目次

表目次 8
図目次 18
略号一覧 19
1. 医薬品への曝露 21
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 21
1.1.1 背景 21
1.1.1.1 ホモ接合体家族性高コレステロール血症 21
1.1.1.2 ロミタピドメシル酸塩 22
1.1.2 臨床試験の概観 24
1.1.3 安全性データが得られた試験の記述 33
1.1.4 安全性評価の概要 34
1.1.5 安全性の併合解析 42
1.1.6 安全性データの解析 46
1.1.6.1 被験者の内訳と曝露状況 46
1.1.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 46
1.1.6.3 治験薬の曝露状況 47
1.1.6.4 有害事象 47
1.1.6.5 胃腸障害の症状判定基準（GSRS） 52
1.1.6.6 臨床検査値 52
1.1.6.7 肝脂肪量 56
1.1.6.8 バイタルサイン及び BMI 56
1.1.6.9 肺機能検査 57
1.1.6.10 心電図 57
1.1.6.11 併用薬 57
1.2 全般的な曝露状況 58
1.2.1 併合別の被験者の内訳 58
1.2.2 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：HoFH 患者を対象とした試験の併合 59

1.2.3 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 64
1.2.4 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：単回投与試験の併合 66
1.2.5 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：反復投与試験の併合 67
1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 68
1.3.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：HoFH 患者を対象とした試験の併合 68
1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 70
1.3.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性:単回投与試験の併合 73
1.3.4 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性:反復投与試験の併合 73
2. 有害事象 75
2.1 有害事象の解析 75
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 82
2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合 83
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象:高コレステロール血症患者を対象とした試験の 併合 117
2.1.1.3 比較的よく見られる有害事象：単回投与試験の併合 136
2.1.1.4 比較的よく見られる有害事象：反復投与試験の併合 138
2.1.1.5 その他の試験でよく見られる有害事象 142
2.1.2 死亡 143
2.1.3 その他の重篤な有害事象 144
2.1.3.1 重篤な有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合 144
2.1.3.2 重篤な有害事象:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 149
2.1.3.3 重篤な有害事象：単回投与試験の併合 152
2.1.3.4 重篤な有害事象：反復投与試験の併合 152
2.1.3.5 重篤な有害事象：その他の試験 152
2.1.4 その他の重要な有害事象 152

2.1.4.1 高度の有害事象 152
2.1.4.2 投与中止に至った有害事象 165
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 178
2.1.5.1 胃腸障害 178
2.1.5.2 肝障害 207
2.1.5.3 体重減少 227
2.1.5.4 虚血性心疾患 229
2.1.5.5 横紋筋融解症／ミオパチー 233
2.1.5.6 喘息／気管支痙攣 244
2.1.5.7 脳血管障害 245
2.1.5.8 がん／悪性腫瘍 245
2.2 個別有害事象の文章による説明 245
3. 臨床検査値の評価 246
3.1 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ 246
3.1.1 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ：HoFH 患者を対象とした試験の併合 246
3.1.1.1 パラメータの推移に関する記述統計量 246
3.1.1.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化 248
3.1.2 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 250
3.1.2.1 記述統計量の経時変化 250
3.1.2.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化 251
3.1.3 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ：単回投与試験の併合 252
3.1.3.1 記述統計量の経時変化 252
3.1.3.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化 252
3.2 血液生化学検査 253
3.2.1 血液生化学検査：HoFH 患者を対象とした試験の併合 253
3.2.1.1 記述統計量の経時変化 253
3.2.1.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化 254

3.2.2 血液生化学検査:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 256
3.2.2.1 記述統計量の経時変化 256
3.2.2.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化 257
3.2.3 血液生化学検査：単回投与試験の併合 257
3.2.3.1 記述統計量の経時変化 257
3.2.3.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化 258
3.3 肝機能検査 258
3.3.1 肝機能検査：HoFH 患者を対象とした試験の併合 258
3.3.1.1 記述統計量の経時変化 258
3.3.1.2 個々の被験者の変化 266
3.3.1.3 肝機能検査異常の発現までの投与期間と持続期間 280
3.3.2 肝機能検査:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 281
3.3.2.1 記述統計量の経時変化 281
3.3.2.2 個々の被験者の変化 284
3.3.2.3 肝機能検査異常の発現までの投与期間と持続期間 287
3.3.3 肝機能検査：単回投与試験の併合 287
3.3.3.1 記述統計量の経時変化 287
3.3.3.2 個々の被験者の変化 289
3.4 肝脂肪量 289
3.4.1 肝脂肪量：HoFH 患者を対象とした試験の併合 289
3.4.2 肝脂肪量:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 296
3.5 肝障害バイオマーカー:HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験 299
3.6 脂溶性ビタミン及び脂肪酸 299
3.6.1 脂溶性ビタミン：HoFH 患者を対象とした試験の併合 300
3.6.2 脂溶性ビタミン:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 302
3.6.3 脂肪酸：HoFH 患者を対象とした試験の併合 302

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 305
4.1 バイタルサイン、体重及び BMI 305
4.1.1 バイタルサイン、体重及び BMI：HoFH 患者を対象とした試験の併合 305
4.1.2 バイタルサイン、体重及び BMI：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 307
4.1.3 バイタルサイン及び体重：単回投与試験の併合 308
4.2 心電図 308
4.2.1 QT/QTc 評価試験：AEGR-733-011 試験 309
4.2.2 心電図：HoFH 患者を対象とした試験の併合 313
4.2.2.1 治験実施施設による心電図判定 313
4.2.2.2 中央判定による心電図データの読取り結果：UP1002/AEGR-733-005 試験 318
4.2.3 心電図：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 320
4.3 肺機能検査 321
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 322
5.1 内因性要因 322
5.1.1 年齢別 322
5.1.1.1 年齢に基づく部分集団で集計した TEAE 322
5.1.1.2 年齢に基づく部分集団で集計した肝機能検査 323
5.1.2 性別 323
5.1.2.1 性別に基づく部分集団で集計した TEAE 323
5.1.2.2 性別に基づく部分集団で集計した肝機能検査結果 324
5.1.3 人種別 325
5.1.3.1 人種に基づく部分集団で集計した TEAE 325
5.1.3.2 人種に基づく部分集団で集計した肝機能検査結果 332
5.1.4 体格指数（BMI）別 333
5.1.4.1 BMI に基づく部分集団で集計した TEAE 333
5.1.4.2 BMI に基づく部分集団で集計した肝機能検査値 334
5.1.5 肝機能に基づいて集計した TEAE プロファイル 334

5.1.6 腎機能に基づいて集計した TEAE プロファイル 335
5.1.7 脂質のベースライン値と冠動脈疾患のリスク 336
5.1.7.1 脂質のベースライン値と冠動脈疾患のリスクに基づいて集計した TEAE プロファイル 336
5.1.7.2 脂質のベースライン値に基づいて集計した肝機能検査値 337
5.1.8 肝脂肪率のベースライン値に基づいて集計した肝機能検査値 341
5.1.9 ALT、AST、トリグリセリド、LDL-C 及び肝脂肪率の間の相関分析 342
5.2 外因性要因 343
5.2.1 低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別に集計した TEAE：HoFH 患者を対象とした試験の併合 343
5.2.2 喫煙習慣の有無別に集計した TEAE：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 347
5.2.3 ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別に集計した TEAE：HoFH 患者を対象とした試験の併合 348
5.3 薬物相互作用 352
5.3.1 他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響 353
5.3.2 本剤の薬物動態に及ぼす影響 355
5.4 妊娠及び授乳時の使用 355
5.5 過量投与 356
5.6 薬物乱用 356
5.7 離脱症状及び反跳現象 356
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 356
6. 市販後データ 357
6.1 市販後の曝露状況 357
6.2 市販後データの蓄積 359
6.2.1 死亡 359
6.2.2 重篤及び非重篤な副作用 363
6.3 結論 368
7. 安全性のまとめ 369

8. 参考文献 375
9. 付録 377
9.1 ISS Appendix の表リスト 377
9.2 ISS Appendix の図リスト 405
9.3 最終投与日までに発現した有害事象の集計表のリスト 407
9.4 追加した表 421

表目次

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約 26
表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価 35
表 3　併合データによる安全性評価の対象となった被験者数一覧 42
表 4　有害事象の解析対象とした部分集団 51
表 5　併合データ別の被験者の内訳 58
表 6　試験ごとの被験者の内訳－HoFH 患者を対象とした試験の併合 61
表 7　試験別の本剤の曝露状況－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 63
表 8　被験者の内訳－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 65
表 9　治験薬の曝露状況－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 （安全性解析対象集団） 66
表 10　治験薬の曝露状況－反復投与試験の併合（安全性解析対象集団） 67
表 11　人口統計学的特性－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団） 69
表 12　人口統計学的特性－高コレステロール血症患者を対象とした試験（安全性解析対象集団） 71
表 13　人口統計学的特性－反復投与試験の併合（安全性解析対象集団） 74
表 14　TEAE の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団） ［試験別及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 （Week 26 までの集計）］ 77
表 15　最終投与日までに発現した有害事象の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［試験別及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合（Week 26 までの集計）］ 77
表 16　TEAE の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合（Week 26 までの集計）、 Week 26 における最終用量別］ 78
表 17　最終投与日までに発現した有害事象の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 （Week 26 までの集計）、Week 26 における最終用量別］ 78
表 18　TEAE の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［AEGR-733-030 試験の Week 26 及び 56 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78 から 296 まで、並びに UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 79

表 19　最終投与日までに発現した有害事象の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［AEGR-733-030 試験の Week 26 及び 56 まで、UP1002/ AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78 から 296 まで、並びに UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 79

表 20　TEAE の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）［用量群別］ 80

表 21　最終投与日までに発現した有害事象の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）［用量群別］ 80

表 22　TEAE の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 N=387）［スタチン併用との比較］ 81

表 23　最終投与日までに発現した有害事象の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 N=387）［スタチン併用との比較］ 81

表 24　TEAE の概要－単回投与試験の併合（安全性解析対象集団） 82

表 25　TEAE の概要－反復投与試験の併合（安全性解析対象集団） 82

表 26　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］ 86

表 27　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］ 90

表 28　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［評価期間別（Week 26 まで、Week 26～Week 56、Week 56 まで）］ 94

表 29　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）　［Week 26 における最終用量別（Week 56 までの集計）］ 96

表 30　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 98

表 31　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験(安全性解析対象集団)［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 103

表 32　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 までの集計）］ 108

表 33　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 以降の集計）］ 110

表 34　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 までの集計）］ 111

表 35　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 以降の集計）］ 114

表 36　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 120

表 37　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団）［単剤投与］ 121

表 38　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団；N=387）［スタチン併用の有無別］ 124

表 39　比較的よく見られる TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団；N=357）［脂質低下薬別］ 126

表 40　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 129

表 41　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団）［単剤投与］ 130

表 42　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団；N=387）［スタチン併用の有無別］ 131

表 43　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団；N=357）［脂質低下薬別］ 133

表 44　いずれかの投与群で発現率 10%以上の TEAE－単回投与試験の併合（安全性解析対象集団） 137

表 45　最終投与日までに発現した重篤な有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］ 146

表 46　最終投与日までに発現した重篤な有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 147

表 47　重篤な TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 150

表 48　最終投与日までに発現した重篤な有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 151

表 49　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］ 155

表 50　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）　［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］ 157

表 51　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 158

表 52　本剤群で 2 例以上の被験者に発現した高度の TEAE －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 162

表 53　最終投与日までに本剤群で 2 例以上の被験者に発現した高度の有害事象 －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 163

表 54　投与中止に至った TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］ 167

表 55　最終投与日までに発現した投与中止に至った有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］ 168

表 56　投与中止に至った TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 169

表 57　最終投与日までに発現した投与中止に至った有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］ 170

表 58　本剤群で 2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った TEAE －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....173

表 59　最終投与日までに本剤群で 2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象 －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....175

表 60　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 における最終用量別］.....182

表 61　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象 －UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 まで）］.....184

表 62　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象 －UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］.....185

表 63　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象（又は TEAE）[1]の一覧－AEGR-733-030 試験［Week 56 までの集計］.....187

表 64　消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］.....191

表 65　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］.....192

表 66　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象（又は TEAE）[1] －AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］.....193

表 67　消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］.....194

表 68　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、 UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］.....195

表 69　消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....200

表 70　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....201

表 71　最終投与日までに発現した消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞の有害事象（又は TEAE）[1] －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....205

表 72　肝障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］.....208

表 73　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］.....209

表 74　肝障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］.....211

表 75　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした外国試験（安全性解析対象集団）　［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、 UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した試験終了まで］.....216

表 76　最終投与日までに発現した重症度別の肝障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した試験終了まで］.....217

表 77　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象 －UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 まで）］.....218

表 78　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象 －UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］.....219

表 79　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象 －UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 における最終用量別（試験終了まで）］.....220

表 80　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象（又は TEAE）[1]の一覧－AEGR-733-030 試験.....221

表 81　最終投与日までに発現した肝障害の概要 －UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）.....223

表 82　肝障害の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....225

表 83　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....226

表 84　最終投与日までに発現した虚血性心疾患の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］.....230

表 85　最終投与日までに発現した虚血性心疾患の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］.....231

表 86　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] －HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］.....236

表 87　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] －UP1002/AEGR-733-005 試験、及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［重症度別］.....237

表 88　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] －UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 まで）］.....238

表 89　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] －UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］.....239

表 90　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] －UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 における最終用量別］.....240

表 91　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] －AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）.....241

表 92　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] の一覧－AEGR-733-030 試験.....242

表 93　肝機能パラメータの最悪値（最高値）のベースラインからの変化量の平均値－HoFH 患者を対象とした試験 （安全性解析対象集団）［UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］.....260

表 94　肝機能パラメータの最悪値（最高値）のベースラインからの変化量の平均値－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］ 261

表 95　肝機能パラメータの最悪値（最高値）のベースラインからの変化量の平均値－HoFH 患者を対象とした試験　（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（投与期間別及び全投与期間）］ 262

表 96　肝機能検査異常の最大値－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］ 273

表 97　肝機能検査異常の最大値－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］ 274

表 98　肝機能検査異常の最大値－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）　［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（投与期間別及び全投与期間）］ 275

表 99　ALT 及び AST 増加の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）　［発現時期別（Week 26 まで）］ 278

表 100　ALT 及び AST 増加の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験（安全性解析対象集団）　［発現時期別（Week 26 より後）］ 279

表 101　ALT 及び AST 増加の発現率　－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）　［Week 26 における最終用量別］ 280

表 102　肝機能検査のベースライン値及びベースラインからの最大の増加量　－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 282

表 103　肝機能検査異常の最大値　－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団） 286

表 104　肝機能検査のベースライン値及びベースラインからの最大の増加量－単回投与試験の併合（安全性解析対象集団） 288

表 105　肝脂肪率のベースライン値及びベースラインからの変化量　－UP1001 試験（安全性解析対象集団） 290

表 106　肝脂肪率のベースライン値及びベースラインからの変化量　－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団） 291

表 107　肝脂肪率のベースライン値及び試験終了までの各評価時点におけるベースラインからの変化量－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団） 292

表 108　肝脂肪率の最大の変化量 －HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001、UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-030 及び AEGR-733-012 試験］ 295

表 109　肝脂肪率－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 [1]; N=372） 297

表 110　肝脂肪率の最大の変化量 －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 [1]; N=372） 298

表 111　被験者番号 008-001 の心電図記録－[redacted]145-009 試験 321

表 112　外国及び国内の第 3 相試験で高頻度に発現した TEAE －HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］ 325

表 113　外国及び国内の第 3 相試験で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象 －HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］ 327

表 114　外国及び国内の第 3 相試験で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象 －HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 試験（Week 78 までの集計） 及び AEGR-733-030 試験（Week 56 までの集計）］ 329

表 115　トリグリセリドのベースライン値（200 mg/dL）で区分したときの ALT 及び AST 増加の発現率－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の併合 （安全性解析対象集団） 340

表 116　トリグリセリドのベースライン値（200 mg/dL）で区分したときの ALT 及び AST 増加の発現率－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団） 340

表 117　トリグリセリドのベースライン値（中央値）で区分したときの ALT 及び AST 増加の発現率－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団） 341

表 118　低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別の有害事象 及び臨床検査異常の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団） 345

表 119　低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別の有害事象 及び臨床検査異常の発現率－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団） 347

表 120　ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別の全 TEAE － AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団） 349

表 121　ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別の、いずれかの投与群で 最終投与日までに 2 例以上に発現した比較的よく見られる有害事象 － UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団） 350

表 122　性別、年齢、用量、国／地域別に集計した製造販売後の本剤の曝露状況 358
表 123　自発報告又は製造販売後の非介入試験の集計により累計で 2 例以上の個別症例安全性報告に記載された重篤な副作用の一覧.....364

図目次

図 1　胃腸障害の TEAE の初回発現までの期間－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 まで］.....197
図 2　胃腸障害の TEAE の初回発現までの期間 －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....203
図 3　ALT 及び AST の時間推移（箱ひげ図）－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）.....263
図 4　ALT の時間推移（箱ひげ図）－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（安全性解析対象集団）.....264
図 5　AST の時間推移（箱ひげ図）－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（安全性解析対象集団）.....265
図 6　ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別） －HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....266
図 7　AST の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別） －HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....267
図 8　ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別） －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....284
図 9　AST の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別） －高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）.....285
図 10　肝脂肪率の時間推移（箱ひげ図） －AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）.....293
図 11　肝脂肪率の時間推移（箱ひげ図） －UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）.....294
図 12　QTcI（ΔQTcI）のベースラインからの経時変化－AEGR-733-011 試験 ［投与群別］.....310
図 13　プラセボ又はケトコナゾールの効果で補正後の QTcI（ΔΔQTcI）の ベースラインからの経時変化－AEGR-733-011 試験［投与群別］.....311

略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism, and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
apo B	Apolipoprotein B	アポリポたん白質 B
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP III	Adult Treatment Panel III	成人治療パネル III
AUC	Area under the curve	血中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours after dosing (to immediately before next hemodialysis session)	時間 0 から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白
BMI	Body mass index	体格指数
[redacted]	[redacted]	－
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CVD	Cardiovascular disease	心血管疾患
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DLCO	Carbon monoxide lung diffusion	一酸化炭素肺拡散能
ECG	Electrocardiogram	心電図
eDISH	Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity	薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価
ESRD	End-stage renal disease	末期腎不全
FEF_{25-75}	Forced expiratory flow (25% - 75%)	25%-75%努力性呼気流量
FEV_1	Forced expiratory volume in 1 second	努力性呼気肺活量の 1 秒量
FVC	Forced vital capacity	努力性肺活量
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	gammna-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale	胃腸障害の症状判定基準
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol	高比重リポたん白質コレステロール
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
ICH	International Conference on Harmonisation	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICSR	Individual case study report	個別症例安全性報告
INR	International normalized ratio	国際標準比
IRR	Influx rate ratio	取り込み速度の比
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
LFT	Liver function tests	肝機能検査
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白

略称・略号	省略していない表現又は定義	
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪性肝炎
NCEP	National Cholesterol Education Program	全米コレステロール教育プログラム
NMRS	Nuclear magnetic resonance spectroscopy	核磁気共鳴分光法
P3NP	N-terminal peptide of procollagen type 3	3 型プロコラーゲンアミノ末端ペプチド
PFT	Pulmonary function test	肺機能検査
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語（MedDRA）
QTc	Corrected QT interval	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	individual corrected QT interval	個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔
SD	Standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA）
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TIMP	Metalloproteinase-1	メタロプロテアーゼ-1
T_{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
VLDL	Very-low-density lipoprotein	超低比重リポたん白質
WHO	World Health Organization	世界保健機関

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 背景

1.1.1.1 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、コレステロール代謝に遺伝的障害を有する稀な常染色体優性遺伝病であり、一般集団及び近縁の疾患であるヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）患者と比較して、血中低比重リポたん白質コレステロール(LDL-C)の異常高値、若年性のアテローム性動脈硬化症進展、心血管疾患(CVD)の好発及び平均余命の短縮をもたらす。HoFH は、一般的に LDL 受容体遺伝子が直接的に変異したホモ接合体及び複合ヘテロ接合体、又は LDL 受容体のエンドサイトーシス／リサイクリングに影響を与える他の遺伝子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。アポリポたん白質 B（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。

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、肘の結節性黄色腫、手伸筋腱及びアキレス腱の黄色腫、並びに大動脈及び大動脈弁にも影響する冠動脈、末梢血管系のアテローム性動脈硬化症などである（Marais, 2004 Clin Biochem Rev; Buja, 1979 Am J Pathol; Kwiterovich, 1974 J Clin Invest; Moorjani, 1993 Lancet）。一般に、アテローム性動脈硬化症を早期に発症した場合、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に至るため、ほとんどの患者は 30 歳を超えて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）。

HoFH の病態生理学に関する概要、並びに HoFH 患者に対する有効な治療法が存在しない現状、及びそれに伴う未だ満たされていない医療ニーズに関する詳細な検討に基づく治療の選択肢の現状について、2.7.3.1.1 項に記載した。

1.1.1.2　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ファースト・イン・クラスのミクロソームトリグリセリド転送たん白質（MTP）の低分子の選択的阻害薬であり、HoFH 治療を目的として開発中である。現時点で、本剤以外の MTP 阻害剤が販売されている国はない。また、本剤の作用機序は、他クラスの脂質低下薬（スタチン、胆汁酸封鎖薬、コレステロール吸収阻害薬）と異なり、薬理学的なクラス効果は現時点で明確ではない。

MTP 活性の阻害により、肝臓及び小腸における apo B 含有リポたん白質の形成過程が抑制される。すなわち、本剤の投与により、小腸でのトリグリセリドの吸収と肝臓での超低比重リポたん白質（VLDL）の産生及び分泌が阻害され、最終的に血中の脂質レベルが低下する。本剤の作用機序に基づくと、本剤による主な有害事象として胃腸障害及び肝臓のトリグリセリド蓄積に関連する事象が考えられる。

非臨床反復投与毒性試験では、本剤の標的器官として消化管、肝臓、肺及び精巣が特定された（2.6.6 項）。消化管、肺及び精巣の所見は、本剤の作用機序に関連した事象（消化管及び肝臓での脂肪蓄積、肺の組織球増殖症）、又は本剤の臨床用量と比較してはるかに高い用量を全身投与した場合にのみ認められた事象（精細管変性）であった。肝臓では、他にもトランスアミナーゼ上昇、亜急性炎症及び単細胞壊死が認められた。イヌを用いた 1 ヵ月試験を除き、全体として、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加と肝臓における単細胞壊死との間に明確な関連性は認められなかった。更に、ラットではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ALT より高かったことから、ラットにおける両酵素の主な供給源は肝臓以外にあることが示唆された。トランスアミナーゼ上昇の原因は、肝臓での直接的な作用ではなく、無 β リポたん白血症患者でよく見られるように MTP 阻害の下流効果である可能性がある（Zamel, 2008 Orphanet J Rare Dis）。肝臓の亜急性炎症は、ラットに特有の所見と考えられ、ヒトとの関連性は疑わしいと考えられた。肝臓の単細胞壊死は、ラットでは 6 ヵ月投与後及びイヌでは 1 ヵ月投与後に認められたが、長期投与試験（ラットに 2 年間、イヌに 1 年間投与）では、ロミタピド及びその主要代謝物の血漿中及び／又は肝臓での曝露量がより多かった場合でも認められなかった。したがって、本剤の長期投与を受けたヒトに対して、本所見がどのように関連するかは不明である。

ロミタピドは遺伝毒性を持たないため、げっ歯類のがん原性試験で見られた腫瘍は、遺伝毒性によるものではないと考えられる。ビタミン A 及び E のレベル低下、長期の低コレステロール血症といった要因が腫瘍形成に影響した可能性がある。げっ歯類で腫瘍形成が認められたことがヒトに普遍化できるかは不明である。しかし、HoFH 患者に対して本剤を投与した場合、腫瘍形成のリスク評価に際して、心血管系イベントのリスクが非常に高い患者集団において、心血管系の有害事象を低減し、更にそれによる死亡率を低減するというベネフィットを考慮する必要がある。

本剤はラット、ウサギ及びフェレットで胚・胎児毒性を示す。種を超えた胚・胎児毒性の所見は、本剤の作用機序に基づく脂質代謝に対する作用によると考えられる。本剤の投与を受けるべき HoFH 患者では、体循環する血液中の脂質レベルが極めて高いため、投与後の脂質レベルが基準値未満に低下することはないと考えられる。したがって、本剤の投与が胎児の発育に対して有害作用を及ぼすことはおそらくないと予想される。しかし、本剤については動物を用いた生殖発生毒性に関するメカニズム解析試験、及び妊婦を対象とした試験を実施しておらず、更に、動物試験では十分な安全域が設定されないため、妊婦、適切な避妊法を使用していない妊娠可能な女性に対しては、本剤を投与するべきではない。

幼若ラットを用いた毒性試験では、いずれの用量でも本剤の投与に伴い、雌雄共に血清中のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアルカリホスファターゼの増加、肝細胞所見の出現の増加、性成熟の遅延が認められた。神経行動学的パラメータ（自発運動、学習と記憶、聴覚性驚愕反射）及び長骨の成長に、投与に関連した影響は認められなかった。ビタミン非補給群に対しては、全般にビタミン補給群より大きな影響が認められ、脂溶性ビタミン／必須脂肪酸の補給により、幼若ラットに対する本剤の作用が一部軽減されることが示唆された。最も影響を受けたパラメータも、回復期間を経て、回復又は回復傾向ありのデータを示した。性成熟の遅延及び握力低下については、当該試験で用いたラットの本剤投与前の脂質レベルが基準値内であったため、高脂血症のヒト患者集団に対する関連性は不明である。

以上、安全性試験の結果より、本剤の使用に伴いヒトで起こる可能性のあるリスクが明らかになった。HoFH 患者に対する本剤の脂質低下作用と、それに伴う患者の生存期間延長の可能性を考慮すれば、本項に記載したリスクが患者に対するベネフィットを上回ることはないとする結論は妥当であると考えられる。

1.1.2 臨床試験の概観

本項では、健康な成人被験者、HoFH の成人患者、高コレステロール血症（LDL-C が高値）で他の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 相試験の合計 31 試験より得られた本剤の安全性データを要約する。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（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［AEGR-733-023 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［AEGR-733-030 試験］）が含まれる。全ての試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに基づき、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して行われた。各試験の概要を表 1 に示す。

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 社は、安全性及び薬物動態を検討する第 1 相試験 6 試験、並びに安全性及び薬力学を検討する第 2 相試験 1 試験を実施した。血清脂質パラメータは用量依存的に低下したが、25 mg/日以上の固定用量レジメンでは用量制限有害事象として主に胃腸障害（下痢など）及びトランスアミナーゼ上昇が認められ、これら事象による投与中止の割合が高かった。このような用量制限の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 博士に移管された。Rader 博士は、HoFH 患者を対象とした第 2 相試験である UP1001 試験を開始した。この第 2 相試験のデザインに関連して、Rader 博士は本剤の忍容性向上に繋がる 2 つの重要な貢献をした。1 つは、全ての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こと、もう 1 つは、用量漸増法により被験者に対して低用量から本剤の投与を開始した後、最大耐量まで段階的に用量増加を図ったことである。UP1001 試験の結果を踏まえ、Rader 博士は 2007 年に、HoFH 患者を対象とした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 試験は現申請者である 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治験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。

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両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 患者を対象とした多施設共同、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。

また、申請者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）を対象として種々の用量の本剤を単剤又は他の脂質低下薬と併用で投与する第 2 相試験も含まれる。

申請者は薬物相互作用試験、QT/QTc 評価試験、肝障害患者及び腎障害患者における本剤の薬物動態を評価する試験も実施した。

申請者は現在、以下に示す 3 つの製造販売後試験が承認後の要件として実施中である。

- AEGR-733-025 試験（レジストリ試験）: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry（LOWER）試験
- AEGR-733-027 試験（レジストリ試験）: Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry（PER）試験
- AEGR-733-028 試験：Effect of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis in Patients Treated with Lomitapide in Usual Care（CAPTURE）試験（LOWER 試験［AEGR-733-025 試験］のサブスタディ）

日本人 HoFH 患者に対する本剤の安全性を裏付ける主要なデータとして、第 3 相試験（AEGR-733-030 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験）、並びに UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験である AEGR-733-012 試験のデータを使用する。HoFH 患者を対象として実施した第 2 相試験（UP1001 試験）の結果は、本申請の適応疾患について安全性を補強するための補足的なデータとする。LDL-C が高値であること以外は健康な日本人及び白人被験者を対象として、本剤又はプラセボを 2 週間投与した第 1 相試験（AEGR-733-023 試験）の結果から、両被験者集団の安全性プロファイルを比較した。高コレステロール血症患者（LDL-C が高値）を対象として本剤を 2～12 週間反復投与したときに得られた安全性データ、単回投与試験、反復投与による薬物相互作用試験、QT/QTc 評価試験のデータについても、本剤の安全性を裏付ける補足的なデータとする。

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約

試験番号 資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
第 1 相試験								
AEGR-733-002 5.3.3.4-1	AEG	PK DDI	本剤 10 mg 又は 60 mg を 7 日間投与	健康被験者	0 例	アトルバスタチン、シンバスタチン、エゼチミブ、ロスバスタチン、微粉化フェノフィブラート、デキストロメトルファン又は ER ナイアシンの併用：127 例	0 例	129 例 [1]
AEGR-733-010 5.3.3.1-9	AEG	AME	放射性物質で標識した本剤の内服液 50 mg を単回投与	健康被験者	6 例	0	N/A	6 例
AEGR-733-011[2] 5.3.4.1-1	AEG	QT/QTc 評価試験	本剤（75 及び 200 mg）、本剤 75 mg とケトコナゾール併用、プラセボ、モキシフロキサシンを投与する 5 期クロスオーバー試験	健康被験者	56 例	ケトコナゾール併用：54 例	プラセボ：56 例 モキシフロキサシン：53 例	56 例
AEGR-733-013 5.3.3.4-2	AEG	ワルファリンとの DDI	本剤を 60 mg/day で 12 日間投与	健康被験者	0	ワルファリン併用：16 例	N/A	16 例

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 添付資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
AEGR-733-015 5.3.3.4-3	AEG	OC との DDI	本剤を 50 mg/day で 8 日間投与	健康被験者	0 例	Ortho Cyclen®錠（エチニールエストラジオール及び norgestimate 含有）併用：27 例	（クロスオーバー）プラセボ：26 例	28 例 [3]
AEGR-733-017 5.3.3.3-1	AEG	肝障害	本剤 60 mg を単回投与	肝障害患者／対応する健康被験者	32 例 健康被験者：16 例、 肝障害患者：16 例	0 例	0 例	32 例 [4]
AEGR-733-018 5.3.3.4-4	AEG	ケトコナゾールとの DDI	本剤 60 mg を Day 1 及び Day 10 に単回投与	健康被験者	0 例	ケトコナゾール併用：30 例	0 例	30 例
AEGR-733-019 5.3.3.4-5	AEG	シンバスタチンとの DDI	本剤を 60 mg/day で 7 日間投与	健康被験者	16 例	（クロスオーバー）シンバスタチン併用：16 例	（クロスオーバー）シンバスタチン：16 例	16 例
AEGR-733-021[2] 5.3.3.3-2	AEG	腎障害	本剤 60 mg を単回投与	血液透析を受けている末期腎不全患者／対応する健康被験者	14 例	0 例	0 例	14 例

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 添付資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
AEGR-733-023 5.3.3.1-1	AEG	SAD, MAD, PK, PD	本剤 10、20、40、60 mg を単回投与 本剤 10、20、40、60 mg を 14 日間反復投与	健康被験者（LDL-C >110 mg/dL）	56 例 日本人：28 例 白人：28 例	0 例	プラセボ：16 例 日本人：8 例 白人：8 例	72 例
AEGR-733-024[1] 5.3.3.4-6	AEG	アトルバスタチンとの DDI	本剤 20 mg を Day 1 及び Day 15 に単回投与	健康被験者	32 例	32 例	0 例	32 例
AEGR-733-026 5.3.3.1-5	AEG	被験者内変動	本剤 20 mg を単回投与する 2 期クロスオーバー試験	健康被験者	15 例	0 例	0 例	15 例
AEGR-733-029 5.3.3.4-7	AEG	OC との DDI	本剤 20 mg を Day 1 及び Day 22 に単回投与	健康被験者	32 例	32 例	0 例	32 例
AEGR-733-032 5.3.3.1-6	AEG	バイオアベイラビリティ	本剤 20 mg カプセルの投与、及びカプセルの内容物をすりおろしたリンゴ又はすりつぶしたバナナに振りかけて投与する 3 期クロスオーバー試験	健康被験者	32 例	0 例	0 例	32 例

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 添付資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
AEGR-733-101 5.3.3.4-8	AEG	モダフィニルとの DDI	本剤 20 mg を Day 1（投与 1 期 1）及び Day 15（投与 2 期）の夕方に単回投与、モダフィニル 200 mg を Day 12 から Day 22（投与 2 期）の朝に 1 日 1 回投与	健康被験者	18 例	18 例	0 例	18 例
[redacted]145-001 5.3.3.1-2	[redacted]	SAD, PK, PD	本剤 1、5、25、50、100 又は 200 mg を単回投与	血清中コレステロール ≥195 mg/dL	37 例	0 例	プラセボ：18 例	55 例
[redacted]145-002 5.3.3.1-3	[redacted]	MAD	本剤 10、25、50 又は 100 mg/日の固定用量を 14 日間投与	血清中コレステロール ≥200 mg/dL	24 例 [5]	0 例	プラセボ：12 例	36 例 [5]
[redacted]145-003 5.3.3.1-4	[redacted]	SAD, PK, PD	本剤 7.5、15、30 及び 60 mg を単回静脈内投与 本剤 30 mg を静脈内投与された被験者は 1 週間のウォッシュアウト後に本剤 50 mg を単回経口投与	血清中コレステロール ≥200 mg/dL	24 例	0 例	プラセボ：8 例	32 例

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 添付資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
[redacted]145-005 5.3.1.1-1	[redacted]	食事の影響	本剤 50 mg を投与するクロスオーバー試験	健康被験者	25 例	0 例	0 例	25 例
[redacted]145-006 5.3.3.1-8	[redacted]	ADME	放射性物質で標識した本剤の内服液 50 mg を単回投与	健康被験者	6 例	0 例	0 例	6 例
[redacted]145-010 5.3.3.1-7	[redacted]	ロミタピドの PK	本剤 10 mg 又は 25 mg の固定用量を 14 日間投与	血清中コレステロール ≥200 mg/dL	12 例	0 例	プラセボ：6 例	18 例
第 2 相試験								
AEGR-733-001 5.3.5.1-4	AEG	本剤とエゼチミブの併用投与とそれぞれの単剤投与の安全性及び有効性の比較	本剤 5～10 mg/日を 12 週間漸増投与	リスクファクター[6]に基づく LDL-C TG ≤400 mg/dL	28 例	エゼチミブ併用：28 例	エゼチミブ：29 例	85 例
AEGR-733-003a[2] 5.3.5.1-2	AEG	本剤とアトルバスタチンの併用投与とそれぞれの単剤投与の安全性及び有効性の比較	本剤 5 又は 10 mg の固定用量を 8 週間投与 プラセボ対照	リスクファクター[6]に基づく LDL-C TG ≤400 mg/dL	39 例	アトルバスタチン併用：43 例	プラセボ：13 例 アトルバスタチン：18 例	113 例

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 添付資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
AEGR-733-003b 5.3.5.1-3	AEG	本剤とアトルバスタチンの併用投与とアトルバスタチンの単剤投与の安全性及び有効性の比較	本剤 5 又は 10 mg の固定用量を 8 週間投与 プラセボ対照	リスクファクター[6]に基づく LDL-C TG ≤400 mg/dL	52 例	アトルバスタチン併用：52 例	プラセボ：27 例 アトルバスタチン：26 例	157 例
AEGR-733-004 5.3.5.1-5	AEG	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の安全性及び有効性	本剤 2.5、5、7.5 又は 10 mg の固定用量を 12 週間投与 プラセボ対照	LDL-C >100 mg/dL かつ ≤190 mg/dL	137 例	アトルバスタチン併用：28 例 フェノフィブラート併用：33 例 エゼチミブ併用：29 例	プラセボ：33 例	260 例
AEGR-733-006 5.3.5.1-6	AEG	本剤とアトルバスタチンの併用投与とアトルバスタチンの単剤投与の安全性及び有効性の比較	本剤を固定用量で 2.5 mg から 5 mg へ増量し 8 週間投与	リスクファクター[6]に基づく LDL-C TG ≤400 mg/dL	0 例	アトルバスタチン併用：21 例	アトルバスタチン：23 例	44 例
[redacted]145-009 5.3.5.1-1	[redacted]	肝脂肪に対する本剤又はプラセボの影響	本剤 25 mg の固定用量を 4 週間投与	LDL-C ≥160 mg/dL TG ≤500 mg/dL	38 例	0 例	プラセボ：38 例	76 例
UP1001 5.3.5.2-5	UP	HoFH 患者を対象としたパイロット試験	本剤 0.03～1.0 mg/kg を 16 週間漸増投与	HoFH 患者	6 例	0 例	0 例	6 例

表 1　本剤の経口剤を用いた臨床試験の要約（続き）

試験番号 添付資料番号	治験依頼者	試験の種類	試験デザイン	試験対象集団	治験薬投与被験者数			
					本剤単剤	本剤＋実薬	対照薬	合計
第 3 相試験								
UP1002/ AEGR-733-005 5.3.5.2-3	AEG	HoFH 患者を対象としたピボタル試験	本剤 5～60 mg/day を 78 週間漸増投与	HoFH 患者	29 例 [7,8]	0 例	0 例	29 例 [7,8]
AEGR-733-012 5.3.5.2-4	AEG	HoFH 患者を対象とした継続試験	UP1002/ AEGR-733-005 試験の継続試験	継続被験者（新規組入れなし）	19 例	0 例	0 例	19 例
AEGR-733-030 5.3.5.2-1、 5.3.5.2-2	AEG	HoFH 患者を対象としたピボタル試験	本剤 5～60 mg/day を 56 週間漸増投与する有効性及び長期安全性試験	日本人の HoFH 患者	9 例 [8]	0 例	0 例	9 例 [8]

略号：ADME = 吸収・分布・代謝・排泄、AEG = Aegerion 社、AME = 吸収・代謝・排泄、[redacted] = [redacted]社、DDI = 薬物相互作用、HoFH = ホモ接合体家族性高コレステロール血症、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、MAD = 反復漸増投与、N/A = 該当なし、OC = 経口避妊薬、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、SAD = 単回漸増投与、TG = トリグリセリド、UP = University of Pennsylvania

1. 2 例はスタチンのみ投与され、本剤の併用はしなかった。
2. 本 2.7.4 項では、本試験のデータを併合解析に含めず、個別に提示した。
3. 本薬物相互作用試験では、Ortho-Cyclen®錠を投与された 1 例で本剤が投与されなかった。
4. 健康被験者 16 例のデータのみ併合解析に含め、肝障害患者のデータは個別に提示した。
5. 全 24 例に本剤が静脈内投与され、そのうち 6 例には更に本剤 50 mg が経口で単回投与された。本剤を経口投与された 6 例のデータ、及びプラセボを投与された 12 例のデータを併合解析に含めた。
6. 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を 2 つ以上有する被験者では、LDL-C が 130 mg/dL 超かつ 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 160 mg/dL 超かつ 250 mg/dL 未満とした。
7. UP1001 試験で本剤を投与された 4 例を含む。
8. 被験者は本剤を投与中も従来の脂質低下療法を継続した。.

