.9	25.3	8.8
Standard deviation	44.25	60.82	51.19	67.22	57.36
Median	0.0	-5.5	13.5	4.5	2.0
Minimum	-158	-202	-63	-34	-202
Maximum	88	191	240	289	289

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Creatine Kinase (U/L)					
Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	94.4	154.5	110.9	146.9	125.7
Standard deviation	40.48	205.92	38.54	76.99	113.34
Median	87.0	98.0	111.5	129.0	100.5
Minimum	44	47	51	52	44
Maximum	193	1097	198	406	1097
Change from Baseline to Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	-9.1	31.3	0.4	7.7	7.2
Standard deviation	47.23	217.70	62.10	74.37	119.49
Median	-5.0	3.0	11.5	5.0	3.5
Minimum	-168	-215	-285	-256	-285
Maximum	76	1033	65	173	1033

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Creatine Kinase (U/L)					
Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	98.1	113.3	104.5	134.3	112.2
Standard deviation	43.44	57.73	47.41	74.51	57.55
Median	81.0	89.0	101.0	109.0	97.0
Minimum	58	44	27	61	27
Maximum	226	250	233	359	359
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	-5.7	-9.9	-5.9	-4.6	-6.5
Standard deviation	45.78	53.98	76.91	67.78	61.58
Median	-0.5	-10.0	6.0	-2.0	-2.0
Minimum	-176	-195	-335	-178	-335
Maximum	53	86	133	201	201

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Aspartate Aminotransferase (U/L)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	25.7	27.5	26.9	29.8	27.4
Standard deviation	6.16	7.28	7.69	10.79	8.16
Median	26.0	26.5	26.0	28.0	27.0
Minimum	15	16	16	19	15
Maximum	36	47	49	78	78
Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	25.7	28.1	28.3	29.8	27.9
Standard deviation	5.43	9.21	9.73	12.15	9.33
Median	25.0	27.0	27.5	28.5	27.0
Minimum	15	17	13	18	13
Maximum	36	53	54	82	82
Change from Baseline to Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.0	0.6	1.5	0.6	0.7
Standard deviation	3.39	5.59	5.26	2.76	4.40
Median	0.0	1.0	0.5	0.0	1.0
Minimum	-8	-10	-6	-4	-10
Maximum	6	18	16	6	18

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Aspartate Aminotransferase (U/L)					
Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	25.3	27.6	28.2	28.9	27.5
Standard deviation	5.88	7.53	8.74	9.28	7.92
Median	25.0	27.0	27.0	27.0	27.0
Minimum	16	17	16	17	16
Maximum	37	46	54	65	65
Change from Baseline to Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	-0.3	1.0	1.3	-0.3	0.4
Standard deviation	3.75	5.50	6.11	5.04	5.14
Median	-1.0	1.0	0.5	-0.5	0.0
Minimum	-8	-9	-19	-13	-19
Maximum	11	20	16	12	20

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Aspartate Aminotransferase (U/L)					
Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	25.7	27.5	28.2	31.0	28.1
Standard deviation	6.06	8.80	7.47	13.08	9.24
Median	23.5	28.0	26.0	30.0	27.0
Minimum	15	15	17	17	15
Maximum	38	54	48	88	88
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	0.3	0.8	1.3	1.3	0.9
Standard deviation	3.24	5.82	6.56	4.31	5.10
Median	0.5	0.0	3.0	1.0	1.0
Minimum	-10	-11	-25	-5	-25
Maximum	7	19	15	10	19

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Alanine Aminotransferase (U/L)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	15.4	17.2	16.1	16.5	16.3
Standard deviation	5.44	6.00	6.37	4.61	5.61
Median	15.0	16.0	14.0	15.0	15.0
Minimum	7	9	8	10	7
Maximum	36	35	33	32	36
Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	15.7	17.9	17.8	18.3	17.4
Standard deviation	5.18	6.36	7.96	4.87	6.22
Median	15.0	16.5	15.0	18.0	16.0
Minimum	8	9	8	12	8
Maximum	34	44	40	29	44
Change from Baseline to Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.3	0.7	1.8	1.8	1.1
Standard deviation	3.14	6.36	4.11	4.27	4.59
Median	0.0	1.0	1.5	1.0	1.0
Minimum	-5	-14	-6	-11	-14
Maximum	7	20	13	11	20

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Alanine Aminotransferase (U/L)					
Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	16.0	17.5	18.5	18.8	17.6
Standard deviation	8.79	5.80	7.80	5.46	7.13
Median	14.0	16.0	17.0	18.0	16.0
Minimum	9	10	10	13	9
Maximum	57	34	43	37	57
Change from Baseline to Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	0.6	0.3	2.5	2.3	1.4
Standard deviation	5.26	4.55	5.45	6.24	5.40
Median	-1.0	1.0	2.0	2.0	1.0
Minimum	-5	-14	-13	-13	-14
Maximum	21	11	14	22	22

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.3
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Alanine Aminotransferase (U/L)					
Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	15.6	19.0	18.9	21.0	18.6
Standard deviation	5.04	8.52	9.93	6.72	7.93
Median	15.0	18.0	16.0	20.0	16.0
Minimum	9	11	10	12	9
Maximum	36	53	54	36	54
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	0.3	1.8	2.8	4.6	2.4
Standard deviation	3.16	9.39	7.73	6.85	7.20
Median	0.0	2.0	3.0	3.0	1.0
Minimum	-6	-17	-18	-11	-18
Maximum	9	34	27	21	34

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.6
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Creatinine (mg/dL)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	0.546	0.550	0.563	0.529	0.547
Standard deviation	0.1167	0.1492	0.1104	0.1074	0.1207
Median	0.510	0.530	0.540	0.515	0.520
Minimum	0.38	0.36	0.41	0.35	0.35
Maximum	0.81	1.07	0.80	0.78	1.07
Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.534	0.538	0.575	0.561	0.552
Standard deviation	0.1228	0.1142	0.1019	0.1169	0.1139
Median	0.500	0.535	0.555	0.540	0.540
Minimum	0.37	0.33	0.39	0.38	0.33
Maximum	0.78	0.74	0.81	0.84	0.84
Change from Baseline to Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	-0.012	-0.012	0.010	0.024	0.002
Standard deviation	0.0506	0.0708	0.0718	0.0424	0.0615
Median	-0.020	-0.005	0.025	0.020	0.000
Minimum	-0.15	-0.33	-0.22	-0.05	-0.33
Maximum	0.09	0.07	0.09	0.11	0.11

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.6
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Creatinine (mg/dL)					
Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	0.545	0.545	0.573	0.536	0.550
Standard deviation	0.1333	0.1269	0.1058	0.0953	0.1159
Median	0.510	0.550	0.560	0.540	0.540
Minimum	0.36	0.34	0.43	0.39	0.34
Maximum	0.86	0.77	0.80	0.71	0.86
Change from Baseline to Week 8					
n	27	25	26	24	102
Mean	-0.001	-0.008	0.008	-0.001	-0.000
Standard deviation	0.0597	0.0810	0.0579	0.0413	0.0611
Median	0.000	0.010	0.015	0.000	0.000
Minimum	-0.15	-0.33	-0.17	-0.09	-0.33
Maximum	0.16	0.09	0.11	0.07	0.16

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.6
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Creatinine (mg/dL)					
Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	0.543	0.551	0.580	0.539	0.554
Standard deviation	0.1046	0.1050	0.1020	0.1188	0.1073
Median	0.510	0.530	0.570	0.510	0.530
Minimum	0.36	0.40	0.41	0.36	0.36
Maximum	0.77	0.78	0.78	0.83	0.83
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	-0.008	-0.002	0.017	0.005	0.003
Standard deviation	0.0390	0.0911	0.0609	0.0474	0.0624
Median	-0.015	0.020	0.020	0.000	0.000
Minimum	-0.10	-0.39	-0.15	-0.07	-0.39
Maximum	0.06	0.10	0.16	0.13	0.16

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Cystatin C (mg/L)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	0.701	0.664	0.682	0.675	0.681
Standard deviation	0.1176	0.1211	0.0872	0.0750	0.1016
Median	0.670	0.635	0.660	0.685	0.660
Minimum	0.50	0.44	0.53	0.53	0.44
Maximum	1.00	0.97	0.89	0.83	1.00
Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	0.706	0.687	0.706	0.675	0.694
Standard deviation	0.1056	0.1178	0.0917	0.0725	0.0978
Median	0.700	0.700	0.700	0.680	0.700
Minimum	0.50	0.47	0.59	0.54	0.47
Maximum	0.94	0.95	0.96	0.80	0.96
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	26	25	27	25	103
Mean	0.002	0.027	0.024	0.003	0.014
Standard deviation	0.0786	0.0679	0.0758	0.0830	0.0763
Median	-0.010	0.020	0.030	0.010	0.020
Minimum	-0.11	-0.12	-0.12	-0.20	-0.20
Maximum	0.22	0.19	0.22	0.18	0.22

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.4
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Testosterone (ug/L)					
Baseline					
n	12	12	10	14	48
Mean	0.667	1.256	1.849	1.234	1.226
Standard deviation	1.3810	1.9264	1.6502	1.9726	1.7536
Median	0.020	0.025	2.345	0.020	0.020
Minimum	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Maximum	4.33	4.97	3.97	5.57	5.57
Week 12/ET					
n	12	12	10	14	48
Mean	0.930	1.327	1.822	1.351	1.338
Standard deviation	1.7644	2.0136	1.6243	2.0859	1.8651
Median	0.020	0.020	2.545	0.020	0.020
Minimum	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
Maximum	4.92	5.34	4.24	4.90	5.34
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	12	12	10	14	48
Mean	0.263	0.071	-0.027	0.117	0.112
Standard deviation	0.5188	0.1328	0.3342	0.4433	0.3914
Median	0.000	0.000	0.010	0.000	0.000
Minimum	-0.03	-0.02	-0.73	-0.87	-0.87
Maximum	1.50	0.37	0.36	1.07	1.50

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.1.4
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Estradiol (ng/L)					
Baseline					
n	15	14	17	12	58
Mean	42.9	32.6	23.6	45.5	35.3
Standard deviation	68.58	33.72	46.64	66.30	54.34
Median	5.0	33.5	5.0	19.0	7.0
Minimum	5	5	5	5	5
Maximum	266	131	189	229	266
Week 12/ET					
n	14	13	17	11	55
Mean	26.9	43.9	25.4	16.3	28.3
Standard deviation	25.75	56.47	47.75	13.21	40.84
Median	16.5	21.0	7.0	10.0	8.0
Minimum	5	5	5	5	5
Maximum	71	172	195	42	195
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	14	13	17	11	55
Mean	-18.6	9.2	1.8	-32.9	-8.6
Standard deviation	65.16	34.32	51.37	59.68	54.61
Median	0.0	0.0	1.0	-4.0	0.0
Minimum	-241	-33	-107	-187	-241
Maximum	24	107	168	1	168

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 11-DEC-2013 16:23 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196
Value	Mean	179.4	134.0
	Standard deviation	114.4	37.0
	Median	137.0	136.0
	Q1,Q3	74.0,271.0	91.0,156.0
	Min,Max	69,379	90,195
Change	Mean	42.9	4.6
	Standard deviation	41.1	34.0
	Median	29.0	-1.0
	Q1,Q3	13.0,74.0	-18.0,23.0
	Min,Max	-14,108	-42,62

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196
Value	Mean	165.4	148.4
	Standard deviation	120.3	57.8
	Median	120.0	129.0
	Q1,Q3	102.0,223.0	104.0,223.0
	Min,Max	64,415	83,233
Change	Mean	28.9	19.0
	Standard deviation	55.1	35.3
	Median	15.0	16.0
	Q1,Q3	-17.0,41.0	-13.0,37.0
	Min,Max	-19,144	-29,80

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196
Value	Mean	372.4	156.0
	Standard deviation	683.3	76.0
	Median	112.0	129.0
	Q1,Q3	75.0,191.0	101.0,177.0
	Min,Max	74,1919	100,311
Change	Mean	235.9	26.6
	Standard deviation	651.2	66.0
	Median	-8.0	15.0
	Q1,Q3	-25.0,42.0	-19.0,31.0
	Min,Max	-80,1710	-32,168

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196
Value	Mean	116.7	113.3
	Standard deviation	40.3	30.4
	Median	104.0	111.0
	Q1,Q3	79.0,149.0	90.0,132.0
	Min,Max	68,176	78,169
Change	Mean	-19.9	-16.1
	Standard deviation	46.4	28.6
	Median	-15.0	-16.0
	Q1,Q3	-60.0,18.0	-27.0,-2.0
	Min,Max	-95,36	-68,27

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196
Value	Mean	174.3	158.7
	Standard deviation	151.8	69.0
	Median	124.0	142.0
	Q1,Q3	105.0,152.0	104.0,164.0
	Min,Max	81,515	98,304
Change	Mean	37.7	29.3
	Standard deviation	134.9	48.9
	Median	18.0	19.0
	Q1,Q3	-2.0,55.0	-16.0,68.0
	Min,Max	-147,306	-29,108

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatine Kinase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	136.6	129.4
	Standard deviation	76.6	42.1
	Median	109.0	133.0
	Q1,Q3	83.0,209.0	94.0,158.0
	Min,Max	61,271	69,196
Value	Mean	108.0	151.9
	Standard deviation	39.8	34.4
	Median	96.0	142.0
	Q1,Q3	82.0,128.0	120.0,174.0
	Min,Max	68,187	116,210
Change	Mean	-28.6	22.4
	Standard deviation	41.3	39.4
	Median	-15.0	31.0
	Q1,Q3	-81.0,1.0	-3.0,52.0
	Min,Max	-84,21	-54,58

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CK_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	25.0	23.7
	Standard deviation	3.3	5.1
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,29.0
	Min,Max	19,30	17,32

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	25.0	23.7
	Standard deviation	3.3	5.1
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,29.0
	Min,Max	19,30	17,32
Value	Mean	25.3	25.6
	Standard deviation	3.7	5.6
	Median	26.0	27.0
	Q1,Q3	22.0,28.0	20.0,28.0
	Min,Max	21,31	18,35
Change	Mean	0.3	1.9
	Standard deviation	3.9	3.0
	Median	0.0	1.0
	Q1,Q3	-2.0,3.0	-1.0,5.0
	Min,Max	-5,7	-2,6

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	25.0	23.7
	Standard deviation	3.3	5.1
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,29.0
	Min,Max	19,30	17,32
Value	Mean	25.4	26.3
	Standard deviation	3.3	7.7
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	23.0,28.0	21.0,28.0
	Min,Max	20,30	19,42
Change	Mean	0.4	2.6
	Standard deviation	3.6	4.2
	Median	0.0	2.0
	Q1,Q3	-3.0,2.0	-1.0,5.0
	Min,Max	-4,7	-2,10

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	25.0	23.7
	Standard deviation	3.3	5.1
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,29.0
	Min,Max	19,30	17,32
Value	Mean	30.9	26.7
	Standard deviation	23.1	7.8
	Median	23.0	25.0
	Q1,Q3	20.0,26.0	22.0,29.0
	Min,Max	19,83	17,42
Change	Mean	5.9	3.0
	Standard deviation	21.0	3.9
	Median	0.0	1.0
	Q1,Q3	-5.0,2.0	0.0,6.0
	Min,Max	-6,53	-1,10

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	6
Baseline	Mean	25.0	22.8
	Standard deviation	3.3	5.0
	Median	26.0	22.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,23.0
	Min,Max	19,30	17,32
Value	Mean	21.6	24.5
	Standard deviation	4.9	3.9
	Median	19.0	24.0
	Q1,Q3	19.0,23.0	22.0,24.0
	Min,Max	18,32	21,32
Change	Mean	-3.4	1.7
	Standard deviation	3.8	2.7
	Median	-5.0	1.0
	Q1,Q3	-7.0,0.0	0.0,1.0
	Min,Max	-8,2	0,7

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	25.0	23.7
	Standard deviation	3.3	5.1
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,29.0
	Min,Max	19,30	17,32
Value	Mean	22.9	26.0
	Standard deviation	5.1	5.9
	Median	21.0	23.0
	Q1,Q3	20.0,24.0	22.0,28.0
	Min,Max	19,34	21,38
Change	Mean	-2.1	2.3
	Standard deviation	3.8	3.1
	Median	-5.0	2.0
	Q1,Q3	-5.0,1.0	0.0,5.0
	Min,Max	-5,4	-2,6

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Aspartate Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	25.0	23.7
	Standard deviation	3.3	5.1
	Median	26.0	23.0
	Q1,Q3	24.0,26.0	21.0,29.0
	Min,Max	19,30	17,32
Value	Mean	21.9	26.6
	Standard deviation	4.8	5.2
	Median	19.0	28.0
	Q1,Q3	19.0,28.0	20.0,31.0
	Min,Max	17,29	19,31
Change	Mean	-3.1	2.9
	Standard deviation	4.3	4.1
	Median	-4.0	2.0
	Q1,Q3	-7.0,0.0	-1.0,8.0
	Min,Max	-7,4	-1,8

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_AST_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23
Value	Mean	19.3	20.9
	Standard deviation	10.0	5.8
	Median	15.0	22.0
	Q1,Q3	12.0,22.0	15.0,26.0
	Min,Max	12,40	14,28
Change	Mean	-2.3	3.7
	Standard deviation	7.5	3.6
	Median	0.0	3.0
	Q1,Q3	-10.0,2.0	2.0,7.0
	Min,Max	-14,8	-1,10

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23
Value	Mean	20.0	21.6
	Standard deviation	8.7	6.7
	Median	16.0	23.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	15.0,28.0
	Min,Max	13,37	14,31
Change	Mean	-1.6	4.4
	Standard deviation	7.5	4.1
	Median	0.0	4.0
	Q1,Q3	-9.0,4.0	3.0,5.0
	Min,Max	-13,9	-2,12

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23
Value	Mean	20.0	21.4
	Standard deviation	11.3	7.5
	Median	14.0	21.0
	Q1,Q3	13.0,35.0	16.0,24.0
	Min,Max	12,38	13,36
Change	Mean	-1.6	4.3
	Standard deviation	10.0	5.9
	Median	-1.0	3.0
	Q1,Q3	-12.0,3.0	1.0,5.0
	Min,Max	-14,16	-1,17

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23
Value	Mean	17.9	19.7
	Standard deviation	8.5	5.9
	Median	14.0	22.0
	Q1,Q3	13.0,29.0	14.0,25.0
	Min,Max	9,31	12,27
Change	Mean	-3.7	2.6
	Standard deviation	9.3	4.1
	Median	-3.0	3.0
	Q1,Q3	-11.0,4.0	0.0,5.0
	Min,Max	-17,9	-5,8

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23
Value	Mean	15.0	19.3
	Standard deviation	6.6	4.8
	Median	11.0	20.0
	Q1,Q3	11.0,24.0	14.0,24.0
	Min,Max	10,25	13,25
Change	Mean	-6.6	2.1
	Standard deviation	7.8	4.1
	Median	-3.0	2.0
	Q1,Q3	-15.0,0.0	-3.0,6.0
	Min,Max	-15,3	-3,6

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Alanine Aminotransferase(U/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	21.6	17.1
	Standard deviation	9.8	4.3
	Median	22.0	18.0
	Q1,Q3	13.0,26.0	12.0,20.0
	Min,Max	10,39	11,23
Value	Mean	18.0	21.1
	Standard deviation	9.0	5.1
	Median	15.0	23.0
	Q1,Q3	12.0,27.0	16.0,27.0
	Min,Max	10,34	15,27
Change	Mean	-3.6	4.0
	Standard deviation	10.3	5.2
	Median	-1.0	4.0
	Q1,Q3	-13.0,3.0	-2.0,9.0
	Min,Max	-16,12	-3,11

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_ALT_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74
Value	Mean	0.507	0.524
	Standard deviation	0.073	0.119
	Median	0.480	0.480
	Q1,Q3	0.460,0.530	0.420,0.620
	Min,Max	0.45,0.66	0.38,0.70
Change	Mean	-0.010	-0.019
	Standard deviation	0.048	0.046
	Median	-0.010	-0.020
	Q1,Q3	-0.050,0.030	-0.040,-0.010
	Min,Max	-0.09,0.04	-0.08,0.07

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74
Value	Mean	0.514	0.510
	Standard deviation	0.087	0.092
	Median	0.500	0.460
	Q1,Q3	0.450,0.610	0.440,0.590
	Min,Max	0.41,0.65	0.41,0.66
Change	Mean	-0.003	-0.033
	Standard deviation	0.036	0.057
	Median	-0.020	-0.040
	Q1,Q3	-0.040,0.030	-0.080,0.020
	Min,Max	-0.04,0.05	-0.10,0.05

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74
Value	Mean	0.514	0.524
	Standard deviation	0.045	0.124
	Median	0.530	0.490
	Q1,Q3	0.470,0.530	0.450,0.610
	Min,Max	0.46,0.59	0.36,0.73
Change	Mean	-0.003	-0.019
	Standard deviation	0.040	0.037
	Median	-0.010	-0.020
	Q1,Q3	-0.040,0.040	-0.050,0.010
	Min,Max	-0.05,0.05	-0.07,0.04

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74
Value	Mean	0.529	0.546
	Standard deviation	0.068	0.135
	Median	0.530	0.490
	Q1,Q3	0.470,0.600	0.450,0.680
	Min,Max	0.43,0.61	0.39,0.75
Change	Mean	0.011	0.003
	Standard deviation	0.031	0.082
	Median	0.010	0.010
	Q1,Q3	-0.010,0.020	-0.070,0.060
	Min,Max	-0.03,0.07	-0.11,0.14

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74
Value	Mean	0.561	0.553
	Standard deviation	0.074	0.117
	Median	0.530	0.470
	Q1,Q3	0.520,0.630	0.450,0.670
	Min,Max	0.46,0.68	0.45,0.70
Change	Mean	0.044	0.010
	Standard deviation	0.053	0.078
	Median	0.040	0.010
	Q1,Q3	0.000,0.080	-0.040,0.080
	Min,Max	-0.02,0.14	-0.11,0.12

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Creatinine(mg/dL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.517	0.543
	Standard deviation	0.072	0.117
	Median	0.540	0.540
	Q1,Q3	0.450,0.560	0.440,0.630
	Min,Max	0.42,0.63	0.39,0.74
Value	Mean	0.564	0.587
	Standard deviation	0.045	0.128
	Median	0.570	0.560
	Q1,Q3	0.550,0.590	0.480,0.670
	Min,Max	0.48,0.62	0.43,0.79
Change	Mean	0.047	0.044
	Standard deviation	0.035	0.049
	Median	0.050	0.040
	Q1,Q3	0.030,0.070	0.000,0.070
	Min,Max	-0.01,0.10	-0.02,0.13

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CREAT_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99
Value	Mean	0.973	0.907
	Standard deviation	0.114	0.129
	Median	0.980	0.880
	Q1,Q3	0.860,1.010	0.810,1.010
	Min,Max	0.85,1.19	0.75,1.13
Change	Mean	0.019	0.030
	Standard deviation	0.105	0.061
	Median	0.080	0.020
	Q1,Q3	-0.070,0.110	-0.010,0.060
	Min,Max	-0.15,0.12	-0.05,0.14

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99
Value	Mean	0.974	0.889
	Standard deviation	0.100	0.132
	Median	0.950	0.850
	Q1,Q3	0.910,1.080	0.820,0.920
	Min,Max	0.82,1.11	0.74,1.16
Change	Mean	0.020	0.011
	Standard deviation	0.069	0.094
	Median	0.040	0.010
	Q1,Q3	-0.050,0.040	-0.030,0.060
	Min,Max	-0.08,0.13	-0.14,0.17

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99
Value	Mean	0.971	0.881
	Standard deviation	0.132	0.124
	Median	0.970	0.840
	Q1,Q3	0.810,1.110	0.790,0.900
	Min,Max	0.80,1.12	0.78,1.14
Change	Mean	0.017	0.004
	Standard deviation	0.122	0.113
	Median	0.040	0.020
	Q1,Q3	0.020,0.080	-0.050,0.110
	Min,Max	-0.25,0.12	-0.19,0.15

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99
Value	Mean	0.921	0.850
	Standard deviation	0.089	0.130
	Median	0.970	0.810
	Q1,Q3	0.840,0.990	0.750,0.890
	Min,Max	0.79,1.02	0.74,1.12
Change	Mean	-0.033	-0.027
	Standard deviation	0.088	0.104
	Median	-0.030	-0.040
	Q1,Q3	-0.060,0.020	-0.100,0.050
	Min,Max	-0.20,0.08	-0.19,0.13

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99
Value	Mean	0.909	0.843
	Standard deviation	0.119	0.102
	Median	0.910	0.790
	Q1,Q3	0.840,0.970	0.760,0.890
	Min,Max	0.71,1.09	0.76,1.04
Change	Mean	-0.046	-0.034
	Standard deviation	0.089	0.084
	Median	-0.030	-0.030
	Q1,Q3	-0.070,0.020	-0.070,0.030
	Min,Max	-0.22,0.06	-0.20,0.05

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.2
血液生化学的検査の推移
連続量
Cystatin C(mg/L)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	0.954	0.877
	Standard deviation	0.103	0.098
	Median	0.970	0.880
	Q1,Q3	0.900,1.060	0.790,0.980
	Min,Max	0.78,1.07	0.76,0.99
Value	Mean	0.909	0.869
	Standard deviation	0.104	0.047
	Median	0.930	0.870
	Q1,Q3	0.840,0.970	0.830,0.890
	Min,Max	0.73,1.06	0.80,0.95
Change	Mean	-0.046	-0.009
	Standard deviation	0.085	0.070
	Median	-0.010	0.010
	Q1,Q3	-0.070,0.000	-0.080,0.040
	Min,Max	-0.22,0.04	-0.10,0.10

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]CHEMISTRY_CYSTATC_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76
Value	Mean	1.609	2.081
	Standard deviation	2.089	2.530
	Median	0.780	0.160
	Q1,Q3	0.015,2.410	0.015,4.350
	Min,Max	0.02,5.77	0.02,5.57
Change	Mean	-0.893	-0.281
	Standard deviation	2.064	0.520
	Median	0.000	-0.100
	Q1,Q3	-0.650,0.010	-0.400,0.000
	Min,Max	-5.51,0.37	-1.41,0.07

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76
Value	Mean	2.039	1.573
	Standard deviation	2.504	2.094
	Median	1.610	1.230
	Q1,Q3	0.015,2.430	0.015,2.250
	Min,Max	0.02,7.33	0.02,5.92
Change	Mean	-0.463	-0.790
	Standard deviation	2.419	1.896
	Median	0.000	0.000
	Q1,Q3	-1.450,1.090	-3.500,0.220
	Min,Max	-5.29,2.31	-3.51,1.14

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76
Value	Mean	2.941	1.454
	Standard deviation	2.370	2.188
	Median	2.690	0.360
	Q1,Q3	0.015,5.240	0.015,2.630
	Min,Max	0.02,5.93	0.02,5.93
Change	Mean	0.440	-0.909
	Standard deviation	1.101	1.678
	Median	0.000	0.000
	Q1,Q3	-0.360,1.280	-3.130,0.100
	Min,Max	-1.00,2.24	-3.58,0.23

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76
Value	Mean	2.143	2.104
	Standard deviation	2.601	2.622
	Median	1.290	0.330
	Q1,Q3	0.015,4.790	0.080,4.260
	Min,Max	0.02,6.76	0.02,6.55
Change	Mean	-0.359	-0.259
	Standard deviation	2.390	0.873
	Median	0.000	0.000
	Q1,Q3	-0.420,1.170	-1.410,0.270
	Min,Max	-5.51,1.73	-1.50,0.85

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76
Value	Mean	2.539	2.349
	Standard deviation	2.235	2.225
	Median	2.340	1.410
	Q1,Q3	0.110,5.330	0.470,4.120
	Min,Max	0.02,5.49	0.05,5.96
Change	Mean	0.038	-0.014
	Standard deviation	2.504	1.102
	Median	0.095	0.260
	Q1,Q3	-0.910,2.430	-0.610,0.780
	Min,Max	-4.75,2.83	-2.17,1.15

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.3
内分泌学的検査の推移
連続量
Total Testosterone(ng/mL)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	2.501	2.363
	Standard deviation	2.805	2.859
	Median	1.770	0.260
	Q1,Q3	0.015,6.240	0.015,5.700
	Min,Max	0.02,6.29	0.02,5.76
Value	Mean	3.229	2.829
	Standard deviation	2.487	2.092
	Median	3.370	2.540
	Q1,Q3	0.090,5.430	0.430,4.570
	Min,Max	0.02,6.54	0.04,5.62
Change	Mean	0.728	0.466
	Standard deviation	1.221	1.373
	Median	0.300	0.025
	Q1,Q3	0.000,1.600	-0.600,2.280
	Min,Max	-0.86,2.81	-1.13,2.41

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]HORMONE_TESTOS_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	114.7	142.8	123.4	124.2
Standard deviation	34.85	108.57	71.44	72.57
Median	109.0	104.5	104.0	104.0
Minimum	83	63	44	44
Maximum	152	359	525	525
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	84.0	124.5	128.7	127.3
Standard deviation	38.43	31.65	83.88	81.18
Median	96.0	132.0	105.0	106.5
Minimum	41	77	34	34
Maximum	115	161	594	594
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	102	111
Mean	-30.7	-18.3	5.3	3.1
Standard deviation	32.52	91.90	81.28	80.80
Median	-42.0	11.0	0.0	0.0
Minimum	-56	-198	-252	-252
Maximum	6	45	399	399

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 8				
n	0	6	102	108
Mean		112.7	124.1	123.5
Standard deviation		29.68	70.61	68.95
Median		113.5	108.0	108.0
Minimum		72	24	24
Maximum		154	456	456
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	101	107
Mean		-30.2	1.4	-0.4
Standard deviation		104.84	51.13	55.12
Median		3.0	3.0	3.0
Minimum		-238	-178	-238
Maximum		55	261	261

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 12				
n	0	2	97	99
Mean		109.0	129.5	129.0
Standard deviation		11.31	88.78	87.92
Median		109.0	108.0	108.0
Minimum		101	50	50
Maximum		117	764	764
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	96	98
Mean		-4.0	5.2	5.0
Standard deviation		21.21	86.87	86.01
Median		-4.0	7.5	7.5
Minimum		-19	-301	-301
Maximum		11	676	676

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	121.0	137.6	127.2	127.5
Standard deviation	29.46	72.50	51.31	51.52
Median	105.0	114.0	115.0	115.0
Minimum	103	72	41	41
Maximum	155	255	288	288
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	101	109
Mean	6.3	-15.8	3.4	2.6
Standard deviation	49.40	146.42	60.60	65.24
Median	22.0	19.0	7.0	9.0
Minimum	-49	-245	-286	-286
Maximum	46	156	132	156

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 28				
n	2	5	91	98
Mean	73.5	103.0	134.2	131.3
Standard deviation	16.26	25.98	114.58	111.04
Median	73.5	102.0	111.0	110.0
Minimum	62	66	50	50
Maximum	85	135	1067	1067
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	90	97
Mean	-22.5	-50.4	10.7	6.9
Standard deviation	2.12	110.13	110.69	109.85
Median	-22.5	-8.0	6.0	4.0
Minimum	-24	-241	-307	-307
Maximum	-21	36	895	895

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 40				
n	2	5	90	97
Mean	77.5	109.6	153.3	149.5
Standard deviation	28.99	40.64	124.34	120.89
Median	77.5	112.0	119.0	114.0
Minimum	57	61	50	50
Maximum	98	167	876	876
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	89	96
Mean	-18.5	-43.8	29.8	24.9
Standard deviation	10.61	133.54	106.77	107.81
Median	-18.5	-2.0	8.0	7.0
Minimum	-26	-276	-195	-276
Maximum	-11	68	704	704

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	152.5	101.0	128.9	128.0
Standard deviation	30.41	22.68	75.06	72.88
Median	152.5	97.0	107.5	106.0
Minimum	131	74	47	47
Maximum	174	137	491	491
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	91	98
Mean	56.5	-52.4	5.1	3.2
Standard deviation	48.79	117.48	71.60	74.64
Median	56.5	1.0	3.0	3.0
Minimum	22	-262	-316	-316
Maximum	91	11	319	319

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatine Kinase (U/L)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	145.7	184.0	126.6	130.2
Standard deviation	24.54	204.32	73.20	83.60
Median	132.0	98.5	106.0	107.5
Minimum	131	74	47	47
Maximum	174	599	491	599
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	102	111
Mean	31.0	41.2	3.4	6.2
Standard deviation	56.04	252.13	69.84	86.70
Median	22.0	1.0	3.0	3.0
Minimum	-20	-262	-316	-316
Maximum	91	509	319	509

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	29.7	26.8	28.5	28.4
Standard deviation	9.29	7.25	9.11	8.96
Median	34.0	29.0	27.0	27.0
Minimum	19	17	15	15
Maximum	36	35	88	88
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	40.7	24.0	27.2	27.4
Standard deviation	28.29	4.24	7.71	8.67
Median	33.0	25.0	27.0	27.0
Minimum	17	18	14	14
Maximum	72	29	73	73
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	102	111
Mean	11.0	-2.8	-1.4	-1.1
Standard deviation	23.39	3.76	4.94	6.10
Median	-2.0	-3.5	-2.0	-2.0
Minimum	-3	-6	-21	-21
Maximum	38	3	13	38

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 8				
n	0	6	102	108
Mean		23.3	28.0	27.8
Standard deviation		5.01	8.16	8.07
Median		21.5	27.0	27.0
Minimum		19	14	14
Maximum		30	78	78
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	101	107
Mean		-3.5	-0.6	-0.7
Standard deviation		4.23	4.56	4.58
Median		-4.0	-1.0	-1.0
Minimum		-10	-16	-16
Maximum		2	16	16

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 12				
n	0	2	97	99
Mean		27.5	28.5	28.5
Standard deviation		2.12	8.78	8.69
Median		27.5	27.0	27.0
Minimum		26	16	16
Maximum		29	82	82
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	96	98
Mean		-6.0	-0.1	-0.2
Standard deviation		0.00	5.35	5.36
Median		-6.0	0.0	0.0
Minimum		-6	-20	-20
Maximum		-6	16	16

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	31.7	33.2	28.1	28.4
Standard deviation	11.50	17.71	8.95	9.47
Median	32.0	26.0	27.0	27.0
Minimum	20	21	15	15
Maximum	43	64	78	78
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	101	109
Mean	2.0	7.4	-0.5	-0.1
Standard deviation	6.56	17.07	4.60	5.84
Median	1.0	2.0	-1.0	-1.0
Minimum	-4	-7	-14	-14
Maximum	9	36	18	36

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 28				
n	2	5	91	98
Mean	21.0	21.0	28.4	27.9
Standard deviation	2.83	4.69	8.50	8.47
Median	21.0	23.0	27.0	26.0
Minimum	19	16	16	16
Maximum	23	26	71	71
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	90	97
Mean	-6.5	-4.8	0.0	-0.4
Standard deviation	9.19	3.19	6.39	6.41
Median	-6.5	-4.0	0.0	0.0
Minimum	-13	-9	-23	-23
Maximum	0	-1	24	24

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 40				
n	2	5	90	97
Mean	20.5	22.8	27.9	27.5
Standard deviation	3.54	3.90	7.82	7.74
Median	20.5	24.0	27.0	27.0
Minimum	18	18	14	14
Maximum	23	28	68	68
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	89	96
Mean	-7.0	-3.0	-0.6	-0.8
Standard deviation	8.49	6.52	5.26	5.41
Median	-7.0	-4.0	-1.0	-1.0
Minimum	-13	-10	-24	-24
Maximum	-1	7	10	10

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	20.5	20.8	26.9	26.5
Standard deviation	4.95	5.07	8.23	8.17
Median	20.5	19.0	27.0	26.0
Minimum	17	16	13	13
Maximum	24	28	75	75
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	91	98
Mean	-7.0	-5.0	-1.5	-1.8
Standard deviation	7.07	4.18	5.08	5.14
Median	-7.0	-4.0	-2.0	-2.0
Minimum	-12	-11	-18	-18
Maximum	-2	0	19	19

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	25.7	24.0	27.0	26.8
Standard deviation	9.61	9.06	8.04	8.08
Median	24.0	21.5	27.0	27.0
Minimum	17	16	13	13
Maximum	36	40	75	75
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	102	111
Mean	-4.0	-2.8	-1.6	-1.7
Standard deviation	7.21	6.49	5.04	5.14
Median	-2.0	-3.5	-2.0	-2.0
Minimum	-12	-11	-18	-18
Maximum	2	8	19	19

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	27.0	16.2	19.1	19.1
Standard deviation	10.82	3.71	7.83	7.82
Median	30.0	15.0	17.0	17.0
Minimum	15	13	9	9
Maximum	36	21	54	54
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	47.0	15.3	18.0	18.7
Standard deviation	56.29	1.51	5.57	10.41
Median	15.0	15.0	17.0	17.0
Minimum	14	14	8	8
Maximum	112	17	36	112
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	102	111
Mean	20.0	-0.8	-1.1	-0.5
Standard deviation	49.00	3.87	6.70	9.86
Median	-1.0	0.5	-1.0	-1.0
Minimum	-15	-6	-28	-28
Maximum	76	4	19	76

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 8				
n	0	6	102	108
Mean		14.5	19.0	18.7
Standard deviation		1.76	7.18	7.06
Median		14.0	17.0	17.0
Minimum		12	9	9
Maximum		17	49	49
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	101	107
Mean		-1.7	-0.2	-0.3
Standard deviation		3.78	7.33	7.17
Median		-2.0	0.0	0.0
Minimum		-6	-27	-27
Maximum		4	27	27

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 12				
n	0	2	97	99
Mean		13.0	19.1	19.0
Standard deviation		2.83	6.40	6.40
Median		13.0	18.0	18.0
Minimum		11	10	10
Maximum		15	42	42
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	96	98
Mean		-7.5	-0.3	-0.4
Standard deviation		2.12	7.26	7.26
Median		-7.5	0.0	0.0
Minimum		-9	-31	-31
Maximum		-6	17	17

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	35.7	27.0	19.0	19.8
Standard deviation	29.14	22.86	6.88	9.41
Median	23.0	18.0	17.0	17.0
Minimum	15	11	11	11
Maximum	69	67	47	69
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	101	109
Mean	8.7	11.6	-0.2	0.6
Standard deviation	21.36	24.81	6.18	8.64
Median	0.0	5.0	0.0	0.0
Minimum	-7	-6	-24	-24
Maximum	33	54	20	54

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 28				
n	2	5	91	98
Mean	12.0	13.0	20.0	19.5
Standard deviation	1.41	0.71	11.36	11.11
Median	12.0	13.0	18.0	17.0
Minimum	11	12	10	10
Maximum	13	14	101	101
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	90	97
Mean	-10.5	-2.4	1.0	0.6
Standard deviation	12.02	3.05	12.34	12.09
Median	-10.5	-1.0	0.0	0.0
Minimum	-19	-7	-31	-31
Maximum	-2	0	83	83

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 40				
n	2	5	90	97
Mean	12.5	16.4	19.0	18.7
Standard deviation	2.12	7.30	6.58	6.60
Median	12.5	14.0	18.0	18.0
Minimum	11	11	9	9
Maximum	14	29	49	49
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	89	96
Mean	-10.0	1.0	-0.1	-0.3
Standard deviation	12.73	8.51	7.51	7.69
Median	-10.0	-2.0	0.0	0.0
Minimum	-19	-5	-34	-34
Maximum	-1	16	27	27

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	11.5	13.8	18.5	18.1
Standard deviation	2.12	1.92	7.72	7.58
Median	11.5	13.0	17.0	17.0
Minimum	10	12	9	9
Maximum	13	17	69	69
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	91	98
Mean	-11.0	-1.6	-0.4	-0.7
Standard deviation	12.73	4.62	8.11	8.12
Median	-11.0	-1.0	0.0	-1.0
Minimum	-20	-8	-23	-23
Maximum	-2	4	47	47

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.4
Summary of Liver and Muscle Enzymes by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Alanine Aminotransferase (U/L)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	22.0	14.8	18.6	18.5
Standard deviation	18.25	3.06	7.62	7.80
Median	13.0	13.5	17.0	17.0
Minimum	10	12	9	9
Maximum	43	20	69	69
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	102	111
Mean	-5.0	-1.3	-0.5	-0.6
Standard deviation	13.75	4.18	8.03	8.00
Median	-2.0	-0.5	0.0	0.0
Minimum	-20	-8	-23	-23
Maximum	7	4	47	47

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	0.520	0.547	0.554	0.553
Standard deviation	0.0624	0.1750	0.1132	0.1152
Median	0.540	0.590	0.525	0.530
Minimum	0.45	0.27	0.36	0.27
Maximum	0.57	0.73	0.96	0.96
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	0.563	0.572	0.556	0.557
Standard deviation	0.0513	0.1676	0.1141	0.1153
Median	0.550	0.640	0.530	0.530
Minimum	0.52	0.29	0.36	0.29
Maximum	0.62	0.73	0.86	0.86
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	102	111
Mean	0.043	0.025	0.003	0.005
Standard deviation	0.0306	0.0266	0.0469	0.0462
Median	0.050	0.030	0.000	0.000
Minimum	0.01	-0.01	-0.15	-0.15
Maximum	0.07	0.06	0.19	0.19

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 8				
n	0	6	102	108
Mean		0.602	0.556	0.559
Standard deviation		0.1812	0.1227	0.1259
Median		0.635	0.540	0.540
Minimum		0.31	0.34	0.31
Maximum		0.83	0.92	0.92
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	101	107
Mean		0.055	0.005	0.007
Standard deviation		0.0308	0.0555	0.0556
Median		0.050	0.000	0.000
Minimum		0.02	-0.16	-0.16
Maximum		0.10	0.22	0.22

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 12				
n	0	2	97	99
Mean		0.395	0.558	0.555
Standard deviation		0.0636	0.1135	0.1148
Median		0.395	0.540	0.540
Minimum		0.35	0.34	0.34
Maximum		0.44	0.84	0.84
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	96	98
Mean		0.055	0.003	0.004
Standard deviation		0.0354	0.0460	0.0463
Median		0.055	0.005	0.010
Minimum		0.03	-0.17	-0.17
Maximum		0.08	0.15	0.15

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	0.543	0.600	0.558	0.559
Standard deviation	0.0321	0.1056	0.1200	0.1177
Median	0.530	0.560	0.535	0.540
Minimum	0.52	0.48	0.31	0.31
Maximum	0.58	0.75	0.89	0.89
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	101	109
Mean	0.023	-0.002	0.003	0.004
Standard deviation	0.0416	0.0466	0.0522	0.0515
Median	0.010	-0.030	0.000	0.000
Minimum	-0.01	-0.04	-0.16	-0.16
Maximum	0.07	0.07	0.24	0.24

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 28				
n	2	5	91	98
Mean	0.545	0.626	0.583	0.584
Standard deviation	0.0919	0.1210	0.1218	0.1207
Median	0.545	0.640	0.560	0.560
Minimum	0.48	0.44	0.36	0.36
Maximum	0.61	0.75	0.89	0.89
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	90	97
Mean	0.035	0.024	0.022	0.022
Standard deviation	0.0071	0.0182	0.0533	0.0515
Median	0.035	0.020	0.020	0.020
Minimum	0.03	0.00	-0.14	-0.14
Maximum	0.04	0.05	0.14	0.14

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 40				
n	2	5	90	97
Mean	0.545	0.630	0.581	0.583
Standard deviation	0.0919	0.1382	0.1282	0.1275
Median	0.545	0.640	0.545	0.550
Minimum	0.48	0.44	0.36	0.36
Maximum	0.61	0.82	0.88	0.88
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	89	96
Mean	0.035	0.028	0.021	0.022
Standard deviation	0.0071	0.0807	0.0478	0.0490
Median	0.035	0.050	0.020	0.020
Minimum	0.03	-0.11	-0.10	-0.11
Maximum	0.04	0.09	0.17	0.17

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	0.555	0.644	0.579	0.582
Standard deviation	0.0919	0.1305	0.1264	0.1258
Median	0.555	0.660	0.545	0.560
Minimum	0.49	0.44	0.34	0.34
Maximum	0.62	0.79	0.96	0.96
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	91	98
Mean	0.045	0.042	0.019	0.021
Standard deviation	0.0071	0.0217	0.0543	0.0529
Median	0.045	0.030	0.020	0.020
Minimum	0.04	0.02	-0.16	-0.16
Maximum	0.05	0.07	0.19	0.19

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.5
Summary of Other Laboratory Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Creatinine (mg/dL)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	0.540	0.597	0.571	0.571
Standard deviation	0.0700	0.1645	0.1249	0.1253
Median	0.510	0.640	0.540	0.540
Minimum	0.49	0.36	0.34	0.34
Maximum	0.62	0.79	0.96	0.96
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	102	111
Mean	0.020	0.050	0.018	0.020
Standard deviation	0.0436	0.0276	0.0521	0.0512
Median	0.040	0.045	0.020	0.020
Minimum	-0.03	0.02	-0.16	-0.16
Maximum	0.05	0.09	0.19	0.19

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	0.713	0.673	0.699	0.698
Standard deviation	0.0603	0.0509	0.1049	0.1016
Median	0.720	0.660	0.700	0.700
Minimum	0.65	0.62	0.47	0.47
Maximum	0.77	0.74	0.96	0.96
Week 8				
n	0	6	102	108
Mean		0.682	0.702	0.701
Standard deviation		0.1130	0.1027	0.1028
Median		0.655	0.700	0.700
Minimum		0.57	0.48	0.48
Maximum		0.86	1.05	1.05
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	101	107
Mean		0.008	0.003	0.003
Standard deviation		0.0926	0.0722	0.0730
Median		-0.030	0.010	0.010
Minimum		-0.08	-0.18	-0.18
Maximum		0.13	0.22	0.22

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Week 12				
n	0	2	97	99
Mean		0.660	0.701	0.700
Standard deviation		0.0283	0.1037	0.1028
Median		0.660	0.690	0.690
Minimum		0.64	0.51	0.51
Maximum		0.68	0.99	0.99
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	96	98
Mean		-0.020	0.002	0.001
Standard deviation		0.0566	0.0671	0.0668
Median		-0.020	0.000	0.000
Minimum		-0.06	-0.19	-0.19
Maximum		0.02	0.14	0.14

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	0.690	0.712	0.701	0.702
Standard deviation	0.0889	0.0650	0.0994	0.0973
Median	0.720	0.690	0.680	0.685
Minimum	0.59	0.64	0.47	0.47
Maximum	0.76	0.79	0.94	0.94
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	101	109
Mean	-0.023	0.028	0.001	0.002
Standard deviation	0.1222	0.0192	0.0704	0.0702
Median	-0.050	0.020	0.000	0.000
Minimum	-0.13	0.01	-0.13	-0.13
Maximum	0.11	0.06	0.22	0.22

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Week 28				
n	2	5	91	98
Mean	0.725	0.640	0.708	0.705
Standard deviation	0.1485	0.0860	0.1028	0.1028
Median	0.725	0.610	0.690	0.685
Minimum	0.62	0.54	0.48	0.48
Maximum	0.83	0.77	0.97	0.97
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	90	97
Mean	0.040	-0.044	0.013	0.011
Standard deviation	0.1980	0.0723	0.0771	0.0794
Median	0.040	-0.060	0.020	0.020
Minimum	-0.10	-0.13	-0.18	-0.18
Maximum	0.18	0.04	0.21	0.21

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Week 40				
n	2	5	90	97
Mean	0.675	0.630	0.686	0.683
Standard deviation	0.1768	0.0490	0.1048	0.1037
Median	0.675	0.650	0.665	0.660
Minimum	0.55	0.56	0.47	0.47
Maximum	0.80	0.68	1.12	1.12
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	89	96
Mean	-0.010	-0.054	-0.010	-0.012
Standard deviation	0.2263	0.0321	0.0828	0.0838
Median	-0.010	-0.070	0.000	-0.015
Minimum	-0.17	-0.08	-0.20	-0.20
Maximum	0.15	0.00	0.22	0.22

