目次

表目次 7
図目次 12
略号一覧 14
1. 背景及び概観 16
1.1 ホモ接合体家族性高コレステロール血症の概要 16
1.1.1 高コレステロール血症及び心血管疾患 16
1.1.2 ホモ接合体家族性高コレステロール血症 18
1.1.3 治療の選択肢の現状 20
1.2 ロミタピドメシル酸塩 24
1.3 臨床開発プログラム 27
1.4 臨床試験のデザイン上の重要な特徴の概要 35
1.4.1 試験デザインの特徴 35
1.4.1.1 HoFH 患者を対象とした国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）、外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び長期継続投与試験（AEGR-733-012 試験）のデザイン上の重要な特徴 35
1.4.1.2 HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（UP1001 試験）のデザイン上の重要な特徴 42
1.4.1.3 AEGR-733-023 試験のデザイン上の重要な特徴 44
1.4.1.4 高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験（[redacted]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 44
1.4.2 治療効果の確認に用いた有効性評価項目 50
2. 個々の試験結果の要約 53
2.1 脂質低下薬を併用しているホモ接合体家族性高コレステロール血症の日本人患者を対象とした Lomitapide の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検、第 3 相試験（AEGR-733-030 試験） 53
2.1.1 被験者の内訳及び曝露状況 53
2.1.2 人口統計学的特性、HoFH に対する併用療法及びベースラインの疾患特性 54

2.1.3 有効性の結果 56
2.1.3.1 有効性の主要評価項目：LDL-C 56
2.1.3.2 有効性の副次評価項目 59
2.1.3.3 有効性に関するその他の解析 63
2.1.4 有効性の結論 65
2.2 脂質低下療法を併用している HoFH 患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）を投与した第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験） 66
2.2.1 被験者の内訳及び曝露状況 66
2.2.2 人口統計学的特性、HoFH に対する併用療法及びベースラインの疾患特性 67
2.2.3 有効性の結果 69
2.2.3.1 有効性の主要評価項目：LDL-C 70
2.2.3.2 有効性の副次評価項目 73
2.2.3.3 有効性の探索的な評価項目 77
2.2.3.4 有効性に関するその他の解析 78
2.2.4 有効性の結論 80
2.3 HoFH 患者にロミタピドメシル酸塩（AEGR-733）を投与した試験に継続する非盲検、長期、第 3 相試験（AEGR-733-012 試験） 81
2.3.1 被験者の内訳及び曝露状況 81
2.3.2 人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び HoFH に対する併用療法 81
2.3.3 有効性の結果 82
2.3.3.1 有効性の主要評価項目：LDL-C 82
2.3.3.2 有効性の副次評価項目 84
2.3.3.3 有効性に関するその他の解析 87
2.3.4 有効性の結論 87
2.4 HoFH 患者に BMS-201038（ロミタピドメシル酸塩）を投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する、非盲検、用量漸増、第 2 相試験（UP1001 試験） 88
2.4.1 被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的及びベースライン特性 88
2.4.2 有効性の結果 88

2.4.3 有効性の結論 91
2.5 LDL-C が高値の日本人及び白人被験者にロミタピドメシル酸塩を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験（AEGR-733-023 試験） 92
2.5.1 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 92
2.5.2 薬力学の結果：LDL-C のベースラインからの変化 92
2.5.3 薬力学の結論 94
2.6 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）とエゼチミブを併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（AEGR-733-001 試験） 95
2.6.1 試験デザイン 95
2.6.2 被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的及びベースライン特性 95
2.6.3 有効性の結果 96
2.6.4 有効性の結論 99
2.7 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（別名：BMS-201038［ロミタピドメシル酸塩］）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（AEGR-733-003a 試験） 99
2.7.1 試験デザイン 99
2.7.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 100
2.7.3 有効性の結果 101
2.7.4 有効性の結論 101
2.8 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（別名：BMS-201038［ロミタピドメシル酸塩］）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（AEGR-733-003b 試験） 102
2.8.1 試験デザイン 102
2.8.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 102
2.8.3 有効性の結果 103

2.8.4 有効性の結論 105
2.9 低用量の AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）を投与したときの MRS で測定した肝脂肪の蓄積に対する効果を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（AEGR-733-004 試験） 107
2.9.1 試験デザイン 107
2.9.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 107
2.9.3 有効性の結果 108
2.9.4 有効性の結論 110
2.10 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性をアトルバスタチンを単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 （AEGR-733-006 試験） 111
2.10.1 試験デザイン 111
2.10.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 111
2.10.3 有効性の結果 112
2.10.4 有効性の結論 114
2.11 [redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩［又は AEGR-733］）を反復投与したときの核磁気共鳴分光法（NMRS）で測定した肝脂肪蓄積及びその可逆性に対する効果を評価する試験（[redacted]145-009 試験） 115
2.11.1 試験デザイン 115
2.11.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性 115
2.11.3 有効性の結果 116
2.11.4 有効性の結論 116
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 117
3.1 データの併合及び解析手法 117
3.1.1 データの併合、解析する投与群及び解析対象集団 117
3.1.2 統計手法の概略 118
3.1.3 被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び治験薬への曝露状況 119
3.1.4 有効性の解析 120
3.1.4.1 有効性評価項目 120
3.1.4.2 有効性の主要評価項目の解析 120

3.1.4.3 相関解析 123
3.1.4.4 有効性の副次評価項目及びその他の評価項目の解析 123
3.1.4.5 用量反応性及び用量効力（Dose Potency）の解析 123
3.1.4.6 サブグループ解析 126
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 127
3.2.1 被験者の内訳 127
3.2.2 有効性の解析対象集団 132
3.2.3 被験者の人口統計学的及びベースライン特性 132
3.2.3.1 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 132
3.2.3.2 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ける人口統計学的及びベースライン特性 135
3.2.4 被験者の曝露状況 138
3.2.4.1 HoFH 患者を対象とした試験における本剤の曝露状況 138
3.2.4.2 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本剤の曝露状況 141
3.3 全試験の有効性結果の比較 143
3.3.1 有効性の主要評価項目：LDL-C 143
3.3.1.1 LDL-C のベースラインからの変化 143
3.3.1.2 LDL-C レスポンダーの割合 158
3.3.1.3 LDL-C の反復測定分散分析 163
3.3.2 有効性の副次評価項目 163
3.3.3 有効性のその他の評価項目 181
3.3.4 有効性の結論 188
3.4 部分集団における結果の比較 191
3.4.1 LDL-C のベースラインからの変化：年齢及び性別による比較 192
3.4.2 LDL-C のベースラインからの変化：人種及び民族による比較 195
3.4.3 LDL-C のベースラインからの変化：体格指数（BMI）による比較 198
3.4.4 LDL-C のベースラインからの変化：喫煙習慣による比較 200

3.4.5 LDL-C のベースラインからの変化：LDL-C のベースライン値による比較 202
3.4.6 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脂質低下療法の使用による比較 205
3.4.7 LDL-C のベースラインからの変化：HoFH 変異型による比較 205
3.4.8 LDL-C のベースラインからの変化：試験実施地域による比較 206
3.4.9 サブグループ解析の結論 207
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 208
4.1 開始用量検討試験及び初期臨床開発 208
4.2 低固定用量の検討及び用量漸増法 211
4.2.1 高コレステロール血症患者を対象とした試験における用量反応及び用量効力の概要 212
4.2.2 第 3 相試験での用量の選択及び HoFH 患者対象試験における用量反応性 218
4.3 推奨用法・用量 220
5. 効果の持続、耐薬性 221
6. 参考文献 225
7. 付録 230
7.1 有効性評価試験の概要 231
7.2 追加した表 236
7.3 ISE Appendix の図表リスト 305

表目次

表 1　HoFH 患者に対して用いられる薬物療法 21
表 2　本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略 31
表 3　高コレステロール血症患者を対象とした各試験での主な選択基準及び除外基準の比較 46
表 4　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用いた有効性評価項目の一覧 51
表 5　各試験での有効性評価項目の評価時点 52
表 6　人口統計学的特性－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団） 54
表 7　ベースラインの脂質及びリポたん白質の要約 －AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団／FAS 集団） 56
表 8　LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（FAS 集団） 57
表 9　LDL-C のベースライン、Week 26 及び Week 56 での値、並びに Week 26 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（Week 56 までの試験治療を完遂した集団） 58
表 10　TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率－AEGR-733-030 試験（FAS 集団） 59
表 11　non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)及び HDL-C の Week 26/LOCF での値、 並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（FAS 集団） 61
表 12　有効性の副次評価項目の Week 26 及び Week 56 での値、並びに Week 26 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（Week 56 までの試験治療を完遂した集団） 62
表 13　Week 26 までの LDL-C に関するレスポンダー解析 －AEGR-733-030 試験（FAS 集団） 64
表 14　Week 56 までの LDL-C に関するレスポンダー解析 －AEGR-733-030 試験（FAS 集団） 64
表 15　人口統計学的特性－UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団） 67
表 16　ベースラインの脂質及びリポたん白質の要約 －UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団） 69

表 17　LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）.....70

表 18　LDL-C のベースライン、Week 26、56 及び 78 での値、並びに Week 26、56 及び 78 におけるベースラインからの変化量及び変化率 － UP1002/AEGR-733-005 試験（試験治療を完遂した集団）.....72

表 19　TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 － UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）.....73

表 20　non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 － UP1002-AEGR-733-005 試験（ITT 集団）.....74

表 21　TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の Week 26、56 及び 78 での値、並びに Week 26、56 及び 78 におけるベースラインからの 変化量及び変化率－UP1002/AEGR-733-005 試験（試験治療を完遂した集団）.....76

表 22　LDL-C に関するレスポンダー解析 －UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団、試験治療を完遂した集団）.....78

表 23　アフェレーシスを受けた被験者と受けなかった被験者の Week 26 における脂質及びリポたん白質のベースラインからの変化率 － UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）.....80

表 24　LDL-C のベースライン、Week 78 及び 126 での値、並びに Week 78 及び 126 における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率 － AEGR-733-012 試験（Week 126 までの試験治療を完遂した集団）.....83

表 25　LDL-C のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、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（安全性解析対象集団）.....84

表 26　TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)のベースライン、 Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、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（安全性解析対象集団）.....85

表 27　本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/日をそれぞれ 28 日間投与した後の 絶食下の脂質パラメータのベースラインからの変化率（平均値±SD） －UP1001 試験（全投与例）.....89

表 28　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg 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（平均値±SD） －AEGR-733-023 試験（薬力学解析対象集団、N=72）.....93

表 29　LDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における ベースラインからの変化率－AEGR-733-001 試験 （Week 12 のデータが利用可能な被験者集団） 97

表 30　Week 12 における脂質パラメータ(空腹時)のベースラインからの変化率（平均値±SD）－AEGR-733-001 試験（Week 12 のデータが利用可能な被験者集団） 98

表 31　Week 8 における脂質パラメータ（空腹時）のベースラインからの変化率（平均値±SD） －AEGR-733-003b 試験（Week 8 の評価可能被験者） 104

表 32　Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均） －AEGR-733-003b 試験（ITT 集団） 105

表 33　投与終了時点（LOCF）における脂質パラメータ（空腹時）のベースラインからの変化率（平均値±SD） －AEGR-733-004 試験（ITT 集団) 109

表 34　Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率 －AEGR-733-006 試験（Week 4 及び 8 の評価可能被験者） 112

表 35　Week 4 及び 8 における TC、apo B、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C、apo AI のベースラインからの変化率（平均値±SD）－AEGR-733-006 試験（Week 4 及び 8 の評価可能被験者） 113

表 36　Week 4 における脂質パラメータのベースラインからの変化率[平均値(SD)] －[redacted]145-009 試験（Week 4 の評価可能被験者） 116

表 37　用量反応性及び用量効力の解析における併合データの用量群別被験者数 125

表 38　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 128

表 39　HoFH 患者を対象とした試験における被験者の内訳 129

表 40　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 試験別の被験者の内訳 130

表 41　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投与群別の被験者の内訳 131

表 42　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 133

表 43　HoFH 患者を対象とした試験において ベースラインで併用されていた脂質低下療法 134

表 44　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（FAS 集団） 136

表 45　HoFH 患者を対象とした試験における本剤の曝露状況 140

表 46　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曝露状況（FAS 集団） 142

表 47 主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化（LOCF 法）－HoFH 患者を対象とした試験 145

表 48 Week 2、4 及び 8 における LDL-C（LOCF 法）のベースラインからの変化率（投与群別） －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） 154

表 49 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（試験別及び投与群別） －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） 156

表 50 主要評価時点及び試験終了までの LDL-C レスポンダーの割合 －HoFH 患者を対象とした試験 159

表 51 LDL-C レスポンダーの割合－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） 161

表 52 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 165

表 53 Week 4 における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリド（LOCF 法）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） 171

表 54 UP1001 試験の Week 16、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF におけるその他の有効性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 183

表 55 Week 4 における VLDL-C、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI（LOCF 法）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） 185

表 56 Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率［年齢別（65 歳未満／65 歳以上）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（FAS 集団） 193

表 57 Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率 ［性別（男性／女性）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データ（FAS 集団） 194

表 58 Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率［人種別（白人／白人以外）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（FAS 集団） 196

表 59 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（±SD） ［最終用量及び人種／民族別（日本人／外国人）のサブグループ解析］ － AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験 197

表 60　投与 2 週間後における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（±SD）［用量及び人種／民族別（日本人／白人）のサブグループ解析］ －AEGR-733-023 試験 197

表 61　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率 ［BMI 別（30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）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（FAS 集団） 199

表 62　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率 ［喫煙習慣別（あり／なし）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（FAS 集団） 201

表 63　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率 ［LDL-C のベースライン値の区分別（三分位点に基づく区分）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（FAS 集団） 203

表 64　用量反応性：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（本剤用量別） －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） 215

表 65　用量効力：Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率（本剤用量及び併用投与レジメン別） －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） 217

表 66　有効性評価試験の結果 232

図目次

図 1　本剤の作用メカニズム 26
図 2　第 3 相試験（AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験）の試験デザイン 37
図 3　本剤を 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg で投与後及び投与中止 28 日後の LDL-C（平均値±SD）－UP1001 試験（全投与例） 91
図 4　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg 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（平均値）の経時的変化 －AEGR-733-023 試験（薬力学解析対象集団） 94
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の平均値－AEGR-733-030 試験（FAS 集団）及び UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団） 148
図 6　被験者別の Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率 － UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団） 149
図 7　被験者別の Week 26/LOCF 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） 150
図 8　各評価時点（LOCF 法）における LDL-C の平均値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） 153
図 9　各評価時点（LOCF 法）における TC の平均値の経時的推移 －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） 174
図 10　各評価時点（LOCF 法）における non-HDL-C の平均値の経時的推移 －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） 176
図 11　各評価時点（LOCF 法）における apo B の平均値の経時的推移 －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） 178
図 12　各評価時点（LOCF 法）におけるトリグリセリドの中央値の経時的推移 －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） 180
図 13　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）－[redacted]145-001 試験（薬力学解析対象集団） 209
図 14　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）－[redacted]145-002 試験（薬物動態解析対象集団） 210
図 15　用量反応性：LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（本剤用量別） － 高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 212
図 16　用量反応性：LDL-C（LOCF 法）のベースラインからの変化率 （本剤の平均用量別）－HoFH 患者を対象とした試験 219

図 17 有効性評価期及び安全性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移－AEGR-733-030 試験（試験治療を完遂した集団）.....222
図 18 有効性評価期及び安全性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移－UP1002/AEGR-733-005 試験（試験治療を完遂した集団）.....223
図 19 LDL-C のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移－UP1002/AEGR-733-005 試験及び継続投与試験（AEGR-733-012 試験）（継続投与試験へ組み入れた被験者集団）.....224

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
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 AII	Apolipoprotein AII	アポリポたん白質 AII
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	Asparate 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
BMI	Body mass index	体格指数
[redacted]	[redacted]	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	－
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	－
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GEE	Generalized estimating equation	一般化推定方程式
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
hsCRP	High sensitivity C-reactive protein	高感度 C 反応性たん白質
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IDL	Intermediate-density lipoprotein	中間比重リポたん白質
ITT	Intent-to-treat	－
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	－
Lp(a)	Lipoprotein(a)	リポたん白質(a)
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MRS	Magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴分光法
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白
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

略称・略号	省略していない表現又は定義	
non-HDL-C	non High density lipoprotein cholesterol	非高比重リポたんぱく質コレステロール
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	前駆たん白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9
QOL	Quality of Life	―
SD	Standard deviation	標準偏差
SE, SEM	Standard error (of the mean)	標準誤差
TC	Total cholesterol	総コレステロール
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
WHO	World Health Organisation	世界保健機関
WOCF	Worst observation carried forward	―

1. 背景及び概観

1.1 ホモ接合体家族性高コレステロール血症の概要

1.1.1 高コレステロール血症及び心血管疾患

高コレステロール血症は、コレステロール輸送リポたん白質、中でも低比重リポたん白質（LDL）の循環血中での濃度上昇に起因する血漿中コレステロールレベルの上昇を特徴とする、一般的な疾患である。高コレステロール血症の有病率が高いこと、並びに心血管疾患（CVD）及びその関連症状に循環血中コレステロールが関与していることから、多数の専門家委員会が高コレステロール血症の治療ガイドラインを作成してきた。これらのガイドラインでは一致して、LDL-コレステロール（LDL-C）がコレステロール低下療法の主要ターゲットとされている。LDL-C、関連脂質及びリポたん白質を低下させる種々の治療法が開発され、高コレステロール血症患者を対象として広範な試験が実施されてきた。特に、高コレステロール血症は、その原因が多様であることから、重症度もライフスタイルの改善によって管理できる軽度のものから、現在の最も強力な治療法によっても適切に管理できない高度のものまで、広範囲にわたっている。

CVD により、心筋梗塞や脳卒中などの致死性や非致死性の事象が数多く発現し、米国（Miniño, 2011 Natl Vital Stat Rep）、欧州連合（EU）（Hockley, 2007 European Cholesterol Guidelines Report）、及び多くの先進工業国では、主要な死因であると共に障害の主要な原因となっている。喫煙、運動不足、肥満、高血圧、糖尿病など、多数の CVD のリスクファクターが同定されているが、血漿中コレステロール、特に LDL-C の上昇は CVD リスクの重要な部分を占めると見積もられている。CVD のリスクファクターとしての LDL-C の相対的重要性は、冠動脈性心疾患に起因する疾患の約 60%及び脳卒中の約 20%はコレステロール高値が原因であるとの世界保健機関（WHO）の推計に示される。事実、LDL-C 高値は、CVD 発症の全ての病態生理学的ステップに関与することがエビデンスとして示されている数少ないリスクファクターの 1 つである。

疫学データは、高コレステロール血症と CVD リスクとの関連を明瞭に裏付けている。主要な独立した心血管リスクファクターの 1 つとしての高コレステロール血症の重要性は、1960 年代に確立され、その後の種々の疫学研究及び臨床試験で確認されてきた（Lipid Research Clinics, 1984a JAMA、Neaton, 1992 Arch Intern Med）。血清コレステロールレベルと心血管イベントには連続的な関連性があることが示されている（Joshipura, 2001 Ann Intern Med、LaRosa, 1990 Circulation、Law, 2002 BMJ、Wilson, 1980 Am J Cardiol）。多数の無作為化臨床試験において LDL-C 低下により主要な冠動脈イベントのリスクが低下することが示されており、これが現在の米国及び欧州のガイドラインの基となってい

る。2005 年の大規模メタアナリシスにより、主要な冠動脈イベント、冠動脈血行再建術の施行及び脳卒中の 5 年間発生率は、標準的スタチン療法によって LDL-C レベルが 1 mmol/L（38 mg/dL）低下するごとに約 1/5 ずつ低下することが示された（Baigent, 2005 Lancet）。それ以後、心血管系アウトカムに及ぼすより強いスタチン療法の効果を検討するため、数試験が実施された。2010 年に同じ研究グループによってデータを更新したメタアナリシスが行われ、LDL-C が更に 2～3 mmol/L（77～116 mg/dL）低下することにより、リスクが 40%～50%低下することが報告された（Baigent, 2010 Lancet）。

無作為化対照試験において、心血管系イベントが減少することが確認された治療法は、スタチンに限らないことは重要である。同様に、即効型ニコチン酸（Canner, 1986 J Am Coll Cardiol）、胆汁酸封鎖剤であるコレスチラミン（Lipid Research Clinics, 1984a JAMA、Lipid Research Clinics, 1984b JAMA）、及び高度の高コレステロール血症患者における部分的回腸バイパス術（Buchwald, 1990 N Engl J Med）を用いた LDL-C の低下によって心血管イベントが減少するというエビデンスが示されている。スタチンは多面的な効果を有することが推定されるが、これらのデータは、数種の異なったタイプの治療法により LDL-C が低下することにより、心血管系疾患のリスクが低減すること、及び両者の間の因果関係をより明確に示している。

特定の原因因子又は寄与因子の有無に関わらず、一般的に、高コレステロール血症の原因は複数の脂質及びリポたん白質に関与する LDL の過剰生成及び除去障害である。LDL 粒子は、アポリポたん白質 B（apo B）を含有するリポたん白質の最終代謝物であり、トリグリセリドを多く含む超低比重リポたん白質（VLDL）として、肝臓で生成及び放出される（Hegele, 2001 Am J Hum Genet）。VLDL 粒子は、主としてリパーゼを媒介したトリグリセリドの除去によって再構築され、より小さい粒子［例：中間比重リポたん白質（IDL）及び LDL］に変化する。

一般に、LDL の過剰生成は LDL 前駆体の過剰生成の結果として 2 次的に起こるが、その結果、LDL 及び前駆体（例：VLDL）の両者が多量に生成されることがある。LDL 除去の機能低下は高コレステロール血症の主な原因であるが、これは受容体の機能不全による LDL 受容体を介する LDL の体内吸収の減少、又は受容体の相互作用に影響する LDL 粒子の特性に起因する。したがって、LDL 受容体は、血中コレステロール量の調節に重要な役割を果たしている。臨床試験により、総コレステロール（TC）、LDL-C、及び LDL 中の主要なたん白質成分である apo B は、ヒトのアテローム性動脈硬化を促進することが示された。CVD の罹患率及び死亡率は、TC 及び LDL-C レベルと直接的に相関する。VLDL や IDL などのトリグリセリドを多く含むリポたん白質及びそれらの粒子のレムナントも、アテローム性動脈硬化を促進する（Zetia, 2009 Package Insert）。

循環血中のコレステロールを多く含むLDL粒子は十分に小さい(直径18～25 nm)ため、血管内皮を透過し、組織にコレステロールを供給することができる。特にLDL-C過剰下でのLDL-Cと血管との相互作用の結果、血管でコレステロール蓄積及びアテローム性硬化病変が形成される。これらの硬化病変は、特にLDL-C高値の条件下で、経時的にプラークに進行し、最終的には血管狭窄又は血栓が形成され、臨床症状が発現する。

1.1.2 ホモ接合体家族性高コレステロール血症

ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）は、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受容体遺伝子が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が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起こることで発症する。apo B、前駆たん白質転換酵素サブチリシン／ケキシン9（PCSK9）及び常染色体劣性高コレステロール血症のLDL受容体アダプターたん白質などの他の遺伝子の変異（Hegele, 2001 Am J Hum Genet、Marais, 2004 Clin Biochem Rev）によって表現型模写が引き起こされると、LDL受容体の機能又は発現を変化させる、又はLDLがLDL受容体に結合する際の相互作用に悪影響をもたらす。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、比較的よく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が欠陥を有する（ホモ接合体）確率は100万人に1人と算出されていた（Raal, 2012 Atherosclerosis）。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的集団を対象とした最近のデータから、HeFHの有病率は200人あたり約1人であることが示唆された（Cuchel, 2014 Eur Heart J、Nordestgaard, 2013 Eur Heart J、Sjouke, 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。これらの遺伝子異常の結果、血漿中LDL-Cレベルが著しく上昇し、極めて早期のCVD発症及び心疾患に関連する早期死亡がもたらされる。

LDL のターンオーバーにおける LDL 受容体の役割を検討することで、HoFH の表現型の重症度の究明に役立つ。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。LDL 粒子はコレステロールを多く含む VLDL レムナントであり、内因性に産生されたコレステロール及び外部から取り込んだコレステロールを末梢組織及び肝臓へと輸送する（Hegele, 2001 Am J Hum Genet）。

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、頸動脈、大動脈及び大動脈弁、末梢血管系のアテローム性動脈硬化症などである（Buja, 1979 Am J Pathol、Kwiterovich, 1974 J Clin Invest、Marais, 2004 Clin Biochem Rev、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、10 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するため、ほとんどの患者は 30 歳まで生きることができない（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）。

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 受容体を欠損する HoFH 患者で 1030 mg/dL［平均値］、LDL 受容体機能障害を有する HoFH 患者で 621 mg/dL［平均値］）だけでなく、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）。LDL アフェレーシス療法を受けた HoFH 患者のデータも参照することができる。LDL アフェレーシス療法は、週に 1 回又は 2 週に 1 回の頻度で血中から LDL を機械的に除去する治療法であり、現在、HoFH 患者及びその他の高度の治療抵抗性の高コレステロール血症患者の治療選択肢となっている。CVD イベントに及ぼす本治療法の効果を評価するために、適切に検出力を設定した無作為化対照試験は実施されていないが、独立した数グループが、観察研究によりその効果を評価している。これらの研究の結果、LDL アフェレーシス療法の開始に伴い、心血管イベントの減少が示唆されている（Winters, 2012 Semin Dial）。

1.1.3 治療の選択肢の現状

HoFH 患者に対する治療の主要な目標は、LDL-C レベルを下げ、それによって CVD の悪化を抑制することである。残念ながら、食事療法（すなわち、低脂肪食）は、LDL-C が著しい高値を示すため本疾患の患者では効果がなく（Rader, 2003 J Clin Invest）、また、従来の脂質低下薬の効果は小さく、したがって、利用可能な薬理学的治療法の効果は限定的であり、ほとんど場合、常に不十分である。HoFH 患者に対してよく用いられている治療法の概要を表 1 に示す。

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（慢性心疾患又は慢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、又はその他 2 つ以上のリスクファクター］を有する患者）に対して LDL-C 100 mg/dL（約 2.6 mmol/L）未満の治療目標（NCEP-ATP III, 2001 JAMA）、及び非常にハイリスクな患者（既に慢性心疾患を有し、複数の主なリスクファクター［高度かつコントロール不良の代謝異常症候群の複数のリスクファクター及び急性冠動脈症候群など］を有する患者）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（Grundy, 2004 Circulation）。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）。

HoFH と診断された場合、積極的な薬物治療が開始されるが、一般的に反応性は低い。治療法として、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬（スタチン）、エゼチミブなどのコレステロール吸収阻害薬、胆汁酸封鎖薬、及びこれらの薬剤と比較すると使用頻度は低いがニコチン酸が選択可能である。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、スタチンの効果は機能性 LDL 受容体のアップレギュレーションに左右されるため、HoFH 患者に対するスタチンの有用性は非常に限られている（Crestor, 2010 Package Insert、Lipitor, 2009 Package Insert）。HoFH 患者では、遺伝子異常の結果、LDL 受容体は一般に機能障害又は機能不全に陥る、若しくは LDL 受容体自体が欠損しているため、現在利用可能な脂質低下薬の効果は限定的である。

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）。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。大規模臨床試験におけるスタチンのベネフィットは、主に LDL-C の低下作用に起因するため（Baigent, 2005 Lancet、Robinson, 2005 J Am Coll Cardiol）、積極的な脂質低下療法にもかかわらず LDL-C が高値を示す HoFH 患者では、ほぼ確実にこのようなベネフィットは少なくなる。HoFH 患者にエゼチミブ又は胆汁酸封鎖薬（コレスチポール、コレスチラミンなど）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（Gagne, 2002 Circulation、Marais, 2004 Clin Biochem Rev、Zetia, 2009 Package Insert）。

表 1　HoFH 患者に対して用いられる薬物療法

薬物療法	患者数	用法・用量	LDL-C のベースラインからの低下率の平均値（%）
リピトール（アトルバスタチン）	29 例	20-80 mg を 1 日 1 回、経口投与	18%
クレストール（ロスバスタチン）	40 例	20-40 mg を 1 日 1 回、経口投与	22%
Zocor（シンバスタチン）	12 例	40-80 mg を 1 日 1 回、経口投与	14% (40 mg) 30% (80 mg)
ゼチーア（エゼチミブ）とアトルバスタチン又はシンバスタチンの併用	50 例（エゼチミブ投与患者：33 例）	10 mg を 1 日 1 回、経口投与（併用するアトルバスタチン又はシンバスタチンの用量は 40～80 mg）	21%（スタチン投与時） 27%（スタチン 80 mg との併用投与時）

出典：Crestor, 2010 Package Insert、Lipitor, 2009 Package Insert、Zetia, 2009 Package Insert、Zocor, 2010 Package Insert

本剤のピボタル試験が終了した後、HoFH 患者を対象とした mipomersen の使用が米国で承認されており、mipomersen による LDL-C のベースラインからの低下率は 25%と報告されている（Kynamro, 2015 Package Insert）。

こうした状況下で、遺伝子療法がパイロット試験で評価されており（Grossman, 1995 Nat Med）、HoFH は遺伝子療法の優れた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の供給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い。

HoFH 患者には、外科的治療も実施される。HoFH 患者の治療の選択肢として、門脈大静脈吻合術や回腸バイパス術が挙げられるが、長期間にわたる有効性の持続はなく、広く利用されるには至っていない。門脈大静脈吻合術では、肝臓への血液供給の 75%を輸送する門脈と、身体の下部の 2/3 の血液が流れる下大静脈とを連結する。本術は肝臓を萎縮させ、リポたん白質の生成を抑制することにより、LDL-C レベルが低下すると考えられている（Marais, 2008 Atherosclerosis）。その他の術式として回腸バイパス術があり、胆汁酸の再吸収を抑制するため、回腸を短縮する（Buchwald, 1990 Ann Surg）。これらの手術は LDL-C を一時的に低下させるのみであり、他の脂質低下療法を併用する必要がある（Bilheimer, 1989 Arteriosclerosis、Deckelbaum, 1977 N Engl J Med）。

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理由が明確である。HoFH 患者は心疾患につながる進行性のアテローム性動脈硬化症を早期に発症するため、末期の心疾患により心臓移植が必要となる前に、肝臓移植をすることが推奨される（Lopez-Santamaria, 2000 J Pediatr Surg）。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。

一般に、LDL-C 高値の重症度や、HoFH 患者は脂質を低下させる薬物療法に対し抵抗性であること、及び最も強力な治療法を用いてもなお LDL-C が非常に高値であることから、ほとんどの場合、他の治療法はスタチンに加えて使用される。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、HoFH 患者へ推奨されている治療法であるが（Kolansky, 2008 Am J Cardiol、Teramoto, 2013 J Atheroscler Thromb、Thompson, 2010 Atherosclerosis）、その利用は限定されている。免疫吸着、ヘパリン誘導性体外 LDL 析出、デキストラン硫酸吸着、及びリポたん白質の直接吸着など、複数の異なる技術が用いられるが、いずれも一時的に LDL-C レベルを約 50%低下させる（Jaeger, 2002 J Pediatr、Thompson, 2010 Atherosclerosis、Uauy, 1992 J Pediatr）。アフェレーシス施行後には LDL-C レベルがリバウンドするため、許容できる範囲の LDL-C 低下効果を得るためにはアフェレーシス療法を 1～2 週間ごとに繰り返し行う必要がある（Tonstad, 2004 Curr Treat Options Cardiovasc Med）。

家族性高コレステロール血症の治療法としての LDL アフェレーシス療法の安全性及び有効性を支持する多数のエビデンスが、公表文献中に認められる（Kroon, 1996 Circulation、Donner, 1997 J Clin Apher、Gordon, 1998 Am J Cardiol、Moga, 2004 Health Technology Assessment、Ontario Health Technology Advisory Committee, 2007 OHTAC Recommendation、Sachais, 2005 J Clin Apher、Winters, 2012 Semin Dial）。いくつかの臨床試験において、薬物療法単独と比較したとき、LDL アフェレーシス療法の併用によって、LDL-C が更に低下することが示された。脂質低下薬の使用の有無に関わらず、LDL アフェレーシス療法により、TC、LDL-C 及びリポたん白質（a）［Lp(a)］が低下すると共に、アテローム性硬化巣の退縮、心筋血流及び血管内皮機能の改善、並びに心血管イベントの発生率の低下が認められたことが多くの著者により報告されている（Bambauer, 2003 Ther Apher Dial、Koga, 2005 Ther Apher Dial、Matsuzaki, 2002 J Am Coll Cardiol、Moga, 2004、Nishimura, 1999 Atherosclerosis、Thompsen, 2006 Atherosclerosis、Ziajka, 2005 Am J Cardiol）。また、小児患者を対象とした LDL アフェレーシス療法の長期の安全性及び有効性を評価した試験において、LDL-C レベルのベースラインからの低下作用について有効性が示された（Coker, 2009 Ther Apher Dial、Hudgins, 2008 Am J Cardiol、Palcoux, 2008 Ther Apher Dial）。

LDL アフェレーシス療法は CVD の発症又は悪化を予防すると考えられるが、このような低下効果を裏付ける広範なデータは不足している。HoFH を有する 5 組の兄弟姉妹を対象とした小規模試験の生存データから、従来の薬物療法のみを受けた HoFH 患者に比べ、アフェレーシス療法を受けた患者の生存期間が延長することが示された（Thompson, 1985 Br Med J (Clin Res Ed）。最近になって、HoFH 患者の 3 つの前向きコホート研究のデータが報告され、このうちの 2 つは米国で（Hudgins, 2008 Am J Cardiol、Kolansky, 2008 Am J Cardiol）、もう 1 つはフランスでの報告であった（Palcoux, 2008 Ther Apher Dial）。これらの 3 つの研究データでは、95 例の HoFH 患者を組み入れたが、このうちの 64 例（67%）は 6～12 年間にわたりアフェレーシス療法を受けており、その多くは高用量のスタチン及びエゼチミブが併用されていた。アフェレーシス療法と薬物療法の併用では、TC 又は LDL-C はベースラインと比較して 45%～55%低下したが、患者の 20%～35%では、アフェレーシス療法中に大動脈／冠動脈の病変の新規発現、又は既存の病変の進行が認められた。27 例（Palcoux, 2008 Ther Apher Dial）及び 29 例（Hudgins, 2008 Am J Cardiol）の患者において、アフェレーシス療法の施行間の LDL-C 平均値（連続した LDL アフェレーシス療法の施行と施行の間の LDL の時間平均値）は、それぞれ 6.6 mmol/L（255 mg/dL）及び 6.5 mmol/L（251 mg/dL）と算出されたが、これらの LDL-C レベルは目標値よりもかなり高く、追加の治療が必要であることを示している。

アフェレーシス療法を週 1 回受けている 7 例のノルウェー人の HoFH 患者に関する最近の研究では、CVD が悪化しないために追加の治療の必要性について有力なエビデンスが得られた。アフェレーシス療法を開始する段階で、CVD を有する 4 例の患者のうちの 3 例では、アフェレーシス療法を週 1 回受けた場合でも CVD の悪化が認められた。治療開始時に重大な CVD を有していなかった 3 例の患者のうち 2 例は、週 1 回のアフェレーシス療法中に重大な徴候が認められた（Bogsrud, 2011 Circulation Suppl.）。

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。

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。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。

1.2 ロミタピドメシル酸塩

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（MTP）の低分子の選択的阻害薬である。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）。MTP は個々の脂質分子を脂質合成の場から合成中の apo B に輸送する作用を有しており、VLDL（LDL の前駆体）の集合体において、トリグリセリドを apo B に付加させる（Boren, 1993 Arterioscler Thromb）。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）。

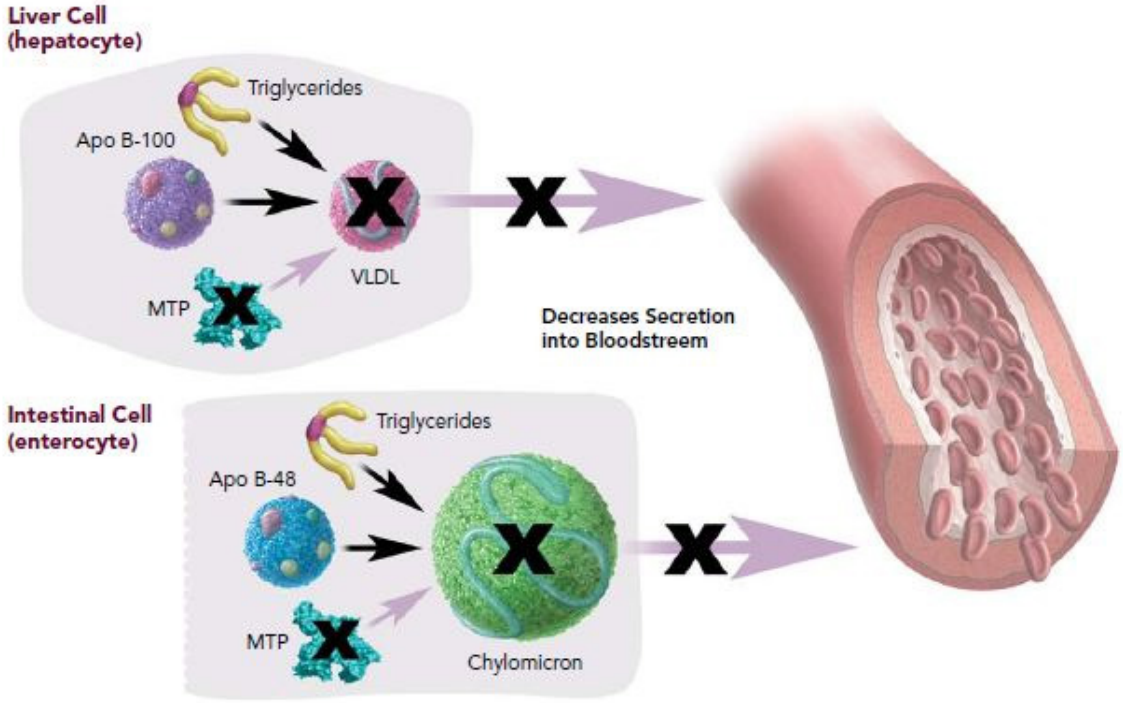
apo B 含有リポたん白質のアセンブリ阻害を原因とする疾患である無 β リポたん白血症が特定されたことにより、MTP 阻害薬の開発が促進された（Stein, 2009 Endocrinol Metab Clin North Am）。無 β リポたん白血症は、血漿中 VLDL 及び LDL が極めて低値であること、並びに血漿中 apo B が実質的に完全欠損していることを特徴とする（Benayoun, 2007 Mol Genet Metab）。無 β リポたん白血症患者では MTP をコードする遺伝子に変異があり、機能性 MTP たん白質の欠損に至ることが明らかになっている（Wetterau, 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 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America、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が低下するという構造が裏付けられた。

本剤はヒト MTP を阻害することにより、apo B 含有リポたん白質を低下させることを目的として創製された新規経口剤である。*In vitro* において、本剤は MTP に直接結合することにより、脂質輸送を阻害する（図 1）。第 2 相試験（UP1001 試験）の一部として実施された薬力学的な検討により、LDL-C の低下は apo B 生成量の減少と関連することが確認され（Cuchel, 2007 N Engl J Med）、ヒトにおける本剤の作用機序を支持するエビデンスが得られた。

選択的 MTP 阻害剤である本剤は、リポたん白質の生成を抑制するが、その作用機序はスタチン及びその他の脂質低下薬とは異なっており、HoFH の原因である LDL 受容体の欠損に影響を受けない（すなわち、本剤の作用は、LDL 受容体を介した LDL-C のクリアランス増加に依存しない）。

図 1　本剤の作用メカニズム



略号：apo B = アポリポたん白質 B、MTP = ミクロソームトリグリセリド転送たん白質、VLDL = 超低比重リポたん白質

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、この稀少で重篤な HoFH 患者集団において未だ満たされていない医療ニーズに応えるものである。

1.3 臨床開発プログラム

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 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。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（LDL-C が高値である以外、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。全 31 試験の概略は 5.2 項に示す。いずれの試験も医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠すると共に、ICH ガイドラインに基づいて実施した。

本剤の臨床試験は、1996 年に Bristol-Myers Squibb（以下、BMS 社）によって開始された。BMS 社による開発の初期段階では、本剤の 1 日用量を固定した単剤投与による高コレステロール血症患者の治療に焦点をあてて実施された。血清脂質パラメータは用量依存的に低下したが、25～100 mg/日の固定用量レジメンでは用量制限性の有害事象として主に胃腸障害が認められ、胃腸障害による投与中止の割合が高かった。このような胃腸障害の発現を踏まえ、BMS 社は 2000 年に本剤の開発中止を決定した。

その後、本剤の開発は、米国ペンシルベニア大学医学大学院（フィラデルフィア、ペンシルベニア州）の Daniel Rader 博士により行われた。Daniel Rader 博士と同僚の[redacted]博士は、[redacted]年に HoFH 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する単一群の第 2 相試験である UP1001 試験を開始した。UP1001 試験は用量漸増法による本剤投与を最初に評価した試験であり、本剤投与は低用量（0.03 mg/kg）から開始し、4 週ごとに用量を漸増した（0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg の順で投与）。被験者は、治験薬投与開始前 4 週間以内に全ての脂質低下療法を中止し、治験薬投与終了後の 4 週間のフォローアップ期間が終了するまで投与しないこととした。また、UP1001 試験は、被験者が厳格な低脂肪食（脂肪からの供給エネルギーが 10%未満）の摂取に従うことを要件とした最初の試験でもあった。UP1001 試験では、本剤の投与を低用量から開始し、順次段階的に用量を漸増して投与したとき、忍容性プロファイルは大幅に改善することが示された。このときの被験者の食事脂肪からのエネルギー摂取率は 17%（平均値）であった。UP1001 試験以降、本剤の開発プログラムでは、低脂肪食の摂取下で用量を漸増するレジメンが用いられた。

UP1001 試験の結果を踏まえ、Daniel Rader 博士は 2007 年 12 月に、HoFH 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を確認するため、米国で第 3 相多施設共同試験である UP1002 試験を開始した。その後、UP1002 試験は Aegerion Pharmaceuticals（以下、Aegerion 社）に移管され、同社は UP1002 試験として米国で新たな実施医療機関を追加したほか、AEGR-733-005 試験として米国以外の医療機関でも試験を開始した。
UP1002/AEGR-733-005 試験は単一群の試験であり、6 週間以上の導入期を設定し、導入期では脂質低下療法の用量を安定化すると共に、UP1001 試験の結果に基づいた脂肪からのエネルギー摂取率が 20%未満の低脂肪食の摂取を維持した。導入期に続く 26 週間の有効性評価期では、本剤の開始用量を 5 mg として忍容性に問題がない限り用量を 10、20、40 及び 60 mg と漸増し、各被験者の最大耐量を決定した。有効性評価期中、アフェレーシス療法を含め、併用する脂質低下療法のレジメンは変更しないものとした。
Week 26 の後、各被験者は最大耐量が投与される 52 週間の安全性評価期に移行し、本剤の有効性の持続及び長期投与時の安全性が評価された。UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間の投与期間が完了した後、基準に適合し、継続投与を希望する被験者は、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験に移行し、本剤の投与を継続することが可能であった。

Aegerion 社は、2012 年に高コレステロール血症（LDL-C が高値）を有する日本人及び白人を対象として、本剤の単回及び反復漸増用量による安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する AEGR-733-023 試験を開始した。本試験で対象とした集団における本剤の薬物動態、薬力学及び安全性プロファイルの類似性が示されたことから、次いで、日本人 HoFH 患者を対象とする多施設共同、非盲検、単一群による第 3 相試験である AEGR-733-030 試験を実施した。AEGR-733-030 試験では、脂質低下療法を併用している日本人の HoFH 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を評価した。本試験は日本の 6 つの医療機関で実施し、外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験のデザインと同様に、本剤の開始用量を 5 mg として、忍容性に問題がない限り用量を 60 mg まで漸増し、各被験者の最大耐量を決定した。AEGR-733-030 試験では、6 週間以上の導入期に併用脂質低下療法を安定化させ、低脂肪食を開始し、26 週間の有効性評価期に本剤の脂質低下効果及び安全性を評価した。更に、30 週間の安全性評価期に各被験者の最大耐量を投与し、有効性の持続と長期投与時の安全性を評価した。AEGR-733-030 試験の 56 週間の投与期間を完了した後、適格な被験者は本剤の投与を継続するために継続試験へ移行することが可能であった。

また、Aegerion 社による臨床開発プログラムには、高コレステロール血症患者（LDL-C が高値）を対象として本剤 2.5～10 mg/日を単剤又は他の脂質低下薬と併用で投与する一連の無作為化、二重盲検、プラセボ及び／又は実薬対照の第 2 相試験 4 試験も含まれた。これらのうちの 2 試験（AEGR-733-001 及び AEGR-733-006 試験）では、低用量の開始用量で本剤を 4 週間投与後、用量を 4 週ごとに増量する用量漸増レジメンを評価し、別の 2 試験（AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験）では、2.5～10 mg/日の固定用量による投与で本剤を評価した。[redacted]社でも、開発の初期段階において高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験（[redacted]145-009 試験）を実施しており、本剤 25 mg を 1 日 1 回、4 週間投与したときの安全性及び薬力学を評価した。この[redacted]145-009 試験では、肝脂肪の蓄積に対する本剤の影響も評価した。

本剤の有効性を裏付けるデータが得られた 10 試験の概略を表 2 に示す。HoFH 患者での本剤の有効性を裏付ける主要なデータは、国内第 3 相試験である AEGR-733-030 試験及び外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験から得られた。AEGR-733-030 試験には日本で 9 例を組み入れ、UP1002/AEGR-733-005 試験には米国、カナダ、南アフリカ共和国及びイタリアで 29 例を組み入れた。UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験である AEGR-733-012 試験に組み入れた 19 例からは、長期の有効性データが得られている。AEGR-733-030 試験の継続試験からは、現在、利用可能なデータはない。更に、当該申請適応症における有効性を裏付ける追加のデータが、米国の 1 施設で 6 例の HoFH 患者を組み入れた第 2 相試験である UP1001 試験から得られた。

高コレステロール血症を有する日本人及び白人における本剤の脂質低下効果のデータは、プラセボ対照の第 1 相試験である AEGR-733-023 試験からも得られている。
AEGR-733-023 試験には LDL-C が高値の男性被験者 72 例を組み入れ、その内訳は日本人 36 例及び白人 36 例であった。それぞれの人種のうち、28 例に本剤が投与され、8 例にプラセボが投与された。

そのほか、高コレステロール血症患者での本剤の脂質低下効果を裏付けるデータは、Aegerion 社又は[redacted]社が治験依頼者として実施した 5 つの無作為化、二重盲検、プラセボ及び／又は実薬対照の第 2 相試験（AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験）から得られた。これらの試験では、合計 622 例の高コレステロール血症患者が治験薬の投与を受け、このうち 446 例は本剤を単剤又は他の脂質低下薬との併用で投与された。

なお、高コレステロール血症患者を対象とした AEGR-733-003 試験は、胃腸障害が原因で投与を中止した被験者が多数認められたため中断された。当該有害事象は、それまでの試験で同様の用量を投与したときに見られた事象とは異なっていた。本試験が中断された時点で 113 例が組み入れられ、82 例は本剤を単剤又は他の脂質低下薬との併用で投与されていた。その後の調査の結果、治験薬が細菌により汚染されていた可能性が示唆されたため、治験実施計画書を改訂し、投与群を変更して試験を再開した。Aegerion 社は、AEGR-733-003 試験として最初に実施した試験を AEGR-733-003a 試験、中断後に再開した試験を AEGR-733-003b 試験とした。これら試験の成績は、別々の治験総括報告書にまとめた。AEGR-733-003a 試験の状況は通常とは異なるため、本試験のデータはその他の試験の有効性データとは併合せず、別途、2.7.3.2.7 項に示す。

有効性の併合解析に用いた試験では、全体で 666 例の HoFH 患者又は高コレステロール血症患者が本剤を単剤で投与（299 例）、他の脂質低下薬との併用で投与（191 例）、若しくはプラセボ（98 例）又は実対照薬（78 例）の投与を受けた。

表 2　本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略

試験番号 （治験の相） 添付資料番号	対象集団の 主な選択基準	試験デザイン	用法・用量／ 投与期間	治験薬投与例数/試験完了例数				男性/女性の割合(%) 平均年齢	有効性の 主要評価項目
				本剤のみ	本剤＋他の脂質低下薬	対照薬	全体		
HoFH 患者を対象とした試験									
UP1001 （第 2 相） 5.3.5.2-5	HoFH 患者	反復投与、非盲検、低脂肪食、脂質低下療法の併用なし	1 日 1 回、16 週間反復経口投与 0.03 mg/kg x 4 週間 0.10 mg/kg x 4 週間 0.3 mg/kg x 4 週間 1.0 mg/kg x 4 週間	6/6	0	0	6/6	50/50 25.7 歳	Week 16 における LDL-C のベースラインからの変化率
AEGR-733-030 （第 3 相） 5.3.5.2-1、 5.3.5.2-2	HoFH 患者 （日本人）	反復投与、非盲検、導入期 6 週間、用量漸増 26 週間、長期投与 30 週間、低脂肪食及び標準治療	1 日 1 回、56 週間反復経口投与 5 mg x 2 週間 10 mg x 4 週間 20 mg x 4 週間 40 mg x 4 週間 60 mg x 4 週間 （最大耐量まで）	9/8	0	0	9/8	56/44 50.1 歳	Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率
UP1002/AEGR-733-005 （第 3 相） 5.3.5.2-3	HoFH 患者	反復投与、非盲検、導入期 6 週間、用量漸増 26 週間、長期投与 52 週間、低脂肪食及び標準治療	1 日 1 回、78 週間反復経口投与 5 mg x 2 週間 10 mg x 4 週間 20 mg x 4 週間 40 mg x 4 週間 60 mg x 4 週間 （最大耐量まで）	29/23[1]	0	0	29/23[1]	55/45 30.7 歳	Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率

表 2　本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略（続き）

試験番号 （治験の相） 添付資料番号	対象集団の 主な選択基準	試験デザイン	用法・用量／ 投与期間	治験薬投与例数/試験完了例数				男性/女性の割合(%) 平均年齢	有効性の 主要評価項目
				本剤のみ	本剤＋他の脂質低下薬	対照薬	全体		
HoFH 患者を対象とした試験（続き）									
AEGR-733-012 （第 3 相） 5.3.5.2-4	HoFH 患者	反復投与、非盲検、長期投与、低脂肪食及び標準治療	被験者ごとの最大耐量を、製造承認まで 1 日 1 回経口投与	19/15[2]	0	0	19/15[2]	53/47 30.4 歳	先行試験から通算した Week 126 の LDL-C 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									
AEGR-733-023 （第 1 相） 5.3.3.1-1	LDL-C 110 mg/dL 以上	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、PK/PD、低脂肪食	Day 7 に 10 mg を単回経口投与後、Day 14～27 に 1 日 1 回反復投与（10、20、40 又は 60 mg）	56/52: 28/25 (J) 28/27 (C)	0	16/16: 8/8 (J) 8/8 (C)	72/69: 36/33 (J) 36/35 (C)	100/0 年齢範囲 30-34 歳 (J) 31-38 歳 (C)	Day 27 における LDL-C のベースラインからの変化率[3]
AEGR-733-001 （第 2 相） 5.3.5.1-4	LDL-C 130 mg/dL[4] 以上 250 mg/dL 未満 トリグリセリド 400 mg/dL 以下	無作為化、反復投与、二重盲検、実薬対照、低脂肪食 （単剤投与及びエゼチミブとの併用）	1 日 1 回、12 週間反復経口投与 5 mg x 4 週間 7.5 mg x 4 週間 10 mg x 4 週間 （最大耐量まで）	28/19	28/24 本剤＋エゼチミブ	29/24 エゼチミブ	85/67	47/53 56 歳	Week 12 における LDL-C のベースラインからの変化率

表 2　本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略（続き）

試験番号 （治験の相） 添付資料番号	対象集団の 主な選択基準	試験デザイン	用法・用量／ 投与期間	治験薬投与例数/試験完了例数				男性/女性の割合(%) 平均年齢	有効性の 主要評価項目
				本剤のみ	本剤＋他の脂質低下薬	対照薬	全体		
高コレステロール血症患者を対象とした試験（続き）									
AEGR-733-003b （第 2 相） 5.3.5.1-3	LDL-C 130 mg/dL [4] 以上 250 mg/dL 未満 トリグリセリド 400 mg/dL 以下	無作為化、反復投与、二重盲検、プラセボ対照、実薬対照、低脂肪食（単剤投与及びアトルバスタチンとの併用）	1 日 1 回、8 週間 反復経口投与 5 又は 10 mg	52/27	52/26 本剤＋アトルバスタチン	27/26 プラセボ 26/25 アトルバスタチン	157/104	45/55 54 歳	Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率
AEGR-733-004 （第 2 相） 5.3.5.1-5	LDL-C 100 mg/dL 超 190 mg/dL 以下	無作為化、反復投与、二重盲検、プラセボ対照、低脂肪食（単剤投与及び他の脂質低下薬との併用）	1 日 1 回、12 週間 反復経口投与単剤投与 2.5、5、7.5 及び 10 mg 他の脂質低下薬との併用 5 mg	137/99	28/23 本剤＋アトルバスタチン 33/28 本剤＋フェノフィブラート 本剤＋エゼチミブ	33/31 プラセボ	260/206	48/52 47.8-54.0 歳	LDL-C、non-HDL-C、TC、VLDL-C、TG、apo B 及び apo AI のベースラインからの変化率及び hsCRP の変化量 [5]
AEGR-733-006 （第 2 相） 5.3.5.1-6	LDL-C 130 mg/dL [4] 超 250 mg/dL 未満 トリグリセリド 400 mg/dL 以下	無作為化、反復投与、二重盲検、実薬対照、低脂肪食（アトルバスタチンとの併用）	1 日 1 回、8 週間 反復経口投与 2.5 mg x 4 週間～ 5 mg x 4 週間	0	21/19 本剤＋アトルバスタチン	23/22 アトルバスタチン	44/41	45/55 58.3 歳	Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率

表 2　本剤の有効性を裏付ける臨床試験の概略（続き）

試験番号 （治験の相） 添付資料番号	対象集団の 主な選択基準	試験デザイン	用法・用量／ 投与期間	治験薬投与例数/試験完了例数 本剤のみ	本剤＋他の 脂質低下薬	対照薬	全体	男性/女性の 割合(%) 平均年齢	有効性の 主要評価項目
高コレステロール血症患者を対象とした試験（続き）									
[redacted]145-009 （第 2 相） 5.3.5.1-1	LDL-C 160 mg/dL 以上 トリグリセリド 500 mg/dL 以下	無作為化、反復投与、二重盲検、プラセボ対照、低脂肪食	25 mg を 1 日 1 回 4 週間	38/26	0	38/37 プラセボ	76/63	63/37 51.6 歳	脂質プロファイルの評価： LDL-C、TC、TG、apo B、VLDL-C、Lp(a)及び HDL-C[6]

略号：C = 白人被験者、HoFH = ホモ接合体家族性高コレステロール血症、hsCRP = 高感度 C 反応性たん白質、J = 日本人被験者、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、MRI = 核磁気共鳴画像法、NMRS = 核磁気共鳴分光法、PD=薬力学、PK=薬物動態

1. UP1001 試験において本剤が投与された 4 例を含む。
2. 先行試験である UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した被験者が本継続試験に組み入れられた。
3. AEGR-733-023 試験の主目的は、高コレステロール血症の日本人及び白人被験者に本剤を単回及び反復投与したときの PK を比較することであった。副次目的は、Day 27 における LDL-C のベースラインからの変化率を含め、本剤の PD を評価することであった。
4. National Cholesterol Education Program（NCEP）のリスクファクターを 2 つ以上有する被験者では LDL-C が 130 mg/dL 超～250 mg/dL 未満、リスクファクターが 0 又は 1 つの被験者では LDL-C が 160 mg/dL 超～250 mg/dL 未満とした。
5. 本試験の主要評価項目は安全性及び PD であり、Week 12 における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価した。
6. 本試験の主要評価項目は安全性及び PD であり、ベースライン、投与終了時及び投与後 6 週目の肝脂肪蓄積（NMRS/MRI で測定）の可逆性を評価した。

1.4 臨床試験のデザイン上の重要な特徴の概要

1.4.1 試験デザインの特徴

1.4.1.1 HoFH 患者を対象とした国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）、外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び長期継続投与試験（AEGR-733-012 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

本項では、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験である AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験、並びに長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験のデザイン上の重要な特徴の概要を示し､その後で試験デザインの妥当性に関する考察を示す。なお、試験デザインに関する詳細な情報は、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。

概要

AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験は、HoFH 患者を対象として各被験者で個々に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 相試験であった。AEGR-733-030 試験は国内の複数の施設で実施され、UP1002/AEGR-733-005 試験は外国の複数の国の複数の施設で実施された。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。

以下の基準のうち 1 つ以上に該当し､機能的に HoFH と診断された年齢 18 歳以上の男性又は女性をこれらの試験の対象として適格とした。

a) LDL 受容体の 2 つの対立遺伝子の双方､又は LDL 受容体に機能的影響を及ぼすことが知られている対立遺伝子に機能変異が認められるとする記録があること
b) 皮膚線維芽細胞 LDL 受容体活性が正常の 20%未満の者
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 超であることを示す記録が存在すること
d) 最大耐量の脂質低下療法下で、空腹時の LDL-C が 300 mg/dL 超であり、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超であることを示す記録が存在すること（AEGR-733-030 試験のみ）

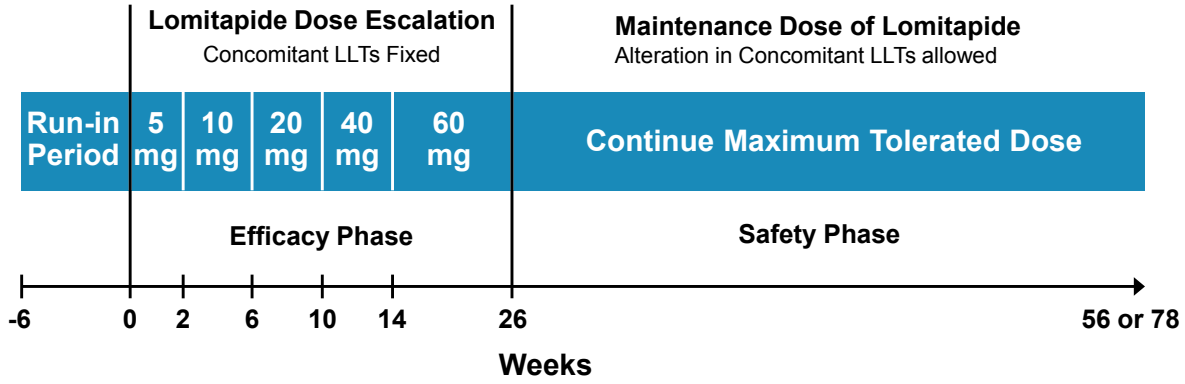
主な除外基準は、コントロール不良の高血圧症、慢性腎不全、生検により確定診断された肝硬変、慢性 B 型肝炎、慢性 C 型肝炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限 1.5 倍超（AEGR-733-030 試験）又は 2 倍超（UP1002/AEGR-733-005 試験）、及び／又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL 超（ジルベール症候群と診断された場合を除く）、他の重大な肝疾患（非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝疾患など）、NYHA 機能分類で Class III 又は Class IV に分類される心不全、並びに既知の重大な消化器疾患又は吸収不良を有する者とした。

第 3 相試験の主目的は、本剤とアフェレーシスを含む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、非高比重リポたん白質コレステロール（non-HDL-C）、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)、apo B、アポリポたん白質 AI（apo AI）及び高感度 C 反応性たん白質（hsCRP）のベースラインからの変化率を評価することであった。

第 3 相試験のデザインを図 2 に示す。被験者の適格性を検討するスクリーニングは本剤投与開始前の 12 週間以内に実施し、続く 6 週間以上の導入期中に、各被験者で継続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（Week 0 から Week 26）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 週間投与後、10 mg/日に増量して 4 週間投与した。その後、用量変更基準に該当しない限り、4 週間隔で 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、特定の用量変更基準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（分担）医師の判断により変更を可とした。

図 2　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。

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（Week −2）及び本剤の初回投与日の投与前（Week 0）に評価し、Week −2 と Week 0 の平均値を各被験者のベースライン値とした。各脂質パラメータは、各用量での漸増投与期間の終了時点（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 及び 56（両第 3 相試験）、並びに Week 66 及び 78（UP1002/AEGR-733-005 試験）にも評価した。

AEGR-733-030 試験の 56 週間の投与期間を完了後、適格な被験者は本剤の投与を継続するため長期継続試験へ移行することが可能であった。継続試験へ移行しなかった被験者は、本剤の最終投与後 4 週間の追跡調査期に、併用している脂質低下療法を継続し、Week 60 に最終評価のため来院した。

UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間の投与期間が完了した後、基準に適合した被験者は、長期継続投与試験（AEGR-733-012 試験）に移行し、本剤の投与を継続することが可能であった。長期継続投与試験では、被験者は、脂質及びリポたん白質パラメータの評価、並びに安全性の評価のため 12 週間ごとに来院した。長期継続投与試験に参加しなかった被験者は、本剤の最終投与から 6 週間のフォローアップ期に移行し、併用していた脂質低下療法を維持したまま Week 84 に最終来院した。

評価項目、解析対象集団及び解析手法

本剤の有効性は、経時的な脂質及びリポたん白質の測定値により評価した。HoFH 患者を対象とした試験の有効性の主要評価項目は、LDL-C とした。副次評価項目は、各試験を通して、TC、トリグリセリド、apo B、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)及び黄色腫の評価とし、その他の評価項目は HDL-C、apo AI 及び hsCRP とした（表 4）。

有効性の評価には、試験中に本剤を 1 回以上投与され、ベースライン以降の脂質パラメータの評価を 1 つ以上有する全ての被験者からなる Intent-to-treat（ITT）集団を用いた。AEGR-733-030 試験では、ITT 集団を Full Analysis Set（FAS）集団と示した。また、Week 26 までの試験治療を完遂した集団を副次集団とした有効性評価も実施した。

両第 3 相試験の有効性の主要評価項目は、ITT 集団における有効性評価期終了時点での LDL-C のベースライン（Week −2 と Week 0 の平均値）からの変化率であった。有効性評価期の終了は、Week 26 の評価と定義した。

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 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 相試験である 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。UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 56 及び 78 でも対応のある t 検定を用いた。UP1002/AEGR-733-005 試験の補助的な解析と AEGR-733-012 試験の主要評価時点（Week 126）の解析には、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。

第 3 相試験における有効性の評価及び解析に関するデザイン上の重要な特徴の考察

非盲検、単一群による試験の妥当性

第 3 相試験は、非盲検、単一群による試験としてデザインされた。本試験のデザインは、以下の理由から、稀少疾患である HoFH の患者集団では妥当であると考えられる。

- 各試験の主要評価項目及び主な副次評価項目は、中央測定により得られる客観的な脂質測定値に基づくものであり、単一群デザインでも適切に治療効果を評価できる（各被験者内でのベースライン値との比較）。
- 併用されている脂質低下療法又は他の因子に起因する交絡を避けるため、試験デザイン中で強力な対策を講じた。
  - 6 週間以上の導入期を設定し、薬剤及びアフェレーシスを含む併用脂質低下療法の安定化し、また低脂肪食を開始した。
  - 併用する脂質低下療法を標準化後、4 週間以上経過してから、脂質パラメータを別々に 2 回測定し、その平均値をベースライン値として治療期間中の測定値と比較した。LDL-C の安定した、定義が明確なベースライン値を設定すること（2.7.3.2.2.2 項）により、治療期間中の薬理学的効果の明解な解釈が可能であった。
  - アフェレーシスを含む併用療法は、Week 26（主要評価時点）まで変更せずに維持することとした。アフェレーシス治療を受けている被験者では、一貫してアフェレーシス開始前の脂質値を用いて有効性を評価した。
- 非盲検試験とすることにより、当該稀少疾患において本剤を投与する患者集団を最大限にすることが可能であった。
- 第 2 相試験である UP1001 試験（2.7.3.2.4 項）で見られたような 50%に及ぶ LDL-C の低下は、ベースライン値から容易に検出可能と考えられ、有効性評価のためのプラセボ対照は必須ではないと判断した。
- HoFH 患者では有効な治療が実施されていなければ、LDL-C は変化しない又は経時的に悪化していくことが知られており（Raal, 2010 Lancet）、UP1001 試験の本剤投与開始後に認められた急速で顕著な LDL-C の低下（図 3）が本患者集団で自然に起こったとは極めて考えにくい。投与中止後の LDL-C レベルのリバウンドは、ベースライン値を対照としたデザインが妥当であることを示している（ICH E10, Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, May 2001）。
- HoFH 患者では心血管イベントのリスクが極めて高いため、この長期投与試験では、LDL-C を 50%程度低下させる可能性がある治験薬（Cuchel, 2007 N Engl J Med）は、全ての被験者に対して標準治療との併用により投与することが適切である。

有効性評価の妥当性

試験デザイン上、本試験に組み入れられた被験者は、本剤の投与のほか、アフェレーシス治療や薬物療法［HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）、エゼチミブ、胆汁酸封鎖剤、フィブラート系薬剤及びニコチン酸］など、種々の脂質低下療法による治療を受ける計画であった。このような併用脂質低下療法の様々な組合せが有効性評価（LDL-C 及び他の脂質パラメータの低下率）を複雑にする可能性があったことから、その影響を最小化すると共に有効性データの完全性を保証するために、両第 3 相試験で以下のような対応を実施した。

- 本剤の投与を開始する前に 6 週間以上の導入期を設定し、その間に全ての脂質低下療法を安定化させ、これらの併用療法は有効性の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。更に、治験実施計画書では、Week 26 の後に LDL-C が 100 mg/dL 未満に低下した場合には、併用中の脂質低下療法の LDL アフェレーシス治療の頻度やスタチンの用量などを、各被験者の脂質異常症治療の担当医との相談により減ずることを可能とした。
- 空腹時の脂質及びリポたん白質パラメータのベースライン値として、脂質低下療法及び低脂肪食の安定／定着期間が 4 週間以上経過した後に得られた 2 つの測定値［Week −2（± 1 週）及び Week 0 の本剤の投与前］の平均値を用いた。有効性はこのベースライン値からの変化として評価した。
- アフェレーシス治療を受ける被験者については、一貫して、アフェレーシス療法開始前の脂質測定値を用いて有効性を評価した。アフェレーシス治療により LDL-C は急激に低下し、その後、数日から数週間をかけて緩徐に元のレベルに戻るため、脂質パラメータは可能な限りアフェレーシスの直前に評価することが重要であった。脂質評価のための採血時点は一度決定した後は変更しないものとし、前回のアフェレーシス治療との間隔を一定とした。導入期中に一定のアフェレーシス治療の頻度を確立し、有効性評価期中、可能な限りこれを定期的なスケジュールとして維持した。被験者がレジメンどおりにアフェレーシス治療のために来院できなかった場合、可能な限り早急に施行日を再設定することとした。本試験の来院日として予定された日にアフェレーシス治療ができない場合には、脂質パラメータ用の採血は、導入期中に確立したレジメンでのアフェレーシス開始前の採血時点に可能な限り近い時点で実施することとした。ただし、Week −2、0（ベースライン）、18 及び 26（有効性の主要評価時点）には、脂質パラメータ（空腹時）の評価のための採血はアフェレーシス治療の直前に行い、アフェレーシス治療は必ず導入期中に確立したレジメンから± 1 日の範囲内に実施することとした。

評価項目、解析対象集団及び解析手法の妥当性

MTP 阻害薬である本剤は、肝臓中の apo B 含有リポたん白質を減少させると考えられており、VLDL の輸送を減らし、その結果として代謝物である LDL-C の生成を減少させる。CVD のリスクにおける LDL-C の中心的な役割及び本剤の作用機序を踏まえ、HoFH 患者を対象とした本試験では LDL-C のベースラインからの変化率を有効性の主要評価項目とした（2.7.3.1.1.1 項）。これは *Guideline on Clinical Trials in Small Populations*（*CHMP/EWP/83561/2005*）に合致しており、当該主要評価項目は、患者及び疾患の進行に対して臨床的に意義がある強固な評価項目である。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。

副次評価項目及び探索的評価項目は、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 TC、non-HDL-C 及び apo B とした（Sniderman, 2011 Circ Cardiovasc Qual Outcomes）。TC は全てのコレステロール含有リポたん白質（VLDL、LDL 及び HDL）のレベルを反映する。apo B はアテローム形成に関与するリポたん白質粒子（VLDL、LDL など）の内因性たん白質であり、循環血中濃度はアテローム形成に関与する粒子負荷を反映する。CVD との関連から、その他の興味深い評価項目として、VLDL-C、HDL-C、HDL の内因性アポリポたん白質である apo AI、LDL 由来の Lp(a)、及び炎症性マーカーの hsCRP などを設定した。

両第 3 相試験の主要な解析時点は、各被験者で最大耐量まで用量を漸増した後の Week 26 とした。長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験では、主要な解析時点は、UP1002/AEGR-733-005 試験での本剤投与開始時を起点として Week 126 とした。この時点より前に試験を中止する被験者が出る可能性も考慮して、有効性評価項目の評価には、上述した混合モデルを用いた反復測定分散分析及び LOCF 法など、特定の標準的な統計解析法を使用した。

1.4.1.2 HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（UP1001 試験）のデザイン上の重要な特徴

5.3.5.2-5

本項では、UP1001 試験のデザイン上の重要な特徴の概要を示す。試験デザインに関する詳細な情報は、5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書を参照のこと。本試験のデザイン上の特徴を、適宜、第 3 相試験と比較した。

