

4.1.3	本剤の有効性を裏付けるために使用した、LDL-C が高値の健康な日本人及び白人を対象とした第 1 相試験 (AEGR-733-023 試験) のデザイン上の重要な特徴	51
4.1.4	本剤の有効性を裏付けるために使用した、高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験 (■145-009、AEGR-733-003b、AEGR-733-001、AEGR-733-004 及び AEGR-733-006 試験) のデザイン上の重要な特徴	52
4.2	有効性データの提示及び併合の概要	53
4.3	被験者の内訳	55
4.4	人口統計学的及びベースライン特性	56
4.4.1	HoFH 患者を対象とした試験における人口統計学的及びベースライン特性	56
4.4.2	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における人口統計学的及びベースライン特性	59
4.5	有効性の主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化	60
4.5.1	HoFH 患者を対象とした試験における LDL-C のベースラインからの変化 - UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験	60
4.5.2	健康な日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化 - AEGR-733-023 試験	67
4.5.3	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における LDL-C のベースラインからの変化	69
4.6	LDL-C の変化に基づくレスポンス解析	71
4.7	アフェレーシスに及ぼす LDL-C 低下の影響	73
4.8	有効性の副次評価項目	73
4.8.1	HoFH 患者を対象とした試験における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化	73
4.8.2	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化	75
4.9	有効性のその他の評価項目	78
4.9.1	HoFH 患者を対象とした試験における VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI のベースラインからの変化	78

4.9.2	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI のベースラ インからの変化	79
4.10	部分集団における有効性の結果	79
4.10.1	LDL-C のベースラインからの変化：人口統計学的特性及び試 験実施地域による比較	79
4.10.2	LDL-C のベースラインからの変化：有効性評価期のアフェレー シス治療の有無による比較	81
4.10.3	LDL-C のベースラインからの変化：ベースラインのスタチン の種類及び他の併用脂質低下療法の有無による比較	81
4.10.4	LDL-C のベースラインからの変化：HoFH の遺伝子変異型によ る比較	82
5.	安全性の概括評価	83
5.1	有害事象を予防、軽減又は管理するための方法及び安全性モニタリン グ	83
5.2	本申請に含めた安全性データ、安全性の併合解析及び安全性解析の概 要	85
5.3	本剤の曝露状況	86
5.3.1	併合解析における被験者の内訳及び曝露状況	86
5.4	安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性	89
5.5	比較的良好に見られる有害事象	90
5.5.1	比較的良好に見られる有害事象：HoFH 患者を対象とした試験	90
5.5.2	比較的良好に見られる有害事象：高コレステロール血症患者を対 象とした試験の併合	102
5.6	死亡及びその他の重篤な有害事象	105
5.6.1	死亡及びその他の重篤な有害事象：HoFH 患者を対象とした試 験	105
5.6.2	死亡及びその他の重篤な有害事象：高コレステロール血症患者 を対象とした試験	107
5.7	高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象	107
5.7.1	高度の有害事象	108
5.7.1.1	高度の有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合	108

5.7.1.2	高度の有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合	109
5.7.2	投与中止に至った有害事象	109
5.7.2.1	投与中止に至った有害事象：HoFH患者を対象とした試験の併合	109
5.7.2.2	投与中止に至った有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合	110
5.8	その他の重要な有害事象	111
5.9	臨床検査結果	113
5.9.1	血液学的検査及び血液生化学検査	113
5.9.2	血液凝固パラメータ	113
5.9.3	肝機能検査	114
5.9.3.1	肝機能検査：HoFH患者を対象とした試験の併合	114
5.9.3.2	肝機能検査：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合	119
5.10	肝脂肪量	122
5.10.1	肝脂肪量：HoFH患者を対象とした試験	122
5.10.2	肝脂肪量：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合	125
5.11	脂溶性ビタミン及び脂肪酸	126
5.12	バイタルサイン、体重及び体格指数	126
5.13	心電図所見	126
5.13.1	QT/QTc 評価試験：AEGR-733-011 試験	127
5.13.2	心電図：その他の試験	127
5.14	部分集団における安全性	128
5.14.1	比較的良好に見られる TEAE のサブグループ解析	128
5.14.2	部分集団における肝機能検査値異常の解析	129
5.15	過量投与	129
5.16	市販後データ	130
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	131
7.	参考文献	142

表目次

表 1	ロミタピドの各 pH での溶解度	29
表 2	類似の用量（本剤 50 又は 60 mg）を用いた試験におけるロミタピドの薬物動態パラメータ（平均値）	36
表 3	第 2 相試験（HoFH 患者を対象とした UP1001 試験を除く）において 本剤を投与したときの LDL-C のベースラインからの低下率	45
表 4	臨床的有効性評価試験及び併合データにおける被験者の内訳	55
表 5	HoFH 患者を対象とした試験における人口統計学的及びベースライン特性.....	57
表 6	主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化（LOCF 法）－UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験、AEGR-733-030 試験.....	62
表 7	LDL-C のベースライン及び長期投与期間中の値、並びに各来院におけるベースラインからの変化量及び変化率－AEGR-733-012 試験（N=19）	65
表 8	日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）－AEGR-733-023 試験（薬力学解析対象集団）	67
表 9	主要評価時点までの LDL-C レスポンダーの割合－HoFH 患者を対象とした試験	72
表 10	UP1001 試験の Week 16、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF における副次評価項目のベースラインからの変化率－HoFH 患者を対象とした試験.....	74
表 11	Week 4/LOCF における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（FAS 集団）	76
表 12	被験者の内訳（試験又は併合データ別）	88
表 13	比較的良好に見られる TEAE（UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで）－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）	93
表 14	全ての TEAE－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）	97
表 15	比較的良好に見られる TEAE（UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで）－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）	99
表 16	いずれかの投与群における発現率が 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）	103

表 17	投与開始後から Week 26 までに認められた最も悪化した肝機能検査値（異常値のカテゴリー別）－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）	117
表 18	投与開始後から試験終了までに認められた最も悪化した肝機能検査値（異常値カテゴリー別集計）－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）	118
表 19	投与開始後に認められた最も悪化した肝機能検査値（異常値のカテゴリー別）－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）	121
表 20	肝脂肪率のベースライン値及び Week 26 におけるベースラインからの変化量（試験別）－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）	123

図目次

図 1	第 3 相試験 (AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験) の試験デザイン	22
図 2	本剤及びプラセボを単回投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率 (幾何平均値) - ■145-001 試験 (薬力学解析対象集団、N=54)	43
図 3	本剤及びプラセボを反復投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率 (幾何平均値) - ■145-002 試験 (薬物動態解析対象集団、N=54)	44
図 4	用量相関性：用量別の LDL-C (LOCF 法) のベースラインからの変化率 (平均値) - HoFH 患者を対象とした試験 (UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験)	46
図 5	主要評価時点 (Week 26/LOCF) までの各評価時点における LDL-C のベースラインからの変化率 - AEGR-733-030 試験 (FAS 集団、N=9) 及び UP1002/AEGR-733-005 試験 (ITT 集団、N=29)	64
図 6	LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化 - UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験 (N=19)	66
図 7	日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化率の用量群別の経時的推移 - AEGR-733-023 試験 (薬力学解析対象集団)	68
図 8	各評価時点 (LOCF 法) における LDL-C の投与群別の経時的推移 - 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 (FAS 集団)	70
図 9	ALT の最悪値 (最高値) と対応する総ビリルビン (試験別) - HoFH 患者を対象とした試験の併合 (安全性解析対象集団)	114
図 10	ALT の最悪値 (最高値) と対応する総ビリルビン (投与した薬剤別) - 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 (安全性解析対象集団)	119

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
ALA	Alpha linolenic acid	アルファリノレン酸
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
apo AI	Apolipoprotein AI	アポリポたん白質 AI
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白質 B
apo CIII	Apolipoprotein CIII	アポリポたん白質 CIII
apo E	Apolipoprotein E	アポリポたん白質 E
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the curve	曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve to infinity	時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the curve through the dosing interval	定常状態下の投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistant protein	乳癌耐性たん白
BMI	Body mass index	体格指数
CHD	Coronary heart disease	冠動脈性心疾患
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	(欧州) ヒト用医薬品委員会
C _{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DHA	Docosahexaenoic acid	ドコサヘキサエン酸
DLCO	Carbon monoxide lung diffusion	一酸化炭素肺拡散能
DSMB	Data Safety Monitoring Board	独立安全性データモニタリング委員会
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価
EE	Ethinyl estradiol	エチニルエストラジオール
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EPA	Eicosapentaenoic acid	エイコサペンタエン酸
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FAS	Full Analysis Set	－
FDA	Food and Drug Administration	(米国) 食品医薬品局
FEF ₂₅₋₇₅	Forced expiratory flow (25% - 75%)	努力性呼気流量 (25%～75%)
FEV ₁	Forced expiratory volume in 1 second	努力性呼気 1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
HEK	Human embryonic kidney (cell)	ヒト胎児腎臓 (細胞)
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA

略称・略号	省略していない表現又は定義	
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
IC ₅₀	Inhibitory concentration, 50%	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
INR	International normalized ratio	国際標準比
ITT	Intent-to-treat	—
LC/MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポたん白質
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
LOCF	Last observation carried forward	—
LOWER	Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry	—
Lp(a)	Lipoprotein a	リポたん白質 a
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白質
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪肝疾患
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III	全米コレステロール教育プログラムの成人治療パネル III
NMRS	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴分光法
non-HDL-C	non-High-density lipoprotein cholesterol	非高比重リポたん白質コレステロール
Papp	Apparent permeability coefficient	透過係数
PER	Pregnancy Exposure Registry	妊娠中の医薬品の使用登録
P-gp	P-glycoprotein	P 糖たん白
POC	Proof-of-concept	—
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QOL	Quality of Life	—
QTc	Corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
t _{1/2}	half life	半減期
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
T _{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VLDL	Very-low-density lipoprotein	超低比重リポたん白質
VLDL-C	Very-low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポたん白質コレステロール
WOCF	Worst observation carried forward	—

1. 製品開発の根拠

1.1 薬効分類

薬効群：ミクロソームトリグリセリド転送たん白質阻害薬

ATCコード：C10AX12－脂質修飾剤

ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）は、経口投与で効果が得られるミクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）の低分子の選択的阻害薬である。MTPは細胞内脂質転送たん白質であり、肝臓由来の超低比重リポたん白質（VLDL）〔低比重リポたん白質（LDL）の前駆体〕及び腸由来のカイロミクロンのアセンブリにおいて、トリグリセリド及びコレステロールエステルをアポリポたん白質 B (apo B) に付加させる (Boren, 1993 *Arterioscler Thromb*)。MTPの活性を阻害した場合、肝臓のVLDL及び腸のカイロミクロンの分泌がいずれも阻害されることが示されており、その結果、肝臓及び腸由来の血漿中脂質が低下する。

1.2 予定される効能又は効果

本剤は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の患者を対象として使用される。

1.3 ホモ接合体家族性高コレステロール血症

HoFHは有病率の低い稀な遺伝子疾患である。

HoFHは、LDLコレステロール（LDL-C）の顕著な増加を特徴とする稀な常染色体優性遺伝子疾患である。HoFHは、一般的にLDL受容体遺伝子に変異したホモ接合体及び複合ヘテロ接合体、又はLDL受容体のエンドサイトーシス／リサイクリングに影響を与える他の遺伝子に変異したホモ接合体及び複合ヘテロ接合体に起因して、LDL受容体の機能障害がおこることで発症する。これらの遺伝異常は、高度の血漿中LDL-Cの上昇を招き、極めて早期の心血管疾患（CVD）の発現及び若年での心臓疾患による死亡を誘発する。過去の推計報告では、高コレステロール血症の重症度がより軽度で、比較的良好に見られるヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）の有病率が500人に1人であること（Goldstein, 2001 *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*）を基準とした場合、LDL受容体の両方の対立遺伝子欠陥を有する（ホモ接合体）確率は100万人に1人と算出されている（Moorjani, 1993 *Lancet*）。しかし、このような過去の推計は、常染色体優性高コレステロール血症の家系における心筋梗塞の少数の生存者を基にHeFHの有病率を推定した1973年の研究（Goldstein, 1973 *J Clin Invest*）から算出されたものであった。その後の研究から、HeFH及びHoFHの有病率は、従来の推計より高いことが

示唆されている。特定の選択をしていない一般集団を対象とした最近のデータから、HoFHの有病率は200人あたり約1人であることが示唆された（[Nordestgaard, 2013 Eur Heart J](#); [Sjouke, 2014 Eur Heart J](#); [Cuchel, 2014 Eur Heart J](#)）。これらのデータからの外挿により、HoFHの有病率は100万人あたり約6人と推定される。ただし、有病率のデータは継続して更新されているため、有病率の推計は一般的な患者集団では過小又は過大な値である可能性がある。更に、創始者効果のために、特別な集団ではHoFHの有病率が高くなり、また、特定の地域でのHoFHの有病率が人口統計学的特性により大きく変動する可能性がある。日本では、HoFHは難病に指定されており、平成26年度には166名がHoFH患者として登録されている（平成26年度の特典疾患医療受給者証保持者数〔厚生労働省大臣官房統計情報部、平成22年度衛生行政報告例〕）。

LDL-Cの上昇は、CVDの原因となるリスクファクターとして広く受け入れられており、世界的なガイドラインにおいてLDL-Cの低下が重要な治療目標とされている。

循環血中のLDL-CレベルとCVDの発症リスクとの関連性については数多くの報告がある。また、無作為化比較試験の広範なデータから、LDL-Cを低下させることによってCVDの発症リスクが減少することが示されており（[Baigent, 2005 Lancet](#); [Baigent, 2010 Lancet](#); [NCEP, 2001 JAMA](#); [Grundy, 2004 Circulation](#)）、LDL-CがCVDの原因であることを示している。

LDL受容体の機能が部分的に障害されているHoFH患者と比較して、LDL受容体が完全に欠損しているHoFH患者では、若年のうちに重度のCVDを発症するとの報告（[Goldstein, 2001 The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease](#)）がある。LDL受容体を欠損するHoFH患者は、LDL受容体機能障害を有するHoFH患者と比較して、LDL-Cレベルが高い（LDL-Cの平均値：LDL受容体を欠損するHoFH患者で1030 mg/dL [26.6 mmol/L]、LDL受容体機能障害を有するHoFH患者で621 mg/dL [16.0 mmol/L]）だけではなく、CVDにより早期に死亡する（LDL受容体を欠損するHoFH患者で12.7歳 [平均値]、LDL受容体機能障害を有するHoFH患者で23.6歳 [平均値]）ことが、1つの臨床試験で示された（[Moorjani, 1993 Lancet](#)）。

結果的に、高コレステロール血症患者における主要な治療目的はLDL-Cの低下となる。全米コレステロール教育プログラムの成人治療パネルIII（NCEP-ATP III）では、ハイリスク患者（慢性心疾患又は冠動脈性心疾患と同等のリスク [冠動脈以外の動脈硬化性疾患、糖尿病、又は2つ以上のリスクファクターを有する]）に対してLDL-C 100 mg/dL（約2.6 mmol/L）未満の治療目標（[NCEP, 2001 JAMA](#)）、及び非常にハイリスクな患者（既にCVDを有し、複数の高度かつコントロール不良のリスクファクター、複数のメタボリック症候群のリスクファクター又は急性冠症候群を有する）に対してLDL-C

70 mg/dL (約 1.8 mmol/L) 未満の治療目標を推奨している。欧州では、European Atherosclerosis Society Consensus Panelが推奨する LDL-C の治療目標値が設定されており、これは NCEP-ATP III の推奨する値と同程度である (Cuchel, 2014 Eur Heart J)。また、ほとんどの HoFH 患者は冠動脈疾患を有しているが、このような患者集団への適切な LDL-C 治療目標は 70 mg/dL (約 1.8 mmol/L) 未満である。しかし、この目標値は、現在の治療手段では実現不可能である。

HoFH 患者では LDL-C が極端に上昇しており、早期の心血管系イベント及び死亡のリスクが高い。

HoFH は、LDL 受容体機能の重い障害又は完全な欠如によって引き起こされる疾患である。LDL 受容体は細胞表面、特に肝細胞の表面に多く存在し、エンドサイトーシスによって血漿から LDL 粒子を除去する。HoFH 患者では、薬理学的に最大限の脂質低下療法を用いた場合でも、クリアランスの不全により、血漿中 LDL-C はほぼ常に治療目標値を上回る (Gagne, 2002 Circulation)。本剤の外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験では、アフェレーシス療法を含む脂質低下療法による標準治療を併用していたにもかかわらず、ベースラインにおける LDL-C の平均値は 336.4 mg/dL (8.7 mmol/L) であった (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1)。

極端な LDL-C 上昇の直接的な結果として、HoFH 患者では、他の高コレステロール血症患者などとは比較にならないほど、明らかにリスクが高度である。臨床所見は一般的に 20 歳までに現れ、角膜環、手及び四肢の皮膚の扁平黄色腫、肘の結節状黄色腫、手伸筋腱及びアキレス腱の黄色腫、並びに冠動脈、大動脈及び大動脈弁のアテローム性動脈硬化症などである (Marais, 2004 Clin Biochem Rev; Buja, 1979 Am J Pathol; Kwiterovich, 1974 J Clin Invest; Moorjani, 1993 Lancet)。一般に、アテローム性動脈硬化症を早期に発症した場合、十代前半であっても疾患の進行が加速する (Kolansky, 2008 Am J Cardiol)。治療をしない場合には、急性心筋梗塞又は急性冠不全により突然死に至るため、ほとんどの患者は 30 歳まで生存することができない (Beigel, 2009 J Clin Apher; Buja, 1979 Am J Pathol; Hobbs, 1992 Hum Mutat)。したがって、このような患者では、早期に積極的な治療を開始する必要がある (Kolansky, 2008 Am J Cardiol)。

HoFH 患者に対して従来の治療法では不十分である。

HoFH 患者に対する治療の主要な目的は、高コレステロール血症をコントロールし、それによって CVD の悪化を抑制することである。しかし、従来の脂質低下療法に対する HoFH 患者の反応は非常に限られているため、現在利用可能な治療法（スタチン、エゼチミブ、胆汁酸封鎖剤、外科的処置、遺伝子療法、肝移植及び LDL アフェレーシス治療）の効果は限定的であり、ほとんどの場合不十分である。

スタチンは LDL-C 低下作用があり、文献でも CVD の罹患率及び死亡率に対するベネフィットが十分に裏付けられているため、高コレステロール血症治療の第一選択薬である（Baigent, 2005 Lancet）。

しかし、LDL 受容体の機能が欠失している HoFH 患者では、スタチンの効果は相対的に低く、LDL 受容体異常の程度に応じて LDL-C 低下率は 0%～約 30%の範囲となる（Crestor, 2010 Package Insert; Lipitor, 2009 Package Insert; Zocor, 2010 Package Insert）（2.7.3 項 表 1）。それにもかかわらず、他に有効な薬剤がないため、現在でもスタチンは HoFH 患者の標準治療薬として使用されている。HoFH 患者にエゼチミブ又は胆汁酸封鎖剤（コレステポール、コレステラミンなど）を併用投与した場合には、スタチンで得られた結果よりも LDL-C は更に 10%～20%低下したが（Gagne, 2002 Circulation; Marais, 2004 Clin Biochem Rev; Zetia, 2009 Package Insert）、このレベルの低下では、HoFH 患者において確立された LDL-C の目標値には到達しない。

門脈大静脈吻合術などの外科的な介入（Bilheimer, 1989 Arteriosclerosis; Forman, 1982 Atherosclerosis）、及び回腸バイパス術（Deckelbaum, 1977 N Engl J Med）は、部分的又は一時的に LDL-C を低下させるのみである。こうした状況下で、遺伝子治療がパイロット試験で評価されており（Grossman, 1995 Nat Med）、HoFH は優れた遺伝子治療モデルとなり得るが、長期間にわたって LDL 受容体遺伝子を発現する安全なベクターが限られているため、近い将来、この治療法の開発が成功する可能性は低く、仮に開発が成功した場合でも LDL-C レベルが基準値内となる可能性は低いと考えられる。最も極端な治療法として、肝臓移植があるが、これは小児患者に対して長期的なベネフィットをもたらす可能性がある（Schmidt, 2008 Clin Transplant）。移植された肝臓は、ドナーの特性を保持し、受容者に機能性 LDL 受容体を豊富に与えるなど、高コレステロール血症及び関連する症状の治癒を可能にする。本治療法の成功は、移植された機能性受容体の数に依存するため、補助的な肝臓移植片では成功しない。肝臓移植は、適切なドナー臓器の不足、外科的治療に伴うリスク、及び一生にわたる免疫抑制療法が理由で、HoFH に対して広く利用されているわけではない。

LDL アフェレーシス療法は、LDL を選択的に除去するための血液の機械的ろ過で、現在、日本を含めて国際的に HoFH 患者へ推奨されている治療法である (Kolansky, 2008 Am J Cardiol; Teramoto, 2013 J Atheroscler Thromb; Thompson, 2010 Atherosclerosis)。LDL アフェレーシス療法を受けている HoFH 患者における QOL に関する情報は入手できていないが、アフェレーシス療法の利用に限りがあること、治療が生涯にわたり継続すること、及び静脈への頻回の穿刺を繰り返す必要があることを考慮すると、施行回数を増やすことは患者にとって有用ではないと考えられる。

HoFH は、新規の有用な治療法を必要とする重大な医療ニーズが満たされていない重篤な疾患である。

以上のように、脂質低下薬、LDL-C アフェレーシス療法、及びいくつかの外科的手法など、HoFH 患者は LDL-C 低下治療を選択することが可能である。しかし、HoFH 患者は最初の LDL-C 上昇が重症で薬物治療への反応も弱いため、これらの治療法を積極的に活用した場合でも、肝臓移植をしない限り、HoFH 患者では一般的に LDL-C レベルが治療目標よりも大幅に高い。その結果、心筋梗塞や脳卒中などの重大な心血管系イベントが青年期及び成人早期に多く発現する。このように早期に発症する悪性の CVD では、冠動脈バイパス形成術、冠動脈ステント挿入、頸動脈内膜剥離術及び大動脈弁置換術などの治療が必要となることが多い (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.3)。生命を脅かすこの稀な疾患を有する患者の治療を最も効果的にするため、新しい有用な治療法が緊急に必要とされている。

1.4 ロミタピドメシル酸塩

1.4.1 ミクロソームトリグリセリド転送たん白質 (MTP) 阻害の概要

MTP は apo B 含有リポたん白質のアセンブリ及び放出に重要な役割を担っており、MTP の阻害は関連する血漿脂質レベルを大きく変化させる。

MTP は膜間での個々の脂質分子の結合及び往復運動を担う、小胞体内腔に存在する細胞内脂質輸送たん白質である (Hussain, 2003 J Lipid Res; Liao, 2003 J Lipid Res)。肝臓由来の VLDL (LDL に変換される) 及び腸由来のカイロミクロン (食事性コレステロール及びトリグリセリドを含有する) などの apo B 含有リポたん白質の適切なアセンブリ及び分泌には、肝臓及び腸内で MTP が正常な濃度及び機能を保持することが必要である (Liao, 2003 J Lipid Res)。

apo B 含有リポたん白質のアセンブリ阻害を原因とする疾患である無 β リポたん白血症が特定されたことにより、MTP 阻害薬の開発が促進された (Stein, 2009 *Endocrinol Metab Clin North Am*)。無 β リポたん白血症は、VLDL 及び LDL がきわめて低値であること、並びに血漿中 apo B が実質的に完全欠損していることを特徴とする (Benayoun, 2007 *Molecular Genetics and Metabolism*)。無 β リポたん白血症患者では MTP をコードする遺伝子に変異があり、機能性 MTP たん白質の欠損に至ることが明らかになっている (Wetterau, 1997 *Biochim Biophys Acta*)。

MTP 活性の阻害により肝臓の超低比重リポたん白質コレステロール (VLDL-C) 及び腸のカイロミクロンの分泌がいずれも阻害されることが示されており、その結果、血漿中脂質が低下する。したがって、当初、MTP を阻害する化合物にはコレステロール及びトリグリセリドの両方の血清中レベルを大きく低下させる可能性があると考えられていた (Wetterau, 1998 *Science*)。MTP 阻害薬の *in vitro* 試験 (Jamil, 1996 *Proc Natl Acad Sci U S A*; Bakillah, 2000 *Biochemistry*) 及び動物での *in vivo* 試験 (Wetterau, 1998 *Science*) により、MTP の阻害は apo B 含有リポたん白質の分泌を阻害し、その結果として血漿中コレステロールレベルが低下するという構造が裏付けられた。

本剤は、新規の強力な MTP の選択的阻害薬である。

本剤は、肝臓及び腸において直接 MTP に結合することで脂質輸送を阻害する。単層リポソームを用いた *in vitro* 試験において、本剤は 5~7 nM の 50%阻害濃度 (IC₅₀) でラット、ハムスター及びヒトの MTP を阻害した (2.6.2.2.3 項)。

本剤は、肝臓での VLDL 産生及び腸でのカイロミクロン形成を直接阻害するため、欠損のある LDL 受容体経路を標的とする治療 (スタチン)、又は単にコレステロールの生産に対する吸収率に作用する治療 (エゼチミブ) よりも、LDL-C の低下に関して大きな有効性をもたらすと考えられている。

本剤は、その新規の作用機序により、HoFH 患者での補助療法として、LDL-C 低下に対する新たな選択肢を提供し、この大きな危険に曝された患者集団で未だ満たされていない医療ニーズに対応する。

2012 年 12 月、本剤は外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) 及び他の参考試験の結果を基に、最初に米国で HoFH 患者を対象として承認された。2016 年 3 月現在、本剤は HoFH 患者を対象に欧州経済領域、メキシコ、カナダ、イスラエル、台湾及び韓国で承認されている。

1.4.2 臨床開発プログラム

本剤は、**HoFH 患者及び中等度の高コレステロール血症患者を対象として、徹底した臨床開発プログラムで評価されている。**

これまでに、本剤の臨床試験は 31 試験を実施しており、これらの試験には健康成人被験者、HoFH の成人患者、高コレステロール血症 (LDL-C が高値) で他の CVD のリスクファクターを有する成人患者 (HoFH を除く)、肝障害を有する成人患者、及び透析中の末期腎障害を有する成人患者を対象とした第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験が含まれる (2.7.4 項 表 1)。これらの 31 試験には日本人被験者を対象として実施した 2 試験 (健康な日本人被験者における本剤の安全性、薬物動態及び薬力学 [脂質低下効果] を白人被験者と比較した第 1 相試験、並びに日本人 HoFH 患者における本剤の有効性及び安全性を評価した第 3 相試験) が含まれる。

臨床開発プログラムの概要を 2.7.3.1.3 項及び 2.7.4.1.1.2 項に示す。

1.4.3 申請時期

本剤に関する臨床試験 31 試験の全ての試験が完了しており、これらの試験の治験総括報告書は第 5 部に添付した。

1.4.4 試験デザイン、実施及び解析の論点

1.4.4.1 HoFH 患者を対象とした第 3 相試験：国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験)、並びに外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験 [長期継続投与試験])

国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験) 及び外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) は、HoFH 患者を対象として各被験者で決定された最大耐量を投与したときの本剤の有効性及び長期投与時の安全性を評価することを目的としてデザインされた非盲検、単一群による第 3 相試験である。AEGR-733-030 試験では、日本人被験者 9 例を、6 施設で組み入れた。UP1002/AEGR-733-005 試験では、主に白人被験者 29 例を、米国、カナダ、イタリア及び南アフリカ共和国の 11 施設で組み入れた。UP1002/AEGR-733-005 試験の長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験では、23 例を組み入れ、本剤の長期投与の有効性及び安全性を評価した。

CVD のリスクにおける LDL-C の中心的な役割に鑑み、また、本剤の作用機序を踏まえ、HoFH 患者を対象としたこれら 2 つの第 3 相試験では本剤を 26 週間投与した後の LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値) を有効性の主要評価項目とした。LDL-C のベースライン値は期待される有効性とは無関係と考えられるものの、LDL-C のベースラインからの変化率は、LDL-C に対する効果の大きさを反映することから主要評価項目とした。

LDL-C のベースライン値が異なる被験者間での有効性の比較が可能となるよう「変化量」ではなく「変化率」を用いた。

本試験の副次評価項目は、臨床的に意味のある指標として、CVD のリスクに関連し、治療標的の追加の代替指標となる総コレステロール (TC)、非高比重リポたん白質コレステロール (non-HDL-C) 及び apo B とした (Sniderman, 2011 Circ Cardiovasc Qual Outcomes)。CVD との関連から興味深いその他の評価パラメータとして、VLDL-C、トリグリセリド、HDL-C、HDL の内在性アポリポたん白質であるアポリポたん白質 AI (apo AI) 及び LDL-C と類似した構造を持つリポたん白質であるリポたん白質 a [Lp(a)] などがある。これらの脂質及びリポたん白質パラメータは、脂質低下薬 (CHMP/EWP/3020/2003) についての欧州医薬品庁 (EMA) のガイドライン要件に従って、ベースライン及び投与中の各時点 (空腹時) で連続的に測定された。

HoFH 患者を対象とした試験では、有害事象、臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び身体所見を含む標準的な安全性評価は、ベースライン及び試験期間全体を通して実施した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼなどの肝機能検査は、より頻回に実施した。更に、ワルファリンを併用している患者ではプロトロンビン時間及び国際標準化比 (INR) が評価された。また、UP1002/AEGR-733-005 試験では肺機能検査も実施した。HoFH 患者を対象とした全試験で肝脂肪量の変化を核磁気共鳴画像法 (MRI) により評価した。更に UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験では、肝脂肪量を核磁気共鳴分光法 (NMRS) により評価した。

単一群、ベースライン対照、被験者内デザインは、この稀な疾患において本剤の有効性を評価するのに適切である。

基礎脂質低下療法及び他の因子による交絡を回避する目的で、厳格な管理措置が取られた。

- 脂質低下療法の併用を安定化させ、低脂肪食の摂取を導入するため、6 週間以上の導入期を設定した。
- ベースラインの頑健性を確保するため、脂質低下療法の安定化から 4 週間以降に LDL-C 及び他の脂質パラメータを 2 つの異なる時点に測定し、その平均値をベースライン値として投与期間中の測定値との比較に用いた。安定した LDL-C のベースライン値 (2.5.4.4.1 項) を用いることで、試験期間中の薬理学的効果について、明確化することを可能とした。
- アフェレーシス療法などの基礎療法は、主要評価時点である Week 26 まで変更せずに維持することとした。アフェレーシス療法を受けている被験者では、有効性の評価は一貫してアフェレーシス療法前の測定値を用いた。

対照群を設定していない場合、観察された効果の一部又は全体が、本剤とスタチンの相互作用によりスタチンへの曝露が増加し、効果が増大したことに由来する可能性を考慮することも重要である。ただし、過去において最高用量のスタチン投与下で認められた治療効果を考慮すると、この可能性は非常に小さい。外国第3相試験

(UP1002/AEGR-733-005 試験)においてベースラインのスタチンの使用状況別に LDL-C 低下を評価し、チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) と相互作用のあるスタチンと相互作用のないスタチンでは LDL-C 低下について統計学的な差がないことが示された。このことから、LDL-C 低下はスタチンの曝露量の増加によるものではなく、本剤の作用によるものであることが示唆された (2.5.4.10.3 項)。また、本患者集団では LDL 受容体の機能が低下又は欠損しているため、増加したスタチン曝露に患者集団が反応するとは考えられない。更に、外国第3相試験の患者集団で認められた LDL-C 低下の程度は、基礎療法を一切受けていない HoFH 患者を対象とした第2相試験 (UP1001 試験) で認められたものと一致していた (2.5.4.5.1 項)。

また、有効な治療が施されない場合、本患者集団の LDL-C は経時的に悪化することが知られており、HoFH の詳細な自然経過が明らかになっている。遺伝子異常の性質上、治療をしなければ LDL-C は危険な値 (高値) に達し、患者は進行性の CVD を発症し早期に死亡する (2.5.1.3 項)。したがって、第3相試験で行ったようにベースライン前にライフスタイル及び食事要因を最適化した場合でも、プラセボ対照群では経時的な LDL-C の低下が認められないであろうことは疑いがない。

LDL-C の変化は、心血管系のリスクを反映し、心血管系の転帰の代替指標として適切である。

脂質低下薬に関する EMA の臨床ガイドライン (CHMP/EWP/3020/2003) では、ほとんどの脂質低下薬の主要評価項目は、理想的には CVD の罹患率及び/又は死亡率の低下であるとされているが、HoFH 患者を対象として心血管系の転帰を検討する試験は、本疾患が稀少であるため実施不可能である。既述のとおり、LDL-C は心血管系リスクのマーカールとして容認されており、LDL-C の低下と重大な心血管系イベント及び死亡率との関連は十分に確立されている。HoFH 患者は、遺伝子異常による疾患を有しているため、その結果として LDL-C が極端に上昇し、悪性の高い CVD を早期に発症する。したがって、LDL-C を低下させるための治療的介入がもたらすベネフィットの代替指標として、LDL-C の変化を使用することは妥当である。

代替マーカー（LDL-C）への良好な効果を実証するだけでなく、CVDの転帰に対し有害作用を示す傾向がないことも実証できることが望ましい。本疾患が稀少疾患であるため、実施可能な患者数及び観察期間では、そのような保証を可能にするだけの十分な心血管系イベントは得られない。しかし、LDL-Cを大幅に低下させる介入を行う場合、心血管系の有害作用の発生の可能性は非常に低い。これまでに、心血管系の有害作用のあらゆる徴候を確認する目的で、本剤は包括的に研究された。安全性薬理試験、並びに心臓電気生理学的作用を検討する *in vitro* 及び *in vivo* 試験では、本剤の心血管系の有害作用を示す非臨床でのエビデンスは得られていない。また、本剤のQT/QTc評価試験及びHoFH患者を対象としたその他の臨床試験で得られた心電図所見からも、本剤の心血管系の有害作用を示す臨床でのエビデンスは得られていない。

本剤の有効性は、評価バイアスがなく、血中脂質レベルのバックグラウンド変動性の影響が最小の状態での評価が行われた。国内及び外国第3相試験における有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目は、中央検査機関で得られた客観的な脂質測定値である。ベースラインからの変化量は、複数の時点で算出し、用量と関連した本剤の脂質低下効果の詳細を経時的に評価した。

治療効果は、適切な統計的手法を用いて評価し、全期間にわたって欠測を考慮して評価した。

第3相試験の主要評価項目の解析対象集団には、試験に組み入れられ、本剤を1回以上投与した全ての被験者（intent-to-treat 集団）を含めた。これら2試験の主要評価項目は、いずれもWeek 26でのLDL-Cのベースラインからの変化量であった。国内第3相試験に組み入れられた9例のうち、8例がWeek 26までの有効性評価期間を完了し、1例がWeek 26未満で試験を中止した。UP1002/AEGR-733-005試験では、組み入れられた29例のうち、23例がWeek 78の試験期間を完了し、6例がWeek 26より前に試験を中止した。

有効性の解析には、標準的な統計的検定を用いた。国内第3相試験（AEGR-733-030試験）では、主要解析である混合モデルを用いた反復測定分散分析による検証において、LOCF法によるデータ補完は行わず、各被験者の実測値のデータに基づき、一般化推定方程式（GEE）を使用した。また、共変量は最終用量、ベースラインのLDL-C値、及び脂質の評価時点（Week）とした。更に、主要解析の結果を裏付けるため、対応のあるt検定を用いて、ベースラインからWeek 26におけるベースラインからの変化率を0とした仮説に対する解析を実施した。外国第3相試験（UP1002/AEGR-733-005試験）では、主要解析は対応のあるt検定を用いた解析を行った。また、UP1002/AEGR-733-005試験の追加評価時点であるWeek 56及びWeek 78のデータについて対応のあるt検定を用い

て解析した。また、外国第3相試験（UP1002/AEGR-733-005試験）の補助的解析及び長期継続投与試験（AEGR-733-012試験）の主要解析（Week 126）には、同様に、混合モデルを用いた反復測定分散分析を使用した。

外国第3相試験（UP1002/AEGR-733-005試験）では有効性を確実に検出するため、安全を見越した検出力を設定し、国内第3相試験（AEGR-733-030試験）では有効性の確認のため十分な被験者数を設定した。

ベースラインから約50%のLDL-C低下を示した、proof-of-concept（POC）試験であるUP1001試験での有効性の結果に基づき第3相試験の必要症例数の設定では、LDL-Cの変化率を25%、その標準偏差を30%、脱落率を15%と想定した。有意水準を $\alpha=0.05$ 、検出力を90%としたとき、20例が必要であった。安全性評価のために投与患者を追加して、合計29例を組み入れ、このうち23例が有効性評価期間を完了した。

国内第3相試験（AEGR-733-030試験）では必要被験者数の正式な計算は行わなかった。Week 26に評価可能な被験者5例を確保するため、約10例を組み入れることとした。既述のとおり、本試験では8例がWeek 26までを完了した。この被験者数は、本被験者集団における有効性及び安全性の記述的解析、並びに外国第3相試験

（UP1002/AEGR-733-005試験）との比較を実施し、結果の一貫性を示すため十分な被験者数である。

第3相試験は、長期投与時の安全性データを収集する目的でデザインした。

対象疾患が稀少疾病であるため、第3相試験は少数のHoFH患者を対象として実施したが、投与及び追跡調査を1年以上継続し、本剤長期投与時の安全性及び忍容性を評価した。本剤を78週間投与したUP1002/AEGR-733-005試験とそれに続く長期継続投与試験（AEGR-733-012試験）で本剤を最長5.7年間投与したときの安全性データにより、HoFH患者を対象とした本剤の安全性及び忍容性を評価する十分な投与期間が得られた。

更に、高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のリスクファクターを有する676例の安全性情報を集積した。安全性プロファイルは、HoFHの患者集団でもこの大規模な被験者集団でも同様であった。したがって、HoFHでの本剤の安全性プロファイルを特徴付けるにあたって、高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のリスクファクターを有する患者の曝露データを、裏付けとなる関連情報とすることは妥当であると考えた。

第3相試験に組み入れた患者は、国際的な専門組織が認める診断基準に基づいて選択した。

家族性高コレステロール血症の診断基準がいくつかの組織によって提案されている。それらには、Dutch Lipid Clinics Network 基準 (Fouchier, 2001 Hum Genet)、MedPed 基準 (Williams, 1993 Am J Cardiol) 及び Simon Broome Registry 基準 (Simon Broome Register Group, 1991 BMJ) などがある。第3相試験の選択基準は、これらの基準に基づいた HoFH 診断の推奨事項と一致したものであった。