1.1.3 安全性データが得られた試験の記述

本 2.7.4 項に本剤の安全性情報を記載した全 31 試験について、個々の試験のまとめを 2.7.6 項に示す。各試験で行われた安全性評価について、試験の種類及び評価時点を含めた概要を 2.7.4.1.1.4 項に示した。

HoFH 患者を対象とした試験（UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-012、AEGR-733-030 及び UP1001 試験）のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.1 項及び 2.7.3.1.4.1.2 項に示す。日本人及び白人被験者を対象とした第 1 相試験（AEGR-733-023 試験）のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.3 項に、また、高コレステロール血症患者（LDL-C が高値）を対象として実施した補足的な有効性及び安全性を検討した 5 試験（AEGR-733-001、AEGR-733-003b、AEGR-733-004、AEGR-733-006 及び[redacted]145-009 試験）のデザイン上の重要な特徴を 2.7.3.1.4.1.4 項に示す。AEGR-733-003a 試験のデザインは 2.7.3.2.7.1 項に要約した。

臨床薬理試験（[redacted]145-001、AEGR-733-023、[redacted]145-002、[redacted]145-003、AEGR-733-026、AEGR-733-032、[redacted]145-010 及び AEGR-733-011 試験）は 2.7.2.2.3 項に記載した。バイオアベイラビリティ試験（[redacted]145-005 試験）は 2.7.2.2.2 項に、臨床 ADME 試験（[redacted]145-006 及び AEGR-733-010 試験）は 2.7.2.2.4 項に、内因性要因を検討した 2 試験（AEGR-733-017 及び AEGR-733-021 試験）は 2.7.2.2.5 項に、薬物相互作用試験（AEGR-733-002、AEGR-733-013、AEGR-733-015、AEGR-733-018、AEGR-733-019、AEGR-733-024、AEGR-733-101 及び AEGR-733-029 試験）は 2.7.2.2.6 項にそれぞれ要約した。

1.1.4 安全性評価の概要

本剤の安全性は、上記の全ての試験で詳細に検討した。臨床開発プログラムを通して実施した安全性評価を表 2 に示す。

全ての試験を通して一般的な安全性評価として、有害事象及び併用薬使用について情報を収集し、身体所見、バイタルサイン、体重、臨床検査［血液学的検査、血液生化学的検査、肝機能検査、妊娠検査（該当する場合）］、12 誘導心電図を実施した。これらの一般的な安全性評価以外に、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うち 3 試験では、肺機能検査を実施した。HoFH 患者を対象とした全ての試験及び高コレステロール血症患者を対象とした 3 試験を含む試験では、本剤の作用機序から核磁気共鳴分光法／核磁気共鳴画像法（NMRS/MRI）又は MRI により肝脂肪量を測定した。HoFH 患者を対象とした試験では、被験者は厳格な低脂肪食を摂取することとし、腸組織に対する本剤の作用機序を鑑み、試験期間を通してビタミン類及び脂肪酸を含む脂溶性栄養成分の濃度をモニタリングした。

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
HoFH 患者を対象とした試験											
UP1002/ AEGR-733-005	SCR (RI) ～ET まで	BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78; Week 84[4], ET	SCR, BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	SCR, BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 31[5], 36, 41[5], 46, 51[5], 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	SCR (RI), BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	SCR, BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	SCR, BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	SCR, BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	SCR (RI), BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 66, 78 (EOT), 84[4] (EOS); ET	BL, Weeks 26, 56, 78 (EOT), 84[4] (EOS), ET	BL, Weeks 26, 56, 78 (EOT), 84[4] (EOS), ET
AEGR-733-012[1]	BL[6], Weeks 12, 24, 36 & 12 週間隔, EOS/ ET	ND	BL[6], Weeks 24, 48, 72 & 24 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 12, 24, 36 & 12 週間隔, EOS/ ET	BL[7], Weeks 12, 24, 36 & 12 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 12, 24, 36 & 12 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 12, 24, 36 & 12 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 24, 48, 72 & 24 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 12, 24, 36 & 12 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 24, 48, 72 & 24 週間隔, EOS/ ET	BL[6], Weeks 24, 48, 72 & 24 週間隔, EOS/ ET
AEGR-733-030	RI (Week 6) ～Week 60 (F-U/ET)	ND	SCR; Week 56, Week 60 (F-U/ET)	SCR; Week 2[7], BL (Week 0), Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 31[5], 36, 41[5], 46, 51[5], 56, 60 (F-U/ET)	脂溶性ビタミン: Week –2, BL (Week 0), Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 60 (F-U/ET)	SCR; BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 60 (F-U/ET)	SCR; BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 60 (F-U/ET)	SCR; BL, Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26, 36, 46, 56, 60 (F-U/ET)	SCR～ Week 26, Week 36～ Week 60 (F-U/ET)	ND	BL; Week 26, Week 56
UP1001	BL, Days 7, 14, 28, 35, 42, 56, 63, 70, 84, 91, 98, 112, (EOT), 140 (EOS)	ND	SCR, BL, Days 7, 14, 28, 35, 42, 56, 63, 70, 84, 91, 98, 112, (EOT), 140 (EOS)	SCR, BL, Days 7, 14, 28, 35, 42, 56, 63, 70, 84, 91, 98, 112, (EOT), 140 (EOS)	BL, Days 28, 56, 84, 112, (EOT), 140 (EOS)	SCR, BL, Days 7, 14, 28, 35, 42, 56, 63, 70, 84, 91, 98, 112, (EOT), 140 (EOS)	SCR, BL, Days 7, 14, 28, 35, 42, 56, 63, 70, 84, 91, 98, 112, (EOT), 140 (EOS)	SCR, BL, Days 28, 56, 84, 112, (EOT), 140 (EOS)	SCR, BL, Days 7, 14, 28, 35, 42, 56, 63, 70, 84, 91, 98, 112, (EOT), 140 (EOS)	BL, Days 28, 56, 84, 112, (EOT), 140 (EOS)	BL, Days 28, 56, 84, 112, (EOT), 140 (EOS)

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価（続き）

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
高コレステロール血症患者を対象とした試験											
AEGR-733-001	BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	SCR, BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	SCR, BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	ND	SCR, BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	SCR, BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	SCR, Week 12 (EOT/EOS), ET	SCR, BL, Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS), ET	ND	ND
AEGR-733-003a	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	BL. Week 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	ND	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	体重：SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; Week 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	ND	ND
AEGR-733-003b	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	BL. Week 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	ビタミンA、ビタミンE：SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	体重：SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; Week 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	ND	ND
AEGR-733-004	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 12 (EOT/EOS); ET	BL; Week 12 (EOT/EOS); ET	SCR; Week 12 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 12 (EOT/EOS); ET	ビタミンA、ビタミンE：BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 12 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 12 (EOT/EOS); ET	体重：SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 12 (EOT/EOS); ET	SCR; Week 12 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 12 (EOT/EOS); ET	BL; Week 12 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 4, 8, 12 (EOT/EOS); ET
AEGR-733-006	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	BL; Weeks 4, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; Week 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	評価せず	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	体重：SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Week 8 (EOT/EOS); ET	SCR; BL; Weeks 1, 2, 4, 6, 8 (EOT/EOS); ET	ND	ND

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価（続き）

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
[redacted]145-002	SCR～EOS (Days 1 -15)	ND	SCR; BL; Day 15 (EOS)	H, C, U: SCR; BL; Day 15 (EOS) PT: SCR; BL; Days 7, 15 脂質、LFT：Days 4, 8, 11	ND	SCR; Day 1 と Day 14 の投与前 & 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 hrs、Day 2 の投与前, Day 13; Day 15 (EOS)	SCR	SCR; BL; Days 8, 15 (EOS)	SCR～EOS (Days 1 -15)	ND	SCR、Day 14 の最終投与前 48 時間以内
[redacted]145-009	SCR～EOS (Week +6)	ND	SCR (RI), Day 1, Weeks 2, 3, 4 & +6	SCR (RI), Weeks 5, +6 脂質、LFT：Day 1, Weeks 1, 2, 3	ビタミン E：SCR (RI), Weeks 4, +6	SCR (RI), Day 1, Weeks 2, 3, 4 & +6	SCR (RI), Day 1 Weeks 2, 3, 4 & +6	SCR, Day 1, Weeks 4 +6	SCR～EOS (Week +6)	SCR (RI), Weeks 4, +6	SCR (RI), Weeks 4, +6
[redacted]145-010	SCR～EOS (Days 1 -15)	ND	SCR; BL; Day 15 (EOS)	H, C, U: SCR; BL; Day 15 (EOS) Coag: SCR; BL; Days 7, 15 脂質、LFT：Days 4, 8, 11	ND	SCR; Day 1 と Day 14 の投与前 & 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 hrs、Day 2 の投与前, Day 13; Day 15 (EOS)	SCR	SCR; BL; Days 8, 15 (EOS)	SCR～EOS (Days 1 -15)	BL; Day 15 (EOS)	ND

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価（続き）

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
単回投与試験											
AEGR-733-010	BL～退院 (Day 7)	ND	SCR; BL; Day 7 (EOS)	SCR; BL; Day 7 (EOS)	ND	SCR; BL; Days 1-7 (EOS)	SCR	SCR; BL; Day 7 (EOS)	BL～退院 (Day 7)	ND	ND
AEGR-733-017	BL～Day 10 (EOS)	ND	SCR; BL & Day 10 (EOS)	SCR; BL & Day 10 (EOS)	ND	SCR; BL; Days 1-9; Day 10 (EOS)	BL, Day 10 (EOS)	SCR; BL & Day 10 (EOS)	BL～Day 10 (EOS)	ND	ND
AEGR-733-021	BL～退院 (Day 6)	ND	SCR; BL; Day 6 (EOS) /ET	SCR; BL; Day 6 (EOS) /ET	ND	SCR; BL; Days 1-5; Day 6 (EOS) /ET	SCR; BL; Day 6 (EOS) /ET	SCR; BL; Day 6 (EOS) /ET	SCR～退院 (Day 6)	ND	ND
[redacted]145-001	BL～EOS (T0 - T72)	ND	SCR; BL; Day 4 (T72) (EOS)	SCR; BL; T24, 48, 72	ND	SCR; BL; T0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72h	SCR	SCR; BL; T4, 24, 72 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND
[redacted]145-003	SCR～EOS (T0 - 72)	ND	SCR; BL; Day 4 (T72) (EOS)	SCR; BL; T72	ND	SCR; BL; T20, 30m, T1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72h	SCR	SCR; BL; T4, 24, 72 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND
[redacted]145-006	BL～EOS (Days 1 - 11)	ND	SCR; EOS	SCR; BL; EOS	ND	SCR; BL; EOS	SCR; EOS	SCR; EOS	SCR～EOS	ND	ND

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価（続き）

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
PK 及び薬物相互作用試験											
AEGR-733-002	BL～EOS (Days 1 - 15)	ND	BL	SCR; BL; Day 8; Day 15	ND	SCR; BL; Day 8	SCR; BL; Day 8	SCR	SCR～EOS	ND	ND
AEGR-733-013	BL～EOS (Day 21)	ND	SCR; BL; Day 21 (EOS)	SCR; BL; Days 1, 9, 14, 17, 21 (EOS)	ND	SCR; BL; Days 1; 9-21 (EOS)	SCR	SCR; BL; Day 21 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND
AEGR-733-015	BL～EOS	ND	SCR; BL; Day 28 (EOS)	SCR; BL; Days 14, 28 (EOS)	ND	SCR; BL; Days 14-22; Day 28 (EOS)	SCR	SCR; BL; Days 14, 28 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND
AEGR-733-018	BL～EOS	ND	SCR; BL; Day 18 (EOS)	SCR; BL, Days 1,7,10, 17, 18 (EOS)	ND	SCR; BL; Days 1, 7-10, 17, 18 (EOS)	SCR	SCR; BL; Day 18 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND
AEGR-733-019	BL～Days +7-10 (EOS)	ND	SCR; BL; Day 9	SCR; BL; Days 1, 2, 8, 9 +7-10 (EOS)	ND	SCR; BL; Days 1-9, Days +7-10 (EOS)	SCR	SCR; BL; Day 9	SCR～EOS	ND	ND
AEGR-733-023	SCR～EOS (Day 34)	ND	SCR; BL; Day 34	SCR; BL; Day 7, Day 34	ND	SCR; BL; Days 1-34	SCR	SCR; Day 7, Day 14-27, Day 34	SCR～EOS (Day 34)	ND	ND
AEGR-733-024	BL～EOS	ND	BL, Day 22 (EOS)	SCR, Day 1, Day 10, Day 14, Day 21	ND	SCR, BL, Days 1-22	SCR	SCR, Day 22 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価（続き）

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
AEGR-733-026	SCR; 各投与期の BL～退院 (Day 8)	ND	SCR; 各投与期の BL, Day 8（退院）	SCR; 各投与期の BL, Day 4, Day 8	ND	SCR; 各投与期の BL, Day 1 の投与前、Days 2-8	SCR; 第 2 期の Day−1, Day 1	SCR; BL; Day 1, EOS（Day 8、第 2 期)	SCR; 各投与期の BL～退院 (Day 8)	ND	ND
AEGR-733-029	BL～EOS	ND	BL, Day 21, Day 29 (EOS)	SCR, BL, Day 7, Day 21, Day 28	ND	SCR, BL, Days 1-8, Days 21-29	SCR	SCR, Day 29 (EOS)	SCR～EOS	ND	ND
AEGR-733-101	Day 1～EOS	ND	SCR, Day 22 (EOS)	SCR, BL, Day 11, Day 14, Day 22	ND	SCR, BL, Days 1-8, Day 11, Days 15-22	SCR	SCR, Day 22 (EOS)	Day 1～EOS	ND	ND
AEGR-733-032	SCR、各投与期の BL～退院 (Day 8)	ND	SCR、各投与期の BL、Day 8（退院）	SCR、各投与期の BL、Day 4、Day 8	ND	SCR、各投与期の BL、Day 1 の投与前、Days 2-8	SCR	SCR、各投与期の BL、Day 1 の投与前、Day 8	SCR、各投与期の BL～退院 (Day 8)	ND	ND
[redacted]145-005[2]	SCR～退院まで	ND	SCR、各投与期の投与前、退院	SCR、各投与期の投与前、退院	ND	SCR、各投与期の投与前と投与終了時、退院	SCR	SCR、退院	SCR～退院	ND	ND

表 2　本剤の臨床試験で実施した安全性評価（続き）

試験	安全性評価										
	AE	GSRS	PE	臨床検査	脂溶性栄養成分	バイタルサイン	体重/BMI	心電図	併用薬	PFT	NMRS/MRI
特別な安全性評価試験											
AEGR-733-011[3]	BL～Day 5	ND	BL; Days 5, +6-10	SCR; BL, Days 5, +6-10	ND	SCR; BL; Days 1 & 3: T0, 3, 10, 24, 48; Days +6-10	SCR; BL; Days +6-10	脚注 [8] 参照	SCR～Days +6-10	ND	ND

略号：AE = 有害事象、BL = ベースライン、BMI = 体格指数、C = 血液生化学検査、Coag = 血液凝固検査、DDI = 薬物相互作用、ECG=心電図、EOS = 試験終了時、EOT = 投与終了時、ET = 早期中止、F-U = 追跡調査、GSRS = 胃腸障害の症状判定基準、h = 時間、H = 血液学的検査、m = 分、LFT = 肝機能検査、ND=実施せず、NMRS/MRI=核磁気共鳴分光法／核磁気共鳴画像法、PE=身体検査、PFT = 肺機能検査、PK = 薬物動態、PT = プロトロンビン時間、RI = 導入期、SCR = スクリーニング、U = 尿検査、T1, T2, Txx = 投与後 1、2、xx 時間（又は分）

1. UP1002/AEGR-733-005 試験で治験薬を投与された被験者の継続試験。
2. 食事の影響を評価する PK 試験。
3. QT/QTc 評価試験。
4. 84 週目来院は、継続試験に参加しなかった被験者のみを対象とした。
5. LFT のみ。
6. UP1002/AEGR-733-005 試験から通算して 78 週目。
7. 空腹時の脂質、脂溶性ビタミン、脂肪酸プロファイル、及び尿妊娠検査のみ。
8. 12 誘導ホルター心電図による評価を、1 日目の投与 45、30 及び 15（ベースライン）分前、並びに 1 日目及び 3 日目の投与 1、2、3、4、5、7、12 及び 24 時間後に実施した。

1.1.5 安全性の併合解析

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

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

それぞれの試験の併合に該当する被験者数を試験別に表 3 に示す。

表 3 併合データによる安全性評価の対象となった被験者数一覧

治験実施計画書	HoFH 患者を対象とした試験の併合 (N_T/ N_L)	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 (N_T/ N_L)	単回投与試験の併合 (N_T/ N_L)	反復投与試験の併合 (N_T/ N_L)
第 1 相				
AEGR-733-002				127/127[1]
AEGR-733-010			6/6	
AEGR-733-013				16/16
AEGR-733-015				27/27[2]
AEGR-733-017			16/16[3]	
AEGR-733-018				30/30
AEGR-733-019				16/16
AEGR-733-023				72/56[4]
AEGR-733-024				32/32
AEGR-733-026				15/15
AEGR-733-029				32/32
AEGR-733-032				32/32
[redacted]145-001			55/37	
[redacted]145-002		36/24		
[redacted]145-003			14/6[5]	

表 3 併合データによる安全性評価の対象となった被験者数一覧（続き）

治験実施計画書	HoFH 患者を対象とした試験の併合 (N_T/ N_L)	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 (N_T/ N_L)	単回投与試験の併合 (N_T/ N_L)	反復投与試験の併合 (N_T/ N_L)
第 1 相（続き）				
[redacted]145-005				25/25
[redacted]145-006			6/6	
[redacted]145-010		18/12		
第 1 相併合	**0**	**54/36**	**97/71[5]**	**424/408**
第 2 相				
AEGR-733-001		85/56		
AEGR-733-003b		157/104		
AEGR-733-004		260/227		
AEGR-733-006		44/21		
[redacted]145-009		76/38		
UP1001	6/6[6]			
第 2 相併合	**6/6[6]**	**622/446**	**0**	**0**
第 3 相				
UP1002/AEGR-733-005	29/29			
AEGR-733-012	19/19[7]			
AEGR-733-030	9/9			
第 3 相併合	**38/38[6,7]**	**0**	**0**	**0**
全併合データ	**44/44[6,7]**	**676/482**	**97/71[5]**	**424[1,2]/408**
試験別データ				
AEGR-733-011[8]				56/56[8]
AEGR-733-017[9]			16/16	
AEGR-733-021[10]			14/14	
AEGR-733-003a[11]			113/82	
AEGR-733-101[12]				18/18
合計	**44/44[6,7]**	**676/482**	**240/183[5]**	**498[1,2]/482**

注：N_T = 組入れ被験者数、N_L =本剤を投与された被験者数

1. スタチンのみ投与され、本剤を投与されなかった 2 例のデータは併合から除外した。
2. Ortho-Cyclen®錠が投与され、本剤を投与されなかった 1 例のデータは併合から除外した。
3. 健康被験者 16 例のデータのみ併合に含め、肝障害患者 16 例のデータは個別に提示した。
4. 日本人 36 例及び白人 36 例を含む。
5. 静脈内投与のみを受けた 18 例のデータは併合から除外し、本剤を経口投与された 6 例のデータ、及びプラセボを投与された 8 例のデータを含む。
6. UP1001 試験の 4 例は、UP1002/AEGR-733-005 試験にも組み入れられた。この 4 例については、試験終了から次の試験開始までに長期のウォッシュアウト期間があったこと、及び 2 試験の試験デザインが異なることから、試験ごとに各 1 回カウントした。
7. 継続試験である AEGR-733-012 試験の被験者は、全て UP1002/AEGR-733-005 試験から移行した被験者であり、当該被験者については 2 試験を通した全体で 1 回のみカウントした。
8. QT/QTc 評価試験。
9. 本試験に組み入れられた肝障害患者 16 例を含む。
10. 腎障害患者を対象とした試験。
11. 胃腸障害の有害事象により多数の被験者が治験薬の投与を中止したことから、本試験は中止された。
12. 最近終了した試験であり、併合には含まれない。

HoFH 患者における本剤の安全性及び有効性を裏付ける主要なデータは、HoFH 患者を対象とした試験の併合から得られた。該当する試験は、6 例を 16 週間にわたり評価した第 2 相試験（UP1001 試験）、29 例を 78 週間にわたり評価した外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験［UP1002/AEGR-733-005 試験に組み入れられた 29 例中 19 例は継続試験である AEGR-733-012 試験において更に本剤の長期投与を受けた］）、及び本希少疾患を有する日本人患者 9 例を 56 週間にわたり評価した国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）であった。UP1001 試験の被験者は厳格な低脂肪食（脂質由来のカロリーが総カロリーの 10%未満）の摂取を要件とした。UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-030 及び AEGR-733-012 試験では、被験者は脂質由来のカロリーが 20%未満の食事摂取を要件とした。食事制限については、UP1001 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て変更した。いずれの試験においても被験者の食事指導を行い、食事内容の遵守については日誌でモニターした。これらの試験から得られた 44 例のデータは、試験ごとの主要な有効性評価時点で次のように集計し、解析した。UP1001 試験では Week 16、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では Week 26、更に、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の用量漸増過程における Week 26 までの最終用量別に Week 26 まで、AEGR-733-030 試験では Week 26 まで、Week 26～56 と Week 56 まで、更に、長期投与として UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 まで、AEGR-733-012 試験では試験終了の Week 296 までとした。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合は、安全性の概要を示すことを目的とした最大規模の併合データである。高コレステロール血症（LDL-C が高値）で他の心血管系のリスクファクター（全米コレステロール教育プログラム［NCEP］に基づくリスクファクターなど）を有する成人患者を対象に実施された、プラセボ対照及び／又は実薬対照の 7 試験を併合した。この併合データでは、本剤の単剤投与又は本剤と他の脂質低下薬の併用投与を 2～12 週間受けた被験者を集計した。併合で得られたデータは、本剤の各用量（用量漸増群：2.5～5 mg、5～10 mg、低用量群：2.5～7.5 mg、中用量群：10 mg、高用量群：25～100 mg）に対して解析した。プラセボ対照又は実薬対照（エゼチミブ 10 mg、アトルバスタチン 20 mg、微粉化フェノフィブラート 145 mg）の被験者についても集計・解析した。併合した 7 試験中 6 試験では、被験者に求められた食事内容は、HoFH 患者を対象とした試験の併合の場合（脂質由来のカロリーが UP1001 試験では 10%未満、UP1002/AEGR-733-005 試験では 20%未満）と比較して、より緩和された条件の低脂肪食（American Heart Association ステップ 1 食事療法［脂質由来のカロリーが 30%未満］）であった。これらの 6 試験では、食事内容又は食事相談に関して特別な推奨・指導は行われず、更に、食事内容の遵守に対して確認作業も行われなかった。高コ

レステロール血症を有する患者を対象とした試験の併合では、AEGR-733-001 試験においてのみ、被験者に脂質由来のカロリーとして 20%未満の食事摂取が課せられた。

単回投与試験の併合では、総コレステロール高値を有する以外は健康な被験者を含む健康被験者を対象に実施された 5 試験のデータを集計した。AEGR-733-017 単回投与試験では肝障害を有する患者 16 例が組み入れられたが、この 16 例の安全性データは併合解析に含めず、個別に示す。また、バイオアベイラビリティを検討した[redacted]145-003 試験では、本剤は被験者に静脈内投与された。この試験では、30 mg の静脈内投与を受けた被験者は 7 日間のウォッシュアウト後、50 mg の本剤カプセル剤を経口投与された。この試験で本剤の静脈内投与のみを受けた被験者は、要約表に集計しなかった。しかし、30 mg 静脈内投与に次いで 50 mg カプセル剤投与を受けた被験者は、本剤 50 mg カプセル剤投与群として集計・要約した。単回投与試験の併合データは、本剤の用量／剤形別（1～25 mg、50 mg カプセル剤、50 mg 経口液剤、60 mg カプセル剤、100 mg 以上のカプセル剤）とプラセボ群で集計した。

反復投与試験の併合の場合、各試験の被験者は異なるデザインの下で種々の併用薬と共に本剤の投与を受けたため、これらの試験の併合に際し、要約表の作成は限定的に行った。この併合により本 2.7.4 項に示す安全性データは、主として該当する治験総括報告書に由来するものである。

AEGR-733-003a 試験、AEGR-733-011 試験（QT/QTc 評価試験）、腎障害患者を対象とした AEGR-733-021 試験、最近終了した AEGR-733-101 試験（薬物相互作用試験）の 4 試験は、安全性データに関する併合対象とせず、本剤投与の安全性を総合的に概括するため個別に示す。

高コレステロール血症を有する患者を対象とする AEGR-733-003 試験は、同様の用量で実施されたそれまでの試験と異なり、ほとんどの被験者が胃腸障害の有害事象により試験を中止したため、試験全体を中断した。その後の検証により、治験薬に細菌汚染が生じた可能性が示唆された。投与群の変更も含めて治験実施計画書を改訂し、その上で新規製剤を用いて試験を再開した。AEGR-733-003 試験の治験実施計画書の下で行った最初の試験を AEGR-733-003a、改訂後の治験実施計画書の下で行った第 2 の試験を AEGR-733-003b として引用する。両試験の結果については、それぞれの治験総括報告書を作成し、要約した。このように通常と異なる背景を有する AEGR-733-003a 試験のデータは、他試験のデータと併合せず、該当する治験総括報告書からの抽出により個別に考察した。

AEGR-733-011 試験（QT/QTc 評価試験）は、QT 延長に関わる本剤の安全性を明らかにする目的でデザインされたため、そのデータは併合対象とせず、安全性に関わる主要な知見を個別に示す。AEGR-733-021 試験及び AEGR-733-101 試験のデータは、併合解析に及ぼす影響はないと考えられる論理的な理由から併合対象としなかった。

1.1.6 安全性データの解析

本 2.7.4 項では、投与量に関わらず治験薬投与を受けた全ての被験者を安全性解析対象集団と定義し、全ての解析に供した。被験者は as-treated 解析により集計した。

本 2.7.4 項で行った解析手法は、5.3.5.3-2 ISS Section 10.2 “Statistical Analysis Plan and Addendum to the Plan”に詳述した。

1.1.6.1 被験者の内訳と曝露状況

試験に組み入れた被験者数、安全性解析集団の被験者数、試験を完了した被験者数、試験又は投与を中止した被験者数等の内訳を記述統計量と共に要約した。集計表には中止理由も記載した。

「その他の理由」、「被験者判断による中止」等、中止理由が特定されない被験者については全て、有害事象の発現による中止の可能性を調査した。有害事象による中止の可能性ありと判断された被験者は、内訳表で再分類された。これらのデータを 2.7.4.9.1 項 Table 1.1.4 及び Table 1.1.5 に示す。

1.1.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

年齢、年齢区分（18 以上 65 歳未満、65 歳以上）、性別、人種、民族性、体重、体格指数（BMI）等の人口統計学的データ及び他の基準値の特性に関するデータを、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及び単回投与試験の各併合に対して要約した。

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、低脂肪食摂取の遵守率のみならず遺伝学的な診断が確定した被験者数及びその割合も一覧にした。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、データ入手が可能であった試験について、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）に基づく冠動脈性心疾患のリスクファクター（NCEP, 2001 JAMA）である家族歴、高血圧症の既往歴、組入れ時の喫煙習慣、HDL-C のベースライン特性も要約した。

1.1.6.3 治験薬の曝露状況

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、反復投与試験の各併合について、本剤又は対照薬を投与した被験者数、本剤の総投与量（mg）、投与期間（日）及び 1 日平均投与量（mg）について曝露状況のデータを要約した。

1.1.6.4 有害事象

1.1.6.4.1 有害事象集計の概略

HoFH 患者を対象とした試験の併合では､有害事象は MedDRA Version 17.0 を用いてコーディングし、そのほかのカテゴリーの試験の併合では、MedDRA Version 14.0 を用いて有害事象をコーディングした。また、有害事象（英語）は対応するそれぞれの Verion の MedDRA/J を用いて日本語に翻訳した。なお、MedDRA/J の Version の違いにより以下の 2 つの有害事象（PT）については日本語訳が異なっていたが、本 2.7.4 項の本文中ではより新しい Version 17.0 の日本語訳に基づいた有害事象名とした。

有害事象（英語） MedDRA Version 14.0/ 17.0	有害事象（日本語） MedDRA Version 14.0	有害事象（日本語） MedDRA Version 17.0
Flatulence	鼓腸	放屁
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

有害事象のコーディングについて各試験間の整合性を示すため、全ての医師記載名はコーディング先の MedDRA の基本語（PT）／器官別大分類（SOC）との読替え表を作成した。集計には、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）のみを対象とした。
AEGR-733-023 試験を除き、TEAE は治験薬の初回投与（初回投与スケジュールのいずれのパートに関わらず）を受けた日又はそれ以降、最終投与の 30 日後までに発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後から最終投与の 30 日後までに悪化したものと定義した。AEGR-733-023 試験は、投与終了 7 日後までの観察で試験が終了するスケジュールで実施したため、TEAE は治験薬の初回投与を受けた日又はそれ以降、最終投与の 7 日後までに発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後から最終投与の 7 日後までに悪化したものと定義した。これとは別に、HoFH 患者を対象とした試験の併合及び高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合については、治験薬の初回投与を受けた日から治験薬の最終の投与を受けた日までに発現した有害事象（以下、最終投与日までに発現した有害事象）を併せて提示した。これらの集計表は Table 番号の最後に「U」を付記して 2.7.4.9 項にリストを添付した。

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及び単回投与試験の各併合により、TEAE に関して以下の集計を行った。

- TEAE 発現率の全般的要約
- 比較的よく見られる TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の PT 別発現率
- 全ての TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC 別／PT 別発現率
- 部分集団別の SOC 別／PT 別 TEAE 発現率
- 高度の又は生命を脅かす TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できない高度の又は生命を脅かす TEAE の SOC 別／PT 別発現率
- 重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の SOC 別／PT 別発現率
- 投与中止又は試験中止に至った TEAE、及び治験薬との因果関係が否定できない投与中止又は試験中止に至った TEAE の SOC 別／PT 別発現率
- その他の重要な有害事象（2.7.4.1.1.6.4.2 項）の SOC 別／PT 別発現率

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象と定義した。因果関係が不明の場合、保守的な観点から TEAE 又は最終投与までに発現した有害事象は「因果関係が否定できない」として処理した。

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、各試験の期間にばらつきがあるため、期間ごとのサブ集計表を作成して、有害事象を Week 2、4、8 及び 12 の各投与期間内で比較できるようにした。

表 1 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場合、いくつかの試験では、本剤の単剤投与と他の脂質低下薬との併用投与の両方で評価した。このような試験では、本剤単剤群と他の脂質低下薬（種類を問わず、他の脂質低下薬として集約）との併用群を対比し、プラセボ投与も併記する形で TEAE を集計した。更に、本剤単剤群をアトルバスタチン 20 mg、エゼチミブ 10 mg 又は微粉化フェノフィブラート 145 mg との各併用群と比較した。

有害事象の集計として、先ず各投与群で有害事象発現例数を投与群の被験者数で除し、発現率を算出した。これは単純な発現率を示し、同一の被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合も、当該被験者は集計表で 1 回のみカウントされた。TEAE を本剤との因果関係別及び重症度別に検討する場合は、同一の TEAE を複数回発現した被験者について、重症度別の解析には当該 TEAE を最も高い重症度でカウントし、因果関係別の解析には最も高い判定レベルでカウントした。

更に、HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験、並びに高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、TEAE を人・年あたりの発現率でも示した。人・年あたりの発現率を算出した理由は、治験薬投与に伴う被験者の TEAE 発現リスクが投与時期別に発現率として示されることである。特定の有害事象に関して、被験者が事象発現後には発現率の算出においてリスク対象外となるので、人・年あたり発現率を算出するために、当該事象発現までに被験者が投与を受けた日数を全曝露期間として算出した。更に、この算出はリスク状態にある時間を評価するためであり、最終投与後 30 日間は被験者がリスク状態にあると考えられることから、当該事象の発現のなかった被験者にはリスク期間を最終投与後 30 日間とした。この検討は薬物動態解析に裏付けられた生物学的データに基づくものではなく、これまでにも用いられた慣用的な考え方である。

比較的よく見られる有害事象とは、被験者が 20 例以上の投与群では発現率が 5%超の事象と定義した。更に、被験者が 20 例未満の投与群では発現率が 10%超、10 例未満の投与群では発現率が 20%超、5 例未満の投与群では発現率が 40%超の事象と定義した。

TEAE の集計一覧に加えて、有害事象に関して次の一覧を作成した。

- 死亡（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.13）
- 重篤な有害事象（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.14）
- 被験者別及び PT 別の投与中止に至った有害事象（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.15A、Table 1.2.15B、並びに 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.15A.U 及び Table 1.2.15B.U）
- 被験者別及び PT 別の全 TEAE（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.16A、Table 1.2.16B、並びに 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.16A.U 及び Table 1.2.16B.U）。

1.1.6.4.2 その他の重要な有害事象

安全性解析の一環として、申請者は、MedDRA 標準検索式（SMQ）と PT に基づいて、「その他の重要な有害事象」を確認し、集計表を作成した。標準検索式は、「その他の重要な有害事象」を定義する出発点として用い、適宜、これに変更を加えた。有害事象の特定にこれらを用いた理由は次のとおりである。

1. 本剤の作用部位、特に消化管及び肝臓に対する作用の結果として発現した可能性のある有害事象
2. 想定する適応疾患（HoFH）により影響を受ける体組織（アテローム性動脈硬化症／冠動脈性心疾患）に関連する有害事象

3. 本剤開発プログラムを通してこれまでに得られたデータ

- スタチンの使用に伴う有害事象
- ワルファリンとの相互作用を示す有害事象、特にプロトロンビン時間及びそれに関連した国際標準比（INR）の変動は有害事象として集計した。
- 動物試験による知見に基づいて発現が予想される有害事象、例えば肺に生じるリン脂質症／中性脂肪の蓄積

これにより、次のような「その他の重要な有害事象」の一覧を作成した。

- 喘息／気管支痙攣
- 脳血管障害
- 消化管の非特異的炎症及び機能障害
- 消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞
- 肝障害
- 虚血性心疾患
- 悪性疾患
- 横紋筋融解症／ミオパチー
- 体重減少に関連する有害事象

体重減少に関連する TEAE を除き、「その他の重要な有害事象」の定義は標準検索式に従った。「その他の重要な有害事象」の最終定義のそれぞれに含まれる特定の PT、及び最終定義に含まれない標準検索式から導かれた事象名については、ISS の統計解析計画書（5.3.5.3-2 ISS Section 10.2 “Statistical Analysis Plan and Addendum to the Plan”）で確認した。

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及び単回投与試験の各併合について、「その他の重要な有害事象」の発現率を要約した。要約表には、いずれも TEAE に限定した「その他の重要な有害事象」として、以下のカテゴリーで発現率を示した。

- その他の重要な有害事象
- 因果関係が否定できないその他の重要な有害事象
- 重篤な／重篤かつ因果関係が否定できないその他の重要な有害事象
- 高度の／生命を脅かすその他の重要な有害事象
- 因果関係が否定できない高度の／生命を脅かすその他の重要な有害事象
- 投与中止に至ったその他の重要な有害事象
- 死亡に至ったその他の重要な有害事象

なお、重症度が高度の「その他の重要な有害事象」、又は用量変更（減量又は中断）に至った「その他の重要な有害事象」を発現した被験者について、個々の治験総括報告書で叙述が示されなかった場合には叙述を作成し、5.3.5.3-2 ISS Section 10.3 に示した。

1.1.6.4.3 有害事象の部分集団解析

表 4 に示す部分集団について TEAE を集計・解析した。

表 4 有害事象の解析対象とした部分集団

部分集団	集団の定義
年齢	18～65 歳未満、65 歳以上
性別	男性、女性
人種	白人、白人以外及び日本人、日本人以外 [1]
民族	ヒスパニック又はラテン系、ヒスパニック又はラテン系以外
BMI	30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上
喫煙習慣	喫煙習慣あり、喫煙習慣なし
HDL-C のベースライン値	血清中 HDL-C が 40 mg/dL 未満、血清中 HDL-C が 40 mg/dL 以上
CHD リスク [2]	リスクファクターが 2 つ未満、リスクファクターが 2 つ以上
低脂肪食摂取の遵守	脂質由来のカロリーが 20%未満、脂質由来のカロリーが 20%以上
LFT のベースライン値	LFT のベースライン値上昇（ALT、AST 及びアルカリホスファターゼがベースライン時に基準値上限の 2 倍超）、LFT のベースライン値上昇
腎機能障害	腎機能障害あり（ベースライン時のクレアチニンクリアランス [3] が 80 mL/分未満）、腎機能障害なし

略号：ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BMI=体格指数、CHD=冠動脈疾患、HDL-C=高比重リポたん白質コレステロール、LFT=肝機能検査

1. HoFH 患者を対象とした試験である AEGR-733-030 試験の日本人データと UP1002/AEGR-733-005 試験の外国人のデータを用いて、日本人と外国人のデータを比較した。
2. NCEP ATP III リスクファクター（NCEP, 2001 JAMA）を基に判定した；喫煙習慣、高血圧の合併（血圧が 140/90 mmHg 以上）、HDL-C 低値（<40 mg/dL）、CHD の家族歴、及び年齢（男性 45 歳以上、女性 55 歳以上）
3. Cockcroft-Gault の計算式による推定値。

部分集団の分類は、いずれも治験薬の初回投与前に収集されたベースラインデータにより行った。

HoFH 患者を対象とした試験の併合では少数の被験者集団（44 例）であったため、部分集団解析は低脂肪食の遵守及び日本人被験者と外国人被験者の比較についてのみ行った。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、大きなデータセットが利用可能であったため、全ての部分集団解析を行った。

1.1.6.4.4 有害事象発現までの投与期間に関する解析

胃腸障害の TEAE の初回発現までの投与期間を、Kaplan-Meier 法により用量別に評価した。この指標は、本剤の初回投与日から該当する TEAE の初回発現開始日までの期間として算出した。試験参加期間中に胃腸障害の TEAE を発現しなかった被験者は、最終の試験来院日で調査打切りとした。

胃腸障害の有害事象の持続期間も要約した。持続期間は、個々の被験者で胃腸障害の有害事象の定義に当てはまる事象の全てが最終的に消失した日から、事象の初回発現開始日を引いた値と定義した。

1.1.6.5 胃腸障害の症状判定基準（GSRS）

胃腸障害の症状判定基準（GSRS）は、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 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うち Aegerion 社が治験依頼者となった試験で適用した。GSRS はバリデーション評価を受けた指標として、逆流性の症候群、下痢症候群、便秘症候群、腹痛、消化障害の症候群の下位尺度から構成される。評価項目数は 15、各項目は Likert の 7 ポイントスケールを用いて評価した。調査票の記録から、下位尺度の各項目の平均値を算出した。被験者の GSRS 調査票に欠測があり、下位尺度の同じ項目内のスコア未記載が 50%未満である場合は、当該被験者の下位尺度のスコアは記載分の項目の平均値として算出した。各項目スコアの 50%超が未記載の場合は、本被験者の下位尺度のデータは欠測扱いとした。

HoFH 患者を対象とした試験（UP1002/AEGR-733-005 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では、各下位尺度における GSRS スコアの平均値及びベースラインからの変化量の平均値を各投与群の測定時点ごとに要約した。

1.1.6.6 臨床検査値

1.1.6.6.1 血液学的、血液生化学的、血液凝固データ

1 つ以上の併合で要約した血液学的検査値として、以下の項目が挙げられる。

ヘモグロビン	白血球数	リンパ球
ヘマトクリット	好中球	血小板

血液凝固に関しては、次の測定項目を要約した。

プロトロンビン時間	INR	

1 つ以上の併合で要約した血液生化学検査値として、以下の項目が挙げられる。

ALT	AST	アルブミン	アルカリホスファターゼ
重炭酸イオン	血中尿素窒素	カルシウム	クロル
クレアチニン	クレアチニンキナーゼ	ナトリウム	グルコース
リン	カリウム	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）	総ビリルビン
総たん白質			

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及び単回投与試験の各併合について、臨床検査データを要約した。臨床検査データは全て国際標準単位で記録したが、グルコース、総ビリルビン、血清クレアチニンは国際標準単位と慣用単位の双方で表記した。

投与中に認められた基準値範囲内から最も大きく逸脱した値を最悪値と定義し、最悪値のベースラインからの変化の評価のために要約表を作成した。この表では、ベースライン値とその後、少なくとも一回の測定値を有する被験者のみを対象とした。各被験者のベースライン値は、治験薬投与開始前の投与開始に最も近い時点で収集された測定値と定義した。

臨床検査値の重症度評価には、有害事象共通用語基準（CTCAE）第 4.0 版を用いた。臨床的に重要と考えられる臨床検査値異常は、試験治療下で認められ、CTCAE に基づいて Grade 3 以上と判断された値と定義し、その発現率を要約した。各被験者で報告された個々の臨床検査パラメータの最高 Grade を用いて、臨床的に重要な意味のある臨床検査値異常の表を作成した。

血液生化学検査、血液学的検査、血液凝固検査について、各測定時点の Grade をベースライン時の Grade（0、1、2、3、4）別に要約し、シフト表を作成した。シフト表では、ベースライン値とその後、少なくとも 1 回の測定値を有する被験者のみを集計した。

上記のデータが継続的に収集された試験では、INR 区分を設定し、この区分の上昇を一覧にした。INR 増加を示した被験者、2 回以上の連続する来院で持続的な INR 増加を示した被験者、最終来院で INR 増加を示した被験者について、その例数及び割合（%）を表に示した。

1.1.6.6.2 肝機能検査

上記の解析に加えて、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各併合において、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンの肝機能検査結果を評価した。

治験薬投与開始後の AST 及び ALT の上昇（基準値上限の 3 倍超～5 倍以下、基準値上限の 5 倍超～10 倍以下、基準値上限の 10 倍超～20 倍以下、基準値上限の 20 倍超）、アルカリホスファターゼ上昇（基準値上限の 1.5 倍超）、総ビリルビンの上昇（基準値上限超～1.5 倍以下、基準値上限の 1.5 倍超～2 倍以下、基準値上限の 2 倍超）が認められた被験者数及びその割合（%）を算出し、要約表を作成した。この表は 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各併合を対象に作成したが、更にこれらの併合では、年齢、性別、人種、民族、BMI、トリグリセリドのベースライン値、LDL-C のベースライン値、肝脂肪率のベースライン値の部分集団についても要約表に含めた。

いずれかの試験において、AST 及び ALT は基準値上限の 2 倍超、総ビリルビンは基準値上限超、アルカリホスファターゼは基準値上限の 1.5 倍超の上昇が認められた被験者について、各被験者の試験期間中の全測定値を一覧に示した。

Watkins ら（Watkins, 2008 Hepatology）が推奨したものと同様の手法で、ALT の最悪値（最高値）と総ビリルビンの最悪値（最高値）（いずれも基準値上限に対する倍数の対数値として表記）の薬剤誘発性の重篤な肝毒性評価（eDISH）プロットを行った。ALT 及び総ビリルビンが共に基準値範囲内である場合には第 3 象限（左下）に、Hy's Law に該当する可能性のある被験者（ALT が基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超）の場合には第 1 象限（右上）にプロットした（Zimmerman, 1978 Hepatotoxicity, The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver）。ギルバート症候群又は胆汁うっ滞を有する被験者は、典型的には第 2 象限（左上）に、問題となる肝障害（総ビリルビンの上昇）が認められず、ALT 増加のある被験者は第 4 象限（右下）にプロットされる。総ビリルビンの最悪値（最高値）は、ALT の最悪値（最高値）が認められた測定日±7 日以内に得られた最悪値（最高値）とした。同様のプロットを AST の最悪値（最高値）と総ビリルビンに対しても行った。

HoFH 患者を対象とした試験では、ALT 及び AST の経時変化に関して、最小値、最大値、第 1、第 3 四分位間の範囲、中央値、平均値を示す箱ひげ図を作成した。

Spearman の順位相関係数（ρ）を用いた解析により、UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 26、56 及び 78 の各時点、AEGR-733-030 試験では Week 26 における ALT 及び AST のベースラインからの変化量とトリグリセリド、LDL-C、肝脂肪率のベースラインからの変化量の関係を評価した。

Kaplan-Meier 法を用いて、トランスアミナーゼ上昇の初回発現までの期間と持続期間を算出した。初回異常値発現までの期間は、治験薬の初回投与日からトランスアミナーゼの値が初めて基準値上限の 3 倍以上となった日までとした。トランスアミナーゼ上昇が認められなかった被験者は、AST、ALT 共に最終臨床検査日で打切りとした。

持続期間については、基準値上限の 3 倍以上のトランスアミナーゼが認められた被験者のみを解析対象とし、初回投与後最初に基準値上限の 3 倍以上となった日から、それ以降に測定結果が全て基準値上限の 3 倍未満となった日までとした。AST、ALT 共に、トランスアミナーゼの値が基準値上限の 3 倍未満に低下しなかった被験者は、最終の臨床検査評価日で打切りとした。

1.1.6.6.3 脂溶性の栄養成分

UP1001 試験では、必須脂肪酸の血漿中濃度が 2 つの高用量群で低下した。このデータと小腸における本剤のカイロミクロンに対する作用を根拠に、HoFH 患者を対象とした試験の併合では、脂溶性栄養成分の濃度を調べた。この併合では、各試験を通してビタミン A、E、K（オステオカルシン）及び β-カロテンを評価対象とした。また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の 2 試験では α-リノレン酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸、エイコサトリエン酸、エイコサペンタエン酸、リノール酸を評価した。β-カロテンは栄養成分ではないが、本 2.7.4 項の趣旨に沿って脂溶性栄養成分に分類した。これらのパラメータについて、各時点の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

ビタミン E の変化は、血清中の α-トコフェロール濃度を測定し、血清中 α-トコフェロール／血清中総脂質の比を用いて評価した（総脂質 = 総コレステロール + 絶食時トリグリセリド）。ビタミン K レベルの変化は非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比で評価した。

更に、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では脂溶性栄養成分について、UP1001 試験では脂溶性ビタミンについて、基準値範囲に関する区分（基準値範囲内、基準値上限超、基準値下限未満）に基づき、ベースラインからの変化についてシフト表を作成した。UP1001 試験では、実施当時に基準値範囲に関する情報が得られていなかったため、脂肪酸類のシフト表は作成しなかった。

1.1.6.7 肝脂肪量

HoFH 患者を対象とした試験（UP1001、UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-012 及び AEGR-733-030 試験）、並びに高コレステロール血症患者を対象とした 3 試験（[redacted]145-002、[redacted]145-009 及び AEGR-733-004 試験）を通して、NMRS 又は MRI による画像化で肝脂肪量の割合（肝脂肪率）を解析した。肝脂肪率及びベースラインからの変化量を測定時点ごとに、該当する場合は本剤用量別、投与群別に記述統計量として要約した。更に、肝脂肪率のベースラインからの増加を 5%超、10%超、15%超、20%超の各区分で要約した。

肝脂肪率の経時変化に関して、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験の 2 試験を通して、また、AEGR-733-030 試験では単独で箱ひげ図を作成した。

1.1.6.8 バイタルサイン及び BMI

バイタルサインは、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及び単回投与試験の各併合において、ベースライン値及び試験期間中の最悪値（最も高い値又は最も低い値）について記述的に要約した（例数、平均値、中央値、標準偏差［SD］、最小値、最大値）。この表には、ベースラインからの最大の増加量及び最大の減少量も示した。

最悪値は基準値範囲から最も大きく逸脱した値と定義した。バイタルサインの基準値範囲は、5.3.5.3-2 ISS Section 10.2 “Statistical Analysis Plan and Addendum to the Plan”に示した。規定のパラメータについて、基準値範囲からの逸脱が認められなかった被験者の場合は、基準値範囲の中央値から最も離れた値を、当該被験者の最悪値とした。ベースラインからの最大増加量及び最大減少量も記述的に要約した。バイタルサインは、ベースライン値と少なくとも 1 回の評価時点の測定値を有する被験者のみを集計対象とした。

体格指数については、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各併合において、ベースライン値と試験中の最終測定値を投与群別に記述的に要約した。試験期間中の最終測定値より、ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率を算出した。BMI に関する解析は、ベースライン時のカテゴリーとして 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上を設定し、この区分に応じた集計も行った。

更に、BMI については、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験を併合し、AEGR-733-030 試験を単独で扱い、得られたデータより経時変化に関する箱ひげ図を作成した。

1.1.6.9 肺機能検査

肺機能検査は、HoFH 患者を対象とした試験（UP1001 試験及び UP1002/AEGR-733-005 試験のみ）、並びに高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合を対象に解析した。UP1002/AEGR-733-005 試験及び高コレステロール血症患者を対象とした各試験において、臨床的に重要な肺機能の所見が認められなかったため、AEGR-733-030 試験では肺機能の評価を行わなかった。努力性肺活量（FVC）、努力性呼気 1 秒量（FEV_1）、25%～75%努力性呼気流量（FEF_{25-75}）及び一酸化炭素肺拡散能（DLCO）の各指標について、実測値とベースラインからの変化量の時間経過を投与群別に要約した。

1.1.6.10 心電図

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各併合において、治験実施医療機関から報告された心電図所見を要約した。QTc、PR、QRS 及び心拍数の各パラメータを評価し、臨床的に重要な異常を抽出した。これらの心電図パラメータについては、ベースライン値及び試験期間中（ベースライン後）の最悪値（最も高い値又は最も低い値）を要約した。最悪値のベースライン値からの変化量を算出し、記述的に要約した。なお、最悪値は、各被験者が試験期間中に示した最も高い値又は最も低い値とした。

試験期間中に治験実施医療機関から報告された QTc 延長（450 msec 超、480 msec 超、500 msec 超）の発現率、及び QTc のベースラインからの増加量（30 msec 超、60 msec 超）の発現率を要約した。450 msec 超の QTc 延長、ベースラインから 30 msec 超の QTc 延長を示した被験者は全て一覧に含めた。

また、治験実施医療機関から報告されたデータに基づく標準的な 12 誘導心電図の評価に加え、HoFH 患者を対象とした第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験の心電図データについては、中央判定による結果を 2.7.4.4.2.2 項に示す。更に、QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）の結果を 2.7.4.4.2.1 項に要約した。

1.1.6.11 併用薬

HoFH 患者を対象とした試験の併合で集計された併用薬は、World Health Organization Drug Dictionary（WHO DD）2015 年 3 月版を、その他のカテゴリーの併合については WHO DD 2011 年 3 月版を用いてコード化した。HoFH 患者を対象とした試験の併合及び高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、試験期間中に被験者に投与された併用薬を、WHO の薬効クラス別及び ATC コード別に一覧表にした。

1.2 全般的な曝露状況

本 2.7.4 項では、[redacted]社、ペンシルベニア大学、Aegerion 社が実施した第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験を通して、本剤又は対照薬の投与を受けた被験者 1461 例全体のデータについて記載する（表 3）。合計 1191 例が単剤又は他剤との併用で本剤の経口投与を受けた。HoFH 患者は 44 例が本剤の投与を受け、このうち 23 例は 1 年以上にわたって投与された。各試験を通して、本剤の投与量の範囲は 1～200 mg であった。

1.2.1 併合別の被験者の内訳

先に詳述したように、本剤の安全性に関わるデータを、主に 3 つの併合データ（HoFH 患者を対象とした試験の併合、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合、単回投与試験の併合）により示す。これらの併合別の被験者の内訳を表 5 に示す。これら 3 つの主要な併合データでは、本剤群（本剤単剤群又は本剤と他の脂質低下薬の併用群）の 597 例、プラセボ群又は実薬対照群の 220 例、合計 817 例を解析対象とした。

HoFH 患者は合計 44 例が HoFH 患者を対象とした試験の併合対象とされ、全例が本剤を投与された。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合には 676 例が含まれ、内訳は本剤群が 482 例、プラセボ群又は実薬対照群が 194 例であった。単回投与試験の併合には 97 例が含まれ、内訳は本剤群が 71 例、プラセボ群が 26 例であった。

表 5　併合データ別の被験者の内訳

被験者の内訳	HoFH 患者を対象とした試験の併合	高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合	単回投与試験の併合	合計
治験薬を 1 回以上投与された被験者数	44	676	97	817
治験薬の投与を中止した被験者数 (%)	7 (15.9)	151 (22.3)	1 (1.0)	159 (19.5)
治験薬の投与中止理由、被験者数 (%)				
有害事象	5 (11.4)	128 (18.9)	1 (1.0)	134 (16.4)
同意撤回	1 (2.3)	14 (2.1)	0	15 (1.8)
追跡不能	0	2 (0.3)	0	2 (0.2)
服薬不遵守	1 (2.3)	0	0	1 (0.1)
死亡	0	0	0	0
その他	0	7 (1.0)	0	7 (0.9)

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.1.