概要

UP1001 試験は、前述の第 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を評価するためにデザインされた非盲検、単一群による第 2 相試験であった。本試験では年齢 13 歳以上の男性又は女性を対象としたが、実際には 17 歳未満の被験者は組み入れられなかった（本試験では 17 歳の 1 例が、18 歳の誕生日の 3 日前に本剤の投与を開始した）。機能的な HoFH の診断は第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験と同様であった。本試験への参加のために、被験者は以下の基準のうち 1 つ以上に該当する必要があった。

a) LDL 受容体の 2 つの対立遺伝子の双方に機能変異が認められるとする記録があること
b) 皮膚線維芽細胞の LDL 受容体活性が正常の 20%未満の者
c) 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 超であることを示す記録が存在すること

主な除外基準も第 3 相試験と同様であり、コントロール不良の高血圧症、心不全（NYHA 機能分類で Class III 又は Class IV）、血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 超及び肝機能検査値が基準値上限の 3 倍超などであった。

第 3 相試験と同様、本試験の有効性に関する主目的は、LDL-C、TC、トリグリセリド及び VLDL-C のベースラインからの変化率、並びに血漿中リポたん白質［apo B、apo AI、アポリポたん白質 AII（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を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投与開始前の 2 週間以内に実施した。各被験者で施行中の脂質低下療法を継続することとした第 3 相試験とは異なり、本試験では、ベースライン来院前の 4 週間以内にアフェレーシス治療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、本試験では被験者の食事脂肪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の摂取率を 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 試験でも用量漸増法を採用した。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。治験実施計画書に規定した Grade 3 又は 4 の肝毒性に関連する特定の用量変更基準に該当しない限り、被験者ごとに用量を 4 週間間隔で 0.1、0.3、1.0 mg/kg/日に漸増した。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（2.7.3.4.2.2 項）。

UP1001 試験では、各脂質パラメータ（空腹時）はベースライン（全ての脂質低下療法の中止から 4 週間以上経過後）、及び各用量漸増期の終了時（Weeks 4、8、12 及び 16）に評価した。更に、全ての脂質低下療法中止下で、投与終了 4 週後にも評価した。

評価項目、解析対象集団及び解析手法

第 3 相試験と同様､本第 2 相試験における有効性の主要評価項目は LDL-C のベースラインからの変化率とし、各用量での効果をベースラインとの比較により検討した。有効性の解析には全投与例を用いた。

統計学的な検定として、対応のある t 検定を実施した。その他の全ての脂質パラメータについても、ベースラインからの変化量と変化率を示した。これらのデータに関する統計解析には、主要評価項目と同様の手法を用いた。

1.4.1.3　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 が高値である以外、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二重盲検、無作為化、プラセボ対照の第 1 相試験であった。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された。反復投与は Day 14 から Day 27 まで実施し、4 つのコホートを設定した。コホート 1 では、10 例の日本人及び 10 例の白人被験者が本剤 10 mg 投与群に、2 例の日本人及び 2 例の白人被験者をプラセボ投与群にそれぞれ無作為割付けした。コホート 2（本剤 20 mg）、コホート 3（本剤 40 mg）及びコホート 4（本剤 60 mg）では、6 例の日本人及び 6 例の白人被験者を本剤投与群に、2 例の日本人及び 2 例の白人被験者をプラセボ投与群にそれぞれ無作為割付けした。

脂質パラメータは、スクリーニング時、Day −1、5、6、7、14、18、20、22、24 及び 27 の投与前、並びに Day 27 の投与後に評価した。LDL-C は、Day 2、3、4 にも評価した。スクリーニング時の LDL-C 値、及び Day 5 と Day 6 の LDL-C 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した。

試験デザインの詳細は、5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験　治験総括報告書を参照のこと。

1.4.1.4　高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験（[redacted]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、本剤の脂質低下薬としての有効性を裏付けるための併合解析に用いた、高コレステロール血症患者を対象に実施した第 2 相試験の主要なデザイン特徴の概要を示す。試験デザインの詳細な情報は、2.7.3.2 項　個々の試験結果の要約に記載した。なお、試験デザインに関する詳細な情報は、各試験の治験総括報告書（5.3.5.1-1 [redacted]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。

各試験の概略を表 2 に示す。5 つの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 [redacted]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

トルバスタチン対照）］、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（アトルバスタチン対照）］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と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はなかった。

高コレステロール血症患者を対象とした 5 試験での主な選択基準及び除外基準の概要を表 3 に示す。いずれの試験でも、年齢 18 歳以上の男性又は女性を組み入れた。年齢の上限は、5 試験中 4 試験で 70 歳、1 試験（[redacted]145-009 試験）で 65 歳であった。4 試験では医学的に有効とされる避妊法の使用を条件として妊娠可能な女性の組入れを可としたが、1 試験（[redacted]145-009 試験）では妊娠可能な女性を除外した。

全 5 試験では、いずれも被験者は LDL-C 高値が要件とされ、全ての脂質低下療法を中止する必要があった。組入れ時の LDL-C の基準は、5 試験中 3 試験（AEGR-733-001、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-006 試験）では全米コレステロール教育プログラム（NCEP）のリスクファクターに基づいて設定され、リスクファクターを 2 つ以上有する被験者の LDL-C は 130 mg/dL（約 3.4 mmol/L）以上、リスクファクターが 1 つ以下の被験者の LDL-C は 160 mg/dL（約 4.1 mmol/L）以上とした。ただし、これらの 3 試験では、LDL-C が 250 mg/dL（約 6.5 mmol/L）超又はトリグリセリドが 400 mg/dL（約 4.5 mmol/L）超の被験者は、試験の対象から除外した。AEGR-733-004 試験では LDL-C が 100 mg/dL（約 2.6 mmol/L）超～190 mg/dL（約 4.9 mmol/L）以下［核磁気共鳴分光法（NMRS）による評価で肝脂肪が 6.2%未満］の被験者を、[redacted]145-009 試験では LDL-C が 160 mg/dL（約 4.1 mmol/L）以上、かつ、トリグリセリドが 500 mg/dL（約 5.6 mmol/L）以下の被験者を組み入れることとした。

これらの高コレステロール血症患者を対象とした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、臨床的に重要な心不全）、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するようデザインされた。

表 3　高コレステロール血症患者を対象とした各試験での主な選択基準及び除外基準の比較

基準	AEGR-733-001 試験	AEGR-733-003b 試験	AEGR-733-004 試験	AEGR-733-006 試験	[redacted]145-009 試験
選択基準：					
性別、年齢	18～70 歳の男性及び女性	18～70 歳の男性及び女性	18～70 歳の男性及び女性	18～70 歳の男性及び女性	18～65 歳の男性及び女性
LDL-C	NCEP のリスクファクター 0～1：LDL-C が 160 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満 [4.1～6.5 mmol/L] 2：LDL-C が 130 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満 [3.4～6.5 mmol/L])	NCEP のリスクファクター 0～1：LDL-C が 160 mg/dL 以上、250 mg/L 未満 [4.1～6.5 mmol/L] 2：LDL-C が 130 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満 [3.4～6.5 mmol/L])	LDL-C が 100 mg/dL 以上、190 mg/dL 以下 [2.6～4.9 mmol/L]	NCEP のリスクファクター 0～1：LDL-C が 160 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満 [4.1～6.5 mmol/L] 2：LDL-C が 130 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満 [3.4～6.5 mmol/L])	LDL-C が 160 mg/dL 以上 [4.1 mmol/L]
トリグリセリド	400 mg/dL 以下 [4.5 mmol/L]	400 mg/dL 以下 [4.5 mmol/L]	400 mg/dL 以下 [4.5 mmol/L]	400 mg/dL 以下 [4.5 mmol/L]	500 mg/dL 以下 [5.6 mmol/L]
肝脂肪	該当せず	該当せず	6.2%未満（NMRS で測定）	該当せず	該当せず
脂質低下療法	中止	中止	中止	中止	中止
妊娠可能な女性	最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法を使用	最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法を使用	最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法を使用（経口避妊薬のみを使用している場合は除外）	最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる 2 種類の避妊方法を使用	除外

表 3　高コレステロール血症患者を対象とした各試験での主な選択基準及び除外基準の比較（続き）

基準	AEGR-733-001 試験	AEGR-733-003b 試験	AEGR-733-004 試験	AEGR-733-006 試験	[redacted]145-009 試験
除外基準：					
心臓	コントロール不良の高血圧症を有する者（収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超） NYHA による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 過去 6 ヵ月以内に心血管疾患の既往を有する者	コントロール不良の高血圧症を有する者（収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超） NYHA による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 過去 6 ヵ月以内に心血管疾患の既往を有する者	コントロール不良の高血圧症を有する者（収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超） NYHA による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 過去 6 ヵ月以内に心血管疾患の既往を有する者	コントロール不良の高血圧症を有する者（収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超） NYHA による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 過去 6 ヵ月以内に心血管疾患の既往を有する者	コントロール不良の高血圧症を有する者（収縮期血圧が 160 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超） 重大な心血管疾患を有する者（心筋梗塞、冠動脈バイパス術、冠動脈血管造影、高度又は不安定な狭心症、高度又は不安定な末梢動脈疾患） 症候性心疾患、明らかな心肥大、明らかな心ブロック又は不整脈のエビデンスがある者
肝臓	肝疾患の既往を有する者 アミノ酸転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者	肝疾患の既往を有する者 B 型肝炎又は C 型肝炎陽性の者 アミノ基転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者	肝疾患を有する者（非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝疾患、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、α1 アンチトリプシン欠損症） アミノ基転移酵素が基準値上限を上回る者	肝疾患の既往を有する者 B 型肝炎又は C 型肝炎陽性の者 アミノ基転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者	閉塞性の肝／胆管系疾患又は他の明らかな肝疾患に罹患している者（アミノ基転移酵素、GGT、総ビリルビン又はアルカリホスファターゼが基準値上限の 1.5 倍超）
腎臓	慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者	慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者	慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者	慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）を有する者	他の明らかな腎疾患に罹患している者（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超、尿検査試験紙による尿蛋白 2+ 以上）

表 3　高コレステロール血症患者を対象とした各試験での主な選択基準及び除外基準の比較（続き）

基準	AEGR-733-001 試験	AEGR-733-003b 試験	AEGR-733-004 試験	AEGR-733-006 試験	■145-009 試験
消化器	規定なし	過敏性腸症候群などの重大な消化器症状を有する者	規定なし	過敏性腸症候群などの重大な消化器症状を有する者	薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある明らかな胃腸疾患又は胃腸系の手術歴のある者 膵炎の既往を有する者
BMI	規定なし	40 mg/m^2 以上	35 mg/m^2 以上	40 mg/m^2 以上	規定なし
その他	定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒をしている者 グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又は CYP3A4 によって代謝されることが知られている薬剤を投与している者 糖尿病を有する者	定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者 グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又は CYP3A4 によって代謝されることが知られている薬剤を投与している者 糖尿病を有する者（空腹時の血糖値が 110 mg/dL 超）	定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者 グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又は CYP3A4 によって代謝されることが知られている薬剤を投与している者 コルチコステロイド（経口、筋肉内及び静脈内投与のステロイド）を投与している者 魚油、ニコチン酸又は薬草を主成分とした減量製品を摂取している者 糖尿病を有する者	定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者 グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又は CYP3A4 によって代謝されることが知られている薬剤を投与している者 魚油、ニコチン酸又は薬草を主成分とした減量製品を摂取している者 糖尿病を有する者（空腹時の血糖値が 110 mg/dL 超）	1 日に 2 回を超えてアルコールを摂取している者 1 年以内にプロブコールを使用した者 8 週間以内に次の薬剤を使用した者（経口コルチコステロイド剤又は吸入ステロイド剤、免疫抑制剤、エストロゲン及びプロゲステロン、アンドロゲン製剤、フィッシュオイル製剤、フェニトイン、マクロライド系抗生剤、アゾール系抗真菌剤、H2 受容体拮抗薬又はオメプラゾール） 糖尿病（空腹時血糖値 140 mg/dL 超） 甲状腺機能低下症

略号：BMI = 体格指数、GGT = γ グルタミントランスフェラーゼ、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、NCEP = 全米コレステロール教育プログラム、NMRS = 核磁気共鳴分光法

出典：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

高コレステロール血症患者を対象とした 5 試験では、用量、投与方法及び投与期間は試験により異なっていた。AEGR-733-001 及び AEGR-733-006 試験の 2 試験では用量漸増法を用いた。AEGR-733-001 試験での本剤の開始用量は 5 mg/日であり、忍容性に問題がない限り、4 週間ごとに 7.5 mg/日、10 mg/日に用量を漸増した。AEGR-733-001 試験では本剤を単剤又はエゼチミブ 10 mg との併用で投与した。AEGR-733-006 試験では、本剤の開始用量を 2.5 mg とし、4 週後に 5 mg に増量し、アトルバスタチン 20 mg との併用で投与した。その他の 3 試験では固定用量で本剤を評価した。AEGR-733-003b 試験では被験者を、本剤 5 mg 又は 10 mg の単剤で投与する群、又はアトルバスタチン 20 mg との併用で投与する群のいずれかに無作為割付けした。AEGR-733-004 試験では、本剤 2.5、5、7.5 又は 10 mg/日の固定用量を単剤で投与する群、若しくは本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg、フェノフィブラート 145 mg、又はエゼチミブ 10 mg との併用で投与する群のいずれかに無作為割付けした。また、[redacted]145-009 試験では、単剤で投与したときの本剤 25 mg/日の固定用量を評価した。投与期間は、[redacted]145-009 試験での 4 週間から、AEGR-733-001 及び AEGR-733-004 試験での 12 週間と幅があった。なお、その他の AEGR-733-003b 及び AEGR-733-006 試験での投与期間は 8 週間であった。

第 2 相試験の 5 試験中 3 試験（AEGR-733-001、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-006 試験）での有効性の主要評価項目は、LDL-C のベースラインからの変化率であった。残りの 2 試験（AEGR-733-004 及び[redacted]145-009 試験）の主目的は、経時的な肝脂肪の変化に基づく安全性／薬力学の評価であったが、両試験は経時的な脂質パラメータの評価を含むため、本項に記載した。

1.4.2 治療効果の確認に用いた有効性評価項目

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用いた有効性評価項目の一覧を表 4 に、試験ごとの有効性評価項目の評価時点を表 5 に示す。

本剤の有効性評価では、全試験で全般的に主要評価項目である LDL-C を評価した。また、主な副次評価項目である TC、トリグリセリド、non-HDL-C 及び apo B も全試験で評価した（表 4）。

HoFH 患者を対象とした第 3 相試験の AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験、並びに長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験では、その他の興味深い評価項目として VLDL-C、HDL-C 及びその内因性アポリポたん白質である apo AI、LDL 由来の Lp(a)、並びに炎症性マーカーである hsCRP を評価した。HoFH 患者を対象とした第 2 相試験である UP1001 試験では、hsCRP を除く全ての評価項目を評価した。Lp(a)は AEGR-733-001 及び[redacted]145-009 試験で、apo AI は[redacted]145-009 試験を除く全ての試験で、また、hsCRP は AEGR-733-001、AEGR-733-004 及び AEGR-733-006 試験で評価した。

本剤の有効性を裏付ける全試験を通してのデータの併合及び解析手法に関する考察の詳細は 2.7.3.3 項に示す。

表 4　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用いた有効性評価項目の一覧

	HoFH 患者を対象とした試験				第 1 相	高コレステロール血症患者を対象とした第 2 相試験				
有効性評価項目	AEGR-733-030	UP1002/ AEGR-733-005	AEGR-733-012	UP1001	AEGR-733-023	AEGR-733-001	AEGR-733-003b	AEGR-733-004	AEGR-733-006	■145-009
LDL-C	X	X	X	X	X	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]	X[1]
TC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
apo B	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
トリグリセリド	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
non-HDL-C[2]	X	X	X	X		X	X		X	
VLDL-C	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Lp(a)	X	X	X	X	X	X				X
HDL-C	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
apo AI	X	X	X	X		X	X	X	X	
hsCRP	X	X	X			X		X	X	
黄色腫	X									

1. LDL-C は Friedewald の式を用いて算出した：TC－[HDL-C]－トリグリセリド/5（トリグリセリドが 400 mg/dL 超の場合を除く）
2. TC－[HDL-C]の式で算出した。

表 5　各試験での有効性評価項目の評価時点

試験番号	投与期間（週間）	投与開始前（Week）					初回投与後（Week）															
		−12 to −6	−5	−3 to −2	−1	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22, 26, 36, 46, 56	66, 78	>78
AEGR-733-030	56	X[1]		X[1]		X		X				X		X		X		X		X		
UP1002/AEGR-733-005	78	X[1]		X[1]		X		X				X		X		X		X		X	X	
AEGR-733-012	N/A[2]																					X[3]
UP1001	16			X		X				X			X		X		X		X			
AEGR-733-023	2				X	X	X	X	X	X	X											
AEGR-733-001	12		X[4]	X[4]	X[4]	X				X			X		X							
AEGR-733-003b	8		X[4]	X[4]	X[4]	X	X	X		X		X	X									
AEGR-733-004	12		X[4]	X[4]	X[4]	X	X[1]	X[1]		X[1]		X[1]	X[1]	X[1]	X							
AEGR-733-006	8		X[4]	X[4]	X[4]	X	X	X		X		X	X									
[redacted]145-009	4			X		X	X	X	X	X				X								

1. hsCRP は評価せず
2. UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験。本試験は、各国の規制当局により製造承認が得られるまで各国において継続された。製造承認が得られた時点で、本剤の市販薬が使用できない国に在住している患者は Expanded Access Program へ移行した。
3. Week 78 より後は 12 週間隔で評価した（Week 90、102、114、126 など）
4. hsCRP、Lp(a)、apo B 及び apo AI は評価せず

2. 個々の試験結果の要約

本項では、個々の試験の有効性に関する結果を示す。これらの結果の要約は試験ごとにまとめ、2.7.3.7.1 項 表 66 に添付した。

2.1 脂質低下薬を併用しているホモ接合体家族性高コレステロール血症の日本人患者を対象とした Lomitapide の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検、第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）

5.3.5.2-2

日本人 HoFH 患者を対象として実施した第 3 相試験である AEGR-733-030 試験のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.1 項に示す。また、本試験の概要を 2.7.6.32 項に、完全な報告を 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］に示す。

2.1.1 被験者の内訳及び曝露状況

本試験では 9 例の日本人 HoFH 患者が本剤の投与を受けた。9 例はベースライン以後に 1 回以上、脂質パラメータの評価を受け、有効性評価期の有効性の解析対象である FAS 集団、及び全ての安全性の解析対象である安全性解析対象集団に含まれた。8 例が Week 26 の有効性の主要評価時までの投与を完了し、1 例は肝機能検査異常の有害事象のため Week 22 に試験を中止した。有効性評価期を完了した全 8 例が安全性評価期に移行し、Week 56 までの投与を完了した。この 8 例が安全性評価期における有効性の解析対象の FAS 集団に含まれた。

治験薬は開始用量 5 mg/日で 2 週間投与し、その後、10 mg/日に増量し 4 週間投与した。更に、最大耐量に達するまで、4 週ごとに 20、40、60 mg/日と漸増した。Week 26 又は有効性評価期中の中止時の最高用量は、5 mg が 2 例（22%）、10 mg が 1 例（11%）、20 mg が 5 例（56%）、40 mg が 1 例（11%）であった。Week 26 以前に試験を中止した被験者の中止時の用量は、5 mg であった。

安全性評価期に移行した 8 例のうち、7 例は Week 26 時点の用量を Week 56 まで継続した。Week 26 の漸増後の最終用量が 20 mg であった 1 例は、下痢が発現したため、有効性評価期終了時に 10 日間投与を中断し、下痢の症状から回復後、治験薬の投与を 5 mg から再開して治験実施計画書に従い 2 週間後に 10 mg へ増量し、Week 56 まで継続した。

投与開始 2 週後の用量の平均値は 5.0 mg であり、Week 6 までに 9.4 mg に増加したが、これは計画した漸増用量 10 mg に近い値であった。Week 10 及び Week 14 の用量の平均値は、それぞれ 15.6 mg 及び 21.7 mg であり、計画用量である 20 mg 及び 40 mg より低い用量であったが、これは、一部の被験者で忍容性が認められなかった、又は計画どおりに漸増されなかったことを示している。Week 22 及び 26 の用量の平均値はそれぞれ

21.9 及び 19.4 mg であり、この間に用量がプラトーに達する傾向を示したが、これは、多くの被験者で Week 26 の漸増後の最終用量が 20 mg であったことと一致していた。安全性評価期間（Week 36～56）の本剤の投与量の平均値は、17.5～18.1 mg の間で安定しており、これについても多くの被験者で 20 mg が投与されていたことと一致していた。全体で、試験期間中の本剤の 1 日平均投与量は、16.3 mg/日であった。

有効性評価期における 9 例の投与期間の平均値（投与中断した期間を除いた実際の投与期間）は 166.6 日間であったが、有効性評価期の終了時（Week 26）までの期間とほぼ一致し、投与期間の範囲は 82～182 日間であった。ただし、有効性評価期の投与期間として最長の 182 日間は、肝機能検査値の上昇のため治験薬の投与中断を複数回延長する必要のあった被験者によるものである。Week 56 までの安全性評価期の投与期間の平均値は、安全性評価期に移行した 8 例で 209.3 日であり、30 週間の投与期間と一致し、投与期間の範囲は 198～217 日間であった。

2.1.2 人口統計学的特性、HoFH に対する併用療法及びベースラインの疾患特性

本第 3 相試験で投与を受けた HoFH 患者 9 例の人口統計学的特性を表 6 に示す。平均年齢（範囲）は 50.3 歳（33～75 歳）であった。ほぼ同数の男性（5 例、56%）及び女性（4 例、44%）が試験に組み入れられ、全例が日本人であった。

表 6 人口統計学的特性－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

パラメータ	全ての被験者 (N=9)
年齢［歳］	
平均値 (SD)	50.3 (14.71)
中央値	46.0
最小値, 最大値	33, 75
性別、被験者数 (%)	
男性	5 (55.6)
女性	4 (44.4)
人種、被験者数 (%)	
アジア人	9 (100.0)
民族、被験者数 (%)	
日本人	9 (100.0)
ベースラインの BMI［kg/m^2］	
平均値 (SD)	22.14 (4.172)
中央値	19.60
最小値, 最大値	18.5, 30.6

出典：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.

9 例はいずれも治験実施計画書に規定した HoFH の遺伝子診断基準を満たしていた（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.4.2）。いずれの被験者にも LDL 受容体の遺伝子異常の記録があり、そのうち 6 例では 2 個の対立遺伝子のいずれにも変異があり、3 例では LDL 受容体遺伝子及び PCSK9 遺伝子の変異の組合せの記録があった。

本試験に組み入れられた被験者では、長期にわたる脂質低下療法にもかかわらず、CVD の罹患率が高かった。9 例中 7 例（78%）は、心血管及び／又は脳血管疾患を有していた。7 例（78%）では、大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症及び冠動脈狭窄（各 2 例、22%）、並びに、狭心症、大動脈弁狭窄、心房細動、上室性大動脈狭窄、心室性期外収縮及び大動脈弁置換（各 1 例、11%）を含む心臓の異常が認められた。脳血管疾患も明らかであり、頸動脈硬化症が 2 例（22%）に、頸動脈狭窄及び脳梗塞が各 1 例（11%）に認められた。

9 例中 7 例（78%）が HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）、すなわち、アトルバスタチン及びロスバスタチンを投与されており、そのうち 6 例はエゼチミブも投与されていた（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 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、他の 1 例はエイコサペンタエン酸エチルエステルのみを投与されていた。
ロスバスタチンの用量は、5 mg、7.5 mg 及び 20 mg がそれぞれ 1 例であった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.8.14）。アトルバスタチンの用量は、4 例でいずれも 20 mg であった。エゼチミブの用量は、7 例ではいずれも承認用量の 10 mg であった。エイコサペンタエン酸エチルエステルの用量は、1 例が 600 mg、2 例が 1800 mg であった。

9 例中 6 例（67%）は、ベースライン時にアフェレーシスを受けていた（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.1.2.1.1）。導入期のアフェレーシスの頻度は、5 例が週に 1 回、1 例が 2 週に 1 回であった。

スタチン、エゼチミブ、アフェレーシス等による高コレステロール血症の治療を受けていたにもかかわらず、被験者のベースラインの LDL-C、TC、apo B 及び non-HDL-C は高値を示した（表 7）。9 例中 6 例（67%）の Week 0 の LDL-C は 160 mg/dL 超であり、そのうち 3 例（33%）は 200 mg/dL 超であった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.6.1.1）。8 例（89%）の Week 0 の TC は 200 mg/dL 超であり、そのうち 2 例（22%）は 300 mg/dL 超であった。ベースラインのトリグリセリド、Lp(a)、VLDL-C 及び HDL-C は基準値範囲内であった。

表 7　ベースラインの脂質及びリポたん白質の要約
－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団／FAS 集団）

評価項目	US 単位		SI 単位	
	基準値上限	ベースライン値 平均値 (SD)	基準値上限	ベースライン値 平均値 (SD)
LDL-C	160 mg/dL	199.3 (65.93)	4.1 mmol/L	5.2 (1.71)
TC	200 mg/dL	278.6 (80.00)	5.2 mmol/L	7.2 (2.07)
apo B	125 mg/dL	148.3 (40.08)	1.3 g/L	1.5 (0.40)
トリグリセリド	200 mg/dL	123.8 (65.67)	2.3 mmol/L	1.4 (0.74)
non-HDL-C	165 mg/dL	228.4 (77.53)	4.3 mmol/L	5.9 (2.01)
VLDL-C	40 mg/dL	24.7 (13.13)	1.0 mmol/L	0.6 (0.34)
Lp(a)	75 nmol/L	80.7 (94.80)	75 nmol/L	80.7 (94.80)
HDL-C	40 mg/dL[1]	50.2 (9.73)	1.0 mmol/L	1.3 (0.25)

1.　基準値下限を示した。
出典：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、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.2.3、Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.3.3、Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.4.3、Table 14.2.2.5.1、Table 14.2.2.5.3、Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.2.7.1、Table 14.2.2.7.3、Table 14.2.2.9.1、Table 14.2.2.9.3

本試験では、導入期の間の LDL-C の変化を評価するため解析を行い、特にベースライン前の脂質低下療法の安定化及び低脂肪食の実施による影響を検討した。スクリーニングからベースラインまでの LDL-C の変化率の平均値は 0.1%であり、導入期に LDL-C の変化はなかったことが示唆された（2.7.3.7.2 項 Table 7.1）。

2.1.3　有効性の結果

以下の項では、主として FAS 集団の結果を示し、補足的に Week 56 までの試験治療を完遂した集団の結果も示す。AEGR-733-030 試験の有効性評価期（Week 26 まで）を完了した被験者は全て、安全性評価期（Week 56 まで）も完了した。したがって、FAS 集団の結果は有効性評価期のデータを示し、試験治療を完遂した集団の結果は有効性評価期及び安全性評価期の両方のデータを示す。

2.1.3.1　有効性の主要評価項目：LDL-C

有効性の主要評価項目：Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率（FAS 集団）

AEGR-733-030 試験では、主要評価項目で有効性が確認された。9 例の日本人 HoFH 患者に、低脂肪食摂取下で他の脂質低下療法と併用して本剤を各被験者の最大耐量で 26 週間投与したとき、LDL-C の有意な低下が認められた。FAS 集団の 9 例での LDL-C の平均値は、ベースラインの 199.3 mg/dL（5.2 mmol/L）から、有効性評価期の終了時（Week 26/LOCF）に 117.9 mg/dL（3.1 mmol/L）まで低下した。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（p=0.0001）な低下であった。

表 8　LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（FAS 集団）

評価時点 記述統計量	測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)
ベースライン			
被験者数	9	NA	NA
平均値 (SD)	199.3 (65.93)		
中央値	199.0		
最小値, 最大値	121.0, 331.0		
[95% CI]	[148.6, 250.0]		
Week 26/LOCF			
被験者数	9	9	9
平均値 (SD)	117.9 (62.07)	−81.4 (37.26)	−42.2 (18.16)
中央値	106.0	−83.5	−46.9
最小値, 最大値	56.0, 238.0	−141.5, −27.0	−64.5, −12.2
[95% CI]	[70.2, 165.6]	[−110.0, −52.7]	[−56.2, −28.3]
p 値 [1]			<0.0001
p 値 [2]			0.0001

1. 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。
2. 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対応のある t 検定による p 値。

出典：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 14.2.1.1.1

有効性の主要評価時期である Week 26 までの各来院日における、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（LOCF 法）を図 5 に示した結果、用量漸増法に基づき本剤の平均投与量が増加するのに伴って LDL-C の値が経時的に低下する用量反応性が見られた。各被験者の LDL-C の Week 26/LOCF までの変化率を図 7 に示す（2.7.3.3.3.1.1 項）。

Week 26 及び Week 56 までの LDL-C の経時的変化（Week 56 までの試験治療を完遂した集団）

Week 56 までの試験治療を完遂した集団（8 例）の LDL-C の測定値、並びに Week 26 及び Week 56 の LDL-C のベースラインからの変化を表 9 に示す。

本解析対象集団では、LDL-C の平均値がベースラインの 182.8 mg/dL（4.73 mmol/L）から有効性評価期の終了時（Week 26）の 102.9 mg/dL（2.66 mmol/L）へ低下し、ベースラインからの変化量は−79.9 mg/dL（−2.07 mmol/L）であった。ベースラインからの変化率の平均値は−44%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意（p=0.0003）な低下であった。

Week 26～Week 56 の安全性評価期には、アフェレーシスを含め併用している脂質低下療法の調整が可能であり、LDL-C の値はベースライン側にわずかに上昇して、その後は一定であった（図 18）。注目すべきは、試験治療を完遂した 8 例の Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は−38%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意（p=0.0032）な低下であったことである。

表 9　LDL-C のベースライン、Week 26 及び Week 56 での値、並びに Week 26 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（Week 56 までの試験治療を完遂した集団）

評価時点	測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)	p 値 [1]
ベースライン		−	−	
被験者数	8	NA	NA	NA
平均値 (SD)	182.8 (46.67)			
中央値	191.0			
最小値, 最大値	121.0, 258.5			
[95% CI]	143.8, 221.8			
Week 26				
被験者数	8	8	8	0.0003
平均値 (SD)	102.9 (45.65)	−79.9 (39.56)	−44.0 (18.56)	
中央値	99.0	−80.8	−50.8	
最小値, 最大値	56.0, 194.0	−141.5, −27.0	−64.5, −12.2	
[95% CI]	64.7, 141.0	−113.0, −46.9	−59.5, −28.5	
Week 56				
被験者数	8	8	8	0.0032
平均値 (SD)	115.1 (56.03)	−67.7 (44.31)	−37.5 (24.21)	
中央値	108.5	−79.8	−45.2	
最小値, 最大値	56.0, 226.0	−111.0, 5.0	−60.7, 2.3	
[95% CI]	68.3, 162.0	−104.7, −30.6	−57.8, −17.3	

1.　対応のある t 検定による p 値。
注：治験総括報告書には、FAS 集団における Week 56 のデータを示したが、有効性評価期を完了し、安全性評価期に移行した全ての被験者が Week 56 までの試験を完了したことから、外国第 3 相試験の UP1002/AEGR-733-005 試験のデータに合わせ、Week 26 までの試験治療を完遂した集団における結果も含めた。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.1.2.

Week 56 までの各来院における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）を図 18 に示す（2.7.3.5 項）。

2.1.3.2　有効性の副次評価項目

Week 26/LOCF における有効性の副次評価項目のベースラインからの変化（FAS 集団）

有効性の主な副次評価項目である TC、apo B 及びトリグリセリドの FAS 集団（9 例）における Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 10 に示す。

TC、apo B 及びトリグリセリドの変化の方向及び程度は、主要評価項目である LDL-C と一致していた。有効性評価期の終了時でのこれら 3 つのパラメータのベースラインからの低下率の平均値は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意（p<0.0001）であった。TC の平均値は、ベースラインの 279 mg/dL（7.2 mmol/L）から Week 26/LOCF の 190 mg/dL（4.9 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL（−2.3 mmol/L）、変化率の平均値は−32%であった。同様に、apo B の平均値は、ベースラインの 148 mg/dL（1.5 g/L）から Week 26/LOCF の 85 mg/dL（0.8 g/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−64 mg/dL（−0.6 g/L）、変化率の平均値は−45%であった。トリグリセリドの平均値は、ベースラインの 124 mg/dL（1.4 mmol/L）から Week 26/LOCF の 74 mg/dL（0.8 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−50 mg/dL（−0.6 mmol/L）、変化率の平均値は−42%であった。

表 10　TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率－AEGR-733-030 試験（FAS 集団）

評価項目 記述統計量	Week 26/LOCF での値			p 値
	測定値	変化量	変化率 (%)	
TC (mg/dL)				
平均値 (SD)	189.6 (66.33)	−89.0 (41.32)	−32.0 (12.46)	<0.0001
中央値	189.0	−87.5	−31.3	
最小値, 最大値	120.0, 322.0	−148.5, −29.5	−48.9, −10.0	
[95% CI]	138.6, 240.5	−120.8, −57.2	−41.5, −22.4	
apo B (mg/dL)				
平均値 (SD)	84.7 (45.04)	−63.7 (22.18)	−45.1 (17.76)	<0.0001
中央値	73.0	−68.5	−47.9	
最小値, 最大値	35.0, 166.0	−96.5, −29.5	−66.2, −16.3	
[95% CI]	50.0, 119.3	−80.7, −46.6	−58.8, −31.5	
トリグリセリド (mg/dL)				
平均値 (SD)	73.9 (51.26)	−49.9 (24.75)	−41.8 (12.23)	<0.0001
中央値	57.0	−47.5	−45.5	
最小値, 最大値	36.0, 203.0	−98.5, −21.0	−53.7, −20.8	
[95% CI]	34.5, 113.3	−68.9, −30.9	−51.2, −32.4	

出典：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 14.2.2.5.1

有効性のその他の副次評価項目である non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)及び HDL-C の FAS 集団（9 例）における Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 11 に示す。

non-HDL-C 及び VLDL-C の結果は、有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果と一致しており、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められた。non-HDL-C の平均値は、ベースラインの 228 mg/dL（5.9 mmol/L）から Week 26/LOCF の 140 mg/dL（3.6 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL（−2.3 mmol/L）、変化率の平均値は−40%であった。VLDL-C の平均値は、ベースラインの 25 mg/dL（0.6 mmol/L）から Week 26/LOCF の 15 mg/dL（0.4 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−10 mg/dL（−0.3 mmol/L）、変化率の平均値は−42%であった。

Lp(a)の低下率は有効性の他のパラメータより小さく、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値及び中央値はそれぞれ−14%及び−19%であり、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（p=0.0923）。

HDL-C の変化は小さく、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量の平均値は−0.3 mg/dL（<1 mmol/L）であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.9242）。

**表 11　non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)及び HDL-C の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率
－AEGR-733-030 試験（FAS 集団）**

評価項目 記述統計量	Week 26/LOCF での値			p 値
	測定値	変化量	変化率 (%)	
non-HDL-C (mg/dL)				
平均値 (SD)	139.7 (70.94)	−88.7 (39.24)	−40.3 (16.14)	<0.0001
中央値	123.0	−87.0	−44.6	
最小値, 最大値	74.0, 284.0	−151.0, −24.0	−60.3, −9.7	
[95% CI]	85.1, 194.2	−118.9, −58.6	−52.7, −27.9	
VLDL-C (mg/dL)				
平均値 (SD)	14.8 (10.40)	−9.9 (4.93)	−41.6 (12.94)	<0.0001
中央値	11.0	−10.0	−47.6	
最小値, 最大値	7.0, 41.0	−19.5, −4.0	−55.0, −20.0	
[95% CI]	6.8, 22.8	−13.7, −6.1	−51.6, −31.7	
Lp(a) (mg/dL)				
平均値 (SD)	57.1 (48.49)	−23.5 (47.16)	−14.0 (22.05)	0.0923
中央値	48.7	−9.0	−18.8	
最小値, 最大値	21.0, 179.4	−145.1, 4.5	−44.7, 22.0	
[95% CI]	19.9, 94.4	−59.8, 12.7	−31.0, 2.9	
HDL-C (mg/dL)				
平均値 (SD)	49.9 (11.93)	−0.3 (9.43)	0.7 (20.60)	0.9242
中央値	43.0	−5.5	−11.3	
最小値, 最大値	38.0, 66.0	−10.0, 14.5	−20.8, 33.3	
[95% CI]	40.7, 59.1	−7.5, 7.0	−15.2, 16.5	

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.5.1、Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.2.7.1、Table 14.2.2.9.1

Week 26 及び Week 56 までの有効性の副次評価項目の変化（Week 56 までの試験治療を完遂した集団）

Week 56 までの試験治療を完遂した集団における有効性の副次評価項目の Week 26 及び Week 56 での値、並びにベースラインからの変化量及び変化率を表 12 に示す。

有効性の副次評価項目である TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C 及び VLDL-C の本解析対象集団における結果は、FAS 集団での結果と一致しており、これら 5 パラメータのベースラインから有効性評価期の終了時までの低下率の平均値は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意（p<0.001）であった。Lp(a)の低下率は他の有効性パラメータより小さく、Week 26 におけるベースラインからの変化率の平均値及び中央値はそれぞれ−17%及び−22%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.6.2）。FAS 集団での結果と同様に、有効性評価期を完了した被験者では、Week 26 における HDL-C には統計学的に有意な、又は臨床的に意義があるベースラインからの変化は認められなかった。

Week 26 における有効性の副次評価項目には大きな低下が認められ、Week 56 まで継続しました。試験を完了した 8 例の Week 56 における TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C 及び VLDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意（p<0.006）であった。また、Lp(a)の平均値は Week 26 から Week 56 の間に低下し、Week 56 における Lp(a)のベースラインからの低下率の平均値は−27%で、統計学的に有意であった（p=0.0135）。Week 56 における HDL-C 及び apo AI のベースラインからの変化率の平均値は、統計学的に有意ではなかった。

表 12 有効性の副次評価項目の Week 26 及び Week 56 での値、並びに Week 26 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-030 試験（Week 56 までの試験治療を完遂した集団）

評価項目 評価時点	測定値 平均値（SD）	変化量 平均値（SD）	変化率［%］ 平均値（SD）	p 値 [1]
TC (mg/dL)				
Week 26	173.0 (47.00)	−84.5 (41.74)	−32.5 (13.23)	0.0002
Week 56	190.3 (61.83)	−67.3 (50.59)	−25.9 (18.57)	0.0056
apo B (mg/dL)				
Week 26	74.5 (35.43)	−63.6 (23.71)	−47.3 (17.67)	0.0001
Week 56	83.0 (42.15)	−55.1 (28.39)	−41.4 (21.90)	0.0011
トリグリセリド (mg/dL)				
Week 26	57.8 (17.98)	−47.4 (25.27)	−43.8 (11.34)	<0.0001
Week 56	58.6 (25.71)	−46.6 (19.55)	−44.4 (12.70)	<0.0001
non-HDL-C (mg/dL)				
Week 26	121.6 (49.02)	−85.4 (40.60)	−41.7 (16.63)	0.0002
Week 56	137.8 (63.32)	−69.3 (46.10)	−34.6 (22.50)	0.0034
VLDL-C (mg/dL)				
Week 26	11.5 (3.63)	−9.4 (5.07)	−43.7 (12.07)	<0.0001
Week 56	11.6 (5.07)	−9.3 (3.73)	−44.8 (12.05)	<0.0001
Lp(a) (nmol/L)				
Week 26	59.7 (51.21)	−27.0 (49.19)	−17.3 (21.11)	0.0533
Week 56	57.6 (55.13)	−29.1 (48.19)	−27.2 (23.50)	0.0135
HDL-C (mg/dL)				
Week 26	51.4 (11.83)	0.9 (9.30)	3.4 (20.27)	0.6531
Week 56	52.5 (11.25)	2.1 (9.53)	5.9 (19.64)	0.4201
apo AI (mg/dL)				
Week 26	130.3 (19.93)	−5.1 (20.97)	−3.3 (15.45)	0.5605
Week 56	131.3 (17.95)	−4.1 (16.69)	−2.8 (11.61)	0.5150

1. ベースラインからの変化率（平均値）における対応のある t 検定による p 値。

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.2.2、Table 14.2.2.3.2、Table 14.2.2.4.2、Table 14.2.2.5.2、Table 14.2.2.6.2、Table 14.2.2.7.2、Table 14.2.2.8.2、Table 14.2.2.9.2

2.1.3.3 有効性に関するその他の解析

安全性評価期のアフェレーシス治療の減少

本剤の投与による有効性の新たなエビデンスとして、安全性評価期に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、ベースライン時にアフェレーシス治療を受けていた全ての被験者のデータを評価した。なお、有効性評価期中の間は、アフェレーシス治療の中止又は施行間隔の変更を不可とした。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 6 例中 3 例（50%）は、アフェレーシス治療の施行間隔を延長することができ、Week 56 における LDL-C のベースラインからの低下率の範囲は−33%～−49%で、LDL-C を低値に維持することが可能であった。

試験期間中、脂質低下薬（例；スタチン、エゼチミブ）について薬剤の種類又は投与方法のいずれに関しても変更はなかった。

LDL-C に関するレスポンダー解析（FAS 集団）

FAS 集団（9 例）を対象として、LDL-C がベースラインから 15%超、25%超又は 50%超低下した被験者、並びに Week 26 での LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満又は 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に低下した被験者についてレスポンダー解析を実施し、被験者数及びその割合を評価した結果を表 13（Week 26 まで）及び表 14（Week 56 まで）に示す。

LDL-C が Week 26 までに 25%超低下した被験者は 9 例中 8 例（88.9%）であり、このうち 5 例では 50%超の低下が認められた。レスポンダーの定義に該当した 8 例は、いずれも Week 26 までの有効性評価期を完了した。同様の結果が Week 56 までの解析でも認められ、8 例で LDL-C が 25%超低下し、このうち 5 例で 50%超の低下が認められた。試験期間中に LDL-C が 100 mg/dL 未満に低下した被験者は 6 例（66.7%）であり、各最終用量で 1 例以上認められた。Week 26 までに LDL-C が 70 mg/dL 未満に低下した被験者は 3 例（33%）であり、最終用量は 10 mg 又は 20 mg であった。有効性評価期に LDL-C が 100 mg/dL 未満に低下した 1 例では、本剤を継続投与した安全性評価期に更に 70 mg/dL 未満に低下した。

表 13　Week 26 までの LDL-C に関するレスポンダー解析
－AEGR-733-030 試験（FAS 集団）

	Week 26 における本剤の最終用量				
レスポンダーの分類、被験者数 (%)	5 mg (N=2) n (%)	10 mg (N=1) n (%)	20 mg (N=5) n (%)	40 mg (N=1) n (%)	全体 (N=9) n (%)
ベースラインから 15%超の低下	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
ベースラインから 25%超の低下	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
ベースラインから 50%超の低下	0	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満に低下	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に低下	0	1 (100.0)	2 (40.0)	0	3 (33.3)

出典：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

表 14　Week 56 までの LDL-C に関するレスポンダー解析
－AEGR-733-030 試験（FAS 集団）

	Week 56 における本剤の最終用量				
レスポンダーの分類	5 mg (N=2) n (%)	10 mg (N=1) n (%)	20 mg (N=5) n (%)	40 mg (N=1) n (%)	全体 (N=9) n (%)
ベースラインから 15%超の低下	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
ベースラインから 25%超の低下	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
ベースラインから 50%超の低下	0	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満に低下	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満に低下	0	1 (100.0)	3 (60.0)	0	4 (44.4)

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

有効性評価期のアフェレーシスの有無別の LDL-C の変化

有効性評価期の LDL-C の変化を、アフェレーシスを受けた被験者と受けなかった被験者で評価した（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.10）。アフェレーシスを受けた 6 例の 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−39%、その 95%CI は−57%～−21%であり、アフェレーシスを受けなかった 3 例の変化率の平均値は−49%、その 95% CI は−104%～5%であった。

安全性評価期に移行した被験者では、アフェレーシスを受けた 5 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−63%、その 95%CI は−63%～−7%であり、アフェレーシスを受けなかった 3 例の変化率の平均値は−41%、その 95%CI は−119%～37%であった。

例数が少ないこと及び 95%CI が重なっていることを考慮すると、これら 2 つのサブグループ間で、LDL-C のベースラインからの変化率に意味のある差は認められなかった。

ベースラインにおけるスタチン及びエゼチミブの併用の有無に基づく LDL-C の変化については、2.7.3.3.4.6 項に述べた。

黄色腫に関する評価（FAS 集団）

ベースラインに 9 例中 7 例（78%）で黄色腫が認められた（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.6.2）。この 7 例のうち 2 例では、Week 56 までに黄色腫の改善又は消失が見られ、1 例は膝、臀部、アキレス腱、かかと及びつま先にあった黄色腫が Week 10、22 及び 46 に全ての部分で改善が認められた。もう 1 例は膝と内眼角にあった黄色腫が Week 56 に消失した。

投与終了後の LDL-C の増加

56 週間の投与終了時に、治験実施計画書に従って試験を完了した全ての被験者に対して、本剤が日本で製造販売承認を取得し、販売されるまでの間、本剤の投与を継続する継続試験への参加の機会が与えられた。この継続投与試験に移行しなかった被験者は、4 週間の追跡調査期に併用していた脂質低下療法を継続し、本剤の最終投与から 4 週間後に最終評価のため来院した（Week 60）。試験を完了した 8 例のうち、3 例は継続試験へは移行しなかった。この 3 例は、いずれも最終投与から 4 週後までに LDL-C レベルが上昇し、スクリーニング時及び導入期の値を上回った。

2.1.4 有効性の結論

AEGR-733-030 試験では、Week 26 における LDL-C は、ベースラインと比較して臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下（−42%）を示し、主要評価項目での有効性が確認された。本剤は、他の脂質低下療法の併用下で、日本人 HoFH 被験者の LDL-C 及びその他のアテローム生成性の apo B 含有リポたん白質を急速かつ有意に低下させた。この効果は、継続投与した 1 年間にわたり持続された。

2.2 脂質低下療法を併用している HoFH 患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）を投与した第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）

5.3.5.2-3

HoFH 患者を対象として実施した外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.1 項に示す。また、本試験の概要を 2.7.6.21 項に、完全な報告を 5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験　治験総括報告書に示す。

2.2.1 被験者の内訳及び曝露状況

本試験では 29 例の HoFH 患者が本剤の投与を受けた。被験者の組入れは、[redacted]年 12 月から[redacted]年 2 月までの 2 年間にわたり、米国、カナダ、南アフリカ共和国及びイタリアの合計 11 施設で行われた。全 29 例がベースライン後に 1 回以上の脂質パラメータの評価を受けた。29 例中 23 例は Week 26 の有効性の主要評価時点までの投与を完了し、6 例は Week 26 より前の有効性評価期中に試験を中止した。中止理由は、同意撤回が 3 例、有害事象が 2 例及び服薬不遵守が 1 例であった。有効性評価期を完了した全 23 例は安全性評価期に移行し、Week 78 まで試験を完了した。

本試験で本剤の投与を受けた 29 例のうち、7 例（24%）は米国、5 例（17%）はカナダ、11 例（38%）は南アフリカ共和国、6 例（21%）はイタリアの実施医療機関でそれぞれ投与を受けた。

本剤の開始用量を 5 mg/日として 2 週間投与後、用量を 10 mg/日に増量して 4 週間投与した。その後も忍容性が認められる限り、4 週間隔で 20 mg/日、40 mg/日、60 mg/日まで漸増した。Week 26 又は有効性評価期中の中止時点における最高用量は、3 例（10%）が 5 mg、2 例（7%）が 10 mg、6 例（21%）が 20 mg、7 例（24%）が 40 mg、10 例（34%）が 60 mg、1 例（3%）が 80 mg であった。Week 26 より前に中止した 6 例での中止時の用量は、2 例が 5 mg、2 例が 10 mg、1 例が 20 mg、1 例が 40 mg であった。

本剤の用量の平均値は、2 週間後で 5.0 mg であり、Week 6 及び 10 ではそれぞれ 9.6 及び 18.0 mg と増加し、計画した漸増用量の 10 及び 20 mg に近かった。Week 14 では 32.5 mg と計画した用量の 40 mg より少なく、一部の被験者では忍容性が認められなかった又は計画した用量まで増量する前に中止したことを示している。Week 26 でも 44.6 mg で計画した用量の 60 mg より低い用量であった。最後の 10 ヵ月（Week 36 から Week 78）の用量は 38.9～40.9 mg とほぼ一定であり、各被験者で最大耐量に到達した後は継続的な減量が不要であったことが示された。

投与期間（投与中断した期間を除いた実際の投与期間）の平均値は、有効性評価期の 29 例で 165.4 日間であった。安全性評価期中（Week 26 から Week 78 までの 52 週間）の投与期間の平均値は、安全性評価期に移行した 23 例で 363.0 日間であった。

2.2.2 人口統計学的特性、HoFH に対する併用療法及びベースラインの疾患特性

本試験に組み入れられた HoFH 患者 29 例の人口統計学的特性を表 15 に示す。平均年齢（範囲）は 30.7 歳（18～55 歳）であった。被験者の半数以上が男性［16/29 例（55%）］であり、大部分が白人［25/29 例（86%）］であった。

表 15 人口統計学的特性－UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

被験者背景	全ての被験者 (N=29)
年齢［歳］	
平均値	30.7 (10.64)
最小値, 最大値	18.0, 55.0
性別、被験者数 (%)	
男性	16 (55.2)
女性	13 (44.8)
人種、被験者数 (%)	
白人	25 (86.2)
その他	4 (13.8)
BMI［kg/m^2］	
平均値	25.8 (5.43)
最小値, 最大値	19.3, 41.3

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1.2

本試験に組み入れられた全 29 例は、治験実施計画書で規定された HoFH 診断の遺伝子基準に適合した（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.2）。29 例中 28 例は LDL 受容体の遺伝子欠損であり、残りの 1 例は LDL 受容体アダプターたん白質の欠損に起因する常染色体劣性高コレステロール血症であった。29 例中 7 例では皮膚線維芽細胞 LDL 受容体活性が正常の 20%未満、11 例では未治療下での 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 超であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.3）。なお、本試験の対象被験者は、HoFH の診断に関する選択基準のいずれか 1 つに該当することが要件であり（2.7.3.1.4.1.1 項）、全ての基準に関するデータを必ずしも報告する必要はなかった。したがって、この他に何例がこれらの表現型や機能に関する基準に該当したかは不明である。

本試験に組み入れられた被験者では、最大限の脂質低下療法が実施されていたにもかかわらず、CVD の罹患率が高かった。29 例中 27 例（93%）に CVD の既往があり、10 例

（34%）には本試験参加前に冠動脈バイパス術の手術歴があった。このうちの 5 例は 21 歳以下で手術を受けており、開胸手術時の年齢が 8 歳以下であった 3 例が含まれていた（被験者番号 12-004：5 歳、被験者番号 12-005：6 歳、被験者番号 23-002：8 歳）。3 例は冠動脈バイパス術を複数回受けていた。冠動脈形成術は 3 例（10%）で実施されており、1 例では 20 歳、21 歳及び 22 歳のときに施術（3 回）が必要であった。大動脈弁置換術は 3 例（10%）、僧帽弁置換術又は修復術は 3 例（10%）で実施されていた。また、脳血管疾患の既往も認められ、一過性脳虚血発作の既往を有する被験者が 3 例（10%）、頸動脈内膜剥離術の手術歴を有する被験者が 2 例（7%）存在した。大動脈、頸動脈及び冠動脈などの動脈狭窄症は、29 例中 8 例（28%）で報告されていた。

本試験の開始時点で、29 例中 27 例（93%）で HMG-CoA 還元酵素阻害薬（スタチン）が投与されていた。主な薬剤として、ロスバスタチンが 13 例（45%）及びアトルバスタチンが 9 例（31%）で投与されており、その他ではシンバスタチンが 5 例（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、22 例（76%）ではエゼチミブをいずれかのスタチンと併用で投与されており、3 例（10%）ではニコチン酸が、1 例（3%）では胆汁酸封鎖剤が投与されていた。

予想されたように被験者の大部分では、承認されている最高用量でスタチンが投与されていた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.2.4）。ロスバスタチンの用量は 13 例中 11 例で 40 mg であり、30 及び 10 mg が各 1 例であった。アトルバスタチンの用量は 9 例中 8 例で 80 mg であり、1 例で 40 mg であった。シンバスタチンの用量は 2 例で 20 mg であり、40、80 及び 160 mg が各 1 例であった。エゼチミブの用量はいずれの被験者でも承認用量の 10 mg であった。

アフェレーシス治療は、ベースラインでは 29 例中 18 例（62%）で実施されていた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1.1）。ベースラインにおけるアフェレーシス施行回数の平均値及び中央値は、それぞれ 4 週間に 1.4 回及び 1.0 回であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.2.6）。

基礎疾患である高コレステロール血症が最大耐量のスタチンによって治療され、更にエゼチミブ及びアフェレーシスも併用されることがあったにもかかわらず、ベースラインの LDL-C、TC、apo B 及び non-HDL-C の平均値は基準値上限を超えていた（表 16）。Week 0 の LDL-C は 29 例中 20 例（69%）で 250 mg/dL（6.5 mmol/L）を超え、17 例（59%）では 300 mg/dL（7.8 mmol/L）を超えていた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6）。一方、HDL-C の平均値は基準値範囲の下限であった（表 16）。ベースラインのトリグリセリド、Lp(a)及び hsCRP の中央値は基準値範囲内であった。

表 16 ベースラインの脂質及びリポたん白質の要約
－UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

ベースライン評価項目	US 単位		SI 単位	
	基準値上限	ベースライン値 平均値 (SD)	基準値上限	ベースライン値 平均値 (SD)
LDL-C	160 mg/dL	336.4 (113.54)	4.1 mmol/L	8.7 (2.94)
TC	200 mg/dL	429.7 (135.13)	5.2 mmol/L	11.1 (3.50)
apo B	125 mg/dL	259.4 (79.65)	1.3 g/L	2.6 g/L
トリグリセリド	200 mg/dL	103.2 (48.00)	2.3 mmol/L	1.2 (0.54)
non-HDL-C	165 mg/dL	385.8 (131.64)	4.3 mmol/L	10.0 (3.41)
VLDL-C	40 mg/dL	20.6 (9.62)	1.0 mmol/L	0.5 (0.25)
Lp(a)	75 nmol/L	77.9 (64.41)	75 nmol/L	77.9 (64.41)
HDL-C	40 mg/dL[1]	43.9 (10.67)	1.0 mmol/L	1.1 (0.28)

1. 基準値下限を示した。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.1、Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1、Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.5.1、Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.2.10.1、Appendix 16.1.10 (normal ranges)
5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.1.2B、Table 4.4.1B、Table 4.5.1B、Table 4.6.1B、Table 4.7.1B、Table 4.8.1B、Table 4.10.1B

本試験では、導入期の脂質パラメータの変化を評価するため、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。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みられており、導入期の間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）。

2.2.3 有効性の結果

以下の項では、主に ITT 集団における有効性の結果を示し、試験治療を完遂した集団での結果は副次的に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの有効性評価期を完了した被験者は、いずれも Week 78 までの安全性評価期を完了した。したがって、Week 26 及び 78 における試験治療を完遂した集団は同一であった。以上を踏まえ、ITT 集団における結果は有効性評価期に絞って示し、試験治療を完遂した集団における結果は、有効性評価期と安全性評価期の両方のデータを示す。

2.2.3.1　有効性の主要評価項目：LDL-C

有効性の主要評価項目：Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率（ITT 集団）

本試験では主要評価項目で有効性が確認された。26 週間にわたり他の脂質低下療法及び低脂肪食を併用し、本剤を各被験者の最大耐量まで漸増して投与した結果、HoFH 患者で LDL-C が十分かつ有意に低下した。ITT 集団での LDL-C の平均値は、ベースラインの 336.4 mg/dL（8.7 mmol/L）から有効性評価期終了時点（Week 26/LOCF）の 189.6 mg/dL（4.9 mmol/L）まで低下し、変化量の平均値は−146.9 mg/dL（−3.8 mmol/L）であった。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、統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）。

表 17　LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

評価時点 記述統計量	測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)	p 値 [1]
ベースライン				
被験者数	29			
平均値 (SD)	336.4 (113.54)	NA	NA	NA
中央値	356.5			
最小値, 最大値	152.0, 564.0			
[95% CI]	[293.3, 379.6]			
Week 26/LOCF				
被験者数	29	29	29	
平均値 (SD)	189.6 (104.24)	−146.9 (127.11)	−40.1 (31.25)	< 0.001
中央値	169.0	−107.0	−49.5	
最小値, 最大値	28.0, 442.0	−350.5, 49.0	−92.6, 20.4	
[95% CI]	[149.9, 229.2]	[−195.2, −98.5]	[−51.9, −28.2]	

NA=該当なし
1.　ベースラインからの変化率（平均値）を対応のある t 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.1.2

有効性の主要評価時点である Week 26 までの各来院時点における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（LOCF 法）を図 5 に示した結果、用量漸増法に基づき本剤の平均投与量が増加するのに伴って LDL-C の値が経時的に低下する用量反応性が見られた。各被験者における Week 26/LOCF までの変化を図 6 に示す（2.7.3.3.3.1.1 項）。

Week 26、56 及び 78 までの LDL-C の経時的変化（試験治療を完遂した集団）

有効性の主要評価時点である Week 26 までの試験治療を完遂した集団（23 例）における LDL-C のベースライン、Week 26、56 及び 78 での値、並びに Week 26、56 及び 78 における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 18 に示す。

試験治療を完遂した集団での LDL-C の平均値は、ベースラインの 351.9 mg/dL（9.1 mmol/L）から有効性評価期の終了時点（Week 26）の 167.5 mg/dL（4.3 mmol/L）まで低下し、変化量の平均値は−184.5 mg/dL（−4.8 mmol/L）であった。LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−50%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められた（$p<0.001$）。

併用脂質低下療法を一部変更することが可能であった Week 26 から Week 78 までの安全性評価期において、LDL-C はわずかに上昇したが、試験治療を完遂した集団での Week 56 及び 78 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ−44%及び−38%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められた（$p<0.001$）。

表 18　LDL-C のベースライン、Week 26、56 及び 78 での値、並びに Week 26、56 及び 78 におけるベースラインからの変化量及び変化率 －UP1002/AEGR-733-005 試験（試験治療を完遂した集団）

評価時点 記述統計量	測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)	p 値 [1]
ベースライン				
被験者数	23	NA	NA	
平均値 (SD)	351.9 (116.18)			
中央値	382.0			
最小値, 最大値	157.5, 564.0			
[95% CI]	[301.7, 402.2]			
Week 26				
被験者数	23	23	23	
平均値 (SD)	167.5 (96.09)	−184.5 (115.26)	−50.2 (26.47)	<0.001
中央値	141.0	−202.5	−52.3	
最小値, 最大値	28.0, 388.0	−350.5, 49.0	−92.6, 20.4	
[95% CI]	[125.9, 209.0]	[−234.3, −134.6]	[−61.7, −38.8]	
Week 56				
被験者数	23	23	23	
平均値 (SD)	198.6 (122.69)	−153.4 (113.51)	−44.0 (29.82)	<0.001
中央値	169.0	−162.0	−52.6	
最小値, 最大値	19.0, 567.0	−298.0, 158.5	−89.5, 38.8	
[95% CI]	[145.5, 251.6]	[−202.5, −104.3]	[−56.9, −31.1]	
Week 78				
被験者数	23	23	23	
平均値 (SD)	210.2 (132.35)	−141.8 (143.57)	−38.4 (32.21)	<0.001
中央値	163.0	−129.0	−40.4	
最小値, 最大値	71.0, 566.0	−433.0, 174.5	−76.8, 44.9	
[95% CI]	[152.9, 267.4]	[−203.8, −79.7]	[−52.3, −24.4]	

NA=該当なし
1.　ベースラインからの変化率（平均値）を対応のある t 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.3、Table 14.2.3.1.1.1.1

Week 78 までの各来院時点における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値を図 18 に示す（2.7.3.5 項）。

2.2.3.2　有効性の副次評価項目

Week 26/LOCF における有効性の副次評価項目のベースラインからの変化（ITT 集団）

有効性の主な副次評価項目である TC、apo B 及びトリグリセリドに関する ITT 集団（29 例）における結果は、変化の方向及び大きさの点で主要評価項目である LDL-C の結果と一致していた（表 19）。

TC、apo B 及びトリグリセリドの全てについて、有効性評価期の終了時点（Week 26/LOCF）におけるベースラインからの低下率の平均値は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p≤0.009）。TC の平均値はベースラインの 429.7 mg/dL（11.1 mmol/L）から Week 26/LOCF の 258 mg/dL（6.7 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−171.7 mg/dL（−4.4 mmol/L）、変化率の平均値は−36%であった。同様に、apo B の平均値もベースラインの 259.4 mg/dL（2.6 g/L）から Week 26/LOCF の 148.1 mg/dL（1.5 g/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−111.3 mg/dL（−1.1 g/L）、変化率の平均値は−39%であった。トリグリセリドの平均値はベースラインの 103.2 mg/dL（1.2 mmol/L）から Week 26/LOCF の 63.7 mg/dL（0.7 mmol/L）まで低下し、変化量の平均値は−39.5 mg/dL（−0.4 mmol/L）、変化率の平均値は−29%であった。

表 19　TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

脂質パラメータ 記述統計量	Week 26/LOCF での値			p 値 [1]
	測定値	変化量	変化率 (%)	
TC (mg/dL)				
平均値 (SD)	258.1 (117.62)	−171.7 (146.36)	−36.4 (28.2)	< 0.001
中央値	229.0	−130.5	−40.0	
最小値, 最大値	88.0, 511.0	−398.5, 47.5	−81.4, 14.8	
[95% CI]	[213.3, 302.8]	[−227.3, −116.0]	[−47.1, −25.7]	
apo B (mg/dL)				
平均値 (SD)	148.1 (73.99)	−111.3 (96.82)	−39.4 (30.01)	< 0.001
中央値	131.0	−82.0	−46.2	
最小値, 最大値	27.0, 305.0	−277.0, 38.0	−90.4, 19.0	
[95% CI]	[119.9, 176.2]	[−148.1, −74.5]	[−50.8, −28.0]	
トリグリセリド (mg/dL)				
平均値 (SD)	63.7 (45.45)	−39.5 (53.02)	−29.0 (55.72)	0.009
中央値	57.0	−45.0	−44.6	
最小値, 最大値	10.0, 220.0	−115.5, 93.0	−87.4, 168.8	
[95% CI]	[46.4, 81.0]	[−59.6, −19.3]	[−50.2, −7.8]	

1.　ベースラインからの変化率（平均値）を対応のある t 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.1、Table 14.2.2.2.1、Table 14.2.2.3.1

non-HDL-C 及び VLDL-C に関する ITT 集団（29 例）における結果は、主要評価項目及び主な副次評価項目の結果と一致しており（表 20）、Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率の平均値は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった。

non-HDL-C の平均値はベースラインの 385.8 mg/dL（10.0 mmol/L）から Week 26/LOCF の 217.1 mg/dL（5.6 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は −168.7 mg/dL（−4.4 mmol/L）、変化率の平均値は−40%であった。VLDL-C の平均値はベースラインの 20.6 mg/dL（0.5 mmol/L）から Week 26/LOCF の 12.7 mg/dL（0.3 mmol/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−7.9 mg/dL（−0.2 mmol/L）、変化率の平均値は−29%であった。Lp(a)の低下率は他の apo B 含有リポたん白質よりも小さく、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は−11%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 20 non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率 －UP1002-AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

有効性評価項目 記述統計量	Week 26/LOCF での値			p 値 [1]
	測定値	変化量	変化率 (%)	
non-HDL-C (mg/dL)				
平均値 (SD)	217.1 (112.68)	−168.7 (141.39)	−40.0 (29.66)	< 0.001
中央値	195	−126	−47.7	
最小値, 最大値	44.0, 474.0	−387.0, 45.0	−89.7, 15.7	
[95% CI]	[174.2, 260.0]	[−222.5, −114.9]	[−51.3, −28.8]	
VLDL-C (mg/dL)				
平均値 (SD)	12.7 (9.14)	−7.9 (10.6)	−28.6 (57.45)	0.012
中央値	11.0	−9.0	−45.1	
最小値, 最大値	2.0, 44.0	−23.0, 18.5	−87.5, 183.3	
[95% CI]	[9.2, 16.2]	[−11.9, −3.9]	[−50.5, −6.8]	
Lp(a) (nmol/L)				
平均値 (SD)	62.0 (41.37)	−15.9 (36.13)	−11.0 (34.04)	0.094
中央値	60.7	−8.8	−13.4	
最小値, 最大値	9.2, 199.9	−138.1, 42.9	−62.9, 88.1	
[95% CI]	[46.2, 77.7]	[−29.7, −2.2]	[−23.9, 2.0]	

1. ベースラインからの変化率（平均値）を対応のある t 検定で検定したときの p 値。

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.4.1、Table 14.2.2.5.1、Table 14.2.2.6.1

Week 26、56 及び 78 における有効性の副次評価項目のベースラインからの変化（試験治療を完遂した集団）

試験治療を完遂した集団の有効性評価期における結果は、ITT 集団の結果と一致したが、低下率の平均値は Week 26 までの試験治療を完遂した集団（23 例）で大きかった（表 21）。

有効性の主な副次評価項目の Week 26 におけるベースラインからの変化は、いずれも臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p<0.001）。変化率の平均値は TC が−46%、apo B が−49%及びトリグリセリドが−45%であった。同様に、non-HDL-C 及び VLDL-C の Week 26 におけるベースラインからの変化も統計学的に有意であった（変化率の平均値：それぞれ−50%及び−45%、いずれも p<0.001）。本解析では、Lp(a)の Week 26 におけるベースラインからの変化も統計学的に有意であった（変化率の平均値：−16%、p=0.048）。

LDL-C の場合と同様に、脂質の副次評価項目の平均値は、Week 26 から Week 78 にかけてベースライン側にわずかに上昇したが、Week 78 におけるベースラインからの変化率の平均値はいずれの評価項目でも改善しており、Lp(a)を除き統計学的に有意な差が認められた。Lp(a)の平均値は、ベースライン側に上昇し、Week 78 におけるベースラインからの変化率は−2%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.842）。なお、Week 26 以降は、併用中の脂質低下療法の一部変更が可能であったことに留意する必要がある。

表 21 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の Week 26、56 及び 78 での値、並びに Week 26、56 及び 78 におけるベースラインからの変化量及び変化率－UP1002/AEGR-733-005 試験（試験治療を完遂した集団）

有効性評価項目 評価時点	測定値	変化量	変化率	p 値 [1]
TC (mg/dL)				
Week 26	235.8 (112.29)	−215.5 (131.84)	−45.7 (23.70)	< 0.001
Week 56	274.0 (144.19)	−177.2 (138.33)	−38.8 (27.02)	< 0.001
Week 78	281.2 (149.21)	−170.1 (169.75)	−35.3 (29.84)	< 0.001
apo B (mg/dL)				
Week 26	132.9 (70.81)	−138.6 (90.10)	−48.9 (26.12)	< 0.001
Week 56	148.8 (83.13)	−122.7 (83.30)	−45.2 (27.63)	< 0.001
Week 78	151.0 (88.96)	−120.5 (105.14)	−42.6 (30.71)	< 0.001
トリグリセリド (mg/dL)				
Week 26	56.9 (37.66)	−54.6 (44.24)	−44.9 (36.82)	< 0.001
Week 56	81.2 (69.27)	−30.4 (55.56)	−28.7 (42.25)	0.004
Week 78	77.9 (76.57)	−33.7 (72.36)	−30.9 (53.82)	0.012
non-HDL-C (mg/dL)				
Week 26	196.1 (107.22)	−210.3 (128.43)	−49.7 (24.95)	< 0.001
Week 56	229.3 (138.71)	−177.1 (131.80)	−43.9 (29.39)	< 0.001
Week 78	238.6 (146.41)	−167.8 (166.82)	−39.0 (32.28)	< 0.001
VLDL-C (mg/dL)				
Week 26	11.3 (7.61)	−10.9 (8.84)	−45.1 (36.53)	< 0.001
Week 56	16.3 (13.93)	−6.0 (11.27)	−28.2 (42.81)	0.005
Week 78	15.6 (15.34)	−6.7 (14.57)	−30.6 (54.58)	0.013
Lp(a) (nmol/L)				
Week 26	60.7 (42.95)	−20.7 (38.67)	−15.5 (35.50)	0.048
Week 56	64.6 (51.20)	−19.9 (32.47)	−20.2 (23.51)	< 0.001
Week 78	78.7 (54.51)	−5.7 (45.05)	−1.5 (35.63)	0.842

1. ベースラインからの変化率（平均値）を対応のある t 検定で検定したときの p 値。

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1.3、Table 14.2.4.1.1.1、Table 14.2.2.2.3、Table 14.2.4.2.1.1、Table 14.2.2.3.3、Table 14.2.4.3.1.1、Table 14.2.2.4.3、Table 14.2.4.4.1.1、Table 14.2.2.5.3、Table 14.2.4.5.1.1、Table 14.2.2.6.3、Table 14.2.4.6.1.1

2.2.3.3 有効性の探索的な評価項目

HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF までの変化（ITT 集団）、並びに Week 26 及び 78 までの変化（試験治療を完遂した集団）

Week 26/LOCF における HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−2.9 mg/dL（−0.1 mmol/L）と小さく、変化率の平均値は−7%（p=0.072）であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.10.1）。試験治療を完遂した集団（23 例）では、Week 26 における HDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−12%（p=0.004）であった。HDL-C は Week 78 までにベースライン側に上昇し、Week 78 におけるベースラインからの変化量の平均値は−2.3 mg/dL、変化率の平均値は−5%（p=0.246）であった点は重要である（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.10.3 及び Table 14.2.4.10.1.1）。

apo AI の平均値はベースラインの 114.7 mg/dL（1.15 g/L）から Week 26/LOCF の 105.3 mg/dL（1.05 g/L）まで低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−9.4 mg/dL（−0.09 g/L）、変化率の平均値は−7%であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.038）（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.11.1）。試験治療を完遂した集団（23 例）では、Week 26 における apo AI のベースラインからの変化率の平均値は−11%（p=0.003）であった。Week 78 までに apo AI はベースライン側に上昇し、Week 78 におけるベースラインからの変化量の平均値は−6.0 mg/dL（−0.06 g/L）、変化率の平均値は−4%（p=0.264）であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.11.3 及び Table 14.2.4.11.1.1）。

TC/HDL-C 比の Week 26/LOCF までの変化（ITT 集団）、並びに Week 26 及び 78 までの変化（試験治療を完遂した集団）

CVD リスクの評価として、有効性評価期及び安全性評価期中の TC/HDL-C 比を経時的に検討した。その結果、いずれの評価期でも TC/HDL-C 比はベースラインと比較して改善（低下）しており、統計学的に有意であった。ITT 集団（29 例）では、Week 26/LOCF における TC/HDL-C 比のベースラインからの変化率の平均値は−33%（p<0.001）であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8.1）。試験治療を完遂した集団（23 例）でも同様の結果であり、TC/HDL-C 比のベースラインからの変化率の平均値は、Week 26 で−38%、Week 78 で−33%（いずれも p<0.001）であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8.3 及び Table 14.2.4.8.1.1）。

hsCRP の Week 26/LOCF までの変化（ITT 集団）、並びに Week 26 及び 78 までの変化（試験治療を完遂した集団）

CVD の高リスクを示す可能性がある炎症性マーカーである hsCRP を、有効性評価期及び安全性評価期の各来院において評価した。

hsCRP を 1 mg/L 以下、1 mg/L 超～3 mg/L 以下、3 mg/L 超～10 mg/L 以下及び 10 mg/L 超に区分し、hsCRP のベースラインから Week 26 及び 78 までのシフト分析を実施した（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.9.4 及び Table 14.2.4.9.2.4）。ベースラインから Week 26 までに利用可能なデータを有する 28 例中 13 例（46%）では、hsCRP の区分に変化は認められず、11 例（39%）は改善（hsCRP が低下）、4 例（14%）は悪化（hsCRP が上昇）した。同様に、ベースライン及び Week 78 のデータを有する 22 例のうち、11 例（50%）では変化が認められず、8 例（36%）は改善、3 例（14%）は悪化した。

2.2.3.4 有効性に関するその他の解析

LDL-C に関するレスポンダー解析（有効性評価期：ITT 集団及び試験治療を完遂した集団）

Week 26/LOCF における LDL-C がベースラインから 15%以上又は 25%以上低下した被験者について、レスポンダー解析を実施し、被験者数及びその割合を評価した（表 22）。

Week 26/LOCF において LDL-C が 15%以上低下した被験者は 20 例であり、このうち 19 例では 25%以上の低下が認められた。レスポンダーの定義に該当した全ての被験者は、Week 26 までの有効性評価期を完了した。したがって、Week 26 において、ITT 集団の 69%（20/29 例）及び Week 26 までの試験治療を完遂した集団の 87%（20/23 例）は 15%レスポンダー、ITT 集団の 66%（19/29 例）及び Week 26 までの試験治療を完遂した集団の 83%（19/23 例）は 25%レスポンダーであった。

表 22 LDL-C に関するレスポンダー解析
－UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団、試験治療を完遂した集団）

有効性評価項目	ITT 集団 (N=29)		試験治療を完遂した集団 (N=23)	
	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI
Week 26/LOCF[1] での LDL-C がベースラインから 15%以上低下した被験者	20 (69.0)	[49.2, 84.7]	20 (87.0)	[66.4, 97.2]
Week 26/LOCF[1] での LDL-C がベースラインから 25%以上低下した被験者	19 (65.5)	[45.7, 82.1]	19 (82.6)	[61.2, 95.0]

1. LOCF は ITT 集団にのみ適用。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.2.1、Table 14.2.1.2.3

Week 26 において、LDL-C がベースラインから 50%以上低下した被験者は、ITT 集団では 29 例中 13 例（45%）であった。

Week 26 における LDL-C を検討したところ、有効性評価期を完了した 23 例中 8 例（35%）の LDL-C は 100 mg/dL 未満であり、1 例では 70 mg/dL 未満であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6）。Week 26 より前に試験を中止した別の 1 例の最終評価時点における LDL-C は 70 mg/dL 未満であった。

安全性評価期におけるアフェレーシス治療の頻度減少又は中止（ITT 集団）

臨床的ベネフィットの観点から、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、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）することができ、Week 78 まで低い LDL-C レベルを維持していた。

併用脂質低下療法を安全性評価期に変更したことによる LDL-C の変化（ITT 集団）

Week 78 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、他の脂質低下療法を一部変更した 14 例で−39%、変更しなかった 9 例で−38%であり、同程度であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.4.13.1）。

有効性評価期におけるアフェレーシスの有無別の LDL-C の変化（ITT 集団）

UP1002/AEGR-733-005 試験では、アフェレーシスを受けた被験者と受けなかった被験者において、有効性評価期の LDL-C の測定値及びベースラインからの変化を経時的に評価した（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.13）。有効性評価期開始時にアフェレーシスを受けていた被験者は 29 例中 18 例で、11 例はアフェレーシスを受けていなかった。ただし、アフェレーシスを受けていた 18 例中 5 例が有効性評価期に治験薬の投与を中止したのに対し、アフェレーシスを受けていなかった 11 例のうち投与を中止したのは 1 例であった。

ベースラインの LDL-C の平均値は、アフェレーシスを受けていた 18 例で 325.4 mg/dL であり、アフェレーシスを受けていなかった 11 例では 354.6 mg/dL であった。LDL-C のベースラインから Week 26/LOCF までの変化率の平均値は、有効性評価期にアフェレーシスを受けていた 18 例で−35%であり、アフェレーシスを受けていなかった 11 例では−49%であった。安全性評価期に移行した 23 例では、LDL-C のベースラインから Week 78

までの変化率の平均値は、アフェレーシスを受けていた 13 例で−32%であり、アフェレーシスを受けていなかった 10 例では−47%であった（2.7.3.7.2 項 Table 3.1.1 及び Table 3.1.2）。

この結果に基づき、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で違いがあるかを検討するため、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分散分析による事後解析を行った。モデルには固定パラメータとして、アフェレーシスの有無別の治療、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で意味のある違いは認められなかった（表 23）。

表 23　アフェレーシスを受けた被験者と受けなかった被験者の Week 26 における脂質及びリポたん白質のベースラインからの変化率
－UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

脂質パラメータ	アフェレーシスを受けなかった被験者 (N=11) 最小二乗平均値 (SD)	アフェレーシスを受けた被験者 (N=18) 最小二乗平均値 (SD)	推定差 (SD)（アフェレーシスあり vs なし）	p 値
LDL-C	−55.09 (8.94)	−47.99 (7.51)	7.10 (11.70)	0.5448
TC	−49.81 (8.15)	−43.81 (6.86)	6.00 (10.68)	0.5753
apo B	−53.20 (8.22)	−47.88 (6.92)	5.31 (10.83)	0.6246
non-HDL-C	−54.16 (8.89)	−48.25 (7.47)	5.90 (11.65)	0.6132
トリグリセリド	−41.24 (10.63)	−45.20 (9.03)	−3.96 (13.97)	0.7772
VLDL-C	−41.32 (10.67)	−45.21 (9.06)	−3.89 (14.03)	0.7820
HDL-C	−12.40 (5.34)	−10.25 (4.59)	2.16 (7.04)	0.7598
TC/HDL-C	−43.15 (7.88)	−37.09 (6.64)	6.07 (10.35)	0.5587
apo A1	−9.23 (4.54)	−11.31 (3.91)	−2.07 (5.99)	0.7302
Lp(a)	−23.13 (9.99)	−12.80 (8.56)	10.33 (13.24)	0.4364

注：混合モデルを用いた反復測定による解析結果及び t 検定による p 値。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8.4.