第3相試験では、以下の遺伝的又は臨床的な基準の1つ以上に該当し、HoFH と診断された18歳以上の男性又は女性を適格とした。

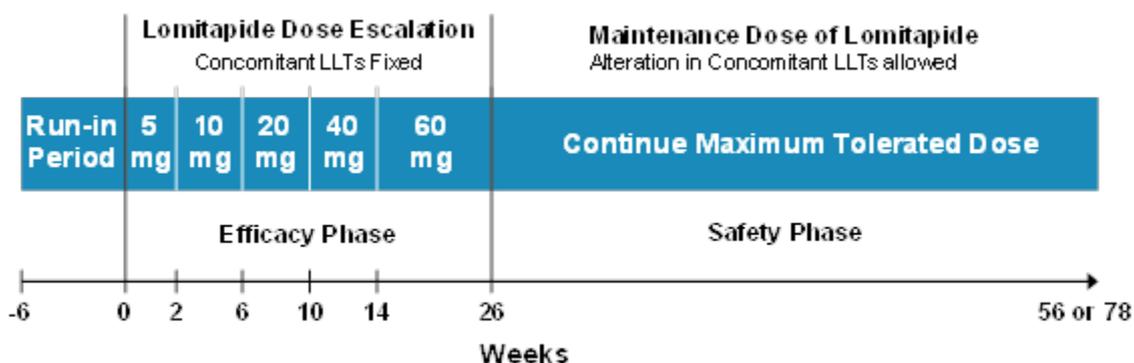
- (a) LDL 受容体の対立遺伝子の双方、又は LDL 受容体機能に影響を及ぼすことが知られている対立遺伝子に機能的な変異が認められるとする記録があること
- (b) 皮膚繊維芽細胞 LDL 受容体活性が正常の20%未満であるとする記録があること
- (c) 未治療下で TC が 500 mg/dL 超、トリグリセリドが 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超であるとする記録があること
- (d) 最大耐量の脂質低下療法下で空腹時の LDL-C が 300 mg/dL 超、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超であるとする記録があること
(AEGR-733-030 試験のみ)

また、本治験対象集団は、承認後に本剤の投与対象となると考えられる HoFH の患者集団を適切に代表しているため、外的妥当性を有する。

第3相試験で行われた用量漸増法により、有効性を最大化して、安全性及び忍容性を最適化する患者ごとの至適用量に達することができた。

国内及び外国の第3相試験で用いた投与方法及び試験デザインの概要を図1に示す。この基準では、増量だけでなく減量や投与の中止も指示している。そのため、患者ごとに最大耐量を達成することができた。有効性の主要評価前に各患者が最大耐量に達することができるように、26週間の有効性評価を設定した。

図 1 第 3 相試験（AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験）の試験デザイン



注：安全性評価期は、AEGR-733-030 試験では Week 56 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 までとした。

第 3 相試験は適切に実施され、独立安全性データモニタリング委員会によって被験者の安全性が保証された。

第 3 相試験は、ヘルシンキ宣言に基づく日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインによる医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した。

国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）及び外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、独立安全性データモニタリング委員会（DSMB）は、安全性データを評価するため治験実施中に定期的開催され、患者の安全性を保証する目的で勧告をした。治験期間を通して徹底した安全性評価を実施し、その際、本剤の作用機序及び開発プログラム全体のデータに基づいて、本剤治療の既知及び予期されるリスクに特に注目した。

1.4.4.2 第2相試験

1.4.4.2.1 HoFH患者を対象としたUP1001試験

HoFH患者を対象とした第2相試験で、本患者集団においてLDL-Cを低下させるための本剤使用に関するコンセプトを実証できた。

第2相UP1001試験は、6例のHoFH患者を対象として実施したPOC試験であった。基礎脂質低下療法は、本剤の投与開始前4週間以内に中止した。全投与期間は16週間で、体重別の用量漸増レジメンに従って本剤を投与した。本試験の有効性データによって、基礎脂質低下療法がない条件での本剤の治療効果に関する重要な評価が得られ、忍容性改善の手段として食事性脂肪摂取の厳格な管理と組み合わせた用量漸増法の妥当性が確認された。

1.4.4.2.2 高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のリスクファクターを有する患者を対象とした第2相試験

高コレステロール血症患者に本剤を投与した第2相試験から、有効性と安全性の裏付けとなる情報が得られた。

本剤の臨床開発プログラムには無作為化、二重盲検、プラセボ又は実薬対照、第2相試験5試験が含まれており、これらの試験では、高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のリスクファクターを有する患者を対象として、4～12週間、1日2.5～25mgの本剤の単剤投与又は他の脂質低下薬との併用投与を検討した。これらの試験は、徹底した本剤の安全性評価を含む標準的な試験デザインに従った（2.7.4項表2）。5試験の全てにおいて、ベースライン時、並びに治療期の期間中及び／又は最後に、空腹時の脂質を評価し、本剤の脂質低下効果を評価した。

作用機序を踏まえると、本剤のLDL-C低下効果は、LDL-C上昇の重症度又は病因に関わらず一定であると予想される。したがって、合計676例を対象としてプラセボ群及び実薬対照群の両方を設定した第2相試験により、本剤が対照とした脂質低下療法と比較可能であることを示す追加情報が得られた。また、これらの試験で得られた有害事象プロファイルはHoFH患者の場合と一致しており、申請適応症における安全性の裏付けとなる、意味のある安全性情報である。更に、用量の範囲全体にわたり、本剤の脂質低下効果の用量反応性を示す結果が得られている。

本申請には、高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のリスクファクターを有する患者を対象として実施した、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第2相試験の追加の2試験を含む。これらの試験では、56例に本剤10～100mgの固定用量を投与し、新たな安全性情報が得られた。

1.4.4.3 第1相、薬物動態、薬物間相互作用及びQT/QTc評価試験

開始用量及び本剤の体内動態を検討することを目的として、標準的な一連の第1相の安全性及び薬物動態試験を実施した。国内第3相試験（AEGR-733-030試験）の実施前に、日本人被験者及び白人被験者を対象として、安全性、薬物動態及び薬力学を検討したプラセボ対照試験を実施し、日本人集団において外国で承認されたレジメンが適切であるかを検証した。本試験では、日本人被験者及び白人被験者における本剤及びプラセボを投与したときの脂質量を評価した。本試験の結果は有効性の人種／民族によるサブグループ解析に含めた。

予想される併用療法及び非臨床試験結果を踏まえ、本剤との薬物相互作用に関する情報を提供する目的で、一連の薬物相互作用試験を実施した。

また、本剤によるQT延長の可能性を評価する目的で、Aegerion社はQT/QTc評価試験を実施した。本試験は、ICHガイドライン：非抗不整脈薬におけるQT/QTc延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価に準拠して実施した

（CHMP/ICH/2/04/ICH E14）。本試験の結果、並びにHoFH患者を対象とした第3相試験及び日本人及び白人を対象とした安全性、薬物動態及び薬力学的試験（AEGR-733-023試験）で得られた心電図検査の結果から、本剤は、日本人及び白人において心臓の再分極に影響しないことが示された。

1.5 規制当局による助言

日本での本剤の開発にあたり、平成●年●月●日に医薬品●●●●●●●●●●相談（オフファン以外）〔受付日・番号：平成●年●月●日・●●●●〕を実施し、助言に基づいて試験計画を策定した。

本治験相談において得られた助言の概略を以下に示す。

- ●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
- ●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●
●●●●●●●●●●

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

- [Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

- [Redacted]

また、本剤の承認申請にあたり、平成 年 月 日に医薬品 相談（オーファン）〔受付日・番号：平成 年 月 日・ 〕を実施し、助言に基づいて申請資料の作成及び追加試験を実施した。

本 相談において得られた助言の概略を以下に示す。

- について
 - について

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [REDACTED] について

[REDACTED]

- [REDACTED] について

[REDACTED]

- [REDACTED] について

[REDACTED]

- [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] について
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] について
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] について
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

2. 生物薬剤学に関する概括評価

ロミタピドは高い溶解度及び透過性を示す。

ロミタピド (lot 1713-1713-07-001) の溶解度を pH 1~6.5 の水溶液を用いて評価した。本試験 (3.2.S.1.3.1.8 項) の結果を表 1 に示す。本ロットの原薬を、安全性を検討した第 1 相試験、及び第 3 相ピボタル試験を含む複数の臨床試験に用いた。

表 1 ロミタピドの各 pH での溶解度

水溶液の pH		溶解度(mg/mL)
初期 pH	最終 pH	
1.22	1.00	0.23
1.61	1.35	0.68
2.09	1.74	0.31
2.59	2.42	2.41
3.02	2.88	2.59
3.53	3.39	3.61
4.15	4.11	3.79
4.74	4.40	3.15
5.56	4.78	2.99
6.00	4.98	2.00
6.51	4.95	2.30
7.17	5.15	1.53
7.52	6.34	0.12
7.98	6.48	0.16

溶解度が 100 µg/mL (0.10 mg/mL) を上回る化合物では、吸収が溶解速度の制限をほとんど受けないことから (Dressman, 2001 *Pharmaceutical Technology*)、検討した全ての pH 範囲でロミタピドの溶解度は高いといえる。

バリデーションされた培養上皮細胞 (Caco-2) の単層膜を用いた *in vitro* モデルで、小腸上皮でのロミタピドの透過性を評価した (AEGR-733PC0025 試験)。その結果、ロミタピドの Caco-2 細胞単層膜の頂端膜側から基底膜側へのみかけの透過係数 (Papp) が 1×10^{-6} cm/s (平均値) 超であることから、ロミタピドは高い吸収性を示す薬剤に分類される。

ロミタピドは経口投与後良好に吸収される。

ロミタピドの吸収、並びに胆汁、尿及び糞中の薬物動態プロファイルを、胆管カニューレを装着したラットに ^3H 標識したロミタピドを単回経口投与して評価した (■910056235 試験)。尿はマイナーな排泄経路であった (投与量の約 3%)。投与放射能のうち約 13%が糞中に、65%が胆汁中に回収された。消化管及び屍体の放射能は、投与量の約 18%であった。回収された総放射能は、投与量の 98.9%であった。胆汁、尿、及び消化管を除く全ての組織中から回収された放射エネルギーから、投与量の 81%以上が吸収されたことが示唆される。

ロミタピドは良好な吸収性及び低い絶対的バイオアベイラビリティを示す。

ロミタピドの薬理効果と血漿中及び肝臓中濃度の関係を、雄性 Sprague-Dawley ラットを用いて評価した (■910061832 試験)。種々用量のロミタピドを、25% PEG 400 水溶液を用いて 4 日間投与した。ロミタピドを投与したラットから得られた全ての血漿、並びに肝臓中のロミタピド及び代謝物濃度を、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法で測定した。

肝臓中ロミタピド濃度は、血漿中濃度の約 105~300 倍であり、用量に依存して上昇した。コレステロール及びトリグリセリドは肝臓中ロミタピド濃度に比例して低下した。

健康男性被験者 32 例を対象として、本剤を単回用量漸増投与する第 1 相試験 (■145-003 試験) を実施した。本試験の結果、絶対的バイオアベイラビリティは約 7% (平均値) であった。代謝物の濃度は静脈内投与後の方が経口投与後より低く、ロミタピド濃度は静脈内投与後の方が経口投与後より高かった。これらの結果から、ロミタピドの低いバイオアベイラビリティは、不十分な吸収によるものではなく、高い初回通過効果によるものであることが示唆された。

市販予定製剤の処方と臨床試験で使用した製剤の処方には違いがない。

本剤の製造工程は、混合、湿式造粒、乾燥、最終混合及びカプセル充填から構成される (硬質カプセル; 3.2.P.2.3 項)。本剤開発中に、本剤の製造工程に大きな変更はなかった (2.7.1.1.1 項)。本剤承認後の臨床現場では、本剤の用量を患者ごとに調整する必要があるため、5、10 及び 20 mg カプセル剤を市販予定製剤とする予定である。本剤開発中に各含量の製剤に含まれる添加物の種類を変更していないが、含量変更に対応する場合のみ組成比を変更した。開発初期の臨床試験及び外国第 3 相試験

(UP1002/AEGR-733-005 試験) では、本剤 10 mg を投与する場合、10 mg カプセル剤ではなく 5 mg カプセル剤を 2 カプセル投与した。10 mg カプセル剤は、5 mg カプセル剤と同一の顆粒混合物を使用して製造された。すなわち、10 mg カプセル剤と 5 mg カプセル

ル剤の添加物の種類、及びその組成比は同じである。これらのこと、並びに 10 mg カプセル剤と 5 及び 20 mg カプセル剤の溶出プロファイルが類似することを示す比較溶出試験の結果（3.2.P.2.2.1.1.1.2 項及び 2.7.1.1.2.1 項）は、バイオアベイラビリティに関する臨床試験を実施する必要がないことを支持するものである。市販予定製剤と臨床試験製剤の製造工程に実質的な違いがないため、食事の影響試験（■145-005 試験）以外の比較バイオアベイラビリティ試験、及び生物学的同等性試験を実施しなかった。市販予定製剤と臨床試験用の製剤の *in vitro* での比較溶出試験の結果を 3.2.P.2.2 項及び 2.7.1.2.3 項に示す。

その他の本剤に関するマイナーな変更（カプセルの着色料の除去、印字、及び新しい含量のカプセル剤の追加）については 3.2.P.2.2 項及び 3.2.P.8.1 項に示す。

ロミタピドは pH 1~6.5 の条件で高い溶解度を示すため、*in vitro* での溶出と *in vivo* での放出速度を比較する試験を実施しなかった。

食後の投与ではロミタピドの曝露量が若干増加し、消化器系の有害事象も増加した。

健康被験者を対象とした食事の影響試験（■145-005 試験）では、本剤を食後に投与したときの最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び曲線下面積（AUC）は、絶食時に投与したときと比較して若干増加した。低脂肪食を摂取したとき及び絶食時と比較して、高脂肪食を摂取したときに最も高値を示した。また、高脂肪食を摂取した後に本剤を投与したとき、消化器系の有害事象の発現率がより高かった（低脂肪食を摂取したときと絶食時では、消化器系の有害事象の発現率は同程度であった）。

忍容性の問題を低減するため、摂食を避けて、就寝時に水と共に本剤を服用することを推奨する。

3. 臨床薬理に関する概括評価

ロミタピドの経口投与後の吸収は良好であったが、高度に初回通過効果を受けるため絶対的バイオアベイラビリティは7%であった。

ロミタピドは溶解度及び透過性が高い化合物であり、受動拡散により消化管から速やかに吸収される。ロミタピドは消化管の組織を通過して吸収され、門脈循環から肝臓を経由して全身循環に移行する。

ロミタピドは高い初回通過効果を受けることが示されており、ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティは7%（平均値）であった。静脈内及び経口投与後のデータは、経口投与後にロミタピドが消化管の微絨毛及び肝ミクロソーム中のCYP3A4により代謝されることを示唆している。また、ロミタピドが吸収される時、腸及び肝臓中のMTPに結合すると考えられる。このように、静脈内及び経口投与後の全身曝露量から算出したロミタピドの絶対的バイオアベイラビリティは、作用部位である肝臓に到達する実際の薬剤量より過小評価されていると考えられる。このため、血漿中ロミタピドの薬物動態から各試験で用いた剤形及び処方における分布特性を評価できるが、標的臓器に到達する薬物量については間接的に推定される。また、ロミタピドの有効性及び安全性は、消化管及び肝臓の局所的なバイオアベイラビリティによって決定される。ロミタピドを治療用量で投与したときの全身バイオアベイラビリティは低く、全身性の作用は認められなかった。

健康男性被験者 32 例を対象として、本剤を単回用量漸増投与する第 1 相試験（■145-003 試験）を実施した。被験者は 4 群（各 8 例）のいずれかに登録され、静脈内注射用ロミタピド 7.5、15、30 又は 60 mg（N=6）若しくは対応するプラセボ（N=2）を 30 分かけて単回静脈内投与された。各群において、6 例が実薬を、2 例がプラセボを静脈内投与された。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティを評価するため、30 mg 静脈内投与群の 6 例には、本剤 50 mg のカプセル剤も単回投与した。その結果、絶対的バイオアベイラビリティは約 7%（平均値）であった。代謝物の濃度は静脈内投与後の方が経口投与後より低く、ロミタピド濃度は静脈内投与後の方が経口投与後より高かった。これらの結果から、ロミタピドの低いバイオアベイラビリティは、不十分な吸収によるものではなく、高い初回通過効果によるものであることが示唆された。

これらの知見は、胆管にカニューレを装着したラットに ^3H 標識ロミタピドを単回経口投与したときの胆汁、尿及び糞中のロミタピドの吸収、並びに薬物動態を評価した非臨床試験（XXXXXXXXXX910056235 試験）の成績と一致していた。尿はマイナーな排泄経路であった（投与量の約 3%）。投与放射能のうち約 13%が糞中に、65%が胆汁中に回収された。消化管及び屍体の放射能は、投与量の約 18%であった。回収された総放射能は、投与量の 98.9%であった。胆汁、尿、及び消化管を除く全ての組織中から回収された放射エネルギーから、投与量の 81%以上が吸収されたことが示唆される。

ロミタピドの吸収について、バリデーションされた培養上皮細胞の単層膜を用いた *in vitro* モデルでも確認した（AEGR-733PC0025 試験）。Caco-2 細胞株はヒト大腸がん由来の小腸上皮細胞株である。Caco-2 細胞株は、培養により単層膜を形成し、分極化した腸細胞に分化し、小腸上皮細胞の物理的及び代謝性のバリアによくみられる典型的な特徴を有する。ロミタピドの Caco-2 細胞単層膜の頂端膜側から基底膜側へのみかけの透過係数 (P_{app}) が 1×10^{-6} cm/s 超であることから、ロミタピドは高い吸収性を示す薬剤に分類される。

ロミタピドは能動的に肝細胞に取り込まれるが、薬物相互作用に临床上重要な影響を及ぼすことが知られている排出及び取り込みトランスポーターの基質又は阻害剤ではない。

細胞単層膜を用いた試験（AEGR-733PC0023 試験）を実施し、ロミタピドが排出トランスポーターである P 糖たん白 (P-gp) 及び乳癌耐性たん白 (BCRP) の 2 つを阻害するか否か (Caco-2 細胞)、並びに肝臓の有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP1B1、OATP1B3)、有機カチオントランスポーター 1 (OCT1) 及び腎臓の有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT3 及び OCT2) を阻害するか否か (HEK 細胞) を検討した。また、ロミタピドが肝取り込みトランスポーターである OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるか否かを検討するため、対応するトランスポーターを形質移入した HEK293 細胞を用いた試験（AEGR-733PC0032 試験）も実施した。これらの試験の結果、ロミタピドは検討した全ての取り込みトランスポーターを阻害せず、それらの基質ではなかった。また、ロミタピドは排出トランスポーターである BCRP も阻害せず、その基質ではなかった。ロミタピドは P-gp を阻害したが、ジゴキシンの排出を 50%阻害する濃度に対する最高血漿中濃度 (C_{max}/IC_{50}) 比 ($[I]/IC_{50} = 10 \text{ ng/mL}/490 \text{ ng/mL}$) が 0.1 未満であったことから、*in vivo* での薬物相互作用に関する試験を実施する必要がないと考えた。

ヒト肝細胞を用いた試験（AEGR-733PC0034 試験）を実施し、ロミタピド及びその主要代謝物（M3）が臨床上意味のある濃度で肝臓に能動的（又は受動的）に取り込まれるか否かを検討した。本試験の結果、ロミタピドは 1.6～50 nmol/L の濃度でヒト肝細胞に能動的に取り込まれることが示唆された。ロミタピド及び M3 の取り込みが両方確認された濃度（50 nmol/L）では、ロミタピド（1.53～1.83 nmol/L）の取り込み量は、M3（0.736～1.02 nmol/L）の取り込み量の約 2 倍であった。しかし、本試験は、ヒト肝細胞にロミタピド及び M3 を能動的に取り込むトランスポーターを同定するための特別なデザインではなかった。

HEK 細胞を用いた試験では、検討したトランスポーターによりロミタピドが肝細胞に能動的に取り込まれないことが示唆された。ヒト肝細胞を用いた試験では、異なる培養系（付着細胞での取り込み、及び浮遊細胞での取り込み後オイルに重層して遠心）並びに異なる評価系で試験を実施した。HEK 細胞を用いた試験を除くヒト肝細胞を用いた試験で、ナトリウム・タウロコール酸共輸送体（NTCP）及び／又は OATP2B1 などの 1 つ以上のトランスポーターが能動的な取り込みに関与している可能性が示された。この 2 つのトランスポーターの臨床的意義が明確に確立されていないため、これらのトランスポーターの関与／阻害を評価するための *in vitro* 試験は実施されていない。今後、それらの臨床的意義に関して、さらなる情報が文献から得られるようになれば、それぞれの役割を評価できる可能性がある。

ロミタピドは、たん白結合率が高いにもかかわらず分布容積が大きい。

ロミタピドのみかけの分布容積は、被験者に静脈内注射用ロミタピドを 30 分間持続投与した単回用量漸増投与試験（■145-003 試験）で得られた血漿中濃度データに基づき算出された。血漿中たん白結合率が高い（99.5%超）にもかかわらず、分布容積が大きかった（1200 L 以下）。この結果から、ロミタピドは血漿たん白への結合が弱く、血漿から他の組織に速やかに移行できることが示された。すなわち、ロミタピドが血漿たん白から置換されることと、薬理的に過剰な作用又は安全性に関わる影響を及ぼすこととの関連性が非常に低いと考えられる。

血漿たん白結合は、いくつかの動物種及びヒトの検体を用いた試験（■910060036 試験）でも評価された。

上述の試験結果から、ロミタピドのたん白結合とみかけの分布容積が大きいことに関して明らかな情報が得られているため、たん白結合に特化した追加の試験は必要ないと考える。また、たん白結合に特化した試験を実施しても、さらなる情報は得られないと考えられる。更に、血漿中たん白結合の変動による臨床上的影響はほとんどないことが報告されている（Benet, 2002 Clin Pharmacol Ther）。

ロミタピドの消失相半減期は約 29 時間であり、25 mg を超える用量で線形の薬物動態を示した。

静脈内投与又は液剤を経口投与したときのロミタピドのみかけの消失相半減期は、24～29 時間であった（■145-001、■145-002、■145-003 及び■145-006 試験）。ロミタピドのカプセル剤の内容物を、すりつぶしたバナナ又はリンゴに振りかけて投与したときの半減期は、約 48～52 時間であった（AEGR-733-032 試験）。

単回用量漸増投与試験及び反復用量漸増投与試験（■145-001 及び■145-002 試験）の結果から、ロミタピドの薬物動態は 25 mg を超える用量で線形に近似することが示された。各被験者の状態（有効性及び安全性）に応じて段階的に増量して本剤を投与したとき、ロミタピドの薬物動態は 25 mg 以下の用量では非線形性であったが、これは初回通過効果に起因するものと考えられ、特に問題とすべきでことではなかった。0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積（ AUC_{inf} ）（■145-001 試験）及び定常状態下の投与間隔における濃度－時間曲線下面積（ AUC_{τ} ）（■145-002 試験）に基づく血漿中ロミタピドの蓄積率は、単回投与後の成績から予測した値と一致した。類似の用量（本剤 50 又は 60 mg）を用いた試験におけるロミタピドの薬物動態パラメータを表 2 に示す。

表 2 類似の用量（本剤 50 又は 60 mg）を用いた試験におけるロミタピドの薬物動態パラメータ（平均値）

試験番号	原薬ロット	製剤ロット	対象集団	被験者数 (投与時)	用量 (mg)	薬物動態パラメータ			
						C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC ^b (h·ng/mL)	T _{1/2} (h)
■145-005 ^e	R005A	N96074	健康被験者（経口、単回投与）	24	50	2.51	6	94.0	38.2
AEGR-733-017	L0109571	1713-1713-07-001	健康被験者（経口、単回投与） ^d	8	60	1.45	4	74.3	68
			健康被験者（経口、単回投与） ^d	8	60	1.05	7	92.9	74.6
AEGR-733-018	L0109571	1713-1713-07-001	健康被験者（経口、単回投与） ^e	30	60	1.23	6	65.1	39.0
AEGR-733-021 ^f	L0109571	1713-1713-07-001	健康被験者（経口、単回投与） ^g	7	60	1.26	8	52.68	46.58
■145-001	R005A	N96074, N96070	高コレステロール血症被験者 （経口、単回投与）	6	50	2.3	7.5	102.5	34.4
■145-002	R005A	N96074, N96070	高コレステロール血症被験者 （経口、反復投与、Day 1）	6	50	3.3	5	33.6	51.1
			高コレステロール血症被験者 （経口、反復投与、Day 14）	6	50	8.5	3.25	132.6	42.0
■145-003	R005A	N96074	高コレステロール血症被験者 （経口、単回投与）	6	50	2.2	ND ^c	96.7	43.6
			高コレステロール血症被験者 （静脈内、単回投与）	6	60	350.7	ND ^c	1776.5	24.8
AEGR-733-023	1717-1713- 12-501H	L0309928 L0309929	LDL-C 高値の日本人健康被験者 (Day 7)	6	60	8.29	6	251	44.9
			LDL-C 高値の白人健康被験者 (Day 7)	6	60	5.75	5	260	51.5
			LDL-C 高値の日本人健康被験者 (Day 27)	6	60	29.6	4	388	48.9
			LDL-C 高値の白人健康被験者 (Day 27)	6	60	24.6	4	403	46.5

- a. 中央値
b. 単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC_{ss} を示す。
c. 空腹時
d. 肝機能障害被験者を対象とした試験における、対応する肝機能正常被験者。
e. 薬物相互作用試験で本剤を単剤で投与された被験者。
f. AUC_{inf}、N=4
g. 腎機能障害被験者を対象とした試験における、対応する腎機能正常被験者。

AEGR-733-032 試験の結果に基づくと、すり下ろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに本剤のカプセル剤の内容物を振りかけて投与した場合と、カプセル剤のまま投与した場合を比べたとき、ロミタピド、並びにその代謝物 M1 及び M3 のバイオアベイラビリティは類似していた。AEGR-733-032 試験では、14 日以上 of 休薬期間前後にロミタピド 20 mg のカプセル剤を単回経口投与し、薬物動態の被験者内変動を検討した結果、各被験者内で薬物動態パラメータの変動が小さいことが示された。

患者を対象とした詳細な薬物動態試験を実施していない。母集団薬物動態解析法で適切に解析するためには HoFH の患者数が非常に少ないため、HoFH 患者の母集団薬物動態解析を実施していない。HoFH 患者を対象とした試験で用いた用量漸増法（製品情報に記載する方法）では、低用量で安全な開始用量を設定し、各患者の安全性及び有効性の反応に応じて用量を漸増した。この方法により、薬物動態及び薬力学の被験者間の差を小さくでき、患者の部分集団別に特異な投与方法を設定する必要がなくなる。

母集団薬物動態解析は、健康被験者のデータ（AEGR-733PC0028 試験）、並びに日本人及び白人被験者を対象とした AEGR-733-023 試験のデータ（AEGR-733PC0036 試験）を用いて実施した。健康被験者のデータを用いたモデルに基づき、HoFH 患者を対象とした外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）における薬物動態プロファイルを予測した。

健康被験者の母集団薬物動態モデルの結果に基づくと、静脈内投与後のロミタピドの薬物動態は線形であった（7.5～60 mg）。経口バイオアベイラビリティは 10～50 mg の用量範囲で線形であった。第 3 相試験のデータを解析した結果では、治療用量範囲（5～60 mg）で線形性が認められた。単回投与後と反復投与後のロミタピドの薬物動態は同様であった。残差変動を減少させると考えられる共変量は、健康被験者集団では特定できなかった。

日本人及び白人被験者にロミタピドを投与したときの母集団薬物動態解析の結果（AEGR-733PC0036 試験）に基づくと、民族による用量の調整は必要ないと考えられる。非線形混合効果モデル法を用い、ロミタピドの薬物動態を適切に記述して薬物動態パラメータを推測する構造モデルを構築した。解析の結果、民族差又は体重差は、いずれもロミタピドの全身曝露量に臨床上重要な影響を及ぼさないことが示された。

日本人及び白人健康被験者におけるロミタピドの薬物動態に临床上重要な違いは認められなかった。

第1相試験（AEGR-733-023 試験）では、本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を日本人及び白人被験者で比較した。試験デザインの要約を 2.7.3.1.4.1.3 項に示す。本試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象として、本剤の単回経口投与又は反復用量漸増経口投与を評価することを目的とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。本剤の4用量（10、20、40 及び 60 mg）を評価した。健康男性被験者 72 例（日本人：36 例、白人：36 例）が試験に組み入れられ、69 例が試験を完了した。

本剤を単回経口投与したときの C_{max} の平均値は、いずれの用量でも日本人被験者の方が白人被験者より高く、これは各群の体重差を反映していると考えられた（2.7.2 項 表 5 及び 5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。用量間では、日本人及び白人被験者の AUC_{0-t} 又は AUC_{inf} に一貫した傾向はみられなかった。日本人及び白人被験者に本剤を反復投与したときの C_{max} 及び AUC_t の平均値に、顕著な差はみられなかった（2.7.2 項 表 6）。統計解析の結果、日本人及び白人被験者に本剤を単回投与したときの AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} は、検討した用量範囲で用量比例性を示した。反復投与では、用量で補正した C_{max} 及び AUC_t が 10~60 mg の用量範囲で用量比を上回って増加した。しかしこの結果は、用量比例性を示さなかったというよりも、データのばらつきや被験者数が少ないことに起因する可能性が考えられる。日本人及び白人被験者の C_{max} 及び AUC_t の比（日本人/白人）の点推定値及び 90%信頼区間から、いずれの民族でも増量に伴う一貫した傾向は認められなかった。

日本人及び白人被験者の薬力学及び有害事象プロファイルに差がない（2.5.4.5.2 項及び 2.5.5 項）ことから、曝露量の差は临床上重要ではないと考えられる。

ロミタピドは CYP3A4 により高度に代謝される。

ミクロソーム及び肝細胞を用いたロミタピドの *in vitro* 代謝試験（AEGR-733PC0005 及び AEGR-733PC0009 試験）、並びにヒトでの吸収、分布、代謝及び排泄を検討した2つの臨床試験（■145-006 及び AEGR-733-010 試験）の結果は、ロミタピドが高度に代謝されることを示している。*In vitro* 試験の結果から、ロミタピドは主に CYP3A4 により代謝されることが示された（AEGR-733PC0006 試験）。ロミタピド、並びにその主代謝物である M1 及び M3 は、いずれの CYP 分子種も誘導しなかった。また、ロミタピドの代謝物は、いずれの CYP 分子種も阻害しなかった。ロミタピドは一部の CYP 分子種を阻害するが、その IC_{50} はいずれも本剤 60 mg を投与したときの定常状態の C_{max} より 1 桁以上高濃度であった（AEGR-733PC007、AEGR-733PC0021 及び AEGR-733PC0022 試験）。

ヒトに特有のロミタピドの代謝物はなく、60 mg 投与時の血漿中濃度で主代謝物は薬理活性を示さない。

トリグリセリドの転送を蛍光画像によって評価可能なウシ MTP を含む小胞を用いて、ロミタピド及び2つの主要代謝物 (M1 及び M3) の薬理活性を *in vitro* 試験で評価した (AEGR-733PC0024 試験)。ロミタピドは 15.5 nmol/L の IC₅₀ で、MTP のトリグリセリド転送活性を阻害する可能性が認められた。代謝物である M3 は MTP のトリグリセリド転送活性に対する IC₅₀ が 6.3 µmol/L で阻害力はロミタピドと比較してかなり弱く、M1 は MTP のトリグリセリド転送活性を阻害しなかった。

ラット及びイヌにおける代謝経路は、ヒトと一致した。ラット及び／又はイヌ (毒性を評価した主な動物種) で認められない代謝物は、ヒトでも認められなかった (2.4.3.3 項)。

ロミタピドは CYP3A4 により代謝される薬剤と相互作用を示す。

ロミタピドは主に CYP3A4 により代謝されることから、CYP3A4 により代謝される他の薬剤とロミタピドとの薬物相互作用を検討した。ロミタピドの単回投与前3日間及び投与後の5日間、CYP3A4 阻害薬のケトコナゾール 200 mg を1日2回投与した結果、ロミタピドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ15倍及び27倍に増加した (AEGR-733-018 試験)。 *In vitro* 試験の結果、及びケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (AEGR-733-018 試験) の結果から、他の中等度及び強力な CYP3A4 阻害薬 (グレープフルーツジュースを含む) は、ロミタピドの全身曝露量を顕著に増加させる可能性が推察される (Huang, 2004 Expert Rev Anti Infect Ther)。

CYP3A4 誘導薬であるモダフィニル 200 mg の1日1回投与を本剤の単回投与前3日間及び投与後7日間行った結果、本剤の AUC は約15%減少し、本剤曝露量の減少が認められた (AEGR-733-101 試験)。

本剤 60 mg の定常状態条件下でシンバスタチン 40 mg を投与した結果、シンバスタチン酸の AUC 及び C_{max} はそれぞれ71%及び57%増加した (AEGR-733-019 試験)。本剤 60 mg の定常状態条件下でアトルバスタチン 20 mg を投与したとき、アトルバスタチン酸の AUC 及び C_{max} はそれぞれ49%及び38%増加した (AEGR-733-002 試験)。本剤 60 mg の定常状態条件下でロスバスタチン 20 mg を投与した場合、ロスバスタチンは CYP3A4 により代謝されないにもかかわらず、ロスバスタチンの薬物動態パラメータにわずかな変化が認められた (AEGR-733-002 試験)。ロスバスタチンの T_{max} が1時間から4時間に延長し、AUC が45%増加し、C_{max} は変化しなかった (AEGR-733-002 試験)。CYP3A4 の弱い阻害薬であるアトルバスタチン 80 mg の定常状態条件下で本剤 20 mg を併用投与したとき、ロミタピドの全身曝露量として AUC 及び C_{max} がそれぞれ90%及び113%増加

した。同様に、本剤とアトルバスタチンを 12 時間の間隔を空けて併用投与したとき、ロミタピドの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 30% 及び 25% 増加した (AEGR-733-024 試験)。
CYP3A4 により代謝されない他の脂質低下薬の薬物動態には、概して本剤との併用投与による影響はなかった。

本剤 60 mg の定常状態条件下では、エストロゲンを含有する代表的な経口避妊薬の成分の薬物動態に影響はみられなかった (AEGR-733-015 試験)。エチニルエストラジオール (EE) / ノルゲステマト (0.035 mg/0.25 mg) 投与中 (定常状態) に本剤 20 mg を併用投与したとき、ロミタピドの全身曝露量 (C_{max} 及び AUC) がそれぞれ 32% 及び 41% 増加した。同様に、本剤と EE / ノルゲステマトを 12 時間の間隔を空けて併用投与したとき、ロミタピドの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 17% 及び 25% 増加した (AEGR-733-029 試験)。

本剤 60 mg の定常状態条件下でワルファリンを併用投与したとき、INR の最大値は 1.26 倍延長し、ワルファリンの光学異性体 (R 体及び S 体) の AUC はそれぞれ 25% 及び 30% 増加し、 C_{max} はそれぞれ 14% 及び 15% 増加した (AEGR-733-013 試験)。ロミタピドと胆汁酸吸着薬との相互作用については検討していない。胆汁酸吸着薬は経口薬の吸収を阻害する可能性があるため、胆汁酸吸着薬の投与後 4 時間以上空けてからロミタピドを投与すべきである ([Cholestagel, 2010 Summary of Product Characteristics](#); [Welchol, 2011 Package Insert](#))。

ロミタピドの濃度-時間プロファイルに対して、CYP3A4 の弱い、中等度又は強力な阻害薬が与える影響を予測するため、生理学的薬物動態モデリング及びシミュレーションの手法を用いた 2 つの解析を実施した (AEGR-733PC0029 及び AEGR-733PC0035 試験)。吸収及び代謝の異なる 4 つのシナリオのシミュレーションでは、CYP3A4 の中等度及び強力な阻害薬はいずれもロミタピドの薬物動態に大きな影響 (平均 AUC 比が 5 倍超) を及ぼすことが推測され、ケトコナゾールを用いた試験 (AEGR-733-018 試験) の結果と一致した。アトルバスタチンを用いた試験 (AEGR-733-024 試験) 及び EE / ノルゲステマトを用いた試験 (AEGR-733-029 試験) の結果と一致して、CYP3A4 の弱い阻害薬と本剤を同時に投与するシミュレーションでは CYP3A4 の弱い阻害薬はロミタピドの薬物動態に種々の影響を及ぼすことが予測され (平均 AUC 比は 1~2 倍)、本剤と CYP3A4 の弱い阻害薬を 12 時間の間隔を空けて投与するシミュレーションではロミタピドの薬物動態及ぼす影響が非常に小さいことが予測された (平均 AUC 比は 1~1.54 倍)。

ロミタピドは、腎機能が安定している腎機能障害患者では用量調整の必要がない。

血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）被験者と、年齢、体重及び性別が対応する腎機能正常被験者において、ロミタピドの薬物動態に差はないとする仮説を検証するため、腎機能障害被験者を対象とした試験（AEGR-733-021 試験）を実施した。本試験では、投与前に採取した血漿検体を用いて、ロミタピドのたん白結合についても検討した。ロミタピドの薬物動態に差がみられた場合には、軽度及び中等度の腎機能障害被験者も含めた全ての腎機能障害被験者を対象とした試験を実施する計画であった。

正常で健康な対照被験者と比較して、血液透析を受けている ESRD 被験者のロミタピドの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.393（0.882～2.201）及び 1.505（0.838～2.703）であった。これらの 90%信頼区間は、事前に規定した差がないと評価するための基準値範囲（0.66～1.53）に含まれず、血液透析を受けている ESRD 被験者ではロミタピドの曝露量が統計学的に有意に増加することが示唆された。ロミタピドの $t_{1/2}$ の平均値は、血液透析を受けている ESRD 被験者（47.8 時間）及び対応する対照被験者（46.6 時間）で同程度であった。