3 つの併合データでは、全 817 例のうち 658 例（81%）が試験を完了したが、159 例（20%）は試験を中止した。試験又は投与の中止理由で最も多かったものは、有害事象の発現（134 例［16%］）である。3 つの併合データのうち、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、HoFH 患者を対象とした試験の併合より試験期間が短かったにも関わらず、有害事象により試験を中止した被験者の割合が最も高かった（高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合で 19%、HoFH 患者を対象とした試験の併合で 11%）。単回投与試験の併合では 1 例のみが有害事象の発現により試験を中止した。

1.2.2 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験の併合における被験者の内訳を表 6 に示す。この併合では、本剤群の 44 例が安全性解析対象集団に含まれた。6 例は第 2 相試験（UP1001 試験）、29 例は外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）、9 例は日本人被験者を対象とする国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）で投与を受けた。UP1002/AEGR-733-005 試験の 29 例には、UP1001 試験でも本剤の投与を受けた 4 例が含まれた。更に、UP1002/AEGR-733-005 試験の 19 例は、継続試験（AEGR-733-012 試験）で本剤の長期投与を受けた。

UP1001 試験の被験者は 0.03～1.0 mg/kg/day の範囲で本剤の漸増投与を受けた。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、初期 2 週間を 5 mg/day で開始し、忍容性に問題がない場合、次の 4 週間は 10 mg/day、その後 4 週間隔で 20、40、60 mg/day まで漸増した。稀なケースではあったが、UP1002/AEGR-733-005 試験は、厳格な安全性及び有効性の基準を満たした被験者では、80 mg/day までの増量を可とした。安全性の結果をまとめるに際し、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験のデータは、漸増に伴い Week 26 までの最終用量に基づいて 5 つの用量群に分けた。なお、被験者は忍容性に問題がない場合、その後の試験期間中もこの用量レベルを維持した。AEGR-733-012 試験では、UP1002/AEGR-733-005 試験から被験者固有の本剤用量が持ち越されたが、この用量は元の試験で用いられた最大耐量を超えることはなかった。

UP1001 試験の 6 例のうち、本剤の投与を中止した被験者はいなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、6/29 例（21%）が投与を中止した。中止した 6 例の漸増に伴う最終用量群の内訳は 5 mg 群及び 10 mg 群が各 2 例、20 mg 群及び 40 mg 群が各 1 例であった。10 mg 群の 2 例、5 mg 群及び 40 mg 群の各 1 例の合計 4 例（14%）が有害事象により試験を中止した。中止理由としては、このほかに同意撤回（20 mg 群の 1 例）、服薬不遵守（5 mg 群の 1 例）が報告された。

AEGR-733-030 試験では、1 例（11%）が有害事象（肝機能検査異常）により Week 22 に本剤の投与を中止した。本被験者の漸増に伴う最終用量は 5 mg であった。

長期継続投与試験である AEGR-733-012 試験では、3 例（16%）が本剤の投与を中止したが、中止理由の内訳は、医師の判断、心突然死及びその他（治験依頼者の判断による投与中止）が各 1 例（5%）であった。

治験薬投与の中止に至った有害事象については、2.7.4.2.1.4.2 項で考察した。

表 6　試験ごとの被験者の内訳－HoFH 患者を対象とした試験の併合

被験者の内訳	UP1001 試験 (N=6) N (%)	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) N (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) N (%)	AEGR-733-012 試験 [1] (N=19) N (%)
治験薬を 1 回以上投与された被験者数	6	29	9	19
治験薬の投与を中止した被験者	0	6 (20.7)	1 (11.11)	3 (15.8)[2]
治験薬の投与中止理由				
有害事象	0	4 (13.8)[3]	1 (11.1)	0
同意撤回	0	1 (3.4)	0	0
服薬不遵守	0	1 (3.4)	0	0
医師の判断	0	0	0	1 (5.3)
死亡	0	0	0	1 (5.3)
その他	0	0	0	1 (5.3)

1. AEGR-733-012 試験は継続試験であり、先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験で治験薬を投与された被験者を組み入れた。
2. 別の 1 例は、試験終了時の評価を全て完了していたが、治験実施医療機関での試験終了（治験依頼者による終了）に伴って早期中止の扱いとなった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 10.1 を参照）。
3. 治験薬の投与中止に至った有害事象が報告された 2 例について、治験総括報告書に記録された試験中止理由は同意撤回であった。本 2.7.4 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

HoFH 患者を対象とした試験の併合における本剤による曝露状況を試験別に表 7 に示す。

UP1001 試験では、16 週間の本剤総投与量の中央値は 2491 mg、投与期間の中央値は 115 日であった。本試験で被験者が本剤の投与を受けた期間は、112～148 日の範囲であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 までの投与期間の中央値 180 日に対して総投与量の中央値は 4720 mg であった。国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では、Week 26 までの投与期間の中央値が同じく 180 日であったのに対して、総投与量の中央値は 3010 mg と低値であった。これは、外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）と比較して、国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では 20 mg より低い用量を継続した被験者の割合が高かったことに関係する。AEGR-733-030 試験では、増量に伴う最終用量は 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。これに対して、UP1002/AEGR-733-005 試験では、増量に伴う最終用量は 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。

AEGR-733-005 試験では、56 週の投与期間を通じた総投与量の中央値は 6495.0 mg であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、78 週の投与期間を通じた総投与量の中央値は 17485 mg であり、本試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）全体を通じた総投与量の中央値は 39645 mg であった。これら 2 試験を通して過半数（16/29 例［55%］）の被験者は、4 年超にわたり本剤の投与を受けた。HoFH 患者に対する最長投与期間は 2072 日（5.7 年）であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験を併合した場合、Week 26 までの本剤総曝露量の中央値は、予想されたように、増量に伴う最終用量に応じて増大した。投与期間の中央値は、増量に伴う最終用量が 20、40、60 mg の各群で最長の約 180 日に達した（2.7.4.9.1 項 Table 1.1.8A.2）。

本剤群の被験者数を、1 日平均投与量及び投与期間に基づいて 2.7.4.9.1 項 Table 1.1.9A.1（全試験）、Table 1.1.9A.2（UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 まで）、Table 1.1.9A.3（AEGR 733-030 試験の Week 26 まで）に示す。

表 7　試験別の本剤の曝露状況－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

曝露状況	UP1001 試験 (N=6)	AEGR-733-030 試験 Week 26 まで (N=9)	AEGR-733-030 試験 Week 78 まで (N=9)	UP1002/AEGR-733-005 試験 Week 26 まで (N=29)	UP1002/AEGR-733-005 試験 Week 78 まで (N=29)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合[1] (N=29)
総投与量［mg］、被験者数	6	9	9	28	28	28
平均値 (SD)	2784.5 (667.63)	2641.7 (1517.61)	6130.0 (3950.23)	4243.6 (2429.96)	15214.3 (10083.46)	45738.8 (37668.80)
中央値	2490.7	3010.0	6495.0	4720.0	17485.0	39645.0
最小値, 最大値	2238, 3840	570, 5585	570, 14225	20, 8200	20, 28870	20, 118255
投与期間［日間］、被験者数	6	9	9	29	29	29
平均値 (SD)	119.5 (14.01)	166.6 (32.63)	352.6 (102.26)	160.1 (50.14)	443.9 (193.40)	1184.8 (759.15)
中央値	114.5	180.0	392.0	180.0	539.0	1566.0
最小値, 最大値	112, 148	82, 182	82, 399	4, 239	4, 560	4, 2072
投与期間［日間］、被験者数 (%)						
1～7	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)
8～28	0	0	0	0	0	0
29～56	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)
57～182	6 (100.0)	9 (100.0)	1 (11.1)	21 (72.4)	4 (13.8)	4 (13.8)
183～365	0	0	0	6 (20.7)	0	0
1～2 年	0	0	8 (88.9)	0	23 (79.3)	4 (13.8)
2～3 年	0	0	0	0	0	2 (6.9)
3～4 年	0	0	0	0	0	1 (3.4)
4～5 年	0	0	0	0	0	7 (24.1)
>5 年	0	0	0	0	0	9 (31.0)

1.　初回投与から最終投与までの投与中断を除いた本剤の曝露状況。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.8A.1、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Table 14.1.3.3

1.2.3 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

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 8 に示す。この併合では、本剤群の 482 例、実薬対照群の 78 例、プラセボ群の 116 例が安全性解析対象集団に含まれた。本剤群は用量に基づいて用量漸増群（5～10 mg［77 例］）、低用量群（2.5～7.5 mg［244 例］）、中用量群（10 mg［99 例］）、高用量群（25～100 mg［62 例］）の 4 つのグループのいずれかに分類された。

この併合では、治験薬の投与期間は 2～12 週間であった。併合に含めた 7 試験中 6 試験の被験者は、HoFH 患者を対象とした試験の食事規制（総摂取カロリーのうち脂質由来の割合が UP1001 試験では 10%未満、UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-012 及び AEGR-733-030 試験では 20%未満）と比較して、制限の緩和された低脂肪食（American Heart Association ステップ 1 食事療法［脂質由来のカロリーが 30%未満］）の摂取が求められ、更に、これら 6 試験では食事内容に関する規定の遵守についての記録は求められなかった。AEGR-733-001 試験では、脂質由来のカロリーとして 20%未満の低脂肪食摂取が求められた。

治験薬の投与を中止した被験者の割合は、プラセボ群（6%）及び実薬対照群（9%）と比較して本剤群で高かった（137/482 例［28%］）。各本剤群で治験薬の投与を中止した被験者の割合は、用量漸増群で 20%、低用量群で 23%、中用量群で 49%及び高用量群で 31%であった。高用量（25～100 mg）群で治験薬の投与を中止した被験者の割合は中用量（10 mg）群よりも低かったが、これは試験のデザインに関連した結果と考えられ、25～100 mg の高用量を投与した試験はいずれも試験期間が短く（2～4 週間）、中用量 10 mg を投与した試験には試験期間が 8～12 週間のものが含まれていた。本剤群のうち用量漸増群で、投与中止した被験者の割合（20%）が最も低かった。用量漸増群の試験期間は 8～12 週間であった。

各本剤群では、投与中止に至った理由として、有害事象の発現が最も高頻度に報告された。有害事象により投与を中止した被験者の割合は、中用量群で最も高い 42%であり、用量漸増群、低用量群及び高用量群ではそれぞれ 20%、19%及び 29%であった。これに対して、プラセボ群及び実薬対照群で有害事象により投与を中止した被験者の割合はそれぞれ 2%及び 6%であった。治験薬投与の中止に至った有害事象については、2.7.4.2.1.4.2 項で考察する。

表 8　被験者の内訳－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

被験者の内訳	本剤群 [1]				対照群	
	用量漸増 (5-10 mg) N (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) N (%)	中用量 (10 mg) N (%)	高用量 (25-100 mg) N (%)	プラセボ N (%)	実薬対照 N (%)
組入れ被験者	77	244	99	62	116	78
治験薬を 1 回以上投与された被験者	77 (100.0)	244 (100.0)	99 (100.0)	62 (100.0)	116 (100.0)	78 (100.0)
治験薬の投与を中止した被験者	15 (19.5)	55 (22.5)	48 (48.5)	19 (30.6)	7 (6.0)	7 (9.0)
治験薬の投与中止理由						
有害事象	15 (19.5)	46 (18.9)	42 (42.4)	18 (29.0)	2 (1.7)	5 (6.4)
同意撤回	0	7 (2.9)	4 (4.0)	0	2 (1.7)	1 (1.3)
追跡不能	0	1 (0.4)	0	0	0	1 (1.3)
その他	0	1 (0.4)	2 (2.0)	1 (1.6)	3 (2.6)	0

1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.3C

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の曝露状況を投与群別に表 9 に示す。本剤総曝露量の中央値は用量漸増群 613 mg、低用量群 408 mg、中用量群 370 mg、高用量群 700 mg であった。投与期間（平均値／中央値）は、本剤の用量漸増群（67 日／82 日）と低用量群（67 日／83 日）で同様であったが、中用量群及び高用量群ではそれぞれ 39 日／37 日及び 20 日／17 日のように短期間の投与であった。プラセボ群及び実薬対照群の場合、投与期間（平均値／中央値）はそれぞれ 47 日／52 日及び 62 日／57 日であった。このような投与期間の差は、試験デザインの差（試験期間に 2～12 週間の幅）と投与中止例（表 8）に関係すると考えられる。この併合で認められた最長投与期間は 99 日間であった。

本剤の用量漸増群及び低用量群では、被験者の過半数（それぞれ 60%及び 53%）が 57～84 日間にわたり本剤の投与を受けた。中用量群では 71%の被験者において投与期間が 56 日以下であり、高用量群では 57 日以上にわたり投与された被験者は存在せず、更に、73%の被験者は投与期間が 28 日以下であった。

1 日平均投与量及び投与期間に基づいて、本剤群の被験者数を 2.7.4.9.1 項 Table 1.1.9B に示す。

表 9　治験薬の曝露状況－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合
（安全性解析対象集団）

曝露状況	本剤群 [1]				対照群	
	用量漸増 (5-10 mg) (N=77)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244)	中用量 (10 mg) (N=99)	高用量 (25-100 mg) (N=62)	プラセボ (N=116)	実薬対照 (N=78)
総投与量［mg］	77	244	99	62	116	78
平均値	441.4	334.2	391.9	586.7	0.0	974.0
(SD)	(221.76)	(167.86)	(310.43)	(241.65)	(0.00)	(259.58)
中央値	612.5	407.5	370.0	700.0	0.0	1100.0
最小値, 最大値	8, 678	3, 668	10, 990	75, 1300	0, 0	10, 1400
投与期間［日間］	77	244	99	62	116	78
平均値	67.1	66.5	39.2	20.2	47.3	62.4
(SD)	(22.77)	(26.46)	(31.04)	(10.75)	(26.63)	(18.46)
中央値	82.0	83.0	37.0	16.5	51.5	57.0
最小値, 最大値	3, 89	1, 91	1, 99	3, 52	1, 91	1, 92
投与期間［日間］、被験者数 (%)						
1～28	7 (9.1)	34 (13.9)	46 (46.5)	45 (72.6)	38 (32.8)	4 (5.1)
29～56	14 (18.2)	40 (16.4)	24 (24.2)	17 (27.4)	39 (33.6)	34 (43.6)
57～84	46 (59.7)	129 (52.9)	21 (21.2)	0	27 (23.3)	32 (41.0)
84 超	10 (13.0)	41 (16.8)	8 (8.1)	0	12 (10.3)	8 (10.3)

1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.8B

1.2.4　被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、本剤群の 71 例及びプラセボ群の 26 例が安全性解析対象集団に含まれた（2.7.4.9.1 項 Table 1.1.3B）。この併合では、本剤群は用量別に 1～25 mg 群（18 例）、50 mg 群（12 例）、50 mg 経口液剤群（12 例）、60 mg 群（16 例）、100 mg 以上（13 例）の 5 つの群に分けられた。50 mg 経口液剤群以外の群では、本剤は全てカプセル剤として投与された。

組入れ被験者は全て治験薬の単回投与を受けた。1 例は有害事象により試験を中止した。本被験者は、治験薬服用後に意識低下、失神寸前の状態、浮動性めまい、蒼白、悪心及び頭痛を発現した。

1.2.5 被験者の内訳及び治験薬の曝露状況：反復投与試験の併合

反復投与試験の併合には合計 424 例が含まれ、本剤群が 408 例及びプラセボ群が 16 例であった。この併合では、本剤群の 408 例中 20 例（5%）を除き、全ての被験者がそれぞれの試験を完了した。この 408 例中 5 例（1%）が有害事象により試験を中止した。そのほかの中止理由は同意撤回（7 例［2%］）、治験実施計画書からの逸脱（4 例［1%未満］）、治験責任医師の判断（1 例［1%未満］）、治験依頼者の判断に基づく試験の早期終了（1 例［1%未満］）、治験実施計画書で許容されない併用薬の使用（1 例［1%未満］）及び施設内規定違反（1 例［1%未満］）であった。

反復投与試験の併合における治験薬の曝露状況を表 10 に示す。全体で本剤総曝露量の中央値は 120 mg であった。用量群別の総曝露量中央値は 10 mg 群で 70 mg、20 mg 群で 40 mg、40/50 mg 群で 400 mg、60 mg 群で 420 mg であった。クロスオーバーデザインのため本剤の投与日が不連続であった試験が併合されているため、ここでは投与期間は示さない。

この併合に伴う 1 日平均投与量及び投与期間に基づいて、本剤群の被験者数を 2.7.4.9.1 項 Table 1.1.9C に示す。

表 10　治験薬の曝露状況－反復投与試験の併合（安全性解析対象集団）

	他の脂質低下薬と併用投与したときの本剤の用量				
曝露状況	**10 mg (N=100)**	**20 mg (N=123)**	**40/50 mg (N=64)**	**60 mg (N=121)**	**合計 (N=408)**
総投与量［mg］、被験者数	100	123	64	121	408
平均値	86.7	69.3	332.0	422.0	219.4
(SD)	(31.59)	(76.83)	(175.11)	(238.11)	(220.93)
中央値	70.0	40.0	400.0	420.0	120.0
最小値, 最大値	70, 150	20, 300	50, 600	60, 900	20, 900

注：本剤を投与された 408 例のデータのみであり、プラセボを投与された 16 例のデータは含まれていない。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.8C

1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験の併合で解析対象となった 44 例の人口統計学的特性を表 11 に示す。

44 例中、男性被験者は 24 例（55%）、女性被験者は 20 例（45%）であった。AEGR-733-030 試験の被験者 9 例は全て日本人であったが、そのほかの HoFH 患者を対象とした試験の被験者は大半が白人であった。被験者の年齢の中央値は、UP1001 試験で 21 歳、UP1002/AEGR-733-005 試験で 30 歳、AEGR-733-030 試験で 46 歳であり、全 44 例の年齢範囲は 17～75 歳であった。HoFH 患者を対象とした試験で除外を規定したわけではなかったが、65 歳以上の被験者の組入れは少数であり、AEGR-733-030 試験では 2 例であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.1.6A.1）。HoFH 患者を対象とした試験に組み入れられた 44 例は、全員が遺伝学的に HoFH と確定診断された。

体重の平均値と中央値について、AEGR-733-030 試験の被験者はそのほかの HoFH 患者を対象とした試験の被験者と比較して、若干低い値を示した。HoFH 患者を対象とした全ての試験において、大多数の被験者の体格指数のベースライン値は 30 kg/m^2 未満であった。

AEGR-733-012 試験に組み入れられた 19 例の人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は、UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者特性とよく一致した。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の被験者 38 例を、漸増に伴う最終用量で比較したとき、全体的に人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は類似していた。20 mg を最終用量とした群では女性被験者の割合が高かったが、20 mg 以下、20 mg 超の用量を投与された女性被験者数はほぼ同数（20 mg 以下で 9 例、20 mg 超で 8 例）であり、男性被験者でも同様であった（20 mg 以下で 10 例、20 mg 超で 11 例）（2.7.4.9.1 項 Table 1.1.6A.2）。

表 11 人口統計学的特性－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）

被験者背景	UP1001 試験 (N=6)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29)	AEGR-733-030 試験 (N=9)	AEGR-733-012 試験 (N=19)
性別、被験者数 (%)				
男性	3 (50.0)	16 (55.2)	5 (55.6)	10 (52.6)
女性	3 (50.0)	13 (44.8)	4 (44.4)	9 (47.4)
年齢［歳］、被験者数	6	29	9	19
平均値 (SD)	25.0 (9.19)	30.7 (10.56)	50.3 (14.71)	30.3 (11.62)
中央値	21.0	30.0	46.0	27.0
最小値, 最大値	17, 39	18, 55	33, 75	18, 55
人種、被験者数 (%)				
白人	3 (50.0)	25 (86.2)	0	17 (89.5)
アジア人	1 (16.7)	2 (6.9)	9 (100.0)[1]	1 (5.3)
黒人／アフリカ系アメリカ人	0	1 (3.4)	0	0
その他	2 (33.3)	1 (3.4)	0	1 (5.3)
体重［kg］、被験者数	6	29	9	19
平均値 (SD)	67.0 (11.70)	73.6 (18.54)	58.4 (12.88)	69.3 (13.43)
中央値	62.1	66.3	59.2	66.0
最小値, 最大値	56, 85	52, 143	45, 83	52, 107
BMI 区分、被験者数 (%)				
<30 kg/m²	5 (83.3)	25 (86.2)	8 (88.9)	17 (89.5)
≥30 kg/m²	1 (16.7)	4 (13.8)	1 (11.1)	2 (10.5)
遺伝学的確定診断、被験者数 (%)	6 (100.0)	29 (100.0)	9 (100.0)	19 (100.0)
食事療法の遵守、被験者数 (%)				
遵守	4 (66.7)	2 (6.9)	4 (44.4)	1 (5.3)
不遵守	2 (33.3)	27 (93.1)	5 (55.6)	18 (94.7)

1. AEGR-733-030 試験の被験者は全て日本人であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.6A.1.

HoFH 患者を対象とした第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験）の 38 例について、過去の病歴を精査した。両試験に組み入れられた被験者は、HoFH の治療開始時点から脂質低下療法を受けたにも関わらず、重要な CVD の病歴を有していた。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、10/29 例（34%）が試験参加前に冠動脈バイパス移植を受けており、このうち 5 例は直視下心臓手術を受けた時の年齢が 8 歳以下の 3 例（被験者番号 12-004 は 5 歳、12-005 は 6 歳、23-002 は 8 歳）を含めて 21 歳以下であった。3 例は冠動脈バイパス移植を複数回受けていた。また、冠動脈血管形成術は 3 例（10%）で行われており、このうちの 1 例は 3 回（20 歳、21 歳及び 22 歳の時）手術を受けていた。3 例（10%）が大動脈弁置換術を、3 例（10%）が僧帽弁置換術又は僧帽弁修復術を

受けていた。大動脈、頚動脈、冠動脈を含む動脈の狭窄は 29 例中 8 例（28%）に認められた。脳血管系疾患の病歴も認められ、3 例（10%）が一過性脳虚血発作を経験し、2 例（7%）が頚動脈内膜剥離術を受けていた。

AEGR-733-030 試験では、9 例中 7 例（78%）が CVD 又は脳血管障害を経験していた。7 例（78%）が CVD を報告した（大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症、冠動脈狭窄［以上各 2 例（22%）］、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、大動脈弁置換［以上各 1 例（11%）］）。脳血管障害も明らかに存在し、頚動脈硬化症が 2 例（22%）に、頚動脈狭窄及び脳梗塞が各 1 例（11%）で確認された。

1.3.2 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を表 12 に示す。

各投与群の人口統計学的特性に大きな違いはなかった。年齢の中央値は、本剤高用量群の 46 歳から用量漸増群及び実薬対照群の 57 歳までの幅があり、全体の年齢範囲は 20～71 歳であった。65 歳以上の被験者の割合は各投与群間で 2%から 17%までばらつきがあり、本剤群全体では 55/482 例（11%）が 65 歳以上であった。男性被験者の割合は 40%（実薬対照群）～68%（本剤高用量群）の範囲であった。各投与群で白人が被験者の大半を占めた（高用量群の 68%～実薬対照群の 83%）。各投与群で、大半の被験者（用量漸増群の 61%～高用量群の 82%）が 30 kg/m^2 未満の体格指数を示した。この併合では、HoFH 患者を対象とした試験の併合と比較して、肥満（体格指数が 30 kg/m^2 以上）の被験者の割合が高かった（高用量群の 18%～用量漸増群の 39%）。

冠動脈性心疾患のリスクファクターについては、Aegerion 社が治験依頼者として行った試験で情報が得られ、本剤高用量群（[redacted]社が治験依頼者の試験）のデータは得られなかった。該当するデータが得られた被験者には、高血圧の既往が確認された（プラセボ群の 23%～本剤用量漸増群の 42%）。冠動脈性心疾患の家族歴は 12%（本剤低用量群）～30%（実薬対照群）の被験者に認められた。また、ベースライン時に喫煙習慣を有していた被験者の割合は、10%（本剤低用量群）～23%（実薬対照群）、血清中の HDL-C が低値であった被験者の割合は、10%（プラセボ群）～15%（本剤中用量群）であった。

表 12　人口統計学的特性－高コレステロール血症患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）

被験者背景	本剤群[1] 用量漸増 (5-10 mg) (N=77)	本剤群[1] 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244)	本剤群[1] 中用量 (10 mg) (N=99)	本剤群[1] 高用量 (25-100 mg) (N=62)	対照群 プラセボ (N=116)	対照群 実薬対照 (N=78)
性別、被験者数 (%)						
男性	39 (50.6)	121 (49.6)	41 (41.4)	42 (67.7)	64 (55.2)	31 (39.7)
女性	38 (49.4)	123 (50.4)	58 (58.6)	20 (32.3)	52 (44.8)	47 (60.3)
年齢［歳］、被験者数	77	244	99	62	115	78
平均値 (SD)	56.6 (6.96)	52.0 (10.80)	51.8 (11.62)	46.2 (10.60)	49.0 (12.17)	56.2 (8.13)
中央値	57.0	54.0	53.0	46.0	51.0	57.0
最小値, 最大値	40, 71	20, 70	21, 70	26, 65	22, 69	34, 71
年齢区分、被験者 (%)						
18～64 歳	68 (88.3)	216 (88.5)	82 (82.8)	61 (98.4)	105 (91.3)	65 (83.3)
≥65 歳	9 (11.7)	28 (11.5)	17 (17.2)	1 (1.6)	10 (8.7)	13 (16.7)
不明	0	0	0	0	1	0
人種、被験者数 (%)						
白人	60 (77.9)	177 (72.5)	71 (71.7)	42 (67.7)	90 (77.6)	65 (83.3)
白人以外	17 (22.1)	67 (27.5)	28 (28.3)	20 (32.3)	26 (22.4)	13 (16.7)
BMI 区分、被験者数 (%)						
<30 kg/m²	47 (61.0)	174 (71.6)	73 (73.7)	51 (82.3)	86 (74.1)	53 (67.9)
≥30 kg/m²	30 (39.0)	69 (28.4)	26 (26.3)	11 (17.7)	30 (25.9)	25 (32.1)
不明	0	1	0	0	0	0
冠動脈疾患の家族歴、被験者数 (%)[2]						
あり	22 (28.6)	30 (12.3)	22 (25.3)	0	11 (18.3)	23 (29.5)
なし	55 (71.4)	214 (87.7)	65 (74.7)	0	49 (81.7)	55 (70.5)
不明	0	0	12	62	56	0

表 12　人口統計学的特性－高コレステロール血症患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）（続き）

被験者背景	本剤群[1]				対照群	
	用量漸増 (5-10 mg) (N=77)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244)	中用量 (10 mg) (N=99)	高用量 (25-100 mg) (N=62)	プラセボ (N=116)	実薬対照 (N=78)
高血圧の既往、被験者数 (%)[2]						
あり	32 (41.6)	59 (24.2)	24 (27.6)	0	14 (23.3)	25 (32.1)
なし	45 (58.4)	185 (75.8)	63 (72.4)	0	46 (76.7)	53 (67.9)
不明	0	0	12	62	56	0
喫煙習慣、被験者数 (%)[2]						
あり	17 (22.1)	24 (9.8)	14 (16.1)	0	10 (16.7)	18 (23.1)
なし	60 (77.9)	220 (90.2)	73 (83.9)	0	50 (83.3)	60 (76.9)
不明	0	0	12	62	56	0
血清中 HDL-C 低値 (<40 mg/dL)、被験者数 (%)[2]						
あり	10 (13.0)	34 (13.9)	13 (14.9)	0	6 (10.0)	10 (12.8)
なし	67 (87.0)	210 (86.1)	74 (85.1)	0	54 (90.0)	68 (87.2)
不明	0	0	12	62	56	0
血清中 HDL-C 高値 (>60 mg/dL)、被験者数 (%)[2,3]						
あり	4 (19.0)	69 (28.3)	26 (29.9)	0	16 (26.7)	11 (22.4)
なし	17 (81.0)	175 (71.7)	61 (70.1)	0	44 (73.3)	38 (77.6)
不明	56	0	12	62	56	29

1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. [redacted]145-002、[redacted]145-009 及び[redacted]145-010 試験のデータは報告されなかった。
3. AEGR-733-001 試験のデータは報告されなかった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.1.6C

1.3.3 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合における人口統計学的特性及びその他のベースライン特性を、2.7.4.9.1 項 Table 1.1.6B に示す。本剤 60 mg 群の 4 例（25%）を除き、単回投与試験の併合における被験者は全て男性であった。全体の年齢範囲は 21～58 歳であった。本剤 50 mg 経口液剤及び本剤 60 mg の両投与群では、被験者の 75%が白人であったのに対して、本剤 1～25 mg 群、50 mg（カプセル剤）群、100 mg 以上群及びプラセボ群の白人被験者の割合はそれぞれ 50%、42%、46%及び 38%であった。体重の中央値は 74 kg（本剤 100 mg 以上群）～88 kg（本剤 1～25 mg 群）の範囲であった。

1.3.4 人口統計学的特性及びその他のベースライン特性：反復投与試験の併合

反復投与試験の併合として 11 試験を併合し、表 13 に試験別の人口統計学的特性を示す。これらの試験の概要として、試験デザインの特徴、対象集団、本剤（単剤又は他剤との併用）投与を受けた被験者数を表 1 に示す。

これらの試験では全体的に健康な男性が被験者の多数を占めたが、2 試験は、本剤と経口避妊薬の薬物相互作用を検討するデザインであり、健康な女性被験者を対象に実施された。1 試験（AEGR-733-023 試験）では、LDL-C 110 mg/dL 以上の日本人及び白人被験者を対象に、本剤の薬物動態及び薬力学を検討した。11 試験全体では、被験者の年齢範囲は 18～57 歳であり、男性及び白人被験者が多数を占めた。

表 13 人口統計学的特性－反復投与試験の併合（安全性解析対象集団）

試験	被験者数	性別（被験者数）		年齢範囲（歳）	人種（被験者数）				BMI の範囲 (kg/m^2)
		男	女		W	B	A	O	
AEGR-733-002	129[1]	76	53	18-57	82	23	15	9	18.4-30.0
AEGR-733-013	16	16	0	20-55	12	4	0	0	21.4-28.3
AEGR-733-015	27[3]	0	27	23-40	20	6	1	0	19.2-29.9
AEGR-733-018	30	24	6	24-53	19	9	2	0	20.7-29.6
AEGR-733-019	16	13	3	24-27	12	3	1	0	20.3-29.6
AEGR-733-023	72	72	0	22-45	36	0	36[2]	0	19.1-29.5
AEGR-733-024	32	16	16	24-55	21	10	1	0	22.0-31.6
AEGR-733-026	15	9	6	20-38	11	4	0	0	18.9-24.7
AEGR-733-029	32	0	32	18-39	12	19	0	1	18.8-30.0
AEGR-733-032	32	17	15	20-40	18	9	3	2	19.8-24.9
[redacted]145-005	25	16	9	19-54	24	1	0	0	NR

略号：A = アジア人、B = 黒人、BMI = 体格指数、O = その他の人種、W = 白人

1. スタチンのみ投与され、本剤を投与されなかった 2 例を含む。
2. 日本人被験者
3. Ortho-Cyclen®錠を投与され、本剤を投与されなかった 1 例は含まない。

出典：5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 総括報告書 Table 14.1.3
5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 総括報告書 Table 14.1-2
5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 総括報告書 Table 14.1-2
5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 総括報告書 Table 14.1-2
5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 総括報告書 Table 14.1-2
5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 総括報告書 Table 14.1.2.1
5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 総括報告書 Table 14.1-2
5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 総括報告書 Table 14.1.2
5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 総括報告書 Table 14.1-2
5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 総括報告書 Table 14.1.2
5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 総括報告書 Table 8.3.1

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

TEAE の発現率の全般的な概要を、HoFH 患者を対象とした試験の併合については表 14、表 16、表 18 に、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合については表 20、表 22 に、単回投与試験の併合については表 24 に、反復投与試験の併合については表 25 に示す。各被験者に発現した TEAE は全て 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.16A（被験者別）、Table 1.2.16B（基本語別）に一覧で示した。また、治験薬の最終投与日までに発現した有害事象の発現率の全般的な概要を、HoFH 患者を対象とした試験の併合については表 15、表 17 及び表 19 に、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合については表 21 及び表 23 に示す。各被験者において最終投与日までに発現した全ての有害事象は 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.16A.U（被験者別）、Table 1.2.16B.U（基本語別）に一覧で示した。

全般に、主要な反復投与試験では、各投与群で本剤を投与された被験者の 80%超に TEAE が発現し、大部分の TEAE は本剤の最終投与日までに発現した。更に、ほとんどの被験者が、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された TEAE を発現した。HoFH 患者を対象とした試験の併合においては、第 2 相試験（UP1001 試験）及び第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験）の Week 26 までに、全 44 例中 2 例を除く 42 例に TEAE が発現した。HoFH 患者で最もよく見られた TEAE は胃腸障害の事象であり、Week 26 までに 40/44 例（91%）がこの種の TEAE を発現した。悪心と嘔吐は 20 mg 以上の本剤用量で発現率が高かったが、これらを除いて、比較的よく見られた TEAE の大半は発現率に明らかな用量相関性を示さなかった。AEGR-733-030 試験で比較的よく見られた TEAE を投与期間別に検討すると、全般的に胃腸障害の TEAE の発現率は Week 26 までと Week 56 までで同程度であった。同様に、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験で比較的よく見られた TEAE でも、胃腸障害の TEAE の発現率は Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間（Week 78～296）を通して全般に同程度であった。これは、本剤に胃腸障害関連の蓄積毒性がないことを示す。更に、これらの試験で高頻度に発現し、本剤との因果関係が否定できないと判定された TEAE の発現率も、投与期間を通して全般に同程度であった。比較的よく見られる TEAE については、本剤との因果関係が否定できないと判定されたものも含めて、2.7.4.2.1.1 項で考察する。

本剤の投与期間中に発現した TEAE の大半は、重症度が軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE 発現率は、HoFH 患者を対象とした試験の併合で 34%であった。内訳は、UP1001 試験で 4/6 例（67%）、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 で 8/29 例（28%）、AEGR-733-030 試験の Week 26 で 3/9 例（33%）であった。第 3 相試験では、Week 26 ま

でに集計された高度の TEAE の発現率に、明らかな用量相関性が示され、漸増による最終用量が 5 mg の 1 例を除き、高度の TEAE は全て最終用量が 20～60 mg の被験者に発現した。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、本剤群の 482 例中 80 例（17%）に高度の TEAE が発現し、その大部分は治験薬の最終投与日までに発現した。反復投与試験の併合では、4%の被験者が高度の TEAE を発現した。単回投与試験の併合では高度の TEAE 発現率は 1%であった。重症度が高度と判定された TEAE を 2.7.4.2.1.4.1 項に要約した。

本剤の臨床開発プログラム全体を通して、2 例の死亡が報告された。1 例は高コレステロール血症患者を対象とした AEGR-733-001 試験で治験薬の最終投与後に報告され、別の 1 例は HoFH 患者を対象とした AEGR-733-012 試験で本剤の最終投与日に報告された。2 例の死亡については、いずれも治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.2.1.2 項）。HoFH 患者を対象とした試験では、重篤な TEAE を発現した被験者数は、本剤を 16 週間投与した UP1001 試験で 1/6 例（17%）、国内第 3 相試験の AEGR-733-030 試験で 1/9 例（11.1%）、本剤を最長 5.7 年間にわたり投与した UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験の通算で 8/29 例（28%）であり、HoFH 患者を対象とした試験で発現した重篤な TEAE はいずれも治験薬の最終投与日より前に報告された。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、本剤群の 6/482 例（1%）に重篤な TEAE が発現し、そのうち 4 例の重篤な TEAE は治験薬の最終投与後に報告された。単回投与試験の併合、反復投与試験の併合では、重篤な TEAE の発現は認められなかった。重篤な TEAE について 2.7.4.2.1.3 項で考察する。

2.7.4.1.1.2 項で詳述したように、初期の本剤臨床試験では胃腸障害による投与中止が高頻度に認められた。用量漸増レジメンが用いられた HoFH 患者を対象とした試験の併合では、Week 26 までの集計で TEAE により投与を中止した被験者の割合は全体で 11%（5/44 例）であり（表 14）、この 5 例のうちの 3 例の有害事象は最終投与日（Week 26）までに報告された（表 15）。治験薬投与の中止に至った TEAE の発現率に、明らかな用量相関性は認められなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験又は AEGR-733-030 試験の Week 26 以降、更にその後の継続試験の期間中に、投与中止に至った TEAE は報告されなかった。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、治験薬の最終投与の 30 日後までの集計で、本剤用量に基づく用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群の被験者のそれぞれ 19%、18%、42%及び 27%が TEAE により投与を中止した（表 20）。反復投与試験の併合では 4 例（1%）が TEAE により投与を中止し、単回投与試験の併合では TEAE により投与を中止した被験者はいなかった。TEAE 発現を理由とした中止について 2.7.4.2.1.4 項で詳述する。

表 14 TEAE の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［試験別及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合（Week 26 までの集計）］

1 件以上発現した被験者	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
TEAE	6 (100.0)	27 (93.1)	9 (100.0)	36 (94.7)
因果関係が否定できない TEAE	6 (100.0)	25 (86.2)	9 (100.0)	34 (89.5)
高度の TEAE	4 (66.7)	8 (27.6)	3 (33.3)	11 (28.9)
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0
重篤な TEAE	1 (16.7)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
死亡	0	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1.

表 15 最終投与日までに発現した有害事象の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［試験別及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合（Week 26 までの集計）］

1 件以上発現した被験者	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
有害事象	6 (100.0)	27 (93.1)	9 (100.0)	36 (94.7)
因果関係が否定できない有害事象	6 (100.0)	25 (86.2)	9 (100.0)	34 (89.5)
高度の有害事象	4 (66.7)	8 (27.6)	3 (33.3)	11 (28.9)
生命を脅かす有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (16.7)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	3 (10.3)	0	3 (7.9)
死亡	0	0	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
1. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1.U.

表 16　TEAE の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合（Week 26 までの集計）、Week 26 における最終用量別］

1 件以上発現した被験者	Week 26 における最終用量（UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合）					合計 (N=38) n (%)
	5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=3) n (%)	20 mg (N=11) n (%)	40 mg (N=8) n (%)	60 mg[1] (N=11) n (%)	
TEAE	4 (80.0)	3 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	10 (90.9)	36 (94.7)
因果関係が否定できない TEAE	4 (80.0)	3 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	8 (72.7)	34 (89.5)
高度の TEAE	1 (20.0)	0	4 (36.4)	2 (25.0)	4 (36.4)	11 (28.9)
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	1 (33.3)	0	0	2 (18.2)	3 (7.9)
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (40.0)	2 (66.7)	0	1 (12.5)	0	5 (13.2)
死亡	0	0	0	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　最終用量が 80 mg であった 1 例を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.2.

表 17　最終投与日までに発現した有害事象の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合（Week 26 までの集計）、Week 26 における最終用量別］

1 件以上発現した被験者	Week 26 における最終用量（UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合）					合計 (N=38) n (%)
	5 mg (N=5) n (%)	10 mg (N=3) n (%)	20 mg (N=11) n (%)	40 mg (N=8) n (%)	60 mg[1] (N=11) n (%)	
有害事象	4 (80.0)	3 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	10 (90.9)	36 (94.7)
因果関係が否定できない有害事象	4 (80.0)	3 (100.0)	11 (100.0)	8 (100.0)	8 (72.7)	34 (89.5)
高度の有害事象	1 (20.0)	0	4 (36.4)	2 (25.0)	4 (36.4)	11 (28.9)
生命を脅かす有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (33.3)	0	0	2 (18.2)	3 (7.9)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (20.0)	1 (33.3)	0	1 (12.5)	0	3 (7.9)
死亡	0	0	0	0	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
1.　最終用量が 80 mg であった 1 例を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.2.U.