2.2.4　有効性の結論

外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験では、主要評価項目で有効性が確認され、Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は−40%（平均値）であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められた。本剤は HoFH の成人患者において、施行中の他の脂質低下療法に追加することにより、LDL-C 及び他のアテローム形成に関与する apo B 含有リポたん白質のレベルを迅速かつ有意に低下させた。この効果は、継続投与した 5 年間にわたり持続した。

2.3 HoFH 患者にロミタピドメシル酸塩（AEGR-733）を投与した試験に継続する非盲検、長期、第 3 相試験（AEGR-733-012 試験）

5.3.5.2-4

HoFH 患者を対象として実施した外国第 3 相試験である AEGR-733-012 試験のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.1 項に示す。また、本試験の概要を 2.7.6.22 項に、完全な報告を 5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験　治験総括報告書に示す。

本試験は UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験であり、本試験に組み込まれた被験者はいずれも本試験参加前に UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間の本剤投与を完了した。本試験期間中、有効性の評価項目は、Day 0（UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 の評価後の初回投与日）及びその後は 12 週間ごとに評価した。主要な評価時期は、長期継続投与試験の投与開始後 48 週、すなわち、UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間及び AEGR-733-012 試験の 48 週間を含む、本剤投与の Week 126 とした。

2.3.1 被験者の内訳及び曝露状況

UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間の投与を完了した 23 例のうち、19 例が本長期継続投与試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与された。3 例が本試験の投与期間中に試験を中止した。中止理由は、治験責任医師による判断（1 例）、トランスアミナーゼ上昇及びコンプライアンス不良（1 例）、並びに死亡（1 例）であった。更に 1 例は試験終了時の全ての評価を完了していたが、試験終了時に実施医療機関により中止に該当するとされた。17 例が Week 126 の有効性の主要評価時点までの投与を完了し、Week 126 までの試験治療を完遂した集団に含まれた。

UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の両試験の全投与を通して、19 例における本剤の曝露期間の平均値（治験薬の投与中断を除く、実際の投与期間）は 1686.5 日間（4.6 年）であり、最長曝露期間は 2072 日間（5.7 年）であった。これら 19 例における本剤の 1 日平均投与量は、UP1002/AEGR-733-005 試験で 40.4 mg/日、AEGR-733-012 試験で 42.3 mg/日であったが、これは最大耐量到達後の本剤の長期投与時の忍容性が良好であることを示している。

2.3.2 人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び HoFH に対する併用療法

UP1002/AEGR-733-005 試験への組入れ時の 19 例の平均年齢（範囲）は 30.4 歳（18～55 歳）であり、AEGR-733-012 試験への組入れ時の平均年齢は 31.9 歳であった。半数をわずかに上回る被験者は男性（19 例中 10 例、53%）であり、被験者の大多数（19 例中 17 例、89%）は白人であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン時に全 19 例はスタチン（主として、ロスバスタチン及びアトルバスタチン）を投与されており、16 例（84%）はエゼチミブも投与されていた（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.4）。
UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン時に 19 例中 9 例（47%）はアフェレーシスを受けていた（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.3）。

2.7.3.2.2.2 項に示したように、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 以後、アフェレーシスを含む脂質低下療法の変更が許容された。AEGR-733-012 試験の組入れ時、19 例中 16 例（84%）はスタチンを、13 例（68%）はエゼチミブを投与されていた（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.4）。3 例は UP1002/AEGR-733-005 試験中にアフェレーシスを中断し、6 例（32%）は AEGR-733-012 試験開始時にアフェレーシスを継続していた。長期継続投与試験の Week 102 に、更に 1 例がアフェレーシスを中断した。3 例は、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の期間を通して、アフェレーシスの間隔を延長した。2 例はアフェレーシスの実施頻度を減少し、1 例は 2 週間ごとを 3～4 週間ごとに、1 例は 1～2 週間ごとを 2～4 週間ごとに、それぞれ変更した。これらの延長されたアフェレーシス間隔は、長期継続投与試験の残りの期間中、継続された。

最大耐量のスタチン投与及びアフェレーシス治療、場合によってはエゼチミブも併用して高コレステロール血症の治療を受けていたにもかかわらず、Week 0（UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン）の LDL-C は、19 例中 12 例（63%）で 250 mg/dL（6.5 mmol/L）超、10 例（53%）で 300 mg/dL（7.8 mmol/L）超を示した（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6）。

2.3.3 有効性の結果

2.3.3.1 有効性の主要評価項目：LDL-C

有効性の主要評価項目：Week 126 における LDL-C のベースラインからの変化率

Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）における LDL-C のベースライン（先行試験である UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン）、Week 78 及び主要な評価時点である Week 126 での値、並びに Week 78 及び 126 におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 24 に示す。

Week 126 までの試験治療を完遂した集団で LDL-C 平均値は、ベースラインに 356 mg/dL（9.2 mmol/L）、Week 126 に 189 mg/dL（4.9 mmol/L）を示し、ベースラインからの変化率の平均値は−46%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められた（p<0.001）。本被験者集団における、長期継続投与試験期間中の経時的な LDL-C の変化率の平均値は比較的安定しており、UP1002/AEGR-733-005 試験での変化率の平均値と一致していた。このことは、本剤の長期投与に伴う脂質低下効果の減弱がないことを示している。

表 24 LDL-C のベースライン、Week 78 及び 126 での値、並びに Week 78 及び 126 における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率 －AEGR-733-012 試験（Week 126 までの試験治療を完遂した集団）

評価時点 記述統計量	測定値 (mg/dL)	変化量 (mg/dL)	変化率 (%)	p 値 [1]
ベースライン				
被験者数	17			
平均値 (SD)	355.6 (127.14)	NA	NA	NA
中央値	382.0			
最小値, 最大値	157.5, 564.0			
[95% CI]	[290.3, 421.0]			
Week 78				
被験者数	17	17	17	
平均値 (SD)	162.1 (62.99)	−193.6 (111.07)	−50.8 (19.77)	NA
中央値	135.0	−183.0	−53.8	
最小値, 最大値	71.0, 293.0	−433.0, 0.5	−76.8, 0.3	
[95% CI]	[129.7, 194.4]	[−250.7, −136.5]	[−60.9, −40.6]	
Week 126				
被験者数	17	17	17	
平均値 (SD)	188.8 (120.30)	−166.8 (110.28)	−45.5 (31.35)	< 0.001
中央値	160.0	−185.0	−52.3	
最小値, 最大値	26.0, 470.0	−324.5, 51.5	−85.7, 31.1	
[95% CI]	[127.0, 250.7]	[−223.5, −110.1]	[−61.6, −29.4]	

略号：NA = 該当なし

1. Week 126 までの全ての来院における 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。ベースラインから Week 126 までの変化率（平均値）を 0 とした仮説に対する p 値。

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

長期投与期間中の LDL-C の経時的変化（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団（19 例）における LDL-C のベースライン及び投与期間中の各来院での値、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を表 25 に示す。

LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、長期継続投与試験の全期間を通してかなり一定した値を示し、いずれの評価時点でも統計学的に有意な（p<0.001）低下が認められた。このことは、本剤の長期投与に伴う脂質低下効果の減弱がないことを示している（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.A）。

表 25 LDL-C のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、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（安全性解析対象集団）

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	82.2 (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)

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.

ベースラインから各来院までの LDL-C の変化率の平均値を図 19 に示す（2.7.3.5 項）。

2.3.3.2 有効性の副次評価項目

安全性解析対象集団（19 例）における有効性の副次評価項目のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値及びベースラインからの変化量及び変化率を表 26 に示す。

有効性の副次評価項目である TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の結果は、有効性の主要評価項目の LDL-C と比較して、変化の方向及び程度が一致していた。副次評価項目の全てについて、ベースラインから有効性の主な評価時点である Week 126 までの変化率の平均値は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p≤0.037、混合モデルを用いた反復測定による解析）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1、Table 14.2.2.2、Table 14.2.2.3、Table 14.2.2.4、Table 14.2.2.5 及び Table 14.2.2.6）。

なお、副次評価項目である TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C の試験終了時（各被験者の最終評価時）のベースラインからの変化率の平均値は、統計学的に有意に低下した（p<0.05）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1A、Table 14.2.2.2A、Table 14.2.2.3A、Table 14.2.2.4A 及び Table 14.2.2.5A）。試験終了時までの Lp(a)の変化には、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.652）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.6A）。

表 24 に示したように、Week 258 以降の評価時点のデータを有する被験者は、半数に満たなかった。Week 294 ではトリグリセリド及び VLDL-C の平均値に上昇がみられたが、Week 270 から Week 294 の評価対象被験者数が少ないため、この評価時点での変化の解釈には注意が必要である。

表 26 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、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（安全性解析対象集団）

評価項目	被験者数	平均値 (SD)		
		測定値	変化量	変化率
TC (mg/dL)				
ベースライン	19	442.7 (149.34)		
Week 78	19	226.8 (68.41)	−215.9 (132.98)	−44.9 (18.19)
Week 126	17	252.9 (131.88)	−203.9 (126.25)	−43.2 (25.35)
Week 174	16	228.0 (87.54)	−217.7 (125.28)	−46.9 (15.21)
Week 222	15	198.8 (94.95)	−235.8 (154.85)	−51.0 (21.34)
Week 246	14	210.9 (99.81)	−261.9 (128.45)	−54.1 (16.88)
Week 270	9	143.0 (56.24)	−285.6 (114.99)	−65.2 (15.97)
Week 294	3	210.0 (39.4)	−169.7 (64.65)	−43.9 (5.01)
p 値 [1]				p<0.001
apo B (mg/dL)				
ベースライン	19	269.2 (89.59)		
Week 78	19	118.8 (44.27)	−150.4 (81.62)	−53.2 (17.28)
Week 126	17	125.3 (73.89)	−152.9 (82.43)	−53.6 (23.74)
Week 174	16	111.1 (49.53)	−162.5 (66.84)	−59.4 (12.60)
Week 222	15	84.4 (49.21)	−178.7 (101.82)	−65.1 (20.72)
Week 246	14	93.1 (46.84)	−193.1 (86.50)	−65.9 (15.76)
Week 270	9	58.8 (35.53)	−209.7 (81.73)	−76.7 (16.09)
Week 294	3	86.0 (8.19)	−147.2 (73.24)	−60.9 (12.17)
p 値 [1]				p<0.001
トリグリセリド (mg/dL)				
ベースライン	19	105.5 (47.82)		
Week 78	19	56.1 (41.62)	−49.4 (46.90)	−45.0 (32.21)
Week 126	17	65.9 (55.22)	−43.7 (50.51)	−37.5 (42.52)
Week 174	16	68.9 (55.98)	−31.8 (45.40)	−31.7 (37.09)
Week 222	15	65.7 (56.18)	−31.2 (52.93)	−27.6 (48.88)
Week 246	14	57.6 (37.57)	−42.6 (33.34)	−41.9 (33.16)
Week 270	9	52.0 (45.23)	−49.9 (36.77)	−48.5 (34.24)
Week 294	3	132.7 (111.9)	31.7 (53.12)	29.2 (58.74)
p 値 [1]				p=0.004

表 26 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、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（安全性解析対象集団）（続き）

評価項目	被験者数	平均値 (SD)		
		測定値	変化量	変化率
non-HDL-C (mg/dL)				
ベースライン	19	398.7 (146.06)		
Week 78	19	185.1 (65.59)	−213.6 (129.10)	−49.7 (18.67)
Week 126	17	211.5 (128.21)	−200.5 (124.43)	−47.1 (27.83)
Week 174	16	181.6 (86.75)	−218.9 (120.97)	−53.5 (16.42)
Week 222	15	155.1 (94.61)	−233.9 (155.98)	−57.0 (24.07)
Week 246	14	170.6 (94.03)	−256.0 (128.51)	−58.8 (17.73)
Week 270	9	106.3 (58.15)	−281.4 (113.24)	−71.5 (17.65)
Week 294	3	176.7 (32.35)	−159.3 (61.49)	−46.6 (5.19)
p 値 [1]				p<0.001
VLDL-C (mg/dL)				
ベースライン	19	21.1 (9.60)		
Week 78	19	11.3 (8.34)	−9.8 (9.44)	−44.8 (32.85)
Week 126	17	13.2 (11.19)	−8.7 (10.41)	−36.8 (43.90)
Week 174	16	13.8 (11.05)	−6.3 (9.00)	−31.5 (36.32)
Week 222	15	13.3 (11.31)	−6.1 (10.78)	−26.3 (49.94)
Week 246	14	11.6 (7.58)	−8.4 (6.72)	−41.4 (34.20)
Week 270	9	10.3 (8.94)	−10.0 (7.32)	−48.7 (33.41)
Week 294	3	26.7 (22.50)	6.7 (10.87)	30.6 (59.94)
p 値 [1]				p=0.003
Lp(a) (mg/dL)				
ベースライン	19	87.1 (73.60)		
Week 78	18	81.6 (55.55)	−9.5 (48.33)	−4.6 (34.43)
Week 126	16	101.1 (68.99)	4.3 (35.95)	5.5 (43.62)
Week 174	15	106.3 (77.49)	7.7 (40.83)	10.2 (60.64)
Week 222	14	77.9 (62.45)	−20.2 (54.48)	−12.8 (49.00)
Week 246	13	96.9 (75.51)	−5.4 (54.42)	3.4 (54.22)
Week 270	9	82.8 (60.59)	−6.4 (50.67)	−6.6 (48.99)
Week 294	3	79.2 (68.79)	−1.0 (34.32)	−10.4 (35.64)
p 値 [1]				p=0.652

1. 全ての来院における 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 値で補正したときの p 値。

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.1A、Table 14.2.2.2A、Table 14.2.2.3A、Table 14.2.2.4A、Table 14.2.2.5A、Table 14.2.2.6A.

HDL-C 及び apo AI は、大部分の評価時点でベースラインと比較して低下したが、その変化は小さかった。試験終了時までの HDL-C のベースラインからの変化率の平均値には統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.076）が、apo AI では統計学的に有意な変化が認められた（p=0.003）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.10A、Table 14.2.2.11A）。

2.3.3.3 有効性に関するその他の解析

CVD のリスク評価として、長期継続投与試験中の TC/HDL-C 比を経時的に検討した。Week 126 においてデータが利用可能であった 17 例の TC/HDL-C 比は、ベースラインと比較して改善（低下）しており、ベースラインからの変化率の平均値は−37%で統計学的に有意であった（p<0.001）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8）。また、安全性解析対象集団の 19 例においても、試験終了時までの TC/HDL-C 比のベースラインからの変化率の平均値は統計学的に有意であった（p<0.001）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8A）。

hsCRP は試験終了時までの各来院時に評価した（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.9A）。hsCRP の中央値は、ベースラインに 2.0 mg/L（18 例）で、Week 126 に 1.1 mg/L（16 例）であり、ベースラインからの変化量の中央値は−0.6 mg/L（p=0.0347、Wilcoxon の順位和検定）であった。試験終了時までの大部分の評価時点で、この値と同程度かそれ以上の低下が認められた。

2.3.4 有効性の結論

AEGR-733-012 試験では、主要評価項目で有効性が確認され、Week 126 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−46%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められた。HoFH の成人患者において、施行中の他の脂質低下療法及び低脂肪食療法に追加して、本剤を最大耐量で投与することにより、LDL-C 及び他のアテローム形成に関与する apo B 含有リポたん白質のレベルが有意に低下した。一部の被験者では、5.7 年間の投与期間にわたり本剤の有効性が認められた。

2.4 HoFH 患者に BMS-201038（ロミタピドメシル酸塩）を投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する、非盲検、用量漸増、第 2 相試験（UP1001 試験）

5.3.5.2-5

HoFH 患者を対象として実施した第 2 相試験である UP1001 試験のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.2 項に示す。また、本試験の概要を 2.7.6.23 項に、完全な報告を 5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書に示す。

2.4.1 被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的及びベースライン特性

本試験は米国の 1 実施医療機関で実施され、6 例が組み入れられ、本剤の投与を受けた。なお、本試験の 6 例中 4 例は外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）にも組み入れられた。全 6 例は、本剤の開始用量を 0.03 mg/kg/日として投与を開始し、4 週間隔で用量を 0.1 mg/kg/日、0.3 mg/kg/日、1.0 mg/kg/日と漸増し、計画どおりに試験を完了した。4 つの用量段階での本剤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。

被験者は 3 例（50%）が男性、3 例（50%）が女性であり、平均年齢は 25.7 歳であった。身長及び体重の平均値はそれぞれ 164.3 cm 及び 67.0 kg であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 1）。

HoFH の診断は、臨床データのみでは疑念が残るため、全 6 例で遺伝子解析により確認した（Cuchel, 2007 N Engl J Med）。

本試験の被験者集団では予想されたように、また、いずれの被験者も試験参加の 4 週間以上前には全ての脂質低下療法を中止する必要があったことから、ベースラインにおいて、LDL-C 及び TC の著明な上昇が認められた（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 7）。ベースラインでの各脂質パラメータは、LDL-C が 480～789 mg/dL（12.4～20.4 mmol/L）、TC が 684～1212 mg/dL（17.7～31.3 mmol/L）の範囲であった。全 6 例で LDL-C は 450 mg/dL（11.6 mmol/L）を超え、4 例では 600 mg/dL（15.5 mmol/L）を超えていた。

2.4.2 有効性の結果

各用量を 4 週間投与した後の LDL-C、TC、apo B、non-HDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI のベースラインからの変化率の平均値を表 27 に示す。

0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg をそれぞれ 4 週間投与する漸増スケジュールで本剤を投与したとき、LDL-C、TC、apo B 及びトリグリセリドは低下し、統計学的に有意であった。本剤 1.0 mg/kg の投与終了時点における LDL-C、TC、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−51%、−58%、−56%及び−65%であった。更に、non-HDL-C 及び VLDL-C のベースラインからの変化率の平均値はいずれも−60%を超える低下を示した。これらの評価項目は、いずれも本剤の投与終了時点においてベースラインと比較して統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。Lp(a)のベースラインからの変化率の平均値は−11%であったが、統計学的に有意な差は認められなかった。

各脂質パラメータについては、ベースラインからの変化率の平均値に明らかな用量反応性が認められた（表 27）。本剤を 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg へ漸増したことに伴い、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ−4%、−7%、−25%、−51%となった。TC、apo B、トリグリセリド及び non-HDL-C でも同様の傾向が認められた。

HDL-C 及び apo AI のベースラインから本剤投与終了時点までの変化は、臨床的に重要な変化ではなく、統計学的に有意な差も認められなかった。投与終了時点における HDL-C は、ベースラインからの変化率の平均値が−2%と小さかった。apo AI のベースラインからの変化率の平均値は−6%であった。

表 27　本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/日をそれぞれ 28 日間投与した後の絶食下の脂質パラメータのベースラインからの変化率（平均値±SD）－UP1001 試験（全投与例）

有効性評価項目	本剤用量 [1]			
	0.03 mg/kg (Visit 5/Week 4)	**0.1 mg/kg (Visit 8/Week 8)**	**0.3 mg/kg (Visit 11/Week 12)**	**1.0 mg/kg (Visit 14/Week 16)**
LDL-C	−3.7 (8.29)	−7.1 (20.05)	−24.7 (5.32)****	−50.9 (9.31)****
TC	−4.8 (9.93)	−9.3 (16.60)	−29.8 (9.24)***	−58.4 (8.60)****
apo B	+10.2 (13.97)	−3.2 (18.83)	−14.7 (16.03)	−55.6 (13.49)***
トリグリセリド	+4.1 (43.52)	−24.9 (39.71)	−34.1 (22.78)*	−65.2 (13.26)****
non-HDL-C	−4.6 (10.13)	−9.7 (17.52)	−31.0 (9.32)***	−60.1 (8.86)****
VLDL-C	+34.4 (103.40)	+42.3 (142.46)	+3.3 (103.75)	−78.7 (23.10)***
Lp(a)	+1.0 (34.55)	+6.0 (22.94)	−18.7 (16.63)*	−10.5 (20.47)
HDL-C	−10.4 (8.97)*	+9.9 (25.63)	+11.6 (43.45)	−2.2 (18.02)
apo AI	+34.2 (90.93)	+22.4 (61.54)	+38.7 (86.20)	−6.1 (26.43)

1. 被験者ごとに約 28 日間隔で用量を 0.03 mg/kg から 0.1、0.3、1.0 mg/kg へ漸増した。用量別の被験者数は 6 例。

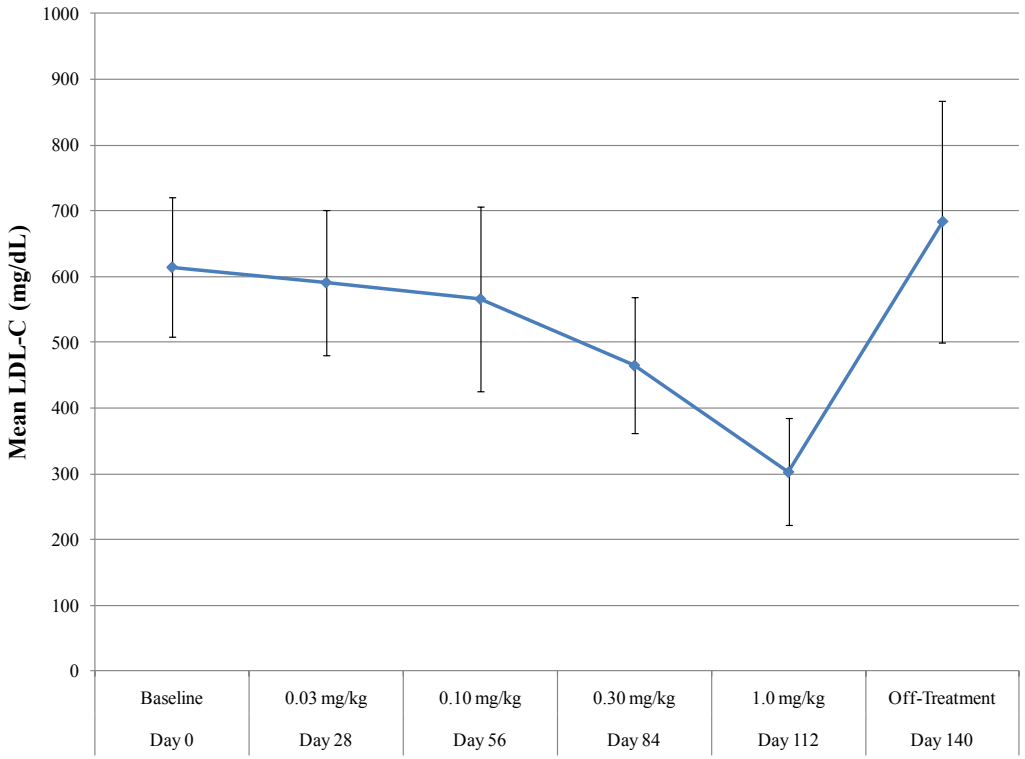
注:ベースラインからの変化率(平均値)を対応のある Student の t 検定で検定したときの p 値。:*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001、****p≤0.0001

出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 7c

個々の被験者での脂質パラメータのベースラインからの変化率に関する検討も実施した。ベースラインの脂質レベルには幅が見られたが、低下率は本試験中、全 6 例で類似していた。投与終了時点において、投与量の平均値は 67 mg（範囲：56～85 mg）（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 2）であり、TC は全例で 50%を超える低下が認められ、LDL-C 及びトリグリセリドは 6 例中 5 例で、apo B は 6 例中 3 例で 50%を超える低下が見られた。non-HDL-C 及び VLDL-C でも十分な低下が認められた。Lp(a)のベースラインから投与終了時点までの変化は一様ではなく、上昇及び低下の両方が見られた。

投与期間終了後、全ての被験者はいずれの脂質低下療法も実施しない 4 週間のフォローアップ期に移行し、その終了時に脂質パラメータが評価された。フォローアップ期の終了時点では、全例で投与終了時点と比較して LDL-C、TC、apo B 及びトリグリセリドの上昇が認められた。反跳現象を示す LDL-C（平均値）を図 3 に示す。投与終了時点から 4 週間の無治療期間後の評価までの LDL-C の上昇の範囲は、全 6 例で+ 56%～+ 259%であった。投与終了時点から無治療期間終了時までの変化率の平均値は、LDL-C で+ 135%、TC で+ 157%、apo B で+ 157%及びトリグリセリドで+ 184%であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 7d、Appendix 7f、Appendix 7h 及び Appendix 7i）。

図 3　本剤を 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg で投与後及び投与中止 28 日後の LDL-C（平均値±SD）－UP1001 試験（全投与例）



注：被験者ごとに約 28 日間隔で用量を 0.03 mg/kg から 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg へ漸増した。用量別の被験者数は 6 例。
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験　治験総括報告書　Appendix 7l

2.4.3　有効性の結論

本試験における脂質及びリポたん白質パラメータの評価により、本剤は HoFH 患者で高い有効性を示し、LDL-C 及び他のアテローム形成に関与する apo B 含有リポたん白質のレベルを低下させることが示された。

本試験により、HoFH 患者での MTP 阻害薬の使用に関する proof-of-concept が示され、当該患者集団を対象とした第 3 相ピボタル試験の実施を支持する結果が得られた。

2.5 LDL-C が高値の日本人及び白人被験者にロミタピドメシル酸塩を投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回及び反復漸増投与試験（AEGR-733-023 試験）

5.3.3.1-1

LDL-C が高値の健康な日本人及び白人被験者を対象に実施した第 1 相試験である AEGR-733-023 試験のデザイン上の重要な特徴の概要を 2.7.3.1.4.1.3 項に示す。また、本試験の概要を 2.7.6.2 項に、完全な報告を 5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書に示す。

2.5.1 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

本試験では、健康な日本人（36 例）及び白人（36 例）の男性被験者 72 例が 4 つのコホートに無作為に割り付けられ、治験薬を投与された（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.1.1）。コホート 1 では、日本人及び白人被験者の各 10 例が本剤 10 mg 投与に、各 2 例がプラセボ投与に割り付けられた。コホート 2、3 及び 4 では、日本人及び白人被験者の各 6 例が本剤投与（それぞれ 20、40 及び 60 mg）、各 2 例がプラセボ投与に割り付けられた。

72 例中 69 例が 15 日間の投与を完了した。試験を中止した被験者は、日本人被験者 2 例及び白人被験者 1 例であり、中止理由は有害事象のためであった。実薬を投与された 56 例の累積投与量の範囲は、コホート 1（10 mg 投与）の 150 mg からコホート 4（60 mg 投与）の 900 mg であった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 12-1）。

全コホートの被験者の平均年齢の範囲は、日本人被験者で 30～34 歳（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）、白人被験者で 31～38 歳（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.2）であった。

2.5.2 薬力学の結果：LDL-C のベースラインからの変化

日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg 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（平均値）を用量別に表 28 に、LDL-C の変化率（平均値）の経時的変化を図 4 に示す。

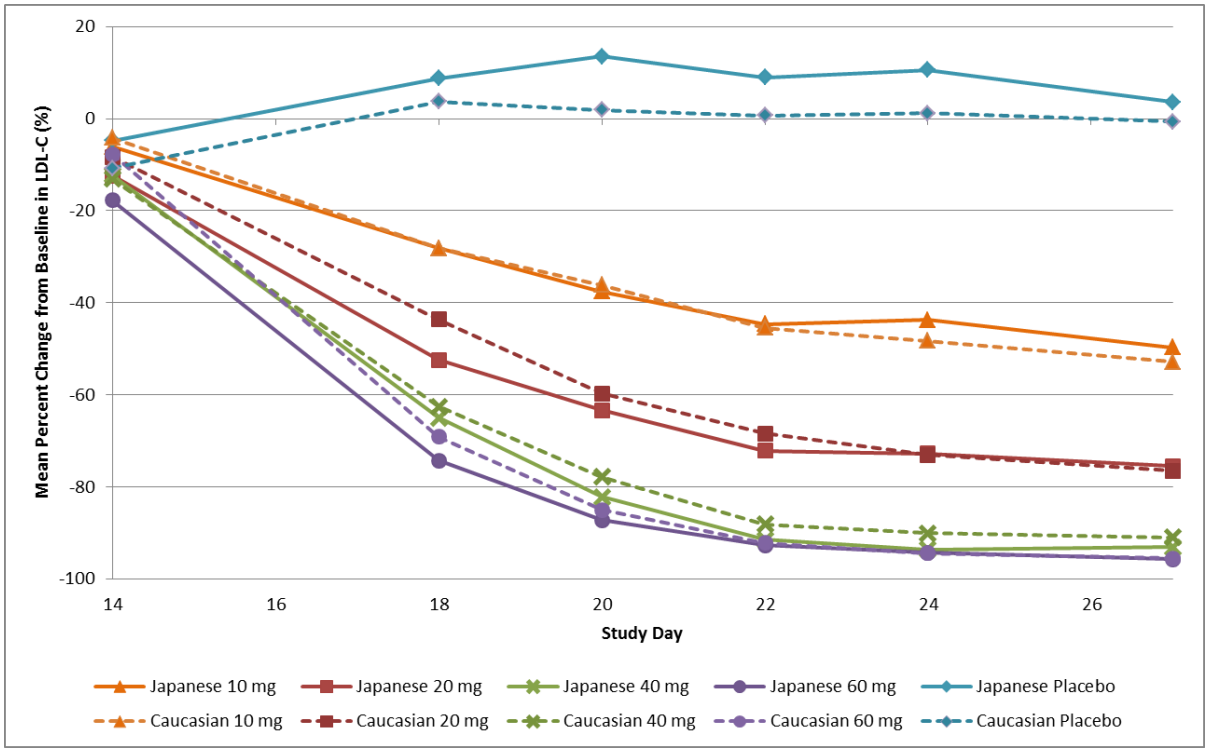
日本人及び白人被験者において、LDL-C のベースラインからの変化量は、プラセボを投与された被験者に比べ本剤を投与された被験者で顕著に大きかった。LDL-C の低下は用量依存的で、日本人及び白人被験者で同程度であった。LDL-C の平均値の最小値は日本人被験者で 5.8 mg/dL 及び白人被験者で 6.4 mg/dL であり、ベースラインからの変化率の平均値の最大値は、コホート 4（60 mg 投与）の 27 日目の投与 8 及び 12 時間後に認められ、日本人被験者で−95.7%及び白人被験者で−95.4%であった。

表 28 日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg 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（平均値±SD）－AEGR-733-023 試験（薬力学解析対象集団、N=72）

	日本人被験者			白人被験者		
用量	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変化率[1] 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変化率[1] プラセボとの比較[2]
プラセボ	34.1	3.6 (9.9)%	NA	33.6	−0.7 (17.2)%	NA
10 mg	33.8	−49.7 (13.9)%	−47.5%	31.2	−52.8 (16.8)%	−49.5%
20 mg	32.2	−75.4 (14.0)%	−81.1%	36.0	−76.5 (7.0)%	−80.7%
40 mg	32.5	−93.0 (5.3)%	−101.4%	31.2	−91.0 (2.9)%	−97.2%
60 mg	30.2	−95.7 (2.1)%	−102.6%	37.7	−95.4 (2.1)%	−99.0%

NA=該当なし
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 4　日本人及び白人被験者に本剤 10～60 mg 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（平均値）の経時的変化 －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.

2.5.3　薬力学の結論

本剤は、15 日間投与することにより、日本人及び白人被験者において、プラセボを投与された被験者に比べ LDL-C を低下させた。LDL-C の低下は日本人及び白人被験者で同程度であり、用量依存性が認められた。

2.6 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）とエゼチミブを併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験（AEGR-733-001 試験）

5.3.5.1-4

本試験の概要を 2.7.6.28 項に、完全な報告を 5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書に示す。

2.6.1 試験デザイン

本試験は、本剤とエゼチミブを併用投与したときの安全性及び有効性を、それぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、3 群、並行群間比較第 2 相試験であった。本試験は、被験者の適格性を検討するためにベースラインの脂質パラメータ及び他のベースライン特性を評価する 1～2 週間のスクリーニング期、及び 12 週間の投与期の 2 期で構成された。スクリーニング期には前治療で脂質低下療法を受けていた被験者の 4 週間の休薬期間を含め、投与期には中間評価のための Week 4 及び 8 の来院を含めた。スクリーニング時に、被験者には本試験終了まで低脂肪食（脂肪からのエネルギー摂取率 20%未満）を摂取するよう指導した。

被験者（目標被験者数：75 例）を 1：1：1 の割合で、本剤単剤群、本剤とエゼチミブの併用群又はエゼチミブ単剤群のいずれかに無作為割付けする計画であり、投与期間は 12 週間とした。

本試験の主な選択基準及び除外基準は表 3 に示す。

2.6.2 被験者の内訳、曝露状況、人口統計学的及びベースライン特性

本試験では被験者 85 例が、以下の 3 群のいずれかに無作為割付けされた。

- 本剤単剤群［本剤とエゼチミブのプラセボを投与（本剤は開始用量を 5 mg として 4 週ごとに 7.5 mg、10 mg と用量を漸増）］：28 例
- エゼチミブ単剤群（本剤のプラセボとエゼチミブ 10 mg を投与）：29 例
- 本剤とエゼチミブの併用群［本剤とエゼチミブ 10 mg を投与（本剤の用量は本剤単剤群と同様に漸増）］：28 例

試験を中止した被験者は合計で 18 例（21.2%）であり、内訳は本剤とエゼチミブの併用群で 4 例（14%）、本剤単剤群で 9 例（32%）、エゼチミブ単剤群で 5 例（17%）であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2）。中止理由は、エゼチミブ単剤群の 1 例（追跡不能）を除き、いずれも有害事象であった。

各投与群での服薬遵守状況は概ね同様であった。全投与期間における各投与群の本剤の服薬遵守率の平均値は87%～90%、エゼチミブの服薬遵守率の平均値は87%～91%であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.15）。

本試験に組み入れられた 85 例のうち、45 例（53%）が女性、40 例（47%）が男性であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.4）。平均年齢（範囲）は 56 歳（37～71 歳）であった。被験者の性別、人種及び CVD のリスクファクターの分布に投与群間で大きな違いは見られなかった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5）。

また、各投与群でのベースラインの LDL-C は同様であり、その平均値の範囲は 163.5～169.1 mg/dL（4.2～4.4 mmol/L）であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.9）。CVD のリスクファクターでは、年齢（男性で 45 歳以上、女性で 55 歳以上）、早発性冠動脈疾患の家族歴及び高血圧症（降圧剤を服用中）に該当する被験者が多かった。

2.6.3 有効性の結果

有効性の主要評価項目は、治験薬を 12 週間投与した後の LDL-C のベースラインからの変化率であった。Week 12 のデータを有する被験者を解析対象として、LDL-C の変化率を従属変数、投与群をグループ変数とする一元配置分散分析を用いて解析した。副次評価項目は TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、Lp(a)、HDL-C、apo AI 及び hsCRP 等であった。脂質パラメータ（空腹時）は、スクリーニング（Day −7 及び Day −4）、Day 0、投与期の Week 4、8 及び 12 に評価した。Lp(a)及び hsCRP は、Day 0 及び Week 12 に評価した。

治験薬を 12 週間投与した後の LDL-C の変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−46.2%、本剤単剤群で−29.9%、エゼチミブ単剤群で−19.6%であった（表 29）（$p<0.001$、分散分析）（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1）。これらの結果から、LDL-C の低下に対する本剤とエゼチミブの併用効果は相加的であることが示唆された。LDL-C の低下の程度は、本剤とエゼチミブの併用群では本剤単剤群及びエゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.013$ 及び $p<0.001$）。また、本剤単剤群では Week 12 における LDL-C のベースラインからの変化率はエゼチミブ単剤群よりも大きく減少し、統計学的に有意であった（$p=0.016$）。

表 29　LDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における ベースラインからの変化率－AEGR-733-001 試験 （Week 12 のデータが利用可能な被験者集団）

評価時点 記述統計量	本剤+ エゼチミブ	本剤 単剤	エゼチミブ 単剤
ベースライン、被験者数	24	19	24
平均値 (SD)	168.4 (26.9)	171.1 (32.9)	161.1 (27.0)
中央値	171.5	170.0	156.5
最小値, 最大値	113, 220	115, 227	116, 260
Week 12、被験者数	24	19	24
平均値 (SD)	89.8 (41.9)	120.0 (34.1)	128.3 (18.2)
中央値	81.5	119.0	127.0
最小値, 最大値	40, 215	60, 172	101, 184
ベースラインからの変化率	24	19	24
平均値 (SD)	−46.2 (23.8)	−29.9 (15.3)	−19.6 (9.9)
中央値	−51.4	−29.7	−17.5
最小値, 最大値	−80.0, 18.6	−60.0,5.5	−38.9, −2.5
統計学的比較 [1]			
本剤 + エゼチミブ vs 本剤単剤		0.013	
本剤 + エゼチミブ vs エゼチミブ単剤		<0.001	
本剤単剤 vs エゼチミブ単剤		0.016	

1.　t 検定による p 値。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1

有効性の副次評価項目の TC、apo B 及び non-HDL-C でも、同様の結果が認められた（表 30）。治験薬を 12 週間投与した後のベースラインからの変化率は、本剤とエゼチミブの併用群では本剤単剤群及びエゼチミブ単剤群よりも大きく減少し、統計学的に有意であった。また、Week 12 における TC、apo B 及び non-HDL-C のベースラインからの変化率は、本剤単剤群ではエゼチミブ単剤群よりも大きく減少し、統計学的に有意であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2、Table 14.2.5 及び Table 14.2.6）。

本剤とエゼチミブの併用群及び本剤単剤群では、トリグリセリド、Lp(a)及び apo AI についてもベースラインからの低下が認められたが、エゼチミブ単剤群ではこれらのパラメータのベースラインからの上昇が見られた（各投与群での変化率の平均値）。

表 30 Week 12 における脂質パラメータ（空腹時）のベースラインからの変化率（平均値±SD）－AEGR-733-001 試験（Week 12 のデータが利用可能な被験者集団）

有効性評価項目	本剤 + エゼチミブ (N=24)	本剤単剤 (N=19)	エゼチミブ単剤 (N=24)
TC[1]	−34.4 (18.8)	−22.8 (12.3)	−12.0 (8.7)
apo B[1]	−36.6 (21.7)	−23.7 (14.2)	−14.5 (10.6)
non-HDL-C[1]	−41.3 (22.7)	−26.9 (14.6)	−17.0 (10.5)
トリグリセリド	−7.0 (36.0)	−5.8 (33.6)	2.7 (35.1)
Lp(a)[2]	−12.0 (23.7)	−11.4 (29.1)	7.5 (24.1)
HDL-C[2]	−9.2 (14.4)	−6.2 (10.8)	5.9 (9.6)
apo AI[2]	−10.7 (15.8)	−8.0 (12.3)	2.3 (9.5)

1. 2 群比較（本剤+エゼチミブ vs 本剤単剤、本剤+エゼチミブ vs エゼチミブ単剤、本剤単剤 vs エゼチミブ単剤）において、結果は全て統計学的に有意であった（p<0.035、t 検定）。
2. 本剤+エゼチミブ vs エゼチミブ単剤、本剤単剤 vs エゼチミブ単剤の比較で結果は統計学的に有意であった（p<0.033、t 検定）。

注：併用投与、本剤単剤、エゼチミブ単剤の各被験者数は、TC、non-HDL-C、トリグリセリド及び HDL-C でそれぞれ 24 例、19 例及び 24 例、apo B 及び apo AI でそれぞれ 24 例、18 例及び 23 例、Lp(a) でそれぞれ 20 例、18 例及び 21 例であった。

出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2、Table 14.2.3、Table 14.2.4、Table 14.2.5、Table 14.2.7、Table 14.2.6、Table 14.2.8

Week 4（本剤 5 mg を 4 週間投与した時点）及び Week 8（本剤 7.5 mg を 4 週間投与した時点）における LDL-C の解析結果は、Week 12 の場合と同様であり、本剤とエゼチミブの併用群では LDL-C の低下率がエゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.11 及び Table 14.2.19）。Week 4 における LDL-C の変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−34.5%、エゼチミブ単剤群及び本剤単剤群でそれぞれ−19.9%及び−18.6%であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。Week 8 における LDL-C の変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−38.0%、エゼチミブ単剤群及び本剤単剤群でそれぞれ−21.6%及び−26.4%であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。

Week 12 における hsCRP のベースラインからの変化率の中央値は、本剤とエゼチミブの併用群で 3.1%、本剤単剤群で−9.3%、エゼチミブ単剤群で 36.7%であった。

2.6.4 有効性の結論

比較的低用量（5～10 mg）の本剤とエゼチミブを併用投与したとき、又は本剤を単剤で投与したとき、臨床的に意義のある血清脂質の低下が認められ、多くの脂質パラメータにおいて、エゼチミブを単剤で投与したときと比較して優れた効果が認められ、統計学的に有意であった。本剤とエゼチミブを併用投与したときの脂質低下効果は、それぞれの単剤を投与したときよりも有意に大きかった。

本試験の結果から、本剤の単剤での投与及び本剤と他の脂質低下薬との併用投与による本剤の低用量での投与について、検討を継続することは妥当であると考えられた。

2.7 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（別名：BMS-201038［ロミタピドメシル酸塩］）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
（AEGR-733-003a 試験）

5.3.5.1-2

本試験の概要を 2.7.6.26 項に、完全な報告を 5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書に示す。

2.7.1 試験デザイン

本試験は、本剤（用量 2.5～10 mg）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの有効性及び安全性を、本剤の各用量を単剤で投与したときと比較し、評価することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、11 群、並行群間比較第 2 相試験であった。プラセボ並びにアトルバスタチン 20 及び 80 mg 単剤療法との比較も実施した。

本試験では、当初、286 例を 11 群（各 26 例）に無作為割付けする計画であり、投与期間は 8 週間とした。スクリーニングは治験薬投与開始の 1 ヵ月前から 7 日前までに実施し、その後の来院は Day 0、Week 1、2、4、6 及び 8 とした。

本試験の被験者は、年齢 18～70 歳の男性又は女性で、フレデリクソン分類が IIa 型又は IIb 型の脂質異常症［NCEP のリスクファクターが 0 又は 1 つの場合：LDL-C が 160 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満（4.1～6.5 mmol/L）、NCEP のリスクファクターが 2 つ以上の場合：LDL-C が 130 mg/dL 以上 250 mg/dL 未満（3.4～6.5 mmol/L）］を有し、かつ、空腹時のトリグリセリドが 400 mg/dL 以下（4.5 mmol/L）の患者とした。ただし、コントロール不良の高血圧症、慢性腎不全の既往、肝疾患の既往、基準値上限の 1.5 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇、アルコールの常用（1 日に 1 杯を超える飲酒）、NYHA 機能分類

で Class II から Class IV に分類される心不全、急性 CVD の既往又は糖尿病を有する患者は本試験の対象から除外することとした。

本試験において、多くの被験者に軽度から高度の胃腸障害が発現したことから、治験依頼者は当該有害事象の原因を突き止めるために、被験者の組入れが完了する前に本試験を一時中断した。その後の調査の結果、本試験用の製剤に使用されたカプセルに細菌（セレウス菌）が混入した可能性が示唆された。本試験で認められた症状は、セレウス菌感染に伴う胃腸障害と一致しており、本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した被験者での胃腸障害の発現率及び重症度は、この細菌混入によって増大した可能性があると考えられた。この細菌混入は、薬剤の基質及び製剤の各バッチにおける全好気性菌数、並びにイースト及びカビの数を対象とした微生物学的試験導入前の製剤開発の早い段階で 1 回のみ発生したものであった。

本試験は、試験全体が早期に中止されたことから、本試験の有効性のデータは他の試験のデータとの併合解析には使用しなかった。以下に本試験の要約を示す。

2.7.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

本試験の解析対象集団は 113 例からなり、各投与群の内訳は以下の通りであった。

A 群（プラセボ群）：13 例
B 群（アトルバスタチン 20 mg 単剤群）：11 例
C 群（アトルバスタチン 80 mg 単剤群）：7 例
D 群（本剤 2.5 mg 単剤群）：7 例
E 群（本剤 5 mg 単剤群）：10 例
F 群（本剤 7.5 mg 単剤群）：10 例
G 群（本剤 10 mg 単剤群）：12 例
H 群（本剤 2.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群）：11 例
I 群（本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群）：11 例
J 群（本剤 7.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群）：12 例
K 群（本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群）：9 例

なお、本試験が中止された時点で、Week 8 に達していた被験者はいなかった。

全 113 例の平均年齢（範囲）は 56 歳（28～70 歳）であった。56 例（50%）が女性、57 例（50%）が男性であり、被験者の大部分が白人［103 例（91%）］であった。

2.7.3 有効性の結果

有効性の主要評価項目は、Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率であったが、本試験は早期に中止され、Week 8 に達していた被験者は存在しなかったため、Week 2 及び 4 までの結果を示す。投与群間の差は一元配置分散分析を用いて検討した。

プラセボ群を除く全ての投与群では、投与後の全ての来院時点において、脂質パラメータの大部分でベースラインからの低下が認められた。投与期間中に見られた脂質パラメータの低下の程度は、投与群及び各投与群における用量に関連しており、概して用量が高いほど脂質パラメータの低下率も大きかった。プラセボ群では、脂質パラメータに臨床的に意義のある変化は認められなかった（多くの脂質パラメータで、ベースラインと比較してわずかな上昇が見られた）。

臨床的に意義のある脂質パラメータの低下は Week 1 には既に認められたが、ほとんどの脂質パラメータに対する効果は投与開始から数週間後に最も大きかった（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-1）。最大の効果は Week 4 までの投与で認められたが、各投与群の被験者数が少なかったことから、Week 2 の結果も示す。

Week 2 及び 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれプラセボ群で+ 1%及び+ 13%、本剤 2.5 mg 単剤群で 0%及び+ 7%、本剤 5 mg 単剤群で−26%及び−23%、本剤 7.5 mg 単剤群で−30%及び−38%、本剤 10 mg 単剤群で−37%及び−49%であった。本剤をアトルバスタチンとの併用で投与した群での Week 2 及び 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ本剤 2.5 mg とアトルバスタチンの併用群で−52%及び−54%、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で−54%及び−62%、本剤 7.5 mg とアトルバスタチンの併用群で−73%及び報告値なし、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群では−66%及び−72%であった。アトルバスタチンを単剤で投与した群での Week 2 及び 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれアトルバスタチン 20 mg 単剤群で−31%及び−36%、アトルバスタチン 80 mg 単剤群で−46%及び−53%であった。

2.7.4 有効性の結論

本試験は、試験全体が早期に中止されたことから、有効性に関する最終的な結論を示すことはできない。しかし、本試験で得られた本剤の脂質低下効果に関する結果は、他の試験の結果と一致していた。投与群間のデータの比較では、本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用して投与したときの LDL-C の低下率は、いずれかの薬剤を単剤で投与したときよりも大きいことが示された。本試験における本剤の用量範囲では、脂質低下効果の用量反応が明らかであった。

2.8 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（別名：BMS-201038［ロミタピドメシル酸塩］）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
（AEGR-733-003b 試験）

5.3.5.1-3

本試験の概要を 2.7.6.27 項に、完全な報告を 5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書に示す。

2.8.1 試験デザイン

本試験は前の試験（AEGR-733-003a）からの継続試験であった。治験実施計画書を改訂すると共に、新たな製剤（治験薬）を用いて試験を再開した。治験実施計画書の改訂では、投与群を 11 群から 6 群に減らし、本剤の 2.5 及び 7.5 mg 投与群（単剤投与及びアトルバスタチンとの併用投与）、並びにアトルバスタチンの 80 mg 単剤群は評価しないこととした。これにより、目標被験者数は 286 例から 156 例と少なくなった。本試験は前の試験と同じであり、試験実施計画の全面的な変更のない、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験として実施した。投与期間は 8 週間とした。スクリーニングは、投与開始前の Day −35、Day −10 及び Day −7 の合計 3 回実施し、その後の来院は Day 0、Week 1、2、4 及び 8 とした。全試験期間を通して、被験者には供給エネルギーが脂肪から 30%未満、飽和脂肪酸から 7%未満、かつ、食事性コレステロールが 200 mg 未満の低脂肪／低コレステロール食を摂取するよう指導した。

本試験の主な選択基準及び除外基準は表 3 に示す。

2.8.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

本試験では 157 例が以下の 6 群に無作為割付けされた。

A 群（プラセボ群）：27 例
B 群（アトルバスタチン 20 mg 単剤群）：26 例
C 群（本剤 5 mg 単剤群）：26 例
D 群（本剤 10 mg 単剤群）：26 例
E 群（本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群）：26 例
F 群（本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群）：26 例

全体では、157 例中 53 例（34%）が試験を中止した［プラセボ群：1 例（4%）、アトルバスタチン単剤群：1 例（4%）、本剤 5 mg 単剤群：9 例（35%）、本剤 10 mg 単剤群：16 例（62%）、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群：8 例（31%）、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群：18 例（69%）］（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報

告書 Table 14.1-1）。中止理由は有害事象が最も多く、53 例中 44 例は有害事象により試験を中止した。

各投与群での服薬遵守率の中央値は 51%（本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群）～80%（プラセボ群及びアトルバスタチン単剤群）であった（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.1-5）。

被験者の平均年齢（範囲）は 54 歳（22～70 歳）であった（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2）。女性（55%）が男性（45%）より多く、各投与群でも女性の方が多かった。被験者は大部分（81%）が白人で、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（15%）が多かった。利用可能なデータを有する被験者の約半数［51%（78/152 例）］は CVD のリスクファクターを 2 つ以上有していた。

2.8.3 有効性の結果

有効性の主要評価項目は、Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率であった。全投与群間での差は LDL-C の変化率を従属変数、投与群を独立変数とする一元配置分散分析を用いて検討した。解析対象は、Week 8 のデータが利用可能な被験者とした。全ての脂質パラメータについて、Week 8 におけるベースラインからの変化率（平均値）を表 31 に示す。また、Week 8 における各投与群での LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）を表 32 に示す。

Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群で 2%、アトルバスタチン単剤群で−42%、本剤 5 mg 単剤群で−16%、本剤 10 mg 単剤群で−37%、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で−47%、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群で−50%であった。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群では、Week 8 における LDL-C のベースラインからの低下はプラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意であった（$p<0.0019$）。LDL-C の低下率は、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）で最も大きかった。本剤 5 mg 単剤群（C 群）及び本剤 10 mg 単剤群（D 群）での低下率はアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも小さかった。本剤とアトルバスタチンを併用した 2 つの群（E 群及び F 群）での LDL-C の低下率は、それぞれの用量で本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）よりも大きかったが、アトルバスタチン単剤群（B 群）との比較では統計学的に有意な差は認められなかった。

表 31　Week 8 における脂質パラメータ（空腹時）のベースラインからの変化率（平均値±SD）
－AEGR-733-003b 試験（Week 8 の評価可能被験者）

有効性評価項目	プラセボ (N=26)	アトルバスタチン 20 mg (N=25)	本剤 5 mg (N=19)	本剤 10 mg (N=10)	本剤 5 mg + アトルバスタチン (N=18)	本剤 10 mg + アトルバスタチン (N=9)
LDL-C	2 (11.2)	−42 (16.4)	−16 (17.3)	−37 (23.0)	−47 (19.2)	−50 (28.0)
TC	2 (9.9)	−30 (12.4)	−18 (14.6)	−33 (19.0)	−37 (15.3)	−40 (20.7)
apo B	0 (11.0)	−34 (13.0)	−17 (12.4)	−36 (21.9)	−41 (16.9)	−46 (19.8)
トリグリセリド	−1 (22.8)	−14 (63.9)	−10 (39.0)	−12 (98.6)	−31 (29.8)	−26 (29.1)
non-HDL-C	2 (10.3)	−38 (15.8)	−19 (17.1)	−36 (26.0)	−45 (17.7)	−48 (24.5)
VLDL-C	−1 (22.6)	−26 (16.7)	−6 (35.9)	−12 (96.8)	−31 (30.0)	−25 (29.7)
HDL-C	3 (12.2)	4 (13.5)	−9 (22.1)	−16 (13.7)	−2 (22.4)	−4 (16.9)
apo AI	−1 (10.2)	−1 (11.6)	−10 (12.0)	−20 (9.9)	−6 (19.3)	−9 (11.6)

注：評価対象被験者数は、LDL-C で計 104 例、VLDL-C で合計 105 例であった。
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-1

表 32　Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）
－AEGR-733-003b 試験（ITT 集団）

投与群	被験者数	LSM	全体の p 値 [1]	対比較の p 値 [2]				
				B	C	D	E	F
A	25	1.94	<0.0001	<0.0001	0.0019	<0.0001	<0.0001	<0.0001
B	24	−41.64			<0.0001	0.4761	0.3236	0.2402
C	18	−15.79				0.0038	<0.0001	<0.0001
D	10	−36.80					0.1456	0.1148
E	18	−47.20						0.7096
F	9	−49.94						

略号：LSM = 最小二乗平均
1.　分散分析による p 値。
2.　t 検定による p 値。
投与群：A = プラセボ、B = アトルバスタチン 20 mg、C = 本剤 5 mg、D = 本剤 10 mg、E = 本剤 5 mg + アトルバスタチン 20 mg、F = 本剤 10 mg + アトルバスタチン 20 mg
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-2

副次評価項目の TC、apo B 及び non-HDL-C についても主要評価項目と同様の結果が認められた（表 31、5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-2a）。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群では、これら 3 つの脂質パラメータの平均値にはベースラインからの低下が認められ、低下率は本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群で最も大きく、本剤 5 mg 単剤群で最も小さかった。トリグリセリド及び VLDL-C の変化率に投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。apo AI の平均値には、いずれの群でも Week 8 においてベースラインから低下した。しかし、全投与群間の比較では統計学的に有意な差が認められたが、各投与群とプラセボ群との対比較では認められなかった。HDL-C の平均値には、ベースラインから Week 8 までに上昇及び低下の両方が見られ、全投与群間の比較では統計学的に有意な差が認められたが、各投与群とプラセボ群との対比較では認められなかった。

2.8.4　有効性の結論

本剤の投与により LDL-C、TC、non-HDL-C 及び apo B は、Week 8 においてベースラインからの低下が見られた。これらの低下は用量依存的で、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。トリグリセリドも用量依存的に低下したが、統計学的に有意な差は認められなかった。apo AI 及び HDL-C では用量依存的な低下は明確には認められなかった。本剤の投与により HDL-C は低下したが、その後上昇に転じ、Week 8 まで上昇し続けた。

本剤とアトルバスタチンを併用投与したとき、本剤又はアトルバスタチンを単剤で投与したときよりも効果的に LDL-C、TC、apo B 及び non-HDL-C が低下した。

2.9 低用量の AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）を投与したときの MRS で測定した肝脂肪の蓄積に対する効果を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（AEGR-733-004 試験）

5.3.5.1-5

本試験の概要を 2.7.6.29 項に、完全な報告を 5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書に示す。

2.9.1 試験デザイン

本試験は、本剤 2.5、5、7.5 若しくは 10 mg を単剤で投与、又は本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg、フェノフィブラート 145 mg 若しくはエゼチミブ 10 mg と併用投与したときの肝脂肪の蓄積［核磁気共鳴分光法（MRS）/核磁気共鳴画像法（MRI）で測定］に対する効果を評価することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、8 群、並行群間比較第 2 相試験であった。全試験期間を通して、被験者には供給エネルギーが脂肪から 30%未満、飽和脂肪酸から 7%未満、かつ、食事性コレステロールが 200 mg 未満の低脂肪／低コレステロール食（NCEP Step II 食）を摂取するよう指導した。スクリーニングは、治験薬投与開始の 2 ヵ月前、10 日前及び 7 日前までに実施し、その後の来院は Day 0、Week 1、2、4、6、8、10 及び 12 とした。

本試験では、240 例（1 群あたり 30 例）を 8 群（プラセボ、本剤 2.5、5、7.5、10 mg 単剤群、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg 併用群、本剤 5 mg とフェノフィブラート 145 mg 併用群、本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg 併用群）のいずれかに無作為割付けすることとし、投与期間は 12 週間とした。

本試験の主な選択基準及び除外基準は表 3 に示す。

2.9.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

本試験では、260 例が組み入れられ、以下の 8 群に無作為割付けされた。

A 群（プラセボ群）：33 例
B 群（本剤 2.5 mg 単剤群）：34 例
C 群（本剤 5 mg 単剤群）：34 例
D 群（本剤 7.5 mg 単剤群）：34 例
E 群（本剤 10 mg 単剤群）：35 例
F 群（本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg 併用群）：28 例
G 群（本剤 5 mg とフェノフィブラート 145 mg 併用群）：33 例
H 群（本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg 併用群）：29 例

全体では、260 例中 54 例（21%）が試験を中止した［プラセボ群：2 例（6%）、本剤 2.5 mg 単剤群：9 例（27%）、本剤 5 mg 単剤群：10 例（29%）、本剤 7.5 mg 単剤群：5 例（15%）、本剤 10 mg 単剤群：14 例（40%）、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群：5 例（18%）、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群：5 例（15%）、本剤 5 mg とエゼチミブの併用群：4 例（14%）］（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.1.1）。中止理由は有害事象が最も多く、54 例中 42 例は有害事象により試験を中止した。

投与期間の平均値は、62 日間（本剤 10 mg 単剤群）～81 日間（プラセボ群）の範囲であった。全ての投与群での投与期間の中央値は 83 又は 84 日間であった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.1.8）。服薬遵守率の中央値は、いずれの投与群でも概ね同様で 98%～99%超であった。

各投与群での被験者の人口統計学的特性は同様であった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.1.3）。被験者の年齢の範囲は 20～70 歳であり、各投与群での平均年齢は 47.8 歳（プラセボ群）～54.0 歳（本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群）であった。全体では 260 例中 124 例（48%）が男性、136 例（52%）が女性で、182 例（70%）が白人、55 例（21%）が黒人であった。

NCEP のリスクファクターについては、多くの群で大部分の被験者が有するリスクファクターは 1 つ以下で、リスクファクターの数の平均値は 0.5～1.0 の範囲であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.1.5）。

2.9.3 有効性の結果

脂質パラメータ（空腹時）として、LDL-C、TC、apo B、トリグリセリド、HDL-C 及び apo AI をベースライン及び治験薬投与中の各時点で評価した。投与終了時点における各脂質パラメータのベースラインからの変化率の平均値（LOCF 法）を表 33 に示す。

プラセボ群では、全ての脂質パラメータでベースラインからわずかな上昇が認められた（変化率の平均値）。本剤を単剤で投与した群では、ほとんどのパラメータにおいてベースラインからの変化率の平均値に明確な用量反応性が見られ、本剤 10 mg 単剤群で最も大きな低下が認められた。各併用投与群と本剤 5 mg 単剤群の比較からは、3 つの脂質低下薬のいずれとの併用でも相加的な有効性が示された。本剤 5 mg をアトルバスタチンとの併用で投与したときの LDL-C、TC 及び apo B の低下が最も大きく、投与終了時点／LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ−46.6%、−32.0%及び−35.9%であった。

表 33　投与終了時点（LOCF）における脂質パラメータ（空腹時）のベースラインからの変化率（平均値±SD）
－AEGR-733-004 試験（ITT 集団)

有効性評価項目	プラセボ (N=33)	本剤単剤 (mg) 2.5 (N=34)	5 (N=34)	7.5 (N=34)	10 (N=35)	本剤 5 mg + アトルバスタチン (N=28)	フェノフィブラート (N=33)	エゼチミブ (N=29)
LDL-C	3.8 (18.90)	−8.8 (13.00)	−11.5 (16.80)	−12.2 (20.43)	−28.6 (21.88)	−46.6 (21.03)	−30.9 (17.54)	−29.2 (19.19)
TC	3.1 (14.48)	−6.2 (10.04)	−8.3 (13.11)	−11.2 (15.56)	−24.0 (15.52)	−32.0 (17.09)	−23.4 (13.69)	−20.1 (15.64)
apo B	6.9 (16.19)	−3.6 (11.43)	−5.7 (16.53)	−11.5 (17.34)	−26.4 (19.81)	−35.9 (20.51)	−24.7 (17.78)	−16.8 (16.43)
トリグリセリド	11.0 (46.30)	5.5 (37.43)	6.1 (36.70)	−9.4 (39.05)	−9.6 (36.87)	−9.9 (39.52)	−15.1 (33.45)	6.0 (33.27)
HDL-C	3.1 (14.83)	−2.9 (10.61)	0.0 (16.55)	−1.9 (15.23)	−13.9 (12.06)	0.0 (14.68)	−3.7 (10.57)	−2.4 (15.21)
apo AI	2.3 (13.21)	−1.9 (11.36)	−2.0 (13.17)	−6.9 (11.56)	−13.2 (11.24)	−2.8 (13.89)	−6.8 (12.33)	−3.2 (12.46)

出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.2.8.1

2.9.4 有効性の結論

本剤を単剤で投与したとき、又はアトルバスタチン、エゼチミブ若しくはフェノフィブラートと併用で投与したとき、投与終了時点／LOCF において、LDL-C、並びに他のアテローム形成に関与する脂質及びリポたん白質の臨床的に意義のあるベースラインからの低下（変化率の平均値）が認められた。本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg を併用したときの LDL-C、TC 及び apo B の低下率の平均値は、本剤を単剤で、又は本剤とエゼチミブ 10 mg 若しくはフェノフィブラート 145 mg と併用で投与した場合と比較して大きかった。

2.10 中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性をアトルバスタチンを単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験（AEGR-733-006 試験）