ロミタピドの薬理学及び薬物動態に基づくと、ESRD 被験者と対応する健康対照被験者におけるロミタピドの C_{max} 及び AUC の差は小さいが、ばらつきがみられた。観察された差は、治験実施計画書であらかじめ規定した統計学的基準に合致しなかったが、これらの差は臨床的に重要ではないと考えられる。透析直後に認められた血漿中ロミタピド濃度の上昇は血液濃縮を示唆しており、血漿中ロミタピド濃度の上昇を部分的に説明できる。尿はロミタピドのマイナーな排泄経路であり、前述のとおりロミタピドは排出トランスポーターの基質でなく阻害もしない。また、全身の薬物動態に対する腎機能の影響は、投与中に個々の被験者の有効性及び安全性に対応して用量調整を行うことで軽減されると考えられる。したがって、腎機能が安定している患者では、本剤の投与方法を変更する必要はないと考える。血液透析を受けている ESRD 患者では、本剤の 1 日用量は 40 mg 以下とすべきである。

ロミタピドの曝露量は、中等度の肝機能障害により増加する。

軽度から中等度の肝機能障害被験者と、年齢、体重及び性別が対応する対照被験者において、ロミタピドの薬物動態に差はないとする仮説を検証するため、肝機能障害被験者を対象とした試験（AEGR-733-017 試験）を実施した。ロミタピドのたん白結合についても検討した。軽度肝機能障害被験者では、ロミタピドの薬物動態及びたん白結合に変化はみられなかった。中等度の肝機能障害被験者では、対応する対照被験者に比べて本剤の曝露量が増加した。ロミタピドは用量相関性の肝細胞障害（臨床試験における肝アミノトランスフェラーゼ値の上昇に反映される）を引き起こす可能性があること、肝障害の既往歴を有する被験者では肝機能のさらなる低下が生じるリスクが高いことから、薬物動態に関わりなく、中等度及び高度の肝機能障害患者への本剤の使用を禁忌とする。

ロミタピドは、患者ごとに個別の用量で投与することにより、性別による曝露量の差が軽減される。

健康女性被験者にロミタピドを反復経口投与したときの薬物動態を評価するため、単一施設、二重盲検、無作為化（用量内）、プラセボ対照、並行群間試験（■145-010 試験）を実施した。男性を対象に本剤 10 mg/日を投与した試験（■145-002 試験）の結果と比較した場合、定常状態の薬物動態パラメータに男女間で差は認められなかった。本剤 25 mg/日を投与したとき、1 日目の薬物動態パラメータは男性及び女性被験者で類似したが、14 日目のロミタピドの C_{max} 及び AUC は男性被験者と比較して女性被験者の方がそれぞれ 2.5 倍及び 1.9 倍高かった。

性差について明確な結論を得るためには、一つの試験で直接比較する必要がある。上記の 2 試験は、異なる実施医療機関で、異なる時期に、少数の被験者を対象に、被験者間でのばらつきが大きい薬剤を用いて実施された。それでもなお性差がある場合でも、個々の被験者の最大耐量又は最大 60 mg（1 日 1 回投与）まで漸増するとした投与方法によりその差は軽減されると考えられる。

ロミタピドの用量範囲は、明確な用量－反応関係に基づいている。

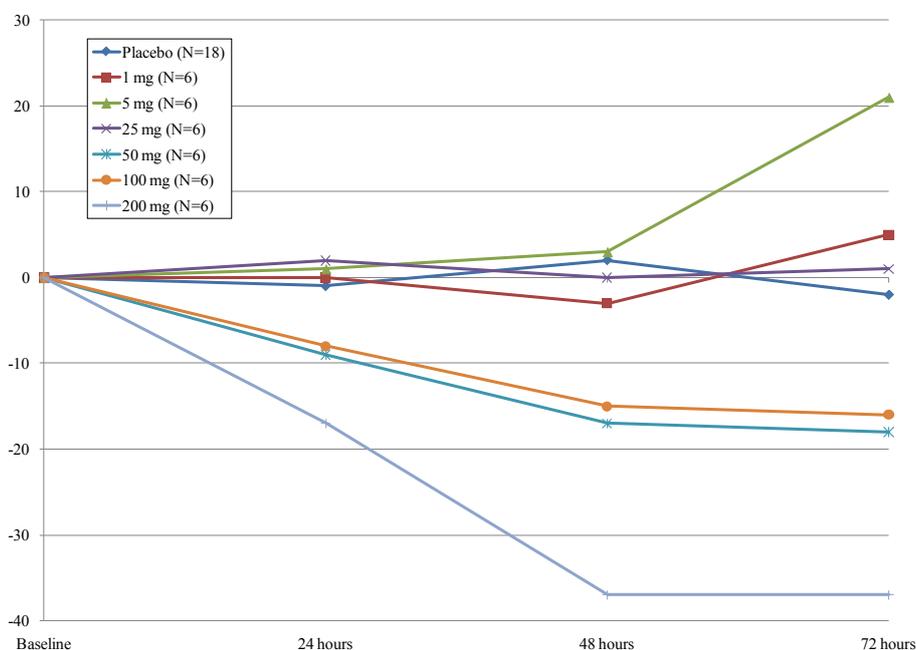
健康被験者を対象として、ロミタピドの薬力学を評価する試験を行った。健康被験者を対象とした薬物動態／忍容性評価試験 4 試験と 2 つの薬物相互作用試験の一部で、薬力学を評価した。特に、健康被験者における薬力学は、■145-001、■145-002、■145-005、■145-010、AEGR-733-002 及び AEGR-733-013 試験の一部で評価した。

上述の薬物動態／薬力学評価試験の結果から、健康被験者に本剤を単回及び反復経口投与したときの薬力学的効果に関する明らかな情報が得られているため、健康被験者を対象に薬力学のみを検討する試験は必要ないと考える。健康被験者を対象として薬力学の評価に特化した試験を実施しても、新たな情報は得られないと考えられる。

初めてヒトにロミタピドを投与した ■145-001 試験は、二重盲検、無作為化（用量内）、プラセボ対照、用量漸増、単回投与、並行群間試験であり、本剤を 1～200 mg の用量範囲で単回投与した。毒性試験及びトキシコキネティクスのデータを含む非臨床試験成績に基づき、動物で得られた薬物動態及び薬力学のデータをヒトに外挿して用量を選択した。これらのデータを体表面積に基づきヒトに外挿した結果、開始用量が 1 mg と算出された。この用量（1 mg）は、初回用量として無作用量を選択するという目的に合致した。検討した各用量（5、25、50、100 及び 200 mg）への増量は、増量前に各投与群の安全性の結果を注意深く評価して行った。

薬力学的評価は、投与 72 時間後までの TC、LDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、apo B 及び HDL-C を含めて評価した。本剤を 50 mg 以上の用量で単回投与したとき、LDL-C は投与 24 時間後までに低下し、その効果は 72 時間持続した（図 2）。

図 2 本剤及びプラセボを単回投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率（幾何平均値） - ■145-001 試験（薬力学解析対象集団、N=54）



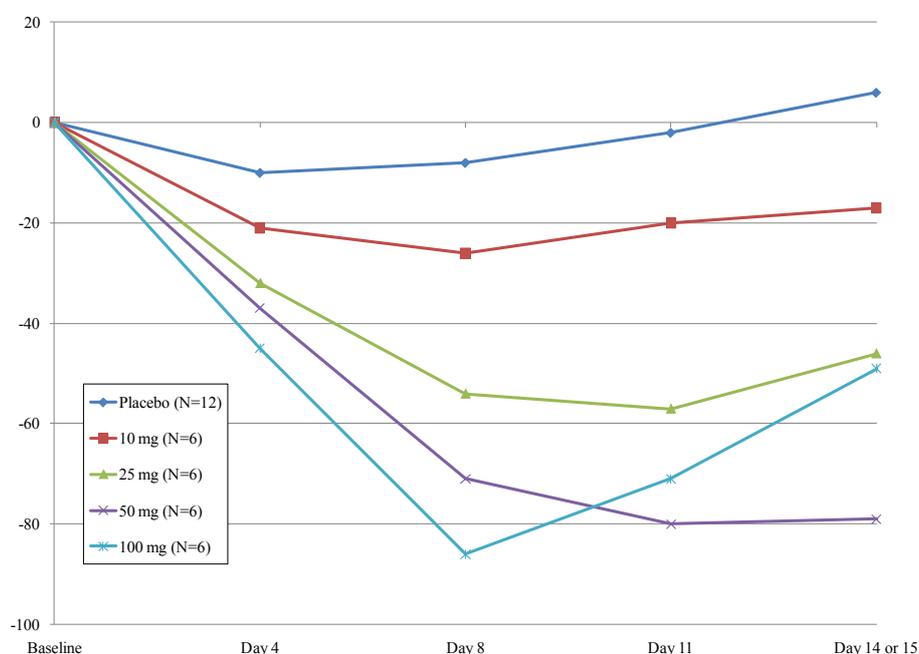
出典：5.3.3.1-2 ■145-001 試験 治験総括報告書 Table 11.3

■145-001 試験の結果を基に、■145-002 試験（二重盲検、無作為化 [用量内]、プラセボ対照、用量漸増、反復投与、並行群間試験）を実施した。■145-002 試験では、高コレステロール血症（TC が 200 mg/dL 以上）の男性又は女性被験者を対象として、ロミタピド 10、25、50、100 又は 200 mg 若しくは対応するプラセボを 1 日 1 回 14 日間、用量漸増法を用いて投与し、安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。本試験には、1 週間のプラセボ導入期間を設定した。

合計 38 例がプラセボ導入期間に組み入れられ、そのうち 36 例が治験薬投与期間に移行し、本剤投与又は対応するプラセボ投与のいずれかに無作為に割付けられた。全ての被験者が男性であった。10、25 及び 50 mg 群の 27 例は計画どおり 14 日間投与されたが、100 mg 群の 9 例はいずれも消化器系の有害事象のため 8 日目以降の投与を中止し、200 mg の用量は検討されなかった。

投与 72 時間後までの TC、LDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、apo B 及び HDL-C の評価を含めて、薬力学を検討した。LDL-C のベースラインからの低下に用量相関性が認められ、8 日目と 11 日目の間の低下率が最大であった（図 3）。他の脂質パラメータでも同様の傾向が認められた。

図 3 本剤及びプラセボを反復投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率（幾何平均値） - ■145-002 試験（薬物動態解析対象集団、N=54）



注：100 mg 群では胃腸障害の有害事象のため Day 8 に投与を中止した。

注：25 mg 群の Day 8、11、14 及び 15 は N=5。

出典：5.3.3.1-3 ■145-002 試験 治験総括報告書 Table 11.3.1

ロミタピドの薬力学は、第2相試験（表3）及び第3相試験（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験）でも評価した。

第2相試験では、ホモ接合体家族性高コレステロール血症の被験者に本剤5 mgを投与したときのLDL-Cのベースラインからの低下率は、概ね14%～19%であった。LDL-Cのベースラインからの低下率は、10 mg投与時に30%～37%、25 mg投与時には64%であった。また、本剤を他の脂質低下薬と併用して投与すると、LDL-Cのさらなる低下が認められた（表3）。

表3 第2相試験（HoFH患者を対象としたUP1001試験を除く）において
本剤を投与したときのLDL-Cのベースラインからの低下率

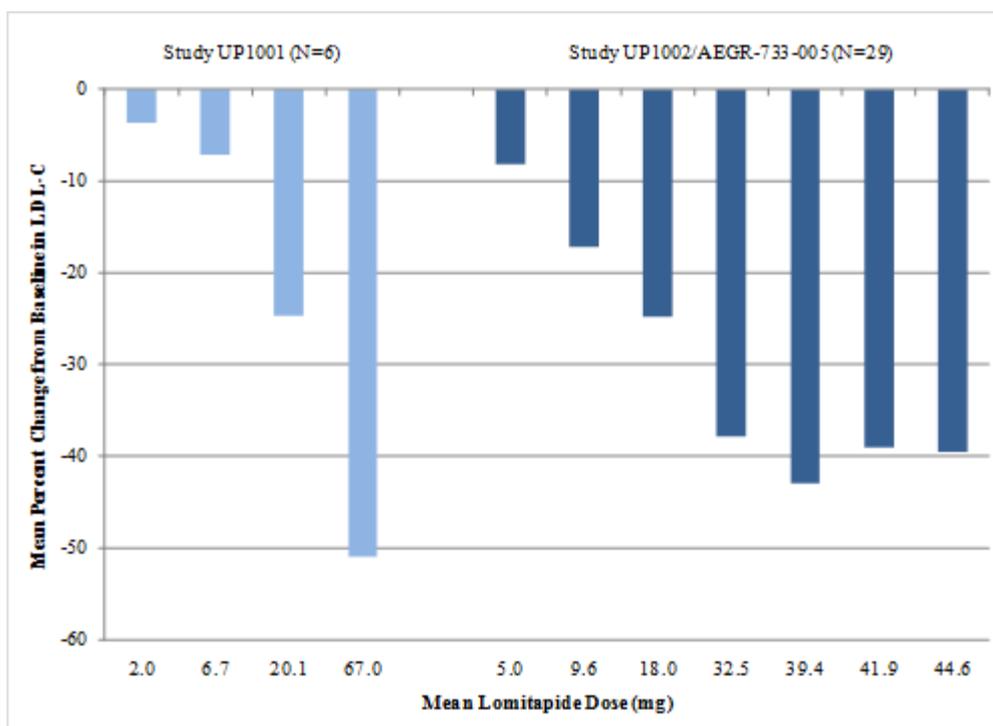
本剤の用量 (mg)	LDL-Cのベースラインからの低下率 (%)	試験番号
5 mg	14%～19%	AEGR-733-001, AEGR-733-003, AEGR-733-004
10 mg	30%～37%	AEGR-733-001, AEGR-733-003, AEGR-733-004
5 mg + アトルバスタチン 20 mg	47%～50%	AEGR-733-003, AEGR-733-004, AEGR-733-006
10 mg + アトルバスタチン 20 mg	50%	AEGR-733-003
5 mg + エゼチミブ 10 mg	34%～35%	AEGR-733-001, AEGR-733-004
10 mg + エゼチミブ 10 mg	46%	AEGR-733-001
25 mg	64%	145-009

これらのデータに基づき、HoFH患者では用量漸増法を用いることとした。用量固定法と違い、用量漸増法は、消化器系における忍容性を保ちつつ、各用量の肝臓に対する安全性を、次の用量へ増量する前に確認することを目的としている。

HoFH患者を対象とした第2相試験（UP1001試験）において、4週間ごとの用量の平均値は2.0、6.7、20.1及び67.0 mg/日であった。各用量で本剤を投与してから1、2及び4週間後に、安全性及び忍容性を評価した。用量2 mg（平均値）の投与開始後4週間は、脂質低下効果が最も低く、忍容性は良好であった。そのため、第3相試験における開始用量は5 mgとした。この低用量（5 mg）投与時には、大部分の被験者で消化器系の有害事象が最も少なくなると考えられたため、5 mgを投与する最初の投与期間は2週間とし、その後の増量はいずれもUP1001試験と同じく4週間隔とした。

HoFH 患者を対象とした試験（UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験）では、いずれも用量相関性が確認された（図 4）。UP1001 試験の被験者は、本剤の投与開始の 4 週間以上前に、これまで投与されていた脂質低下薬を中止し、本剤の単剤投与に移行した。その結果、LDL-C のベースライン値（平均値）は 614 mg/dL で、UP1002/AEGR-733-005 試験（337 mg/dL）より高く、LDL-C のベースラインからの変化率もより高くなると考えられた。

図 4 用量相関性：用量別の LDL-C (LOCF 法) のベースラインからの変化率 (平均値) - HoFH 患者を対象とした試験 (UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験)



出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.1.2A、
5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.8.1

外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）の結果、並びに安全性、薬物動態及び薬力学を評価した AEGR-733-023 試験の結果に基づき（2.7.2.2.3.2 項）、UP1002/AEGR-733-005 試験で用いた用量漸増法を、国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）にも適用した。2.5.4 項及び 2.5.5 項に詳述したとおり、国内第 3 相試験に組み入れられた日本人被験者 9 例における LDL-C、並びに他のアテローム形成に参与する脂質及びリポタン白質の低下作用を指標とした本剤の有効性、並びに安全性の結果は、外国第 3 相試験の結果と同程度であった。更に、国内第 3 相試験で用量漸増法により本剤を投与された被験者では用量相関性が認められた（図 5）。

ロミタピドを推奨用量漸増法で投与することにより、有効性と安全性のバランスのとれた個別の治療が可能である。

HoFH 患者に用量漸増法を用いて被験者ごとに最適な個別の用量を投与することにより、忍容性、肝臓に対する安全性、及び有効性に被験者間で差が生じる可能性がある。この投与方法を用いた第3相試験では LDL-C の低下が顕著であった。外国第3相試験

(UP1002/AEGR-733-005 試験) では、Week 78 までの投与期間中、Week 8 以降の LDL-C のベースラインからの低下率が 50% 超であった被験者の割合が 72% (21/29 例) であった (2.5.4.6 項)。更に、投与期間中 Week 8 以降の 1 回以上の評価時点において、29 例中 16 例 (55%) で LDL-C が 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満となり、そのうち 9 例 (31%) の LDL-C が 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となった。Week 26 の用量が 44.6 mg (平均値)、Week 78 の用量が 40.2 mg (平均値) と実質的に変わらず、かつ、Week 26 以降に試験を中止した被験者がいなかったことから、5~60 mg の用量範囲で有効性と安全性のバランスのとれた治療ができることが明らかとなった。また、国内第3相試験 (AEGR-733-030 試験) でも同様の結果が認められ、26 週間の投与期間に LDL-C のベースラインからの低下率が 50% 超であった被験者は 9 例中 5 例 (55.6%)、Week 26 までに LDL-C が 100 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 未満となった被験者はそれぞれ 6 例 (67%) 及び 3 例 (33%) であった。

4. 有効性の概括評価

4.1 試験デザイン

4.1.1 HoFH 患者を対象とした国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験)、並びに外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験 [長期継続投与試験]) のデザイン上の重要な特徴

5.3.5.2-2、5.3.5.2-3、5.3.5.2-4

HoFH 患者を対象とした第 3 相試験及び長期継続投与試験のデザイン上の重要な特徴に関する考察を 2.5.1.4.4 項に記載した。

国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験) 及び外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) は、HoFH 患者を対象として各被験者で決定された最大耐量を投与したときの本剤の有効性及び長期投与時の安全性を評価することを目的にデザインされた非盲検、単一群による第 3 相試験であった。AEGR-733-030 試験は国内の複数の施設で実施し、UP1002/AEGR-733-005 試験は海外の複数の国の複数の施設で実施した。AEGR-733-012 試験は、UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した被験者を対象とした長期継続投与試験としてデザインされた。

第 3 相試験の主目的は、本剤と他の脂質低下療法を併用して 26 週間投与したときの有効性を、LDL-C のベースラインからの変化率を指標として評価することであった。有効性に関する副次目的は、TC、non-HDL-C、HDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)、apo B 及び apo AI のベースラインからの変化率を評価することであった。また、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験でも同様に、主目的は本剤を 126 週間投与したときの有効性を、LDL-C の投与前値 (先行試験である UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン) からの変化率を指標として評価することであった。

被験者の適格性を検討するスクリーニングは本剤の投与開始前の 12 週間以内に実施し、続く 6 週間以上の導入期中に、各被験者で施行中の脂質低下療法の用量を安定化することとした。導入期終了後、適格性を満たした被験者は 26 週間の有効性評価期に移行し、各被験者での本剤の最大耐量が決定された。被験者には、経口薬及びアフェレーシス治療を含む全ての併用脂質低下療法を、本剤の投与開始 6 週間以上前から投与中の Week 26 の評価終了時まで変更しないよう指示した。また、被験者には、低脂肪食療法 (脂肪からの供給エネルギーが 20%未満) に従うよう求めると共に、試験期間中は栄養補助食品としてビタミン E 及び脂肪酸 (治験依頼者が提供) を摂取するよう指導した。

本剤の開始用量を5 mg/日として2週間投与した後、10 mg/日に増量して4週間投与した。その後、用量変更規定に該当しない限り、4週間間隔で20 mg/日、40 mg/日、60 mg/日に漸増した。被験者は26週間の有効性評価期が終了後、Week 26に決定した本剤の最大耐量で投与を受ける安全性評価期に移行した。安全性評価期は、AEGR-733-030試験ではWeek 56まで、UP1002/AEGR-733-005試験ではWeek 78までとした。安全性評価期中は、特定の用量変更規定が適用される場合には用量の減量を可としたが、有効性評価期における最高用量を超えての増量は不可とした。また、治験実施計画書に規定した基準に適合した被験者では、併用中の脂質低下療法（薬剤やアフェレーシス治療の頻度）は、治験責任医師の判断により変更を可とした。

第3相試験の2試験（AEGR-733-030及びUP1002/AEGR-733-005試験）では、各脂質パラメータ（空腹時）は、スクリーニング時、本剤初回投与の2週間前及び本剤の初回投与日の投与前に評価し、本剤初回投与の2週間前と本剤の初回投与日の投与前の平均値を各被験者のベースライン値とした。脂質パラメータは、各用量での漸増投与期間の終了時（Week 2、6、10、14及び26）に加え、有効性評価期中のWeek 18及び22、安全性評価期中のWeek 36、46、56にも評価した。更に、UP1002/AEGR-733-005試験では、安全性評価期中のWeek 66及び78にも脂質パラメータを評価した。長期継続投与試験であるAEGR-733-012試験では、被験者は12週ごとに来院し、有効性及び安全性の評価を継続して行った。

各試験デザインの詳細は、2.7.3.1.4項、2.7.3.2.1項、2.7.3.2.2項及び2.7.3.2.3項に記載した。なお、試験デザインに関する完全な情報は、各試験の治験総括報告書（5.3.5.2-2 AEGR-733-030試験 治験総括報告書 [最終報告]、5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005試験 治験総括報告書、5.3.5.2-4 AEGR-733-012試験 治験総括報告書）を参照のこと。

4.1.2 HoFH 患者を対象とした、POC 試験である第 2 相試験 (UP1001 試験) のデザイン上の重要な特徴

5.3.5.2-5

第 2 相試験 (UP1001 試験) は、第 3 相試験と類似した試験デザインであり、HoFH 患者を対象として用量漸増法により本剤の安全性及び脂質低下効果の評価するためにデザインされた非盲検、単一群による試験であった。UP1001 試験の有効性の主要評価項目は、第 3 相試験と同様に、LDL-C のベースラインからの変化率であった。また、TC、トリグリセリド及び VLDL-C などその他の脂質及びリポたん白質パラメータ、並びに血漿リポたん白質 [apo B、apo AI、apo AII、アポリポたん白質 CIII (apo CIII)、アポリポたん白質 E (apo E)] 及び Lp(a) のベースラインからの変化率についても評価した。

一方、被験者が脂質低下療法を併用した第 3 相試験とは対照的に、UP1001 試験では、ベースライン来院前の 4 週間以内にアフェレーシスを含む全ての脂質低下療法を中止し、本試験の 4 週間のフォローアップが完了するまでの期間は、これらの併用療法を再開しないことを条件とした。また、被験者には厳格な低脂肪食 (食事の脂肪からのエネルギー摂取率が 10% 未満) をスクリーニングから開始した [食事制限については、UP1001 試験では被験者の食事脂質からのエネルギー摂取率が 17% (平均値) であったことを踏まえ、第 3 相試験では当該エネルギー摂取率を 20% 未満に変更した]。被験者には標準的なビタミンサプリメントを提供することにより、全ての必須ビタミン及びミネラルがそれまでの食事摂取に対して 100% となるようにし、必須脂肪酸からのエネルギー摂取率は 2% となるよう指導した。

第 3 相試験と同様に、UP1001 試験にも用量漸増法が採用された。本試験では、治験薬は mg/kg 換算で投与され、投与期間は合計で 16 週間であった。まず、本剤の開始用量を 0.03 mg/kg として 4 週間経口投与した。治験実施計画書で定義された Grade 3 又は 4 の肝毒性による中止規定に該当しない限り、被験者ごとに用量を 4 週間間隔で 0.1、0.3、1.0 mg/kg/日へ漸増した。本試験における本剤の 4 つの用量段階での投与量の平均値は、それぞれ 2.0、6.7、20.1 及び 67.0 mg/日であった。なお、第 3 相試験で使用された用量 (mg/日) は、この結果に基づいて設定された。各脂質パラメータ (空腹時) は、ベースライン、各用量漸増期の前 (Week 4、8 及び 12) 及び終了時 (Week 16) に評価し、投与終了 4 週間後にも評価した。

UP1001 試験と第 3 相試験の試験デザインの重要な特徴が類似していることから、第 2 相試験の成績を、有効性を裏付ける情報として利用することは妥当と考えられる。

試験デザインの詳細は 2.7.3.2.4 項に記載した。なお、試験デザインに関する完全な情報は、5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書を参照のこと。

4.1.3 本剤の有効性を裏付けるために使用した、LDL-C が高値の健康な日本人及び白人を対象とした第 1 相試験 (AEGR-733-023 試験) のデザイン上の重要な特徴

5.3.3.1-1

AEGR-733-023 試験は、LDL-C が高値の健康な日本人及び白人を対象として、本剤を単回及び反復用量漸増経口投与したときの薬物動態を評価するためにデザインされた無作為化、二重盲検、プラセボ対照の第 1 相試験であった。本試験では、日本人及び白人の被験者において、脂質低下に対する本剤の薬力学的作用についても検討した（その結果は人種／民族に関わらず本剤の有効性を裏付けるために重要である）。投与群別に 4 つのコホートが設定され、全体で 4 つの用量レベル（10、20、40 及び 60 mg）を評価した。被験者は Day -1 に実施医療機関に入院し、低脂肪食を与えられた後、Day 7 に本剤又はプラセボを単回経口投与した。反復経口投与は Day 14～27 に実施した。

脂質パラメータは、投与開始前はスクリーニング時、Day -1、5 及び 6、単回経口投与時は Day 7 の投与前及び投与後、反復経口投与期間中は Day 14、18、20、22 及び 24 の投与前、並びに Day 27 の投与前及び投与後に評価された。LDL-C は、スクリーニング時、並びに Day 5 と Day 6 の平均値が 110 mg/dL（2.84 mmol/L）以上の被験者が試験参加に適格とされた。

試験デザインに関する完全な情報は 5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書を参照のこと。

4.1.4 本剤の有効性を裏付けるために使用した、高コレステロール血症患者を対象とした第2相試験（■145-009、AEGR-733-003b、AEGR-733-001、AEGR-733-004及びAEGR-733-006試験）のデザイン上の重要な特徴

5.3.5.1-1、5.3.5.1-3、5.3.5.1-4、5.3.5.1-5、5.3.5.1-6

本項では、高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のCVDリスクファクターを有する患者を対象とした第2相試験のデザイン上の重要な特徴の概要を示す。試験デザインの詳細は2.7.3.2項に記載し、試験デザインに関する完全な情報は、各試験の治験総括報告書（5.3.5.1-1 ■145-009試験 治験総括報告書、5.3.5.1-3 AEGR-733-003b試験 治験総括報告書、5.3.5.1-4 AEGR-733-001試験 治験総括報告書、5.3.5.1-5 AEGR-733-004試験 治験総括報告書、5.3.5.1-6 AEGR-733-006試験 治験総括報告書）を参照のこと。

裏付けとなる5試験は、いずれも高コレステロール血症（LDL-Cが高値）を有する成人患者を対象として実施した無作為化、比較対照試験であった。内訳は、プラセボを対照とした試験が2試験（AEGR-733-004及び■145-009試験）、実薬を対照とした試験が2試験〔AEGR-733-001試験（エゼチミブ対照）及びAEGR-733-006試験（アトロバスタチン対照）〕、並びにプラセボと実薬の両方を対照とした試験が1試験〔AEGR-0733-003b試験（アトロバスタチン対照）〕であった。これらのうちの4試験では、本剤と他の脂質低下薬の併用投与が評価され、また、4試験では本剤の単剤投与も評価された。いずれの試験でも低脂肪食を併用するデザインであったが、食事の制限やモニタリングはHoFH患者を対象とした試験の場合ほど厳密でなかった。投与期間は4～12週間であった。

全5試験では、高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のCVDリスクファクターを有する被験者を適格とし、全ての脂質低下療法を中止する必要があるがあった。これらの試験での主な除外基準は概ね同様であり、心疾患（例：コントロール不良の高血圧症、臨床的に重大な心不全）、肝疾患（例：トランスアミナーゼ上昇）、腎疾患（例：腎不全）及び内分泌疾患（例：糖尿病）などの重大な基礎疾患を有する患者を除外した。LDL-C、TC、apo B、トリグリセリドなどの脂質パラメータは、全ての試験で評価した。測定した脂質パラメータ及び評価時期の概略を2.7.3項 表4及び表5に示す。

高コレステロール血症（LDL-Cが高値）で他のCVDリスクファクターを有する患者を対象とした各第2相試験では、デザイン上の主要な特徴が類似していることから、これらの試験成績を、第3相ピボタル試験での有効性を裏付ける情報として利用することは適切であり、また、各試験の有効性及び安全性のデータを併合することも妥当であると考えられる。

4.2 有効性データの提示及び併合の概要

有効性の解析では、本申請の主要な適応症である HoFH 患者に焦点をあて、国内第 3 相試験である AEGR-733-030 試験、外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験、及び第 2 相試験である UP1001 試験のデータを使用した。日本人の HoFH 患者を対象に実施した AEGR-733-030 試験のデータは個別に検討すると同時に、UP1002/AEGR-733-005 試験の結果との比較が重要であるため、この 2 試験のデータは有効性の併合解析には含めなかった。更に、試験デザインの違いを考慮し、第 2 相試験（UP1001 試験）のデータは第 3 相試験の結果とは別に示す。

また、プラセボ対照の第 1 相試験である AEGR-733-023 試験からは、LDL-C が高値の日本人及び白人の被験者に対する本剤の脂質低下効果に関するデータが利用可能であり、人種／民族間での有効性の違いの有無を検討するために使用した。

HoFH 患者集団で認められた本剤の脂質低下効果を裏付けるために、高コレステロール血症（LDL-C が高値）で他のリスクファクターを有する患者を対象として実施した 5 つの第 2 相試験のデータを併合（高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合）して有効性を検討した。この大規模な併合データの使用根拠を以下に示す。

- HoFH は稀少疾患であるために HoFH 患者を対象とした試験は単一群の試験として実施したことから、有効性の比較データは他の試験の結果を利用する必要がある。
- この大規模併合データに含まれる各試験は高コレステロール血症（LDL-C が高値）を有する患者を対象とし、プラセボ及び／又は実薬を対照とするデザインであり、本剤の脂質低下効果について、対照群との十分な比較検討が可能である。
- 本剤の作用機序から、脂質低下効果は高コレステロール血症を有する患者では疾患の原因によらず認められると考えられる。
- この大規模併合データではより多くの被験者が対象となることから、頑健性の高い有効性の結論が得られ、HoFH 患者集団で認められた有効性の裏付けとして役立つ。

有効性の解析は、本剤、プラセボ又は実対照薬を 1 回以上投与し、ベースライン時に有効性評価を受け、更に、ベースライン以降に有効性評価を 1 回以上受けた被験者からなる Full Analysis Set (FAS) 集団に基づいて実施した。

有効性の解析には、標準的な統計検定法を用いた。HoFH 患者を対象とした第 3 相試験及び高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合のいずれについても、対応のある t 検定を用い、各投与群におけるベースラインからの変化率を 0 とする仮説を検定した。AEGR-733-030 試験では、有効性の主要評価項目は Week 26 (Visit 10) における LDL-C のベースラインからの変化率と定義した。有効性の解析には FAS 集団を用い、FAS 集団は治験薬を 1 回以上投与された被験者のうち、ベースラインの LDL-C 測定値が得られ、ベースライン後に 1 回以上の LDL-C 測定値を有する全ての被験者と定義した。記述統計量では、Week 26 における LDL-C の評価についてはデータ補完を行った。Week 26 のデータが欠測であった場合には、LOCF 法により Week 26 の直前のデータを用いて補完した。この直前値による補完では、ベースラインの測定値の使用も可とした。混合モデルを用いた反復測定分散分析による検証では、LOCF 法によるデータ補完は行わず、各被験者の実測値のデータに基づいた。混合モデルを用いた反復測定分散分析には一般化推定方程式 (GEE) を使用した。主要解析では、全投与例の Week 26 におけるベースラインからの変化率 (平均値) の差を、混合モデルを用いた反復測定分散分析により検証した。共変量は、最終用量、ベースラインの LDL-C 値及び脂質の評価時点 (Week) とした。また、Week 26 までの試験治療を完遂した集団の Week 26 におけるベースラインからの変化率 (平均値) について、混合モデルを用いた反復測定分析による感度分析を実施した。補足的に、対応のある t 検定により被験者集団全体の Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率を 0 とする仮説を検定し、確認した。

UP1002/AEGR-733-005 試験 (Week 78 まで) 及び AEGR-733-012 試験 (Week 126 まで) でも、AEGR-733-030 試験と同様の統計手法が用いられた。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、投与群を主効果、ベースラインの LDL-C 値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) モデルを用い、全投与群での変化率の差を評価した。また、本モデルによる解析結果として、各投与群をプラセボ群と比較したときの p 値を示した。LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、変化率と同様の方法で評価した。

有効性の解析手法に関する考察を 2.7.3.3.1 項に示す。

4.3 被験者の内訳

HoFH 患者を対象とした試験及び高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、有効性の解析対象とした被験者の内訳を表 4 に示す。全試験で合計 666 例が治験薬の投与を受け、有効性の解析対象に含まれた。その内訳は、本剤の単剤投与が 299 例（45%）、本剤と他の脂質低下薬の併用投与が 191 例（29%）、プラセボ投与が 98 例（15%）又は実対照薬投与が 78 例（12%）であった。HoFH 患者を対象とした試験には 44 例が含まれ、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合には 622 例が含まれた。

試験を中止した被験者の割合は、HoFH 患者を対象とした試験で 16%、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合で 23%であった。最も多かった中止理由はいずれも有害事象であり、HoFH 患者を対象とした試験で 11%、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合で 19%に報告された。

表 4 臨床的有効性評価試験及び併合データにおける被験者の内訳

被験者の内訳	HoFH 患者を対象とした試験 ¹ n (%)	高コレステロール血症患者を対象とした試験 ² n (%)
治験薬を投与された被験者	44 ³	622
以下の治験薬を 1 回以上投与された被験者		
本剤単剤	44 (100.0)	255 (41.0)
本剤 + 他の脂質低下薬	0	191 (30.7)
プラセボ	0	98 (15.8)
実対照薬単剤	0	78 (12.5)
FAS 集団 ⁴	44 (100.0)	612 (98.4)
治験薬の投与を中止した被験者	7 (15.9)	141 (22.7)
治験薬の投与中止理由		
有害事象	5 (11.4)	120 (19.3)
同意撤回	1 (2.3)	14 (2.3)
服薬不遵守	1 (2.3)	0
追跡不能	0	2 (0.3)
死亡	0	0
その他	0	5 (0.8)

1. UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験

2. AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び ■145-009 試験

3. 44 例中 4 例は、UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験の両方で治験薬を投与された。2.7.3 項では、この 4 例について試験別に結果を解析し、記述した。

4. 治験薬が投与された被験者のうち、ベースライン後の脂質パラメータの測定値を 1 つ以上有する被験者。

出典：5.3.5.3-1 ISE Table 1.1、5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.1

UP1002/AEGR-733-005 試験では、29 例中 6 例 (21%) が有効性評価期 (Week 26 以前) に試験を中止した。UP1002/AEGR-733-005 試験の有効性評価期を完了した 23 例全てが安全性評価期へ移行し、Week 78 までの試験を完了した。AEGR-733-030 試験では、有効性評価期 (Week 26 以前) に 9 例中 1 例 (11%) が試験を中止した。本試験の有効性評価期を完了した全 8 例は安全性評価期に移行し、Week 56 までの試験を完了した。UP1001 試験の全 6 例は計画どおりに試験を完了した。

UP1002/AEGR-733-005 試験を Week 78 まで完了した 23 例のうち、19 例が継続して本剤の投与を受けるため継続試験 (AEGR-733-012 試験) へ移行した。AEGR-733-012 試験へ移行した 19 例のうちの 17 例が、有効性の主要評価時点 (Week 126) までの投与を完了し、両試験を通しての最長の投与期間は 5.7 年であった。

4.4 人口統計学的及びベースライン特性

4.4.1 HoFH 患者を対象とした試験における人口統計学的及びベースライン特性

HoFH 患者を対象とした試験における人口統計学的及びベースライン特性は、概して第 2 相試験 (UP1001 試験) と第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験) で同様であった (表 5)。

HoFH 患者を対象とした試験の全 44 例の年齢の範囲は 17~75 歳であり、LDL-C のベースライン値の範囲は 121 mg/dL (3.1 mmol/L) ~789 mg/dL (20.4 mmol/L) であった。全 44 例が遺伝的に HoFH と確認された。国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験) の被験者の平均年齢は 50.3 歳であり、第 2 相試験 (UP1001 試験) の 25.0 歳及び外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) の 30.7 歳よりも高かった。西欧諸国及び米国と比較して、日本では主に CVD 及び癌の死亡率が低く、平均余命が長いため (Suzuki, 2001 *Asia Pac J Clin Nutr*)、年齢のこの差は予測されるものであった。UP1001 試験では、治験薬投与開始までの 4 週間以内に全ての脂質低下療法を中止することとしていたため、ベースラインにおける LDL-C の平均値は著しく高く、614.2 mg/dL (15.9 mmol/L) であった。脂質低下療法を安定化させた UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおける LDL-C の平均値は 337.0 mg/dL (8.7 mmol/L) であり、標準治療を受けているにも関わらず高値であった。AEGR-733-030 試験においても脂質低下療法を安定化させ、9 例のベースラインにおける LDL-C の平均値は 199.3 mg/dL (5.2 mmol/L) であり、UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン値と比較して低かった。主に北米及び欧州で実施した外国試験と比較して、国内試験では LDL-C 及び BMI が低値であったが、これも予測されるものであった。一般的に、日本の食事は欧米の食事よりも飽和脂肪含有量が少ない。

以上より、これらの試験における人口統計学的及びベースライン特性から、LDL-Cのベースライン値が広範囲で、遺伝的に HoFH と確認された幅広い年齢の被験者を対象に本剤の有効性を評価したことが示された。