表 18 TEAE の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［AEGR-733-030 試験の Week 26 及び 56 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78 から 296 まで、並びに UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

1 件以上発現した被験者	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
	Week 26 まで	Week 56 まで	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78 ～296	Week 296 まで
TEAE	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (93.1)	27 (93.1)	17 (89.5)	28 (96.6)
因果関係が否定できない TEAE	9 (100.0)	9 (100.0)	25 (86.2)	25 (86.2)	8 (42.1)	26 (89.7)
高度の TEAE	3 (33.3)	3 (33.3)	8 (27.6)	8 (27.6)	8 (42.1)	12 (41.4)
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	1 (11.1)	3 (10.3)	3 (10.3)	7 (36.8)	8 (27.6)
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (13.8)	4 (13.8)	0	4 (13.8)
死亡	9 (100.0)	9 (100.0)	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.3
5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.4.1.

表 19 最終投与日までに発現した有害事象の概要－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［AEGR-733-030 試験の Week 26 及び 56 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78 から 296 まで、並びに UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

1 件以上発現した被験者	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
	Week 26 まで	Week 56 まで	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78 ～296	Week 296 まで
有害事象	9 (100.0)	9 (100.0)	27 (93.1)	27 (93.1)	17 (89.5)	28 (96.6)
因果関係が否定できない有害事象	9 (100.0)	9 (100.0)	25 (86.2)	25 (86.2)	8 (42.1)	26 (89.7)
高度の有害事象	3 (33.3)	3 (33.3)	8 (27.6)	8 (27.6)	8 (42.1)	12 (41.4)
生命を脅かす有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1 (11.1)	3 (10.3)	3 (10.3)	7 (36.8)	8 (27.6)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
死亡	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.3.U
5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.2.1、Table 14.3.1.4.1

表 20　TEAE の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）［用量群別］

	本剤群 [1]				対照群	
1 件以上発現した被験者	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
TEAE	63 (81.8)	212 (86.9)	87 (87.9)	55 (88.7)	64 (55.2)	49 (62.8)
因果関係が否定できない TEAE	48 (62.3)	173 (70.9)	76 (76.8)	54 (87.1)	41 (35.3)	29 (37.2)
高度の TEAE	11 (14.3)	31 (12.7)	30 (30.3)	8 (12.9)	3 (2.6)	5 (6.4)
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	1 (1.3)	2 (0.8)	3 (3.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	15 (19.5)	44 (18.0)	42 (42.4)	17 (27.4)	2 (1.7)	5 (6.4)
死亡	1 (1.3)	0	0	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C

表 21　最終投与日までに発現した有害事象の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）［用量群別］

	本剤群 [1]				対照群	
1 件以上発現した被験者	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
有害事象	60 (77.9)	207 (84.8)	84 (84.8)	54 (87.1)	59 (50.9)	46 (59.0)
因果関係が否定できない有害事象	44 (57.1)	167 (68.4)	75 (75.8)	53 (85.5)	37 (31.9)	27 (34.6)
高度の有害事象	10 (13.0)	30 (12.3)	30 (30.3)	8 (12.9)	3 (2.6)	5 (6.4)
生命を脅かす有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	2 (2.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	15 (19.5)	39 (16.0)	38 (38.4)	15 (24.2)	1 (0.9)	4 (5.1)
死亡	0	0	0	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C.U

表 22　TEAE の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 N=387）［スタチン併用との比較］

1 件以上発現した被験者	プラセボ (N=78) n (%)	本剤群 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	5 mg+ スタチン (N=116) n (%)	7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	10 mg 単剤 (N=73) n (%)	10 mg+ スタチン (N=26) n (%)
TEAE	48 (61.5)	53 (88.3)	99 (85.3)	29 (85.3)	63 (86.3)	24 (92.3)
因果関係が否定できない TEAE	30 (38.5)	45 (75.0)	80 (69.0)	25 (73.5)	54 (74.0)	22 (84.6)
高度の TEAE	3 (3.8)	11 (18.3)	14 (12.1)	3 (8.8)	18 (24.7)	12 (46.2)
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	1 (1.7)	0	0	3 (4.1)	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (2.6)	17 (28.3)	15 (12.9)	5 (14.7)	25 (34.2)	17 (65.4)
死亡	0	0	0	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1　[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1E.

表 23　最終投与日までに発現した有害事象の概要－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 N=387）［スタチン併用との比較］

1 件以上発現した被験者	プラセボ (N=78) n (%)	本剤群 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	5 mg+ スタチン (N=116) n (%)	7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	10 mg 単剤 (N=73) n (%)	10 mg+ スタチン (N=26) n (%)
有害事象	46 (59.0)	51 (85.0)	99 (85.3)	29 (85.3)	61 (83.6)	23 (88.5)
因果関係が否定できない有害事象	28 (35.9)	43 (71.7)	78 (67.2)	25 (73.5)	54 (74.0)	21 (80.8)
高度の有害事象	3 (3.8)	10 (16.7)	14 (12.1)	3 (8.8)	18 (24.7)	12 (46.2)
生命を脅かす有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (2.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (1.3)	15 (25.0)	13 (11.2)	5 (14.7)	23 (31.5)	15 (57.7)
死亡	0	0	0	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1　[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1E.U.

表 24 TEAE の概要－単回投与試験の併合（安全性解析対象集団）

1 件以上発現した被験者	本剤群					プラセボ群 (N=26) n (%)
	1-25 mg (N=18) n (%)	50 mg (N=12) n (%)	50 mg 内服液 (N=12) n (%)	60 mg (N=16) n (%)	≥100 mg (N=13) n (%)	
TEAE	3 (16.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	5 (31.3)	4 (30.8)	6 (23.1)
因果関係が否定できない TEAE	2 (11.1)	6 (50.0)	3 (25.0)	4 (25.0)	3 (23.1)	6 (23.1)
高度の TEAE	0	0	0	0	1 (7.7)	0
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1B.

表 25 TEAE の概要－反復投与試験の併合（安全性解析対象集団）

1 件以上発現した被験者	他の脂質低下薬と併用投与したときの本剤の用量				
	10 mg (N=100) n (%)	20 mg (N=123) n (%)	40/50 mg (N=64) n (%)	60 mg (N=121) n (%)	合計 (N=408) n (%)
TEAE	55 (55.0)	58 (47.2)	52 (81.3)	77 (63.6)	242 (59.3)
因果関係が否定できない TEAE	50 (50.0)	29 (23.6)	41 (64.1)	56 (46.3)	176 (43.1)
高度の TEAE	3 (3.0)	2 (1.6)	3 (4.7)	10 (8.3)	18 (4.4)
生命を脅かす TEAE	0	0	0	0	0
重篤な TEAE	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	1 (1.0)	0	0	3 (2.5)[1]	4 (1.0)
死亡	0	0	0	0	0

1. AEGR-733-023 試験では、終了記録に治験薬の投与中止に至った TEAE が別の 1 例でも報告されたが、有害事象の記録には中止の報告はなかった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1D.

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

本剤の安全性プロファイルは、その作用機序及び非臨床試験成績と一致して、主に胃腸障害と肝トランスアミナーゼ上昇により特徴付けられたが、これらの TEAE はほとんどの場合、治験薬の減量や中断により改善した。これらの TEAE の重症度は、大半が軽度又は中等度であった。高度の胃腸障害（主に下痢）、ビリルビン上昇及び関連症状を伴わない Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められたが、用量変更に伴い速やかに改善した。

2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合

2.1.1.1.1 比較的よく見られる有害事象（全ての有害事象）：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした各試験及び第 3 相試験の併合（UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合）において、比較的よく見られる TEAE（治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）を試験ごとの有効性の主要評価時点別に表 26 に示す。第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験）では、標準的な脂質低下薬を併用している HoFH 患者に対して、用量漸増レジメンにより本剤を投与したことから、この表は第 3 相試験の結果に焦点をあてて作成したものである。第 3 相試験については Week 26 までの結果を、第 2 相試験（UP1001 試験）については Week 16 までの結果を示す。治験薬の最終投与日（該当する評価時点）までに発現した比較的よく見られる有害事象を表 27 に示す。第 3 相試験の試験別及び併合について、Week 26 までに比較的よく見られた有害事象を、漸増による最終用量別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.3A2（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.3A2.U（最終投与日までの集計）に示す。日本人被験者を対象とした AEGR-733-030 試験の全ての TEAE について、評価時期別（Week 26 までの有効性評価期、Week 26～56 の安全性評価期）及び全評価期で表 28 に、漸増による最終用量別に表 29 に示す。なお、国内 AEGR-733-030 試験では、PT 別の全ての TEAE が本剤の最終投与日より前に報告されたことから、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象は同一であった。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験で比較的よく見られた有害事象を、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全期間）に表 30（TEAE）及び表 31（最終投与日までの集計）に示す。HoFH 患者を対象とした試験の併合に伴って収集された全ての TEAE は MedDRA の SOC 別及び PT 別に、2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1（試験別）、Table 1.2.2A.2（漸増による最終用量別）、Table 1.2.2A.3（UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した全期間）に一覧で示す。最終投与日までに発現した有害事象は、2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2A.1.U（試験別）、Table 1.2.2A.2.U（漸増による最終用量別）、Table 1.2.2A.3.U（UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した全期間）に一覧で示す。

HoFH 患者全体では、Week 26 までに最も高頻度に見られた TEAE は胃腸障害（40/44 例［91%］）であった。第 3 相試験の併合では、Week 26 までに比較的よく見られた胃腸障害の TEAE は、漸増による最終用量に関わらず、下痢（79%）、悪心（53%）、腹痛（21%）、嘔吐（21%）、消化不良（18%）、放屁（18%）、腹部不快感（16%）、腹部膨満（16%）及び便秘（16%）であった。第 3 相試験の併合では、胃腸障害以外の事象

で発現率が 15%以上の TEAE は、鼻咽頭炎（24%）、胃腸炎（16%）及び体重減少（16%）のみであった。UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験における Week 26 までの下痢の発現率はそれぞれ 79%及び 78%であり、両試験で同程度であったが、悪心及びそのほかの高頻度に発現した胃腸障害の発現率は、UP1002/AEGR-733-005 試験では AEGR-733-030 試験と比較して高かった。Week 26 までに最も高頻度に見られた有害事象の発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であり、最終投与後に発現した有害事象は頚部痛のみであった（表 26 及び表 27）。

HoFH 患者を対象とした UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 時点で、肝障害の事象は 44 例中 16 例（36%）に発現した。最も高頻度に報告された肝障害の事象はアミノトランスフェラーゼのレベル上昇に関連する事象であった。肝障害の事象（ALT 増加、AST 増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、肝毒性、肝機能異常）の発現率は、UP1001 試験で 6 例中 3 例（50%）、UP1002/AEGR-733-005 試験で 29 例中 7 例（24%）、AEGR-733-030 試験の Week 26 までで 9 例中 4 例（44%）であった。Week 26 までに比較的よく見られた肝障害の事象の発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった（表 26 及び表 27）。

第 3 相試験の AEGR-733-030 試験と UP1002/AEGR-733-005 試験の併合データでは、漸増による本剤の最終用量別に Week 26 までの胃腸障害の発現率を見ると、各用量群の被験者数は少ないものの、20 mg 以上の用量で悪心及び嘔吐の発現率が高かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.3A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.3A.2U）。そのほかの高頻度に発現した TEAE については、発現率に明確な用量相関性は認められなかった。AEGR-733-030 試験では、漸増による最終用量別の 4 群のうち 3 群で被験者数が少なく（5、10 及び 40 mg 群の被験者数が 1 又は 2 例であった）、最終用量別の TEAE 発現率の比較は臨床的に意味がないと考えられる（表 29）。本試験に組み入れられた全 9 例で、試験期間中に 1 件以上の有害事象が報告された。最終用量別の各用量群で少なくとも 1 例に報告された有害事象は下痢、鼻咽頭炎及び貧血のみであり、これらの事象の発現率は用量漸増に伴って上昇しなかった。

AEGR-733-030 試験で見られた TEAE を投与期間別に検討すると、TEAE の種類及び発現率は Week 26 までと Week 56 までで概ね同程度であった（表 28）。Week 26 までに発現せず、安全性評価期の 30 週間に発現した TEAE は、皮膚化学熱傷、胸痛、医療機器破損、熱射病、鉄欠乏性貧血及び白血球数減少であった。これらの TEAE はいずれも各 1 例でのみ報告され、重症度は軽度又は中等度であった。

同様に、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験を通算した全期間において、高頻度に発現した TEAE を投与期間別に集計すると、TEAE の発現率は Week 26 まで、Week 78 まで、及び継続投与期間（Week 78～296）を通して概ね同程度であり、本剤に蓄積毒性がないことが示された（表 30 及び表 31）。上記の 3 つの期間を通して明らかに発現率が上昇した TEAE は、インフルエンザ（Week 26 までで 7%、Week 78 までで 21%及び Week 78～296 で 26%）、頭痛（3%、10%及び 32%）、狭心症（10%、10%及び 21%）、気管支炎（3%、7%及び 16%）、副鼻腔炎（0%、0%及び 16%）のみであった。最終投与日までに発現した有害事象の集計も TEAE と同様の結果であった。

また、投与初期に認められた TEAE を評価時期別に検討した。AEGR-733-030 試験で認められた TEAE（又は最終投与日までに発現した有害事象）を発現時期別にそれぞれ表 32（Week 26 まで）及び表 33（Week 26 以降）に、UP1002/AEGR-733-005 試験で認められた TEAE を発現時期別にそれぞれ表 34（Week 26 まで）及び表 35（Week 26 以降）に示す。日本人を対象とした第 3 相試験及び海外第 3 相試験のいずれにおいても、本剤の投与初期にのみ発現した TEAE はなかった。下痢、その他の胃腸障害、及び肝機能検査値の上昇などの比較的よく見られた事象は、ほとんどの評価期間で認められた。その他の TEAE は散発的に発現しており、発現時期に関する明確な傾向はみられなかった。解析した各期間は、規定の用量漸増スケジュール（本剤 5 mg を 2 週間投与後に 10 mg に増量し、忍容性に問題がない限り、その後 4 週ごとに 20、40、60 mg まで漸増）を含むため、本解析結果から用量漸増時に発現した事象も評価可能であった。全般的に本剤増量後に発現する可能性が最も高かった有害事象は、胃腸障害及び肝機能検査値の上昇であったが、多くの被験者で一時的な投与中断により、有害事象の発現がみられた用量の維持又は発現がみられた用量からの増量が可能であった。

また、2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.4 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2A.4.U に示すように、ほとんどの TEAE では長期投与に伴う人･年あたりの発現率の上昇はみられなかった。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験では、3 例以上に発現した TEAE のうち、Week 26 以降にそれぞれ 3 例に発現したうつ病及び副鼻腔炎を除き、いずれの TEAE も両試験を通算した全期間での人･年あたりの発現率は 26 週までの発現率と比較して同程度又は低かった。

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

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

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
Diarrhoea	下痢	5 (83.3)	23 (79.3)	7 (77.8)	30 (78.9)
Nausea	悪心	2 (33.3)	18 (62.1)	2 (22.2)	20 (52.6)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	5 (17.2)	4 (44.4)	9 (23.7)
Abdominal Pain	腹痛	0	8 (27.6)	0	8 (21.1)
Vomiting	嘔吐	2 (33.3)	8 (27.6)	0	8 (21.1)
Dyspepsia	消化不良	1 (16.7)	7 (24.1)	0	7 (18.4)
Flatulence	放屁	0	6 (20.7)	1 (11.1)	7 (18.4)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	6 (20.7)	0	6 (15.8)
Abdominal Distension	腹部膨満	0	5 (17.2)	1 (11.1)	6 (15.8)
Constipation	便秘	1 (16.7)	6 (20.7)	0	6 (15.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	4 (13.8)	2 (22.2)	6 (15.8)
Weight Decreased	体重減少	0	6 (20.7)	0	6 (15.8)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	2 (33.3)	5 (17.2)	0	5 (13.2)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	5 (17.2)	0	5 (13.2)
Chest Pain	胸痛	1 (16.7)	4 (13.8)	0	4 (10.5)
Anaemia	貧血	0	1 (3.4)	2 (22.2)	3 (7.9)
Angina Pectoris	狭心症	0	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Back Pain	背部痛	0	2 (6.9)	1 (11.1)	3 (7.9)

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

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

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

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

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

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

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
注：UP1002/AEGR-733-005 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合では、発現率が 5%超の有害事象を示した。UP1001 試験及び AEGR-733-030 試験では 2 例以上に発現した有害事象を示した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
2.　UP1001 試験では「関節痛」は 2 例で報告された（うち 1 例は休薬中［投与中断中］に発現した）。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3A.1

表 27　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

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

表 27　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］（続き）

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

表 27　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］（続き）

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

表 27　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］（続き）

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

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
注：UP1002/AEGR-733-005 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合では、発現率が 5%超の有害事象を示した。UP1001 及び AEGR-733-030 試験では 2 例以上に発現した有害事象を示した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
2.　UP1001 試験では「関節痛」は 2 例で報告された（うち 1 例は休薬中［投与中断中］に発現した）。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3A.1.U

表 28　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［評価期間別（Week 26 まで、Week 26～Week 56、Week 56 まで）］

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

表 28　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象（又は TEAE）1－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［評価期間別（Week 26 まで、Week 26～Week 56、Week 56 まで）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	有効性評価期 Week 26 まで (N=9) n (%)	安全性評価期 Week 26～56 (N=8) n (%)	全評価期 Week 56 まで (N=9) n (%)
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Feeling abnormal	異常感	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Haemorrhoids	痔核	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Heat stroke	熱射病	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (12.5)	1 (11.1)
Malaise	倦怠感	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Palpitations	動悸	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Periodontitis	歯周炎	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Pneumonia	肺炎	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Rash	発疹	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (11.1)	0	1 (11.1)
Tooth fracture	歯牙破折	1 (11.1)	0	1 (11.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (11.1)	1 (11.1)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

注：有害事象は、全評価期における発現率の降順に示した。

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

表 29　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［Week 26 における最終用量別（Week 56 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	全被験者 (N=9)
1 件以上発現した被験者数		2 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Diarrhoea	下痢	2 (100.0)	0	5 (100.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	2 (100.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	0	6 (66.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (20.0)	0	3 (33.3)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (20.0)	0	3 (33.3)
Anaemia	貧血	0	0	2 (40.0)	0	2 (22.2)
Headache	頭痛	1 (50.0)	1 (100.0)	0	0	2 (22.2)
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (20.0)	1 (100.0)	2 (22.2)
Nausea	悪心	1 (50.0)	0	1 (20.0)	0	2 (22.2)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (100.0)	0	0	1 (11.1)
Back pain	背部痛	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (100.0)	0	0	1 (11.1)
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Contusion	挫傷	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Device breakage	医療機器破損	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Drug eruption	薬疹	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Eczema	湿疹	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)

表 29　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象（又は TEAE）1－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［Week 26 における最終用量別（Week 56 までの集計）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	全被験者 (N=9)
Faeces soft	軟便	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Feeling abnormal	異常感	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Flatulence	放屁	0	1 (100.0)	0	0	1 (11.1)
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Heat stroke	熱射病	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Malaise	倦怠感	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Palpitations	動悸	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Pneumonia	肺炎	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)
Rash	発疹	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Tooth fracture	歯牙破折	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：2.7.4.9.4 項 Table 28.1

表 30　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Diarrhoea	下痢	23 (79.3)	23 (79.3)	8 (42.1)	24 (82.8)
Nausea	悪心	18 (62.1)	19 (65.5)	6 (31.6)	20 (69.0)
Vomiting	嘔吐	8 (27.6)	10 (34.5)	5 (26.3)	12 (41.4)
Dyspepsia	消化不良	7 (24.1)	10 (34.5) [1]	2 (10.5)	11 (37.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感	6 (20.7)	8 (27.6) [2]	1 (5.3)	9 (31.0)
Influenza	インフルエンザ	2 (6.9)	6 (20.7)	5 (26.3)	9 (31.0)
Abdominal pain	腹痛	8 (27.6)	8 (27.6)	0	8 (27.6)
Chest pain	胸痛	4 (13.8)	7 (24.1)	2 (10.5)	8 (27.6)
Weight decreased	体重減少	6 (20.7)	7 (24.1)	2 (10.5)	8 (27.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.2)	5 (17.2)	3 (15.8)	7 (24.1)
Flatulence	放屁	6 (20.7)	6 (20.7)	1 (5.3)	7 (24.1)
Headache	頭痛	1 (3.4)	3 (10.3)	6 (31.6)	7 (24.1)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (17.2)	5 (17.2)	2 (10.5)	6 (20.7)
Back pain	背部痛	2 (6.9)	4 (13.8)	3 (15.8)	6 (20.7)
Constipation	便秘	6 (20.7)	6 (20.7)	0	6 (20.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (15.8)	6 (20.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17.2)	5 (17.2)	4 (21.1)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (17.2)	5 (17.2)	0	5 (17.2)

表 30　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Angina pectoris	狭心症	3 (10.3)	3 (10.3)	4 (21.1)	5 (17.2)
Fatigue	疲労	2 (6.9)	5 (17.2)	1 (5.3)	5 (17.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	3 (10.3)	2 (10.5)	5 (17.2)
Anaemia	貧血	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Bronchitis	気管支炎	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (15.8)	4 (13.8)
Cough	咳嗽	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (10.3)	4 (13.8)	1 (5.3)	4 (13.8)
Pyrexia	発熱	2 (6.9)	3 (10.3)	1 (5.3)	4 (13.8)
Anxiety	不安	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Decreased appetite	食欲減退	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Defaecation urgency	便意切迫	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Depression	うつ病	0	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (5.3)	3 (10.3)
Epistaxis	鼻出血	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)

表 30　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Local swelling	局所腫脹	0	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Nasal congestion	鼻閉	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Neck pain	頚部痛	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Palpitations	動悸	1 (3.4)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	3 (15.8)	3 (10.3)
Tendonitis	腱炎	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	0	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Asthenia	無力症	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Blood Creatine Phosphokinase Increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Blood Pressure Increased	血圧上昇	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Epigastric Discomfort	心窩部不快感	0	0	2 (10.5)	2 (6.9)
Eructation	おくび	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)

表 30　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Gastritis	胃炎	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Gingivitis	歯肉炎	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Hiatus Hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Hot Flush	ほてり	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Hypertension	高血圧	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Iron Deficiency	鉄欠乏	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Iron Deficiency Anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Laceration	裂傷	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Limb Injury	四肢損傷	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Migraine	片頭痛	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Myalgia	筋肉痛	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Pain	疼痛	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Pain in Extremity	四肢痛	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Stress	ストレス	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Thermal Burn	熱傷	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Toothache	歯痛	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)

表 30　比較的よく見られる TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Transaminases Increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	2 (6.9)
Urinary Tract Infection	尿路感染	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	2 (6.9)

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1. 「消化不良」は UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書では 11 例で発現したと報告されているが、安全性の併合解析の際に 1 例（被験者番号 33-0001）の事象名が「消化不良」から「腹部不快感」に再コードされたため、本表では 10 例となった。
2. 「腹部不快感」は UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書では 6 例で発現したと報告されているが、安全性の併合解析の際に上記の 1 例（被験者番号 33-0001）及び事象名が「胃不快感（stomach discomfort）」であった 1 例（被験者番号 01-0001）の合計 2 例で事象名が「腹部不快感」に再コードされたため、本表では 8 例となった。

注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の併合（両試験を通算した試験終了まで）の発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2A.3.

表 31　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Diarrhoea	下痢	23 (79.3)	23 (79.3)	8 (42.1)	24 (82.8)
Nausea	悪心	18 (62.1)	19 (65.5)	6 (31.6)	20 (69.0)
Vomiting	嘔吐	8 (27.6)	10 (34.5)	5 (26.3)	12 (41.4)
Dyspepsia	消化不良 [1]	7 (24.1)	10 (34.5)	2 (10.5)	11 (37.9)
Abdominal discomfort	腹部不快感 [1]	6 (20.7)	8 (27.6)	1 (5.3)	9 (31.0)
Influenza	インフルエンザ	2 (6.9)	6 (20.7)	5 (26.3)	9 (31.0)
Abdominal pain	腹痛	8 (27.6)	8 (27.6)	0	8 (27.6)
Chest pain	胸痛	4 (13.8)	7 (24.1)	2 (10.5)	8 (27.6)
Weight decreased	体重減少	6 (20.7)	7 (24.1)	2 (10.5)	8 (27.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.2)	5 (17.2)	3 (15.8)	7 (24.1)
Flatulence	放屁	6 (20.7)	6 (20.7)	1 (5.3)	7 (24.1)
Headache	頭痛	1 (3.4)	3 (10.3)	6 (31.6)	7 (24.1)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (17.2)	5 (17.2)	2 (10.5)	6 (20.7)
Back pain	背部痛	2 (6.9)	4 (13.8)	3 (15.8)	6 (20.7)
Constipation	便秘	6 (20.7)	6 (20.7)	0	6 (20.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (15.8)	6 (20.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17.2)	5 (17.2)	4 (21.1)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (17.2)	5 (17.2)	0	5 (17.2)

表 31　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Angina pectoris	狭心症	3 (10.3)	3 (10.3)	4 (21.1)	5 (17.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	3 (10.3)	2 (10.5)	5 (17.2)
Anaemia	貧血	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Cough	咳嗽	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
Fatigue	疲労	2 (6.9)	4 (13.8)	1 (5.3)	4 (13.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	3 (10.3)	4 (13.8)	1 (5.3)	4 (13.8)
Pyrexia	発熱	2 (6.9)	3 (10.3)	1 (5.3)	4 (13.8)
Anxiety	不安	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Bronchitis	気管支炎	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Decreased appetite	食欲減退	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Defaecation urgency	便意切迫	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Depression	うつ病	0	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (5.3)	3 (10.3)
Epistaxis	鼻出血	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)

表 31　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%) Week 26 まで	 Week 78 まで	AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%) Week 78～296	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%) Week 296 まで
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Local swelling	局所腫脹	0	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Nasal congestion	鼻閉	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Palpitations	動悸	1 (3.4)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (10.5)	3 (10.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	0	3 (15.8)	3 (10.3)
Tendonitis	腱炎	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
Asthenia	無力症	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Blood pressure increased	血圧上昇	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Conjunctivitis	結膜炎	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	2 (10.5)	2 (6.9)
Eructation	おくび	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)

表 31　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%) Week 26 まで	 Week 78 まで	AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%) Week 78～296	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%) Week 296 まで
Gastritis	胃炎	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Gingivitis	歯肉炎	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Hot flush	ほてり	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Hypertension	高血圧	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Laceration	裂傷	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Limb injury	四肢損傷	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Migraine	片頭痛	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Myalgia	筋肉痛	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Neck pain	頚部痛	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Pain	疼痛	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Pain in extremity	四肢痛	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Stress	ストレス	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Thermal burn	熱傷	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Toothache	歯痛	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)

表 31　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
		Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	2 (6.9)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	2 (6.9)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。

1. UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書において「消化不良」と報告された 1 例（被験者番号 33-0001）及び「胃不快感（stomach discomfort）」と報告された別の 1 例（被験者番号 01-0001）の事象名が、安全性の併合解析の際に「腹部不快感」に再コードされたため、本表の「消化不良」及び「腹部不快感」を発現した被験者数は治験総括報告書で報告された被験者数と異なる。

注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（両試験を通算した試験終了まで）の発現率の降順に示した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2A.3.U.

表 32　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 0～2 weeks N=9 n (%)	>2～6 weeks N=9 n (%)	>6～10 weeks N=9 n (%)	>10～14 weeks N=9 n (%)	>14～18 weeks N=9 n (%)	>18～22 weeks N=9 n (%)	>22～26 weeks N=8 n (%)
Diarrhoea	下痢	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	2 (25.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (12.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)	0
Anaemia	貧血	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (12.5)
Headache	頭痛	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Nausea	悪心	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Back pain	背部痛	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0
Drug eruption	薬疹	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (12.5)

表 32　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）1－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 までの集計）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 0～2 weeks N=9 n (%)	>2～6 weeks N=9 n (%)	>6～10 weeks N=9 n (%)	>10～14 weeks N=9 n (%)	>14～18 weeks N=9 n (%)	>18～22 weeks N=9 n (%)	>22～26 weeks N=8 n (%)
Eczema	湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	異常感	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	痔核	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Malaise	倦怠感	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Myalgia	筋肉痛	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Palpitations	動悸	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Rash	発疹	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

注：本集計表では報告された全ての有害事象をカウントした。すなわち、1 例に 3 件の下痢が異なる時期に発現した場合は、各時期でそれぞれカウントした。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 14.1

表 33　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 以降の集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 >26-31 Weeks N=8 n (%)	>31-36 Weeks N=8 n (%)	>36-41 Weeks N=8 n (%)	>41-46 Weeks N=8 n (%)	>46-51 Weeks N=8 n (%)	>51-56 Weeks N=8 n (%)
Diarrhoea	下痢	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0
Chest pain	胸痛	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Nausea	悪心	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Device breakage	医療機器破損	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (12.5)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Periodontitis	歯周炎	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Heat stroke	熱射病	0	0	0	1 (12.5)	0	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	1 (12.5)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

注：本集計表では報告された全ての有害事象をカウントした。すなわち、1 例に 3 件の下痢が異なる時期に発現した場合は、各時期でそれぞれカウントした。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 14.1

表 34　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	Time of onset						
		0～2 weeks N=29 n (%)	>2～6 weeks N=28 n (%)	>6～10 weeks N=27 n (%)	>10～14 weeks N=27 n (%)	>14～18 weeks N=26 n (%)	>18～22 weeks N=25 n (%)	>22～26 weeks N=24 n (%)
Diarrhoea	下痢	5 (17.2)	12 (42.9)	4 (14.8)	5 (18.5)	7 (26.9)	7 (28.0)	5 (20.8)
Nausea	悪心	4 (13.8)	5 (17.9)	4 (14.8)	4 (14.8)	4 (15.4)	5 (20.0)	2 (8.3)
Vomiting	嘔吐	0	2 (7.1)	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (12.0)	2 (8.3)
Abdominal pain	腹痛	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (7.4)	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Constipation	便秘	0	2 (7.1)	0	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.3)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9)	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	0	0	3 (11.1)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
Flatulence	放屁	1 (3.4)	3 (10.7)	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	0
Weight decreased	体重減少	2 (6.9)	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (3.8)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	2 (7.1)	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (7.1)	0	1 (3.7)	0	2 (8.0)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	2 (7.7)	3 (12.0)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	1 (4.0)	2 (8.3)
Chest pain	胸痛	0	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)

表 34　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 までの集計）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	Time of onset 0～2 weeks N=29 n (%)	>2～6 weeks N=28 n (%)	>6～10 weeks N=27 n (%)	>10～14 weeks N=27 n (%)	>14～18 weeks N=26 n (%)	>18～22 weeks N=25 n (%)	>22～26 weeks N=24 n (%)
Angina pectoris	狭心症	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)
Defaecation urgency	便意切迫	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Eructation	おくび	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Nasal congestion	鼻閉	1 (3.4)	1 (3.6)	0	1 (3.7)	0	0	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
Anxiety	不安	1 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (4.2)
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)
Conjunctivitis	結膜炎	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.8)	0	0
Cough	咳嗽	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	0	0	0
Cyst	嚢胞	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (3.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0

表 34　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 までの集計）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	Time of onset 0～2 weeks N=29 n (%)	>2～6 weeks N=28 n (%)	>6～10 weeks N=27 n (%)	>10～14 weeks N=27 n (%)	>14～18 weeks N=26 n (%)	>18～22 weeks N=25 n (%)	>22～26 weeks N=24 n (%)
Influenza	インフルエンザ	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	0
Laceration	裂傷	0	1 (3.6)	1 (3.7)	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	0	0
Pollakiuria	頻尿	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (3.6)	1 (3.7)	0	0	0	0
Stress	ストレス	1 (3.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
注：本集計表では報告された全ての有害事象をカウントした。すなわち、1 例に 3 件の下痢が異なる時期に発現した場合は、各時期でそれぞれカウントした。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 14.2

表 35　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 以降の集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 >26～31 Weeks N=23 n (%)	>31～36 Weeks N=23 n (%)	>36～41 Weeks N=23 n (%)	>41～46 Weeks N=23 n (%)	>46～51 Weeks N=23 n (%)	>51～56 Weeks N=23 n (%)	>56～61 Weeks N=23 n (%)	>61～66 Weeks N=23 n (%)	>66～71 Weeks N=23 n (%)	>71～78 Weeks N=23 n (%)
Diarrhoea	下痢	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.7)	0	4 (17.4)	3 (13.0)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
Nausea	悪心	1 (4.3)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (13.0)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.7)
Vomiting	嘔吐	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)	0	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)
Constipation	便秘	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	2 (8.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (8.7)	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Flatulence	放屁	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
Anaemia	貧血	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
Palpitations	動悸	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0

表 35　各発現時期に 1 件以上報告された最終投与日までに発現した有害事象－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 以降の集計）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期									
		>26～31 Weeks N=23 n (%)	>31～36 Weeks N=23 n (%)	>36～41 Weeks N=23 n (%)	>41～46 Weeks N=23 n (%)	>46～51 Weeks N=23 n (%)	>51～56 Weeks N=23 n (%)	>56～61 Weeks N=23 n (%)	>61～66 Weeks N=23 n (%)	>66～71 Weeks N=23 n (%)	>71～78 Weeks N=23 n (%)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0	0
Back pain	背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.7)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
Headache	頭痛	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
Depression	うつ病	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
注：本集計表では報告された全ての有害事象をカウントした。すなわち、1 例に 3 件の下痢が異なる時期に発現した場合は、各時期でそれぞれカウントした。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 14.2

2.1.1.1.2 比較的よく見られる因果関係が否定できない TEAE：HoFH 患者を対象とした試験の併合

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 まで）で高頻度に発現し、本剤との因果関係が否定できない TEAE を、試験別に、また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験を併合し、2.7.4.9.1 項 Table 1.2.4A.1 に示す。HoFH 患者を対象とした試験の併合で Week 26 までに発現した因果関係が否定できないと判定された全ての TEAE を、MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.5A.1（試験別）、Table 1.2.5A.2（漸増による最終用量別）に示す。AEGR-733-030 試験（Week 56 まで）で高頻度に発現した本剤との因果関係が否定できない TEAE を 5.3.5.3-2 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.3 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験で高頻度に発現した本剤との因果関係が否定できない TEAE を、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全期間）に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.4A3 に示す。最終投与日までに発現した有害事象については、2.7.4.9.3 項 Table 1.2.4A.1.U、Table 1.2.5A.1.U、Table 1.2.5A.2.U 及び Table 1.2.4.A3.U に示す。

本剤との因果関係が否定できない TEAE のうち、最も高頻度に発現した TEAE は胃腸障害の事象である。Week 26 までに、HoFH 患者 44 例中 38 例（86%）に因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE が報告された（UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験における発現率はそれぞれ 83%、86%及び 89%）。本 SOC 内で高頻度に発現し、本剤との因果関係が否定できないと判定された個別の TEAE は、下痢（35 例［80%］）、悪心（20 例［45%］）、嘔吐（9 例［20%］）、消化不良（7 例［16%］）、上腹部痛（7 例［16%］）であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加も因果関係が否定できない TEAE として高頻度に報告された（8 例［18%］）。Week 26 までに最も高頻度に発現した本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までに因果関係が否定できないと判定された TEAE の全体の発現率は、それぞれ 86%（25/29 例）及び 100%（全 9 例）であり、両試験共に同程度であった（表 14 及び表 15）。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験において、因果関係が否定できないと判定された TEAE を投与期間別に集計した場合、Week 26 まで、Week 78 まで、及び継続投与期間（Week 78～296）の発現率は概ね同程度であり（それぞれ 86%、86%及び 42%）、長期投与に伴って発現率が上昇する傾向は認められなかった（表 18 及び表 19）。

2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

2.1.1.2.1 因果関係に関わらず比較的よく見られる有害事象:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、比較的よく見られる TEAE を MedDRA の基本語別に表 36 に示す。この表では、本剤単剤群及び他の脂質低下薬との併用群を含む本剤の各用量群のみならず、プラセボ群、実薬対照群の集計結果も示した。更に、本剤の単剤投与による有害事象プロファイルをプラセボ投与、実対照薬投与と比較するため、併合された試験のうち本剤の単剤投与を評価した試験において、該当する各投与群のいずれかで発現率 5%以上の TEAE を表 37 に示す。

該当する試験を全て併合し、報告された全ての TEAE を MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2C に示す。本剤の単剤投与を検討した試験の結果は Table 1.2.2C.1 に示す。Week 2、4、8 及び 12 で集計された全ての TEAE を、それぞれ Table 1.2.2D、Table 1.2.2E、Table 1.2.2F、Table 1.2.2G に示す。比較的よく見られる TEAE の人・年あたりの発現率を Table 1.2.3D に、全ての TEAE については Table 1.2.2H に示す。

HoFH 患者を対象とした試験と同様に、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、本剤群において最も高頻度に見られた TEAE は下痢であった。下痢は、最も発現率が低かった本剤の用量漸増群でも 39%で、低用量群では 50%、中用量群では 64%、高用量群では 74%であり、用量相関性が示された。下痢はプラセボ群、実薬対照群でも高頻度に見られた TEAE の 1 つであったが、これら 2 つの群における発現率（それぞれ 11%及び 9%）は本剤群よりも低かった。

本剤の単剤投与を検討した試験では、下痢の発現率はプラセボ群の 11%、実薬対照群の 7%に対して、本剤群では 56%であった。
本剤群に高頻度に見られた TEAE のうち、下痢以外の胃腸障害の事象は、悪心、放屁、腹部膨満、嘔吐、消化不良、腹痛、上腹部痛、便秘、腹部不快感、食欲減退及びおくびであった。悪心の発現率は、本剤の中用量群及び高用量群で高く（それぞれ 36%及び 31%）、それと比較して用量漸増群、低用量群では低かった（それぞれ 12%及び 19%）。放屁の発現率は、用量漸増群（12%）、低用量群（11%）及び中用量群（9%）と比較して高用量群で高かった（19%）。腹痛は高用量群で 15%の被験者に発現したが、用量漸増群、低用量群及び中用量群での発現率はそれぞれ 5%、4%及び 7%であった。そのほかの胃腸障害の有害事象には明らかな用量相関性が認められず、発現率の範囲は用量群間で 0～

13%であった。高頻度に見られた胃腸障害の事象の発現率は、全般に対照群において本剤群より低く、プラセボ群では 0～6%、実薬対照群では 0～8%であった。

本剤の単剤投与を検討した試験では、本剤群における悪心の発現率は 23%であったのに対して、プラセボ投与被験者及び実対照薬投与被験者ではそれぞれ 3%及び 5%であった。同様に、放屁の発現率はそれぞれ 11%、6%及び 0%、腹痛は 8%、2%及び 4%、上腹部痛は 9%、3%及び 0%であった。

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

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤の用量漸増群で最も高い発現率を示した TEAE であり、この群での発現率はそれぞれ 22%及び 14%であったが、これらの TEAE はいずれも重症度が軽度又は中等度であり、高度と判定された TEAE の報告がなかったことは重要である。用量漸増群以外の本剤用量群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は 3～5%の被験者で報告された。プラセボ群及び実薬対照群では両 TEAE の発現率は低く、それぞれ 1%程度であった。プラセボ群及び実薬対照群では両 TEAE の発現率は低く、それぞれ 1%程度であった。用量漸増群の被験者が 2.5 又は 5 mg/日の用量を投与された初期 4 週間では、TEAE として報告されたアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、中用量群及び高用量群と比較して同程度か低かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2E）が、Week 8 で用量漸増群における発現率は低用量群、中用量群よりも高かった（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率はそれぞれ 13%、4%及び 3%）（Table 1.2.2F）。同様の状況は Week 12 まで認められ、用量漸増群におけるアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は 21%であったのに対して、低用量群及び中用量群ではそれぞれ 5%及び 3%であった（Table 1.2.2G）。なお、高用量群では 4 週間を超えて本剤の投与を受けた被験者はいなかった。

本剤の単剤投与を検討した試験では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、本剤群でそれぞれ 8%及び 7%であり、これに対してプラセボ群では 1%、実薬対照群では 2%であった。

治験薬の曝露期間を考慮して TEAE の発現率を算出した場合、高頻度に見られた胃腸障害の事象、特に下痢、悪心、放屁、腹痛及び腹部膨満の発現率については明らかな用量相関性が認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の人・年あたりの発現率は、本剤のそのほかの用量群と比較して用量漸増群で高かった。更に、両 TEAE の人・年あたりの発現率は、プラセボ群及び実薬対照群より本剤群で高かった。そのほかの TEAE は、全て人･年あたりの発現率が 1 未満であった。

表 36　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
Diarrhoea	下痢	30 (39.0)	122 (50.0)	63 (63.6)	46 (74.2)	13 (11.2)	7 (9.0)
Nausea	悪心	9 (11.7)	46 (18.9)	36 (36.4)	19 (30.6)	4 (3.4)	5 (6.4)
Flatulence	鼓腸	9 (11.7)	27 (11.1)	9 (9.1)	12 (19.4)	7 (6.0)	2 (2.6)
Headache	頭痛	4 (5.2)	28 (11.5)	4 (4.0)	7 (11.3)	13 (11.2)	4 (5.1)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (5.2)	19 (7.8)	8 (8.1)	8 (12.9)	4 (3.4)	6 (7.7)
Vomiting	嘔吐	6 (7.8)	15 (6.1)	8 (8.1)	7 (11.3)	3 (2.6)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	17 (22.1)	13 (5.3)	3 (3.0)	3 (4.8)	1 (0.9)	1 (1.3)
Dyspepsia	消化不良	8 (10.4)	16 (6.6)	6 (6.1)	1 (1.6)	3 (2.6)	4 (5.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.6)	17 (7.0)	9 (9.1)	4 (6.5)	4 (3.4)	0
Abdominal pain	腹痛	4 (5.2)	10 (4.1)	7 (7.1)	9 (14.5)	2 (1.7)	3 (3.8)
Fatigue	疲労	2 (2.6)	17 (7.0)	4 (4.0)	5 (8.1)	3 (2.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (14.3)	12 (4.9)	3 (3.0)	2 (3.2)	1 (0.9)	1 (1.3)
Constipation	便秘	5 (6.5)	12 (4.9)	0	1 (1.6)	4 (3.4)	3 (3.8)
Back pain	背部痛	1 (1.3)	9 (3.7)	2 (2.0)	4 (6.5)	6 (5.2)	3 (3.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	11 (4.5)	2 (2.0)	1 (1.6)	6 (5.2)	4 (5.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (6.5)	4 (1.6)	5 (5.1)	4 (6.5)	1 (0.9)	2 (2.6)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.3)	4 (1.6)	7 (7.1)	4 (6.5)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	4 (1.6)	2 (2.0)	4 (6.5)	3 (2.6)	2 (2.6)
Eructation	おくび	4 (5.2)	0	4 (4.0)	2 (3.2)	1 (0.9)	0
Asthenia	無力症	0	4 (1.6)	1 (1.0)	4 (6.5)	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3C

表 37　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団）［単剤投与］

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤単剤 (N=291) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=55) n (%)
Diarrhoea	下痢	163 (56.0)	13 (11.2)	4 (7.3)
Nausea	悪心	68 (23.4)	4 (3.4)	3 (5.5)
Flatulence	鼓腸	32 (11.0)	7 (6.0)	0
Headache	頭痛	27 (9.3)	13 (11.2)	2 (3.6)
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	25 (8.6)	4 (3.4)	0
Abdominal Distension	腹部膨満	24 (8.2)	4 (3.4)	3 (5.5)
Abdominal Pain	腹痛	23 (7.9)	2 (1.7)	2 (3.6)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	22 (7.6)	1 (0.9)	1 (1.8)
Fatigue	疲労	21 (7.2)	3 (2.6)	0
Vomiting	嘔吐	20 (6.9)	3 (2.6)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (6.5)	1 (0.9)	1 (1.8)
Dyspepsia	消化不良	15 (5.2)	3 (2.6)	4 (7.3)
Back Pain	背部痛	11 (3.8)	6 (5.2)	2 (3.6)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (1.7)	6 (5.2)	4 (7.3)

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　AEGR-733-006 試験は本剤単剤投与の評価をしなかったため除外した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3C.1.