5.3.5.1-6

本試験の概要を 2.7.6.30 項に、完全な報告を 5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書に示す。

2.10.1 試験デザイン

本試験は、本剤（2.5 mg から 5 mg まで漸増）とアトルバスタチンとを併用投与したときの有効性及び安全性を、アトルバスタチンを単剤で投与したときと比較し、評価することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、2 群、並行群間比較第 2 相試験であった。本試験の組入れ基準に適合した被験者は、施行中の全ての脂質低下薬を中止すると共に、供給エネルギーが脂肪から 30%未満、飽和脂肪酸から 7%未満、かつ、食事性コレステロールが 200 mg 未満の低脂肪／低コレステロール食（NCEP Step II 食）を 35 日間摂取することとした。当該導入期の後、NCEP の冠動脈性心疾患のリスクファクターを踏まえた血清脂質の基準に適合する被験者を 1:1 の割合で、本剤（開始用量を 2.5 mg として 4 週間投与後、5 mg に増量）とアトルバスタチン 20 mg の併用投与群、又はアトルバスタチン 20 mg の単剤投与群に無作為割付けした。来院は、スクリーニング／導入期に 3 回、無作為割付け時に 1 回（Day 0）、及び 8 週間の投与期間中に 5 回（Week 1、2、4、6 及び 8）の合計 9 回とした。目標被験者数は 50 例であった。

本試験の主な選択基準及び除外基準は表 3 に示す。

2.10.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

本試験では 44 例が無作為割付けされた。各投与群の内訳は、本剤とアトルバスタチンの併用群が 21 例、アトルバスタチン単剤群が 23 例であった（5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.1.1）。全体では、44 例中 41 例が試験を完了し、3 例（7%）が試験を中止した（本剤とアトルバスタチンの併用群 : 2 例、アトルバスタチン単剤群 : 1 例）。中止理由はいずれも有害事象であった。

試験期間中の各来院における服薬遵守率の平均値は、本剤とアトルバスタチンの併用群では 95%超、アトルバスタチン単剤群では 93%以上であった（5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.4）。

両投与群のベースライン特性（被験者の年齢、性別及び人種の分布）は同様であった（5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1）。被験者の平均年齢は、本剤とアトルバスタチンの併用群で 57.8 歳、アトルバスタチン単剤群で 58.8 歳であった。各投与群にはほぼ同数の女性及び男性が組み入れられ（全体では女性が 55%、男性が 45%）、42 例（96%）は白人であった。冠動脈性心疾患のリスクファクター数の平均値は、本剤とアトルバスタチンの併用群で 1.8、アトルバスタチン単剤群で 2.0 であった（5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.5）。ベースラインの LDL-C の平均値は、本剤とアトルバスタチンの併用群で 178 mg/dL（4.6 mmol/L）、アトルバスタチン単剤群で 179 mg/dL（4.6 mmol/L）であった。

2.10.3 有効性の結果

有効性の主要評価項目は、Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率であった。投与群間の差は分散分析を用いて解析した。解析対象は、各評価時点におけるデータが利用可能な被験者とした。

中等度の高コレステロール血症患者では、8 週間の投与期間中に本剤をアトルバスタチン 20 mg と併用して投与することにより、アトルバスタチン 20 mg を単剤で投与したときと比較して大きな LDL-C の低下が認められ、統計学的に有意であった（表 34）。いずれの投与レジメンも LDL-C の低下に有効であったが、本剤 2.5 mg（Week 4）及び 5 mg（Week 8）をアトルバスタチンと併用したときの LDL-C の低下率は、いずれもアトルバスタチンを単剤で投与したときよりも大きかった。

表 34 Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率
－AEGR-733-006 試験（Week 4 及び 8 の評価可能被験者）

評価時点 記述統計量	本剤 ＋ アトルバスタチン	アトルバスタチン 単剤	p 値 [1]
Week 4 における変化率	N=19	N=23	0.004
平均値 (SD)	−51.0 (18.34)	−42.5 (12.70)	
中央値	−54.5	−43.3	
最小値, 最大値	−65.3, 17.4	−63.0, −14.4	
Week 8 における変化率	N=19	N=22	<0.001
平均値 (SD)	−49.9 (26.78)	−39.6 (14.35)	
中央値	−57.5	−40.6	
最小値, 最大値	−69.5, 30.3	−58.1, −10.1	

1. 必要に応じて、実測値の変化率又は順位付けした変化率に基づく分散分析による群間の p 値。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

有効性の副次評価項目の大部分で、LDL-C の結果と一致していた。これらのデータの要約を表 35 に示す。

本剤とアトルバスタチンの併用群では、Week 4 及び 8 における TC、apo B、non-HDL-C 及び apo AI のベースラインからの低下率の平均値はアトルバスタチン単剤群と比較して大きく、統計学的に有意であった。

Week 8 における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、本剤とアトルバスタチンの併用群で−18.9%、アトルバスタチン単剤群で−23.3%であり、いずれの群でも低下が見られたが、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.700）。Week 8 における HDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とアトルバスタチンの併用群では−1.0%と小さかったが、アトルバスタチン単剤群では 13.6%であった（p<0.001）。

表 35 Week 4 及び 8 における TC、apo B、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C、apo AI のベースラインからの変化率（平均値±SD）－AEGR-733-006 試験（Week 4 及び 8 の評価可能被験者）

有効性評価項目 記述統計量／評価時点	本剤 + アトルバスタチン 平均値 (SD)	アトルバスタチン単剤 平均値 (SD)	p 値 [1]
TC			
Week 4 における変化率	−38.1 (15.38)	−31.3 (9.23)	0.003
Week 8 における変化率	−37.8 (22.89)	−27.8 (12.01)	<0.001
apo B			
Week 4 における変化率	−37.7 (17.05)	−33.6 (10.19)	0.070
Week 8 における変化率	−37.2 (27.21)	−30.6 (12.95)	0.009
トリグリセリド			
Week 4 における変化率	−17.8 (28.32)	−21.5 (18.31)	0.990
Week 8 における変化率	−18.9 (36.16)	−23.3 (21.20)	0.700
non-HDL-C			
Week 4 における変化率	−45.8 (17.68)	−39.6 (10.78)	0.011
Week 8 における変化率	−45.3 (26.35)	−36.9 (13.86)	<0.001
VLDL-C			
Week 4 における変化率	−17.5 (28.56)	−21.1 (19.09)	0.951
Week 8 における変化率	−18.4 (36.92)	−22.8 (22.0)	0.710
HDL-C			
Week 4 における変化率	−1.9 (10.73)	6.7 (8.07)	0.005
Week 8 における変化率	−1.0 (13.39)	13.6 (10.36)	<0.001
apo AI			
Week 4 における変化率	−7.8 (8.85)	4.8 (7.53)	<0.001
Week 8 における変化率	−12.6 (10.71)	0.2 (10.58)	<0.001

1. 必要に応じて、実測値の変化率又は順位付けした変化率に基づく分散分析による群間の p 値。
注：評価対象被験者数は、Week 4 における併用群 19 例及びアトルバスタチン単剤群 23 例であり、Week 8 における併用群 19 例及びアトルバスタチン単剤群 22 例であった。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1

Week 8 における hsCRP のベースラインからの変化率の平均値は、アトルバスタチン単剤群では 7.2%であったのに対して、本剤とアトルバスタチンの併用群では 19.1%であった（p=0.024）（5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1）。

2.10.4 有効性の結論

中等度の高コレステロール血症患者を対象として、アトルバスタチン 20 mg と本剤（開始用量を 2.5 mg として 4 週間投与後、5 mg に増量）を併用投与したときの LDL-C、TC、apo B 及び non-HDL-C は、アトルバスタチン 20 mg を単剤で投与したときと比較して大きな低下が認められ、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった。

2.11 [redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩［又は AEGR-733］）を反復投与したときの核磁気共鳴分光法（NMRS）で測定した肝脂肪蓄積及びその可逆性に対する効果を評価する試験（[redacted]145-009 試験）

5.3.5.1-1

本試験の概要を 2.7.6.25 項に、完全な報告を 5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書に示す。

2.11.1 試験デザイン

本試験は、原発性高コレステロール血症患者を対象として本剤 25 mg を投与したときの肝脂肪の蓄積及び可逆性を評価することを目的としてデザインされた、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 2 相試験であり、脂質パラメータに対する効果も評価した。本試験は、ピリオド A（プラセボ導入期：単盲検、プラセボ投与）及びピリオド B（二重盲検投与期：二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較）の 2 期からなり、ピリオド A ではプラセボを 4 週間、ピリオド B では被験者を 1：1 の割合で本剤 25 mg 又はプラセボのいずれかに無作為割付け 1 日 1 回、4 週間投与した。その後、治験薬の投与中止から 6 週間に評価した。試験に組み入れる前に、被験者には NCEP Step I 食（脂肪からの供給エネルギーが 30%未満）と同等の低脂肪／低コレステロール食を 4 週間以上摂取するよう指導すると共に、脂質低下薬を 4 週間以上（スタチン、ニコチン酸及び胆汁酸封鎖剤は 8 週間）中止するよう求めた。目標被験者数は 62 例であった。

本試験の主な選択基準及び除外基準は表 3 に示す。

2.11.2 被験者の内訳、人口統計学的及びベースライン特性

本試験では被験者 76 例が無作為割付けされ、全例が治験薬の投与を受けた。被験者の内訳は、本剤群が 38 例、プラセボ群が 38 例であった（5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.1）。全体では、76 例中 63 例（83%）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は、本剤群［32%（12/38 例）］ではプラセボ群［3%（1/38 例）］よりも高かった。主な中止理由は有害事象（胃腸障害）であった。

投与期間の平均値は、本剤群で 25.5 日間、プラセボ群で 30.6 日間であった（5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.5）。多くの被験者［59%（45/76 例）］での投与期間は 15～30 日間であり、本剤群の 55%及びプラセボ群の 63%が該当した。

両投与群の人口統計学的特性は概ね同様であった（5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.2）。全体（76 例）での平均年齢（範囲）は 51.6 歳（24～65 歳）であった。48 例（63%）が男性、28 例（37%）が女性であり、被験者の大部分（91%）は白人で、黒人は 8%であった。

2.11.3 有効性の結果

脂質パラメータ（空腹時）として、LDL-C、TC、apo B、VLDL-C、トリグリセリド、HDL-C及び Lp(a)をベースライン、投与終了時点（Week 4）及び投与中止 6 週後に評価した。ベースラインからの変化率について一元配置分散分析を用いて解析した。解析対象は、各評価時点におけるデータが利用可能な被験者とした。

本剤 25 mg を 1 日 1 回、4 週間投与したとき、評価したアテローム形成に関与する全ての脂質及びリポたん白質の平均値の有意な低下が認められた（表 36）。ベースラインからの変化率の平均値は、LDL-C で−64%、TC で−52%、apo B で−59%、VLDL-C で−25%及び Lp(a)で−28%であった。トリグリセリド（空腹時）の平均値も大きく低下した（−26%）。また、アテローム形成には関与しない HDL-C の低下（−14%）も見られた。プラセボ群では脂質及びリポたん白質の同様な低下は認められなかった。投与終了時点における本剤群とプラセボ群の各脂質レベルの差は、いずれも統計学的に有意であった（p≤0.05）。

全ての脂質及びリポたん白質は、本剤の投与中止から 6 週後までにベースラインのレベルに戻った（5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.4）。

表 36 Week 4 における脂質パラメータのベースラインからの変化率［平均値（SD）］ ―■145-009 試験（Week 4 の評価可能被験者）

有効性評価項目	本剤(N=24)	プラセボ (N=31)	p 値 [1]
LDL-C	−64.0 (22.35)	−6.3 (12.47)	<0.0001
TC	−51.6 (18.53)	−2.7 (10.45)	<0.0001
apo B	−58.5 (17.83)	−4.8 (14.32)	<0.0001
トリグリセリド	−26.0 (39.23)	9.3 (35.80)	0.0010
VLDL-C	−25.3 (39.66)	9.3 (35.86)	0.0014
HDL-C	−13.6 (22.26)	5.4 (16.86)	0.0007
Lp(a)	−27.9 (15.39)	−4.8 (15.05)	<0.0001

1. 一元配置分散分析による p 値。
注：apoB の評価対象被験者数は本剤群で 23 例、プラセボ群で 31 例であった。
出典：5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.4

2.11.4 有効性の結論

本剤の投与により、LDL-C、TC、apo B 及びトリグリセリドなどの血漿中の脂質及びリポたん白質のレベルは有意に低下した。これらの脂質及びリポたん白質は、本剤の投与中止 6 週後にはベースラインのレベルに戻った。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 データの併合及び解析手法

本剤の開発プログラム全体を通しての有効性データの併合及び解析について記載した統計解析計画書を 2.7.3.7 項 付録に添付した。この統計解析計画書は主に、高コレステロール血症患者（HoFH を除く）を対象とした 5 つの有効性評価試験のデータの併合解析を裏付けるものである（5 つの有効性評価試験の概要は表 3 を参照）。HoFH 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験のデータについては、併合解析に含めなかったが、結果の一貫性を示すために本項では個別に記載する。本統計解析計画書（2.7.3.7 項）には、UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験の治験総括報告書のための解析以外に実施した特定の解析に関する詳細が含まれる。AEGR-733-030 試験のデータの統計解析に関する情報は、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 9.7 及び Appendix 16.1.9 に示す。

3.1.1 データの併合、解析する投与群及び解析対象集団

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 試験及びその継続投与試験である AEGR-733-012 試験、並びに第 2 相試験である UP1001 試験のデータを使用した。HoFH 患者を対象とした試験に関するデータについては併合解析を行わず、各試験の結果を別々に示す。その目的は、同様の試験デザインを用いた国内第 3 相試験と外国第 3 相試験とを比較することで、異なる試験デザインを用いた第 2 相試験の結果による裏付けを示し、継続投与試験である AEGR-733-012 試験のデータを含めて長期の有効性を評価するためである。AEGR-733-012 試験における長期のデータは 2.7.3.5 項に示す。また、健康な日本人及び白人の被験者を対象とした第 1 相薬物動態／薬力学試験（AEGR-733-023 試験）における本剤の脂質低下効果に関するデータは、人種／民族別のサブグループ解析（2.7.3.3.4.2 項）に示す。

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に実施した 5 つの第 2 相試験（AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験）のデータを併合して使用した。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されたことから、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患者（LDL-C が高値）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、LDL-C 低下効果は高コレステロール血症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る。

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ついては、以下の投与群ごとにデータを示す。

- 本剤単剤、5～10 mg の漸増用量（AEGR-733-001 試験）
- 本剤単剤、低固定用量（2.5～7.5 mg）（AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験）
- 本剤単剤、中等度固定用量（10 mg）（AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験）
- 本剤単剤、高固定用量（25 mg）（[redacted]145-009 試験）
- 本剤と他の脂質低下薬の併用（AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び AEGR-733-006 試験の投与群：本剤とアトルバスタチン、微粉化フェノフィブラート又はエゼチミブとの併用）。有効性の結果が修飾される可能性があるため、これらの投与群と本剤単剤群との併合は行っていない。
- プラセボ対照（AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び[redacted]145-009 試験）
- 実薬対照（エゼチミブ 10 mg 又はアトルバスタチン 20 mg）（AEGR-733-001、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-006 試験）

用量反応性及び用量効力の解析には、特別に試験データの併合は行わなかったが、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合のうちの一部の試験及び用量群、並びに UP1002/AEGR-733-005 試験のデータを用いて実施した。これらの解析及び群構成については 2.7.3.3.1.4.5 項に記載する。

有効性の解析には、以下の解析対象集団を用いた。

- FAS 集団：本剤、プラセボ又は実薬を 1 回以上投与され、LDL-C のベースライン値及びベースライン以降の評価値を 1 つ以上有する全ての被験者
- Week 26 までの試験治療を完遂した集団：Week 26 までの試験治療を完了した全ての被験者［なお、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験では、Week 26 までの試験治療を完了した全ての被験者が、試験終了（AEGR-733-030 試験の Week 56、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78）までの試験治療も完了した］

3.1.2 統計手法の概略

カテゴリー変数については、当該変数の各カテゴリー（欠測のカテゴリーを含む）に属する被験者数とその割合（%）を表に要約した。割合（%）は、データが欠測ではない被験者のみに基づいて算出した。連続変数については、欠測以外のデータの数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した。有効性変数は適宜、各評価時点での値、

及びベースライン以降の各評価時点におけるベースラインからの変化量（及び／又は変化率）を、投与群ごとに記述的に要約した。

ベースラインからの変化量又は本剤と対照との間の差を比較する検定（inferential test）は、有意水準 0.05 として実施した。

第 3 相試験である AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験でのベースライン値は、導入期中の来院及び Day 1 の来院（ベースライン来院、本剤初回投与前）における測定値の平均値とした。ただし、これは導入期中の来院が Day 1 までの 21 日以内であった場合とし、それ以外のときは Day 1 値のみを用いた。継続投与試験の AEGR-733-012 試験では、先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン値を用いた。他の全ての試験では、治験薬の初回投与日の投与前に実施した評価をベースラインと定義した。

UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験のデータは週ごと又は来院ごとに要約し、来院日とベースライン来院 Visit 3（本剤初回投与日）からの試験継続期間により区分した。本解析の詳細については、本項に示す解析と 5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書に記載した解析との違いを含め、2.7.3.7 項に添付した本概要における解析に関する統計解析計画書及びその補遺に示す。

3.1.3 被験者の内訳、人口統計学的特性、ベースライン特性及び治験薬への曝露状況

被験者の内訳は、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の併合について、組入れ／無作為割付けされた被験者数、治験薬を 1 回以上投与された被験者数、試験を完了した被験者数及び中止理由を投与群ごとに要約した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は、年齢、性別、人種、民族、BMI、喫煙状況（データが入手可能な場合）、LDL-C のベースライン値及び試験実施地域を、投与群／用量群ごとに要約した。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、人口統計学的特性の連続変数に関する投与群間差は、投与群を項（term）とする分散分析モデルを用いて評価した（検定は F 検定による）。カテゴリー変数については、カイ二乗検定により、全投与群間の比較を実施した。

治験薬への曝露状況は、総投与量（mg）及び投与期間（日間）を投与群／用量群ごとに要約した。

3.1.4 有効性の解析

3.1.4.1 有効性評価項目

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の併合について、有効性の主要評価項目、副次評価項目及びその他の評価項目は以下の通りとした。

- 主要評価項目：LDL-C
- 副次評価項目：TC、non-HDL-C、トリグリセリド、apo B
- その他の評価項目：VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、apo AI、hsCRP（データが入手可能な場合）

なお、LDL-C は、いくつかの試験では直接測定されたが、その他の試験では算出値が用いられた（AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び AEGR-733-006 試験）。本概要では、各試験で収集された通りのデータを解析した。各試験で評価した有効性評価項目とそれらの評価時点の概略を表 4 及び表 5 に示す。

有効性評価項目について、以下の解析を実施した。

- LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率
- レスポンダーの割合：本剤投与開始後 8 週以降のいずれかの時点で、LDL-C のベースラインからの低下率が 15%、25%若しくは 50%であった被験者、又は 100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満若しくは 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満であった被験者の割合
- 副次評価項目及びその他の評価項目のベースラインからの変化量及び変化率

3.1.4.2 有効性の主要評価項目の解析

LDL-C のベースラインからの変化

有効性の主要な結論は、LDL-C のベースラインからの変化率に基づく。本解析では、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）の Week 26 の主要評価項目の結果をそれぞれ示した。HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（UP1001 試験）における 16 週間のデータも示した。HoFH の適応症に関する有効性の持続は、AEGR-733-030 試験の Week 56 まで、及び UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの全ての来院時点、及び継続投与試験である AEGR-733-012 試験の Week 126（有効性の主要評価時点）までの全ての来院時点における LDL-C のベースラインからの変化率により示した。これらの結果は 2.7.3.2 項に示し、要約を 2.7.3.5 項に示す。標準正規分布に基づく平均値の 95% CI 及び記述統計量を示した。

本剤の脂質低下効果に関する検証的解析は、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合を用いて実施した。これらの解析では、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を示した。なお、AEGR-733-001 及び AEGR-733-004 試験の Week 12 の解析結果は、それぞれ 2.7.3.2.6 項及び 2.7.3.2.9 項に示す。

HoFH 患者を対象とした第 3 相試験（AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験）、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重要な評価時点までの変化率を 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（タイプ III 平方和に基づく F 検定による）。また、本モデルによる解析結果として、各投与群の最小二乗平均及び SE、最小二乗平均の 95%CI、並びに各投与群をプラセボ群と比較したときの p 値を示した。

データが欠測した被験者が存在する可能性を考慮し、治験実施計画書では実施が計画されたが評価対象の被験者に測定値がない場合、LDL-C の評価ではデータを補完する手法を用いた。脂質パラメータの評価については、治験実施計画書における収集時期の規定に基づきデータが収集されていない場合は、データの補完を実施しなかった（例えば、

AEGR-733-001 及び[redacted]145-009 試験では Week 2 及び 8 の脂質評価は計画されていなかった）。各試験によって、LOCF 法及び WOCF 法を解析に適用した。LOCF 法では、解析対象のいずれかの評価時点でデータが欠測している場合、当該評価時点より前の有効性の結果を使用した。効果の大きさを論じる場合には慎重を期して WOCF 法も適用し、当該被験者のベースライン以後、欠測データ前までの最も高値であった LDL-C の値を、その評価時点のデータとして使用した。以上のようなデータ補完が有効性の結果に及ぼす影響を評価するため、解析対象とする評価時点での値のみを使用した解析も実施した。

レスポンダーの割合の解析

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ついて、Week 8 以降のいずれかの評価時点における LDL-C がベースラインから 15%以上、25%以上又は 50%以上低下した被験者の割合を表に示した。同様に、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算出した。本解析の対象は、投与期間が 8 週間以上の試験とした。

各投与群におけるレスポンダー数とその割合及びその 95% CI を示した。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、LDL-C のベースライン値で調整したロジスティックモデルを用い、レスポンダーの割合を全投与群間で比較した。全投与群間での差に関する p 値のほか、各投与群をプラセボ群と比較したときの p 値、当該比較でのオッズ比及びその 95% CI を示した。

3.1.4.3 相関解析

UP1002/AEGR-733-005 試験において、LDL-C のベースラインからの変化と HDL-C のベースラインからの変化との関連を検討するため、事後解析として単回帰分析を行った。

3.1.4.4 有効性の副次評価項目及びその他の評価項目の解析

有効性の副次評価項目及びその他の評価項目についても、LDL-C の変化に関する解析と同様の解析を実施し、ベースラインからの変化率及び変化量の平均値を示した。

3.1.4.5 用量反応性及び用量効力（Dose Potency）の解析

用量反応性の解析は、表 37 に示すように、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合の中の固定用量試験（AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び[redacted]145-009 試験）のデータを用いて実施した。表 37 に示した用量群について、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と変化量の平均値を示した。

各週の評価結果について、変化率と本剤の用量レベル（プラセボの 0、並びに本剤単剤 2.5、5、7.5、10 及び 25 mg）及びベースラインの LDL-C 値との関係に回帰モデルを適用し、評価項目の推定値、SE 及び用量反応性はないとする帰無仮説を検定した p 値を示した。主要評価項目である LDL-C の変化率と同様、1 標本 t 検定及び ANCOVA モデルによる解析を実施し、それぞれベースラインからの変化及びプラセボと比較したときの差を評価した。なお、[redacted]145-009 試験の投与期間は 4 週間であったことから、当該試験のデータには 8 週の評価結果は含まれない。

また、表 37 に示した各用量群における変化率及び変化量の平均値を別々に示した。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。投与群を主効果、LDL-C のベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用い、全投与群での反応の差を評価した（タイプ III 平方和に基づく F 検定による）。また、当該モデルによる解析結果として、各投与群の最小二乗平均及び SE、最小二乗平均の 95% CI、並びに各投与群を比較したときの p 値を示した。

HoFH 患者を対象とした試験では、各患者で最大耐量に到達するために個別の用量漸増法を用いたことから、用量反応性の解析は困難である。ただし、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 における LDL-C の変化率と、Week 78 前の 8 週間における 1 日平均投与量との関係に関し、モデル解析を実施した［1 日平均投与量は、Week 78 前の 8 週間における累積投与量を 56（日）で除することにより算出した］。同様に、最初の安定用量投与期に認められた LDL-C のベースラインからの最大の低下率と、当該安定用量レベルとの関係に関するモデルを構築した。安定用量とは、6 週間以上にわたり増量も減量も行われず一定であった用量レベルと定義した。なお、安定用量に達しなかった被験者は本解析から除外した。

表 37　用量反応性及び用量効力の解析における併合データの用量群別被験者数

試験[1]	プラセボ	本剤単剤（用量、mg）					本剤（用量） + 併用薬				アトルバスタチン
		2.5	5	7.5	10	25	5 mg + エゼチミブ	5 mg + アトルバスタチン	5 mg + フェノフィブラート	10 mg + アトルバスタチン	
AEGR-733-003b	27		26		26		NA	26	NA	26	26
AEGR-733-004	33	34	34	34	35		29	28	33	NA	NA
[redacted]145-009	38	NA	NA	NA	NA	38	NA	NA	NA	NA	NA
全体	**98**	**34**	**60**	**34**	**61**	**38**	**29**	**54**	**33**	**26**	**26**

NA=該当なし
1.　試験期間は、AEGR-733-003b 試験が 8 週間、AEGR-733-004 試験が 12 週間、[redacted]145-009 試験が 4 週間であった。
注：併用薬の用量は、エゼチミブが 10 mg、アトルバスタチンが 20 mg、微粉化フェノフィブラートが 145 mg であった。
注：表には評価対象となり得る全ての被験者を含め、ベースライン後のデータのない被験者を除く FAS を元に集計した。

3.1.4.6 サブグループ解析

サブグループ解析は、有効性の主要評価項目である LDL-C のベースラインからの変化率について実施した。本解析の目的は、関連のある集団の間で投与効果が一貫して認められるか比較検討することである。部分集団間で解釈可能な比較を実施するため、高コレステロール血症（LDL-C 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を用い、以下の部分集団に関して LDL-C のベースラインからの変化率を評価した。

- 年齢（65 歳未満／65 歳以上）
- 性別（男性／女性）
- 人種（白人／白人以外）
- 民族（ヒスパニック及びラテン系／ヒスパニック及びラテン系以外）
- BMI（30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）
- 喫煙状況（現在の喫煙習慣：あり／なし）
- LDL-C のベースライン値（三分位点に基づく区分）

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ける試験ごとの効果を視覚的に示すため、試験別に、各投与群の Week 2、4 及び 8 における LDL-C の変化率及び SE を表及びグラフで示した。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合に含まれる試験はいずれも米国で実施したため、地域別の解析は AEGR-733-030 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験のデータに基づいた。意義のある比較を実施するため、適当な被験者分布となるように、UP1002/AEGR-733-005 試験において米国／カナダで試験治療を受けた被験者（n=12）及び南アフリカ共和国／イタリアで試験治療を受けた被験者（n=17）と、AEGR-733-030 試験における日本の被験者（n=9）の LDL-C の経時的な変化を示した。

性別、LDL-C のベースライン値及び併用スタチンの種類による影響を検討するため、UP1002/AEGR-733-005 試験のデータを用いて、LDL-C のベースラインからの変化について事後解析を行った。これらの部分集団について、AEGR-733-030 試験の結果も示す。また、この 2 試験について、組入れ時のスタチン又はエゼチミブの使用及び変異型に基づく事後解析も行った。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 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ける被験者の内訳を表 38 に示す。全試験で合計 666 例が治験薬を投与され、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療法の併用投与が 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（表 2）。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。

有効性評価対象の FAS 集団には 666 例の 98%が含まれ、その内訳は、HoFH 患者を対象とした試験の全 44 例、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合の 622 例中 612 例（98%）であった。

試験を中止した被験者は、HoFH 患者を対象とした試験で 44 例中 7 例（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 622 例中 141 例（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%の被験者に報告された。

表 38 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]	高コレステロール血症患者を対象とした試験 [2]
治験薬を投与された被験者数	443	622
以下の治験薬を 1 回以上投与された被験者数 (%)		
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[4] の被験者数 (%)	44 (100.0)	612 (98.4)
治験薬投与を中止した被験者数 (%)	7 (15.9)	141 (22.7)
治験薬投与の中止理由、被験者数 (%):		
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[redacted]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。本 2.7.3 項では、この 4 例について試験別に結果を解析及び報告した。
4. 治験薬を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

HoFH 患者を対象とした試験における被験者の内訳を表 39 に示す。

UP1001 試験の全 6 例は計画通りに試験を完了し、試験を中止した被験者はいなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、6 例（21%）が有効性評価期（Week 26 以前）に試験を中止し、主な中止理由は有害事象であった。なお、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、1 例（11%）が有害事象のため、有効性評価期の Week 22 に試験を中止した。AEGR-733-030 試験の有効性評価期を完了した 8 例全てが安全性評価期へ移行し、Week 56 までの試験を完了した。

表 39　HoFH 患者を対象とした試験における被験者の内訳

被験者の内訳	UP1001 試験	UP1002/AEGR-733-005 試験	AEGR-733-030 試験
本剤単剤を投与された被験者数	6	29	9
FAS の被験者数 (%)[1]	6 (100.0)	29 (100.0)	9 (100.0)
治験薬投与を中止した被験者数 (%)	0	6 (20.7)	1 (11.1)
治験薬投与の中止理由、被験者数 (%)			
有害事象	0	4 (13.8)[2]	1 (11.1)
同意撤回	0	1 (3.4)[2]	0
服薬不遵守	0	1 (3.4)	0
死亡	0	0	0

1.　治験薬を投与された被験者のうち、ベースライン後の LDL-C の測定値を 1 つ以上有する被験者。
2.　治験総括報告書に同意撤回のため治験薬の投与を中止したと報告された 2 例について、治験薬の投与中止に至った有害事象も報告されたため、本 2.7.3 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 1.1.2A

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、試験別及び投与群別に示す（それぞれ表 40 及び表 41）。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合で中止の割合が最も高かった試験は、プラセボ投与及びアトルバスタチン単剤投与を対照として、本剤の固定用量 5 mg 及び 10 mg の単剤投与又はアトルバスタチン 20 mg との併用投与を 8 週間にわたり評価した AEGR-733-003b 試験（34%）であった。中止の割合が 7%と最も低かったのは、本剤を 2.5 mg で 4 週間、その後 5 mg で 4 週間と用量漸増法により投与しつつアトルバスタチン 20 mg を併用投与した場合と、アトルバスタチン 20 mg の単剤投与を比較・評価した AEGR-733-006 試験であった。

試験を中止した被験者の割合は、プラセボを投与した被験者（4/98 例、4%）及び実対照薬を投与した被験者（7/78 例、9%）と比較して、本剤を単剤又は他の脂質低下薬との併用投与した被験者（130/446 例、29%）において高かった。本剤を単剤で投与した被験者群では、中止の割合は、用量漸増法（2.5 mg→5 mg 又は 5 mg→7.5 mg→10 mg と漸増）により投与した被験者（32%）及び固定の低用量（2.5～7.5 mg）で投与した被験者（26%）と比較して、10 mg の固定用量で投与した被験者（49%）において高かった。中止の割合は、25 mg の固定用量で投与した被験者（32%）では 10 mg の固定用量で投与した被験者の場合よりも低かったが、これは 10 mg での投与期間が 8～12 週間であったのに対し、25 mg での投与期間は 4 週間（[redacted]145-009 試験）と短かったことに関係すると考えられる。本剤を他の脂質低下薬と併用投与した 191 例における中止の割合（24%）が、本剤を単剤投与した場合と比較して高くなかったことは重要である。

表 40 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試験別の被験者の内訳

被験者の内訳	AEGR-733-001 試験	AEGR-733-003b 試験	AEGR-733-004 試験	AEGR-733-006 試験	[redacted]145-009 試験
組入れ被験者数	85	157	260	44	76
治験薬を投与された被験者数	85	157	260	44	76
以下の治験薬を 1 回以上投与された被験者数 (%)					
本剤単剤	28 (32.9)	52 (33.1)	137 (52.7)	0	38 (50.0)
本剤 + 他の脂質低下薬	28 (32.9)	52 (33.1)	90 (34.6)	21 (47.7)	0
プラセボ単剤	0	27 (17.2)	33 (12.7)	0	38 (50.0)
実対照薬単剤	29 (34.1)	26 (16.6)	0	23 (52.3)	0
FAS の被験者数 (%)[1]	83 (97.6)	155 (98.7)	260 (100)	44 (100)	70 (92.1)
治験薬の投与を中止した被験者数 (%)	18 (21.2)	53 (33.8)	54 (20.8)	3 (6.8)	13 (17.1)
治験薬の投与中止理由、被験者数 (%)					
有害事象	17 (20.0)	45 (28.7)	44 (16.9)	3 (6.8)	11 (14.5)
同意撤回	0	7 (4.5)	7 (2.7)	0	0
追跡不能	1 (1.2)	0	1 (0.4)	0	0
死亡	0	0	0	0	0
その他	0	1 (0.6)	2 (0.8)	0	2 (2.6)

1. 治験薬を投与された被験者のうち、ベースライン後の LDL-C の測定値を 1 つ以上有する被験者。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 1.3

表 41　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投与群別の被験者の内訳

被験者の内訳	本剤群				本剤と他の脂質低下薬の併用群	プラセボ群	実薬対照群
	用量漸増 (5-10 mg)	低用量 (2.5-7.5 mg)	中用量 (10 mg)	高用量 (25 mg)			
組入れ被験者数	28	128	61	38	191	98	78
治験薬を投与された被験者数	28	128	61	38	191	98	78
FAS の被験者数 (%)[1]	28 (100.0)	127 (99.2)	61 (100.0)	33 (86.8)	190 (99.5)	97 (99.0)	76 (97.4)
治験薬投与を中止した被験者数 (%)	9 (32.1)	33 (25.8)	30 (49.2)	12 (31.6)	46 (24.1)	4 (4.1)	7 (9.0)
治験薬投与の中止理由、被験者数 (%)							
有害事象	9 (32.1)	31 (24.2)	25 (41.0)	11 (28.9)	38 (19.9)	1 (1.0)	5 (6.4)
同意撤回	0	1 (0.8)	4 (6.6)	0	6 (3.1)	2 (2.0)	1 (1.3)
追跡不能	0	1 (0.8)	0	0	0	0	1 (1.3)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	1 (1.6)	1 (2.6)	2 (1.0)	1 (1.0)	0

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
1.　治験薬を投与された被験者のうち、ベースライン後の LDL-C の測定値を 1 つ以上有する被験者。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 1.2.2

3.2.2 有効性の解析対象集団

2.7.3.3.1.1 項に示した通り、全ての有効性評価試験の結果の比較検討では、全ての解析の対象に FAS 集団を用いた。HoFH 患者を対象とした試験では、治験薬を投与された全 44 例が FAS 集団に含まれ、その内訳は UP1001 試験の 6 例、UP1002/AEGR-733-005 試験の 29 例、及び AEGR-733-030 試験の 9 例であった（表 39）。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、AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験において治験薬を投与され、ベースライン後に 1 回以上の有効性評価データを有する被験者 612 例が FAS 集団に含まれた（表 41）。

3.2.3 被験者の人口統計学的及びベースライン特性

3.2.3.1 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を表 42 に示す。HoFH 患者集団の平均年齢は、UP1001 試験で 25.0 歳、UP1002/AEGR-733-005 試験で 30.7 歳と同程度であり、AEGR-733-030 試験では 50.3 歳と高かった。この年齢の相違は、日本では欧米に比べて主に心血管系疾患及び癌による死亡率が低く平均余命が長いことから、想定外のことではない（Suzuki, 2001 Asia Pac J Clin Nutr）。大部分の HoFH 患者（44 例中 42 例、95%）は 65 歳未満であった。

HoFH 患者を対象とした 3 つの試験のいずれにおいても、男性が 50%以上を占めた。BMI の平均値及び中央値は、UP1001 試験と UP1002/AEGR-733-005 試験で同程度であったが、AEGR-733-030 試験では低かった。UP1001 試験の 1 例（17%）、UP1002/AEGR-733-005 試験の 4 例（14%）及び AEGR-733-030 試験の 1 例（11%）の合計 6 例が、各試験開始時に肥満（BMI≥30 kg/m^2）であった。

UP1001 試験において、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、6 例でのベースラインの LDL-C の平均値は著しく高く、614.2 mg/dL（15.9 mmol/L）であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、脂質低下療法を安定化させる方法とし、ベースラインの LDL-C の平均値は 337.0 mg/dL（8.7 mmol/L）と高値であった。AEGR-733-030 試験においても脂質低下療法を安定化させる方法とし、9 例でのベースラインの 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の平均値よりも低かった。主に北米及び欧州で行われた外国試験に比べて、国内試験では LDL-C 及び BMI が低値であったが、想定外のことではない。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。

外国第 3 相試験及び国内第 3 相試験では、いずれもほどんどの被験者が試験組入れ時にスタチンの投与を受けており、60%超の患者がアフェレーシスを受けていた（表 43）。UP1001 試験では、全被験者は試験組入れ時に全ての脂質低下療法を中止した。

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 42　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

被験者背景	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］、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	25.0 (9.19)	30.7 (10.56)	50.3 (14.71)
中央値	21.0	30.0	46.0
最小値, 最大値	17, 39	18, 55	33, 75
年齢区分、被験者数 (%)			
65 歳未満	6 (100.0)	29 (100.0)	7 (77.8)
65 歳以上	0	0	2 (22.2)
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
黒人/アフリカ系アメリカ人	0	1 (3.4)	0
アジア人	1 (16.7)	2 (6.9)	9 (100.0)[1]
その他	2 (33.3)	1 (3.4)	0
BMI［kg/m^2］、被験者数	6	29	9
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］、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	614.2 (105.85)	337.0 (113.75)	199.3 (65.93)
中央値	622.5	357.1	199.0
最小値, 最大値	480, 789	152, 565	121, 331
ベースラインの LDL-C 値［mmol/L］、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	15.9 (2.74)	8.7 (2.94)	5.2 (1.71)
中央値	16.1	9.2	5.2
最小値, 最大値	12, 20	4, 15	3, 9

表 42　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（続き）

被験者背景	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)
遺伝子変異、被験者数 (%)	6	29	9
ホモ接合体	5 (83.3)	7 (24.1)	3 (33.3)
複合ヘテロ接合体	0	19 (65.5)	3 (33.3)
LDL 受容体及び PCSK9 の変異	0	0	3 (33.3)
その他	1 (16.7)	3 (10.3)	0

1.　AEGR-733-030 試験の 9 例は全て日本人であった。
注：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 試験及び 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、
5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.2
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、Listing 16.2.4.2

表 43　HoFH 患者を対象とした試験において
ベースラインで併用されていた脂質低下療法

脂肪低下療法	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)
ベースラインに 1 種類以上の脂肪低下薬を併用	0	27 (93.1)	9 (100)
スタチン	NA	27 (93.1)	7 (77.8)
アトロバスタチンカルシウム	NA	9 (31.0)	4 (44.4)
ロスバスタチンカルシウム	NA	13 (44.8)	3 (33.3)
シンバスタチン	NA	5 (17.2)	0
他の脂肪低下療薬			
エゼチミブ	NA	22 (75.9)	7 (77.8)
エイコサペンタエン酸エチルエステル	NA	0	3 (33.3)
ニコチン酸	NA	3 (10.3)	0
胆汁酸合成（コレスチラン）	NA	1 (3.4)	2 (22.2)
プロブコール	NA	0	1 (11.1)
フェノフィブラート	NA	1 (3.4)	0
ベースラインにアフェレーシスを併用			
あり	0	18 (62.1)	6 (66.7)
なし	6 (100)	11 (37.9)	3 (33.3)

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1.1、Table 14.1.2.2
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、Table 14.1.2.2

3.2.3.2 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を表 44 に示す。選択基準及び試験対象集団から予想された通り、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 患者対象試験よりも高く、年齢の範囲はプラセボ群及び本剤高用量群の 51.0 歳から本剤の用量漸増群の 57.5 歳であった。併合データにおける投与群間の年齢の差は、臨床的に意味はないものの、統計学的に有意であった（p=0.0005）。ただし、65 歳未満及び 65 歳以上の被験者の割合に投与群間で有意な差はなく（p=0.2802）、全体で FAS 集団において本剤群で 439 例中 55 例（13%）、プラセボ群で 97 例中 10 例（10%）及び実薬対照群で 76 例中 13 例（17%）が 65 歳以上であった。

男性の割合の範囲は、実薬対照群の 40%から本剤高用量群の 64%であり、FAS 集団における本剤群 439 例中 215 例（49%）が男性であり、プラセボ群では 54%、及び実薬対照群では 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全ての投与群において、大部分の被験者は白人であった。

BMI の平均値及び中央値は併合データの投与群間で同程度であり、全ての投与群で 4 分の 1 から約半数の被験者が肥満（BMI≥30 kg/m^2）であった。全体で FAS 集団において本剤群 439 例中 132 例（30%）、プラセボ群 97 例中 28 例（29%）及び実薬対照群 76 例中 25 例（33%）のベースラインにおける BMI は 30 kg/m^2 以上であった。

ベースラインにおける LDL-C の平均値の範囲は、本剤低用量群の 148.9 mg/dL（3.9 mmol/L）から本剤高用量群の 185.8 mg/dL（4.8 mmol/L）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 612 例においては、ベースラインにおける LDL-C 値の範囲は 85～317 mg/dL（2.2～8.2 mmol/L）であった。

表 44　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（FAS 集団）

被験者背景	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [1]
年齢［歳］、被験者数	28	127	61	33	190	96	76	0.0005
平均値 (SD)	57.5 (7.24)	51.1 (11.28)	53.4 (11.67)	51.0 (9.59)	53.9 (9.36)	51.0 (11.55)	56.3 (8.09)	
中央値	57.0	52.0	56.0	50.0	56.0	52.0	57.0	
最小値, 最大値	40, 71	20, 70	21, 70	29, 65	25, 70	22, 69	34, 71	
年齢区分、被験者数 (%)								0.2802
65 歳未満	24 (85.7)	111 (87.4)	49 (80.3)	32 (97.0)	168 (88.4)	86 (89.6)	63 (82.9)	
65 歳以上	4 (14.3)	16 (12.6)	12 (19.7)	1 (3.0)	22 (11.6)	10 (10.4)	13 (17.1)	
不明	0	0	0	0	0	1	0	
性別、被験者数 (%)								0.3595
男性	15 (53.6)	60 (47.2)	25 (41.0)	21 (63.6)	94 (49.5)	52 (53.6)	30 (39.5)	
女性	13 (46.4)	67 (52.8)	36 (59.0)	12 (36.4)	96 (50.5)	45 (46.4)	46 (60.5)	
人種、被験者数 (%)								0.1649
白人	22 (78.6)	90 (70.9)	43 (70.5)	29 (87.9)	146 (76.8)	80 (82.5)	65 (85.5)	
白人以外	6 (21.4)	37 (29.1)	18 (29.5)	4 (12.1)	44 (23.2)	17 (17.5)	11 (14.5)	
BMI［kg/m^2］、被験者数	28	127	61	33	189	97	76	0.1053
平均値 (SD)	29.6 (5.41)	27.5 (4.12)	28.1 (4.49)	28.7 (4.18)	28.4 (4.51)	27.5 (4.25)	28.7 (4.63)	
中央値	28.1	27.2	27.6	28.5	27.7	26.8	28.3	
最小値, 最大値	21, 42	17, 39	19, 40	18, 39	17, 48	20, 40	21, 40	
BMI 区分、被験者数 (%)								0.5014
30 kg/m^2 未満	15 (53.6)	90 (70.9)	42 (68.9)	25 (75.8)	134 (70.9)	69 (71.1)	51 (67.1)	
30 kg/m^2 以上	13 (46.4)	37 (29.1)	19 (31.1)	8 (24.2)	55 (29.1)	28 (28.9)	25 (32.9)	
不明	0	0	0	0	1	0	0	

表 44　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（FAS 集団）（続き）

被験者背景	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [1]
喫煙状況、被験者数 (%)								0.8427
あり	4 (14.3)	14 (11.0)	9 (14.8)	0	28 (14.7)	10 (16.7)	17 (22.4)	
なし	24 (85.7)	113 (89.0)	52 (85.2)	0	162 (85.3)	50 (83.3)	59 (77.6)	
不明	0	0	0	33	0	37	0	
ベースラインの LDL-C 値［mg/dL］、被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	169.1 (31.78)	148.9 (32.50)	157.7 (28.39)	185.8 (30.37)	159.0 (32.15)	166.3 (36.40)	171.5 (28.10)	
中央値	160.5	143.0	155.0	180.0	160.5	164.0	170.5	
最小値, 最大値	115, 227	92, 256	106, 226	135, 289	85, 317	87, 307	116, 260	
ベースラインの LDL-C 値［mmol/L］、被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	4.4 (0.8)	3.9 (0.8)	4.1 (0.7)	4.8 (0.8)	4.1 (0.8)	4.3 (0.9)	4.4 (0.7)	
中央値	4.2	3.7	4.0	4.7	4.2	4.2	4.4	
最小値, 最大値	3, 6	2, 7	3, 6	3, 7	2, 8	2, 8	3, 7	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
1.　連続変数に対しては投与群を項とした ANCOVA の F 検定、カテゴリカル変数に対してはカイ二乗検定に基づいて群間比較したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 2.2

3.2.4 被験者の曝露状況

3.2.4.1 HoFH 患者を対象とした試験における本剤の曝露状況

UP1001 試験（最長投与期間：16 週間）、UP1002/AEGR-733-005 試験（最長投与期間：78 週間）及び AEGR-733-030 試験（最長投与期間：56 週間）における本剤の曝露状況を表 45 に示す。AEGR-733-030 試験の Week 26 までの結果と比較するため、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの曝露状況も示す。

UP1001 試験において、本剤は用量漸増法により 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg で各 4 週間、合計 16 週間投与され、総投与量の平均値は 2785 mg、投与期間の平均値は 119.5 日間であった。投与期間の範囲は、112～148 日間（16～21 週間）であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、試験デザインから予想されたように、本剤の総投与量の平均値は UP1001 試験よりも多く、投与期間は長かった。第 3 相試験では、本剤用量を 5 mg から 10 mg、20 mg、40 mg、60 mg（厳格な基準に適合した場合は 80 mg まで）と、忍容性が認められる限り増量する用量漸増法が用いられ、投与期間は最長 78 週間とした。本試験における本剤の曝露状況は、Week 26 までの総投与量の平均値が 4244 mg、投与期間の中央値が 180 日間であり、Week 78 までの総投与量の平均値が 15214 mg、投与期間の中央値が 539 日間（77 週間）であった。投与期間の範囲は、4～560 日間（80 週間）であった。

AEGR-733-030 試験では UP1002/AEGR-733-005 試験と同じ用量漸増法が用いられ、Week 26 までの本剤の総投与量の平均値は 2642 mg であった。投与期間の中央値（180 日間）は UP1002/AEGR-733-005 試験と同じであるが、総投与量の平均値は UP1002/AEGR-733-005 試験より低かった。Week 56 までの本剤の総投与量の平均値は 6130 mg であり、投与期間の中央値は 392 日間であった。UP1002/AEGR-733-005 試験との相違は、AEGR-733-030 試験では、20 mg 又はそれより低い用量で LDL-C の目標値に到達したため、その用量を維持した被験者が UP1002/AEGR-733-005 試験より多かったことと関連している（2.7.3.2.1.3.3 項及び 2.7.3.3.3.1.2 項参照）。AEGR-733-030 試験における最終用量は、5 mg が 2 例（22%）、10 mg が 1 例（11%）、20 mg が 5 例（56%）及び 40 mg が 1 例（11%）であった。UP1002/AEGR-733-005 試験における最終用量は、5 mg が 3 例（10%）、10 mg が 2 例（7%）、20 mg が 6 例（21%）、40 mg が 7 例（24%）、60 mg が 10 例（34%）及び 80 mg が 1 例（3%）であった。曝露状況の違いにもかかわらず、この 2 試験では同程度の有効性が認められた（2.7.3.3.3 項参照）。

外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験において、全投与期間（最長 78 週間の試験終了まで）の平均値は、最終用量が 20、40 及び 60 mg の群でそれぞれ 476.7、482.0 及び 536.7 日間であり、5 mg 群の 193.0 日間及び 10 mg 群の 78.0 日間と比較して長かった。5 mg 群及び 10 mg 群には、Week 26 以前に投与中止した被験者の大部分が含まれていた（2.7.3.7.3 項 Table 3.1）。

AEGR-733-030 試験において、試験終了時までの全投与期間（最長 56 週間）の平均値は、最終用量が 10、20 及び 40 mg の群でそれぞれ 392.0、393.0 及び 397.0 日間と同程度であり、5 mg 群では 273.5 日間とわずかに短かった。その理由は、1 例が有害事象（肝機能検査異常）により Week 22 に試験を中止したためであった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.1.3.3）。

表 45　HoFH 患者を対象とした試験における本剤の曝露状況

曝露状況	UP1001 試験 (全投与例, N=6) （Week 16 まで）	UP1002/733-005 試験 (ITT, N=29)		AEGR-733-030 試験 (FAS, N=9)	
		（Week 26 まで）	（Week 78 まで）	（Week 26 まで）	（Week 56 まで）
総投与量［mg］					
被験者数	6	28	28	9	9
平均値 (SD)	2784.5 (667.63)	4243.6 (2429.96)	15214.3 (10083.46)	2641.7 (1517.61)	6130.0 (3950.23)
中央値	2490.7	4720.0	17485.0	3010.0	6495.0
最小値, 最大値	2238, 3840	20, 8200	20, 28870	570, 5585	570, 14225
治験薬投与期間[1]［日間］					
被験者数	6	29	29	9	9
平均値 (SD)	119.5 (14.01)	160.1 (50.14)	443.9 (193.40)	166.6 (32.63)	352.6 (102.26)
中央値	114.5	180.0	539.0	180.0	392.0
最小値, 最大値	112, 148	4, 239	4, 560	82, 183	82, 399
投与期間［日間］					
1～7	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
8～28	0	0	0	0	0
29～56	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	0
57～182	6 (100.0)	21 (72.4)	4 (13.8)	9 (100.0)	1 (11.1)
183～365	0	6 (20.7)	0	0	0
365 超	0	0	23 (79.3)	0	8 (88.9)

1.　投与の中断を除いた治験薬の初回投与から最終投与までの期間。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.8A.1、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.1.3.3、Table 14.1.1

3.2.4.2 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本剤の曝露状況

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、治験薬（本剤、プラセボ及び実薬）の曝露状況を表 46 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では、各投与群における本剤の曝露状況（投与量及び投与期間）は、当該投与群の被験者に由来した各試験のデザインを反映している。そのため、本剤単剤群とプラセボ群や実薬対照群との比較など、投与群間の比較は解釈が困難である。

本剤用量漸増群には、AEGR-733-001 試験で 5 mg から 7.5 mg、10 mg と 4 週ごとに増量し、最長 12 週間の投与を受けた 28 例が含まれる。当該用量漸増群における本剤の総投与量の平均値は 494.7 mg、投与期間の平均値は 68.2 日間、1 日平均投与量は 7.0 mg/日であった。

低用量群及び中用量群には、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験で、2.5、5 若しくは 7.5 mg（低用量）又は 10 mg（中用量）を 8 週間又は 12 週間投与された被験者が含まれる。低用量群における本剤の総投与量の平均値は 331.8 mg、投与期間の平均値は 65.7 日間、1 日平均投与量は 5.0 mg/日、中用量群における本剤の総投与量の平均値は 495.2 mg、投与期間の平均値は 49.5 日間、1 日平均投与量は 10.0 mg/日であった。

本剤高用量群には、[redacted]145-009 試験で 25 mg/日の固定用量で 4 週間にわたり連日投与を受けた被験者のみが含まれる。高用量群における本剤の総投与量の平均値は 649.2 mg、投与期間の平均値は 26.0 日間、1 日平均投与量は 25.0 mg/日であった。

本剤と実薬の併用群のデータは、本剤をアトルバスタチン、エゼチミブ又は微粉化フェノフィブラートと併用で投与した Aegerion 社が治験依頼者として実施した 4 試験から得られた。これらの試験の投与期間は 8 週間又は 12 週間であり、本剤は用量漸増法又は 2.5～10 mg の固定用量で評価された。本併用群における本剤の総投与量の平均値は 349.5 mg、投与期間の平均値は 62.3 日間、1 日平均投与量は 5.8 mg/日であった。

実薬対照群には、AEGR-733-001、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-006 試験でアトルバスタチン 20 mg 又はエゼチミブ 10 mg の投与を受けた被験者が含まれ、当該 76 例における投与期間の平均値は 64.0 日間であった。

表 46　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曝露状況（FAS 集団）

曝露状況	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群(N=190)[1]	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)
総投与量［mg］、被験者数	28	127	61	33	190	97	76
平均値	494.7	331.8	495.2	649.2	349.5	0.0	998.8
(SD)	(209.18)	(195.33)	(323.54)	(252.83)	(177.83)	(0.00)	(211.61)
中央値	617.5	280.0	560.0	700.0	415.0	0.0	1100.0
最小値, 最大値	85, 648	3, 668	10, 990	75, 1300	8, 678	0, 0	310, 1400
投与期間［日間］、被験者数[2]	28	127	61	33	190	97	76
平均値	68.2	65.7	49.5	26.0	62.3	53.8	64.0
(SD)	(25.34)	(26.50)	(32.35)	(10.11)	(27.88)	(24.05)	(15.91)
中央値	83.0	83.0	56.0	28.0	80.5	56.0	57.0
最小値, 最大値	14, 86	1, 90	1, 99	3, 52	3, 91	1, 91	28, 92
投与期間［日間］、被験者数 (%)[2]							
1～28	4 (14.3)	18 (14.2)	17 (27.9)	18 (54.5)	34 (17.9)	19 (19.6)	2 (2.6)
29～56	3 (10.7)	21 (16.5)	18 (29.5)	15 (45.5)	36 (18.9)	39 (40.2)	34 (44.7)
57～84	17 (60.7)	71 (55.9)	18 (29.5)	0	90 (47.4)	27 (27.8)	32 (42.1)
84 超	4 (14.3)	17 (13.4)	8 (13.1)	0	30 (15.8)	12 (12.4)	8 (10.5)
1 日平均投与量［mg/day］、被験者数	28	127	61	33	190	97	76
平均値	7.0	5.0	10.0	25.0	5.8	0.0	16.4
(SD)	(1.09)	(1.84)	(0.00)	(0.00)	(1.90)	(0.00)	(4.82)
中央値	7.5	5.0	10.0	25.0	5.0	0.0	20.0
最小値, 最大値	5.0, 10.0	2.5, 7.5	10.0, 10.0	25.0, 25.0	2.5, 10.0	0, 0	10.0, 20.0

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
1. 本剤を他の脂質低下薬と併用投与された被験者については、本剤の用量のみ示した（mg 又は mg/kg）。
2. 投与の中断を除いた治験薬の初回投与から最終投与までの期間。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 3.2

3.3 全試験の有効性結果の比較

3.3.1 有効性の主要評価項目：LDL-C

3.3.1.1 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：LDL-C のベースラインからの変化

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（主要評価項目）の結果を表 47 に示す。各試験の主要評価時点は、UP1001 試験では Week 16、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験ではいずれも Week 26 とした。結果には LOCF 法を適用した。

UP1001 試験では、被験者は治験薬投与開始までの 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。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、ベースラインの LDL-C を測定する前の 6 週間（導入期）に、脂質低下療法を安定して実施することとした。ベースラインにおける LDL-C は標準的な脂質低下療法にもかかわらず高く、平均値は 337.0 mg/dL（8.7 mmol/L）であった。Week 26 の評価時点における 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、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 試験の日本人被験者においても認められた。AEGR-733-030 試験においても、被験者はベースライン前の 6 週間（導入期）に脂質低下療法を安定して実施することとした。2.7.3.3.2.3.1 項に示した通り、AEGR-733-030 試験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 試験よりも低値であった。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、UP1002/AEGR-733-005 試験と同程度であり、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）で正常範囲内であり、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。

AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験において、混合モデルを用いた反復測定による解析結果を最終用量別に検討した場合にも、LDL-C の統計学的に有意な改善が認められた。AEGR-733-030 試験では、全ての用量群で Week 26/LOCF までの全ての評価時点における LDL-C の平均値に、ベースラインと比較して統計学的に有意な改善が認められた（p<0.0001）（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）。また、UP1002/AEGR-733-005 試験においても、最終用量 10 mg 群を除く全ての用量群で投与終了（Week 78/LOCF）までの LDL-C の平均値に、ベースラインと比較して統計学的に有意な改善が認められた（p≤0.0109）（2.7.3.7.3 項 Table 4.3.1）。

UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験における LDL-C（実測値）のベースライン及び試験中の各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率に関する記述統計量を 2.7.3.7.3 項 Table 4.1.1A（mg/dL）及び Table 4.1.1B（mmol/L）に示す。この 2 試験の各評価時点に LOCF 法を適用した結果は、2.7.3.7.3 項 Table 4.1.1.2A（mg/dL）及び Table 4.1.1.2B（mmol/L）に示す。AEGR-733-030 試験における Week 26/LOCF を含む結果は、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（mg/dL）及び Table 14.2.2.1.3（mmol/L）に示す。これらの表には、統計解析の結果として、主要評価時点におけるベースラインからの変化率（平均値）の対応のある t 検定による有意性検定の結果も含まれる。LDL-C のベースラインからの変化について混合モデルを用いた反復測定により解析した結果は、UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験の結果を 2.7.3.7.3 項 Table 4.3.1 に、AEGR-733-030 試験の結果を 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 に示す。

表 47　主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化（LOCF 法）－HoFH 患者を対象とした試験

評価項目 記述統計量	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
ベースライン値、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% CI	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
主要評価項目の測定値[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% CI	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
主要評価項目の変化量[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% CI	−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 47　主要評価項目：LDL-C のベースラインからの変化（LOCF 法）－HoFH 患者を対象とした試験（続き）

評価項目 記述統計量	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
主要評価項目の変化率[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% CI	−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	

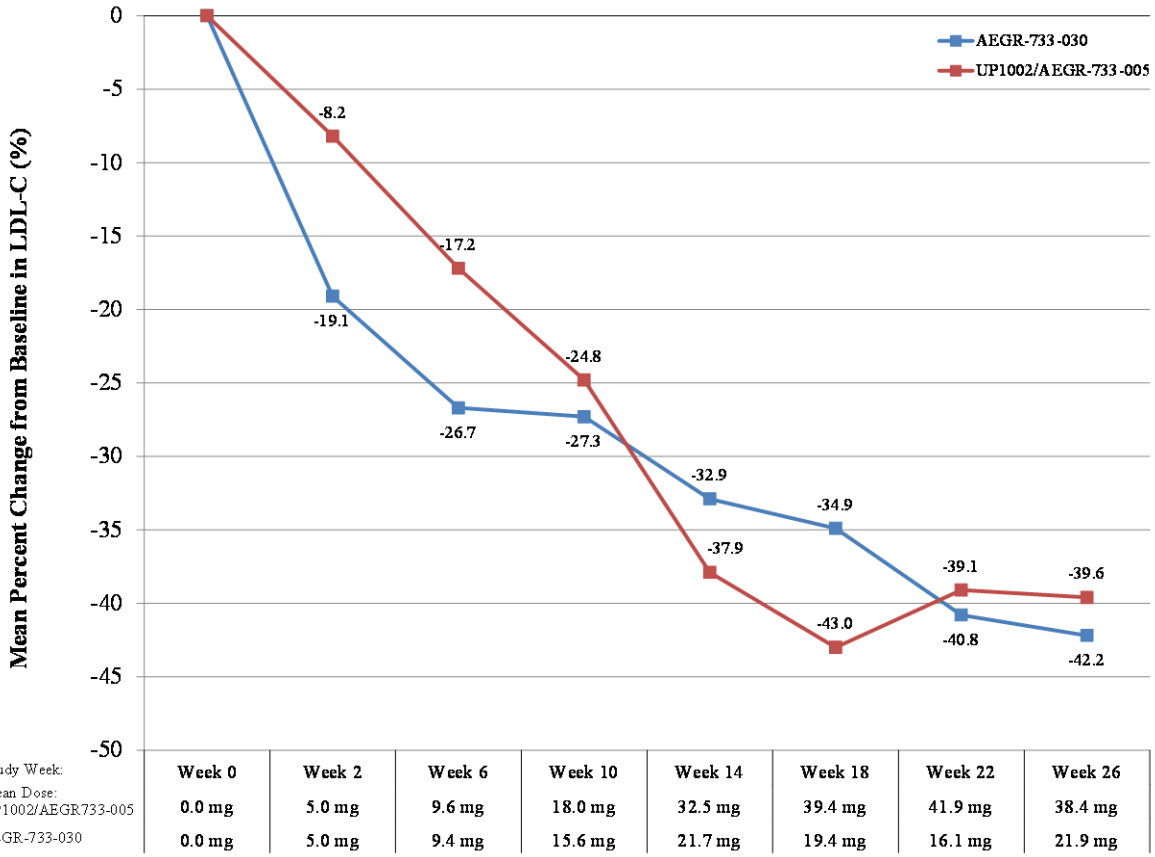
1. UP1001 試験では Week 16 のデータ、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では Week 26 のデータを示した。
2. ベースラインからの変化率（平均値）を 0 とした仮説に対する対応のある t 検定で検定したときの p 値（UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験では主要解析、AEGR-733-030 試験では副次解析）。
3. ベースラインからの変化率（平均値）を 0 とした仮説に対して混合モデルを用いた反復測定による p 値であり、最終用量、ベースラインの LDL-C 値、及び脂質の評価時点（Week）を共変量とした。LDL-C の全体の変化率を算出するため、反復測定の解析には 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、2.7.3.3.3.1.3 項及び 5.3.5.3-1 ISE 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（29 例）及び AEGR-733-030 試験（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 試験で明らかに重複しており、国内及び外国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。いずれの試験でも、本剤を平均投与量 5 mg で投与した 2 週間後に LDL-C の平均値は大きく低下し、ベースラインからの変化率の平均値は UP1002/AEGR-733-005 試験（29 例）で−8%、AEGR-733-030 試験（9 例）で−19%であった。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。大部分の被験者で投与量を 20 mg へ漸増するとした計画通り、本剤の平均投与量は Week 10 までに UP1002/AEGR-733-005 試験で 18.0 mg、AEGR-733-030 試験で 15.6 mg に増量され、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ−25%及び−27%となった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、LOCF 法を用いた LDL-C のベースラインからの変化率の平均値が Week 14 で−38%、Week 18 で−43%、Week 22 で−39%及び Week 26 で−40%と一定となり、これらの評価時点における本剤の平均投与量がそれぞれ 32.5、39.4、41.9 及び 38.4 mg と一定であったことと整合していた。AEGR-733-030 試験では、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は Week 14 で−33%、Week 18 で−35%、Week 22 で−41%及び Week 26 で−42%であり、Week 26 まで継続して改善が認められた。これらの評価時点における本剤の平均投与量はそれぞれ 21.7、19.4、16.1 及び 21.9 mg であった。

なお、LDL-C の平均値は、AEGR-733-030 試験の Week 56 まで（表 9）及び UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで（表 18）安定して低下し、継続投与試験である AEGR-733-012 試験に移行した被験者においては 5 年にわたり継続して LDL-C の低下が認められた（表 25）。

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の平均値－AEGR-733-030 試験（FAS 集団）及び UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）

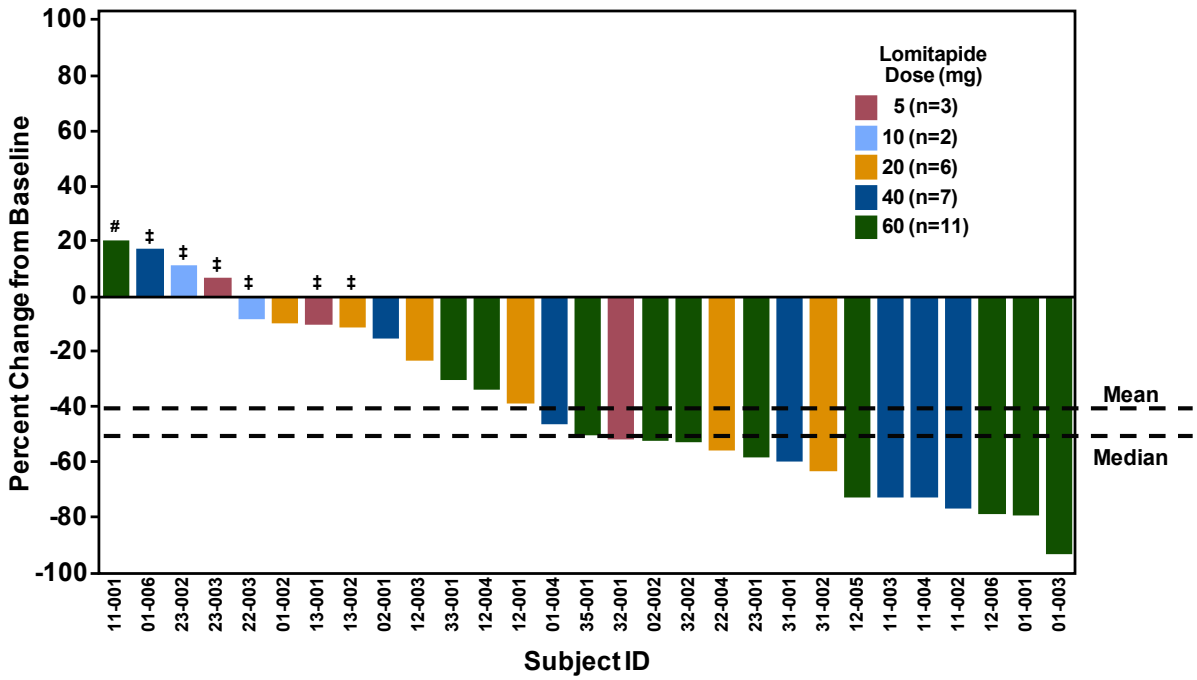


出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.1.2A、
5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.8.1、
5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.1.1、Table 14.1.3.4.1.

本剤の脂質低下効果を更に検討するため、主要評価時点における LDL-C の変化を個々の被験者ごとに評価した。Week 26 又は Week 26 以前に試験を中止した被験者の場合は最終評価時点における LDL-C のベースラインからの変化率を、Week 26 の最終用量を色別にして図 6（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び図 7（AEGR-733-030 試験）に示した。2 試験全体で、Week 26 における LDL-C がベースラインから 40%超低下した被験者は、38 例中 21 例（55%）であり、そのうち 19 例（50%）には 50%以上の低下が認められた。UP1002/AEGR-733-005 試験において LDL-C が 50%以上低下した被験者の過半数（15 例中 8 例）は、Week 26 において本剤の投与量を 60 mg に増加しており、残りのうち 4 例が 40 mg、2 例が 20 mg、1 例が 5 mg を投与されていた。

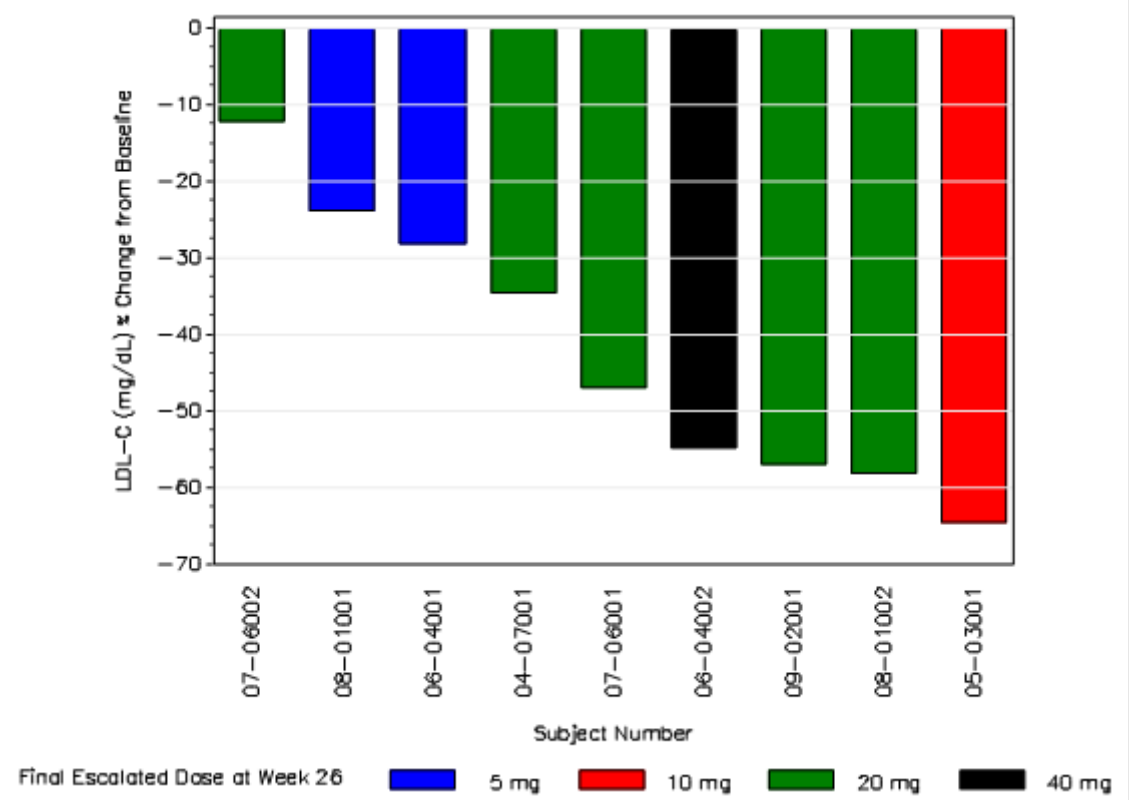
国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では、LDL-C が 40%超低下した 5 例における本剤の投与量は、1 例が 10 mg、3 例が 20 mg 及び 1 例が 40 mg であった。これらの全 5 例の Week 26 以前又は Week 26 における LDL-C の値は 100 mg/dL 未満であり、そのうち 2 例の LDL-C の値は 70 mg/dL 未満であったことから、本剤の更なる増量は行われなかった。被験者番号 04-07001 及び 07-06002（最終用量 20 mg）では、治験実施計画書の基準に従い投与量を 40 mg まで増加したが、いずれの被験者も下痢が発現したため 20 mg へ減量し、Week 26 まで 20 mg の投与を継続した。Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は、被験者番号 04-07001 で−35%及び被験者番号 07-06002 で−12%であった。最終用量 5 mg 群の 2 例の 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−24%及び−28%であり、このうち 1 例（被験者番号 06-04001）では、数回の投与中断を余儀なくされ、最終的に肝機能検査値高値のため Week 22 に試験中止へと至った。被験者番号 08-01001 は、本剤 5 mg の投与において Week 14 以降の LDL-C の値が 100 mg/dL 未満であったため、本剤の増量は行われなかった。

図 6　被験者別の Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率
－UP1002/AEGR-733-005 試験（ITT 集団）



\#　Week 26 より後にレスポンダーとなった被験者。
‡　Week 26 より前に投与を中止した被験者。
注：用量は、Week 26 における最終用量を示す。
注：60 mg 投与と示されている 1 例（被験者番号 33-001）は、Week 26 に治験実施計画書の規定外である最終用量 80 mg を投与された。
出典：5.3.5.3-1 ISE Figure 1

図 7　被験者別の Week 26/LOCF 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）



注：1 例（被験者番号 06-04001）は、肝機能検査値異常の有害事象のため Week 22 に試験を中止した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Figure 14.2.4.