表 5 HoFH 患者を対象とした試験における人口統計学的及びベースライン特性

被験者特性	UP1001 試験 (全投与例, N=6)	UP1002/733-005 試験 (ITT, N=29)	AEGR-733-030 試験 (FAS, N=9)
年齢 (歳)			
平均値 (SD)	25.0 (9.19)	30.7 (10.56)	50.3 (14.71)
最小値, 最大値	17, 39	18, 55	33, 75
性別、被験者数 (%)			
男性	3 (50.0)	16 (55.2)	5 (55.6)
女性	3 (50.0)	13 (44.8)	4 (44.4)
人種、被験者数 (%)			
白人	3 (50.0)	25 (86.2)	0
アジア人	1 (16.7)	2 (6.9)	9 (100.0) ¹
その他	2 (33.3)	2 (6.9)	0
BMI (kg/m ²)、被験者数			
平均値 (SD)	24.9 (3.99)	25.9 (5.53)	22.1 (4.18)
中央値	24.8	23.9	19.6
最小値, 最大値	19, 30	19, 41	18, 31
BMI 区分、被験者数 (%)			
30 kg/m ² 未満	5 (83.3)	25 (86.2)	8 (88.9)
30 kg/m ² 以上	1 (16.7)	4 (13.8)	1 (11.1)
ベースラインの LDL-C 値 (mg/dL) ²			
平均値 (SD)	614.2 (105.85)	337.0 (113.75)	199.3 (65.93)
最小値, 最大値	480, 789	152, 565	121, 331
ベースラインの LDL-C 値 (mmol/L) ²			
平均値 (SD)	15.9 (2.74) ¹	8.7 (2.94)	5.2 (1.71)
最小値, 最大値	12, 20	4, 15	3, 9

1. AEGR-733-030 試験の 9 例は全て日本人であった。
2. UP1001 試験では、試験開始の 4 週前から全ての脂質低下療法を中止することとし、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では、ベースライン時に脂質低下療法を安定して実施していることとした。

出典： 5.3.5.3-1 ISE Table 2.1、5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.6A.1、

5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.3

これらの試験に参加した被験者は、脂質低下療法を受けているにも関わらず、CVD の罹患率が非常に高かった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、29 例中 10 例 (35%) が試験開始前に冠動脈バイパス術 (CABG) を受けており、これらのうちの 6 例は 21 歳以下であり、開胸手術を受けた年齢が 8 歳未満であった 3 例が含まれていた (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.3)。この 3 例は、CABG を複数回受けていた。また、冠動脈血管形成術は 3 例 (10%) で行われており、このうちの 1 例は 3 回 (20 歳、21 歳及び 22 歳の時) 手術を受けていた。大動脈弁置換術は 3 例 (10%) で行われており、いずれも僧帽弁の置換術又は修復術であった。脳血管疾患も認められ、3 例 (10%) に一過性脳虚血発作の既往があり、1 例 (3%) が頸動脈血管内膜切除術を受けていた。大動脈、頸動脈及び冠動脈等の動脈狭窄は、29 例中 8 例 (28%) に報告された。AEGR-733-030 試験においても、同様の結果が認められた (5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Listing 16.2.4.3)。AEGR-733-030 試験では、全体で 9 例中 7 例 (78%) に心血管及び/又は脳血管疾患が認められた。CVD は 7 例 (78%) に報告され、その内訳は大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化及び冠状動脈狭窄症が各 2 例 (22%)、狭心症、大動脈弁狭窄、心房細動、上室性大動脈弁狭窄、心室性期外収縮及び大動脈弁置換術が各 1 例 (11%) であった。脳血管疾患の内訳は、頸動脈硬化が 2 例 (22%)、並びに頸動脈狭窄及び脳梗塞が各 1 例 (11%) であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、試験開始時に 29 例中 27 例 (93%) で 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤 (スタチン) が至適用量で投与されていた。スタチンとして、主にロスバスタチン (45%) 及びアトロバスタチン (31%) が投与され、シンバスタチンは 17% で投与されていた (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.2.2)。また、エゼチミブといずれかのスタチンが併用投与されていた被験者の割合は 76% であり、ニコチン酸及び胆汁酸封鎖剤が投与されていた被験者の割合はそれぞれ 10% 及び 3% であった。AEGR-733-030 試験でも同様に、試験開始時に 9 例中 7 例 (78%) でアトロバスタチン及びロスバスタチンなどのスタチンが投与されており、6 例 (67%) はスタチンとエゼチミブが併用投与されていた (5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.1.2.2)。スタチンが投与されていなかった日本人被験者 2 例のうち、1 例はエゼチミブ及びエイコサペンタエン酸エチルエステルを、別の 1 例はエイコサペンタエン酸エチルエステルのみが投与されていた。

いずれの試験においても、多くの被験者がベースライン時にアフェレーシス治療を受けており、UP1002/AEGR-733-005 試験では 29 例中 18 例（62%）が、AEGR-733-030 試験では 9 例中 6 例（67%）がベースライン時にアフェレーシス治療を受けていた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1.1 及び 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.1.2.1.1）。

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では、導入期の脂質パラメータの変化について、特に、脂質低下療法の安定化及びベースラインの脂質の評価前に開始した低脂肪食による影響を明らかにするための解析を実施した。UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインの LDL-C のスクリーニング時からの変化率の平均値は-1.2%であった。その他の脂質パラメータでも同様の結果が見られており、導入期の脂質パラメータの変化は小さかった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.3）。AEGR-733-030 試験でも同様に、ベースラインの LDL-C のスクリーニング時からの変化率の平均値は 0.1%であり、導入期に LDL-C の変化は認められなかった（2.7.3.7.2 項 Table 7.1）。

前述のとおり、UP1001 試験では、全 6 例が治験薬投与開始までの 4 週間以内に全ての脂質低下療法を中止した。

4.4.2 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における人口統計学的及びベースライン特性

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における人口統計学的及びベースライン特性の要約を 2.7.3 項 表 41 に示す。選択基準及び試験対象集団から予想されたとおり、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における平均年齢は HoFH 患者を対象とした試験よりも高く、平均年齢の範囲は 51.0 歳（プラセボ群及び本剤高用量群）～57.5 歳（本剤の用量漸増群）であった。併合データ全体では、65 歳以上の被験者の割合は、本剤投与群で 13%、プラセボ群で 10%、実薬対照群で 17%であり、男性の割合は、本剤投与群で 49%、プラセボ群で 54%、実薬対照群で 40%であった。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合のいずれの投与群でも、ほとんどの被験者は白人であった。ベースラインにおける LDL-C の平均値の範囲は、148.9 mg/dL (3.9 mmol/L) [本剤低用量群] ～185.9 mg/dL (4.8 mmol/L) [本剤高用量群] であった。

4.5 有効性の主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化

4.5.1 HoFH 患者を対象とした試験における LDL-C のベースラインからの変化 －UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験

本剤は HoFH 患者において LDL-C を大きく低下させ、その効果は国内第 3 相試験及び外国第 3 相試験で一貫していた。LDL-C の低下は、本剤の投与開始後早期から認められ、外国第 3 相試験及びその継続試験の結果から、長期間にわたり持続した。

有効性の主要評価項目の結果として、HoFH 患者を対象とした各試験の主要評価時点における LDL-C のベースラインからの変化率を表 6 に示す。各試験の主要評価時点は、第 2 相試験 (UP1001 試験) では Week 16、外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) 及び国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験) では Week 26 とした。結果には LOCF 法を適用した。

UP1001 試験では、被験者はアフェレーシスを含む全ての脂質低下療法を中止することとし、ベースラインにおける LDL-C の平均値は 614.2 mg/dL (15.9 mmol/L) と著しく高値であった。用量漸増法を用いて本剤を投与した結果、Week 16 における LDL-C の平均値は 303.0 mg/dL (7.8 mmol/L) に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は -311.2 mg/dL (-8.1 mmol/L) であった。本試験では、Week 16 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は -51% であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、LDL-C のベースライン値は標準的な脂質低下療法を併用していたにもかかわらず高く、その平均値は 337.0 mg/dL (8.7 mmol/L) であった。Week 26 までに、各被験者の最大耐量まで用量を漸増して投与した結果、Week 26 における LDL-C の平均値は 191.3 mg/dL (4.9 mmol/L) であり、ベースラインからの変化量の平均値は -145.7 mg/dL (-3.8 mmol/L) であった。本試験の結果、標準的な脂質低下療法を受けている HoFH 患者において、本剤の明らかな脂質低下効果が示され、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は -40% であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。

本剤の明らかな脂質低下効果は、AEGR-733-030 試験で脂質低下療法を安定化させた日本人の HoFH 患者においても認められた。2.5.4.4.1 項に示すとおり、AEGR-733-030 試験でのベースラインにおける LDL-C の平均値は 199.3 mg/dL (5.2 mmol/L) であり、UP1002/AEGR-733-005 試験と比較して低値であった。しかし、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は-42%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった ($p=0.0001$)。Week 26/LOCF における LDL-C の平均値は 117.9 mg/dL (3.1 mmol/L) であり、ベースラインからの変化量の平均値は-81.4 mg/dL (-2.1 mmol/L) であった。なお、混合モデルを用いた反復測定分散分析による検証では、LOCF 法によるデータ補完は行わず、各被験者の実測値のデータに基づいた。混合モデルを用いた反復測定分散分析には一般化推定方程式 (GEE) を使用した。主要解析では、全投与例の Week 26 におけるベースラインからの変化率 (平均値) の差を、混合モデルを用いた反復測定分散分析により検証した。共変量は、最終用量、ベースラインの LDL-C 値及び脂質の評価時点 (Week) とした。また、Week 26 までの試験治療を完遂した集団の Week 26 におけるベースラインからの変化率 (平均値) について、混合モデルを用いた反復測定分析による感度分析を実施した。補足的に、対応のある t 検定により被験者集団全体の Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率を 0 とする仮説を検定し、確認した。

表 6 主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化（LOCF 法）
 –UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験、AEGR-733-030 試験

評価項目 統計量	UP1001 試験 (全投与例, N=6)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (ITT, N=29)		AEGR-733-030 試験 (FAS, N=9)	
	US 単位: mg/dL	SI 単位: mmol/L	US 単位: mg/dL	SI 単位: mmol/L	US 単位: mg/dL	SI 単位: mmol/L
ベースラインの LDL-C、被 験者数	6	6	29	29	9	9
平均値 (SD)	614.2 (105.85)	15.9 (2.74)	337.0 (113.75)	8.7 (2.94)	199.3 (65.93)	5.2 (1.71)
95%信頼区間	503.09, 725.25	13.03, 18.78	293.73, 380.27	7.60, 9.84	148.6, 250.0	3.8, 6.5
中央値	622.5	16.1	357.1	9.2	199.0	5.2
最小値, 最大値	480.0, 789.0	12.4, 20.4	152.4, 565.0	3.9, 14.6	121.0, 331.0	3.1, 8.6
主要評価時点の LDL-C ¹ 、被 験者数	6	6	29	29	9	9
平均値 (SD)	303.0 (81.31)	7.8 (2.11)	191.3 (106.58)	4.9 (2.76)	117.9 (62.07)	3.1 (1.61)
95%信頼区間	217.67, 388.33	5.64, 10.06	150.80, 231.88	3.90, 6.00	70.2, 165.6	1.8, 4.3
中央値	303.5	7.9	169.4	4.4	106.0	2.8
最小値, 最大値	201.0, 403.0	5.2, 10.4	28.0, 442.8	0.7, 11.5	56.0, 238.0	1.5, 6.2
主要評価時点の LDL-C の ベースラインからの変化量 (平均値) ¹ 、被験者数	6	6	29	29	9	9
平均値 (SD)	-311.2 (70.06)	-8.1 (1.81)	-145.7 (129.25)	-3.8 (3.34)	-81.4 (37.26)	-2.1 (0.96)
95%信頼区間	-384.69, -237.64	-9.96, -6.15	-194.83, -96.50	-5.04, -2.50	-110.0, -52.7	-2.8, -1.4
中央値	-331.5	-8.6	-107.3	-2.8	-83.5	-2.2
最小値, 最大値	-406.0, -206.0	-10.5, -5.3	-350.5, 53.0	-9.1, 1.4	-141.5, -27.0	-3.7, -0.7

表 6 主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化（LOCF 法）
 -UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験、AEGR-733-030 試験（続き）

評価項目 統計量	UP1001 試験 (全投与例, N=6)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (ITT, N=29)		AEGR-733-030 試験 (FAS, N=9)	
	US 単位: mg/dL	SI 単位: mmol/L	US 単位: mg/dL	SI 単位: mmol/L	US 単位: mg/dL	SI 単位: mmol/L
主要評価時点の LDL-C の ベースラインからの変化率 (平均値) ¹ 、被験者数	6		29		9	
平均値 (SD)	-50.9 (9.31)		-39.6 (32.02)		-42.2 (18.16)	
95%信頼区間	-60.71, -41.16		-51.77, -27.41		-56.2, -28.3	
中央値	-52.3		-49.6		-46.9	
最小値, 最大値	-62.4, -33.8		-92.6, 20.5		-64.5, -12.2	
p 値 ²	<0.0001		<0.0001		0.0001	
p 値 ³	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

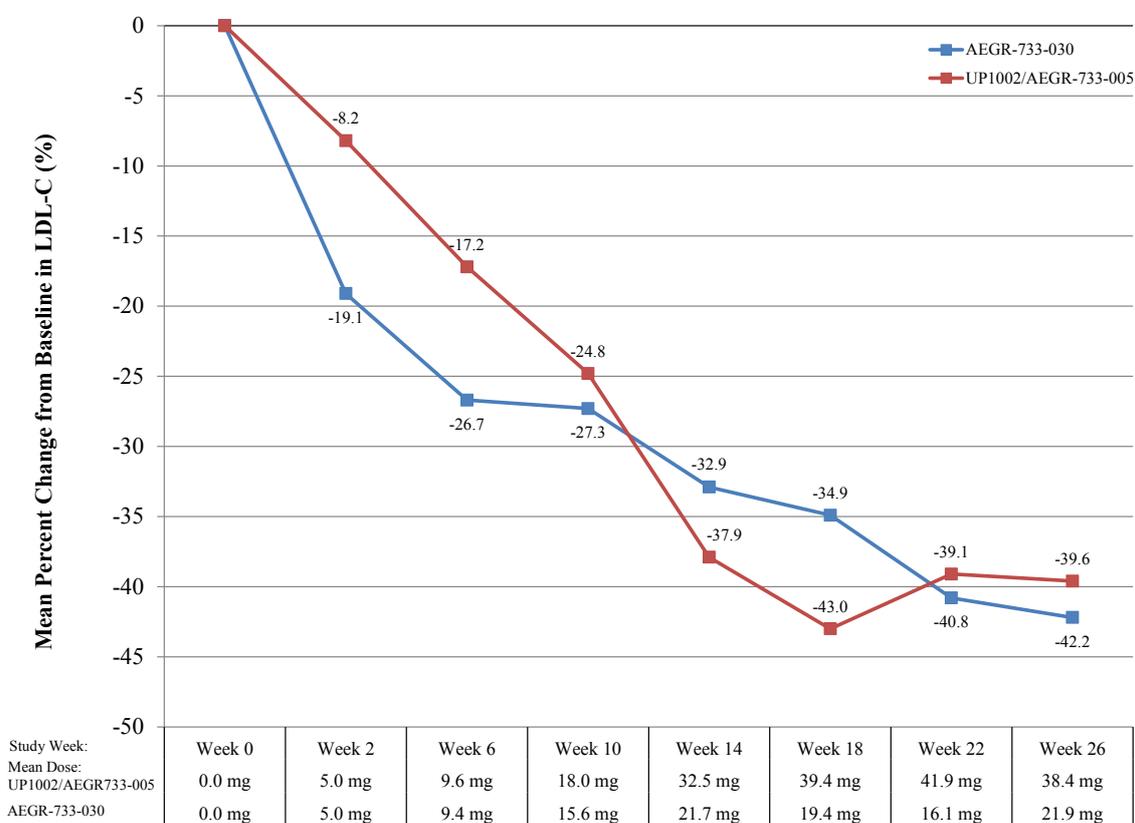
- UP1001 試験では Week 16 のデータを、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では Week 26 のデータを示す。
- ベースラインからの変化率（平均値）を 0 とした仮説に対して対応のある t 検定で検定したときの p 値（UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験では主要解析、AEGR-733-030 試験では副次解析）。
- ベースラインからの変化率（平均値）を 0 とした仮説に対する混合モデルを用いた反復測定分散分析による p 値であり、最終用量、ベースラインの LDL-C 値、及び脂質の評価時点（Week）を共変量とした。LDL-C の全体の変化率を算出するため、反復測定解析には Week 26 までの全ての来院時のデータを含めた。AEGR-733-030 試験では主要解析、UP1001 試験（投与終了まで）及び UP1002/AEGR-733-005 試験（Week 78 まで、2.7.3 項 Table 4.3.1 参照）では副次解析として実施した。

出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.1.2A、Table 4.1.1.2B、Table 4.3.1、

5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.1.1.1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.1.3

UP1002/AEGR-733-005 試験（外国人 29 例）及び AEGR-733-030 試験（日本人 9 例）において、有効性の主要評価時点である Week 26/LOCF までの各評価時点における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）を図 5 に示す。変化率を図示した曲線は 2 つの試験で明らかに重複しており、国内外の試験において本剤の LDL-C 低下効果が同程度であることが示唆された。いずれの試験においても、本剤を 5 mg（投与量の平均値）で投与した 2 週間後に LDL-C（平均値）は大きく低下した。その後、この 2 つの第 3 相試験ではいずれも用量漸増法を用いたことにより、用量反応性が確認された。

図 5 主要評価時点（Week 26/LOCF）までの各評価時点における LDL-C のベースラインからの変化率—AEGR-733-030 試験（FAS 集団、N=9）及び UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団、N=29）



出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.1.2A、

5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.8.1、

5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.2.1.1、Table 14.1.3.4.1.

LDL-C 低下効果は、本剤投与中の長期間にわたって安定して持続した。外国第 3 相試験の安全性評価期（Week 26 以降）においてベースラインの脂質低下療法（アフェレーシスを含む）の変更を可能としたとき、LDL-C はわずかに上昇し、その後は一定であった。AEGR-733-030 試験では、試験を完了した 8 例の Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は-38%であり、統計学的に有意（ $p=0.0032$ ）、かつ、臨床的に意味のある低下が認められた（2.7.3 項 表 9）。UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 78 のデータが利用可能であった 23 例において、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は-38%であり、本剤の LDL-C 低下効果は Week 78 まで安定して持続した（2.7.3 項 表 18）。また、継続試験である AEGR-733-012 試験に移行した被験者では、5 年間にわたり LDL-C の低下が認められ、統計学的に有意（ $p<0.001$ ）であったことから、本剤の長期の有効性が示唆された（表 7 及び図 6）。

表 7 LDL-C のベースライン及び長期投与期間中の値、並びに各来院におけるベースラインからの変化量及び変化率－AEGR-733-012 試験（N=19）

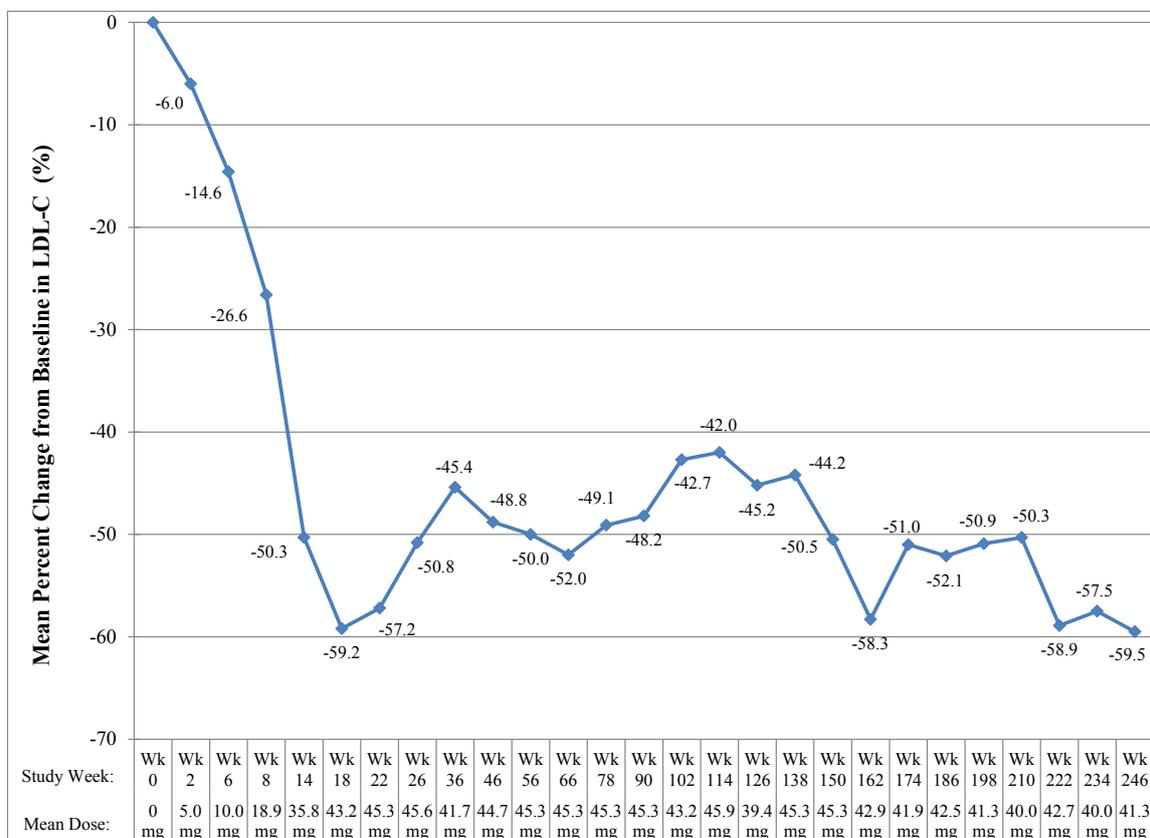
評価時点	被験者数	平均値 (SD)		
		測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)
ベースライン	19	342.8 (125.87)	NA	NA
Week 78	19	161.2 (59.55)	-181.7 (110.76)	-49.0 (19.46)
Week 126	17	188.8 (120.30)	-166.8 (100.28)	-45.5 (31.35)
Week 174	16	169.5 (80.09)	-177.1 (85.34)	-51.0 (16.03)
Week 222	15	128.9 (80.18)	-205.6 (132.41)	-58.5 (24.25)
Week 246	14	143.4 (83.18)	-224.9 (108.97)	-60.1 (18.51)
Week 270	9	82.8 (51.08)	-250.7 (101.66)	-74.0 (19.1)
Week 294	3	134.7 (24.58)	-151.0 (67.45)	-51.5 (10.11)

NA=該当なし

注： 全ての来院時における LDL-C のベースラインからの変化率について、混合モデルを用いた反復測定により解析し、ベースラインの LDL-C 値で補正した場合、いずれも統計学的に有意であった（ $p<0.001$ ）。

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.A.

図 6 LDL-C のベースラインからの変化率の経時的变化
 - UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験 (N=19)



注： 先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験で本剤の初回投与を受け、AEGR-733-012 試験に組み入れられた 19 例のデータを示す。

注： Week 258 以降のデータを有する被験者は半数未満であった。各評価時点の被験者数は、AEGR-733-012 試験の治験総括報告書 Table 14.2.1.1.A に示した。

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.7、Table 14.2.1.1.A

4.5.2 健康な日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化 －AEGR-733-023 試験

AEGR-733-023 試験には、健康な日本人（36 例）及び白人（36 例）の男性被験者 72 例が無作為割付けされ、治験薬の投与を受けた。このうちの 69 例が Day 15 までの試験を完了した。

日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の要約及び経時的推移を用量群別にそれぞれ表 8 及び図 7 に示す。

日本人及び白人の被験者において、LDL-C のベースラインからの低下率は、本剤を投与した被験者ではプラセボを投与した被験者よりも顕著に大きかった。LDL-C の低下は用量依存的であり、日本人及び白人被験者で同程度であった。LDL-C の平均値の最低値は日本人被験者で 5.8 mg/dL 及び白人被験者で 6.4 mg/dL であり、ベースラインからの変化率の平均値の最大値は、60 mg 投与群の Day 27 の投与 8 及び 12 時間後に認められ、日本人被験者で-95.7%及び白人被験者で-95.4%であった。

表 8 日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）
－AEGR-733-023 試験（薬力学解析対象集団）

用量	日本人被験者			白人被験者		
	平均年齢（歳）	ベースラインからの変化率 ¹	ベースラインからのプラセボとの比較 ²	平均年齢（歳）	ベースラインからの変化率 ¹	ベースラインからのプラセボとの比較 ²
プラセボ	34.1	3.6%	NA	33.6	-0.7%	NA
10 mg	33.8	-49.7%	-47.5%	31.2	-52.8%	-49.5%
20 mg	32.2	-75.4%	-81.1%	36.0	-76.5%	-80.7%
40 mg	32.5	-93.0%	-101.4%	31.2	-91.0%	-97.2%
60 mg	30.2	-95.7%	-102.6%	37.7	-95.4%	-99.0%

NA=該当せず

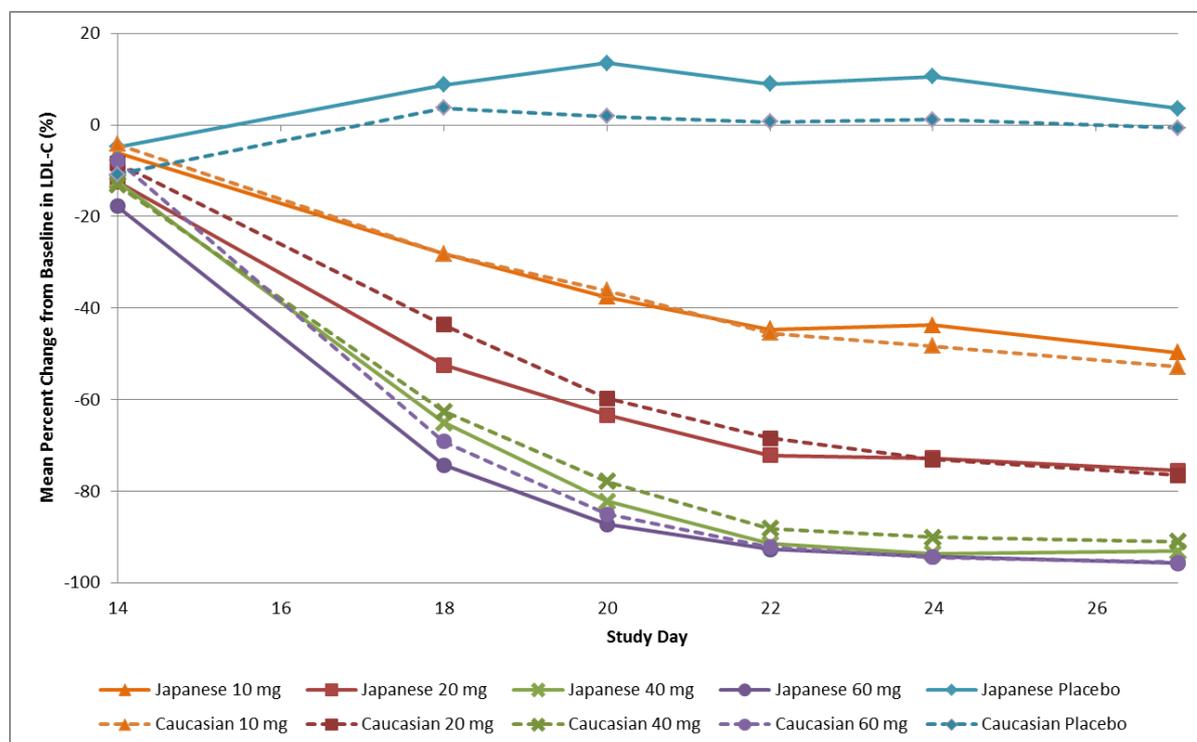
1. ベースラインは Day 5、6 及び 7 の脂質パラメータの平均値とすることを事前に規定した。

Day 27 は本剤の最終投与日であり、LDL-C のベースラインからの変化を評価した。

2. LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の差。

出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1、Table 14.2.1

図 7 日本人及び白人被験者における LDL-C のベースラインからの変化率の用量群別の経時的推移－AEGR-733-023 試験（薬力学解析対象集団）



注： ベースラインは Day 5、6 及び 7 の脂質パラメータの平均値とすることを事前に規定した。
Day 27 は本剤の最終投与日であり、LDL-C のベースラインからの変化を評価した。

出典：5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.

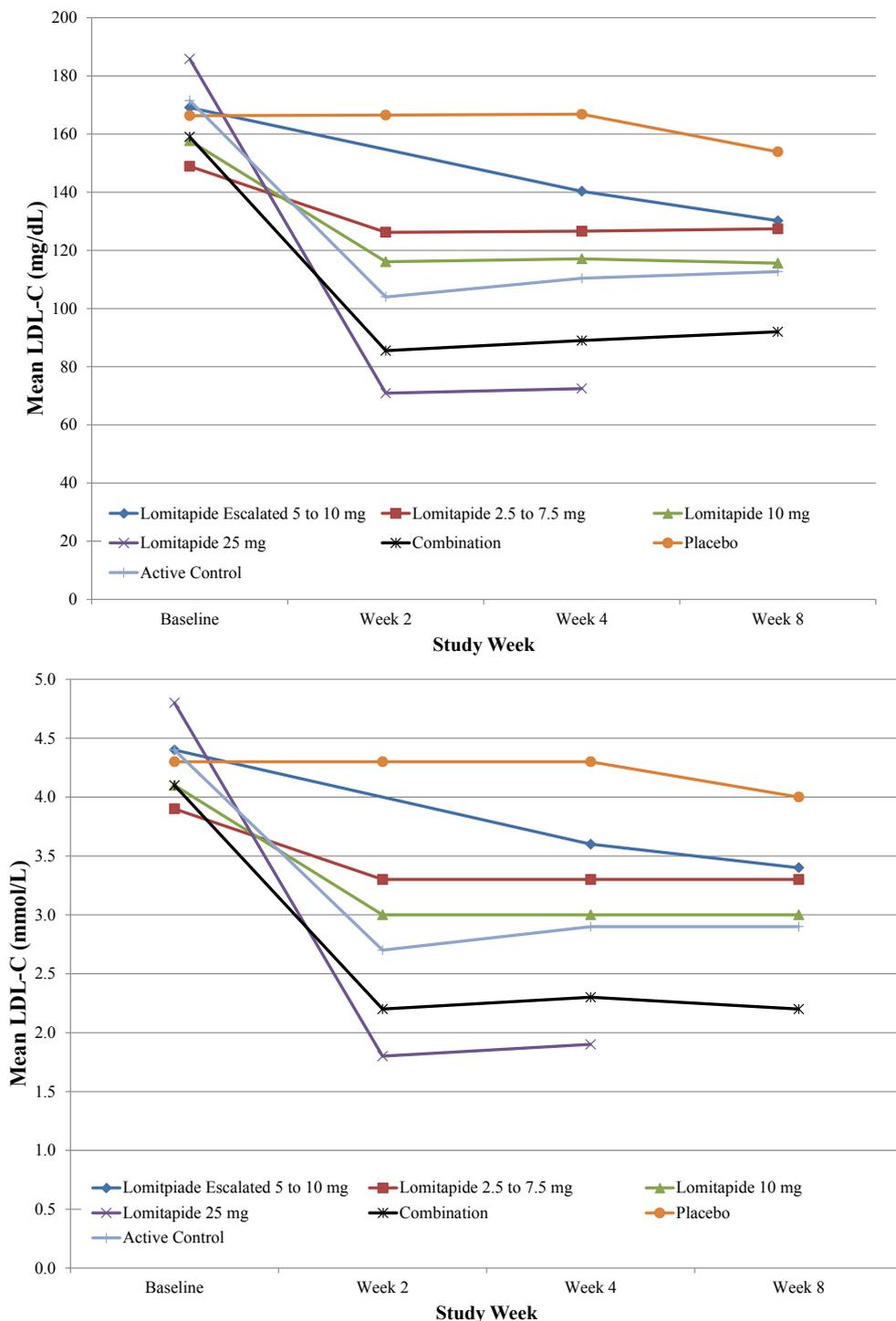
4.5.3 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における LDL-C のベースラインからの変化

HoFH 患者を対象とした試験で認められた LDL-C 低下は統計学的に有意であり、高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験の結果によって裏付けられた。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、LOCF 法を用いた LDL-C（平均値）の経時的推移を投与群別に [図 8](#)（上段が mg/dL 単位、下段が mmol/L 単位）に示す。Week 2、4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率は、2.7.3 項 表 47 に、完全な結果は 2.7.3.7.3 項 Table 4.1.2.2A 及び Table 4.1.2.2B に示す。これらの表には、t 検定による各投与群内のベースラインからの変化量及び変化率の有意差検定、並びに ANCOVA の結果としてプラセボ群と実薬群（本剤群及び実薬対照群）との有意差検定及び全投与群間の有意差検定が含まれる。

HoFH 患者集団での結果と同様に、高コレステロール血症患者では、全ての实薬群において LDL-C（平均値）が速やかに低下した。LOCF 法を適用したときの Week 2、4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、全ての实薬群で統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。プラセボ群におけるベースラインからの変化量の平均値は、いずれの評価時点においても統計学的に有意でなかった。ANCOVA モデルによる解析の結果、実薬群はいずれも Week 2、4 及び 8 においてプラセボ群に対して統計学的に有意な差を示し ($p < 0.0001$)、また、投与群間でも有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。

図 8 各評価時点（LOCF 法）における LDL-C の投与群別の経時的推移
 —高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（FAS 集団）



注： 実対照薬は試験によって、アトルバスタチン 20 mg 又はエゼチミブ 10 mg を使用し、併用投与は試験によって、アトルバスタチン、微粉化フェノフィブラート又はエゼチミブを本剤と併用した。
 出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.2.2A、Table 4.1.2.2B

また、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、Worst Observation Carried Forward (WOCF) 法を用い、Week 2、4 及び 8 に得られたデータに基づいて LDL-C について解析した。LOCF 法と同様に、WOCF 法による解析でも、各評価時点における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、全ての実薬群で統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。また、各実薬群の各評価時点における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、プラセボ群に対して全て統計学的に有意であり ($p < 0.0001$)、また、ANCOVA モデルによる全投与群間差の F 検定も各評価時点において統計学的に有意であった ($p < 0.0001$)。両解析法によるプラセボ群のベースラインからの変化量の平均値は、いずれの評価時点でも統計学的に有意でなかった (2.7.3.7.3 項 Table 4.1.2.1A、Table 4.1.2.3A、Table 4.1.2.1B 及び Table 4.1.2.3B)。

併合データに含まれる各試験の Week 2、4 及び 8 における LDL-C (実測値) のベースラインからの変化率の平均値を投与群別に 2.7.3 項 表 48 に示す。併合データの解析結果と同様に、本剤の単剤投与は常にプラセボよりも脂質低下効果が大きく、本剤と他の脂質低下薬の併用投与は常に本剤又は実薬の単剤投与よりも脂質低下効果が大きかった。アトルバスタチン 20 mg と併用した場合、エゼチミブ又は微粉化フェノフィブラートと併用した時よりも LDL-C の低下が大きいと考えられた。各試験の Week 2、4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率 (平均値) を投与群別にそれぞれ 2.7.3.7.3 項 Figure 7.1A、Figure 7.1B 及び Figure 7.1C に示す。

4.6 LDL-C の変化に基づくレスポンド解析

外国及び国内の第 3 相試験において、本剤を投与した HoFH 患者では、心血管系リスクを低下させることが確認されている LDL-C の目標値 (100 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 未満) を達成することが可能であった。この結果は、HoFH 患者ではこれまでに認められていなかったものである。

臨床上のベネフィットを検討するため、HoFH 患者を対象とした試験における LDL-C に関するレスポンド解析として、Week 8 以降のいずれかの評価時点で LDL-C の低下率が 15%超、25%超又は 50%超を達成した被験者、若しくは LDL-C が 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満又は 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満であった被験者の割合を評価した (表 9)。

UP1001 試験では、ベースラインにおける LDL-C の平均値が 614.2 mg/dL (15.9 mmol/L) と高値であり、投与期間が短かったことから予想されたとおり、LDL-C が 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満となった被験者は 6 例中 0 例であった。しかし、16 週間の投与期間中に 6 例中 5 例で 50%を超える LDL-C の低下が認められた。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 までの投与期間中に Week 8 以降の 1 回以上の評価時点において、29 例中 15 例 (52%) で LDL-C が 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満となり、そのうち 8 例 (28%) の LDL-C が 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となった。

UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの評価では、LDL-C が 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満及び 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となった被験者の割合は、それぞれ 55% 及び 34% であった。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの LDL-C レスポンダーの割合と比較して、AEGR-733-030 試験で Week 26 までに LDL-C が 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満及び 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となった被験者の割合は高く、それぞれ 67% 及び 33% であった。AEGR-733-030 試験で Week 56 までに LDL-C が 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となった被験者の割合は更に高く、44% であった。この結果は、UP1002/AEGR-733-005 試験の外国人被験者では、ベースラインにおける LDL-C の平均値が 337 mg/dL であったのに対して、AEGR-733-030 試験の日本人被験者では 199 mg/dL と低値であったことから予想された結果と一致している。

表 9 主要評価時点までの LDL-C レスポンダーの割合
－HoFH 患者を対象とした試験

レスポンダーの分類 ¹ : 統計量	UP1001 試験 (全投与例, N=6)	UP1002/733-005 試験 (ITT, N=29)		AEGR-733-030 試験 (FAS, N=9)	
	Wk 16 まで	Wk 26 まで	Wk 78 まで	Wk 26 まで	Wk 56 まで
15%超低下した被験者数 (%)	6 (100.0)	24 (82.8)	25 (86.2)	8 (88.9)	8 (88.9)
25%超低下した被験者数 (%)	6 (100.0)	22 (75.9)	23 (79.3)	8 (88.9)	8 (88.9)
50%超低下した被験者数 (%)	5 (83.3)	21 (72.4)	21 (72.4)	5 (55.6)	5 (55.6)
100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満となつた被験者数 (%)	0	15 (51.7)	16 (55.2)	6 (66.7)	6 (66.7)
70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となつた被験者数 (%)	0	8 (27.6)	9 (31.0)	3 (33.3)	4 (44.4)

1. Week 8 以降のいずれかの評価時点におけるレスポンダーを対象とした。

出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.2.1、2.7.3.7.2 項 Table 4.2.1a

5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.3.1、Table 14.2.3.2

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合においてもレスポンダー解析を実施した (HoFH 患者を対象とした試験より短い投与期間を評価した)。結果は 2.7.3.3.3.1.2 項に示す。

4.7 アフェレーシスに及ぼす LDL-C 低下の影響

本剤の有効性を更に証明するものとして、アフェレーシス治療を中止又はその施行間隔を延長した場合に、ベースラインからの LDL-C の低下効果を維持することが可能であるか検討するため、外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) 及び国内 AEGR-733-030 試験においてアフェレーシス治療を受けた全ての被験者のデータを評価した。なお、治験実施計画書では、有効性評価期中はアフェレーシスの中止又は施行間隔の変更を不可とした。安全性評価期に移行した被験者でアフェレーシス治療を受けていた被験者は 13 例であり、このうち 6 例 (46%) はアフェレーシス治療を完全に中止 (3 例) 又は施行間隔を延長 (3 例) することが可能であった。AEGR-733-030 試験では、アフェレーシス治療を受けていた全 6 例が安全性評価期に移行した。このうち 3 例 (50%) では、アフェレーシス治療の施行間隔を延長することが可能であり、かつ LDL-C は低値を維持し、Week 56 の LDL-C はベースラインから 33%~49%低下した。

4.8 有効性の副次評価項目

本剤の有効性評価のための主な副次評価項目は、TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドである。LDL-C の場合と同様、TC、non-HDL-C 及び apo B の値も冠動脈性心疾患 (CHD) リスクと関連しているため、これらも治療標的となっている (Sniderman, 2011 *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*)。TC は、全てのコレステロール輸送リポたん白質 (VLDL、LDL 及び HDL) のレベルを反映するが、一方、apo B はアテローム形成に関与するリポたん白質粒子 (例: VLDL、LDL) の内因性たん白質であり、その血中濃度はアテローム形成に関与する粒子の負荷量を反映している。

4.8.1 HoFH 患者を対象とした試験における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化

本剤はアテローム形成に関与する LDL-C 以外の apo B 含有リポたん白質を、明らかに、かつ、持続的に低下させ、その効果は本剤の作用機序及び LDL-C の結果とも一致していた。

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験において、HoFH 患者に対して本剤の明らかな脂質低下効果が示され、有効性の副次評価項目である TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化は、主要評価項目である LDL-C の結果と一致していた。主要評価時点 (UP1001 試験では Week 16、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では Week 26/LOCF) における副次評価項目のベースラインからの変化率 (及びその検定結果を含む) を表 10 に示す。主要評価時点における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値は、いずれ

の試験においても、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった。更に、日本人を対象とした AEGR-733-030 試験の結果は、外国人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験の結果と一致していた。

**表 10 UP1001 試験の Week 16、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF における副次評価項目のベースラインからの変化率
－HoFH 患者を対象とした試験**

有効性評価項目 要約統計量	UP1001 試験 (全投与例, N=6)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (ITT, N=29)	AEGR-733-030 試験 (FAS, N=9)
総コレステロール、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	-58.4 (8.60)	-35.7 (29.44)	-32.0 (12.46)
95%信頼区間	[-67.39, -49.35]	[-46.93, -24.53]	[-41.5, -22.4]
中央値	-56.7	-40.0	-31.3
最小値, 最大値	-68.7, -50.3	-81.4, 24.2	-48.9, -10.0
p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Non-HDL-C、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	-60.1 (8.86)	-39.2 (31.13)	-40.3 (16.14)
95%信頼区間	[-69.41, -50.82]	[-51.08, -27.39]	[-52.7, -27.9]
中央値	-58.7	-47.7	-44.6
最小値, 最大値	-70.5, -52.1	-89.7, 25.9	-60.3, -9.7
p 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Apo B、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	-55.6 (13.49)	-39.3 (30.25)	-45.1 (17.76)
95%信頼区間	[-69.73, -41.41]	[-50.79, -27.78]	[-58.8, -31.5]
中央値	-57.0	-46.2	-47.9
最小値, 最大値	-70.0, -36.8	-90.4, 19.0	-66.2, -16.3
p 値	0.0002	<0.0001	<0.0001
トリグリセリド、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	-65.2 (13.26)	-28.2 (57.59)	-41.8 (12.23)
95%信頼区間	[-79.10, -51.27]	[-50.07, -6.26]	[-51.2, -32.4]
中央値	-68.2	-44.5	-45.5
最小値, 最大値	-82.1, -43.9	-87.4, 169.4	-53.7, -20.8
p 値	<0.0001	0.0136	<0.0001

出典： 5.3.5.3-1 ISE Table 4.4.1C、Table 4.5.1C、Table 4.6.1C、Table 4.7.1C、
5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1、
Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.5.1.