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	0.690	0.638	0.681	0.679
Standard deviation	0.0990	0.1008	0.0884	0.0887
Median	0.690	0.630	0.680	0.680
Minimum	0.62	0.53	0.47	0.47
Maximum	0.76	0.78	0.90	0.90
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	91	98
Mean	0.005	-0.046	-0.017	-0.018
Standard deviation	0.1485	0.0650	0.0758	0.0761
Median	0.005	-0.050	-0.010	-0.010
Minimum	-0.10	-0.11	-0.22	-0.22
Maximum	0.11	0.05	0.20	0.20

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.1
Summary of Chemistry Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Cystatin C (mg/L)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	0.723	0.643	0.676	0.675
Standard deviation	0.0907	0.0911	0.0884	0.0884
Median	0.760	0.650	0.670	0.670
Minimum	0.62	0.53	0.47	0.47
Maximum	0.79	0.78	0.90	0.90
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	102	111
Mean	0.010	-0.030	-0.024	-0.024
Standard deviation	0.1054	0.0701	0.0760	0.0759
Median	0.020	-0.035	-0.010	-0.010
Minimum	-0.10	-0.11	-0.22	-0.22
Maximum	0.11	0.05	0.20	0.20

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Testosterone (ug/L)				
Baseline				
n	2	4	48	54
Mean	0.100	2.083	1.360	1.367
Standard deviation	0.1131	1.9232	1.8771	1.8530
Median	0.100	1.925	0.020	0.020
Minimum	0.02	0.02	0.02	0.02
Maximum	0.18	4.46	5.34	5.34
Week 16				
n	2	3	48	53
Mean	1.740	2.860	1.455	1.545
Standard deviation	1.8243	1.0381	1.9326	1.8947
Median	1.740	2.670	0.020	0.250
Minimum	0.45	1.93	0.02	0.02
Maximum	3.03	3.98	5.78	5.78
Change from Baseline to Week 16				
n	2	3	48	53
Mean	1.640	0.090	0.095	0.153
Standard deviation	1.9375	1.2285	0.5599	0.7085
Median	1.640	-0.480	0.000	0.000
Minimum	0.27	-0.75	-1.70	-1.70
Maximum	3.01	1.50	1.48	3.01

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Testosterone (ug/L)				
Week 28				
n	1	3	42	46
Mean	3.730	2.887	1.632	1.759
Standard deviation		1.3923	2.0587	2.0332
Median	3.730	2.570	0.080	0.655
Minimum	3.73	1.68	0.02	0.02
Maximum	3.73	4.41	6.08	6.08
Change from Baseline to Week 28				
n	1	3	42	46
Mean	3.710	0.117	0.190	0.261
Standard deviation		0.3420	0.5774	0.7612
Median	3.710	-0.050	0.000	0.000
Minimum	3.71	-0.11	-1.23	-1.23
Maximum	3.71	0.51	1.99	3.71

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Testosterone (ug/L)				
Week 40				
n	1	3	42	46
Mean	2.950	3.533	1.719	1.864
Standard deviation		1.6414	2.0582	2.0520
Median	2.950	3.020	0.400	0.880
Minimum	2.95	2.21	0.02	0.02
Maximum	2.95	5.37	5.77	5.77
Change from Baseline to Week 40				
n	1	3	42	46
Mean	2.930	0.763	0.277	0.366
Standard deviation		0.3723	0.6513	0.7461
Median	2.930	0.910	0.000	0.000
Minimum	2.93	0.34	-0.86	-0.86
Maximum	2.93	1.04	1.79	2.93

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Testosterone (ug/L)				
Week 52				
n	1	3	42	46
Mean	4.310	3.863	1.747	1.940
Standard deviation		1.8188	2.0985	2.1368
Median	4.310	2.920	0.370	0.600
Minimum	4.31	2.71	0.02	0.02
Maximum	4.31	5.96	6.17	6.17
Change from Baseline to Week 52				
n	1	3	42	46
Mean	4.290	1.093	0.304	0.442
Standard deviation		0.7393	0.9075	1.0722
Median	4.290	1.500	0.005	0.015
Minimum	4.29	0.24	-1.23	-1.23
Maximum	4.29	1.54	3.35	4.29

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Testosterone (ug/L)				
Week 52/ET				
n	2	4	48	54
Mean	2.475	2.903	1.629	1.755
Standard deviation	2.5951	2.4286	2.0825	2.1071
Median	2.475	2.815	0.065	0.370
Minimum	0.64	0.02	0.02	0.02
Maximum	4.31	5.96	6.17	6.17
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	4	48	54
Mean	2.375	0.820	0.269	0.388
Standard deviation	2.7082	0.8144	0.8529	0.9984
Median	2.375	0.870	0.000	0.005
Minimum	0.46	0.00	-1.23	-1.23
Maximum	4.29	1.54	3.35	4.29

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Estradiol (ng/L)				
Baseline				
n	1	2	54	57
Mean	41.0	20.0	26.6	26.6
Standard deviation		2.83	37.19	36.25
Median	41.0	20.0	8.0	9.0
Minimum	41	18	5	5
Maximum	41	22	195	195
Week 16				
n	1	2	54	57
Mean	49.0	33.5	28.8	29.3
Standard deviation		10.61	39.24	38.31
Median	49.0	33.5	9.0	12.0
Minimum	49	26	5	5
Maximum	49	41	180	180
Change from Baseline to Week 16				
n	1	2	53	56
Mean	8.0	13.5	2.2	2.8
Standard deviation		7.78	24.03	23.50
Median	8.0	13.5	0.0	0.0
Minimum	8	8	-49	-49
Maximum	8	19	95	95

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Estradiol (ng/L)				
Week 28				
n	1	2	49	52
Mean	41.0	57.5	27.0	28.4
Standard deviation		70.00	31.79	32.95
Median	41.0	57.5	10.0	12.0
Minimum	41	8	5	5
Maximum	41	107	164	164
Change from Baseline to Week 28				
n	1	2	48	51
Mean	0.0	37.5	-1.0	0.5
Standard deviation		67.18	38.12	38.90
Median	0.0	37.5	0.0	0.0
Minimum	0	-10	-120	-120
Maximum	0	85	156	156

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Estradiol (ng/L)				
Week 40				
n	1	2	46	49
Mean	218.0	36.5	40.2	43.6
Standard deviation		31.82	59.81	63.42
Median	218.0	36.5	18.5	19.0
Minimum	218	14	5	5
Maximum	218	59	340	340
Change from Baseline to Week 40				
n	1	2	45	48
Mean	177.0	16.5	11.0	14.7
Standard deviation		28.99	66.01	68.34
Median	177.0	16.5	0.0	0.0
Minimum	177	-4	-132	-132
Maximum	177	37	332	332

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Estradiol (ng/L)				
Week 52				
n	1	2	50	53
Mean	64.0	20.5	31.6	31.8
Standard deviation		21.92	46.53	45.54
Median	64.0	20.5	21.0	25.0
Minimum	64	5	5	5
Maximum	64	36	283	283
Change from Baseline to Week 52				
n	1	2	49	52
Mean	23.0	0.5	4.2	4.4
Standard deviation		19.09	54.50	53.01
Median	23.0	0.5	0.0	0.0
Minimum	23	-13	-170	-170
Maximum	23	14	255	255

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.1.3
Summary of Hormone Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Estradiol (ng/L)				
Week 52/ET				
n	1	2	55	58
Mean	64.0	20.5	30.2	30.4
Standard deviation		21.92	44.86	44.02
Median	64.0	20.5	17.0	17.0
Minimum	64	5	5	5
Maximum	64	36	283	283
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	1	2	54	57
Mean	23.0	0.5	4.1	4.3
Standard deviation		19.09	51.88	50.60
Median	23.0	0.5	0.0	0.0
Minimum	23	-13	-170	-170
Maximum	23	14	255	255

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.
The LLOQ value is used if the value is BLQ and the ULOQ value is used if value is above the ULOQ.

Program name: lbsum.sas Run date: 04SEP2014 20:50 Database last modified: 03JUL2014 4:32

2.7.4.7.3 シフトテーブル（CK、AST、ALT）

Table 14.3.4.2.2
Shift Table of ALT, AST, and CK
Safety Set

Parameter / Treatment	Baseline	Worst Value during Post-Randomisation Period: Normal n (%)	>1xULN to <=5xULN n (%)	>5xULN to <=10xULN n (%)	>10xULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Creatine Kinase							
Placebo (N=27)	Normal	27 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
	>1xULN to <=5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	27 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
Pitava 1 mg (N=26)	Normal	21 (80.8)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (96.2)
	>1xULN to <=5xULN	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	22 (84.6)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (100.0)
Pitava 2 mg (N=27)	Normal	25 (92.6)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (96.3)
	>1xULN to <=5xULN	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	25 (92.6)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
Pitava 4 mg (N=26)	Normal	22 (84.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	24 (92.3)
	>1xULN to <=5xULN	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	22 (84.6)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	26 (100.0)

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: liver.sas Run date: 11-DEC-2013 17:38 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.4.2.2
Shift Table of ALT, AST, and CK
Safety Set

Parameter / Treatment	Baseline	Worst Value during Post-Randomisation Period: Normal n (%)	>1xULN to <=2xULN n (%)	>2xULN to <=3xULN n (%)	>3xULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Aspartate Aminotransferase							
Placebo (N=27)	Normal	27 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	27 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
Pitava 1 mg (N=26)	Normal	21 (80.8)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (96.2)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	21 (80.8)	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (100.0)
Pitava 2 mg (N=27)	Normal	21 (77.8)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (96.3)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	21 (77.8)	6 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
Pitava 4 mg (N=26)	Normal	24 (92.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	25 (96.2)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	24 (92.3)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	26 (100.0)

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK-104-4.01EU

Table 14.3.4.2.2
Shift Table of ALT, AST, and CK
Safety Set

Parameter / Treatment	Baseline	Worst Value during Post-Randomisation Period: Normal n (%)	>1xULN to <=2xULN n (%)	>2xULN to <=3xULN n (%)	>3xULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Alanine Aminotransferase							
Placebo (N=27)	Normal	26 (96.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (96.3)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	26 (96.3)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
Pitava 1 mg (N=26)	Normal	24 (92.3)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	24 (92.3)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (100.0)
Pitava 2 mg (N=27)	Normal	25 (92.6)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	25 (92.6)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (100.0)
Pitava 4 mg (N=26)	Normal	24 (92.3)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	26 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	24 (92.3)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	26 (100.0)

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: liver.sas Run date: 11-DEC-2013 17:38 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

14.3.4.3.3
血液生化学的検査のシフトテーブル2
NK-104 1mg
CK Matrix

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦5×ULN	>5×ULN～≦10×ULN	>10×ULN	Total
4w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	4	0	0	0	4
	>1～≦5×ULN	0	1	2	0	0	3
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7
8w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	5	0	0	0	5
	>1～≦5×ULN	0	0	2	0	0	2
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7
12w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	5	1	0	0	6
	>1～≦5×ULN	0	0	0	0	0	0
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	1	0	0	1
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦5×ULN	>5×ULN～≦10×ULN	>10×ULN	Total
24w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	5	2	0	0	7
	>1～≦5×ULN	0	0	0	0	0	0
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7
38w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	5	1	0	0	6
	>1～≦5×ULN	0	0	1	0	0	1
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7
52w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	5	2	0	0	7
	>1～≦5×ULN	0	0	0	0	0	0
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7
worst	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	4	0	0	0	4

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦5×ULN	>5×ULN～≦10×ULN	>10×ULN	Total
	>1～≦5×ULN	0	1	1	0	0	2
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	1	0	0	1
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	5	2	0	0	7

実行日:2014-02-07
シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_safe_matrix.doc]matrix_CKHIT_1

14.3.4.3.3
血液生化学的検査のシフトテーブル2
NK-104 2mg
CK Matrix

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦5×ULN	>5×ULN～≦10×ULN	>10×ULN	Total
4w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦5×ULN	0	0	0	0	0	0
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
8w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	5	0	0	0	5
	>1～≦5×ULN	0	2	0	0	0	2
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
12w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦5×ULN	0	1	0	0	0	1
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦5×ULN	>5×ULN～≦10×ULN	>10×ULN	Total
24w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦5×ULN	0	0	0	0	0	0
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
38w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦5×ULN	0	1	0	0	0	1
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
52w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦5×ULN	0	1	0	0	0	1
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
worst	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	4	0	0	0	4

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦5×ULN	>5×ULN～≦10×ULN	>10×ULN	Total
	>1～≦5×ULN	0	3	0	0	0	3
	>5×ULN～≦10×ULN	0	0	0	0	0	0
	>10×ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7

実行日:2014-02-07
シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_safe_matrix.doc]matrix_CKHIT_2

14.3.4.3.3
血液生化学的検査のシフトテーブル2
NK-104 1mg
AST Matrix

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
4w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
8w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
12w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	1	0	0	0	1
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
24w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
38w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
52w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
worst	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	1	0	0	0	1
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7

実行日:2014-02-07
シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_safe_matrix.doc]matrix_ASTHIT_1

14.3.4.3.3
血液生化学的検査のシフトテーブル2
NK-104 2mg
AST Matrix

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
4w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
8w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦2×ULN	0	1	0	0	0	1
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
12w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦2×ULN	0	1	0	0	0	1
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
24w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	6	0	0	0	6
38w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
52w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
worst	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	6	0	0	0	6
	>1～≦2×ULN	0	1	0	0	0	1
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7

実行日:2014-02-07
シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_safe_matrix.doc]matrix_ASTHIT_2

14.3.4.3.3
血液生化学的検査のシフトテーブル2
NK-104 1mg
ALT Matrix

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
4w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
8w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
12w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
24w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
38w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
52w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
worst	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7

実行日:2014-02-07
シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_safe_matrix.doc]matrix_ALTHIT_1

14.3.4.3.3
血液生化学的検査のシフトテーブル2
NK-104 2mg
ALT Matrix

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
4w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
8w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
12w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
24w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7

Occasion	Post|Pre	Low	Normal	>1～≦2×ULN	>2～≦3×ULN	3×ULN<	Total
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
38w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
52w	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7
worst	Low	0	0	0	0	0	0
	Normal	0	7	0	0	0	7
	>1～≦2×ULN	0	0	0	0	0	0
	>2～≦3×ULN	0	0	0	0	0	0
	3×ULN<	0	0	0	0	0	0
	Total	0	7	0	0	0	7

実行日:2014-02-07
シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_safe_matrix.doc]matrix_ALTHIT_2

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.2.2
Shift Table of ALT, AST, and Creatine Phosphokinase
Safety Set

Parameter / Treatment	Baseline	Worst Value during Post-baseline Period: Normal n (%)	>1xULN to <=5xULN n (%)	>5xULN to <=10xULN n (%)	>10xULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Creatine Kinase							
Pitava 1 mg (N=3)	Normal	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
	>1xULN to <=5xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	3 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Pitava 2 mg (N=6)	Normal	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (83.3)
	>1xULN to <=5xULN	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
Pitava 4 mg (N=103)	Normal	88 (85.4)	10 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (95.1)
	>1xULN to <=5xULN	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Total	90 (87.4)	13 (12.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	103 (100.0)
Total (N=112)	Normal	95 (84.8)	11 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	106 (94.6)
	>1xULN to <=5xULN	2 (1.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)
	>5xULN to <=10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>10xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	Total	98 (87.5)	14 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	112 (100.0)

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: liver.sas Run date: 04SEP2014 20:54 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.2.2
Shift Table of ALT, AST, and Creatine Phosphokinase
Safety Set

Parameter / Treatment	Baseline	Worst Value during Post-baseline Period: Normal n (%)	>1xULN to <=2xULN n (%)	>2xULN to <=3xULN n (%)	>3xULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Aspartate Aminotransferase							
Pitava 1 mg (N=3)	Normal	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100.0)
Pitava 2 mg (N=6)	Normal	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
Pitava 4 mg (N=103)	Normal	86 (83.5)	10 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	96 (93.2)
	>1xULN to <=2xULN	2 (1.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.9)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Total	88 (85.4)	14 (13.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	103 (100.0)
Total (N=112)	Normal	93 (83.0)	12 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	105 (93.8)
	>1xULN to <=2xULN	2 (1.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	Total	95 (84.8)	16 (14.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	112 (100.0)

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: liver.sas Run date: 04SEP2014 20:54 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.4.2.2
Shift Table of ALT, AST, and Creatine Phosphokinase
Safety Set

Parameter / Treatment	Baseline	Worst Value during Post-baseline Period: Normal n (%)	>1xULN to <=2xULN n (%)	>2xULN to <=3xULN n (%)	>3xULN n (%)	Missing n (%)	Total n (%)
Alanine Aminotransferase							
Pitava 1 mg (N=3)	Normal	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	3 (100.0)
Pitava 2 mg (N=6)	Normal	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
	>1xULN to <=2xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (100.0)
Pitava 4 mg (N=103)	Normal	87 (84.5)	10 (9.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	98 (95.1)
	>1xULN to <=2xULN	1 (1.0)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
	Total	88 (85.4)	14 (13.6)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	103 (100.0)
Total (N=112)	Normal	94 (83.9)	11 (9.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	106 (94.6)
	>1xULN to <=2xULN	1 (0.9)	3 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	5 (4.5)
	>2xULN to <=3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	>3xULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Missing	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
	Total	95 (84.8)	15 (13.4)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	112 (100.0)

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: liver.sas Run date: 04SEP2014 20:54 Database last modified: 03JUL2014 4:32

2.7.4.7.4 バイタルサイン、身体的所見及び心電図

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Height (cm)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	145.7	149.7	152.0	145.6	148.2
Standard deviation	16.92	17.98	15.21	15.69	16.47
Median	145.0	153.0	150.0	144.5	148.0
Minimum	118	122	128	121	118
Maximum	175	179	179	173	179
Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	146.1	150.0	152.9	147.8	149.2
Standard deviation	16.65	17.94	15.16	14.86	16.20
Median	145.0	153.0	152.0	148.5	149.0
Minimum	120	123	129	125	120
Maximum	175	179	179	173	179
Change from Baseline to Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4
Standard deviation	0.70	0.56	0.70	0.76	0.67
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum	0	0	-1	0	-1
Maximum	2	2	2	3	3

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Height (cm)					
Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	146.6	150.3	153.0	148.2	149.5
Standard deviation	16.93	17.95	15.18	14.96	16.28
Median	145.0	153.5	151.5	148.5	149.0
Minimum	120	123	129	125	120
Maximum	176	180	179	174	180
Change from Baseline to Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.9	0.6	0.5	0.7	0.7
Standard deviation	1.01	0.70	1.10	0.75	0.91
Median	1.0	0.5	1.0	1.0	1.0
Minimum	0	0	-1	0	-1
Maximum	4	2	4	2	4

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Height (cm)					
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	146.9	150.9	153.2	147.7	149.7
Standard deviation	16.94	17.79	15.31	15.50	16.39
Median	145.0	154.5	151.0	148.0	149.0
Minimum	120	123	130	125	120
Maximum	176	180	179	174	180
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	1.2	1.3	1.2	1.1	1.2
Standard deviation	1.18	0.83	1.48	1.15	1.17
Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Minimum	0	0	-1	0	-1
Maximum	4	3	4	4	4

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Weight (kg)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	40.53	46.53	47.62	39.48	43.55
Standard deviation	16.364	20.879	16.616	12.108	16.919
Median	34.50	41.80	46.80	38.30	40.10
Minimum	21.8	21.2	23.8	22.9	21.2
Maximum	85.4	100.8	86.2	59.9	100.8
Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	40.74	46.80	48.57	41.31	44.38
Standard deviation	16.165	21.086	16.912	12.160	17.051
Median	34.80	41.85	48.80	40.50	41.00
Minimum	21.8	21.0	23.8	25.0	21.0
Maximum	83.8	101.6	86.4	60.2	101.6
Change from Baseline to Week 4					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.21	0.27	0.55	0.60	0.40
Standard deviation	0.737	0.820	0.809	1.262	0.923
Median	0.00	0.30	0.20	0.35	0.20
Minimum	-1.6	-2.4	-0.6	-1.9	-2.4
Maximum	2.2	2.0	2.8	5.3	5.3

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Weight (kg)					
Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	40.95	47.61	49.15	41.37	44.80
Standard deviation	16.076	21.450	16.864	11.693	17.109
Median	35.20	42.75	49.40	40.25	41.00
Minimum	22.0	21.6	24.4	25.7	21.6
Maximum	83.8	104.2	85.8	61.2	104.2
Change from Baseline to Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.42	1.08	1.13	0.66	0.82
Standard deviation	1.093	1.104	1.388	1.138	1.207
Median	0.60	1.00	0.80	0.40	0.80
Minimum	-1.8	-1.5	-0.8	-1.4	-1.8
Maximum	3.1	3.4	4.4	3.0	4.4

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Weight (kg)					
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	41.27	47.91	48.91	41.37	44.90
Standard deviation	16.369	21.486	16.682	12.199	17.167
Median	36.20	43.80	48.20	41.50	41.70
Minimum	22.4	21.0	23.9	25.2	21.0
Maximum	85.0	104.2	86.0	61.0	104.2
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	0.74	1.37	1.29	1.22	1.15
Standard deviation	1.106	1.207	1.655	1.303	1.340
Median	0.70	1.55	0.80	1.20	1.00
Minimum	-1.1	-1.6	-2.6	-0.8	-2.6
Maximum	3.0	4.0	4.6	4.5	4.6

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	102.3	110.2	105.7	104.0	105.5
Standard deviation	11.65	11.57	9.52	12.48	11.56
Median	101.0	110.0	104.0	100.0	104.0
Minimum	73	88	88	80	73
Maximum	124	136	124	135	136
Week 4					
n	26	26	26	24	102
Mean	105.1	108.5	107.5	104.4	106.4
Standard deviation	9.75	11.71	11.80	11.50	11.17
Median	104.5	112.0	105.5	101.5	105.0
Minimum	86	91	91	90	86
Maximum	121	130	135	135	135
Change from Baseline to Week 4					
n	26	26	26	24	102
Mean	3.1	-1.7	1.1	-0.1	0.6
Standard deviation	13.29	7.62	11.81	12.62	11.49
Median	1.5	-2.5	0.0	1.0	0.0
Minimum	-34	-16	-24	-21	-34
Maximum	45	11	31	25	45

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	103.0	108.9	109.3	104.1	106.3
Standard deviation	9.49	10.91	8.89	8.29	9.76
Median	105.0	109.5	109.0	105.0	107.0
Minimum	83	87	92	80	80
Maximum	119	127	123	115	127
Change from Baseline to Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	0.6	-1.3	3.0	-0.5	0.5
Standard deviation	11.02	8.72	9.35	10.78	9.99
Median	3.0	0.5	2.5	1.5	1.0
Minimum	-30	-21	-13	-22	-30
Maximum	28	16	20	15	28

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Systolic Blood Pressure (mmHg)					
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	102.5	109.4	109.1	104.6	106.4
Standard deviation	9.57	8.33	11.97	6.92	9.76
Median	101.0	110.5	112.0	105.0	106.0
Minimum	85	92	90	92	85
Maximum	123	125	128	119	128
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	0.2	-0.8	3.3	0.2	0.8
Standard deviation	11.24	7.87	11.31	11.94	10.67
Median	0.0	-1.0	4.0	0.0	1.0
Minimum	-35	-21	-17	-30	-35
Maximum	26	13	24	18	26

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	63.3	63.5	61.0	61.5	62.3
Standard deviation	8.50	8.25	6.89	9.18	8.19
Median	65.0	64.0	60.0	60.5	62.0
Minimum	47	47	43	45	43
Maximum	76	83	75	79	83
Week 4					
n	26	26	26	24	102
Mean	68.0	66.0	63.0	65.0	65.5
Standard deviation	8.86	7.75	6.99	7.23	7.85
Median	68.0	65.0	62.0	69.5	65.0
Minimum	50	52	51	50	50
Maximum	82	79	75	80	82
Change from Baseline to Week 4					
n	26	26	26	24	102
Mean	5.0	2.5	1.8	3.5	3.2
Standard deviation	9.42	9.05	7.30	7.10	8.27
Median	5.0	2.5	0.5	4.0	3.0
Minimum	-16	-14	-10	-10	-16
Maximum	22	22	19	20	22

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	64.7	64.4	64.4	65.4	64.7
Standard deviation	7.33	10.32	7.13	7.99	8.17
Median	63.0	63.5	65.0	66.0	65.0
Minimum	55	47	45	50	45
Maximum	78	84	79	79	84
Change from Baseline to Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	1.3	0.9	3.2	3.9	2.3
Standard deviation	9.77	8.35	6.78	8.81	8.47
Median	2.0	0.0	3.5	0.5	1.0
Minimum	-15	-15	-9	-12	-15
Maximum	23	20	21	20	23

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)					
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	64.1	64.6	65.6	64.2	64.6
Standard deviation	7.79	8.08	7.13	8.40	7.76
Median	66.0	64.5	66.0	62.0	65.0
Minimum	50	49	55	48	48
Maximum	81	84	77	80	84
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	0.8	1.1	4.6	2.2	2.2
Standard deviation	8.08	7.17	8.61	10.56	8.67
Median	0.0	2.0	4.0	5.0	2.0
Minimum	-15	-12	-9	-31	-31
Maximum	21	17	32	19	32

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Heart Rate (BEATS/MIN)					
Baseline					
n	27	26	27	26	106
Mean	74.5	73.2	71.0	76.8	73.8
Standard deviation	8.98	14.75	11.98	11.50	11.97
Median	76.0	72.0	73.0	77.0	75.0
Minimum	61	50	50	51	50
Maximum	94	105	93	106	106
Week 4					
n	26	26	26	24	102
Mean	78.5	75.3	71.0	77.5	75.5
Standard deviation	14.70	17.87	12.64	11.85	14.58
Median	78.5	74.5	69.0	76.0	75.0
Minimum	52	51	50	59	50
Maximum	103	124	95	103	124
Change from Baseline to Week 4					
n	26	26	26	24	102
Mean	4.1	2.2	0.1	0.7	1.8
Standard deviation	12.40	13.49	10.01	6.55	10.96
Median	1.0	0.5	-1.0	1.0	0.5
Minimum	-21	-42	-17	-8	-42
Maximum	30	23	24	17	30

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Heart Rate (BEATS/MIN)					
Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	78.7	76.3	74.1	74.0	75.9
Standard deviation	11.96	14.20	11.44	11.62	12.34
Median	78.0	75.0	71.5	74.0	75.0
Minimum	57	53	56	55	53
Maximum	102	113	99	94	113
Change from Baseline to Week 8					
n	27	26	26	24	103
Mean	4.3	3.2	3.3	-2.7	2.1
Standard deviation	11.31	6.91	11.64	11.37	10.68
Median	4.0	3.0	2.5	-3.0	3.0
Minimum	-21	-9	-17	-26	-26
Maximum	27	19	29	14	29

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Heart Rate (BEATS/MIN)					
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	73.9	75.7	74.1	77.5	75.2
Standard deviation	12.07	15.21	11.44	11.27	12.49
Median	74.0	74.0	73.0	78.0	75.0
Minimum	54	49	54	53	49
Maximum	110	116	105	100	116
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	-0.6	2.5	3.0	0.6	1.4
Standard deviation	11.12	8.67	12.92	8.83	10.53
Median	-2.0	1.5	3.0	0.0	0.0
Minimum	-19	-15	-25	-12	-25
Maximum	27	18	36	20	36

Note: Baseline is defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 20-DEC-2013 14:05 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK-104-4.01EU

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Summary (Mean) PR Duration (msec)					
Screening					
n	24	23	24	24	95
Mean	144.2	141.3	146.5	140.0	143.0
Standard deviation	18.97	19.80	16.88	30.21	21.89
Median	139.5	140.0	147.0	135.0	140.0
Minimum	117	105	123	92	92
Maximum	190	195	188	239	239
Week 12/ET					
n	24	26	27	25	102
Mean	144.6	140.3	146.8	142.0	143.4
Standard deviation	20.27	20.77	16.95	34.98	23.91
Median	140.5	139.0	143.0	134.0	139.0
Minimum	116	95	122	100	95
Maximum	182	198	179	290	290
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	21	23	24	23	91
Mean	0.9	-1.3	1.6	1.6	0.7
Standard deviation	7.25	8.41	7.60	17.60	11.00
Median	-1.0	-1.0	3.0	-1.0	0.0
Minimum	-11	-17	-11	-25	-25
Maximum	17	16	16	51	51

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Summary (Mean) RR Duration (msec)					
Screening					
n	25	25	25	24	99
Mean	814.4	842.6	861.0	793.4	828.2
Standard deviation	120.54	146.78	113.77	115.35	125.70
Median	801.0	852.0	853.0	747.0	800.0
Minimum	641	567	694	650	567
Maximum	1061	1254	1125	1037	1254
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	834.4	847.0	882.7	850.8	853.8
Standard deviation	129.17	169.07	132.37	132.50	140.72
Median	802.0	818.0	888.0	832.0	838.0
Minimum	594	532	661	657	532
Maximum	1155	1203	1203	1199	1203
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	25	25	25	23	98
Mean	17.2	-9.9	24.7	61.2	22.5
Standard deviation	101.53	116.19	59.80	115.98	102.27
Median	23.0	-9.0	12.0	75.0	25.5
Minimum	-235	-237	-97	-285	-285
Maximum	234	180	146	219	234

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Summary (Mean) QRS Duration (msec)					
Screening					
n	24	23	24	24	95
Mean	81.1	85.5	84.9	80.3	82.9
Standard deviation	7.97	5.09	7.68	9.02	7.82
Median	79.0	86.0	83.5	79.5	83.0
Minimum	66	75	69	63	63
Maximum	101	96	100	108	108
Week 12/ET					
n	24	26	27	25	102
Mean	82.4	84.7	86.1	82.9	84.1
Standard deviation	8.06	7.07	6.00	7.38	7.18
Median	82.0	83.5	86.0	82.0	84.0
Minimum	71	69	76	70	69
Maximum	101	97	98	104	104
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	21	23	24	23	91
Mean	1.5	-0.3	1.4	2.0	1.1
Standard deviation	4.87	7.39	6.01	4.20	5.74
Median	1.0	0.0	1.5	3.0	2.0
Minimum	-7	-16	-16	-10	-16
Maximum	10	13	13	9	13

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Summary (Mean) QT Duration (msec)					
Screening					
n	24	23	24	24	95
Mean	385.5	385.7	392.6	384.2	387.0
Standard deviation	22.09	34.49	26.14	24.96	26.99
Median	386.0	389.0	395.5	379.5	386.0
Minimum	340	324	350	344	324
Maximum	429	495	452	446	495
Week 12/ET					
n	24	26	27	25	102
Mean	377.2	383.8	394.4	392.2	387.1
Standard deviation	22.40	34.40	25.75	24.21	27.64
Median	371.0	379.5	401.0	393.0	385.0
Minimum	343	319	343	350	319
Maximum	420	434	449	449	449
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	21	23	24	23	91
Mean	-7.0	-2.4	3.1	9.3	1.0
Standard deviation	20.54	24.86	17.56	14.68	20.33
Median	-8.0	1.0	4.5	13.0	3.0
Minimum	-55	-70	-32	-24	-70
Maximum	27	37	42	31	42

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
QTcB - Bazett's Correction Formula (msec)					
Screening					
n	24	23	24	24	95
Mean	428.80	424.40	424.23	432.79	427.59
Standard deviation	20.823	21.765	16.055	15.965	18.843
Median	424.32	427.28	422.49	437.34	426.59
Minimum	394.8	369.9	390.8	397.0	369.9
Maximum	476.5	453.3	459.1	454.9	476.5
Week 12/ET					
n	24	26	27	25	102
Mean	420.15	419.86	421.46	427.17	422.14
Standard deviation	15.705	20.281	16.111	20.139	18.162
Median	416.51	424.32	423.73	429.64	421.90
Minimum	396.4	380.8	384.7	390.3	380.8
Maximum	452.3	448.7	451.7	486.6	486.6
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	21	23	24	23	91
Mean	-8.57	-0.99	-1.99	-5.03	-4.03
Standard deviation	16.789	18.750	14.123	18.939	17.198
Median	-8.12	1.26	-3.65	-5.61	-3.67
Minimum	-49.2	-35.0	-26.2	-32.7	-49.2
Maximum	25.7	33.5	30.3	48.7	48.7

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)					
Screening					
n	24	23	24	24	95
Mean	413.60	410.76	413.22	415.72	413.35
Standard deviation	15.579	21.058	15.919	14.409	16.706
Median	410.83	410.85	412.91	416.20	413.34
Minimum	393.5	371.6	390.9	382.1	371.6
Maximum	443.1	459.0	452.0	443.5	459.0
Week 12/ET					
n	24	26	27	25	102
Mean	405.12	407.03	411.98	414.94	409.83
Standard deviation	13.243	18.427	14.094	16.282	15.909
Median	405.93	408.11	417.26	413.04	408.22
Minimum	378.1	366.7	379.1	386.5	366.7
Maximum	428.3	437.1	433.4	464.1	464.1
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	21	23	24	23	91
Mean	-7.99	-1.56	-0.24	0.06	-2.28
Standard deviation	14.289	16.551	13.780	11.441	14.251
Median	-9.28	0.46	-0.22	0.37	-3.07
Minimum	-37.2	-46.1	-28.2	-20.9	-46.1
Maximum	22.6	23.1	29.2	23.4	29.2

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Table 14.3.5.4
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Placebo (N=27)	Pitava 1 mg (N=26)	Pitava 2 mg (N=27)	Pitava 4 mg (N=26)	Total (N=106)
Summary (Mean) Heart Rate (BEATS/MIN)					
Screening					
n	25	25	25	24	99
Mean	75.2	73.2	70.8	77.0	74.0
Standard deviation	11.01	12.60	8.94	10.11	10.84
Median	74.9	70.4	70.3	80.3	75.0
Minimum	57	48	53	58	48
Maximum	94	106	86	92	106
Week 12/ET					
n	27	26	27	25	105
Mean	73.5	73.6	69.5	72.0	72.1
Standard deviation	11.05	15.07	10.39	10.22	11.80
Median	74.8	73.4	67.6	72.1	71.6
Minimum	52	50	50	50	50
Maximum	101	113	91	91	113
Change from Baseline to Week 12/ET					
n	25	25	25	23	98
Mean	-1.4	1.3	-1.7	-5.3	-1.7
Standard deviation	9.57	9.79	5.26	9.65	8.94
Median	-1.8	1.1	-0.6	-7.3	-2.0
Minimum	-18	-14	-12	-20	-20
Maximum	24	24	12	22	24

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK-104-4.01EU

Table 14.3.5.5
Number (%) of Subjects with Abnormal QTcB, or QTcF Intervals
Safety Set

Criteria	Placebo (N=27) n (%)	Pitava 1 mg (N=26) n (%)	Pitava 2 mg (N=27) n (%)	Pitava 4 mg (N=26) n (%)	Total (N=106) n (%)
	N'= 24	N'= 26	N'= 27	N'= 25	N'=102
Post-randomisation QTcB >450 ms	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (8.0)	4 (3.9)
Post-randomisation QTcB >480 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.0)
Post-randomisation QTcB >500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from screening QTcB >=30 ms and < 60 ms	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (4.0)	3 (2.9)
Increase from screening QTcB >=60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-randomisation QTcF >450 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (1.0)
Post-randomisation QTcF >480 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-randomisation QTcF >500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from screening QTcF >=30 ms and < 60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from screening QTcF >=60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%=n/N', where N' is the total number of subjects with a valid post-randomisation ECG measurement.

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol Number NK-104-4.01EU

Table 14.3.5.6
Listing of QT, QTcB, or QTcF Intervals
For Subjects Who Have Abnormal QTcB, or QTcF Intervals
Safety Set

Treatment Subject/Age/Gender	Visit	Visit Date/Time	Study Day	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
Placebo						
101-010/6 years/Male	SCREENING/VISIT 1 (WEEK -5/-1)	03-OCT-2012 09:54	-8	383	476.5	443.1
	VISIT 6 (WEEK 12)	04-JAN-2013 09:09	86	373	452.3*	424.2
Pitavastatin 1 mg						
201-016/7 years/Male	SCREENING/VISIT 1 (WEEK -5/-1)	18-JUN-2012 10:06	-7	375	369.9	371.6
	VISIT 6 (WEEK 12)	17-SEP-2012 09:56	85	376	403.3*	394.0
Pitavastatin 2 mg						
201-007/9 years/Female	SCREENING/VISIT 1 (WEEK -5/-1)	22-MAY-2012 09:07	-7	386	405.3	398.8
	VISIT 6 (WEEK 12)	22-AUG-2012 08:27	86	413	435.6*	427.9
201-018/9 years/Female	UNSCHEDULED	04-JUL-2012 09:45	1	398	440.3	425.7
	VISIT 6 (WEEK 12)	26-SEP-2012 09:38	85	370	451.7*	422.6
Pitavastatin 4 mg						
201-040/9 years/Male	SCREENING/VISIT 1 (WEEK -5/-1)	26-OCT-2012 11:09	-7	446	438.0	440.6
	VISIT 6 (WEEK 12)	24-JAN-2013 12:16	84	422	486.6*	464.1*
601-004/10 years/Male	SCREENING/VISIT 1 (WEEK -5/-1)	29-OCT-2012 17:32	-37	389	429.8	415.8
	VISIT 6 (WEEK 12)	22-FEB-2013 13:22	80	393	450.5*	430.5

Study day=visit date - date of first dose of double-blind study drug + 1.
*Abnormal QTcB or QTcF values. Post-randomisation value > 450 ms or change from baseline to post-randomisation >=30 ms.

Program name: eg.sas Run date: 11-DEC-2013 17:40 Database last modified: 09-DEC-2013 08:34

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Height(cm)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	145.14	149.96
	Standard deviation	12.55	13.12
	Median	140.50	141.90
	Q1,Q3	135.00,154.60	139.00,165.00
	Min,Max	129.9,164.0	138.1,167.8

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HEIGHT_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Height(cm)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	145.14	149.96
	Standard deviation	12.55	13.12
	Median	140.50	141.90
	Q1,Q3	135.00,154.60	139.00,165.00
	Min,Max	129.9,164.0	138.1,167.8
Value	Mean	146.97	151.40
	Standard deviation	12.46	12.95
	Median	143.00	143.40
	Q1,Q3	136.30,157.70	140.00,167.00
	Min,Max	131.9,164.9	139.6,168.8
Change	Mean	1.83	1.44
	Standard deviation	0.76	0.70
	Median	1.60	1.50
	Q1,Q3	1.30,2.50	1.00,2.00
	Min,Max	0.9,3.1	0.5,2.6

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HEIGHT_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Height(cm)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	145.14	149.96
	Standard deviation	12.55	13.12
	Median	140.50	141.90
	Q1,Q3	135.00,154.60	139.00,165.00
	Min,Max	129.9,164.0	138.1,167.8
Value	Mean	148.60	152.63
	Standard deviation	12.78	13.00
	Median	145.20	145.00
	Q1,Q3	137.30,159.30	141.80,169.00
	Min,Max	133.3,167.5	140.6,169.2
Change	Mean	3.46	2.67
	Standard deviation	0.95	0.92
	Median	3.40	2.80
	Q1,Q3	2.60,4.70	2.10,3.10
	Min,Max	2.3,4.7	1.2,4.2

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HEIGHT_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Height(cm)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	145.14	149.96
	Standard deviation	12.55	13.12
	Median	140.50	141.90
	Q1,Q3	135.00,154.60	139.00,165.00
	Min,Max	129.9,164.0	138.1,167.8
Value	Mean	150.67	153.73
	Standard deviation	12.48	12.68
	Median	147.00	146.50
	Q1,Q3	138.60,161.50	142.80,169.20
	Min,Max	137.5,169.1	142.4,170.7
Change	Mean	5.53	3.77
	Standard deviation	1.48	1.42
	Median	5.10	4.10
	Q1,Q3	4.40,6.90	2.50,4.60
	Min,Max	3.6,7.6	1.4,5.7

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HEIGHT_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Height(cm)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	145.14	149.96
	Standard deviation	12.55	13.12
	Median	140.50	141.90
	Q1,Q3	135.00,154.60	139.00,165.00
	Min,Max	129.9,164.0	138.1,167.8
Value	Mean	152.26	155.29
	Standard deviation	11.95	12.20
	Median	149.90	148.80
	Q1,Q3	140.20,163.20	144.80,169.50
	Min,Max	140.1,169.3	143.8,172.2
Change	Mean	7.11	5.33
	Standard deviation	2.19	2.04
	Median	5.70	6.30
	Q1,Q3	5.30,9.40	3.70,6.90
	Min,Max	5.2,10.2	1.7,7.2

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HEIGHT_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0
Value	Mean	40.90	42.24
	Standard deviation	11.48	9.90
	Median	42.60	42.50
	Q1,Q3	30.60,50.10	33.30,50.95
	Min,Max	27.1,57.2	30.8,56.1
Change	Mean	0.46	0.54
	Standard deviation	0.55	0.57
	Median	0.30	0.40
	Q1,Q3	0.10,1.00	0.30,1.10
	Min,Max	-0.2,1.4	-0.3,1.5

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0
Value	Mean	41.60	43.09
	Standard deviation	11.50	9.80
	Median	43.10	42.30
	Q1,Q3	30.80,50.30	34.10,51.75
	Min,Max	28.3,58.7	31.5,55.3
Change	Mean	1.16	1.39
	Standard deviation	0.85	1.37
	Median	1.20	1.20
	Q1,Q3	0.30,1.70	0.30,2.25
	Min,Max	0.0,2.5	-0.5,3.6

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0
Value	Mean	41.86	43.68
	Standard deviation	11.37	10.11
	Median	42.90	42.50
	Q1,Q3	31.10,50.90	34.50,52.35
	Min,Max	28.5,58.1	32.4,57.3
Change	Mean	1.41	1.98
	Standard deviation	0.81	1.27
	Median	1.70	2.10
	Q1,Q3	0.60,1.90	1.20,2.85
	Min,Max	0.6,2.7	-0.3,3.7

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0
Value	Mean	43.69	44.34
	Standard deviation	12.13	10.47
	Median	44.40	41.40
	Q1,Q3	32.30,53.70	35.40,55.10
	Min,Max	30.9,62.1	32.1,56.9
Change	Mean	3.24	2.64
	Standard deviation	1.45	2.56
	Median	3.30	2.10
	Q1,Q3	2.00,4.10	1.80,3.75
	Min,Max	1.8,5.9	-1.4,7.1

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0
Value	Mean	43.83	45.69
	Standard deviation	11.69	11.29
	Median	44.40	43.90
	Q1,Q3	33.10,52.50	35.90,55.40
	Min,Max	30.6,60.9	32.8,60.5
Change	Mean	3.39	3.99
	Standard deviation	1.27	2.26
	Median	2.80	2.90
	Q1,Q3	2.20,4.70	2.50,5.80
	Min,Max	2.2,5.4	1.1,7.4

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Weight(kg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	40.44	41.70
	Standard deviation	11.24	9.62
	Median	42.20	42.80
	Q1,Q3	30.50,50.30	33.00,49.50
	Min,Max	26.8,56.2	30.3,55.0
Value	Mean	45.89	47.71
	Standard deviation	13.19	12.00
	Median	48.10	46.10
	Q1,Q3	32.60,55.30	37.40,58.30
	Min,Max	32.1,65.1	33.4,64.0
Change	Mean	5.44	6.01
	Standard deviation	2.78	2.86
	Median	5.30	5.10
	Q1,Q3	3.30,8.90	3.30,9.00
	Min,Max	1.7,9.1	3.1,10.3

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_WEIGHT_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128
Value	Mean	107.7	104.0
	Standard deviation	9.3	6.0
	Median	108.0	104.0
	Q1,Q3	101.0,116.0	99.0,110.0
	Min,Max	94,120	94,110
Change	Mean	4.1	-1.6
	Standard deviation	10.4	7.9
	Median	4.0	2.0
	Q1,Q3	-1.0,15.0	-4.0,4.0
	Min,Max	-14,17	-18,4

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128
Value	Mean	110.9	103.4
	Standard deviation	16.6	10.5
	Median	114.0	104.0
	Q1,Q3	93.0,128.0	96.0,112.0
	Min,Max	90,130	88,120
Change	Mean	7.3	-2.1
	Standard deviation	18.5	5.2
	Median	5.0	-4.0
	Q1,Q3	-12.0,24.0	-7.0,4.0
	Min,Max	-18,34	-8,5

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128
Value	Mean	105.4	104.9
	Standard deviation	11.4	8.6
	Median	107.0	106.0
	Q1,Q3	93.0,118.0	100.0,109.0
	Min,Max	90,118	90,118
Change	Mean	1.9	-0.7
	Standard deviation	14.2	4.5
	Median	2.0	0.0
	Q1,Q3	-9.0,16.0	-2.0,3.0
	Min,Max	-18,17	-10,3

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128
Value	Mean	102.7	105.7
	Standard deviation	14.6	9.7
	Median	105.0	106.0
	Q1,Q3	89.0,110.0	101.0,109.0
	Min,Max	80,125	92,124
Change	Mean	-0.9	0.1
	Standard deviation	15.2	2.9
	Median	-8.0	0.0
	Q1,Q3	-13.0,9.0	-2.0,2.0
	Min,Max	-13,29	-4,5

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128
Value	Mean	107.3	103.3
	Standard deviation	14.3	10.7
	Median	110.0	104.0
	Q1,Q3	100.0,116.0	102.0,111.0
	Min,Max	81,127	81,113
Change	Mean	3.7	-2.3
	Standard deviation	13.9	9.9
	Median	9.0	1.0
	Q1,Q3	-10.0,15.0	-11.0,5.0
	Min,Max	-21,15	-19,9

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Systolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	103.6	105.6
	Standard deviation	10.6	11.2
	Median	102.0	104.0
	Q1,Q3	96.0,116.0	100.0,108.0
	Min,Max	88,118	92,128
Value	Mean	114.3	103.7
	Standard deviation	14.8	11.7
	Median	115.0	100.0
	Q1,Q3	98.0,128.0	98.0,111.0
	Min,Max	92,132	86,123
Change	Mean	10.7	-1.9
	Standard deviation	15.8	7.3
	Median	10.0	-1.0
	Q1,Q3	-4.0,24.0	-6.0,5.0
	Min,Max	-10,36	-14,8

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_SYSBP_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66
Value	Mean	59.7	61.1
	Standard deviation	6.7	3.9
	Median	60.0	62.0
	Q1,Q3	58.0,64.0	58.0,63.0
	Min,Max	48,70	56,68
Change	Mean	-1.6	1.7
	Standard deviation	7.1	5.6
	Median	-3.0	1.0
	Q1,Q3	-8.0,5.0	-4.0,5.0
	Min,Max	-12,6	-4,12

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66
Value	Mean	62.4	58.6
	Standard deviation	5.6	6.8
	Median	60.0	58.0
	Q1,Q3	59.0,65.0	54.0,66.0
	Min,Max	58,74	50,69
Change	Mean	1.1	-0.9
	Standard deviation	10.1	5.7
	Median	-1.0	-4.0
	Q1,Q3	-7.0,9.0	-6.0,5.0
	Min,Max	-12,17	-7,7

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66
Value	Mean	55.9	61.0
	Standard deviation	7.2	2.2
	Median	55.0	60.0
	Q1,Q3	49.0,62.0	59.0,63.0
	Min,Max	46,67	59,65
Change	Mean	-5.4	1.6
	Standard deviation	6.3	5.8
	Median	-8.0	-1.0
	Q1,Q3	-10.0,2.0	-3.0,4.0
	Min,Max	-12,4	-3,13

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66
Value	Mean	59.0	61.1
	Standard deviation	9.2	9.7
	Median	63.0	62.0
	Q1,Q3	57.0,64.0	55.0,67.0
	Min,Max	40,68	45,75
Change	Mean	-2.3	1.7
	Standard deviation	6.6	6.7
	Median	-2.0	0.0
	Q1,Q3	-9.0,2.0	-3.0,9.0
	Min,Max	-10,9	-5,13

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66
Value	Mean	58.7	57.9
	Standard deviation	3.6	6.0
	Median	57.0	60.0
	Q1,Q3	57.0,60.0	55.0,62.0
	Min,Max	55,66	47,65
Change	Mean	-2.6	-1.6
	Standard deviation	9.3	6.9
	Median	-4.0	0.0
	Q1,Q3	-8.0,1.0	-6.0,3.0
	Min,Max	-15,15	-13,8

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Diastolic Blood Pressure(mmHg)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	61.3	59.4
	Standard deviation	9.6	6.0
	Median	62.0	61.0
	Q1,Q3	59.0,68.0	58.0,62.0
	Min,Max	42,72	47,66
Value	Mean	62.1	55.3
	Standard deviation	9.7	10.0
	Median	59.0	56.0
	Q1,Q3	54.0,72.0	46.0,63.0
	Min,Max	53,79	40,70
Change	Mean	0.9	-4.1
	Standard deviation	10.2	11.0
	Median	0.0	-4.0
	Q1,Q3	-9.0,12.0	-16.0,8.0
	Min,Max	-14,14	-18,9

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_DIABP_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
0w	n	7	7
Value	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1000

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
4w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88
Value	Mean	71.4	74.0
	Standard deviation	11.3	9.0
	Median	72.0	76.0
	Q1,Q3	65.0,80.0	64.0,83.0
	Min,Max	51,86	60,84
Change	Mean	-5.7	-2.6
	Standard deviation	11.9	6.8
	Median	-6.0	1.0
	Q1,Q3	-16.0,3.0	-6.0,2.0
	Min,Max	-20,12	-16,3

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1004

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
8w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88
Value	Mean	75.9	72.9
	Standard deviation	12.9	10.6
	Median	74.0	77.0
	Q1,Q3	66.0,88.0	62.0,80.0
	Min,Max	60,96	55,85
Change	Mean	-1.3	-3.7
	Standard deviation	6.7	12.6
	Median	0.0	-1.0
	Q1,Q3	-6.0,4.0	-15.0,4.0
	Min,Max	-14,5	-26,11

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1008

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
12w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88
Value	Mean	70.0	72.6
	Standard deviation	12.4	9.5
	Median	72.0	76.0
	Q1,Q3	60.0,79.0	61.0,81.0
	Min,Max	53,88	60,82
Change	Mean	-7.1	-4.0
	Standard deviation	8.3	11.1
	Median	-7.0	0.0
	Q1,Q3	-13.0,2.0	-16.0,7.0
	Min,Max	-20,3	-20,8

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1012

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
24w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88
Value	Mean	71.3	74.1
	Standard deviation	11.8	7.9
	Median	71.0	72.0
	Q1,Q3	61.0,83.0	69.0,80.0
	Min,Max	54,84	64,87
Change	Mean	-5.9	-2.4
	Standard deviation	10.4	6.6
	Median	-3.0	-2.0
	Q1,Q3	-8.0,-2.0	-8.0,4.0
	Min,Max	-27,7	-12,7

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1024

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
38w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88
Value	Mean	71.1	71.7
	Standard deviation	16.1	13.1
	Median	70.0	69.0
	Q1,Q3	54.0,87.0	60.0,80.0
	Min,Max	54,97	58,96
Change	Mean	-6.0	-4.9
	Standard deviation	10.8	12.7
	Median	-3.0	-8.0
	Q1,Q3	-13.0,1.0	-12.0,-1.0
	Min,Max	-27,5	-16,22

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1038

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.7
生理学的検査の推移
連続量
Heart Rate(BEATS/MIN)

Visit Variable	Statistic	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
52w	n[1]	7	7
Baseline	Mean	77.1	76.6
	Standard deviation	11.9	5.9
	Median	81.0	74.0
	Q1,Q3	66.0,86.0	74.0,80.0
	Min,Max	58,92	70,88
Value	Mean	74.1	68.1
	Standard deviation	12.1	11.2
	Median	80.0	72.0
	Q1,Q3	67.0,83.0	55.0,78.0
	Min,Max	51,84	50,79
Change	Mean	-3.0	-8.4
	Standard deviation	14.1	10.8
	Median	0.0	-4.0
	Q1,Q3	-12.0,9.0	-16.0,-1.0
	Min,Max	-30,10	-26,5

実行日:2014-02-07/シート:[Y:¥STAT¥Pres¥NK-104-PH¥01¥Result¥STAT_Ver1.0¥Main¥NK-104-PH-01_T_SAFE_summary.doc]VITALSIGNS_HR_1052

[1] The number of subjects who had both baseline and post baseline measurements.