LOCF 法を適用しない実測値に基づく結果は、LOCF 法を用いた主要解析結果と一致した（2.7.3.7.3 項 Table 4.1.1A 及び Table 4.1.1B、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）。UP1002/AEGR-733-005 試験では、LOCF 法を適用せずに評価した 24 例の 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−47%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（$p<0.0001$）。AEGR-733-030 試験においても、LOCF 法を適用せずに評価した 8 例の 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−44%であり、臨床的に意義のある結果であった。なお、UP1001 試験では全ての被験者が Week 16 までの試験を完了し、LOCF 法の適用の有無で同一の結果が認められた。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合：LDL-C 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試験の併合における LDL-C のベースライン及び試験中の各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率（LOCF 法）に関する記述統計量を 2.7.3.7.3 項 Table 4.1.2.2A（mg/dL）及び Table 4.1.2.2B（mmol/L）に示す。これらの表には、統計解析の結果として、各投与群における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（平均値）の有意性検定の結果、並びに実薬対照群とプラセボ群との差及び全投与群間での差の有意性検定など、ANCOVA モデルによる解析結果も含まれる。

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、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 に示す。なお、データは mg/dL 単位（上段）と mmol/L 単位（下段）で示す。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及び解析結果は表 48 に示す。

プラセボ以外の本剤単剤群、本剤と他の脂質低下薬との併用群及び実薬対照群ではいずれも、LDL-C の平均値が急速に低下し、LOCF 法を用いた 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の平均値は、統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。プラセボ群では、いずれの評価時点においても統計学的に有意なベースラインからの変化は認められなかった（$p\geq0.1251$）。ANCOVA モデルによる解析の結果、全ての実薬投与群とプラセボ群との比較において、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に統計学的に有意な差（$p<0.0001$）が認められ、実薬投与群間の差も統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。

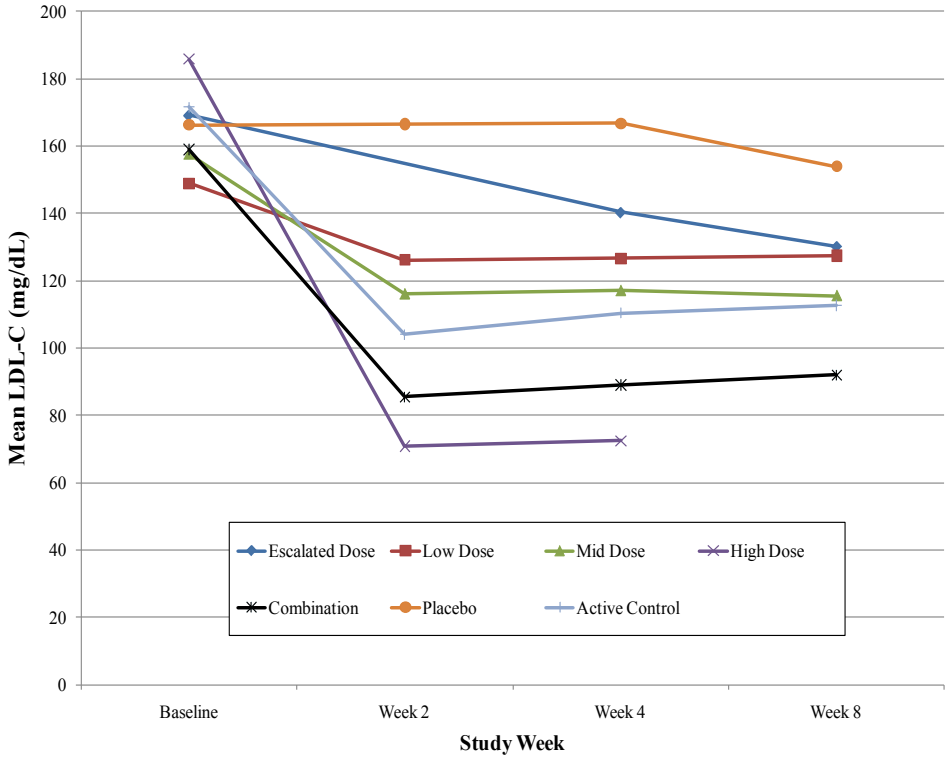
高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合に含めた全ての試験で Week 4 の評価が実施された。本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群の Week 4/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ−28.8、−22.3、−40.6 及び−113.2 mg/dL（−0.7、−0.6、−1.1 及び−2.9 mmol/L）であり、変化率の平均値はそれぞれ−16%、−14%、−26%及び−60%であった。プラセボ群では、Week 4/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は 0.5 mg/dL（<0.01 mmol/L）であり、変化率は 2%の上昇であった。本剤の用量漸増群では、Week 8/LOCF までに本剤の投与量が 10 mg に増量され、LDL-C の改善が認められた。用量漸増群の Week 8/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−38.9 mg/dL（−1.0 mmol/L）であり、変化率の平均値は−23%であった。本剤の低用量群及び中用量群では、Week 8/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率はそれぞれ−13%及び−26%であり、Week 4/LOCF における変化率と同程度であった。なお、高用量群のデータは[redacted]145-009 試験（試験期間 4 週間）の結果から入手しており、Week 8 の評価データは得られなかった。

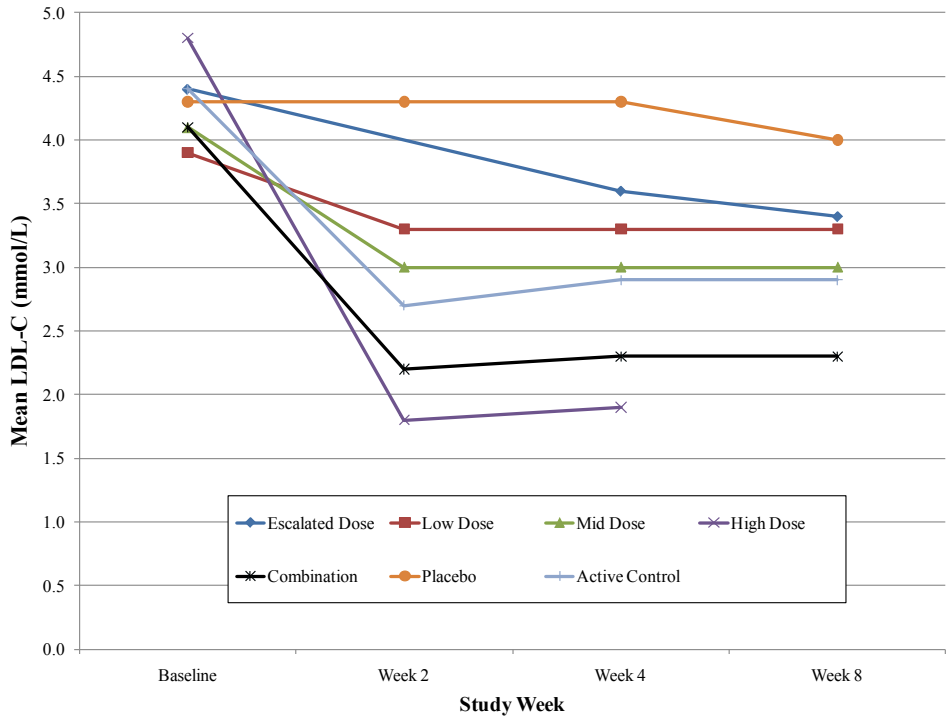
本剤を他の脂質低下療法と併用した被験者の Week 4/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−69.9 mg/dL（−1.8 mmol/L）であり、変化率の平均値は−43%であった。実薬対照群では、Week 4/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−61.1 mg/dL（−1.6 mmol/L）であり、変化率の平均値は−35%であった。本剤を他の脂質低下療法と併用した被験者では、実薬対照群と比較して LDL-C の変化率の平均値が高く、LDL-C の低下が大きかった。この結果は、個々の試験結果と一致している［2.7.3.2.6.3 項（AEGR-733-001 試験）、2.7.3.2.8.3 項（AEGR-733-003b 試験）及び 2.7.3.2.9.3 項（AEGR-733-004 試験）参照］。

Week 2、4 及び 8 における LDL-C を実測値に基づき評価した結果及び WOCF 法を適用した結果を、それぞれ 2.7.3.7.3 項 Table 4.1.2.1A 及び Table 4.1.2.3A（mg/dL）、Table 4.1.2.1B 及び Table 4.1.2.3B（mmol/L）に示す。LOCF 法を適用した場合と同様に、実測値を用いた場合及び WOCF 法を適用した場合共に、全ての実薬投与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（平均値）はいずれも統計学的に有意であり（p<0.0001）、プラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）。ANCOVA モデルを用いて評価した（検定は F 検定による）全ての投与群間の差についても、各評価時点で統計学的に有意であった（p<0.0001）。プラセボ群では、いずれの評価方法においても、全ての評価時点で LDL-C のベースラインからの変化量の平均値に統計学的に有意な差は認められなかった。

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）を実測値に基づき評価した結果を、試験別及び投与群別に表 49 に示す。個々の試験結果（詳細は 2.7.3.2.6 項～2.7.3.2.11 項参照）及び併合解析結果は一致しており、本剤の単剤投与はプラセボと比較して一貫して脂質低下効果が大きく、本剤と他の脂質低下療法との併用群は本剤の単剤投与群又は実薬対照群と比較して一貫して脂質低下効果が大きかった。本剤とアトルバスタチン 20 mg との併用は、エゼチミブとの併用及びフェノフィブラートとの併用と比較して LDL-C のベースラインからの低下が大きかった。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 に図示する。

図 8　各評価時点（LOCF 法）における LDL-C の平均値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）





出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.2.2A、Table 4.1.2.2B

表 48　Week 2、4 及び 8 における LDL-C（LOCF 法）のベースラインからの変化率（投与群別）
－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）

評価時点 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
Week 2								
被験者数	評価せず	127	61	33	162	97	49	<0.0001
平均値 (SD)		−14.2 (18.1)	−26.2 (21.6)	−61.4 (23.9)	−44.1 (24.1)	1.6 (14.3)	−40.6 (12.1)	
[95% CI]		[−17.4, −11.0]	[−31.7, −20.7]	[−69.9, −52.9]	[−47.8, −40.3]	[−1.3, 4.5]	[−44.1, −37.1]	
p 値 [1]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.2805	<0.0001	
LSM (SEM)[2]		−16.15 (1.73)	−26.67 (2.45)	−57.16 (3.40)	−44.58 (1.51)	2.54 (1.95)	−37.99 (2.77)	
[95% CI]		[−19.54, −12.76]	[−31.49, −21.85]	[−63.84, −50.49]	[−47.54, −41.62]	[−1.29, 6.38]	[−43.42, −32.56]	
p 値 [3]		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
Week 4								
被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	−15.9 (16.6)	−13.9 (17.7)	−25.6 (25.4)	−59.7 (26.5)	−42.5 (22.9)	1.6 (15.9)	−34.8 (15.5)	
[95% CI]	[−22.4, −9.5]	[−17.0, −10.8]	[−32.1, −19.1]	[−69.1, −50.3]	[−45.8, −39.2]	[−1.6, 4.8]	[−38.3, −31.2]	
p 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3329	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−14.56 (3.69)	−16.11 (1.76)	−26.29 (2.50)	−55.32 (3.45)	−42.93 (1.42)	2.45 (1.98)	−32.95 (2.25)	
[95% CI]	[−21.80, −7.31]	[−19.56, −12.66]	[−31.20, −21.39]	[−62.10, −48.55]	[−45.71, −40.15]	[−1.44, 6.35]	[−37.37, −28.53]	
p 値 [3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

表 48　Week 2、4 及び 8 における LDL-C（LOCF 法）のベースラインからの変化率（投与群別）
－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）

評価時点 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
Week 8								
被験者数	28	127	61	評価せず	190	60	76	<0.0001
平均値 (SD)	−22.5 (15.4)	−13.3 (17.9)	−26.3 (23.1)		−40.3 (24.2)	3.0 (14.9)	−33.7 (17.1)	
[95% CI]	[28.4, −16.5]	[−16.4, −10.2]	[−32.3, −20.4]		[−43.8, −36.8]	[−0.9, 6.8]	[−37.6, −29.8]	
p 値 [1]	<00001	<00001	<00001		<00001	0.1251	<00001	
LSM (SEM)[2]	−20.33 (3.72)	−14.98 (1.76)	−26.37 (2.51)		−40.08 (1.42)	1.58 (2.54)	−31.10 (2.28)	
[95% CI]	[27.63, −13.03]	[−18.43, −11.53]	[−31.30, −21.44]		[−42.87, −37.28]	[−3.41, 6.56]	[−35.58, −26.62]	
p 値 [3]	<00001	<00001	<00001		<00001		<00001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]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. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. プラセボと比較したときの ANCOVA モデルによる p 値。
4. ANCOVA モデルによる全ての投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.2.2A

表 49　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（試験別及び投与群別）
－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）

試験 投与	Week 2		Week 4		Week 8	
	被験者数	平均値 (SE)	被験者数	平均値 (SE)	被験者数	平均値 (SE)
AEGR-733-001 試験						
本剤を 10 mg まで漸増 (N=28)		評価せず	24	−18.60 (3.375)	21	−26.36 (3.031)
本剤を 10 mg まで漸増 + エゼチミブ 10 mg (N=28)		評価せず	27	−34.48 (2.226)	26	−37.96 (3.315)
エゼチミブ 10 mg (N=27)		評価せず	26	−19.89 (1.621)	24	−21.60 (2.280)
AEGR-733-003B 試験						
本剤 5 mg (N=25)	22	−13.34 (4.729)	19	−14.89 (5.468)	19	−16.93 (4.017)
本剤 10 mg (N=26)	17	−31.68 (3.867)	16	−32.04 (4.886)	10	−36.77 (7.286)
本剤 5 mg +アトルバスタチン 20 mg (N=26)	22	−55.61 (3.941)	20	−54.61 (4.057)	18	−47.20 (4.533)
本剤 10 mg +アトルバスタチン 20 mg (N=25)	13	−65.65 (5.703)	10	−61.01 (8.224)	9	−49.94 (9.339)
プラセボ (N=27)	26	4.95 (2.586)	25	7.31 (2.997)	26	3.43 (2.612)
アトルバスタチン 20 mg (N=26)	26	−40.31 (2.757)	25	−44.56 (1.793)	25	−42.29 (3.282)
AEGR-733-004 試験						
本剤 2.5 mg (N=34)	32	−12.27 (2.417)	29	−9.16 (2.703)	27	−9.53 (2.901)
本剤 5 mg (N=34)	32	−14.07 (2.908)	30	−14.89 (2.231)	26	−15.66 (3.377)
本剤 7.5 mg (N=34)	32	−17.22 (3.776)	31	−17.99 (3.784)	29	−13.71 (4.056)
本剤 10 mg (N=35)	28	−33.23 (4.205)	27	−30.65 (5.665)	23	−28.42 (4.940)
本剤 5 mg + アトルバスタチン 20 mg (N=28)	24	−56.11 (3.402)	24	−55.92 (3.628)	23	−52.00 (4.292)
本剤 5 mg + 微粉化フェノフィブラート 145 mg (N=33)	31	−35.40 (2.279)	29	−35.70 (2.440)	28	−32.98 (2.547)
本剤 5 mg + エゼチミブ 10 mg (N=29)	29	−32.64 (3.831)	28	−34.42 (3.648)	27	−32.10 (4.219)
プラセボ (N=33)	33	5.94 (2.810)	31	5.67 (2.939)	31	2.86 (2.954)
AEGR-733-006 試験						
本剤を 5 mg まで漸増 + アトルバスタチン 20 mg (N=21)	19	−53.74 (3.624)	19	−50.95 (4.207)	19	−49.94 (6.144)
アトルバスタチン 20 mg (N=23)	23	−40.93 (2.005)	23	−42.51 (2.648)	22	−39.57 (3.059)

表 49　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（試験別及び投与群別）
－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）

試験 投与	Week 2		Week 4		Week 8	
	被験者数	平均値 (SE)	被験者数	平均値 (SE)	被験者数	平均値 (SE)
[redacted]145-009 試験						
本剤 25 mg (N=33)	27	−65.44 (4.082)	24	−62.28 (5.362)		評価せず
プラセボ (N=37)	32	−5.72 (1.844)	31	−6.97 (2.520)		評価せず

出典：5.3.5.3-1 ISE Table 7.1

3.3.1.2 LDL-C レスポンダーの割合

HoFH 患者を対象とした試験：LDL-C レスポンダーの割合

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 に関するレスポンダー解析として、主要評価時点（UP1001 試験では Week 16、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では Week 26）までの 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%超若しくは 50%超を達成した被験者、又は LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満若しくは 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満であった被験者の割合を評価した。また、試験終了時まで（UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、AEGR 733-030 試験の Week 56 まで）の評価も実施した。試験別のレスポンダーの割合を表 50 に示す。

UP1001 試験では、全 6 例（100%）において、Week 16 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 25%超であった。16 週間の投与期間中に 6 例中 5 例で 50%超の LDL-C の低下が認められた。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、29 例中 22 例（76%）において、Week 26 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 25%超であった。Week 78 までの評価では、LDL-C がベースラインから 25%超低下した被験者は 23 例（79%）に増加した。試験終了時（Week 78）までに 21 例（72%）で 50%超の LDL-C の低下が認められた。

AEGR-733-030 試験では、Week 26 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 25%超であった被験者は 9 例中 8 例（89%）、低下率が 50%超であった被験者は 5 例（56%）であった。この結果は UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの結果と同程度であり、AEGR-733-030 試験の Week 56 までの投与期間で評価した場合も同じ結果であった。

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）で高値であり、投与期間が短かったことから予想された通り、LDL-C が 100 mg/dL 未満（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、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 未満（2.6 mmol/L 未満）となり、そのうち 8 例（28%）の LDL-C が 70 mg/dL 未満（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、55%及び 34%の被験者において、それぞれ LDL-C が 100 mg/dL 未満（2.6 mmol/L 未満）及び 70 mg/dL 未満（1.8 mmol/L 未満）となった。

AEGR-733-030 試験では、Week 26 までに LDL-C が 100 mg/dL 未満（2.6 mmol/L 未満）及び 70 mg/dL 未満（1.8 mmol/L 未満）となった被験者の割合はそれぞれ 67%及び 33%であり、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高かった。この結果は、ベースラインにおける LDL-C の平均値が、UP1002/AEGR-733-005 試験の 336 mg/dL と比較して AEGR-733-030 試験では 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。AEGR-733-030 試験の Week 56 までで評価した場合、LDL-C が 70 mg/dL 未満となった被験者の割合は 44%に増加した。

表 50 主要評価時点及び試験終了までの LDL-C レスポンダーの割合
－HoFH 患者を対象とした試験

	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)	
レスポンダーの分類 [1]	Week 16 まで n (%)	Week 26 まで n (%)	Week 78 まで n (%)	Week 26 まで n (%)	Week 56 まで n (%)
15%超低下した被験者	6 (100.0)	24 (82.8)	25 (86.2)	8 (88.9)	8 (88.9)
25%超低下した被験者	6 (100.0)	22 (75.9)	23 (79.3)	8 (88.9)	8 (88.9)
50%超低下した被験者	5 (83.3)	21 (72.4)	21 (72.4)	5 (55.6)	5 (55.6)
100 mg/dL (2.6 mmol/L) 未満となった被験者	0	15 (51.7)	16 (55.2)	6 (66.7)	6 (66.7)
70 mg/dL (1.8 mmol/L) 未満となった被験者	0	8 (27.6)	9 (31.0)	3 (33.3)	4 (44.4)

ND=評価せず
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。
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：LDL-C レスポンダーの割合

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ける LDL-C に関するレスポンダー解析の結果の要約として、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表 51 に示す。なお、[redacted]145-009 試験では投与期間が 4 週間であったことから、本解析には当該試験（プラセボを対照として本剤 25 mg を評価）を含めておらず、本解析中の本剤の最高用量は 10 mg である。

Week 8 以降の評価時点で LDL-C のベースラインからの低下率が 15%超及び 25%超であった被験者の割合について、全ての投与群とプラセボ群を比較した結果、統計学的に有意な差が認められ、15%超の低下に関するオッズ比は、本剤低用量群の 6.6 から本剤と他の脂質低下薬の併用群の 35.4 までの範囲であり、25%超の低下に関するオッズ比は、本剤低用量群の 10.8 から本剤と他の脂質低下薬の併用群の 82.4 までの範囲であった。LDL-C の低下率が 50%超であった被験者の割合は、プラセボ群では 0%であったのに対し、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群ではそれぞれ 11%、3%及び 18%、本剤と他の脂質低下薬の併用群では 43%であった。LDL-C が 100 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 未満の被験者に関する解析でも、同様の結果が得られた。LDL-C が 100 mg/dL 未満であった被験者の割合は、プラセボ群では 10%であったのに対し、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群ではそれぞれ 25%、24%及び 44%、本剤と他の脂質低下薬の併用群では 70%であった。LDL-C 70 mg/dL 未満については、プラセボ群、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群ではそれぞれ被験者の 0%、7%、5%及び 13%が、また、本剤と他の脂質低下薬の併用群では被験者の 28%が、Week 8 以降のいずれかの評価時点で当該目標値を達成した。

本剤と他の脂質低下薬の併用群では、Week 8 以降、被験者の 88%が LDL-C のベースラインからの 15%超の低下を達成し、被験者の 81%が 25%超の低下を達成した。実薬対照群では、低下率が 15%超の被験者の割合は同様（87%）であったが、25%超の被験者の割合は低かった（72%）。この差は LDL-C の低下率が 50%超であった被験者の割合においては更に顕著であり、実薬対照群では 22%であったのに対し、本剤と他の脂質低下薬の併用群では 43%であった。LDL-C が 100 mg/dL（2.6 mmol/L）未満及び 70 mg/dL（1.8 mmol/L）未満の被験者に関する解析でも、同様の結果が得られた。LDL-C が 100 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 未満であった被験者の割合は、実薬対照群（それぞれ 37%及び 8%）と比較して、本剤と他の脂質低下薬の併用群ではより高かった（それぞれ 70%及び 28%）。

表 51　LDL-C レスポンダーの割合－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）

レスポンダーの分類 [1]: 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=0)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=60)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [5]
15%超低下した被験者								
被験者数 (%)	22 (78.6)	71 (55.9)	45 (73.8)	評価せず	167 (87.9)	10 (16.7)	66 (86.8)	<0.0001
Exact 95% CI	59.0, 91.7	46.8, 64.7	60.9, 84.2		82.4, 92.2	8.3, 28.5	77.1, 93.5	
オッズ比 [2]	16.2	6.6	13.7		35.4		28.6	
[95% CI]	(5.2, 50.6)	(3.1, 14.3)	(5.6, 33.4)		(15.7, 79.7)		(11.0, 74.5)	
p 値 [3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
25%超低下した被験者								
被験者数 (%)	17 (60.7)	44 (34.6)	38 (62.3)	評価せず	154 (81.1)	3 (5.0)	55 (72.4)	<0.0001
Exact 95% CI	40.6, 78.5	26.4, 43.6	49.0, 74.4		74.7, 86.4	1.0, 13.9	60.9, 82.0	
オッズ比 [2]	25.0	10.8	31.2		82.4		41.5	
[95% CI]	(6.2, 101.4)	(3.2, 36.9)	(8.7, 112.4)		(24.2, 280.7)		(11.6, 148.2)	
p 値 [3]	<0.0001	0.0001	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
50%超低下した被験者 [5]								
被験者数 (%)	3 (10.7)	4 (3.1)	11 (18.0)	評価せず	82 (43.2)	0	17 (22.4)	<0.0001
Exact 95% CI	2.3, 28.2	0.9, 7.9	9.4, 30.0		36.0, 50.5	0.0, 6.0	13.6, 33.4	
オッズ比 [2]	>9999.9	>9999.9	>9999.9		>9999.9		>9999.9	
[95% CI]	(<0.1, >9999.9)	(<0.1, >9999.9)	(<0.1, >9999.9)		(<0.1, >9999.9)		(<0.1, >9999.9)	
p 値 [4]	0.0299	0.3075	0.0006		<0.0001		<0.0001	
100 mg/dL (2.6 mmol/L)未満となった被験者								
被験者数 (%)	7 (25.0)	31 (24.4)	27 (44.3)	評価せず	133 (70.0)	6 (10.0)	28 (36.8)	<0.0001
Exact 95% CI	10.7, 44.9	17.2, 32.8	31.5, 57.6		62.9, 76.4	3.8, 20.5	26.1, 48.7	
オッズ比 [2]	4.5	2.9	9.1		29.8		8.6	
[95% CI]	(1.3, 15.4)	(1.1, 7.5)	(3.3, 24.9)		(11.7, 75.6)		(3.2, 23.4)	
p 値 [3]	0.0180	0.0288	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

表 51　LDL-C レスポンダーの割合－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）

レスポンダーの分類[1]: 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=0)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=60)	実薬対照群 (N=76)	p 値[5]
70 mg/dL (1.8 mmol/L)未満となった被験者								
被験者数 (%)	2 (7.1)	6 (4.7)	8 (13.1)	評価せず	54 (28.4)	0	6 (7.9)	<0.0001
Exact 95% CI[5]	0.9, 23.5	1.8, 10.0	5.8, 24.2		22.1, 35.4	0.0, 6.0	3.0, 16.4	
オッズ比[2]	>9999.9	>9999.9	>9999.9		>9999.9		>9999.9	
[95% CI]	(<0.1, >9999.9)	(<0.1, >9999.9)	(<0.1, >9999.9)		(<0.1, >9999.9)		(<0.1, >9999.9)	
p 値[4]	0.0987	0.1792	0.0061		<0.0001		0.0342	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び AEGR-733-006 試験のデータを含む。[redacted]145-009 試験（本剤 25 mg とプラセボとの比較）は、試験期間が 4 週間のため本表に含めなかった。

1. 試験期間が 8 週間以上の試験のみを対象とし、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示した。
2. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量としたロジスティックモデルによるオッズ比及び 95% CI。
3. ロジスティックモデルによりプラセボと比較したときの p 値。
4. Fisher の正確検定によりプラセボと比較したときの p 値。
5. ロジスティックモデルによる全ての投与群間の差に対する p 値。.

出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.2.2

3.3.1.3 LDL-C の反復測定分散分析

LDL-C のベースラインからの変化率を、混合モデルを用いた反復測定分散分析により解析した結果について、AEGR-733-030 試験の結果を 2.7.3.3.3.1.1 項に示す。UP1001 試験の投与期間終了までの結果及び UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの結果は 2.7.3.7.3 項 Table 4.3.1 に、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合の結果は Table 4.3.2 に示す。反復測定分散分析モデルにはいずれも、投与群、LDL-C のベースライン値及び脂質の評価時点（Week）を共変量として含めた。

HoFH 患者を対象とした試験では、UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験における LDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均において、統計学的に有意な低下が認められた（UP1001 試験 : p=0.0008、UP1002/AEGR-733-005 試験 : p<0.0001）。また、本剤の 10 mg 群を除く全ての最大耐量の用量群における LDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均において、統計学的に有意な低下がみられた（p≤0.0109）。モデル内で有意であったその他の因子は、ベースライン値及び用量レベルに対する制御因子である評価時点（Week）のみであり（p=0.0015）、LDL-C のベースライン値はモデル内で有意な交絡因子ではなかった。

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、全ての本剤投与群及び実薬対照群における LDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均において、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.0001）。本分析では、併合データのプラセボ群において、LDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均に統計学的に有意な増加が認められた（p=0.0399）。本回帰モデルにおいては、プラセボ群に対する全ての実薬投与群に加え、評価時点（Week）及びベースライン値も有意な因子であった。

3.3.2 有効性の副次評価項目

主な有効性の副次評価項目は、TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドであった。LDL-C と同様に、TC、non-HDL-C 及び apo B も冠動脈心疾患のリスクファクターであり、更なる治療の対象として挙げられている（Sniderman, 2011 Circ Cardiovasc Qual Outcomes）。TC は全てのコレステロール含有リポたん白質（VLDL、LDL 及び HDL）のレベルを反映するが、apo B はアテローム形成に関与するリポたん白質粒子（VLDL、LDL など）の内因性たん白質であり、血中レベルはアテローム形成に関与する粒子の高負荷を反映する。心疾患のリスクを低減させる可能性を検討するため、UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験では TC/HDL-C 比を評価した。

HoFH 患者を対象とした試験：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

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結果は、HoFH 患者において本剤の明らかな脂質低下効果が示された全ての試験で、変化の方向及び大きさの点で主要評価項目である LDL-C の結果と一致していた。更に、日本人を対象とした国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）における結果は、外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）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 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解析結果を表 52 に示す。これらの試験の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（平均値）は、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった。

UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験における TC、non-HDL-C 及びトリグリセリドのベースライン及び試験中の各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率（LOCF 法）に関する記述統計量を mg/dL 単位で 2.7.3.7.3 項 Table 4.4.1C、Table 4.5.1C 及び Table 4.6.1C に、また、mmol/L 単位で Table 4.4.1D、Table 4.5.1D 及び Table 4.6.1D に示し、apo B に関する記述統計量を Table 4.7.1C（mg/dL）及び Table 4.7.1D（g/L）に示す。UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験の各評価時点における各評価項目の実測値に基づく結果（US 単位及び SI 単位）は、2.7.3.7.3 項 Table 4.4.1A 及び Table 4.4.1B（TC）、Table 4.5.1A 及び Table 4.5.1B（non-HDL-C）、Table 4.6.1A 及び Table 4.6.1B（トリグリセリド）、並びに Table 4.7.1A 及び Table 4.7.1B（apo B）に示す。AEGR-733-030 試験におけるベースライン及び各評価時点の値についての記述統計量は、US 単位で 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（TC）、Table 14.2.2.3.1（トリグリセリド）、Table 14.2.2.4.1（non-HDL-C）及び Table 14.2.2.5.1（apo B）に、また、SI 単位で Table 14.2.2.2.3（TC）、Table 14.2.2.3.3（トリグリセリド）、Table 14.2.2.4.3（non-HDL-C）及び Table 14.2.2.5.3（apo B）に示す。これらの表には、ベースラインからの変化率（平均値）の対応のある t 検定による有意性検定の結果も含まれる。

表 52 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 記述統計量	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)
TC、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	−58.4 (8.60)	−35.7 (29.44)	−32.0 (12.46)
95% CI	[−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% CI	[−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% CI	[−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% CI	[−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.

総コレステロール（TC）

UP1001 試験では、ベースラインにおける TC の平均値は、850.5 mg/dL（22.0 mmol/L）であった。本剤の投与開始後、TC の平均値は急速に低下し、Week 16 までに本剤の投与量は 1.0 mg/kg（平均投与量 67 mg）に増量された。Week 16 における TC の平均値は 348.7 mg/dL（9.0 mmol/L）であり、ベースラインからの変化量の平均値は−501.8 mg/dL（−13.0 mmol/L）、ベースラインからの変化率の平均値は−58%であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおける TC の平均値は 430.4 mg/dL（11.1 mmol/L）であり、被験者が標準的な脂質低下療法を受けているにもかかわらず高値であった。Week 6/LOCF までに TC の平均値は大きく低下し、Week 6/LOCF における TC のベースラインからの変化量の平均値は−71.1 mg/dL（−1.8 mmol/L）、変化率の平均値は−16%であった。TC の平均値は Week 26/LOCF まで継続して低下し、Week 26/LOCF における TC のベースラインからの変化量の平均値は−169.3 mg/dL（−4.4 mmol/L）、変化率の平均値は−36%であった。

AEGR-733-030 試験においても他試験の結果と一致する結果が認められた。AEGR-733-030 試験ではベースラインにおける TC の平均値は 279 mg/dL（7.2 mmol/L）であり、Week 26/LOCF には 190 mg/dL（4.9 mmol/L）まで低下した。Week 26/LOCF における TC のベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL（−2.3 mmol/L）、変化率の平均値は−32%であった。

なお、Week 26 以降、TC の平均値は、AEGR-733-030 試験では Week 56 まで（表 12）及び UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 まで（表 21）安定して低下し、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験へ移行した被験者では投与 5 年にわたり TC の平均値が安定して低下した（表 26）。

non-HDL-C

UP1001 試験では、ベースラインにおける non-HDL-C の平均値は、824.3 mg/dL（21.4 mmol/L）であった。本剤の投与開始後、non-HDL-C の平均値は急速に低下し、Week 16 までに本剤の投与量は 1.0 mg/kg（平均投与量 67 mg）に増量された。Week 16 における non-HDL-C の平均値は 323.5 mg/dL（8.4 mmol/L）であり、ベースラインからの変化量の平均値は−500.8 mg/dL（−13.0 mmol/L）、ベースラインからの変化率の平均値は−60%であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおける non-HDL-C の平均値は 386.4 mg/dL（10.0 mmol/L）であった。Week 6/LOCF までに non-HDL-C の平均値は大きく低下し、Week 6/LOCF における non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は −69.3 mg/dL（−1.8 mmol/L）、変化率の平均値は−17%であった。non-HDL-C の平均値は Week 26/LOCF まで継続して低下し、Week 26/LOCF における non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−166.3 mg/dL（−4.3 mmol/L）、変化率の平均値は−39%であった。

AEGR-733-030 試験では、ベースラインにおける non-HDL-C の平均値は 228 mg/dL であり、Week 26/LOCF には 140 mg/dL まで低下した。Week 26/LOCF における non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL で、変化率の平均値は−40%であった。臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な non-HDL-C の低下は、UP1002/AEGR-733-005 試験の結果と一致するものであった（表 12）。

なお、Week 26 以降、non-HDL-C の平均値は、AEGR-733-030 試験では Week 56 まで（表 12）及び UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 まで安定して低下し（表 21）、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験へ移行した被験者では投与 5 年にわたり non-HDL-C の平均値が安定して低下した（表 26）。

apo B

UP1001 試験では、ベースラインにおける apo B の平均値は、310.0 mg/dL（3.1 g/L）であった。Week 16 までに本剤の投与量は 1.0 mg/kg（平均投与量 67 mg）に増量され、apo B の平均値は 136.0 mg/dL（1.4 g/L）に低下した。Week 16 におけるベースラインからの変化量の平均値は−174.0 mg/dL（−1.7 g/L）、ベースラインからの変化率の平均値は−56%であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおける apo B の平均値は 260.1 mg/dL（2.6 g/L）であった。Week 6/LOCF までに apo B の平均値は大きく低下し、Week 6/LOCF における apo B のベースラインからの変化量の平均値は−45.7 mg/dL（−0.5 g/L）で、変化率の平均値は−17%であった。apo B の平均値は Week 26/LOCF まで継続して低下し、Week 26/LOCF における apo B のベースラインからの変化量の平均値は−111.2 mg/dL（−1.1 g/L）、変化率の平均値は−39%であった。

同様に、AEGR-733-030 試験においても apo B の平均値は大きく低下した。ベースラインにおける apo B の平均値は 148 mg/dL（1.5 g/L）であり、Week 26/LOCF には 85 mg/dL（0.8 g/L）まで低下した。Week 26/LOCF における apo B のベースラインからの変化量の平均値は−64 mg/dL（−0.6 g/L）、変化率の平均値は−45%であった。

なお、Week 26 以降、apo B の平均値は、AEGR-733-030 試験では Week 56 まで（表 12）及び UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 まで安定して低下し（表 21）、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験へ移行した被験者では投与 5 年にわたり apo B の平均値が安定して低下した（表 26）。

トリグリセリド

UP1001 試験では、ベースラインにおけるトリグリセリドの平均値は、282.8 mg/dL（3.2 mmol/L）であった。本剤の投与開始後、トリグリセリドの平均値は低下し、Week 16 までに本剤の投与量は 1.0 mg/kg（平均投与量 67 mg）に増量された。Week 16 におけるトリグリセリドの平均値は 88.3 mg/dL（1.0 mmol/L）であり、ベースラインからの変化量の平均値は−194.5 mg/dL（−2.2 mmol/L）、ベースラインからの変化率の平均値は−65%であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおけるトリグリセリドの平均値は 102.7 mg/dL（1.2 mmol/L）であった。トリグリセリドの平均値は Week 18 までは低下し、Week 26/LOCF までにベースライン側にわずかに増加した。Week 26/LOCF におけるトリグリセリドの平均値は 63.7 mg/dL（0.7 mmol/L）であり、Week 26/LOCF におけるトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は−39.0 mg/dL（−0.4 mmol/L）、変化率の平均値は−28%であった。

AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率（平均値）は、UP1002/AEGR-733-005 試験での変化率と比較して高かった。ベースラインにおけるトリグリセリドの平均値は 124 mg/dL（1.4 mmol/L）であり、Week 26/LOCF には 74 mg/dL（0.8 mmol/L）まで低下した。Week 26/LOCF におけるトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は−50 mg/dL（−0.6 mmol/L）、変化率の平均値は−42%であった。

なお、Week 26 以降、トリグリセリドの平均値は、AEGR-733-030 試験では Week 56 まで（表 12）及び UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 まで安定して低下し（表 21）、長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験へ移行した被験者では長期投与期間にわたりトリグリセリドの平均値が安定して低下した（表 26）。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合
：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試験の併合における TC、non-HDL-C、トリグリセリド及び apo B に関しては、ベースライン及び試験中の各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率（LOCF 法）に関する記述統計量を、mg/dL 単位で 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、mmol/L 単位で Table 4.4.2D、Table 4.5.2D 及び Table 4.6.2D に、g/L 単位で Table 4.7.2D に示す。各評価時点の実測値に基づく結果は、mg/dL 単位で 2.7.3.7.3 項 Table 4.4.2A、Table 4.5.2A、Table 4.6.2A 及び Table 4.7.2A に、mmol/L 単位で Table 4.4.2B、Table 4.5.2B 及び Table 4.6.2B に、g/L 単位で Table 4.7.2B に示す。これらの表には、統計解析の結果として、各投与群におけるベースラインからの変化（平均値）の有意性検定の結果、並びに実薬投与群とプラセボ群との差及び全投与群間での差の有意性検定など、ANCOVA モデルによる解析結果も含まれる。

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を、統計学的検定の結果を含め表 53 に示す。なお、Week 2 及び 8 のデータは付録の表に含まれる。これらの有効性の副次評価項目に関する結果は、下表の後に評価項目ごとに詳細を記載した通り、LDL-C に関する結果と一致していた。

表 53　Week 4 における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリド（LOCF 法）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 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
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	
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	
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	

表 53　Week 4 における TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリド（LOCF 法）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 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
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	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び [redacted]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. 投与群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（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. プラセボと比較したときの ANCOVA モデルによる p 値。
4. ANCOVA モデルによる全ての投与群間の差を 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

総コレステロール（TC）

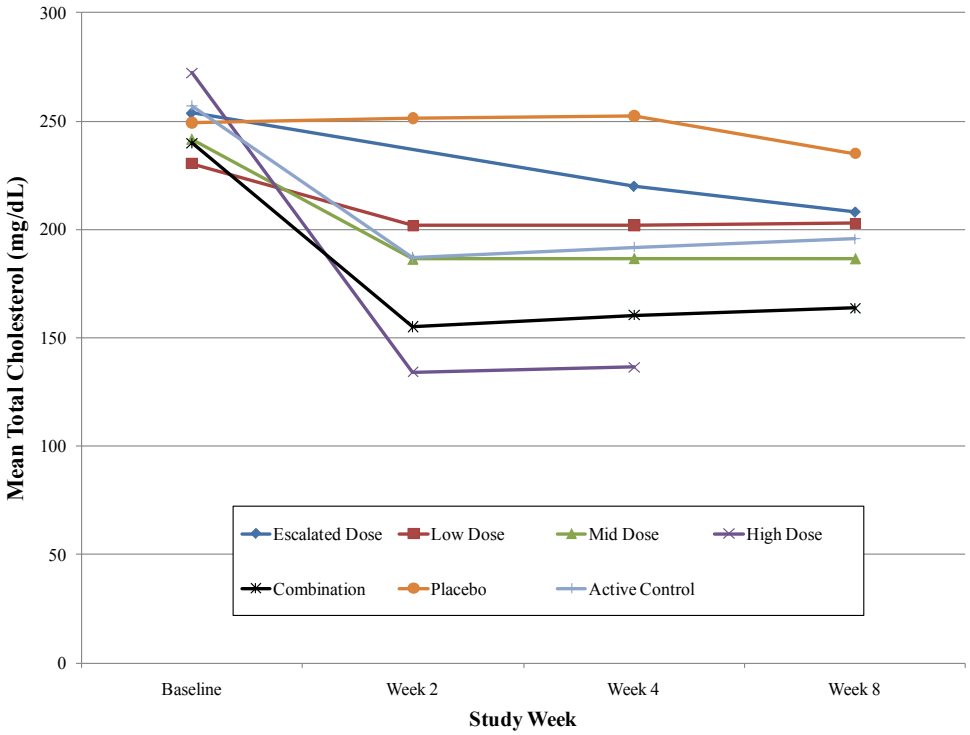
高コレステロール血症患者を対象とした患者の試験の併合における TC（平均値）の経時的推移を図 9 に示す（各評価時点で LOCF 法を適用）。なお、データは mg/dL 単位（上段）と mmol/L 単位（下段）で示す。

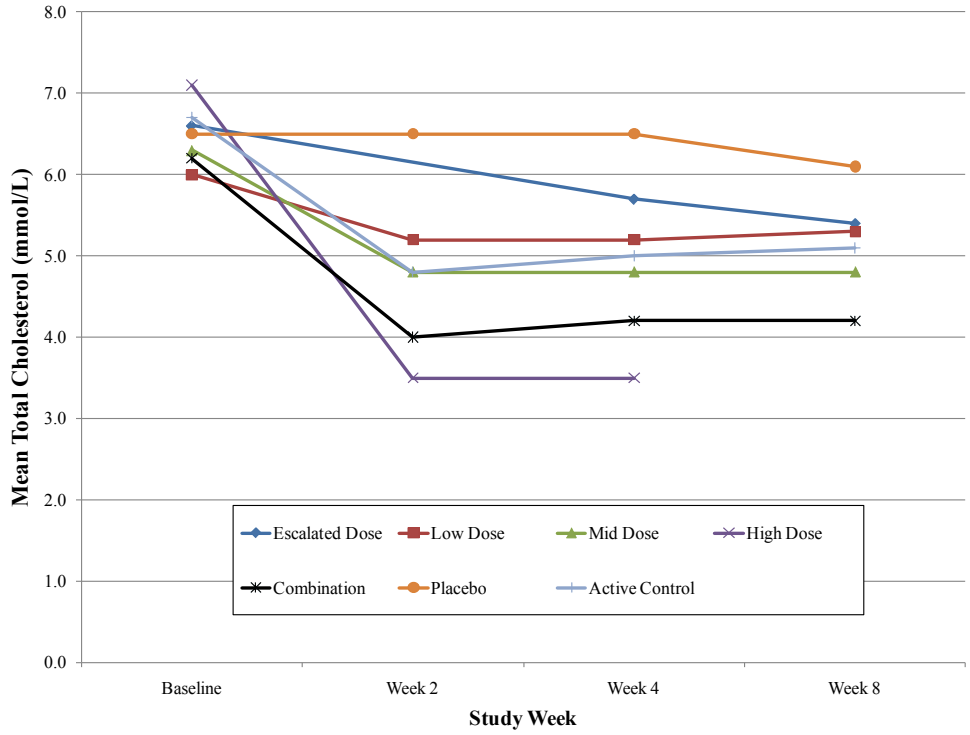
本剤単剤群、本剤と他の脂質低下薬との併用群及び実薬対照群のいずれの実薬投与群でも、TC の平均値は急速に低下し、各評価時点における TC のベースラインからの変化量及び変化率の平均値はいずれも統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。プラセボ群におけるベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、いずれの評価時点でも統計学的に有意な差は認められなかった。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、いずれの実薬投与群でもプラセボ群との差は、全ての評価時点で統計学的に有意であり（$p<0.0001$）、また、全投与群間での差も有意であった（$p<0.0001$）。

Week 4/LOCF における TC のベースラインからの変化量の平均値は、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−33.8、−28.6、−54.9 及び−135.7 mg/dL（−0.9、−0.7、−1.4 及び−3.5 mmol/L）で、変化率の平均値は−13%、−12%、−23%及び−50%であり、プラセボ群での変化量の平均値は 3.2 mg/dL（0.1 mmol/L、2%上昇）であった。
Week 8/LOCF では、本剤用量漸増群（10 mg まで増量）の変化量の平均値は−45.8 mg/dL（−1.2 mmol/L）、変化率の平均値は−18%と改善したが、本剤の低用量群及び中用量群の結果（それぞれ−11%及び−23%）は Week 4/LOCF と同様であった。

Week 4/LOCF における TC のベースラインからの変化量の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−79.4 mg/dL（−2.1 mmol/L）、実薬対照群で−65.3 mg/dL（−1.7 mmol/L）であり、変化率の平均値は、当該併用群で−32%、実薬対照群で−25%であった。
Week 8/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−30%、実薬対照群で−23%であった。

図 9　各評価時点（LOCF 法）における TC の平均値の経時的推移
－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：全試験でベースライン及び Week 4 の評価を行った。AEGR-733-001 試験では Week 2 の評価はなく、[redacted]145-009 試験は試験期間が 4 週間の試験であったため Week 8 の評価はなかった。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.4.2C、Table 4.4.2D

non-HDL-C

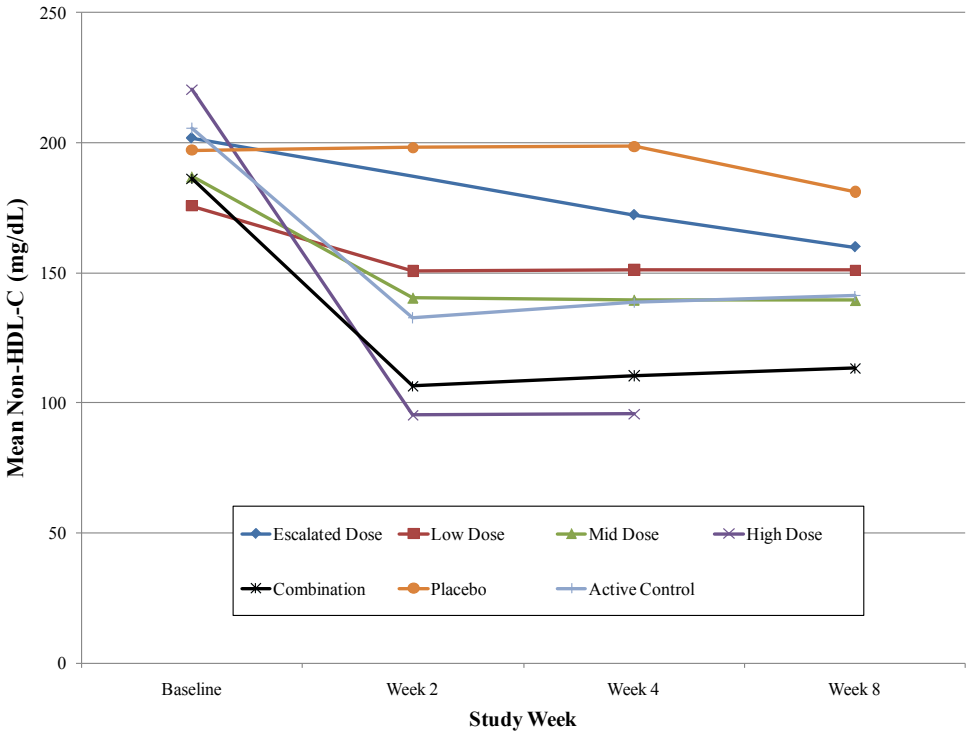
高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における non-HDL-C（平均値）の経時的推移を図 10 に示す（各評価時点で LOCF 法を適用）。なお、データは mg/dL 単位（上段）と mmol/L 単位（下段）で示す。

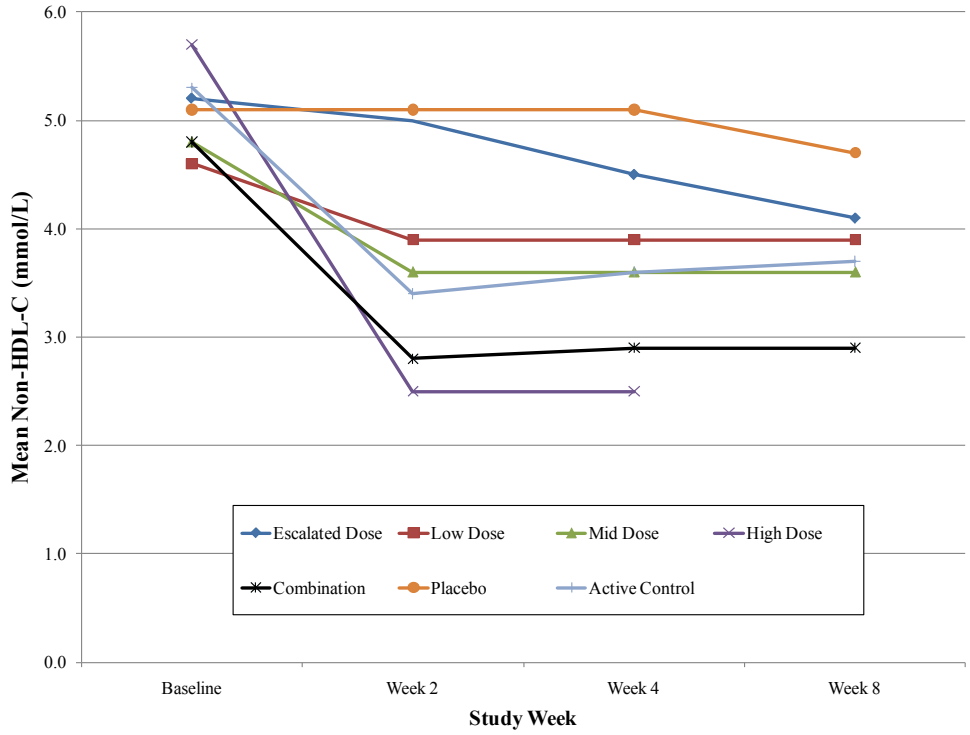
本剤単剤群、本剤と他の脂質低下薬との併用群及び実薬対照群のいずれの実薬投与群でも、non-HDL-C の平均値は急速に低下し、Week 2、4 及び 8 におけるベースラインからの変化量及び変化率の平均値はいずれも統計学的に有意であった（$p<0.0001$）。プラセボ群におけるベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、いずれの評価時点でも統計学的に有意な差は認められなかった。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、いずれの実薬投与群でもプラセボ群との差は、全ての評価時点で統計学的に有意であり（$p\leq0.0002$）、また、全投与群間での差も有意であった（$p<0.0001$）。

Week 4/LOCF における non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、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−29.5、−24.6、−47.5 及び−124.9 mg/dL（−0.8、−0.6、−1.2、及び−3.2 mmol/L）で、変化率の平均値は−14%、−13%、−25%及び−56%であり、プラセボ群での変化量の平均値は 1.5 mg/dL（0.1 mmol/L 未満、2%上昇）であった。Week 8/LOCF では、本剤用量漸増群（10 mg まで増量）の変化量の平均値は−41.8 mg/dL（−1.1 mmol/L）、変化率の平均値は−20%と改善したが、本剤の低用量群及び中用量群の変化量の平均値（それぞれ−13%及び−25%）は Week 4/LOCF と同様であった。

Week 4/LOCF における non-HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−75.8 mg/dL（−2.0 mmol/L）、実薬対照群で−67.0 mg/dL（−1.7 mmol/L）であり、変化率の平均値は、当該併用群で−39%、実薬対照群で−32%であった。Week 8/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−37%、実薬対照群で−31%であった。

図 10　各評価時点（LOCF 法）における non-HDL-C の平均値の経時的推移
－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：全試験でベースライン及び Week 4 の評価を行った。AEGR-733-001 試験では Week 2 の評価はなく、[redacted]145-009 試験は試験期間が 4 週間の試験であったため Week 8 の評価はなかった。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.5.2C、Table 4.5.2D

apo B

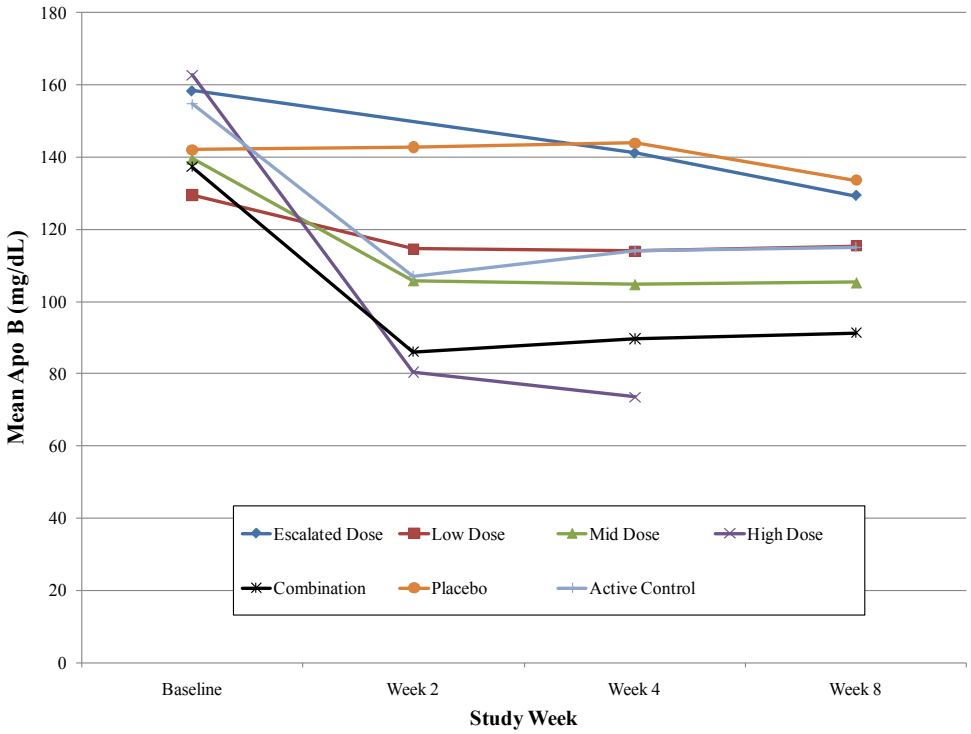
高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における apo B（平均値）の経時的推移を図 11 に示す（各評価時点で LOCF 法を適用）。なお、データは mg/dL 単位（上段）と g/L 単位（下段）で示す。

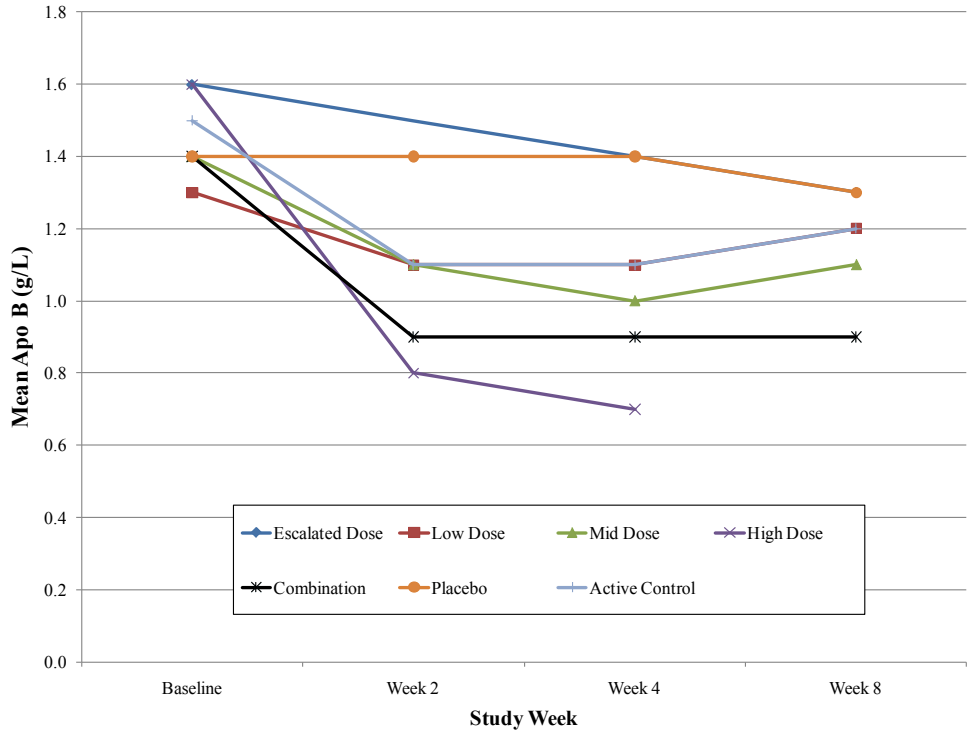
本剤単剤群、本剤と他の脂質低下薬との併用群及び実薬対照群のいずれの実薬投与群でも、apo B の平均値は急速に低下し、Week 2、4 及び 8 におけるベースラインからの変化量及び変化率は、いずれも統計学的に有意であった（p≤0.0003）。プラセボ群におけるベースラインからの変化量及び変化率は、いずれの評価時点でも統計学的に有意な差は認められなかった。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、いずれの実薬投与群でもプラセボ群との差は、全ての評価時点で統計学的に有意であり（p≤0.0189）、また、全投与群間での差も有意であった（p<0.0001）。

Week 4/LOCF における apo B のベースラインからの変化量の平均値は、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−17.3、−15.6、−34.9 及び−89.1 mg/dL（−0.2、−0.2、−0.3 及び−0.9 g/L）で、変化率の平均値は−10%、−11%、−25%及び−54%であり、プラセボ群での変化量の平均値は 1.9 mg/dL（0.02 g/L、2%上昇）であった。Week 8/LOCF では、本剤用量漸増群（10 mg まで増量）の変化量の平均値は−29.0 mg/dL（−0.3 g/L）、変化率の平均値は−18%と改善したが、本剤の低用量群及び中用量群の変化率の平均値（それぞれ−9%及び−24%）は Week 4/LOCF と同様であった。

Week 4/LOCF における apo B のベースラインからの変化量の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−47.5 mg/dL（−0.5 g/L）、実薬対照群で−41.2 mg/dL（−0.4 g/L）であり、変化率の平均値は、当該併用群で−34%、実薬対照群で−27%であった。Week 8/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−32%、実薬対照群で−26%であった。

図 11　各評価時点（LOCF 法）における apo B の平均値の経時的推移
－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：全試験でベースライン及び Week 4 の評価を行った。AEGR-733-001 試験では Week 2 の評価はなく、[redacted]145-009 試験は試験期間が 4 週間の試験であったため Week 8 の評価はなかった。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.7.2C、Table 4.7.2D

トリグリセリド

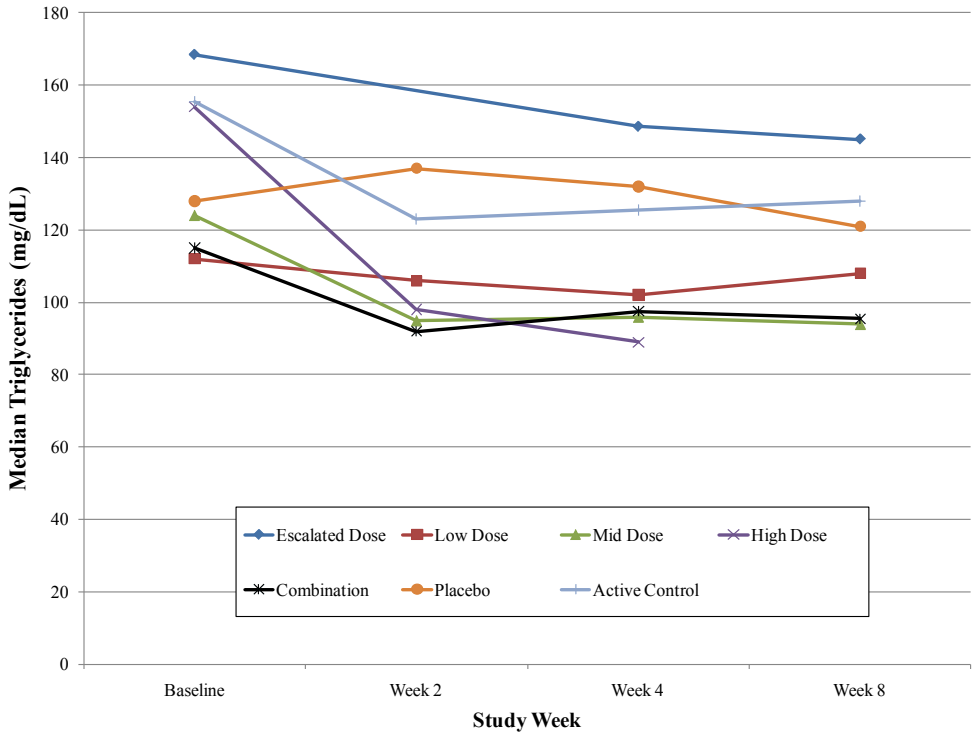
高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合におけるトリグリセリド（中央値）の経時的推移を図 12 に示す（各評価時点で LOCF 法を適用）。なお、データは mg/dL 単位（上段）と mmol/L 単位（下段）で示す。ベースラインのトリグリセリド（中央値）は、プラセボ群が設定されていない AEGR-733-001 試験の本剤用量漸増群で最も高かったことに留意する必要がある。

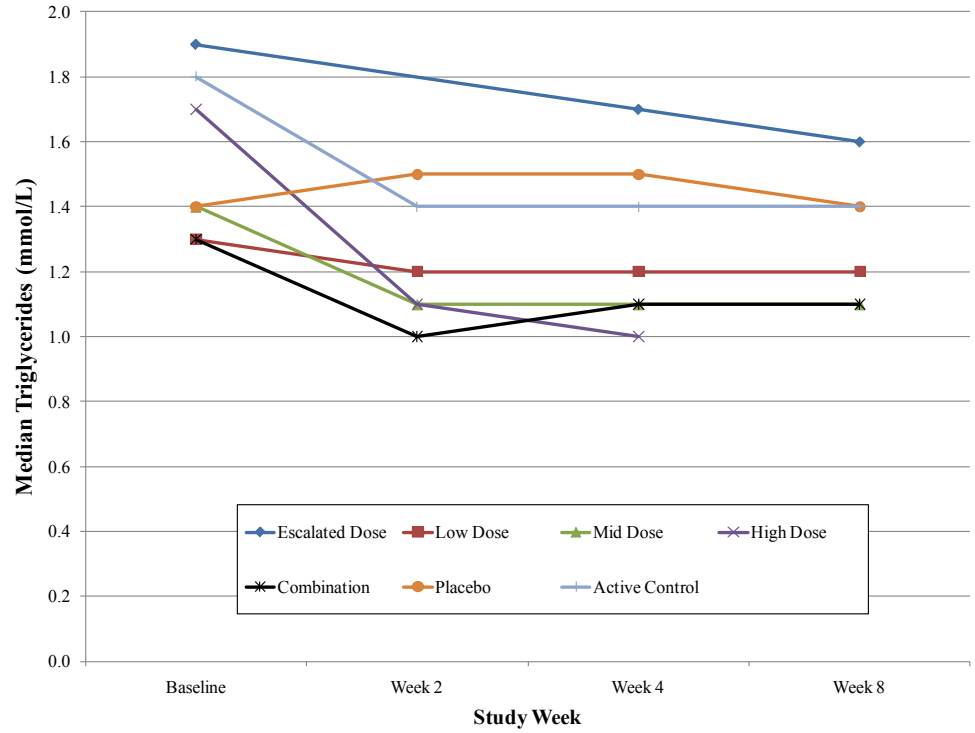
いずれの実薬投与群でも、トリグリセリドは急速に低下した。Week 4 におけるベースラインからの変化量及び変化率は、本剤の中用量群及び高用量群、本剤と他の脂質低下薬の併用群、並びに実薬対照群では統計学的に有意であったが、本剤の用量漸増群及び低用量群では統計学的に有意な差は認められなかった。ANCOVA モデルを用いた解析の結果、いずれの実薬投与群でもプラセボ群との差は、本剤用量漸増群を除き、全ての評価時点で統計学的に有意であり、また、全投与群間での差も有意であった。

Week 4/LOCF におけるトリグリセリドのベースラインからの変化量の中央値は、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 0.0、−2.0、−19.0 及び−47.0 mg/dL（0.0、0.0、−0.2、及び−0.5 mmol/L）で、変化率の中央値は 0%、−1%、−15%及び−36%であり、プラセボ群での変化量の中央値は 0 mg/dL であった。Week 8/LOCF でも同様の結果が認められた。

Week 4/LOCF におけるトリグリセリドのベースラインからの変化量の中央値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−18.5 mg/dL（−0.2 mmol/L）、実薬対照群で−27.0 mg/dL（−0.3 mmol/L）であり、変化率の中央値は、当該併用群で−18%、実薬対照群で−20%であった。Week 8/LOCF におけるベースラインからの変化率の中央値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−20%、実薬対照群で−17%であった。

図 12　各評価時点（LOCF 法）におけるトリグリセリドの中央値の経時的推移
－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：全試験でベースライン及び Week 4 の評価を行った。AEGR-733-001 試験では Week 2 の評価はなく、[redacted]145-009 試験は試験期間が 4 週間の試験であったため Week 8 の評価はなかった。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.6.2C、Table 4.6.2D

3.3.3 有効性のその他の評価項目

HoFH 患者を対象とした試験：VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、TC/HDL-C 比、apo AI 及び hsCRP のベースラインからの変化

UP1001 試験の Week 16、並びに UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF における有効性のその他の評価項目：VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI のベースラインからの変化率を表 54 に示す。また、第 2 相試験（UP1001 試験）及び UP1002/AEGR-733-005 試験において評価した TC/HDL-C 比についても結果を示す。

UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験における VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、apo AI 及び hsCRP に関し、ベースライン及び試験中の各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率（LOCF 法）に関する記述統計量を、それぞれ US 単位で 2.7.3.7.3 項 Table 4.8.1C、Table 4.9.1C、Table 4.10.1C、Table 4.11.1C 及び Table 4.12.1C に、また、SI 単位で Table 4.8.1D、Table 4.9.1D、Table 4.10.1D、Table 4.11.1D 及び Table 4.12.1D に示す。これらの表には、統計解析の結果として、ベースラインからの変化率（平均値）の対応のある t 検定による有意性検定の結果も含まれる。これら 2 試験の各評価時点における VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、apo AI 及び hsCRP の実測値に基づく結果は、それぞれ US 単位で 2.7.3.7.3 項 Table 4.8.1A、Table 4.9.1A、Table 4.10.1A、Table 4.11.1A 及び Table 4.12.1A に、また、SI 単位で Table 4.8.1B、Table 4.9.1B、Table 4.10.1B、Table 4.11.1B 及び Table 4.12.1B に示す。UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験において評価した TC/HDL-C 比について、LOCF 法による結果を 2.7.3.7.3 項 Table 4.13.1B に、各評価時点の実測値に基づく結果を Table 4.13.1A に示す。AEGR-733-030 試験の結果は、US 単位で 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.6.1［Lp(a)］、Table 14.2.2.7.1（HDL-C）、Table 14.2.2.8.1（apo AI）及び Table 14.2.2.9.1（VLDL-C）に、また、SI 単位で Table 14.2.2.7.3（HDL-C）、Table 14.2.2.8.3（apo AI）及び Table 14.2.2.9.3（VLDL-C）に示す。

UP1001 試験では、ベースラインにおける VLDL-C の平均値は 210.2 mg/dL（5.4 mmol/L）であった。Week 16 までに本剤の投与量は 1.0 mg/kg（平均投与量 67 mg）に増量され、VLDL-C の平均値は 20.5 mg/dL（0.5 mmol/L）まで低下した。Week 16 における VLDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−189.7 mg/dL（−4.9 mmol/L）、ベースラインからの変化率の平均値は−79%であり、統計学的に有意であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおける VLDL-C の平均値は 20.5 mg/dL（0.5 mmol/L）であり、UP1001 試験におけるベースライン値よりも低値であった。Week 26/LOCF における VLDL-C の平均値は 12.7 mg/dL（0.3 mmol/L）であり、ベースラインからの変化量の平均値は−7.8 mg/dL（−0.2 mmol/L）、変化率の平均値は−28%で統計学的に有意であった。