LDL-C のベースラインからの変化に関する結果と同様に、HoFH 患者を対象とした試験のいずれにおいても、本剤の増量に伴って TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドが速やかに低下した (2.7.3.3.3.2 項)。

AEGR-733-030 試験では、Week 26 におけるこれらの脂質及び apo B の低下は Week 56 まで持続した。試験を完了した 8 例での Week 56 における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ-26%、-35%、-41%及び-44%であり、統計学的に有意であった ($p < 0.006$) (2.7.3 項 表 12)。

UP1002/AEGR-733-005 試験でも同様に、これらの脂質及び apo B の低下は Week 78 まで持続し、Week 78 における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ-35%、-39%、-43%及び-31%であり、統計学的に有意であった ($p < 0.001$) (2.7.3 項 表 21)。本剤の脂質及び apo B 低下作用は、継続試験である AEGR-733-012 試験において長期間にわたり持続し(2.7.3 項 表 26)、TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドの低下は投与終了時まで統計学的に有意であった ($p < 0.001 \sim p = 0.004$)。

4.8.2 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化

高コレステロール血症患者を対象とした第2相試験における有効性の副次評価項目の解析結果は、HoFH 患者を対象とした試験で認められた結果と一致していた。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における有効性の副次評価項目に関し、全ての試験において評価時点であった Week 4 におけるベースラインからの変化率(及びその検定結果を含む)を表 11 に示す。Week 2 及び 8 のデータは、2.7.3.7.3 項 Table 4.4.2C、Table 4.5.2C、Table 4.6.2C 及び Table 4.7.2C に示す。

これらの有効性の副次評価項目の結果は、LDL-C の結果及び HoFH 患者を対象とした試験の結果と一致していた。本剤の投与により、アテローム形成に関与する apo B 含有リポたん白質の値に、統計学的に有意かつ臨床的にも意義のある低下が認められた。本剤 10 又は 25 mg の単剤投与、若しくは本剤と他の脂質低下薬の併用投与により、Week 4 におけるトリグリセリドは低下し、ベースラインからの変化率は統計学的に有意であった。

表 11 Week 4/LOCF における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率
 –高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 (FAS 集団)

有効性評価項目 要約統計量	本剤単剤				本剤と他の脂質 低下薬の併用 (N=190)	プラセボ (N=97)	実対照薬 (N=76)	p 値 ⁴
	用量漸増 (5~10 mg) (N=28)	低用量 (2.5~7.5 mg) (N=127)	中用量 (10 mg) (N=61)	高用量 (25 mg) (N=33)				
TC								
被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	-12.8 (12.5)	-11.8 (13.3)	-22.6 (19.4)	-49.5 (19.6)	-32.0 (18.5)	1.7 (11.0)	-24.8 (12.5)	
[95% CI]	[-17.7, -8.0]	[-14.2, -9.5]	[-27.5, -17.6]	[-56.4, -42.5]	[-34.7, -29.4]	[-0.5, 4.0]	[-27.7, -21.9]	
p 値 ¹	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.1235	<0.0001	
LSM (SEM) ²	-11.78 (2.86)	-13.36 (1.36)	-22.86 (1.94)	-46.37 (2.67)	-32.50 (1.10)	2.31 (1.54)	-23.34 (1.75)	
[95% CI]	[-17.41, -6.16]	[-16.03, -10.68]	[-26.66, -19.05]	[-51.62, -41.12]	[-34.66, -30.34]	[-0.71, 5.33]	[-26.78, -19.91]	
p 値 ³	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Non-HDL-C								
被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	-13.9 (13.5)	-13.0 (15.5)	-25.0 (23.9)	-55.8 (21.9)	-39.3 (21.5)	1.7 (13.5)	-31.8 (15.1)	
[95% CI]	[-19.2, -8.7]	[-15.7, -10.3]	[-31.1, -18.9]	[-63.5, -48.0]	[-42.4, -36.2]	[-1.0, 4.4]	[-35.3, -28.4]	
p 値 ¹	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.2167	<0.0001	
LSM (SEM) ²	-12.39 (3.36)	-15.12 (1.60)	-25.55 (2.27)	-51.54 (3.14)	-39.94 (1.29)	2.60 (1.80)	-29.71 (2.05)	
[95% CI]	[-18.99, -5.80]	[-18.26, -11.98]	[-30.01, -21.08]	[-57.70, -45.37]	[-42.48, -37.41]	[-0.94, 6.15]	[-33.75, -25.68]	
p 値 ³	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	
Apo B								
被験者数	28	127	61	33	189	97	75	<0.0001
平均値 (SD)	-9.8 (12.5)	-11.1 (14.4)	-24.6 (22.3)	-53.9 (19.6)	-33.9 (20.0)	2.3 (14.3)	-26.5 (14.3)	
[95% CI]	[-14.6, -5.0]	[-13.6, -8.5]	[-30.3, -18.9]	[-60.9, -47.0]	[-36.8, -31.0]	[-0.6, 5.2]	[-29.8, -23.3]	
p 値 ¹	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.1130	<0.0001	
LSM (SEM) ²	-7.46 (3.24)	-12.65 (1.54)	-24.84 (2.18)	-51.00 (3.01)	-34.40 (1.24)	2.44 (1.73)	-24.70 (1.99)	
[95% CI]	[-13.83, -1.10]	[-15.67, -9.63]	[-29.11, -20.57]	[-56.91, -45.10]	[-36.84, -31.97]	[-0.95, 5.83]	[-28.61, -20.79]	
p 値 ³	0.0071	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	

表 11 Week 4/LOCF における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率
 –高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（FAS 集団）（続き）

有効性評価項目 統計量	本剤単剤				本剤と他の脂質 低下薬の併用 (N=190)	プラセボ (N=97)	実対照薬 (N=76)	p 値 ⁴
	用量漸増 (5~10 mg) (N=28)	低用量 (2.5~7.5 mg) (N=127)	中用量 (10 mg) (N=61)	高用量 (25 mg) (N=33)				
トリグリセリド 被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	3.1 (29.3)	4.1 (49.8)	-14.3 (42.3)	-31.3 (35.8)	-14.8 (31.6)	9.3 (40.8)	-14.0 (24.1)	
[95% CI]	[-8.3, 14.4]	[-4.7, 12.8]	[-25.1, -3.5]	[-43.9, -18.6]	[-19.3, -10.3]	[1.1, 17.5]	[-19.5, -8.5]	
p 値 ¹	0.5823	0.3580	0.0106	<0.0001	<0.0001	0.0275	<0.0001	
LSM (SEM) ²	5.38 (6.73)	2.21 (3.16)	-14.52 (4.55)	-27.06 (6.21)	-16.63 (2.59)	10.65 (3.61)	-10.55 (4.10)	
[95% CI]	[-7.83, 18.59]	[-4.00, 8.42]	[-23.46, -5.58]	[-39.25, -14.87]	[-21.71, -11.55]	[3.56, 17.75]	[-18.60, -2.51]	
p 値 ³	0.4898	0.0796	<0.0001	<0.0001	<0.0001		0.0001	

略号：CI = 信頼区間、LSM = 最小二乗平均、SEM = 標準誤差

AEGR-733-001 試験、AEGR-733-003b 試験、AEGR-733-004 試験、AEGR-733-006 試験及び 145-009 試験のデータを含む。

1. ベースラインからの変化率を対応のある t 検定で検定したときの p 値。
2. 投与及びベースラインの脂質パラメータを共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均及び標準誤差。
3. プラセボと比較したときの ANCOVA モデルによる p 値。
4. ANCOVA モデルにより解析した、全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。

出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.4.2C、Table 4.5.2C、Table 4.6.2C、Table 4.7.2C

4.9 有効性のその他の評価項目

4.9.1 HoFH 患者を対象とした試験における VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI のベースラインからの変化

本剤は VLDL-C 及び Lp(a) を低下させたが、HDL-C の変化は統計学的に有意ではなかった。

UP1001 試験の Week 16、並びに UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF における VLDL-C、Lp(a) 及び HDL-C のベースラインからの変化率を 2.7.3.3.3 項に示す。

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の主要評価時点における VLDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ-79%、-28%及び-42%であった。本剤の投与による VLDL-C の低下は統計学的に有意であり、本剤の作用機序と一致していた (2.7.3 項 表 53)。AEGR-733-030 試験の Week 56 における VLDL-C のベースラインからの変化率の平均値は-45%であり、Week 56 においても VLDL-C の低下は統計学的に有意であった ($p < 0.0001$) (2.7.3 項 表 12) また、UP1002/AEGR-733-005 試験でも、Week 78 における VLDL-C のベースラインからの変化率の平均値が-31%であり、Week 78 においても VLDL-C の低下は統計学的に有意であった ($p = 0.013$) (2.7.3 項 表 21)。更に、VLDL-C の低下は、継続試験である AEGR-733-012 試験の投与終了時まで持続し、統計学的に有意であった ($p = 0.003$) (2.7.3 項 表 26)。

UP1001 試験の Week 16 並びに UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 における Lp(a) のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ-11%、-11%及び-14%であり、いずれの試験においても低下が認められたが、統計学的に有意ではなかった (2.7.3 項 表 53)。AEGR-733-030 試験の Week 56 における Lp(a) のベースラインからの変化率の平均値は-27%であり ($p = 0.0135$)、更に低下した。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 における Lp(a) のベースラインからの変化率の平均値は、-2%であった ($p = 0.842$) (2.7.3 項 表 21)。同様に、継続試験である AEGR-733-012 試験の投与終了時までの Lp(a) の変化も統計学的に有意ではなかった ($p = 0.652$) (2.7.3 項 表 26)。

第2相 UP1001 試験、外国第3相 UP1002/AEGR-733-005 試験及び国内第3相 AEGR-733-030 試験の主要評価時点における HDL-C のベースラインからの変化は、統計学的に有意ではなかった (2.7.3 項 表 53、2.7.3.7.3 項 Table 4.10.1A、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.2.7.1)。同様に、AEGR-733-030 試験の Week 56、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78、及び継続試験である AEGR-733-012 試験の投与終了時までの HDL-C の変化も統計学的に有意ではなかった (5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試

験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.2.2.7.1、5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.10A)。

4.9.2 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI のベースラインからの変化

高コレステロール血症患者を対象とした第2相試験における有効性のその他の評価項目の解析結果は、HoFH 患者を対象とした試験で認められた結果と一致していた。

VLDL-C、HDL-C、apo AI 及び TC/HDL-C 比の Week 4 におけるベースラインからの変化率を、統計学的検定の結果も含めて、2.7.3 項 表 54 に示す。利用可能な Week 2 及び Week 8 のデータは、2.7.3.7.3 項 Table 4.8.2C、Table 4.10.2C、Table 4.11.2C 及び Table 4.13.2B に含まれる。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、利用可能な Lp(a)のデータは限られていた。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合におけるこれらの有効性評価項目の解析結果は、HoFH 患者集団で認められた結果と概ね一致していた。VLDL-C は、Week 4 までに本剤の高用量群及び本剤と他の脂質低下薬の併用投与群で低下し、統計学的に有意であった。Week 4 における apo AI 及び HDL-C のベースラインからの変化率は、全ての実薬群（本剤群及び実薬対照群）において統計学的に有意であった。HoFH 患者を対象とした試験と同様に、TC/HDL-C 比は全ての実薬群において Week 4 までに改善し、また、その変化は本剤の低用量、中用量及び高用量の単剤投与群、並びに本剤と他の脂質低下薬との併用投与群において統計学的に有意であった。

4.10 部分集団における有効性の結果

LDL-C の変化に基づくサブグループ解析の結果では、全ての部分集団において、本剤の有効性に影響する可能性のある内因性及び外因性要因のいずれに関しても、意味のある差は認められなかった。

4.10.1 LDL-C のベースラインからの変化:人口統計学的特性及び試験実施地域による比較
年齢、性別、人種/民族、BMI、喫煙習慣、LDL-C のベースライン値、スタチンの種類及び試験実施地域に基づく部分集団別での LDL-C のベースラインからの変化についての詳細な考察を 2.7.3.3.4 項に示す。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、Week 4 又は 8 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値には、性別、年齢別（65 歳未満／65 歳以上）、人種別（白人／白人以外）、BMI 別（30 kg/m² 未満／30 kg/m² 以上）、並びに喫煙習慣別（あり／なし）のいずれのサブグループ解析の結果からも臨床的に意義のある差又は一貫した差は認められなかった。実薬群では、LDL-C のベースライン値が高い集団の方が低い集団よりも、LDL-C のベースラインからの低下（変化率の平均値）が大きい傾向が認められた。したがって、HoFH 患者集団のような LDL-C の異常の程度が大きい患者で、本剤投与の効果が大きいと考えられた。

HoFH 患者を対象とした試験

外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）のいずれにおいても、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値には、性別、人種／民族別、BMI 別及びスタチンの種類別のいずれのサブグループ解析の結果からも臨床的に意義のある差は認められなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、全ての被験者が 65 歳未満であったため、年齢別の評価は行わなかった。また、AEGR-733-030 試験では、65 歳以上の被験者は 2 例であり、この 2 例の Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率は、65 歳未満の被験者における結果と同様であった。

2.5.4.5 項～2.5.4.9 項で詳細な考察をしたとおり、主に白人を対象とした

UP1002/AEGR-733-005 試験と日本人を対象とした AEGR-733-030 試験では、同程度の有効性が示された。主要評価時点である Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、UP1002/AEGR-733-005 試験で-40%及び AEGR-733-030 試験で-42%であり、いずれも統計学的に有意であった（表 6）。また、第 1 相試験の AEGR-733-023 試験は、本剤の薬物動態及び薬力学を日本人及び白人被験者で比較した試験であり、本剤 10～60 mg を固定用量で 2 週間投与した結果、日本人及び白人健康被験者における本剤の脂質低下効果は同程度であった。AEGR-733-023 試験において評価した本剤の 4 つの用量群の全てで、投与 2 週後の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（範囲）は、日本人被験者で-49.6%～-95.7%、白人被験者で-52.8%～-95.4%であった（2.5.4.5.2 項表 8）。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、LDL-C のベースライン値が高値であった被験者において、LDL-C のベースラインからの低下がより大きく、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、LDL-C のベースライン値が 200 mg/dL 未満であった被験者 (n=4) で-29%、200~300 mg/dL であった被験者 (n=7) で-28%、300~400 mg/dL であった被験者 (n=8) で-47%、及び 400 mg/dL 以上であった被験者 (n=10) で-47%であった。AEGR-733-030 試験の個々の被験者のデータをレビューした結果、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の範囲は、LDL-C のベースライン値が 200 mg/dL 未満であった被験者 (n=6) で-25%~-64%、200 mg/dL 以上であった被験者 (n=3) で-8%~-55%であり、LDL-C のベースライン値に基づく臨床的に意義のある差は認められなかった。

4.10.2 LDL-C のベースラインからの変化:有効性評価期のアフェレーシス治療の有無による比較

脂質パラメータの Week 26 におけるベースラインからの変化率に関して、アフェレーシス治療の有無別による違いを検討するため、UP1002/AEGR-733-005 試験のデータを用いて、各被験者の複数の測定値で構成した混合モデルを用いた反復測定回帰分析を実施した。モデルには固定パラメータとして、アフェレーシス治療の有無別、ベースラインの脂質レベル及びカテゴリー化した試験期間 (Week) を含め、更に試験期間 (Week) とアフェレーシスの相互作用を含めた。本解析の結果、Week 26 における脂質パラメータのベースラインからの変化率に、アフェレーシスを受けた被験者と受けなかった被験者とで意味のある違いは認められなかった (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8.4)。

4.10.3 LDL-C のベースラインからの変化:ベースラインのスタチンの種類及び他の併用脂質低下療法の有無による比較

外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) 及び国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験) のいずれにおいても、LDL-C のベースラインからの変化に、スタチンの種類による差は認められなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験において、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、アトルバスタチンを併用した 9 例では-29%、ロスバスタチンを併用した 13 例では-44%、シンバスタチンを併用した 5 例では-45%であった (2.7.3.7.3 項 Table 8.1)。国内 AEGR-733-030 試験では、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率は、ロスバスタチンを併用した 3 例で-33%~-64%、アトルバスタチンを併用した 4 例で-8%~-59%であった (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 17)。

更に、LDL-C のベースラインからの変化率について、スタチンの併用の有無別及びエゼチミブの併用の有無別に解析した（2.7.3.7.2 項 Table 2.1.1a、Table 2.1.1b、Table 2.1.2a 及び Table 2.1.2b）。UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26/LOCF におけるベースラインからの LDL-C 低下率は、スタチンの併用ありで 39%、併用なしで 44%、エゼチミブの併用ありで 41%、併用なしで 35%であった。AEGR-733-030 試験では、Week 26/LOCF におけるベースラインからの LDL-C の低下率の平均値は、スタチンの併用ありで 43%、併用なしで 41%、エゼチミブの併用ありで 47%、併用なしで 26%であった。

4.10.4 LDL-C のベースラインからの変化：HoFH の遺伝子変異型による比較

UP1002/AEGR-733-005 試験では、遺伝子変異型別の Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値はいずれも同程度であり、LDL 受容体のホモ接合（true homozygous）変異を有する 7 例で-37%、複合ヘテロ接合（compound heterozygous）変異を有する 19 例で-40%、「その他」に分類された一方のアレルのみに変異を有する 3 例で-46%であった（2.7.3.7.2 項 Table 24.2.2）。

AEGR-733-030 試験でも同様に、遺伝子変異型別の Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は LDL 受容体のホモ接合（true homozygous）変異を有する 4 例で-36%、複合ヘテロ接合変異を有する 2 例で-45%、LDL 受容体と PCSK9 の両方に変異を有する 3 例で-49%であり、これら 3 つの遺伝子変異型に本剤の有効性の差はなかった（2.7.3.7.2 項 Table 24.2.1）。

5. 安全性の概括評価

5.1 有害事象を予防、軽減又は管理するための方法及び安全性モニタリング

本剤はファースト・イン・クラスの MTP 阻害剤であり、既に知られている本剤の作用機序に基づくと、本剤による主な有害事象は胃腸障害及び肝臓へのトリグリセリド蓄積に関連する事象が考えられる。本剤を用いて、一連の徹底した非臨床毒性試験及びトキシコキネティクス試験を実施した。非臨床反復投与毒性試験では、本剤の標的器官として消化管、肝臓、肺及び精巣が特定された（2.6.6 項）。消化管、肺及び精巣の所見は、本剤の作用機序に関連した事象（消化管及び肝臓での脂肪蓄積、並びに肺での組織球症）、又は本剤の臨床用量と比較してはるかに高用量を全身投与した場合にのみ認められた事象（精細管の変性）であった。肝臓では、他にもトランスアミナーゼ上昇、亜急性炎症及び単細胞壊死が認められた。トランスアミナーゼ上昇の原因は、肝臓での直接的な作用ではなく、無 β リポたん白血症の患者でしばしば認められるように MTP 阻害の下流効果である可能性がある（Zamel, 2008 Orphanet J Rare Dis）。肝臓での亜急性炎症は、ラットに特有の所見と考えられ、ヒトとの関係性は疑わしいと考えられた。肝臓での単細胞壊死は、ラットでの 6 ヶ月投与後及びイヌでの 1 ヶ月投与後に認められたが、長期投与試験（ラットでの 2 年間及びイヌでの 1 年間投与）では、本剤及びその主代謝物を血漿及び／又は肝臓で大量に曝露した場合でも認められなかった。したがって、本剤の長期投与を受けたヒトに対して、本所見がどのような関連性を有するかは不明である。肺での組織球症は、肺泡マクロファージの細胞質での中性脂肪の過剰な蓄積と関連していたが、これは本剤の作用機序と一致する。動物では、リン脂質症の徴候は認められなかった。

本剤の開発計画に含まれる全ての試験において、本剤投与の安全性を詳細に評価した。本剤を用いた臨床試験において実施した安全性評価手順の詳細を 2.7.4 項 表 2 に示す。全ての試験で実施した標準的な安全性評価項目は、身体所見、バイタルサイン及び体重、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査及び妊娠検査[該当する場合]）、12 誘導心電図、有害事象、並びに併用薬のモニタリングであった。

更に、本剤の既知の作用機序、非臨床試験成績及び開発初期の臨床試験から得られた情報を踏まえ、本剤を用いて実施した第 2 相及び第 3 相試験では、試験実施中の被験者の安全性評価のために特別な手法を採用した。

全ての試験において、ALT、AST、アルカリホスファターゼ及びビリルビンを含む肝機能検査を実施した。HoFH 患者を対象とした試験では、これらのパラメータが上昇した場合の本剤の減量や投与中止を含む用量変更を詳細に規定したアルゴリズムを提供した。

HoFH 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験、並びに高コレステロール血症（LDL-C が高値）を有する患者を対象とした第 2 相試験のうちの 3 試験では、肝臓のトリグリセリド含有量を評価した。これらの試験では、ベースライン及び全投与期間にわたって肝臓の NMRS/MRI 測定を行った。更に、2 試験では、肝臓の脂肪蓄積の可逆性を評価するために、本剤の投与終了後に肝脂肪量の割合（肝脂肪率）の変化も評価した。

常染色体劣性疾患の無 β リポたん白血症は、apo B 含有リポたん白のアセンブリが阻害されて起こり（Stein, 2009 *Endocrinol Metab Clin North Am*）、血漿中のコレステロール及びトリグリセリドが非常に低値で、apo B が実質的に皆無であることを特徴とする（Benayoun, 2007 *Molecular Genetics and Metabolism*）が、本疾患の患者は脂溶性ビタミン、特にビタミン E が不足している。また、HoFH 患者を対象とした試験では、消化管における忍容性を改善する目的で被験者は厳格な低脂肪食を維持することとしたため、ビタミン類及び脂肪酸を含む脂溶性栄養素のモニタリングを行い、体重についても慎重にモニタリングした。更に、これらの試験では、被験者には栄養補助食品が提供された。UP1001 試験では、被験者は全必須ビタミン及びミネラルに関する現在の食事摂取基準を 100% 供給する標準的なマルチビタミン剤が提供され、必須脂肪酸由来のエネルギーを 2% 摂取する方法が指示された。しかし、この第 2 相試験に組み入れられた被験者において、脂肪酸濃度は低下した。そのため、第 3 相試験では、被験者はビタミン E 及び脂肪酸の栄養補助食品（治験依頼者が提供）を摂取するように指示された。また、追加の措置として、これらの試験では被験者の食事指導を行った。

前述のとおり、胃腸障害の副作用を軽減する目的で、第 2 相及び第 3 相試験の試験デザインでは用量漸増法及び厳格な低脂肪食を導入した。

UP1001 試験において、本剤とワルファリンが併用された 2 例では、INR の程度に応じたワルファリンの用量調整が必要であった。したがって、第 3 相試験ではワルファリンが併用されている被験者を詳細にモニタリングし、各治験実施医療機関の検査室で得られた頻回の INR の測定値に従い、必要に応じてワルファリンの投与量を調整した。その後、AEGR-733-013 試験において本剤とワルファリンとの薬物相互作用を評価、確認した。

組織球症を引き起こす中性脂肪の過剰な蓄積を示す非臨床成績を踏まえ、複数の第 2 相の試験、並びに HoFH 患者を対象に実施した UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験では、努力性肺活量（FVC）、努力性呼気 1 秒量（FEV₁）、努力性呼気流量（25%～75%）（FEF₂₅₋₇₅）及び一酸化炭素肺拡散能（DLCO）などの肺機能検査を行った。これらの試験の結果、肺機能への影響が認められなかったことから、国内で実施した AEGR-733-030 試験では肺機能検査は行わなかった。

申請者は、本剤が補正 QT (QTc) を延長する可能性を評価するため、QT を精査する QT/QTc 評価試験も実施した。

したがって、本剤の開発プログラムで実施した試験では、本剤の既知の作用機序、非臨床試験成績及び開発初期の臨床試験から得られた情報に基づいた特別な評価を行い、本剤投与の安全性を詳細に評価した。

5.2 本申請に含めた安全性データ、安全性の併合解析及び安全性解析の概要

本剤を投与した 31 試験のうち 27 試験のデータを、試験対象集団及び試験デザインに基づいて併合し、安全性の解析を行った。試験の併合は、以下の 4 つのカテゴリーとし、データの集計を行った。

- HoFH 患者を対象とした試験の併合
： UP1001、UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-030 及び AEGR-733-012 試験
- 高コレステロール血症 (LDL-C が高値) で他のリスクファクターを有する患者を対象とした試験の併合 (以下、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合)
： AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006、■145-002、■145-009 及び ■145-010 試験
- 単回投与試験の併合
： AEGR-733-010、AEGR-733-017 (肝機能障害患者を除く)、■145-001、■145-003 及び ■145-006 試験
- 反復投与による薬物動態試験、薬物相互作用試験及びクロスオーバー試験の併合 (以下、反復投与試験の併合)
： AEGR-733-002、AEGR-733-013、AEGR-733-015、AEGR-733-018、AEGR-733-019、AEGR-733-023、AEGR-733-024、AEGR-733-026、AEGR-733-029、AEGR-733-032 及び ■145-005 試験

HoFH 患者における本剤の安全性及び有効性を裏付ける主要なデータは、北米、日本、南アフリカ共和国及びイタリアなど世界的に登録された HoFH 患者 44 例を対象とした 4 試験のデータを使用する。4 試験は全て完了しており、全ての安全性データを本申請に含めた。投与期間は、第 2 相試験の UP1001 試験で 16 週間、国内第 3 相試験の AEGR-733-030 試験で 56 週間、外国第 3 相試験の UP1002/AEGR-733-005 試験で 78 週間、及び継続試験である AEGR-733-012 試験では本剤の長期投与を可とした (最長の曝露期間は 5.7 年)。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合は、安全性の概要を示すことを目的とした最大規模の併合データであり、高コレステロール血症（LDL-C が高値）で他のリスクファクターを有する成人患者を対象に実施した、プラセボ対照及び／又は実薬対照の7試験を併合した。この併合データでは、本剤の単剤投与又は他の脂質低下薬との併用投与を2～12週間受けた676例を集計し、安全性の解析を行った。また、本併合データのうち、本剤を単剤投与した試験の462例における安全性の結果を示す。

QT/QTc 評価試験の AEGR-733-011 試験、腎障害患者を対象とした AEGR-733-021 試験、肝機能障害患者を対象とした AEGR-733-017 試験及び最近終了した薬物相互作用試験である AEGR-733-101 試験のデータは併合せず、本剤の投与による安全性を総合的に概括するため個別に示す。

単回投与試験の併合では、総コレステロールが高値である以外は健康な被験者を含む健康被験者で実施した5試験のデータを集計した。なお、単回投与試験の併合データ、反復投与試験の併合データ、及び試験全体を早期に中止した AEGR-733-003a 試験のデータは本項には提示せず、2.7.4 項に示す。

有害事象は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を対象として集計した。TEAE は治験薬の初回投与を受けた日又はそれ以降、最終投与の30日後までに発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後から最終投与の30日後までに悪化したものと定義した。これとは別に、HoFH患者を対象とした試験の併合及び高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合については、治験薬の初回投与を受けた日から治験薬の最終の投与を受けた日までに発現した有害事象（以下、最終投与日までに発現した有害事象）を併せて提示した。

安全性の概括評価のために実施した安全性解析の詳細は2.7.4.1.1.6 項に示す。

5.3 本剤の曝露状況

本申請に含めた第1相、第2相及び第3相試験の31試験を通じて、全体として本剤及び／又は対照薬の投与を受けた1461例のデータに基づき、本剤を経口投与したときの安全性を評価した（2.7.4 項 表3）。合計で1191例が本剤を単剤で又は本剤と他剤を併用で投与した。投与した本剤の用量の範囲は1～200 mgであった。

5.3.1 併合解析における被験者の内訳及び曝露状況

前述のとおり、安全性の概括評価のための安全性の併合データを、主に2つの併合データ（HoFH患者を対象とした試験、高コレステロール血症患者を対象とした試験）により示し、その他の2つの併合データ（単剤投与試験の併合、反復投与試験の併合）の結

果は 2.7.4 項に示す。HoFH 患者を対象とした各試験及び高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における被験者の内訳を表 12 に示す。

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、HoFH 患者 44 例が対象となり、全 44 例が本剤の投与を受けた。内訳は、UP1001 試験の 6 例、AEGR-733-030 試験の 9 例及び UP1002/AEGR-733-005 試験の 29 例であった。UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した 19 例が、その継続試験である AEGR-733-012 試験に移行した。

UP1001 試験では、本剤の投与を受けた 6 例のうち、投与中止した被験者はいなかった。AEGR-733-030 試験では、Week 26 より前に、1 例（11%）が有害事象により本剤の投与を中止した。UP1002/AEGR-733-005 試験では、29 例中 6 例（21%）が本剤の投与を中止し、このうちの 4 例（14%）の中止理由は有害事象であった。6 例はいずれも Week 26 より前に投与を中止した。AEGR-733-012 試験では、19 例中 3 例（16%）が本剤の投与を中止したが、有害事象が理由で投与を中止した被験者はいなかった。AEGR-733-012 試験の別の 1 例は、治験実施施設での試験終了に伴って早期中止の扱いとなったが、試験終了時に実施すべき全ての評価は完了していた。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、全体で 676 例が併合対象となり、このうち本剤を投与した被験者は 482 例、プラセボ又は実対照薬を投与した被験者は 194 例であった。676 例中 151 例（22%）が投与を中止し、主な中止理由は有害事象であった（128 例 [19%]）。

表 12 被験者の内訳（試験又は併合データ別）

被験者の内訳	HoFH 患者を対象とした試験				高コレステロール血症患者を対象とした試験
	UP1001 試験 n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 n (%)	AEGR-733-030 試験 n (%)	AEGR-733-012 試験 ¹ n (%)	
治験薬を 1 回以上投与された被験者 (安全性解析対象集団)	6	29	9	19	676
治験薬投与を中止した被験者	0	6 (20.7)	1 (11.1)	3 (15.8) ²	151 (22.3)
治験薬の投与中止理由					
有害事象	0	4 (13.8) ³	1 (11.1)	0	128 (18.9)
同意撤回	0	1 (3.4)	0	0	14 (2.1)
追跡不能	0	0	0	0	2 (0.3)
服薬不遵守	0	1 (3.4)	0	0	0
医師の判断	0	0	0	1 (5.3)	0
死亡	0	0	0	1 (5.3)	0
その他	0	0	0	1 (5.3)	7 (1.0)

1. AEGR-733-012 試験は継続試験であり、先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験で治験薬を投与された被験者を組み入れた。
2. 1 例は、試験終了時の評価を全て完了していたが、治験実施医療機関での試験終了（治験依頼者による終了）に伴って早期中止の扱いとなった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 10.1 を参照）。
3. 有害事象により治験薬の投与を中止した 4 例のうちの 2 例では、治験総括報告書上の中止理由は同意撤回であった。本項では、この 2 例の中止理由を有害事象として示した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.1、Table 1.1.2A

HoFH患者を対象としたUP1001試験では、本剤の16週間の総投与量の中央値は2491 mgであり、投与期間の中央値は115日間であった(2.7.4.9.1項 Table 1.1.8A.1)。

UP1002/AEGR-733-005試験では、Week 26までの投与期間の中央値の180日間に対して総投与量の中央値は4720 mgであった。AEGR-733-030試験では、Week 26までの投与期間の中央値はUP1002/AEGR-733-005試験と同じ180日間であったのに対して、総投与量の中央値は3010 mgであった。これは、本剤を20 mgより低い用量で継続して投与した被験者の割合が、AEGR-733-030試験では33%であり、UP1002/AEGR-733-005試験の17%と比較して高かったことに関連すると考えられた。

国内第3相試験(AEGR-733-030試験)のWeek 52までの投与期間の中央値は392日であり、外国第3相試験(UP1002/AEGR-733-005試験)のWeek 78までの投与期間の中央値は539日であった(2.7.3項表7)。UP1002/AEGR-733-005試験とその継続試験であるAEGR-733-012試験を通算した全期間において、過半数(16/29例[55%])の被験者は4年を超える期間本剤を投与した(2.7.4.9.1項 Table 1.1.8A.1)。HoFH患者に対する最長投与期間は5.7年であった。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、本剤投与群における総投与量の中央値は、用量漸増群(n=77)で613 mg、低用量群(n=244)で408 mg、中用量群(n=99)で370 mg及び高用量群(n=62)で700 mgであった(2.7.4.9.1項 Table 1.1.8B)。投与期間の平均値(中央値)は、本剤の用量漸増群の67日(82日)と低用量群の67日(83日)で類似していたが、中用量群及び高用量群ではそれぞれ39日(37日)及び20日(17日)と投与期間が短かった。プラセボ群及び実対照薬群では、投与期間の平均値(中央値)はそれぞれ47日(52日)及び62日(57日)であった。投与期間のこのような違いは、試験デザインの差(試験期間に2~12週間の幅)及び投与を中止した被験者に関連すると考えられた。この併合データで認められた最長投与期間は99日間であった。

5.4 安全性解析対象集団の人口統計学的及びベースライン特性

UP1001、UP1002/AEGR-733-005及びAEGR-733-030試験の人口統計学的及びベースライン特性を2.5.4.4.1項に示す。継続試験であるAEGR-733-012試験に組み入れられた19例の人口統計学的特性は、先行試験のUP1002/AEGR-733-005試験の被験者特性と同様であった(2.7.4.9.1項 Table 1.1.6A.1)。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における人口統計学的特性は、投与群間で概ね類似していた(2.7.4.9.1項 Table 1.1.6C)。

5.5 比較的良好に見られる有害事象

本剤の安全性プロファイルは、その作用機序及び非臨床試験成績と一致しており、主に胃腸障害と肝トランスアミナーゼ上昇により特徴付けられたが、これらの有害事象はほとんどの場合、減量や投与の中断により改善した。主に白人を対象とした外国第3相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) と国内第3相試験 (AEGR-733-030 試験) との間で、本剤の安全性プロファイルに違いは認められなかった。

5.5.1 比較的良好に見られる有害事象：HoFH 患者を対象とした試験

HoFH 患者を対象とした各試験及び第3相試験の併合 (UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の併合) において、有効性の主要評価項目の評価時点である Week 26 までに比較的良好に見られた TEAE を表 13 に示す。なお、第3相試験の併合において、本剤の最終投与後から最終投与の30日後までに発現した有害事象は、1件の頸部痛のみであった。第3相試験 (UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験) では、標準的な脂質低下療法を併用している HoFH 患者に対して、用量漸増レジメンにより本剤を投与したことから、この表は第3相試験の結果に焦点を当てて作成したものである。第3相試験については Week 26 までの結果を、第2相試験 (UP1001 試験) については Week 16 までの結果を示す。