14.3.4.2.8
生理学的検査の推移
カテゴリ
ECG Interpretation

Visit Category	NK-104 1mg (N=7) n (%)	NK-104 2mg (N=7) n (%)
0w	N'=7	N'=7
無	7 (100.0)	7 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)
12w	N'=7	N'=7
無	7 (100.0)	7 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)
52w	N'=7	N'=7
無	7 (100.0)	7 (100.0)
有	0 (0.0)	0 (0.0)

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean	150.0	147.0	148.8	148.8
Standard deviation	5.29	15.81	16.49	16.19
Median	152.0	146.5	149.0	149.0
Minimum	144	125	117	117
Maximum	154	166	180	180
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	150.3	147.2	149.2	149.2
Standard deviation	5.51	15.54	16.38	16.07
Median	153.0	146.5	149.0	149.0
Minimum	144	126	118	118
Maximum	154	166	180	180
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	0.3	0.2	0.4	0.4
Standard deviation	0.58	0.41	0.71	0.69
Median	0.0	0.0	0.0	0.0
Minimum	0	0	-2	-2
Maximum	1	1	2	2

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		148.0	149.7	149.6
Standard deviation		15.39	16.35	16.24
Median		148.5	150.0	150.0
Minimum		127	117	117
Maximum		166	180	180
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		1.0	0.9	0.9
Standard deviation		1.67	0.92	0.97
Median		0.0	1.0	1.0
Minimum		0	-2	-2
Maximum		4	3	4

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		131.0	150.6	150.2
Standard deviation		5.66	16.03	16.11
Median		131.0	150.0	150.0
Minimum		127	122	122
Maximum		135	180	180
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		1.0	1.4	1.3
Standard deviation		1.41	1.14	1.14
Median		1.0	1.0	1.0
Minimum		0	-1	-1
Maximum		2	4	4

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	152.0	153.4	150.8	150.9
Standard deviation	6.08	12.34	16.14	15.75
Median	155.0	153.0	150.5	151.0
Minimum	145	136	118	118
Maximum	156	167	180	180
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	2.0	2.0	1.8	1.8
Standard deviation	1.00	2.00	1.36	1.37
Median	2.0	1.0	2.0	2.0
Minimum	1	0	-1	-1
Maximum	3	5	7	7

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	158.5	155.2	152.6	152.8
Standard deviation	0.71	12.60	15.98	15.64
Median	158.5	153.0	152.5	153.0
Minimum	158	138	119	119
Maximum	159	169	181	181
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	5.5	3.8	2.7	2.8
Standard deviation	0.71	1.10	1.92	1.92
Median	5.5	3.0	3.0	3.0
Minimum	5	3	-1	-1
Maximum	6	5	9	9

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	161.0	156.2	153.8	154.1
Standard deviation	1.41	12.30	16.02	15.68
Median	161.0	154.0	154.0	154.0
Minimum	160	139	120	120
Maximum	162	170	181	181
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	8.0	4.8	4.0	4.1
Standard deviation	0.00	1.64	2.72	2.71
Median	8.0	4.0	4.0	4.0
Minimum	8	3	-1	-1
Maximum	8	7	12	12

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	162.5	157.2	154.8	155.1
Standard deviation	2.12	11.95	15.82	15.49
Median	162.5	155.0	155.0	155.0
Minimum	161	140	120	120
Maximum	164	170	182	182
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	9.5	5.8	5.0	5.1
Standard deviation	0.71	2.17	3.07	3.06
Median	9.5	5.0	5.0	5.0
Minimum	9	4	-1	-1
Maximum	10	9	12	12

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Height (cm)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	156.7	152.3	153.5	153.5
Standard deviation	10.21	16.01	16.07	15.85
Median	161.0	154.5	154.0	154.0
Minimum	145	128	120	120
Maximum	164	170	182	182
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	6.7	5.3	4.7	4.8
Standard deviation	4.93	2.25	3.03	3.04
Median	9.0	4.5	4.0	4.0
Minimum	1	3	-1	-1
Maximum	10	9	12	12

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean	41.10	44.85	45.10	44.98
Standard deviation	7.754	16.511	17.304	16.998
Median	37.50	45.00	43.00	43.00
Minimum	35.8	25.8	16.0	16.0
Maximum	50.0	74.0	104.2	104.2
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	41.80	45.53	45.48	45.39
Standard deviation	7.977	16.707	17.388	17.085
Median	37.60	45.15	44.10	44.15
Minimum	36.8	26.8	17.0	17.0
Maximum	51.0	75.5	105.6	105.6
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	0.70	0.68	0.39	0.41
Standard deviation	0.520	0.534	1.022	0.992
Median	1.00	0.65	0.40	0.40
Minimum	0.1	0.0	-4.7	-4.7
Maximum	1.0	1.5	4.4	4.4

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		45.98	45.90	45.91
Standard deviation		17.225	17.322	17.237
Median		45.40	44.80	44.80
Minimum		27.2	17.0	17.0
Maximum		76.9	106.6	106.6
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		1.13	0.81	0.82
Standard deviation		1.035	1.135	1.128
Median		1.00	0.80	0.80
Minimum		0.2	-2.4	-2.4
Maximum		2.9	5.0	5.0

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		31.00	46.54	46.23
Standard deviation		4.243	17.135	17.107
Median		31.00	45.00	44.70
Minimum		28.0	22.6	22.6
Maximum		34.0	106.2	106.2
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		1.70	1.05	1.06
Standard deviation		0.707	1.209	1.203
Median		1.70	1.00	1.00
Minimum		1.2	-3.6	-3.6
Maximum		2.2	5.1	5.1

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	43.97	50.80	46.64	46.75
Standard deviation	9.562	17.283	17.489	17.235
Median	38.80	46.00	44.80	45.10
Minimum	38.1	34.0	17.0	17.0
Maximum	55.0	80.0	107.3	107.3
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	2.87	2.14	1.35	1.43
Standard deviation	2.203	2.346	1.293	1.388
Median	3.00	1.20	1.30	1.30
Minimum	0.6	-0.1	-2.3	-2.3
Maximum	5.0	6.0	4.8	6.0

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	46.55	52.30	48.76	48.90
Standard deviation	11.950	16.676	17.837	17.577
Median	46.55	48.00	48.30	48.20
Minimum	38.1	34.4	18.0	18.0
Maximum	55.0	79.6	109.4	109.4
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	3.65	3.64	2.57	2.64
Standard deviation	1.909	2.307	1.783	1.812
Median	3.65	4.10	2.40	2.40
Minimum	2.3	0.9	-2.8	-2.8
Maximum	5.0	6.0	7.4	7.4

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	48.35	53.92	50.00	50.16
Standard deviation	10.819	16.209	18.247	17.942
Median	48.35	50.00	50.70	50.20
Minimum	40.7	37.6	19.0	19.0
Maximum	56.0	81.0	113.4	113.4
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	5.45	5.26	3.80	3.91
Standard deviation	0.778	2.048	2.473	2.451
Median	5.45	6.10	3.50	3.80
Minimum	4.9	1.9	-1.3	-1.3
Maximum	6.0	7.0	12.0	12.0

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	49.80	54.56	51.01	51.17
Standard deviation	8.768	16.929	18.240	17.946
Median	49.80	50.50	51.90	51.60
Minimum	43.6	38.0	19.0	19.0
Maximum	56.0	83.0	120.6	120.6
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	6.90	5.90	4.82	4.91
Standard deviation	1.273	2.713	3.260	3.213
Median	6.90	6.60	4.40	4.60
Minimum	6.0	1.7	-1.9	-1.9
Maximum	7.8	9.0	16.4	16.4

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Weight (kg)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	45.93	50.23	49.53	49.47
Standard deviation	9.127	18.482	18.155	17.893
Median	43.60	49.15	49.50	49.25
Minimum	38.2	28.6	19.0	19.0
Maximum	56.0	83.0	120.6	120.6
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	4.83	5.38	4.43	4.49
Standard deviation	3.691	2.737	3.299	3.261
Median	6.00	5.90	4.00	4.00
Minimum	0.7	1.7	-1.9	-1.9
Maximum	7.8	9.0	16.4	16.4

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean	101.0	110.0	106.3	106.4
Standard deviation	10.15	11.26	9.71	9.78
Median	103.0	111.0	106.0	106.0
Minimum	90	91	84	84
Maximum	110	122	128	128
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	100.3	105.0	106.3	106.1
Standard deviation	10.02	14.37	10.58	10.72
Median	101.0	100.0	107.0	106.5
Minimum	90	90	84	84
Maximum	110	125	130	130
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	-0.7	-5.0	0.0	-0.3
Standard deviation	1.15	12.12	8.42	8.55
Median	0.0	-7.5	0.0	0.0
Minimum	-2	-16	-24	-24
Maximum	0	13	20	20

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		107.7	107.3	107.3
Standard deviation		10.11	10.25	10.20
Median		107.5	107.0	107.0
Minimum		95	85	85
Maximum		121	130	130
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		-2.3	1.0	0.8
Standard deviation		7.94	8.70	8.66
Median		-3.0	0.0	0.0
Minimum		-10	-21	-21
Maximum		11	24	24

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		112.5	107.1	107.2
Standard deviation		3.54	9.98	9.91
Median		112.5	109.0	109.0
Minimum		110	86	86
Maximum		115	131	131
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		11.0	0.6	0.8
Standard deviation		18.38	8.83	9.05
Median		11.0	0.0	0.0
Minimum		-2	-24	-24
Maximum		24	29	29

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	98.7	101.2	106.3	105.9
Standard deviation	10.60	10.64	9.64	9.74
Median	97.0	104.0	107.0	107.0
Minimum	89	90	83	83
Maximum	110	112	126	126
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	-2.3	-8.4	-0.2	-0.6
Standard deviation	3.21	12.66	9.34	9.48
Median	-1.0	-10.0	0.0	0.0
Minimum	-6	-20	-25	-25
Maximum	0	13	27	27

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	105.5	106.6	107.0	107.0
Standard deviation	6.36	9.07	9.51	9.37
Median	105.5	105.0	107.0	107.0
Minimum	101	94	86	86
Maximum	110	119	130	130
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	-1.0	-3.0	0.4	0.2
Standard deviation	1.41	4.95	9.97	9.69
Median	-1.0	-3.0	0.0	0.0
Minimum	-2	-10	-24	-24
Maximum	0	3	27	27

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	107.0	113.0	107.3	107.6
Standard deviation	1.41	13.04	10.27	10.32
Median	107.0	115.0	108.5	108.0
Minimum	106	100	80	80
Maximum	108	130	130	130
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	0.5	3.4	0.7	0.8
Standard deviation	3.54	13.94	9.97	10.03
Median	0.5	-2.0	0.5	0.0
Minimum	-2	-10	-28	-28
Maximum	3	25	22	25

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	110.5	109.0	107.0	107.2
Standard deviation	0.71	4.53	10.54	10.21
Median	110.5	110.0	107.5	108.0
Minimum	110	104	85	85
Maximum	111	115	132	132
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	4.0	-0.6	0.4	0.4
Standard deviation	5.66	8.85	10.21	10.03
Median	4.0	0.0	1.0	0.0
Minimum	0	-11	-25	-25
Maximum	8	13	24	24

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	103.3	107.2	106.9	106.9
Standard deviation	12.42	6.05	10.63	10.42
Median	110.0	107.5	107.0	107.5
Minimum	89	98	85	85
Maximum	111	115	132	132
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	2.3	-2.8	0.6	0.5
Standard deviation	4.93	9.62	10.31	10.14
Median	0.0	-2.5	2.0	0.0
Minimum	-1	-14	-25	-25
Maximum	8	13	24	24

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean	66.3	66.5	65.3	65.4
Standard deviation	1.53	10.21	7.38	7.41
Median	66.0	66.5	66.0	66.0
Minimum	65	55	48	48
Maximum	68	80	84	84
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	67.3	63.5	65.4	65.4
Standard deviation	0.58	6.12	7.19	7.03
Median	67.0	60.0	66.0	66.0
Minimum	67	60	49	49
Maximum	68	75	83	83
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	1.0	-3.0	0.2	0.0
Standard deviation	1.73	10.88	6.90	7.05
Median	2.0	-1.5	0.0	0.0
Minimum	-1	-20	-12	-20
Maximum	2	11	18	18

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		64.2	66.6	66.5
Standard deviation		4.83	7.03	6.93
Median		63.0	66.0	66.0
Minimum		59	49	49
Maximum		70	86	86
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		-2.3	1.4	1.2
Standard deviation		7.53	7.56	7.57
Median		-3.0	0.0	0.0
Minimum		-10	-24	-24
Maximum		9	20	20

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		68.0	65.4	65.5
Standard deviation		0.00	8.06	7.99
Median		68.0	65.0	65.0
Minimum		68	50	50
Maximum		68	84	84
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		9.0	0.2	0.4
Standard deviation		5.66	7.84	7.88
Median		9.0	0.0	0.0
Minimum		5	-20	-20
Maximum		13	24	24

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	65.0	62.2	65.3	65.2
Standard deviation	5.00	4.71	7.81	7.63
Median	65.0	60.0	65.0	65.0
Minimum	60	58	43	43
Maximum	70	70	88	88
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	-1.3	-5.0	-0.1	-0.3
Standard deviation	4.16	10.82	7.07	7.21
Median	0.0	-5.0	0.0	0.0
Minimum	-6	-20	-20	-20
Maximum	2	8	20	20

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	62.5	67.4	66.0	66.0
Standard deviation	0.71	5.73	8.26	8.06
Median	62.5	68.0	65.0	65.0
Minimum	62	60	50	50
Maximum	63	75	86	86
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	-3.0	0.2	0.3	0.2
Standard deviation	1.41	9.78	8.29	8.24
Median	-3.0	-5.0	0.0	0.0
Minimum	-4	-10	-23	-23
Maximum	-2	13	25	25

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	66.5	67.4	65.7	65.8
Standard deviation	2.12	6.23	7.89	7.71
Median	66.5	70.0	68.0	68.0
Minimum	65	60	49	49
Maximum	68	75	82	82
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	1.0	0.2	-0.0	0.0
Standard deviation	1.41	5.26	8.05	7.83
Median	1.0	0.0	0.0	0.0
Minimum	0	-5	-20	-20
Maximum	2	6	25	25

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	69.0	61.0	65.2	65.1
Standard deviation	5.66	6.93	7.91	7.84
Median	69.0	60.0	65.0	65.0
Minimum	65	54	50	50
Maximum	73	70	80	80
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	3.5	-6.2	-0.5	-0.7
Standard deviation	4.95	12.07	8.13	8.34
Median	3.5	-5.0	0.0	0.0
Minimum	0	-20	-20	-20
Maximum	7	11	20	20

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	69.0	61.0	64.8	64.7
Standard deviation	4.00	6.20	8.22	8.09
Median	69.0	60.5	65.0	65.0
Minimum	65	54	50	50
Maximum	73	70	88	88
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	2.7	-5.5	-0.5	-0.7
Standard deviation	3.79	10.93	8.62	8.69
Median	1.0	-3.5	0.0	0.0
Minimum	0	-20	-20	-20
Maximum	7	11	34	34

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean	70.0	71.7	75.8	75.4
Standard deviation	8.66	7.39	12.05	11.79
Median	75.0	72.0	75.0	75.0
Minimum	60	60	53	53
Maximum	75	81	116	116
Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	78.3	66.3	74.7	74.4
Standard deviation	7.57	9.18	12.29	12.15
Median	75.0	67.5	74.0	74.0
Minimum	73	52	49	49
Maximum	87	76	125	125
Change from Baseline to Week 4				
n	3	6	103	112
Mean	8.3	-5.3	-1.0	-1.0
Standard deviation	16.20	7.99	10.16	10.29
Median	0.0	-4.5	-1.0	-1.0
Minimum	-2	-16	-27	-27
Maximum	27	5	39	39

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		74.8	76.4	76.3
Standard deviation		10.91	11.84	11.75
Median		74.0	75.0	75.0
Minimum		64	46	46
Maximum		94	119	119
Change from Baseline to Week 8				
n	0	6	103	109
Mean		3.2	0.6	0.7
Standard deviation		8.08	10.74	10.60
Median		5.0	1.0	1.0
Minimum		-10	-29	-29
Maximum		13	31	31

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		75.0	74.9	74.9
Standard deviation		5.66	11.50	11.40
Median		75.0	75.0	75.0
Minimum		71	49	49
Maximum		79	125	125
Change from Baseline to Week 12				
n	0	2	101	103
Mean		-4.0	-1.1	-1.2
Standard deviation		8.49	11.24	11.17
Median		-4.0	0.0	0.0
Minimum		-10	-32	-32
Maximum		2	35	35

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	77.7	71.8	75.6	75.5
Standard deviation	8.62	5.31	10.89	10.63
Median	76.0	70.0	76.0	75.5
Minimum	70	67	49	49
Maximum	87	80	105	105
Change from Baseline to Week 16				
n	3	5	102	110
Mean	7.7	2.0	-0.4	-0.0
Standard deviation	17.01	7.52	12.12	12.05
Median	1.0	-1.0	0.0	0.0
Minimum	-5	-6	-36	-36
Maximum	27	10	30	30

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	70.0	70.0	73.6	73.3
Standard deviation	4.24	7.65	9.91	9.72
Median	70.0	69.0	74.0	73.0
Minimum	67	60	51	51
Maximum	73	79	98	98
Change from Baseline to Week 28				
n	2	5	92	99
Mean	2.5	0.2	-1.1	-0.9
Standard deviation	14.85	5.12	10.24	10.05
Median	2.5	1.0	-1.5	-1.0
Minimum	-8	-8	-27	-27
Maximum	13	6	25	25

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	74.0	66.8	73.1	72.8
Standard deviation	2.83	9.09	10.11	10.01
Median	74.0	72.0	72.0	72.0
Minimum	72	53	52	52
Maximum	76	74	106	106
Change from Baseline to Week 40				
n	2	5	92	99
Mean	6.5	-3.0	-1.6	-1.5
Standard deviation	13.44	7.52	9.87	9.80
Median	6.5	-1.0	-2.0	-2.0
Minimum	-3	-15	-30	-30
Maximum	16	4	31	31

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	77.5	71.6	73.1	73.1
Standard deviation	2.12	9.13	10.56	10.37
Median	77.5	74.0	72.0	73.0
Minimum	76	60	49	49
Maximum	79	83	94	94
Change from Baseline to Week 52				
n	2	5	92	99
Mean	10.0	1.8	-1.6	-1.2
Standard deviation	8.49	6.57	11.71	11.53
Median	10.0	6.0	-1.0	0.0
Minimum	4	-9	-37	-37
Maximum	16	6	21	21

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.1.1
Summary of Vital Signs by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	76.7	69.7	73.9	73.7
Standard deviation	2.08	9.44	10.76	10.57
Median	76.0	69.5	74.0	74.0
Minimum	75	60	49	49
Maximum	79	83	100	100
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	3	6	103	112
Mean	6.7	-2.0	-1.9	-1.7
Standard deviation	8.33	11.01	11.93	11.81
Median	4.0	3.0	-1.0	-0.5
Minimum	0	-21	-37	-37
Maximum	16	6	29	29

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: vs.sas Run date: 04SEP2014 21:01 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.4
Number (%) of Subjects with Abnormal QTcB, or QTcF Intervals
Safety Set

Criteria	Pitava 1 mg (N=3) n (%)	Pitava 2 mg (N=6) n (%)	Pitava 4 mg (N=103) n (%)	Total (N=112) n (%)
	N'= 2	N'= 6	N'= 99	N'=107
Post-baseline QTcB >450 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (10.1)	10 (9.3)
Post-baseline QTcB >480 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-baseline QTcB >500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from baseline QTcB >=30 ms and < 60 ms	0 (0.0)	1 (16.7)	8 (8.1)	9 (8.4)
Increase from baseline QTcB >=60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-baseline QTcF >450 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-baseline QTcF >480 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Post-baseline QTcF >500 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Increase from baseline QTcF >=30 ms and < 60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	4 (3.7)
Increase from baseline QTcF >=60 ms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

%=n/N', where N' is the total number of subjects with a valid post-baseline ECG measurement.
Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) PR Duration (msec)				
Baseline				
n	2	5	96	103
Mean	155.5	146.4	142.6	143.1
Standard deviation	23.33	16.83	23.30	22.93
Median	155.5	140.0	139.5	140.0
Minimum	139	127	100	100
Maximum	172	166	290	290
Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	125.0	144.6	147.5	147.1
Standard deviation		9.76	21.95	21.45
Median	125.0	147.0	147.0	147.0
Minimum	125	135	107	107
Maximum	125	158	243	243
Change from Baseline to Week 52				
n	1	4	80	85
Mean	-14.0	-4.0	5.2	4.5
Standard deviation		10.71	10.86	11.08
Median	-14.0	-3.0	6.0	5.0
Minimum	-14	-18	-47	-47
Maximum	-14	8	25	25

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) PR Duration (msec)				
Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	135.0	145.5	146.8	146.5
Standard deviation	14.14	9.01	21.10	20.49
Median	135.0	147.5	146.5	146.5
Minimum	125	135	107	107
Maximum	145	158	243	243
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	5	91	98
Mean	-20.5	-1.2	4.8	4.0
Standard deviation	9.19	11.19	10.55	11.12
Median	-20.5	-2.0	6.0	5.0
Minimum	-27	-18	-47	-47
Maximum	-14	10	25	25

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) RR Duration (msec)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	867.3	897.8	844.2	847.7
Standard deviation	168.43	128.66	129.26	129.49
Median	794.0	875.0	831.5	832.0
Minimum	748	757	532	532
Maximum	1060	1134	1199	1199
Week 52				
n	1	5	88	94
Mean	1023.0	863.2	876.2	877.1
Standard deviation		194.07	133.75	136.36
Median	1023.0	767.0	858.0	858.0
Minimum	1023	662	655	655
Maximum	1023	1105	1251	1251
Change from Baseline to Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	-37.0	-42.8	23.7	19.5
Standard deviation		152.05	107.94	110.27
Median	-37.0	-60.0	13.0	6.0
Minimum	-37	-231	-243	-243
Maximum	-37	186	305	305

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) RR Duration (msec)				
Week 52/ET				
n	2	6	99	107
Mean	899.5	868.2	860.5	861.6
Standard deviation	174.66	174.00	141.73	142.54
Median	899.5	830.0	852.0	852.0
Minimum	776	662	455	455
Maximum	1023	1105	1251	1251
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	-4.5	-29.7	18.8	15.6
Standard deviation	45.96	139.75	113.12	113.60
Median	-4.5	-34.5	5.5	3.5
Minimum	-37	-231	-243	-243
Maximum	28	186	326	326

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) QRS Duration (msec)				
Baseline				
n	2	5	96	103
Mean	85.0	87.8	84.0	84.2
Standard deviation	5.66	9.71	6.49	6.63
Median	85.0	86.0	84.0	84.0
Minimum	81	78	70	70
Maximum	89	104	101	104
Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	76.0	82.0	81.2	81.2
Standard deviation		12.35	7.80	7.99
Median	76.0	77.0	81.0	81.0
Minimum	76	75	64	64
Maximum	76	104	106	106
Change from Baseline to Week 52				
n	1	4	80	85
Mean	-13.0	-4.3	-3.1	-3.3
Standard deviation		3.86	5.72	5.70
Median	-13.0	-4.5	-3.0	-3.0
Minimum	-13	-8	-18	-18
Maximum	-13	0	14	14

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) QRS Duration (msec)				
Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	76.5	81.2	81.1	81.0
Standard deviation	0.71	11.23	7.77	7.88
Median	76.5	77.0	81.0	81.0
Minimum	76	75	64	64
Maximum	77	104	106	106
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	5	91	98
Mean	-8.5	-5.4	-3.1	-3.3
Standard deviation	6.36	4.22	5.89	5.84
Median	-8.5	-7.0	-4.0	-4.0
Minimum	-13	-10	-18	-18
Maximum	-4	0	16	16

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) QT Duration (msec)				
Baseline				
n	2	5	96	103
Mean	389.0	394.8	384.9	385.4
Standard deviation	7.07	25.19	25.75	25.45
Median	389.0	394.0	383.5	384.0
Minimum	384	365	319	319
Maximum	394	433	449	449
Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	406.0	396.0	394.1	394.4
Standard deviation		40.31	24.93	25.56
Median	406.0	381.0	391.0	391.0
Minimum	406	359	342	342
Maximum	406	444	476	476
Change from Baseline to Week 52				
n	1	4	80	85
Mean	12.0	11.0	7.2	7.5
Standard deviation		20.61	17.44	17.38
Median	12.0	5.0	8.0	9.0
Minimum	12	-6	-29	-29
Maximum	12	40	47	47

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) QT Duration (msec)				
Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	395.5	391.8	392.0	392.1
Standard deviation	14.85	37.47	25.89	26.24
Median	395.5	376.0	389.0	389.0
Minimum	385	359	302	302
Maximum	406	444	476	476
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	5	91	98
Mean	6.5	3.0	7.3	7.1
Standard deviation	7.78	25.27	17.60	17.75
Median	6.5	-1.0	7.0	7.0
Minimum	1	-29	-29	-29
Maximum	12	40	47	47

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
QTcB - Bazett's Correction Formula (msec)				
Baseline				
n	2	5	96	103
Mean	413.34	417.85	422.77	422.35
Standard deviation	43.353	9.792	18.786	18.805
Median	413.34	419.51	424.15	423.04
Minimum	382.7	406.6	374.9	374.9
Maximum	444.0	432.1	486.6	486.6
Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	401.41	428.91	422.38	422.51
Standard deviation		14.159	19.393	19.167
Median	401.41	435.04	424.11	424.11
Minimum	401.4	412.9	363.0	363.0
Maximum	401.4	444.9	458.3	458.3
Change from Baseline to Week 52				
n	1	4	80	85
Mean	18.72	10.61	0.21	0.92
Standard deviation		15.258	20.073	19.899
Median	18.72	8.42	1.20	1.87
Minimum	18.7	-4.4	-48.3	-48.3
Maximum	18.7	30.0	41.3	41.3

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
QTcB - Bazett's Correction Formula (msec)				
Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	419.23	422.86	424.51	424.32
Standard deviation	25.200	19.497	20.552	20.372
Median	419.23	425.06	425.18	425.18
Minimum	401.4	392.6	363.0	363.0
Maximum	437.0	444.9	476.7	476.7
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	5	91	98
Mean	5.89	0.59	2.13	2.13
Standard deviation	18.153	26.012	20.868	20.875
Median	5.89	1.87	4.62	4.04
Minimum	-6.9	-39.5	-48.3	-48.3
Maximum	18.7	30.0	41.3	41.3

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)				
Baseline				
n	2	5	96	103
Mean	404.72	409.81	409.49	409.41
Standard deviation	25.881	8.258	16.490	16.215
Median	404.72	406.97	408.79	408.40
Minimum	386.4	400.5	362.1	362.1
Maximum	423.0	421.1	464.1	464.1
Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	402.93	417.19	412.51	412.66
Standard deviation		15.503	16.175	16.037
Median	402.93	416.22	410.82	411.02
Minimum	402.9	395.5	376.8	376.8
Maximum	402.9	439.1	448.8	448.8
Change from Baseline to Week 52				
n	1	4	80	85
Mean	16.51	10.66	2.65	3.19
Standard deviation		12.065	15.488	15.358
Median	16.51	11.90	1.99	3.14
Minimum	16.5	-5.0	-30.7	-30.7
Maximum	16.5	23.9	40.9	40.9

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)				
Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	410.95	411.87	413.09	412.98
Standard deviation	11.333	19.030	16.168	16.128
Median	410.95	415.79	411.30	411.65
Minimum	402.9	385.3	376.8	376.8
Maximum	419.0	439.1	448.8	448.8
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	5	91	98
Mean	6.23	1.36	3.89	3.81
Standard deviation	14.549	23.277	15.442	15.691
Median	6.23	9.25	3.44	3.49
Minimum	-4.1	-35.9	-30.7	-35.9
Maximum	16.5	23.9	40.9	40.9

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) Heart Rate (BEATS/MIN)				
Baseline				
n	3	6	102	111
Mean	70.8	67.9	72.7	72.4
Standard deviation	12.51	8.80	11.03	10.92
Median	75.6	68.6	72.2	72.1
Minimum	57	53	50	50
Maximum	80	79	113	113
Week 52				
n	1	5	88	94
Mean	58.7	72.3	70.0	70.0
Standard deviation		15.51	10.13	10.39
Median	58.7	78.2	69.9	69.9
Minimum	59	54	48	48
Maximum	59	91	92	92
Change from Baseline to Week 52				
n	1	5	87	93
Mean	2.0	4.8	-1.9	-1.5
Standard deviation		12.38	8.14	8.43
Median	2.0	5.1	-1.2	-0.7
Minimum	2	-11	-21	-21
Maximum	2	23	16	23

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.5
Summary of ECG Parameters by Visit
Safety Set

Parameter (Unit) Visit Statistic	Pitava 1 mg (N=3)	Pitava 2 mg (N=6)	Pitava 4 mg (N=103)	Total (N=112)
Summary (Mean) Heart Rate (BEATS/MIN)				
Week 52/ET				
n	2	6	99	107
Mean	68.0	71.4	71.7	71.6
Standard deviation	13.20	14.02	12.31	12.30
Median	68.0	72.7	70.4	70.4
Minimum	59	54	48	48
Maximum	77	91	132	132
Change from Baseline to Week 52/ET				
n	2	6	98	106
Mean	-0.4	3.6	-1.3	-1.0
Standard deviation	3.49	11.50	9.08	9.16
Median	-0.4	3.0	-0.5	-0.3
Minimum	-3	-11	-30	-30
Maximum	2	23	19	23

Note: Baseline is defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit is missing, the last measurement prior to the first dose of study drug will be used.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.6
Listing of QT, QTcB, or QTcF Intervals
For Subjects Who Have Abnormal QTcB, or QTcF Intervals
Safety Set

Treatment Subject/Age/Gender	Visit	Visit Date/Time	Study Day	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
Pitavastatin 2 mg						
501-103/10 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	27-MAR-2013 11:03	1	433	406.6	415.2
	VISIT 8 (WEEK 52)	26-MAR-2014 09:27	365	444	436.6*	439.1
Pitavastatin 4 mg						
101-001/7 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	27-DEC-2012 09:30	1	395	408.9	404.2
	EARLY TERMINATION	04-JUL-2013 10:05	190	387	444.8*	424.6
101-006/10 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	04-JAN-2013 08:16	1	378	443.3	420.4
	EARLY TERMINATION	02-JUL-2013 08:53	180	389	476.7*	445.4
101-008/9 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	03-JAN-2013 10:14	1	413	409.1	410.4
	EARLY TERMINATION	03-JUL-2013 09:35	182	401	444.2*	429.3
101-009/8 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	29-JAN-2013 09:47	1	353	421.9	397.6
	EARLY TERMINATION	09-JUL-2013 09:52	162	387	453.3*	430.0*
101-010/6 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	04-JAN-2013 09:09	-3	373	452.3	424.2
	EARLY TERMINATION	09-JUL-2013 09:36	184	364	474.3*	434.2
103-004/11 years/Female	VISIT 1 (WEEK 0)	27-DEC-2012 09:46	1	368	384.7	379.1
	VISIT 8 (WEEK 52)	19-DEC-2013 08:53	358	383	421.4*	408.2
103-009/8 years/Female	VISIT 1 (WEEK 0)	11-FEB-2013 10:59	1	404	431.2	421.9
	VISIT 8 (WEEK 52)	10-FEB-2014 10:15	365	421	457.4*	445.0
201-012/10 years/Female	VISIT 1 (WEEK 0)	22-OCT-2012 09:51	-1	364	417.8	399.0
	VISIT 8 (WEEK 52)	18-OCT-2013 09:07	361	389	453.1*	430.7*

Study day=visit date – date of first dose of study drug + 1.
*Abnormal QTcB or QTcF values. Post-baseline value > 450 ms or change from baseline to post-baseline >=30 ms.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

Kowa Research Europe, Ltd.
Protocol NK-104-4.02EU

Table 14.3.5.6
Listing of QT, QTcB, or QTcF Intervals
For Subjects Who Have Abnormal QTcB, or QTcF Intervals
Safety Set

Treatment Subject/Age/Gender	Visit	Visit Date/Time	Study Day	QT (ms)	QTcB (ms)	QTcF (ms)
201-026/16 years/Female	VISIT 1 (WEEK 0)	27-NOV-2012 11:07	1	370	417.1	400.8
	VISIT 8 (WEEK 52)	26-NOV-2013 10:32	365	412	441.5	431.4*
201-033/10 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	16-JAN-2013 10:13	-1	381	445.9	423.1
	VISIT 8 (WEEK 52)	15-JAN-2014 10:28	364	382	457.9*	431.0
402-001/11 years/Female	VISIT 1 (WEEK 0)	22-OCT-2012 08:40	1	388	444.5	424.8
	VISIT 8 (WEEK 52)	18-OCT-2013 07:58	362	366	452.2*	421.4
501-100/7 years/Female	VISIT 1 (WEEK 0)	31-JAN-2013 09:56	1	363	430.2	406.5
	VISIT 8 (WEEK 52)	22-JAN-2014 11:26	357	385	455.9*	431.0
601-001/10 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	07-FEB-2013 10:27	-1	358	402.0	386.8
	VISIT 8 (WEEK 52)	15-FEB-2014 09:58	373	398	443.3*	427.7*
601-002/7 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	15-FEB-2013 09:36	-1	383	407.8	399.4
	VISIT 8 (WEEK 52)	21-FEB-2014 08:05	371	388	448.0*	427.0
601-100/13 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	27-MAR-2013 09:11	1	433	446.8	442.2
	VISIT 8 (WEEK 52)	19-MAR-2014 08:49	358	427	458.3*	447.6
601-101/8 years/Male	VISIT 1 (WEEK 0)	27-MAR-2013 09:33	1	379	439.1	418.1
	VISIT 8 (WEEK 52)	19-MAR-2014 09:59	358	386	456.2*	431.5

Study day=visit date – date of first dose of study drug + 1.
*Abnormal QTcB or QTcF values. Post-baseline value > 450 ms or change from baseline to post-baseline >=30 ms.

Program name: eg.sas Run date: 04SEP2014 20:48 Database last modified: 03JUL2014 4:32

リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.7.5 参考文献

興和株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2.7.5.2 2.7.2「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
2.7.5.3 2.7.3「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
2.7.5.4 2.7.4「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

2.7.5 参考文献

2.7.5.1　2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

1) Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. Clin Drug Investig. 2011 Oct;31(10):735-43.

2.7.5.2　2.7.2「臨床薬理試験」で使用した参考文献

1) 中谷矩章，上馬場和夫，武部雅人，小島順司．新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 NK-104（ピタバスタチン）の第 I 相臨床試験―健康成人男子志願者を対象とした単回および 7 日間反復経口投与試験―.臨床医薬 2001;17(6):741-766.
2) リバロ錠 1mg，リバロ錠 2mg（製造承認申請）-資料概要　ホ-54-57　添付せず.
3) リバロ錠 1mg，リバロ錠 2mg（製造承認申請）-資料概要　ニ-59-63　添付せず.

2.7.5.3　2.7.3「臨床的有効性」で使用した参考文献

1) Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Strandberg T, Tonstad S, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jul;(7):CD006401.
2) Saito Y, Yamada N, Teramoto T, Itakura H, Hata Y, Nakaya N, et al. A randomized, double-blind trial comparing the efficacy and safety of pitavastatin versus pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 2002 Jun;162(2):373-9.
3) 日本動脈硬化学会（編）： 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版．日本動脈硬化学会, 2012.
4) Daniels SR, Greer FR; the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. Pediatrics. 2008 Jul; 122(1):198-208.
5) McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, et al. Drug Therapy of High-Risk Lipid Abnormalities in Children and Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, With the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation. 2007 Apr;115(14):1948-67.
6) Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol. 2014 Feb; 171(3):309-25.
7) Package insert for Crestor® tablets, revised in August, 2013.
8) Crestor 5mg, 10mg, 20mg and 40mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;23rd December 2013.
9) Package insert for Lipitor® tablets, revised in February, 2012.
10) Lipitor 10 mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;August 2013.
11) Package insert for Zocor® tablets, revised in February, 2014.

12) Zocor 10mg, 20mg, 40mg and 80mg film-coated tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;November 2013.
13) Package insert for Pravachol® tablets, revised in August, 2013.
14) Lipostat 10 mg, 20 mg and 40 mg Tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;April 2013.
15) Package insert for Lescol® capsules/ Lescol®XL extended-release tablets, revised in October, 2012.
16) Lescol XL 80 mg Prolonged Release Tablets, SPC at eMedicines Compendium. Date of revision of the text;26 July 2012.
17) Package insert for Mevachor® tablets, revised in February, 2014.
18) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. 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.
19) Harada-Shiba M, Arai H, Okamura T, Yokote K, Oikawa S, Nohara A, et al. Multicenter study to determine the diagnosis criteria of heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. J Atheroscler Thromb. 2012;19(11):1019-26.