高コレステロール血症患者を対象とした試験のうち、[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b、AEGR-733-004 試験のデータを併合し、本剤単剤群、本剤と他の脂質低下薬の併用群及びプラセボ群について、脂質低下薬の併用の有無別に、比較的よく見られる TEAE を集計した結果を表 38 に示す。これらの試験の併合で報告された全ての TEAE を MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2I に示す。また、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを併合し、本剤の用量及び併用された脂質低下薬の種類別により詳細に TEAE を評価した。これらの試験の併合で比較的よく見られる TEAE を表 39 に示す。更に、これらの試験の併合での全ての TEAE を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2J1 及び Table 1.2.2J2 に示す。これらの試験の併合での投与群は次のとおりである。

- プラセボ群
- 本剤 5 mg 単剤群
- 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
- 本剤 5 mg と微粉化フェノフィブラート 145 mg の併用群
- 本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg の併用群
- 本剤 7.5 mg の単剤群
- 本剤 10 mg の単剤群
- 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

本剤 5 mg の用量では、本剤単剤群と他の脂質低下薬との併用群とで、下痢及び悪心の発現率に明らかな差はなかった（下痢はそれぞれ 52%及び 51%、悪心はそれぞれ 22%及び 20%）。しかし、脂質低下薬の種類別に検討した結果では、下痢の発現率は本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg の併用群で 66%であったのに対して、本剤 5 mg の単剤群、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、本剤 5 mg と微粉化フェノフィブラート 145 mg の併用群ではそれぞれ 52%、46%及び 46%といずれも低かった。悪心ではこのような差は認められず、併用薬の有無別又は併用薬の種類別の発現率はいずれも同程度であった。

本剤 5 mg の用量では、放屁の発現率は本剤と他の脂質低下薬の併用群で本剤単剤群よりも高かった（それぞれ 14%及び 7%）。脂質低下薬の種類別での放屁の発現率は、本剤とエゼチミブ 10 mg の併用群で 21%、本剤とアトルバスタチン 20 mg の併用群で 17%、本剤と微粉化フェノフィブラート 145 mg の併用群で 3%であった。

消化不良及び便秘の発現率についても、本剤と他の脂質低下薬の併用群で本剤 5 mg 単剤群よりも高かった（消化不良はそれぞれ 9%及び 2%、便秘はそれぞれ 9%及び 2%）。消化不良の発現率は本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg の併用群で 14%と最も高く、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群及び本剤 5 mg と微粉化フェノフィブラート 145 mg の併用群での発現率は 6%～7%であった。一方、便秘の発現率は本剤 5 mg と微粉化フェノフィブラート 145 mg の併用群で 12%と高く、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群及び本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg の併用群では共に 7%であった。

鼻咽頭炎の発現率は、本剤 5 mg と他の脂質低下薬の併用群で 7%であり、本剤 5 mg 単剤群（2%）よりも高かったが、プラセボ群の発現率（6%）と同程度であった。

本剤 10 mg の用量では、下痢の発現率は、本剤とアトルバスタチン 20 mg の併用群で本剤単剤群よりも高く（それぞれ 77%及び 62%）、同様の傾向は悪心（それぞれ 54%及び 33%）、放屁（それぞれ 15%及び 7%）、腹部膨満（それぞれ 15%及び 5%）、腹痛（それぞれ 12%及び 7%）でも認められた。上腹部痛の発現率は、本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群（4%）と比較して、本剤 10 mg 単剤群で高かった（11%）。しかし、本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群の被験者数が少なかった（26 例）ため、有害事象の発現例数のわずかな変化が、結果的にそのほかの群よりも大きく発現率に影響したと考えられる。

検討対象となるこれら 4 試験（[redacted]-145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験）において、本剤の単剤群と他の脂質低下薬との併用群の間で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象の発現率に顕著な差はなかった。また、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群で 2%、本剤とエゼチミブ 10 mg の併用群で 0%であり、本剤 5 mg 単剤群の発現率の 7%よりも低かった。更に、本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群でのアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率は 0%であり、本剤 10 mg 単剤群の 5%よりも低かった。本剤 5 mg と微粉化フェノフィブラートの併用群では、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率はわずかに高く、12%であった。同様の結果は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加でも認められた。

TEAE の発現率を、本剤の単剤群と他の脂質低下薬との併用群の間で比較した場合、上記以外に明らかな差を示す結果は認められなかった。

表 38　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 [1]
（安全性解析対象集団；N=387）［スタチン併用の有無別］

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	プラセボ (N=78) n (%)	本剤群 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	5 mg + スタチン (N=116) n (%)	7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	10 mg 単剤 (N=73) n (%)	10 mg + スタチン (N=26) n (%)
Diarrhoea	下痢	10 (12.8)	31 (51.7)	59 (50.9)	16 (47.1)	43 (58.9)	20 (76.9)
Nausea	悪心	4 (5.1)	13 (21.7)	23 (19.8)	8 (23.5)	22 (30.1)	14 (53.8)
Headache	頭痛	10 (12.8)	6 (10.0)	12 (10.3)	8 (23.5)	3 (4.1)	1 (3.8)
Flatulence	鼓腸	7 (9.0)	4 (6.7)	16 (13.8)	1 (2.9)	5 (6.8)	4 (15.4)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (5.1)	5 (8.3)	8 (6.9)	4 (11.8)	4 (5.5)	4 (15.4)
Vomiting	嘔吐	3 (3.8)	4 (6.7)	8 (6.9)	1 (2.9)	5 (6.8)	3 (11.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (5.1)	5 (8.3)	5 (4.3)	5 (14.7)	8 (11.0)	1 (3.8)
Dyspepsia	消化不良	3 (3.8)	1 (1.7)	10 (8.6)	1 (2.9)	4 (5.5)	2 (7.7)
Fatigue	疲労	3 (3.8)	6 (10.0)	5 (4.3)	3 (8.8)	3 (4.1)	1 (3.8)
Abdominal pain	腹痛	2 (2.6)	4 (6.7)	3 (2.6)	1 (2.9)	4 (5.5)	3 (11.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (6.4)	1 (1.7)	8 (6.9)	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (3.8)
Constipation	便秘	4 (5.1)	1 (1.7)	10 (8.6)	1 (2.9)	0	0
Insomnia	不眠症	4 (5.1)	2 (3.3)	6 (5.2)	1 (2.9)	1 (1.4)	1 (3.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	4 (6.7)	5 (4.3)	1 (2.9)	3 (4.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	4 (6.7)	5 (4.3)	1 (2.9)	3 (4.1)	0
Back pain	背部痛	3 (3.8)	3 (5.0)	3 (2.6)	2 (5.9)	1 (1.4)	1 (3.8)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.7)	3 (2.6)	0	5 (6.8)	2 (7.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	1 (1.7)	3 (2.6)	0	4 (5.5)	1 (3.8)

表 38　いずれかの投与群で発現率 5%以上の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 [1]
（安全性解析対象集団；N=387）［スタチン併用の有無別］（続き）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	プラセボ (N=78) n (%)	本剤群 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	5 mg + スタチン (N=116) n (%)	7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	10 mg 単剤 (N=73) n (%)	10 mg + スタチン (N=26) n (%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (1.3)	0	4 (3.4)	2 (5.9)	2 (2.7)	0
Myalgia	筋肉痛	0	3 (5.0)	4 (3.4)	1 (2.9)	0	0
Arthralgia	関節痛	0	4 (6.7)	2 (1.7)	0	1 (1.4)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (2.6)	2 (3.3)	1 (0.9)	0	1 (1.4)	1 (3.8)
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	2 (3.3)	2 (1.7)	2 (5.9)	1 (1.4)	0
Asthenia	無力症	0	3 (5.0)	0	1 (2.9)	1 (1.4)	0
Chest pain	胸痛	0	4 (6.7)	1 (0.9)	0	0	0
Eructation	おくび	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.7)	2 (7.7)

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1. [redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2I.

表 39　比較的よく見られる TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]
（安全性解析対象集団；N=357）［脂質低下薬別］

MedDRA Ver. 14.0			本剤 5 mg				本剤 7.5 mg	本剤 10 mg	
Preferred Term	基本語	プラセボ (N=60) n (%)	単剤 (N=60) n (%)	+ アトルバスタチン 20 mg (N=54) n (%)	+ 微粉化フェノフィブラート 145 mg (N=33) n (%)	+ エゼチミブ 10 mg (N=29) n (%)	単剤 (N=34) n (%)	単剤 (N=61) n (%)	+ アトルバスタチン 20 mg (N=26) n (%)
Diarrhoea	下痢	6 (10.0)	31 (51.7)	25 (46.3)	15 (45.5)	19 (65.5)	16 (47.1)	38 (62.3)	20 (76.9)
Nausea	悪心	2 (3.3)	13 (21.7)	10 (18.5)	8 (24.2)	5 (17.2)	8 (23.5)	20 (32.8)	14 (53.8)
Flatulence	鼓腸	4 (6.7)	4 (6.7)	9 (16.7)	1 (3.0)	6 (20.7)	1 (2.9)	4 (6.6)	4 (15.4)
Headache	頭痛	7 (11.7)	6 (10.0)	4 (7.4)	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (23.5)	1 (1.6)	1 (3.8)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (5.0)	5 (8.3)	4 (7.4)	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (11.8)	3 (4.9)	4 (15.4)
Vomiting	嘔吐	2 (3.3)	4 (6.7)	3 (5.6)	5 (15.2)	0	1 (2.9)	4 (6.6)	3 (11.5)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	4 (6.7)	1 (1.9)	4 (12.1)	0	1 (2.9)	3 (4.9)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (5.0)	1 (1.7)	4 (7.4)	2 (6.1)	4 (13.8)	1 (2.9)	3 (4.9)	2 (7.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (5.0)	5 (8.3)	2 (3.7)	2 (6.1)	1 (3.4)	5 (14.7)	7 (11.5)	1 (3.8)
Abdominal pain	腹痛	2 (3.3)	4 (6.7)	3 (5.6)	0	0	1 (2.9)	4 (6.6)	3 (11.5)
Fatigue	疲労	2 (3.3)	6 (10.0)	1 (1.9)	3 (9.1)	1 (3.4)	3 (8.8)	3 (4.9)	1 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.7)	4 (6.7)	1 (1.9)	4 (12.1)	0	1 (2.9)	3 (4.9)	0
Constipation	便秘	4 (6.7)	1 (1.7)	4 (7.4)	4 (12.1)	2 (6.9)	1 (2.9)	0	0

表 39　比較的よく見られる TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]
（安全性解析対象集団；N=357）［脂質低下薬別］（続き）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	プラセボ (N=60) n (%)	本剤 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	本剤 5 mg + アトルバスタチン 20 mg (N=54) n (%)	本剤 5 mg + 微粉化フェノフィブラート 145 mg (N=33) n (%)	本剤 5 mg + エゼチミブ 10 mg (N=29) n (%)	本剤 7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	本剤 10 mg 単剤 (N=61) n (%)	本剤 10 mg + アトルバスタチン 20 mg (N=26) n (%)
Back pain	背部痛	2 (3.3)	3 (5.0)	0	1 (3.0)	2 (6.9)	2 (5.9)	1 (1.6)	1 (3.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (6.7)	1 (1.7)	7 (13.0)	0	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (1.6)	1 (3.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.7)	1 (3.0)	0	0	3 (4.9)	1 (3.8)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.7)	2 (3.7)	1 (3.0)	0	0	4 (6.6)	2 (7.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.8)
Eructation	おくび	1 (1.7)	0	0	0	0	0	2 (3.3)	2 (7.7)
Asthenia	無力症	0	3 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2J1、Table 1.2.2J2.

更に、本剤単剤群と他の脂質低下薬との併用群を比較した用量漸増試験（AEGR-733-001試験及びAEGR-733-006試験）の結果を集計した。

AEGR-733-001試験では、本剤（5～10 mg）を用量漸増レジメンにより、単剤又はエゼチミブとの併用で投与することとした。また、エゼチミブ単剤群も併せて設定した。胃腸障害の有害事象は、3つの投与群でそれぞれ高頻度に発現したが、本剤群で若干高い発現率を示した。本剤群は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現が高い傾向を示した。下痢は、本剤単剤、本剤とエゼチミブの併用及びエゼチミブ単剤の各投与群で、それぞれ39%、36%及び7%の被験者に発現した。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加はそれぞれ29%、18%及び0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加はそれぞれ25%、11%及び0%の被験者に発現した。
AEGR-733-006試験では、本剤（2.5～5 mg）を用量漸増レジメンにより、アトルバスタチンとの併用で投与することとした。アトルバスタチン単剤群も併せて設定した。本剤とアトルバスタチンの併用群では48%の被験者に下痢が発現したが、アトルバスタチン単剤群では13%であった。併用群では放屁及び悪心も高い割合で発現し、放屁の発現率は併用群で19%、アトルバスタチン単剤群で9%、悪心の発現率はそれぞれ14%及び9%であった。併用群ではトランスアミナーゼ上昇の発現率も高く、TEAEとしてアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が19%の被験者に発現し、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝酵素上昇が各1例（5%）に発現したのに対して、アトルバスタチン単剤群ではこのようなTEAEの発現は認められなかった。

最終投与日までに発現した有害事象

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象を表 40に示す。同じ集計に基づき、併合された試験のうち本剤の単剤投与を評価した試験において、比較的よく見られる有害事象を表 41に示す。高コレステロール血症患者を対象とした試験のうち、[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b、AEGR-733-004試験のデータを併合し、最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象を脂質低下薬の併用の有無別に表 42に、併用された脂質低下薬の種類別に表 43に示す。これらの試験の併合で、最終投与日までに発現した有害事象のその他の結果は、2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2C.U、Table 1.2.2C.1.U、Table 1.2.2D.U、Table 1.2.2E.U、Table 1.2.2F.U、Table 1.2.2G.U、Table 1.2.2H.U、Table 1.2.2I.U、Table 1.2.2J1.U及びTable 1.2.2J2.Uに示す。

最終投与日までに発現した有害事象の発現率は、TEAE（最終投与の30日後までに発現した有害事象）と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 40　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0		本剤群 [1]				対照群	
Preferred Term	基本語	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
Diarrhoea	下痢	30 (39.0)	120 (49.2)	62 (62.6)	45 (72.6)	12 (10.3)	7 (9.0)
Nausea	悪心	9 (11.7)	45 (18.4)	35 (35.4)	17 (27.4)	4 (3.4)	5 (6.4)
Flatulence	鼓腸	9 (11.7)	27 (11.1)	9 (9.1)	11 (17.7)	7 (6.0)	2 (2.6)
Headache	頭痛	4 (5.2)	28 (11.5)	4 (4.0)	7 (11.3)	12 (10.3)	4 (5.1)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (5.2)	18 (7.4)	8 (8.1)	7 (11.3)	4 (3.4)	6 (7.7)
Dyspepsia	消化不良	8 (10.4)	16 (6.6)	6 (6.1)	1 (1.6)	3 (2.6)	4 (5.1)
Vomiting	嘔吐	6 (7.8)	15 (6.1)	7 (7.1)	7 (11.3)	3 (2.6)	0
Abdominal pain	腹痛	4 (5.2)	9 (3.7)	7 (7.1)	9 (14.5)	1 (0.9)	3 (3.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (2.6)	15 (6.1)	9 (9.1)	3 (4.8)	4 (3.4)	0
Fatigue	疲労	2 (2.6)	17 (7.0)	4 (4.0)	5 (8.1)	3 (2.6)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12 (15.6)	10 (4.1)	3 (3.0)	2 (3.2)	0	1 (1.3)
Constipation	便秘	5 (6.5)	12 (4.9)	0	1 (1.6)	4 (3.4)	3 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (9.1)	11 (4.5)	3 (3.0)	2 (3.2)	0	1 (1.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	11 (4.5)	2 (2.0)	1 (1.6)	6 (5.2)	4 (5.1)
Back pain	背部痛	0	8 (3.3)	2 (2.0)	4 (6.5)	6 (5.2)	3 (3.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (6.5)	4 (1.6)	5 (5.1)	4 (6.5)	1 (0.9)	2 (2.6)
Decreased appetite	食欲減退	1 (1.3)	4 (1.6)	7 (7.1)	4 (6.5)	0	0
Dizziness	浮動性めまい	0	4 (1.6)	2 (2.0)	4 (6.5)	2 (1.7)	2 (2.6)
Eructation	おくび	4 (5.2)	0	3 (3.0)	2 (3.2)	1 (0.9)	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3C.U

表 41　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団）［単剤投与］

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤単剤 (N=291) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=55) n (%)
Diarrhoea	下痢	161 (55.3)	12 (10.3)	4 (7.3)
Nausea	悪心	66 (22.7)	4 (3.4)	3 (5.5)
Headache	頭痛	27 (9.3)	12 (10.3)	2 (3.6)
Flatulence	鼓腸	31 (10.7)	7 (6.0)	0
Abdominal distension	腹部膨満	22 (7.6)	4 (3.4)	3 (5.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	23 (7.9)	4 (3.4)	0
Abdominal pain	腹痛	22 (7.6)	1 (0.9)	2 (3.6)
Fatigue	疲労	21 (7.2)	3 (2.6)	0
Vomiting	嘔吐	20 (6.9)	3 (2.6)	0
Dyspepsia	消化不良	15 (5.2)	3 (2.6)	4 (7.3)
Back pain	背部痛	10 (3.4)	6 (5.2)	2 (3.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.5)	0	1 (1.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.2)	0	1 (1.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (1.7)	6 (5.2)	4 (7.3)

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　AEGR-733-006 試験は本剤単剤投与の評価をしなかったため除外した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3C.1.U

表 42　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団；N=387）［スタチン併用の有無別］

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	プラセボ (N=78) n (%)	本剤群 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	5 mg + スタチン (N=116) n (%)	7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	10 mg 単剤 (N=73) n (%)	10 mg + スタチン (N=26) n (%)
Diarrhoea	下痢	9 (11.5)	31 (51.7)	58 (50.0)	16 (47.1)	43 (58.9)	19 (73.1)
Flatulence	鼓腸	7 (9.0)	4 (6.7)	16 (13.8)	1 (2.9)	5 (6.8)	4 (15.4)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (5.1)	4 (6.7)	8 (6.9)	4 (11.8)	4 (5.5)	4 (15.4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4 (5.1)	4 (6.7)	4 (3.4)	5 (14.7)	8 (11.0)	1 (3.8)
Dyspepsia	消化不良	3 (3.8)	1 (1.7)	10 (8.6)	1 (2.9)	4 (5.5)	2 (7.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.3)	4 (6.7)	3 (2.6)	1 (2.9)	4 (5.5)	3 (11.5)
Constipation	便秘	4 (5.1)	1 (1.7)	10 (8.6)	1 (2.9)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	1 (1.7)	3 (2.6)	0	4 (5.5)	1 (3.8)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	0	2 (1.7)	1 (2.9)	2 (2.7)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	5 (4.3)	0	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (1.7)	1 (0.9)	1 (2.9)	1 (1.4)	0
Eructation	おくび	1 (1.3)	0	0	0	2 (2.7)	1 (3.8)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	0	3 (2.6)	0	0	0
Anaemia	貧血	0	1 (1.7)	0	0	1 (1.4)	0
Vertigo	回転性めまい	0	1 (1.7)	0	1 (2.9)	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	1 (1.3)	0	0	0	1 (1.4)	0
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (1.7)	0	0	0	1 (3.8)
Neutropenia	好中球減少症	1 (1.3)	0	0	0	0	0

表 42　最終投与日までに発現したいずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]（安全性解析対象集団；N=387）［スタチン併用の有無別］（続き）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	プラセボ (N=78) n (%)	本剤群 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	5 mg + スタチン (N=116) n (%)	7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	10 mg 単剤 (N=73) n (%)	10 mg + スタチン (N=26) n (%)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	0	0	0	1 (2.9)	0	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Abnormal faeces	異常便	1 (1.3)	0	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Faecal incontinence	便失禁	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Gastritis	胃炎	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	0	1 (3.8)
Haemorrhoids	痔核	0	0	1 (0.9)	0	0	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.4)	0
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0	0	0	0	1 (1.4)	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1. [redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2I.U

表 43　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合[1]
（安全性解析対象集団；N=357）［脂質低下薬別］

MedDRA Ver. 14.0			本剤 5 mg				本剤 7.5 mg	本剤 10 mg	
Preferred Term	基本語	プラセボ (N=60) n (%)	単剤 (N=60) n (%)	＋アトルバスタチン 20 mg (N=54) n (%)	＋微粉化フェノフィブラート 145 mg (N=33) n (%)	＋エゼチミブ 10 mg (N=29) n (%)	単剤 (N=34) n (%)	単剤 (N=61) n (%)	＋アトルバスタチン 20 mg (N=26) n (%)
Diarrhoea	下痢	6 (10.0)	31 (51.7)	25 (46.3)	14 (42.4)	19 (65.5)	16 (47.1)	38 (62.3)	19 (73.1)
Nausea	悪心	2 (3.3)	13 (21.7)	10 (18.5)	7 (21.2)	5 (17.2)	8 (23.5)	20 (32.8)	13 (50.0)
Flatulence	鼓腸	4 (6.7)	4 (6.7)	9 (16.7)	1 (3.0)	6 (20.7)	1 (2.9)	4 (6.6)	4 (15.4)
Headache	頭痛	7 (11.7)	6 (10.0)	4 (7.4)	4 (12.1)	4 (13.8)	8 (23.5)	1 (1.6)	1 (3.8)
Abdominal distension	腹部膨満	3 (5.0)	4 (6.7)	4 (7.4)	2 (6.1)	2 (6.9)	4 (11.8)	3 (4.9)	4 (15.4)
Vomiting	嘔吐	2 (3.3)	4 (6.7)	3 (5.6)	5 (15.2)	0	1 (2.9)	4 (6.6)	2 (7.7)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.3)	1 (1.9)	4 (12.1)	0	1 (2.9)	3 (4.9)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (5.0)	1 (1.7)	4 (7.4)	2 (6.1)	4 (13.8)	1 (2.9)	3 (4.9)	2 (7.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (5.0)	4 (6.7)	1 (1.9)	2 (6.1)	1 (3.4)	5 (14.7)	7 (11.5)	1 (3.8)
Abdominal pain	腹痛	1 (1.7)	4 (6.7)	3 (5.6)	0	0	1 (2.9)	4 (6.6)	3 (11.5)
Fatigue	疲労	2 (3.3)	6 (10.0)	1 (1.9)	3 (9.1)	1 (3.4)	3 (8.8)	3 (4.9)	1 (3.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (5.0)	1 (1.9)	4 (12.1)	0	1 (2.9)	3 (4.9)	0
Constipation	便秘	4 (6.7)	1 (1.7)	4 (7.4)	4 (12.1)	2 (6.9)	1 (2.9)	0	0

表 43　最終投与日までに発現した比較的よく見られる有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合 [1]
（安全性解析対象集団；N=357）［脂質低下薬別］（続き）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	プラセボ (N=60) n (%)	本剤 5 mg 単剤 (N=60) n (%)	本剤 5 mg ＋アトルバスタチン 20 mg (N=54) n (%)	本剤 5 mg ＋微粉化フェノフィブラート 145 mg (N=33) n (%)	本剤 5 mg ＋エゼチミブ 10 mg (N=29) n (%)	本剤 7.5 mg 単剤 (N=34) n (%)	本剤 10 mg 単剤 (N=61) n (%)	本剤 10 mg ＋アトルバスタチン 20 mg (N=26) n (%)
Back pain	背部痛	2 (3.3)	3 (5.0)	0	1 (3.0)	2 (6.9)	2 (5.9)	1 (1.6)	1 (3.8)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (6.7)	1 (1.7)	7 (13.0)	0	1 (3.4)	1 (2.9)	1 (1.6)	1 (3.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.7)	1 (1.7)	2 (3.7)	1 (3.0)	0	0	3 (4.9)	1 (3.8)
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (1.7)	2 (3.7)	1 (3.0)	0	0	4 (6.6)	2 (7.7)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.6)	1 (3.8)
Eructation	おくび	1 (1.7)	0	0	0	0	0	2 (3.3)	1 (3.8)
Asthenia	無力症	0	3 (5.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験のデータを含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2J1.U、Table 1.2.2J2.U.

2.1.1.2.2 因果関係が否定できない有害事象:高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、比較的よく見られる、因果関係が否定できない TEAE を MedDRA の PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.4C に示す。更に、因果関係が否定できない全ての TEAE を MedDRA の SOC 別及び PT 別に Table 1.2.5C に示す。比較的よく見られる、因果関係が否定できない TEAE について、人・年あたりの発現率を Table 1.2.4D に、因果関係が否定できない全ての TEAE の人・年あたりの発現率を Table 1.2.5D に示す。

HoFH 患者を対象とした試験の併合で認められたように、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合でも、胃腸障害の TEAE が最も高頻度に発現した因果関係が否定できない TEAE であり、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 44%、64%、74%及び 81%の被験者に発現した。プラセボ群では 23%、実薬対照群では 28%の被験者に、本剤との因果関係が否定できないと判定された胃腸障害が発現した。因果関係が否定できない胃腸障害のうち、最も高頻度に発現した事象は下痢で、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群における発現率はそれぞれ 31%、47%、59%及び 74%であり、用量相関性があると考えられた。プラセボ群及び実薬対照群ではそれぞれ 11%及び 8%であった。

因果関係が否定できない放屁の発現率は、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群（それぞれ 10%、11%及び 9%）よりも高用量群で高かった（19%）。因果関係が否定できない悪心は用量漸増群（12%）及び低用量群（17%）と比較して、中用量群及び高用量群で発現率が高かった（それぞれ 32%及び 29%）。これに対しプラセボ群及び実薬対照群では、因果関係が否定できない放屁はそれぞれ 6%及び 3%、因果関係が否定できない悪心の発現率は 3%及び 4%であった。因果関係が否定できない腹痛と腹部膨満の発現率は本剤の高用量群でそれぞれ 15%及び 13%であったが、そのはかの本剤群では 5%～8%であり、プラセボ群及び実薬対照群では 2%～6%であった。

因果関係が否定できないアラニンアミノトランスフェラーゼ増加とアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、本剤の用量漸増群でそれぞれ 22%及び 14%の発現率を示し、これはそのほかの本剤群（3%～5%）及び 2 つの対照群（各 1%）よりも高かった。

上記以外の因果関係が否定できないと判定された TEAE で、発現率が 10%超で報告されたものはいずれの投与群にもなかった。

治験薬の曝露期間を考慮して因果関係が否定できないと判定された TEAE の発現率を算出した場合、胃腸障害（下痢、悪心、放屁、腹部膨満及び腹痛）の発現には用量相関性が明確に認められた。因果関係が否定できないアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加については、用量漸増群で人・年あたりの発現率が最も高かった。そのほかの因果関係が否定できない TEAE は、いずれも人・年あたりの発現率が 1 未満であった。

最終投与日までに発現した有害事象

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、最終投与日までに発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と比較して同程度であった。最終投与日までに発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、PT 別の比較的よく見られる有害事象を 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.4C.U に、MedDRA の SOC 別及び PT 別の全ての有害事象を 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.5C.U に、比較的よく見られる有害事象の人・年あたりの発現率を 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.4D.U に、全ての有害事象の人・年あたりの発現率を 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.5D.U に示す。

最終投与日までに発現した有害事象の発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と比較して臨床的に意味のある差は認められなかった。

2.1.1.3 比較的よく見られる有害事象：単回投与試験の併合

2.1.1.3.1 因果関係に関わらず比較的よく見られる有害事象：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合において、いずれかの投与群における発現率が 10%以上の TEAE を MedDRA の PT 別に表 44 に示す。更に、この試験の併合で集計された全ての TEAE を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2B に示す。

本剤の各用量群を通して最も高頻度に報告された TEAE は頭痛であり、本剤 50 mg（カプセル剤）群及び 100 mg 以上群で各 1 例、50 mg 経口液群及び 60 mg 群で各 2 例に発現した。浮動性めまいは本剤 50 mg（カプセル剤）群と 100 mg 以上群の各 2 例に発現した。

上記以外に、いずれかの本剤群で 2 例以上（10%超）の被験者に発現した TEAE は膿尿、悪心、筋肉痛及び蒼白であった。膿尿は本剤 50 mg（カプセル剤）群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に、悪心は 100 mg 以上群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に、筋肉痛は 60 mg 群の 2 例に、蒼白は 100 mg 以上群の 2 例に発現した。

本剤群に発現したそのほかの TEAE は、いずれも本剤群全体での発現例数が 2 例以下であった。プラセボ群では 2 例以上に発現した TEAE はなかった。

表 44　いずれかの投与群で発現率 10%以上の TEAE－単回投与試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0		本剤群					プラセボ群 (N=26)
		1-25 mg (N=18)	50 mg (N=12)	50 mg 内服液 (N=12)	60 mg (N=16)	≥100 mg (N=13)	
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Headache	頭痛	0	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (12.5)	1 (7.7)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (16.7)	0	0	2 (15.4)	0
Pyuria	膿尿	0	2 (16.7)	0	0	0	1 (3.8)
Nausea	悪心	0	0	0	0	2 (15.4)	1 (3.8)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	2 (12.5)	0	0
Pallor	蒼白	0	0	0	0	2 (15.4)	0

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3B

2.1.1.3.2 比較的よく見られる、因果関係が否定できない有害事象：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合で集計され、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.5B に示す。

因果関係が否定できない TEAE の発現率は本剤 50 mg（カプセル剤）群で最も高く、50%であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.1B）本剤のそのほかの用量群では、因果関係が否定できない TEAE 発現率は、1～25 mg 群で 11%、50 mg 経口液群及び 60 mg 群で 25%、100 mg 以上群で 23%であった。プラセボ群では 23%の被験者に因果関係が否定できない TEAE が発現した。

最も高頻度に発現した因果関係が否定できない TEAE は頭痛であり、本剤 50 mg（カプセル剤）群、50 mg 経口液群及び 100 mg 以上群の各 1 例、60 mg 群の 2 例に発現した。因果関係が否定できない浮動性めまいは本剤 50 mg（カプセル剤）群の 2 例及び 100 mg 以上群の 1 例に発現した。これら以外に、単回投与試験の併合で集計された因果関係が否定できない TEAE は、いずれも 2 例又はそれ以下の被験者に報告された。

2.1.1.4 比較的よく見られる有害事象：反復投与試験の併合

反復投与試験の併合において、比較的よく見られた TEAE を以下に要約する。

繁用されている 6 種の経口脂質低下薬（各単回投与）の薬物動態パラメータに対して、定常状態にある本剤が及ぼす影響を調べるため、fixed-sequence の非盲検試験として AEGR-733-002 試験を実施した。本試験では、本剤 10 mg の反復投与にそれぞれアトルバスタチン 20 mg、シンバスタチン 20 mg、エゼチミブ 10 mg、ロスバスタチン 20 mg、微粉化フェノフィブラート 145 mg 又はナイアシン 1000 mg の単回投与を併用した群、本剤 60 mg の反復投与にそれぞれアトルバスタチン 20 mg 又はロスバスタチン 20 mg の単回投与を併用した群、並びに、本剤 60 mg の反復投与にデキストロメトルファン（シトクロム P450［CYP］2D6 の基質）30 mg の単回投与を併用した群の 9 つの投与群を設定し、評価した。試験中、被験者は脂質由来のカロリーが総カロリーの 20%未満となるような食事を摂取することとした。本試験で最も発現率の高かった TEAE は下痢で、34/129 例（26%）に発現した（本剤 10 mg 群で 0%～30%、本剤 60 mg 群で 27%～56%）。悪心、胃不快感はいずれも各 13/129 例（10%）に発現したが、本剤 10 mg 群（悪心：0%～20%、胃不快感：0%～5%）と比較して、本剤 60 mg 群で発現率が高かった（それぞれ 13%～20%、17%～33%）。潮紅は 17/129 例（13%）、錯感覚は 13/129 例（10%）に発現したが、これらは全て本剤 10 mg とナイアシン 1000 mg の併用群で報告された。そのほかの TEAE は全て 129 例中 10%未満の被験者に発現した（5.3.3.4-1 AEGR-733-002 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1.1、Table 14.3.1.1.2）。

AEGR-733-013 試験は、16 例の健康男性被験者に 2 種類の投与を行う、非盲検 2 期逐次反復投与試験として実施した。投与期 A では 1 日目にワルファリンナトリウム 10 mg を単剤で単回経口投与したのに対して、投与期 B では、9 日目から 20 日目にかけて本剤 60 mg を反復投与し、ロミタピド濃度が定常状態に達した状況で、14 日目にワルファリンナトリウム 10 mg を単回併用投与した。試験中、被験者は脂質由来のカロリーが総カロリーの 20%未満の食事を摂取することとした。2 例以上に発現した TEAE は、鼻炎（3 例［19%］）、頭痛、口唇のひび割れ及び咳嗽（各 2 例［13%］）であった（5.3.3.4-2 AEGR-733-013 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2）。

AEGR-733-015 試験は、健康女性被験者を対象に 2 期クロスオーバー試験として実施し、本剤 50 mg の 1 日 1 回 8 日間投与による Ortho-Cyclen®（エチニルエストラジオール［EE］とノルゲスチメートの配合剤）の薬物動態に対する影響を検討した。試験中、被験者は脂質由来のカロリーが総カロリーの 20%未満の食事を摂取することとした。合計 27 例が Ortho-Cyclen®の単剤投与及び本剤との併用投与を受け、26 例が Ortho-Cyclen®とプラセボの併用投与を受けた。最も発現率の高かった TEAE は頭痛で、Ortho-Cyclen®単剤群、Ortho-Cyclen®と本剤の併用群、Ortho-Cyclen®とプラセボの併用群でそれぞれ 26%、15%及び 19%の被験者に発現した。悪心の発現率はそれぞれ 7%、11%及び 4%であり、そう痒症は 0%、4%及び 15%、疲労は 11%、4%及び 4%、熱感は 4%、4%及び 8%の被験者に発現した（5.3.3.4-3 AEGR-733-015 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2）。

AEGR-733-018 試験は、30 例の健康被験者を対象に実施した薬物相互作用試験であり、ケトコナゾール 200 mg の 1 日 2 回反復投与による CYP3A4 の阻害が、本剤 60 mg（単回投与）の薬物動態に及ぼす影響を検討した。試験中、被験者は脂質由来のカロリーが総カロリーの 20%未満の食事を摂取することとした。最も高頻度に発現した TEAE は下痢及び悪心であり、下痢の発現率は本剤 60 mg 群、ケトコナゾール 200 mg 群及び本剤とケトコナゾールの併用群でそれぞれ 10%、3%及び 32%、悪心の発現率は 7%、13%及び 25%であった。これら以外に高頻度に発現した TEAE は頭痛（10%、17%及び 18%）、腹痛（7%、3%、11%）及びおくび（0%、3%及び 18%）であった（5.3.3.4-4 AEGR-733-018 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-1）。

AEGR-733-019 試験は、男性及び女性の健康被験者を対象に実施した非盲検試験であり、高用量（60 mg）の本剤がシンバスタチン（40 mg）の薬物動態に与える影響を検討した。被験者は 1 日目にシンバスタチン 40 mg の単回経口投与、2～7 日目に本剤 60 mg/日の経口投与を受けた後、8 日目にシンバスタチン 40 mg と本剤 60 mg の単回併用投与を受けた。試験中、被験者は脂質由来のカロリーが総カロリーの 20%未満の食事を摂取することとした。16 例（男性 13 例、女性 3 例）が組み入れられ、うち 15 例が試験を完了した。

全体的な有害事象の発現率は低く（25%）、2 例以上に発現した有害事象はなかった（5.3.3.4-5 AEGR-733-019 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-1）。

AEGR-733-023 試験は、LDL-C 高値（110 mg/dL 超）を有する日本人及び白人の被験者を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照の単回／反復漸増投与試験として行われ、本剤の安全性、忍容性、薬物動態／薬力学的特性を評価した。被験者は組入れ後 7 日間の食事療法導入期に低脂肪食（脂質由来のカロリーが総カロリーの 20%未満）を摂取した。この食事内容は試験期間を通して継続した。7 日目に各被験者は、無作為割付けに従って本剤（10 mg、20 mg、40 mg、60 mg）又はプラセボの単回投与を受けた。被験者は 14～27 日目にかけて、7 日目と同用量の本剤又はプラセボを 1 日 1 回反復投与された。合計 72 例の男性被験者（日本人 36 例、白人 36 例）が本試験に組み入れられた。各民族グループにおいて、28 例が本剤投与（10 mg が 10 例、20、40 及び 60 mg が各 6 例）を、8 例がプラセボ投与を受けた。本試験の全般的な安全性の結果より、経口による本剤の単回投与及び反復投与は、日本人及び白人のほとんどの被験者において良好な忍容性が認められた。本試験の本剤群で高頻度に発現した TEAE は、日本人及び白人被験者共に胃腸障害の事象であった（日本人 28 例中 10 例、白人 28 例中 18 例）。プラセボ群でも 16 例中 4 例に胃腸障害の TEAE が発現した。胃腸障害の事象のうち高頻度に見られた事象は、下痢（日本人 6 例、白人 6 例及びプラセボ群被験者 1 例）、悪心（それぞれ 8 例、5 例及び 0 例）、腹部膨満（それぞれ 5 例、9 例及び 0 例）であった（5.3.3.1-1 AEGR-733-023 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1）。最終投与日までに発現した有害事象は、本剤を投与した日本人被験者 28 例中 15 例（53.6%）及び本剤を投与した白人被験者 28 例中 20 例（71.4%）に認められた。最終投与日までに発現した有害事象のうち、本剤群で高頻度に発現した有害事象は、TEAE と同様に胃腸障害の事象であった（日本人 28 例中 9 例、白人 28 例中 17 例）（2.7.6.2.3.7.1 項）。

AEGR-733-024 試験は、健康被験者を対象に 2 群、2 期の非盲検、無作為化、薬物相互作用試験として行われ、本剤の薬物動態に対するアトルバスタチンの影響を評価した。本剤 20 mg を単剤で投与し、次いでアトルバスタチンの反復投与後、1 群では本剤とアトルバスタチンの同時併用投与、2 群ではアトルバスタチン投与 12 時間後に本剤を投与した。男性 16 例、女性 16 例の合計 32 例が本試験に参加し、試験を完了した。下痢が最も多く見られた TEAE であり、本剤とアトルバスタチンを同時投与した場合では 8 例（50%）、12 時間間隔で併用投与した場合は 2 例（13%）に発現し、いずれも治験責任医師により本剤との因果関係が「あるかもしれない」と判定された（5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-4）。

AEGR-733-026 試験は、健康被験者を対象に非盲検クロスオーバー試験として 1 施設で実施された。この試験では、14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定した上で本剤 20 mg の単回経口投与を 2 回行い、薬物動態の被験者内ばらつきを調べた。合計 15 例の被験者（男性 9 例、女性 6 例）が組み入れられ、このうち 13 例が両投与期を完了した。高頻度に発現した TEAE は下痢（3 例）、腹部不快感及び悪心（各 2 例）であった（5.3.3.1-5 AEGR-733-026 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.1.2）。

AEGR-733-029 試験は 2 群の非盲検、無作為化試験として 1 施設で実施された。健康女性被験者に絶食下で、EE／ノルゲスチメート (Ortho Cyclen®)を本剤 20 mg と同時投与又は 12 時間間隔で併用投与し、本剤の薬物動態に対する影響を調べた。合計 32 例が投与され、このうち 28 例が試験を完了した。高頻度に発現した有害事象は悪心であり、EE／ノルゲスチメート投与に伴って 3 例（19%）に、本剤と EE／ノルゲスチメートの同時併用投与及び 12 時間間隔の併用投与で各 1 例（6%）に発現した（5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.2）。

AEGR-733-032 試験は非盲検、無作為化、3 期クロスオーバー試験として 1 施設で実施された。男性及び女性の健康被験者を対象に 14 日間以上のウォッシュアウト期間を設定し、本剤 20 mg カプセル剤の内容物を（A）すり下ろしたリンゴ、（B）すりつぶしたバナナに振りかける方法で投与し、（C）20 mg カプセル剤をそのまま単回経口投与した場合と相対的なバイオアベイラビリティについて比較するデザインで、本剤 20 mg を 3 回経口投与した。健康被験者 32 例（男性 17 例、女性 15 例）が組み入れられ、安全性の解析対象となった。本剤の投与に伴い高頻度に発現した TEAE は嘔吐、鼻咽頭炎、発疹が各 2 例に報告された（5.3.3.1-6 AEGR-733-032 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.2）。

[redacted]145-005 試験は、男女の健康被験者を対象に 3 期クロスオーバー試験として実施した。本試験では、低脂肪食及び高脂肪食の摂取が、単回経口投与した本剤の薬物動態パラメータ及び代謝に及ぼす影響について検討した。被験者は、3 期を構成する各期の 1 日目に、前夜からの絶食後と朝食（低脂肪食又は高脂肪食）摂取後 5 分時に本剤 50 mg の単回投与を受けることとした。25 例が組み入れられ、24 例が試験を完了した。最も高頻度に発現した有害事象は下痢であり、高脂肪食摂取期、低脂肪食摂取期及び絶食期の発現率はそれぞれ 50%、20%及び 8%であった。悪心／嘔吐の発現率はそれぞれ 42%、4%及び 13%であった（5.3.1.1-1 [redacted]145-005 試験 治験総括報告書 Appendix 12.1.3）。

2.1.1.5 その他の試験でよく見られる有害事象

AEGR-733-011 試験は QT/QTc 評価試験であり、いずれも単回で本剤 75 mg 及び 200 mg の経口液を単剤投与した場合、更に、75 mg 経口液をケトコナゾール（単剤投与による効果で補正）と併用投与した場合にプラセボと比較して 12 誘導心電図に基づく QTc のベースラインからの変化量の平均値に差がないことを確認するために行った。本試験では 6 回の治験薬投与を 5 期クロスオーバー方式により、本剤（75 mg、200 mg の順で投与、本剤 75 mg とケトコナゾールの併用）、プラセボ、ケトコナゾール単剤、モキシフロキサシン（陽性対照薬）を投与した。本試験には 56 例が組み入れられ、このうち 50 例が試験を完了した。試験期間中、発現率の高かった TEAE は下痢、頭痛、悪心及び嘔吐であり、これら以外の TEAE の発現率は 15%未満であった。本剤 75 mg 群、本剤 200 mg 群、本剤 75 mg とケトコナゾールの併用群及びプラセボ群での下痢の発現率はそれぞれ 2%、23%、26%及び 5%であった。同様に、頭痛の発現率は 6%、0%、9%及び 2%、悪心の発現率は 0%、9%、11%及び 4%、嘔吐の発現率は 0%、9%、11%及び 0%であった（5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2）。

AEGR-733-003a 試験はプラセボ対照、ランダム化、二重盲検試験として実施され、本剤とアトルバスタチンの併用及び各単剤の血清リポたん白質に対する有効性を評価した。投与群はプラセボ、アトルバスタチン単剤（20 mg 又は 80 mg）、本剤（2.5 mg、5 mg、7.5 mg 又は 10 mg）の単剤又はアトルバスタチン 20 mg との併用とし、被験者は 1 日 1 回 8 週間の治験薬投与を受けることとした。Frederickson Type IIa 又は IIb の脂質異常症を有すること以外は健康な、51～61 歳の男性又は女性被験者が合計 113 例組み入れられた。治験薬投与開始後、それまでに見られていた以上に早期に、胃腸障害の有害事象／症状が予想外の高率で、また、想定されるより高い重症度で認められたため、治験依頼者は本試験を中止した。そのため、全 8 週間の投与を完了した者はいなかった。試験中止後、調査により、本試験用の治験薬調製に用いたカプセルに細菌汚染（*Bacillus cereus*）が生じた可能性が指摘された。本試験で認められた胃腸障害は *B. cereus* 感染に伴って見られるものと一致し、このような汚染が、本剤単剤群又は本剤とアトルバスタチンの併用群に、胃腸障害の発現率及び重症度の増大をもたらした可能性がある。全体的な TEAE の発現率は本剤単剤群で 71%～100%、本剤及びアトルバスタチンの併用群で 73%～100%、アトルバスタチン単剤群で 36%～43%、プラセボ群で 54%であった。最も高頻度に発現した TEAE は胃腸障害であり、57%の被験者に認められた。

AEGR-733-101 試験は投与順序固定の薬物相互作用試験であり、健康被験者を対象として、中等度の CYP3A4 誘導剤であるモダフィニルが本剤の PK に及ぼす影響を評価した。本剤 20 mg を Day 1（投与期 1）と Day 15（投与期 2）に経口投与した。投与期 2 の Day 12

～Day 22 には、モダフィニル錠 200 mg を本剤の規定投与時刻から約 12 時間後に 1 日 1 回投与した。18 例が組み入れられ、17 例（94.4%）が試験を完了した。全体で、精神障害に分類される TEAE が最も多く、8 例（44.4%）で報告された。精神障害の TEAE は、本剤単剤投与後の被験者では報告されず、モダフィニル単剤投与後の 7 例（38.9%）及び本剤とモダフィニルの併用投与後の 1 例（5.6%）で報告された。全体で 3 例以上の被験者に発現した TEAE は、初期不眠症（4 例、22.2%）、過覚醒（3 例、16.7%）及び頭痛（3 例、16.7%）であった。その他の TEAE は全て、全体で 1 例又は 2 例に報告された。

AEGR-733-017 試験及び AEGR-733-021 試験でそれぞれ肝障害、腎障害を有する被験者から報告された TEAE については、2.7.4.5.1.5 項及び 2.7.4.5.1.6 項で検討した。

2.1.2 死亡

本剤の臨床開発プログラム全体では、AEGR-733-001 試験で 1 例、AEGR-733-012 試験で 1 例、合計で 2 例の死亡が報告された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.13）。死亡例に関する詳細を以下に示す。

- AEGR-733-001 試験の 1 例（被験者番号 04-1049）
  本被験者は、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において集計対象となった 54 歳の男性被験者で、本剤 10 mg 単剤を 12 週間（84 日間）投与され、12 週間の投与期間終了 1 週後に心筋梗塞により死亡した。当該事象は本剤との因果関係が否定された。

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

2.1.3 その他の重篤な有害事象

本剤の臨床開発プログラム全体で重篤な有害事象の発現率は低く、HoFH 患者を対象とした試験の併合では継続投与期間を含めて 9 例、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 6 例の報告があった。報告された重篤な有害事象の大半で、治験薬との因果関係が否定された。また、これらの重篤な有害事象は被験者の基礎疾患の状態に関係しており、主として心臓関連の事象として報告された。

全ての重篤な有害事象を、被験者別の一覧として 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.14（最終投与の 30 日後までに発現した重篤な TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.14.U（最終投与日までに発現した重篤な有害事象）に示す。

2.1.3.1 重篤な有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）で報告された重篤な TEAE を表 45 に示す。いずれの TEAE も治験薬の最終投与日より前に発現した（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8A.1.U）。また、第 3 相試験の Week 26 までの結果を、漸増に伴う最終用量別に一覧として 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8A.2（重篤な TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8A.2.U（最終投与日までの集計）に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で報告された重篤な TEAE は、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全投与期間）に表 46 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で最終投与日までに報告された重篤な有害事象は、重篤な TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と同一であった（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.1A.3.U 及び Table 1.2.8A.3.U）。

2.7.4.2.1.2 項に記載したように、HoFH 患者を対象とした試験の併合では死亡が 1 件報告された。AEGR-733-012 試験の 1 例（被験者番号 11-004）が心突然死に至ったが、この事象は治験薬との因果関係が否定された。

UP1001 試験では 1 例に、外国で実施した UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの集計では 3 例に重篤な TEAE が発現した。内訳は、急性冠動脈症候群、狭心症、下気道感染（以上、UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 11-001）、冠動脈硬化症（UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 22-003）、乳房腫瘤（UP1001 試験の被験者番号 01-004［EMEN64］）、子宮摘出を要する月経過多（UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 12-004）であり、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した。このうち 3 件（狭心症、冠動脈硬化症、乳房腫瘤）は治験薬の投与の中断が必要であった。これらの重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.9A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.9A.1.U）。未回復であった狭心症を除き、重篤

な TEAE はいずれも発現後 1～12 日で消失した。UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 時点で、漸増に伴う最終用量別に集計した結果、重篤な TEAE の発現率と本剤用量の間に明らかな相関は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8A.2.U）。

AEGR-733-030 試験では、Week 26 以降に 1 例（被験者番号 04-07001）に重篤な TEAE が発現した。本事象は軽度の胸痛であり、本剤との因果関係はなしと判定され、発現後本剤の継続投与中に 3 週間で消失した（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.2.1）。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 以降 Week 78 までに上記以外の被験者で重篤な TEAE は報告されなかった。その後の継続投与期間中（AEGR-733-012 試験の Week 78～296）には、7 例に重篤な TEAE が報告され、その内訳は血液量減少性ショック、抗凝固療法、輸血、第 7 脳神経麻痺、INR 増加、硬膜下血腫（以上、被験者番号 01-003）、下気道感染、動静脈瘻（以上、被験者番号 11-001）、脱水、下痢、横紋筋融解症（以上、被験者番号 11-002）、肝毒性、心突然死（以上、被験者番号 11-004）、狭心症（被験者番号 12-003）、胃食道逆流性疾患、大動脈弁閉鎖不全症（以上、被験者番号 12-004）、冠動脈疾患（被験者番号 22-004）であった。これらの重篤な TEAE のうち、INR 増加、硬膜下血腫、脱水、下痢、横紋筋融解症及び肝毒性は、治験薬との因果関係が否定されず（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.9A.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8A.3.U）、いずれも治験薬の投与中断が必要であった。継続投与期間中に発現した重篤な TEAE は、心突然死を除き、いずれも消失した。

表 45　最終投与日までに発現した重篤な有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [2] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
重篤な有害事象（又は TEAE）		1 (16.7)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Angina pectoris	狭心症	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Menorrhagia	月経過多	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Breast mass [3]	乳房腫瘤	1 (16.7)	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。
2. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
3. UP1001 試験の 1 例［被験者番号 01-004（EMEN64）］に報告された乳房腫瘤は、心臓手術後の胸骨上に認められた術後血清腫であり、心臓手術では切開及びドレナージのために入院が必要であった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1、Table 1.2.8A.1、Table 1.2.1A.1.U、Table 1.2.8A.1.U.