長期投与時の本剤の安全性を評価するため、AEGR-733-030 試験の Week 56 までの全ての TEAE を表 14 に、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、及び UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した全期間で比較的良好に見られた TEAE を表 15 に示す。TEAE として、最終投与の30日後までに発現した有害事象の集計結果を示した。なお、国内で実施した AEGR-733-030 試験では、全ての TEAE は本剤の最終投与日までに報告されたため、TEAE (最終投与の30日後までに発現した有害事象) と最終投与日までに発現した有害事象は同一であった。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験において、最終投与日までに発現した有害事象を 2.7.4 項 表 31 に示す。これらの試験では、TEAE (最終投与の30日後までに発現した有害事象) と最終投与日までに発現した有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかった。

HoFH 患者を対象とした試験の併合に伴って、収集された全ての TEAE は MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1 (試験別)、Table 1.2.2A.2 (用量漸増法による最終用量別) 及び Table 1.2.2A.3 (UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 まで及び Week 78 まで、並びに UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した全期間) に一覧で示す。また、最終投与日までに発現した有害事象を 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2A.1.U (試験別)、Table 1.2.2A.2.U (Week 26 における最終用量別) 及び

Table 1.2.2A.3.U (UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した全期間) に示す。

HoFH 患者全体では、胃腸障害 (SOC) の TEAE が最も高頻度に発現し、胃腸障害の発現率は UP1001 試験で 83%、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まででそれぞれ 93%及び 89%であった (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1)。第 3 相試験の併合では、Week 26 までに高頻度に発現した胃腸障害の TEAE は、用量漸増法による最終用量にかかわらず、下痢 (79%)、悪心 (53%)、腹痛 (21%) 及び嘔吐 (21%) であり、これらの事象の発現率は、TEAE (最終投与の 30 日後までに発現した有害事象と最終投与日まで発現した有害事象) と同一であった。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験における Week 26 までの下痢の発現率はそれぞれ 79%及び 78%であり、両試験で同程度であったが、悪心及び他の高頻度に発現した胃腸障害の発現率は、UP1002/AEGR-733-005 試験では AEGR-733-030 試験と比較して高かった。第 3 相試験の併合では、胃腸障害以外の事象で発現率が 15%以上の TEAE は、鼻咽頭炎 (24%)、胃腸炎 (16%) 及び体重減少 (16%) のみであった。

本剤の用量漸増法による最終用量別に Week 26 までの胃腸障害の発現率を見ると、各用量群の被験者数は少ないものの、20 mg 以上の用量で悪心及び嘔吐の発現率が高かった (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.2)。その他の高頻度に発現した TEAE については、発現率に明確な用量相関性は認められなかった。

本剤の投与期間中に、肝アミノトランスフェラーゼ上昇 (本剤の投与期間中にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇及び肝機能異常を含む) も高頻度に発現した。肝アミノトランスフェラーゼ上昇の発現率は、UP1001 試験で 50% (3/6 例)、UP1002/AEGR-733-005 試験で 24% (7/29 例) 及び AEGR-733-030 試験で 44% (4/9 例) であった。Week 26 までに高頻度に発現したこれらの肝障害の発現率は、TEAE (最終投与の 30 日後までに発現した有害事象と最終投与日まで発現した有害事象) と同一であった。これらの事象のうち重篤と判断されたものはなく、AEGR-733-030 試験の日本人男性 1 例のみが肝機能検査値上昇のため本剤の投与を中止した。臨床検査値に基づく肝アミノトランスフェラーゼ上昇については 2.5.5.9.3.1 項で考察する。

AEGR-733-030 試験でみられた TEAE を投与期間別に検討すると、TEAE の種類及び発現率は Week 26 までと Week 56 までで概ね同様であった (表 14)。Week 26 までに発現せず、安全性評価期の 30 週間に発現した TEAE は、皮膚化学熱傷、胸痛、医療機器破損、熱射病、鉄欠乏性貧血及び白血球数減少であった。これらの TEAE はいずれも各 1 例でのみ報告され、重症度は軽度又は中等度であった。

同様に、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験を通算した全期間において、高頻度に発現した TEAE を投与期間別に集計すると、TEAE の種類及び発現率は Week 26 まで、Week 78 まで及び継続投与期間（Week 78～296）を通じて概ね同程度であり、本剤に蓄積毒性がないことが示された。上記の 3 つの期間を通じて明らかに発現率が上昇した有害事象は、インフルエンザ（Week 26 まで：7%、Week 78 まで：21%、Week 78～296：26%）、頭痛（3%、10%、32%）、狭心症（10%、10%、21%）、気管支炎（3%、7%、16%）及び副鼻腔炎（0%、0%、16%）のみであった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.3）。本剤の投与終了後に発現した気管支炎 1 件を除き、最終投与日までに発現した有害事象の集計も TEAE と同様の結果であった。上述した結果と一致して、人・年あたりの TEAE の発現率を検討した結果、ほとんどの TEAE は長期投与に伴って人・年あたりの発現率が上昇しなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.4）。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験では、3 例以上に発現した TEAE のうち、Week 26 以降にそれぞれ 3 例に発現したうつ病及び副鼻腔炎を除き、いずれの TEAE も両試験を通算した全期間での人・年あたりの発現率は 26 週までの発現率と比較して同程度又は低かった。

HoFH 患者を対象とした試験の併合で集計された TEAE については 2.7.4.2.1.5 項で SOC 別／症候群別に詳しく考察する。

表 13 比較的良好に見られる TEAE (UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで)
 - HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団)

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 ¹ (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR -733-005 試験と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
Diarrhoea	下痢	5 (83.3)	23 (79.3)	7 (77.8)	30 (78.9)
Nausea	悪心	2 (33.3)	18 (62.1)	2 (22.2)	20 (52.6)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	5 (17.2)	4 (44.4)	9 (23.7)
Abdominal Pain	腹痛	0	8 (27.6)	0	8 (21.1)
Vomiting	嘔吐	2 (33.3)	8 (27.6)	0	8 (21.1)
Dyspepsia	消化不良	1 (16.7)	7 (24.1)	0	7 (18.4)
Flatulence	放屁	0	6 (20.7)	1 (11.1)	7 (18.4)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	6 (20.7)	0	6 (15.8)
Abdominal Distension	腹部膨満	0	5 (17.2)	1 (11.1)	6 (15.8)
Constipation	便秘	1 (16.7)	6 (20.7)	0	6 (15.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	4 (13.8)	2 (22.2)	6 (15.8)
Weight Decreased	体重減少	0	6 (20.7)	0	6 (15.8)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (33.3)	5 (17.2)	0	5 (13.2)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	5 (17.2)	0	5 (13.2)
Chest Pain	胸痛	1 (16.7)	4 (13.8)	0	4 (10.5)
Anaemia	貧血	0	1 (3.4)	2 (22.2)	3 (7.9)
Angina Pectoris	狭心症	0	3 (10.3)	0	3 (7.9)

表 13 比較的良好に見られる TEAE (UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで)
 -HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団) (続き)

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 ¹ (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR -733-005 試験と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
Back Pain	背部痛	0	2 (6.9)	1 (11.1)	3 (7.9)
Decreased Appetite	食欲減退	1 (16.7)	2 (6.9)	1 (11.1)	3 (7.9)
Defaecation Urgency	便意切迫	0	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Dizziness	浮動性めまい	1 (16.7)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Gastroesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	0	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Headache	頭痛	3 (50.0)	1 (3.4)	2 (22.2)	3 (7.9)
Influenza	インフルエンザ	0	2 (6.9)	1 (11.1)	3 (7.9)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	0	3 (33.3)	3 (7.9)
Nasal Congestion	鼻閉	2 (33.3)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	4 (66.7)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Rectal Tenesmus	直腸しぶり	0	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Anxiety	不安	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Arthralgia	関節痛	2 (33.3)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Conjunctivitis	結膜炎	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Contusion	挫傷	1 (16.7)	1 (3.4)	1 (11.1)	2 (5.3)

表 13 比較的良好に見られる TEAE (UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで)
 -HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団) (続き)

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 ¹ (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR -733-005 試験と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
Cough	咳嗽	2 (33.3)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Eructation	おくび	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Fatigue	疲労	2 (33.3)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Gastritis	胃炎	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Gastrointestinal Sounds Abnormal	胃腸音異常	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Laceration	裂傷	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Malaise	倦怠感	0	1 (3.4)	1 (11.1)	2 (5.3)
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Neck Pain	頸部痛	1 (16.7)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Pain In Extremity	四肢痛	1 (16.7)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Palpitations	動悸	0	1 (3.4)	1 (11.1)	2 (5.3)
Pyrexia	発熱	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Transaminases Increased	トランスアミナーゼ上昇	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
International Normalised Ratio Increased	国際標準比増加	2 (33.3)	0	0	0

表 13 比較的良好に見られる TEAE (UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで)
 - HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団) (続き)

MedDRA Ver. 17.0		UP1001 試験 ¹ (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR -733-005 試験と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
Preferred Term	基本語				
Lung Disorder	肺障害	4 (66.7)	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

注： UP1002/AEGR-733-005 試験、及び UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合では、発現率が 5% 超の有害事象を示した。UP1001 及び AEGR-733-030 試験では、2 例以上に発現した有害事象を示した。

注： 有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した

1. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。

出典： 5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3A.1

表 14 全ての TEAE – AEGR-733-030 試験 (安全性解析対象集団)

MedDRA Ver.17.0 Preferred Term	基本語	有効性評価期 Week 26 まで (N=9) n (%)	安全性評価期 Week 26～56 (N=8) n (%)	全評価期 Week 56 まで (N=9) n (%)
1 件以上発現した被験者数		9 (100.0)	7 (87.5)	9 (100.0)
Diarrhoea	下痢	7 (77.8)	4 (50.0)	8 (88.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (44.4)	3 (37.5)	6 (66.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (22.2)	1 (12.5)	3 (33.3)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	3 (33.3)	1 (12.5)	3 (33.3)
Anaemia	貧血	2 (22.2)	2 (25.0)	2 (22.2)
Headache	頭痛	2 (22.2)	0	2 (22.2)
Influenza	インフルエンザ	1 (11.1)	1 (12.5)	2 (22.2)
Nausea	悪心	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (22.2)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Back pain	背部痛	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Chest pain	胸痛	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Contusion	挫傷	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Decreased appetite	食欲減退	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Dental caries	齲歯	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Device breakage	医療機器破損	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Drug eruption	薬疹	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Eczema	湿疹	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Feeling abnormal	異常感	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Haemorrhoids	痔核	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Heat stroke	熱射病	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Malaise	倦怠感	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Palpitations	動悸	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Periodontitis	歯周炎	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Pneumonia	肺炎	1 (11.1)	0	1 (11.1)

表 14 全ての TEAE – AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver.17.0 Preferred Term	基本語	有効性評価期 Week 26 まで (N=9) n (%)	安全性評価期 Week 26～56 (N=8) n (%)	全評価期 Week 56 まで (N=9) n (%)
Pruritus allergic	アレルギー性そう 痒症	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Rash	発疹	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (11.1)	0	1 (11.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (12.5)	1 (11.1)

TEAEとして、該当する評価時点の30日後までに発現した有害事象を集計した。

注：TEAEは、全体での発現率の降順に示した。

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書 [最終報告] Table 14.3.1.2.2、Table 14.3.1.3.2、Table 14.3.1.4.2

表 15 比較的良好に見られる TEAE (UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、
UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで)
－HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団)

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	UP1002/ AEGR -733-005 試験と AEGR-733-012 試験 の併合 (通算) (N=29) n (%)
		Week 78 まで	Week 296 まで
Diarrhoea	下痢	23 (79.3)	24 (82.8)
Nausea	悪心	19 (65.5)	20 (69.0)
Vomiting	嘔吐	10 (34.5)	12 (41.4)
Dyspepsia	消化不良	10 (34.5)	11 (37.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	8 (27.6)	9 (31.0)
Influenza	インフルエンザ	6 (20.7)	9 (31.0)
Abdominal pain	腹痛	8 (27.6)	8 (27.6)
Chest pain	胸痛	7 (24.1)	8 (27.6)
Weight decreased	体重減少	7 (24.1)	8 (27.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトラン スフェラーゼ増加	5 (17.2)	7 (24.1)
Flatulence	放屁	6 (20.7)	7 (24.1)
Headache	頭痛	3 (10.3)	7 (24.1)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (17.2)	6 (20.7)
Back pain	背部痛	4 (13.8)	6 (20.7)
Constipation	便秘	6 (20.7)	6 (20.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (13.8)	6 (20.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17.2)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (17.2)	5 (17.2)
Angina pectoris	狭心症	3 (10.3)	5 (17.2)
Fatigue	疲労	5 (17.2)	5 (17.2)
Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	5 (17.2)
Anaemia	貧血	2 (6.9)	4 (13.8)
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	4 (13.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増 加	2 (6.9)	4 (13.8)
Bronchitis	気管支炎	2 (6.9)	4 (13.8)
Cough	咳嗽	2 (6.9)	4 (13.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (13.8)	4 (13.8)
Pyrexia	発熱	3 (10.3)	4 (13.8)
Anxiety	不安	2 (6.9)	3 (10.3)

表 15 比較的良好に見られる TEAE (UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで) – HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団) (続き)

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	UP1002/ AEGR -733-005 試験と AEGR-733-012 試験 の併合 (通算) (N=29) n (%)
		Week 78 まで	Week 296 まで
Decreased appetite	食欲減退	2 (6.9)	3 (10.3)
Defaecation urgency	便意切迫	3 (10.3)	3 (10.3)
Depression	うつ病	2 (6.9)	3 (10.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (10.3)	3 (10.3)
Epistaxis	鼻出血	2 (6.9)	3 (10.3)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	2 (6.9)	3 (10.3)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	3 (10.3)
Local swelling	局所腫脹	1 (3.4)	3 (10.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.9)	3 (10.3)
Nasal congestion	鼻閉	3 (10.3)	3 (10.3)
Neck pain	頸部痛	2 (6.9)	3 (10.3)
Palpitations	動悸	3 (10.3)	3 (10.3)
Paraesthesia	錯感覚	2 (6.9)	3 (10.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (10.3)	3 (10.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	3 (10.3)
Tendonitis	腱炎	1 (3.4)	3 (10.3)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.4)	3 (10.3)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	2 (6.9)	3 (10.3)
Asthenia	無力症	1 (3.4)	2 (6.9)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホ キナーゼ増加	1 (3.4)	2 (6.9)
Blood Pressure Increased	血圧上昇	1 (3.4)	2 (6.9)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (6.9)	2 (6.9)
Epigastric Discomfort	心窩部不快感	0	2 (6.9)
Eructation	おくび	2 (6.9)	2 (6.9)
Gastritis	胃炎	2 (6.9)	2 (6.9)
Gingivitis	歯肉炎	2 (6.9)	2 (6.9)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	2 (6.9)	2 (6.9)
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	1 (3.4)	2 (6.9)
Hot Flush	ほてり	2 (6.9)	2 (6.9)
Hypertension	高血圧	1 (3.4)	2 (6.9)

表 15 比較的良好に見られる TEAE (UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで) – HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団) (続き)

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	UP1002/ AEGR -733-005 試験と AEGR-733-012 試験 の併合 (通算) (N=29) n (%)
		Week 78 まで	Week 296 まで
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (3.4)	2 (6.9)
Iron Deficiency Anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (3.4)	2 (6.9)
Laceration	裂傷	2 (6.9)	2 (6.9)
Limb Injury	四肢損傷	2 (6.9)	2 (6.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.9)	2 (6.9)
Migraine	片頭痛	1 (3.4)	2 (6.9)
Myalgia	筋肉痛	2 (6.9)	2 (6.9)
Pain	疼痛	1 (3.4)	2 (6.9)
Pain in Extremity	四肢痛	2 (6.9)	2 (6.9)
Stress	ストレス	1 (3.4)	2 (6.9)
Thermal Burn	熱傷	2 (6.9)	2 (6.9)
Toothache	歯痛	1 (3.4)	2 (6.9)
Transaminases Increased	トランスアミナーゼ上 昇	2 (6.9)	2 (6.9)
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (3.4)	2 (6.9)

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。

注： UP1002/AEGR-733-005 試験、及び UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の併合では、発現率が 5%超の有害事象を示した。

注： 有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の併合で、試験終了時まで通算した全体の発現率の降順に示した。

出典： 5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2A.3.

5.5.2 比較的良好に見られる有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、全ての本剤投与群のうちいずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE を表 16 に示す。本併合データにおける全ての TEAE を MedDRA の SOC 別/PT 別に集計した結果は 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2C (TEAE) 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2C.U (最終投与日までの集計) に示す。

HoFH 患者を対象とした試験と同様に、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、本剤投与群において最も高頻度に発現した有害事象は胃腸障害 (SOC) であり、特に下痢が多かった。下痢は最も発現率が低かった本剤の用量漸増群でも 39%で、低用量群では 50%、中用量群では 64%、高用量群では 74%であり、下痢については用量相関性が示された。下痢はプラセボ群、実薬対照群においても高頻度に発現した TEAE の 1 つであったが、これら 2 つの群における発現率 (それぞれ 11%及び 9%) は本剤投与群よりも低かった。いずれかの群で本剤の最終投与後に発現した有害事象は、1 又は 2 例で報告された下痢のみであり、TEAE (最終投与の 30 日後までに発現した有害事象) と最終投与日までに発現した有害事象に臨床的に意味のある差は認められなかった。

高頻度に発現した TEAE のうち、胃腸障害以外の事象は、頭痛、浮動性めまい、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、疲労、無力症、背部痛及び鼻咽頭炎であった。頭痛の発現率は本剤の低用量群、高用量群及びプラセボ群でいずれも約 11%であり、その他の群での発現率は 4%~5%であった。浮動性めまいの発現率は本剤の高用量群で 6%であり、その他の本剤投与群での発現率は 0%~2%、プラセボ群及び実薬対照群ではそれぞれ 3%であった。本剤群で認められた頭痛及び浮動性めまいは、いずれも最終投与日までに発現した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤の用量漸増群で最も高い発現率を示した TEAE であり、この群での発現率はそれぞれ 22%及び 14%、最終投与日までの発現率はそれぞれ 16%及び 9%であった。これらの TEAE はいずれも重症度は軽度又は中等度であり、高度と判断された TEAE がなかったことは重要である。

表 16 いずれかの投与群における発現率が 5%以上の TEAE
 -高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 ¹				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実対照薬 (N=78) n (%)
Diarrhoea	下痢	30 (39.0)	122 (50.0)	63 (63.6)	46 (74.2)	13 (11.2)	7 (9.0)
Nausea	悪心	9 (11.7)	46 (18.9)	36 (36.4)	19 (30.6)	4 (3.4)	5 (6.4)
Flatulence	鼓腸	9 (11.7)	27 (11.1)	9 (9.1)	12 (19.4)	7 (6.0)	2 (2.6)
Headache	頭痛	4 (5.2)	28 (11.5)	4 (4.0)	7 (11.3)	13 (11.2)	4 (5.1)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (5.2)	19 (7.8)	8 (8.1)	8 (12.9)	4 (3.4)	6 (7.7)
Vomiting	嘔吐	6 (7.8)	15 (6.1)	8 (8.1)	7 (11.3)	3 (2.6)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (22.1)	13 (5.3)	3 (3.0)	3 (4.8)	1 (0.9)	1 (1.3)
Dyspepsia	消化不良	8 (10.4)	16 (6.6)	6 (6.1)	1 (1.6)	3 (2.6)	4 (5.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.6)	17 (7.0)	9 (9.1)	4 (6.5)	4 (3.4)	0
Abdominal pain	腹痛	4 (5.2)	10 (4.1)	7 (7.1)	9 (14.5)	2 (1.7)	3 (3.8)
Fatigue	疲労	2 (2.6)	17 (7.0)	4 (4.0)	5 (8.1)	3 (2.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (14.3)	12 (4.9)	3 (3.0)	2 (3.2)	1 (0.9)	1 (1.3)
Constipation	便秘	5 (6.5)	12 (4.9)	0	1 (1.6)	4 (3.4)	3 (3.8)
Back pain	背部痛	1 (1.3)	9 (3.7)	2 (2.0)	4 (6.5)	6 (5.2)	3 (3.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	11 (4.5)	2 (2.0)	1 (1.6)	6 (5.2)	4 (5.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (6.5)	4 (1.6)	5 (5.1)	4 (6.5)	1 (0.9)	2 (2.6)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.3)	4 (1.6)	7 (7.1)	4 (6.5)	0	0

表 16 いずれかの投与群における発現率が 5%以上の TEAE
 –高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver. 14.0	基本語	本剤群 ¹				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実対照薬 (N=78) n (%)
Preferred Term							
Dizziness	浮動性めまい	0	4 (1.6)	2 (2.0)	4 (6.5)	3 (2.6)	2 (2.6)
Eructation	おくび	4 (5.2)	0	4 (4.0)	2 (3.2)	1 (0.9)	0
Asthenia	無力症	0	4 (1.6)	1 (1.0)	4 (6.5)	0	0

TEAEとして、最終投与の30日後までに発現した有害事象を集計した。

1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3C

高コレステロール血症患者を対象とした試験のうち、■145-002、■145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを併合し、本剤の単剤投与群、本剤と他の脂質低下薬との併用投与群及びプラセボ群について、脂質低下薬の併用の有無別に、比較的よく見られる TEAE を集計した (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2I 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2I.U)。また、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを併合し、本剤の用量及び併用されたスタチンの種類別に TEAE を評価した (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2J1 及び Table 1.2.2J2、2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2.I1.U 及び Table 1.2.2J2.U)。

脂質低下薬の種類別に検討した結果では、最終投与の 30 日後までの下痢の発現率は本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg の併用投与群で 66%であったのに対して、本剤 5 mg の単剤投与、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用投与群及び本剤 5 mg とフェノフィブラート 145 mg の併用投与群ではそれぞれ 52%、46%及び 46%といずれも低く、最終投与日までの発現率の結果でも同様であった。この傾向は鼓腸及び消化不良でも見られたが、悪心ではこのような差は認められず、併用薬の有無別又は併用薬の種類別の発現率はいずれも同程度であった。便秘の発現率は、本剤 5 mg とフェノフィブラート 145 mg の併用投与群で高かった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象発現率は、本剤の単剤投与群と他の脂質低下薬との併用投与群とで明らかな差は認められなかった。

5.6 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現率は本剤の臨床開発プログラム全体で低く、重篤な有害事象は全て本剤との因果関係が「関連なし」と判断された。報告された重篤な有害事象は、被験者の基礎疾患に関連しており、主に心臓関連の事象であった。

5.6.1 死亡及びその他の重篤な有害事象：HoFH 患者を対象とした試験

HoFH 患者を対象とした試験では、AEGR-733-012 試験の 1 例 (被験者番号 11-004) の死亡が報告された。本被験者は■年に HoFH と診断された 55 歳男性で、注目すべき治療歴は冠動脈バイパス術であった。本被験者は、先行試験である UP1002/AEGR-733-005 試験で、■年 2 月 25 日に本剤の初回投与を受け、治験実施計画書に従って 78 週間の投与を完了し、継続試験に移行した。投与期間中に ALT 及び AST のレベルが間歇的に上昇したため、本剤の減量及び中断が必要となった。被験者は、約 4 年間にわたり本剤の投与を受けた後、■年 11 月 3 日に自宅で突然死亡した。死亡した日及びその前の数日間の健康状態は良好であった。検死は行われなかった。治験責任医師は、被験者の基礎疾患の病歴から、当該死亡に至る経過は心突然死と矛盾がないと報告した。当該死亡は、本剤との因果関係が否定された。

国内で実施した AEGR-733-030 試験では、Week 26 までに重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。UP1001 試験では 1 例(17%)で、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの集計では 3 例(10%)で重篤な TEAE が報告された。内訳は、UP1001 試験の乳房腫瘍、並びに UP1002/AEGR-733-005 試験の急性冠動脈症候群、狭心症、下気道感染、冠動脈硬化症及び子宮摘出を要する月経過多であり(2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8A.1)、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した(2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8A.1.U)。これらの重篤な TEAE は、いずれも本剤との因果関係が否定された(2.7.4.9.1 項 Table 1.2.9A.1)。このうちの 3 件(狭心症、冠動脈硬化症及び乳房腫瘍)は本剤の投与中断が必要であった。未回復であった狭心症を除き、重篤な有害事象はいずれも発現後 1~12 日で消失した。Week 26 までの重篤な TEAE の発現率と本剤の用量との間に明らかな相関は認められなかった(2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8A.2)。

AEGR-733-030 試験の Week 26 以降に、1 例(被験者番号 04-07001)で重篤な TEAE として軽度の胸痛が報告された。治験薬との因果関係は関連なしと判断され、発現から 3 週間後の本剤の投与期間中に回復した(5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書[最終報告] Table 14.3.2.1)。UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 以降 Week 78 までに上記以外の被験者で重篤な有害事象は報告されなかった。その後の継続投与期間中(AEGR-733-012 試験の Week 78~296)には、7 例(37%)に 17 件の重篤な TEAE が報告された。その内訳は血液量減少性ショック、抗凝固療法、輸血、第 7 脳神経麻痺、INR 増加、硬膜下血腫(以上、被験者 01-003)、下気道感染、動静脈瘻(以上、被験者 11-001)、脱水、下痢、横紋筋融解症(以上、被験者 11-002)、肝毒性、心突然死(以上、被験者 11-004 [心突然死については前述のとおり])、狭心症(被験者 12-003)、逆流性食道炎、大動脈弁閉鎖不全症(以上、被験者 12-004)、冠動脈疾患(被験者 22-004)であり(2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8A.3)、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した(2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8A.3.U)。これらの重篤な TEAE のうち、3 例に発現した INR 増加、硬膜下血腫、脱水、下痢、横紋筋融解症及び肝毒性は、本剤との因果関係が否定されず(2.7.4.9.1 項 Table 1.2.9A.3)、いずれも本剤の投与中断が必要であった。継続投与期間中に発現した重篤な有害事象は、心突然死を除き、いずれも消失した。

5.6.2 死亡及びその他の重篤な有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験

高コレステロール血症患者を対象とした試験では、AEGR-733-001 試験で本剤を投与した1例（被験者番号 04-1049）の死亡が報告され、本剤との因果関係は否定された。本被験者は、54歳の白人男性で、重要な既往歴として深部静脈血栓症、消化性潰瘍、第5因子ライデン異常症及び高血圧症を有していた。本剤を12週間投与し、投与終了1週後の仕事に、悪心及び発汗を認めた。救急医療班隊が到着したときには、心室細動を認め、挿管後、エピネフリン及びアミオダロンの反復投与が行われ、細動は消失した。救急治療室に到着したときにも心室細動を認め、刺激への反応がなく、心肺蘇生術を受けた。チアノーゼを呈し、聴診では心臓の動きが確認できず、救急治療室で死亡した。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、全体で6例に重篤なTEAEが報告された。その内訳は、本剤の用量漸増群の1例（1%）、低用量群の2例（1%）及び中用量群の3例（3%）であり、このうち4例の事象は最終投与後（本剤の最終投与の30日後まで）に発現した。高用量群、プラセボ群及び実薬対照群では重篤なTEAEは報告されなかった（2.7.4.9.1項 Table 1.2.8C）。これらの試験の併合で認められた重篤なTEAEは、いずれも本剤との因果関係が否定された（2.7.4.9.1項 Table 1.2.9C及び2.7.4.9.3項 Table 1.2.8C.U）。

最も高頻度に発現した重篤なTEAEは心筋梗塞であり、全体では3例に報告された。その内訳は、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群で各1例であった。心筋梗塞の重篤なTEAEは全て最終投与後に発現した。AEGR-733-001試験において死亡が報告された前述の1例は用量漸増群の被験者であり、死因は心筋梗塞であった。その他に報告された重篤なTEAEは、本剤の低用量群の1例に発現した胸痛（最終投与後に発現）、及び中用量群の1例に発現した足関節部骨折及び炎症性腸疾患（いずれも最終投与日までに発現）であった。

5.7 高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象

本剤の臨床開発プログラム全体をとおして、報告された有害事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった。最も高頻度に発現した重症度が高度の有害事象は胃腸障害（SOC）に分類されるものであり、主に下痢の報告が多く、特に本剤の高用量の投与で高頻度に発現した。開発初期に行われた第2相試験では、下痢は用量制限毒性に相当する事象であり、10 mg以上の固定用量において、20%を超える被験者が下痢のため本剤の投与を中止した。HoFH患者を対象とした第3相試験では、Week 26までに2例（5%）が下痢のために本剤の投与を中止した。これら以外には、継続試験終了時（Week 296）までの投与期間を通じて、本剤の投与中止に至った下痢は報告されなかった。

5.7.1 高度の有害事象

5.7.1.1 高度の有害事象：HoFH患者を対象とした試験の併合

HoFH患者を対象とした試験の併合では、高度のTEAEはWeek 26までに全体で34% (15/44例)に認められた。内訳はUP1001試験で67% (4/6例)、UP1002/AEGR-733-005試験で28% (8/29例)、国内で実施したAEGR-733-030試験で33% (3/9例)であり(2.7.4.9.1項 Table 1.2.1A.1)、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した(2.7.4.9.3項 Table 1.2.1A.1.U)。UP1002/AEGR-733-005及びAEGR-733-030試験の併合におけるWeek 26までの最終用量別の集計では、高度のTEAEの大半は20~60 mgの用量範囲で認められた。用量漸増法による最終用量が5 mgの被験者では高度のTEAEは1例のみに発現したが、最終用量が10 mgの被験者では高度のTEAEは報告されなかった(2.7.4.9.1項 Table 1.2.1A.2)。

44例のHoFH患者を対象とした試験の併合では、Week 26までの集計で、比較的良好に見られた高度のTEAEは下痢(5例 [11%])、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(5例 [11%])、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(3例 [7%])、肝機能検査異常(2例 [5%])であった(2.7.4.9.1項 Table 1.2.6A.1)。Week 26までの集計では、その他の高度のTEAEはいずれも1例のみで報告された。

AEGR-733-030試験では、Week 26以降に新たに発現した高度のTEAEはなかった(5.3.5.2-2 AEGR-733-030試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.3.1.3.4)。

UP1002/AEGR-733-005試験とその継続試験であるAEGR-733-012試験の投与期間別集計では、高度のTEAEとしてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のみが、両試験を通じて2例以上で報告された[Week 78までの集計では2例、継続投与期間(Week 78~296)中では3例(2.7.4.9.1項 Table 1.2.6A.3)]。

肝アミノトランスフェラーゼの基準値上限の3倍を超える上昇については、2.7.4.3.3.1.2項で詳細に考察する。

5.7.1.2 高度の有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、高度の TEAE の中で最も高頻度に発現した事象は胃腸障害（SOC）であった。高度の下痢の発現率は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 8%、10%、26%及び 11%であり

（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6C）、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6C）。プラセボ群及び実薬対照群では高度の下痢は報告されなかった。高度の悪心は、本剤の中用量群で 8%に認められたが、低用量群、高用量群及び実薬対照群での発現率はそれぞれ 2%、3%及び 1%であった（本剤の用量漸増群及びプラセボ群では発現しなかった）。低用量群の 1 例で発現した悪心を除き、いずれの悪心も治験薬の最終投与日までに発現した。下痢及び悪心以外の高度の TEAE は、いずれの投与群においても発現率が 5%未満であった。本剤の中用量群では、高度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（1%）に認められ、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した。高度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はその他の投与群では報告されなかった。

5.7.2 投与中止に至った有害事象

5.7.2.1 投与中止に至った有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合

UP1001 試験では、6 例のうち投与中止に至った被験者はいなかった。国内で実施した AEGR-733-030 試験では、1/9 例（11%）が肝機能検査値の上昇により Week 26 に本剤の投与を中止した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.10A.1）。当該被験者は投与期間中に肝機能検査値異常が発現したが、最終的に本剤の最終投与後に発現した肝機能検査値異常により試験を中止した（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10A.1.U）。UP1002/AEGR-733-005 試験では、4/29 例（14%）が TEAE のために、いずれも Week 26 より前に本剤の投与を中止した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.1A.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.1A.3.U）。本剤の投与中止に至った TEAE は、1 例を除き、いずれも胃腸障害の事象であった。1 例は腹痛、悪心及び下痢が原因で本剤の投与を中止し、下痢（Week 26 より後に発現）、胃腸炎及び頭痛が原因で各 1 例が本剤の投与を中止した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.15A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.15A.U）。AEGR-733-012 試験に移行した 19 例では、投与中止に至る TEAE は報告されなかった。投与中止に至った TEAE のうち、胃腸障害の全て（腹痛、下痢、悪心及び胃腸炎）及び肝機能検査異常は本剤との因果関係が否定されなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.11A.1）。頭痛については本剤との因果関係が否定された。

5.7.2.2 投与中止に至った有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、全般的に、本剤の投与中止に至った TEAE の大部分は胃腸障害の事象であった。本剤の低用量群、中用量群及び高用量群では、投与中止に至った TEAE として下痢が最も多く報告され、それぞれ 14%、26% 及び 21% が下痢により本剤の投与を中止し（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.10C）、最終投与日までの集計では、それぞれ 4%、12% 及び 23% が下痢により本剤の投与を中止した（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10C.U）。本剤の用量漸増群では、下痢により本剤の投与を中止した被験者の割合は低く（4%）、これらの事象はいずれも治験薬の最終投与日までに発現した。中用量群及び高用量群では、投与中止に至った TEAE として悪心も高頻度に発現し、それぞれ 15% 及び 10% が悪心により本剤の投与を中止し、最終投与日までの集計では、それぞれ 14% 及び 3% が悪心により本剤の投与を中止した（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10C.U）。用量漸増群では、悪心により投与を中止した被験者はいなかった。

本剤の用量漸増群では、肝機能に関する検査値異常による投与中止が最も多く見られ、これらの TEAE により 13% が投与を中止した。特に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3%）、肝酵素上昇（3%）及び肝機能検査異常（3%）により投与中止となった被験者が多かった。このうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 件を除く全ての TEAE は、各試験の最終投与日までに発現した。その他の本剤投与群では、肝機能に関する検査値異常による投与中止の割合は低く（3%以下）、更に、プラセボ群及び実薬対照群では、これらの TEAE による投与中止は報告されなかった。その他の TEAE による投与中止は、いずれも各投与群での発現率が 5% 未満であった。

本併合データで投与中止の理由となった TEAE の大半は、本剤との因果関係が否定されなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.11C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.11C.U）。

5.8 その他の重要な有害事象

2.7.4.1.1.6.4.2 項に概要を示すように、安全性解析の一環として、MedDRA 標準検索式 (SMQ) 及び PT に基づいて、その他の重要な有害事象を特定し、集計表を作成した。その他の重要な有害事象は、以下の項目に基づいて抽出した。

- 1) 本剤の作用部位、特に消化管及び肝臓に対する作用の結果として発現した可能性のある有害事象
- 2) 適応疾患 (HoFH) により影響を受ける体組織、すなわち、アテローム性動脈硬化症/CHD で特徴付けられる心血管系の有害事象
- 3) スタチン系薬剤の使用に伴う有害事象 (例: 横紋筋融解症)
- 4) ワルファリンとの相互作用を示す有害事象 (例: INR 又はプロトロンビン時間の変化)
- 5) 動物試験の成績に基づいて発現が予想される有害事象 [肺のリン脂質症/中性脂肪代謝異常]

これらの解析の完全な結果は 2.7.4.2.1.5 項に示すが、以下に主要な結果の概要を示す。

横紋筋融解症/ミオパチー

HoFH 患者を対象とした試験の併合 (UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の併合) の Week 26 までの集計では、全体で 5/44 例 (11%) に筋骨格痛、筋肉痛、横紋筋融解症、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、急性腎不全など、筋骨格系および結合組織障害 (SOC) の TEAE 又は横紋筋融解症に関連する可能性のある TEAE が認められ (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24A.1)、これらの事象は全て治験薬の最終投与日までに発現した (2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24A.1.U)。報告された TEAE はいずれも重症度が軽度又は中等度で、非重篤であった。これらの TEAE を理由に本剤の投与を中止した被験者はいなかった。また、これらの被験者のうちの 3 例は、有害事象発現時にスタチン系薬剤 (アトルバスタチン又はロスバスタチン) が併用投与していたが、有害事象を理由にスタチン系薬剤の投与を変更することはなかった。

AEGR-733-030 試験では、Week 26 より後に横紋筋融解症/ミオパチーのカテゴリーに分類される TEAE を新たに発現した被験者はいなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験では、横紋筋融解症/ミオパチーのカテゴリーに分類される TEAE の発現率は、Week 26 まで、Week 78 まで及び継続投与期間の Week 296 までにおいて、それぞれ 7% (2 例)、14 (4 例) 及び 16% (3%) であり (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24A.3)、いずれの事象も治験薬の最終投与日までに発現した (2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24A.3.U)。個々の有害事象について、観察期間の差を考慮し、人・年あたりの発現率を検討した結果、曝露量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった。

(2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24A.4)。AEGR-733-012 試験では、ロスバスタチン及びエゼチミブの併用下で 1 例に重篤な横紋筋融解症が発現し、本剤との因果関係が否定されなかった。本事象は、本剤の投与を中断した後に消失した。当該被験者は本剤、ロスバスタチン及びエゼチミブの投与を再開し、更に約 1.5 年間投与を継続したが横紋筋融解症は発現しなかった。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、横紋筋融解症／ミオパチーに関連する TEAE は、血中クレアチニン増加（横紋筋融解症又はミオパチーとは無関係）、筋肉痛、筋力低下及び筋骨格痛であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24C）。各投与群におけるこれらの有害事象の発現率は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ 3%、5%、0%及び 0%であり、プラセボ群及び実薬対照群ではそれぞれ 1%及び 3%であった。これらの事象は、本剤の用量漸増群の 1 例で発現した事象（最終投与後の 30 日間に発現）を除き、全て治験薬の最終投与日までに発現した（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24C.U）。重症度が高度の筋肉痛は、本剤の低用量群の 1 例（1%未満）及び実薬対照群の 1 例（1%）に認められ、実薬対照群の 1 例は筋肉痛により本剤の投与を中止した。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、横紋筋融解症／ミオパチーに分類される TEAE を検討した結果、これらの TEAE の発現率は、本剤の単剤投与群（4%）及びスタチン系薬剤との併用投与群（4%）で同程度であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24E）。プラセボ群ではこれらの TEAE の発現率は低かった（1%）。