2.7.5.4　2.7.4「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし。

リバロ錠 1 mg
リバロ錠 2 mg
リバロ OD 錠 1 mg
リバロ OD 錠 2 mg

第 2 部(モジュール 2)
CTD の概要（サマリー）

2.7.6 個々の試験のまとめ

興和株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 臨床試験一覧表 5
2.7.6.2 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）【資料 5.3.5.1.1】（評価資料） 7
2.7.6.2.1 試験方法の概要 7
2.7.6.2.2 治験スケジュール 12
2.7.6.2.3 被験者の内訳 15
2.7.6.2.4 被験者背景 17
2.7.6.2.5 有効性の結果 21
2.7.6.2.6 薬物動態の結果 76
2.7.6.2.7 安全性の結果 86
2.7.6.2.8 全般的結論 107
2.7.6.3 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）【資料 5.3.5.2.1】（評価資料） 108
2.7.6.3.1 試験方法の概要 108
2.7.6.3.2 治験スケジュール 113
2.7.6.3.3 被験者の内訳 116
2.7.6.3.4 被験者背景 116
2.7.6.3.5 有効性の結果 117
2.7.6.3.6 安全性の結果 128
2.7.6.3.7 全般的結論 137
2.7.6.4 欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）【資料 5.3.5.2.2】（評価資料） 138
2.7.6.4.1 試験方法の概要 138
2.7.6.4.2 治験スケジュール 143
2.7.6.4.3 被験者の内訳 145
2.7.6.4.4 被験者背景 147
2.7.6.4.5 有効性の結果 151
2.7.6.4.6 安全性の結果 164
2.7.6.4.7 全般的結論 188

2.7.6 個々の試験のまとめ

略号一覧表

略号	略号内容
AHA	American Heart Association（米国心臓協会）
ALP	Alkaline Phosphatase（アルカリフォスファダーゼ）
ALT	Alanine Aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
Apo-A1	Apolipoprotein A-1（アポリポ蛋白 A-Ⅰ）
Apo-B	Apolipoprotein B（アポリポ蛋白 B）
AST	Aspartate Aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BLQ	Below the Limit of Quantification（定量下限値未満）
BMI	Body Mass Index（体格指数）
CK	Creatine Kinase（クレアチンキナーゼ）
CV	Coefficient of Variation（変動係数）
DHEAS	Dehydroepiandrosterone Sulfate（デヒドロエピアンドロステロンサルフェート）
ET	Early Termination
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
FH	Familial Hypercholesterolemia（家族性高コレステロール血症；本申請では特に断りのない限りヘテロ接合体を指す）
FSH	Follicle Stimulating Hormone（卵胞刺激ホルモン）
HbA1c	Haemoglobin A1c（ヘモグロビン A1c）
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol（高比重リポ蛋白コレステロール）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol（低比重リポ蛋白コレステロール）
LH	Luteinizing Hormone（黄体化ホルモン）
LLOQ	Lower Limit of Quantification（定量下限）
LOCF	Last Observation Carried Forward
PPS	Per Protocol Set（治験実施計画書に適合した対象集団）
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象）
SD	Standard Deviation（標準偏差）

略号一覧表（続き）

略号	略号内容
SE	Standard Error（標準誤差）
TC	Total Cholesterol（総コレステロール）
TEAE	Treament Emergent Adverse Event（治験薬投与後に認められた有害事象）
TG	Triglyceride（トリグリセリド）
ULOQ	Upper Limit of Quantification（定量上限）
QD	Quaque Die（1 日 1 回）

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧表

本申請の臨床試験一覧表を表 2.7.6.1-1 に示した。

2.7.6 個々の試験のまとめ

表 2.7.6.1-1 臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書を添付した場所	試験の目的	試験デザイン	被験薬 投与方法 投与経路	登録被験者数	対象集団	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
欧州 比較対照試験 第 III 相	NK-104-4.01EU	【5.3.5.1.1】	有効性 安全性 薬物動態	プラセボ対照 無作為化二重盲検並行群間試験	NK-104 1 mg NK-104 2 mg NK-104 4 mg プラセボ 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与	106 名 1 mg 群：26 名 2 mg 群：27 名 4 mg 群：26 名 プラセボ群：27 名	6～16 歳 脂質異常症 男女 （外国人）	12 週間	完了 完全な報告書
国内 非対照試験 第 III 相	NK-104-PH-01	【5.3.5.2.1】	有効性 安全性 薬物動態	無作為化二重盲検並行群間試験	NK-104 1 mg NK-104 2 mg 1 日 1 回、朝食前に経口投与	14 名 1 mg 群：7 名 2 mg 群：7 名	10～15 歳 ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症 男子 （日本人）	52 週間	完了 完全な報告書
欧州 非対照試験 第 III 相	NK-104-4.02EU	【5.3.5.2.2】	有効性 安全性	非盲検長期試験	NK-104 1 mg NK-104 2 mg NK-104 4 mg NK-104 1 mg から開始し、LDL-C＞110 mg/dL であれば 4 mg まで順次増量、安全性が懸念される場合は減量可能 1 日 1 回、朝食前又は朝食後に経口投与	113 名 1 mg 群：3 名 2 mg 群：6 名 4 mg 群：103 名 治験薬服薬されず：1 名	6～16 歳 脂質異常症 男女 （外国人）	52 週間	完了 完全な報告書

2.7.6.2 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）【資料 5.3.5.1.1】（評価資料）

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要

治験の標題:高リスクの脂質異常症を有する小児期の患者を対象とする NK-104 の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、12 週間試験
主要目的： 高リスクの脂質異常症を有する小児患者又は青少年患者を対象として、LDL-C のベースラインからの低下率に対する NK-104 1 mg QD、2 mg QD 及び 4 mg QD の有効性をプラセボと比較する（投与 12 週時（定常状態））。 副次目的： 高リスクの脂質異常症を有する小児患者又は青少年患者を対象として、副次的脂質評価項目のベースラインからの変化率又は変化量に対する NK-104 1 mg QD、2 mg QD 及び 4 mg QD の有効性を 12 週間にわたってプラセボと比較する。 各用量における患者の薬物動態を検討する。 高リスクの脂質異常症を有する小児患者及び青少年患者を対象として、NK-104 1 mg QD、2 mg QD 及び 4 mg QD の安全性及び忍容性を 12 週間にわたってプラセボと比較する。
治験デザイン：多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験
開発のフェーズ：フェーズ III
対象： ・ 選択基準： 適格性調査時において以下のすべての基準を満たした者を本治験の対象とした。 (1) 無作為割付時の年齢が 6 歳以上 17 歳未満の男女 (2) 空腹時 LDL-C ≥ 160 mg/dL 又は空腹時 LDL-C ≥ 130 mg/dL で以下のリスクファクターを一つ以上有した者 - 男子 -心筋梗塞と定義された若年性心疾患を 50 歳以前に罹患した家族（二親等以内）又は 60 歳以前に罹患した家族（一親等）を有した者 - 低 HDL-C 血症（<45 mg/dL）又は高 TG 血症（>150 mg/dL）を有した者 - 高リポタンパク（a）血症（>75 nmol/L）を有した者 - 2 型糖尿病を有した者 - 高血圧症を有した者[年齢に応じた収縮期血圧及び拡張期血圧が 95 パーセンタイルを超えた者（【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU 16.1.1】参照）] (3) スクリーニングの 5 週間以上前から、又は脂質測定時（Week -1）の 4 週間以上前から脂質低下薬を使用していなかった者 (4) 適切な食事療法を 8 週間以上実施していた者

対象（続き）：

(5) 初経を経た女子は妊娠中又は授乳中ではなく、性的活動がある場合は、適切な避妊法を実施していた者

(6) 各国規制の要求に従い、被験者本人及び代諾者より文書での同意及び（必要に応じて）アセントが得られた者

・除外基準：

適格性調査時において以下の基準のいずれか 1 つにでも該当する者は本治験の対象から除外した。

(1) 治験薬を服用できなかった又は治験薬の服用を希望しなかった者

(2) 空腹時 TG > 400 mg/dL の者

(3) ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有した者

(4) 二次性高脂血症（例：甲状腺機能低下症、HIV 感染症、全身性エリトマトーデス、臓器移植、悪性腫瘍の既往、ネフローゼ症候群、糖原病）を有した者

(5) スタチン不耐性､他のスタチンによる副作用又は治験薬の成分に対する過敏症を過去に発症したことがあった者

(6) スタチン以外の脂質低下薬を使用する必要があった者

(7) アフェレーシス療法を施行中の者

(8) 試験の目的に影響を及ぼす懸念のある併用薬を使用する必要があった者

(9) 1 型糖尿病を合併していた者

(10) スクリーニング時、コントロール不良の 2 型糖尿病患者（HbA1c > 9.0 %）

(11) スクリーニング時、血清クレアチニンが高値（> 2.0 mg/dL）の重度の腎機能障害患者

(12) コントロール不良の高血圧患者

(13) 未治療の甲状腺疾患を合併していた者

(14) 重症な肝障害、活動性肝疾患、又は ALT もしくは AST の持続的上昇（基準値上限の 3 倍以上）を認めた者

(15) 活動性筋肉疾患を合併していた者又は CK 値が基準値上限の 3 倍以上の者（運動による場合を除く）

(16) Hb が低値の者（男子：10 g/dL 未満、女子：9 g/dL 未満）又は ALP が年齢に応じた基準値上限の 2 倍以上の者

(17) 治験参加により患者の安全性に問題が生じると考えられる臨床検査異常値を有した者

(18) 過去 5 年間で悪性腫瘍を罹患した者

(19) 喫煙者又は薬物依存症、アルコール依存症の既往を有した者

(20) 治験薬服用前 30 日以内に入院した者

(21) スクリーニング前 3 箇月以内に大規模な手術を受けた者

(22) 健康状態が安全性評価に影響する又は重大な安全性上のリスクになると治験責任医師が判断した者

(23) 治験薬を使用する他の臨床試験に同意取得前 30 日以内に参加した者又は本治験実施期間中に参加した者

2.7.6 個々の試験のまとめ（NK-104-4.01EU）

計画被験者数及び設定根拠：
・計画被験者数：
各群 32 名（実薬：24 名、プラセボ：8 名）、計 96 名
すべての群のプラセボをまとめて、プラセボ群とした。
・設定根拠：
成人を対象とした臨床試験の結果から、小児又は青少年における NK-104 各群とプラセボ群との LDL-C 変化率の差が少なくとも 25%以上であると仮定した。有意水準両側 5%、検出力 90%、標準偏差を 15%とし、統計的にベースラインからの有意な LDL-C 低下を示すために必要な被験者数は用量あたり 9 名とした。
中止･脱落を想定して目標被験者数を各用量 24 名、計 96 名と設定した。

治験薬、ロット番号：
・治験薬：NK-104 1 mg 錠、2 mg 錠、4 mg 錠、NK-104 プラセボ錠
・ロット番号：NK-104 1 mg 錠（G00003_B）、2 mg 錠（G00014_A）、4 mg 錠（G00015_A）、NK-104 プラセボ錠（G99004）

投与方法、投与量及び投与期間：
・投与方法、投与量：
NK-104 1 mg（1 mg 錠又はプラセボ錠）、2 mg（2 mg 錠又はプラセボ錠）又は 4 mg（4 mg 錠又はプラセボ錠）を 1 日 1 回、朝に経口投与。
1 mg 群及び 2 mg 群において十分なデータが収集された時点でデータモニタリング委員会を開催し、安全性上問題がないことを確認した後、4 mg 群への無作為割付を開始した。4 mg 群に無作為割付された被験者は、治験薬服用開始後の 4 週間は 2 mg 錠又はプラセボ錠を服用した後、残りの 8 週間、4 mg 錠又はプラセボ錠を服用した。
また、12 週投与を完了した被験者の一部は、NK-104 の長期投与の安全性及び忍容性を検討する 52 週投与の欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）に参加した。
・投与期間：12 週間

評価指標及びその評価基準：
<u>有効性</u>
・主要評価項目：
投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率
・副次評価項目:
(1) 各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率
(2) 各時期における LDL-C 到達率（最低目標値：130 mg/dL 未満、理想的目標値：110 mg/dL 未満）
(3) 各時期における以下の項目のベースラインからの変化率
HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo-A1、Apo-B
(4) 各時期における以下の項目のベースラインからの変化量
TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比、Apo-B:Apo-A1 比
(5) LDL-C 変化率の用量反応性

2.7.6 個々の試験のまとめ（NK-104-4.01EU）

安全性

(1) 有害事象、副作用
(2) 臨床検査値
(3) バイタルサイン
(4) 身体検査
(5) 安静時 12 誘導心電図

薬物動態

・NK-104 未変化体及びラクトン体の血漿中濃度（トラフ（治験薬服用前）、ピーク（服用 1 時間後））

統計手法：

(1) 解析対象集団

1) FAS

無作為割付された被験者で、治験薬を少なくとも 1 回は服用し、主要評価項目（LDL-C 変化率）について、評価可能なベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者とした。

本集団を主たる解析対象集団として有効性評価項目の解析を行った。

2) PPS

無作為割付された被験者で、評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく、主要評価項目(LDL-C 変化率)について、評価可能なベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者とした。

3) 安全性解析対象集団

無作為割付された被験者で、治験薬を少なくとも 1 回は服用した被験者とした。

本集団を用いて安全性評価項目の解析を行った。

4) 薬物動態解析対象集団

無作為割付された被験者で、治験薬を少なくとも 1 回は服用し、評価可能な血漿中薬物濃度データがある被験者とした。

本集団を用いて薬物動態評価項目の解析を行った。

(2) 有効性の解析

1) 主要評価項目

各症例の投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率を求め、各群で基本統計量を算出した。ベースラインは投与-1 週時及び 0 週時の平均値とした。

投与 12 週時（LOCF）におけるベースラインからの LDL-C 変化率について、ベースライン LDL-C 及び年齢を共変量、群を因子とした共分散分析を行い、検定に対応する点推定値及び両側 95%信頼区間を推定した。

統計手法（続き）:

2) 副次評価項目

(a) LDL-C 到達率

各時期において、LDL-C が 110 mg/dL 以下及び 130 mg/dL 未満を達成した被験者の頻度とその割合を群ごとに算出した。フィッシャーの正確確率検定で解析した。

(b) 各時期における有効性評価項目の変化率又は変化量

以下の項目について、各群における測定値及び変化率又は変化量の基本統計量を、各時期で算出した。ベースライン及び年齢を共変量、群及び性別を因子とした共分散分析を実施した。8 週及び 12 週については、「ベースライン」を共変量とし、「群」、「時期」、「群及び時期の交互作用」又は「群」、「時期」を因子とした繰り返し測定型共分散分析を実施した。

・変化率を算出する項目

LDL-C、HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo-A1、Apo-B、

・変化量を算出する項目

TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比、Apo-B:Apo-A1 比

(c) LDL-C 変化率の用量反応性

ベースラインからの LDL-C 変化率について、ANCOVA モデルから算出した 4 本の対比[（-3, 1, 1, 1）、（-5, -1, 3, 3）、（-1, -1, 1, 1）、（-3, -1, 1, 3）]を用いて用量反応性を検討した。

(3) 安全性の解析

1) 有害事象及び副作用

各群における有害事象及び副作用の発現例数及び発現率を集計した。統計的な比較は行わなかった。

2) 臨床検査値

臨床検査値について、ベースライン及び投与後の変化量について基本統計量を算出した。

3) バイタルサイン

各時期の血圧、脈拍数、体重、身長及び BMI についてベースライン及び投与後の変化量について基本統計量を算出した。

4) 身体検査

ベースライン及び投与 12 週時（LOCF）における身体上の異常を示した被験者数を算出した。タナーステージについては、ベースライン、投与 12 週時（LOCF）及びベースラインからの変化を算出した。

5) 安静時 12 誘導心電図

ベースライン及び投与 12 週時（LOCF）における心電図パラメータの基本統計量及びベースラインからの変化量を算出した。

統計手法（続き）： (4) 薬物動態の解析 1) 投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変体並びに NK-104 ラクトン体の投与前及び投与後 1 時間の血漿中薬物濃度 投与前及び投与後 1 時間における各投与群の血漿中薬物濃度の基本統計算出及び散布図を作成した。 (5) 部分集団解析 対象疾患別（FH 患者、Non-FH 患者）、年齢別（6～9 歳、10～15 歳、16 歳）、性別（男子、女子）の集団について部分集団解析を実施した。なお、有効性評価については、他の年齢別（6～11 歳、12～16 歳）の集団についても部分集団解析を実施した。
実施医療機関： 計 9 施設（ギリシャ、フランス、イタリア、ノルウェー、オランダ、スペイン）
公表文献： なし
治験実施期間： [redacted] 最初の被験者の同意取得日 ： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日 ： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.2.2 治験スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2 観察・検査スケジュール

	休薬期間		治療期			
	スクリーニング /Visit 1[a]	Visit 2[a]	無作為割付 /Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6[b]
	Week -5/-1	Week -1	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12 /中止時
同意・アセント取得[c]	○					
適格性調査	○	○	○			
被験者背景	○					
病歴・家族歴調査[d]	○					
身体検査	○					○
心電図	○					○
バイタルサイン（体重・身長含む）	○		○	○	○	○
遺伝子診断[e]			○			
血液生化学的検査[f]	○		○			○
血液学的検査[g]	○		○			○
ホルモン検査[h]	○		○			○
肝臓中及び筋肉中酵素[i]	○	○	○	○	○	○
血清クレアチニン	○		○	○	○	○
甲状腺刺激ホルモン	○					
脂質測定（全項目）[j]	○[k]	○	○	○	○	○
脂質測定（部分項目）[j]	○[k]					
リポ蛋白（a）	○					○
薬物動態[l]					○	○[b]
尿検査[m]	○		○			○
妊娠検査[n]	○	○	○	○	○	○
ミオグロビン（血漿中及び尿中）[o]	必要に応じて実施					
月経周期の確認[p]	○	○	○	○	○	○
食事療法の指示	○					
食事療法の確認	○	○	○	○	○	○
前治療薬・併用薬の確認	○	○	○	○	○	○
有害事象の確認[q]		○	○	○	○	○
無作為割付（IVRS）			○			
治験薬交付[r]			○	○	○	
服用遵守状況確認				○	○	○

a. 前治療薬を使用していない被験者についてはスクリーニングの Visit 1 を Week -1 とした。前治療薬を使用しており休薬が必要な被験者については Visit 1 を Week -5 として、Visit 1 及び Visit 2（Week -1）でスクリーニング検査を実施した。Visit 2 は前治療薬を使用していた被験者のみ対象とした。

b. 中止した被験者については、中止時に、Visit 6 で予定している薬物動態以外の検査等を実施した。中止時の検体はラベルで識別され、中止時であることが判別可能なようにした。
c. 同意・アセントは治験開始前に取得することとした。
d. 家族歴の詳細として、特に循環器系及び脂質について記録した。
e. 過去に高脂血症の遺伝子診断を受けたことがない被験者は、Visit 3 (Week 0)で遺伝子診断用の採血を実施した。
f. 血液生化学的検査の項目は、ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、尿素、ALP、ビリルビン、総蛋白、アルブミン、カルシウム、無機リン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、空腹時血糖、HbA1c、シスタチン-C とした。
g. 血液学的検査の項目は、白血球数及び白血球百分率、赤血球数、Hb、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板とした。
h. ホルモン評価項目は、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩、エストラジオール（女子のみ）、テストステロン（男子のみ）、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンとした。
i. 肝臓中酵素は ALT 及び AST、筋肉中酵素は CK とした。
j. 脂質測定の全項目は LDL-C、HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo A1 及び Apo B とした。部分項目は上記項目から Apo A1 及び Apo B を除いたものとした。
k. 全項目の脂質測定は、脂質低下薬を服用していなかった被験者に対してスクリーニング時（Week -1）に実施した。部分項目の脂質測定は、脂質低下薬を休薬した被験者に対してスクリーニング時（Week -5）に実施した。
l. 薬物動態用の採血は、被験者の都合に合わせて Week 8（Visit 5）又は Week 12（Visit 6）に実施した。採血当日は、実施医療機関来院時に治験薬を服用した。トラフとピーク（服用 1 時間後）の 2 時点で採血した。
m. 尿検査では pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、亜硝酸塩及び比重について実施した。尿蛋白が検出された場合には、尿中アルブミン：クレアチニン比を評価した。
n. 初経を経た女子に対して妊娠検査を実施した。
o. 血漿中及び尿中ミオグロビンは治験期間中、必要に応じて評価した。
p. 初経を経た女子に対して毎月の生理の開始日及び終了日を記録した。治験期間中に初経を迎えた際にも記録を残した。
q. 最後の治験薬を服用してから 30 日以内に起きた有害事象（重篤な有害事象を含む）を評価した。
r. NK-104 1mg 及び NK-104 2 mg 群の被験者は、それぞれ割り付けられた治験薬を 12 週間処方された。NK-104 4 mg 群の被験者は、Visit 3 で NK-104 2 mg（又はプラセボ）を処方され、Visit 4 及び Visit 5 で NK-104 4 mg（又はプラセボ）を処方された。なお、すべての治験薬は二重盲検下で処方された。

2.7.6.2.3 被験者の内訳

スクリーニングされた被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示した。スクリーニングされた 108 名のうち、1 名が同意撤回し、1 名が選択基準及び除外基準を満たさなかった。

表 2.7.6.2-3 スクリーニング被験者の内訳

Category	Total n (%)
Screened	108
Screen failures	2 (1.9)
Reason for screen failures	
Patient withdrew consent	1 (50.0)
Investigator judgment	0 (0.0)
Did not meet inculsion/exclusion criteria	1 (50.0)
Adverse event	0 (0.0)
Sponsor termination of study	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Note: Percentage for each screening failure reason was calculated using the number of screening failures as the denominator. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.1】	

無作為割付された被験者の内訳を表 2.7.6.2-4 に示した。106 名（NK-104 1 mg 群：26 名、2 mg 群：27 名、4 mg 群：26 名、プラセボ群 27 名）が無作為割付された。このうち、計 3 名が治験を中止した（2 名：有害事象又は重篤な有害事象、1 名：同意撤回）。103 名が治験を完了した。

表 2.7.6.2-4 被験者の内訳

	NK-104 1 mg n (%)	NK-104 2 mg n (%)	NK-104 4 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Randomised	26 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	106 (100.0)
Completed the study	26 (100.0)	26 (96.3)	24 (92.3)	27 (100.0)	103 (97.2)
Early withdrawal during the study	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.7)	0 (0.0)	3 (2.8)
Withdrew consent or requested discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Serious AE, clinically significant AE, lab abnormality, intercurrent illness, or other medical condition that indicated to the Investigator that continued participation was not in the patient's best interest	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)

Note: Percentages were calculated using the number of patients who were randomised as the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.2】

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-5 に示した。

無作為割付した被験者は全員、治験薬を服用しているため、安全性解析対象集団としても採用した。

FAS としては、ベースライン以降の脂質測定値がない中止症例 3 名を除いた 103 名を採用した。その内訳は NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群にそれぞれ 26 名、26 名、24 名及び 27 名であった。

PPS としては、FAS から治験実施計画からの逸脱や投与 12 週時（LOCF）の LDL-C が欠測した 8 名を除いた 95 名を採用した。その内訳は NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群にそれぞれ 22 名、25 名、23 名及び 25 名であった。

薬物動態解析対象集団としては、58 名を採用した。その内訳は NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でそれぞれ 21 名、16 名及び 21 名であった。

表 2.7.6.2-5 解析対象集団

	NK-104 1 mg n (%)	NK-104 2 mg n (%)	NK-104 4 mg n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
Randomised Set [1]	26 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	106 (100.0)
Safety Set [2]	26 (100.0)	27 (100.0)	26 (100.0)	27 (100.0)	106 (100.0)
FAS [3]	26 (100.0)	26 (96.3)	24 (92.3)	27 (100.0)	103 (97.2)
Per-Protocol Analysis Set [4]	22 (84.6)	25 (92.6)	23 (88.5)	25 (92.6)	95 (89.6)
Pharmacokinetics Analysis Set [5]	21 (80.8)	16 (59.3)	21 (80.8)	0 (0.0)	58 (54.7)
FAS Patients who were excluded from Per-Protocol Analysis	4 (15.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.4)	8 (7.5)
Low compliance	2 (7.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	4 (3.8)
Missing Week 12 endpoint LDL-C	2 (7.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	4 (3.8)
Prohibited medications	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

[1] The Randomised Set included all patients randomised in the study.

[2] The Safety Set included all randomised patients who received at least 1 dose of study drug.

[3] The Full Analysis Set included all randomised patients who received at least 1 dose of study drug and had a baseline lipid measurement and at least 1 valid post-baseline lipid measurement.

[4] The Per-Protocol Analysis Set included all randomised patients in the Full Analysis Set who completed the 12-week double-blind treatment period without any major deviations from the protocol procedures, and with valid primary efficacy measurements at both baseline and scheduled 12-week visit.

[5] The Pharmacokinetics Analysis Set included all randomised patients who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 valid plasma drug concentration data point.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.3】

2.7.6.2.4 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.2-6 に示した。

被験者の大半は FH 患者 104 名（98.1%）、白人 102 名（96.2%）であり、脂質異常症に対する薬剤を使用していなかった者は 69 名（65.1%）であった。平均年齢は 10.6 歳であった。ベースラインにおける平均身長、平均体重及び平均 BMI はそれぞれ 148.2 cm、43.6 kg 及び 19.1 kg/m^2 であった。約半数の被験者のタナーステージは I であった。

なお、リスクファクターを持たない者は 21.7%であり、1 つのリスクファクターを持つ者、2 つのリスクファクターを持つ者及び 3 つ以上のリスクファクターを持つ者はそれぞれ 43.4%、28.3%及び 6.6%であった。いずれの項目も、群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.6.2-6 人口統計学的データ

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Age at randomisation (years)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	10.5 (2.75)	11.1 (2.87)	10.3 (2.66)	10.4 (3.26)	10.6 (2.87)
Age group – n (%)					
≥6 to <12 years	15 (57.7)	15 (55.6)	17 (65.4)	20 (74.1)	67 (63.2)
≥12 to <17 years	11 (42.3)	12 (44.4)	9 (34.6)	7 (25.9)	39 (36.8)
Age group – n (%)					
≥6 to <10 years	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)	43 (40.6)
≥10 to <15 years	15 (57.7)	12 (44.4)	12 (46.2)	11 (40.7)	50 (47.2)
≥15 to <17 years	2 (7.7)	4 (14.8)	2 (7.7)	5 (18.5)	13 (12.3)
Age group – n (%)					
≥6 to <10 years	9 (34.6)	11 (40.7)	12 (46.2)	11 (40.7)	43 (40.6)
≥10 to <16 years	16 (61.5)	14 (51.9)	14 (53.8)	14 (51.9)	58 (54.7)
≥16 to <17 years	1 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (4.7)
Gender – n (%)					
Male	12 (46.2)	10 (37.0)	14 (53.8)	12 (44.4)	48 (45.3)
Female	14 (53.8)	17 (63.0)	12 (46.2)	15 (55.6)	58 (54.7)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Percentage was calculated using the number of patients in the column heading in the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2】

表 2.7.6.2-6 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Race – n (%)					
White/Caucasian	24 (92.3)	26 (96.3)	26 (100.0)	26 (96.3)	102 (96.2)
Asian	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (1.9)
Black/African or African American	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Multiple races	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Ethnicity – n (%)					
Hispanic or Latino	2 (7.7)	4 (14.8)	1 (3.8)	2 (7.4)	9 (8.5)
Not Hispanic or Latino	24 (92.3)	23 (85.2)	25 (96.2)	25 (92.6)	97 (91.5)
Country – n (%)					
France	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (7.4)	5 (4.7)
Greece	6 (23.1)	4 (14.8)	6 (23.1)	6 (22.2)	22 (20.8)
Italy	0 (0.0)	1 (3.7)	11 (42.3)	3 (11.1)	15 (14.2)
Netherlands	11 (42.3)	14 (51.9)	5 (19.2)	10 (37.0)	40 (37.7)
Norway	7 (26.9)	4 (14.8)	0 (0.0)	4 (14.8)	15 (14.2)
Spain	2 (7.7)	4 (14.8)	1 (3.8)	2 (7.4)	9 (8.5)
Diagnosis by Investigator – n (%)					
Heterozygous FH	26 (100.0)	27 (100.0)	25 (96.2)	26 (96.3)	104 (98.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (1.9)
Diagnosis by genetic testing – n (%)					
FH	26 (100.0)	26 (96.3)	25 (96.2)	27 (100.0)	104 (98.1)
Non-FH	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Percentage was calculated using the number of patients in the column heading in the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2】

表 2.7.6.2-6 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Tanner staging – n (%)					
I	13 (50.0)	12 (44.4)	12 (46.2)	15 (55.6)	52 (49.1)
II	6 (23.1)	5 (18.5)	5 (19.2)	5 (18.5)	21 (19.8)
III	4 (15.4)	4 (14.8)	1 (3.8)	1 (3.7)	10 (9.4)
IV	2 (7.7)	3 (11.1)	5 (19.2)	3 (11.1)	13 (12.3)
V	1 (3.8)	3 (11.1)	3 (11.5)	3 (11.1)	10 (9.4)
Previous lipid-lowering medication at screening – n (%)					
Yes	6 (23.1)	11 (40.7)	10 (38.5)	10 (37.0)	37 (34.9)
No	20 (76.9)	16 (59.3)	16 (61.5)	17 (63.0)	69 (65.1)
Number of risk factors – n (%)					
None	2 (7.7)	5 (18.5)	6 (23.1)	10 (37.0)	23 (21.7)
1 risk factor	13 (50.0)	13 (48.1)	12 (46.2)	8 (29.6)	46 (43.4)
2 risk factors	9 (34.6)	7 (25.9)	7 (26.9)	7 (25.9)	30 (28.3)
>2 risk factors	2 (7.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (7.4)	7 (6.6)
Height (cm)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.2 (16.47)
Weight (kg)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	46.5 (20.88)	47.6 (16.62)	39.5 (12.11)	40.5 (16.36)	43.6 (16.92)
BMI (kg/m^2)					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	19.7 (4.92)	20.0 (3.76)	18.2 (2.83)	18.3 (3.52)	19.1 (3.86)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Percentage was calculated using the number of patients in the column heading in the denominator.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.4.2】

2.7.6.2.5 有効性の結果

特に記載のない場合には主要な解析対象集団である FAS の結果を示した。

2.7.6.2.5.1 主要評価

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%及び 1.0%であった。すべての実薬群において、ベースラインからの LDL-C 変化率の最小二乗平均は有意であった（p<0.0001）。また、LDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差はいずれの群においても有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-7）。

本治験では NK-104 4 mg 群が有意である場合のみ 2 mg 群の検定を行い、また 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整したが、NK-104 1 mg、2 mg、4 mg ともに有意な LDL-C 低下効果を示すことが確認できた。

FAS と PPS の検討結果は同様の LDL-C 変化率が認められた。なお、8 週及び 12 週の繰り返し測定型共分散分析の結果においても、同様の LDL-C 変化率が認められた（p<0.0001、表 2.7.6.2-8）。

表 2.7.6.2-7 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（共分散分析）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 12 with LOCF Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
				LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	26	231.4 (45.45)	176.3 (34.47)	-23.5 (2.09)	(-27.6, -19.3)	<0.0001
NK-104 2 mg	26	223.1 (35.85)	156.8 (38.63)	-30.1 (2.11)	(-34.3, -26.0)	<0.0001
NK-104 4 mg	24	240.7 (54.25)	144.4 (40.86)	-39.3 (2.18)	(-43.7, -35.0)	<0.0001
Placebo	27	240.5 (68.98)	239.2 (61.13)	1.0 (2.06)	(-3.1, 5.1)	0.6389

Treatment Comparison	Difference		
	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.5 (2.94)	(-30.3, -18.6)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-31.1 (2.96)	(-37.0, -25.2)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-40.3 (2.99)	(-46.2, -34.4)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and endpoint values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model with percent change in LDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline LDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.1.1】

表 2.7.6.2-8 8 週及び 12 週のベースラインからの LDL-C 変化率
（繰り返し測定型共分散分析）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
					LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	23	225.7 (42.33)	168.1 (33.21)	178.2 (37.90)	-24.2 (2.75)	(-29.7, -18.8)	<0.0001
NK-104 2 mg	23	224.8 (36.24)	175.1 (58.54)	154.0 (36.85)	-25.2 (2.68)	(-30.5, -19.8)	<0.0001
NK-104 4 mg	22	238.9 (50.71)	145.9 (52.55)	144.6 (45.10)	-39.4 (2.71)	(-44.8, -34.0)	<0.0001
Placebo	24	238.7 (68.72)	227.3 (63.90)	240.5 (64.92)	0.3 (2.61)	(-4.8, 5.5)	0.8969

	Difference		
Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.6 (3.80)	(-32.1, -17.0)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-25.5 (3.76)	(-33.0, -18.0)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-39.8 (3.75)	(-47.2, -32.3)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and Week 8 or Week 12 values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with repeated measurements, treatment and week as factors and baseline LDL-C as a covariate.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.1.6】

12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率は用量反応性を示した。対比係数(-3, 1, 1, 1)、(-5, -1, 3, 3)、(-1, -1, 1, 1)及び(-3, -1, 1, 3)はすべて有意であった（p<0.0001）。

2.7.6.2.5.2 副次評価

(1) LDL-C

各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.2-9 に示した。

各時期において実薬群はプラセボ群に比して、高い LDL-C 低下率を示した。なお、LDL-C の最大変化率は、NK-104 1 mg 群（4 週：-24.1%、8 週：-24.2%、12 週：-23.3%）において 8 週、2 mg 群（4 週：-31.1%、8 週：-20.7%、12 週：-29.7%）において 4 週で認められた。4 mg 群（4 週：-28.7%、8 週：-39.5%、12 週：-40.3%）

では、12 週で認められた。

表 2.7.6.2-9 各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	240.7 (54.25)	240.5 (68.98)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-24.1 (6.65)	-31.1 (7.30)	-28.7 (15.73)	0.5 (8.43)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-24.2 (7.86)	-20.7 (32.79)	-39.5 (13.63)	-1.5 (18.86)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-23.3 (8.37)	-29.7 (14.09)	-40.3 (12.05)	1.3 (9.77)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-23.4 (7.77)	-29.6 (13.08)	-39.7 (11.61)	0.6 (10.29)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.1.3】

NK-104 投与により、LDL-C が AHA の最低目標値（LDL-C<130 mg/dL）、理想的目標値（LDL-C<110 mg/dL）に到達した被験者数を表 2.7.6.2-10 に示した。12 週（LOCF）で AHA の最低目標値を達成した被験者は 18 名（1 mg 群：1 名（3.8%）、2 mg 群：8 名（30.8%）、4 mg 群：9 名（37.5%））であり、プラセボ群で達成した被験者はいなかった。また、12 週（LOCF）で AHA の理想的目標値を達成した被験者は 6 名（2 mg 群：2 名（7.7%）、4 mg 群：4 名（16.7%））であり、1 mg 群及びプラセボ群で達成した被験者はいなかった。

表 2.7.6.2-10 LDL-C が AHA 目標値に到達した被験者数

Time Point Threshold	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo N = 27
Week 12 with LOCF				
Number of patients	26	26	24	27
LDL-C <130 mg/dL – n (%)	1 (3.8)	8 (30.8)	9 (37.5)	0 (0.0)
Comparison vs. Placebo	0.4906	0.0018	0.0004	-
LDL-C <110 mg/dL – n (%)	0 (0.0)	2 (7.7)	4 (16.7)	0 (0.0)
Comparison vs. Placebo	Not calculable	0.2358	0.0425	-

Note: Number of patients who had a LDL-C measurement at the specified visit was used as the denominator to calculate the percents.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.2.1】

(2) HDL-C

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 6.1%、-2.4%、-3.1%及び 1.1%であった。また、共分散分析の結果、HDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は認められなかった（表 2.7.6.2-11）。各時期におけるベースラインからの HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-12 に示した。

表 2.7.6.2-11 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	5.0 (3.51)	(-2.0, 12.0)	0.1577
NK-104 2 mg vs. Placebo	-3.5 (3.53)	(-10.5, 3.5)	0.3213
NK-104 4 mg vs. Placebo	-4.2 (3.58)	(-11.3, 3.0)	0.2490

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.3.1】

表 2.7.6.2-12 各時期におけるベースラインからの HDL-C 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	52.7 (13.18)	52.0 (12.14)	52.0 (10.37)	53.3 (12.34)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	4.8 (14.36)	3.8 (12.72)	2.3 (16.48)	7.4 (12.60)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	5.4 (11.49)	1.5 (14.14)	2.0 (15.67)	-2.7 (11.19)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	2.9 (11.57)	-3.9 (15.73)	-2.8 (15.52)	-0.1 (12.48)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	6.0 (12.20)	-2.1 (14.24)	-2.8 (17.34)	0.7 (12.20)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.3.2】

(3) Non-HDL-C

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-22.9%、-28.5%、-37.2%及び 1.1%であった。また、共分散分析の結果、Non-HDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-13）。各時期におけるベースラインからの Non-HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-14 に示した。

表 2.7.6.2-13 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.0 (3.00)	(-30.0, -18.0)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-29.6 (3.02)	(-35.6, -23.6)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-38.3 (3.06)	(-44.4, -32.2)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.4.1】

表 2.7.6.2-14 各時期におけるベースラインからの Non-HDL-C 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	247.8 (46.95)	243.0 (37.94)	255.2 (55.17)	256.8 (71.05)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-23.1 (7.69)	-30.3 (6.46)	-27.3 (14.80)	-0.5 (7.84)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-23.0 (7.69)	-20.1 (31.61)	-37.8 (12.54)	-1.5 (18.43)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-22.4 (7.98)	-27.7 (15.63)	-38.0 (11.63)	1.6 (9.11)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-22.8 (7.65)	-28.1 (14.33)	-37.4 (11.30)	0.9 (9.91)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.4.2】

(4) TC

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-17.8%、-24.2%、-31.3% 及び 0.9%であった。また、共分散分析の結果、TC 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-15）。各時期におけるベースラインからの TC 変化率を表 2.7.6.2-16 に示した。

表 2.7.6.2-15 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-18.8 (2.50)	(-23.7, -13.8)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-25.1 (2.52)	(-30.1, -20.1)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-32.2 (2.55)	(-37.2, -27.1)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Total Cholesterol as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Total Cholesterol and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.5.1】

表 2.7.6.2-16 各時期におけるベースラインからの TC 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	300.6 (47.15)	295.0 (37.56)	307.2 (55.70)	310.1 (68.21)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-18.6 (6.93)	-24.2 (5.71)	-22.2 (13.83)	0.7 (7.73)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-17.9 (6.33)	-16.6 (26.18)	-31.1 (11.47)	-2.1 (16.20)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-17.6 (7.08)	-23.6 (12.40)	-31.8 (10.17)	1.0 (8.21)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-17.7 (6.99)	-23.8 (11.32)	-31.5 (10.22)	0.5 (9.00)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.5.2】

(5) TG

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-7.6%、-5.9%、0.3%及び 2.0%であった。また、共分散分析の結果、TG 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は認められなかった（表 2.7.6.2-17）。各時期におけるベースラインからの TG 変化率を表 2.7.6.2-18 に示した。

表 2.7.6.2-17 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-9.6 (8.77)	(-27.0, 7.8)	0.2740
NK-104 2 mg vs. Placebo	-7.9 (8.94)	(-25.7, 9.8)	0.3780
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.7 (9.00)	(-19.6, 16.1)	0.8471

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Triglycerides as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Triglycerides and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.6.1】

表 2.7.6.2-18 各時期におけるベースラインからの TG 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	82.3 (28.40)	99.4 (50.43)	72.3 (22.45)	81.8 (29.64)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-2.8 (39.54)	-18.4 (28.64)	-0.3 (28.26)	-9.0 (28.10)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-1.8 (32.80)	-9.8 (28.63)	-8.4 (33.04)	-0.1 (31.78)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-2.4 (37.59)	-7.7 (36.87)	2.4 (25.38)	4.7 (35.51)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-7.1 (33.59)	-8.8 (35.62)	2.0 (22.92)	2.8 (35.08)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.6.2】

(6) Apo A1

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 1.1%、-3.6%、-2.2%及び-0.8%であった。また、共分散分析の結果、Apo A1 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は認められなかった（表 2.7.6.2-19）。各時期におけるベースラインからの Apo A1 変化率を表 2.7.6.2-20 に示した。

表 2.7.6.2-19 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	1.9 (3.02)	(-4.0, 7.9)	0.5209
NK-104 2 mg vs. Placebo	-2.7 (3.03)	(-8.7, 3.3)	0.3734
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.3 (3.08)	(-7.4, 4.8)	0.6674

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo A1 as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo A1 and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.7.1】

表 2.7.6.2-20 各時期におけるベースラインからの Apo A1 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	130.4 (21.96)	133.5 (23.37)	132.5 (19.28)	133.0 (17.45)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	3.1 (9.26)	2.4 (12.80)	-0.8 (14.23)	3.8 (8.66)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	4.6 (9.97)	3.8 (12.69)	-6.6 (11.23)	-1.4 (10.75)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-0.5 (9.96)	-4.6 (14.90)	-3.1 (12.45)	-1.6 (6.46)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	1.6 (10.94)	-3.7 (14.16)	-2.3 (14.42)	-1.1 (7.71)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.7.2】

(7) Apo B

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-21.6%、-25.0%、-28.8%及び 0.4%であった。また、共分散分析の結果、Apo B 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-21）。各時期におけるベースラインからの Apo B 変化率を表 2.7.6.2-22 に示した。

表 2.7.6.2-21 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-21.9 (3.14)	(-28.1, -15.7)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-25.4 (3.15)	(-31.6, -19.1)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-29.2 (3.20)	(-35.5, -22.8)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.8.1】

表 2.7.6.2-22 各時期におけるベースラインからの Apo B 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	141.0 (25.26)	140.8 (23.14)	143.1 (26.36)	145.0 (35.27)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-17.8 (8.68)	-26.7 (8.74)	-25.3 (13.58)	0.8 (9.85)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-21.4 (6.28)	-18.1 (31.04)	-31.7 (12.00)	-2.8 (18.83)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-21.9 (7.61)	-24.3 (14.89)	-29.3 (11.70)	1.3 (12.37)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-21.4 (8.11)	-24.7 (14.19)	-28.9 (11.98)	-0.0 (12.47)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.8.2】

(8) TC:HDL-C 比

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-1.36、-1.32、-1.73 及び-0.04 であった。また、共分散分析の結果、TC:HDL-C 比変化量の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-23）。各時期におけるベースラインからの TC:HDL-C 比変化量を表 2.7.6.2-24 に示した。

表 2.7.6.2-23 12 週（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.31 (0.211)	(-1.73, -0.89)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.27 (0.213)	(-1.70, -0.85)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.69 (0.216)	(-2.12, -1.26)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in TC:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline TC:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.9.1】

表 2.7.6.2-24 各時期におけるベースラインからの TC:HDL-C 比変化量

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	6.04 (1.782)	5.97 (1.539)	6.08 (1.365)	6.23 (2.516)
Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-1.41 (1.002)	-1.56 (0.743)	-1.44 (0.739)	-0.41 (0.618)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-1.27 (0.788)	-1.16 (1.313)	-2.00 (0.834)	-0.04 (1.296)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-1.13 (0.485)	-1.18 (1.204)	-1.74 (0.760)	-0.02 (0.794)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-1.35 (0.782)	-1.29 (1.132)	-1.73 (0.921)	-0.08 (0.749)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.9.2】

(9) Non-HDL-C:HDL-C 比

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-1.36、-1.32、-1.73 及び-0.04 であった。また、共分散分析の結果、Non-HDL-C:HDL-C 比変化量の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-25）。各時期におけるベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量を表 2.7.6.2-26 に示した。

表 2.7.6.2-25 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.31 (0.211)	(-1.73, -0.89)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.27 (0.213)	(-1.70, -0.85)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.69 (0.216)	(-2.12, -1.26)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.10.1】

表 2.7.6.2-26 各時期におけるベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	5.04 (1.782)	4.97 (1.539)	5.08 (1.365)	5.23 (2.516)
Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-1.41 (1.002)	-1.56 (0.743)	-1.44 (0.739)	-0.41 (0.618)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-1.27 (0.788)	-1.16 (1.313)	-2.00 (0.834)	-0.04 (1.296)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-1.13 (0.485)	-1.18 (1.204)	-1.74 (0.760)	-0.02 (0.794)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-1.35 (0.782)	-1.29 (1.132)	-1.73 (0.921)	-0.08 (0.749)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.10.2】

(10) Apo B:Apo A1 比

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-0.25、-0.24、-0.30 及び 0.00 であった。また、共分散分析の結果、Apo B:Apo A1 比変化量の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001、表 2.7.6.2-27）。各時期におけるベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量を表 2.7.6.2-28 に示した。

表 2.7.6.2-27 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量（共分散分析）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-0.26 (0.044)	(-0.34, -0.17)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-0.24 (0.045)	(-0.33, -0.16)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-0.31 (0.045)	(-0.40, -0.22)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B:Apo A1 Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B:Apo A1 Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.11.1】

表 2.7.6.2-28 各時期におけるベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	1.12 (0.312)	1.08 (0.246)	1.10 (0.253)	1.12 (0.385)
Change from Baseline				
Week 4				
n	24	24	21	23
Mean (SD)	-0.24 (0.140)	-0.29 (0.166)	-0.27 (0.196)	-0.05 (0.117)
Week 8				
n	22	23	20	20
Mean (SD)	-0.27 (0.111)	-0.25 (0.225)	-0.30 (0.169)	-0.03 (0.249)
Week 12				
n	16	17	19	22
Mean (SD)	-0.23 (0.131)	-0.22 (0.233)	-0.29 (0.163)	0.02 (0.161)
Week 12 with LOCF				
n	26	26	24	27
Mean (SD)	-0.25 (0.135)	-0.23 (0.242)	-0.30 (0.189)	-0.00 (0.154)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.11.2】

2.7.6.2.5.3 部分集団の検討

対象疾患別、年齢別、性別の各部分集団について検討した結果を以下に示した。

(1) 対象疾患（FH 患者）

FH の診断には、遺伝子検査及び医師の臨床診断を行ったが、本申請では国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）に合わせて医師による診断に基づくこととした。

計 2 名（4 mg 群：1 名、プラセボ群：1 名）を除いてすべての被験者は FH 患者であった。

1) 主要評価項目

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率のプラセボとの差に対する共分散分析の結果を表 2.7.6.2-29 に示した。全体集団と同様の結果であった。投与 8 週時及び 12 週時の繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.6.2-30 に示した。

FH 患者における 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率は、全体集団における結果と同様に NK-104 による LDL-C 低下率は用量反応性を示した。

また、対比係数(-3, 1, 1, 1)、(-5, -1, 3, 3)、(-1, -1, 1, 1)及び(-3, -1, 1, 3)はすべて有意であった（p<0.0001）。

表 2.7.6.2-29 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.6 (2.99)	(-30.5, -18.7)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-31.3 (3.02)	(-37.3, -25.3)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-40.1 (3.07)	(-46.2, -34.0)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in LDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline LDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.1】

表 2.7.6.2-30 8 週及び 12 週のベースラインからの LDL-C 変化率
（繰り返し測定型共分散分析）（FH 患者）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
					LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	23	225.7 (42.33)	168.1 (33.21)	178.2 (37.90)	-24.3(2.77)	(-29.8, -18.8)	<0.0001
NK-104 2 mg	23	224.8 (36.24)	175.1 (58.54)	154.0 (36.85)	-25.2(2.70)	(-30.6, -19.8)	<0.0001
NK-104 4 mg	22	238.9 (50.71)	145.9 (52.55)	144.6 (45.10)	-39.5(2.72)	(-44.9, -34.1)	<0.0001
Placebo	23	242.2 (68.08)	230.3 (64.17)	244.4 (63.86)	0.3(2.70)	(-5.0, 5.7)	0.8988

	Difference		
Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.6 (3.88)	(-32.3, -16.9)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-25.6 (3.84)	(-33.2, -17.9)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-39.8 (3.82)	(-47.4, -32.2)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and Week 8 or Week 12 values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model with repeated measurements, treatment and week as factors and baseline LDL-C as a covariate.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.5】

2) 副次評価項目

(a) LDL-C

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.2-31 に示した。

表 2.7.6.2-31 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	231.4 (45.45)	223.1 (35.85)	236.4 (50.99)	243.6 (68.36)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-23.4 (7.77)	-29.6 (13.08)	-39.0 (11.47)	0.7 (10.50)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.2】

(b) HDL-C

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-32 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-33 に示した。

表 2.7.6.2-32 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	4.9 (3.57)	(-2.2, 12.0)	0.1744
NK-104 2 mg vs. Placebo	-3.7 (3.60)	(-10.8, 3.5)	0.3119
NK-104 4 mg vs. Placebo	-4.7 (3.69)	(-12.1, 2.6)	0.2019

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.12】

表 2.7.6.2-33 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	52.7 (13.18)	52.0 (12.14)	52.1 (10.59)	53.9 (12.11)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	6.0 (12.20)	-2.1 (14.24)	-3.3 (17.54)	0.5 (12.37)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.13】

(c) Non-HDL-C

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-34 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-35 に示した。

表 2.7.6.2-34 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.2 (3.05)	(-30.3, -18.2)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-29.8 (3.08)	(-35.9, -23.7)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-38.1 (3.14)	(-44.3, -31.8)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.14】

表 2.7.6.2-35 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	247.8 (46.95)	243.0 (37.94)	250.9 (52.05)	260.1 (70.34)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-22.8 (7.65)	-28.1 (14.33)	-36.7 (11.09)	0.9 (10.09)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.15】

(d) TC

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-36 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率を表 2.7.6.2-37 に示した。

表 2.7.6.2-36 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-19.0 (2.54)	(-24.1, -14.0)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-25.4 (2.57)	(-30.5, -20.3)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-32.1 (2.62)	(-37.3, -26.9)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Total Cholesterol as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Total Cholesterol and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.16】

表 2.7.6.2-37 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	300.6 (47.15)	295.0 (37.56)	303.0 (52.86)	314.0 (66.38)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-17.7 (6.99)	-23.8 (11.32)	-30.9 (10.05)	0.5 (9.18)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.17】

(e) TG

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-38 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率を表 2.7.6.2-39 に示した。

表 2.7.6.2-38 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-10.2 (8.93)	(-27.9, 7.5)	0.2554
NK-104 2 mg vs. Placebo	-8.5 (9.10)	(-26.5, 9.6)	0.3546
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.7 (9.27)	(-20.1, 16.8)	0.8589

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Triglycerides as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Triglycerides and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.18】

表 2.7.6.2-39 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	82.3 (28.40)	99.4 (50.43)	72.5 (22.94)	82.6 (29.96)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-7.1 (33.59)	-8.8 (35.62)	2.5 (23.27)	3.6 (35.53)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.19】

(f) Apo A1

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-40 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率を表 2.7.6.2-41 に示した。

表 2.7.6.2-40 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	1.4 (3.04)	(-4.7, 7.4)	0.6557
NK-104 2 mg vs. Placebo	-3.4 (3.06)	(-9.4, 2.7)	0.2756
NK-104 4 mg vs. Placebo	-2.4 (3.13)	(-8.6, 3.8)	0.4425

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo A1 as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo A1 and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.20】

表 2.7.6.2-41 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	130.4 (21.96)	133.5 (23.37)	133.0 (19.56)	134.1 (16.75)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	1.6 (10.94)	-3.7 (14.16)	-2.9 (14.41)	-0.9 (7.79)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.21】

(g) Apo B

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-42 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率を表 2.7.6.2-43 に示した。

表 2.7.6.2-42 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-21.4 (3.17)	(-27.7, -15.1)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-24.8 (3.20)	(-31.2, -18.5)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-28.2 (3.28)	(-34.7, -21.7)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.22】

表 2.7.6.2-43 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	141.0 (25.26)	140.8 (23.14)	141.4 (25.52)	147.0 (34.31)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-21.4 (8.11)	-24.7 (14.19)	-28.3 (11.75)	-0.7 (12.15)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.23】

(h) TC:HDL-C 比

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比の変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-44 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比の変化量を表 2.7.6.2-45 に示した。

表 2.7.6.2-44 12 週（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.33 (0.209)	(-1.74, -0.91)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.29 (0.211)	(-1.71, -0.87)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.63 (0.216)	(-2.06, -1.20)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in TC:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline TC:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.24】

表 2.7.6.2-45 12 週（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	6.04 (1.782)	5.97 (1.539)	5.99 (1.317)	6.25 (2.564)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-1.35 (0.782)	-1.29 (1.132)	-1.63 (0.795)	-0.07 (0.761)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.25】

(i) Non-HDL-C:HDL-C 比

FH 患者における投与 12 週時(LOCF)のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比の変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-46 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比の変化量を表 2.7.6.2-47 に示した。

表 2.7.6.2-46 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.33 (0.209)	(-1.74, -0.91)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.29 (0.211)	(-1.71, -0.87)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.63 (0.216)	(-2.06, -1.20)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.26】

表 2.7.6.2-47 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	5.04 (1.782)	4.97 (1.539)	4.99 (1.317)	5.25 (2.564)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-1.35 (0.782)	-1.29 (1.132)	-1.63 (0.795)	-0.07 (0.761)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.27】

(j) Apo B: Apo A1 比

FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B: Apo A1 比の変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-48 に示した。FH 患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B: Apo A1 比の変化量を表 2.7.6.2-49 に示した。

表 2.7.6.2-48 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B: Apo A1 比変化量（共分散分析）（FH 患者）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-0.25 (0.044)	(-0.34, -0.16)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-0.24 (0.044)	(-0.32, -0.15)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-0.28 (0.045)	(-0.37, -0.19)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B:Apo A1 Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B:Apo A1 Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.28】

表 2.7.6.2-49 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B: Apo A1 比変化量（FH 患者）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	1.12 (0.312)	1.08 (0.246)	1.08 (0.242)	1.13 (0.390)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	26	26	23	26
Mean (SD)	-0.25 (0.135)	-0.23 (0.242)	-0.28 (0.164)	-0.01 (0.149)
Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.15.29】				

(2) 年齢（10～15 歳）

1) 主要評価項目

10～15 歳の部分集団について、投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.2-50 に示した。8 週及び 12 週の繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.6.2-51 に示した。

10～15 歳の集団における LDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-22.3%、-26.5%、-42.3%及び-3.6%であった。また、10～15 歳の部分集団における、LDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（p<0.0001）。