表 46　最終投与日までに発現した重篤な有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
		Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
重篤な有害事象（又は TEAE）		3 (10.3)	3 (10.3)	7 (36.8)	8 (27.6)
Angina pectoris	狭心症	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Anticoagulant therapy	抗凝固療法	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Aortic valve incompetence	大動脈弁閉鎖不全症	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Arteriosclerosis coronary artery	冠動脈硬化症	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Arteriovenous fistula	動静脈瘻	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Dehydration	脱水	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Diarrhoea	下痢	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	1 (3.4)

表 46　最終投与日までに発現した重篤な有害事象（又は TEAE）1－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
		Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Menorrhagia	月経過多	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Transfusion	輸血	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
VIIth nerve paralysis	第 7 脳神経麻痺	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の併合（両試験を通算した試験終了まで）の発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.3、Table 1.2.8A.3、Table 1.2.1A.3.U、Table 1.2.8A.3.U.

2.1.3.2 重篤な有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合における重篤な TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）の要約を表 47 に示す。最終投与の 30 日後までに発現した TEAE のうち、Week 2、4、8、12 までに発現した重篤な TEAE を、それぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8D、Table 1.2.8E、Table 1.2.8F 及び Table 1.2.8G に示す。最終投与の 30 日後までに発現した重篤な TEAE の人・年あたりの発現率を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8H に示す。最終投与日までに発現した重篤な有害事象は、表 48 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8D.U、Table 1.2.8E.U、Table 1.2.8F.U、Table 1.2.8G.U、Table 1.2.8H.U に示す。重篤な TEAE を発現した各被験者の叙述は、5.3.5.1 項に添付の各治験総括報告書の Appendix に示す。

この併合では死亡が 1 件報告された。AEGR-733-001 試験の 1 例（被験者番号 004-1049）が心筋梗塞により、投与を終了した 1 週間後に死亡した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。この併合では、5 例が死亡以外の重篤な TEAE を発現し、その内訳は本剤低用量群の 2 例（1%）及び中用量群の 3 例（3%）であった。5 例のうち中用量群の 2 例の重篤な TEAE は、治験薬の最終投与日までに発現した。高用量群、プラセボ群及び実薬対照群では重篤な TEAE は報告されなかった。

最終投与後、本剤の用量漸増群、低用量群及び中用量群の各 1 例に心筋梗塞が発現し、用量漸増群の 1 例は当該事象により死亡した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.13）。その他の重篤な TEAE は全て各 1 例に発現し、最終投与後に発現した低用量群の胸痛、治験薬の最終投与日までに発現した中用量群の足関節部骨折及び炎症性腸疾患であった。

また、この併合で認められた重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.9C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.9C.U）。

表 47　重篤な TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
重篤な TEAE		1 (1.3)	2 (0.8)	3 (3.0)	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	1 (1.3)	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (1.0)	0	0	0
Chest pain	胸痛	0	1 (0.4)	0	0	0	0
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0	0	1 (1.0)	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C、Table 1.2.8C

表 48　最終投与日までに発現した重篤な有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1] 用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	本剤群 [1] 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	本剤群 [1] 中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	本剤群 [1] 高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	対照群 プラセボ (N=116) n (%)	対照群 実薬対照 (N=78) n (%)
重篤な有害事象		0	0	2 (2.0)	0	0	0
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	1 (1.0)	0	0	0
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0	0	1 (1.0)	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C.U、Table 1.2.8C.U

2.1.3.3 重篤な有害事象：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、重篤な TEAE は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.1B）。

2.1.3.4 重篤な有害事象：反復投与試験の併合

反復投与試験の併合では、重篤な TEAE は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.1D）。

2.1.3.5 重篤な有害事象：その他の試験

AEGR-733-011 試験（QT/QTc 評価試験）では、プラセボ群の 1 例に高度の心的外傷後ストレス障害が発現した。本事象は、治験薬との因果関係が否定されたが、被験者は入院を必要としたため、重篤な TEAE に分類された。当該事象は、本試験の第 5 期で治験薬（プラセボ）最終投与の約 14 日後に発現し、その 8 日後に消失した。

AEGR-733-003a、AEGR-733-017、AEGR-733-021 試験及び AEGR-733-101 試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 高度の有害事象

本剤の臨床開発プログラム全体を通して、報告された有害事象の大半は重症度が軽度又は中等度であった。最も高頻度に発現した重症度が高度の有害事象は胃腸障害（SOC）に分類されるものであり、主に下痢の報告が多く、特に本剤の高用量の投与で高頻度に発現した。開発初期に行われた第 2 相試験では、下痢は用量制限毒性に相当する事象であり、10 mg 以上の固定用量において、20%を超える被験者が下痢のために本剤の投与を中止した。HoFH 患者を対象とした第 3 相試験では、Week 26 までに 5 例（13%）に高度の下痢が発現し、このうちの 2 例（5%）が本剤の投与を中止した。これら以外には、296 週間の投与期間を通して、重症度が高度の下痢又は投与中止に至った下痢は報告されなかった。

2.1.4.1.1 高度の有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）で最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）を表 49 に示す。
UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 時点での漸増よる最終用量別に集計した結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6A.2（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.6A.2.U（最終投与日までの集計）に示す。また、AEGR-733-030 試験の Week 26 まで及び Week 56 までの最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）を表 50 に示す。更に、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）は、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全投与期間）に表 51 に示す。

Week 26 までの集計で、高度の TEAE の発現率は、HoFH 患者を対象とした試験の併合全体で 34%（15/44 例）であった。内訳は UP1001 試験で 67%（4/6 例）、UP1002/AEGR-733-005 試験で 28%（8/29 例）、AEGR-733-030 試験で 33%（3/9 例）であった。UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの最終用量別の集計では、高度の TEAE の大半は 20～60 mg の用量範囲で認められた。漸増による最終用量が 5 mg の被験者では高度の TEAE は 1 例のみに発現したが、最終用量が 10 mg の被験者では高度の TEAE は報告されなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.1A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.1A.2.U）。高度の有害事象発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

Week 26 までの集計で、比較的よく見られた高度の TEAE は下痢（5 例［11%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例［11%］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例［7%］）、肝機能検査異常（2 例［5%］）であった。AEGR-733-030 試験では下痢と肝機能検査異常のみが報告された。高度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加を発現した 3 例は、いずれも UP1001 試験の被験者であった。Week 26 までの集計では、その他の高度の TEAE はいずれも 1 例のみで報告された（表 49）。

AEGR-733-030 試験では、Wee 26 以降に発現した高度の TEAE はなかった。
UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験の投与期間別集計では、継続投与期間中に高度の TEAE の発現率が全般に上昇した。Week 26～78 に高度の TEAE は 28%の被験者に発現したが、継続投与期間中の発現率は 42%であった。両試験を通算した全投与期間における発現率は 41%であった。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は個別の高度の TEAE としては唯一、両試験を通して 2 例以上で報告された［Week 78 までの集計では 2 例、継続投与期間（Week 78～296）中では 3 例］。

HoFH 患者を対象とした試験の Week 26 までに発現した高度の TEAE のうち、本剤との因果関係が否定できない TEAE を、併合及び試験別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.7A.1（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.7A1.U（最終投与日までの集計）に示し、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験については漸増による最終用量別に Table 1.2.7A.2（TEAE）及び Table 1.2.7A2.U（最終投与日までの集計）に、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験については投与期間別に Table 1.2.7A.3（TEAE）及び Table 1.2.7A3.U（最終投与日までの集計）に示す。2 例以上に発現し、本剤との因果関係が否定できない高度の TEAE は、UP1001 試験ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例）、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの集計では下痢（4 例）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例）、AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計では肝機能検査異常（2 例）と限定的であった。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、両試験を通算した場合の Week 26 より後に、2 例以上に発現した、本剤との因果関係が否定できない高度の TEAE は、消化不良、嘔吐（各 2 例）、下痢及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 4 例）であった。

表 49　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [2] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
高度の有害事象（又は TEAE）		4 (66.7)	8 (27.6)	3 (33.3)	11 (28.9)
Diarrhoea	下痢	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	2 (22.2)	2 (5.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Dyspepsia	消化不良	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Epistaxis	鼻出血	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Gastric dilatation	胃拡張	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	0	0	0
Breast mass	乳房腫瘤	1 (16.7)	0	0	0

表 49　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）1－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [2] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (16.7)	0	0	0

注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した。
1. 最終投与日までに発現した有害事象 TEAE として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。
2. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1、Table 1.2.6A.1、Table 1.2.1A.1.U、Table 1.2.6A.1.U.

表 50　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）[1]－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	Week 26 まで (N=9) n (%)	Week 56 まで (N=9) n (%)
高度の有害事象（又は TEAE）		3 (33.3)	3 (33.3)
Diarrhoea	下痢	1 (11.1)	1 (11.1)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (22.2)	2 (22.2)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.2.4 and Table 14.3.1.4.4.

表 51　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
		Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
高度の有害事象（又は TEAE）		8 (27.6)	8 (27.6)	8 (42.1)	12 (41.4)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (15.8)	4 (13.8)
Diarrhoea	下痢	4 (13.8)	4 (13.8)	0	4 (13.8)
Vomiting	嘔吐	0	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
Anaemia	貧血	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Constipation	便秘	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Epistaxis	鼻出血	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Fall	転倒	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Food poisoning	食中毒	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)

表 51　最終投与日までに発現した高度の有害事象（又は TEAE）1－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
		Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
Gastric dilatation	胃拡張	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Hypophagia	過小食	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Hypovolaemic shock	血液量減少性ショック	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	1 (3.4)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Subdural haematoma	硬膜下血腫	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
Sudden cardiac death	心突然死	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
VIIth nerve paralysis	第７脳神経麻痺	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)

1.　最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.3、Table 1.2.6A.3、Table 1.2.1A.3.U、Table 1.2.6A.3.U.

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

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、2 例以上に発現した高度の有害事象を、MedDRA の PT 別に表 52（TEAE）及び表 53（最終投与日までの集計）に示す。また、この併合で収集された全ての高度の有害事象を、MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6C（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.6C.U（最終投与日までの集計）に示す。このうち本剤との因果関係が否定できない高度の有害事象を、MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.7C（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.7C.U（最終投与日までの集計）に示す。TEAE のうち、Week 2、4、8、12 までに発現した高度の TEAE を、それぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6D、Table 1.2.6E、Table 1.2.6F 及び Table 1.2.6G に示し、最終投与日までに発現した高度の有害事象はそれぞれ 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.6D.U、Table 1.2.6E.U、Table 1.2.6F.U 及び Table 1.2.6G.U に示す。高度の有害事象の人・年あたりの発現率を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6H（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.6H.U（最終投与日までの集計）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、第 2 相試験に組み入れられ、試験期間中に発現したその他の重要な有害事象の重症度が高度であった被験者に関する叙述を 5.3.5.3-2 ISS Section 10.3 に一覧として示した。

高度の有害事象の発現率は、本剤の中用量群で最も高かった（表 52 及び表 53）。本剤の中用量群では 30%の被験者に高度の TEAE が発現したのに対して、そのほかの本剤群では 12%～14%、プラセボ群及び実薬対照群ではそれぞれ 3%及び 6%であった。

この併合では、重症度に関わらず全 TEAE を集計した場合と同様、高度の TEAE のうち最も高い発現率を示した事象は、胃腸障害の事象であった。高度の下痢は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群における発現率がそれぞれ 8%、10%、26%及び 11%であり、1 例を除いていずれも治験薬の最終投与日までに発現した。プラセボ群及び実薬対照群では高度の下痢は報告されなかった。高度の悪心は、本剤の中用量群で 8%に認められたが、低用量群、高用量群及び実薬対照群での発現率はそれぞれ 2%、3%及び 1%であった（本剤の用量漸増群及びプラセボ群では発現しなかった）。高度の悪心は、1 例を除いていずれも治験薬の最終投与日までに発現した。高度の下痢は 2 例（低用量群及び中用量群の各 1 例）を除き、また、高度の悪心は 1 例（中用量群）を除き、いずれも本剤との因果関係が否定されなかった。

下痢及び悪心以外の高度の TEAE は全て、いずれの投与群でも発現率が 5%未満であった。これら以外に腹部不快感、腹部膨満、腹痛（下部、上部、部位特定なし）、便秘、消化不良、おくび、放屁、胃拡張、鼡径ヘルニア、嘔吐、胃腸炎（ウイルス性、原因特

定なし）が、高度の胃腸障害の TEAE として最終投与の 30 日後までに本剤群に発現した。

本剤の中用量群では、高度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（1%）に認められたが、そのほかの投与群では報告されなかった。トランスアミナーゼ上昇が認められた被験者について、2.7.4.3.3.2 項に記載した。

高度の TEAE のうち、人･年あたりの発現率が 1 を超えた事象は下痢のみであった。また、高度の下痢の人･年あたりの発現率は、本剤の中用量群で最も高かった。

表 52　本剤群で 2 例以上の被験者に発現した高度の TEAE
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
高度の TEAE		11 (14.3)	31 (12.7)	30 (30.3)	8 (12.9)	3 (2.6)	5 (6.4)
Diarrhoea	下痢	6 (7.8)	24 (9.8)	26 (26.3)	7 (11.3)	0	0
Nausea	悪心	0	4 (1.6)	8 (8.1)	2 (3.2)	0	1 (1.3)
Abdominal pain	腹痛	2 (2.6)	2 (0.8)	4 (4.0)	1 (1.6)	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (0.4)	2 (2.0)	0	2 (1.7)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.3)	0	2 (2.0)	2 (3.2)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	3 (3.0)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (1.3)	0	0	1 (1.6)	0	0
Asthenia	無力症	0	1 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0
Eructation	おくび	0	0	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	2 (2.0)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.6)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C、Table 1.2.6C

表 53　最終投与日までに本剤群で 2 例以上の被験者に発現した高度の有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
高度の有害事象		10 (13.0)	30 (12.3)	30 (30.3)	8 (12.9)	3 (2.6)	5 (6.4)
Diarrhoea	下痢	6 (7.8)	24 (9.8)	25 (25.3)	7 (11.3)	0	0
Nausea	悪心	0	3 (1.2)	8 (8.1)	2 (3.2)	0	1 (1.3)
Abdominal pain	腹痛	2 (2.6)	2 (0.8)	4 (4.0)	1 (1.6)	0	0
Dyspepsia	消化不良	0	1 (0.4)	2 (2.0)	0	2 (1.7)	0
Vomiting	嘔吐	1 (1.3)	0	2 (2.0)	2 (3.2)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	3 (3.0)	0	0	0
Fatigue	疲労	0	2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (1.3)	0	0	1 (1.6)	0	0
Asthenia	無力症	0	1 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0
Flatulence	鼓腸	0	0	2 (2.0)	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (2.6)	0	0	0	0	0
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3)	0	1 (1.0)	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C.U、Table 1.2.6C.U

2.1.4.1.3 高度の有害事象：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、1 例に高度の TEAE が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.1B）。本被験者は本剤用量が 100 mg 以上の群であり、高度の悪心、失神寸前の状態、蒼白が発現し、そのため試験を中止した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6B）。これらの事象はいずれも本剤との因果関係が否定された。

2.1.4.1.4 高度の有害事象：反復投与試験の併合

この併合における本剤服用被験者では、高度の TEAE の発現率は低かった（18/408 例［4%］）。高度の TEAE の発現率は、本剤 10 mg 群で 3%、20 mg 群で 2%、40/50 mg 群で 3%、60 mg 群で 10%であった。

AEGR-733-013、AEGR-733-015、AEGR-733-018、AEGR-733-019、AEGR-733-024、AEGR-733-026、AEGR-733-029 及び[redacted]145-005 試験でそれぞれ発現した TEAE の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

AEGR-733-002 試験では、TEAE の大半は重症度が軽度又は中等度であったが、本剤 60 mg 群の被験者に高度の TEAE が発現した。本剤 60 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、本剤 60 mg とロスバスタチン 20 mg の併用群、本剤 60 mg とデキストロメトルファンの併用群で、それぞれ 2 例に高度の下痢が発現した。そのほか、本剤 60 mg とロスバスタチン 20 mg の併用群の 1 例では高度の嘔吐が、本剤 60 mg とナイアシンの併用群の 1 例では高度の悪寒、失神及び錯感覚が発現した。

AEGR-733-023 試験では、TEAE の大半は重症度が軽度又は中等度であったが、7 例に高度の TEAE が報告され、投与開始前の発現が 1 例、40 mg 群で 3 例、60 mg 群で 3 例であった。このうち 6 例に高度の嘔吐（投与開始前の発現を含む）、1 例に失神が発現した。

AEGR-733-032 試験では、高度の嘔吐 2 件を除き、全ての TEAE の重症度が軽度であった。高度の嘔吐は、本剤をすり下ろしたリンゴと共に服用した被験者 1 例と本剤の単剤投与を受けた被験者 1 例に発現した。

2.1.4.1.5 高度の有害事象:その他の試験

AEGR-733-011 試験では、1 例に発現した心的外傷後ストレス障害の重症度が高度と判定された（治験薬との因果関係は否定された）が、これ以外の TEAE は全て重症度が軽度であった。

AEGR-733-003a 試験では 23 例に高度の有害事象が発現したが、これらは主に胃腸障害の症状（20 例［18%］）であった。内訳は下痢（17 例［15%］）、悪心（4 例［4%］）、腹痛（3 例［3%］）、上腹部痛（2 例［2%］）及び胃食道逆流性疾患（2 例［2%］）であった。

AEGR-733-017 試験、AEGR-733-021 試験及び AEGR-733-101 試験で報告された TEAE は、全て軽度であった。

2.1.4.2 投与中止に至った有害事象

臨床開発プログラムの初期段階では、主に胃腸障害の有害事象により本剤の投与を中止した被験者が高頻度に見られ、10 mg 以上の固定用量を投与された被験者では最大 40%が投与を中止した。しかし、用量漸増レジメンにより本剤を投与した試験では、投与を中止した被験者の割合が低かった。HoFH 患者を対象に 16 週間投与した第 2 相試験では、6 例のうち投与中止に至った被験者はいなかった。HoFH 患者を対象に外国で実施した UP1002/AEGR-733-005 試験では、78 週間の評価期間中に 4/29 例（14%）が、主に胃腸障害の TEAE により本剤の投与を中止した。AEGR-733-012 試験に移行した 19 例のうち、投与中止に至った TEAE を発現した者はいなかった。国内で実施した AEGR-733-030 試験では、1/9 例（11%）が肝機能検査値の上昇により本剤の投与を中止した。

投与中止に至った TEAE の一覧を被験者別（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.15A）及び PT 別（Table 1.2.15B）に示し、投与中止に至った有害事象一覧（最終投与日までの集計）をそれぞれ 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.15A.U 及び Table 1.2.15B.U に示す。

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

投与中止に至った有害事象を UP1001 試験（Week 16 まで）、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験（Week 26 まで）で集計し、一覧として表 54（TEAE）及び表 55（最終投与日までの集計）に示す。また、第 3 相試験の Week 26 時点で、漸増による最終用量別に投与中止に至った有害事象を集計し、結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.10A.2（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10A.2.U（最終投与日までの集計）に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、投与中止に至った有害事象を投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全投与期間）に集計し、TEAE の要約を表 56 に、最終投与日までの集計の要約を表 57 に示す。

この併合では、HoFH 患者 44 例のうち 5 例（11%）が TEAE により投与を中止した。内訳は UP1002/AEGR-733-005 試験の 29 例中 4 例（14%）、AEGR-733-030 試験の 9 例中 1 例（11%）であり、いずれも Week 26 までの集計に含まれた（表 54）。投与中止に至った有害事象は、5 例中 3 例で最終投与日（Week 26）までに報告された（表 55）。投与中止に至った TEAE は、ほとんどが胃腸障害の事象であった。1 例（被験者番号 23-002）が腹痛、悪心及び下痢により中止したほか、各 1 例が下痢（被験者番号 22-003、Week 26 より後に発現）、胃腸炎（被験者番号 13-001）、頭痛（被験者番号 01-006）、肝機能検査異常（被験者番号 06-04001、Week 26 より後に発現）により中止した。被験者番号 06-04001 は投与期間中に肝機能検査異常が発現したが、最終的に本剤の最終投与後に発現した肝機能検査異常により試験を中止した（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.7.1）。

投与中止に至った TEAE の発現率に用量相関性は認められなかった。
UP1002/AEGR-733-005 試験又は AEGR-733-030 試験の Week 26 より後には、投与中止に至った TEAE の発現は報告されなかった。また、AEGR-733-012 試験の期間中（Week 78～296）も、投与中止に至った TEAE の報告はなかった。

投与中止に至った TEAE はいずれも非重篤であり、重症度は中等度と判定された。

投与中止に至った TEAE のうち、本剤との因果関係が否定された頭痛を除き、全て（腹痛、下痢、悪心、胃腸炎、肝機能検査異常）が本剤との因果関係が否定されなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.11A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.11A.1.U）。

表 54　投与中止に至った TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
投与中止に至った TEAE		0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
Diarrhoea	下痢	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Headache	頭痛	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (11.1)	1 (2.6)
Nausea	悪心	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1、Table 1.2.10A.1.

表 55　最終投与日までに発現した投与中止に至った有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験 の併合 (N=38) n (%)
投与中止に至った有害事象		0	3 (10.3)	0	3 (7.9)
Diarrhoea	下痢	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Abdominal pain	腹痛	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Headache	頭痛	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Nausea	悪心	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.1.U、Table 1.2.10A.1.U.

表 56　投与中止に至った TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver. 17.0		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
Preferred Term	基本語	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
投与中止に至った TEAE		4 (13.8)	4 (13.8)	0	4 (13.8)
Diarrhoea	下痢	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Headache	頭痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Nausea	悪心	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（両試験を通算した試験終了まで）の発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.3、Table 1.2.10A.3.

表 57　最終投与日までに発現した投与中止に至った有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
		Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
投与中止に至った有害事象		3 (10.3)	3 (10.3)	0	3 (10.3)
Diarrhoea	下痢	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Headache	頭痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
Nausea	悪心	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（両試験を通算した試験終了まで）の発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1A.3.U、Table 1.2.10A.3.U.

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

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象を表 58（TEAE）及び表 59（最終投与日までの集計）に示す。この併合では、投与中止に至った全有害事象を MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.10C（TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10C.U（最終投与日までの集計）に示し、更に、このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象を Table 1.2.11C（TEAE）及び Table 1.2.11C.U（最終投与日までの集計）に示す。更に、TEAE のうち、Week 2、4、8、12 までに発現した投与中止に至った TEAE をそれぞれ一覧として 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.10D、Table 1.2.10E、Table 1.2.10F 及び Table 1.2.10G に示し、最終投与日までの集計をそれぞれ 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10D.U、Table 1.2.10E.U、Table 1.2.10F.U 及び Table 1.2.10G.U に示す。投与中止に至った全 TEAE の人・年あたりの発現率を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.10H に、このうち本剤との因果関係が否定できない TEAE の人・年あたりの発現率を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.11D に示し、最終投与日までの集計をそれぞれ 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.10H.U 及び Table 1.2.11D.U に示す。有害事象により投与を中止した全ての被験者に関する叙述は、5.3.5.1 項に収載される各治験総括報告書に示す。この併合でその他の重要な有害事象を発現し、用量変更（投与中断又は減量）に至った第 2 相試験の被験者に関する叙述一覧を 5.3.5.3-2 ISS Section 10.3 に示す。

TEAE により投与中止した被験者は、本剤の中用量群で最も多く、その割合は 42%であった（表 58）。最終投与の 30 日後までに本剤の用量漸増群、低用量群及び高用量群で TEAE により投与を中止した被験者の割合は、それぞれ 19%、18%及び 27%であった。プラセボ群及び実薬対照群では、TEAE により投与を中止した被験者の割合は、本剤群よりも低く、それぞれ 2%及び 6%であった。最終投与日までの集計結果も同様であった（表 59）。

全般に、投与中止に至った TEAE の大半は胃腸障害の事象であった。本剤の低用量群、中用量群及び高用量群では、投与中止に至った TEAE として下痢が最も多く報告され、それぞれ 14%、26%及び 21%が下痢により投与を中止した。本剤の用量漸増群では、下痢により投与を中止した被験者の割合は低く（4%）、いずれも治験薬の最終投与日までに発現した。中用量群及び高用量群では、悪心も投与中止に至った TEAE として高頻度に報告され、それぞれ 15%及び 10%の被験者が悪心により投与を中止した。用量漸増群では、悪心により投与を中止した被験者はいなかった。胃腸障害の TEAE により投与を中止した本剤群の被験者の場合、大半が Week 2 までに中止した。最終投与日までの集計結果も同様であった。

本剤の用量漸増群では、肝機能に関する検査値異常による投与中止が最も多く見られ、これらの TEAE により 13%が投与を中止した。特にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3%）、肝酵素上昇（3%）、肝機能検査異常（3%）により投与中止となった被験者が多かった。このうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 1 件を除く全ての TEAE は、各試験の最終投与日までに発現した。そのほかの本剤群では、肝機能に関する検査値異常による投与中止の割合は低く（3%以下）、更に、プラセボ群及び実薬対照群では、これらの TEAE による投与中止は報告されなかった。肝機能に関する検査値異常による投与中止は、本剤の高用量群を除いて全般に Week 2 までは報告されず、ほとんど全てが Week 8 までに認められた。

そのほかの TEAE による投与中止は、いずれも各投与群での発現率が 5%未満であった。

投与中止に至った有害事象の大半は、本剤との因果関係が否定できないと判定された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.11C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.11C.U）。

表 58　本剤群で 2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った TEAE
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
投与中止に至った TEAE		15 (19.5)	44 (18.0)	42 (42.4)	17 (27.4)	2 (1.7)	5 (6.4)
Diarrhoea	下痢	3 (3.9)	33 (13.5)	26 (26.3)	13 (21.0)	1 (0.9)	0
Nausea	悪心	0	4 (1.6)	15 (15.2)	6 (9.7)	0	1 (1.3)
Abdominal pain	腹痛	0	6 (2.5)	5 (5.1)	3 (4.8)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.3)	5 (2.0)	3 (3.0)	2 (3.2)	1 (0.9)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.8)	2 (0.8)	3 (3.0)	1 (1.6)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	2 (0.8)	2 (2.0)	3 (4.8)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	2 (0.8)	3 (3.0)	1 (1.6)	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	0	3 (3.0)	1 (1.6)	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.0)	2 (3.2)	0	0
Asthenia	無力症	0	1 (0.4)	0	3 (4.8)	0	0
Fatigue	疲労	0	3 (1.2)	0	1 (1.6)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.6)	0	2 (2.0)	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (2.6)	0	0	2 (3.2)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	2 (0.8)	1 (1.0)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (1.3)	0	3 (3.0)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	3 (1.2)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3)	0	2 (2.0)	0	0	0
Headache	頭痛	0	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0

表 58　本剤群で 2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った TEAE
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
Eructation	おくび	0	0	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (0.8)	0	0	0	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0
Rash	発疹	0	1 (0.4)	1 (1.0)	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C、Table 1.2.10C

表 59　最終投与日までに本剤群で 2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1]				対照群	
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ (N=116) n (%)	実薬対照 (N=78) n (%)
投与中止に至った有害事象		15 (19.5)	39 (16.0)	38 (38.4)	15 (24.2)	1 (0.9)	4 (5.1)
Diarrhoea	下痢	3 (3.9)	29 (11.9)	23 (23.2)	10 (16.1)	0	0
Nausea	悪心	0	3 (1.2)	14 (14.1)	2 (3.2)	0	1 (1.3)
Abdominal pain	腹痛	0	5 (2.0)	5 (5.1)	2 (3.2)	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (1.3)	4 (1.6)	3 (3.0)	1 (1.6)	1 (0.9)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン･アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7.8)	2 (0.8)	3 (3.0)	1 (1.6)	0	0
Vomiting	嘔吐	0	1 (0.4)	1 (1.0)	2 (3.2)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.4)	3 (3.0)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0	3 (3.0)	1 (1.6)	0	0
Flatulence	鼓腸	1 (1.3)	1 (0.4)	2 (2.0)	2 (3.2)	0	0
Asthenia	無力症	0	1 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0
Fatigue	疲労	0	3 (1.2)	0	1 (1.6)	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	2 (2.6)	0	2 (2.0)	0	0	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (2.6)	0	0	1 (1.6)	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (1.3)	2 (0.8)	1 (1.0)	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	1 (1.3)	0	3 (3.0)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	0	3 (1.2)	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (1.3)	0	2 (2.0)	0	0	0
Headache	頭痛	0	1 (0.4)	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (0.4)	0	1 (1.6)	0	0

表 59　最終投与日までに本剤群で 2 例以上の被験者に発現した投与中止に至った有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver. 14.0 Preferred Term	基本語	本剤群 [1] 用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	本剤群 [1] 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	本剤群 [1] 中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	本剤群 [1] 高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	対照群 プラセボ (N=116) n (%)	対照群 実薬対照 (N=78) n (%)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	1 (1.0)	1 (1.6)	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	2 (0.8)	0	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1.　本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.1C.U、Table 1.2.10C.U

2.1.4.2.3 投与中止に至った有害事象：反復投与試験の併合

本剤反復投与試験の併合では、408 例中 5 例（1%［10 mg 群の 1 例及び 60 mg 群の 4 例］）が TEAE により投与を中止した。AEGR-733-018 試験の 1 例（被験者番号 01-012）は嘔吐のため投与を中止したが、この事象はケトコナゾールとの因果関係について「関連があるかもしれない」と判定された。また、AEGR-733-019 試験の 1 例（被験者番号 01-002）は、シンバスタチン 40 mg の単回投与と本剤 60 mg の 2 回投与の後に、軽度のそう痒症及び発疹により投与を中止した。両事象は治験薬との因果関係について「関連があるかもしれない」と判定された。AEGR-733-023 試験では、日本人被験者 2 例（被験者番号 212 及び 808）と白人被験者 1 例（被験者番号 704）が試験を中止した。本剤 10 mg 群の被験者番号 212 は肝酵素上昇、60 mg 群の被験者番号 808 は第 7 脳神経麻痺、60 mg 群の被験者番号 704 は下痢によりそれぞれ投与を中止した。

2.1.4.2.4 投与中止に至った有害事象：その他の試験

AEGR-733-011 試験では、56 例中 2 例（4%）がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象により、治験責任医師の判断で試験を中止した。両事象とも重症度は軽度で、治験薬との因果関係について「関連があるかもしれない」と判定された。2 例とも TEAE 発現前に、本剤 75 mg とケトコナゾールの併用投与を受けていた。

AEGR-733-003a 試験では、113 例中 21 例（19%）が有害事象により投与を中止した。投与中止はいずれも、本剤の単剤又は併用投与に伴って発現した有害事象によるものであった。2 例はトランスアミナーゼ上昇（ALT 及び AST の上昇）、1 例は胃腸障害の症状及び肝機能検査値上昇の合併、1 例は胃腸障害の症状及び神経系障害（頭痛及び浮動性めまい）の合併、残り 17 例は胃腸障害の症状により投与を中止した。これらの TEAE は全て投与中止により消失した。

AEGR-733-101 試験、AEGR-733-017 試験及び AEGR-733-021 試験では、TEAE により投与を中止した被験者はいなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.1.1.6.4.2 項に概要を示すように、SMQ 及び PT に基づいて、その他の重要な有害事象を特定し、集計表を作成した。その他の重要な有害事象は、以下の項目に基づいて抽出した。

1) 本剤の作用部位、特に胃腸及び肝臓に対する作用の結果として発現した可能性のある有害事象
2) 適応疾患（HoFH）により影響を受ける体組織（アテローム性動脈硬化症／冠動脈性心疾患で特徴付けられる心血管系の有害事象）
3) スタチン系薬剤の使用に伴う有害事象
4) ワルファリンとの薬物相互作用を示す有害事象（INR 又はプロトロンビン時間の変化）
5) 動物試験の成績に基づいて発現が予想される有害事象（肺のリン脂質症／中性脂肪の蓄積）

以下の項では、「その他の重要な有害事象」として、消化管の非特異的炎症及び機能障害（消化管の穿孔、潰瘍、出血及び閉塞）、肝障害、横紋筋融解症／ミオパチー、体重減少、虚血性心疾患、喘息／気管支痙攣、脳血管障害、悪性腫瘍について検討する。併せて、本剤の安全性に関して、高頻度に発現し、臨床的に重要な意味を有する事象について記載する。個々のカテゴリーについて、これまでに述べたような 3 つの主な併合データに対して詳細に検討する。

2.1.5.1 胃腸障害

2.1.5.1.1 胃腸障害：HoFH 患者を対象とした試験の併合

概要

TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）

上述したように、胃腸障害の TEAE は、HoFH を有する被験者に最も高頻度に報告された TEAE である。UP1001 試験では 6 例中 5 例（83%）、UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 26 までに 29 例中 27 例（93%）、AEGR-733-030 試験では Week 26 までに 9 例中 8 例（89%）に発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1）。第 3 相試験では、Week 26 までに比較的よく見られた胃腸障害の TEAE は、漸増による最終用量に関わらず、下痢（79%）、悪心（53%）、腹痛（21%）、嘔吐（21%）、消化不良（18%）、放屁（18%）、腹部不快感（16%）、腹部膨満（16%）及び便秘（16%）であった。下痢の発現率は外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）と国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）で同程度であった（それぞれ 79%及び 78%）。なお、悪心及び高頻度発現したそのほかの胃腸

障害の TEAE の発現率は、AEGR-733-030 試験よりも UP1002/AEGR-733-005 試験で高かった。

漸増による最終用量別に Week 26 までの胃腸障害の TEAE を集計した場合、各用量群の被験者数は少ないが、悪心と嘔吐の発現率が 20 mg 以上の用量で高かった。

重要な点は、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験を投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全期間）に評価した場合、胃腸障害の TEAE に発現率の上昇は認められず、これらの TEAE に関して本剤の蓄積毒性が認められなかったことである（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.3）。下痢の発現率は Week 26 まで及び Week 78 までで共に 79%であったが、継続投与期間中の発現率は 42%、両試験を通算したときの発現率は 83%であった。同様の傾向は悪心及び嘔吐についても認められ、悪心の発現率は Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間及び全期間でそれぞれ 62%、66%、32%及び 69%、嘔吐の発現率はそれぞれ 28%、35%、26%及び 41%であった。胃腸障害の SOC については、全体及び比較的よく見られた事象の人･年あたりの発現率を同じ期間区分で算出した場合も、増加傾向は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.4）。

AEGR-733-030 試験の Week 26 までに、下痢が発現した被験者は 9 例中 7 例（78%）であり、Week 56 までに更に 1 例に下痢が発現したが（合計で 8 例［89%］）、他の全ての胃腸障害の TEAE の発現率は Week 26 までと Week 56 までで同一であった。

本剤との因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE は、UP1001 試験では 6 例中 5 例（83%）、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までで 29 例中 25 例（86%）、AEGR-733-030 試験の Week 26 までで 9 例中 8 例（89%）に発現した。この結果から、胃腸障害の TEAE は、比較的よく見られ、大半の事象が治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.5A.1）。AEGR-733-030 試験では、全 9 例（100%）に因果関係が否定できない胃腸障害の TEAE が発現し（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.3）、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した場合では 29 例中 25 例（86%）に発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.5A.3）。

胃腸障害の TEAE の重症度は、ほとんどが治験責任医師により軽度又は中等度と判定された。しかし、HoFH 患者全体では、44 例中 8 例（18%）に、長期投与を含めた投与期間中に、高度の胃腸障害の TEAE が発現した。8 例の内訳は、UP1002/AEGR-733-005 試験の 6 例、AEGR-733-030 試験の 1 例、AEGR-733-012 試験の 1 例であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6A.1 及び Table 1.2.6A.3）。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までに集計された高度の胃腸障害の TEAE は、下痢（4 例［14%］）、嘔吐（3 例［10%］）及び腹

部不快感、腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良、食中毒、胃拡張（各 1 例［3%］）であった。また、AEGR-733-030 試験では高度の下痢が 1 例に報告された（表 49）。AEGR-733-012 試験では、1 例にいずれも高度の消化不良と胃食道逆流性疾患が発現した（表 51）。UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までに発現した胃腸障害の TEAE を、漸増による最終用量別に集計した結果、高度の TEAE を発現した被験者のほとんど（6 例中 5 例）が本剤 40 mg 又は 60 mg の投与を受けていた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6A.2）。

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では、胃腸障害に分類される重篤な TEAE の報告はなかった（表 45 及び表 46）。AEGR-733-012 試験では、2 例に発現した事象が重篤と判定され、下痢（被験者番号 11-002）及び胃食道逆流性疾患（被験者番号 12-004）であった。

HoFH 患者 44 例中 2 例（5%）が、胃腸障害の TEAE の発現により Week 26 までに投与を中止した。2 例はいずれも UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者であり（2/29 例［7%］）、被験者番号 22-003（10 mg 投与）は下痢、被験者番号 23-002（10 mg 投与）は腹痛、下痢及び悪心により投与を中止した（表 54）。また、5 mg 投与を受けていた別の 1 例（被験者番号 13-001）が胃腸炎により投与を中止した。この事象は感染症の SOC で報告されたが、胃腸障害に関連した TEAE と考えられる。投与中止に至った胃腸障害の TEAE は全て重症度が中等度であった。

最終投与日までに発現した有害事象

HoFH 患者を対象とした試験の併合において最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象を、2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2A.1.U（UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の全ての胃腸障害の有害事象）、Table 1.2.2A.3.U（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の時期別の全ての胃腸障害の有害事象）、Table 1.2.2A.4.U（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験における胃腸障害の有害事象の人・年あたりの発現率）、Table 1.2.5A.1.U（UP1001、UP1002/733-005 及び AEGR-733-030 試験の因果関係が否定できない胃腸障害の有害事象）、Table 1.2.5A.3.U（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の時期別の因果関係が否定できない胃腸障害の有害事象）、Table 1.2.6A.1.U（UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の高度の胃腸障害の有害事象）、Table 1.2.6A.2.U（UP1002/733-005 及び AEGR-733-030 試験の漸増による最終用量別の高度の胃腸障害の有害事象）及び Table 1.2.6A.3.U（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の時期別の高度の胃腸障害の有害事象）に示す。TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で、結果は同様であった。UP1002/AEGR-733-005 及び