AEGR-733-030 試験では、VLDL-C のより大きな低下がみられ、Week 26/LOCF における VLDL-C のベースラインからの変化率は−42%であった。VLDL-C の平均値は、ベースラインの 24.7 mg/dL（0.6 mmol/L）から Week 26/LOCF の 14.8 mg/dL（0.4 mmol/L）に低下し、変化量の平均値は−9.9 mg/dL（−0.3 mmol/L）であった。

UP1001 試験の Week 16 における Lp(a)のベースラインからの変化率の平均値は−11%、中央値は−16%であり、変化率の平均値は統計学的に有意ではなかった。
UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26/LOCF における Lp(a)のベースラインからの変化率の平均値及び中央値はそれぞれ−11%及び−13%であり、AEGR-733-030 試験ではそれぞれ−14%及び−19%であった。これら 2 試験における変化率の平均値も統計学的に有意ではなかった。
HDL-C については、UP1001 試験の Week 16 におけるベースラインからの変化量の平均値が−1.0 mg/dL（−0.1 mmol/L 未満）と小さく、変化率の平均値（−2%）は統計学的に有意ではなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、HDL-C の平均値は初め低下が認められたが、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値（−7%）は統計学的に有意ではなかった。AEGR-733-030 試験では、Week 26/LOCF における HDL-C のベースラインからの変化率の平均値は 1%で、HDL-C の平均値にほとんど変化がみられず、Week 56 における変化率の平均値は 6%で、わずかな上昇が見られた。

UP1002/AEGR-733-005 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と HDL-C のベースラインからの変化との関連を検討するため、事後解析として相関解析を行った（2.7.3.7.3 項 Table 9）。単回帰分析の結果、LDL-C が 100 mg/dL 低下するごとに HDL-C が平均して 3.8 mg/dL 低下するという、LDL-C と HDL-C の変化に正の相関が認められた［p=0.0013、決定係数（R^2）=32%］。したがって、LDL-C の低下が大きければ、HDL-C の低下も大きかった。

ベースラインにおける TC/HDL-C 比は、UP1001 試験では 33.4 で著しく高値であり、UP1002/AEGR-733-005 試験においても 10.1 と高値であった。UP1001 試験の Week 16 及び UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26/LOCF における、TC/HDL-C 比のベースラインからの変化量及び変化率からは、改善が認められた。UP1001 試験の Week 16 における TC/HDL-C 比の平均値は 14.2 であり、ベースラインからの変化量の平均値は−19.3、変化率の平均値は−56%であった。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26/LOCF における TC/HDL-C 比の平均値は 6.6 であり、ベースラインからの変化量の平均値は−3.5、変化率の平均値は−32%であった。

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験における apo AI のベースラインの平均値は、それぞれ 66.3、114.9 及び 134.9 mg/dL（0.7、1.1 及び 1.3 g/L）であった。

UP1001 試験の Week 16 における apo AI の平均値は 58.3 mg/dL（0.6 g/L）であり、ベースラインからの変化率の平均値は−6%であった。外国第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26/LOCF における apo AI の平均値は 105.6 mg/dL（1.1 g/L）であり、ベースラインからの変化率の平均値は−7%であった。また、AEGR-733-030 試験では、Week 26/LOCF における apo AI の平均値は 127.4 mg/dL（1.3 g/L）であり、ベースラインからの変化率の平均値は−5%であった。

表 54 UP1001 試験の Week 16、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF におけるその他の有効性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 記述統計量	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)
VLDL-C、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	−78.7 (23.10)	−27.9 (58.35)	−41.6 (12.94)
95% CI	[−102.97, −54.50]	[−50.12, −5.73]	[−51.6, −31.7]
中央値	−88.8	−45.1	−47.6
最小値, 最大値	−93.3, −33.3	−87.5, 175.0	−55.0, −20.0
p 値	0.0004	0.0155	<0.0001
Lp (a)、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	−10.5 (20.47)	−10.6 (33.87)	−14.0 (22.05)
95% CI	[−32.02, 10.95]	[−23.47, 2.30]	[−31.0, 2.9]
中央値	−16.1	−13.4	−18.8
最小値, 最大値	−36.1, 18.8	−62.9, 88.1	−44.7, 22.0
p 値	0.2632	0.1034	0.0923
HDL-C、被験者数	6	29	
平均値 (SD)	−2.2 (18.02)	−7.0 (19.75)	0.7 (20.60)
95% CI	[−21.14, 16.69]	[−14.46, 0.56]	[−15.2, 16.5]
中央値	−9.9	−5.6	−11.3
最小値, 最大値	−18.5, 30.0	−48.5, 28.3	−20.8, 33.3
p 値	0.7742	0.0683	0.9242
TC/HDL-C 比、被験者数	6	29	
平均値 (SD)	−55.7 (14.02)	−32.0 (25.23)	評価せず
95% CI	[−70.43, −41.00]	[−41.61, −22.41]	
中央値	−54.3	−32.7	
最小値, 最大値	−71.1, −39.9	−80.6, 17.4	
p 値	0.0002	<.0001	
apo AI、被験者数	6	29	9
平均値 (SD)	−6.1 (26.43)	−6.5 (16.20)	−5.2 (15.50)
95% CI	[−33.88, 21.60]	[−12.62, −0.29]	[−17.1, 6.7]
中央値	−15.4	−3.8	−4.8
最小値, 最大値	−22.9, 46.7	−40.8, 18.3	−22.3, 26.2
p 値	0.5939	0.0408	0.3432

出典： 5.3.5.3-1 ISE Table 4.8.1C、Table 4.9.1C、Table 4.9.1D、Table 4.10.1C、Table 4.11.1C、Table 4.13.1B、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.6.1、Table 14.2.2.7.1、Table 14.2.2.8.1、Table 14.2.2.9.1

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ベースラインにおける hsCRP は 29 例の被験者間でばらつきが大きく、範囲は 0.2～50.6 mg/L（1.9～481.9 nmol/L）であり、中央値は 2.0 mg/L（18.6 nmol/L）であった。Week 26/LOCF における hsCRP の中央値は 1.0 mg/L（9.5 nmol/L）であり、ベースラインからの変化量（中央値）は−0.5 mg/L（−4.3 nmol/L）であった。Week 56 及び 78 における hsCRP の中央値はそれぞれ 1.0 mg/L（9.5 nmol/L）及び 1.2 mg/L（11.4 nmol/L）であり、ベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ−0.5 mg/L（−4.3 nmol/L）及び−0.6 mg/L（−5.7 nmol/L）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
：VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、TC/HDL-C 比、apo AI 及び hsCRP 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試験の併合における有効性のその他の評価項目：VLDL-C、Lp(a)、HDL-C、apo AI 及び hsCRP に関し、ベースライン及び試験中の各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率（LOCF 法）に関する記述統計量を、US 単位で 2.7.3.7.3 項 Table 4.8.2C、Table 4.9.2B、Table 4.10.2C、Table 4.11.2C 及び Table 4.12.2C に、また、SI 単位で Table 4.8.2D、Table 4.10.2D、Table 4.11.2D 及び Table 4.12.2D に示す。TC/HDL-C 比（LOCF 法による）については 2.7.3.7.3 項 Table 4.13.2B に示す。各評価時点の実測値に基づく結果も示す。これらの表には、統計解析の結果として、各投与群におけるベースラインからの変化量及び変化率の平均値の有意性検定の結果、並びに実薬投与群とプラセボ群との差及び全投与群間での差の有意性検定など、ANCOVA モデルによる解析結果も含まれる。

Week 4 における VLDL-C、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI のベースラインからの変化率を、統計学的検定の結果を含めて表 55 に示す。なお、利用可能な Week 2 及び Week 8 のデータは付録の表に含まれる。これらの評価項目に関する考察を下表の後に示す。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における利用可能な Lp(a)及び hsCRP のデータは限られており（表 4）、本文中にこれらの要約は記載しないが、それぞれのデータを 2.7.3.7.3 項 Table 4.9.2A、Table 4.9.2B、Table 4.12.2C 及び Table 4.12.2D に示す。

表 55　Week 4 における VLDL-C、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI（LOCF 法）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 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
VLDL-C								
被験者数	28	57	37	33	125	71	76	<0.0001
平均値 (SD)	3.2 (29.3)	2.0 (30.8)	−19.4 (38.8)	−30.8 (36.0)	−15.5 (31.7)	8.5 (42.1)	−14.1 (24.4)	
[95% CI]	[−8.1, 14.6]	[−6.1, 10.2]	[−32.3, −6.4]	[−43.5, −18.0]	[−21.1, −9.9]	[−1.4, 18.5]	[−19.7, −8.6]	
p 値 [1]	0.5659	0.6215	0.0044	<0.0001	<0.0001	0.0915	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	3.18 (6.29)	1.96 (4.41)	−19.40 (5.47)	−30.79 (5.80)	−15.42 (2.98)	8.53 (3.95)	−14.16 (3.82)	
[95% CI]	[−9.19, 15.55]	[−6.71, 10.64]	[−30.16, −8.64]	[−42.19, −19.40]	[−21.28, −9.56]	[0.76, 16.29]	[−21.67, −6.65]	
p 値 [3]	0.4726	0.2683	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
HDL-C								
被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	−7.8 (14.6)	−6.8 (15.5)	−12.1 (13.6)	−19.8 (17.1)	−6.3 (13.8)	3.9 (15.4)	4.1 (9.9)	
[95% CI]	[−13.5, −2.1]	[−9.5, −4.0]	[−15.6, −8.6]	[−25.9, −13.8]	[−8.3, −4.4]	[0.8, 7.0]	[1.8, 6.4]	
p 値 [1]	0.0087	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0146	0.0006	
LSM (SEM)[2]	−8.02 (2.66)	−6.54 (1.25)	−11.93 (1.80)	−20.10 (2.45)	−6.25 (1.02)	3.70 (1.43)	3.81 (1.61)	
[95% CI]	[−13.24, −2.81]	[−8.99, −4.09]	[−15.47, −8.40]	[−24.90, −15.29]	[−8.25, −4.25]	[0.90, 6.51]	[0.64, 6.98]	
p 値 [3]	0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		0.9613	
TC/HDL-C 比								
被験者数	28	127	61	33	190	97	76	<0.0001
平均値 (SD)	−4.4 (13.0)	−3.9 (16.9)	−10.6 (25.1)	−36.6 (19.6)	−27.4 (17.0)	−0.7 (14.1)	−27.3 (13.2)	
[95% CI]	[−9.4, 0.7]	[−6.9, −0.9]	[−17.0, −4.1]	[−43.5, −29.6]	[−29.8, −24.9]	[−3.5, 2.2]	[−30.3, −24.3]	
p 値 [1]	0.0871	0.0106	0.0017	<0.0001	<0.0001	0.6323	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−3.49 (3.04)	−5.53 (1.44)	−11.20 (2.06)	−33.54 (2.82)	−27.78 (1.17)	0.27 (1.64)	−25.87 (1.85)	
[95% CI]	[−9.47, 2.49]	[−8.36, −2.70]	[−15.25, −7.15]	[−39.08, −27.99]	[−30.08, −25.48]	[−2.95, 3.49]	[−29.51, −22.23]	
p 値 [3]	0.2770	0.0083	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

表 55　Week 4 における VLDL-C、HDL-C、TC/HDL-C 比及び apo AI（LOCF 法）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 記述統計量	本剤群				本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (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)				
apo AI								
被験者数	28	127	61	評価せず	188	60	75	<0.0001
平均値 (SD)	−6.8 (14.1)	−6.8 (12.6)	−12.8 (12.1)		−8.7 (11.8)	1.7 (9.5)	3.3 (9.7)	
[95% CI]	[−12.3, −1.3]	[−9.0, −4.6]	[−15.9, −9.7]		[−10.4, −7.0]	[−0.7, 4.2]	[1.1, 5.5]	
p 値 [1]	0.0168	<0.0001	<0.0001		<0.0001	0.1597	0.0044	
LSM (SEM)[2]	−6.32 (2.13)	−6.87 (1.00)	−13.00 (1.44)		−8.61 (0.82)	1.42 (1.45)	3.51 (1.30)	
[95% CI]	[−10.50, −2.14]	[−8.83, −4.91]	[−15.83, −10.17]		[−10.22, −6.99]	[−1.43, 4.28]	[0.96, 6.06]	
p 値 [3]	0.0028	<0.0001	<0.0001		<0.0001		0.2845	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]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. 投与群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（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. プラセボと比較したときの ANCOVA モデルによる p 値。
4. ANCOVA モデルによる全ての投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.8.2C、Table 4.10.2C、Table 4.11.2C、Table 4.13.2B

VLDL-C は、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合に含まれる全ての試験で評価したわけではなかったが、612 例中 427 例（70%）でベースライン及び Week 4/LOCF のデータが利用可能であった。Week 4/LOCF における VLDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群ではそれぞれ−0.7、−1.3、−9.4 及び−12.9 mg/dL（0.0、0.0、−0.2 及び−0.3 mmol/L）で、変化率の平均値は 3%、2%、−19%及び−31%であった。プラセボ群での変化量の平均値は 0.1 mg/dL（0.0 mmol/L 未満、9%上昇）であった。Week 4/LOCF における VLDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群では−6.7 mg/dL（−0.2 mmol/L）、実薬対照群では−5.9 mg/dL（−0.2 mmol/L）であり、変化率の平均値は、当該併用群で−16%、実薬対照群で−14%であった。実薬投与群での Week 4/LOCF における VLDL-C のベースラインからの変化量及び変化率の平均値をプラセボ群と比較したとき、それらの差は本剤の中用量群及び高用量群、本剤と他の脂質低下薬の併用群、並びに実薬対照群では統計学的に有意であったが、本剤の用量漸増群及び低用量群では統計学的に有意な差は認められなかった。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、HDL-C は FAS 集団の全 612 例を対象として、ベースライン及び Week 4/LOCF のデータを評価した。Week 4/LOCF における HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群ではそれぞれ−4.3、−4.0、−7.3 及び−10.8 mg/dL（−0.1、−0.1、−0.2 及び−0.3 mmol/L）で、変化率の平均値は−8%、−7%、−12%及び−20%であった。プラセボ群では、同変化率の平均値は 4%であり、実薬対照群（4%）と同様であった。Week 4/LOCF における HDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤と他の脂質低下薬の併用群では−6%で、本剤単剤の低用量群と同様であり、HDL-C の低下に対し、他の脂質低下薬の併用の相加的な影響は認められなかった。実薬投与群での Week 4/LOCF における HDL-C のベースラインからの変化量及び変化率の平均値をプラセボ群と比較したとき、それらの差は全ての本剤投与群で統計学的に有意であったが、実薬対照群では統計学的に有意な差は認められなかった。

TC/HDL-C 比は、全ての実薬投与群において Week 2 から改善が認められた。Week 4/LOCF における TC/HDL-C 比のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群では−1%であったのに対し、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群ではそれぞれ−4%、−4%、−11%及び−37%であった。本剤と他の脂質低下薬の併用群では−27%であり、実薬対照群と同じであった。実薬投与群での Week 4/LOCF における TC/HDL-C 比のベースラインからの変化量及び変化率の平均値をプラセボ群と比較したとき、それらの差は本剤用量漸増群を除く全ての投与群で統計学的に有意であった。

apo AI は、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合に含まれる全ての試験で評価したわけではなかったが、612 例中 539 例（88%）でベースライン及び Week 4/LOCF のデータが利用可能であった。Week 4/LOCF における apo AI のベースラインからの変化量の平均値は、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群ではそれぞれ−13.1、−11.8 及び−21.5 mg/dL（−0.1、−0.1 及び−0.2 g/L）で、変化率の平均値は−7%、−7%及び−13%であった。[redacted]145-009 試験では apo AI が評価されなかったことから、本剤の高用量群での利用可能なデータはない。apo AI の Week 4/LOCF までの変化率の平均値はプラセボ群で 2%、実薬対照群で 3%であった。また、本剤と他の脂質低下薬の併用群では−9%であった。実薬投与群での Week 4/LOCF における apo AI のベースラインからの変化量及び変化率の平均値をプラセボ群と比較したとき、それらの差は全ての本剤投与群で統計学的に有意であったが、実薬対照群では統計学的に有意な差は認められなかった。

3.3.4 有効性の結論

HoFH 患者に対する治療法には、脂質低下薬、LDL-C アフェレーシス及び複数の外科手術など、選択肢が複数あるにもかかわらず、HoFH 患者では LDL-C の治療開始時の値が高値で重症度が高く、薬物治療に対する反応が低下していることから、一般に LDL-C の値が治療目標よりも大幅に高い。希少かつ生命を脅かす疾患である HoFH の患者に、より適した治療を行うために、有効性の高い新たな治療の選択肢が早急に必要である。

HoFH 患者を対象とした国内外の第 3 相試験ではいずれも、全ての被験者が、スタチン単独又はスタチンをエゼチミブや LDL-C アフェレーシスと併用するなどして、既に脂質低下療法を行っていた。それにもかかわらず、ほとんどの被験者が心血管系疾患及び／又は脳血管系疾患に対して重要な既往歴を有し、LDL-C が高値の状態で臨床試験に組み入れられた。

本申請の適応症である HoFH の患者 44 例及び高コレステロール血症（LDL-C が高値）で他の冠動脈疾患のリスクファクターを有する患者 612 例の合計 656 例を対象として、本剤の脂質低下効果を評価した。両患者集団において、低脂肪食摂取下で本剤を単剤又は他の脂質低下薬と併用して投与したとき、LDL-C 及び他のアテローム形成に関与する apo B 含有リポたん白質のベースラインからの低下（変化率の平均値）が認められ、統計学的に有意で、臨床的に意義のある低下であった。

HoFH 患者を対象とした外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では有効性の主要評価項目が達成され、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それぞれ−40%及び−42%であり、統計学的に有意な LDL-C の低下が認められた（いずれも $p<0.0001$）。この結果から、標準

治療を受けている HoFH 患者において本剤の脂質低下効果が確認された。この脂質低下効果の大きさは、全ての被験者が試験開始時に標準的な脂質低下療法及び／又は LDL-C アフェレーシスを受けていたことを踏まえて検討されるべきである。

LDL-C の低下は速やかに認められ、投与継続中は持続した。両第 3 相試験ではいずれも、本剤 5 mg の用量（平均値）による 2 週間の投与で LDL-C の平均値は大幅に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は UP1002/AEGR-733-005 試験で−8%、AEGR-733-030 試験で−19%であった。

Week 26 までに本剤の用量（平均値）は UP1002/AEGR-733-005 試験で 38 mg、AEGR-733-030 試験で 22 mg となり、Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率（低下）は両試験で同程度であった。日本人被験者では本剤の用量（平均値）が低用量であったにもかかわらず、外国第 3 相試験の結果と同程度の有効性が認められた理由は、LDL-C のベースライン値が AEGR-733-030 試験では 199 mg/dL（5.2 mmol/L）、UP1002/AEGR-733-005 試験では 337 mg/dL（8.7 mmol/L）と国内第 3 相試験の方が低値であったことと関連していると考えられ、投与開始から 26 週間以内に LDL-C が目標値に到達した被験者の割合は国内第 3 相試験では外国第 3 相試験よりも高かった。AEGR-733-030 試験では Week 26 までに LDL-C の値が 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がそれぞれ 67%及び 33%であり、UP1002/AEGR-733-005 試験ではそれぞれ 28%及び 7%であった。AEGR-733-030 試験では、Week 56 までに LDL-C の値が 70 mg/dL 未満となった被験者の割合が 44%に上昇した。UP1002/AEGR-733-005 試験においては、Week 78 までに LDL-C の値が 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 31%であった。

第 3 相試験の結果は、HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（UP1001 試験）によって裏付けられている。UP1001 試験では、被験者は治験薬投与開始までの 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することとした。本試験で 4 週ごとに 0.03 mg/kg、0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1.0 mg/kg と用量を漸増したとき、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%であった（$p<0.0001$）。LDL-C はベースラインにおいて著明な上昇が認められ 614.2 mg/dL（15.9 mmol/L）であったが、Week 16 には 303.0 mg/dL（7.8 mmol/L）まで低下し、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、16 週間の投与期間中に、83%の被験者で LDL-C の 50%超の低下が認められた。

HoFH 患者で認められた迅速で臨床的に意義のある LDL-C のベースラインからの低下（変化率の平均値）は、高コレステロール血症患者において低脂肪食摂取下で本剤を単

剤投与又は他の脂質低下薬と併用投与したときにも認められた。Week 4/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は、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−16%、−14%、−26%及び−60%、プラセボ群での変化率の平均値が+ 2%であり、全ての実薬投与群においてプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた。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、Week 4/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、本剤と他の脂質低下薬の併用群で−43%であり、実薬対照群で−35%であった。これらの結果は、本剤を他の脂質低下薬と併用して投与したとき、その併用薬を単剤で投与したとき（実薬対照）よりも LDL-C のベースラインからの低下率（平均値）が大きいことを示しており、併用投与と単剤投与について比較・評価した個々の試験の結果と一致していた（2.7.3.2.6.3 項、2.7.3.2.8.3 項及び 2.7.3.2.9.3 項）。

主な副次評価項目とした脂質又はリポたん白質パラメータの TC、non-HDL-C、apo B 及びトリグリセリドについても、HoFH 患者を対象とした 3 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結果から、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意な低下が認められ、LDL-C に関する結果と一致しており、本剤の脂質低下薬としての有効性が裏付けられた。

Week 26/LOCF における主な副次的評価項目のベースラインからの変化率の平均値は、方向及び大きさの点で LDL-C の結果と一致しており、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験において同程度であった。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は、TC でそれぞれ−36%及び−32%、non-HDL-C でそれぞれ−39%及び−40%、apo B でそれぞれ−39%及び−45%、トリグリセリドでそれぞれ−28%及び−42%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、Week 4/LOCF における TC、non-HDL-C 及び apo B のベースラインからの変化量及び変化率の平均値は、本剤単剤群及び本剤と他の脂質低下薬の併用群を含む全ての実薬投与群で統計学的に有意であり、また、いずれの実薬投与群でもプラセボ群と統計学的に有意な差が認められた。
Week 4/LOCF におけるトリグリセリドのベースラインからの変化量及び変化率は、本剤の中用量群及び高用量群、本剤と他の脂質低下薬の併用群、並びに実薬対照群では統計学的に有意であったが、本剤の用量漸増群及び低用量群では統計学的に有意な差は認められなかった。

HoFH 患者を対象とした 2 つの第 3 相試験では、VLDL-C についても臨床的に意義があると共に、統計学的に有意なベースラインからの変化が認められた。Week 26/LOCF に

おける VLDL-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−28%であり、AEGR-733-030 試験で−42%であった。

HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（UP1001 試験）及び外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）で、それぞれ Week 16 及び Week 26/LOCF における HDL-C 及び apo AI の平均値は、ベースラインからわずかに低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−2%～−7%の範囲であった。AEGR-733-030 試験では、Week 26/LOCF までに HDL-C の変化はほとんどなく（1%の上昇）、apo AI はわずかに低下した（5%の低下）。UP1002/AEGR-733-005 試験では、相関解析の結果、LDL-C の平均値のベースラインからの低下が大きいほど HDL-C の平均値の低下も大きくなるという相関が示された。
更に、CVD リスクの評価指標とした TC/HDL-C 比は、ベースラインからの有意な低下が認められ、変化率の平均値は、UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 26/LOCF までに−32%、UP1001 試験では Week 16 までに−56%であった。

以上、HoFH は生命を脅かす重大な疾患であり、現在の治療法では不十分である。本剤の投与により LDL-C 及び他のアテローム形成に関与する apo B 含有リポたん白質のレベルの有意な低下が達成されたことは、本剤が HoFH 患者集団における臨床的なアンメットニーズに応える薬剤になることを示している。更に、北米、イタリア及び南アフリカ共和国で実施した UP1002/AEGR-733-005 試験と、国内で実施した AEGR-733-030 試験において、一致する結果が認められた。

3.4 部分集団における結果の比較

以下の項では、2.7.3.3.1.4.6 項に概略を示した患者の部分集団における LDL-C のベースラインからの変化の結果を示す。本解析では、評価に十分な被験者を含むことから高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合を用いて、大部分のサブグループ解析を実施した。当該併合データにおける部分集団間の比較は、投与群間では差が予想されることから、例えば本剤単剤の低用量群内の男性と女性の比較のように、「投与群内」の比較を実施した。ただし、特定の部分集団では被験者数が少なく、データ比較の意義は薄いと考えられる場合もある。更に、性別、試験実施地域、LDL-C のベースライン値及び併用スタチンの種類に関して、UP1002/AEGR-733-005 試験のデータを用いてサブグループ解析を実施した。AEGR-733-030 試験は被験者数が少なかったため（N=9）、サブグループ解析は行わず、入手可能なデータのレビューに基づく結果について、以下の該当する項で検討した。

3.4.1 LDL-C のベースラインからの変化：年齢及び性別による比較

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年齢別（65 歳未満／65 歳以上）の部分集団について、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率に関する記述統計量と統計解析の結果を表 56 に示す。完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 6.1.1A 及び Table 6.1.2A（mg/dL）、並びに Table 6.1.1B 及び Table 6.1.2B（mmol/L）に示す。ほとんどの投与群で、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、年齢 65 歳未満の被験者と 65 歳以上の被験者において同程度であったが、本剤用量漸増群では Week 4 におけるベースラインからの低下（変化率の平均値）は、65 歳以上の被験者の方が大きかった。しかし、65 歳以上の被験者数は 4 例と少なく、いずれの年齢別集団でも Week 4 におけるベースラインからの変化率は統計学的に有意であった。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における被験者の性別（男性／女性）の部分集団について、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率に関する記述統計量と統計解析の結果を表 57 に示す。完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 6.2.1A 及び Table 6.2.2A（mg/dL）、並びに Table 6.2.1B 及び Table 6.2.2B（mmol/L）に示す。ほとんどの投与群で、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、男性被験者と女性被験者において同程度であった。本剤高用量群では差が認められ、Week 4 におけるベースラインからの低下（変化率の平均値）は女性の方が小さかった。ただし、当該部分集団の被験者数は少なく（N=7）、また、いずれの集団でも Week 4 におけるベースラインからの変化量及び変化率は統計学的に有意であった。

HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 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の平均値は、男性被験者で−40.1%及び女性被験者で−39.0%であり、性別により臨床的に意義がある差は認められなかった（2.7.3.7.3 項 Table 8.2）。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（範囲）は、男性被験者（N=5）で−25%～−64%及び女性被験者（N=4）で−8%～−59%であり、性別により臨床的に意義がある差は認められなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 17）。UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者は全て 65 歳未満であったため、年齢別の評価は行わなかった。AEGR-733-030 試験では、65 歳以上の被験者 2 例における Week 26/LOCF の LDL-C のベースラインからの変化率は、−25%及び−58%であった。

表 56　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［年齢別（65 歳未満／65 歳以上）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（FAS 集団）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
65 歳未満								
被験者数	20	95	35	23	139	78	61	<0.0001
平均値（SD）	−16.0 (15.7)	−13.6 (17.7)	−30.0 (26.1)	−61.6 (26.6)	−43.7 (19.6)	1.1 (16.2)	−34.7 (15.2)	
[95% CI]	[−23.3, −8.6]	[−17.2, −10.0]	[−39.0, −21.1]	[−73.1, −50.1]	[−47.0, −40.4]	[−2.6, 4.7]	[−38.6, −30.8]	
p 値 [1]	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.5571	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−14.33 (4.01)	−16.04 (1.87)	−31.28 (3.03)	−56.61 (3.80)	−44.26 (1.52)	2.27 (2.04)	−32.66 (2.31)	
[95% CI]	[−22.22, −6.44]	[−19.72, −12.37]	[−37.25, −25.32]	[−64.07, −49.15]	[−47.25, −41.27]	[−1.73, 6.27]	[−37.20, −28.12]	
p 値 [3]	0.0002	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
65 歳以上								
被験者数	4	14	8	1	18	8	13	<0.0001
平均値（SD）	−31.8 (15.9)	−18.9 (20.3)	−36.2 (26.3)	−77.8 (NC)	−48.6 (20.1)	10.4 (14.0)	−37.8 (15.3)	
[95% CI]	[−57.1, −6.5]	[−30.6, −7.2]	[−58.1, −14.2]	[NC, NC]	[−58.6, −38.6]	[−1.3, 22.1]	[−47.1, −28.6]	
p 値 [1]	0.0281	0.0040	0.0059		<0.0001	0.0728	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−28.86 (9.30)	−20.90 (5.00)	−36.71 (6.53)	−81.29 (18.52)	−48.20 (4.35)	10.13 (6.53)	−36.33 (5.15)	
[95% CI]	[−47.49, −10.24]	[−30.90, −10.90]	[−49.78, −23.63]	[−118.36, −44.23]	[−56.92, −39.49]	[−2.94, 23.20]	[−46.65, −26.01]	
p 値 [3]	0.0011	0.0004	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び [redacted]145-009 試験のデータを含む。
NC=算出せず（解析対象被験者が 1 例のみ）
1. Week 4 における LDL-C の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. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率を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、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 6.1.1A、Table 6.1.2A

表 57　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［性別（男性／女性）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データ（FAS 集団）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
男性								
被験者数	13	54	19	17	76	47	30	<0.0001
平均値 (SD)	−20.2 (16.2)	−16.0 (18.2)	−30.5 (31.6)	−67.1 (19.4)	−43.1 (20.3)	−1.1 (16.2)	−33.7 (12.5)	
[95% CI]	[−30.0, −10.4]	[−20.9, −11.0]	[−45.7, −15.2]	[−77.1, −57.2]	[−47.7, −38.4]	[−5.9, 3.6]	[−38.4, −29.1]	
p 値 [1]	0.0007	<0.0001	0.0005	<0.0001	<0.0001	0.6388	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−20.32 (4.97)	−19.22 (2.50)	−30.69 (4.11)	−60.71 (4.47)	−43.61 (2.06)	0.47 (2.63)	−32.46 (3.28)	
[95% CI]	[−30.11, −10.52]	[−24.14, −14.31]	[−38.80, −22.59]	[−69.51, −51.90]	[−47.67, −39.55]	[−4.71, 5.65]	[−38.93, −26.00]	
p 値 [3]	0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
女性								
被験者数	11	55	24	7	81	40	44	<0.0001
平均値 (SD)	−16.7 (17.5)	−12.6 (17.8)	−31.7 (21.1)	−50.5 (37.5)	−45.3 (19.2)	4.9 (16.1)	−36.3 (16.7)	
[95% CI]	[−28.4, −5.0]	[−17.4, −7.7]	[−40.6, −22.8]	[−85.2, −15.8]	[−49.5, −41.0]	[−0.3, 10.0]	[−41.4, −31.2]	
p 値 [1]	0.0100	<0.0001	<0.0001	0.0120	<0.0001	0.0631	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−12.51 (5.47)	−14.34 (2.45)	−33.30 (3.68)	−49.36 (6.79)	−45.84 (2.00)	5.35 (2.84)	−33.85 (2.75)	
[95% CI]	[−23.29, −1.73]	[−19.15, −9.52]	[−40.54, −26.05]	[−62.73, −35.99]	[−49.77, −41.91]	[−0.24, 10.94]	[−39.26, −28.44]	
p 値 [3]	0.0040	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
1. Week 4 における LDL-C の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. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率を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、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 6.2.1A、Table 6.2.2A

3.4.2 LDL-C のベースラインからの変化：人種及び民族による比較

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人種別（白人／白人以外）の部分集団について、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率に関する記述統計量と統計解析の結果を表 58 に示す。完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 6.3.1A 及び Table 6.3.2A（mg/dL）、並びに Table 6.3.1B 及び Table 6.3.2B（mmol/L）に示す。本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群では、白人と比較して白人以外では LDL-C の Week 4 におけるベースラインからの変化率の平均値が小さい傾向が認められた。いくつかの投与群は白人以外の被験者数が少ないことに留意を要するが、同様の傾向が Week 8 においても見られた。

被験者の民族別（ヒスパニック及びラテン系／ヒスパニック及びラテン系以外）の部分集団については、ヒスパニック／ラテン系の被験者数が非常に少なく、民族により本剤の有効性が異なる可能性について明確な結論を得ることはできなかった（2.7.3.7.3 項 Table 6.4.1A～Table 6.4.2B）。

表 59 に示した通り、白人の HoFH 患者を主に登録した UP1002/AEGR-733-005 試験と日本人の HoFH 患者を対象に実施した AEGR-733-030 試験において、同程度の有効性が認められた。更に、AEGR-733-023 試験では、本剤を固定用量で 2 週間投与された日本人及び白人の健康被験者において、同程度の有効性が示された（表 60）。

表 58　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［人種別（白人／白人以外）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（FAS 集団）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
白人								
被験者数	19	74	28	21	118	71	63	<0.0001
平均値 (SD)	−20.2 (17.0)	−15.8 (18.3)	−34.3 (23.3)	−61.0 (27.7)	−45.9 (19.0)	−0.0 (16.3)	−35.9 (14.6)	
[95% CI]	[−28.4, −12.0]	[−20.1, −11.6]	[−43.4, −25.3]	[−73.6, −48.4]	[−49.3, −42.4]	[−3.9, 3.8]	[−39.6, −32.2]	
p 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.9848	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−19.01 (4.02)	−17.90 (2.06)	−35.20 (3.31)	−56.97 (3.87)	−46.67 (1.62)	0.72 (2.08)	−34.17 (2.22)	
[95% CI]	[−26.93, −11.10]	[−21.94, −13.85]	[−41.71, −28.68]	[−64.58, −49.37]	[−49.85, −43.49]	[−3.37, 4.82]	[−38.54, −29.80]	
p 値 [3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
白人以外								
被験者数	5	35	15	3	39	16	11	<0.0001
平均値 (SD)	−12.5 (14.4)	−10.9 (17.2)	−25.3 (30.3)	−71.1 (12.1)	−39.2 (21.1)	9.1 (14.5)	−31.6 (18.4)	
[95% CI]	[−30.4, 5.3]	[−16.8, −5.0]	[−42.0, −8.5]	[−101.1, −41.1]	[−46.1, −32.4]	[1.4, 16.8]	[−43.9, −19.2]	
p 値 [1]	0.1232	0.0007	0.0061	0.0095	<0.0001	0.0243	0.0002	
LSM (SEM)[2]	−7.63 (8.62)	−13.86 (3.32)	−26.09 (4.93)	−65.78 (11.09)	−38.82 (3.05)	10.71 (4.78)	−28.41 (5.81)	
[95% CI]	[−24.70, 9.45]	[−20.43, −7.29]	[−35.85, −16.33]	[−87.75, −43.81]	[−44.87, −32.77]	[1.24, 20.19]	[−39.91, −16.91]	
p 値 [3]	0.0640	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
1. Week 4 における LDL-C の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. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率を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、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 6.3.1A、Table 6.3.2A

表 59 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（±SD）
［最終用量及び人種／民族別（日本人／外国人）のサブグループ解析］
－AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験

	AEGR-733-030 (N=9)[1]		UP1002/AEGR-733-005 (N=29)[1]	
	日本人		白人／その他[2]	
用量[1]	被験者数	変化率 (SD)	被験者数	変化率 (SD)
5 mg	2	−24.0 (-)	3	−17.6 (30.4)
10 mg	1	−64.5 (-)	2	1.6 (13.5)[3]
20 mg	5	−41.8 (19.1)	6	−33.1 (22.7)
40 mg	1	−54.7 (-)	7	−48.3 (31.0)
60 mg	0	NA	10	−54.6 (31.6)
全体	9	−44.0 (18.56)	29	−40.1 (31.3)

NA=該当なし
1. Week 26 における本剤の最終用量。この 2 試験では、被験者は忍容性に問題がない限り用量を 5 mg から 10、20、40 及び 60 mg へ漸増した。
2. UP1002/AEGR-733-005 試験では、大部分の被験者（25 例、86%）が白人であり、2 例がアジア人、1 例がアフリカ系アメリカ人、及び 1 例がその他であった。最終用量として 80 mg が投与された 1 例のデータは本表には含めなかった。当該被験者の Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は、−29.4%であった。
3. いずれの被験者も Week 26 より前に投与を中止した（図 6 参照）。

出典： 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、
5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.12.

表 60 投与 2 週間後における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（±SD）
［用量及び人種／民族別（日本人／白人）のサブグループ解析］
－AEGR-733-023 試験

	AEGR-733-023 (N=72)[1]			
	日本人		白人	
用量[1]	被験者数	変化率 (SD)	被験者数	変化率 (SD)
プラセボ	8	3.6 (9.9)	8	−0.7 (17.2)
10 mg	9	−49.7 (13.9)	10	−52.8 (16.8)
20 mg	6	−75.4 (14.0)	6	−76.5 (7.0)
40 mg	6	−93.0 (5.3)	6	−91.0 (2.9)
60 mg	5	−95.7 (2.1)	5	−95.4 (2.1)

1. AEGR-733-023 試験は、安全性／PK 試験として主にデザインされた試験であり、被験者は規定の用量の本剤又はプラセボを 2 週間投与された。結果は、Day 27 の 12:00 に採取された検体から解析した。本試験には、LDL-C が 110 mg/dL（2.84 mmol/L）以上の高コレステロール血症を有する健康被験者が組み入れられ、用量漸増は行わなかった。

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

3.4.3 LDL-C のベースラインからの変化：体格指数（BMI）による比較

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 BMI 別（30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）の部分集団について、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率に関する記述統計量と統計解析の結果を表 61 に示す。完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 6.5.1A 及び Table 6.5.2A（mg/dL）、並びに Table 6.5.1B 及び Table 6.5.2B（mmol/L）に示す。ほとんどの投与群で、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、BMI が 30 kg/m^2 未満の被験者と 30 kg/m^2 以上の被験者で同程度であった。本剤中用量群では差が認められ、Week 4 におけるベースラインからの低下（変化率の平均値）は、BMI が 30 kg/m^2 未満の被験者と比較して 30 kg/m^2 以上の被験者の方が大きかった。また、本剤高用量群でも差が認められ、Week 4 におけるベースラインからの低下（変化率の平均値）は、30 kg/m^2 以上の被験者の方が小さかった。中用量群では、その傾向が Week 8 においても見られた（高用量群のみ、投与期間は 4 週間であり、Week 8 の評価データはない）。ただし、いずれの実薬投与群でも、Week 4 及び Week 8 におけるベースラインからの変化量及び変化率、並びにプラセボ群との比較はいずれも統計学的に有意であった。

白人及び日本人における LDL-C の変化は、ベースラインの BMI に違いがあるにもかかわらず同程度であった。ベースラインにおける BMI の平均値は、主に白人を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験で 26 kg/m^2、日本人を対象とした AEGR-733-030 試験で 22 kg/m^2 であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1.2、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）。日本人被験者ではベースラインの BMI が白人被験者よりも低値であったが、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、AEGR-733-030 試験で−42%、UP1002/AEGR-733-005 試験で−40%と同程度であった。AEGR-733-023 試験では、全体の用量群において日本人被験者と白人被験者で同程度の LDL-C の変化が認められ、ベースラインの BMI の平均値は日本人被験者で 23 kg/m^2、白人被験者で 26 kg/m^2 であった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.1.2.1）。

表 61　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［BMI 別（30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）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（FAS 集団）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
30 kg/m^2 未満								
被験者数	14	79	29	21	109	62	50	<0.0001
平均値 (SD)	−17.6 (18.9)	−13.8 (18.3)	−26.3 (26.5)	−65.2 (18.6)	−43.1 (19.9)	1.4 (16.2)	−34.4 (14.1)	
[95% CI]	[−28.5, −6.6]	[−17.9, −9.7]	[−36.4, −16.2]	[−73.7, −56.7]	[−46.9, −39.3]	[−2.7, 5.5]	[−38.4, −30.4]	
p 値 [1]	0.0041	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.4950	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−15.79 (4.74)	−15.64 (2.01)	−27.67 (3.30)	−61.27 (3.91)	−43.70 (1.70)	2.03 (2.25)	−32.19 (2.53)	
[95% CI]	[−25.11, −6.47]	[−19.60, −11.69]	[−34.15, −21.19]	[−68.95, −53.58]	[−47.04, −40.36]	[−2.40, 6.45]	[−37.16, −27.23]	
p 値 [3]	0.0008	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	
30 kg/m^2 以上								
被験者数	10	30	14	3	47	25	24	<0.0001
平均値 (SD)	−20.1 (13.3)	−15.5 (17.3)	−41.3 (22.3)	−41.8 (61.3)	−46.4 (19.2)	2.2 (16.9)	−37.1 (17.2)	
[95% CI]	[−29.6, −10.5]	[−22.0, −9.1]	[−54.1, −28.4]	[−194.0, 110.3]	[−52.1, −40.8]	[−4.8, 9.2]	[−44.4, −29.8]	
p 値 [1]	0.0010	<0.0001	<0.0001	0.3585	<0.0001	0.5213	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−17.22 (5.78)	−20.17 (3.47)	−41.25 (4.86)	−34.65 (10.60)	−46.85 (2.65)	4.58 (3.67)	−35.00 (3.74)	
[95% CI]	[−28.64, −5.80]	[−27.02, −13.32]	[−50.85, −31.65]	[−55.60, −13.69]	[−52.10, −41.61]	[−2.68, 11.83]	[−42.39, −27.62]	
p 値 [3]	0.0017	<0.0001	<0.0001	0.0006	<0.0001		<0.0001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
1. Week 4 における LDL-C の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. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率を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、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 6.5.1A、Table 6.5.2A

3.4.4 LDL-C のベースラインからの変化：喫煙習慣による比較

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喫煙習慣別（あり／なし）の部分集団について、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率に関する記述統計量と統計解析の結果を表 62 に示す。完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 6.6.1A 及び Table 6.6.2A（mg/dL）、並びに Table 6.6.1B 及び Table 6.6.2B（mmol/L）に示す。なお、[redacted]145-009 試験では、喫煙習慣は調査されなかった。

Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、ほとんどの投与群で、現在の喫煙習慣がある被験者とない被験者で同程度であった。

表 62　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［喫煙習慣別（あり／なし）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（FAS 集団）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
喫煙習慣あり								
被験者数	3	14	8	評価せず	25	9	15	<0.0001
平均値 (SD)	−16.1 (25.3)	−17.7 (20.8)	−37.9 (21.1)		−44.9 (23.8)	12.6 (13.2)	−29.9 (15.2)	
[95% CI]	[−79.0, 46.8]	[−29.7, −5.7]	[−55.5, −20.3]		[−54.8, −35.1]	[2.4, 22.7]	[−38.3, −21.6]	
p 値 [1]	0.3857	0.0073	0.0014		<0.0001	0.0213	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−18.11 (10.54)	−19.72 (4.90)	−36.46 (6.45)		−41.41 (3.74)	7.74 (6.18)	−31.36 (4.72)	
[95% CI]	[−39.14, 2.92]	[−29.49, −9.94]	[−49.34, −23.58]		[−48.87, −33.95]	[−4.60, 20.08]	[−40.78, −21.94]	
p 値 [3]	0.0373	0.0008	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
喫煙習慣なし								
被験者数	21	95	35	評価せず	132	47	59	<0.0001
平均値 (SD)	−19.0 (15.8)	−13.7 (17.6)	−29.6 (27.0)		−44.1 (18.9)	5.2 (15.9)	−36.6 (14.9)	
[95% CI]	[−26.1, −11.8]	[−17.3, −10.2]	[−38.9, −20.4]		[−47.3, −40.8]	[0.6, 9.9]	[−40.5, −32.7]	
p 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	0.0292	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−16.27 (3.90)	−15.29 (1.84)	−30.15 (3.00)		−44.31 (1.55)	4.31 (2.59)	−33.52 (2.37)	
[95% CI]	[−23.94, −8.60]	[−18.91, −11.67]	[−36.05, −24.25]		[−47.35, −41.27]	[−0.79, 9.41]	[−38.19, −28.85]	
p 値 [3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び AEGR-733-006 試験のデータを含む。
1. Week 4 における LDL-C の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. 投与群及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率を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、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 6.6.1A、Table 6.6.2A

3.4.5 LDL-C のベースラインからの変化：LDL-C のベースライン値による比較

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 のベースライン値の三分位点に基づく部分集団［低い集団：146 mg/dL（3.7 mmol/L）以下、中央の集団：147～173 mg/dL（3.8～4.5 mmol/L）、高い集団：174 mg/dL（4.6 mmol/L）以上］について、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率に関する記述統計量と統計解析の結果を表 63 に示す。完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 6.7.1A、Table 6.7.2A 及び Table 6.7.3A（mg/dL）、並びに Table 6.7.1B、Table 6.7.2B 及び Table 6.7.3B（mmol/L）に示す。

ほとんどの実薬投与群では、ベースラインにおける LDL-C が高値であるほど、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は大きい傾向が認められた。この傾向は必ずしも厳密ではなく、本剤用量漸増群では、Week 4 における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低い集団、中央の集団及び高い集団でそれぞれ−0.4%、−24%及び−21%であり、本剤中用量群ではそれぞれ−30%、−26%及び−40%であった。本剤と他の脂質低下薬の併用群では、Week 4 における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低い集団、中央の集団及び高い集団でそれぞれ−36%、−47%及び−52%であり、実薬対照群ではそれぞれ−28%、−32%及び−40%であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験における LDL-C のベースライン値別の部分集団について、Week 26/LOCF における LDL-C の平均値及びベースラインからの変化に関する記述統計量を 2.7.3.7.3 項 Table 8.3 に示す。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）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−28.7%であり、LDL-C のベースライン値が 200～300 mg/dL 未満であった被験者（n=7）の結果（−27.5%）と同程度であった。LDL-C のベースライン値が 300～400 mg/dL 未満の被験者（n=8）及び 400 mg/dL 以上の被験者（n=10）では、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、それぞれ−46.6%及び−46.9%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）では−25%～−64%、200 mg/dL 以上であった被験者（n=3）では−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がある差は認められなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 17）。

表 63　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［LDL-C のベースライン値の区分別（三分位点に基づく区分）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（FAS 集団）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
低い集団								
被験者数	4	58	20	1	57	24	15	<0.0001
平均値 (SD)	−0.4 (12.7)	−11.8 (17.5)	−30.2 (29.0)	28.9 (NC)	−35.7 (21.0)	8.0 (16.3)	−27.9 (16.6)	
[95% CI]	[−20.5, 19.8]	[−16.4, −7.2]	[−43.7, −16.6]	[NC, NC]	[−41.3, −30.2]	[1.1, 14.9]	[−37.1, −18.8]	
p 値 [1]	0.9542	<0.0001	0.0002		<0.0001	0.0251	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−0.72 (9.81)	−12.46 (2.59)	−28.81 (4.42)	31.18 (19.63)	−36.00 (2.60)	7.31 (4.01)	−25.26 (5.16)	
[95% CI]	[−20.08, 18.64]	[−17.56, −7.35]	[−37.52, −20.09]	[−7.58, 69.93]	[−41.13, −30.87]	[−0.61, 15.23]	[−35.45, −15.07]	
p 値 [3]	0.4496	<0.0001	<0.0001	0.2355	<0.0001		<0.0001	
中央の集団								
被験者数	9	32	13	9	56	28	24	<0.0001
平均値 (SD)	−24.2 (8.7)	−12.9 (17.2)	−25.6 (23.8)	−65.9 (20.9)	−47.0 (17.0)	4.3 (14.9)	−32.3 (13.2)	
[95% CI]	[−30.9, −17.5]	[−19.1, −6.7]	[−40.0, −11.2]	[−82.0, −49.8]	[−51.5, −42.4]	[−1.4, 10.1]	[−37.9, −26.7]	
p 値 [1]	<0.0001	0.0002	0.0022	<0.0001	<0.0001	0.1361	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−26.29 (5.51)	−12.86 (2.90)	−25.38 (4.55)	−65.63 (5.46)	−46.25 (2.20)	3.82 (3.10)	−32.88 (3.35)	
[95% CI]	[−37.18, −15.40]	[−18.58, −7.14]	[−34.36, −16.41]	[−76.42, −54.84]	[−50.60, −41.89]	[−2.30, 9.95]	[−39.50, −26.26]	
p 値 [3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

表 63　Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率
［LDL-C のベースライン値の区分別（三分位点に基づく区分）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（FAS 集団）（続き）

サブグループ 記述統計量	本剤群 用量漸増 (5-10 mg) (N=28)	本剤群 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=127)	本剤群 中用量 (10 mg) (N=61)	本剤群 高用量 (25 mg) (N=33)	本剤と他の脂質低下薬の併用群 (N=190)	プラセボ群 (N=97)	実薬対照群 (N=76)	p 値 [4]
高い集団								
被験者数	11	19	10	14	44	35	35	<0.0001
平均値 (SD)	−20.6 (18.8)	−23.9 (18.6)	−40.4 (21.6)	−66.5 (16.9)	−51.7 (17.3)	−4.9 (15.5)	−40.4 (14.2)	
[95% CI]	[−33.3, −8.0]	[−32.8, −14.9]	[−55.9, −25.0]	[−76.2, −56.7]	[−57.0, −46.5]	[−10.2, 0.5]	[−45.3, −35.5]	
p 値 [1]	0.0046	<0.0001	0.0002	<0.0001	<0.0001	0.0727	<0.0001	
LSM (SEM)[2]	−20.35 (4.95)	−23.35 (3.77)	−40.39 (5.19)	−65.91 (4.39)	−52.11 (2.48)	−4.55 (2.78)	−40.85 (2.78)	
[95% CI]	[−30.14, −10.57]	[−30.80, −15.90]	[−50.65, −30.13]	[−74.59, −57.23]	[−57.01, −47.21]	[−10.03, 0.94]	[−46.34, −35.36]	
p 値 [3]	0.0060	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001		<0.0001	

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び [redacted]145-009 試験のデータを含む。
NC=算出せず
注：低い集団=ベースラインの LDL-C が 146 mg/dL 以下（3.7 mmol/L 以下）、中央の集団=ベースラインの LDL-C が 147～173 mg/dL（3.8～4.5 mmol/L）、高い集団=ベースラインの LDL-C が 174 mg/dL 以上（4.6 mmol/L 以上）。
1. Week 4 における LDL-C 値の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. 投与群及びベースラインの LDL-C を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率を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、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の全投与群間の差を F 検定により検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 6.7.1A、Table 6.7.2A、Table 6.7.3A

3.4.6 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脂質低下療法の使用による比較

UP1002/AEGR-733-005 試験において併用されていたスタチンの種類別の部分集団について、Week 26/LOCF における LDL-C の平均値及びベースラインからの変化に関する記述統計量を 2.7.3.7.3 項 Table 8.1 に示す。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ていた被験者（n=9）で−28.6%、ロスバスタチンを併用していた被験者（n=13）で−44.3%及びシンバスタチンを併用していた被験者（n=5）で−45.2%であった。AEGR-733-030 試験では、本剤とロスバスタチンを併用していた被験者（n=3）の 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−33%～−64%であり、アトルバスタチンを併用していた被験者（n=4）では−8%～−59%であった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 17）。

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験において、スタチン併用の有無別及びエゼチミブ併用の有無別の部分集団について、Week 26/LOCF における LDL-C の平均値及びベースラインからの変化に関する記述統計量を 2.7.3.7.2 項 Table 2.1.1a、Table 2.1.1b、Table 2.1.2a 及び Table 2.1.2b に示す。UP1002/AEGR-733-005 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の平均値は、スタチン又はエゼチミブ併用の有無別で差は認められず、スタチンを併用していた被験者で−39%、スタチンを併用していなかった被験者で−44%、及びエゼチミブを併用していた被験者で−41%、エゼチミブを併用していなかった被験者で−35%であった。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の平均値は、本剤との併用でスタチンを投与していた被験者で−43%、スタチンを投与していなかった被験者で−41%であり、スタチン併用の有無で差は見られなかった。エゼチミブ併用の有無別では、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、エゼチミブを併用していた被験者で−47%、エゼチミブを併用していなかった被験者で−26%であった。

3.4.7 LDL-C のベースラインからの変化：HoFH 変異型による比較

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験において、変異型別の部分集団について、Week 26/LOCF における LDL-C の平均値及びベースラインからの変化に関する記述統計量を 2.7.3.7.2 項 Table 24.2.1 及び Table 24.2.2 に示す。

UP1002/AEGR-733-005 試験において LDL 受容体遺伝子の変異型は、29 例中 7 例がホモ接合体、19 例が複合ヘテロ接合体であった。残りの 3 例では、両方の変異型が LDL 受容体に関連していることが判明したが、実際の変異型はひとつの対立遺伝子でのみ特定

されたことから、この 3 例はホモ接合体又は複合ヘテロ接合体のいずれかであった。有効性の主要評価時点の Week 26/LOCF における LDL-C の変化率の平均値は、これらの部分集団で同程度であり、変異型がホモ接合体の被験者で−37%、複合ヘテロ接合体の被験者で−40%、一方の対立遺伝子の変異型が未特定の 3 例で−46%であった。

AEGR-733-030 試験に組み入れられた 9 例は全て HoFH 診断の遺伝子基準に適合し、LDL 受容体遺伝子の変異型は、ホモ接合体が 4 例、複合ヘテロ接合体が 2 例であり、3 例は LDL 受容体遺伝子及び PCSK9 遺伝子の変異の組合せであった。変異型別のこれら 3 つの部分集団で、本剤の有効性に差は見られず、Week 26/LOCF における LDL-C の変化率の平均値は、変異型がホモ接合体の 4 例で−36%、ヘテロ接合体の 2 例で−45%、LDL 受容体遺伝子及び PCSK9 遺伝子の変異を有する 3 例で−49%であった。

3.4.8 LDL-C のベースラインからの変化：試験実施地域による比較

HoFH 患者を対象とした試験における試験実施地域ごとに、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記述統計量を、ベースラインからの変化について評価した対応のある t 検定の結果と共に、2.7.3.7.3 項 Table 6.8.1A 及び Table 6.8.2A（mg/dL）、並びに Table 6.8.1B 及び Table 6.8.2B（mmol/L）に示す。なお、被験者数はいずれの地域でも少なかった。

イタリア及び南アフリカ共和国の実施医療機関で試験治療を受け、Week 26 のデータが利用可能であった 15 例では、有効性の主要評価時点（Week 26）における LDL-C のベースラインからの変化率は−50%であり、米国及びカナダの実施医療機関で試験治療を受け Week 26 のデータが利用可能であった 9 例でも同様に、Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は−43%であった。AEGR-733-030 試験において国内の実施医療機関で試験治療を受けた 9 例でも同様の結果が得られており、Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は−42%であった（表 47）。

3.4.9 サブグループ解析の結論

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 Week 4 又は 8 におけるベースラインからの変化率の平均値には、年齢別（65 歳未満／65 歳以上）、人種別（白人／白人以外）、BMI 別（30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）又は喫煙習慣別（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。実薬投与群では、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。

LDL-C のベースラインからの変化に関する試験地域別の解析は、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合に含まれる試験が全て米国で実施されたことから、HoFH 患者を対象とした試験についてのみ行った。被験者数が少ないため十分な解析ではないが、イタリア／南アフリカ共和国の被験者と米国／カナダの被験者では、有効性の主要評価時点の Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は同程度であり、AEGR-733-030 試験における日本人被験者でも一貫した結果が得られた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1 開始用量検討試験及び初期臨床開発

本剤のヒトへの初回の投与試験である[redacted]145-001 試験は、[redacted]年 7 月に[redacted]社によって開始された。本試験は、高コレステロール血症［TC 195 mg/dL（5.0 mmol/L）以上］を有する男性被験者を対象として本剤の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する、二重盲検、無作為化（投与群内）、プラセボ対照、単回投与用量漸増、並行群間比較試験であった。

本試験では、1～200 mg の用量範囲で本剤の単回投与が評価された。用量は、動物実験で得られた薬物動態及び薬力学データをヒトに外挿した結果のほか、毒性及びトキシコキネティクスのデータを含む、利用可能な非臨床試験成績の検討結果に基づいて選択された。体表面積に基づくヒトへの外挿により、開始用量は 1 mg とされた。本用量は、初回投与は無作用量を選択するとの観点で設定された。次に評価する用量（5、25、50、100 及び 200 mg）への増量（漸増）は、前コホートにおける安全性の慎重な評価後にのみ行われた。

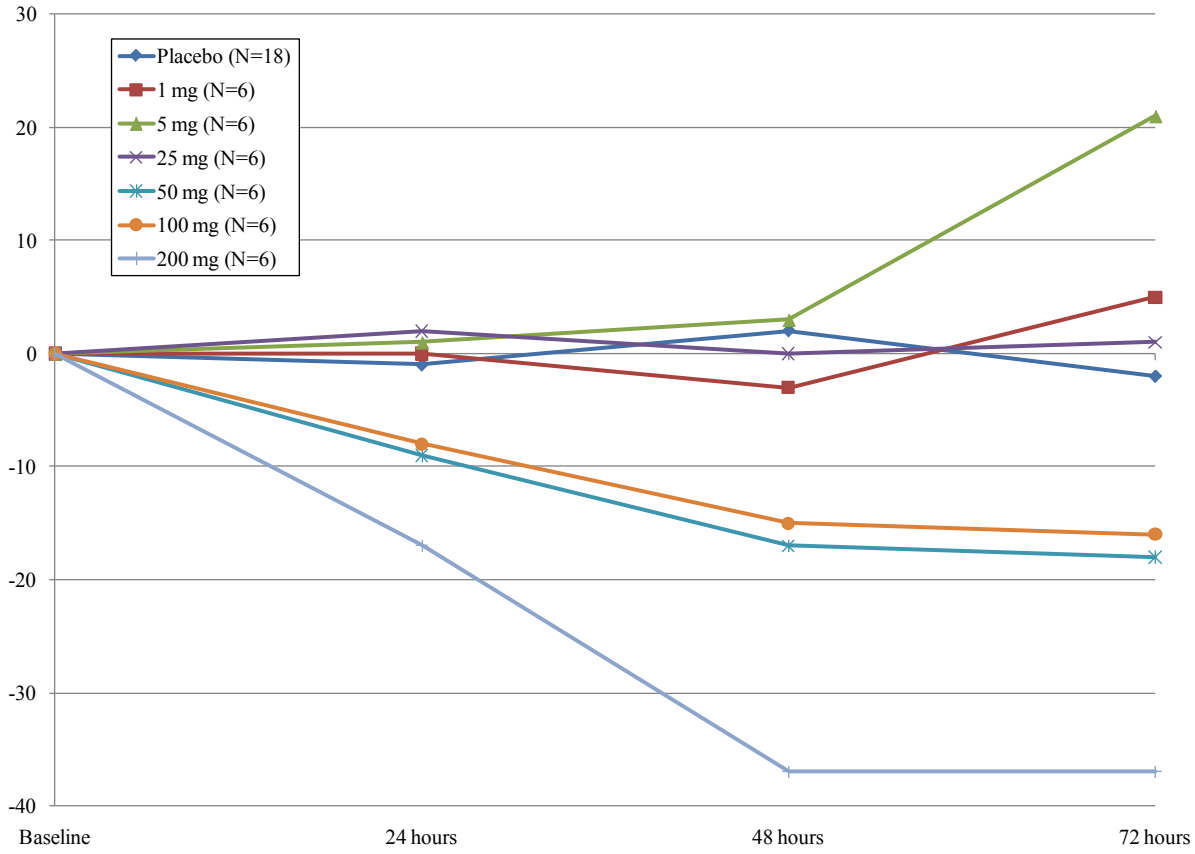
被験者 55 例が組み入れられ、治験薬投与を受けた。その内訳は、プラセボが 18 例、本剤 1、5、25、50 及び 200 mg が各 6 例、並びに本剤 100 mg が 7 例であった。100 mg 投与のとき 1 例が試験を中止し、交代した。薬物動態及び薬力学の評価には、試験を完了した 54 例のデータが使用された。

本試験では、本剤の 200 mg までの単回投与は安全で、忍容性は良好であった。

Aegerion 社が薬物動態データを検討した結果、C_{max} 及び AUC は、いずれも本剤用量にほぼ比例して増加した。25 mg を超える用量では、本剤の薬物動態にほぼ線形性が認められた。25 mg 未満の用量では、おそらく初回通過効果が飽和していないために、非線形であると考えられた。50 mg の用量でカプセル剤として投与したときの半減期の平均値は約 34 時間であったことから、本剤は 1 日 1 回の投与が適切であると判断された。

薬力学の評価では、72 時間にわたり TC、LDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、apo B 及び HDL-C が測定された。図 13 に示すように、50 mg 以上を単回投与したとき LDL-C は 24 時間後には低下が認められ、その効果は 72 時間後まで持続した。

図 13　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）－[redacted]145-001 試験（薬力学解析対象集団）



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

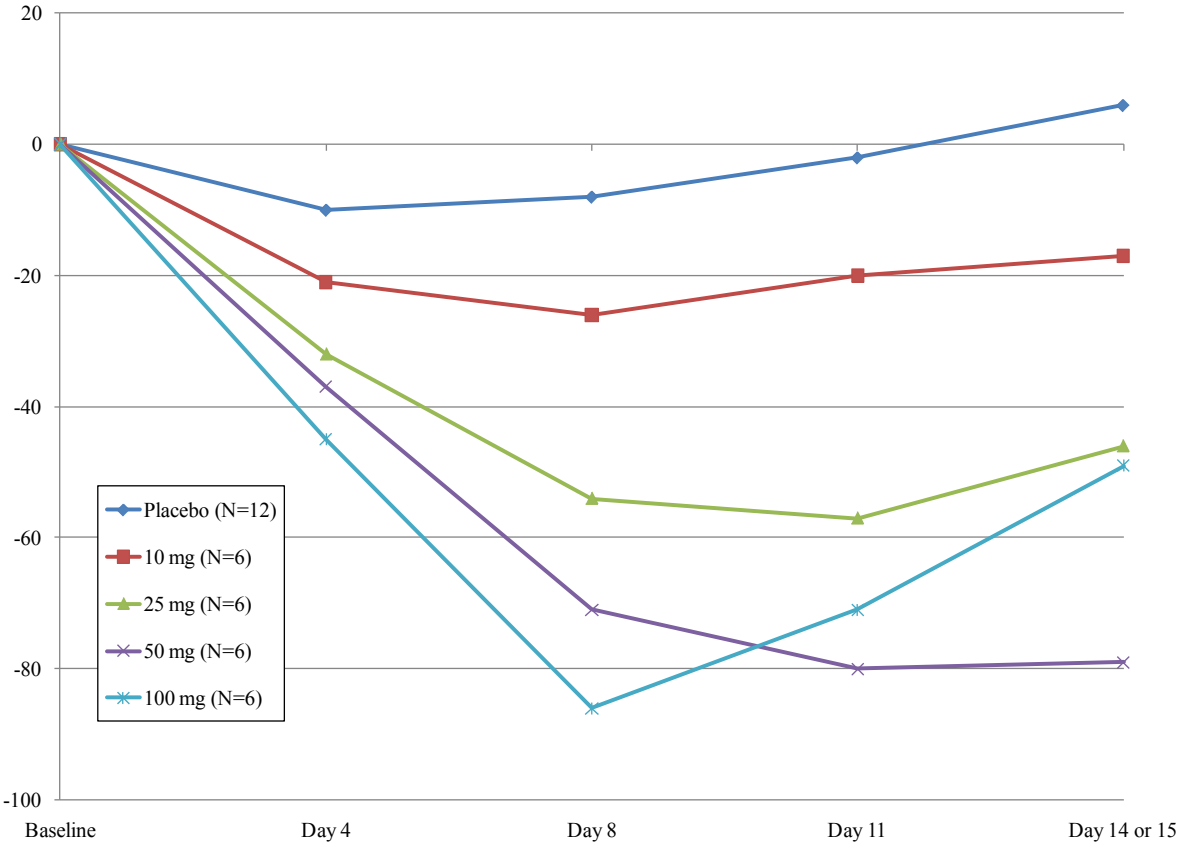
[redacted]145-001 試験の結果を踏まえ、二重盲検、無作為化（投与群内）、プラセボ対照、反復投与用量漸増、並行群間比較試験（[redacted]145-002 試験）が設定され、[redacted]年 9 月に実施された。本試験は、高コレステロール血症（TC 200 mg/dL 以上）を有する男性又は女性の被験者を対象として、本剤 10、25、50、100 若しくは 200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、14 日間投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価するためにデザインされた。本試験では 1 週間のプラセボ導入期が設けられた。

プラセボ導入期には 38 例が組み入れられ、このうち 36 例が投与期に本剤投与群又はプラセボ投与群に無作為割付けされた。被験者は全て男性であった。10、25 及び 50 mg コホートの全 27 例は、計画どおり 14 日間の投与を受けた。100 mg コホートでは、胃腸障害の副作用のために Day 8 後に全 9 例の投与が中止され、用量 200 mg の評価は実施されなかった。

本剤の C_{max} 及び $AUC_{(Tau)}$ の平均値は、Day 1 及び Day 14 のいずれにおいてもほぼ用量に比例して増加した。本剤の累積係数（accumulation index）の平均値は、25 mg 投与では 2.7、50 mg 投与では 3.9 であった。10～50 mg の用量で 14 日間投与したとき、定常状態における半減期の平均値は約 39.7 時間であり、用量には依存しないと考えられた。

薬力学の評価では、14～15 日間にわたり TC、LDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、apo B 及び HDL-C が測定された。図 14 に示すように、LDL-C のベースラインからの低下は用量依存的であり、Day 8～11 の間に最大の低下が認められた。そのパターンは、他の脂質パラメータでも同様であった。

図 14　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）－[redacted]145-002 試験（薬物動態解析対象集団）



注：100 mg 群では胃腸障害の有害事象のため 8 日目に投与が中止され、中止後に LDL-C はベースラインの値に戻った。
注：8、11、14 及び 15 日目の 25 mg 群は N=5
出典：5.3.3.1-3 [redacted]145-002 試験 治験総括報告書 Table 11.3.1

[redacted]社による本剤の初期臨床開発では、TC が上昇した健康被験者を対象として実施された第 1 相試験（[redacted]145-010 試験）や、高コレステロール血症患者を対象として実施された第 2 相試験（[redacted]145-009 試験）など、食事の脂肪含量のコントロールはあまり厳格でない状況で、本剤を 25 mg/日までの固定用量により単剤で投与することに継続して焦点があてられた。当該用量範囲で漸増法を使用しない場合、血清脂質パラメータの用量依存的な十分な低下が認められたが、用量制限性の有害事象も報告された［主として中止の原因となった胃腸障害の有害事象（下痢など）］。[redacted]145-009 試験では、被験者は脂肪からの供給エネルギーが 30%未満の食事を摂取することとしたが、当該食事条件の遵守の評価はせず、本剤を 25 mg/日の固定用量で 4 週間投与したとき、38 例中 31 例（82%）で下痢が発現した。この 31 例では中等度又は重度の下痢が 23 件認められ、結果的に 5 例（13%）は試験を中止した。

4.2 低固定用量の検討及び用量漸増法

利用可能なデータの検討及び本剤の作用機序に関する考察の結果、本剤の忍容性は、投与レジメン及び被験者の食事（特に脂肪含量）に依存していることが強く示唆された。

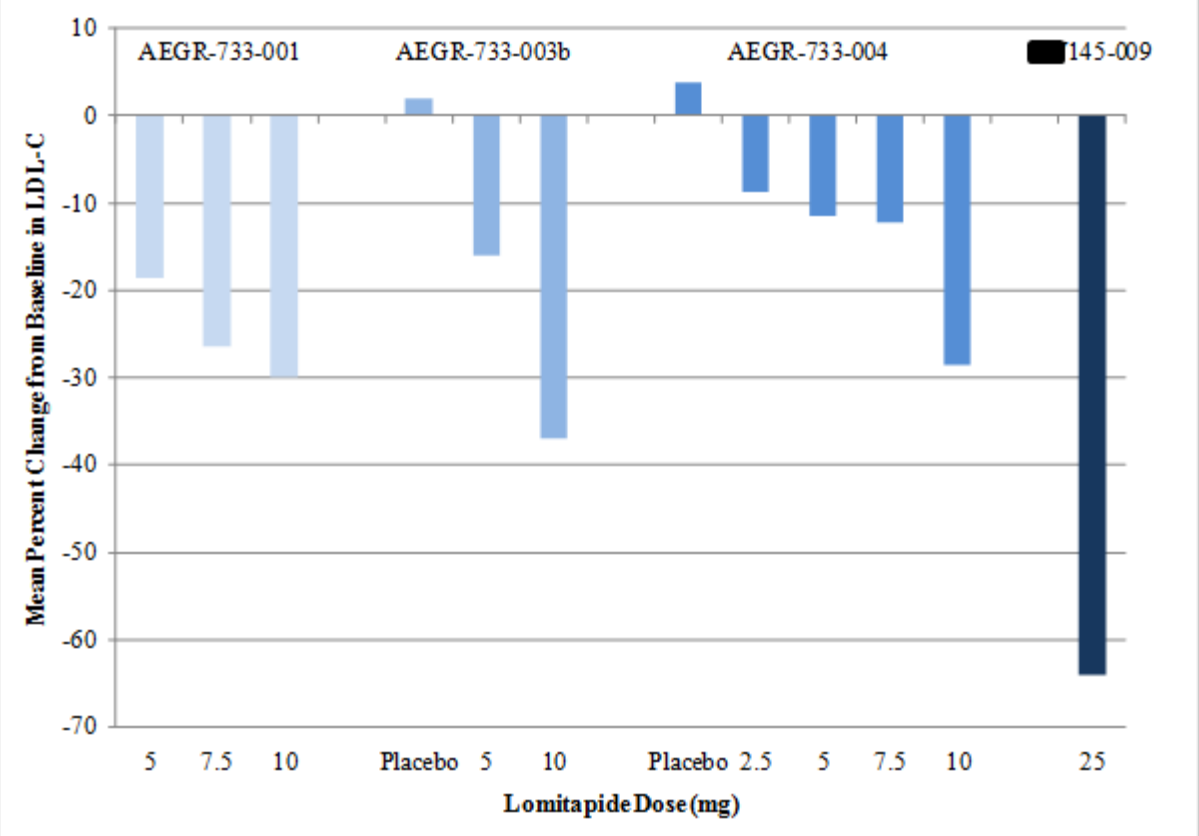
HoFH 患者を対象として最初に実施された第 2 相試験（UP1001 試験）では、投与レジメンとして初めて用量漸増法を使用し、投与は体重に基づき 0.03 mg/kg（1 人あたりの平均投与量は 2 mg）の低用量で開始し、4 週ごとに増加率を half-log（3.3 倍）として最高 1.0 mg/kg（1 人あたりの平均投与量は 67 mg）まで増量した。また、本試験は、厳格な低脂肪食（食事脂肪からのエネルギー摂取率が 10%未満）を課した初めての試験でもあった。UP1001 試験では、全被験者の平均では、最高用量が 67 mg、食事脂肪からのエネルギー摂取率が 17%であり、胃腸障害の副作用は管理可能で、全被験者が 16 週間の投与期間を完了した。当該試験結果に基づき Aegerion 社は、厳格な低脂肪食摂取下で、本剤のより低い用量（固定用量及び用量漸増法）を評価した。薬物動態のノンコンパートメント解析及び母集団薬物動態解析の結果、体重は曝露に影響する重要な因子ではなかったことから、体重に基づいて用量設定をする根拠は認められなかった。したがって、Aegerion 社が治験依頼者となった第 2 相試験及び HoFH 患者を対象とした最初の第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、体重による用量調整は実施しなかった。