喘息／気管支痙攣

HoFH 患者を対象とした試験の併合において、喘息／気管支痙攣のカテゴリーに分類される TEAE を検討した結果、1/44 例（2%）に喘鳴が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17A.1 及び Table 1.2.17A.3）。本事象は UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例に Week 26 以前に発現し、重症度は軽度で、非重篤であった。本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。本有害事象による本剤投与の変更はなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17A.2 及び Table 1.2.17A.3）。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、喘息／気管支痙攣に分類される TEAE を検討した結果、該当する TEAE は 3 例に各 1 件が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17C）。内訳は、本剤の用量漸増群の 1 例に喘鳴、低用量群及び中用量群の各 1 例に喘息であり、全て治験薬の最終投与日までに発現した（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.17C.U）。これらの TEAE は、重症度が軽度又は中等度で、本剤との因果関係は否定された。

5.9 臨床検査結果

臨床検査データを詳細に検討した結果、本剤の投与には一時的、かつ、可逆的な用量依存的なトランスアミナーゼ上昇（Grade 3 の上昇を含む）を伴うことが判明した。しかし、この上昇に伴って、血清中ビリルビン及びアルカリホスファターゼの臨床的に意味のある上昇は見られず、関連する症状の発現も認められなかった。日本人を対象とした AEGR-733-030 試験と主に白人被験者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験の間で、トランスアミナーゼ上昇に関連する事象についての違いは認められなかった。本剤の投与により、急性の肝毒性は認められず、いずれの臨床試験においても、基準値上限の2倍を超える総ビリルビンの上昇を伴う、基準値上限の3倍を超える ALT 又は AST の上昇は認められなかった（すなわち、Hy's law に該当する被験者はいなかった）。

5.9.1 血液学的検査及び血液生化学検査

血液学的検査、腎機能、電解質、血清たん白質及びクレアチンホスホキナーゼについて、経時的な記述統計量の算出、並びにベースラインからの臨床的に重要な変化に関するシフト解析及び評価を含めて詳細に検討した。その結果、これらのパラメータに対する本剤の影響は認められなかった。

5.9.2 血液凝固パラメータ

本剤とワルファリンの併用投与により、ワルファリンの曝露（AUC 及び C_{max} ）が増大し、それに伴って INR レベルの上昇が認められた。UP1001 試験では、ワルファリンを併用する2例でベースライン時にすでに高いレベルの INR が認められており、本剤の投与期間中に INR が更に上昇したため、ワルファリンの投与量を調整する必要があった。この2例は、出血事象を発現することなく試験を完了した。UP1002/AEGR-733-005 試験では、5例が本剤とワルファリンを併用投与された。全5例を慎重に観察し、必要に応じてワルファリンの投与量を調整した。5例中3例は Week 78 までの試験を完了し、別の2例は有効性評価期に試験を中止したが、中止理由は INR とは無関係であった。重篤な出血事象は報告されなかったが、1例では INR の増加時に斑状出血が発現した。本事象の重症度は軽度であり、本剤との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

AEGR-733-030 試験の1例（被験者番号 07-06001）は、大動脈弁置換術後にワルファリンが投与されていた。本被験者は詳細にモニタリングされ、治験実施医療機関の検査室で得られた頻回の INR の測定値に従い、必要に応じてワルファリンの投与量を調整した。本被験者は、INR レベルの上昇又は変動に関連する事象及び出血事象を発現することなく、26週間の有効性評価期を完了した。

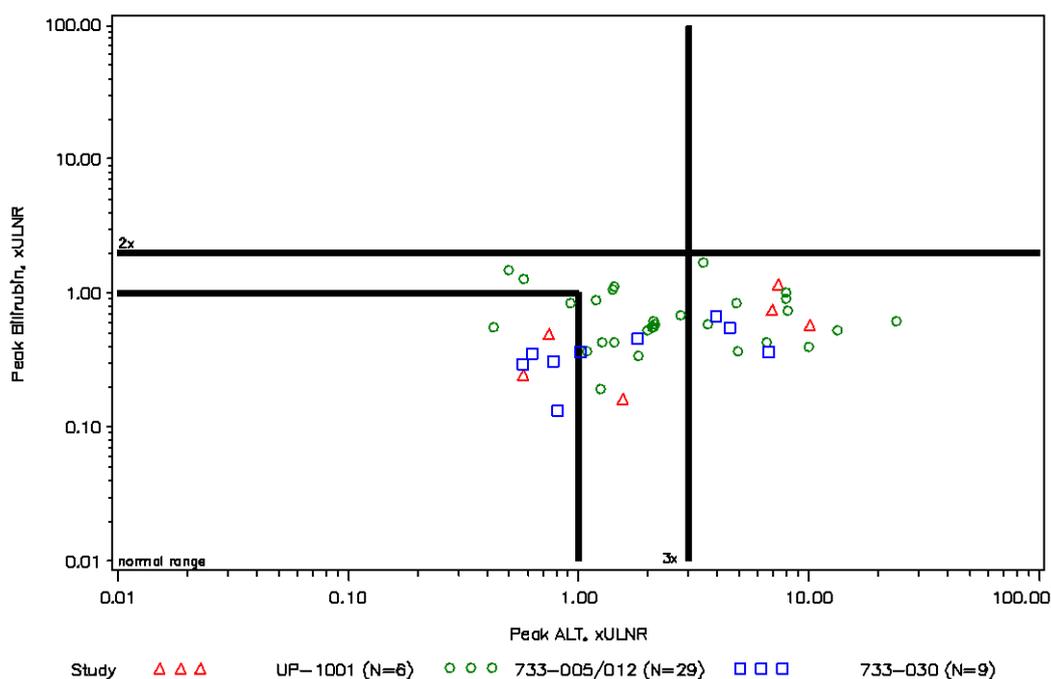
継続試験である AEGR-733-012 試験に組み入れられた 1 例（被験者番号 01-003）は、INR が低値を示したため、抗凝固のための入院が必要であった。本被験者は、大動脈弁及び僧帽弁の置換術を受け、ワルファリンを投与されていたが、月経過多及び硬膜下血腫のために数回入院した。

5.9.3 肝機能検査

5.9.3.1 肝機能検査：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験における ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビンの薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価（eDISH）プロットを図 9 に示す。HoFH 患者を対象とした試験では、ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇し、それに対応する総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者、すなわち、Hy's Law に該当する被験者はいなかった（Zimmerman, 1978）。AST の最高値と対応する総ビリルビンの結果も同様であった（2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.15.2A）。

図 9 ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別）
－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注： ALT の最悪値（最高値）と、ALT の最高値が確認された日から±7 日以内に測定されたビリルビンの最高値をプロットした。

出典： 5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.1A

HoFH 患者を対象とした試験において、投与開始後に最も悪化した肝機能検査値について、UP1001 試験の全試験期間、並びに UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの結果を試験別に表 17 に示し、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験における Week 26 までの最終用量別の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3A.2 に示す。また、投与開始後に最も悪化した肝機能検査値について、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験の投与期間別 [Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間 (Week 78~296)、全期間] の結果を表 18 に示す。AEGR-733-030 試験において、投与開始後最も悪化した肝機能検査値について、Week 56 までのシフトテーブルを 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.3.5.7.2 に示す。

UP1001 試験では、6 例中 3 例で ALT が基準値上限の 5 倍を超えて上昇し、そのうちの 1 例 [被験者番号 01-003 (DWOL68)] の ALT は一時的に基準値上限の 10 倍超~20 倍以下にまで上昇した。本被験者は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験に組み入れられ (被験者番号 01-004)、両試験期間中にも ALT が一時的に基準値上限の 10 倍超~20 倍以下にまで上昇した。本被験者におけるトランスアミナーゼ上昇は、治験実施計画書の規定外であるアルコール摂取が原因であった。本被験者は、アルコール摂取制限に関するコンプライアンス違反のため、治験依頼者により AEGR-733-012 試験への参加を中止された。

UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までのデータ (中央検査機関で測定) では、ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者の割合は、それぞれ 28% (8/29 例) 及び 33% (3/9 例) であり、両試験で同程度であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、ALT が基準値上限の 3 倍超~5 倍以下に上昇した被験者は 4 例 (14%)、5 倍超~10 倍以下に上昇した被験者は 3 例 (10%) であり、UP1001 試験にも組み入れられた前述の 1 例で ALT が一時的に基準値上限の 10 倍超~20 倍以下にまで上昇した。AEGR-733-030 試験では、ALT が基準値の 3 倍超~5 倍以下に上昇した被験者は 2 例 (22%)、5 倍以上に上昇した被験者は 1 例 (11%) であった。ALT が基準値上限の 5 倍以上に上昇した 1 例 (被験者番号 06-04001) は、ALT の上昇が理由で試験を中止した。

AEGR-733-030 試験では、Week 26 以降に新たに ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者はいなかった。Week 56 までのデータでは、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者はそれぞれ 3 例及び 1 例であり、このうち 1 例は投与期間中に ALT が基準値上限の 5 倍を超えて上昇した。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験を通して、ALT が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に上昇した被験者は 29 例中 4 例 (14%)、5 倍超～10 倍以下に上昇した被験者は 5 例 (17%) であった。前述した 1 例では、アルコール摂取が原因の ALT の一時的な上昇 (基準値上限の 10 倍超～20 倍以下) が認められた。また、AEGR-733-012 試験に組み入れられた 1 例 (被験者番号 11-004) では、肝障害の原因となることが知られている薬剤 (アゴメラチン及びクラリスロマイシン) を併用投与した後に、トランスアミナーゼが基準値上限の 24 倍まで上昇した。

図 9 に示したとおり、ALT が基準値上限の 5 倍を超えて上昇した被験者での対応する総ビリルビンはいずれも基準値範囲内であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験において、総ビリルビンが基準値上限の 1 倍超～1.5 倍以下に上昇した被験者は 29 例中 6 例 (21%) であった。このうちの 2 例 (7%) では総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～2 倍以下に上昇し、1 例 (3%) では 2 倍超に上昇した。この 1 例では、総ビリルビンが上昇したときの ALT 及び AST はそれぞれ 30 及び 33 U/L であった (2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14A)。基準値上限の 1.5 倍を超えて上昇した総ビリルビンは、いずれも一時的な値であり、次の測定時には基準値上限の 1.5 倍未満に低下した。AEGR-733-030 試験では、Week 56 までに総ビリルビンが上昇した被験者はいなかった。

表 17 投与開始後から Week 26 までに認められた最も悪化した肝機能検査値
(異常値のカテゴリー別) – HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団)

検査項目 異常値カテゴリー ²	UP1001 試験 ¹ (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR -733-005 試験 Week 26 まで (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 Week 26 まで (N=9) n (%)	UP1002/ AEGR -733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合 Week 26 まで (N=38) n (%)
ALT	6	29	9	38
>3 to ≤5 × ULN	0	4 (13.8)	2 (22.2)	6 (15.8)
>5 to ≤10 × ULN	2 (33.3)	3 (10.3)	1 (11.1)	4 (10.5)
>10 to ≤20 × ULN	1 (16.7)	1 (3.4)	0	1 (2.6)
>20 × ULN	0	0	0	0
AST	6	29	9	38
>3 to ≤5 × ULN	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
>5 to ≤10 × ULN	3 (50.0)	1 (3.4)	0	1 (2.6)
>10 to ≤20 × ULN	0	0	0	0
>20 × ULN	0	0	0	0
ビリルビン	6	29	9	38
>ULN to ≤1.5 × ULN	2 (33.3)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
>1.5 to ≤2 × ULN	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
>2 × ULN	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
ALP	6	29	9	38
>1.5 × ULN	1 (16.7)	2 (6.9)	0	2 (5.3)

略号：ULN = 基準値上限

1. 試験期間は 16 週間
2. ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1A.1.

表 18 投与開始後から試験終了までに認められた最も悪化した肝機能検査値
(異常値カテゴリー別集計) – HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団)

検査項目 異常値カテゴリー ¹	AEGR-733-030 試験		UP1002/AEGR- 733-005 試験		AEGR- 733-012 試験 Week 78~ 296 (N=19) n (%)	UP1002/ AEGR-733- 005 試験と AEGR-733- 012 試験の 併合 (通算) (N=29) n (%)
	Week 26 まで (N=9) n (%)	Week 56 まで (N=9) n (%)	Week 26 まで (N=29) n (%)	Week 78 まで (N=29) n (%)		
ALT			29	29	19	29
>3 to ≤5 × ULN	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (13.8)	6 (20.7)	2 (10.5)	4 (13.8)
>5 to ≤10 × ULN	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (10.3)	3 (10.3)	2 (10.5)	5 (17.2)
>10 to ≤20 × ULN	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	1 (3.4)
>20 × ULN	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
AST			29	29	19	29
>3 to ≤5 × ULN	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (13.8)	5 (17.2)	1 (5.3)	4 (13.8)
>5 to ≤10 × ULN	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (15.8)	4 (13.8)
>10 to ≤20 × ULN	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
>20 × ULN	0	0	0	0	0	0
ビリルビン			29	29	19	29
>ULN to ≤1.5 × ULN	0	0	3 (10.3)	4 (13.8)	5 (26.3)	6 (20.7)
>1.5 to ≤2 × ULN	0	0	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (5.3)	2 (6.9)
>2 × ULN	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
アルカリホスファターゼ			29	29	19	29
>1.5 × ULN	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	2 (6.9)

略号：ULN = 基準値上限

1. ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1A.3 及び 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告]
Table 14.3.5.8.2

ALT 又は AST が基準値を逸脱した被験者において、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えるまでの時間の中央値は、UP1001 試験では 55 日、UP1002/AEGR/733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までではそれぞれ 78 日及び 43 日であった (2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.1)。また、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで及び継続試験の AEGR-733-012 試験を含めた期間では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えるまでの時間の中央値はそれぞれ 119 日及び 799 日であり (2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.3)、この結果から、一部の被験者では本剤を長期間投与した後に ALT 又は AST が上昇することが示唆された。

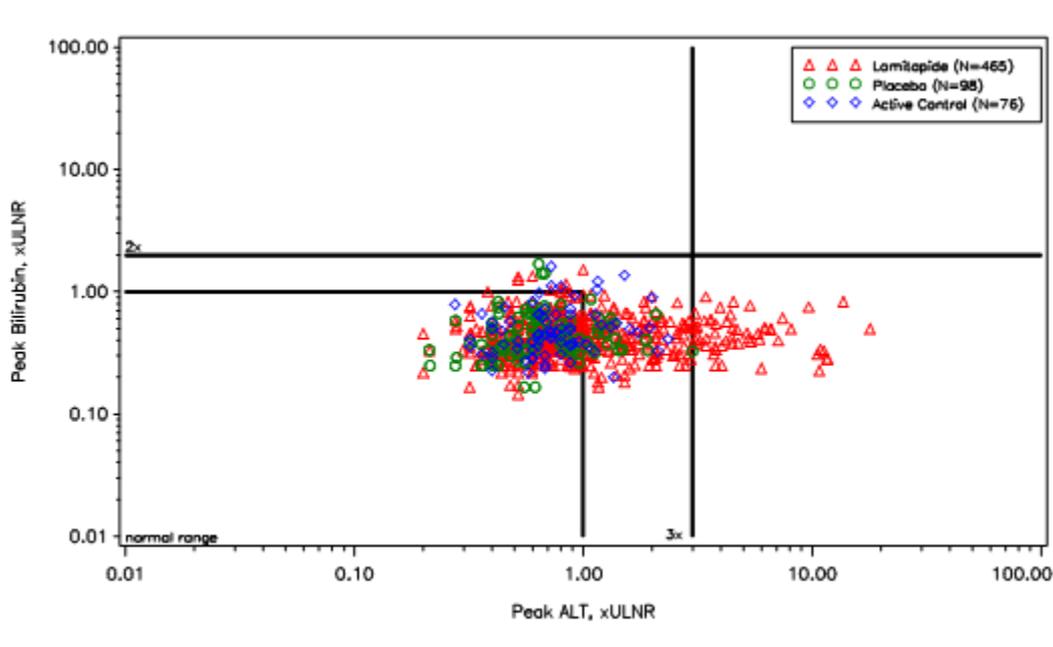
トランスアミナーゼが大きく上昇した期間 (基準値上限の 3 倍を超える上昇が認められてから基準値内に戻るまでの時間) の中央値は、UP1001 試験では 36 日、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までではいずれも 29 日であった。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験において、トランスアミナーゼが大

大きく上昇した期間の中央値には用量反応性は認められなかった。AEGR-733-012 試験において、トランスアミナーゼが大きく上昇した期間の中央値は 86 日であり、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの 29 日、又は継続試験の AEGR-733-012 試験を含めた期間の 29 日と比較して長かった。

5.9.3.2 肝機能検査：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験と同様に、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、急性肝毒性は認められなかった。ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビンの eDISH プロットを図 10 に示す。これらの試験において、大部分の被験者の ALT 及び総ビリルビンは基準値範囲内であり、AST も同様の結果であった（2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.15.2C）。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えて増加し、それに対応する総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者、すなわち、Hy's Law に該当する被験者はいなかった（Zimmerman, 1978）。

図 10 ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（投与した薬剤別）
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注：ALT の最悪値（最高値）と、ALT の最高値が確認された日から±7 日以内に測定されたビリルビンの最高値をプロットした。

出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.1C

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、投与開始後に最も悪化した肝機能検査値を、投与した薬剤別（本剤、プラセボ又は実対照薬）に表 19 に示す。肝機能検査値が高値であった被験者の一覧は 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14C に示す。

ALT が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に上昇した被験者の割合は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 14%、2%、7%及び 15%であった。同様に、基準値上限の 5 倍超～10 倍以下に上昇した被験者の割合は、用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 10%、1%、2%及び 3%であった。本併合データにおいて、ALT が基準値上限の 10 倍超～20 倍以下に上昇した被験者は本剤を投与した 8 例（用量漸増群で 0%、低用量群で 1%、中用量群で 5%及び高用量群で 2%）で認められた。図 10 に示すように、ALT が基準値上限の 10 倍を超えて上昇した全ての被験者の総ビリルビンは基準値範囲内であった。ALT が基準値上限の 20 倍を超えて上昇した被験者はいなかった。プラセボ群又は実薬対照群において、ALT が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者はいなかった。AST が上昇した被験者は、いずれの本剤投与群でも ALT が上昇した被験者数よりも少なかった。

総ビリルビンが基準値上限超～1.5 倍以下に上昇した被験者の割合は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群及び実薬対照群でそれぞれ 0%、3%、4%、2%、3%及び 7%であった。総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超～2 倍以下に上昇した被験者の割合は低く、本剤の低用量群及び中用量群ではそれぞれ 1%未満及び 2%であり、プラセボ群及び実薬対照群では共に 1%であった。総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えて上昇した被験者は本剤投与群では認められず、実薬対照群では 1 例（1%）に認められた。

アルカリホスファターゼが基準値上限の 1.5 倍を超える上昇は、いずれの投与群でも 1%前後であった。

表 19 投与開始後に認められた最も悪化した肝機能検査値（異常値のカテゴリー別）
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

検査項目 異常値カテゴリー ²	本剤群 ¹				対照群	
	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実対照薬 (N=78) n (%)
ALT	77	243	98	61	116	76
>3 to ≤5 x ULN	11 (14.3)	6 (2.5)	7 (7.1)	9 (14.8)	0	0
>5 to ≤10 x ULN	8 (10.4)	3 (1.2)	2 (2.0)	2 (3.3)	0	0
>10 to ≤20 x ULN	0	2 (0.8)	5 (5.1)	1 (1.6)	0	0
>20 x ULN	0	0	0	0	0	0
AST	77	243	98	61	116	76
>3 to ≤5 x ULN	8 (10.4)	5 (2.1)	7 (7.1)	2 (3.3)	1 (0.9)	0
>5 to ≤10 x ULN	1 (1.3)	2 (0.8)	2 (2.0)	1 (1.6)	0	0
>10 to ≤20 x ULN	1 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0
>20 x ULN	0	0	0	0	0	0
ビリルビン	77	243	98	61	116	76
>ULN to ≤1.5xULN	0	7 (2.9)	4 (4.1)	1 (1.6)	3 (2.6)	5 (6.6)
>1.5 to ≤2 x ULN	0	1 (0.4)	2 (2.0)	0	1 (0.9)	1 (1.3)
>2 x ULN	0	0	0	0	0	1 (1.3)
アルカリホスファターゼ	77	243	98	61	116	76
>1.5 x ULN	1 (1.3)	2 (0.8)	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)

略号：ULN = 基準値上限

1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1B

ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超えるまでの時間の中央値は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 58 日、53 日、30 日及び 22 日であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17B）。

トランスアミナーゼが大きく上昇した期間（基準値上限の 3 倍を超える上昇が認められてから基準値内に戻るまでの時間）の中央値は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 27 日、15 日、24.5 日及び 49 日であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.19B）。

5.10 肝脂肪量

本剤の作用機序により、NMRS 又は MRI を用いた評価において肝臓のトリグリセリド含量の増加が認められた。一部の被験者では、本剤を継続して投与したことに伴い肝脂肪量が自然経過で減少したが、大多数の被験者では投与期間中の肝脂肪量は増加したままであった。日本人被験者と外国人被験者において違いは認められなかった。本剤の投与を中止した被験者では、肝脂肪の蓄積は速やかに改善した。

5.10.1 肝脂肪量：HoFH 患者を対象とした試験

HoFH 患者を対象とした試験において、肝脂肪量の割合（肝脂肪率）のベースライン値並びに UP1001 試験の試験終了時、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26（又は最終評価時）におけるベースラインからの変化量の平均値を試験別に表 20 に示す。

UP1001 試験では、ベースラインの肝脂肪率の平均値は 3%であり、試験終了時におけるベースラインからの増加量の平均値は 19%であった。肝脂肪率のベースラインからの増加量の平均値は、投与完了 4 週間後には 5%となり、肝脂肪の蓄積は速やかに改善し、可逆性を示した。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインの肝脂肪率の平均値は 1%未満であり、Week 26 におけるベースラインからの増加量の平均値は 8%、Week 78 におけるベースラインからの増加量の平均値は 7%であった。AEGR-733-030 試験でも同様の結果が認められ、ベースラインの肝脂肪率の平均値は 3%であり、ベースラインからの増加量の平均値は、Week 26 には 12%及び Week 56 には 11%であった。

表 20 肝脂肪率のベースライン値及び各評価時点におけるベースラインからの変化量
(試験別) – HoFH 患者を対象とした試験 (安全性解析対象集団)

評価時点 統計量	UP1001 試験 ¹ (N=6)	UP1002/ AEGR -733-005 試験 (N=29)	AEGR-733-030 試験 (N=9)
ベースライン、被験者数 ²	6	23	95
平均値 (SD)	3.42 (2.200)	0.87 (0.959)	3.20 (4.939)
中央値	2.00	0.66	1.500
最小値, 最大値	2.0, 6.5	0.0, 3.8	0.10, 15.70
Week 16 又は Week 26 ³ における 変化量、被験者数 ²	6	22	95
平均値 (SD)	19.250 (12.9219)	8.06 (7.460)	12.42 (11.662)
中央値	20.500	5.93	7.20
最小値, 最大値	3.00, 37.50	0.4, 29.9	1.8, 37.3
Week 56 又は Week 78 ⁴ におけ る変化量、被験者数 ²	NA	21	8 ⁵
平均値 (SD)		7.374 (5.4106)	11.08 (12.525)
中央値		5.880	5.25
最小値, 最大値		0.01, 18.33	3.6, 40.2
投与後の最終評価 ⁶ における 変化量、被験者数	6	NA	NA
平均値 (SD)	4.92 (12.257)		
中央値	0.50		
最小値, 最大値	-4.0, 29.5		

略号：NA = 該当せず

注：肝脂肪量は、UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験では NMRS により、AEGR-733-030 試験では MRI により測定した。

- UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
- ベースライン及びベースライン後に 1 つ以上の測定値を有する被験者数を対象とした。
- 肝脂肪量の測定は、UP1001 試験では Week 16 に、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では Week 26 に実施した。
- AEGR-733-030 試験は Week 56 及び UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 での結果を示した。
- 本剤の初回投与後、それぞれ Day 2 及び Day 4 に最初の肝脂肪量の測定を実施した 2 例（被験者番号 05-03001 及び 09-02001）のデータを含む（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Listing 16.2.8.11）。
- UP1001 試験では、Week 20（治験薬の最終投与から 4 週間後）に最終評価を行った。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.20A.1 及び Table 1.4.20A.3、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.3.5.11.1

Week 26における肝脂肪率のベースラインからの増加量には、明らかな用量相関性は認められなかった。用量漸増法による最終用量が5 mgであった2例では、肝脂肪率のベースラインからの増加量が18%であり、その他の最終用量での増加量(いずれも9%以下)と比較して変化量が最も大きかった(2.7.4.9.1項 Table 1.4.20A.2)。

HoFH患者を対象とした全ての試験で、Week 26において最初に肝脂肪率の増加が認められ、その後、本剤の投与を継続している間の肝脂肪率は、一定の値を維持又はわずかに増加した(2.7.4.9.1項 Table 1.4.20A.3、5.3.5.2-2 AEGR-733-030試験 治験総括報告書 [最終報告] Table 14.3.5.11.1)。AEGR-733-012試験の最終評価時点における肝脂肪率のベースラインからの増加量の平均値は10%であった。

UP1002/AEGR-733-005及びAEGR-733-030試験のWeek 26までの結果は同程度であり、これらの第3相試験の被験者の大部分(データが利用可能な30例中20例[67%])では、Week 26における肝脂肪率のベースラインからの最大の増加量は10%以下であった。UP1002/AEGR-733-005試験の1例(4%)では、ベースラインからの最大の増加量が25%を超えていた(2.7.4.9.1項 Table 1.4.21A.1)。

AEGR-733-030試験のWeek 56までの結果についても、肝脂肪率のベースラインからの最大の増加量は同程度であった(2.7.4項 表102)。試験終了時までの肝脂肪率の最大の増加量は、9例中6例で15%未満を維持し、1例では肝脂肪率が25%を超える測定結果が1回以上認められた。

AEGR-733-030試験を完了後、継続試験に移行しなかった3例について、本剤の最終投与後4週間の肝脂肪率を評価した。その結果、本剤の投与終了後、全ての被験者で、肝脂肪率がベースラインレベルに向かって急速に回復した。

UP1002/AEGR-733-005試験とその継続試験である及びAEGR-733-012試験を通じた全投与期間中は、23例中11例では肝脂肪率が15%以下を維持し、5例では肝脂肪率が25%を超える測定結果が1回以上認められた(2.7.4.9.1項 Table 1.4.21A.3)。これら5例の肝脂肪量を検討した結果、25%を超える肝脂肪率の増加は一時的に1~2回認められ、5例中4例ではその後に肝脂肪量が減少した。1例では、本剤の投与を中止する前の最終評価時点でも肝脂肪量が増加したままであった。

UP1002/AEGR-733-005試験では、肝脂肪率が5.56%を超える被験者数を確認する目的で、個々の肝脂肪率のデータを評価した。この値は、脂肪肝のカットオフ値として、SzczepaniakらがDallas Heart Studyで示した文献に基づいている([Szczepaniak, 2005 Am J Physiol Endocrinol Metab](#))。当該解析では、脂肪肝のリスクファクターを持たない(アルコール消費量が少なく、肝機能検査値が基準値範囲内で、肝疾患の既往がない非肥満、

非糖尿病の被験者) 345 例において、肝脂肪率の基準値上限 (95 パーセンタイル) が 5.56% であった。ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上肝脂肪を測定された 22 例中 18 例では、NMRS による測定で投与中に 5.56% を超える肝脂肪量が 1 回以上認められた (5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.14)。18 例中 3 例は、Week 26 に本基準に該当したが、Week 78 までに肝脂肪率が 5.56% 未満に低下した (つまり、5.56% を超える上昇は一時的なものであった)。残りのうちの 10 例は Week 26 と Week 78 又は試験の最終評価時点 (中止時) に本基準に該当し、4 例では Week 26 における肝脂肪率が 5.56% 未満であったが、Week 56 又は 78、若しくは Week 56 及び 78 の両方で 5.56% を超えた。

5.10.2 肝脂肪量：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、肝脂肪率のベースラインの平均値は、本剤の低用量群、中用量群、高用量群及びプラセボ群でそれぞれ 2%、2%、8% 及び 5% であった (2.7.4.9.1 項 Table 1.4.20B)。Week 4/5 の評価では、本剤の低用量群、中用量群及び高用量でそれぞれ 5%、8% 及び 21% の肝脂肪率の増加が認められた (いずれも平均値)。Week 8 における肝脂肪率の平均値は、本剤の低用量群及び中用量群共に Week 4/5 と同程度であった。高用量群では該当する試験期間が 4 週間であったため、Week 8 のデータは得られなかった。プラセボ群では、いずれの評価時点においても、肝脂肪率の変化量の平均値が 1% 未満であった。

■145-009 試験において、肝脂肪量増加の可逆性について評価した。本試験では、本剤 25 mg の 1 日 1 回 4 週間投与により、被験者の肝脂肪率がベースラインから 21% (平均値) 増加した (5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.3)。投与終了 6 週間における肝脂肪率の平均値はベースラインから 4% の増加であり、これは、本試験の本剤投与期間中に増加した肝脂肪量が、投与終了から 6 週間でほぼベースラインのレベルに回復したことを示す。

5.11 脂溶性ビタミン及び脂肪酸

本剤の作用機序による栄養素の吸収低下を補うため、第3相試験において被験者はビタミン及び脂肪酸の栄養補助食品を摂取することとした。

本剤の投与期間中に、ビタミンE及び脂肪酸の低下が認められた。重要な点として、投与期間中の脂質に対するビタミンEの比は一定であり、試験中のいずれの評価時点においても「ビタミンE/総脂質」の比が1.0未満の被験者はいなかった。このことから、ビタミンEの吸収は、脂質の低下に比例して低下することが示唆された。更に、外国及び国内第3相試験の2試験において、ビタミンA又はD、ベータカロテン又は（ビタミンKの測定値としての）非カルボキシル化オステオカルシンの比は、ほとんどの被験者で、ベースラインからWeek 26までに変化がなかった（2.7.4.3.6.1項）。

UP1002/AEGR-733-005試験では、エイコサノイド（エイコサペンタエン酸[EPA]、ドコサヘキサエン酸[DHA]及びアラキドン酸）の産生に必要な脂肪酸濃度について、基準値範囲内から基準値未満への低下は認められなかった。AEGR-733-030試験では、全ての被験者でベースライン及びWeek 56におけるDHAが基準値範囲内であり、ほとんどの被験者でベースラインからWeek 56までに変化なし又はEPAの基準範囲内での変動が認められた。本試験のWeek 56において、基準値範囲内から基準値未満への低下が認められたのはアルファリノレン酸(ALA)及びアラキドン酸であり、44%の被験者で低下が認められた（2.7.4.3.6.3項）。

5.12 バイタルサイン、体重及び体格指数

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数及び呼吸数などのバイタルサインを詳細に評価した結果、これらのパラメータに対する本剤投与による影響は認められなかった。本剤投与中に一部の被験者では体重減少が認められた（2.7.4.4.1項）。

5.13 心電図所見

本剤を治療用量及び治療用量より高用量で投与したとき、ロミタピド及びその主代謝物によるQTcへの影響は認められなかった。更に、心電図及び薬物動態の結果から、日本人被験者とこれまでの臨床試験のより大きな集団である外国人被験者において、本剤の投与によりQTcに対して異なる影響を及ぼす可能性を示唆する知見は認められなかった。

5.13.1 QT/QTc 評価試験：AEGR-733-011 試験

本剤の経口液剤 75 及び 200 mg を単回投与したとき、並びに本剤 75 mg（液剤）とケトコナゾールを併用投与（ケトコナゾール単剤投与時の効果で補正）したときに、12 誘導心電図による QTc のベースラインからの変化の平均値が、プラセボを投与したときと差がないことを示す目的で QT/QTc 評価試験を実施した。

本試験の結果、本剤を治療用量及び治療用量より高用量で投与したとき、QTc 又は心拍数に影響を及ぼさないことが明確に示された。また、本試験では本剤を治療用量及び治療用量より高用量で投与したとき、主代謝物（M1 及び M3）による QTc への影響を示唆する知見は認められなかった（AEGR-733-011 試験）。

5.13.2 心電図：その他の試験

HoFH 患者を対象とした試験の併合において、本剤を最長 5.7 年間投与した被験者の治験実施医療機関で測定したデータを含む心電図データを評価した結果、本剤の投与による QTc への影響は認められなかった（2.7.4.4.2.2 項）。

治験実施医療機関で測定した心電図データでは、UP1001 試験の 1 例、UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例及び AEGR-733-030 試験の 2 例の合計 4 例において、500 msec を超えて QTc が延長した（NCI-CTCAE Grade 2 以上）。また、ベースラインと比較して 60 msec を超える QTc 延長が 1 回以上記録された被験者は 7 例であり、その内訳は UP1001 試験の 1 例、UP1002/AEGR-733-005 試験の 3 例、AEGR-733-030 試験の 1 例及び AEGR-733-012 試験の 2 例であった。これらの被験者では、QTc 延長に関連した症状を示す所見は認められず、QTc の異常はいずれも一時的なものであった。

国内外の第 3 相試験で得られた心電図所見が同様であったことを踏まえ、QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）において治療用量を超える高用量で本剤を投与したときの曝露量と比較して、日本人被験者に治療用量の本剤を投与したときの曝露量のはるかに少なかったことを示す AEGR-733-023 試験の薬物動態データも考慮すると、QT/QTc 評価試験における結果は日本人被験者にとって意味のあるものであった。したがって、日本人被験者とこれまでの臨床試験のより大きな集団である外国人被験者を比較した場合、本剤の投与が QTc に対して異なる影響を及ぼす可能性を示唆する知見は認められなかった。

5.14 部分集団における安全性

本剤の安全性プロファイルは、人種／民族を含めた人口統計学的及びその他のベースライン特性に基づく部分集団の間で一貫していた。

TEAE について内因性要因及び外因性要因に基づいたサブグループ解析を行った。サブグループ解析の多くは、最大の評価対象集団（676 例）を含む併合データである高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合を対象とした。更に、HoFH 患者を対象とした試験及び高コレステロール血症患者を対象とした試験では、一部の部分集団において臨床検査結果に基づく肝機能検査値の上昇を評価した。

5.14.1 比較的良好に見られる TEAE のサブグループ解析

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、年齢、性別、人種、BMI、ベースラインの脂質レベル又は CHD のリスクに基づく部分集団において高頻度に発現した TEAE の発現率に、本剤投与群の間に臨床的に意義のある差又は一貫した差は認められなかった（2.7.4.5 項）。

肝機能障害及び腎機能障害を有する被験者を対象として、安全性及び薬物動態を評価することを目的として実施した第 2 相試験の結果、軽度の肝障害を有する被験者

（AEGR-733-017 試験）及び血液透析を受けている ESRD 患者（AEGR-733-021 試験）における本剤の安全性プロファイルは、健康被験者と差がないことが示された。

被験者のほとんどが白人（86%）であった外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）と、日本人被験者を対象とした国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）で発現した TEAE を評価した結果、試験間で全体の TEAE 発現率に明らかな差は認められず、重症度が高度の TEAE 及び本剤との因果関係を否定できない TEAE の発現率についても同様であった（2.7.4.5.1.3.1 項）。下痢の発現率は、主に白人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験で 79%、日本人を対象とした AEGR-733-030 試験で 78%と同程度であったが、悪心及びその他によく見られた胃腸障害の事象の発現率は、AEGR-733-030 試験よりも UP1002/AEGR-733-005 試験で高かった。重症度が高度の胃腸障害の事象についても、AEGR-733-030 試験よりも UP1002/AEGR-733-005 試験でより発現率が高かった。

肝障害関連の TEAE の発現率は、AEGR-733-030 試験で 44%、UP1002/AEGR-733-005 試験で 28%であり、AEGR-733-030 試験の方が高かった (2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1)。しかし、臨床検査結果に基づいたトランスアミナーゼの上昇を評価した結果では、この 2 試験の間に差は認められなかった (2.5.5.9.3.1 項)。日本人を対象とした AEGR-733-030 試験において、主に白人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験よりも発現率が高かったその他の TEAE は、鼻咽頭炎 (AEGR-733-030 試験：44%、UP1002/AEGR-733-005 試験：17%)、貧血及び頭痛 (共に 22%、3%) であった。

5.14.2 部分集団における肝機能検査値異常の解析

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、年齢、性別及び人種に基づく部分集団別の肝機能検査値上昇の発現率に、臨床的に意義のある差は認められなかった (2.7.4.5 項)。本剤投与群のベースラインの人口統計学的特性に関連して、唯一、ベースラインの BMI 別の解析では一貫した差が認められた。ベースラインの BMI が 30 kg/m^2 以上の部分集団では、BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団と比較して、トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者が多かった (2.7.4.5.1.4.2 項)。

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、ベースライン以降 Week 26 までの肝機能検査値の最高値を、男性 (24 例) と女性 (20 例) で比較したときに一貫した差は認められなかった。しかし、AEGR-733-030 試験では、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍を超えて上昇した被験者が数例認められ、いずれも男性被験者であった (2.7.4.5.1.2.2 項)。前述のとおり、ALT 及び AST の上昇について評価した結果、主に白人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験と日本人を対象とした AEGR-733-030 試験との間で差は認められなかった。

2 つの併合データのいずれにおいても、ベースラインのトリグリセリド及び肝脂肪量がトランスアミナーゼの上昇に影響を及ぼすことが明らかになっており、トリグリセリド及び肝脂肪量のベースライン値が高い被験者では、ALT 及び AST が上昇する割合が高かった (2.7.4.5.1.7.2 項及び 2.7.4.5.1.8 項)。

5.15 過量投与

故意又は過失にかかわらず、本剤のヒトにおける過量投与の報告はなく、過量投与が発生した場合の特異的な処置法はない。げっ歯類では、ヒトで推奨される本剤の最大用量の 600 倍以上の用量を単回投与した場合でも、忍容性は良好であった。臨床試験で被験者に投与した最高用量は 200 mg の単回投与であり、投与後に有害事象は認められなかった。