AEGR-733-012 試験において、いずれかの投与群で最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象を Week 26 の最終用量別に表 60 に示す。UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合における胃腸障害の全体の発現率は、Week 26 の最終用量が 5 mg の被験者で最も低く、その理由として、UP1002/AEGR-733-005 試験で最終用量が 5 mg であった 3 例のうち 2 例が Week 26 より前に投与を中止したことと関連があると考えられる。その他の用量群では、1 例を除いて全ての被験者に 1 件以上の胃腸障害の有害事象が本剤投与中に発現した。下痢についても同様の結果が認められ、最終用量が 5 mg の被験者で発現率が低く、5 mg を上回る用量を投与されたほぼ全ての被験者で 1 件以上の下痢が報告された。悪心、嘔吐、放屁、胃食道逆流の発現率は、最終用量が 20 mg 以上の被験者で高かった。

最終投与日までに発現した有害事象のうち、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験における因果関係が否定できない胃腸障害の有害事象についても検討し、発現時期別の発現率を表 61（Week 26 まで）及び表 62（Week 26 より後）に示す。胃腸障害の有害事象の全体の発現率は比較的一貫しており、評価した各発現時期において約 1/3～1/2 の被験者に胃腸障害の有害事象が発現した。これは主に、下痢及び悪心が比較的よく見られたことと関連しており、いずれの事象も全ての評価時期で報告された。治験薬の最終投与日までに発現率が上昇した事象はなかった。

国内 AEGR-733-030 試験で報告された全ての胃腸障害の有害事象（又は TEAE）について、表 63 に被験者ごとの一覧を示す。

表 60　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）
［Week 26 における最終用量別］

MedDRA Ver. 17.0 System Organ Class Preferred Term	基本語	Week 26 における最終用量					合計 (n=29) n (%)
		5 mg (n=3) n (%)	10 mg (n=2) n (%)	20 mg (n=6) n (%)	40 mg (n=7) n (%)	60 mg (n=11) n (%)	
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (66.7)	2 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	10 (90.9)	27 (93.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (36.4)	9 (31.0)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (33.3)	0	0	3 (42.9)	2 (18.2)	6 (20.7)
Abdominal pain	腹痛	1 (33.3)	1 (50.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	2 (18.2)	8 (27.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (18.2)	5 (17.2)
Aerophagia	空気嚥下	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Constipation	便秘	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (36.4)	6 (20.7)
Defaecation urgency	便意切迫	0	0	0	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (10.3)
Dental caries	齲歯	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
Diarrhoea	下痢	1 (33.3)	2 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	8 (72.7)	24 (82.8)
Dyspepsia	消化不良	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (27.3)	11 (37.9)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
Eructation	おくび	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
Faeces hard	硬便	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
Flatulence	放屁	0	0	2 (33.3)	3 (42.9)	2 (18.2)	7 (24.1)
Food poisoning	食中毒	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Gastric disorder	胃障害	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)

表 60　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 における最終用量別］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 System Organ Class Preferred Term	基本語	Week 26 における最終用量					合計 (n=29) n (%)
		5 mg (n=3) n (%)	10 mg (n=2) n (%)	20 mg (n=6) n (%)	40 mg (n=7) n (%)	60 mg (n=11) n (%)	
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (33.3)	0	0	0	2 (18.2)	3 (10.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	2 (28.6)	3 (27.3)	5 (17.2)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (6.9)
Intestinal mass	腸管腫瘤	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Nausea	悪心	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	8 (72.7)	20 (69.0)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (9.1)	3 (10.3)
Toothache	歯痛	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
Vomiting	嘔吐	0	0	2 (33.3)	4 (57.1)	6 (54.5)	12 (41.4)

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 15.1.8

表 61　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 まで）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 0～2 weeks N=29 n (%)	>2～6 weeks N=28 n (%)	>6～10 weeks N=27 n (%)	>10～14 weeks N=27 n (%)	>14～18 weeks N=26 n (%)	>18～22 weeks N=25 n (%)	>22～26 weeks N=24 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9 (31.0)	15 (53.6)	8 (29.6)	10 (37.0)	14 (53.8)	13 (52.0)	10 (41.7)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	0	0	3 (11.1)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	2 (7.1)	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0
Abdominal pain	腹痛	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (7.4)	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	2 (7.1)	0	1 (3.7)	0	2 (8.0)	0
Aerophagia	空気嚥下	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Constipation	便秘	0	2 (7.1)	0	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.3)
Defaecation urgency	便意切迫	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Diarrhoea	下痢	5 (17.2)	12 (42.9)	4 (14.8)	5 (18.5)	7 (26.9)	7 (28.0)	5 (20.8)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9)	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Eructation	おくび	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Flatulence	放屁	1 (3.4)	3 (10.7)	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Gastric disorder	胃障害	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	2 (7.7)	3 (12.0)	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)
Nausea	悪心	4 (13.8)	5 (17.9)	4 (14.8)	4 (14.8)	4 (15.4)	5 (20.0)	2 (8.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	1 (4.2)
Vomiting	嘔吐	0	2 (7.1)	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (12.0)	2 (8.3)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 14.2

表 62　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 >26～36 weeks N=23 n (%)	>36～46 weeks N=23 n (%)	>46～56 weeks N=23 n (%)	>56～78 weeks N=23 n (%)	>78～102 weeks N=20 n (%)	>102～126 weeks N=19 n (%)	>126 weeks N=18 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	10 (43.5)	6 (26.1)	9 (39.1)	8 (34.8)	7 (35.0)	6 (31.6)	10 (55.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	2 (8.7)	0	0	0	1 (5.6)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (11.1)
Abdominal pain	腹痛	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
Chapped lips	口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Constipation	便秘	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Diarrhoea	下痢	5 (21.7)	2 (8.7)	5 (21.7)	3 (13.0)	4 (20.0)	2 (10.5)	8 (44.4)
Dyspepsia	消化不良	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)
Faeces hard	硬便	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
Flatulence	放屁	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (5.0)	0	0
Food poisoning	食中毒	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
Gastric dilatation	胃拡張	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.6)
Gingival bleeding	歯肉出血	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (5.6)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Nausea	悪心	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	4 (17.4)	1 (5.0)	1 (5.3)	5 (27.8)

表 62　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 >26～36 weeks N=23 n (%)	>36～46 weeks N=23 n (%)	>46～56 weeks N=23 n (%)	>56～78 weeks N=23 n (%)	>78～102 weeks N=20 n (%)	>102～126 weeks N=19 n (%)	>126 weeks N=18 n (%)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (5.3)	0
Vomiting	嘔吐	4 (17.4)	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (16.7)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 15.1.7

表 63　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象（又は TEAE）[1] の一覧－AEGR-733-030 試験［Week 56 までの集計］

医師記載	MedDRA (Ver. 17.0) Preferred Term	基本語	発現日 ～消失日	試験日	投与量 (mg)	重症度	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	転帰	治験薬の投与	有害事象に対する治療	中止
04-07001												
Abdominal bloating	Abdominal distension	腹部膨満	[redacted]/9/12 ～[redacted]/9/15	Day 2 ～Day 5	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Feces soft	Faeces soft	軟便	[redacted]/9/12 ～[redacted]/1/15	Day 2 ～Day 127	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Nausea	Nausea	悪心	[redacted]/11/12 ～[redacted]/11/20	Day 63 ～Day 71	20	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/2/13 ～[redacted]/2/20	Day 156 ～Day 163	40	高度	非重篤	おそらく関連あり	回復	減量	なし	なし
Nausea	Nausea	悪心	[redacted]/9/24 ～[redacted]/9/24	Day 379 ～Day 379	20	軽度	非重篤	関連なし	回復	変更なし	なし	なし
05-03001												
Flatulence	Flatulence	放屁	[redacted]/6/18 ～[redacted]/6/30	Day 1 ～Day 13	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Abdominal pain lower	Abdominal pain lower	下腹部痛	[redacted]/8/6 ～[redacted]/8/9	Day 50 ～Day 53	10	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Acute gastroenteritis [a]	Gastroenteritis [a]	胃腸炎 [a]	[redacted]/2/1 ～[redacted]/2/2	Day 229 ～Day 230	10	軽度	非重篤	関連なし	回復	変更なし	なし	なし
06-04001												
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/8/6 ～[redacted]/8/8	Day 19 ～Day 21	10	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	投与中断	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/8/18 ～[redacted]/8/19	Day 31 ～Day 32	10	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	投与中断	なし	なし
06-04002												
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/12/10 ～[redacted]/12/20	Day 104 ～Day 114	60	中等度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	減量	あり	なし

表 63　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象（又は TEAE）1 の一覧－AEGR-733-030 試験［Week 56 までの集計］（続き）

医師記載	MedDRA (Ver. 17.0) Preferred Term	基本語	発現日 ～消失日	試験日	投与量 (mg)	重症度	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	転帰	治験薬の投与	有害事象に対する治療	中止
07-06001												
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/5/18 ～[redacted]/5/18	Day 264 ～Day 264	20	中等度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
07-06002												
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/12/14 ～[redacted]/12/20	Day 74 ～Day 80	40	中等度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	減量	なし	なし
Acute gastroenteritis	Gastroenteritis [a]	胃腸炎 [a]	[redacted]/1/20 ～[redacted]/1/22	Day 111 ～Day 113	20	中等度	非重篤	関連なし	回復	変更なし	あり	なし
Acute gastroenteritis	Gastroenteritis [a]	胃腸炎 [a]	[redacted]/2/3 ～[redacted]/2/8	Day 125 ～Day 130	20	中等度	非重篤	関連なし	回復	投与中断	あり	なし
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/4/5 ～[redacted]/4/12	Day 186 ～Day 193	20	中等度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	投与中断	なし	なし
08-01001												
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/9/9 ～[redacted]/9/9	Day 5 ～Day 5	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/9/15 ～[redacted]/9/15	Day 11 ～Day 11	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし
Nausea	Nausea	悪心	[redacted]/9/23 ～[redacted]/10/1	Day 19 ～Day 27	10	軽度	非重篤	おそらく関連なし	回復	変更なし	なし	なし
Acute gastroenteritis	Gastroenteritis [a]	胃腸炎 [a]	[redacted]/2/6 ～[redacted]/2/9	Day 155 ～Day 158	5	軽度	非重篤	おそらく関連なし	回復	変更なし	あり	なし
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/6/10 ～[redacted]/6/11	Day 279 ～Day 280	5	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	あり	なし
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/9/19 ～[redacted]/9/19	Day 380 ～Day 380	5	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
08-01002												
Hemorrhoids	Haemorrhoids	痔核	[redacted]/10/12 ～継続中	Day 10 ～継続中	5	軽度	非重篤	関連なし	未回復	変更なし	なし	なし

表 63　最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象（又は TEAE）1 の一覧－AEGR-733-030 試験［Week 56 までの集計］（続き）

医師記載	MedDRA (Ver. 17.0) Preferred Term	基本語	発現日 ～消失日	試験日	投与量 (mg)	重症度	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	転帰	治験薬の投与	有害事象に対する治療	中止
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/12/19 ～[redacted]/12/24	Day 78 ～Day 83	40	軽度	非重篤	明らかに関連あり	回復	減量	なし	なし
Dental Caries	Dental caries	齲歯	[redacted]/1/23 ～[redacted]/1/23	Day 113 ～Day 113	20	中等度	非重篤	関連なし	回復	変更なし	あり	なし
Diarrhea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/1/28 ～[redacted]/1/28	Day 118 ～Day 118	20	軽度	非重篤	明らかに関連あり	回復	変更なし	なし	なし
09-02001												
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/9/23 ～[redacted]/9/23	Day 5 ～Day 5	5	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/10/8 ～[redacted]/10/8	Day 20 ～Day 20	10	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/10/23 ～[redacted]/10/23	Day 35 ～Day 35	10	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/11/4 ～[redacted]/2/26	Day 47 ～Day 161	20	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/3/13 ～[redacted]/3/15	Day 176 ～Day 178	20	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/4/23 ～[redacted]/7/23	Day 217 ～Day 308	20	中等度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Diarrhoea	Diarrhoea	下痢	[redacted]/7/31 ～[redacted]/8/1	Day 316 ～Day 317	20	軽度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を示した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

a. 本事象の SOC は「感染症および寄生虫症」であるが、胃腸障害に関連した TEAE と考えられるため、本表に含めた。

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Listing 16.2.7.1

消化管の非特異的炎症及び機能障害

概要

UP1001、UP1002/AEGR-733-005（Week 26 まで）及び AEGR-733-030 試験（Week 26 まで）で発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害に関連した有害事象を表 64（TEAE）及び表 65（最終投与日までの集計）に示す。3 試験全体で、HoFH 患者 44 例中 40 例（91%）にこのカテゴリーの有害事象が発現した。「その他の重要な有害事象」のうち、このカテゴリーで報告された事象は腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、便秘、便意切迫、下痢、消化不良、放屁、胃炎、悪心及び嘔吐であった。

AEGR-733-030 試験の Week 26 まで及び Week 56 までの最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害に関連した有害事象（又は TEAE）を表 66 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験を対象に、消化管の非特異的炎症及び機能障害に分類される有害事象の投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全期間）の集計を表 67（TEAE）及び表 68（最終投与日までの集計）に示す。Week 26 以降に発現し、「その他の重要な有害事象」中のこのカテゴリーに追加された事象は心窩部不快感のみであった。

表 64　消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

消化管の非特異的炎症及び機能障害	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
TEAE	5 (83.3)	27 (93.1)	8 (88.9)	35 (92.1)
男性	3 (50.0)	15 (51.7)	4 (44.4)	19 (50.0)
女性	2 (33.3)	12 (41.4)	4 (44.4)	16 (42.1)
因果関係が否定できない TEAE	5 (83.3)	25 (86.2)	8 (88.9)	33 (86.8)
重篤な TEAE	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な TEAE	0	0	0	0
高度の TEAE	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
因果関係が否定できない高度の TEAE	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
死亡に至った TEAE	0	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19A.1

表 65　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

消化管の非特異的炎症及び機能障害	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
有害事象	5 (83.3)	27 (93.1)	8 (88.9)	35 (92.1)
男性	3 (50.0)	15 (51.7)	4 (44.4)	19 (50.0)
女性	2 (33.3)	12 (41.4)	4 (44.4)	16 (42.1)
因果関係が否定できない有害事象	5 (83.3)	25 (86.2)	8 (88.9)	33 (86.8)
重篤な有害事象	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	0	0
高度の有害事象	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
因果関係が否定できない高度の有害事象	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19A.1.U

表 66　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象（又は TEAE）[1]
－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］

消化管の非特異的炎症及び機能障害	Week 26 まで (N=9) n (%)	Week 56 まで (N=9) n (%)
有害事象（又は TEAE）	8 (88.9)	9 (100)
男性	4 (44.4)	5 (55.6)
女性	4 (44.4)	4 (44.4)
因果関係が否定できない有害事象（又は TEAE）	8 (88.9)	9 (100)
重篤な有害事象（又は TEAE）	0	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象（又は TEAE）	0	0
高度の有害事象（又は TEAE）	1 (11.1)	1 (11.1)
因果関係が否定できない高度の有害事象（又は TEAE）	1 (11.1)	1 (11.1)
治験薬の投与中止に至った有害事象（又は TEAE）	0	0
死亡に至った有害事象（又は TEAE）	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19A.1.U、AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Table 14.1.2.1.1、Listing 16.2.7.2

表 67　消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
消化管の非特異的炎症及び機能障害	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
TEAE	27 (93.1)	27 (93.1)	11 (57.9)	27 (93.1)
男性	15 (51.7)	15 (51.7)	6 (31.6)	15 (51.7)
女性	12 (41.4)	12 (41.4)	5 (26.3)	12 (41.4)
因果関係が否定できない TEAE	25 (86.2)	25 (86.2)	6 (31.6)	25 (86.2)
重篤な TEAE	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
因果関係が否定できない重篤な TEAE	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
高度の TEAE	4 (13.8)	6 (20.7)	1 (5.3)	7 (24.1)
因果関係が否定できない高度の TEAE	4 (13.8)	5 (17.2)	1 (5.3)	6 (20.7)
治験薬の投与中止に至った TEAE	2 (6.9)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
死亡に至った TEAE	0	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19A.3.

表 68　最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
消化管の非特異的炎症及び機能障害	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
有害事象	27 (93.1)	27 (93.1)	11 (57.9)	27 (93.1)
男性	15 (51.7)	15 (51.7)	6 (31.6)	15 (51.7)
女性	12 (41.4)	12 (41.4)	5 (26.3)	12 (41.4)
因果関係が否定できない有害事象	25 (86.2)	25 (86.2)	6 (31.6)	25 (86.2)
重篤な有害事象	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
因果関係が否定できない重篤な有害事象	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
高度の有害事象	4 (13.8)	6 (20.7)	1 (5.3)	7 (24.1)
因果関係が否定できない高度の有害事象	4 (13.8)	5 (17.2)	1 (5.3)	6 (20.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19A.3.U.

HoFH 患者を対象とした試験の併合における Week 26 までの集計で、消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE 発現率は、各試験間で同程度であり、UP1001 試験で 83%、UP1002/AEGR-733-005 試験で 93%、AEGR-733-030 試験で 89%であった。

その後の投与期間でも、このカテゴリーの TEAE 発現率が上昇することはなく、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26～78 での発現率は 93%、その後の長期継続投与期間（Week 78～296）では 58%であった。AEGR-733-030 試験では、Week 26 以降に 1 例に下痢が発現し、全評価期間である Week 56 までに 9 例全ての被験者に消化管の炎症及び機能障害の TEAE が発現した。また、該当する TEAE の全体的な発現率は、男性及び女性の被験者間で概ね同程度であった。

Week 26 を通して消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE が認められた被験者のほとんど（44 例中 38 例）で、発現した事象のうち少なくとも 1 件が治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された。このカテゴリーの TEAE の発現により、44 例中 2 例（5%）が投与を中止した。この 2 例はいずれも UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者で、漸増による最終用量として 10 mg を投与されていた。この投与中止に至った TEAE は、2 件中 1 件が治験薬の最終投与日までに、もう 1 件が試験期間における最終投与後に報告された。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の全投与期間を通算した場合では 29 例中 25 例（86%）に、また、AEGR-733-030 試験の試験終了まででは 9 例全ての被験者（100%）に、本剤との因果関係が否定できないと判定されるこのカテゴリーの TEAE が発現した。

消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE の大半は、治験責任医師により重症度が軽度又は中等度と判定された。全体では、HoFH 患者 44 例中 8 例（18%）に、長期投与を含む投与期間中に、このカテゴリーで高度の TEAE が発現した。8 例の内訳は UP1002/AEGR-733-005 試験の 6 例、AEGR-733-030 試験の 1 例、AEGR-733-012 試験の 1 例であった。UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までに発現したこのカテゴリーの TEAE を漸増による最終用量別に集計した結果、高度の TEAE を発現した被験者のほとんど（5 例中 4 例）が本剤 40 mg 又は 60 mg を投与されていた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.19A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.19A.2.U）。

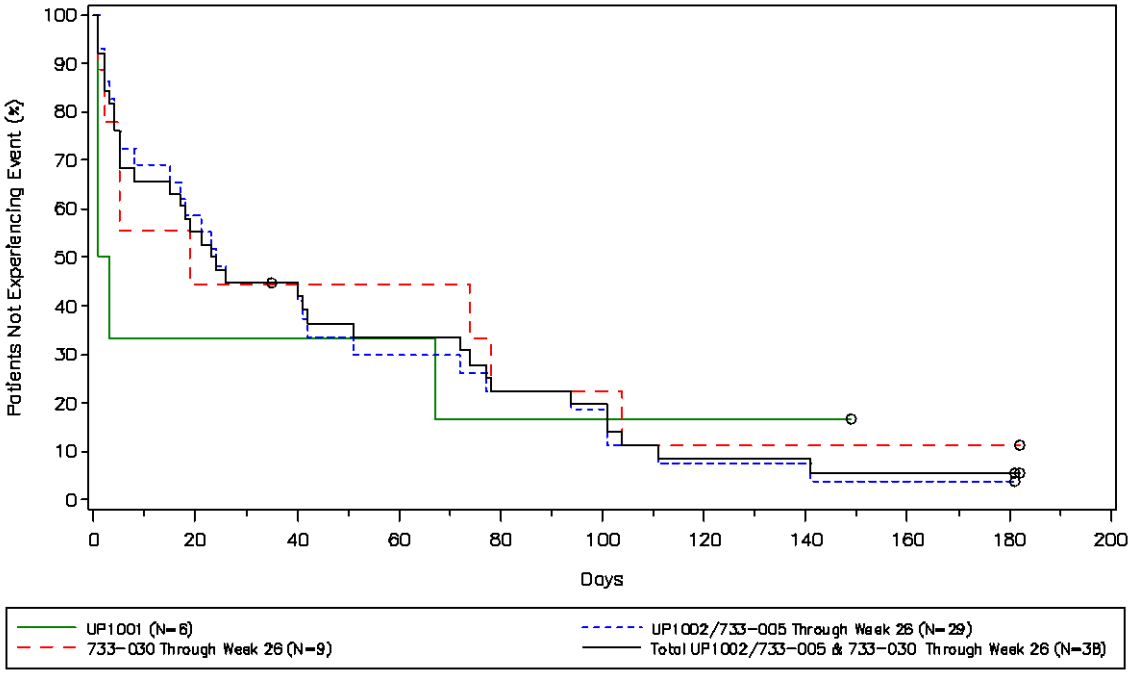
UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では、消化管の非特異的炎症及び機能障害に分類される重篤な TEAE の報告はなかった。AEGR-733-012 試験では、1 例に発現したこのカテゴリーの事象（下痢）が重篤と判定された（2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

胃腸障害の事象の発現までの期間

「その他の重要な有害事象」として、消化管の非特異的炎症及び機能障害に分類される胃腸障害の TEAE について、本剤の初回投与から事象の初回発現までの期間を Kaplan-Meier 法により推定した結果を図 1 に示す。更に、関連する記述統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.26A.1（TEAE）に示す。試験期間中、胃腸障害の TEAE を発現しなかった被験者は、最終来院日で打切りとした。胃腸障害の事象の持続期間を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.27A.1（TEAE）に示す。最終投与日までに発現した有害事象の結果も同じであった（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.26A.1.U 及び Table 1.2.27A.1,U）。

胃腸障害の事象の初回発現までの期間の中央値は UP1001 試験で 2 日、UP1002/AEGR-733-005 試験で 24 日、AEGR-733-030 試験では 19 日であった。被験者は本剤に対する忍容性に応じて用量を漸増されたことを考慮すれば、漸増による最終用量が低用量の被験者では事象発現までの期間（中央値）が短い傾向が認められ（5 mg 群の中央値は 5 日）、逆に 60 mg 群では最長の 77 日であったことは予想の範囲内である（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.26A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.26A.2.U）。

図 1　胃腸障害の TEAE の初回発現までの期間－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 まで］



注：丸印は打ち切り例を示す。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.2.26A.1.

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ほとんどの被験者で投与初期の 26 週間に胃腸障害の TEAE が発現したため、Week 26 まで、Week 78 まで、更には当該試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）全体を通して、胃腸障害の TEAE の発現までの期間の中央値は 24 日であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.26A.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.26A.3.U）。

消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、消化管の穿孔、潰瘍、出血及び閉塞に関わる報告はなかった。この標準検索式により、唯一、腹部不快感が報告された。腹部不快感は、上述した消化管の非特異的炎症及び機能障害の検索式でも見出されたことを指摘しておく。なお、これらの事象の発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

全体として、Week 26 までの集計で HoFH 患者 44 例中 6 例（14%）に腹部不快感が発現した。6 例はいずれも UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.20A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.20A.1.U）。腹部不快感は、更に当該試験の Week 78 までの集計で 2 例に、継続試験で 1 例に報告され、合計 9 例にこのカテゴリーの事象として報告された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.20A.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.20A.3.U）。AEGR-733-030 試験の Week 56 までにこれらの有害事象の新たな発現はなかった。本事象の発現に明らかな用量相関性は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.20A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.20A.2.U）。高度と判定された UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例を除き、本有害事象はいずれも重症度が軽度又は中等度と判定された。また、全ての事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。本事象はいずれも非重篤であり、本事象により試験を中止した被験者はいなかった。

胃腸障害の症状判断基準（GSRS）

UP1002/AEGR-733-005 試験では、被験者は各来院時に GSRS 質問票に記入した。胃腸障害に関する 5 項目からなる質問票の集計結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.28A に示す。本試験の被験者 29 例全体では、GSRS の各評価項目スコアのベースラインからの変化量は、平均値及び中央値とも軽微な変化であった。つまり、大半の被験者は、胃腸障害の有害事象が被験者自身に何らかの制限を課す、又は困難な状況をもたらすものではないと考えていたことが分かる。

2.1.5.1.2 胃腸障害：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

概要

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、いずれかの投与群で発現率が 5%以上の胃腸障害の有害事象を表 36（TEAE）及び表 40（最終投与日までの集計）に示す。

本剤群全体では、胃腸障害の有害事象として下痢が最も高頻度に報告された。最終投与の 30 日後までに発現した下痢の発現率は用量漸増群で 39%と最も低く、低用量群で 50%、中用量群で 64%及び高用量群で 74%であった。この傾向は悪心についても認められ、発現率は用量漸増群で 12%、そのほかの本剤群では 19%～36%であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

最もよく見られた下痢を含め、重症度が高度の胃腸障害の事象の発現率は、用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 9%、12%、28%及び 13%であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.6C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.6C.U）。重症度が高度の下痢の発現率は、それぞれ 8%、10%、26%及び 11%であった（表 52）。プラセボ群及び実薬対照群に高度の下痢は報告されなかった。高度の悪心の発現率は、本剤の中用量群で 8%、低用量群及び高用量群ではそれぞれ 2%及び 3%であった。実薬対照群では悪心の発現率が 1%であったが、本剤の用量漸増群及びプラセボ群で悪心は報告されなかった。そのほかの胃腸障害の有害事象のうち重症度が高度の事象は、いずれの投与群でも発現率が 5%未満であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、本剤の中用量群の 1 例に重篤な TEAE として炎症性腸疾患が発現したが、そのほかの胃腸障害の有害事象は全て非重篤であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.8C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.8C.U）。本剤群では、胃腸障害の有害事象により投与を中止した被験者が多かった（表 58 及び表 59）。最終投与の 30 日後までに発現し、最もよく見られた投与中止に至った TEAE は下痢であり、本剤の低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 14%、26%及び 21%の被験者が、下痢により投与を中止した。一方、用量漸増群では下痢により投与を中止した被験者の割合が低かった（4%）ことは重要である。悪心も、本剤群で比較的よく見られた投与中止に至った TEAE の 1 つであり、中用量群で 15%、高用量群で 10%の被験者が悪心により投与を中止した。用量漸増群では悪心により投与を中止した被験者はいなかった。本剤群で、胃腸障害の TEAE により投与を中止した者の多くは、Week 2 までに投与を中止した。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

消化管の非特異的炎症及び機能障害

概要

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、消化管の非特異的炎症及び機能障害に分類される有害事象を検討した。その結果、プラセボ群又は実薬対照群と比較して、本剤群で発現率が高かった（表 69 及び表 70）。消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE は、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛、便秘、下痢、消化不良、心窩部不快感、放屁、排便回数増加、胃炎、消化器痛、悪心及び嘔吐であった。

本剤群の中では、消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE は、用量漸増群及び低用量群よりも中用量群及び高用量群で発現率が高く、用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 52%、68%、81%及び 82%であった。また、プラセボ群及び実薬対照群での発現率は、それぞれ 27%及び 30%であった。これらの発現率は、最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同程度であった（表 70）。

表 69　消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

消化管の非特異的炎症及び機能障害	本剤群 [1]				プラセボ群 (N=116) n (%)	実薬対照群 (N=78) n (%)
	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)		
TEAE	40 (51.9)	166 (68.0)	80 (80.8)	51 (82.3)	31 (26.7)	23 (29.5)
因果関係が否定できない TEAE[2]	33 (42.9)	152 (62.3)	73 (73.7)	50 (80.6)	26 (22.4)	20 (25.6)
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な TEAE[2]	0	0	0	0	0	0
高度の TEAE	7 (9.1)	28 (11.5)	28 (28.3)	8 (12.9)	3 (2.6)	1 (1.3)
因果関係が否定できない高度の TEAE[2]	7 (9.1)	27 (11.1)	27 (27.3)	8 (12.9)	2 (1.7)	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	4 (5.2)	33 (13.5)	33 (33.3)	15 (24.2)	2 (1.7)	2 (2.6)
死亡 [3]	0	0	0	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象と定義した。
3. 死亡は、試験期間中の死亡、又は治験薬の最終投与から最大 30 日後までの死亡と定義した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19C.

**表 70 最終投与日までに発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）**

消化管の非特異的炎症及び機能障害	本剤群 [1]				プラセボ群 (N=116) n (%)	実薬対照群 (N=78) n (%)
	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)		
有害事象	40 (51.9)	163 (66.8)	79 (79.8)	50 (80.6)	29 (25.0)	23 (29.5)
因果関係が否定できない有害事象 [2]	33 (42.9)	149 (61.1)	72 (72.7)	49 (79.0)	24 (20.7)	20 (25.6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象 [2]	0	0	0	0	0	0
高度の有害事象	7 (9.1)	27 (11.1)	28 (28.3)	8 (12.9)	3 (2.6)	1 (1.3)
因果関係が否定できない高度の有害事象 [2]	7 (9.1)	26 (10.7)	27 (27.3)	8 (12.9)	2 (1.7)	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	4 (5.2)	29 (11.9)	31 (31.3)	12 (19.4)	1 (0.9)	2 (2.6)
死亡 [3]	0	0	0	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象と定義した。
3. 死亡は、試験期間中に発現した全ての死亡と定義した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.19C.U.

消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE が認められた被験者のほとんどで、発現した事象のうち少なくとも 1 件が治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された。

また、多くの被験者で、消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE は重症度が全て軽度又は中等度であった。高度の事象の発現率は、プラセボ群及び実薬対照群よりも本剤群で高かった。高度の事象の発現率を各本剤群の間で比較した結果、用量漸増群で最も低い 9%であり、低用量群、中用量群及び高用量群における高度の事象の発現率はそれぞれ 12%、28%及び 13%であった。プラセボ群及び実薬対照群における発現率はそれぞれ 3%及び 1%であった。このカテゴリーの TEAE で重症度が高度と判定されたものは、大半が治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

消化管の非特異的炎症及び機能障害に分類される重篤な TEAE の報告はなかった。

消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE により治験薬投与の中止に至った被験者の割合は、プラセボ群及び実薬対照群よりも本剤群で高かった。各本剤群の間で比較した

場合、このカテゴリーの TEAE により投与中止に至った被験者の割合は、用量漸増群で最も低い 5%、低用量群、中用量群及び高用量群ではそれぞれ 14%、33%及び 24%であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

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、消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE により死亡した被験者はいなかった。

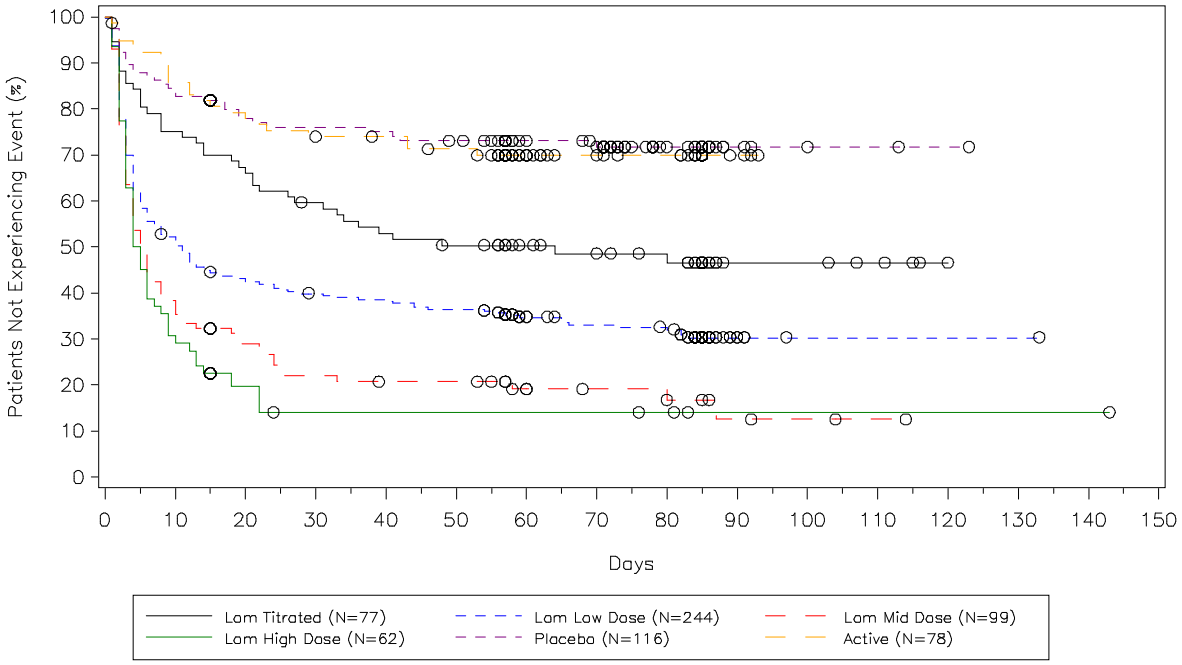
消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE の発現率と治験薬の曝露状況との関係を検討した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.19D）。TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）の集計に基づく、人・年あたりの発現率は本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 3.36、6.05、13.30 及び 21.79 であり、用量に依存して発現率が上昇する傾向が見られた。プラセボ群及び実薬対照群では、TEAE の人・年あたりの発現率はそれぞれ 1.65 及び 1.53 であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

胃腸障害事象の発現までの期間

本剤の初回投与から胃腸障害の有害事象の初回発現までの期間を Kaplan-Meier 法により推定した結果を図 2 に示し、関連する記述統計量を Table 1.2.26 C（TEAE）及び Table 1.2.26C.U（最終投与日までの集計）に示す。試験期間中、胃腸障害の有害事象を発現しなかった被験者は、最終来院日で打切りとした。TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で、結果は同じであった。

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、胃腸障害の TEAE の初回発現までの期間の中央値に、本剤用量との関連が認められ、本剤の用量漸増群では最も長い 64 日であったが、これと比較して低用量群では 11.0 日、中用量群では 5.0 日、高用量群では 4.5 日であった。用量漸増に伴い胃腸障害の TEAE の初回発現までの期間が延長する傾向が見られた結果は、HoFH 患者を対象に用量漸増レジメンにより投与した場合、胃腸障害の事象の症状軽減と忍容性の改善が見られたことと一致する。

図 2　胃腸障害の TEAE の初回発現までの期間
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注：丸印は打ち切り例を示す。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.2.26C.

本剤単剤投与及びスタチンとの併用

[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験では、被験者は本剤の単剤投与又はスタチンとの併用投与、若しくはプラセボ投与を受けた。これらの被験者に発現した消化管の非特異的炎症及び機能障害の有害事象を検討した結果、これらの有害事象の発現率は本剤の単剤投与よりもスタチン併用投与で高かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.19E 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.19E.U）。

消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE の発現率は、本剤 5 mg 単剤群及び本剤とスタチンの併用群でそれぞれ 67%及び 72%、本剤 10 mg 単剤群及び本剤とスタチンの併用群でそれぞれ 77%及び 92%であった。更に、本剤群の発現率（65%～92%）はいずれもプラセボ群（36%）より高かった。消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE のうち、本剤との因果関係が否定できない事象の発現率は全 TEAE より低くなるが、概ね同様の傾向が見られた。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。消化管の非特異的炎症及び機能障害の TEAE のうち、重症度が高度の事象の発現率は、本剤 10 mg 単剤群よりもスタチンの併用群で高かった（それぞれ 22%及び 46%）。これに対して、本剤 5 mg の用量では、本剤単剤群における高度の TEAE の発現率はスタチンの併用群よりも高かった（本剤単剤群で 17%、本剤とスタチンの併用群で 11%）。このカテゴリーの TEAE のうち、高度かつ本剤との因果関係が否定できないとされた TEAE、並びに投与中止に至った TEAE についても、発現率に同様の傾向が認められた。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞

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、消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞に分類される有害事象として、唯一、腹部不快感が報告された。本剤群における腹部不快感の発現率は、プラセボ群又は実薬対照群における発現率よりも高かった（表 71）。腹部不快感の発現率は、各本剤群間で同程度であり、用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 7%、2%、5%及び 7%であった。プラセボ群及び実薬対照群では、当該事象の発現率はそれぞれ 1%未満及び 3%であった。消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞に分類される有害事象の発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

表 71　最終投与日までに発現した消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞の有害事象（又は TEAE）[1]
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞	本剤群[2]				プラセボ群 (N=116) n (%)	実薬対照群 (N=78) n (%)
	用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)		
有害事象（又は TEAE）	5 (6.5)	4 (1.6)	5 (5.1)	4 (6.5)	1 (0.9)	2 (2.6)
因果関係が否定できない有害事象（又は TEAE）[3]	4 (5.2)	4 (1.6)	4 (4.0)	4 (6.5)	1 (0.9)	2 (2.6)
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象（又は TEAE）[3]	0	0	0	0	0	0
高度の有害事象（又は TEAE）	0	0	1 (1.0)	0	0	0
因果関係が否定できない高度の有害事象（又は TEAE）[3]	0	0	1 (1.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象（又は TEAE）	1 (1.3)	2 (0.8)	1 (1.0)	0	0	0
死亡[4]	0	0	0	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。
2. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
3. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象と定義した。
4. 死亡は、試験期間中の死亡、又は治験薬の最終投与から最大 30 日後までの死亡と定義した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.20C、Table 1.2.20C.U

腹部不快感が発現した被験者のうち 2 例を除く全例で、治験責任医師により当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。1 例を除き、腹部不快感の重症度は全て軽度又は中等度であった。本剤の中用量群の 1 例（1%）に高度の腹部不快感が発現し、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合で認められた腹部不快感は、いずれも非重篤であった。本剤群の 4 例が腹部不快感の発現により投与を中止し、その内訳は用量漸増群及び中用量群の各 1 例、並びに低用量群の 2 例であった。

[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験において、消化管の穿孔、潰瘍、出血又は閉塞の有害事象の発現率を、本剤単剤群とスタチンとの併用群の間で比較した。本剤 5 mg 単剤群及び本剤とスタチンの併用投与における発現率は同程度であり（それぞれ 2%及び 3%）、また、本剤 10 mg 単剤群及び本剤とスタチンの併用群における発現率も同程度であった（それぞれ 5%及び 4%）（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.20E 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.20E.U）。プラセボ群での発現率は 1%であった。

胃腸障害の症状判断基準（GSRS）

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、胃腸障害の症状に関する 5 項目の GSRS 評価の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.28B に示す。なお、[redacted]社が治験依頼者の試験では、GSRS 評価が行われなかったため、高用量群の GSRS 評価結果はない。

本剤の用量漸増群及び低用量群では、GSRS の各調査項目のベースラインからの変化量は、平均値及び中央値とも軽微な変化であった。つまり、大半の被験者は、胃腸障害の有害事象が被験者自身に何らかの制限を課す、又は困難な状況をもたらすものではないと考えていたことが分かる。本剤の中用量群（10 mg）では、主に下痢に関して、ベースラインからの変化量が大きかったが、試験間で評価時期及び試験期間が異なっており、厳密な比較は困難であった。

2.1.5.1.3 胃腸障害：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、胃腸障害の TEAE 発現率は全般に低かった。消化管の非特異的炎症及び機能障害に分類される TEAE を集計した結果、本剤 50 mg 経口液剤群の 3 例（25%）、100 mg 以上群の 2 例（15%）及びプラセボ群の 1 例（4%）に該当する TEAE が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.19B）。50 mg 経口液剤群で発現した TEAE は放屁、粘液便及び下痢（各 1 例）であった。これらの事象はいずれも重症度は軽度であり、このうち下痢は本剤との因果関係について「関連があるかもしれない」と判定された。100 mg 以上群では 2 例共に悪心が発現した。1 例の悪心は重症度が高度であったが、本剤との因果関係は否定され、別の 1 例の悪心は重症度が軽度で、本剤との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。プラセボ群の 1 例も軽度の悪心を発現した。これらの胃腸障害の TEAE は、治験薬投与から 1～10 日後に発現した。Kaplan-Meier 法により投与から事象発現までの期間を算出した結果を 2.7.4.9.2 項 Figure 1.2.26B に示し、記述統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.2.26B に示す。

2.1.5.2 肝障害

2.1.5.2.1 肝障害：HoFH 患者を対象とした試験の併合

TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、本剤を用いた UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）で 44 例中 16 例（36%）に、肝障害の TEAE が発現し、いずれも治験薬の最終投与日までに報告された。このカテゴリーに分類される事象は次のとおりであった。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、脂肪肝、肝機能異常、肝毒性、国際標準比異常、国際標準比増加、肝機能検査異常、プロトロンビン時間延長、トランスアミナーゼ上昇

表 72 に肝障害の発現プロファイルを試験別に、また、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合（Week 26 まで）により要約した。両第 3 相試験の Week 26 以降に（AEGR-733-030 試験の Week 56 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで）、新たに肝障害の事象を発現した被験者はいなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で最終投与日までに発現した肝障害の有害事象（又は TEAE を投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全期間）に表 73 に示す。

表 72　肝障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

肝障害	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
TEAE	4 (66.7)	8 (27.6)	4 (44.4)	12 (31.6)
男性	2 (33.3)	4 (13.8)	4 (44.4)	8 (21.1)
女性	2 (33.3)	4 (13.8)	0	4 (10.5)
因果関係が否定できない TEAE	4 (66.7)	7 (24.1)	4 (44.4)	11 (28.9)
重篤な TEAE	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な TEAE	0	0	0	0
高度の TEAE	3 (50.0)	3 (10.3)	2 (22.2)	5 (13.2)
因果関係が否定できない高度の TEAE	3 (50.0)	3 (10.3)	2 (22.2)	5 (13.2)
治験薬の投与中止に至った TEAE	0	0	1 (11.1)	1 (2.6)
死亡に至った TEAE	0	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.21A.1

表 73　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
肝障害	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
有害事象（又は TEAE）	8 (27.6)	8 (27.6)	6 (31.6)	11 (37.9)
男性	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (15.8)	5 (17.2)
女性	4 (13.8)	4 (13.8)	3 (15.8)	6 (20.7)
因果関係が否定できない有害事象（又は TEAE）	7 (24.1)	7 (24.1)	5 (26.3)	11 (37.9)
重篤な有害事象（又は TEAE）	0	0	2 (10.5)	2 (6.9)
因果関係が否定できない重篤な有害事象（又は TEAE）	0	0	2 (10.5)	2 (6.9)
高度の有害事象（又は TEAE）	3 (10.3)	3 (10.3)	3 (15.8)	5 (17.2)
因果関係が否定できない高度の有害事象（又は TEAE）	3 (10.3)	3 (10.3)	3 (15.8)	5 (17.2)
治験薬の投与中止に至った有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
死亡に至った有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.21A.3、Table 1.2.21A.3.U

肝障害の TEAE は、UP1001 試験で最も多く（67%）発現した。Week 26 までの集計による肝障害に分類される TEAE の発現率は、AEGR-733-030 試験で 44%であり、UP1002/AEGR-733-005 試験の 28%よりも高かった。これらの事象の発現率に、明らかな用量相関性は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.21A.2）。Week 26 までの集計で、UP1001 試験と UP1002/AEGR-733-005 試験における肝障害の事象の発現率は男性と女性で同程度であったが、AEGR-733-030 試験では男性被験者のみに該当する事象の発現が報告された。

UP1001 試験の全期間、並びに UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までに報告された肝障害に分類される事象を MedDRA の PT 別に表 74 に示す。この表に示すように、最も高頻度に報告された肝障害の事象は、肝アミノトランスフェラーゼ上昇に関わる事象であった。該当する事象（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能異常）の全般的な発現率は、UP1001 試験で 50%（3/6 例）、UP1002/AEGR-733-005 試験で 24%（7/29 例）及び AEGR-733-030 試験で 44%（4/9 例）であった。臨床検査データに基づき、肝トランスアミナーゼ上昇に関連する事象の集計を 2.7.4.3.3.1 項に示す。

UP1001 試験の 2 例、UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例の合計 3 例に INR の異常が報告され、3 例はいずれもワルファリンの投与を受けていた（2.7.4.3.3.1.2 項）。そのほかの肝障害の TEAE（脂肪肝、肝毒性、血中アルカリホスファターゼ増加）は、いずれも肝アミノトランスフェラーゼ上昇が発現した被験者に認められた。