4.2.1 高コレステロール血症患者を対象とした試験における用量反応及び用量効力の概要

中等度の高コレステロール血症患者（LDL-C：100～250 mg/dL）を対象とした試験では、本剤単剤を 2.5～10 mg/日の用量で投与したとき、LDL-C は用量依存的に低下した。高コレステロール血症患者を対象として本剤を単剤投与した試験での投与終了時点における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値を図 15 に示す。

本グラフに示されるように、当該用量範囲では明らかな用量反応が認められ、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、用量が 2.5 mg で−9%、5 mg で−12%～−19%、7.5 mg で−12%～−26%、10 mg で−29%～−37%、25 mg で−64%であった。

図 15 用量反応性：LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（本剤用量別）－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合



注：AEGR-733-001 試験では、被験者は 4 週間ごとに 5 mg/day から 7.5 mg/day、10 mg/day へ本剤の用量を漸増した。AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び[redacted]145-009 試験では、本剤の固定用量を個別の投与群で評価し、AEGR-733-003b 試験の Week 12、AEGR-733-004 試験の Week 12/LOCF、[redacted]145-009 試験の Week 4 のデータに基づき解析した。

出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1、Table 14.2.11、Table 14.2.19、5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-1、5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.2.8.1

用量反応性の解析は、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合に含まれる固定用量試験（AEGR-733-003b、AEGR-733-004 及び[redacted]145-009 試験）のデータを用いて実施した。各週の評価結果について、変化率と連続的な本剤用量レベル（プラセボの 0 mg、並びに本剤単剤の 2.5、5、7.5、10 及び 25 mg）及び LDL-C のベースライン値との関係に回帰モデルを適用した。Week 2、4 及び 8 におけるベースラインからの変化率の結果を表 64 に示す。パラメータの推定値 ß、SE 及び用量反応性はないとする帰無仮説を検定した p 値を示す。また、主要評価項目 LDL-C の変化率と同様、1 標本 t 検定及び ANCOVA モデルによる解析を実施し、それぞれベースラインからの変化及びプラセボと比較したときの差を評価した。各評価時点での値、並びにベースラインからの変化量及び変化率を含む完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 5.1A（mg/dL）及び Table 5.1B（mmol/L）に示す。

表 64 に示すように、Week 2、4 及び 8 において、LDL-C のベースラインからの変化率の用量反応性は明らかであり、統計学的に有意であった（p<0.0001）。更に、本剤各用量群におけるベースラインからの変化は全て統計学的に有意であり、いずれの評価時点でもプラセボ群との差は全て有意であった。

全ての試験のデータを含む Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、プラセボ群、本剤 2.5、5、7.5、10 及び 25 mg の用量群で、それぞれ 1.6%、−9.2%、−14.9%、−18.0%、−31.2%及び−62.3%であった。

同様の解析は、本剤と他の脂質低下薬の併用群及び実薬対照群を含め、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合で評価した全ての投与群について実施した。Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の結果を表 65 に示す。Week 2、4 及び 8 での値、並びにベースラインからの変化量及び変化率を含む完全な結果は、2.7.3.7.3 項 Table 5.2A（mg/dL）及び Table 5.2B（mmol/L）に示す。本解析では、本剤を単剤で投与したときと、他の脂質低下薬と併用して投与したときの比較、すなわち、用量効力の解析が可能である。

表 65 に示すように、Week 4 における LDL-C のベースラインからの低下（変化率の平均値）は、本剤 5 mg を単剤で投与したときと比較して、本剤 5 mg を他の脂質低下薬と併用して投与したときに有意に大きかった（A 対 B、A 対 C 及び A 対 D、いずれも p<0.0001）。Week 4 におけるベースラインからの変化率の平均値は、本剤単剤 5 mg 群、本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg との併用群、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg との併用群及び本剤 5 mg とフェノフィブラート 145 mg との併用群で、それぞれ−15%、−34%、−55%及び−36%であった。本剤 5 mg との併用で最も効力が強かったのはアトルバスタチン 20 mg の併用であり、LDL-C のベースラインからの低下（変化率の平均値）は、エゼチミブの併用及びフェノフィブラートの併用よりも有意に大きかった（それぞれ C 対 B 及び C

対 D、いずれも p<0.0001）。更に、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用は、アトルバスタチン単剤よりも有意に大きな低下をもたらした（C 対 H、p=0.0016）。本剤単剤 5 mg 群と同 7.5 mg 群の間に有意な差は認められなかったが（A 対 E、p=0.3154）、本剤単剤 10 mg 群では同 5 mg 群の場合と比較して、Week 4 における LDL-C のベースラインからの低下（変化率の平均値）が有意に大きかった（A 対 F、p<0.0001）。Week 8 でも同様の結果が認められた（2.7.3.7.3 項 Table 5.2A）。

Week 4 における LDL-C のベースラインからの低下（変化率の平均値）は、本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群（−61%）では、本剤単剤 10 mg 群（−31%）よりも有意に大きく（G 対 F、p=0.0002）、また、アトルバスタチン単剤 20 mg 群（−45%）よりも有意に大きかった（G 対 H、p=0.0404）。Week 8 におけるベースラインからの変化率の平均値は、これら投与群では Week 4 と類似していたが（本剤単剤 10 mg 群、本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、及びアトルバスタチン単剤 20 mg 群でそれぞれ−31%、−50%、及び−42%）、Week 8 では、本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群は、本剤単剤 10 mg 群及びアトルバスタチン単剤 20 mg 群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（p≥0.0830）。

表 64　用量反応性：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（本剤用量別）
－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）

評価時点 記述統計量	本剤用量					プラセボ (N=97)	ß (SE)[4]	p 値 [4]
	2.5 mg (N=34)	5 mg (N=59)	7.5 mg (N=34)	10 mg (N=61)	25 mg (N=33)			
Week 2								
被験者数	32	54	32	45	27	91	−2.60 (0.15)	<0.0001
平均値 (SD)	−12.3 (13.7)	−13.8 (18.8)	−17.2 (21.4)	−32.6 (19.9)	−65.4 (21.2)	1.6 (14.4)		
[95% CI]	−17.2, −7.3	−18.9, −8.6	−24.9, −9.5	−38.6, −26.7	−73.8, −57.0	−1.4, 4.6		
p 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3056		
LSM (SEM)[2]	−14.87 (3.04)	−14.55 (2.31)	−19.24 (3.02)	−33.22 (2.53)	−61.01 (3.37)	2.61 (1.79)		
[95% CI]	−20.84, −8.89	−19.10, −10.00	−25.19, −13.30	−38.20, −28.24	−67.65, −54.38	−0.91, 6.13		
p 値 [3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001			
Week 4								
被験者数	29	49	31	43	24	87	−2.51 (0.17)	<0.0001
平均値 (SD)	−9.2 (14.6)	−14.9 (17.4)	−18.0 (21.1)	−31.2 (25.9)	−62.3 (26.3)	1.6 (16.3)		
[95% CI]	−14.7, −3.6	−19.9, −9.9	−25.7, −10.3	−39.2, −23.2	−73.4, −51.2	−1.8, 5.1		
p 値 [1]	0.0021	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3513		
LSM (SEM)[2]	−11.85 (3.57)	−15.90 (2.72)	−19.97 (3.44)	−31.65 (2.90)	−58.06 (3.98)	2.89 (2.05)		
[95% CI]	−18.89, −4.82	−21.27, −10.54	−26.74, −13.20	−37.36, −25.94	−65.89, −50.22	−1.16, 6.94		
p 値 [3]	0.0005	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001			

表 64　用量反応性：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（本剤用量別）
－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）

評価時点 記述統計量	本剤用量					プラセボ (N=97)	ß (SE)[4]	p 値 [4]
	2.5 mg (N=34)	5 mg (N=59)	7.5 mg (N=34)	10 mg (N=61)	25 mg (N=33)			
Week 8								
被験者数	27	45	29	33	評価せず	57	−3.01 (0.36)	<0.0001
平均値 (SD)	−9.5 (15.1)	−16.2 (17.2)	−13.7 (21.8)	−31.0 (23.5)		3.1 (15.0)		
[95% CI]	−15.5, −3.6	−21.3, −11.0	−22.0, −5.4	−39.3, −22.6		−0.8, 7.1		
p 値 [1]	0.0029	<0.0001	0.0021	<0.0001		0.1208		
LSM (SEM)[2]	−10.35 (3.45)	−15.49 (2.67)	−14.57 (3.33)	−30.49 (3.11)		3.13 (2.37)		
[95% CI]	−17.15, −3.55	−20.76, −10.22	−21.14, −8.01	−36.63, −24.35		−1.54, 7.79		
p 値 [3]	0.0015	<0.0001	<0.0001	<0.0001				

AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び [redacted]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（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. プラセボと比較したときの ANCOVA モデルによる p 値。
4. 本剤の用量及びベースラインの LDL-C 値の関数として変化率をモデル化した回帰モデルによる、パラメータの推定値 ß、SE 及び p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 5.1A

表 65　用量効力：Week 4 における LDL-C（実測値）のベースラインからの変化率（本剤用量及び併用投与レジメン別）－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）

評価時点 記述統計量	本剤用量							アトルバスタチン (N=26) H	プラセボ (N=97) I
	5 mg (N=59) A	5 mg+エゼチミブ (N=29) B	5 mg+アトルバスタチン (N=54) C	5 mg+フェノフィブラート (N=33) D	7.5 mg (N=34) E	10 mg (N=61) F	10 mg+アトルバスタチン (N=25) G		
被験者数	49	28	44	29	31	43	10	25	87
平均値 (SD)	−14.9 (17.4)	−34.4 (19.3)	−55.3 (17.7)	−35.7 (13.1)	−18.0 (21.1)	−31.2 (25.9)	−61.0 (26.0)	−44.6 (9.0)	1.6 (16.3)
[95% CI]	−19.9, −9.9	−41.9, −26.9	−60.7, −49.9	−40.7, −30.7	−25.7, −10.3	−39.2, −23.2	−79.6, −42.4	−48.3, −40.9	−1.8, 5.1
p 値 [1]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3513
LSM (SEM)[2]	−15.74 (2.53)	−36.82 (3.36)	−55.83 (2.66)	−37.60 (3.30)	−19.82 (3.19)	−31.48 (2.69)	−55.24 (5.67)	−41.61 (3.57)	3.07 (1.91)
[95% CI]	−20.71, 10.77	−43.43, 30.20	−61.07, 50.59	−44.08, 31.12	−26.09, 13.55	−36.78, 26.18	−66.39, 44.08	−48.62, 34.59	−0.68, 6.83
p 値 vs A[3]	NA	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3154	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
p 値 vs B[3]	<0.0001	NA	<0.0001	0.8673	0.0003	0.2156	0.0059	0.3335	<0.0001
p 値 vs C[3]	<0.0001	<0.0001	NA	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.9253	0.0016	<0.0001
p 値 vs D[3]	<0.0001	0.8673	<0.0001	NA	0.0001	0.1509	0.0080	0.4133	<0.0001
p 値 vs E[3]	0.3154	0.0003	<0.0001	0.0001	NA	0.0055	<0.0001	<0.0001	<0.0001
p 値 vs F[3]	<0.0001	0.2156	<0.0001	0.1509	0.0055	NA	0.0002	0.0243	<0.0001
p 値 vs G[3]	<0.0001	0.0059	0.9253	0.0080	<0.0001	0.0002	NA	0.0404	<0.0001
p 値 vs H[3]	<0.0001	0.3335	0.0016	0.4133	<0.0001	0.0243	0.0404	NA	<0.0001
p 値 vs I[3]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	NA
p 値 [4]	<0.0001								

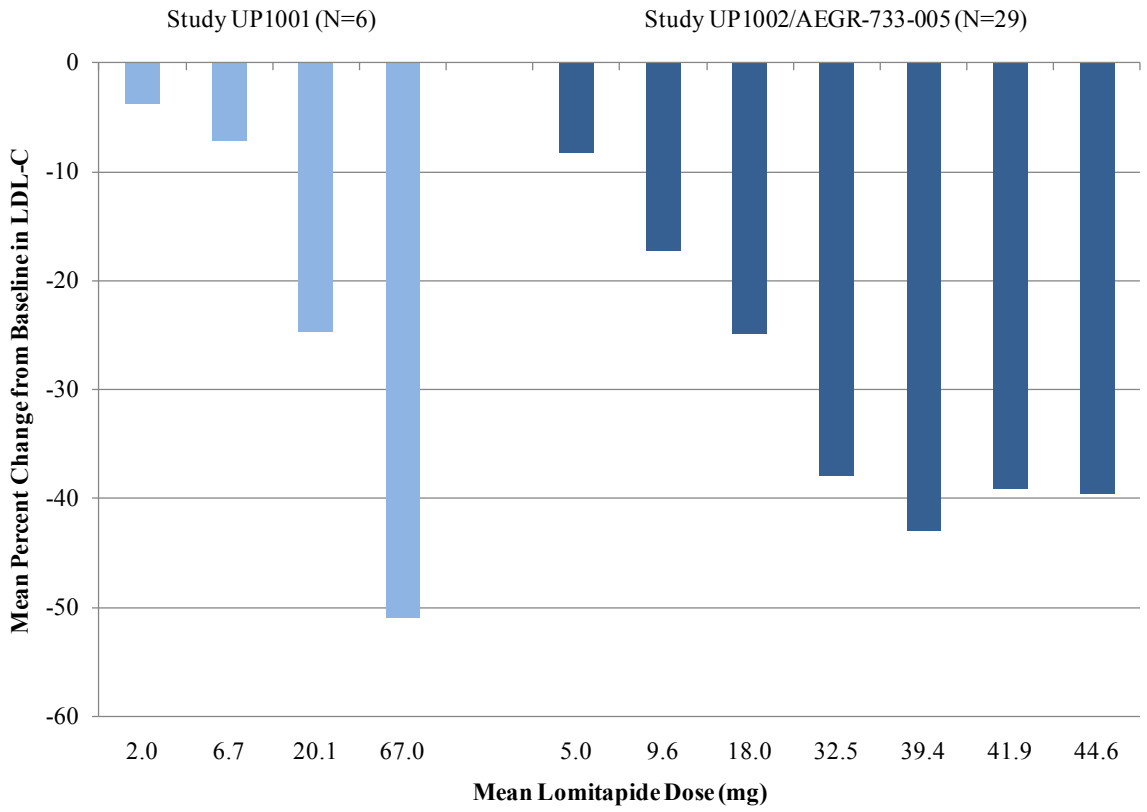
AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
NA=該当なし
1. ベースラインからの変化率を対応のある t 検定で検定したときの p 値。
2. 投与及びベースラインの LDL-C 値を共変量とした ANCOVA モデルによる最小二乗平均（LSM）及び標準誤差（SEM）。
3. ANCOVA モデルにより投与群間で比較したときの p 値。
4. ANCOVA モデルによる全投与群間の差を F 検定で検定したときの p 値。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 5.2A

4.2.2 第 3 相試験での用量の選択及び HoFH 患者対象試験における用量反応性

外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）における投与レジメンとして、開始用量及び用量漸増ステップ、並びに次の増量までの間隔は、第 2 相試験（UP1001 試験）の結果に基づいて設定した。当該第 2 相試験では、4 週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。各用量段階で 1、2 及び 4 週間投与後に安全性及び忍容性が評価された。脂質低下効果は用量（平均値）が 2 mg の最初の 4 週間投与後では最小であったが、本用量の忍容性は良好であった。この結果を踏まえ、第 3 相試験における開始用量は 5 mg とした。この低用量では、ほとんどの被験者において胃腸障害の副作用は少ないと考えられたため、5 mg での最初の投与期間は 2 週間とし、その後の増量はいずれも UP1001 試験と同様に 4 週間隔で実施した。2.7.3.4.2 項で説明したように、第 3 相試験では体重による用量調整は実施しなかった。

図 16 に示すように、HoFH 患者を対象として本剤の用量漸増法を評価した第 2 相及び外国第 3 相の両試験では、用量反応性は明らかであった。UP1001 試験では、本剤 2.0、6.7、20.1 及び 67.0 mg の各用量（平均値）で 4 週間投与したときの LDL-C のベースラインからの低下率の平均値は、それぞれ−4%、−7%、−25%及び−51%であった。
UP1002/AEGR-733-005 試験では、本剤 5.0、9.6、18.0、32.5、39.4、41.9 及び 44.6 mg の各用量（平均値）で投与したときの Week 2、6、10、14、18、22 及び 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、それぞれ−8%、−17%、−25%、−38%、−43%、−39%及び−40%であった。

図 16　用量反応性：LDL-C（LOCF 法）のベースラインからの変化率（本剤の平均用量別）－HoFH 患者を対象とした試験



注：UP1001 試験では、被験者は全ての脂質低下療法を中止することとしていたため、ベースラインの LDL-C は 614 mg/dL（15.9 mmol/L）であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、被験者は標準的な脂質低下療法を継続し、ベースラインの LDL-C は 337 mg/dL（8.7 mmol/L）であった。
注：UP1001 試験では、被験者は 4 週間ごとに 0.03 mg/kg から 0.1、0.3、1.0 mg/kg へ本剤の用量を漸増した。Week 16 までの各用量 4 週間の投与期間終了時の結果を示した。UP1002/AEGR-733-005 試験では、被験者は Week 0～26 の間に本剤の用量を 5 mg から 10、20、40、60 mg のうち最大耐量まで漸増した。Week 2、6、10、14、18、22 及び 26 終了時の結果を示した。
出典：5.3.5.3-1 ISE Table 4.1.1.2A

HoFH 患者を対象とした試験では、投与方法として用量漸増法が用いられ、個々の被験者における最大耐量の決定がされたことから、用量反応性に関する統計解析は困難である。ただし、UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 78 における LDL-C の変化率と、Week 78 前の 8 週間における 1 日平均投与量との関係のモデル解析を実施した。同様に、最初の安定用量投与期に認められた LDL-C のベースラインからの最大の変化率と、当該用量レベルとの関係に関するモデルを構築した。結果を 2.7.3.7.3 項 Table 5.3 に、散布図を Figure 5.3A 及び Figure 5.3B に示す。本試験では、ほとんどの被験者の最高用量が 40 mg 又は 60 mg であったことから、用量反応性の解析結果では、統計学的に有意な差は認められなかった（p≥0.0610）。

本剤の安全性、薬物動態及び薬力学を白人と日本人で比較した AEGR-733-023 試験、及び外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）の結果に基づき、UP1002/AEGR-733-005 試験で用いた方法と同じ用量漸増法を国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）にも上手く適用した。2.7.3.3.3 項に示した通り、AEGR-733-030 試験の日本人被験者 9 例に認められた、LDL-C 及びアテローム形成に関与する他の脂質とリポたん白質を低下させる本剤の有効性は、外国第 3 相試験で確認された有効性の結果と同程度であった。更に、本試験では、本剤を用量漸増法で投与された被験者において用量反応性が確認された（図 5）。

また、本剤の最低用量である 5 mg を含め、漸増投与した最終用量のいずれにおいても臨床的に意義のある LDL-C の低下が認められたことも重要である。これは、国内外の第 3 相試験の結果を示した図 6（国内試験）及び図 7（外国試験）から明らかである。例えば、日本人の HoFH 患者を対象とした臨床試験では、本剤 5 mg を投与された被験者のいずれにおいても Week 26/LOCF の LDL-C はベースラインから 20%～30%低下し、AEGR-733-005 試験では最終用量が 5 mg であった 1 例で、Week 26/LOCF の LDL-C はベースラインから 50%低下した。LDL-C のこれらの変化は全て臨床的に意義があり、ベースラインの LDL-C が低値で、LDL-C の目標値に到達するための変化量がより小さい場合には特に意義がある。

4.3 推奨用法・用量

第 1 相、第 2 相及び第 3 相臨床試験における薬物動態、薬力学、有効性及び安全性の結果に基づき、HoFH 患者に対する推奨用法・用量は、以下のように提案する。

本剤は、他の脂質低下薬と併用して使用すること。

本剤の使用に伴う胃腸障害の副作用の発現率及び重症度を抑制するためには、食事の脂肪含量の適切な管理が必須である。患者は、本剤投与の開始に先立ち、脂肪からのエネルギー供給が 20%未満の低脂肪食を摂取することとし、本剤投与中はこれを継続すること。患者には適切な食事の指導を行うこと。

胃腸障害の副作用の発現率及び重症度、並びにトランスアミナーゼ上昇を抑制するために、本剤の用量は漸増すること。本剤は 1 日 1 回、就寝前にコップ 1 杯の水で服用し、同時に他の飲食物を摂らないこと。開始用量は 5 mg を推奨する。2 週間後、用量を 10 mg に増量し、その後は 4 週間以上の間隔で、20 mg、40 mg、60 mg と漸増する。許容可能な安全性及び忍容性を踏まえ、推奨最高用量は 60 mg とする。

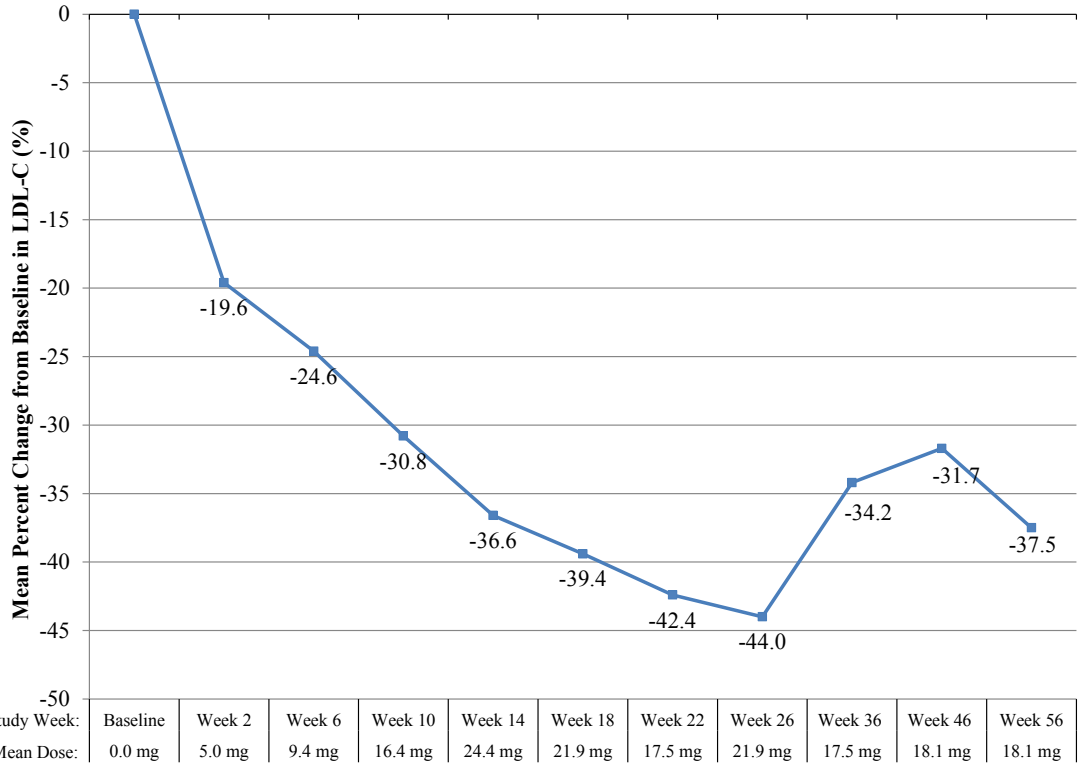
5. 効果の持続、耐薬性

HoFH 患者を対象とした国内 AEGR-733-030 試験及び外国 UP1002/AEGR-733-005 試験の結果から、それぞれ 56 週間及び 78 週間、本剤の脂質低下効果が持続することが明らかになり、その間 LDL-C レベルを維持するために、用量を増加する必要はないことが示された。AEGR-733-030 試験で 56 週間の投与期間を完了した被験者では、Week 26 の Lp(a)を除く全ての脂質及び apo B 含有リポたん白質パラメータにおいて、Week 26 及び 56 におけるベースラインからの変化量の平均値は統計学的に有意であり、臨床的意義が認められた（表 9 及び表 12）。同様に、UP1002/AEGR-733-005 試験で 78 週間の投与期間を完了した被験者では、Lp(a)を除く全ての脂質及び apo B 含有リポたん白質パラメータにおいて、Week 26、56 及び 78 におけるベースラインからの変化量の平均値は統計学的に有意であり、臨床的意義が認められた（表 18 及び表 21）。

LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的推移を図 19（AEGR-733-030 試験）及び図 18（UP1002/AEGR-733-005 試験）に示す。図示した通り、変化率の平均値は Week 26 から試験終了時（AEGR-733-030 試験の Week 56、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78）にかけてベースライン側にわずかに上昇したが、これは本剤用量の平均値が有効性評価期に比べ安全性評価期にわずかに減少したことに関連すると考えられる。また、被験者は Week 26 の評価後、各被験者の脂質異常症治療の担当医との相談により、併用していた脂質低下薬やアフェレーシスを変更することが可能であった。

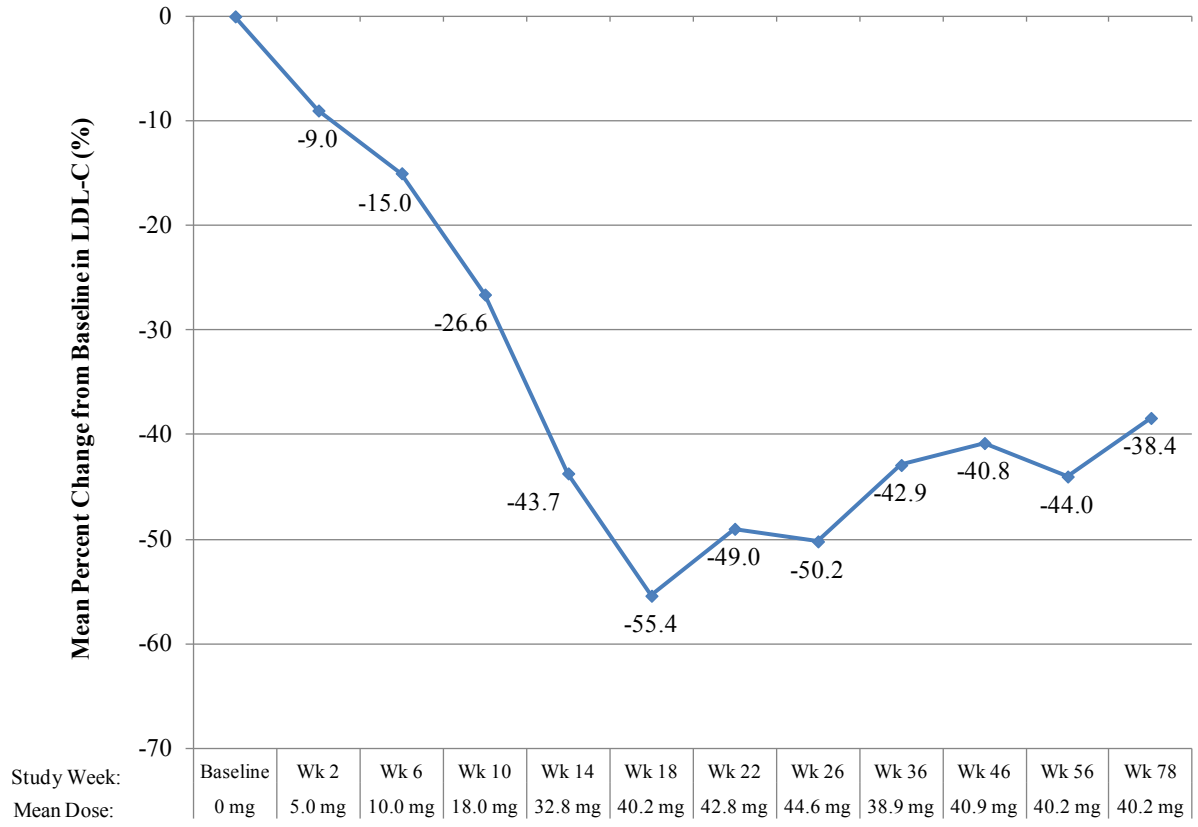
LDL-C 以外の脂質及び apo B 含有リポたん白質に関しても同様の結果が認められた。

図 17　有効性評価期及び安全性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移－AEGR-733-030 試験（試験治療を完遂した集団）



出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.2.2.1.2、Table 14.1.3.4.2

図 18　有効性評価期及び安全性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移－UP1002/AEGR-733-005 試験（試験治療を完遂した集団）

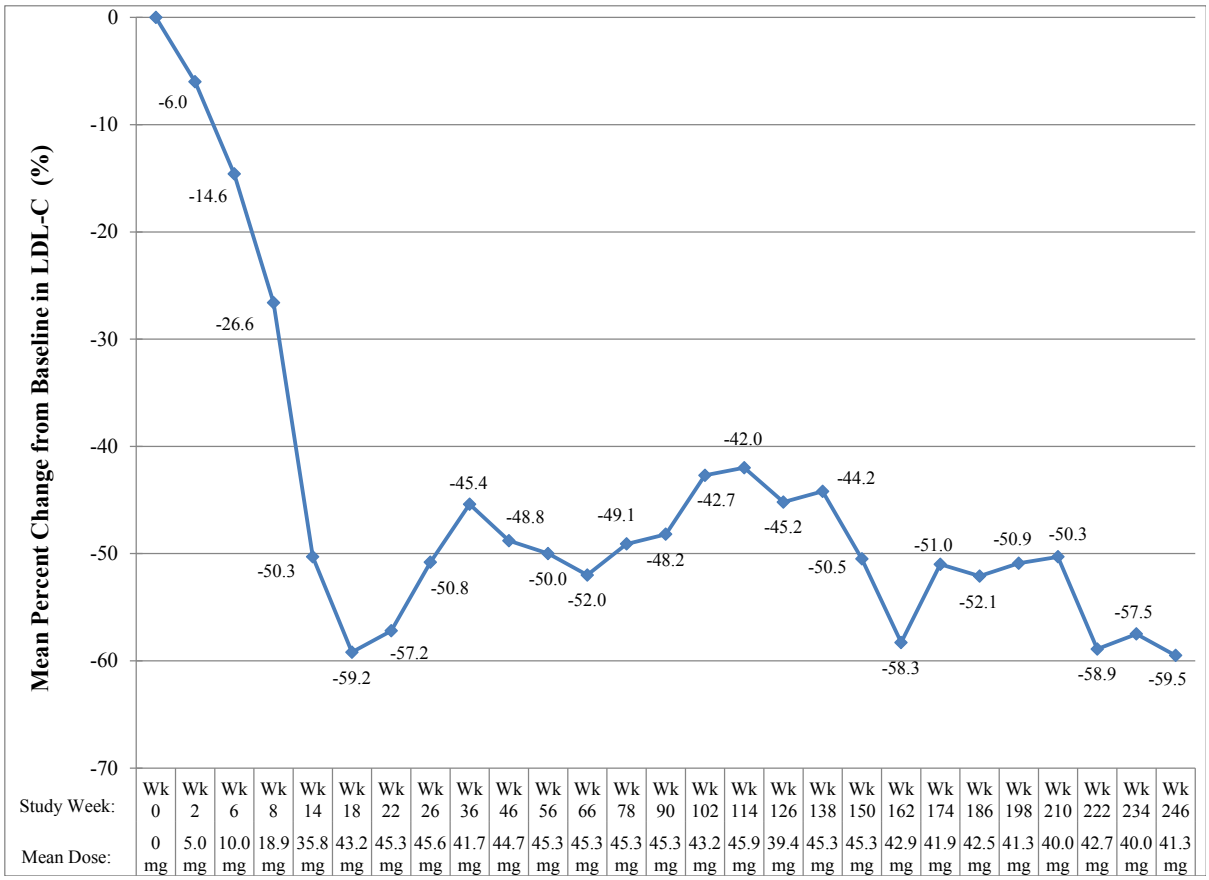


出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1.1.3、Table 14.2.3.1.1.1.1、Table 14.1.2.8.2、Table 14.1.2.9.1

長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験の結果からも、有効性の持続を確認することが可能である。2.7.3.2.3.3 項に示す通り、主要評価時点の Week 126 までの継続投与試験期間における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的推移は、比較的安定しており、本剤の脂質低下効果に長期投与に伴う減弱はみられなかったという UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの結果と一致していた。AEGR-733-012 試験の Week 126 までの試験治療を完遂した集団 17 例において、LDL-C の平均値はベースラインの 356 mg/dL（9.2 mmol/L）から Week 126 の 189 mg/dL（4.9 mmol/L）に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−46%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<0.001）。更に、AEGR-733-012 試験において、14 例以上のデータが利用可能であった Week 246 までの全被験者のデータをレビューした結果でも、長期の投与期間にわたって一貫した有効性が認められた（図 19）。混合モデルを用いた反復測定による解析結果では、本試験で治験薬を投与された 19 例の試験終了時（Week 294）に

おける LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は、統計学的に有意であった（p<0.001）。

図 19　LDL-C のベースラインからの変化率の平均値の経時的推移－UP1002/AEGR-733-005 試験及び継続投与試験（AEGR-733-012 試験）（継続投与試験へ組み入れた被験者集団）



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、治験総括報告書 Table 14.2.1.1.A に示す。
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

6. 参考文献

1 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.

2 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.

3 Bakillah, A., et al. (2000). "Decreased secretion of ApoB follows inhibition of ApoB-MTP binding by a novel antagonist." Biochemistry 39(16): 4892-4899.

4 Bambauer, R., et al. (2003). "Low-density lipoprotein apheresis: an overview." Ther Apher Dial 7(4): 382-390.

5 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." J Clin Apher 24(6): 219-224.

6 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." Mol Genet Metab 90(4): 453-457.

7 Bilheimer, D. W. (1989). "Portacaval shunt and liver transplantation in treatment of familial hypercholesterolemia." Arteriosclerosis 9(1 Suppl): I158-163.

8 Bogsrud, M. P., et al. (2011). "Apheresis in Homozygous Familial Hypercholesterolemia - Results of 35 Years of Follow-Up of All Norwegian Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia [Abstract 10997]." Circulation Suppl. 124(21 Suppl).

9 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.

10 Buchwald, H., et al. (1990). "Partial ileal bypass for hypercholesterolemia. 20- to 26-year follow-up of the first 57 consecutive cases." Ann Surg 212(3): 318-329; discussion 329-331.

11 Buchwald, H., et al. (1990). "Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH)." N Engl J Med 323(14): 946-955.

12 Buja, L. M., et al. (1979). "Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia." Am J Pathol 97(2): 327-357.

13 Canner, P. L., et al. (1986). "Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin." J Am Coll Cardiol 8(6): 1245-1255.

14 Coker, M., et al. (2009). "Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia." Ther Apher Dial 13(2): 121-128.

15 Crestor (2010). Package Insert.

16 Cuchel, M., et al. (2007). "Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia." N Engl J Med 356(2): 148-156.

17 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.

18 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.

19 Donner, M. G., et al. (1997). "Long-term follow-up of carotid atherosclerosis in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia under LDL apheresis treatment." J Clin Apher 12(4): 202-203.

20 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.

21 Goldstein, J. L., et al. (2001). Familial Hypercholesterolemia. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly and D. Valle. New York, McGraw-Hill.

22 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.

23 Gordon, B. R., et al. (1998). "Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system. Liposorber Study Group." Am J Cardiol 81(4): 407-411.

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

25 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.

26 Hegele, R. A. (2001). "Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism." Am J Hum Genet 69(6): 1161-1177.

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

28 Hockley, T. and M. Gemmill (2007). European Cholesterol Guidelines Report, London School of Economics & Political Science.

29 Hudgins, L. C., et al. (2008). "Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia." Am J Cardiol 102(9): 1199-1204.

30 Hussain, M. M., et al. (2003). "Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly." J Lipid Res 44(1): 22-32.

31 Jaeger, B. R., et al. (2002). "Long-term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia." J Pediatr 141(1): 125-128.

32 Jamil, H., et al. (1996). "An inhibitor of the microsomal triglyceride transfer protein inhibits apoB secretion from HepG2 cells." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93(21): 11991-11995.

33 Joshipura, K. J., et al. (2001). "The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease." Ann Intern Med 134(12): 1106-1114.

34 Koga, N. (2005). "Overview on LDL-apheresis in cardiovascular diseases." Ther Apher Dial 9(5): A39.

35 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.

36 Kroon, A. A., et al. (1996). "LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis." Circulation 93(10): 1826-1835.

37 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.

38 Kynamro (2015). Package Insert.

39 LaRosa, J. C., et al. (1990). "The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association." Circulation 81(5): 1721-1733.

40 Law, M. R. and N. J. Wald (2002). "Risk factor thresholds: their existence under scrutiny." BMJ 324(7353): 1570-1576.

41 Liao, W., et al. (2003). "Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER." J Lipid Res 44(5): 978-985.

42 Lipid Research Clinics (1984a). "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease." JAMA 251(3): 351-364.

43 Lipid Research Clinics (1984b). "The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering." JAMA 251(3): 365-374.

44 Lipitor (2009). Package Insert.

45 Lopez-Santamaria, M., et al. (2000). "Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass." J Pediatr Surg 35(4): 630-633.

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

47 Marais, A. D., et al. (2008). "A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia." Atherosclerosis 197(1): 400-406.

48 Matsuzaki, M., et al. (2002). "Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART)." J Am Coll Cardiol 40(2): 220-227.

49 Miniño, A. M., et al. (2011). "Deaths: final data for 2008." Natl Vital Stat Rep 59(10): 1-126.

50 Moga, C. and C. Harstall (2004). Low Density Lipoprotein Apheresis for the Treatment of Familial Hypercholesterolemia. Edmonton, Alberta Canada, Alberta Heritage Foundation for Medical Research: 1-46.

51 Moga, C. and C. Harstall (2004). Low density lipoprotein apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. Health Technology Assessment, Alberta Heritage Foundation for Medical Research.

52 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.

53 NCEP ATP III (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 285(19): 2486-2497.

54 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.

55 Nishimura, S., et al. (1999). "Effects of intensive lipid lowering by low-density lipoprotein apheresis on regression of coronary atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: Japan Low-density Lipoprotein Apheresis Coronary Atherosclerosis Prospective Study (L-CAPS)." Atherosclerosis 144(2): 409-417.

56 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.

57 Ontario Health Technology Advisory Committee (2007). Low-Density Lipoprotein Apheresis. OHTAC Recommendation.

58 Palcoux, J. B., et al. (2008). "Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years." Ther Apher Dial 12(3): 195-201.

59 Raal, F. J. and R. D. Santos (2012). "Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment." Atherosclerosis 223(2): 262-268.

60 Raal, F. J., et al. (2010). "Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of ldl cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet 375(9719): 998-1006.

61 Rader, D. J., et al. (2003). "Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment." J Clin Invest 111(12): 1795-1803.

62 Robinson, J. G., et al. (2005). "Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis." J Am Coll Cardiol 46(10): 1855-1862.

63 Sachais, B. S., et al. (2005). "Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia." J Clin Apher 20(4): 252-255.

64 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.

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

66 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.

67 Stein, E. A. (2009). "Other therapies for reducing low-density lipoprotein cholesterol: medications in development." Endocrinol Metab Clin North Am 38(1): 99-119.

68 Suzuki, M., et al. (2001). "Implications from and for Food Cultures for Cardiovascular Disease: Longevity." Asia Pac J Clin Nutr 10(2): 165-171.

69 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.

70 Thompsen, J. and P. D. Thompson (2006). "A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease." Atherosclerosis 189(1): 31-38.

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

72 Thompson, G. R., et al. (1985). "Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange." Br Med J (Clin Res Ed) 291(6510): 1671-1673.

73 Tonstad, S. and G. R. Thompson (2004). "Management of Hyperlipidemia in the Pediatric Population." Curr Treat Options Cardiovasc Med 6(5): 431-437.

74 Uauy, R., et al. (1992). "Treatment of children with homozygous familial hypercholesterolemia: safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis." J Pediatr 120(6): 892-898.

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

76 Wetterau, J. R., et al. (1997). "Microsomal triglyceride transfer protein." Biochimica et biophysica acta 1345(2): 136-150.

77 Wilson, P. W., et al. (1980). "Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterols." Am J Cardiol 46(4): 649-654.

78 Winters, J. L. (2012). "Low-density lipoprotein apheresis: principles and indications." Semin Dial 25(2): 145-151.

79 Zetia (2009). Package Insert.

80 Ziajka, P. (2005). "Role of low-density lipoprotein apheresis." Am J Cardiol 96(4A): 67E-69E.

81 Zocor (2010). Package Insert.

7. 付録

有効性の統計解析計画書及びその補遺（5.3.5.3-1 ISE Section 7 “Statistical Analysis Plan” and “Addendum to the Plan”）

なお、本統計解析計画書は、高コレステロール血症患者（HoFH を除く）を対象とした 5 つの有効性評価試験のデータの併合解析を主な対象としている(5 つの有効性評価試験の概要は表 3 を参照）。HoFH 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験のデータについては、併合解析に含めなかったが、結果の一貫性を示すために個別に提示する。本統計解析計画書には、UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験の治験総括報告書のための解析以外に実施した特定の解析に関する詳細が含まれる。AEGR-733-030 試験のデータの統計解析に関する情報は、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書[最終報告] Section 9.7 及び Appendix 16.1.9 に示す。

7.1 有効性評価試験の概要

表 66　有効性評価試験の結果

試験番号 治験の相	投与方法	組入れ被験者数 ／試験完了被験者数	有効性主要評価時点 LDL-C のベースラインからの変化率 平均値 (SD)	統計学的検定法／ p 値	備考
HoFH 患者を対象とした試験					
UP1001 第 2 相	本剤の用量を 0.03 mg/kg から 1.0 mg/kg へ漸増	6/6	Week 16 −50.94 (9.311)	対応のある Student の t 検定／ p≤0.0001	投与開始後 16 週目の LDL-C の変化率
AEGR-733-030 第 3 相	忍容性に問題がない限り、本剤の用量を 5 mg/日から 60 mg/日へ漸増	9/8	Week 26/LOCF −42.2 (18.16)	混合モデルを用いた反復測定／ p<0.0001	投与開始後 26 週目の LDL-C の変化率
UP1002/ AEGR-733-005 第 3 相	忍容性に問題がない限り、本剤の用量を 5 mg/日から 60 mg/日へ漸増	29/23	Week 26/LOCF −40.1 (31.25)	対応のある t 検定 ／p<0.001	投与開始後 26 週目の LDL-C の変化率
AEGR-733-012 第 3 相	忍容性に問題がない限り、UP1002/AEGR-733-005 試験における本剤の最大耐量	19/15	Week 126 −45.5 (31.35)	混合モデルを用いた反復測定／ p<0.001	投与開始後 126 週目の LDL-C の変化率
高コレステロール血症患者を対象とした試験					
AEGR-733-023 第 1 相	プラセボ 10 mg 20 mg 40 mg 60 mg	8/8 (J), 8/8 (C) 10/9 (J), 10/10 (C) 6/6 (J), 6/6 (C) 6/6 (J), 6/6 (C) 6/5 (J), 6/5 (C)	Day 27: 1.0 (J), −4.4 (C) −49.6 (J), −52.8 (C) −75.4 (J), −76.5 (C) −94.4 (J), −92.1 (C) −95.7 (J), −96.0 (C)	ND	Day 7 に 10 mg を単回経口投与後、Day 14～27 に 1 日 1 回反復投与（プラセボ、10 mg、20 mg、40 mg 又は 60 mg） 投与開始後 27 日目の LDL-C の変化率 [1]

表 66　有効性評価試験の結果（続き）

試験番号 治験の相	投与方法	組入れ被験者数 ／試験完了被験者数	有効性主要評価時点 LDL-C のベースラインからの変化率 平均値 (SD)	統計学的検定法／ p 値	備考
AEGR-733-001 第 2 相			Week 12	分散分析／ 全体：p<0.0001 t 検定／ 併用と本剤単剤の比較：p=0.013 併用とエゼチミブ単剤の比較：p<0.001 本剤単剤とエゼチミブ単剤の比較：p=0.016	投与開始後 12 週目の LDL-C の変化率
	本剤 + エゼチミブ	28/24	−46.2 (23.8)		
	本剤単剤	28/19	−29.9 (15.3)		
	エゼチミブ単剤	29/24	−19.6 (9.9)		
AEGR-733-003b 第 2 相			Week 8	分散分析／ 全体：p<0.0001 t 検定／ プラセボとの比較：p<0.0001	忍容性に問題がない限り、本剤の用量を 5 mg/日から 10 mg/日へ漸増 投与開始後 8 週目の LDL-C の変化率（幾何平均値）
	プラセボ n=25	27/26	1.94		
	アトルバスタチン 20 mg	26/25	−41.64		
	本剤 5 mg	26/17	−15.79	p=0.0019	
	本剤 10 mg	26/10	−36.80	p<0.0001	
	本剤 5 mg + アトルバスタチン 20 mg	26/18	−47.20	p<0.0001	
	本剤 10 mg + アトルバスタチン 20 mg	26/8	−49.94	p<0.0001	

表 66　有効性評価試験の結果（続き）

試験番号 治験の相	投与方法	組入れ被験者数 ／試験完了被験者数	有効性主要評価時点 LDL-C のベースラインからの変化率 平均値 (SD)	統計学的検定法／ p 値	備考
AEGR-733-004 第 2 相			試験終了時/LOCF		本試験の主要評価項目は安全性及び PD であり、Week 12 における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価した。 LDL-C の変化率は有効性の主要評価項目
	プラセボ (n=33)	33/31	3.8 (18.90)	ND	
	本剤 2.5 mg	34/25	−8.8 (13.00)		
	本剤 5 mg	34/24	−11.5 (16.80)		
	本剤 7.5 mg	34/29	−12.2 (20.43)		
	本剤 10 mg	35/21	−28.6 (21.88)		
	本剤 5 mg + アトルバスタチン	28/23	−46.6 (21.03)		
	本剤 5 mg + フェノフィブラート	33/28	−30.9 (17.54)		
	本剤 5 mg + エゼチミブ	29/25	−29.2 (19.19)		
AEGR-733-006 第 2 相	本剤 2.5 mg～5 mg へ漸増 + アトルバスタチン 20 mg	21/19	4 週目：−51.0 (18.34) 8 週目：−49.9 (26.78)	分散分析/ 4 週目：p=0.004 8 週目：p<0.001	投与開始後 4 週目及び 8 週目の LDL-C の変化率
	アトルバスタチン 20 mg	23/22	4 週目：−42.5 (12.70) 8 週目：−39.6 (14.35)		

表 66　有効性評価試験の結果（続き）

試験番号 治験の相	投与方法	組入れ被験者数 ／試験完了被験者数	有効性主要評価時点 LDL-C のベースラインからの変化率 平均値 (SD)	統計学的検定法／ p 値	備考
[redacted]145-009 第 2 相	本剤 25 mg プラセボ	38/26 38/37	Week 4 −64.0 (22.35) −6.3 (12.47)	一元配置分散分析 / p<0.0001	本試験の主要評価項目は安全性及び PD であり、ベースライン、投与終了時及び投与後 6 週目の肝脂肪蓄積（NMRS/MRI で測定）の可逆性を評価した 投与開始後 4 週目の LDL-C の変化率は、有効性の主要評価項目

略号： C = 白人、J = 日本人、LOCF = last observation carried forward、NA = 該当せず、ND = 実施せず、NMRS = 核磁気共鳴分光法、MRI = 核磁気共鳴画像法、MRS = 核磁気共鳴分光法、QD = 1 日 1 回

1. AEGR-733-023 試験の主要目的は、高コレステロール血症の日本人及び白人被験者に本剤を単回及び反復投与したときの PK を比較することであった。副次目的は、Day 27 における LDL-C のベースラインからの変化率を含め、本剤の PD を評価することであった。

7.2 追加した表

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Baseline						
Actual						
N	3	1	3	5	6	18
Mean (SD)	358.9 (54.74)	152.4 (NC)	351.2 (105.70)	294.7 (137.04)	351.6 (101.85)	325.9 (108.32)
Median	357.1	152.4	396.2	307.0	383.5	342.5
Min, Max	305.1, 414.5	152.4, 152.4	230.5, 427.0	157.5, 500.0	216.4, 477.6	152.4, 500.0
95% CI	222.94, 494.90	NC , NC	88.65, 613.78	124.56, 464.87	244.75, 458.51	272.03, 379.76
Week 2						
Actual						
N	3	1	3	5	5	17
Mean (SD)	256.8 (197.68)	155.1 (NC)	234.5 (125.24)	264.0 (93.36)	384.2 (76.08)	286.5 (123.95)
Median	183.3	155.1	201.5	259.5	391.0	259.5
Min, Max	106.3, 480.7	155.1, 155.1	129.2, 373.0	170.0, 388.0	256.4, 443.5	106.3, 480.7
95% CI	-234.30, 747.84	NC , NC	-76.57, 545.66	148.06, 379.90	289.72, 478.66	222.73, 350.19
Change from Baseline						
N	3	1	3	5	5	17
Mean (SD)	-102.2 (159.36)	2.7 (NC)	-116.7 (130.80)	-30.7 (56.83)	5.5 (37.27)	-45.9 (95.11)
Median	-121.8	2.7	-54.0	-1.7	2.5	-19.5
Min, Max	-250.8, 66.1	2.7, 2.7	-267.0, -29.0	-112.0, 16.0	-34.0, 62.5	-267.0, 66.1
95% CI	-498.03, 293.72	NC , NC	-441.60, 208.25	-101.31, 39.83	-40.78, 51.78	-94.78, 3.02
p-value [1]	0.3825		0.2624	0.2931	0.7578	0.0641
% Change from Baseline						
N	3	1	3	5	5	17
Mean (SD)	-31.4 (43.71)	1.8 (NC)	-30.9 (31.63)	-6.2 (14.45)	2.4 (9.52)	-12.0 (25.75)
Median	-39.9	1.8	-12.6	-1.0	0.6	-4.8
Min, Max	-70.2, 16.0	1.8, 1.8	-67.4, -12.6	-22.4, 7.9	-7.1, 16.5	-70.2, 16.5
95% CI	-139.99, 77.20	NC , NC	-109.45, 47.70	-24.16, 11.73	-9.44, 14.21	-25.25, 1.23
p-value [1]	0.3395		0.2329	0.3905	0.6051	0.0724

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 6						
Actual						
N	3	1	3	5	6	18
Mean (SD)	225.3 (188.88)	128.4 (NC)	213.5 (159.21)	265.3 (123.84)	331.9 (73.20)	264.6 (125.64)
Median	131.1	128.4	141.1	307.4	314.0	275.8
Min, Max	102.1, 442.8	128.4, 128.4	103.2, 396.0	134.2, 429.0	260.2, 436.0	102.1, 442.8
95% CI	-243.88, 694.52	NC , NC	-182.04, 608.97	111.55, 419.09	255.06, 408.69	202.11, 327.07
Change from Baseline						
N	3	1	3	5	6	18
Mean (SD)	-133.6 (145.89)	-24.0 (NC)	-137.8 (137.51)	-29.4 (29.32)	-19.8 (78.83)	-61.3 (98.50)
Median	-174.0	-24.0	-89.3	-20.5	18.0	-27.5
Min, Max	-255.0, 28.2	-24.0, -24.0	-292.9, -31.0	-71.0, 1.0	-131.1, 43.9	-292.9, 43.9
95% CI	-496.01, 228.80	NC , NC	-479.35, 203.85	-65.80, 7.01	-102.47, 62.97	-110.29, -12.32
p-value [1]	0.2536		0.2249	0.0885	0.5662	0.0172
% Change from Baseline						
N	3	1	3	5	6	18
Mean (SD)	-40.5 (41.64)	-15.7 (NC)	-40.0 (33.36)	-10.4 (10.09)	-1.6 (21.52)	-17.7 (27.96)
Median	-57.0	-15.7	-38.8	-6.2	4.5	-10.7
Min, Max	-71.4, 6.8	-15.7, -15.7	-73.9, -7.3	-25.9, 0.3	-28.7, 20.3	-73.9, 20.3
95% CI	-143.98, 62.89	NC , NC	-122.85, 42.88	-22.94, 2.11	-24.21, 20.95	-31.64, -3.83
p-value [1]	0.2337		0.1735	0.0821	0.8602	0.0155

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 10						
Actual						
N	1	1	3	5	6	16
Mean (SD)	82.0 (NC)	156.2 (NC)	195.8 (112.95)	242.3 (154.67)	308.4 (120.62)	243.0 (131.59)
Median	82.0	156.2	137.3	173.2	269.7	202.7
Min, Max	82.0, 82.0	156.2, 156.2	124.1, 326.0	84.3, 470.0	198.4, 506.0	82.0, 506.0
95% CI	NC , NC	NC , NC	-84.77, 476.37	50.26, 434.36	181.79, 434.96	172.84, 313.08
Change from Baseline						
N	1	1	3	5	6	16
Mean (SD)	-275.1 (NC)	3.9 (NC)	-155.4 (89.66)	-52.4 (72.17)	-43.3 (100.22)	-78.7 (103.66)
Median	-275.1	3.9	-106.3	-30.0	-48.0	-87.5
Min, Max	-275.1, -275.1	3.9, 3.9	-258.9, -101.0	-154.7, 19.0	-171.5, 97.5	-275.1, 97.5
95% CI	NC , NC	NC , NC	-378.14, 67.31	-142.03, 37.21	-148.43, 61.92	-133.93, -23.46
p-value [1]			0.0953	0.1798	0.3388	0.0083
% Change from Baseline						
N	1	1	3	5	6	16
Mean (SD)	-77.0 (NC)	2.5 (NC)	-45.0 (20.87)	-20.0 (28.08)	-10.6 (26.32)	-23.4 (29.97)
Median	-77.0	2.5	-46.1	-6.0	-12.3	-20.0
Min, Max	-77.0, -77.0	2.5, 2.5	-65.3, -23.7	-53.5, 6.2	-45.3, 23.9	-77.0, 23.9
95% CI	NC , NC	NC , NC	-96.89, 6.79	-54.89, 14.83	-38.26, 16.97	-39.33, -7.38
p-value [1]			0.0647	0.1859	0.3672	0.0071

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 14						
Actual						
N	1	1	3	5	6	16
Mean (SD)	131.1 (NC)	169.4 (NC)	199.0 (188.63)	170.2 (122.91)	300.9 (150.27)	222.1 (143.26)
Median	131.1	169.4	192.2	126.0	339.5	180.8
Min, Max	131.1, 131.1	169.4, 169.4	13.9, 391.0	30.9, 301.0	83.0, 441.0	13.9, 441.0
95% CI	NC , NC	NC , NC	-269.55, 667.63	17.60, 322.82	143.16, 458.56	145.78, 298.45
Change from Baseline						
N	1	1	3	5	6	16
Mean (SD)	-226.0 (NC)	17.0 (NC)	-152.2 (100.81)	-124.5 (101.35)	-50.8 (131.88)	-99.5 (116.52)
Median	-226.0	17.0	-204.0	-150.2	-9.4	-67.6
Min, Max	-226.0, -226.0	17.0, 17.0	-216.6, -36.0	-232.8, -6.0	-295.5, 48.5	-295.5, 48.5
95% CI	NC , NC	NC , NC	-402.60, 98.25	-250.35, 1.34	-189.17, 87.63	-161.63, -37.45
p-value [1]			0.1204	0.0515	0.3890	0.0038
% Change from Baseline						
N	1	1	3	5	6	16
Mean (SD)	-63.3 (NC)	11.2 (NC)	-51.3 (42.76)	-43.3 (33.90)	-13.4 (35.96)	-31.4 (37.76)
Median	-63.3	11.2	-51.5	-40.4	-4.8	-21.8
Min, Max	-63.3, -63.3	11.2, 11.2	-94.0, -8.4	-82.9, -2.0	-78.1, 18.7	-94.0, 18.7
95% CI	NC , NC	NC , NC	-157.53, 54.94	-85.35, -1.16	-51.09, 24.38	-51.52, -11.28
p-value [1]			0.1734	0.0463	0.4046	0.0046

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 18						
Actual						
N	1	0	2	5	6	14
Mean (SD)	123.4 (NC)		53.2 (15.59)	156.2 (111.60)	226.3 (137.56)	169.2 (122.20)
Median	123.4		53.2	145.0	232.7	134.2
Min, Max	123.4, 123.4		42.2, 64.2	10.1, 315.0	62.0, 398.0	10.1, 398.0
95% CI	NC , NC		-86.86, 193.21	17.64, 294.79	81.97, 370.70	98.64, 239.76
Change from Baseline						
N	1	0	2	5	6	14
Mean (SD)	-233.8 (NC)		-260.2 (132.75)	-138.5 (133.71)	-125.3 (163.61)	-157.0 (140.85)
Median	-233.8		-260.2	-171.1	-108.8	-168.7
Min, Max	-233.8, -233.8		-354.0, -166.3	-305.0, 8.0	-316.5, 99.2	-354.0, 99.2
95% CI	NC , NC		-1452.90, 932.60	-304.53, 27.52	-296.98, 46.40	-238.35, -75.70
p-value [1]			0.2205	0.0815	0.1195	0.0011
% Change from Baseline						
N	1	0	2	5	6	14
Mean (SD)	-65.5 (NC)		-80.8 (12.17)	-45.1 (41.01)	-31.7 (46.07)	-45.9 (40.68)
Median	-65.5		-80.8	-61.0	-40.6	-62.6
Min, Max	-65.5, -65.5		-89.4, -72.1	-94.5, 2.6	-83.6, 41.3	-94.5, 41.3
95% CI	NC , NC		-190.11, 28.60	-96.00, 5.84	-80.06, 16.63	-69.39, -22.42
p-value [1]			0.0676	0.0698	0.1525	0.0010

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 22						
Actual						
N	1	0	3	4	6	14
Mean (SD)	213.5 (NC)		237.5 (135.37)	124.0 (99.66)	227.1 (194.14)	198.9 (148.52)
Median	213.5		205.3	111.5	204.5	167.2
Min, Max	213.5, 213.5		121.0, 386.0	17.0, 256.0	44.0, 529.0	17.0, 529.0
95% CI	NC , NC		-98.82, 573.74	-34.59, 282.58	23.36, 430.82	113.13, 284.64
Change from Baseline						
N	1	0	3	4	6	14
Mean (SD)	-143.7 (NC)		-113.8 (139.98)	-167.7 (99.33)	-124.5 (207.91)	-135.9 (149.68)
Median	-143.7		-41.0	-199.1	-125.4	-153.9
Min, Max	-143.7, -143.7		-275.1, -25.1	-244.0, -28.5	-373.6, 120.5	-373.6, 120.5
95% CI	NC , NC		-461.50, 233.98	-325.71, -9.59	-342.73, 93.65	-222.34, -49.49
p-value [1]			0.2946	0.0432	0.2022	0.0048
% Change from Baseline						
N	1	0	3	4	6	14
Mean (SD)	-40.2 (NC)		-30.0 (34.18)	-57.2 (31.18)	-33.0 (56.81)	-39.8 (42.22)
Median	-40.2		-10.9	-60.1	-49.4	-44.5
Min, Max	-40.2, -40.2		-69.4, -9.6	-90.6, -18.1	-88.4, 37.9	-90.6, 37.9
95% CI	NC , NC		-114.90, 54.93	-106.82, -7.60	-92.62, 26.62	-64.16, -15.41
p-value [1]			0.2680	0.0350	0.2141	0.0037

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 26						
Actual						
N	1	0	2	5	6	14
Mean (SD)	174.4 (NC)		268.1 (169.63)	186.1 (124.17)	151.5 (95.61)	182.1 (109.78)
Median	174.4		268.1	134.0	153.5	161.3
Min, Max	174.4, 174.4		148.1, 388.0	74.2, 360.0	28.0, 289.6	28.0, 388.0
95% CI	NC , NC		-1256.02, 1792.12	31.93, 340.27	51.15, 251.82	118.75, 245.53
Change from Baseline						
N	1	0	2	5	6	14
Mean (SD)	-182.7 (NC)		-143.5 (147.83)	-108.6 (126.74)	-200.1 (148.68)	-158.1 (130.24)
Median	-182.7		-143.5	-106.9	-242.9	-196.6
Min, Max	-182.7, -182.7		-248.1, -39.0	-236.7, 53.0	-350.5, 49.3	-350.5, 53.0
95% CI	NC , NC		-1471.76, 1184.70	-265.99, 48.76	-356.16, -44.11	-233.32, -82.92
p-value [1]			0.4007	0.1278	0.0215	0.0006
% Change from Baseline						
N	1	0	2	5	6	14
Mean (SD)	-51.2 (NC)		-35.9 (37.82)	-34.9 (36.09)	-51.6 (39.16)	-43.4 (34.25)
Median	-51.2		-35.9	-45.8	-54.6	-51.3
Min, Max	-51.2, -51.2		-62.6, -9.1	-72.2, 17.3	-92.6, 20.5	-92.6, 20.5
95% CI	NC , NC		-375.65, 303.90	-79.74, 9.88	-92.72, -10.53	-63.15, -23.61
p-value [1]			0.4078	0.0964	0.0232	0.0004

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 36						
Actual						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	171.3 (NC)		216.6 (181.61)	161.0 (154.44)	225.9 (129.91)	200.3 (129.22)
Median	171.3		216.6	110.5	169.7	141.0
Min, Max	171.3, 171.3		88.2, 345.0	39.1, 384.0	131.0, 459.0	39.1, 459.0
95% CI	NC , NC		-1415.10, 1848.27	-84.72, 406.77	89.53, 362.21	122.20, 278.38
Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-185.8 (NC)		-195.0 (159.81)	-130.6 (95.08)	-125.8 (153.24)	-142.5 (122.38)
Median	-185.8		-195.0	-129.1	-161.3	-142.1
Min, Max	-185.8, -185.8		-308.0, -82.0	-247.9, -16.5	-276.1, 51.2	-308.0, 51.2
95% CI	NC , NC		-1630.85, 1240.84	-281.91, 20.66	-286.58, 35.06	-216.48, -68.57
p-value [1]			0.3344	0.0709	0.1006	0.0012
% Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-52.0 (NC)		-48.5 (41.40)	-46.9 (35.15)	-32.0 (39.20)	-40.7 (34.11)
Median	-52.0		-48.5	-49.4	-47.9	-52.0
Min, Max	-52.0, -52.0		-77.7, -19.2	-78.4, -10.5	-66.3, 21.3	-78.4, 21.3
95% CI	NC , NC		-420.39, 323.45	-102.86, 9.00	-73.13, 9.15	-61.28, -20.05
p-value [1]			0.3458	0.0757	0.1021	0.0010

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 46						
Actual						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	384.8 (NC)		264.1 (155.36)	127.1 (85.35)	232.1 (137.89)	216.5 (131.45)
Median	384.8		264.1	115.6	207.9	163.2
Min, Max	384.8, 384.8		154.3, 374.0	37.1, 240.0	79.0, 458.0	37.1, 458.0
95% CI	NC , NC		-1131.67, 1659.97	-8.71, 262.91	87.42, 376.82	137.04, 295.91
Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	27.6 (NC)		-147.4 (133.56)	-164.5 (106.79)	-119.5 (124.98)	-126.3 (115.78)
Median	27.6		-147.4	-187.8	-94.4	-107.3
Min, Max	27.6, 27.6		-241.9, -53.0	-260.0, -22.5	-299.5, 49.5	-299.5, 49.5
95% CI	NC , NC		-1347.42, 1052.54	-334.46, 5.37	-250.66, 11.65	-196.31, -56.38
p-value [1]			0.3627	0.0541	0.0662	0.0020
% Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	7.7 (NC)		-36.7 (34.40)	-54.1 (28.92)	-34.1 (30.68)	-37.4 (31.12)
Median	7.7		-36.7	-61.3	-34.6	-44.7
Min, Max	7.7, 7.7		-61.1, -12.4	-79.5, -14.3	-79.1, 12.1	-79.5, 12.1
95% CI	NC , NC		-345.76, 272.29	-100.12, -8.09	-66.26, -1.86	-56.23, -18.62
p-value [1]			0.3723	0.0333	0.0418	0.0010

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 56						
Actual						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	169.4 (NC)		246.2 (108.63)	146.7 (109.42)	256.3 (167.65)	214.3 (135.75)
Median	169.4		246.2	141.0	221.2	169.4
Min, Max	169.4, 169.4		169.4, 323.0	18.9, 286.0	114.0, 567.0	18.9, 567.0
95% CI	NC , NC		-729.81, 1222.19	-27.37, 320.85	80.34, 432.22	132.31, 296.37
Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-187.7 (NC)		-165.4 (86.83)	-144.9 (93.42)	-95.3 (171.12)	-128.5 (127.16)
Median	-187.7		-165.4	-178.6	-95.3	-162.2
Min, Max	-187.7, -187.7		-226.8, -104.0	-214.0, -8.5	-295.4, 158.5	-295.4, 158.5
95% CI	NC , NC		-945.56, 614.76	-293.55, 3.74	-274.93, 84.23	-205.32, -51.64
p-value [1]			0.2263	0.0532	0.2305	0.0034
% Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-52.6 (NC)		-40.8 (23.26)	-49.3 (35.08)	-25.4 (42.06)	-37.2 (35.07)
Median	-52.6		-40.8	-51.1	-33.9	-42.8
Min, Max	-52.6, -52.6		-57.2, -24.4	-89.5, -5.4	-69.9, 38.8	-89.5, 38.8
95% CI	NC , NC		-249.76, 168.16	-105.11, 6.53	-69.53, 18.74	-58.40, -16.02
p-value [1]			0.2439	0.0673	0.1992	0.0024

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 66						
Actual						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	187.2 (NC)		214.6 (167.38)	136.0 (106.45)	241.8 (158.67)	200.9 (133.96)
Median	187.2		214.6	117.5	179.6	150.0
Min, Max	187.2, 187.2		96.3, 333.0	30.9, 278.0	122.2, 520.0	30.9, 520.0
95% CI	NC , NC		-1289.21, 1718.50	-33.38, 305.38	75.29, 408.31	119.92, 281.82
Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-170.0 (NC)		-196.9 (145.58)	-155.6 (106.43)	-109.8 (134.16)	-142.0 (115.09)
Median	-170.0		-196.9	-186.1	-105.6	-150.2
Min, Max	-170.0, -170.0		-299.9, -94.0	-242.8, -7.5	-250.5, 111.5	-299.9, 111.5
95% CI	NC , NC		-1504.96, 1111.07	-325.00, 13.71	-250.62, 30.97	-211.50, -72.40
p-value [1]			0.3066	0.0613	0.1013	0.0008
% Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-47.6 (NC)		-48.9 (37.96)	-51.5 (35.27)	-33.1 (33.85)	-42.3 (31.44)
Median	-47.6		-48.9	-59.2	-46.1	-47.6
Min, Max	-47.6, -47.6		-75.7, -22.0	-82.9, -4.8	-66.2, 27.3	-82.9, 27.3
95% CI	NC , NC		-389.90, 292.19	-107.65, 4.58	-68.64, 2.41	-61.32, -23.32
p-value [1]			0.3198	0.0614	0.0619	0.0004

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.1.1

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects with Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 3)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 5)	60 mg (N = 6)	Total (N = 18)
Week 78						
Actual						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	322.5 (NC)		218.5 (144.95)	147.6 (68.96)	281.4 (219.79)	233.7 (165.45)
Median	322.5		218.5	141.6	153.7	158.0
Min, Max	322.5, 322.5		116.0, 321.0	71.2, 236.0	117.2, 566.0	71.2, 566.0
95% CI	NC , NC		-1083.82, 1520.83	37.89, 257.33	50.78, 512.09	133.76, 333.71
Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-34.6 (NC)		-193.1 (123.15)	-144.0 (115.29)	-70.2 (201.19)	-109.1 (155.74)
Median	-34.6		-193.1	-156.3	-98.2	-106.0
Min, Max	-34.6, -34.6		-280.2, -106.0	-264.0, 0.5	-313.2, 174.5	-313.2, 174.5
95% CI	NC , NC		-1299.56, 913.40	-327.48, 39.41	-281.33, 140.94	-203.20, -14.97
p-value [1]			0.2697	0.0878	0.4318	0.0266
% Change from Baseline						
N	1	0	2	4	6	13
Mean (SD)	-9.7 (NC)		-47.8 (32.45)	-43.8 (29.65)	-22.1 (50.49)	-31.8 (39.34)
Median	-9.7		-47.8	-56.8	-43.2	-45.8
Min, Max	-9.7, -9.7		-70.7, -24.8	-61.8, 0.3	-65.6, 44.9	-70.7, 44.9
95% CI	NC , NC		-339.33, 243.79	-90.93, 3.43	-75.11, 30.86	-55.54, -8.00
p-value [1]			0.2851	0.0600	0.3321	0.0130