全体集団における結果と同様に NK-104 による LDL-C 低下率は用量反応性を示した。対比係数(-3, 1, 1, 1)、(-5, -1, 3, 3)、(-1, -1, 1, 1)及び(-3, -1, 1, 3)はすべて有意であった（p<0.0001）。

表 2.7.6.2-50 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-18.5 (3.82)	(-26.1, -10.8)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-24.4 (3.90)	(-32.2, -16.6)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-37.7 (3.84)	(-45.4, -30.0)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in LDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline LDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.1】

表 2.7.6.2-51 8 週及び 12 週のベースラインからの LDL-C 変化率
（繰り返し測定型共分散分析）（10～15 歳）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
					LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	15	213.0 (38.49)	166.1 (36.45)	175.3 (40.04)	-22.3 (2.32)	(-26.9, -17.6)	<0.0001
NK-104 2 mg	11	220.9 (37.56)	164.5 (42.13)	161.3 (41.78)	-26.5 (2.63)	(-31.8, -21.2)	<0.0001
NK-104 4 mg	14	229.3 (41.44)	130.0 (28.70)	132.4 (22.20)	-42.3 (2.28)	(-46.9, -37.7)	<0.0001
Placebo	13	256.7 (81.77)	226.8 (85.41)	254.5 (86.21)	-3.6 (2.57)	(-8.8, 1.5)	0.1649

	Difference		
Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-18.6 (3.52)	(-25.7, -11.6)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-22.9 (3.71)	(-30.3, -15.4)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-38.7 (3.44)	(-45.6, -31.8)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and Week 8 or Week 12 values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model with repeated measurements, treatment and week as factors and baseline LDL-C as a covariate.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.5】

2) 副次評価項目

(a) LDL-C

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.2-52 に示した。

表 2.7.6.2-52 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	214.2 (37.49)	218.6 (36.22)	229.3 (41.44)	251.4 (81.06)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-21.1 (6.48)	-26.8 (15.70)	-40.3 (6.07)	-2.9 (8.72)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.2】

(b) HDL-C

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-53 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-54 に示した。

表 2.7.6.2-53 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	5.6 (4.40)	(-3.2, 14.5)	0.2061
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.2 (4.57)	(-10.4, 8.0)	0.7947
NK-104 4 mg vs. Placebo	-5.2 (4.55)	(-14.3, 4.0)	0.2618

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.12】

表 2.7.6.2-54 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	54.0 (14.21)	50.6 (11.05)	50.7 (10.41)	52.3 (12.72)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	6.8 (10.58)	0.9 (13.47)	-3.1 (13.27)	1.6 (11.58)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.13】

(c) Non-HDL-C

10～15 歳の患者における投与 12 週時(LOCF)のベースラインからの Non-HDL-C 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-55 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-56 に示した。

表 2.7.6.2-55 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-18.8 (4.14)	(-27.1, -10.5)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-23.3 (4.21)	(-31.7, -14.8)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-35.5 (4.17)	(-43.9, -27.2)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.14】

表 2.7.6.2-56 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	231.1 (39.93)	238.5 (35.12)	244.6 (41.29)	269.8 (83.19)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-20.8 (7.11)	-25.3 (17.90)	-37.7 (6.13)	-2.5 (7.64)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.15】

(d) TC

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-57 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率を表 2.7.6.2-58 に示した。

表 2.7.6.2-57 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-14.2 (3.23)	(-20.7, -7.8)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-19.5 (3.29)	(-26.1, -12.9)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-30.2 (3.26)	(-36.8, -23.7)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Total Cholesterol as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Total Cholesterol and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.16】

表 2.7.6.2-58 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	285.1 (42.56)	289.0 (36.49)	295.3 (42.93)	322.0 (77.64)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-15.5 (5.89)	-20.8 (13.33)	-31.7 (5.83)	-2.0 (6.48)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.17】

(e) TG

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-59 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率を表 2.7.6.2-60 に示した。

表 2.7.6.2-59 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-16.0 (12.58)	(-41.2, 9.3)	0.2094
NK-104 2 mg vs. Placebo	-5.0 (13.05)	(-31.2, 21.2)	0.7014
NK-104 4 mg vs. Placebo	1.2 (13.16)	(-25.2, 27.6)	0.9299

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Triglycerides as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Triglycerides and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.18】

表 2.7.6.2-60 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	84.5 (30.35)	99.0 (39.36)	76.4 (22.55)	92.0 (36.87)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-12.0 (29.26)	-5.8 (43.19)	5.2 (28.87)	2.2 (36.06)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.19】

(f) Apo A1

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-61 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率を表 2.7.6.2-62 に示した。

表 2.7.6.2-61 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	5.2 (4.22)	(-3.2, 13.7)	0.2201
NK-104 2 mg vs. Placebo	0.1 (4.38)	(-8.7, 8.9)	0.9755
NK-104 4 mg vs. Placebo	0.2 (4.37)	(-8.6, 8.9)	0.9683

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo A1 as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo A1 and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.20】

表 2.7.6.2-62 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	134.0 (25.26)	131.0 (21.68)	129.9 (18.09)	133.2 (18.97)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	2.6 (12.68)	-1.7 (16.55)	-1.5 (11.28)	-2.5 (6.45)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.21】

(g) Apo B

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-63 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率を表 2.7.6.2-64 に示した。

表 2.7.6.2-63 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-18.4 (4.58)	(-27.6, -9.2)	0.0002
NK-104 2 mg vs. Placebo	-19.7 (4.67)	(-29.1, -10.3)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-26.6 (4.64)	(-35.9, -17.3)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.22】

表 2.7.6.2-64 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	133.1 (20.01)	136.3 (17.99)	138.8 (25.08)	150.1 (40.24)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-19.6 (7.77)	-20.8 (16.66)	-28.1 (11.86)	-2.9 (12.29)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.23】

(h) TC:HDL-C 比

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-65 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量を表 2.7.6.2-66 に示した。

表 2.7.6.2-65 12 週（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.06 (0.292)	(-1.65, -0.47)	0.0007
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.02 (0.300)	(-1.62, -0.42)	0.0013
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.57 (0.298)	(-2.17, -0.97)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in TC:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline TC:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.24】

表 2.7.6.2-66 12 週（LOCF）のベースラインから TC:HDL-C 比変化量（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	5.59 (1.572)	5.95 (1.325)	6.01 (1.271)	6.70 (3.152)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-1.13 (0.451)	-1.18 (1.332)	-1.74 (0.692)	-0.31 (0.839)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.25】

(i) Non-HDL-C:HDL-C 比

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-67 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量を表 2.7.6.2-68 に示した。

表 2.7.6.2-67 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.06 (0.292)	(-1.65, -0.47)	0.0007
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.02 (0.300)	(-1.62, -0.42)	0.0013
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.57 (0.298)	(-2.17, -0.97)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.26】

表 2.7.6.2-68 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	4.59 (1.572)	4.95 (1.325)	5.01 (1.271)	5.70 (3.152)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-1.13 (0.451)	-1.18 (1.332)	-1.74 (0.692)	-0.31 (0.839)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.27】

(j) Apo B:Apo A1 比

10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-69 に示した。10～15 歳の患者における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量を表 2.7.6.2-70 に示した。

表 2.7.6.2-69 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量（共分散分析）（10～15 歳）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-0.25 (0.066)	(-0.38, -0.11)	0.0005
NK-104 2 mg vs. Placebo	-0.20 (0.068)	(-0.34, -0.07)	0.0045
NK-104 4 mg vs. Placebo	-0.31 (0.068)	(-0.44, -0.17)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B:Apo A1 Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B:Apo A1 Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.28】

表 2.7.6.2-70 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量（10～15 歳）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	1.03 (0.261)	1.07 (0.215)	1.09 (0.261)	1.18 (0.480)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	16	14	14	14
Mean (SD)	-0.23 (0.133)	-0.19 (0.292)	-0.30 (0.174)	-0.02 (0.160)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.13.29】

(3) 性別

1) 主要評価項目

男子及び女子の部分集団について、投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.2-71 に示した。8 週及び 12 週の繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.6.2-72 及び表 2.7.6.2-73 に示した。男子における LDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-21.8%、-23.2%、-38.6%及び 3.8%であった。女子では、NK-104 1mg 群、2mg 群、4mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-26.6%、-26.7%、-40.6%及び-2.4%であった。また、LDL-C 変化率の最小二乗平均の実薬群とプラセボ群との差は有意であった（$p<0.0001$）。

全体集団における結果と同様に NK-104 による LDL-C 低下率は用量反応性を示した。対比係数(-3, 1, 1, 1)、(-5, -1, 3, 3)、(-1, -1, 1, 1)及び(-3, -1, 1, 3)はすべて有意であった（$p<0.0001$）。

表 2.7.6.2-71 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（共分散分析）（男子・女子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
Male			
NK-104 1 mg vs. Placebo	-22.4 (4.48)	(-31.4, -13.3)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-29.5 (4.79)	(-39.1, -19.8)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-39.6 (4.27)	(-48.2, -31.0)	<0.0001
Female			
NK-104 1 mg vs. Placebo	-26.2 (4.06)	(-34.3, -18.0)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-32.0 (3.93)	(-39.9, -24.1)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-41.6 (4.47)	(-50.6, -32.6)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in LDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline LDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.1】

表 2.7.6.2-72 8 週及び 12 週のベースラインからの LDL-C 変化率
（繰り返し測定型共分散分析）（男子）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
					LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	12	217.1 (50.59)	164.2 (43.42)	180.3 (48.23)	-21.8 (2.50)	(-26.9, -16.8)	<0.0001
NK-104 2 mg	9	218.8 (49.33)	172.2 (45.61)	152.8 (22.37)	-23.2 (3.00)	(-29.2, -17.1)	<0.0001
NK-104 4 mg	14	234.0 (42.92)	144.0 (42.61)	144.3 (42.67)	-38.6 (2.28)	(-43.2, -34.0)	<0.0001
Placebo	11	233.9 (88.20)	238.4 (88.66)	237.0 (79.96)	3.8 (2.56)	(-1.3, 9.0)	0.1416

	Difference		
Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-25.7 (3.59)	(-32.9, -18.4)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-27.0 (3.97)	(-35.0, -19.0)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-42.4 (3.43)	(-49.3, -35.5)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and Week 8 or Week 12 values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model with repeated measurements, treatment and week as factors and baseline LDL-C as a covariate.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.5】

表 2.7.6.2-73 8 週及び 12 週のベースラインからの LDL-C 変化率
（繰り返し測定型共分散分析）（女子）

Treatment	n [1]	Baseline [2] Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change From Baseline		
					LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg	11	235.0 (30.72)	172.0 (19.92)	175.4 (21.79)	-26.6 (4.97)	(-36.6, -16.5)	<0.0001
NK-104 2 mg	14	228.7 (26.14)	176.9 (67.16)	154.5 (42.34)	-26.7 (4.16)	(-35.1, -18.3)	<0.0001
NK-104 4 mg	8	247.5 (64.49)	149.3 (71.36)	145.1 (51.27)	-40.6 (5.44)	(-51.6, -29.6)	<0.0001
Placebo	13	242.8 (50.27)	219.9 (43.61)	244.0 (49.31)	-2.4 (4.39)	(-11.3, 6.4)	0.5822

	Difference		
Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-24.1 (6.63)	(-37.5, -10.7)	0.0008
NK-104 2 mg vs. Placebo	-24.3 (6.08)	(-36.6, -12.0)	0.0003
NK-104 4 mg vs. Placebo	-38.2 (6.97)	(-52.3, -24.1)	<0.0001

Unit = mg/dL

[1] Only patients with non-missing baseline and Week 8 or Week 12 values were included.

[2] Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values are from an ANCOVA model with repeated measurements, treatment and week as factors and baseline LDL-C as a covariate.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.5】

2) 副次評価項目

(a) LDL-C

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.2-74 に示した。

表 2.7.6.2-74 12 週（LOCF）のベースラインからの LDL-C 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	217.1 (50.59)	215.1 (47.94)	234.0 (42.92)	243.4 (90.32)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-20.2 (6.77)	-27.0 (10.97)	-38.1 (13.83)	1.1 (9.95)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.2】

(b) HDL-C

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-75 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-76 に示した。

表 2.7.6.2-75 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	5.5 (4.79)	(-4.1, 15.2)	0.2542
NK-104 2 mg vs. Placebo	6.1 (5.10)	(-4.1, 16.4)	0.2350
NK-104 4 mg vs. Placebo	-3.0 (4.56)	(-12.2, 6.1)	0.5074

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.12】

表 2.7.6.2-76 12 週（LOCF）のベースラインからの HDL-C 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	47.8 (11.94)	52.5 (11.81)	51.4 (10.82)	53.9 (13.54)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	7.1 (11.17)	5.2 (9.26)	-3.4 (17.59)	-1.6 (10.32)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.13】

(c) Non-HDL-C

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-77 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率を表 2.7.6.2-78 に示した。

表 2.7.6.2-77 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-20.7 (4.60)	(-30.0, -11.4)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-27.5 (4.92)	(-37.5, -17.6)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-37.2 (4.39)	(-46.1, -28.3)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.14】

表 2.7.6.2-78 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	232.7 (52.57)	233.4 (46.53)	247.0 (43.19)	258.8 (93.75)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-19.3 (7.02)	-26.2 (11.93)	-36.3 (13.53)	0.4 (10.51)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.15】

(d) TC

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-79 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC 変化率を表 2.7.6.2-80 に示した。

表 2.7.6.2-79 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-15.6 (3.77)	(-23.2, -8.0)	0.0002
NK-104 2 mg vs. Placebo	-21.4 (4.00)	(-29.5, -13.4)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-31.0 (3.58)	(-38.2, -23.7)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Total Cholesterol as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Total Cholesterol and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.16】

表 2.7.6.2-80 12 週（LOCF）のベースラインからの TC 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	280.5 (50.42)	285.8 (45.36)	298.5 (44.40)	312.7 (87.31)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-14.6 (5.30)	-20.6 (9.94)	-30.7 (11.82)	-0.5 (8.33)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.17】

(e) TG

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-81 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TG 変化率を表 2.7.6.2-82 に示した。

表 2.7.6.2-81 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	7.9 (11.90)	(-16.1, 31.9)	0.5113
NK-104 2 mg vs. Placebo	9.5 (12.79)	(-16.3, 35.3)	0.4604
NK-104 4 mg vs. Placebo	1.4 (11.59)	(-22.0, 24.8)	0.9047

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Triglycerides as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Triglycerides and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.18】

表 2.7.6.2-82 12 週（LOCF）のベースラインからの TG 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	77.8 (28.79)	90.8 (42.65)	65.5 (21.90)	77.6 (34.96)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-0.1 (31.11)	-5.6 (34.51)	-1.3 (24.28)	-6.5 (38.01)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.19】

(f) Apo A1

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-83 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率を表 2.7.6.2-84 に示した。

表 2.7.6.2-83 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	3.5 (4.37)	(-5.4, 12.3)	0.4320
NK-104 2 mg vs. Placebo	8.4 (4.67)	(-1.0, 17.9)	0.0789
NK-104 4 mg vs. Placebo	0.8 (4.18)	(-7.6, 9.3)	0.8445

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo A1 as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo A1 and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.20】

表 2.7.6.2-84 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo A1 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	122.3 (18.48)	127.7 (15.19)	131.1 (20.67)	129.5 (19.00)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	2.5 (12.20)	6.0 (13.30)	-2.9 (14.24)	-3.3 (6.20)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.21】

(g) Apo B

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-85 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率を表 2.7.6.2-86 に示した。

表 2.7.6.2-85 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-22.0 (4.38)	(-30.9, -13.2)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-26.6 (4.69)	(-36.0, -17.1)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-29.8 (4.19)	(-38.3, -21.4)	<0.0001

Unit = mg/dL

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.22】

表 2.7.6.2-86 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B 変化率（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	133.3 (26.72)	133.5 (24.28)	140.9 (24.65)	141.2 (45.24)
Percent Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-19.4 (6.57)	-23.2 (11.92)	-28.6 (13.31)	1.0 (13.37)

Unit = mg/dL

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.23】

(h) TC:HDL-C 比

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-87 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量を表 2.7.6.2-88 に示した。

表 2.7.6.2-87 12 週（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.13 (0.282)	(-1.70, -0.56)	0.0002
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.43 (0.306)	(-2.05, -0.82)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.64 (0.272)	(-2.18, -1.09)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in TC:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline TC:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.24】

表 2.7.6.2-88 12 週（LOCF）のベースラインからの TC:HDL-C 比変化量（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	6.22 (1.895)	5.67 (1.340)	5.96 (1.139)	6.43 (3.492)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-1.21 (0.532)	-1.43 (0.886)	-1.64 (0.889)	-0.10 (0.988)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.25】

(i) Non-HDL-C:HDL-C 比

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-89 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量を表 2.7.6.2-90 に示した。

表 2.7.6.2-89 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-1.13 (0.282)	(-1.70, -0.56)	0.0002
NK-104 2 mg vs. Placebo	-1.43 (0.306)	(-2.05, -0.82)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-1.64 (0.272)	(-2.18, -1.09)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Non-HDL-C:HDL-C Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Non-HDL-C:HDL-C Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.26】

表 2.7.6.2-90 12 週（LOCF）のベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比変化量（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	5.22 (1.895)	4.67 (1.340)	4.96 (1.139)	5.43 (3.492)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-1.21 (0.532)	-1.43 (0.886)	-1.64 (0.889)	-0.10 (0.988)

Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.27】

(j) Apo B:Apo A1 比

男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量の実薬群とプラセボとの差（共分散分析）を表 2.7.6.2-91 に示した。男子における投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量を表 2.7.6.2-92 に示した。

表 2.7.6.2-91 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量（共分散分析）（男子）

Treatment Comparison	LS Mean (SE)	95% CI	p-value
NK-104 1 mg vs. Placebo	-0.28 (0.060)	(-0.40, -0.15)	<0.0001
NK-104 2 mg vs. Placebo	-0.35 (0.065)	(-0.48, -0.22)	<0.0001
NK-104 4 mg vs. Placebo	-0.34 (0.058)	(-0.45, -0.22)	<0.0001

Note: LS means, standard errors, confidence intervals, and p-values were from an ANCOVA model with percent change in Apo B:Apo A1 Ratio as dependent variable, treatment as a factor, and baseline Apo B:Apo A1 Ratio and age as covariates.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.28】

表 2.7.6.2-92 12 週（LOCF）のベースラインからの Apo B:Apo A1 比変化量（男子）

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	Placebo
Baseline				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	1.13 (0.332)	1.06 (0.223)	1.09 (0.227)	1.14 (0.528)
Change from Baseline				
Week 12 with LOCF				
n	12	10	14	12
Mean (SD)	-0.24 (0.137)	-0.30 (0.209)	-0.29 (0.162)	0.03 (0.170)
Note: Baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and the randomisation visit (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of randomised study drug was used as baseline. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.14.29】				

2.7.6.2.5.4 有効性の結論

有効性の主要評価項目である 12 週(LOCF)のベースラインからの LDL-C 変化率は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群においてプラセボ群に対して有意であった(p<0.0001)。また、投与 12 週時（LOCF）の LDL-C 変化率の最小二乗平均は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-23.5%、-30.1%、-39.3%及び 1.0%であった。NK-104 の LDL-C に対する有効性は用量反応性が認められ、対象疾患（FH 患者）、性別及び年齢の部分集団においても用量反応性が認められた。

なお、PPS でも FAS の検討結果と同様であった。

また、NK-104 投与により、投与 12 週時（LOCF）で AHA の最低目標値（LDL-C<130 mg/dL）を達成した被験者は 18 名（1 mg 群：1 名（3.8%）、2 mg 群：8 名（30.8%）、4 mg 群：9 名（37.5%））であり、プラセボ群で達成した被験者はいなかった。また、投与 12 週時（LOCF）で AHA の理想的目標値（LDL-C<110 mg/dL）を達成した被験者は 6 名[2 mg 群：2 名（7.7%）、4 mg 群：4 名（16.7%）]であり、1 mg 群及びプラセボ群で達成した被験者はいなかった。

以下に示す脂質評価項目においては、投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化率又は変化量において有意な改善が認められた。

- Non-HDL-C（変化率の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-22.9%、-28.5%、-37.2%及び 1.1%。（p<0.0001））
- TC（変化率の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-17.8%、-24.2%、-31.3%及び 0.9%。（p<0.0001））
- Apo B（変化率の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-21.6%、-25.0%、-28.8%及び 0.4%。（p<0.0001））

- TC:HDL-C 比（変化量の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-1.36、-1.32、-1.73 及び-0.04。（p<0.0001））
- Non-HDL-C:HDL-C 比（変化量の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-1.36、-1.32、-1.73 及び-0.04。（p<0.0001））
- Apo B:Apo A1 比（変化量の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-0.25、-0.24、-0.30 及び 0.00。（p<0.0001））

以下に示す脂質評価項目においては、投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化率において有意な改善は認められなかった。

- HDL-C（変化量の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 6.1%、-2.4%、-3.1%及び 1.1%）
- TG（変化量の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ-7.6%、-5.9%、0.3%及び 2.0%）
- Apo A1（変化量の最小二乗平均は 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 1.1%、-3.6%、-2.2%及び-0.8%）

2.7.6.2.6 薬物動態の結果

2.7.6.2.6.1 全体集団における薬物動態

(1) 血漿中薬物濃度

NK-104 未変化体及びラクトン体の血漿中薬物濃度測定用血液は、被験者の状態に応じて、投与 8 週時又は 12 週時の来院時に採取した。なお、トラフ（治験薬服用前）とピーク（服用 1 時間後）における両濃度が測定できた被験者において、血漿中薬物濃度を検討した。

投与 8 週時又は 12 週時のトラフ及びピークの NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度の平均、幾何平均及び中央値を表 2.7.6.2-93 に示した。トラフにおける中央値は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群においてそれぞれ 0.00 ng/mL、0.00 ng/mL、及び 2.85 ng/mL であった。ピークにおける中央値は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群においてそれぞれ 15.19 ng/mL、21.06 ng/mL、及び 87.96 ng/mL であった。

投与 8 週時又は 12 週時のトラフ及びピークの NK-104 ラクトン体の血漿中薬物濃度の平均、及び中央値を表 2.7.6.2-94 に示した。トラフにおける中央値は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群においてそれぞれ 3.45 ng/mL、4.62 ng/mL、及び 14.19 ng/mL であった。ピークにおける中央値は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群においてそれぞれ 11.89 ng/mL、25.17 ng/mL、及び 75.54 ng/mL であった。

表 2.7.6.2-93 血漿中薬物濃度（NK-104 未変化体）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 21	NK-104 2 mg N = 16	NK-104 4 mg N = 21
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	20/1	16/7	20/20
Mean ng/mL (SD)	0.08 (0.369)	1.23 (2.107)	3.73 (2.625)
CV%	447.2	171.1	70.4
Median	0.00	0.00	2.85
Geometric mean	-	-	3.20
Geometric CV%	-	-	55.5
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	18/18	13/13	19/19
Mean ng/mL (SD)	16.75 (9.512)	35.08 (39.098)	113.64 (81.435)
CV%	56.8	111.4	71.7
Median	15.19	21.06	87.96
Geometric mean	14.41	26.18	93.93
Geometric CV%	62.7	76.0	67.7

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

－= not applicable

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1】

表 2.7.6.2-94 血漿中薬物濃度（NK-104 ラクトン体）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 21	NK-104 2 mg N = 16	NK-104 4 mg N = 21
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	20/20	16/16	20/20
Mean (SD)	3.40 (1.619)	7.85 (9.062)	18.51 (12.341)
CV %	47.6	115.4	66.7
Median	3.45	4.62	14.19
Geometric mean	3.01	5.33	15.97
Geometric CV %	55.9	98.7	55.5
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	18/18	13/13	19/19
Mean (SD)	12.45 (5.323)	25.82 (12.632)	73.19 (22.927)
CV %	42.8	48.9	31.3
Median	11.89	25.17	75.54
Geometric mean	11.33	22.38	69.96
Geometric CV %	49.0	66.7	31.9

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.1】

(2) 年齢と血漿中薬物濃度の関係

投与 8 週時又は 12 週時のピークにおける年齢と血漿中薬物濃度の関係を図 2.7.6.2-1 に示した。

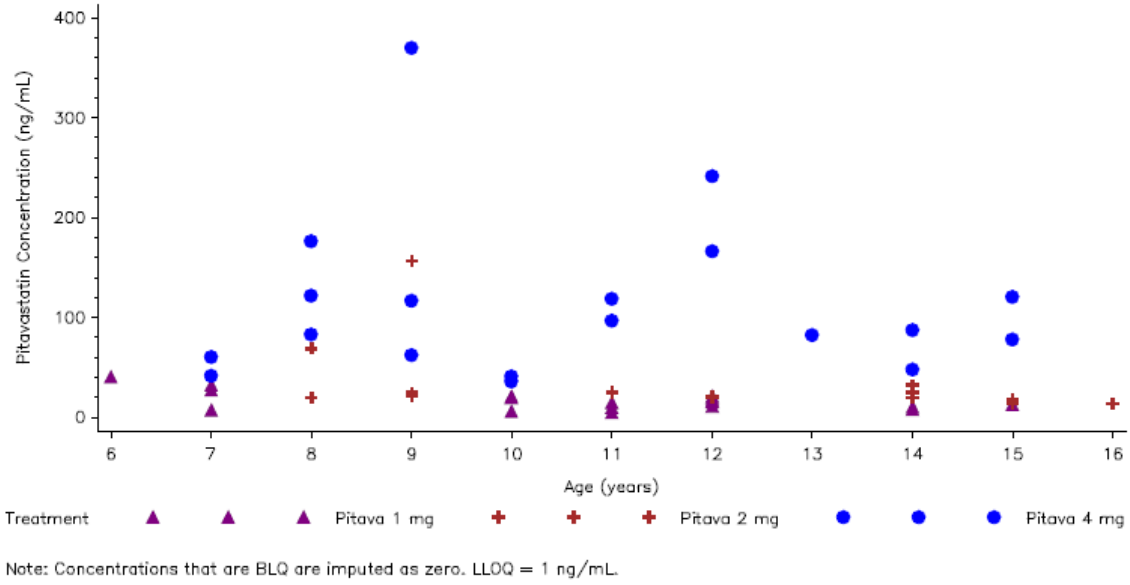


図 2.7.6.2-1 年齢と血漿中薬物濃度の関係

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Figure 14.2.2.10】

(3) 体重と血漿中薬物濃度の関係

投与 8 週時又は 12 週時のピークにおける体重と血漿中薬物濃度の関係を図 2.7.6.2-2 に示した。

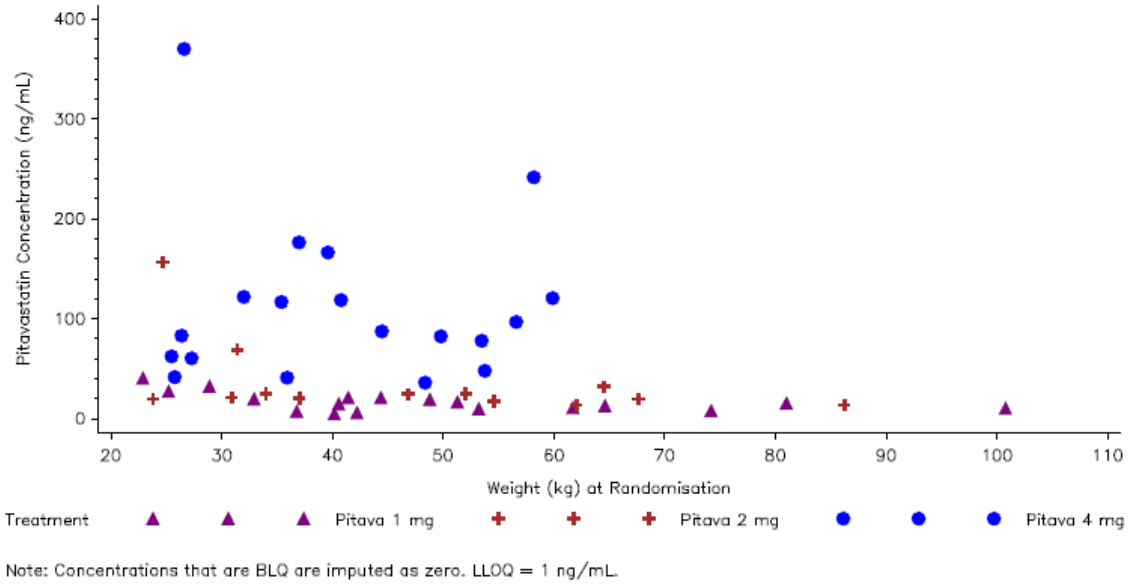


図 2.7.6.2-2 体重と血漿中薬物濃度の関係

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Figure 14.2.2.12】

2.7.6.2.6.2 部分集団における薬物動態

NK-104 未変化体及びラクトン体の血漿中薬物濃度は、部分集団と全体集団において概ね同じ結果であった。

(1) 年齢

10～15 歳の被験者における NK-104 未変化体及びラクトン体の血漿中薬物濃度をそれぞれ表 2.7.6.2-95 及び表 2.7.6.2-96 に示した。6～9 歳及び 16 歳の被験者における NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度を表 2.7.6.2-97 及び表 2.7.6.2-98 に示した。

表 2.7.6.2-95 血漿中薬物濃度（NK-104 未変化体）（10～15 歳）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 14	NK-104 2 mg N = 8	NK-104 4 mg N = 13
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	13/0	8/3	12/12
Mean ng/mL (SD)	0.00 (0.000)	0.44 (0.605)	4.02 (3.319)
CV%	-	138.4	82.5
Median	0.00	0.00	2.85
Geometric mean	-	-	3.21
Geometric CV%	-	-	71.6
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	14/14	7/7	11/11
Mean ng/mL (SD)	13.79 (5.516)	21.76 (5.949)	102.05 (60.382)
CV%	40.0	27.3	59.2
Median	14.04	20.13	87.96
Geometric mean	12.60	21.07	87.80
Geometric CV%	49.3	28.1	63.1

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

－= not applicable

Note: Geometric CV% = 100*(exp(SD^2)-1)$^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.3】

表 2.7.6.2-96 血漿中薬物濃度（NK-104 ラクトン体）（10～15 歳）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 14	NK-104 2 mg N = 8	NK-104 4 mg N = 13
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	13/13	8/8	12/12
Mean (SD)	3.56 (1.788)	4.12 (1.669)	19.69 (15.610)
CV %	50.2	40.5	79.3
Median	3.53	3.28	12.43
Geometric mean	3.12	3.83	15.87
Geometric CV %	60.8	41.9	70.9
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	14/14	7/7	11/11
Mean (SD)	11.71 (5.563)	21.96 (13.071)	63.85 (15.347)
CV %	47.5	59.5	24.0
Median	11.49	18.57	65.35
Geometric mean	10.54	18.29	61.89
Geometric CV %	51.7	79.2	27.9

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.3】

表 2.7.6.2-97 血漿中薬物濃度（NK-104 未変化体）（6～9 歳）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 6	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 8
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	6/1	6/4	8/8
Mean ng/mL (SD)	0.28 (0.674)	2.70 (2.932)	3.29 (1.006)
CV%	244.9	108.6	30.6
Median	0.00	1.88	2.83
Geometric mean	-	-	3.17
Geometric CV%	-	-	28.7
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	4/4	5/5	8/8
Mean ng/mL (SD)	27.13 (14.017)	58.01 (58.743)	129.57 (106.505)
CV%	51.7	101.3	82.2
Median	30.18	24.25	100.39
Geometric mean	23.02	40.37	103.06
Geometric CV%	86.7	114.0	78.1

[1] n =the number of patients who have PK samples. n'=the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

－= not applicable

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.3】

表 2.7.6.2-98 血漿中薬物濃度（NK-104 未変化体）（16 歳）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N =1	NK-104 2 mg N =2	NK-104 4 mg N = 0
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	1/0	2/0	-
Mean ng/mL (SD)	0.00 (-)	0.00 (0.000)	-
CV%	-	-	-
Median	0.00	0.00	-
Geometric mean	-	-	-
Geometric CV%	-	-	-
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			-
n/n'[1]	-	1/1	-
Mean ng/mL (SD)	-	13.71 (-)	-
CV%	-	-	-
Median	-	13.71	-
Geometric mean	-	13.71	-
Geometric CV%	-	-	-

[1] n=the number of patients who have PK samples. n'=the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

－= not applicable

Note: Geometric CV% = 100*(exp(SD^2)-1)$^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.3】

(2) 性別

男子における NK-104 未変化体及びラクトン体の血漿中薬物濃度をそれぞれ表 2.7.6.2-99 及び表 2.7.6.2-100 に示した。女子における NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度を表 2.7.6.2-101 に示した。

表 2.7.6.2-99 血漿中薬物濃度（NK-104 未変化体）（男子）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 11	NK-104 2 mg N = 7	NK-104 4 mg N = 12
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	11/1	7/3	12/12
Mean ng/mL (SD)	0.15 (0.498)	0.57 (0.731)	2.99 (1.162)
CV%	331.7	128.6	38.8
Median	0.00	0.00	2.61
Geometric mean	-	-	2.80
Geometric CV%	-	-	38.9
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	10/10	6/6	11/11
Mean ng/mL (SD)	14.32 (7.120)	21.34 (3.028)	108.10 (97.244)
CV%	49.7	14.2	90.0
Median	13.46	20.60	83.58
Geometric mean	12.65	21.16	83.19
Geometric CV%	58.8	14.2	81.3

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

－= not applicable

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.4】

表 2.7.6.2-100 血漿中薬物濃度（NK-104 ラクトン体）（男子）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 11	NK-104 2 mg N = 7	NK-104 4 mg N = 12
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	11/11	7/7	12/12
Mean (SD)	3.69 (1.657)	4.86 (2.649)	14.64 (6.398)
CV %	45.0	54.5	43.7
Median	3.53	4.03	12.91
Geometric mean	3.28	4.31	13.52
Geometric CV %	57.7	56.1	42.6
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	10/10	6/6	11/11
Mean (SD)	11.23 (5.595)	27.13 (10.291)	75.50 (28.459)
CV %	49.8	37.9	37.7
Median	9.69	25.47	75.84
Geometric mean	10.26	25.38	70.78
Geometric CV %	44.8	43.3	39.7

[1] n = the number of patients who have PK samples; n' = the number of patients who have PK sample results above the LLOQ.

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that were BLQ were imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.4】

表 2.7.6.2-101 血漿中薬物濃度（NK-104 未変化体）（女子）

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 10	NK-104 2 mg N = 9	NK-104 4 mg N = 9
Week 8/Week 12 trough			
n/n'[1]	9/0	9/4	8/8
Mean ng/mL (SD)	0.00 (0.000)	1.75 (2.690)	4.83 (3.775)
CV%	-	154.0	78.1
Median	0.00	0.00	2.95
Geometric mean	-	-	3.90
Geometric CV%	-	-	73.7
Week 8/Week 12 1-hour post-dose			
n/n'[1]	8/8	7/7	8/8
Mean ng/mL (SD)	19.80 (11.640)	46.86 (51.952)	121.24 (58.563)
CV%	58.8	110.9	48.3
Median	17.05	24.25	107.13
Geometric mean	16.95	31.40	110.98
Geometric CV%	66.9	111.9	45.8

[1] n=the number of patients who have PK samples. n'=the number of patients who have PK sample results above LLOQ.

－= not applicable

Note: Geometric CV% = $100*(\exp(SD^2)-1)^{0.5}$, where SD is the standard deviation of the log-transformed data. Concentrations that are BLQ are imputed as zero prior to summarization. LLOQ = 1 ng/mL.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.2.16.4】

2.7.6.2.6.3 薬物動態の結論

NK-104 未変化体及びラクトン体の血漿中薬物濃度は、用量依存性を示した。なお、両者とも年齢及び性別における大きな差は認められなかった。

2.7.6.2.7 安全性の結果

2.7.6.2.7.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.2-102 に示した。NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群において、それぞれ 86.0 日間、83.1 日間、82.7 日間及び 84.9 日間であった。

表 2.7.6.2-102 治験薬の曝露状況

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 26	NK-104 2 mg N = 27	NK-104 4 mg N = 26	Placebo N = 27	Total N = 106
Exposure (days)					
n	26	27	25	27	105
Mean (SD)	86.0 (2.71)	83.1 (16.10)	82.7 (14.43)	84.9 (2.93)	84.2 (10.88)
Exposure Category – n (%)					
1-28 days	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
29-56 days	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
57-84 days	5 (19.2)	4 (14.8)	7 (26.9)	13 (48.1)	29 (27.4)
>84 days	21 (80.8)	22 (81.5)	17 (65.4)	14 (51.9)	74 (69.8)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Note: Exposure = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug +1. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.1.6】					

2.7.6.2.7.2 有害事象

事象名は MedDRA version 15.0 で記載した。

有害事象の発現状況及び一覧を表 2.7.6.2-103 及び表 2.7.6.2-104 に示した。有害事象の発現率は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 18 名（69.2%）、16 名（59.3%）、11 名（42.3%）及び 15 名（55.6%）であった。副作用は計 16 名（15.1%）において認められ、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 4 名（15.4%）、4 名（14.8%）、4 名（15.4%）及び 4 名（14.8%）であった。なお、1 名（2 mg 群）において重篤な有害事象が発現した。

いずれかの群において 2 名以上に発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を器官別大分類、基本語別に表 2.7.6.2-105 に示した。発現した有害事象を器官別大分類別にみると、感染症及び寄生虫症が最も多く、1 mg 群が 26 名中 7 名（26.9%）、2 mg 群が 27 名中 8 名（29.6%）、4 mg 群が 26 名中 5 名（19.2%）、プラセボ群は 27 名中 8 名（29.6%）であった。基本語別で最も頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎であり、1 mg 群が 26 名中 4 名（15.4%）、2 mg 群が 27 名中 6 名（22.2%）、4 mg 群が 26 名中 2 名（7.7%）、プラセボ群は 27 名中 6 名（22.2%）であった。鼻咽頭炎以外で各群において 2 名以上発現した有害事象は、頭痛[1 mg 群 6 名（23.1%）、2 mg 群 5 名（18.5%）、4 mg 群 1 名（3.8%）、プラセボ群 2 名（7.4%）]、腹痛[1 mg 群 3 名（11.5%）、2 mg 群 2 名（7.4%）、プラセボ群 2 名（7.4%）]、腹部不快感[1 mg 群 1 名（3.8%）、4 mg 群 1 名（3.8%）、プラセボ群 3 名（11.1%）]、インフルエンザ[4 mg 群 2 名（7.7%）、プラセボ群 2 名（7.4%）]、嘔吐[4 mg 群 1 名（3.8%）、プラセボ群 3 名（11.1%）]、ウイルス性上気道感染[1 mg 群 2 名（7.7%）]であった。

副作用の一覧を表 2.7.6.2-106 に示した。発現した副作用を器官別大分類別にみると、胃腸障害が最も多く、1 mg 群が 3 名（11.5%）、2 mg 群が 2 名（7.4%）、4 mg 群が 1 名（3.8%）、プラセボ群が 3 名（11.1%）であった。基本語別で最も頻度が高かった副作用は腹痛であり、1 mg 群が 2 名（7.7%）、2 mg 群が 1 名（3.7%）、プラセボ群は 2 名（7.4%）であった。なお、いずれかの群において 2 名以上で発現した副作用は腹痛（4.7%）、嘔吐（1.9%）であった。

表 2.7.6.2-103 有害事象の発現状況

Event Event type	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Patients with any adverse event	19 (73.1)	16 (59.3)	12 (46.2)	15 (55.6)	62 (58.5)
Patients with any TEAE	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
Maximum severity of TEAE					
Mild	17 (65.4)	14 (51.9)	8 (30.8)	13 (48.1)	52 (49.1)
Moderate	1 (3.8)	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (7.4)	7 (6.6)
Severe	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Patients with any TEAE related to study drug	4 (15.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	4 (14.8)	16 (15.1)
Maximum severity of TEAE related to study drug					
Mild	4 (15.4)	4 (14.8)	3 (11.5)	4 (14.8)	15 (14.2)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.1】

表 2.7.6.2-104 有害事象の一覧

System Organ Class Preferred Term	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Patients with any TEAE	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (1.9)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (1.9)
胃腸障害	6 (23.1)	6 (22.2)	2 (7.7)	6 (22.2)	20 (18.9)
腹痛	3 (11.5)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	7 (6.6)
腹部不快感	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	5 (4.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	4 (3.8)
悪心	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
異常便	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
便通不規則	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
齲歯	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
小腸炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
硬便	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
歯肉痛	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (7.7)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (3.7)	7 (6.6)
発熱	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.8)
インフルエンザ様疾患	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.2】

表 2.7.6.2-104 有害事象の一覧（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態					
疲労	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	7 (26.9)	8 (29.6)	5 (19.2)	8 (29.6)	28 (26.4)
鼻咽頭炎	4 (15.4)	6 (22.2)	2 (7.7)	6 (22.2)	18 (17.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.4)	4 (3.8)
胃腸炎	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (2.8)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (1.9)
上気道感染	1 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
ウイルス性上気道感染	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
ウイルス性胃腸炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
耳下腺炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
仮性クループ	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
気道感染	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
鼻炎	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	3 (11.5)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (3.7)	7 (6.6)
凍瘡	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
顔面骨骨折	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.2】

表 2.7.6.2-104 有害事象の一覧（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
傷害、中毒および処置合併症					
関節脱臼	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
靭帯捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
外傷後疼痛	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
処置による疼痛	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
腱断裂	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
創傷	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
臨床検査	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	5 (4.7)
関節痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (1.9)
筋骨格痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格硬直	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.2】

表 2.7.6.2-104 有害事象の一覧（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
神経系障害	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	14 (13.2)
頭痛	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	14 (13.2)
感覚鈍麻	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
失神	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	2 (7.4)	1 (3.8)	0 (0.0)	4 (3.8)
鼻漏	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)
咳嗽	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (3.7)	4 (3.8)
そう痒症	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
皮膚刺激	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAEs) during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.2】

表 2.7.6.2-105 各群 2 名以上で発現した有害事象の発現被験者数及び発現率

Event Event type	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Patients with any TEAE	18 (69.2)	16 (59.3)	11 (42.3)	15 (55.6)	60 (56.6)
感染症および寄生虫症	7 (26.9)	8 (29.6)	5 (19.2)	8 (29.6)	28 (26.4)
鼻咽頭炎	4 (15.4)	6 (22.2)	2 (7.7)	6 (22.2)	18 (17.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.4)	4 (3.8)
ウイルス性上気道感染	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)
胃腸障害	6 (23.1)	6 (22.2)	2 (7.7)	6 (22.2)	20 (18.9)
腹痛	3 (11.5)	2 (7.4)	0 (0.0)	2 (7.4)	7 (6.6)
腹部不快感	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	5 (4.7)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (11.1)	4 (3.8)
神経系障害	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	14 (13.2)
頭痛	6 (23.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	2 (7.4)	14 (13.2)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.2】

表 2.7.6.2-106 副作用の一覧

Event Event type	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Patients with any study drug-related TEAE	4 (15.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	4 (14.8)	16 (15.1)
胃腸障害	3 (11.5)	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (11.1)	9 (8.5)
腹痛	2 (7.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (4.7)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (3.7)	2 (1.9)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (1.9)
便通不規則	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
小腸炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
硬便	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.8)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.8)
関節痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
四肢痛	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
神経系障害	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	3 (2.8)
頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.7)	3 (2.8)
臨床検査	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (0.9)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)
悪夢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.3】

2.7.6.2.7.3 死亡，その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

該当する事象はなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、顔面骨骨折が 2 mg 群の 1 名で発現し、中止に至った。治験薬との関連性は否定された。この詳細を 2.7.6.2.7.3(4)に示した。

(3) 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は、重篤な有害事象を除いて、発熱及び発疹が 1 名（4 mg 群）発現した。これらの有害事象は治験薬との関連性が否定された。この詳細を 2.7.6.2.7.3(5)に示した。

(4) 重篤な有害事象の叙述

顔面骨骨折（被験者番号：501-006、NK-104 2 mg 群、白人、FH、女子、7 歳、転帰：回復）

2012 年 11 月 14 日に被験者の親から同意を取得し、2012 年 12 月 21 日に NK-104 2 mg 群に無作為割付された。治験薬投与開始 4 日目の 2012 年 12 月 24 日に、スキー事故により木に衝突したことで頭蓋顔面に損傷を負い、同日入院した。脳と首の CT 検査を実施した結果、頭蓋外の眼窩上の軟組織における血腫、右眼の眼窩周囲における浮腫、鼻骨及び右眼の眼窩底における骨折が認められた。なお、頭蓋内の血腫、頭蓋骨骨折及び脊椎（C1 から Th4）骨折は認められなかった。また、眼科検査を実施した結果、複視は眼球の平行運動に制限が確認されたが、視力低下は認められず、右眼の視神経乳頭は正常であった。本事象の治療には、睫毛下切開による外科手術が行われ、その術後経過は良好であった。本事象に関連する病歴や併用薬の使用はなかった。治験薬投与が中止されることとなった。その後、2012 年 12 月 31 日に退院し、治験薬投与開始 14 日目の 2013 年 1 月 3 日に治験を中止するに至った。なお、2013 年 2 月 6 日には症状が回復したものと考えられた。治験責任医師は、本事象を重篤であると判断し、治験薬との関連性は否定した。

(5) 有害事象による中止例の叙述

顔面骨骨折（被験者番号：501-006、NK-104 2 mg 群、白人、FH、女子、7 歳、転帰：回復）

本被験者については上述の重篤な有害事象の叙述を参照。

発熱及び発疹（被験者番号：501-003、NK-104 4 mg 群、白人、FH、女子、7 歳、転帰：回復）

2012 年 10 月 17 日に被験者の親から同意を取得し、2012 年 10 月 24 日に NK-104 4 mg 群に無作為割付された。治験薬投与開始 12 日目の 2012 年 11 月 4 日に、38°C

の発熱を覚え、顔面の一部から生じた発疹が胸部、背中、腕、肘、脚及び外性器にまで進展した。治療にはベタメタゾン（2012 年 11 月 8 日）及びセチリジン（2012 年 11 月 8 日～2012 年 11 月 28 日）が使用された。被験者はアレルギー性喘息（ヤケヒョウヒダニ）の病歴を有していた。併用薬は使用されていなかった。治験薬投与開始 15 日目の 2012 年 11 月 7 日に治験薬投与が中止され、治験薬投与開始 36 日目の 2012 年 11 月 28 日に治験を中止するに至った。なお、治験薬投与開始 18 日目の 2012 年 11 月 10 日に発熱及び発疹の回復が認められた。治験責任医師は、本事象を重篤ではないと判断し、治験薬との関連性は否定した。

2.7.6.2.7.4 臨床検査

投与 12 週時及び中止時のベースラインからの臨床検査値の変化量を表 2.7.6.2-107 に示した。群間における臨床的に重要な変動は認められなかった。

・個々の被験者の変化

ALT（基準値：5～35 U/L）の上限値逸脱が計 6 名で認められた。NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 2 名、2 名、1 名及び 1 名であった。なお、上限値を 2 倍逸脱した被験者はいなかった。

AST（基準値：0～40 U/L）の上限値逸脱が計 12 名で認められた。NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でそれぞれ 5 名、6 名及び 1 名であった。4 mg 群の 1 名において、上限値の 2 倍逸脱が認められ、AST の数値は、スクリーニング時及び 12 週時でそれぞれ 81 U/L 及び 88 U/L であった。なお、上限値を 3 倍逸脱した被験者はいなかった。

CK（基準値：25～300 U/L）の上限値逸脱が計 9 名で認められた。NK-104 1 mg 群、2 mg 群及び 4 mg 群でそれぞれ 4 名、2 名及び 3 名であった。なお、上限値を 5 倍逸脱した被験者はいなかった。

重篤な有害事象及び中止に至った臨床検査値の変動はなかった。

表 2.7.6.2-107 臨床検査値の一覧

Parameter Statistic	NK-104 1 mg (N = 26) n (%)	NK-104 2 mg (N = 27) n (%)	NK-104 4 mg (N = 26) n (%)	Placebo (N = 27) n (%)	Total (N = 106) n (%)
Alanine aminotransferase (U/L)					
Baseline mean (SD)	17.2 (6.00)	16.1 (6.37)	16.5 (4.61)	15.4 (5.44)	16.3 (5.61)
Week 12/ET mean (SD)	19.0 (8.52)	18.9 (9.93)	21.0 (6.72)	15.6 (5.04)	18.6 (7.93)
Mean change (SD)	1.8 (9.39)	2.8 (7.73)	4.6 (6.85)	0.3 (3.16)	2.4 (7.20)
Aspartate aminotransferase (U/L)					
Baseline mean (SD)	27.5 (7.28)	26.9 (7.69)	29.8 (10.79)	25.7 (6.16)	27.4 (8.16)
Week 12/ET mean (SD)	27.5 (8.80)	28.2 (7.47)	31.0 (13.08)	25.7 (6.06)	28.1 (9.24)
Mean change (SD)	0.8 (5.82)	1.3 (6.56)	1.3 (4.31)	0.3 (3.24)	0.9 (5.10)
Creatine kinase (U/L)					
Baseline mean (SD)	124.5 (67.86)	110.4 (74.35)	139.3 (93.71)	103.4 (45.44)	119.2 (72.51)
Week 12/ET mean (SD)	113.3 (57.73)	104.5 (47.41)	134.3 (74.51)	98.1 (43.44)	112.2 (57.55)
Mean change (SD)	-9.9 (53.98)	-5.9 (76.91)	-4.6 (67.78)	-5.7 (45.78)	-6.5 (61.58)
Estradiol (ng/L)					
Baseline mean (SD)	32.6 (33.72)	23.6 (46.64)	45.5 (66.30)	42.9 (68.58)	35.3 (54.34)
Week 12/ET mean (SD)	43.9 (56.47)	25.4 (47.75)	16.3 (13.21)	26.9 (25.75)	28.3 (40.84)
Mean change (SD)	9.2 (34.32)	1.8 (51.37)	-32.9 (59.68)	-18.6 (65.16)	-8.6 (54.61)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used. The lower limit of quantification was used if the value was below the limit of quantification.