5.16 市販後データ

製造販売後の成績として、本剤が世界で最初に米国で承認された 2013 年 1 月 28 日から 2015 年 7 月 31 日までのデータが利用可能である(定期的安全性最新報告[PSUR] No.4)。上記期間の製造販売後の曝露状況は、683.8 人・年と推定される。米国で承認されてから 2015 年 7 月 31 日までに得られた製造販売後データからは、既に確認された本剤の安全性プロファイル全体に関わる新たな知見は認められなかった。本剤の安全性プロファイルは、臨床開発の過程で報告されたものと引き続き一致している。

2015 年 7 月 31 日までに、9 件の個別症例安全性報告で死亡が報告されたが、安全性上の新たな懸念は認められなかった。死亡理由は、5 例が心血管系の有害事象、1 例がスノーモービルによる事故、1 例が血液透析を必要とする腎不全であり、残りの 2 例については死因の報告がなく情報が限定的であった。既往歴の情報が得られた全ての患者で、基礎疾患の HoFH に関連する CVD リスクファクター（高脂血症、心筋梗塞、高血圧）、又はアテローム性動脈硬化症に関連する他のリスクファクター（糖尿病、喫煙、甲状腺機能低下症）が認められた。いずれの症例報告でも情報は限定的であり、本剤との因果関係について報告者による判断は行われていなかった。これらの死亡に関する簡単な叙述を 2.7.4.6.2.1 項に示す。

本剤に関して 2015 年 7 月 31 日までに得られた製造販売後データで比較的良好に見られた重篤な個別症例安全性報告は、これまでの臨床試験データと一致して、主に下痢、悪心及び上腹部痛などの胃腸障害、並びに、主にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び肝機能検査異常などの肝酵素の上昇であった。下痢については、製造販売後の報告と臨床試験での発現状況は同様であった。製造販売後に報告された肝障害関連の有害事象のうち、薬物性肝障害に関連する報告はなく、Hy's law に該当する症例はいなかった。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

HoFH 患者は早期死亡及び心血管系イベントのリスクが高く、既存の方法では治療できない。

HoFH 患者は、従来の薬物療法に対するレスポンスが非常に低い又は全くないため、治療手段は限られている。特に、スタチン系薬剤は、コレステロール合成を阻害して肝臓の LDL 受容体をアップレギュレーションすることで LDL-C を低下させるため、LDL 受容体がないか、同受容体に欠陥がある HoFH 患者では、明確な効果は発現しない。その結果、本疾患の患者では、心筋梗塞、脳卒中、心不全及び早期死亡のような重大な心血管系イベントが発現する。これは外国第 3 相試験 (UP1002/AEGR-733-005 試験) 及び国内第 3 相試験 (AEGR-733-030 試験) に参加した被験者の既往歴にも反映されており、多くの被験者が LDL アフェレーシスのような最大限の脂質低下療法を受けたにも関わらず、ベースラインの LDL-C の平均値はそれぞれ 337 mg/dL (8.7 mmol/L) 及び 199 mg/dL (5.2 mmol/L) であり、CVD 及び/又は脳血管疾患の重大な既往歴も多くの被験者で報告された。Update Europe (オーストリアを拠点とする独立した専門家コンセンサスグループ) の国際ガイドラインは、本ハイリスク患者集団において LDL-C を 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満に下げる治療を推奨し (Grundy, 2004 Circulation)、満たされていない医療ニーズの緊急性及び重大性を強調している。

LDL-C は CVD の重要なリスクファクターであり、治療標的として確立されている。

アテローム性動脈硬化の病態生理における LDL-C の中心的役割は十分に確立されている。疫学的根拠により、CVD の重要かつ是正可能なリスクファクターのリスト中、LDL-C は上位に置かれている (Neaton, 1992 Arch Intern Med; Lipid Research Clinics, 1984a JAMA)。現在、多数の有力な臨床的証拠により、臨床的転帰を改善するため LDL-C を低下させるベネフィットが示されている (Baigent, 2005 Lancet; Baigent, 2010 Lancet; NCEP, 2001 JAMA; Grundy, 2004 Circulation)。スタチン系薬剤の投与により LDL-C が約 1 mmol/L (38 mg/dL) 低下すると、重大な冠動脈イベント、冠動脈血行再建術及び脳卒中の 5 年間の発生数を約 5 分の 1 減らすと推定されている (Baigent, 2005 Lancet)。疫学的、治療学的及び病態生理学的根拠からベネフィットが予想できる場合、規制当局は、LDL-C を CVD の転帰の主要評価項目及び代替エンドポイントとして使用することを承認している。上述のとおり、高コレステロール血症及び CVD において、これらの根拠は全て明らかに満たされている。

本剤は、ファースト・イン・クラスの新規経口薬であり、臨床的に意味のある LDL-C 低下が実証されている。

本剤は稀少かつ重篤な脂質疾患（HoFH）の補助療法剤として開発され、LDL 受容体を介さずに作用する新規クラスの脂質低下薬（MTP 阻害薬）として最初の薬物である。MTP は小腸でのカイロミクロン及び肝臓での VLDL-C の集合に必須の役割を担うため、LDL-C を大幅に低下させるための論理的なターゲットである。遺伝的疾患である無 β リポたん白血症の患者では MTP が欠損しているが、これらの患者では VLDL-C 及び LDL-C が非常に低値である。非臨床及び臨床試験成績により、LDL-C 及び他のアテローム誘発性リポたん白質を広範囲かつ大幅に低下させる本剤の薬力学的効果が明確に示された。

本剤は経口投与後、作用部位に直接運搬され、全身バイオアベイラビリティは低い。

本剤は、1日1回投与する経口薬（カプセル）である。服薬後、ロミタピドは初回通過効果を大きく受けるため、全身バイオアベイラビリティは約7%と低い（■145-003 試験）。本剤の薬力学的効果はロミタピドの全身曝露量に依存せず、小腸及び肝臓の局所濃度に直接関連する（■910061832 試験）。そのため、ロミタピドの血漿中濃度に基づく薬物動態解析の結果を、全身性の安全性又は有効性を直接反映する指標としてではなく、小腸及び肝臓での曝露の代替的な指標と捉えるべきである。

本剤は、CYP3A4 によって広範に代謝され、薬理活性がない2種類の主代謝物になる。

ロミタピドの全身バイオアベイラビリティを低下させる高い初回通過効果は、CYP3A4 による高度の代謝に起因する可能性が高い。未変化体は、MTP に対する活性がない2種類の主代謝物（M1 及び M3）に分解される（AEGR-733PC0024 試験）。経口投与後のロミタピドの全身濃度は低く、たん白結合率が高いにも関わらず、みかけの分布容積は大きい。このことは、低親和性部位へ緩く結合しており、その他のたん白結合性薬剤の置換による相互作用の可能性が低いことを示唆している。ロミタピドの未変化体の排出は、いずれの経路でもわずかであり、ロミタピドの大部分は胆汁中に水溶性（極性）の代謝物として排泄される（■910056235 試験）。

ロミタピドは CYP3A4 によって代謝されることが知られており、また、CYP3A4 の強力な阻害薬であるケトコナゾールと本剤を併用投与したときにロミタピドの曝露量が増加したことから（2.7.2.2.6.4 項）、本剤と CYP3A4 の中等度又は強力な阻害薬との併用投与は禁忌とする。CYP3A4 の弱い阻害薬との併用によりロミタピドの曝露量が増加する可能性を考慮し、CYP3A4 の弱い阻害薬の投与から 12 時間あけて本剤を投与するか、同時に投与する場合は本剤の投与量を半分にする事とした。本剤を安定した維持用量で投与している患者に CYP3A4 の弱い阻害薬を投与する場合は、12 時間空けて投与するこ

ととした。本剤の使用中は、グレープフルーツジュースを摂取しないこととした。また、CYP3A4 誘導薬はロミタピドの暴露量を減少させるため、CYP3A4 誘導薬投与を受けている患者は注意が必要である。

臨床試験において、本剤は LDL-C 及び他のアテローム誘発性リポたん白質を顕著に低下させた。

血漿中 LDL-C の低下に関する本剤の有効性は、患者集団に関わりなく、全ての臨床試験で一貫していた。サブグループ解析においても本剤の有効性は一貫していたが、予想されたように、ベースラインの LDL-C が高値の患者では本剤の投与によって LDL-C がより大きく低下する傾向が認められた。

高コレステロール血症（LDL-C が高値）で他のリスクファクターを有する患者を対象とした試験の併合において、本剤の単剤投与時及び本剤と他の脂質低下薬との併用投与時の、本剤の用量相関性は明らかである。第 3 相試験では忍容性に応じて用量漸増法を用いたことにより選択バイアスが生じたため、用量相関性の判定はできなかった。しかし、最大耐量別に示した LDL-C の平均値のベースラインからの低下率は、予想と一致して、Week 26 で外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では 40%（平均値）、国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では 42%（平均値）低下した。これら 2 つの第 3 相試験で検討した 38 例のうち 26 例（68%）が本剤の投与期間中に 50%を超える LDL-C 低下を達成した。長期投与でも本剤の有効性は維持され、LDL-C のベースラインからの低下率の平均値は AEGR-733-030 試験の Week 56 で 38%、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 で 38%、継続試験である AEGR-733-012 試験の Week 126 で 46%であった。

HoFH 患者集団では、通常、LDL-C は経口薬によって低下しにくく、LDL-C を低下させるために定期的な血漿アフェレーシスが必要であり、上記のような LDL-C 低下は臨床的に前例がない。Week 56 までの投与で、本剤と標準的脂質低下療法を併用した日本人 HoFH 患者 9 例のうち 6 例（67%）は Week 56 までに 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満の LDL-C を 1 回以上達成し、うち 4 例（44%）は 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満の LDL-C を 1 回以上達成した。UP1002/AEGR-733-005 試験の 29 例のうち 55%が Week 78 までに 100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満の LDL-C を 1 回以上達成し、そのうち 10 例（35%）は 70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満の LDL-C を 1 回以上達成した。また、外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、3 例が試験期間中にアフェレーシスを完全に中止することができ、3 例が Week 26 以降にアフェレーシス実施の間隔を延長することができた。AEGR-733-030 試験でも同様に、アフェレーシス治療を実施した 6 例中 3 例で、アフェレーシス実施の間隔の延長に成功した。これら 3 例の Week 56 における LDL-C

のベースラインからの変化量は 33%から 49%の範囲であり、LDL-C を低値で維持することができた。

HoFH 患者を対象とした試験で認められた LDL-C の低下は、本剤の投与開始時点で既に全ての被験者が標準的な脂質低下療法及び／又は LDL アフェレーシス療法を実施していたことを考慮し、評価すべきである。

上記データに基づき、一部の HoFH 患者では長期投与期間中に LDL-C 目標値の達成及び維持が可能であることが示された。

本剤の安全性及び忍容性プロファイルは、作用機序及び非臨床試験成績に基づく予想と一致している。

MTP の阻害により、腸粘膜及び肝細胞でのトリグリセリド蓄積、並びに食事性の脂質及び脂溶性ビタミンの吸収不良が起こると予想される。非臨床毒性試験から得られた主な組織学的所見では、小腸粘膜上皮及び肝細胞において脂肪空胞化 (lipid vacuolation) の増加が認められた。

更に、非臨床試験において、マウスの肝臓及び小腸で腫瘍の発生増加が示された。雄性マウスにおいて、臨床的に意味のある投与量で小腸に腫瘍が発生した。これらの所見は臨床試験では認められず、また、以下の種々の要因により、臨床的使用では腫瘍は発生しない可能性が高いことが示唆される。

- 本剤の高濃度曝露と関連した遺伝毒性、免疫毒性又は他の細胞傷害がないこと
- ビタミン E の枯渇及び高度の低コレステロール血症 (ベースライン時には動物は高コレステロール血症ではなかった) などの非臨床試験において非生理的条件が存在したこと
- 動物試験での腫瘍の所見を外挿してヒトでのリスクを予想することは歴史的に困難であったこと

また、無 β リポたん白血症及び低 β リポたん白血症の患者では、疾患の特徴として小腸又は肝臓に腫瘍が発生したという報告はない ([Kane, 2001 The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Diseases](#)) 。

これらの悪性腫瘍が発生するまでのリードタイムは長く、それと比較して曝露期間は短いため、悪性腫瘍発生リスクを適切に評価するためには長期間の追跡調査が必要である。

承認申請に際して、現存するリスク及び予想されるリスクに関連する有害事象の発現率、重症度及び発現傾向を調査するため、製造販売後調査を計画している。製造販売後調査に登録する全ての患者の調査期間は 8 年間の予定である。

第3相試験において、本剤の投与に関連した肝アミノトランスフェラーゼの上昇は、用量調整又は投与中断によって管理可能であった。

基準値上限の3倍を超える肝アミノトランスフェラーゼの上昇は、HoFH患者を対象とした外国第3相試験(UP1002/AEGR-733-005試験)のWeek 26までに29例中8例(28%)に、国内第3相試験(AEGR-733-030試験)のWeek 26までに9例中3例(33%)に1回以上認められ、また、LDL-Cが高値の被験者を対象とした第2相試験の併合において本剤の投与を受けた482例中56例(12%)に1回以上の基準値上限の3倍を超える肝アミノトランスフェラーゼの上昇が認められた。

AEGR-733-030試験、及びUP1002/AEGR-733-005試験とその継続試験である

AEGR-733-012試験の投与期間別の評価では、アミノトランスフェラーゼ高値の経時的な悪化は認められなかった。国内第3相試験(AEGR-733-030試験)では、ALT及びASTの上昇の発現率はWeek 26までとWeek 56で同一であった。外国第3相試験及びその継続試験では、296週間の試験期間を通じて基準値上限の3倍を超えるALT又はASTの上昇が認められた被験者は11例であった。総ビリルビン又はアルカリホスファターゼの上昇を伴う基準値上限の3倍を超える肝アミノトランスフェラーゼの一過性上昇は、いずれの試験でも認められなかった。したがって、本剤の臨床開発プログラムにおいて、Hy's Lawの基準を満たす症例はなかった。

肝アミノトランスフェラーゼ高値の管理は、HoFH試験の治験実施計画書で、アルゴリズムによって慎重に規定した。更に、いずれの第3相試験でも独立したDSMB(肝臓専門医を含む)が患者の安全管理を行った。アミノトランスフェラーゼが上昇した場合、ほとんどが本剤の用量調整又は投与の一時中断によってアミノトランスフェラーゼは急速に改善し、試験参加及び本剤の投与継続が可能になった。これには、外国第3相試験(UP1002/AEGR-733-005試験)において肝損傷に関することが知られている併用薬2種(アゴメラチン及びクラリスロマイシン)を併用投与後にALTが基準値上限の20倍超に上昇した1例を含む。クラリスロマイシンはCYP3A4の強力な阻害薬で本剤との併用は禁忌とされており、本剤の曝露量が大幅に増加した可能性がある。本剤、アゴメラチン及びクラリスロマイシンの投与中断後、ALT上昇は速やかに改善し、本被験者は本剤の投与を再開した。国内第3相試験(AEGR-733-030試験)の1例及び継続試験であるAEGR-733-012試験の1例の合計2例のHoFH患者がトランスアミナーゼの上昇により投与を中止した。いずれの被験者も最低用量の5mgに減量した後もALT高値が継続した。このうち1例では過剰なアルコール摂取の継続が、本被験者の肝細胞損傷の一因となった可能性がある(5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005試験 治験総括報告書 Section 14.3.3 Patient 01-004)。概して、肝酵素の増加は用量漸増期間に発現したが、定

用量での維持期に上昇する症例も認められた。外国第3相試験（UP1002/AEGR-733-005試験）の78週間の投与期間において、肝アミノトランスフェラーゼが上昇し始めるまでの時間の中央値は、119日であった。肝酵素の上昇を予測できる一貫した用量反応性は認められなかったが、減量又は投与を中断した場合、肝アミノトランスフェラーゼは予測どおりの低下を示した。異常に上昇したアミノトランスフェラーゼが基準値範囲内に戻るまでの期間の中央値は、AEGR-733-030試験のWeek 26では29日、UP1002/AEGR-733-005試験及びAEGR-733-012試験を通しては29日であった。数例では、本剤の用量を一定に維持した期間に、アミノトランスフェラーゼが経時的に改善した。

本剤投与前及び投与中の肝アミノトランスフェラーゼの測定、並びに基準値上限の3倍を超える肝アミノトランスフェラーゼの上昇が認められた場合の用量調整、投与中断又は投与中止に関する推奨事項の詳細を、添付文書（案）に記載した。

本剤の投与によりアミノトランスフェラーゼが上昇する可能性があるため、アルコールを摂取する患者への投与は慎重に行うことが望ましい。更に、肝毒性を有することが知られている薬剤、及び原因不明の持続的な血清トランスアミナーゼの上昇が認められる患者を含む中等度及び高度の肝障害を有する患者への投与が禁忌である薬剤と本剤を併用投与する場合、注意が必要である。軽度の肝障害を有する患者への投与量は40 mg/日を超えないこととする。

肝画像診断により、本剤を投与した被験者の多くで無症候性の脂肪症が認められた。

本剤の投与を受けた多くの被験者で肝内のトリグリセリドが上昇したが、これは本剤の作用機序と一致する。外国第3相試験（UP1002/AEGR-733-005試験）では、NMRSで測定した肝脂肪率のベースラインの平均値は1%未満であり、変化量の平均値はWeek 26では8%、Week 78では7%と増加した。国内第3相試験（AEGR-733-030試験）では、MRIで測定した肝脂肪率の平均値はベースラインで3%であり、変化量の平均値はWeek 26では12%、Week 56では56%とベースラインから増加した。

UP1002/AEGR-733-005試験と同様の結果が得られた。長期継続投与試験であるAEGR-733-012試験では、ベースラインから最終評価時点までの肝脂肪率の増加は10%であり、長期投与での安定性が示された。臨床試験のデータから、本剤の投与中止後には、肝臓の脂肪蓄積が可逆的であることが示唆されている。第2相POC試験であるUP1001試験において、肝脂肪率はベースライン値（3%）から19%（平均値）増加した。投与終了4週後の最終評価時に、肝脂肪率のベースラインからの変化量の平均値は5%であったことから、肝脂肪含有量の急速な可逆性が示された。

本剤の長期投与による脂肪症への影響は不明である。しかし、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 患者では、脂肪症による肝機能及び細胞構造への悪影響は認められず、高度の脂肪症であっても、長期にわたって良性であることが報告されている (Szczepaniak, 2005 *Am J Physiol Endocrinol Metab*; Chalasani, 2012 *Gastroenterol*)。問題となるのは、単純性脂肪症が、炎症 (非アルコール性脂肪肝炎、NASH) によって誘発されることが考えられる肝線維症や最終的には肝硬変へ進行する可能性である。HoFH 患者において、こうしたリスクと本剤投与のベネフィットの釣り合いをとるため、健康状態についての経歴、診断、治療方法、並びに NASH 及び肝線維症への進行を明らかとすることが重要である。また、メタボリック症候群に関連する NAFLD などの上述した集団以外では、MTP に関連した脂肪症の特性に該当しないことも注意が必要である。MTP 機能の欠如 (無 β リポたん白血症) 及び apo B 欠損 (低 β リポたん白血症) を伴う稀な遺伝子疾患を有する患者では、長期の脂肪症があるにも関わらず、通常、進行性の肝疾患は発症しない (Avigan, 1984 *Hepatology*)。メタボリック症候群に関連した NAFLD には、炎症誘発性及び細胞毒性を有する脂肪毒性のメディエータ (遊離コレステロール、セラミド、遊離脂肪酸など) が関与している可能性があるが、MTP 阻害薬によると考えられる単純肝内トリグリセリド蓄積は不活性で良性である (Choi, 2008 *Curr Opin Lipidol*; Ibrahim, 2011 *J Pediatr Gastroenterol Nutr*)。しかし、これらはまだ推測の域を超えず、確証を得るためには、脂肪症を有し、本剤を数年間投与された患者を対象とした長期追跡調査が必要である。

全世界では、NAFLD の有病率は約 20~30%、NASH の有病率は 3%~16%であると推測されている (Chalasani, 2012 *Gastroenterol*; Ratzliff, 2010 *J Hepatol*)。これは、脂肪症を有する患者の約 10%~20%が NASH の発症から線維症及び肝硬変へ重症化することを示し、こうした疾患の悪化は 15~20 年の間に起こることが報告されている (Chalasani, 2012 *Gastroenterol*)。米国の成人 11371 例を対象として、追跡期間 14.5 年 (中央値) のプロスペクティブな観察コホート試験を実施した。CVD、癌、肝疾患及びその他の全ての要素に起因する死亡リスクの増加と、NAFLD に関連は認められなかった (Lazo, 2011 *BMJ*)。

申請者は、本剤投与に適した患者の選択、並びにリスク増加を検出する肝臓の安全性モニタリングを可能とするため、医師に対して処方について実践的なガイドラインを提供してきた。肝アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍超となった場合、投与量の調整、投与中断又は投与中止を推奨しており、その詳細も含まれている。また、ガイドラインでは、持続性の ALT 及び AST 高値、並びに肝損傷の症状が認められる場合は肝臓専門医へ照会することを規定している。

消化器症状は本剤の投与に関連することが多いが、低脂肪食及び用量調整により管理可能である。

第3相試験の Week 26 までに最も高頻度に発現した有害事象は、下痢、悪心、腹痛、腹部不快感、嘔吐、消化不良、放屁（鼓腸）、腹部膨満及び便秘であった。このような胃腸障害のパターンは、第1相及び第2相試験でも一貫して認められた。最も多く報告された有害事象は下痢であったが、この所見は MTP の阻害による脂肪吸収不良及び脂肪便の発現が既知であることから、予測されたものであった。高コレステロール血症患者を本剤の異なる用量群に無作為割付けした第2相試験の併合において、説得力ある証拠により、胃腸障害（表 16）の大部分では用量反応性があることが示された。第3相 HoFH 試験では用量反応性はそれほど明瞭ではなかったが、これはおそらく、用量漸増、忍容性に応じた用量調整、及び低脂肪食の導入に起因する。本剤の全身曝露量と胃腸障害の発現率の関連を示す根拠はなく、本剤の増量期（Week 26 まで）を過ぎると発現率が減少したことから、投与継続に伴ってある程度の適応が起こることが示唆される。高コレステロール血症患者を対象とした第2相試験の併合データ解析において、胃腸障害の発現率は、固定用量の場合とは対照的に、用量漸増を行った場合に最も低かった。この結果は、HoFH 患者を対象として用量漸増法と低脂肪食を併用した第2相及び第3相試験において、試験中止率が低かった事実と一致する。低脂肪食及び経時的な用量漸増法の相対的重要性を定量的に評価することは不可能であるが、この2点の投与法の修正は、十分な消化管での忍容性及び本剤投与のコンプライアンスを達成するためには重要である。

ビタミンE 及び必須脂肪酸の補給により、これらの栄養素の不足は予防できる。

無βリポたん白血症の患者は、脂肪吸収不良及び脂溶性ビタミン欠乏（特にビタミンE）を呈することが知られている。したがって、本剤を継続投与した場合、MTP 阻害によって、これらの必須栄養素の、重症度は低い重要な欠乏が経時的に起こることが予想される。第3相 HoFH 試験に組み入れられた全ての患者は、ビタミンE、リノール酸、EPA、ALA 及び DHA の補給を毎日受けた。全脂肪酸パラメータでベースラインからの低下が認められた。エイコサノイド産生に必要な脂肪酸（EPA、DHA 及びアラキドン酸）は、基準値から基準値以下への臨床的に意味のある低下がなかったことは重要である。更に、LDL-C の低下の結果として予想されていたビタミンE の低下が認められたが、栄養状態評価の臨床的基準であるビタミンE/全脂質（TC+ トリグリセリド）の比は、本剤開発プログラム全体を通して、いずれの患者においても栄養不足を示す値には達しなかった。添付文書（案）に栄養補給の推奨事項を記載した。

添付文書（案）の主要な部分は、リスクを最小化してベネフィットを最大化する方法を規定している。

本剤投与中の患者に対するリスクを最小化するためのガイダンスを、添付文書（案）の主要部分に記載した。

中等度及び高度の肝障害を有する患者又は原因不明かつ持続性の血清トランスアミナーゼ高値が認められる患者に対する本剤の投与は、禁忌である。

CYP3A4 の強力又は中等度の阻害薬と本剤との併用投与及び妊娠中の本剤の投与も禁忌である。

本剤の投与により ALT 及び AST が上昇することがあるため、肝アミノトランスフェラーゼは投与開始前に測定することとし、また、各用量漸増の開始前及び投与期間中には定期的にモニタリングしなければならない。肝アミノトランスフェラーゼが上昇した場合の用量調整又は投与中止のためのアルゴリズムは詳細に規定している。本アルゴリズムは DSMB の肝臓専門医の合意を得た手法に基づくものであり、米国食品医薬品局 (FDA) のガイダンス案である「薬剤誘発性肝障害：市販前臨床評価、2007 年 10 月」に一致している。第 3 相 HoFH 試験では、本アルゴリズムの使用が成功した。

アルコールは肝損傷を誘発又は悪化させ、肝脂肪量を増加させることから、アルコール摂取の制限を添付文書（案）に規定している。さらに、肝損傷に関連する可能性のある薬剤と本剤を併用する際には、注意が必要であることも記載した。

投薬指示では、軽度の肝障害患者や血液透析を受けている ESRD 患者に対して本剤を投与する場合についても特別に規定した。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコースーガラクトース吸収不全症の稀な遺伝的問題を有する患者に対しては、重度の吸収不良につながる下痢を引き起こし得るため、本剤を投与してはならない。

また、低脂質（総エネルギー量の 20%未満）、並びにビタミン E 及び必須脂肪酸の補給など、食事に関する指導も添付文書（案）に規定している。胃腸障害の副作用を最小限に抑え、定期的な肝アミノトランスフェラーゼの確認を通して至適用量への到達を可能にするため、5 mg から投与を開始し、用量を 60 mg まで漸増する。このような処方アドバイス及び安全性モニタリングの目的は、患者ごとに最適化された用量を選択することにより、LDL-C 低下のベネフィットの最大化、投与のコンプライアンスの確保及び副作用の回避を実現することである。

製造販売後調査において、本剤投与下で高度の下痢が報告された。これらの事象には、血液量減少などの下痢に関連した合併症による入院を要するものも含まれた。下痢の発現率が高いことが予想される高齢の患者、並びに血液量減少又は低血圧の副作用が考え

られる薬剤投与を受けている患者に対する本剤の投与には注意が必要であり、高度の下痢又は血液量減少が疑われる症状（頭部ふらふら感、尿量減少又は疲労）の発現時には本剤の投与を中止するとともに主治医への連絡が必要であることも記載した。

本剤とシンバスタチン又はワルファリンを併用投与する場合には、ミオパシー又は抗凝固作用の増強や減弱のリスクが考えられるため、配慮が必要である。アトルバスタチン（CYP3A4の弱い阻害薬）を投与している場合は、アトルバスタチンの投与から12時間あけて本剤を投与するか、また、同時に投与する場合は本剤の投与量を半分にする事とした。本剤を安定した維持用量で投与されている患者に他の弱いCYP3A4阻害薬を投与する場合には、12時間空けて投与することとした。

製造販売後に本剤の安全で適切な使用を保障するために必須のリスク低減計画

本申請者は、包括的な医薬品リスク管理計画の一環として安全性に関する調査及びリスク低減活動を実施することで、本剤の安全で適切な投与の保証に尽力する。更に、通常の安全性に関する調査に加え、適用される国内の規制要件に従った承認後の安全性に関する調査及びリスク低減活動として、6ヵ月間の製造販売直後調査、8年間の製造販売後調査、処方する医師への教材を用いた教育、患者向け医薬品ガイド及び医薬品の適正使用に関するガイドラインの作成などを計画している。これらの実施により、本剤の重要な安全性の問題に焦点を当てること、及び本剤の適正使用に関する指示を明確にできると考える。

本剤への理解をより深める継続的な促進活動の一環として、本剤の世界的な使用登録（Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry: LOWER）を開始した。LOWERの目的は、日常の臨床診療での本剤の長期安全性、有効性及び使用のパターンを評価することである。登録対象は、本剤を投与開始した又は投与中の成人患者である。本剤投与中に妊娠することは禁忌であるが、本剤投与中は有効な避妊方法の実施が推奨されているにも関わらず妊娠した患者に対しては、本剤の妊娠中の医薬品の使用登録（Pregnancy Exposure Registry: PER）への登録を奨励している。PERにはLOWERを実施している国で登録できる。これらの2つの登録制度を実施することにより、自発報告及び実施中の臨床試験の安全性データから収集する通常のモニタリングによる安全性情報を補足する。米国での製造販売後調査のデータによると、2015年7月31日までの本剤の使用患者数（曝露状況）は638.8人・年であるが、この結果に基づく本剤の安全性プロファイルに新たな知見は認められなかった。製造販売後に得られた安全性プロファイルは、臨床開発の過程で報告されたものと一致していた。

国内では、LOWER 及び PER は実施していない。代替として、国内の規制要件に従った安全性に関する追加調査として、8年間にわたる製造販売後調査を計画し、医薬品リスク管理計画書に記載される既知のリスクファクターに関連する、及びリスクファクターとなる可能性のある有害事象の発現率、重症度及び発現傾向を調査する。更に、承認前には収集できなかった重要な情報に関連する有害事象についても、発現率、重症度及び発現傾向を調査する。

結論

HoFH の治療は困難であり、患者が本剤の投与開始前の状況に満足していないことが本剤の臨床試験及び文献報告から示されているように、現在利用できる治療手段は不十分である。薬物による治療（最大耐量のスタチン系薬剤など）や頻回の LDL アフェレーシスの追加にも関わらず、本臨床開発プログラムに参加した HoFH 患者の LDL-C の平均値は、目標値を大きく上回っていた。

こうした状況では、患者は、心筋梗塞及び脳卒中などの重篤又は死亡に至る心血管系イベントの高いリスクに継続的に曝されることとなる。更に、これらの患者の多くは、既に若年時にこれらのイベントを経験しており、冠動脈血管形成術、ステント留置術及び冠動脈バイパス形成術などの心血管系の治療を受けたことがある。これらの患者が置かれている状況が極めて不満足で危険性も高いため、心血管系イベントが発現するリスクが高い患者では、さらなる治療によって LDL-C を推奨目標値まで低下させることが求められている。

国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）で、日本人 HoFH 患者を対象として本剤を投与したとき、アテローム形成性の脂質及びリポたん白質が低下したことから、本剤の有効性が示された。また、これらの被験者での安全性プロファイルも一貫していた。

HoFH 患者は、LDL-C を目標値まで低下させる有効な治療法がないまま、生命を脅かす疾患に日常的に直面している。外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）において、本剤の投与により LDL-C の平均値はそれぞれ 40%及び 42%低下し、いずれの試験でも多くの被験者で LDL-C が目標値まで低下した。これらの患者を管理する医師は、本剤の安全性及び適正使用に関する情報を適切に利用することにより、本申請者のリスク低減計画の一環として安全性及び忍容性を注意深く監視しながら、本剤投与による LDL-C の劇的な低下がもたらすベネフィットを最大にすることができる。以上、本剤は現行の治療法ではコントロール不能なリスクファクターを是正し、この深刻な疾患の治療を大きく進歩させることにより、これらの高リスク患者集団における本剤使用に対するベネフィットーリスクの評価から本剤の有用性が裏付けられた。

7. 参考文献

- (1984a). "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease." *JAMA : the journal of the American Medical Association* 251(3): 351-364.
- (1991). "Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group." *BMJ* 303(6807): 893-896.
- (2001). "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)." *JAMA : the journal of the American Medical Association* 285(19): 2486-2497.
- (2015). "Japanese Intractable Diseases Information Center. Number of medical care certificate holders by Specific Disease. From <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09>."
- Avigan, M. I., et al. (1984). "Morphologic features of the liver in abetalipoproteinemia." *Hepatology* 4(6): 1223-1226.
- Baigent, C., et al. (2010). "Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials." *Lancet* 376(9753): 1670-1681.
- Baigent, C., et al. (2005). "Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins." *Lancet* 366(9493): 1267-1278.
- Bakillah, A., et al. (2000). "Decreased secretion of ApoB follows inhibition of ApoB-MTP binding by a novel antagonist." *Biochemistry* 39(16): 4892-4899.
- Beigel, R. and Y. Beigel (2009). "Homozygous familial hypercholesterolemia: long term clinical course and plasma exchange therapy for two individual patients and review of the literature." *Journal of clinical apheresis* 24(6): 219-224.
- Benayoun, L., et al. (2007). "Abetalipoproteinemia in Israel: evidence for a founder mutation in the Ashkenazi Jewish population and a contiguous gene deletion in an Arab patient." *Molecular Genetics and Metabolism* 90(4): 453-457.
- Benet, L. Z. and B. A. Hoener (2002). "Changes in plasma protein binding have little clinical relevance." *Clin Pharmacol Ther* 71(3): 115-121.
- Bilheimer, D. W. (1989). "Portacaval shunt and liver transplantation in treatment of familial hypercholesterolemia." *Arteriosclerosis* 9(1 Suppl): I158-163.
- Boren, J., et al. (1993). "Influence of triacylglycerol biosynthesis rate on the assembly of apoB-100-containing lipoproteins in Hep G2 cells." *Arterioscler Thromb* 13(12): 1743-1754.
- Buja, L. M., et al. (1979). "Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia." *Am J Pathol* 97(2): 327-357.
- Chalasanani, N. Y., Zobair; Lavine, Joel E.; Diehl, Anna Mae; Brunt, Elizabeth M.; Cusi, Kenneth; Charlton, Michael; Sanyal, Arun J. (2012). "The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty-Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology." *Gastroenterology* 142: 1592-1609.
- Choi, S. S. and A. M. Diehl (2008). "Hepatic triglyceride synthesis and nonalcoholic fatty liver disease." *Curr Opin Lipidol* 19(3): 295-300.

Cholestagel (2010). Summary of Product Characteristics.

Crestor (2010). Package Insert.

Cuchel, M., et al. (2014). "Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society." *Eur Heart J*.

Cuchel, M., et al. (2014). "Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society." *Eur Heart J* 35(32): 2146-2157.

Cuchel, M., et al. (2013). "Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study." *Lancet* 381(9860): 40-46.

Deckelbaum, R. J., et al. (1977). "Failure of complete bile diversion and oral bile acid therapy in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia." *N Engl J Med* 296(9): 465-470.

Dressman, J. (2001). "The BCS: Where Do We Go from Here?" *Pharmaceutical Technology*: 68-76.

Forman, M. B., et al. (1982). "Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with portacaval shunt." *Atherosclerosis* 41(2-3): 349-361.

Fouchier, S. W., et al. (2001). "The molecular basis of familial hypercholesterolemia in The Netherlands." *Hum Genet* 109(6): 602-615.

Gagne, C., et al. (2002). "Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia." *Circulation* 105(21): 2469-2475.

Goldstein, J. L., et al. (2001). *Familial Hypercholesterolemia*. New York, McGraw-Hill.

Goldstein, J. L., et al. (1973). "Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia." *J Clin Invest* 52(7): 1544-1568.

Grossman, M., et al. (1995). "A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia." *Nat Med* 1(11): 1148-1154.

Grundy, S. M., et al. (2004). "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines." *Circulation* 110(2): 227-239.

Hobbs, H. H., et al. (1992). "Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia." *Human mutation* 1(6): 445-466.

Huang, M. and M. Deshpande (2004). "Hepatitis C drug discovery: in vitro and in vivo systems and drugs in the pipeline." *Expert Rev Anti Infect Ther* 2(3): 375-388.

Hussain, M. M., et al. (2003). "Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly." *Journal of lipid research* 44(1): 22-32.

Ibrahim, S. H., et al. (2011). "Mechanisms of lipotoxicity in NAFLD and clinical implications." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 53(2): 131-140.

Jamil, H., et al. (1996). "An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apoB secretion from HepG2 cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(21): 11991-11995.

Kane, J. and R. Havel (2001). Disorders of the Biogenesis and Secretion of Lipoproteins Containing the B Apolipoproteins. New York, NY, McGraw-Hill.

Kolansky, D. M., et al. (2008). "Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia." *Am J Cardiol* 102(11): 1438-1443.

Kolansky, D. M., et al. (2008). "Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia." *The American journal of cardiology* 102(11): 1438-1443.

Kwiterovich, P. O., Jr., et al. (1974). "Familial hypercholesterolemia (one form of familial type II hyperlipoproteinemia). A study of its biochemical, genetic and clinical presentation in childhood." *J Clin Invest* 53(5): 1237-1249.

Lazo, M., et al. (2011). "Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study." *BMJ* 343: d6891.

Liao, W., et al. (2003). "Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER." *Journal of lipid research* 44(5): 978-985.

Lipitor (2009). Package Insert.

Marais, A. D. (2004). "Familial hypercholesterolaemia." *Clin Biochem Rev* 25(1): 49-68.

Moorjani, S., et al. (1993). "Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia." *Lancet* 341(8856): 1303-1306.

Neaton, J. D. and D. Wentworth (1992). "Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group." *Arch Intern Med* 152(1): 56-64.

Nordestgaard, B. G., et al. (2013). "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*.

Ratziu, V., et al. (2010). "A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference." *J Hepatol* 53(2): 372-384.

Schmidt, H. H., et al. (2008). "Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation." *Clin Transplant* 22(2): 180-184.

Sjouke, B., et al. (2014). "Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome." *Eur Heart J*.

Sniderman, A. D., et al. (2011). "A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk." *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 4(3): 337-345.

Stein, E. A. (2009). "Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 38(1): 99-119.

Suzuki, M., et al. (2001). "Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity." *Asia Pac J Clin Nutr* 10(2): 165-171.

Szczepaniak, L. S., et al. (2005). "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population." *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 288(2): E462-468.

Teramoto, T., et al. (2013). "Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version." *J Atheroscler Thromb* 20(6): 517-523.

Thompson, G. R., et al. (2010). "Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis." *Atherosclerosis* 208(2): 317-321.

Welchol (2011). Package Insert.

Wetterau, J. R., et al. (1998). "An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits." *Science* 282(5389): 751-754.

Wetterau, J. R., et al. (1997). "Microsomal triglyceride transfer protein." *Biochim Biophys Acta* 1345(2): 136-150.

Williams, R. R., et al. (1993). "Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics." *Am J Cardiol* 72(2): 171-176.

Zamel, R., et al. (2008). "Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review." *Orphanet journal of rare diseases* 3: 19.

Zetia (2009). Package Insert.

Zimmerman, H. (1978). *Drug Induced Liver Disease. Hepatotoxicity, The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver.* New York, Appleton-Century-Crofts: 351-353.

Zocor (2010). Package Insert.

難病情報センター ホームページ：「特定疾患医療受給者証所持者数」
(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356#p09>)