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Baseline						
Actual						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		260.1 (NC)	392.0 (168.51)	347.3 (95.16)	355.3 (139.56)	355.2 (125.30)
Median		260.1	382.6	347.3	437.7	382.6
Min, Max		260.1, 260.1	228.3, 565.0	280.0, 414.5	165.7, 476.8	165.7, 565.0
95% CI		NC , NC	-26.61, 810.58	-507.69, 1202.20	181.97, 528.55	270.99, 439.34
Week 2						
Actual						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		225.4 (NC)	366.2 (172.42)	362.1 (114.02)	345.9 (129.80)	343.5 (124.92)
Median		225.4	320.6	362.1	399.5	320.6
Min, Max		225.4, 225.4	221.2, 556.8	281.5, 442.8	167.4, 461.7	167.4, 556.8
95% CI		NC , NC	-62.10, 794.51	-662.32, 1386.61	184.77, 507.11	259.54, 427.38
Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-34.6 (NC)	-25.8 (31.43)	14.9 (18.87)	-9.3 (24.35)	-11.7 (26.95)
Median		-34.6	-8.1	14.9	1.7	-7.2
Min, Max		-34.6, -34.6	-62.1, -7.2	1.5, 28.2	-49.3, 10.8	-62.1, 28.2
95% CI		NC , NC	-103.85, 52.29	-154.63, 184.40	-39.55, 20.91	-29.81, 6.40
p-value [1]			0.2913	0.4652	0.4403	0.1803
% Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-13.3 (NC)	-6.9 (8.09)	3.7 (4.42)	-1.7 (5.65)	-3.2 (7.27)
Median		-13.3	-3.1	3.7	1.1	-1.4
Min, Max		-13.3, -13.3	-16.2, -1.4	0.6, 6.8	-11.0, 2.5	-16.2, 6.8

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
95% CI		NC , NC	-27.03, 13.17	-36.07, 43.43	-8.72, 5.32	-8.09, 1.68
p-value [1]			0.2761	0.4485	0.5376	0.1743

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 6						
Actual						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		130.3 (NC)	299.0 (93.61)	320.6 (124.69)	326.9 (153.01)	300.3 (126.49)
Median		130.3	338.4	320.6	367.8	338.4
Min, Max		130.3, 130.3	192.2, 366.6	232.4, 408.7	137.3, 519.7	130.3, 519.7
95% CI		NC , NC	66.50, 531.59	-799.70, 1440.85	136.93, 516.91	215.32, 385.26
Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-129.7 (NC)	-92.9 (91.40)	-26.7 (29.53)	-28.3 (44.79)	-54.9 (63.77)
Median		-129.7	-44.3	-26.7	-36.9	-38.3
Min, Max		-129.7, -129.7	-198.4, -36.2	-47.6, -5.8	-81.0, 42.9	-198.4, 42.9
95% CI		NC , NC	-320.00, 134.12	-292.01, 238.65	-83.96, 27.27	-97.72, -12.03
p-value [1]			0.2203	0.4227	0.2300	0.0171
% Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-49.9 (NC)	-20.8 (12.54)	-9.2 (11.02)	-10.0 (11.21)	-16.4 (15.59)
Median		-49.9	-15.8	-9.2	-14.9	-15.8
Min, Max		-49.9, -49.9	-35.1, -11.6	-17.0, -1.4	-18.1, 9.0	-49.9, 9.0
95% CI		NC , NC	-52.00, 10.32	-108.24, 89.85	-23.90, 3.95	-26.90, -5.95
p-value [1]			0.1025	0.4477	0.1175	0.0058

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 10						
Actual						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		87.0 (NC)	215.6 (95.57)	273.0 (150.94)	289.3 (147.42)	247.8 (129.15)
Median		87.0	190.3	273.0	303.6	203.4
Min, Max		87.0, 87.0	135.3, 321.3	166.3, 379.7	111.0, 504.6	87.0, 504.6
95% CI		NC , NC	-21.75, 453.05	-1083.11, 1629.13	106.20, 472.30	161.08, 334.60
Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-173.0 (NC)	-176.3 (172.53)	-74.2 (55.78)	-66.0 (67.10)	-107.3 (104.87)
Median		-173.0	-93.0	-74.2	-54.7	-93.0
Min, Max		-173.0, -173.0	-374.7, -61.3	-113.7, -34.8	-145.2, 27.8	-374.7, 27.8
95% CI		NC , NC	-604.92, 252.25	-575.42, 426.93	-149.32, 17.30	-177.78, -36.87
p-value [1]			0.2187	0.3109	0.0927	0.0068
% Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-66.5 (NC)	-41.0 (25.15)	-24.5 (22.78)	-20.7 (16.04)	-31.1 (22.35)
Median		-66.5	-40.7	-24.5	-26.1	-32.4
Min, Max		-66.5, -66.5	-66.3, -16.0	-40.6, -8.4	-33.0, 5.8	-66.5, 5.8
95% CI		NC , NC	-103.51, 21.46	-229.15, 180.15	-40.59, -0.75	-46.10, -16.07
p-value [1]			0.1058	0.3702	0.0450	0.0010

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 14						
Actual						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		239.4 (NC)	138.8 (104.68)	184.5 (196.88)	158.2 (85.51)	165.1 (99.24)
Median		239.4	115.2	184.5	159.3	159.3
Min, Max		239.4, 239.4	48.0, 253.3	45.2, 323.7	44.1, 264.5	44.1, 323.7
95% CI		NC , NC	-121.22, 398.87	-1584.40, 1953.31	52.06, 264.41	98.41, 231.76
Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-20.7 (NC)	-253.2 (172.14)	-162.8 (101.72)	-197.0 (69.22)	-190.1 (114.51)
Median		-20.7	-180.4	-162.8	-212.3	-180.4
Min, Max		-20.7, -20.7	-449.7, -129.4	-234.7, -90.9	-289.4, -121.6	-449.7, -20.7
95% CI		NC , NC	-680.78, 174.46	-1076.71, 751.11	-282.97, -111.08	-267.01, -113.15
p-value [1]			0.1257	0.2648	0.0031	0.0003
% Change from Baseline						
N	0	1	3	2	5	11
Mean (SD)		-8.0 (NC)	-64.1 (26.27)	-52.9 (43.78)	-57.8 (11.30)	-54.1 (25.12)
Median		-8.0	-79.0	-52.9	-54.7	-54.7
Min, Max		-8.0, -8.0	-79.6, -33.8	-83.8, -21.9	-73.4, -44.5	-83.8, -8.0
95% CI		NC , NC	-129.39, 1.12	-446.25, 340.49	-71.80, -43.74	-70.96, -37.21
p-value [1]			0.0516	0.3372	0.0003	<.0001

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 18						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			229.1 (88.31)	107.7 (81.21)	124.6 (74.79)	152.6 (88.23)
Median			275.3	107.7	134.2	138.6
Min, Max			127.2, 284.6	50.3, 165.1	15.9, 223.5	15.9, 284.6
95% CI			9.68, 448.43	-621.96, 837.35	31.73, 217.46	89.44, 215.67
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-162.9 (101.74)	-239.6 (13.95)	-230.7 (96.76)	-212.1 (87.45)
Median			-107.3	-239.6	-253.3	-239.6
Min, Max			-280.4, -101.1	-249.4, -229.7	-342.4, -113.1	-342.4, -101.1
95% CI			-415.67, 89.81	-364.85, -114.27	-350.81, -110.53	-274.68, -149.56
p-value [1]			0.1091	0.0262	0.0060	<.0001
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-40.7 (11.24)	-71.1 (15.47)	-66.6 (17.88)	-59.7 (19.31)
Median			-44.3	-71.1	-67.3	-56.6
Min, Max			-49.6, -28.0	-82.0, -60.2	-90.4, -45.7	-90.4, -28.0
95% CI			-68.57, -12.73	-210.09, 67.88	-88.79, -44.38	-73.52, -45.89
p-value [1]			0.0245	0.0972	0.0011	<.0001

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 22						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			229.4 (84.26)	144.2 (119.22)	113.8 (62.92)	154.6 (87.92)
Median			218.5	144.2	118.3	147.7
Min, Max			151.2, 318.6	59.9, 228.5	30.9, 196.4	30.9, 318.6
95% CI			20.14, 438.75	-926.90, 1215.38	35.72, 191.97	91.71, 217.50
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-162.5 (84.60)	-203.0 (24.06)	-241.4 (116.75)	-210.1 (94.99)
Median			-164.2	-203.0	-280.4	-203.0
Min, Max			-246.3, -77.1	-220.0, -186.0	-369.5, -103.1	-369.5, -77.1
95% CI			-372.71, 47.62	-419.21, 13.18	-386.38, -96.45	-278.03, -142.12
p-value [1]			0.0797	0.0532	0.0099	<.0001
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-40.1 (5.48)	-61.7 (23.84)	-67.4 (17.20)	-58.1 (18.99)
Median			-42.9	-61.7	-73.0	-51.8
Min, Max			-43.6, -33.8	-78.6, -44.9	-82.3, -41.7	-82.3, -33.8
95% CI			-53.70, -26.49	-275.97, 152.51	-88.78, -46.06	-71.67, -44.50
p-value [1]			0.0062	0.1697	0.0009	<.0001

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 26						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			230.1 (80.12)	87.6 (15.04)	160.2 (103.71)	166.7 (94.79)
Median			252.5	87.6	126.1	133.6
Min, Max			141.1, 296.6	77.0, 98.2	79.3, 336.4	77.0, 336.4
95% CI			31.07, 429.11	-47.53, 222.71	31.48, 289.02	98.86, 234.48
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-161.9 (130.39)	-259.7 (80.12)	-195.0 (127.89)	-198.0 (114.22)
Median			-87.2	-259.7	-140.4	-171.7
Min, Max			-312.5, -86.0	-316.3, -203.0	-342.6, -82.9	-342.6, -82.9
95% CI			-485.79, 162.00	-979.50, 460.16	-353.81, -36.21	-279.71, -116.30
p-value [1]			0.1645	0.1367	0.0270	0.0004
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-38.7 (16.41)	-74.4 (2.68)	-53.1 (21.97)	-53.0 (21.11)
Median			-38.2	-74.4	-52.2	-53.7
Min, Max			-55.3, -22.5	-76.3, -72.5	-78.3, -29.4	-78.3, -22.5
95% CI			-79.43, 2.12	-98.50, -50.32	-80.34, -25.79	-68.11, -37.91
p-value [1]			0.0552	0.0162	0.0057	<.0001

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 36						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			290.8 (133.91)	93.2 (28.44)	199.8 (134.37)	205.8 (131.70)
Median			284.6	93.2	160.1	160.1
Min, Max			160.1, 427.7	73.1, 113.3	45.2, 403.7	45.2, 427.7
95% CI			-41.84, 623.44	-162.31, 348.70	32.92, 366.62	111.55, 299.98
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-101.2 (34.62)	-254.1 (123.59)	-155.5 (92.20)	-158.9 (94.19)
Median			-98.0	-254.1	-120.5	-128.9
Min, Max			-137.3, -68.3	-341.5, -166.7	-293.5, -73.1	-341.5, -68.3
95% CI			-187.19, -15.18	-1364.51, 856.39	-269.98, -41.01	-226.29, -91.54
p-value [1]			0.0369	0.2109	0.0196	0.0005
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-26.6 (2.92)	-70.9 (16.15)	-47.1 (23.48)	-45.7 (23.25)
Median			-25.6	-70.9	-45.3	-40.3
Min, Max			-29.9, -24.3	-82.4, -59.5	-72.7, -15.3	-82.4, -15.3
95% CI			-33.86, -19.34	-216.05, 74.15	-76.28, -17.96	-62.36, -29.10
p-value [1]			0.0040	0.1016	0.0109	0.0002

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 46						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			352.2 (163.43)	81.2 (38.28)	161.0 (80.83)	202.4 (143.85)
Median			407.6	81.2	122.2	145.2
Min, Max			168.2, 480.7	54.1, 108.3	82.0, 273.4	54.1, 480.7
95% CI			-53.84, 758.15	-262.74, 425.15	60.66, 261.39	99.49, 305.30
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-39.8 (57.38)	-266.0 (133.44)	-194.2 (99.22)	-162.3 (122.65)
Median			-60.1	-266.0	-175.4	-148.4
Min, Max			-84.3, 24.9	-360.4, -171.7	-327.5, -83.7	-360.4, 24.9
95% CI			-182.37, 102.71	-1464.94, 932.84	-317.43, -71.05	-250.02, -74.54
p-value [1]			0.3523	0.2170	0.0119	0.0024
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-11.6 (16.68)	-74.1 (18.11)	-53.9 (13.04)	-45.2 (27.90)
Median			-14.9	-74.1	-50.6	-50.6
Min, Max			-26.3, 6.5	-86.9, -61.3	-74.8, -39.1	-86.9, 6.5
95% CI			-53.01, 29.85	-236.86, 88.60	-70.08, -37.70	-65.20, -25.28
p-value [1]			0.3522	0.1089	0.0008	0.0006

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 56						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			253.4 (98.97)	103.8 (27.62)	163.5 (115.35)	178.5 (106.82)
Median			295.4	103.8	145.4	142.9
Min, Max			140.4, 324.4	84.3, 123.4	50.3, 350.4	50.3, 350.4
95% CI			7.57, 499.27	-144.30, 351.96	20.27, 306.72	102.13, 254.95
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-138.6 (88.30)	-243.4 (67.54)	-191.8 (96.79)	-186.1 (88.91)
Median			-88.0	-243.4	-154.1	-174.9
Min, Max			-240.5, -87.2	-291.2, -195.7	-298.5, -98.4	-298.5, -87.2
95% CI			-357.92, 80.78	-850.24, 363.39	-311.95, -71.58	-249.74, -122.54
p-value [1]			0.1129	0.1233	0.0114	<.0001
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-34.6 (10.45)	-70.1 (0.25)	-56.7 (19.65)	-52.7 (19.51)
Median			-38.5	-70.1	-62.6	-62.5
Min, Max			-42.6, -22.8	-70.2, -69.9	-69.7, -21.9	-70.2, -21.9
95% CI			-60.59, -8.67	-72.31, -67.82	-81.06, -32.26	-66.69, -38.78
p-value [1]			0.0290	0.0016	0.0030	<.0001

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 66						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			222.1 (86.30)	108.1 (5.74)	198.5 (149.69)	187.5 (116.13)
Median			205.3	108.1	154.3	152.2
Min, Max			145.4, 315.5	104.0, 112.1	32.1, 437.7	32.1, 437.7
95% CI			7.71, 436.48	56.49, 159.67	12.67, 384.40	104.44, 270.58
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-169.9 (164.51)	-239.2 (89.41)	-156.7 (115.44)	-177.2 (118.02)
Median			-82.9	-239.2	-133.6	-154.8
Min, Max			-359.6, -67.1	-302.4, -175.9	-287.7, -11.0	-359.6, -11.0
95% CI			-578.56, 238.78	-1042.53, 564.18	-300.06, -13.40	-261.59, -92.74
p-value [1]			0.2156	0.1645	0.0386	0.0010
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-39.2 (23.19)	-67.9 (7.14)	-48.1 (30.00)	-49.4 (25.24)
Median			-36.3	-67.9	-54.2	-58.5
Min, Max			-63.7, -17.5	-72.9, -62.8	-80.6, -2.5	-80.6, -2.5
95% CI			-96.78, 18.44	-132.08, -3.71	-85.36, -10.87	-67.44, -31.34
p-value [1]			0.0997	0.0473	0.0230	0.0002

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.1.2

Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Subjects without Apheresis at Baseline

Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005

Statistic	5 mg (N = 0)	10 mg (N = 1)	20 mg (N = 3)	40 mg (N = 2)	60 mg (N = 5)	Total (N = 11)
Week 78						
Actual						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			182.9 (63.18)	121.6 (10.66)	201.5 (76.23)	180.0 (67.08)
Median			164.3	121.6	166.3	163.8
Min, Max			131.1, 253.3	114.1, 129.2	115.2, 293.5	114.1, 293.5
95% CI			25.97, 339.85	25.80, 217.43	106.90, 296.20	131.98, 227.96
Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-209.1 (197.41)	-225.6 (105.82)	-153.7 (89.55)	-184.7 (120.71)
Median			-129.4	-225.6	-179.2	-165.0
Min, Max			-433.9, -64.0	-300.5, -150.8	-274.6, -50.5	-433.9, -50.5
95% CI			-699.46, 281.31	-1176.40, 725.12	-264.90, -42.52	-271.06, -98.35
p-value [1]			0.2080	0.2039	0.0185	0.0009
% Change from Baseline						
N	0	0	3	2	5	10
Mean (SD)			-46.2 (26.65)	-63.2 (13.16)	-40.9 (12.83)	-46.9 (18.15)
Median			-33.8	-63.2	-38.4	-39.2
Min, Max			-76.8, -28.0	-72.5, -53.9	-62.7, -30.5	-76.8, -28.0
95% CI			-112.40, 19.98	-181.43, 55.08	-56.79, -24.93	-59.91, -33.95
p-value [1]			0.0953	0.0931	0.0021	<.0001

[1] Based on paired t-test
Note: UP1002/733-05
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-1-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 3 : Table 4.2.1a

Proportion of Responders Through Week 26: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Response Parameter [1]	Statistic	Final Titrated Dose Level, UP1002/733-005					
		5 mg (N = 3)	10 mg (N = 2)	20 mg (N = 6)	40 mg (N = 7)	60 mg (N = 11)	Total (N = 29)
>15% Decrease in LDL-C	N (%)	1 (33.3)	1 (50.0)	6 (100.0)	6 (85.7)	10 (90.9)	24 (82.8)
	Exact 95% CI	0.8,90.6	1.3,98.7	54.1,100.0	42.1,99.6	58.7,99.8	64.2,94.2
>25% Decrease in LDL-C	N (%)	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	10 (90.9)	22 (75.9)
	Exact 95% CI	0.8,90.6	1.3,98.7	35.9,99.6	29.0,96.3	58.7,99.8	56.5,89.7
>50% Decrease in LDL-C	N (%)	1 (33.3)	1 (50.0)	4 (66.7)	5 (71.4)	10 (90.9)	21 (72.4)
	Exact 95% CI	0.8,90.6	1.3,98.7	22.3,95.7	29.0,96.3	58.7,99.8	52.8,87.3
LDL-C < 100 mg/dL	N (%)	1 (33.3)	1 (50.0)	3 (50.0)	4 (57.1)	6 (54.5)	15 (51.7)
	Exact 95% CI	0.8,90.6	1.3,98.7	11.8,88.2	18.4,90.1	23.4,83.3	32.5,70.6
LDL-C < 70 mg/dL	N (%)	0	0	3 (50.0)	2 (28.6)	3 (27.3)	8 (27.6)
	Exact 95% CI	0.0,70.8	0.0,84.2	11.8,88.2	3.7,71.0	6.0,61.0	12.7,47.2

[1] Achieving response criteria at any point in time at Week 8 or later.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-4-2-1a-presp DATE: 05MAY2016 15:06

追加表 4 : Table 2.1.1a

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving BL Statin: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Statin (N=7)			Subjects Not Receiving Statin (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Baseline [a]						
n	7			2		
Mean (SD)	172.0 (38.08)			294.8 (51.27)		
Median	183.0			294.8		
Min, Max	121.0, 221.0			258.5, 331.0		
95% CI	136.8, 207.2			-165.8, 755.3		
Week 2 (Visit 4)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	136.4 (46.11)	-35.6 (18.14)	-22.1 (13.50)	267.5 (20.51)	-27.3 (30.76)	-8.5 (8.96)
Median	124.0	-36.5	-18.3	267.5	-27.3	-8.5
Min, Max	71.0, 195.0	-59.0, -14.0	-41.3, -7.0	253.0, 282.0	-49.0, -5.5	-14.8, -2.1
95% CI	93.8, 179.1	-52.3, -18.8	-34.6, -9.6	83.3, 451.7	-303.6, 249.1	-89.0, 72.1
Week 6 (Visit 5)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	131.0 (60.30)	-41.0 (33.73)	-26.2 (19.18)	206.5 (26.16)	-88.3 (77.43)	-28.1 (21.39)
Median	102.0	-47.0	-33.3	206.5	-88.3	-28.1
Min, Max	74.0, 244.0	-81.0, 23.0	-44.3, 10.4	188.0, 225.0	-143.0, -33.5	-43.2, -13.0
95% CI	75.2, 186.8	-72.2, -9.8	-44.0, -8.5	-28.6, 441.6	-783.9, 607.4	-220.2, 164.1
Week 10 (Visit 6)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	121.1 (45.48)	-50.9 (36.62)	-29.2 (22.97)	242.0 (130.11)	-52.8 (78.84)	-20.5 (30.32)
Median	132.0	-55.0	-29.8	242.0	-52.8	-20.5
Min, Max	75.0, 188.0	-108.0, 11.0	-59.0, 9.1	150.0, 334.0	-108.5, 3.0	-42.0, 0.9
95% CI	79.1, 163.2	-84.7, -17.0	-50.5, -8.0	-927.0, 1411.0	-761.1, 655.6	-292.9, 251.9

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1a DATE: 10MAR2016 22:26

追加表 4 : Table 2.1.1a

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving BL Statin: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Statin (N=7)			Subjects Not Receiving Statin (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Week 14 (Visit 7)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	122.4 (86.45)	-49.6 (63.80)	-32.4 (34.36)	204.5 (164.76)	-90.3 (113.49)	-34.5 (44.50)
Median	79.0	-65.0	-34.7	204.5	-90.3	-34.5
Min, Max	42.0, 291.0	-141.0, 70.0	-77.0, 31.7	88.0, 321.0	-170.5, -10.0	-66.0, -3.0
95% CI	42.5, 202.4	-108.6, 9.4	-64.2, -0.7	-1275.8, 1684.8	-1109.9, 929.4	-434.3, 365.4
Week 18 (Visit 8)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	110.1 (53.74)	-61.9 (33.06)	-37.7 (19.22)	231.0 (148.49)	-63.8 (97.23)	-24.9 (37.31)
Median	95.0	-71.0	-43.2	231.0	-63.8	-24.9
Min, Max	63.0, 216.0	-104.5, -5.0	-55.6, -2.3	126.0, 336.0	-132.5, 5.0	-51.3, 1.5
95% CI	60.4, 159.8	-92.4, -31.3	-55.5, -19.9	-1103.2, 1565.2	-937.3, 809.8	-360.1, 310.4
Week 22 (Visit 9)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	100.6 (48.73)	-71.4 (36.86)	-42.3 (19.09)	193.0 (63.64)	-101.8 (12.37)	-35.4 (10.36)
Median	88.0	-77.0	-48.2	193.0	-101.8	-35.4
Min, Max	57.0, 204.0	-126.5, -17.0	-63.4, -7.7	148.0, 238.0	-110.5, -93.0	-42.7, -28.1
95% CI	55.5, 145.6	-105.5, -37.3	-60.0, -24.7	-378.8, 764.8	-212.9, 9.4	-128.5, 57.7
Early Termination						
n				1	1	1
Mean (SD)				367.0	36.0	10.9
Median				367.0	36.0	10.9
Min, Max				367.0, 367.0	36.0, 36.0	10.9, 10.9
95% CI				0	0	0

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1a DATE: 10MAR2016 22:26

追加表 4 : Table 2.1.1a

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving BL Statin: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Statin (N=7)			Subjects Not Receiving Statin (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Week 26 (Visit 10)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	100.9 (48.92)	-71.1 (33.23)	-42.5 (19.50)	117.0	-141.5	-54.7
Median	92.0	-78.0	-46.9	117.0	-141.5	-54.7
Min, Max	56.0, 194.0	-118.0, -27.0	-64.5, -12.2	117.0, 117.0	-141.5, -141.5	-54.7, -54.7
95% CI	55.6, 146.1	-101.9, -40.4	-60.5, -24.5	0	0	0
Week 26 LOCF						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	100.9 (48.92)	-71.1 (33.23)	-42.5 (19.50)	177.5 (85.56)	-117.3 (34.29)	-41.4 (18.84)
Median	92.0	-78.0	-46.9	177.5	-117.3	-41.4
Min, Max	56.0, 194.0	-118.0, -27.0	-64.5, -12.2	117.0, 238.0	-141.5, -93.0	-54.7, -28.1
95% CI	55.6, 146.1	-101.9, -40.4	-60.5, -24.5	-591.2, 946.2	-425.4, 190.9	-210.7, 127.8
Week 36 (Visit 11)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	119.6 (64.31)	-52.4 (49.99)	-31.8 (27.12)	127.0	-131.5	-50.9
Median	97.0	-42.5	-29.0	127.0	-131.5	-50.9
Min, Max	58.0, 216.0	-126.5, 7.0	-63.4, 3.5	127.0, 127.0	-131.5, -131.5	-50.9, -50.9
95% CI	60.1, 179.1	-98.7, -6.2	-56.8, -6.7	0	0	0
Week 46 (Visit 12)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	125.7 (92.36)	-46.3 (74.42)	-29.8 (39.24)	142.0	-116.5	-45.1
Median	82.0	-64.5	-44.0	142.0	-116.5	-45.1
Min, Max	58.0, 287.0	-131.5, 66.0	-68.3, 29.9	142.0, 142.0	-116.5, -116.5	-45.1, -45.1
95% CI	40.3, 211.1	-115.1, 22.5	-66.1, 6.5	0	0	0

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1a DATE: 10MAR2016 22:26

追加表 4 : Table 2.1.1a

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving BL Statin: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Statin (N=7)			Subjects Not Receiving Statin (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Week 56 (Visit 13)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	110.0 (58.46)	-62.0 (44.59)	-37.0 (26.09)	151.0	-107.5	-41.6
Median	102.0	-78.0	-48.9	151.0	-107.5	-41.6
Min, Max	56.0, 226.0	-111.0, 5.0	-60.7, 2.3	151.0, 151.0	-107.5, -107.5	-41.6, -41.6
95% CI	55.9, 164.1	-103.2, -20.8	-61.1, -12.8	0	0	0
Week 56 LOCF						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	110.0 (58.46)	-62.0 (44.59)	-37.0 (26.09)	151.0	-107.5	-41.6
Median	102.0	-78.0	-48.9	151.0	-107.5	-41.6
Min, Max	56.0, 226.0	-111.0, 5.0	-60.7, 2.3	151.0, 151.0	-107.5, -107.5	-41.6, -41.6
95% CI	55.9, 164.1	-103.2, -20.8	-61.1, -12.8	0	0	0
Follow-Up						
n	3	3	3			
Mean (SD)	174.0 (65.83)	15.3 (14.01)	9.0 (7.17)			
Median	137.0	16.0	13.1			
Min, Max	135.0, 250.0	1.0, 29.0	0.7, 13.2			
95% CI	10.5, 337.5	-19.5, 50.1	-8.8, 26.9			

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1a DATE: 10MAR2016 22:26

追加表 5 : Table 2.1.1b

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving Ezetimibe: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Ezetimibe (N=7)			Subjects Not Receiving Ezetimibe (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Baseline [a]						
n	7			2		
Mean (SD)	191.6 (42.59)			226.0 (148.49)		
Median	199.0			226.0		
Min, Max	134.0, 258.5			121.0, 331.0		
95% CI	152.3, 231.0			-1108.2, 1560.2		
Week 2 (Visit 4)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	162.4 (53.75)	-29.2 (19.95)	-16.5 (12.28)	176.5 (149.20)	-49.5 (0.71)	-28.1 (18.75)
Median	163.0	-26.0	-11.8	176.5	-49.5	-28.1
Min, Max	97.0, 253.0	-59.0, -5.5	-33.8, -2.1	71.0, 282.0	-50.0, -49.0	-41.3, -14.8
95% CI	112.7, 212.1	-47.7, -10.8	-27.9, -5.2	-1164.0, 1517.0	-55.9, -43.1	-196.5, 140.4
Week 6 (Visit 5)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	152.6 (63.44)	-39.1 (33.71)	-22.5 (18.84)	131.0 (80.61)	-95.0 (67.88)	-41.0 (3.08)
Median	133.0	-44.0	-32.8	131.0	-95.0	-41.0
Min, Max	90.0, 244.0	-81.0, 23.0	-44.3, 10.4	74.0, 188.0	-143.0, -47.0	-43.2, -38.8
95% CI	93.9, 211.2	-70.2, -7.9	-40.0, -5.1	-593.3, 855.3	-704.9, 514.9	-68.7, -13.3
Week 10 (Visit 6)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	123.7 (46.69)	-67.9 (30.28)	-36.5 (15.75)	233.0 (142.84)	7.0 (5.66)	5.0 (5.79)
Median	140.0	-59.5	-41.0	233.0	7.0	5.0
Min, Max	75.0, 188.0	-108.5, -33.0	-59.0, -14.9	132.0, 334.0	3.0, 11.0	0.9, 9.1
95% CI	80.5, 166.9	-95.9, -39.9	-51.1, -22.0	-1050.3, 1516.3	-43.8, 57.8	-47.0, 57.0

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1b DATE: 10MAR2016 22:32

追加表 5 : Table 2.1.1b

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving Ezetimibe: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Ezetimibe (N=7)			Subjects Not Receiving Ezetimibe (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Week 14 (Visit 7)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	123.7 (85.76)	-67.9 (78.13)	-36.9 (36.66)	200.0 (171.12)	-26.0 (22.63)	-18.9 (22.41)
Median	88.0	-66.5	-48.5	200.0	-26.0	-18.9
Min, Max	42.0, 291.0	-170.5, 70.0	-77.0, 31.7	79.0, 321.0	-42.0, -10.0	-34.7, -3.0
95% CI	44.4, 203.0	-140.2, 4.3	-70.8, -3.0	-1337.5, 1737.5	-229.3, 177.3	-220.2, 182.5
Week 18 (Visit 8)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	115.9 (52.87)	-75.8 (39.73)	-40.9 (19.37)	211.0 (176.78)	-15.0 (28.28)	-13.7 (21.52)
Median	104.0	-79.0	-51.3	211.0	-15.0	-13.7
Min, Max	63.0, 216.0	-132.5, -5.0	-55.6, -2.3	86.0, 336.0	-35.0, 5.0	-28.9, 1.5
95% CI	67.0, 164.8	-112.5, -39.0	-58.8, -23.0	-1377.3, 1799.3	-269.1, 239.1	-207.1, 179.7
Week 22 (Visit 9)						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	109.1 (51.35)	-82.5 (34.98)	-44.5 (17.92)	163.0 (106.07)	-63.0 (42.43)	-27.7 (0.58)
Median	103.0	-78.0	-48.2	163.0	-63.0	-27.7
Min, Max	57.0, 204.0	-126.5, -17.0	-63.4, -7.7	88.0, 238.0	-93.0, -33.0	-28.1, -27.3
95% CI	61.6, 156.6	-114.9, -50.1	-61.1, -28.0	-790.0, 1116.0	-444.2, 318.2	-32.9, -22.5
Early Termination						
n				1	1	1
Mean (SD)				367.0	36.0	10.9
Median				367.0	36.0	10.9
Min, Max				367.0, 367.0	36.0, 36.0	10.9, 10.9
95% CI				0	0	0

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1b DATE: 10MAR2016 22:32

追加表 5 : Table 2.1.1b

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving Ezetimibe: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Ezetimibe (N=7)			Subjects Not Receiving Ezetimibe (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Week 26 (Visit 10)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	104.4 (49.08)	-87.2 (36.49)	-46.9 (18.04)	92.0	-29.0	-24.0
Median	106.0	-83.5	-54.7	92.0	-29.0	-24.0
Min, Max	56.0, 194.0	-141.5, -27.0	-64.5, -12.2	92.0, 92.0	-29.0, -29.0	-24.0, -24.0
95% CI	59.0, 149.8	-121.0, -53.5	-63.6, -30.2	0	0	0
Week 26 LOCF						
n	7	7	7	2	2	2
Mean (SD)	104.4 (49.08)	-87.2 (36.49)	-46.9 (18.04)	165.0 (103.24)	-61.0 (45.25)	-26.0 (2.92)
Median	106.0	-83.5	-54.7	165.0	-61.0	-26.0
Min, Max	56.0, 194.0	-141.5, -27.0	-64.5, -12.2	92.0, 238.0	-93.0, -29.0	-28.1, -24.0
95% CI	59.0, 149.8	-121.0, -53.5	-63.6, -30.2	-762.6, 1092.6	-467.6, 345.6	-52.3, 0.2
Week 36 (Visit 11)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	123.9 (63.55)	-67.8 (55.96)	-36.2 (27.38)	97.0	-24.0	-19.8
Median	104.0	-76.0	-50.9	97.0	-24.0	-19.8
Min, Max	58.0, 216.0	-131.5, 7.0	-63.4, 3.5	97.0, 97.0	-24.0, -24.0	-19.8, -19.8
95% CI	65.1, 182.6	-119.5, -16.0	-61.5, -10.9	0	0	0
Week 46 (Visit 12)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	132.0 (91.66)	-59.6 (77.85)	-33.5 (39.28)	98.0	-23.0	-19.0
Median	82.0	-74.0	-45.1	98.0	-23.0	-19.0
Min, Max	58.0, 287.0	-131.5, 66.0	-68.3, 29.9	98.0, 98.0	-23.0, -23.0	-19.0, -19.0
95% CI	47.2, 216.8	-131.6, 12.4	-69.8, 2.8	0	0	0

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1b DATE: 10MAR2016 22:32

追加表 5 : Table 2.1.1b

Summary of Change from Baseline by Final Escalated Dose at Week 26 and Overall for 733-030 Subjects Receiving and Not Receiving Ezetimibe: LDL Cholesterol (mg/dL)
(Full Analysis Set)

	Subjects Receiving Ezetimibe (N=7)			Subjects Not Receiving Ezetimibe (N=2)		
	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]	Observed Value	Change from Baseline	Percent Change from Baseline [b]
Week 56 (Visit 13)						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	115.1 (60.52)	-76.5 (39.57)	-42.2 (21.95)	115.0	-6.0	-5.0
Median	102.0	-81.5	-48.9	115.0	-6.0	-5.0
Min, Max	56.0, 226.0	-111.0, 5.0	-60.7, 2.3	115.0, 115.0	-6.0, -6.0	-5.0, -5.0
95% CI	59.2, 171.1	-113.1, -39.9	-62.5, -21.9	0	0	0
Week 56 LOCF						
n	7	7	7	1	1	1
Mean (SD)	115.1 (60.52)	-76.5 (39.57)	-42.2 (21.95)	115.0	-6.0	-5.0
Median	102.0	-81.5	-48.9	115.0	-6.0	-5.0
Min, Max	56.0, 226.0	-111.0, 5.0	-60.7, 2.3	115.0, 115.0	-6.0, -6.0	-5.0, -5.0
95% CI	59.2, 171.1	-113.1, -39.9	-62.5, -21.9	0	0	0
Follow-Up						
n	2	2	2	1	1	1
Mean (SD)	192.5 (81.32)	15.0 (19.80)	6.9 (8.75)	137.0	16.0	13.2
Median	192.5	15.0	6.9	137.0	16.0	13.2
Min, Max	135.0, 250.0	1.0, 29.0	0.7, 13.1	137.0, 137.0	16.0, 16.0	13.2, 13.2
95% CI	-538.1, 923.1	-162.9, 192.9	-71.7, 85.6	0	0	0

[a] Baseline is calculated as the mean of the Visit 2B and Visit 3 values
[b] Percent change from baseline is calculated as (Visit-Baseline)/Baseline x 100.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-1b DATE: 10MAR2016 22:32

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
Baseline Statin	Baseline	N	27
		Mean (SD)	336.27 (117.443)
		25%	230.47
		Median	357.12
		75%	427.00
		Min,Max	152.4,565.0
		95% CI	289.81, 382.73
	Week 26-LOCF	N	27
		Mean (SD)	192.28 (107.246)
		25%	98.22
		Median	169.37
		75%	271.00
		Min,Max	28.0,442.8
		95% CI	149.85, 234.70
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	27
		Mean (SD)	-144.00 (128.362)
		25%	-248.07
		Median	-107.31
		75%	-25.14
		Min,Max	-350.5,53.0
		95% CI	-194.77, -93.22
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	27
		Mean (SD)	-39.24 (31.782)
		25%	-62.62
		Median	-49.60
		75%	-10.91
		Min,Max	-92.6,20.5
		95% CI	-51.81, -26.67

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
Baseline Statin	Week 56-LOCF	N	22
		Mean (SD)	194.67 (123.934)
		25%	123.36
		Median	159.19
		75%	286.00
		Min,Max	18.9,567.0
		95% CI	139.72, 249.62
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-156.01 (115.657)
		25%	-240.53
		Median	-174.98
		75%	-91.07
		Min,Max	-298.5,158.5
		95% CI	-207.29, -104.73
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-44.79 (30.233)
		25%	-66.78
		Median	-54.91
		75%	-24.36
		Min,Max	-89.5,38.8
		95% CI	-58.20, -31.39
	Week 78-LOCF	N	22
		Mean (SD)	194.33 (110.261)
		25%	125.29
		Median	160.59
		75%	253.29
		Min,Max	71.2,566.0
		95% CI	145.44, 243.22

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
Baseline Statin	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-156.35 (129.066)
		25%	-264.00
		Median	-140.08
		75%	-81.01
		Min,Max	-433.9,157.5
		95% CI	-213.57, -99.12
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-42.15 (27.240)
		25%	-62.72
		Median	-43.16
		75%	-30.46
		Min,Max	-76.8,38.6
		95% CI	-54.22, -30.07

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline Statin	Baseline	N	2
		Mean (SD)	346.80 (58.968)
		25%	305.11
		Median	346.80
		75%	388.50
		Min,Max	305.1,388.5
		95% CI	-183.01, 876.61
	Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	178.67 (136.705)
		25%	82.00
		Median	178.67
		75%	275.33
		Min,Max	82.0,275.3
		95% CI	-1049.58, 1406.91
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-168.14 (195.673)
		25%	-306.50
		Median	-168.14
		75%	-29.78
		Min,Max	-306.5,-29.8
		95% CI	-1926.19, 1589.92
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-44.33 (48.885)
		25%	-78.89
		Median	-44.33
		75%	-9.76
		Min,Max	-78.9,-9.8
		95% CI	-483.54, 394.89

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline Statin	Week 56-LOCF	N	1
		Mean (SD)	289.00 (NA)
		25%	289.00
		Median	289.00
		75%	289.00
		Min,Max	289.0,289.0
		95% CI	
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	1
		Mean (SD)	-99.50 (NA)
		25%	-99.50
		Median	-99.50
		75%	-99.50
		Min,Max	-99.5,-99.5
		95% CI	
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	1
		Mean (SD)	-25.61 (NA)
		25%	-25.61
		Median	-25.61
		75%	-25.61
		Min,Max	-25.6,-25.6
		95% CI	
	Week 78-LOCF	N	1
		Mean (SD)	563.00 (NA)
		25%	563.00
		Median	563.00
		75%	563.00
		Min,Max	563.0,563.0
		95% CI	

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline Statin	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	1
		Mean (SD)	174.50 (NA)
		25%	174.50
		Median	174.50
		75%	174.50
		Min,Max	174.5,174.5
		95% CI	
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	1
		Mean (SD)	44.92 (NA)
		25%	44.92
		Median	44.92
		75%	44.92
		Min,Max	44.9,44.9
		95% CI	

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
Baseline Ezetimibe	Baseline	N	22
		Mean (SD)	323.74 (120.749)
		25%	228.35
		Median	317.46
		75%	414.54
		Min,Max	152.4,565.0
		95% CI	270.20, 377.28
	Week 26-LOCF	N	22
		Mean (SD)	179.31 (109.062)
		25%	95.13
		Median	156.23
		75%	239.37
		Min,Max	28.0,442.8
		95% CI	130.95, 227.66
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-144.43 (129.338)
		25%	-248.07
		Median	-107.12
		75%	-25.14
		Min,Max	-350.5,53.0
		95% CI	-201.78, -87.09
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-41.12 (31.638)
		25%	-62.62
		Median	-50.38
		75%	-10.91
		Min,Max	-92.6,17.3
		95% CI	-55.14, -27.09

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
Baseline Ezetimibe	Week 56-LOCF	N	17
		Mean (SD)	154.79 (85.853)
		25%	114.00
		Median	140.37
		75%	169.37
		Min,Max	18.9,324.4
		95% CI	110.65, 198.93
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	17
		Mean (SD)	-183.91 (82.708)
		25%	-240.53
		Median	-194.90
		75%	-115.43
		Min,Max	-295.4,-8.5
		95% CI	-226.43, -141.38
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	17
		Mean (SD)	-54.42 (20.138)
		25%	-69.66
		Median	-59.43
		75%	-42.57
		Min,Max	-89.5,-5.4
		95% CI	-64.78, -44.07
	Week 78-LOCF	N	17
		Mean (SD)	161.76 (69.614)
		25%	117.17
		Median	135.00
		75%	164.35
		Min,Max	71.2,322.5
		95% CI	125.96, 197.55

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
Baseline Ezetimibe	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	17
		Mean (SD)	-176.94 (122.127)
		25%	-274.56
		Median	-150.81
		75%	-81.01
		Min,Max	-433.9,0.5
		95% CI	-239.73, -114.15
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	17
		Mean (SD)	-47.83 (22.953)
		25%	-64.33
		Median	-53.87
		75%	-30.46
		Min,Max	-76.8,0.3
		95% CI	-59.63, -36.03

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline Ezetimibe	Baseline	N	7
		Mean (SD)	378.66 (81.745)
		25%	305.11
		Median	388.50
		75%	448.77
		Min,Max	240.3,476.8
		95% CI	303.06, 454.27
	Week 26-LOCF	N	7
		Mean (SD)	229.15 (95.829)
		25%	126.06
		Median	275.33
		75%	296.60
		Min,Max	82.0,336.4
		95% CI	140.52, 317.78
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	7
		Mean (SD)	-149.51 (139.246)
		25%	-306.50
		Median	-140.37
		75%	-29.78
		Min,Max	-322.7,49.3
		95% CI	-278.29, -20.73
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	7
		Mean (SD)	-34.79 (35.281)
		25%	-71.91
		Median	-29.44
		75%	-9.76
		Min,Max	-78.9,20.5
		95% CI	-67.42, -2.16

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-2-1-2a DATE: 13MAR2016 11:19

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline Ezetimibe	Week 56-LOCF	N	6
		Mean (SD)	323.38 (131.972)
		25%	260.25
		Median	292.22
		75%	350.35
		Min,Max	178.3,567.0
		95% CI	184.89, 461.88
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-67.54 (151.302)
		25%	-99.50
		Median	-92.81
		75%	19.92
		Min,Max	-298.5,158.5
		95% CI	-226.32, 91.24
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-14.31 (34.415)
		25%	-25.61
		Median	-22.36
		75%	8.29
		Min,Max	-62.6,38.8
		95% CI	-50.43, 21.81
	Week 78-LOCF	N	6
		Mean (SD)	348.07 (175.408)
		25%	253.29
		Median	281.52
		75%	563.00
		Min,Max	143.1,566.0
		95% CI	163.99, 532.15

追加表 6 : Table 2.1.2a

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL statin use, BL Ezetimibe use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline Statin/ Ezetimibe	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline Ezetimibe	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-42.86 (165.015)
		25%	-179.24
		Median	-113.30
		75%	157.50
		Min,Max	-183.3,174.5
		95% CI	-216.03, 130.32
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-11.53 (41.376)
		25%	-39.94
		Median	-36.12
		75%	38.56
		Min,Max	-40.5,44.9
		95% CI	-54.95, 31.89

追加表 7 : Table 2.1.2b

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL LLT use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline LLT	Result	Statistic	Total N=29
Baseline LLT	Baseline	N	27
		Mean (SD)	336.27 (117.443)
		25%	230.47
		Median	357.12
		75%	427.00
		Min,Max	152.4,565.0
		95% CI	289.81, 382.73
	Week 26-LOCF	N	27
		Mean (SD)	192.28 (107.246)
		25%	98.22
		Median	169.37
		75%	271.00
		Min,Max	28.0,442.8
		95% CI	149.85, 234.70
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	27
		Mean (SD)	-144.00 (128.362)
		25%	-248.07
		Median	-107.31
		75%	-25.14
		Min,Max	-350.5,53.0
		95% CI	-194.77, -93.22
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	27
		Mean (SD)	-39.24 (31.782)
		25%	-62.62
		Median	-49.60
		75%	-10.91
		Min,Max	-92.6,20.5
		95% CI	-51.81, -26.67

追加表 7 : Table 2.1.2b

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL LLT use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline LLT	Result	Statistic	Total N=29
Baseline LLT	Week 56-LOCF	N	22
		Mean (SD)	194.67 (123.934)
		25%	123.36
		Median	159.19
		75%	286.00
		Min,Max	18.9,567.0
		95% CI	139.72, 249.62
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-156.01 (115.657)
		25%	-240.53
		Median	-174.98
		75%	-91.07
		Min,Max	-298.5,158.5
		95% CI	-207.29, -104.73
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-44.79 (30.233)
		25%	-66.78
		Median	-54.91
		75%	-24.36
		Min,Max	-89.5,38.8
		95% CI	-58.20, -31.39
	Week 78-LOCF	N	22
		Mean (SD)	194.33 (110.261)
		25%	125.29
		Median	160.59
		75%	253.29
		Min,Max	71.2,566.0
		95% CI	145.44, 243.22

追加表 7 : Table 2.1.2b

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL LLT use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline LLT	Result	Statistic	Total N=29
Baseline LLT	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-156.35 (129.066)
		25%	-264.00
		Median	-140.08
		75%	-81.01
		Min,Max	-433.9,157.5
		95% CI	-213.57, -99.12
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	22
		Mean (SD)	-42.15 (27.240)
		25%	-62.72
		Median	-43.16
		75%	-30.46
		Min,Max	-76.8,38.6
		95% CI	-54.22, -30.07

追加表 7 : Table 2.1.2b

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL LLT use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline LLT	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline LLT	Baseline	N	2
		Mean (SD)	346.80 (58.968)
		25%	305.11
		Median	346.80
		75%	388.50
		Min,Max	305.1,388.5
		95% CI	-183.01, 876.61
	Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	178.67 (136.705)
		25%	82.00
		Median	178.67
		75%	275.33
		Min,Max	82.0,275.3
		95% CI	-1049.58, 1406.91
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-168.14 (195.673)
		25%	-306.50
		Median	-168.14
		75%	-29.78
		Min,Max	-306.5,-29.8
		95% CI	-1926.19, 1589.92
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-44.33 (48.885)
		25%	-78.89
		Median	-44.33
		75%	-9.76
		Min,Max	-78.9,-9.8
		95% CI	-483.54, 394.89

追加表 7 : Table 2.1.2b

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL LLT use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline LLT	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline LLT	Week 56-LOCF	N	1
		Mean (SD)	289.00 (NA)
		25%	289.00
		Median	289.00
		75%	289.00
		Min,Max	289.0,289.0
		95% CI	
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	1
		Mean (SD)	-99.50 (NA)
		25%	-99.50
		Median	-99.50
		75%	-99.50
		Min,Max	-99.5,-99.5
		95% CI	
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	1
		Mean (SD)	-25.61 (NA)
		25%	-25.61
		Median	-25.61
		75%	-25.61
		Min,Max	-25.6,-25.6
		95% CI	
	Week 78-LOCF	N	1
		Mean (SD)	563.00 (NA)
		25%	563.00
		Median	563.00
		75%	563.00
		Min,Max	563.0,563.0
		95% CI	

追加表 7 : Table 2.1.2b

Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26, 56 and 78-LOCF by BL LLT use: HoFH Indication
(Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Baseline LLT	Result	Statistic	Total N=29
No Baseline LLT	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	1
		Mean (SD)	174.50 (NA)
		25%	174.50
		Median	174.50
		75%	174.50
		Min,Max	174.5,174.5
		95% CI	
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	1
		Mean (SD)	44.92 (NA)
		25%	44.92
		Median	44.92
		75%	44.92
		Min,Max	44.9,44.9
		95% CI	

追加表 8 : Table 7.1

Summary of Change from Screening to Baseline for Study 733-030: LDL-C (mg/dL)

Statistic	Screening Result N=9	Baseline Result N=9	Change from Baseline to screening N=9	% Change from Baseline to screening N=9
N	9	9	9	9
Mean (SD)	200.3 (75.04)	194.8 (61.79)	-5.6 (32.71)	0.1 (18.67)
Median	193.0	183.0	-12.0	-9.0
Min,Max	125,361	122,319	-43,53	-19,41

追加表 9 : Table 24.2.1

Summary of LDL-C (mg/dL)by Genetic Mutation: AEGR-733-030

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=9
True homozygous	Baseline	N	4
		Mean (SD)	216.00 (72.911)
		25%	167.00
		Median	197.00
		75%	265.00
		Min,Max	151.0,319.0
		95% CI	99.98, 332.02
	Week 26-LOCF	N	4
		Mean (SD)	150.25 (79.968)
		25%	84.50
		Median	150.00
		75%	216.00
		Min,Max	63.0,238.0
		95% CI	23.00, 277.50
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	4
		Mean (SD)	-74.25 (31.834)
		25%	-93.25
		Median	-88.25
		75%	-55.25
		Min,Max	-93.5,-27.0
		95% CI	-124.91, -23.59
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	4
		Mean (SD)	-36.04 (19.892)
		25%	-51.93
		Median	-37.48
		75%	-20.16
		Min,Max	-57.0,-12.2
		95% CI	-67.70, -4.39

追加表 9 : Table 24.2.1

Summary of LDL-C (mg/dL)by Genetic Mutation: AEGR-733-030

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=9
True homozygous	Week 56-LOCF	N	3
		Mean (SD)	131.00 (84.327)
		25%	65.00
		Median	102.00
		75%	226.00
		Min,Max	65.0,226.0
		95% CI	-78.48, 340.48
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-58.00 (55.143)
		25%	-97.50
		Median	-81.50
		75%	5.00
		Min,Max	-97.5,5.0
		95% CI	-194.98, 78.98
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-34.08 (31.655)
		25%	-55.63
		Median	-48.87
		75%	2.26
		Min,Max	-55.6,2.3
		95% CI	-112.72, 44.55

追加表 9 : Table 24.2.1

Summary of LDL-C (mg/dL)by Genetic Mutation: AEGR-733-030

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=9
Compound heterozygous	Baseline	N	2
		Mean (SD)	224.50 (45.962)
		25%	192.00
		Median	224.50
		75%	257.00
		Min,Max	192.0,257.0
		95% CI	-188.45, 637.45
	Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	123.50 (9.192)
		25%	117.00
		Median	123.50
		75%	130.00
		Min,Max	117.0,130.0
		95% CI	40.91, 206.09
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-105.25 (51.265)
		25%	-141.50
		Median	-105.25
		75%	-69.00
		Min,Max	-141.5,-69.0
		95% CI	-565.85, 355.35
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-44.71 (14.188)
		25%	-54.74
		Median	-44.71
		75%	-34.67
		Min,Max	-54.7,-34.7
		95% CI	-172.18, 82.77

追加表 9 : Table 24.2.1

Summary of LDL-C (mg/dL)by Genetic Mutation: AEGR-733-030

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=9
Compound heterozygous	Week 56-LOCF	N	2
		Mean (SD)	142.50 (12.021)
		25%	134.00
		Median	142.50
		75%	151.00
		Min,Max	134.0,151.0
		95% CI	34.50, 250.50
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-86.25 (30.052)
		25%	-107.50
		Median	-86.25
		75%	-65.00
		Min,Max	-107.5,-65.0
		95% CI	-356.26, 183.76
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-37.12 (6.309)
		25%	-41.59
		Median	-37.12
		75%	-32.66
		Min,Max	-41.6,-32.7
		95% CI	-93.81, 19.56

追加表 9 : Table 24.2.1

Summary of LDL-C (mg/dL)by Genetic Mutation: AEGR-733-030

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=9
Combined LDLR/PCSK-9	Baseline	N	3
		Mean (SD)	146.67 (31.390)
		25%	122.00
		Median	136.00
		75%	182.00
		Min,Max	122.0,182.0
		95% CI	68.69, 224.64
	Week 26-LOCF	N	3
		Mean (SD)	71.00 (18.735)
		25%	56.00
		Median	65.00
		75%	92.00
		Min,Max	56.0,92.0
		95% CI	24.46, 117.54
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-75.00 (44.576)
		25%	-118.00
		Median	-78.00
		75%	-29.00
		Min,Max	-118.0,-29.0
		95% CI	-185.73, 35.73
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-48.89 (21.807)
		25%	-64.48
		Median	-58.21
		75%	-23.97
		Min,Max	-64.5,-24.0
		95% CI	-103.06, 5.29

追加表 9 : Table 24.2.1

Summary of LDL-C (mg/dL)by Genetic Mutation: AEGR-733-030

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=9
Combined LDLR/PCSK-9	Week 56-LOCF	N	3
		Mean (SD)	81.00 (30.512)
		25%	56.00
		Median	72.00
		75%	115.00
		Min,Max	56.0,115.0
		95% CI	5.20, 156.80
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-65.00 (53.694)
		25%	-111.00
		Median	-78.00
		75%	-6.00
		Min,Max	-111.0,-6.0
		95% CI	-198.38, 68.38
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-41.27 (31.474)
		25%	-60.66
		Median	-58.21
		75%	-4.96
		Min,Max	-60.7,-5.0
		95% CI	-119.46, 36.91

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
True homozygous	Baseline	N	7
		Mean (SD)	416.75 (88.724)
		25%	357.12
		Median	382.64
		75%	500.00
		Min,Max	307.0,565.0
		95% CI	334.69, 498.80
	Week 26-LOCF	N	7
		Mean (SD)	252.93 (121.588)
		25%	174.40
		Median	271.00
		75%	360.00
		Min,Max	28.0,388.0
		95% CI	140.48, 365.38
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	7
		Mean (SD)	-163.82 (147.302)
		25%	-312.45
		Median	-182.72
		75%	-39.00
		Min,Max	-350.5,53.0
		95% CI	-300.05, -27.58
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	7
		Mean (SD)	-37.03 (35.676)
		25%	-55.30
		Median	-45.80
		75%	-9.13
		Min,Max	-92.6,17.3
		95% CI	-70.03, -4.04

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
True homozygous	Week 56-LOCF	N	6
		Mean (SD)	252.04 (88.547)
		25%	169.37
		Median	290.72
		75%	323.00
		Min,Max	114.0,324.4
		95% CI	159.12, 344.97
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-183.00 (72.600)
		25%	-240.53
		Median	-200.87
		75%	-104.00
		Min,Max	-264.5,-87.2
		95% CI	-259.18, -106.81
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-42.50 (17.714)
		25%	-52.57
		Median	-42.69
		75%	-24.36
		Min,Max	-69.9,-22.8
		95% CI	-61.09, -23.91
	Week 78-LOCF	N	6
		Mean (SD)	233.15 (85.048)
		25%	135.00
		Median	244.64
		75%	321.00
		Min,Max	131.1,322.5
		95% CI	143.90, 322.40

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
True homozygous	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-201.89 (142.721)
		25%	-264.00
		Median	-186.43
		75%	-106.00
		Min,Max	-433.9,-34.6
		95% CI	-351.67, -52.11
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	6
		Mean (SD)	-43.71 (25.356)
		25%	-64.33
		Median	-43.30
		75%	-24.82
		Min,Max	-76.8,-9.7
		95% CI	-70.32, -17.10

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
Compound heterozygous	Baseline	N	19
		Mean (SD)	312.94 (115.788)
		25%	228.35
		Median	279.97
		75%	414.54
		Min,Max	152.4,477.6
		95% CI	257.13, 368.74
	Week 26-LOCF	N	19
		Mean (SD)	174.31 (97.620)
		25%	95.13
		Median	148.11
		75%	205.34
		Min,Max	74.2,442.8
		95% CI	127.26, 221.36
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	19
		Mean (SD)	-138.62 (127.707)
		25%	-248.07
		Median	-106.92
		75%	-23.50
		Min,Max	-342.6,49.3
		95% CI	-200.18, -77.07
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	19
		Mean (SD)	-39.51 (32.045)
		25%	-71.91
		Median	-51.53
		75%	-10.91
		Min,Max	-78.3,20.5
		95% CI	-54.95, -24.06

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
Compound heterozygous	Week 56-LOCF	N	15
		Mean (SD)	176.35 (134.630)
		25%	93.19
		Median	145.40
		75%	182.14
		Min,Max	18.9,567.0
		95% CI	101.79, 250.91
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	15
		Mean (SD)	-149.54 (132.380)
		25%	-291.19
		Median	-162.22
		75%	-87.97
		Min,Max	-298.5,158.5
		95% CI	-222.85, -76.23
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	15
		Mean (SD)	-45.89 (35.425)
		25%	-69.66
		Median	-61.86
		75%	-21.93
		Min,Max	-89.5,38.8
		95% CI	-65.51, -26.27
	Week 78-LOCF	N	15
		Mean (SD)	183.95 (120.276)
		25%	116.01
		Median	158.00
		75%	166.28
		Min,Max	71.2,566.0
		95% CI	117.34, 250.55

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
Compound heterozygous	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	15
		Mean (SD)	-141.94 (127.937)
		25%	-274.56
		Median	-150.81
		75%	-64.00
		Min,Max	-313.2,157.5
		95% CI	-212.79, -71.09
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	15
		Mean (SD)	-41.27 (29.674)
		25%	-62.72
		Median	-40.47
		75%	-30.46
		Min,Max	-72.5,38.6
		95% CI	-57.71, -24.84

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
2nd Mutation Not Known	Baseline	N	3
		Mean (SD)	303.32 (86.085)
		25%	216.36
		Median	305.11
		75%	388.50
		Min,Max	216.4,388.5
		95% CI	89.48, 517.17
	Week 26-LOCF	N	3
		Mean (SD)	155.46 (104.688)
		25%	82.00
		Median	109.05
		75%	275.33
		Min,Max	82.0,275.3
		95% CI	-104.60, 415.52
	Change from baseline to Week 26-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-147.86 (142.750)
		25%	-306.50
		Median	-107.31
		75%	-29.78
		Min,Max	-306.5,-29.8
		95% CI	-502.47, 206.75
	% Change from baseline to Week 26-LOCF	N	3
		Mean (SD)	-46.08 (34.701)
		25%	-78.89
		Median	-49.60
		75%	-9.76
		Min,Max	-78.9,-9.8
		95% CI	-132.28, 40.12

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
2nd Mutation Not Known	Week 56-LOCF	N	2
		Mean (SD)	207.15 (115.760)
		25%	125.29
		Median	207.15
		75%	289.00
		Min,Max	125.3,289.0
		95% CI	-832.92, 1247.21
	Change from baseline to Week 56-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-95.28 (5.962)
		25%	-99.50
		Median	-95.28
		75%	-91.07
		Min,Max	-99.5,-91.1
		95% CI	-148.85, -41.71
	% Change from baseline to Week 56-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-33.85 (11.653)
		25%	-42.09
		Median	-33.85
		75%	-25.61
		Min,Max	-42.1,-25.6
		95% CI	-138.55, 70.85
	Week 78-LOCF	N	2
		Mean (SD)	340.09 (315.249)
		25%	117.17
		Median	340.09
		75%	563.00
		Min,Max	117.2,563.0
		95% CI	-2492.32, 3172.49

追加表 10 : Table 24.2.2

Summary of LDL-C (mg/dL) by Genetic Mutation: AEGR-733-005

Genetic Mutation	Result	Statistic	Total N=29
2nd Mutation Not Known	Change from baseline to Week 78-LOCF	N	2
		Mean (SD)	37.66 (193.527)
		25%	-99.19
		Median	37.66
		75%	174.50
		Min,Max	-99.2,174.5
		95% CI	-1701.12, 1776.43
	% Change from baseline to Week 78-LOCF	N	2
		Mean (SD)	-0.46 (64.178)
		25%	-45.84
		Median	-0.46
		75%	44.92
		Min,Max	-45.8,44.9
		95% CI	-577.08, 576.15

7.3 ISE Appendix の図表リスト

Tables

Table 1.1	Subject Disposition by Study Pool
Table 1.2.1	Subjects Disposition by Study Pool
Table 1.2.2	Subject Disposition: Elevated LDL-C and Other Risk Factors
Table 1.3	Subject Disposition by Study
Table 2.1	Demographics: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 2.2	Demographics: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 3.1	Study Drug Exposure: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 3.2	Study Drug Exposure: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.1.1A	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.1.1B	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.1.1.2A	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.1.1.2B	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.1.2.1A	Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL- C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.1.2.1B	Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.1.2.2A	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.1.2.2B	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.1.2.3A	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) using WOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.1.2.3B	Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L) using WOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.2.1	Proportion of Responders: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.2.2	Proportion of Responders: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.3.1	Repeated Measures Regression for Overall Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.3.2	Repeated Measures Regression for Overall Percent Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.4.1A	Summary and Change from Baseline in Total Cholesterol (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.4.1B	Summary and Change from Baseline in Total Cholesterol (mmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.4.1C	Summary and Change from Baseline in Total Cholesterol (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.4.1D	Summary and Change from Baseline in Total Cholesterol (mmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.4.2A	Summary and Change from Baseline in Total Cholesterol (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.4.2B	Summary and Change from Baseline in Total Cholesterol (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.4.2C	Summary and Change from Baseline in Observed Total Cholesterol (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.4.2D	Summary and Change from Baseline in Observed Total Cholesterol (mmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.5.1A	Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.5.1B	Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.5.1C	Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mg/dL) using LOCF HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.5.1D	Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)
Table 4.5.2A	Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)
Table 4.5.2.B	Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.5.2C Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.5.2D Summary and Change from Baseline in non HDL-C (mmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.6.1A Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.6.1B Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.6.1C Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.6.1D Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.6.2A Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.6.2.B Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.6.2C Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.6.2D Summary and Change from Baseline in Triglycerides (mmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.7.1A Summary and Change from Baseline in Apo B (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.7.1B Summary and Change from Baseline in Apo B (g/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.7.1C Summary and Change from Baseline in Apo B (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.7.1D Summary and Change from Baseline in Apo B (g/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.7.2A Summary and Change from Baseline in Apo B (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.7.2.B Summary and Change from Baseline in Apo B (g/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.7.2C Summary and Change from Baseline in Apo B (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.7.2D Summary and Change from Baseline in Apo B (g/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.8.1A Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.8.1B Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.8.1C Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.8.1D Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.8.2A Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.8.2B Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.8.2C Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.8.2D Summary and Change from Baseline in VLDL-C (mmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.9.1A Summary and Change from Baseline in Lp(a) (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.9.1B Summary and Change from Baseline in Lp(a) (nmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.9.1C Summary and Change from Baseline in Lp(a) (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.9.1D Summary and Change from Baseline in Lp(a) (nmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.9.2A Summary and Change from Baseline in Lp(a) (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.9.2B Summary and Change from Baseline in Lp(a) (nmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.10.1A Summary and Change from Baseline in HDL-C (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.10.1B Summary and Change from Baseline in HDL-C (mmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.10.1C Summary and Change from Baseline in HDL-C (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.10.1D Summary and Change from Baseline in HDL-C (mmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.10.2A Summary and Change from Baseline in HDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.10.2.B Summary and Change from Baseline in HDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.10.2C Summary and Change from Baseline in HDL-C (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.10.2D Summary and Change from Baseline in HDL-C (mmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.11.1A Summary and Change from Baseline in Apo AI (mg/dL): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.11.1B Summary and Change from Baseline in Apo AI (g/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.11.1C Summary and Change from Baseline in Apo AI (mg/dL) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.11.1D Summary and Change from Baseline in Apo AI (g/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.11.2A Summary and Change from Baseline in Apo AI (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.11.2.B Summary and Change from Baseline in Apo AI (g/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.11.2C Summary and Change from Baseline in Apo AI (mg/dL) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.11.2D Summary and Change from Baseline in Apo AI (g/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.12.1A Summary and Change from Baseline in hsCRP (mg/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.12.1B Summary and Change from Baseline in hsCRP (nmol/L): HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.12.1C Summary and Change from Baseline in hsCRP (mg/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.12.1D Summary and Change from Baseline in hsCRP (nmol/L) using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.12.2A Summary and Change from Baseline in hsCRP (mg/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.12.2B Summary and Change from Baseline in hsCRP (nmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.12.2C Summary and Change from Baseline in hsCRP (mg/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.12.2D Summary and Change from Baseline in hsCRP (nmol/L) using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.13.1A Summary and Change from Baseline in Ratio of Total Cholesterol and HDL-C: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.13.1B Summary and Change from Baseline in Ratio of Total Cholesterol and HDL-C using LOCF: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 4.13.2A Summary and Change from Baseline in Ratio of Total Cholesterol and HDL-C: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 4.13.2B Summary and Change from Baseline in Ratio of Total Cholesterol and HDL-C using LOCF: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 5.1A Dose Response Analysis: Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 5.1B Dose Response Analysis: Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 5.2A Dose Potency Analysis: Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 5.2B Dose Potency Analysis: Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 5.3 Dose Response Analysis: Change from Baseline in LDL-C: HoFH Indication (Full Analysis Set)

Table 6.1.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Subjects < 65 Years Old (Full Analysis Set)

Table 6.1.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Subjects < 65 Years Old (Full Analysis Set)

Table 6.1.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Subjects >= 65 Years Old (Full Analysis Set)

Table 6.1.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Subjects >= 65 Years Old (Full Analysis Set)

Table 6.2.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Males (Full Analysis Set)

Table 6.2.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Males (Full Analysis Set)

Table 6.2.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Females (Full Analysis Set)

Table 6.2.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Females (Full Analysis Set)

Table 6.3.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Caucasian (Full Analysis Set)

Table 6.3.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Caucasian (Full Analysis Set)

Table 6.3.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Non-Caucasian (Full Analysis Set)

Table 6.3.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Non-Caucasian (Full Analysis Set)

Table 6.4.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Hispanic/Latino (Full Analysis Set)

Table 6.4.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Hispanic/Latino (Full Analysis Set)

Table 6.4.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Non-Hispanic/Latino (Full Analysis Set)

Table 6.4.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Non-Hispanic/Latino (Full Analysis Set)

Table 6.5.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, BMI < 30 kg/m^2 (Full Analysis Set)

Table 6.5.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, BMI < 30 kg/m^2 (Full Analysis Set)

Table 6.5.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, BMI >= 30 kg/m^2 (Full Analysis Set)

Table 6.5.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, BMI >= 30 kg/m^2 (Full Analysis Set)

Table 6.6.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Current Smoker (Full Analysis Set)

Table 6.6.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Current Smoker (Full Analysis Set)

Table 6.6.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Not Current Smoker (Full Analysis Set)

Table 6.6.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, Not Current Smoker (Full Analysis Set)

Table 6.7.1A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, LDL-C Lower Tertile (Full Analysis Set)

Table 6.7.1B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, LDL-C Lower Tertile (Full Analysis Set)

Table 6.7.2A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, LDL-C Middle Tertile (Full Analysis Set)

Table 6.7.2B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, LDL-C Middle Tertile (Full Analysis Set)

Table 6.7.3A Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mg/dL): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, LDL-C Upper Tertile (Full Analysis Set)

Table 6.7.3B Summary and Change from Baseline in Observed LDL-C (mmol/L): Elevated LDL-C and Other Risk Factors, LDL-C Upper Tertile (Full Analysis Set)

Table 6.8.1A Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication, US/Canada (Full Analysis Set)

Table 6.8.1B Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L): HoFH Indication, US/Canada (Full Analysis Set)

Table 6.8.2A Summary and Change from Baseline in LDL-C (mg/dL): HoFH Indication, Ex US/Canada (Full Analysis Set)

Table 6.8.2B Summary and Change from Baseline in LDL-C (mmol/L): HoFH Indication, Ex US/Canada (Full Analysis Set)

Table 7.1 Percent Change from Baseline in Observed LDL-C by Study Results: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Table 8.1 Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26/LOCF by Baseline Statin: HoFH Indication (Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Table 8.2 Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26/LOCF by Gender: HoFH Indication (Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Table 8.3 Summary of LDL-C (mg/dL) at Week 26/LOCF by Baseline LDL-C: HoFH Indication (Safety Population) Study UP1002 / 733-005

Table 9 Regression Analysis of Change from Baseline in HDL-C (mg/dL) using LOCF at Week 26 (Full Analysis Set) Study UP1002 / 733-005

Table 10 Regression Analysis of Absolute Change from Baseline in LDL-C using LOCF at Week 26: HoFH Indication (Full Analysis Set) Study UP1002/733-005

Figures

Figure 1 Week 26 Percent Change in LDL-C using LOCF by Subject (Study UP1002/733-005, FAS)

Figure 2 Week 26 Percent Change in LDL-C using LOCF by Subject (Study UP1002/733-005, Completers)

Figure 5.3A Dose Response Analysis, Week 56 Change from Baseline in LDL-C, HoFH Indication (Full Analysis Set)

Figure 5.3B Dose Response Analysis, Maximum % Decrease from Baseline in LDL-C, HoFH Indication (Full Analysis Set)

Figure 7.1A Week 2 Percent Change from Baseline in Observed LDL-C by Study Results: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Figure 7.1B Week 4 Percent Change from Baseline in Observed LDL-C by Study Results: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)

Figure 7.1C Week 8 Percent Change from Baseline in Observed LDL-C by Study Results: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Full Analysis Set)