Sources: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.4.1.3, 14.3.4.1.4】

表 2.7.6.2-107 臨床検査値の一覧（続き）

Parameter Statistic	NK-104 1 mg (N = 26) n (%)	NK-104 2 mg (N = 27) n (%)	NK-104 4 mg (N = 26) n (%)	Placebo (N = 27) n (%)	Total (N = 106) n (%)
Testosterone (µg/L)					
Baseline mean (SD)	1.3 (1.93)	1.8 (1.65)	1.2 (1.97)	0.7 (1.38)	1.2 (1.75)
Week 12/ET mean (SD)	1.3 (2.01)	1.8 (1.62)	1.4 (2.09)	0.9 (1.76)	1.3 (1.87)
Mean change (SD)	0.1 (0.13)	-0.0 (0.33)	0.1 (0.44)	0.3 (0.52)	0.1 (0.39)
Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used. The lower limit of quantification was used if the value was below the limit of quantification. Sources: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.4.1.4】					

2.7.6.2.7.5 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

投与 12 週時のベースラインからの収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数平均変化量において、臨床的に重要な変動は認められなかった。ベースラインと 12 週時の体重及び身長をそれぞれ表 2.7.6.2-108 及び表 2.7.6.2-109 に示した。

表 2.7.6.2-108 身長

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Baseline					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	149.7 (17.98)	152.0 (15.21)	145.6 (15.69)	145.7 (16.92)	148.2 (16.47)
Week 12/ET					
n	26	27	25	27	105
Mean (SD)	150.9 (17.79)	153.2 (15.31)	147.7 (15.50)	146.9 (16.94)	149.7 (16.39)
Unit = cm Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used. Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.5.1】					

表 2.7.6.2-109 体重

Visit Statistic	NK-104 1 mg N = 26 n (%)	NK-104 2 mg N = 27 n (%)	NK-104 4 mg N = 26 n (%)	Placebo N = 27 n (%)	Total N = 106 n (%)
Baseline					
n	26	27	26	27	106
Mean (SD)	46.53 (20.879)	47.62 (16.616)	39.48 (12.108)	40.53 (16.364)	43.55 (16.919)
Week 12/ET					
n	26	27	25	27	105
Mean (SD)	47.91 (21.486)	48.91 (16.682)	41.37 (12.199)	41.27 (16.369)	44.90 (17.167)

Unit = kg

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.5.1】

(2) 身体的所見

スクリーニング時、2 mg 群において臨床的に重大な遠視が認められた。投与 12 週時及び中止時において、異常が計 2 名（プラセボ群 1 名：アトピー性皮膚炎、2 mg 群 1 名：眼窩周囲血腫）に認められ、2 mg 群の被験者は治験中止に至った。

ベースライン及び 12 週時（中止時）のタナーステージを表 2.7.6.2-110 に示した。重大な注目すべき変動は認められなかった。

表 2.7.6.2-110 タナーステージ

		Week 12/ET						
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	Missing	Total
Treatment	Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Placebo N=27	Stage I	12 (44.4)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (55.6)
	Stage II	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (18.5)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (11.1)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (11.1)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	12 (44.4)	5 (18.5)	4 (14.8)	2 (7.4)	4 (14.8)	0 (0.0)	27 (100.0)
NK-104 1 mg N=26	Stage I	12 (46.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (50.0)
	Stage II	0 (0.0)	4 (15.4)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.8)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	12 (46.2)	5 (19.2)	4 (15.4)	4 (15.4)	1 (3.8)	0 (0.0)	26 (100.0)
NK-104 2 mg N=27	Stage I	11 (40.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (44.4)
	Stage II	0 (0.0)	5 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (18.5)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (14.8)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (11.1)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	3 (11.1)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	11 (40.7)	6 (22.2)	3 (11.1)	3 (11.1)	4 (14.8)	0 (0.0)	27 (100.0)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.5.3】

表 2.7.6.2-110 タナーステージ（続き）

		Week 12/ET						
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	Missing	Total
Treatment	Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NK-104 4 mg N=26	Stage I	10 (38.5)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	12 (46.2)
	Stage II	0 (0.0)	4 (15.4)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	3 (11.5)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	10 (38.5)	5 (19.2)	2 (7.7)	5 (19.2)	3 (11.5)	1 (3.8)	26 (100.0)

Note: Baseline was defined as the randomisation visit (Week 0) measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of randomised study drug was used.
Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Tables 14.3.5.3】

(3) 心電図所見

すべての群において、ECG パラメーターの平均変化量は小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。治療後の QTcB 間隔が、計 4 名（2 mg 群：1 名、4 mg 群：2 名、プラセボ群：1 名）において 450 ms より長かった。また、治療後の QTcF 間隔が 4 mg 群の 1 名において、450 ms より長かった。計 3 名（1 mg 群：1 名、2 mg 群：1 名、4 mg 群：1 名）において、QTcB 間隔の延長（30 ms 以上 60 ms 未満）が認められた。

2.7.6.2.7.6 部分集団における安全性の結果

(1) 年齢 （10～15 歳）

10～15 歳の部分集団における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-111 に示した。10～15 歳集団の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 75.0%（12/16 名）、2 mg 群で 64.3%（9/14 名）、4 mg 群で 28.6%（4/14 名）、プラセボ群で 50.0%（7/14 名）であった。

なお、6～9 歳集団の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 55.6%（5/9 名）、2 mg 群で 54.5%（6/11 名）、4 mg 群で 58.3%（7/12 名）、プラセボ群で 63.6%（7/11 名）であった。16 歳集団の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 100.0%（1/1 名）、2 mg 群で 50.0%（1/2 名）、4 mg 群は症例なし、プラセボ群で 50.0%（1/2 名）であり、症例数が少ないため評価できなかった【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.7】。

表 2.7.6.2-111 有害事象の発現状況（10～15 歳）

Event Event type	NK-104 1 mg N = 16 n (%)	NK-104 2 mg N = 14 n (%)	NK-104 4 mg N = 14 n (%)	Placebo N = 14 n (%)	Total N = 58 n (%)
Patients with any adverse event	13 (81.3)	9 (64.3)	5 (35.7)	7 (50.0)	34 (58.6)
Patients with any TEAE	12 (75.0)	9 (64.3)	4 (28.6)	7 (50.0)	32 (55.2)
Maximum severity of TEAE					
Mild	11 (68.8)	8 (57.1)	3 (21.4)	6 (42.9)	28 (48.3)
Moderate	1 (6.3)	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (6.9)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	2 (12.5)	3 (21.4)	2 (14.3)	2 (14.3)	9 (15.5)
Maximum severity of TEAE related to study drug					
Mild	2 (12.5)	3 (21.4)	1 (7.1)	2 (14.3)	8 (13.8)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (1.7)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.7】

(2) 性別

男子及び女子の部分集団における有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-112 及び表 2.7.6.2- 113 に示した。男子集団の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 83.3%（10/12 名）、2 mg 群で 50.0%（5/10 名）、4 mg 群で 50.0%（7/14 名）、プラセボ群で 66.7%（8/12 名）であり、全体集団と同様であった。また、女子集団の有害事象発現率は、NK-104 1 mg 群で 57.1%（8/14 名）、2 mg 群で 64.7%（11/17 名）、4 mg 群で 33.3%（4/12 名）、プラセボ群で 46.7%（7/15 名）であり、全体集団と同様であった。

表 2.7.6.2-112 有害事象の発現状況（男子）

Event Event type	NK-104 1 mg N = 12 n (%)	NK-104 2 mg N = 10 n (%)	NK-104 4 mg N = 14 n (%)	Placebo N = 12 n (%)	Total N = 48 n (%)
Patients with any adverse event	11 (91.7)	5 (50.0)	7 (50.0)	8 (66.7)	31 (64.6)
Patients with any TEAE	10 (83.3)	5 (50.0)	7 (50.0)	8 (66.7)	30 (62.5)
Maximum severity of TEAE					
Mild	10 (83.3)	5 (50.0)	4 (28.6)	6 (50.0)	25 (52.1)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (21.4)	2 (16.7)	5 (10.4)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	4 (33.3)	1 (10.0)	4 (28.6)	0 (0.0)	9 (18.8)
Maximum severity of TEAE related to study drug					
Mild	4 (33.3)	1 (10.0)	3 (21.4)	0 (0.0)	8 (16.7)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.1)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.9】

表 2.7.6.2- 113 有害事象の発現状況（女子）

Event Event type	NK-104 1 mg N = 14 n (%)	NK-104 2 mg N = 17 n (%)	NK-104 4 mg N = 12 n (%)	Placebo N = 15 n (%)	Total N = 58 n (%)
Patients with any adverse event	8 (57.1)	11 (64.7)	5 (41.7)	7 (46.7)	31 (53.4)
Patients with any TEAE	8 (57.1)	11 (64.7)	4 (33.3)	7 (46.7)	30 (51.7)
Maximum severity of TEAE					
Mild	7 (50.0)	9 (52.9)	4 (33.3)	7 (46.7)	27 (46.6)
Moderate	1 (7.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
Severe	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Patients with any TEAE related to study drug	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	4 (26.7)	7 (12.1)
Maximum severity of TEAE related to study drug					
Mild	0 (0.0)	3 (17.6)	0 (0.0)	4 (26.7)	7 (12.1)
Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (3.4)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events during the double-blind period were defined as those adverse events that had a start date on or after the first dose of randomised study drug.

Source: 【5.3.5.1.1 NK-104-4.01EU Post-text Table 14.3.1.9】

2.7.6.2.7.7 安全性の結論

NK-104 1 mg、2 mg 及び 4 mg の十分な忍容性が示された。また、群間において安全性上の大きな差は認められなかった。

計 60 名 (56.6%)において有害事象が発現し、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 18 名（69.2%）、16 名（59.3%）、11 名（42.3%）及び 15 名（55.6%）であった。計 16 名（15.1%）において副作用が発現し、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 4 名（15.4%）、4 名（14.8%）、4 名（15.4%）及び 4 名（14.8%）であった。

すべての群において、器官別大分類別で最も頻度が高かった有害事象は感染症及び寄生虫症であり、1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群及びプラセボ群においてそれぞれ 7 名（26.9%）、8 名（29.6%）、5 名（19.2%）及び 8 名（29.6%）であった。

基本語別でいずれかの群において 2 名以上で発現した有害事象は鼻咽頭炎（17.0%）、頭痛（13.2%）、腹痛（6.6%）、腹部不快感（4.7%）、インフルエンザ（3.8%）、嘔吐（3.8%）であった。いずれかの群において 2 名以上で発現した副作用は腹痛（4.7%）、頭痛（2.8%）、腹部不快感（1.9%）、嘔吐（1.9%）であった。

死亡した被験者はいなかった。1 名（2 mg 群）において重篤な有害事象（スキー事故による顔面骨骨折）が発現した。なお、2 mg 群の 1 名（顔面骨骨折）及び 4 mg 群の 1 名（発熱及び発疹）、計 2 名が、有害事象が原因で治験を中止した。なお、これらの有害事象の治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値で重大な変動は認められなかった。また、バイタルサインや心電図の結果において、重大な変動は認められなかった。

2.7.6.2.8 全般的結論

NK-104 1 mg、2 mg 及び 4 mg を 12 週間投与した本治験において、用量依存的な LDL-C 低下作用が認められた。Non-HDL-C、TC 及び Apo B においても実薬群で用量依存的な低下が認められ、それはプラセボに比して有意であった。また、TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比及び Apo B:Apo A1 比は、NK-104 4 mg において最も大きい低下作用が認められた。また、安全性評価の結果、すべての実薬群において NK-104 の忍容性が認められた。以上より、小児期の患者における NK-104 1 mg、2 mg 及び 4 mg の有効性及び安全性が示された。

2.7.6.3 国内第 III 相試験（NK-104-PH-01）【資料 5.3.5.2.1】（評価資料）

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要

治験の標題：NK-104 小児家族性高コレステロール血症における二重盲検並行群間試験	
治験の目的： ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の小児男子患者に対し、NK-104 1 mg 又は 2 mg（1mg から開始して 4 週後に漸増）を 1 日 1 回、52 週間経口投与したときの有効性及び安全性を検討する。主要評価項目は、投与 8 週時及び 12 週時における LDL-C のベースラインからの変化率とする。また、8 週時又は 12 週時における NK-104 投与前及び投与後 1 時間の血漿中濃度を測定する。	
治験デザイン：多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験	
治験の種類：検証的試験	開発のフェーズ：フェーズ III
対象： ・選択基準： 適格性調査時において以下のすべての基準を満たした者を本治験の対象とした。 （1）ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者（下記診断基準*に適合する者） （2）LDL-C ≥ 190 mg/dL 又は LDL-C ≥ 160 mg/dL で以下のリスクファクターを一つ以上持つ者 - 冠動脈疾患の家族歴（二親等以内） - 肥満（肥満度 20%以上）（算出法は【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 9.3.1】参照） - 2 型糖尿病 - 高血圧症（収縮期:125 mmHg 以上又は拡張期:70 mmHg 以上） - 低 HDL-C 血症（40 mg/dL 未満） （3）同意取得時の年齢が 10 歳以上 15 歳以下の日本人 （4）男子 （5）医師の指示に基づき適格性調査時の 3 ヶ月以上前より食事療法を実施している者。又は、食事に配慮した食生活が適格性調査時の 3 ヶ月以上前より実施されており、更に強い食事制限を課す必要がないと治験責任医師等が判断できる者いずれの場合も、適格性調査時の 4 週間以上前より一定の指示内容で食事療法又は食事・運動療法を実施している者 （6）外来患者 （7）被験者本人及び代諾者より文書によりアセント及び同意の得られる者	

*：小児家族性高コレステロール血症診断基準（ヘテロ接合体）
1.高コレステロール血症：未治療時の LDL-C ≥ 140 mg/dL
2.家族歴（二親等以内の血族）：FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴**

**：若年性冠動脈疾患は男性 55 歳未満、女性 65 歳未満と定義する。
参考：成人における FH 診断基準
以下 3 項目のうち 2 項目が該当すること
1.未治療時の LDL-C ≥ 180 mg/dL
2.皮膚結節性黄色腫あるいは腱黄色腫（アキレス腱肥厚）
3.家族歴（二親等以内の血族）：FH あるいは若年性冠動脈疾患の家族歴

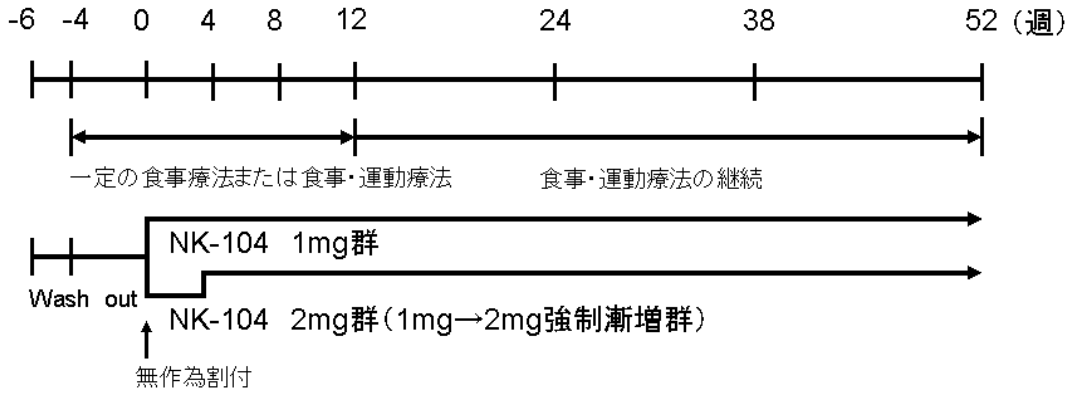
・除外基準：
適格性調査時において以下の基準のいずれか 1 つにでも該当する者は本治験の対象から除外した。
（1）過去に NK-104（リバロ錠）を服薬した経験がある者
（2）肝障害患者、あるいは ALT、AST が基準値上限の 1.5 倍以上の者
（3）骨格筋障害を有する者、遺伝性の筋疾患（筋ジストロフィー等）のある者、薬剤性筋障害の既往歴のある者、あるいは CK が基準値上限の 3 倍以上の者（上昇の原因を特定できる場合（運動等）、1 週間以内の再測定結果に基づき判断しても良い）
（4）ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有する者
（5）続発性高脂血症を有する者（例：甲状腺機能低下症、HIV 感染症、全身性エリトマトーデス、臓器移植、悪性腫瘍の既往等）
（6）他の脂質低下薬を使用する必要がある者（ただし、プロブコールの場合は適格性判断時の 6 週間以上前から、その他の脂質低下薬においては適格性判断時の 4 週間以上前から服薬を中止すれば治験参加可能とする）
（7）アフェレーシス療法を施行中の者
（8）消化器切除の既往（虫垂切除は除く）又は消化・吸収異常を伴う胃腸疾患を有する者
（9）治験薬の服薬が困難な者
（10）静脈採血が困難な者
（11）空腹時 TG ≥ 400 mg/dL の者
（12）1 型糖尿病を合併している者
（13）同意取得前 12 週間以内に脳血管障害を発症した者
（14）心不全患者及び同意取得前 12 週間以内に狭心症発作又は心筋梗塞を発症した者
（15）腎機能障害患者、あるいは血清クレアチニンが高値の者（10 歳~12 歳：0.9 mg/dL 以上、13~14 歳：1.0 mg/dL 以上、15 歳：1.2 mg/dL 以上）

（16）コントロール不良の糖尿病患者（HbA1c：NGSP 値として 8.4 以上、JDS 値として 8.0 以上。HbA1c の即時確認が難しい場合は代用として空腹時血糖値：160 mg/dL 以上）
（17）重症の高血圧患者（収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上）
（18）薬物によるアレルギー（ショック、アナフィラキシー様症状）の既往又は重篤な副作用の既往を有する者
（19）適格性調査前 12 週間以内に他の臨床試験に参加し治験薬を投与された者
（20）併用禁止薬を使用せざるを得ない者
（21）その他、治験責任医師等が本治験の対象として不適当と判断した者

計画被験者数及び設定根拠：
・計画被験者数：各群 7 名、計 14 名
・設定根拠：
日本人成人を対象とした後期第Ⅱ相試験 では、NK-104 1 mg 投与により LDL-C が 33.6%低下しており、本治験でも同程度の効果が認められると仮定し、有意水準両側 5%、検出力 90%、標準偏差を 15%とすると、統計的にベースラインからの有意な LDL-C 低下を示すために必要な被験者数は 1 群あたり 5 例となる。
中止･脱落を想定して目標被験者数を各群 7 名、合計 14 名と設定した。

治験薬、ロット番号：
・治験薬：NK-104 1 mg 錠、NK-104 プラセボ錠
・ロット番号：AA002K

投与方法、投与量及び投与期間：
・投与方法、投与量：
NK-104 1 mg（1 mg 錠及びプラセボ錠）、又は 2 mg（1 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回、朝食前に経口投与
・投与期間：52 週間



2.7.6 個々の試験のまとめ（NK-104-PH-01）

投与方法、投与量及び投与期間の設定根拠：

・投与方法：

本治験では実施医療機関において投与前及び投与 1 時間後に薬物濃度を測定する計画であることから、朝食前投与とした。

・投与量：

成人における NK-104 の用法・用量は以下の通りである。

「通常、成人にはピタバスタチンカルシウムとして 1～2 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減し、LDL-コレステロール値の低下が不十分な場合には増量できるが、最大投与量は 1 日 4 mg までとする。」

成人では 1 mg 又は 2 mg が開始用量であり、上市以降、多くの患者で使用され有効性及び安全性に関するデータが蓄積している。NK-104 においては小児の使用経験がほとんどないことから、成人における最高用量である 4 mg は暴露増加の懸念があり、1 mg 又は 2 mg が小児への使用に適すると判断した。

・投与期間：

長期にわたって使用される薬剤と考えられるため、長期投与時の安全性及び有効性を評価するために 52 週間と設定した。

評価指標及びその評価基準:

<u>有効性</u>

・主要評価項目：

投与 8 週時及び 12 週時におけるベースラインからの LDL-C 変化率

・副次評価項目:

(1) 各時期における LDL-C 到達の有無（目標値：130 mg/dL 未満）

(2) 各時期における以下の項目の変化率（ベースラインとの比較）

LDL-C、TC、TG、HDL-C、Apo-A1、Apo-B、Non-HDL-C

(3) 各時期における以下の項目の変化量（ベースラインとの比較）

Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比

<u>安全性</u>

(1) 有害事象、副作用

(2) 臨床検査値

(3) 身長、体重、血圧、脈拍数

(4) 安静時 12 誘導心電図

薬物動態

投与 8 週時又は 12 週時における投与前及び投与後 1 時間の NK-104 未変化体並びに NK-104 ラクトン体の血漿中薬物濃度

2.7.6 個々の試験のまとめ（NK-104-PH-01）

統計手法:

(1) 解析対象集団

1) FAS

無作為割付された被験者で、少なくとも治験薬を 1 回は服薬し、主要評価項目(LDL-C 変化率)について、ベースラインとベースライン後の測定値を有する被験者とした。

本集団を主たる解析対象集団として有効性評価項目の解析を行った。

2) PPS

無作為割付された被験者で、評価に影響を与える治験実施計画書からの逸脱がなく、主要評価項目(LDL-C 変化率)について、ベースラインと評価可能なベースライン後の測定値を有する被験者とした。

本集団を副次解析対象集団として有効性評価項目の解析を行った。

3) 安全性解析対象集団

無作為割付された被験者で､少なくとも治験薬を 1 回は服薬した被験者とした。

本集団を用いて安全性評価項目の解析を行った。

4) 薬物動態解析対象集団

治験薬を投与され、血漿中薬物濃度データがある被験者とした。本集団を用いて薬物動態評価項目の解析を行った。

(2) 有効性の解析

1) 主要評価項目

各症例の投与 8 週及び 12 週（あるいは 12 週に至る前の中止時）におけるベースラインからの LDL-C 変化率を求め、各投与群で基本統計量を算出した。ベースラインは投与 0 週時の値とした。

各投与群の 8 週及び 12 週における LDL-C 変化率について､LDL-C ベースラインを共変量とした繰り返し測定型共分散分析を行い､検定に対応する点推定値及び両側 95%信頼区間を推定した。

本治験では NK-104 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整することとした。

また、症例ごとの LDL-C 変化率について、散布図を用いて用量群間の分布を視覚的に比較した。

2) 副次評価項目

(a) LDL-C 到達の有無

各時期において、LDL-C が 130 mg/dL 未満を達成した被験者の頻度とその割合を投与群ごとに算出した。

(b) 各時期における有効性評価項目の変化率又は変化量

以下の項目について、各投与群における測定値及び変化率又は変化量の基本統計量を、各時期に算出した。

統計手法: (続き)

・変化率を算出する項目
LDL-C、TC、TG、HDL-C、Apo-A1、Apo-B、Non-HDL-C
・変化量を算出する項目
Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比

(3) 安全性の解析

1) 有害事象及び副作用
各投与群における有害事象及び副作用の発現件数、発現例数及び発現率を集計した。統計的な比較は行わないこととした。
有害事象の重症度、有害事象による中止症例、死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象については、データ固定前に集計の必要性を決定することとした。

2) 臨床検査
各時期の臨床検査値について、投与群ごとに基本統計量を算出した。また投与群ごとに推移図を作成した。

3) 血圧、脈拍数、体重、身長
各時期の血圧、脈拍数、体重及び身長について基本統計量を算出した。

4) 安静時 12 誘導心電図
「1. 正常あるいは臨床的に問題とならない異常」を「正常」、「2. 臨床的に問題となる異常」を「異常」とし、投与群ごとに各時期の所見を一覧表で示した。

(4) 薬物動態の解析

1) 投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変体並びに NK-104 ラクトン体の投与前及び投与後 1 時間の血漿中薬物濃度
投与前及び投与後 1 時間における各投与群の血漿中薬物濃度測定値の推移図を作成し、投与群間を視覚的に比較した。
また、投与前及び投与後 1 時間における各投与群の血漿中薬物濃度の基本統計量算出、散布図作成を行い、投与群間で比較した。

実施医療機関：獨協医科大学病院（治験責任医師: [redacted]）ほか 計 16 施設

公表文献: なし

治験実施期間(年数): [redacted]
最初の被験者の同意・アセント取得日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終の被験者の検査・観察終了日: [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.3.2 治験スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2 観察・検査スケジュール

	同意[*1]	休薬期間[*2]	治療期[*3]									
来院番号	1	ー	2			3	4	5	6	7	8	
来院間隔（週）	ー	-6 又は-4	0[*4]			4[*5]	8	12	24	38	52	中止時
投与開始からの日数			-14	-1	1	28	56	84	168	266	364	
許容範囲			～-1			14～41	42～69	70～97	140～196	238～294	336～392	+14
規定来院日からの日数						-14～+13			-28～+28			
同意・アセント取得	○											
被験者背景・適格性調査	○		○									
割付			○									
治験薬初回交付				○								
投与開始					○							
食事療法又は食事・運動療法指示[*6]	○		○			○	○	○	○	○		
自他覚随伴症状			○			○	○	○	○	○	○	○
身長			○					○	○	○	○	○
体重 血圧 脈拍数			○			○	○	○	○	○	○	○
安静時 12 誘導心電図			○					○			○	○
臨床検査（院内） TC,TG,HDL-C,AST, ALT,CK,クレアチニン, HbA1c(又は空腹時血糖値)			○									
臨床検査（集中測定） 血液一般検査			○			○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査 (HbA1c 以外)			○			○	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査 (HbA1c)			○					○	○	○	○	○
有効性検査 (ApoA-1、Apo-B 以外)			○			○	○	○	○	○	○	○
有効性検査 (ApoA-1、Apo-B)			○					○			○	○
尿検査			○			○	○	○	○	○	○	○
薬物動態[*7]							○	○				(○)
服薬遵守状況確認						○	○	○	○	○	○	○
有害事象の確認						○	○	○	○	○	○	○

*1　適格性調査日と同日を可とした。

*2　脂質低下薬を服薬していた被験者は投与を中止し、4 週間以上後に適格性検査を実施した。ただし、プロブコールを服薬していた患者は投与中止 6 週間以上後に適格性検査を実施した。

*3　空腹状態かつ治験薬を服薬しない状態で被験者が来院するよう指導した。
投与 12 週以降は来院間隔が約 3 ヶ月になるため、1 ヶ月に 1 回程度、治験責任医師等が電話にて被験者の状態（自他覚随伴症状の有無等）を確認した。

*4　適格性は、院内検査の結果に基づき判定した。検査結果が出るまで待つことができない場合、一旦帰宅しても構わないこととした。院内検査の結果が適格であった場合は、その旨を被験者及び代諾者に連絡し、後日薬剤を交付のために来院してもらうこととした。ただし、薬剤交付は来院番号 2 の来院日から 13 日以内とした。
適格と判断された場合は、登録センターに、「適格性確認票」を FAX にて送付した。登録センターより「登録連絡票」を受領し、指定された薬剤番号の治験薬を交付するとともに、交付の翌日より服薬開始することを指示した。その後、登録センターに「投与連絡票」を FAX にて送付した。
適格性調査において、除外基準 3)基準値の 3 倍以上の CK 上昇に抵触した場合、上昇の原因を特定できる場合に限り（過度の運動など安全性上の問題に起因しない場合）、1 週間以内に再検査し、その結果に基づき判断しても良いこととした。ただし、再検査は 1 回のみとした。
適格性調査時において、院内検査では TG < 400 mg/dL で適格と判定されたものの集中測定において TG ≥ 400 mg/dL となった場合、LDL-C 直接法により LDL-C を算出し、ベースライン値とした。該当患者における LDL-C は、治験期間を通して LDL-C 直接法によるデータを採用することとした。

*5　投与 4 週と 8 週の間は、少なくとも 27 日以上とした。

*6　適格性調査時までの生活習慣の問診により、既に食生活に配慮しており、更に強い食事制限を課す必要がないと治験責任医師等が判断した場合は、新たに 3 ヶ月の食事療法を実施する必要はないこととした。また、食事療法又は食事・運動療法は、少なくとも適格性調査時の 4 週間以上前から投与 12 週時まで原則としてその内容を変更しないよう被験者に指導した。12 週以降も一定の指示であることが望ましいが、変更の必要性については治験責任医師等が判断した。

*7　薬物動態のための採血は、8 週時又は 12 週時のいずれかに実施した。この選択は被験者の希望又は状況に応じて治験責任医師等による判断で決定したが、欠測のリスクを低減するために可能な限り 8 週時に実施した。薬物濃度測定未実施の状況で中止せざるを得ない被験者に対しては、可能な範囲で中止時検査時まで服薬を継続し、中止時検査において採血することとした。また、実施に際しては前日に服薬したことを確認した。採血時点は治験薬服薬前及び服薬 1 時間後とした。なお、採血が終了するまで食事は不可とした。

2.7.6.3.3 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3-1 に示した。全例が投与完了し、中止例はなかった。

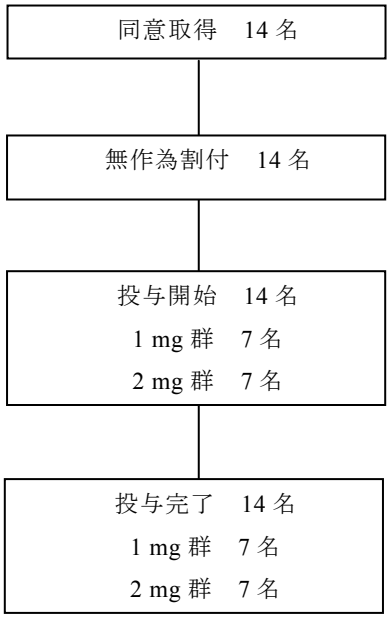


図 2.7.6.3-1 被験者の内訳

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 図 10-1】

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.3-3 に示した

表 2.7.6.3-3 解析対象集団

	1 mg 群	2 mg 群	合計
安全性解析対象集団	7	7	14
FAS	7	7	14
PPS	7	7	14
薬物動態解析対象集団	7	7	14
Source:　【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01　表 11-1】			

2.7.6.3.4　被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.3-4 に示した。肥満度の平均値は、NK-104 1 mg 群で 2 mg 群より高値であった。ただし、平均値としてはいずれの群も正常範囲（±20%）であり、結果に影響するものではないと考えられた。その他はいずれの項目でも、群間の大きな偏りは認められなかった。

表 2.7.6.3-4 被験者背景

背景因子		NK-104 1 mg N=7	NK-104 2 mg N=7	合計 N=14
年齢（歳）	平均値（SD）	12.0 (1.4)	11.6 (1.8)	11.8 (1.6)
身長（cm）	平均値（SD）	145.14 (12.55)	149.96 (13.12)	147.55 (12.58)
体重（kg）	平均値（SD）	40.44 (11.24)	41.70 (9.62)	41.07 (10.07)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	19.02(4.35)	18.34 (2.16)	18.68 (3.32)
肥満度（%）	平均値（SD）	7.3(24.2)	-0.6 (12.4)	3.4 (18.9)
LDL-C ベースライン（mg/dL）	平均値（SD）	245.4 (68.1)	269.6 (51.2)	257.5 (59.2)
運動療法の有無	無 n（%）	3 (42.9)	5 (71.4)	8 (57.1)
	有 n（%）	4 (57.1)	2 (28.6)	6 (42.9)
Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-2】				

2.7.6.3.5 有効性の結果

特に記載のない場合には主要な解析対象集団である FAS の結果を示した。

2.7.6.3.5.1 主要評価項目

(1) LDL-C 変化率

本治験の主要評価項目である 8 週及び 12 週時の LDL-C 変化率を表 2.7.6.3-5 に示した。また、LDL-C ベースラインを共変量とした繰り返し測定型共分散分析の結果を表 2.7.6.3-6 に示した。LDL-C 変化率は、NK-104 1 mg 群が-27.258%（95%信頼区間：-34.003,-20.513）、2 mg 群が-34.273%（95%信頼区間：-41.018,-27.528）であり、両群ともベースラインから有意な低下を示した。本治験では NK-104 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整したが、 NK-104 1 mg 及び 2 mg とも有意な LDL-C 低下効果を示すことが確認できた。

表 2.7.6.3-5 8 週及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率

時期	測定項目	1 mg 群（N=7） a)	2 mg 群（N=7） a)
0 週	測定値平均値（SD）	245.4(68.1)	269.6(51.2)
8 週	変化率平均値（SD）	-24.70 (9.93)	-33.56 (11.94)
12 週	変化率平均値（SD）	-27.75 (10.34)	-37.04 (7.34)
単位：mg/dL（0 週）、%（8 週及び 12 週） a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-5,11-6】			

表 2.7.6.3-6 8 週及び 12 週時のベースラインからの LDL-C 変化率（繰り返し測定型共分散分析）

投与群	N	LDL-C 変化率 最小二乗平均	SE	95%信頼区間	P 値
1mg 群	7	-27.258	3.064	-34.003,-20.513	0.000
2mg 群	7	-34.273	3.064	-41.018,-27.528	0.000
単位：% Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-3】					

2.7.6.3.5.2 副次評価項目

(1) LDL-C

1) 時期別の LDL-C 到達率

治験薬投与後に LDL-C 値 130 mg/dL 未満に到達した被験者数とその割合を時期別に投与群ごとに算出し、表 2.7.6.3-7 に示した。治験中、一度でも LDL-C 値 130 mg/dL 未満に到達した被験者の割合は、1 mg 群、2 mg 群いずれも 14.3%（1/7 名）であった。

表 2.7.6.3-7 LDL-C 値 130 mg/dL 未満に到達した被験者数とその割合

時期	1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
4 週時	1 (14.3)	0 (0.0)
8 週時	0 (0.0)	0 (0.0)
12 週時	1 (14.3)	1 (14.3)
24 週時	1 (14.3)	0 (0.0)
38 週時	1 (14.3)	0 (0.0)
52 週時	1 (14.3)	0 (0.0)
12 週までに 1 回でも到達	1 (14.3)	1 (14.3)
52 週までに 1 回でも到達	1 (14.3)	1 (14.3)
a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-4】		

2) 時期別の LDL-C 測定値及び変化率

各投与群における LDL-C 測定値および変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-8、表 2.7.6.3-9 に示した。いずれの投与群でも、投与 4 週時より長期にわたり安定した LDL-C 低下効果を示した。

表 2.7.6.3-8 時期別の LDL-C 測定値

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
0 週	平均値（SD）	245.4(68.1)	269.6(51.2)
4 週	平均値（SD）	178.4(45.6)	191.0(36.4)
8 週	平均値（SD）	181.6(43.1)	175.7(26.9)
12 週	平均値（SD）	174.0(39.5)	169.0(34.9)
24 週	平均値（SD）	177.7(49.2)	175.4(31.9)
38 週	平均値（SD）	179.3(48.6)	181.3(30.2)
52 週	平均値（SD）	183.7(48.9)	181.7(32.6)
単位：mg/dL 、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-5】			

表 2.7.6.3-9 時期別の LDL-C 変化率

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
4 週	平均値（SD）	-26.53 (6.54)	-28.92 (5.26)
8 週	平均値（SD）	-24.70 (9.93)	-33.56 (11.94)
12 週	平均値（SD）	-27.75 (10.34)	-37.04 (7.34)
24 週	平均値（SD）	-27.08 (8.24)	-33.95 (11.25)
38 週	平均値（SD）	-26.31 (9.80)	-31.61 (11.23)
52 週	平均値（SD）	-24.32 (10.25)	-32.22 (5.94)
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-6】			

(2) TC

各投与群における時期別の TC 測定値及び変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-10、表 2.7.6.3-11 に示した。いずれの投与群でも、長期にわたり安定した TC 低下効果を示した。

表 2.7.6.3-10 時期別の TC 測定値

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
0 週	平均値（SD）	317.9(67.8)	344.4(50.5)
4 週	平均値（SD）	253.1(45.4)	268.0(41.5)
8 週	平均値（SD）	257.0(49.0)	247.7(29.6)
12 週	平均値（SD）	250.3(35.9)	242.9(37.3)
24 週	平均値（SD）	248.9(46.9)	245.4(32.9)
38 週	平均値（SD）	252.0(51.4)	251.1(28.3)
52 週	平均値（SD）	259.1(48.8)	249.4(32.0)
単位：mg/dL、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-7】			

表 2.7.6.3-11 時期別の TC 変化率

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
4 週	平均値（SD）	-19.37(9.12)	-21.97(6.25)
8 週	平均値（SD）	-18.23(9.91)	-27.12(10.93)
12 週	平均値（SD）	-19.82(10.49)	-29.13(7.72)
24 週	平均値（SD）	-20.84(9.00)	-27.88(10.70)
38 週	平均値（SD）	-20.15(9.02)	-26.17(10.39)
52 週	平均値（SD）	-17.61(9.71)	-27.28(4.28)
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-8】			

(3) TG

各投与群における時期別の TG 測定値及び変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-12、表 2.7.6.3-13 に示した。治験期間を通して一貫した TG の変化は認められなかった。

表 2.7.6.3-12 時期別の TG 測定値

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
0 週	平均値（SD）	69.6（22.5）	91.3（36.5）
4 週	平均値（SD）	63.9（28.4）	103.7（67.9）
8 週	平均値（SD）	74.7（42.5）	80.0（40.2）
12 週	平均値（SD）	86.1（46.1）	93.4（40.3）
24 週	平均値（SD）	64.9（34.0）	77.7（22.1）
38 週	平均値（SD）	60.9（17.8）	73.6（47.1）
52 週	平均値（SD）	72.1（34.7）	67.3（20.0）
単位：mg/dL 、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-9】			

表 2.7.6.3-13 時期別の TG 変化率

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
4 週	平均値（SD）	-9.68（17.47）	12.33（48.21）
8 週	平均値（SD）	5.38（51.54）	-10.93（26.10）
12 週	平均値（SD）	24.40（55.77）	10.24（46.36）
24 週	平均値（SD）	-4.04（43.21）	13.01（104.97）
38 週	平均値（SD）	-10.6（19.27）	-10.45（54.58）
52 週	平均値（SD）	3.53（34.03）	-18.45（28.40）
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-10】			

(4) HDL-C

各投与群における時期別の HDL-C 測定値及び変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-14、表 2.7.6.3-15 に示した。治験期間を通して一貫した HDL-C の変化は認められなかった。

表 2.7.6.3-14 時期別の HDL-C 測定値

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
0 週	平均値（SD）	58.6（7.9）	56.6（8.5）
4 週	平均値（SD）	61.7（12.6）	56.3（8.6）
8 週	平均値（SD）	61.0（11.1）	55.9（8.7）
12 週	平均値（SD）	59.3（7.2）	55.1（7.6）
24 週	平均値（SD）	58.0（10.0）	54.6（12.7）
38 週	平均値（SD）	60.6（9.4）	55.1（11.6）
52 週	平均値（SD）	61.0（5.9）	54.3（8.1）
単位：mg/dL 、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-11】			

表 2.7.6.3-15 時期別の HDL-C 変化率

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
4 週	平均値（SD）	5.81（20.56）	-0.32（7.47）
8 週	平均値（SD）	3.94（12.07）	-0.98（9.47）
12 週	平均値（SD）	1.56（7.23）	-1.91（10.14）
24 週	平均値（SD）	0.27（19.52）	-3.97（16.32）
38 週	平均値（SD）	3.81（14.35）	-2.69（14.00）
52 週	平均値（SD）	4.94（9.97）	-3.79（7.52）
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-12】			

(5) Apo-A1

各投与群における時期別の Apo-A1 の測定値及び変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-16、表 2.7.6.3-17 に示した。治験期間を通して一貫した Apo-A1 の変化は認められなかった。

表 2.7.6.3-16 時期別の Apo-A1 測定値

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
0 週	平均値（SD）	137.0（13.8）	130.1（15.9）
12 週	平均値（SD）	139.6（13.0）	130.9（13.8）
52 週	平均値（SD）	143.6（16.1）	129.6（17.8）
単位：mg/dL 、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-13】			

表 2.7.6.3-17 時期別の Apo-A1 変化率

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
12 週	平均値（SD）	2.17（7.40）	0.93（7.26）
52 週	平均値（SD）	5.28（12.32）	-0.38（6.94）
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-14】			

(6) Apo-B

各投与群における時期別の Apo-B の測定値及び変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-18、表 2.7.6.3-19 に示した。いずれの投与群でも、長期にわたり安定した Apo-B 低下効果を示した。

表 2.7.6.3-18 時期別の Apo-B 測定値

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
0 週	平均値（SD）	159.1（38.5）	177.7（33.0）
12 週	平均値（SD）	116.7（19.2）	116.4（23.8）
52 週	平均値（SD）	123.6（27.1）	122.9（21.6）
単位：mg/dL 、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-15】			

表 2.7.6.3-19 時期別の Apo-B 変化率

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
12 週	平均値（SD）	-24.84(11.80)	-34.32(6.27)
52 週	平均値（SD）	-21.55(8.93)	-30.64(3.98)
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-16】			

(7) Non-HDL-C

各投与群における時期別の Non-HDL-C の測定値及び変化率の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-20、表 2.7.6.3-21 に示した。いずれの投与群でも、長期にわたり安定した Non-HDL-C 低下効果を示した。

表 2.7.6.3-20 時期別の Non-HDL-C 測定値

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
0 週	平均値（SD）	259.3（68.5）	287.9（53.6）
4 週	平均値（SD）	191.4（48.1）	211.7（44.3）
8 週	平均値（SD）	196.0（48.5）	191.9（29.9）
12 週	平均値（SD）	191.0（39.3）	187.7（40.7）
24 週	平均値（SD）	190.9（47.7）	190.9（31.2）
38 週	平均値（SD）	191.4（48.1）	196.0（29.8）
52 週	平均値（SD）	198.1（50.6）	195.1（34.4）
単位：mg/dL 、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-17】			

表 2.7.6.3-21 時期別の Non-HDL-C 変化率

時期		1 mg 群 (N=7) a)	2 mg 群 (N=7) a)
4 週	平均値（SD）	-25.54（6.61）	-26.34（6.69）
8 週	平均値（SD）	-23.37（10.10）	-32.20（11.07）
12 週	平均値（SD）	-24.58（12.62）	-34.57（8.51）
24 週	平均値（SD）	-25.60（8.14）	-32.50（12.09）
38 週	平均値（SD）	-25.39（10.27）	-30.87（10.16）
52 週	平均値（SD）	-22.78（10.40）	-31.90（4.93）
単位：%、a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-18】			

(8) Non-HDL-C/HDL-C 比

各投与群における時期別の Non-HDL-C/HDL-C 比の測定値及び変化量の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-22、表 2.7.6.3-23 に示した。いずれの投与群でも、長期にわたり安定した Non-HDL-C/HDL-C 比の低下効果を示した。

表 2.7.6.3-22 時期別の Non-HDL-C/HDL-C 比の測定値

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
0 週	平均値（SD）	4.5（1.5）	5.2（1.5）
4 週	平均値（SD）	3.3（1.2）	3.9（1.1）
8 週	平均値（SD）	3.3（1.1）	3.5（0.8）
12 週	平均値（SD）	3.3（1.0）	3.5（1.0）
24 週	平均値（SD）	3.4（1.1）	3.7（1.1）
38 週	平均値（SD）	3.2（0.9）	3.7（1.1）
52 週	平均値（SD）	3.3（1.0）	3.7（1.0）
a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-19】			

表 2.7.6.3-23 時期別の Non-HDL-C/HDL-C 比の変化量

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
4 週	平均値（SD）	-1.2（0.8）	-1.4（0.7）
8 週	平均値（SD）	-1.2（0.8）	-1.7（0.9）
12 週	平均値（SD）	-1.2（1.0）	-1.7（0.7）
24 週	平均値（SD）	-1.1（1.1）	-1.5（1.0）
38 週	平均値（SD）	-1.3（1.0）	-1.5（0.8）
52 週	平均値（SD）	-1.2（0.7）	-1.5（0.7）
a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-20】			

(9) Apo-B/Apo-A1 比

各投与群における時期別の Apo-B/Apo-A1 比の測定値及び変化量の基本統計量を算出し、表 2.7.6.3-24、表 2.7.6.3-25 に示した。いずれの投与群でも、長期にわたり安定した Apo-B/Apo-A1 比の低下効果を示した。

表 2.7.6.3-24 時期別の Apo-B/Apo-A1 比の測定値

時期		1 mg 群 （N=7） a)	2 mg 群 （N=7） a)
0 週	平均値（SD）	1.2（0.4）	1.4（0.3）
12 週	平均値（SD）	0.9（0.2）	0.9（0.2）
52 週	平均値（SD）	0.9（0.2）	1.0（0.2）
a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-21】			

表 2.7.6.3-25 時期別の Apo-B/Apo-A1 比の変化量

時期		1 mg 群（N=7） a)	2 mg 群（N=7） a)
12 週	平均値（SD）	-0.3（0.2）	-0.5（0.1）
52 週	平均値（SD）	-0.3（0.2）	-0.4（0.1）
a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-22】			

2.7.6.3.5.3 探索的評価項目

LDL-C 変化率に影響を与える因子を探索するために、群、LDL-C ベースライン、年齢、体重、投与前の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度、投与後 1 時間の NK-104 未変化体血漿中薬物濃度を因子とした回帰分析を行ったが、LDL-C 変化率に影響を及ぼす因子は認められなかった【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.1.12～14.2.1.18】。

2.7.6.3.5.4 薬物動態の評価

薬物動態解析対象集団は、治験薬を投与され、血漿中薬物濃度データがある症例とし、全症例が同集団として採用された。

(1) 各投与群の血漿中薬物濃度及び散布図

10～15 歳の FH 男子患者を対象に、投与 8 週時又は 12 週時における NK-104 未変化体並びに NK-104 ラクトン体の投与前および投与後 1 時間の血漿中薬物濃度を測定した。NK-104 1 mg および 2 mg の未変化体およびラクトン体の血漿中薬物濃度をそれぞれ表 2.7.6.3-26 及び表 2.7.6.3-27 に示した。

表 2.7.6.3-26 NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度

投与群	時期	n	算術平均値	SD	幾何平均値	CV	最小値	中央値	最大値
NK-104 1mg	投与前	7	0.0000	0.0000	－	－	0.000	0.0000	0.000
	投与後 1 時間	7	22.7864	11.3403	20.4899	49.8	9.475	20.5200	44.210
NK-104 2mg	投与前	7	0.3024	0.5166	－	170.8	0.000	0.0000	1.078
	投与後 1 時間	7	32.1677	17.6524	27.9871	54.9	9.464	28.6900	65.400
単位：ng/mL －：BLQ を含むため算出不可 Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-23】									

表 2.7.6.3-27 NK-104 ラクトン体の血漿中薬物濃度

投与群	時期	n	算術平均値	SD	幾何平均値	CV	最小値	中央値	最大値
NK-104 1mg	投与前	7	0.8974	0.8896	－	99.1	0.000	1.2350	2.175
	投与後 1 時間	7	9.8173	3.7216	9.0217	37.9	3.445	10.2000	14.110
NK-104 2mg	投与前	7	3.2993	1.8518	－	56.1	0.000	3.7450	5.957
	投与後 1 時間	7	24.8466	15.8425	20.2139	63.8	5.506	23.7200	52.200

単位：ng/mL
－：BLQ を含むため算出不可
Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 11-24】

NK-104 未変化体、ラクトン体のいずれも、投与後 1 時間において NK-104 2 mg 群で 1 mg 群より高い血漿中薬物濃度を示した。

(2) 血漿中薬物濃度と内因性要因との関係

年齢、体重、LDL-C 変化率と、血漿中薬物濃度との関係を図 2.7.6.3-2、図 2.7.6.3-3 及び図 2.7.6.3-4 に示した。いずれの因子も、強い関係は認められなかった。

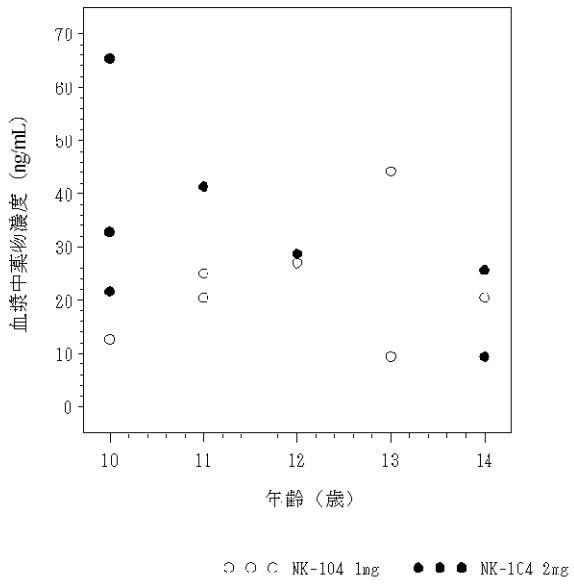


図 2.7.6.3-2 年齢と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与 1 時間後）の関係

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.28】

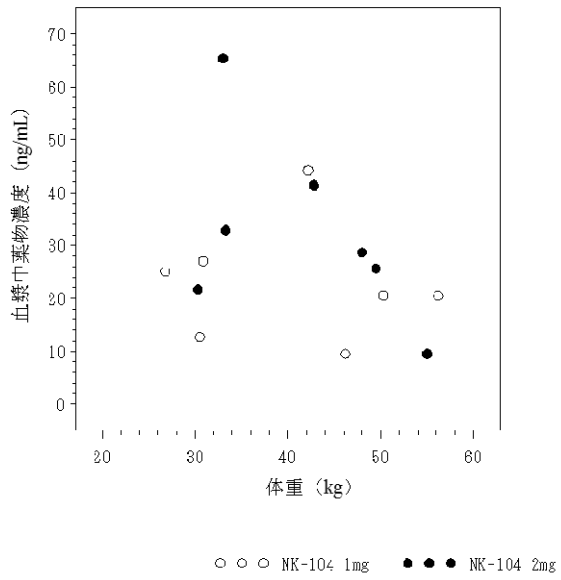


図 2.7.6.3-3 体重と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与 1 時間後）の関係

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.29】

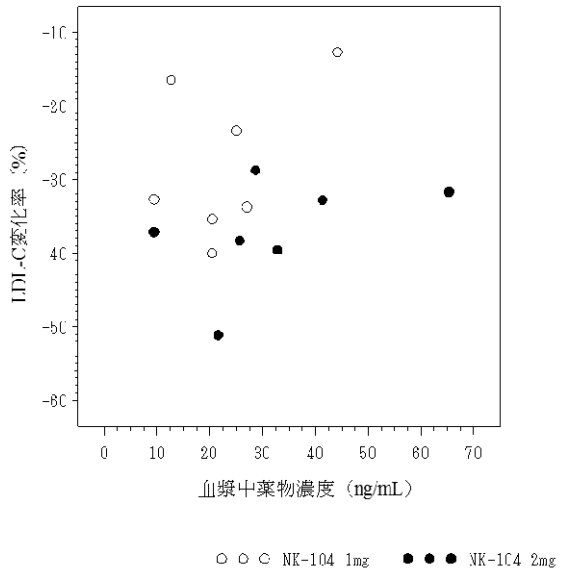


図 2.7.6.3-4 LDL-C 変化率と NK-104 未変化体の血漿中薬物濃度（投与 1 時間後）の関係

Source：【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.2.3.39】

2.7.6.3.5.5 有効性及び薬物動態の結論

有効性評価対象被験者数は、14 名（NK-104 1 mg 群 7 名、2 mg 群 7 名）であった。

LDL-C ベースラインを共変量とした繰り返し測定型共分散分析の結果、8 週及び 12 週時の LDL-C 変化率は、NK-104 1 mg 群では-27.258%、2 mg 群では-34.273%であり、いずれの群でも有意な LDL-C 低下効果が認められた。本治験では NK-104 2 mg 群が有意である場合のみ 1 mg 群の検定を行う閉手順を用いて多重性を調整したが、 NK-104 1 mg 及び 2 mg とも有意な LDL-C 低下効果を示すことが確認できた。

この LDL-C 低下効果は、いずれの群でも投与 4 週時から 52 週時まで概ね維持されており、長期にわたって効果が持続することが確認された。

LDL-C 到達率は、いずれの群も 14.3%（1/7 名）であった。

LDL-C 以外の有効性評価項目としては、TC、Non-HDL-C、Apo-B、Non-HDL-C/HDL-C 比、Apo-B/Apo-A1 比で長期にわたり安定した低下効果が認められた。

TG、HDL-C、Apo-A1 は治験期間を通して一貫した変化が認められなかった。

薬物動態に関しては、NK-104 2 mg 群で 1 mg 群より高い血漿中薬物濃度を示した。

以上の成績から、NK-104 は、いずれの群も強力かつ安定した LDL-C 低下効果を示し、1 mg と比べて 2 mg 群でより強い LDL-C 低下効果を示す傾向が認められた。また、他のいくつかの脂質項目に対しても改善効果を示すことが確認された。

2.7.6.3.6 安全性の結果

2.7.6.3.6.1 曝露状況

投与期間を表 2.7.6.3-28 に示した。

本試験の安全性解析対象集団は 14 名であり、投与期間の平均値は 368.1 日であった。

表 2.7.6.3-28 投与期間

		1 mg 群(%) （N=7）	2 mg 群(%) （N=7）	合計(%) （N=14）
治験薬投与期間（日）	平均値(SD)	368.1(17.5)	368.0(15.1)	368.1(15.7)
治験薬投与期間別の被験者数	≦28	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	29-56	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	57-84	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	85-168	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	169-266	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	267-364	3(42.9)	2(28.6)	5(35.7)
	364＜	4(57.1)	5(71.4)	9(64.3)
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-1】				

2.7.6.3.6.2 有害事象

有害事象は、NK-104 1 mg 群では全被験者（7/7 名）、2 mg 群では 71.4%（5/7 名）で認められた。副作用は、いずれの投与群でも認められなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものはなかった。

主な器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」1 mg 群 57.1%（4/7 名）、2 mg 群 71.4%（5/7 名）、「傷害、中毒および処置合併症」1 mg 群 57.1%（4/7 名）、2 mg 群 28.6%（2/7 名）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1 mg 群 57.1%（4/7 名）、2 mg 群 28.6%（2/7 名）であった。

重篤な有害事象は、1 mg 群の 1 名に「瘢痕」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

NK-104 1 mg、2 mg 群を併せて 2 名以上で発現した有害事象は、「季節性アレルギー」、「胃腸炎」、「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「靭帯捻挫」、「鼻出血」、「アレルギー性鼻炎」、「上気道の炎症」、「発疹」であった。

死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

有害事象発現例数及び発現率の概要を表 2.7.6.3-29、有害事象一覧を表 2.7.6.3-30、2 名以上で認められた有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6.3-31 に示した。

表 2.7.6.3-29 有害事象発現率

	1mg 群 (N=7)	2mg 群 (N=7)
有害事象発現例数及び発現率（%）[発現件数]	7(100.0) [23]	5(71.4) [22]
副作用	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
重篤な有害事象	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
重症度別		
軽度	5(71.4) [21]	5(71.4) [22]
中等度	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
高度	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
中止に至った有害事象	0(0.0) [0]	0(0.0) [0]
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-2】		

表 2.7.6.3-30 有害事象一覧

MedDRA 【器官別大分類】 基本語	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
全体の発現例数（%）[件数]	7(100.0) [23]	5(71.4) [22]
【胃腸障害】	0(0.0) [0]	2(28.6) [3]
齲歯	0(0.0) [0]	1(14.3) [2]
腸炎	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
【免疫系障害】	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
季節性アレルギー	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	4(57.1) [8]	5(71.4) [12]
胃腸炎	2(28.6) [2]	2(28.6) [2]
ウイルス性胃腸炎	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
歯肉炎	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
インフルエンザ	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
鼻咽頭炎	2(28.6) [3]	3(42.9) [6]
咽頭炎	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
肺炎	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
唾液腺炎	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
【傷害、中毒および処置合併症】	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
節足動物刺傷	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
前腕骨折	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
手骨折	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
靭帯捻挫	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
瘢痕	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
熱中症	0(0.0) [0]	1(14.3) [1]
【筋骨格系および結合組織障害】	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
四肢痛	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
【神経系障害】	1(14.3) [2]	0(0.0) [0]
頭痛	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
起立不耐性	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
鼻出血	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
アレルギー性鼻炎	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	1(14.3) [1]	2(28.6) [2]
【皮膚および皮下組織障害】	2(28.6) [2]	1(14.3) [1]
皮膚炎	1(14.3) [1]	0(0.0) [0]
発疹	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.3.1.1】		

表 2.7.6.3-31 2 名以上で発現した有害事象の発現被験者数及び発現率

MedDRA 【器官別大分類】 基本語	1mg 群 (N=7)	2mg 群 (N=7)
全体の発現例数（%）[件数]	7(100.0) [23]	5(71.4) [22]
【免疫系障害】	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
季節性アレルギー	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
【感染症および寄生虫症】	4(57.1) [8]	5(71.4) [12]
胃腸炎	2(28.6) [2]	2(28.6) [2]
鼻咽頭炎	2(28.6) [3]	3(42.9) [6]
咽頭炎	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
【傷害、中毒および処置合併症】	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
靭帯捻挫	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
【呼吸器、胸郭および縦隔障害】	4(57.1) [4]	2(28.6) [3]
鼻出血	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
アレルギー性鼻炎	2(28.6) [2]	0(0.0) [0]
上気道の炎症	1(14.3) [1]	2(28.6) [2]
【皮膚および皮下組織障害】	2(28.6) [2]	1(14.3) [1]
発疹	1(14.3) [1]	1(14.3) [1]
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-3】		

2.7.6.3.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

本治験では死亡例は認められなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

NK-104 1 mg 群 1 名（被験者識別コード：10-01）で、「瘢痕」（症例報告書記載名：小耳症術後瘢痕）が認められた。当該被験者は、同意取得時に 11 歳、同有害事象発現時に 12 歳であり、もともと「小耳症術後瘢痕」を合併していた。2013 年 5 月 30 日（投与 38 週時）に、小耳症の術後瘢痕に対する手術を夏期休暇中に実施する予定であることを確認し、2013 年 8 月 15 日に香川大学医学部附属病院に入院、8 月 16 日に手術、8 月 17 日に退院、同日に転帰が回復となったことを確認した。入院期間中、治験薬は休薬されたが、その後投与再開し、治験完了した。当該事象について、治療のための入院であることから重篤な有害事象と判断したが、合併症の術後瘢痕に対する治療のための入院であるため、治験薬との因果関係は否定された。

(3) 他の重要な有害事象

1) 中止に至った有害事象

本治験では中止に至った有害事象は認められなかった。

2) その他の着目すべき有害事象

NK-104 1 mg 群の 1 名（被験者識別コード：09-01）において投与 12 週来院時（2012 年 9 月 19 日）に「四肢痛」[症例報告書記載名：右上腕痛(CK、AST、ALT、LDH 上昇)]が認められ、同時期に測定された CK 値は 1919 U/L（院内検査値として 2020 U/L）であった。その他、AST 上昇（集中測定：83/ 院内：88 U/L、以下同）、ALT 上昇（38/ 40 U/L）、LDH 上昇（328/ 352 U/L）が認められた。この状況を考慮し、治験責任医師（担当医師）の判断で翌日（2012 年 9 月 20 日）から治験薬が一時休薬された。右上腕部以外の筋肉痛は認められなかった。また、同日に血中及び尿中ミオグロビンが追加測定され、基準値範囲内であることが確認された。

当該被験者は同意取得時に 13 歳、同有害事象発現時に 14 歳の男子であり、中学校で野球部に所属していた。投与 12 週来院時の診察において、来院前日（2012 年 9 月 18 日）から急に野球部の練習が厳しくなり、練習時間が増えたとの情報が聴取された。この情報を鑑み、治験責任医師は、当該事象が来院前日の過度な運動によるものと判断し、治験薬との因果関係は否定された。

また、2012 年 10 月 3 日に追跡調査の来院がなされたところ、自覚症状はなく、CK（集中測定：251/ 院内：258 U/L、以下同）、AST（29/ 29 U/L）、ALT（23/ 22 U/L）、LDH（244/ 261 U/L）の改善を確認し、いずれの項目もベースライン付近まで低下していたことから、2012 年 10 月 4 日から治験薬投与を再開することとなった。なお、当該被験者は最終投与時まで治験薬服薬を継続し、治験完了した。

2.7.6.3.6.4 臨床検査

NK-104 を含むスタチン系薬剤に関しては、骨格筋障害、肝機能障害、腎機能障害などの指標となる臨床検査項目に注目すべきであることが知られていることから、本項ではそれらに関連する代表的な臨床検査項目として、CK（骨格筋）、AST・ALT（肝機能）、クレアチニン・シスタチン C（腎機能）を重点的に検討した。その中で、変動が認められた CK について、測定値の平均値推移を表 2.7.6.3-32 に示した。

表 2.7.6.3-32 CK 平均値の推移

	NK-104 1 mg (N=7)[a)]	NK-104 2 mg (N=7)[a)]
	平均値　(SD)	平均値　(SD)
ベースライン	136.6　(76.6)	129.4　(42.1)
4 週	179.4　(114.4)	134.0　(37.0)
8 週	165.4　(120.3)	148.4　(57.8)
12 週	372.4　(683.3)	156.0　(76.0)
24 週	116.7　(40.3)	113.3　(30.4)
38 週	174.3　(151.8)	158.7　(69.0)
52 週	108.0　(39.8)	151.9　(34.4)
単位：U/L a)：いずれの時期においても各群 7 名 Source:　【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-4】		

投与 12 週で NK-104　1　mg 群の測定値の平均値上昇が認められた。この上昇は、症例 09-01 のみに起因し、当該症例が同時期に発現した筋肉痛に伴うものと考えられることから、重要な有害事象として当該症例の詳細を 2.7.6.3.6.3 に示した。AST、ALT、クレアチニン及びシスタチン C に関しては特に大きな変化は認められなかった。

また、小児被験者で注目すべき内分泌系臨床検査項目としてコルチゾール、アルドステロン、DHEAS、テストステロン、LH 及び FSH を評価した。その中で、変動が認められたコルチゾール及びテストステロンの測定値の平均値推移を表 2.7.6.3-33 に示した。

表 2.7.6.3-33 内分泌系臨床検査値　平均値の推移

		NK-104 1 mg (N=7)[a)]	NK-104 2 mg (N=7)[a)]
		平均値　(SD)	平均値　(SD)
コルチゾール (μg/dL)	ベースライン	8.17　(3.94)	12.06　(7.53)
	4 週	8.43　(3.98)	9.07　(4.67)
	8 週	5.81　(1.79)	8.73　(5.45)
	12 週	7.41　(1.75)	8.94　(6.32)
	24 週	8.51　(3.42)	9.60　(4.18)
	38 週	10.81　(2.53)	8.77　(2.29)
	52 週	8.53　(1.72)	10.54　(7.31)
テストステロン (ng/mL)	ベースライン	2.501　(2.805)	2.363　(2.859)
	4 週	1.609　(2.089)	2.081　(2.530)
	8 週	2.039　(2.504)	1.573　(2.094)
	12 週	2.941　(2.370)	1.454　(2.188)
	24 週	2.143　(2.601)	2.104　(2.622)
	38 週	2.539　(2.235)	2.349　(2.225)
	52 週	3.229　(2.487)	2.829　(2.092)

a)：いずれの時期においても各群 7 名

Source:　【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-5】

テストステロン平均値に関しては、投与後に一過性の低下が認められたものの、投与 52 週時にはベースラインに比べて上昇した。この上昇は思春期の発来又は進行によるものと考えられた。コルチゾール平均値に関しては、投与後に低下が認められたものの、投与 52 週時は 0 週時と同程度であった。

一部の内分泌系臨床検査項目は日内変動が大きいことが知られており、本治験でも採血時刻が内分泌系臨床検査値に影響を及ぼしている可能性が考えられたことから、当該検査項目の測定値に与える影響について、採血時刻（午前、午後）、薬剤（未投与、1 mg 投与、2 mg 投与）を固定効果、症例を変量効果とした混合効果モデルで検討した。解析結果を表 2.7.6.3-34 に示した。

表 2.7.6.3-34 内分泌系臨床検査値に影響を与える因子の探索的解析結果

項目	因子	NumDF	DenDF	F	P
テストステロン	薬剤	2	64.4	0.096	0.909
	採血時刻	1	63.1	20.878	0.000
DHEAS	薬剤	2	64.6	1.176	0.315
	採血時刻	1	60.4	0.514	0.476
コルチゾール	薬剤	2	51.3	0.052	0.949
	採血時刻	1	68.0	3.733	0.058
アルドステロン	薬剤	2	41.0	0.134	0.875
	採血時刻	1	71.2	5.356	0.024
LH	薬剤	2	59.7	0.950	0.392
	採血時刻	1	65.0	7.540	0.008
FSH	薬剤	2	62.5	2.831	0.067
	採血時刻	1	62.6	4.489	0.038
Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-10】					

テストステロン、アルドステロン、LH、FSH の測定値には、採血時刻が影響していることが示唆された。また、NK-104 がこれらの項目の値に影響を及ぼすことを示す結果は得られなかった。

なお、その他の臨床検査項目に関して、特記すべき傾向は認められなかった。

2.7.6.3.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

身長及び体重の測定値の平均値推移を表 2.7.6.3-35、表 2.7.6.3-36 に示した。いずれの項目も治験期間中に漸増した。

表 2.7.6.3-35 身長の推移

	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
	平均値（SD）	平均値（SD）
0 週	145.14（12.55）	149.96（13.12）
12 週	146.97（12.46）	151.40（12.95）
24 週	148.60（12.78）	152.63（13.00）
38 週	150.67（12.48）	153.73（12.68）
52 週	152.26（11.95）	155.29（12.20）
単位：cm Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-11】		

表 2.7.6.3-36 体重の推移

	NK-104 1mg (N=7)	NK-104 2mg (N=7)
	平均値（SD）	平均値（SD）
0 週	40.44（11.24）	41.70（9.62）
4 週	40.90（11.48）	42.24（9.90）
8 週	41.60（11.50）	43.09（9.80）
12 週	41.86（11.37）	43.68（10.11）
24 週	43.69（12.13）	44.34（10.47）
38 週	43.83（11.69）	45.69（11.29）
52 週	45.89（13.19）	47.71（12.00）
単位：kg Source: 【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 表 12-12】		

血圧及び脈拍数の測定値及び変化量の推移に関して特記すべき事項はなかった。

心電図に関しても、治験期間中に臨床的異常所見を認めた症例はなかった。

これらの項目について、治験期間中の測定値及び変化量の基本統計量を【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.3.4.2.7 及び 14.3.4.2.8】に、個々の症例の推移図を【5.3.5.2.1 NK-104-PH-01 14.3.4.5.9 及び 14.3.4.5.10】に示した。

2.7.6.3.6.6 安全性の結論

(1) 有害事象

有害事象の発現率は、NK-104 1 mg 群、2 mg 群でそれぞれ 100 %（7/7 名）、71.4%（5/7 名）であった。副作用を発現した被験者はいなかった。また、重症度が「高度」と判定されたものもなかった。

2 名以上で発現した有害事象は、「季節性アレルギー」、「胃腸炎」、「鼻咽頭炎」、「咽頭炎」、「靭帯捻挫」、「鼻出血」、「アレルギー性鼻炎」、「上気道の炎症」、「発疹」であった。ただし、これらの有害事象はいずれも軽度で、投与中に回復していることから、可逆的なものと考えられた。

症例 09-01 において、投与 12 週時に CK 値 1919 U/L を伴う筋肉痛が認められたが、前日の過度な運動が確認されたため、治験薬との因果関係は否定された。

器官別大分類の主な有害事象は、「感染症および寄生虫症」1 mg 群 57.1%（4/7 名）、2 mg 群 71.4%（5/7 名）、「傷害、中毒および処置合併症」1 mg 群 57.1%（4/7 名）、2 mg 群 28.6%（2/7 名）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」1 mg 群 57.1%（4/7 名）、2 mg 群 28.6%（2/7 名）であった。

重篤な有害事象は、NK-104 1 mg 群に 1 名、「瘢痕」が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、死亡例及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 臨床検査値、バイタルサイン等の要約

症例 09-01 において、投与 12 週時に CK 値の上昇（1919 U/L）が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

内分泌系臨床検査項目のテストステロン、アルドステロン、LH、FSH に関して、日内変動が影響している可能性が示唆された。また、NK-104 がこれらの項目の値に影響を及ぼすことを示す結果は得られなかった。

その他の臨床検査項目では、ベースラインから投与後の変動について NK-104 が起因すると考えられる著明な変動は認められなかった。

身長及び体重は治験期間中に漸増したが、本治験の対象集団が 10～15 歳の小児男子 FH 患者であることから、成長期の生理的現象であると考えられた。

また、血圧、脈拍及び心電図のいずれの検査項目でも、ベースラインから投与後の変動に懸念すべき変動は認められなかった。

以上から、小児 FH 男子患者に対する NK-104 の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.3.7 全般的結論

本治験により、NK-104 は 10～15 歳の小児 FH 男子患者に対して強い LDL-C 低下効果を有することが確認された。また、NK-104 の投与前及び投与 1 時間後の血漿中濃度が、1 mg 群より 2 mg 群で高かったこと、LDL-C 低下効果も同様に 1 mg 群より 2 mg 群でより強い傾向が認められたことから、小児 FH 患者の LDL-C 値の程度に応じた用量選択によって良好な脂質管理が可能となることが示された。

安全性に関しては、NK-104 1 mg 及び 2 mg のいずれにおいても、特に大きな安全性の問題は認められず、忍容可能な薬剤であることが確認された。

以上より、NK-104 は、適応を持つ医薬品がない本邦において、小児に対する脂質管理を改善する薬剤になり得ると考えられた。

2.7.6.4 欧州長期投与試験（NK-104-4.02EU）【資料 5.3.5.2.2】（評価資料）

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要

治験の標題：高リスクの脂質異常症を有する小児期の患者を対象とする NK-104 の 52 週間非盲検継続投与及び安全性試験
主要目的： 高リスクの脂質異常症を有する小児患者又は青少年患者を対象として、NK-104 1 mg QD、2 mg QD 及び 4 mg QD の安全性を 52 週間にわたって評価する。 副次目的： 脂質評価項目及び AHA の LDL-C 最低目標値（130 mg/dL 未満）、理想的目標値（110 mg/dL 未満）の到達率を測定することにより、NK-104 の有効性の持続性を 52 週間にわたって評価する。
治験デザイン：多施設共同 52 週間非盲検継続投与及び安全性試験 欧州 12 週間投与試験（NK-104-4.01EU）からの移行被験者及び新規組み入れ被験者を本試験の被験者とした。
開発のフェーズ：フェーズ III
対象： ・選択基準： NK-104-4.01EU を終了した者、又は新規組み入れ被験者で適格性調査において以下のすべての基準を満たした者を本治験の対象とした。 (1) Visit 1 における年齢が 6 歳以上 17 歳未満の男女 (2) 空腹時 LDL-C が 160 mg/dL 以上、又は 130 mg/dL 以上で以下のリスクファクターを一つ以上有した者 - 男子 - 心筋梗塞と定義された若年性心疾患を 50 歳以前に罹患した家族（二親等以内）又は 60 歳以前に罹患した家族（一親等）を有した者 - 低 HDL-C 血症（<45 mg/dL）又は高 TG 血症（>150 mg/dL）を有した者 - 高リポタンパク（a）血症（>75 nmol/L）を有した者 - 2 型糖尿病を有した者 - 高血圧症を有した者[年齢に応じた収縮期血圧及び拡張期血圧が 95 パーセンタイルを超えた者（【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Clinical Study Protocol】参照）] (3) スクリーニングの 5 週間以上前から、又は脂質測定時（Week -1）の 4 週間以上前から脂質低下薬を使用していなかった者 (4) 適切な食事療法を 8 週間以上実施していた者

・選択基準（続き）：
(5) 初経を経た女子は妊娠中又は授乳中ではなく、性的活動がある場合は、適切な避妊法を実施していた者
(6) 各国規制の要求に従い、被験者本人及び代諾者より文書での同意及び（必要に応じて）アセントが得られた者
・除外基準：
新規組み入れ被験者で、適格性調査時において以下の基準のいずれか一つにでも該当する者は本治験の対象から除外した。
(1) 治験薬を服用できなかった又は治験薬の服用を希望しなかった者
(2) 空腹時 TG > 400 mg/dL の者
(3) ホモ接合体家族性高コレステロール血症を有した者
(4) 二次性高脂血症（例：甲状腺機能低下症、HIV 感染症、全身性エリトマトーデス、臓器移植、悪性腫瘍の既往、ネフローゼ症候群、糖原病）を有した者
(5) スタチン不耐性､他のスタチンによる副作用又は治験薬の成分に対する過敏症を過去に発症したことがあった者
(6) スタチン以外の脂質低下薬を使用する必要があった者
(7) アフェレーシス療法を施行中の者
(8) 試験の目的に影響を及ぼす懸念のある併用薬を使用する必要があった者
(9) 1 型糖尿病を合併していた者
(10) スクリーニング時、コントロール不良の 2 型糖尿病患者（HbA1c > 9.0 %）
(11) スクリーニング時、血清クレアチニンが高値（> 2.0 mg/dL）の重度の腎機能障害患者
(12) コントロール不良の高血圧患者
(13) 未治療の甲状腺疾患を合併していた者
(14) 重症な肝障害、活動性肝疾患、又は ALT もしくは AST の持続的上昇（基準値上限の 3 倍以上）を認めた者
(15) 活動性筋肉疾患を合併していた者又は CK 値が基準値上限の 3 倍以上の者（運動による場合を除く）
(16) Hb が低値の者（男子：10 g/dL 未満、女子：9 g/dL 未満）又は ALP が年齢に応じた基準値上限の 2 倍以上の者
(17) 治験参加により患者の安全性に問題が生じると考えられる異常な臨床検査値を有した者
(18) 過去 5 年間で悪性腫瘍を罹患した者
(19) 喫煙者又は薬物依存症、アルコール依存症の既往を有した者
(20) 治験薬服用前 30 日以内に入院した者
(21) スクリーニング前 3 箇月以内に大規模な手術を受けた者
(22) 健康状態が安全性評価に影響する又は重大な安全性上のリスクになると治験責任医師が判断した者
(23) 治験薬を使用する他の臨床試験に同意取得前 30 日以内に参加した者又は本治験実施期間中に参加する者

2.7.6 個々の試験のまとめ（NK-104-4.02EU）

計画被験者数及び設定根拠：
・計画被験者数：120 名
・設定根拠：
1 年間で約 100 名の安全性データを評価するために、中止・脱落率を 20 %と想定して、組み入れ被験者数を 120 名と設定した。

治験薬、ロット番号：
・治験薬：NK-104 1 mg 錠、2 mg 錠、4 mg 錠
・ロット番号：NK-104 1 mg 錠（G00003_B）、2 mg 錠（G00014_A）、4 mg 錠（G00015_A）

投与方法、投与量及び投与期間：
・投与方法、投与量：
NK-104 1 mg（1 mg 錠）、2 mg（2 mg 錠）又は 4 mg（4 mg 錠）を 1 日 1 回、朝に経口投与した。組み入れられた被験者は、投与に至らなかった 1 名を除き、NK-104 1 mg から服用を開始し、投与 4 週時及び 8 週時の空腹時 LDL-C 値に基づき、以下の基準で増量の可否を判断した。
(1) 投与 4 週時の判断基準
・空腹時 LDL-C が 110 mg/dL より高かった場合、NK-104 2 mg に増量し、投与 8 週時に来院することとした。
・空腹時 LDL-C が 110 mg/dL 以下の場合、NK-104 1 mg を継続服用し、投与 16 週時に来院することとした。
(2) 投与 8 週時の判断基準（投与 4 週時の空腹時 LDL-C が 110mg.dL より高かった被験者）
・空腹時 LDL-C が 110 mg/dL より高かった場合、NK-104 4 mg に増量し、投与 12 週時に来院することとした。
・空腹時 LDL-C が 110 mg/dL 以下であった場合、NK-104 2 mg を継続服用し、投与 16 週時に来院することとした。
被験者は個々の最高用量の NK-104 を投与 52 週時まで継続服用するが、必要に応じて、用量を減量し、空腹時 LDL-C が 130/mg/dL 未満の間は減量した用量で継続することを可とした。また、最高用量の NK-104 を 4 週間以上服用しても、LDL-C が 130 mg/dL 未満に到達せず、他の治療法が妥当であると治験担当医師が判断した場合、治験中止することとした。
・投与期間：52 週間

評価指標及びその評価基準：
<u>有効性</u>
(1) 各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率
(2) 各時期における LDL-C 到達率（最低目標値：130 mg/dL、理想的目標値：110 mg/dL）
(3) 各時期における以下の項目のベースラインからの変化率
HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo A1、Apo B
(4) 各時期における以下の項目のベースラインからの変化量
TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比、Apo B:Apo A1 比

評価指標及びその評価基準（続き）：

安全性

(1) 有害事象
(2) 臨床検査値
(3) バイタルサイン
(4) 安静時 12 誘導心電図
(5) 身体検査

統計手法：

基本統計量を算出した。

なお、部分集団は、対象疾患別（FH、Non-FH）、年齢（6～9 歳、10～15 歳、16 歳）、性別（男子、女子）について基本統計量を算出した。

(1) 解析対象集団

1) Enrolled Set

組み入れられたすべての被験者とした。

2) FAS

組み入れられた被験者で、少なくとも 1 回は治験薬を服用し、評価可能なベースラインと治験薬服用後の脂質測定値を有する被験者とした。

3) 安全性解析対象集団

組み入れられた被験者で、少なくとも 1 回は治験薬を服用した被験者とした。

(2) 有効性の解析

以下の項目について、測定値並びに変化率又は変化量について基本統計量を算出した。

・変化率を算出する項目

LDL-C、HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo A1、Apo B

・変化量を算出する項目

TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比、Apo B:Apo A1 比

統計手法（続き）: (3) 安全性の解析 1) 有害事象 有害事象の発現例数及び発現率を集計した。 2) 臨床検査値 各時期の臨床検査値について、基本統計量を算出した。 3) バイタルサイン ベースライン及び各時期の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体重、身長及び BMI について基本統計量を算出した。 4) 安静時 12 誘導心電図 Week 0 又は Week 52 で異常値を示した被験者数及び率を算出した。 5) 身体検査 身体検査の結果について、ベースライン及び投与後[投与 28 週時、52 週時、52 週時（LOCF）]を示した。タナーステージについて、ベースライン及び投与後を示した。
実施医療機関： 計 9 施設（ギリシャ、フランス、イタリア、オランダ、スペイン）
公表文献： なし
治験実施期間： [redacted] 最初の被験者の同意取得日 : [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 最終の被験者の検査・観察終了日 : [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.4.2 治験スケジュール

観察・検査スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2 観察・検査スケジュール

	休薬期間[a]		治療期							
Visit	スクリーニング[a]	脂質測定[a]	1[b]	2	3[c]	4[c]	5	6	7	8[d]
Week	-5/-1	-1	0	4	8	12	16	28	40	52/中止時
同意・アセント取得[e]	○		○							
適格性調査	○	○	○							
被験者背景	○[f]		○[f]							
病歴・家族歴調査[g]	○[f]		○[f]							
身体検査	○		○					○		○
心電図			○							○
バイタルサイン（体重・身長含む）	○		○	○	○	○	○	○	○	○
遺伝子診断[h]			○							
血液生化学的検査[i]	○		○		○	○	○	○	○	○
血液学的検査[j]	○		○		○	○	○	○	○	○
ホルモン検査[k]	○		○				○	○	○	○
肝臓中及び筋肉中酵素[l]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清クレアチニン	○		○	○	○	○	○	○	○	○
甲状腺刺激ホルモン	○									
脂質測定（全項目）[m]	○[n]	○	○		○			○	○	○
脂質測定（部分項目）[m]	○[n]			○		○	○			
リポ蛋白（a）	○									○
尿検査[o]	○		○				○	○	○	○
妊娠検査[p]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ミオグロビン（血漿中及び尿中）[q]	必要に応じて実施									
月経周期の確認[r]	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
食事療法の指示	○[f]		○[f]							
食事療法の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
前治療薬･併用薬の確認	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の確認[s]		○	○	○	○	○	○	○	○	○
治験薬交付			○	○[t]	○[u]	○	○	○	○	
服薬遵守状況確認				○	○	○	○	○	○	○

a. NK-104-4.01EU に参加していなかった被験者については、スクリーニング・休薬期間を設定した。NK-104-4.01EU から移行してきた被験者については、スクリーニング・休薬期間を設定しなかった。前治療薬を使用していない被験者についてはスクリーニング検査を Week -1 とした。前治療薬を使用しており休薬が必要な被験者には Week -5 で来院し、スクリーニング検査を実施し、休薬の後、Week -1 で脂質測定を実施した。脂質測定の Visit は前治療薬を使用していた被験者のみ対象とした。

b. NK-104-4.01EUから移行してきた被験者については、その最終来院を本試験のVisit 1とした。
c. Visit 2におけるLDL-C値の結果、NK-104増量となった被験者に対してのみVisit 3を設けた。また、Visit 3におけるLDL-C値の結果、NK-104増量となった被験者に対してのみVisit 4を設けた。
d. 中止した被験者については、中止時に、Visit 8で予定しているすべての検査等を実施した。中止時であることが判別可能なようにした。
e. 同意・アセントは、治験開始前に取得した。
f. 被験者背景及び病歴の確認及び食事療法の指示は、NK-104-4.01EUに参加しなかった被験者に対してはスクリーニング時に実施した。NK-104-4.01EUに参加した被験者に対しては、Visit 1で実施した。
g. 家族歴の詳細として、特に循環器系及び脂質について記録した。
h. NK-104-4.01EUに参加しなかった被験者に対して、Visit 1 (Week 0)で遺伝子診断用の採血を実施した。
i. 血液生化学的検査の項目は、ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、尿素、ALP、ビリルビン、総蛋白、アルブミン、カルシウム、無機リン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、空腹時血糖、HbA1c、シスタチン-Cとした。
j. 血液学的検査の項目は、白血球数及び白血球百分率、赤血球数、Hb、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球Hb量、平均赤血球Hb濃度、血小板とした。
k. ホルモン評価項目は、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン硫酸塩、エストラジオール（女子のみ）、テストステロン（男子のみ）、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモンとした。
l. 肝臓中酵素はALT及びAST、筋肉中酵素はCKとした。
m. 脂質測定の全項目はLDL-C、HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo A1及びApo Bとした。部分項目は上記項目からApo A1及びApo Bを除いたものとした。
n. スクリーニング時には、脂質低下薬を使用していなかった被験者に対して全項目の脂質測定を実施し、脂質低下薬を休薬する被験者に対して部分項目の脂質測定を実施した。
o. 尿検査ではpH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、亜硝酸塩及び比重について実施した。尿蛋白が検出された場合には、尿中アルブミン:クレアチニン比を評価した。
p. 初経を経た女子に対して妊娠検査を実施した。
q. 血漿中及び尿中ミオグロビンは治験期間中、必要に応じて評価された。
r. 初経を経た女子に対して毎月の生理の開始日及び終了日を記録した。治験期間中に初経を迎えた際にも記録を残した。
s. 最後の治験薬を服用してから30日以内に起きた有害事象（重篤な有害事象を含む）を評価した。
t. Visit 2では、NK-104 1 mg及び2 mgを交付した。Visit 2における空腹時LDL-C値が110 mg/dLより高かった場合、約1週間後に電話にてNK-104 2 mgを服用するように指示した。110 mg/dL以下であった場合、NK-104 1 mgを継続服用した。
u. Visit 3では、NK-104 2 mg及び4 mgを交付した。Visit 3における空腹時LDL-C値

が 110 mg/dL より高かった場合、約 1 週間後に電話にて NK-104 4 mg を服用するように指示した。110 mg/dL 以下であった場合、NK-104 2 mg を継続服用した。

2.7.6.4.3 被験者の内訳

被験者が治験終了時に服用していた用量を以て NK-104 の用量とした。被験者の大半は NK-104 4mg 群であった。なお、組み入れられた被験者のうち 1 名は治験薬を服用せずに治験中止となったため、合計被験者数にのみ含めた。

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に、NK-104-4.01EU からの継続被験者数を表 2.7.6.4-4 に示した。

計 113 名が組み入れられ、NK-104-4.01EU からの継続被験者数は 84 名、新規で組み入れられた被験者数は 29 名であった。新規組み入れとなった被験者のうち 3 名は、NK-104-4.01EU に組み入れられていた被験者であった。そのうち 1 名は NK-104-4.01EU を完了し、約 6 週間の休薬後に新規の被験者番号と共に組み入れられた（201-003/201-100）。他の 2 名は NK-104-4.01EU を有害事象で中止後、組み入れられた（501-003 / 501-100，501-006 / 501-101）。なお、この 3 名は持越し効果を避けるための十分な休薬期間が設けられていたため、有効性パラメーターのベースライン値は本治験（NK-104-4.02EU）でのベースライン値とした。

治験を終了した被験者 113 名のうち 1mg で終了した被験者は 3 名であり、そのうち 2 名は新規組み入れ被験者、1 名は NK-104-4.01EU からの継続被験者であった（プラセボ群）。2mg で終了した被験者は 6 名であり、そのうち 3 名は新規組み入れ被験者、3 名は NK-104-4.01EU から継続被験者であった（2mg 群: 2 名、4mg 群: 1 名）。4mg で終了した被験者は 103 名であり、そのうち 23 名は新規組み入れ被験者、80 名は NK-104-4.01EU からの継続被験者であった（プラセボ投与群: 20 名、1mg 群: 17 名、2mg 群: 20 名、4mg 群: 23 名）。

終了した被験者のうち計 99 名が治験を完了し、14 名（治験薬を服用せずに治験中止した 1 名を含む）が治験を中止した。1mg, 2mg, 4mg の各用量群で治験を完了した被験者はそれぞれ、2 名、5 名、92 名であり、治験を中止した被験者はそれぞれ、1 名、1 名、11 名であった。主な中止理由は、同意撤回又は治験中止の申し出であった。

被験者の大半が FH として診断された。FH の診断には医師判断及び遺伝子診断が用いられており、それぞれの FH 患者数に不整合が認められた。医師判断による FH 患者数は表に記載している 108 名ではなく 109 名であり、遺伝子診断による FH 患者数は 109 名ではなく 107 名(表 2.7.6.4-6 参照)である。FH 患者又は non-FH 患者であることは記述的なものであること、本治験の選択基準及び除外基準に設定していないこと及び治験全体の結果の解釈に影響しないと考えられたことから、表及びリストを修正しなかった。

表 2.7.6.4-3 被験者の内訳

	NK-104 1 mg n (%)	NK-104 2 mg n (%)	NK-104 4 mg n (%)	NK-104 Total n (%)
Enrolled	3 (100.0)	6 (100.0)	103 (100.0)	113 (100.0)
Completed double-blind study (NK-104-4.01EU)	1 (33.3)	3 (50.0)	80 (77.7)	84 (74.3)
New patient	2 (66.7)	3 (50.0)	23 (22.3)	29 (25.7)
Completed the study	2 (66.7)	5 (83.3)	92 (89.3)	99 (87.6)
Early withdrawal during the study	1 (33.3)	1 (16.7)	11 (10.7)	14 (12.4)
Primary reason for discontinuation:				
-Withdrew consent or requested discontinuation	1 (33.3)	0 (0.0)	9 (8.7)	11 (9.7)
-SAE, clinically significant AE, severe laboratory abnormality, intercurrent illness, or other medical condition which indicates to the Investigator that continued participation is not in the best interest of the patient	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (0.9)
-Fasting LDL-C >130 mg/dL (3.4 mmol/L) after at least 4 weeks of treatment with the maximum tolerated dose of study drug	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)
-Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.9)

Note: Percentages were calculated using the number of patients who were enrolled as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.2】

表 2.7.6.4-4 NK-104-4.01EU からの継続被験者数

	NK-104 1 mg (N=3) n (%)	NK-104 2 mg (N=6) n (%)	NK-104 4 mg (N=103) n (%)	NK-104 Total (N=113) n (%)
New Patients	2 (66.7)	3 (50.0)	23 (22.3)	29 (25.7)
Patients from Double-Blind Study (NK-104-4.01EU)	1 (33.3)	3 (50.0)	80 (77.7)	84 (74.3)
Placebo	1 (33.3)	0 (0.0)	20 (19.4)	21 (18.6)
NK-104 1 mg	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (16.5)	17 (15.0)
NK-104 2 mg	0 (0.0)	2 (33.3)	20 (19.4)	22 (19.5)
NK-104 4 mg	0 (0.0)	1 (16.7)	23 (22.3)	24 (21.2)
Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.3】				

各解析対象集団の内訳を表 2.7.6.4-5 に示した。Enrolled Set は 113 名（治験薬を服用せずに治験中止した 1 名を含む）並びに安全性解析対象集団及び FAS では 112 名の被験者のうち、いずれの解析対象集団も 1mg, 2mg, 4mg の各用量群で治験を終了した被験者はそれぞれ、3 名、6 名、103 名であった。

表 2.7.6.4-5 解析対象集団

	NK-104 1 mg n (%)	NK-104 2 mg n (%)	NK-104 4 mg n (%)	NK-104 Total n (%)
Enrolled Set [1]	3 (100.0)	6 (100.0)	103 (100.0)	113 (100.0)
Safety Set [2]	3 (100.0)	6 (100.0)	103 (100.0)	112 (99.1)
FAS [3]	3 (100.0)	6 (100.0)	103 (100.0)	112 (99.1)
[1] Enrolled Set included all patients enrolled in the study. [2] Safety Set included all enrolled patients who received at least 1 dose of study drug. [3] Full Analysis Set (FAS) included all enrolled patients who received at least 1 dose of study drug and had a baseline lipid measurement and at least 1 valid post-baseline lipid measurement. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.4】				

2.7.6.4.4 被験者背景

人口統計学的データを表 2.7.6.4-6 に示した。

被験者の大半は女性 58 名(51.8%)、白人 107 名（95.5%）であり、FH 患者数は医師判断で 109 名(97.3%)、遺伝子診断で 107 名(95.5%)であった。また、平均年齢は 10.8 歳であった。ベースラインにおける平均身長、平均体重及び平均 BMI はそれぞれ 148.8 cm、45.0 kg 及び 19.62 kg/m^2 であった。タナーステージⅠ又はⅡで登録された被験者は 72 名(64.3%)であった。

なお、リスクファクターを持たない被験者は 24 名（21.4%）であり、1 つのリスク

ファクターを持つ者、2 つのリスクファクターを持つ者及び 3 つ以上のリスクファクターを持つ者はそれぞれ 48 名（42.9%）、33 名（29.5%）及び 7 名（6.3%）であった。

表 2.7.6.4-6 人口統計学的データ

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N = 112
Age at randomisation (years)				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	12.0 (2.65)	10.5 (3.08)	10.8 (2.98)	10.8 (2.96)
Age group – n (%)				
≥6 to <12 years	2 (66.7)	3 (50.0)	62 (60.2)	67 (59.8)
≥12 to <17 years	1 (33.3)	3 (50.0)	41 (39.8)	45 (40.2)
Age group – n (%)				
≥6 to <10 years	0 (0.0)	2 (33.3)	40 (38.8)	42 (37.5)
≥10 to <15 years	2 (66.7)	4 (66.7)	47 (45.6)	53 (47.3)
≥15 to <17 years	1 (33.3)	0 (0.0)	16 (15.5)	17 (15.2)
Age group – n (%)				
≥6 to <10 years	0 (0.0)	2 (33.3)	40 (38.8)	42 (37.5)
≥10 to <16 years	3 (100.0)	4 (66.7)	54 (52.4)	61 (54.5)
≥16 to <17 years	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (8.7)	9 (8.0)
Gender – n (%)				
Male	2 (66.7)	4 (66.7)	48 (46.6)	54 (48.2)
Female	1 (33.3)	2 (33.3)	55 (53.4)	58 (51.8)
Race – n (%)				
Asian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaskan Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black/African or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
Native Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White/Caucasian	3 (100.0)	6 (100.0)	98 (95.1)	107 (95.5)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.8)

Note: Baseline for weight and BMI was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4】

表 2.7.6.4-6 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N = 112
Ethnicity – n (%)				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	1 (16.7)	5 (4.9)	6 (5.4)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	5 (83.3)	98 (95.1)	106 (94.6)
Country – n (%)				
France	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.8)	7 (6.3)
Greece	2 (66.7)	0 (0.0)	21 (20.4)	23 (20.5)
Italy	0 (0.0)	3 (50.0)	22 (21.4)	25 (22.3)
Netherlands	0 (0.0)	2 (33.3)	46 (44.7)	48 (42.9)
Spain	1 (33.3)	1 (16.7)	7 (6.8)	9 (8.0)
Diagnosis by Investigator – n (%)				
Heterozygous FH	2 (66.7)	6 (100.0)	100 (97.1)	108 (96.4)
Familial mixed (combined) Hypercholesterolaemi	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)
Dyslipidaemia in Diabetes mellitus II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
Diagnosis by genetic testing – n (%)				
FH	2 (66.7)	5 (83.3)	102 (99.0)	109 (97.3)
Non-FH	1 (33.3)	1 (16.7)	1 (1.0)	3 (2.7)
Tanner staging – n (%)				
I	1 (33.3)	2 (33.3)	44 (42.7)	47 (42.0)
II	2 (66.7)	1 (16.7)	22 (21.4)	25 (22.3)
III	0 (0.0)	2 (33.3)	10 (9.7)	12 (10.7)
IV	0 (0.0)	1 (16.7)	12 (11.7)	13 (11.6)
V	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (14.6)	15 (13.4)

Note: Baseline for weight and BMI was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4】

表 2.7.6.4-6 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N = 112
Previous lipid-lowering medication at screening – n (%)				
Yes				
New Patients	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.9)	3 (2.7)
Placebo from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (8.7)	9 (8.0)
NK-104 1 mg from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.9)	4 (3.6)
NK-104 2 mg from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	2 (33.3)	8 (7.8)	10 (8.9)
NK-104 4 mg from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	1 (16.7)	9 (8.7)	10 (8.9)
No				
New Patients	2 (66.7)	3 (50.0)	20 (19.4)	25 (22.3)
Placebo from (NK-104-4.01EU)	1 (33.3)	0 (0.0)	11 (10.7)	12 (10.7)
NK-104 1 mg from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (12.6)	13 (11.6)
NK-104 2 mg from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (11.7)	12 (10.7)
NK-104 4 mg from (NK-104-4.01EU)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (13.6)	14 (12.5)
Number of risk factors - n (%)				
None	1 (33.3)	1 (16.7)	22 (21.4)	24 (21.4)
1 risk factor	0 (0.0)	3 (50.0)	45 (43.7)	48 (42.9)
2 risk factors	2 (66.7)	2 (33.3)	29 (28.2)	33 (29.5)
>2 risk factors	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.8)	7 (6.3)

Note: Baseline for weight and BMI was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4】

表 2.7.6.4-6 人口統計学的データ（続き）

Characteristic Category/Statistic	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N = 6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N = 112
Height (cm)				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	150.0 (5.29)	147.0 (15.81)	148.8 (16.49)	148.8 (16.19)
Weight (kg)				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	41.1 (7.75)	44.9 (16.51)	45.1 (17.30)	45.0 (17.00)
BMI (kg/m^2)				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	18.27 (3.277)	20.14 (3.804)	19.62 (4.525)	19.62 (4.441)

Note: Baseline for weight and BMI was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Percentage was calculated using the number of patients in the column heading as the denominator.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.5.4】

2.7.6.4.5 有効性の結果

(1) LDL-C

各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率を表 2.7.6.4-7 に示した。NK-104 Total における投与 28 週時以降のベースラインからの LDL-C 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-38.1%、-38.1%、-37.5%及び-37.8%であった。

また、NK-104 投与により、LDL-C が AHA の最低目標値（130 mg/dL 未満）、理想的目標値（110 mg/dL 未満）に到達した被験者数を表 2.7.6.4-8 に示した。NK-104 Total において投与 52 週時（LOCF）で AHA の最低目標値を達成した被験者は 47 名（42.0%）であった。また、NK-104 Total において投与 52 週（LOCF）で AHA の理想的目標値を達成した被験者は 23 名（20.5%）であった。

表 2.7.6.4-7 各時期におけるベースラインからの LDL-C 変化率

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Baseline				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	167.5 (15.62)	186.2 (32.27)	234.1 (53.18)	229.7 (53.62)
Percent Change from Baseline				
Week 4				
n	3	5	96	104
Mean (SD)	-37.1 (6.06)	-27.5 (7.79)	-25.5 (10.31)	-25.9 (10.25)
Week 8				
n	1	5	84	90
Mean (SD)	-24.5 (-)	-28.7 (22.39)	-31.0 (9.69)	-30.8 (10.53)
Week 12				
n	0	2	75	77
Mean (SD)	-	-22.9 (0.37)	-38.6 (10.77)	-38.2 (10.92)
Week 16				
n	3	4	76	83
Mean (SD)	-34.9 (6.19)	-24.8 (28.67)	-39.6 (10.30)	-38.7 (11.78)
Week 28				
n	2	4	75	81
Mean (SD)	-40.4 (3.65)	-32.2 (7.55)	-38.3 (10.68)	-38.1 (10.48)
Week 40				
n	2	3	71	76
Mean (SD)	-38.2 (5.69)	-35.6 (8.88)	-38.2 (11.95)	-38.1 (11.67)
Week 52				
n	1	3	70	74
Mean (SD)	-37.9 (-)	-33.3 (7.89)	-37.6 (11.67)	-37.5 (11.45)
Week 52 with LOCF				
n	3	6	103	112
Mean (SD)	-37.0 (8.85)	-31.0 (8.00)	-38.3 (12.29)	-37.8 (12.07)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.1.1】

表 2.7.6.4-8 LDL-C が AHA 目標値に到達した被験者数

Time Point Threshold	NK-104 1 mg N = 3	NK-104 2 mg N =6	NK-104 4 mg N = 103	NK-104 Total N =112
Week 52 with LOCF				
Number of patients	3	6	103	112
LDL-C <130 mg/dL – n (%)	2 (66.7)	4 (66.7)	41 (39.8)	47 (42.0)
LDL-C <110 mg/dL – n (%)	2 (66.7)	1 (16.7)	20 (19.4)	23 (20.5)
Note: Number of patients who had a LDL-C measurement at the specified visit was used as the denominator to calculate the percents. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.1.2】				

(2) 他の脂質評価項目

他の脂質評価項目（HDL-C、Non-HDL-C、TC、TG、Apo A1、Apo B、TC:HDL-C 比、Non-HDL-C:HDL-C 比、Apo B:Apo A1 比）のベースライン及び投与 28 週時以降のベースラインからの変化率又は変化量をそれぞれ表 2.7.6.4-9、表 2.7.6.4-10、表 2.7.6.4-11、表 2.7.6.4-12、表 2.7.6.4-13、表 2.7.6.4-14、表 2.7.6.4-15、表 2.7.6.4-16 及び表 2.7.6.4-17 に示した。

NK-104 Total における結果を以下に示す。HDL-C 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ 5.8%、6.3%、1.7%及び 1.8%であった。Non-HDL-C 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-36.1%、-36.2%、-35.6%及び-36.0%であった。TC 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-29.1%、-29.1%、-29.4%及び-29.5%であった。TG 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-5.8%、-7.3%、-7.0%及び-7.6%であった。Apo A1 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ 0.5%、2.8%、-0.0%及び-0.1%であった。Apo B 変化率は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-32.5%、-32.2%、-32.5%及び-32.4%であった。TC:HDL-C 比の変化量は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-2.05、-2.10、-1.90 及び-1.87 であった。Non-HDL-C:HDL-C 比の変化量は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-2.05、-2.10、-1.90 及び-1.87 であった。Apo B:Apo A1 比の変化量は、投与 28 週時、40 週時、52 週時及び 52 週時（LOCF）において、それぞれ-0.37、-0.39、-0.37 及び-0.36 であった。

表 2.7.6.4-9 ベースラインからの HDL-C の変化率

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
HDL-C	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	51.3 (7.09)	52.1 (8.32)	52.4 (12.19)	52.4 (11.86)
	Percent Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-2.8 (10.21)	2.2 (11.98)	6.2 (16.53)	5.8 (16.19)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-4.2 (0.31)	8.6 (13.96)	6.5 (15.49)	6.3 (15.25)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	0.0 (-)	3.8 (12.33)	1.7 (17.72)	1.7(17.35)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-4.1 (5.39)	1.9 (8.36)	2.0 (16.84)	1.8 (16.29)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.1】

表 2.7.6.4-10 ベースラインからの Non-HDL-C の変化率

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Non-HDL-C	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	185.7 (19.38)	201.9 (30.40)	251.3 (55.71)	246.9 (55.93)
	Percent Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-35.9 (1.03)	-30.5 (7.29)	-36.4 (10.65)	-36.1 (10.43)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-34.9 (5.04)	-33.9 (10.39)	-36.3 (11.67)	-36.2 (11.43)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-39.1 (-)	-33.4 (7.48)	-35.6 (11.42)	-35.6 (11.19)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-37.4 (7.95)	-30.1 (7.42)	-36.3 (12.30)	-36.0 (12.03)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.2】

表 2.7.6.4-11 ベースラインからの TC の変化率

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
TC	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	237.0 (25.61)	254.0 (33.29)	303.7 (55.55)	299.3 (55.96)
	Percent Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-28.9 (2.39)	-24.3 (6.75)	-29.3 (9.25)	-29.1 (9.06)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-28.3 (3.34)	-26.0 (8.58)	-29.3 (10.19)	-29.1 (9.97)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-31.3 (-)	-26.5 (6.20)	-29.5 (9.91)	-29.4 (9.71)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-30.2 (5.14)	-23.6 (5.71)	-29.9 (10.67)	-29.5 (10.42)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.3】

表 2.7.6.4-12 ベースラインからの TG の変化率

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
TG	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	92.2 (23.99)	78.7 (21.07)	86.1 (37.72)	85.9 (36.63)
	Percent Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	2.8 (33.14)	-10.4 (7.48)	-5.8 (34.21)	-5.8 (33.18)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-0.6 (10.57)	-6.8 (40.13)	-7.5 (30.77)	-7.3 (30.48)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-48.5 (-)	-31.0 (13.02)	-5.4 (29.62)	-7.0 (29.73)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-39.0 (8.33)	-19.2 (17.67)	-6.0 (32.62)	-7.6 (32.08)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.4】

表 2.7.6.4-13 ベースラインからの Apo A1 の変化率

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Apo A1	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	125.8 (13.81)	134.5 (14.04)	133.1 (21.23)	133.0 (20.69)
	Percent Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-4.8 (3.05)	-3.7 (8.43)	0.8 (11.28)	0.5 (11.06)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	0.4 (5.70)	7.0 (12.32)	2.7 (11.07)	2.8 (10.94)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-7.9 (-)	-5.8 (8.01)	0.3 (14.58)	-0.0 (14.32)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-4.8 (2.90)	-0.9 (7.78)	0.1 (14.40)	-0.1 (13.93)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.5】

表 2.7.6.4-14 ベースラインからの Apo B の変化率

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Apo B	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	106.0 (14.73)	113.8 (13.43)	143.7 (28.61)	141.1 (29.06)
	Percent Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-29.8 (7.23)	-31.7 (6.70)	-32.7 (10.06)	-32.5 (9.81)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-30.3 (5.79)	-29.1 (10.59)	-32.4 (11.34)	-32.2 (11.13)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-34.0 (-)	-27.8 (4.60)	-32.7 (10.69)	-32.5 (10.47)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-27.9 (5.59)	-22.9 (8.30)	-33.1 (11.37)	-32.4 (11.33)

Unit = mg/dL

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.6】

表 2.7.6.4-15 ベースラインからの TC:HDL-C 比の変化量

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
TC:HDL-C Ratio	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	4.65 (0.331)	4.96 (0.826)	6.10 (1.796)	6.00 (1.765)
	Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-1.29 (0.389)	-1.39 (0.656)	-2.10 (1.259)	-2.05 (1.234)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-1.20 (0.039)	-1.75 (0.700)	-2.14 (1.085)	-2.10 (1.067)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-1.61 (-)	-1.58 (0.800)	-1.92 (1.180)	-1.90 (1.157)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-1.27 (0.478)	-1.25 (0.641)	-1.92 (1.248)	-1.87 (1.220)

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.7】

表 2.7.6.4-16 ベースラインからの Non-HDL-C:HDL-C 比の変化量

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Non-HDL-C :HDL-C Ratio	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	3.65 (0.331)	3.96 (0.826)	5.10 (1.796)	5.00 (1.765)
	Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-1.29 (0.389)	-1.39 (0.656)	-2.10 (1.259)	-2.05 (1.234)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-1.20 (0.039)	-1.75 (0.700)	-2.14 (1.085)	-2.10 (1.067)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-1.61 (-)	-1.58 (0.800)	-1.92 (1.180)	-1.90 (1.157)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-1.27 (0.478)	-1.25 (0.641)	-1.92 (1.248)	-1.87 (1.220)

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.8】

表 2.7.6.4-17 ベースラインからの Apo B:Apo A1 比の変化量

			NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Apo B:Apo A1 Ratio	Baseline	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	0.84 (0.076)	0.85 (0.131)	1.11 (0.289)	1.09 (0.288)
	Change from Baseline					
	Week 28	n	2	4	75	81
		Mean (SD)	-0.22 (0.111)	-0.26 (0.054)	-0.38 (0.195)	-0.37 (0.191)
	Week 40	n	2	3	71	76
		Mean (SD)	-0.25 (0.017)	-0.32 (0.092)	-0.39 (0.183)	-0.39 (0.180)
	Week 52	n	1	3	70	74
		Mean (SD)	-0.26 (-)	-0.21 (0.109)	-0.37 (0.207)	-0.37 (0.205)
	Week 52 with LOCF	n	3	6	103	112
		Mean (SD)	-0.21 (0.044)	-0.19 (0.077)	-0.37 (0.220)	-0.36 (0.217)

Note: For patients who enrolled in the double-blind study (NK-104-4.01EU), baseline at double-blind study was used as baseline for this study (NK-104-4.02EU). For new patients, baseline was defined as the average of the valid values at the qualifying visit (Week -1) and Visit 1 (Week 0). If the lipid value at one visit was missing, the value at the other visit was used as baseline. If the lipid values at both visits were missing, then the last valid lipid value prior to first dose of study drug was used as baseline.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.2.2.9】

2.7.6.4.5.1 有効性の結論

有効性の主要評価項目である LDL-C の変化率は、NK-104 Total において臨床的に意味のある減少が認められた。また、投与 52 週時(LOCF)の LDL-C 平均変化率は-37.8%であった。

また、NK-104 の投与により、投与 52 週時(LOCF)で AHA の最低目標値（130 mg/dL 未満）及び理想的目標値（110 mg/dL 未満）を達成した被験者は、NK-104 Total においてそれぞれ 47 名（42.0%）及び 23 名（20.5%）であった。

以下に示す脂質評価項目では、NK-104 Total において投与 52 週時(LOCF)のベースラインからの変化率又は変化量において改善が認められた。

- Non-HDL-C（平均変化率は-36.0%）
- TC（平均変化率は-29.5%）
- TG（平均変化率は-7.6%）
- Apo B（平均変化率は-32.4%）
- TC:HDL-C 比（平均変化値は-1.87）
- Non-HDL-C:HDL-C 比（平均変化値は-1.87）
- Apo B:Apo A1 比（平均変化値は-0.36）

大半の被験者は治験期間中のいずれかの時点で 4mg 投与群に属していたため、用量群毎の治療効果の差を検出することは困難であった。

2.7.6.4.6 安全性の結果

有害事象の発現状況、臨床検査成績、バイタルサイン、タナーステージについては、NK-104 Total の結果を示した。

2.7.6.4.6.1 曝露状況

治験薬の曝露状況を表 2.7.6.4-18 に示した。NK-104 Total における平均曝露期間は 342.0 日間であった。また、1mg 群、2mg 群及び 4mg 群での平均曝露期間は、それぞれ 40.7 日間、46.9 日間及び 274.9 日間であった。大半の被験者（88.4%）は 40 週間以上の曝露期間であった。また、治験期間中、2 名において用量減量が行われた。被験者番号 403-101 は 1mg が割り当てられたが、2mg を誤って服用していたため、本事象発覚後に 1mg に減量した。被験者番号 201-027 は筋肉痛、腹痛及び疲労により 4mg から 2mg へ減量した。なお、両被験者は減量後の用量で治験を終了した。

表 2.7.6.4-18 治験薬の曝露状況

	NK-104 1 mg	NK-104 2 mg	NK-104 4 mg	NK-104 Total
Exposure (days)				
n	112	110	104	112
Mean (SD)	40.7 (43.03)	46.9 (64.12)	274.9 (67.26)	342.0 (66.29)
Exposure Category – n (%)				
1-28 days	9 (8.0)	46 (41.8)	1 (1.0)	0 (0.0)
29-56 days	98 (87.5)	54 (49.1)	1 (1.0)	0 (0.0)
57-84 days	2 (1.8)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
85-112 days	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (1.8)
113-196 days	1 (0.9)	0 (0.0)	10 (9.6)	11 (9.8)
197-280 days	0 (0.0)	1 (0.9)	8 (7.7)	0 (0.0)
281-364 days	1 (0.9)	5 (4.5)	83 (79.8)	49 (43.8)
>364 days	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	50 (44.6)

Note: Exposure at specified NK-104 dose level = summation of date of last dose – date of first dose + 1 at each dosing period. %=n/N', where N' was the number of patients who took the specified NK-104 dose level.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.1.7.1】

2.7.6.4.6.2 有害事象

事象名は MedDRA version 15.0 で記載した。

NK-104 Total における有害事象の発現状況及び一覧を表 2.7.6.4-19 及び表 2.7.6.4-20 に示した。有害事象の発現率は、75 名（67.0%）であった。重症な有害事象は認められなかった。

NK-104 Total において 2 名以上発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を器官別大分類、基本語別に表 2.7.6.4-21 に示した。発現した有害事象を器官別大分類別にみると、感染症および寄生虫症が最も多く、112 名中 47 名（42.0%）であった。基本語別で頻度が高かった（8%以上で発現）有害事象は鼻咽頭炎 18 名（16.1%）、インフルエンザ 12 名(10.7%)、ウイルス性胃腸炎 11 名(9.8%)、インフルエンザ様疾患 9 名(8.0%)及び頭痛 9 名（8.0%）であった。

NK-104 Total における副作用の一覧を表 2.7.6.4-22 に示した。副作用の発現率は、10 名（8.9%）であった。基本語別で頻度が高かった（2 名以上で発現）副作用は筋肉痛 2 名（1.8%）、頭痛 2 名（1.8%）、無力症 2 名(1.8%)、ALT 増加 2 名(1.8%)であった。

時期別集計での有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-23 に示した。全期間での有害事象及び副作用の発現被験者数（発現率）はそれぞれ 75 名（67.0%）及び 10 名（8.9%）であり、大半の被験者で発現した有害事象（75 名中 43 名）及び副作用（10 名中 5 名）は、ともに投与後 90 日以内に発現した。

なお、1 名（4 mg 群）において重篤な有害事象が発現した。

表 2.7.6.4-19 有害事象の発現状況

Event Event type	NK-104 Total N = 112 n (%)
Patients with any AE	75 (67.0)
Patients with any TEAE	75 (67.0)
Maximum severity of TEAE	
Mild	59 (52.7)
Moderate	16 (14.3)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	10 (8.9)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	8 (7.1)
Moderate	2 (1.8)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	1 (0.9)
Patients with any treatment-emergent SAE	1 (0.9)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	1 (0.9)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.1】

表 2.7.6.4-20 有害事象の一覧

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
Patients with any TEAE	75 (67.0)
眼障害	1 (0.9)
斜視	1 (0.9)
胃腸障害	13 (11.6)
腹痛	6 (5.4)
上腹部痛	1 (0.9)
裂肛	1 (0.9)
下痢	1 (0.9)
胃炎	1 (0.9)
血便排泄	1 (0.9)
嚥下痛	1 (0.9)
叢生歯列	1 (0.9)
歯痛	1 (0.9)
嘔吐	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (10.7)
インフルエンザ様疾患	9 (8.0)
無力症	2 (1.8)
胸痛	1 (0.9)
疲労	1 (0.9)
免疫系障害	3 (2.7)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.9)
季節性アレルギー	1 (0.9)
家塵アレルギー	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	47 (42.0)
鼻咽頭炎	18 (16.1)
インフルエンザ	12 (10.7)
ウイルス性胃腸炎	11 (9.8)
扁桃炎	4 (3.6)
上気道感染	3 (2.7)
気管支炎	2 (1.8)
喉頭炎	2 (1.8)
尿路感染	2 (1.8)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】

表 2.7.6.4-20 有害事象の一覧（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
感染症および寄生虫症	
ウイルス性上気道感染	2 (1.8)
ウイルス感染	2 (1.8)
中耳炎	2 (1.8)
蜂巣炎	1 (0.9)
耳感染	1 (0.9)
蠕虫感染	1 (0.9)
伝染性単核症	1 (0.9)
耳下腺炎	1 (0.9)
気道感染	1 (0.9)
皮膚感染	1 (0.9)
水痘	1 (0.9)
ウイルス性発疹	1 (0.9)
毛包炎	1 (0.9)
膿痂疹	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.4)
鎖骨骨折	2 (1.8)
挫傷	1 (0.9)
骨端損傷	1 (0.9)
擦過傷	1 (0.9)
転倒	1 (0.9)
足骨折	1 (0.9)
頭部損傷	1 (0.9)
靭帯捻挫	1 (0.9)
臨床検査	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)
好酸球数増加	1 (0.9)
体重増加	1 (0.9)
代謝および栄養障害	1 (0.9)
高カリウム血症	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】

表 2.7.6.4-20 有害事象の一覧（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
筋骨格系および結合組織障害	12 (10.7)
背部痛	3 (2.7)
筋肉痛	3 (2.7)
四肢痛	2 (1.8)
関節痛	2 (1.8)
筋痙縮	2 (1.8)
滑液包炎	1 (0.9)
筋骨格系胸痛	1 (0.9)
筋骨格硬直	1 (0.9)
腱障害	1 (0.9)
神経系障害	12 (10.7)
頭痛	9 (8.0)
片頭痛	2 (1.8)
錯感覚	2 (1.8)
浮動性めまい	1 (0.9)
精神障害	5 (4.5)
初期不眠症	2 (1.8)
注意欠陥多動性障害	1 (0.9)
うつ病	1 (0.9)
涙ぐむ	1 (0.9)
腎および尿路障害	2 (1.8)
排尿困難	1 (0.9)
多尿	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	3 (2.7)
無月経	1 (0.9)
精巣痛	1 (0.9)
月経不快感	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】

表 2.7.6.4-20 有害事象の一覧（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (8.9)
咳嗽	3 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (2.7)
喘息	1 (0.9)
呼吸困難	1 (0.9)
過換気	1 (0.9)
扁桃の炎症	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.6)
湿疹	1 (0.9)
発疹	1 (0.9)
そう痒性皮疹	1 (0.9)
蕁麻疹	1 (0.9)
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】	

表 2.7.6.4-21 2 名以上で発現した有害事象の発現被験者数及び発現率

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
Patients with any TEAE	75 (67.0)
胃腸障害	13 (11.6)
腹痛	6 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (10.7)
インフルエンザ様疾患	9 (8.0)
無力症	2 (1.8)
感染症および寄生虫症	47 (42.0)
鼻咽頭炎	18 (16.1)
インフルエンザ	12 (10.7)
ウイルス性胃腸炎	11 (9.8)
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】	

表 2.7.6.4-21 2 名以上で発現した有害事象の発現被験者数及び発現率（続き）

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
扁桃炎	4 (3.6)
上気道感染	3 (2.7)
気管支炎	2 (1.8)
喉頭炎	2 (1.8)
尿路感染	2 (1.8)
ウイルス性上気道感染	2 (1.8)
中耳炎	2 (1.8)
ウイルス感染	2 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	6 (5.4)
鎖骨骨折	2 (1.8)
臨床検査	5 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	12 (10.7)
背部痛	3 (2.7)
筋肉痛	3 (2.7)
四肢痛	2 (1.8)
関節痛	2 (1.8)
筋痙縮	2 (1.8)
神経系障害	12 (10.7)
頭痛	9 (8.0)
片頭痛	2 (1.8)
錯感覚	2 (1.8)
精神障害	5 (4.5)
初期不眠症	2 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (8.9)
咳嗽	3 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (2.7)
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.5】	

表 2.7.6.4-22 副作用の一覧

System Organ Class Preferred Term	NK-104 Total N = 112 n (%)
Patients with any study drug-related TEAE	10 (8.9)
胃腸障害	2 (1.8)
腹痛	1 (0.9)
胃炎	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.8)
無力症	2 (1.8)
疲労	1 (0.9)
臨床検査	2 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.7)
筋肉痛	2 (1.8)
四肢痛	1 (0.9)
神経系障害	3 (2.7)
頭痛	2 (1.8)
錯感覚	1 (0.9)
精神障害	1 (0.9)
涙ぐむ	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.9)
そう痒性皮疹	1 (0.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.6】

表 2.7.6.4-23 有害事象の時期別集計

Event Event type	Overall (N = 112) n (%)	≤90 Days (N = 112) n (%)	>90 Days -≤180 Days (N = 112) n (%)	>180 Days -≤270 Days (N = 107) n (%)	>270 Days -≤360 Days (N = 99) n (%)	>360 Days (N = 85) n (%)
Patients with a TEAE						
Patients with any TEAE	75 (67.0)	43 (38.4)	17 (15.2)	11 (10.3)	4 (4.0)	0 (0.0)
Patients with a drug-related TEAE	10 (8.9)	5 (4.5)	3 (2.7)	1 (0.9)	1 (1.0)	0 (0.0)
Patients with a TESAE						
Patients with any TESAE	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a drug-related TESAE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation						
Patients with any TEAE leading to discontinuation	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Patients with any drug-related TEAE leading to discontinuation	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events were defined as those adverse events having a start date on or after the first dose of study drug. If the TEAE occurred in the same patient more than once, only the initial case was counted.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.1a, 14.3.1.1b】

2.7.6.4.6.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

(1) 死亡

該当する事象はなかった。

(2) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、扁桃の炎症が 1mg 服用時に 1 名で発現し、扁桃摘出が必要となり入院した。転帰は回復であり、治験薬との関連性は否定された。この詳細を表 2.7.6.4-24 及び 2.7.6.4.6.3(4)に示した。

表 2.7.6.4-24 重篤な有害事象

Treatment Patient/Age/Gender	NK-104 4 mg 501-005/16 years/Female
AE Verbatim Term Preferred Term System organ Class	CRONIC TONSILLAR INFLAMMATION TONSILLAR INFLAMMATION（扁桃の炎症） 呼吸器、胸郭および縦隔障害
TEAE?	Yes
Dose of Onset[1]/ Dose Start Date	1 mg/ 30-JAN-2013
First Dose Date [2] Start Date/Day Stop Date/Day	30-JAN-2013 12-FEB-2013/14 14-FEB-2013/16
Duration (Days)	3
Severity	MILD
Relationship to Study Drug	NONE
Study Drug Action/ Action Taken/ Outcome	DRUG INTERRUPTED/ TREATMENT REQUIRED, HOSPITALISATION, OTHER: TONSILLECTOMY SURGERY/ RECOVERED/RESOLVED
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication. Duration=end date – start date + 1. [1] Dose was administered when AE occurred. [2] First dose date of the study (NK-104-4.02EU). Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.2.1】	

(3) 他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象について表 2.7.6.4-25 及び 2.7.6.4.6.3(5)に示した。

表 2.7.6.4-25 中止に至った有害事象

Treatment Patient/Age/Gender	NK-104 2 mg 201-105/6 years/Male
AE Verbatim Term Preferred Term System organ Class	RASH ON FACE,EARS,LOWERBACK ITCHING RASH PRURITIC（そう痒性皮疹） 皮膚および皮下組織障害
SAE?	No
Dose of Onset[1]/ Dose Start Date	2 mg/ 22-JUL-2013
First Dose Date [2] Start Date/Day Stop Date/Day	29-APR-2013 16-AUG-2013/110 23-AUG-2013/117
Duration (Days)	8
Severity	MODERATE
Relationship to Study Drug	PROBABLE
Study Drug Action/ Action Taken/ Outcome	DRUG WITHDRAWN/ PATIENT WITHDRAWN/ RECOVERED/RESOLVED
Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication. Duration=end date – start date + 1. [1] Dose was administered when AE occurred. [2] First dose date of the study (NK 104 4.02EU). Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table14.3.2.2】	

(4) 重篤な有害事象の叙述

慢性的な扁桃の炎症（被験者番号：501-005、白人、FH、女子、16 歳、転帰：回復）

2012 年 10 月 31 日に被験者の親から NK-104-4.01EU の同意を取得し、2012 年 11 月 7 日に無作為化された。NK-104-4.01EU 完了後、2013 年 1 月 30 日に本治験に組み入れられ、1mg の服用を開始した。

被験者の親からの報告によると、治験薬投与開始 14 日目の 2013 年 2 月 12 日に扁桃摘出のため入院し、治験薬投与開始 15 日目の 2013 年 2 月 13 日に扁桃摘出が施術された。その後、被験者はアモキシリン、クラブラン酸、パラセタモールによる治療を受けた。病歴として FH と小赤血球症があった。治験薬の服用は、治験薬投与開始 14 日目の 2013 年 2 月 12 日から治験薬投与開始 26 日目の 2013 年 2 月 24 日まで中断された。被験者は回復し、治験薬投与開始 16 日目(2013 年 2 月 14 日)に退院した。

治験責任医師は、本事象を軽度であると判断し、治験薬との関連性を否定した。

(5) 有害事象による中止

そう痒性皮疹[顔面及び耳における発疹、腰部のそう痒感 (被験者番号：201-105、白人、FH、男子、6 歳、転帰：回復）]

2013 年 4 月 22 日に被験者の親から NK-104-4.02EU の同意を取得し、2013 年 4 月 29 日から本治験に組み入れられ、1mg の服用を開始した。

被験者の親からの報告によると、治験薬投与開始 110 日目の 2013 年 8 月 16 日に顔面及び耳における発疹、腰部のそう痒感が認められ、治験薬投与開始 117 日目の 2013 年 8 月 23 日に回復した。本事象に対する治療は行われなかった。病歴として FH および、ウイルス性発疹（腕、背中、腹部及び臀部）があった。ウイルス性発疹は、治験薬投与開始 23 日目の 2013 年 5 月 21 日から治験薬投与開始 43 日目の 2013 年 6 月 10 日まで症状が認められた。併用薬は使用されなかった。治験薬の投与は治験薬投与開始 112 日目の 2013 年 8 月 18 日に生じた本事象により中止された。

被験者は治験薬投与開始 113 日目の 2013 年 8 月 19 日に本事象によって治験を中止している。治験責任医師は、本事象を非重篤, 中等度であると判断し、治験薬との関連性はおそらく関係あり、と判断した。

2.7.6.4.6.4 臨床検査

スタチン系薬剤で注目される臨床検査項目として ALT、AST、CK 及び思春期小児において特に重要な性ホルモンであるテストステロン、エストラジオールについて、各時期における臨床検査値の変化量を表 2.7.6.4-26 に示した。その他の項目について、投与 52 週時(中止時)のベースラインからの各パラメーター(血液生化学的検査項目、血液学的検査項目、ホルモン評価項目、尿中評価項目）の変化で臨床的に重要な変動は認められなかった。

個々の被験者の変化としては、17 名の被験者で ALT が基準値上限(基準値:5~35U/L)より高かった。被験者番号 103-005 の ALT が基準値上限の 2~3 倍高く、有害事象として報告され、治験薬との関連性はおそらく関係ありと判断された。被験者番号 103-002 の ALT が基準値上限の 3 倍より高く、有害事象として報告され、治験薬との関連性は関係あるかもしれないと判断された。

17 名の被験者で AST が基準値上限（基準値:0~40U/L）より高かった。16 名の被験者で、AST が基準値上限の 1~2 倍高く、1 名の被験者（被験者番号:201-033）で、AST が基準値上限の 2～3 倍高かった。被験者番号 103-002 で AST 増加が有害事象として報告され、治験薬との関連性はおそらく関連ありと判断された。なお、AST が基準値上限の 3 倍より高い被験者はいなかった。

14 名の被験者で CK が基準値上限（基準値:25~300U/L）の 1~5 倍高かった。被験者番号 201-102 の CK 上昇については、有害事象として報告され、治験薬との関連性は関係あるとはいえないと判断された。CK が基準値上限の 5 倍より高かった被験者はいなかった。1 名の被験者は CK が基準値下限よりも低かった。

重篤な有害事象や治験中止に至った臨床的に顕著な異常変動は認められなかった。

表 2.7.6.4-26 臨床検査値の一覧

		ALT (U/L)	AST (U/L)	CK (U/L)	Testosterone (μg/L)	Estradiol (ng/L)
Baseline	n	111	111	111	54	57
	Mean (SD)	19.1 (7.82)	28.4 (8.96)	124.2 (72.57)	1.367 (1.8530)	26.6 (36.25)
Week 4	n	112	112	112	-	-
	Mean (SD)	18.7 (10.41)	27.4 (8.67)	127.3 (81.18)	-	-
Week 8	n	108	108	108	-	-
	Mean (SD)	18.7 (7.06)	27.8 (8.07)	123.5 (68.95)	-	-
Week 12	n	99	99	99	-	-
	Mean (SD)	19.0 (6.40)	28.5 (8.69)	129.0 (87.92)	-	-
Week 16	n	110	110	110	53	57
	Mean (SD)	19.8 (9.41)	28.4 (9.47)	127.5 (51.52)	1.545 (1.8947)	29.3 (38.31)
Week 28	n	98	98	98	46	52
	Mean (SD)	19.5 (11.11)	27.9 (8.47)	131.3 (111.04)	1.759 (2.0332)	28.4 (32.95)
Week 40	n	97	97	97	46	49
	Mean (SD)	18.7 (6.60)	27.5 (7.74)	149.5 (120.89)	1.864 (2.0520)	43.6 (63.42)
Week 52	n	99	99	99	46	53
	Mean (SD)	18.1 (7.58)	26.5 (8.17)	128.0 (72.88)	1.940 (2.1368)	31.8 (45.54)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. The LLOQ value was used if the value was BLQ and the ULOQ value was used if value was above the ULOQ.

－= not applicable

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.4.1.3, 14.3.4.1.4】

2.7.6.4.6.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

(1) バイタルサイン

バイタルサインにおいて臨床的に重要な変動は認められなかった。また、ベースライン及び投与 28 週時以降の身長及び体重の平均値を表 2.7.6.4-27 に示した。

表 2.7.6.4-27 身長・体重

		Height (cm)	Weight (kg)
Baseline	n	112	112
	Mean (SD)	148.8 (16.19)	44.98 (16.998)
Week 28	n	99	99
	Mean (SD)	152.8 (15.64)	48.90 (17.577)
Week 40	n	99	99
	Mean (SD)	154.1 (15.68)	50.16 (17.942)
Week 52	n	99	99
	Mean (SD)	155.1 (15.49)	51.17 (17.946)
Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used. Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.1.1】			

(2) 身体的所見

ベースライン及び投与 28 週時以降のタナーステージを表 2.7.6.4-28 に示した。また、治験中にタナーステージがステージアップした被験者は 112 名中 40 名（35.7%）であった。

表 2.7.6.4-28 タナーステージ

		Post-Baseline						
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	Missing	Total
Treatment	Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NK-104 Total (N=112)	Stage I	33 (29.5)	13 (11.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	47 (42.0)
	Stage II	0 (0.0)	12 (10.7)	9 (8.0)	4 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (22.3)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (6.3)	5 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (10.7)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.5)	8 (7.1)	0 (0.0)	13 (11.6)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (13.4)	0 (0.0)	15 (13.4)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	33 (29.5)	25 (22.3)	17 (15.2)	14 (12.5)	23 (20.5)	0 (0.0)	112 (100.0)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.
Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.3.1 】

(3) 安静時 12 誘導心電図

ECG パラメーターの平均変化値は全体的に小さく、いずれの治療群のいずれの時期においても臨床的に意味のある変化はなかった。10 名の被験者の投与後の QTcB 間隔が 450ms より長く、9 名の被験者においてベースラインから 30ms 以上 60ms 未満の延長が認められた。投与後の QTcB 間隔が 480ms より長い被験者はいなかった。また、投与後の QTcF 間隔が 450ms より長い被験者はおらず、4 名の被験者においてベースラインから 30ms 以上 60ms 未満の延長が認められた。なお、QTcB 間隔又は QTcF 間隔がベースラインから 60ms 以上延長した被験者はおらず、臨床的に意味のある ECG の異常は認められなかった。

2.7.6.4.6.6 部分集団における安全性の結果

本項では、年齢別（6～9 歳、10～15 歳及び 16 歳）及び性別（男子、女子）の部分集団に関する成績を NK-104 Total について示した。なお、本治験ではほとんどの被験者が FH であることから、対象疾患別（FH、Non-FH）の部分集団に関する成績は示さなかった。

(1) 年齢

6～9 歳、10～15 歳及び 16 歳の部分集団における有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.4-29、表 2.7.6.4-30 及び表 2.7.6.4-31 に示した。有害事象の発現率は、それぞれ 32 名（76.2%）、35 名（57.4%）及び 8 名（88.9%）であった。

また、10～15 歳の部分集団におけるベースライン及び投与 28 週時以降の身長及び体重の平均値、タナーステージをそれぞれ表 2.7.6.4-32 及び表 2.7.6.4-33 に示した。投与 28 週時、40 週時及び 52 週時の身長の平均値は、それぞれ 160.1 cm、161.5 cm 及び 162.4 cm であった。また、投与 28 週時、40 週時及び 52 週時の体重の平均値は、それぞれ 55.37 kg、56.83 kg 及び 58.01 kg であった。なお、10～15 歳の部分集団において、治験中にタナーステージがステージアップした被験者は 61 名中 28 名（45.9%）であった。

表 2.7.6.4-29 有害事象の発現状況（6～9 歳）

Event Event type	NK-104 Total N = 42 n (%)
Patients with any AE	32 (76.2)
Patients with any TEAE	32 (76.2)
Maximum severity of TEAE	
Mild	29 (69.0)
Moderate	3 (7.1)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	7 (16.7)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	5 (11.9)
Moderate	2 (4.8)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	1 (2.4)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	1 (2.4)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.3】

表 2.7.6.4-30 有害事象の発現状況（10～15 歳）

Event Event type	NK-104 Total N = 61 n (%)
Patients with any AE	35 (57.4)
Patients with any TEAE	35 (57.4)
Maximum severity of TEAE	
Mild	24 (39.3)
Moderate	11 (18.0)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	3 (4.9)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	3 (4.9)
Moderate	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.3】

表 2.7.6.4-31 有害事象の発現状況（16 歳）

Event Event type	NK-104 Total N = 9 n (%)
Patients with any AE	8 (88.9)
Patients with any TEAE	8 (88.9)
Maximum severity of TEAE	
Mild	6 (66.7)
Moderate	2 (22.2)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	0 (0.0)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	0 (0.0)
Moderate	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	1 (11.1)
Patients with any treatment-emergent SAE	1 (11.1)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.3】

表 2.7.6.4-32 身長・体重（10～15 歳）

		Height (cm)	Weight (kg)
Baseline	n	61	61
	Mean (SD)	157.0 (11.12)	52.01 (14.484)
Week 28	n	57	57
	Mean (SD)	160.1 (10.58)	55.37 (15.062)
Week 40	n	57	57
	Mean (SD)	161.5 (10.58)	56.83 (15.548)
Week 52	n	57	57
	Mean (SD)	162.4 (10.44)	58.01 (15.542)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.1.2】

表 2.7.6.4-33 タナーステージ（10～15 歳）

		Post-Baseline						
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	Missing	Total
Treatment	Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NK-104 Total (N=61)	Stage I	4 (6.6)	6 (9.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (18.0)
	Stage II	0 (0.0)	8 (13.1)	7 (11.5)	4 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (31.1)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.5)	5 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (19.7)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.2)	5 (8.2)	0 (0.0)	10 (16.4)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (14.8)	0 (0.0)	9 (14.8)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	4 (6.6)	14 (23.0)	15 (24.6)	14 (23.0)	14 (23.0)	0 (0.0)	61 (100.0)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.3.2】

(2) 性別

男子及び女子の部分集団における有害事象の発現状況をそれぞれ表 2.7.6.4-34 及び表 2.7.6.4-35 に示した。有害事象の発現率は、それぞれ 35 名（64.8%）、40 名（69.0%）であった。

また、男子の部分集団におけるベースライン及び投与 28 週時以降の身長及び体重の平均値、タナーステージをそれぞれ表 2.7.6.4-36 及び表 2.7.6.4-37 に示した。投与 28 週時、40 週時及び 52 週時の身長の平均値は、それぞれ 152.6 cm、154.0 cm 及び 155.0 cm であった。また、投与 28 週時、40 週時及び 52 週時の体重の平均値は、それぞれ 46.79 kg、48.22 kg 及び 49.78 kg であった。なお、男子の部分集団において、治験中にタナーステージがステージアップした被験者は 54 名中 19 名（35.2%）であった。

表 2.7.6.4-34 有害事象の発現状況（男子）

Event Event type	NK-104 Total N = 54 n (%)
Patients with any AE	35 (64.8)
Patients with any TEAE	35 (64.8)
Maximum severity of TEAE	
Mild	27 (50.0)
Moderate	8 (14.8)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	7 (13.0)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	6 (11.1)
Moderate	1 (1.9)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	0 (0.0)
Patients with any treatment-emergent SAE	0 (0.0)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	1 (1.9)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	1 (1.9)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.4】

表 2.7.6.4-35 有害事象の発現状況（女子）

Event Event type	NK-104 Total N = 58 n (%)
Patients with any AE	40 (69.0)
Patients with any TEAE	40 (69.0)
Maximum severity of TEAE	
Mild	32 (55.2)
Moderate	8 (13.8)
Severe	0 (0.0)
Patients with any TEAE related to study drug	3 (5.2)
Maximum severity of TEAE related to study drug	
Mild	2 (3.4)
Moderate	1 (1.7)
Severe	0 (0.0)
Patients with any SAE	1 (1.7)
Patients with any treatment-emergent SAE	1 (1.7)
Patients with any drug-related SAE	0 (0.0)
Deaths	0 (0.0)
Patients with a TEAE leading to discontinuation	0 (0.0)
Patients with a TEAE related to study drug leading to discontinuation	0 (0.0)

Note: Treatment-emergent adverse events (TEAE) were defined as those AEs having a start date on or after the first dose of study medication.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.1.4】

表 2.7.6.4-36 身長・体重（男子）

		Height (cm)	Weight (kg)
Baseline	n	54	54
	Mean (SD)	148.2 (17.45)	43.20 (17.088)
Week 28	n	46	46
	Mean (SD)	152.6 (17.74)	46.79 (18.574)
Week 40	n	46	46
	Mean (SD)	154.0 (17.92)	48.22 (19.016)
Week 52	n	46	46
	Mean (SD)	155.0 (17.83)	49.78 (19.577)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.1.3】

表 2.7.6.4-37 タナーステージ（男子）

		Post-Baseline						
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Stage V	Missing	Total
Treatment	Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
NK-104 Total (N=54)	Stage I	20 (37.0)	7 (13.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (50.0)
	Stage II	0 (0.0)	5 (9.3)	4 (7.4)	3 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (22.2)
	Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	2 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.3)
	Stage IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.4)	3 (5.6)	0 (0.0)	7 (13.0)
	Stage V	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.6)	0 (0.0)	3 (5.6)
	Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	20 (37.0)	12 (22.2)	7 (13.0)	9 (16.7)	6 (11.1)	0 (0.0)	54 (100.0)

Note: Baseline was defined as the Week 0 measurement. If the measurement at this visit was missing, the last measurement prior to the first dose of study drug was used.

Source: 【5.3.5.2.2 NK-104-4.02EU Post-text Table 14.3.5.3.3】

2.7.6.4.6.7 安全性の結論

NK-104 Total における平均曝露期間は 342.0 日間であり、NK-104 1 mg 群、2 mg 群、4 mg 群での平均曝露期間は、それぞれ 40.7 日間、46.9 日間、274.9 日間であった。また、大半の被験者（88.4%）の曝露期間は 40 週間以上であった。

2 名の被験者は治験期間中に投与量を減量した。被験者番号 403-101 は 1mg が割り当てられたが、2mg を誤って服用していたため、本事象発覚後に 1mg に減量した。被験者番号 201-027 は筋肉痛、腹痛及び疲労により 4mg から 2mg へ減量した。

有害事象の発現率は 75 名（67.0%）であった。重症な有害事象及び死亡した被験者は認められなかった。

被験者番号 501-005 で重篤な有害事象が認められた。当該被験者は扁桃の炎症の治療のため扁桃摘出が必要となり入院した。転帰は回復であり、治験薬との関連性は否定された。

被験者番号 201-105 で中止に至る有害事象が認められた。当該被験者はそう痒性皮疹により中止し、治験薬との関連性はおそらく関係あり、とされた。

FH 診断別、年齢別、性別による部分集団で、有害事象の発現数及び重症度に違いはなかった。

有害事象を発現した多くの被験者（75 名中 43 名）は投与開始 90 日以内に発症した。投与継続により有害事象の発現は減少した。

器官別大分類別で頻度が高かった有害事象は感染症および寄生虫症 47 名（42.0%）、胃腸障害 13 名（11.6%）であった。

基本語別で頻度が高かった有害事象は鼻咽頭炎 18 名（16.1%）、インフルエンザ 12 名(10.7%)、ウイルス性胃腸炎 11 名(9.8%)、インフルエンザ様疾患 9 名(8.0%)、頭痛 9 名（8.0%）であった。

副作用の発現率は 10 名（8.9%）であり、副作用を発症した被験者の半数（10 名中 5 名）は治療開始 90 日以内に発症した。投与継続により有害事象の発現は減少した。

器官別大分類別で頻度が高かった副作用は筋骨格系および結合組織障害 3 名(2.7%)、神経系障害 3 名(2.7%)であった。

基本語別で頻度が高かった副作用は筋肉痛 2 名（1.8%）、頭痛 2 名（1.8%）、無力症 2 名(1.8%)、ALT 増加 2 名(1.8%)であった。

投与 52 週時（中止時）のベースラインからの各パラメーター（血液生化学的検査項目、血液学的検査項目、ホルモン評価項目、尿中評価項目）の変化で臨床的に重要な変動は認められなかった。

17 名の被験者で ALT が基準値上限（基準値:5~35U/L）より高かった。被験者番号 103-005 の ALT が基準値上限の 2~3 倍高く、有害事象として報告され、治験薬との関連性はおそらく関係ありと判断された。被験者番号 103-002 の ALT が基準値上限の 3 倍より高く、有害事象として報告され、治験薬との関連性は関係あるかもしれないと判断された。

17 名の被験者で AST が基準値上限（基準値:0~40U/L）より高かった。16 名の被験者で、AST が基準値上限の 1~2 倍高く、1 名の被験者（被験者番号:201-033）で、AST が基準値上限の 2～3 倍高かった。被験者番号 103-002 で AST 増加が有害事象として

報告され、治験薬との関連性はおそらく関連ありと判断された。AST が基準値上限の 3 倍より高かった被験者はいなかった。

14 名の被験者で CK が基準値上限（基準値:25~300U/L）の 1~5 倍高かった。被験者番号 201-102 の CK 上昇については、有害事象として報告され、治験薬との関連性は関係あるとはいえないと判断された。CK が基準値上限の 5 倍より高かった被験者はいなかった。1 名の被験者は CK が基準値下限よりも低かった。重篤な有害事象や治験中止に至った臨床的に顕著な異常変動は認められなかった。バイタルサインにおいても臨床的に重要な変動は認められなかった。

身体検査項目はタナーステージを含んでおり、治験期間中にタナーステージがステージアップした被験者は 40 名（35.7%）であった。タナーステージを含む身体検査項目において臨床的に重要な所見はなかった。

ECG パラメーターの平均変化値は全体的に小さく、いずれの治療群のいずれの治療期においても臨床的に意味のある変化はなかった。10 名の被験者の投与後の QTcB 間隔が 450ms より長く、9 名の被験者においてベースラインから 30ms 以上 60ms 未満の延長が認められた。投与後の QTcB 間隔が 480ms より長い被験者はいなかった。また、投与後の QTcF 間隔が 450ms より長い被験者はおらず、4 名の被験者においてベースラインから 30ms 以上 60ms 未満の延長が認められた。なお、QTcB 間隔又は QTcF 間隔がベースラインから 60ms 以上延長した被験者はおらず、臨床的に意味のある ECG の異常は認められなかった。

2.7.6.4.7 全般的結論

NK-104 の 52 週継続投与期間中、安全性に問題は認められず、NK-104 が安全であること及び忍容性が認められた。

NK-104 投与により、有効性の主要評価項目である LDL-C の臨床的に意味のある低下が認められ、ベースラインから投与 52 週時（LOCF）の LDL-C 変化率は-37.8%であった。また、AHA の最低目標値（130mg/dL 未満）及び理想的目標値（110mg/dL 未満）を達成した被験者は、それぞれ 47 名（42.0%）及び 23 名（20.5%）であった。なお、LDL-C 以外の Non-HDL-C、TC、TG、Apo B、TC:HDL-C 比、non-HDL-C:HDL-C 比及び Apo B:Apo A1 比においても、投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの変化率又は変化量において改善が認められた。以上より、小児期の患者における NK-104 1mg、2mg 及び 4mg の有効性及び安全性が示された。