表 74　肝障害の TEAE－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	5 (17.2)	0	5 (13.2)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	0	3 (33.3)	3 (7.9)
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Transaminases Increased	トランスアミナーゼ上昇	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
Hepatic Function Abnormal	肝機能異常	0	0	1 (11.1)	1 (2.6)
Blood Alkaline Phosphatase Increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Hepatic Steatosis	脂肪肝	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
International Normalised Ratio Abnormal	国際標準比異常	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
International Normalised Ratio Increased	国際標準比増加	2 (33.3)	0	0	0
Prothrombin Time Prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (16.7)	0	0	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
注：有害事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の併合における発現率の降順に示した。
1.　UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.2A.1

Week 26 までに肝障害に分類される TEAE が認められた被験者のうち、1 例を除く全例で、発現した事象の 1 件以上が治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された。Week 26 までの集計で、16 例に肝障害の TEAE が発現したが、このうち半数の 8 例では、少なくとも 1 件の事象の重症度が高度であった。また、この 8 例に発現した肝障害の事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定できないと判定された。高度の肝障害の TEAE の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 例）、肝機能検査異常（2 例）、脂肪肝、肝毒性、プロトロンビン時間延長（各 1 例）であった。脂肪肝と肝毒性は UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 02-002 に発現し、本剤との因果関係が否定できないと判定され、コントロールのために本剤の用量調整が必要であった。アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍超に上昇した被験者について 2.7.4.3.3.1.2 項に要約した。

Week 26 までに肝障害に分類される重篤な TEAE は報告されなかった。AEGR-733-030 試験の 1 例が、肝障害の事象（肝機能検査異常）の発現により投与を中止し、本事象は本剤の最終投与後に報告された（2.7.4.3.3.1.2 項参照）。

AEGR-733-030 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験のいずれの試験でも、Week 26 以降に肝障害の事象の新たな発現はなく、AEGR-733-030 試験の肝障害の事象の発現率は、Week 26 まで及び Week 56 までの集計で同一であり（4/9 例［44%］）、UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 まで及び Week 78 までで同一であった（8/29 例［28%］）。その後、継続投与期間中（Week 78～296）に 6/19 例（32%）に肝障害の事象が発現した。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の通算では、29 例中 11 例（38%）に肝障害の事象が発現したことになる。継続投与期間中、治験薬との因果関係が否定できない肝障害の事象が 5/19 例（26%）に発現し、このうち高度の事象は 3/19 例（16%）に発現した。高度の事象の内訳は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び INR 増加（各 1 例）であった。AEGR-733-012 継続試験では、2 例（11%）に重篤な肝障害の事象が発現し、INR 増加（被験者番号 01-003）及び肝毒性（被験者番号 11-004）であった。これらの重篤な TEAE により、治験薬投与の中断が必要であった（2.7.4.3.3.1.2 項参照）。

最終投与日までに発現した有害事象

HoFH 患者を対象とした試験の併合において最終投与日までに発現した肝障害の有害事象は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）の結果と同様であり、Table 1.2.21A.1U（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR 733-030 試験の Week 26 までの肝障害の有害事象）、Table 1.2.21A.3.U（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の時期別の肝障害の有害事象）、Table 1.2.21A.2.U（UP1002/733-005 及び AEGR-733-030 試験の漸増による最終用量別の肝障害の有害事象）、Table 1.2.2A.1U（UP1001、UP1002/733-005 及び AEGR-733-030 試験の全ての肝障害の有害事象）に示す。

HoFH 患者を対象に外国で実施した試験である、第 2 相 UP1001 試験の 16 週間、第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間、及び第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験の AEGR-733-012 試験を通算した全投与期間において、有害事象として報告された全ての肝障害の概要を表 75 に示す。

UP1001 試験では、16 週間の試験期間中、全体で 6 例中 4 例（67%）に有害事象として肝障害が報告され、最もよく見られた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。本試験でワルファリンを併用投与していた 2 例に INR の異常値が報告され、このうち 1 例にプロトロンビン時間延長も認められた。

UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の全ての投与群において、本剤の治験薬の最終投与日までに 29 例中 11 例（38%）に有害事象として肝障害が報告され、最もよく見られた事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、肝毒性及び脂肪肝であった。
UP1002/AEGR-733-005 試験の試験期間中に 1 例、AEGR-733-012 試験の試験期間中に 2 例の合計 3 例に INR の異常値又はプロトロンビン時間延長が報告され、いずれもワルファリンを併用投与していた。その他の肝障害の有害事象（肝機能検査異常及び血中アルカリホスファターゼ増加）は、いずれも肝アミノトランスフェラーゼ上昇が発現した被験者に認められた。

重症度が高度の肝障害は、第 2 相試験である UP1001 試験の 3 例（50%）（2.7.4.9.4 項 Table 16.1.7）、第 3 相試験である UP1002/AEGR-733-005 試験及びその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算して 5 例（17%）に発現した（表 76）。最もよく見られた高度の肝障害はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、UP1001 試験で 3 例、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を合わせて 4 例に発現した。高度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が発現した UP1001 試験の 3 例及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の 1 例に、高度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加も認められた。その他の高度の肝障害として、プロトロンビン時間延長が UP1001 試験で 1 例に、肝毒性、脂肪肝及び INR 増加が UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験でワルファリンを投与されていた被験者各 1 例に発現した。

16 週間実施した UP1001 試験における発現時期別の肝障害の有害事象は、5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 6a に示し、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験における発現時期別の肝障害の有害事象は表 77（Week 26 まで）及び表 78（Week 26 より後）に示す。

UP1001 試験では、本剤の平均投与量が 2 mg であった最初の 4 週間に肝障害は報告されず、その後の 4 週間は各評価時期に肝障害が 2 例又は 3 例に発現した。同様に、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験で試験期間中の肝障害の有害事象発現率を検討した結果、最終評価時期を除いた各評価時期に肝障害が 1～3 例に発現し、発現率は各評価時期で比較的一貫していた。最終評価時期（126 週より後）には、5 例に肝障害の有害事象が発現した。ただし、最終評価時期には 126 週から 296 週までの期間が含まれており、他の評価時期は 2～10 週間の間隔であったことから、比較は困難である。肝障害の全体の有害事象発現率と同様に、特定の事象の発現率が時間の経過に伴って明らかに上昇することはなかった。

外国第 3 相 UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算して、肝障害の有害事象発現率は、漸増による Week 26 の最終用量が 5、10、20、40 及び 60 mg であった被験者でそれぞれ 33%、0%、50%、57%及び 27%であった（表 79）。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝毒性は全て、最終用量が 20 mg 以上であった被験者に発現した。しかし、トランスアミナーゼ上昇が発現した被験者の多くで、臨床検査異常値が新たに発現することなく当該事象が発現したときの用量に戻す又はそれを上回る用量へ増量することが可能であったことに留意すべきである。

国内 AEGR-733-030 試験で発現した全ての肝障害の TEAE について、表 80 に被験者ごとの一覧を示す。

UP1001 試験では、肝障害の有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。1 例がアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により 4 週間減量し、1～2 日間投与を中断したが、最終用量（1 mg/kg）まで漸増することができ、規定通りに試験を完了した。

UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の 29 例のうち、肝障害の有害事象により本剤の投与を中止した被験者はなく、減量した被験者は 5 例（17%）、投与を中断した被験者は 4 例（14%）であった。INR 増加又はプロトロンビン時間延長に対して 3 例で処置が必要であったが､その他の肝障害の有害事象に対しての処置は報告されなかった。肝障害の有害事象の大部分について、消失が報告された。

表 75　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした外国試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、
UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した試験終了まで］

MedDRA Ver.17.0 MedDRA SMQ Preferred Term	基本語	UP1001 試験 (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 Week 78 まで N=29 n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験 の併合 試験終了まで N=29 n (%)
Hepatic function disorders	肝障害の有害事象	4 (66.7)	8 (27.6)	11 (37.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	5 (17.2)	7 (24.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (50.0)	2 (6.9)	4 (13.8)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	1 (3.4)	3 (10.3)
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	2 (6.9)	2 (6.9)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	2 (6.9)	2 (6.9)
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	0	1 (3.4)	1 (3.4)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.4)	1 (3.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	2 (33.3)	0	1 (3.4)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	1 (3.4)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (16.7)	0	1 (3.4)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.1.5、Table 16.1.6

表 76　最終投与日までに発現した重症度別の肝障害の有害事象－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した試験終了まで］

MedDRA Ver.17.0 MedDRA SMQ Preferred Term	基本語	UP1002/733-005 試験 Week 78 まで (N =29) n (%)			UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 試験終了時まで (N =29) n (%)		
		軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
Hepatic function disorders	肝障害の有害事象	1 (3.4)	4 (13.8)	3 (10.3)	2 (6.9)	4 (13.8)	5 (17.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	4 (13.8)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (3.4)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	2 (6.9)	0	0	2 (6.9)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	0	0	1 (3.4)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (3.4)	0
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	1 (3.4)	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.1.8

表 77　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 まで）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期別 0～2 weeks N=29 n (%)	>2～6 weeks N=28 n (%)	>6～10 weeks N=27 n (%)	>10～14 weeks N=27 n (%)	>14～18 weeks N=26 n (%)	>18～22 weeks N=25 n (%)	>22～26 weeks N=24 n (%)
Hepatic function disorders	肝障害の有害事象	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (4.2)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.1.9

表 78　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期別						
		>26～36 weeks N=23 n (%)	>36～46 weeks N=23 n (%)	>46～56 weeks N=23 n (%)	>56～78 weeks N=23 n (%)	>78～102 weeks N=20 n (%)	>102～126 weeks N=19 n (%)	>126 weeks N=18 n (%)
Hepatic function disorders	肝障害の有害事象	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (10.0)	2 (10.5)	5 (27.8)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.3)	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.3)	1 (5.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.6)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	2 (11.1)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.1.10

表 79　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 における最終用量別（試験終了まで）］

MedDRA Ver. 17.0 System Organ Class Preferred Term	基本語	Week 26 における最終用量					合計 (n=29) n (%)
		5 mg (n=3) n (%)	10 mg (n=2) n (%)	20 mg (n=6) n (%)	40 mg (n=7) n (%)	60 mg (n=11) n (%)	
Hepatic function disorders	肝障害の有害事象	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (27.3)	11 (37.9)
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (33.3)	2 (28.6)	3 (27.3)	7 (24.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (18.2)	4 (13.8)
Hepatotoxicity	肝毒性	0	0	0	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (10.3)
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (33.3)	0	0	0	1 (9.1)	2 (6.9)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.1.11

表 80　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象（又は TEAE）[1]の一覧－AEGR-733-030 試験

医師記載名	MedDRA (Ver. 17.0) Preferred Term	基本語	発現日 ～消失日	試験日	投与量 (mg)	重症度	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	転帰	治験薬の投与	有害事象に対する治療	中止
05-03001												
LFTs raised	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/7/2 ～[redacted]/9/24	Day 15 ～Day 99	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	軽快	変更なし	なし	なし
LFTs raised	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/9/24 ～継続中	Day 99 ～継続中	20	中等度	非重篤	おそらく関連あり	未回復	減量	なし	なし
06-04001												
LFT increase	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/8/30 ～[redacted]/9/13	Day 43 ～Day 57	10	中等度	非重篤	おそらく関連あり	軽快	減量	なし	なし
LFT increase	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/9/13 ～[redacted]/11/11	Day 57 ～Day 116	0	高度	非重篤	おそらく関連あり	回復	投与中断	なし	なし
LFT increase	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/12/20 ～[redacted]/12/27	Day 155P ～Day 162P	5	中等度	非重篤	おそらく関連あり	軽快	投与中止	なし	あり
LFT increase	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/12/27 ～継続中	Day 162P ～継続中	5	高度	非重篤	おそらく関連あり	未回復	変更なし	なし	なし
07-06001												
Abnormal LFTS	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/10/15 ～[redacted]/10/22	Day 49 ～Day 56	20	高度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	減量	なし	なし
Abnormal LFTS	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/10/29 ～[redacted]/11/5	Day 63 ～Day 70	10	中等度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Abnormal LFTS	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/11/12 ～[redacted]/11/19	Day 77 ～Day 84	10	高度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし
Abnormal LFTS	Liver function test abnormal	肝機能検査異常	[redacted]/11/26 ～[redacted]/12/3	Day 91 ～Day 98	10	高度	非重篤	関連あるかもしれない	回復	変更なし	なし	なし

表 80　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象（又は TEAE）1 の一覧－AEGR-733-030 試験（続き）

医師記載名	MedDRA (Ver. 17.0) Preferred Term	基本語	発現日 ～消失日	試験日	投与量 (mg)	重症度	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	転帰	治験薬の投与	有害事象に対する治療	中止
08-01001												
Liver dysfunction	Hepatic function abnormal	肝機能異常	[redacted]/10/2 ～[redacted]/10/17	Day 28 ～Day 43	5	軽度	非重篤	おそらく関連あり	軽快	減量	なし	なし
Liver dysfunction	Hepatic function abnormal	肝機能異常	[redacted]/10/17 ～継続中	Day 43 ～継続中	5	中等度	非重篤	おそらく関連あり	未回復	投与中断	なし	なし

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を示した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

略号：LFT = 肝機能検査

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］ Listing 16.2.7.1

表 81 最終投与日までに発現した肝障害の概要
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）

	全ての被験者 試験終了時まで (N =29) n (%)
肝障害の有害事象発現例 [a]	11 (37.9)
治験薬の投与 [a]	
投与中止	0
減量	5 (17.2)
投与中断	4 (13.8)
変更なし	8 (27.6)
有害事象に対する治療 [b]	
あり	3 (27.3)
転帰 [b]	
回復	10 (90.9)
後遺症あり	0
未回復	0
重症度の変化	2 (18.2)
不明	5 (45.5)
記録なし	1

注：複数の処置及び転帰が報告された場合は全て集計した。
a. 治験薬投与を受けた被験者数を母数とした。
b. 肝障害の有害事象を発現した被験者数を分母とした。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.3.2

2.1.5.2.2 肝障害：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、肝障害に分類される有害事象を集計した結果、該当する有害事象の発現率は、プラセボ群又は実薬対照群よりも本剤群で高かった（表 82 及び表 83）。最終投与の 30 日後までに本剤群において発現した肝障害の TEAE 発現率は、用量漸増群で 29%、低用量群で 7%、中用量群で 9%及び高用量群で 10%であり、これに対してプラセボ群及び実薬対照群ではそれぞれ 2%及び 3%であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった（表 83）。

この併合では、TEAE として報告された主な肝障害の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常、肝酵素上昇、プロトロンビン時間延長、トランスアミナーゼ上昇、INR 増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝腫大であった。

表 82　肝障害の TEAE－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

肝障害	本剤群 [1] 用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	本剤群 [1] 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	本剤群 [1] 中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	本剤群 [1] 高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ群 (N=116) n (%)	実薬対照群 (N=78) n (%)
TEAE	22 (28.6)	18 (7.4)	9 (9.1)	6 (9.7)	2 (1.7)	2 (2.6)
因果関係が否定できない TEAE[2]	22 (28.6)	14 (5.7)	8 (8.1)	6 (9.7)	1 (0.9)	1 (1.3)
重篤な TEAE	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な TEAE[2]	0	0	0	0	0	0
高度の TEAE	0	0	1 (1.0)	0	0	0
因果関係が否定できない高度の TEAE[2]	0	0	1 (1.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った TEAE	10 (13.0)	2 (0.8)	5 (5.1)	3 (4.8)	0	0
死亡 [3]	0	0	0	0	0	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象と定義した。
3. 死亡は、試験期間中の死亡、又は治験薬の最終投与から最大 30 日後までの死亡と定義した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.21C

表 83　最終投与日までに発現した肝障害の有害事象－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

肝障害	本剤群 [1] 用量漸増 (5-10 mg) (N=77) n (%)	本剤群 [1] 低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244) n (%)	本剤群 [1] 中用量 (10 mg) (N=99) n (%)	本剤群 [1] 高用量 (25-100 mg) (N=62) n (%)	プラセボ群 (N=116) n (%)	実薬対照群 (N=78) n (%)
有害事象	16 (20.8)	13 (5.3)	8 (8.1)	4 (6.5)	2 (1.7)	1 (1.3)
因果関係が否定できない有害事象 [2]	16 (20.8)	11 (4.5)	8 (8.1)	4 (6.5)	1 (0.9)	1 (1.3)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
因果関係が否定できない重篤な有害事象 [2]	0	0	0	0	0	0
高度の有害事象	0	0	1 (1.0)	0	0	0
因果関係が否定できない高度の有害事象 [2]	0	0	1 (1.0)	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	10 (13.0)	2 (0.8)	5 (5.1)	2 (3.2)	0	0
死亡 [3]	0	0	0	0	0	0

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. 治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「明らかに関連あり」と判断された事象と定義した。
3. 死亡は、試験期間中に発現した全ての死亡と定義した。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.21C.U.

肝障害の TEAE が認められた被験者のほとんどで、治験責任医師により TEAE と治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

1 例に発現した事象を除き、全ての肝障害の事象は重症度が軽度又は中等度であった。AEGR-733-003b 試験では、本剤 10 mg を投与された被験者番号 23-116 に、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が発現した。これらの事象は、治験責任医師により高度かつ治験薬との因果関係が否定できないと判定された。

この併合では、死亡に至った肝障害、重篤と判定された肝障害はなかった。

20 例が肝障害の TEAE により治験薬の投与を中止したが、このうちの 19 例が投与期間中に投与を中止した。本剤の用量群別に集計した結果、用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群で投与中止に至った肝障害の事象の発現率は、それぞれ 13%、1%未満、5%及び 5%であった。

[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験において、最終投与の 30 日後までに本剤単剤群、本剤とスタチンの併用群、又はプラセボ群に発現した、肝障害に分類される TEAE を集計した。本剤 5 mg 単剤群での発現率は本剤 5 mg とスタチンの併用群での発現率よりもわずかに高く（それぞれ 10%及び 6%）、本剤 10 mg 単剤群でも本剤 10 mg とスタチンの併用群よりも発現率が高かった（それぞれ 11%及び 4%）（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.21E）。このような発現率の差は、最終投与日までに発現した有害事象を集計した場合には明確に認められず、肝障害の有害事象発現率は本剤 5 mg 単剤群及び本剤 5 mg とスタチンの併用群のいずれにおいても 5%であった。また、本剤を投与した被験者での肝障害の事象の発現率は、本剤を単剤又は併用で投与した場合、いずれもプラセボ群での発現率よりも高かった。

2.1.5.2.3 肝障害：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、肝障害に分類される TEAE を発現した被験者はいなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.21B）。

2.1.5.3 体重減少

2.1.5.3.1 体重減少の有害事象：HoFH 患者を対象とした試験の併合

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までで、体重減少の有害事象を集計した。HoFH 患者 44 例中 6 例（14%）に該当する事象が発現し（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.25A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.25A.1.U）、いずれも事象名は体重減少であった。この 6 例は、いずれも UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者（当該試験における

発現率は 21%、6/29 例）で、漸増による最終用量として 20～60 mg を投与された（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.25A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.25A.2.U）。6 例中 4 例は女性、2 例は男性であった。また、6 例中 4 例では、治験責任医師により当該事象と本剤との因果関係が否定できないと判定された。体重減少の TEAE はいずれも重症度は軽度又は中等度、非重篤とされ、投与中止に至ったものはなかった。1 例の体重減少の事象は、重症度が中等度、本剤との因果関係が否定できないと判定され、本被験者はこの事象により治験薬の中断が必要であった。HoFH 患者を対象とした試験の併合では、体重及び BMI のベースラインからの変化量について 2.7.4.4.1.1 項で考察する。

AEGR-733-030 試験の Week 26 以降に、新たに発現した体重減少に関連する事象はなかった。また、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、蓄積毒性を示すような体重減少に関連する事象の発現率の明らかな増加は認められなかった。体重減少の発現率は、Week 26 までで 21%、Week 78 までで 24%、Week 78～296 の継続投与期間中で 11%、両試験を通算した全投与期間では 28%であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.25A.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.25A.3.U）。Week 26 までの結果に一致して、Week 26 以降に発現した体重減少は、いずれも重症度が軽度又は中等度、非重篤と判定され、投与中止に至らなかった。

2.1.5.3.2 体重減少の有害事象：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、体重減少の TEAE を集計した。その結果、本剤の高用量群の 2 例に体重減少が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.25C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.25C.U）。2 例とも体重減少は治験薬の最終投与日までに発現し、重症度は軽度、非重篤であったが、治験薬との因果関係が否定できないと判定された。2 例のうち 1 例（[redacted]145-009 試験の被験者番号 03-0012）は体重減少により投与を中止した。

[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験において、本剤単剤群、本剤とスタチンの併用群、又はプラセボ群に発現した体重減少の TEAE を集計したが、該当する事象の発現は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.25E 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.25E.U）。

2.1.5.3.3 体重減少の有害事象：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、体重減少の TEAE を発現した被験者はいなかった。

2.1.5.4 虚血性心疾患

2.1.5.4.1 虚血性心疾患：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験の併合において、虚血性心疾患に分類される有害事象を集計した。UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計で、HoFH 患者 44 例中 5 例（11%）に虚血性心疾患に分類される有害事象として急性冠動脈症候群、狭心症、冠動脈硬化症、冠動脈疾患及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた。最終投与日までに発現した虚血性心疾患の有害事象（又は TEAE）を試験別に、また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの併合により表 84 に示す。虚血性心疾患に分類される有害事象の発現率は、TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった（Table 1.2.22A.1.U）。AEGR-733-030 試験の Week 26 以降に、新たに虚血性心疾患に分類される有害事象を発現した被験者はいなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で最終投与日までに発現した虚血性心疾患の有害事象（又は TEAE）を投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］及び全期間）に表 85 に示す。虚血性心疾患の有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった（Table 1.2.22A.3 及び Table 1.2.22A.3.U）。

表 84　最終投与日までに発現した虚血性心疾患の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まで］

虚血性心疾患	UP1001 試験 [2] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
有害事象（又は TEAE）	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
男性	0	3 (10.3)	1 (11.1)	4 (10.5)
女性	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
因果関係が否定できない有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
重篤な有害事象（又は TEAE）	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
因果関係が否定できない重篤な有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
高度の有害事象（又は TEAE）	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
因果関係が否定できない高度の有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
死亡に至った有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。
2. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.22A.1

表 85　最終投与日までに発現した虚血性心疾患の有害事象（又は TEAE）[1]－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 及び 78 まで、AEGR-733-012 試験の Week 78～296、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

	UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29) n (%)
虚血性心疾患	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～296	Week 296 まで
有害事象（又は TEAE）	4 (13.8)	5 (17.2)	5 (26.3)	8 (27.6)
男性	3 (10.3)	4 (13.8)	2 (10.5)	4 (13.8)
女性	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (15.8)	4 (13.8)
因果関係が否定できない有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
重篤な有害事象（又は TEAE）	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
因果関係が否定できない重篤な有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
高度の有害事象（又は TEAE）	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
因果関係が否定できない高度の有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0
死亡に至った有害事象（又は TEAE）	0	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.22A.3

AEGR-733-030 及び UP1002/AEGR-733-005 試験において、Week 26 までの虚血性心疾患の TEAE の発現率はそれぞれ 11%及び 14%であり、国内外で同程度であった。虚血性心疾患の事象の発現率に明らかな用量相関性は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.22A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.22A.2.U）。全体では、虚血性心疾患の事象の発現率は女性より男性で高かった。

虚血性心疾患の TEAE は全て治験責任医師により治験薬との因果関係が否定された。Week 26 までに虚血性心疾患の事象を発現した 5 例のうち、UP1002/AEGR-733-005 試験の 2 例については、該当事象が重篤と判定された。その内訳は、被験者番号 11-001 の狭心症及び高度の急性冠動脈症候群（2.7.4.2.1.4.1.1 項）、並びに被験者番号 22-003 の冠動脈硬化症であった。これら以外の虚血性心疾患に分類される TEAE はいずれも非重篤であり、投与中止に至らなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、Week 26 以降の投与継続に伴って虚血性心疾患の事象の発現率がわずかに上昇した。投与期間別の発現率は Week 26 までで 14%、Week 78 までで 17%、継続投与期間で 26%、両試験を通算した全投与期間で 28%であった。しかし、個々の TEAE について、観察期間の差を考慮し、人・年あたりの発現率を検討した結果、曝露量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.4 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2A.4.U）。狭心症は 5 例に発現したが、これ以外の虚血性心疾患の事象はいずれも少なく、1～2 例に報告された。AEGR-733-012 試験の期間中に、別の 2 例に重篤な虚血性心疾患の事象として狭心症（被験者番号 12-003）及び冠動脈疾患（被験者番号 22-004）が発現した（2.7.4.2.1.3.1 項参照）。これら以外の虚血性心疾患の事象は非重篤であり、AEGR-733-012 試験の期間中に投与中止に至った事象はなかった。

2.1.5.4.2　虚血性心疾患：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、虚血性心疾患の有害事象を集計し、3 例に該当する事象が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.22C.）。虚血性心疾患の有害事象はいずれも治験薬の最終投与後に発現した。治験薬の最終投与日までに虚血性心疾患の有害事象を発現した被験者はいなかった（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.22C.U）。本剤群における発現率はいずれも低く、用量漸増群で 1%、低用量群で 1%未満、中用量群で 1%及び高用量群で 0%であった。

3 例のうち、AEGR-733-001 試験の被験者番号 04-1049 は心筋梗塞を発現し、それにより死亡した。当該事象は治験薬との因果関係が否定された。また、本被験者については 2.7.4.2.1.3.2 項に詳述した。その他、虚血性心疾患に分類される事象は、AEGR-733-003b

試験の 2 例に発現し、本剤 5 mg 投与を受けた被験者番号 19-116 に心筋梗塞及び冠動脈疾患、本剤 10 mg 投与を受けた被験者番号 12-116 に心筋梗塞が発現した。両被験者に発現した心筋梗塞は重篤とされ、これにより治験薬投与は中止されたが、治験薬との因果関係が否定された。

[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験の被験者を対象に、虚血性心疾患の TEAE を集計した。これらの試験では、被験者は本剤を単剤又はスタチンとの併用で、若しくはプラセボを投与された。AEGR-733-003b 試験で本剤を単剤投与された 2 例（被験者番号 19-116 及び 12-116［前述］）に虚血性心疾患の事象が発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.22E）。

したがって、本剤とスタチンの併用により虚血性心疾患の事象の発現が増えることはないと考えられた。

2.1.5.4.3 虚血性心疾患：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、本剤 50 mg カプセル剤を投与された 1 例（8%）に、軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.22B）。

2.1.5.5 横紋筋融解症／ミオパチー

2.1.5.5.1 横紋筋融解症／ミオパチー：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計で、HoFH 患者全 44 例中 5 例（11%）に横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象が発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24A.1U）。横紋筋融解症／ミオパチーに分類される TEAE には横紋筋融解症、筋骨格痛、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び急性腎不全が含まれ、UP1001 試験の 1 例（17%）、並びに Week 26 までの集計で UP1002/AEGR-733-005 試験の 2 例（7%）及び AEGR-733-030 試験の 2 例（22%）に当該分類の事象が発現した。報告された TEAE はいずれも重症度が軽度又は中等度で、非重篤であった。これらの TEAE により本剤の投与を中止した被験者はいなかった。AEGR-733-030 試験の 1 例にこのカテゴリーの TEAE が発現したが、当該事象は治験薬との因果関係が否定できないと判定された。なお、HoFH 患者を対象とした試験において Week 26 までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

その他の重要な TEAE のうち、横紋筋融解症／ミオパチーに分類される事象として報告された事象は筋肉痛（被験者番号 01-003［DWOL68］、UP1001 試験）、筋骨格痛（被験者番号 11-001、UP1002/AEGR-733-005 試験）、筋骨格痛及び急性腎不全（被験者番号

22-003、UP1002/AEGR-733-005 試験）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（被験者番号 03-001、AEGR-733-030 試験）及び筋肉痛（被験者番号 04-001、AEGR-733-030 試験）であった。UP1002/AEGR-733-005 試験の 2 例と AEGR-733-030 試験の 1 例は、TEAE 発現時にスタチン系薬剤（アトルバスタチン又はロスバスタチン）が併用投与されていたが、TEAE によりスタチン系薬剤の投与を変更することはなかった。横紋筋融解症／ミオパチーの TEAE 発現率と治験薬用量との間に、明らかな相関関係は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24A.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24A.2U）。

AEGR-733-030 試験の Week 26 以降に、新たに発現した横紋筋融解症／ミオパチーに分類される有害事象（又は TEAE）はなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験では、Week 26 以降の投与継続に伴って、横紋筋融解症／ミオパチーの発現率がわずかに上昇した。投与期間別の発現率は Week 26 までで 7%、Week 78 までで 14%、継続投与期間で 16%、両試験を通算した全投与期間で 24%であった（表 86）。しかし、個々の TEAE について、観察期間の差を考慮し、人・年あたりの発現率を検討した結果、曝露量の増加に伴う発現率の上昇は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.4 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.2A.4.U）。HoFH 患者を対象とした試験において試験終了までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

報告された事象はいずれも、重症度が軽度又は中等度であった（表 87）。継続試験である AEGR-733-012 試験の期間中、1 例に脚、腕及び顎筋の痙攣を伴う高度の横紋筋融解症が発現し、治験薬の投与中断に至った。当該被験者は、ロスバスタチン及びエゼチミブを併用しており、経過観察と治療のため入院した。本事象は重篤かつ本剤との因果関係が否定できないと判定された（2.7.4.2.1.3.1 項）。本被験者は本剤、ロスバスタチン及びエゼチミブの投与を再開して、更に 1.5 年間継続投与したが、新たな横紋筋融解症の発現は報告されなかった。

外国で実施した第 3 相試験及びその継続試験を通して、横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象は散発的に発現しており、発現時期に関する明確な傾向はみられなかった（表 88 及び表 89）。

Week 26 の本剤の最終用量と横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象発現率との間に相関は認められなかった（表 90）。横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象発現率は、10 mg 群で 50%（1/2 例）、40 mg 群で 14%（1/7 例）及び 60 mg 群で 46%（5/11 例）であった。最終用量が 5 mg 又は 20 mg の被験者に、横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象は報告されなかった。

AEGR-733-030 試験では、横紋筋融解症／ミオパチーに分類される有害事象が 9 例中 2 例に認められ、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び筋肉痛が各 1 例に発現した（表 91）。横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象はいずれも、重症度が軽度から中等度であった。

国内 AEGR-733-030 試験で報告された全ての横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象を、被験者ごとの一覧として表 92 に示す。

表 86　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1]
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001 試験の Week 16 まで、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 296 まで］

MedDRA Ver.17.0 MedDRA SMQ Preferred Term	基本語	UP1001 試験 (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 Week 78 まで N=29 n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験 の併合 試験終了まで N=29 n (%)
Rhabdomyolysis/Myopathy Events	横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象	1 (16.7)	4 (13.8)	7 (24.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	2 (6.9)	3 (10.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (6.9)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.4)	2 (6.9)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	1 (3.4)
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (3.4)	1 (3.4)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：2.7.4.9.4 項 Table 18.1.5、Table 18.1.6

表 87　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1]
－UP1002/AEGR-733-005 試験、及び UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［重症度別］

MedDRA Ver.17.0 MedDRA SMQ Preferred Term	基本語	UP1002/733-005 試験 Week 78 (N =29)			UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 試験終了時 (N =29)		
		軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
Rhabdomyolysis/Myopathy Events	横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象	1 (3.4)	3 (10.3)	0	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (3.4)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.4)	1 (3.4)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (6.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	0	0	1 (3.4)
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：2.7.4.9.4 項 Table 18.1.8

表 88　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1]
－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 まで）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 0～2 weeks N=29 n (%)	>2～6 weeks N=28 n (%)	>6～10 weeeks N=27 n (%)	>10～14 weeks N=27 n (%)	>14～18 weeks N=26 n (%)	>18～22 weeks N=25 n (%)	>22～26 weeks N=24 n (%)
Rhabdomyolysis/Myopathy Events	横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	1 (3.8)	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	0	0
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：2.7.4.9.4 項 Table 18.1.9

表 89　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1]
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［発現時期別（Week 26 より後）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	発現時期 >26～36 weeks N=23 n (%)	>36～46 weeks N=23 n (%)	>46～56 weeks N=23 n (%)	>56～78 weeks N=23 n (%)	>78～102 weeks N=20 n (%)	>102～126 weeks N=19 n (%)	>126 weeks N=18 n (%)
Rhabdomyolysis/Myopathy Events	横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	3 (16.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
Myalgia	筋肉痛	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (5.6)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

出典：2.7.4.9.4 項 Table 18.1.10

表 90　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1]
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）［Week 26 における最終用量別］

MedDRA Ver. 17.0 System Organ Class Preferred Term	基本語	Week 26 における最終用量					合計 (n=29) n (%)
		5 mg (n=3) n (%)	10 mg (n=2) n (%)	20 mg (n=6) n (%)	40 mg (n=7) n (%)	60 mg (n=11) n (%)	
Rhabdomyolysis/Myopathy Events	横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	5 (45.5)	7 (24.1)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (50.0)	0	0	2 (18.2)	3 (10.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
Rhabdomyolysis	横紋筋融解症	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
Renal failure acute	急性腎不全	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (3.4)

1.　最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 18.1.11

表 91 最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1]

－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 17.0 System Organ Class Preferred Term	基本語	全ての被験者 (N=9) n (%)
Rhabdomyolysis/Myopathy Events	横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象	2 (22.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	1 (11.1)

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。TEAE（治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

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

表 92　最終投与日までに発現した横紋筋融解症／ミオパチーの有害事象（又は TEAE）[1] の一覧－AEGR-733-030 試験

医師記載名	MedDRA (Ver. 17.0) Preferred Term	基本語	発現日 ～消失日	試験日	投与量 (mg)	重症度	重篤／非重篤	治験薬との因果関係	転帰	治験薬の投与	有害事象に対する治療	中止
05-03001												
CPK test raised	Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]/7/2 ～[redacted]/7/30	Day 15 ～Day 43	5	軽度	非重篤	関連なし	軽快	変更なし	なし	なし
CPK test raised	Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	[redacted]/7/30 ～継続中	Day 43 ～継続中	10	中等度	非重篤	関連なし	未回復	変更なし	なし	なし
06-04001												
Myalgia of lower extremities	Myalgia	筋肉痛	[redacted]/8/3 ～[redacted]/10/18	Day 16 ～Day 92	10	軽度	非重篤	おそらく関連あり	回復	変更なし	なし	なし

1. 最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を示した。TEAE（該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象）も同じであった。

略号：CPK = クレアチンホスホキナーゼ

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Listing 16.2.7.1

2.1.5.5.2 横紋筋融解症／ミオパチー：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、横紋筋融解症の発現はなかった。この併合で横紋筋融解症／ミオパチーに分類される有害事象は、血中クレアチニン増加（横紋筋融解症／ミオパチーと無関係）、筋肉痛、筋力低下及び筋骨格痛であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24C.U）。

この併合で横紋筋融解症／ミオパチーの TEAE の発現率は低く、また、本剤群、プラセボ群及び実薬対照群で同程度であった。横紋筋融解症／ミオパチーの TEAE の各投与群における発現率は、本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 3%、5%、0%及び 0%、プラセボ群及び実薬対照群でそれぞれ 1%及び 3%であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

これらの TEAE について、本剤の低用量群で 12 例中 5 例に発現した事象、並びにプラセボ群及び実薬対照群で発現した全事象が、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないと判定された。

横紋筋融解症／ミオパチーの TEAE を発現した被験者のほとんどで、該当する事象の重症度が軽度又は中等度と判定された。AEGR-733-004 試験では本剤低用量群の 1 例（被験者番号 02-2028［発現率 1%未満］）、AEGR-733-001 試験では実薬対照群の 1 例（被験者番号 02-1006［発現率 1%］）に高度の筋肉痛が発現した。実薬対照群の 1 例は筋肉痛により投与を中止した。

横紋筋融解症／ミオパチーに分類される TEAE により死亡した被験者はなく、いずれも非重篤と判定された。

[redacted]145-002、[redacted]145-010、AEGR-733-003b 及び AEGR-733-004 試験において、本剤単剤群、本剤とスタチンの併用群、又はプラセボ群に発現した横紋筋融解症／ミオパチーに分類される有害事象を集計した。その結果、該当する有害事象の発現率は本剤単剤群で 4%であり、本剤とスタチンの併用群でも同様に 4%であったことは重要である。プラセボ群ではこれらの TEAE の発現率は 1%と低かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24E 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.24E.U）。

2.1.5.5.3 横紋筋融解症／ミオパチー：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、本剤 50 mg（カプセル剤）群の 1 例と本剤 60 mg 群の 2 例に、横紋筋融解症／ミオパチーに分類される TEAE が発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.24B）。本剤 60 mg 群に発現した TEAE はいずれも筋肉痛で、共に重症度は軽度、本剤との因果

関係は否定できないと判定された。本剤 50 mg（カプセル剤）群の 1 例に発現した TEAE は、軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。

2.1.5.6 喘息／気管支痙攣

2.1.5.6.1 喘息／気管支痙攣：HoFH 患者を対象とした試験の併合

喘息／気管支痙攣のカテゴリーに分類される TEAE を集計した。HoFH 患者 44 例中 1 例（2%）に該当する事象（喘鳴［MedDRA の PT］）が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17A.1 及び Table 1.2.17A.3）。本事象は、UP1002/AEGR-733-005 試験で漸増による最終用量として 10 mg を投与された被験者番号 23-002 に Week 26 以前に発現し、重症度は軽度、非重篤で、治験薬との因果関係について「おそらく関連なし」と判定された。本事象による用量変更又は投与中止はなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17A.2 及び Table 1.2.17A.3）。喘鳴は咳嗽と鼻閉を伴った。AEGR-733-030 試験では Week 56 までに、喘息／気管支痙攣のカテゴリーに分類される事象を発現した被験者はいなかった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった（2.7.4.9.3 項 Table 1.2.17A.1.U、Table 1.2.17A.2.U 及び Table 1.2.17A.3.U）。

2.1.5.6.2 喘息／気管支痙攣：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合において、喘息／気管支痙攣に分類される有害事象を集計した結果、3 例に該当する有害事象が認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17C 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.17C.U）。AEGR-733-001 試験の本剤の用量漸増群で、本剤とエゼチミブを併用投与された被験者番号 06-1079 に喘鳴が発現した。本事象は重症度が中等度、非重篤で、治験薬との因果関係が否定された。AEGR-733-004 試験では 2 例（被験者番号 12-12043［低用量群で本剤とアトルバスタチンの併用群］、被験者番号 13-13023［中用量群で本剤の単剤群］）に喘息が発現した。喘息の重症度は軽度又は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。喘息／気管支痙攣の TEAE の発現率は低かったため、発現率と治験薬曝露量の相関性解析では意味のある結果を得られなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17D 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.17D.U）。

上述のように、本剤（5 mg）とスタチンの併用投与を受けていた 1 例（被験者番号 12-12043）と、本剤（10 mg）の単剤投与を受けていた 1 例（被験者番号 13-13023）に喘息が発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17E 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.17E.U）。

2.1.5.6.3 喘息／気管支痙攣：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、喘息／気管支痙攣に分類される TEAE の発現は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.17B）。

2.1.5.7 脳血管障害

2.1.5.7.1 脳血管障害：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験では、Week 26 までに脳血管障害に分類される有害事象の発現はなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.18A.1 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.18A.1.U）。また、AEGR-733-030 試験の Week 56 までに、脳血管障害に分類される有害事象の発現はなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.2）。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験では、Week 78 までに 1 例（3%）、継続投与期間中に 1 例（5%）に脳血管障害の有害事象が発現した（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.18A.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.18A.3.U）。UP1002/AEGR-733-005 試験において、漸増による最終用量として 20 mg を投与された被験者番号 22-004 に一過性脳虚血発作が見られ、AEGR-733-012 試験で被験者番号 31-002 に頚動脈狭窄が発現した。いずれの事象も、重症度は中等度、非重篤で、治験薬との因果関係が否定され、治験薬の用量変更又は投与中止には至らなかった。

2.1.5.7.2 脳血管障害：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、脳血管障害に分類される事象を発現した被験者はいなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.18C、Table 1.2.18D、Table 1.2.18E、並びに 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.18C.U、Table 1.2.18D.U 及び Table 1.2.18E.U）。

2.1.5.7.3 脳血管障害：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、脳血管障害に分類される事象を発現した被験者はいなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.18B）。

2.1.5.8 がん／悪性腫瘍

いずれの併合データにおいても（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.23A.3、Table 1.2.23B、Table 1.2.23C、並びに 2.7.4.9.3 項 Table 1.2.23A.3.U 及び Table 1.2.23C.U、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.2）、また、本剤の開発プログラムを通して、がん／悪性腫瘍は報告されなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE に関する叙述は、個々の試験の総括報告書に示す。

その他の重要な TEAE（重症度が高度の事象、投与の中断又は減量等の用量変更が必要であった事象）に関する叙述の一覧は 5.3.5.3-2 ISS Section 10.3 に示す。

3. 臨床検査値の評価

臨床検査データを詳細に検討した結果、本剤の投与には一時的、かつ、可逆的な用量依存的なトランスアミナーゼ上昇(Grade 3 の上昇を含む)を伴うことが判明した。しかし、この上昇に伴って、血清中ビリルビン及びアルカリホスファターゼの臨床的に意味のある上昇は見られず、随伴する症状も認められなかった。本剤の投与により、急性の肝毒性は認められず、いずれの臨床試験においても、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に上昇し、更に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者、すなわち、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。

本剤とワルファリンを併用する被験者に、ワルファリンの減量を必要とするようなプロトロンビン時間の INR の増加が認められたが、重篤な出血事象は認められなかった。そのほかの臨床検査項目（血液学的検査、腎機能、電解質、血清たん白質）も詳細に検討したが、本剤投与による影響は認められなかった。

3.1 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ

3.1.1 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ：HoFH 患者を対象とした試験の併合

3.1.1.1 パラメータの推移に関する記述統計量

血液学的パラメータのベースラインからの最大の変化量（項目に応じて最大増加又は最大減少）について、UP1001 試験は全期間の、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験は Week 26 までの試験別及び併合で集計した記述統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.2A.1 に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験については、漸増による最終用量別の集計結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.2A.2 に示す。AEGR-733-030 試験の試験終了までの血液学的パラメータについて、ベースラインからの変化量の記述統計量を 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.2 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験(AEGR-733-012 試験)で測定した血液学的パラメータの、ベースラインからの最大の変化量（増加又は減少）に関する記述統計量を、投与期間別(Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］、全投与期間）に 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.2A.3 に示す。

血液凝固パラメータのベースラインからの最大の増加量について、UP1001 試験は全期間の、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験は Week 26 までの試験別及び併合で集計した記述統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.4A.1 に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験については、漸増による最終用量別の集計結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.4A.2 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続

試験（AEGR-733-012 試験）で測定した血液凝固パラメータの、ベースラインからの最大の増加量に関する記述統計量を、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、Week 78～296 継続投与期間、全投与期間）2.7.4.9.1 項 Table 1.4.4A.3 に示す。

血液学的パラメータ及び血液凝固パラメータについて、試験期間中に認められた最悪値（最も高い値又は最も低い値）のベースライン値からの変化量（平均値）は小さく、臨床的に重要ではなかった。血液学的パラメータは、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験と比較して、UP1001 試験で全般に大きな変化量（平均値）が示された。しかし、試験間の差は臨床上、問題となるものではなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験を比較した場合、Week 26 までに認められた最悪値のベースラインからの変化量（平均値）は同程度であり、漸増による最終用量レベルの間で明らかな傾向は認められなかった。AEGR-733-030 試験の血液学的パラメータについて、ベースラインから試験終了までに臨床的に意味のある変化はなかった。
UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、血液学的パラメータのベースラインからの変化量の平均値が投与期間に応じて増加した。しかし、この変動は軽微であり、臨床的に重要な変化ではなかった。

血液凝固パラメータについては、試験期間中 Week 26 までに認められた最悪値のベースライン値からの変化量（平均値）を検討し、最大の増加量（平均値）は UP1001 試験では 15.2、UP1002/AEGR-733-005 試験では 0.4 であり、両試験間で異なっていた。
2.7.4.3.1.1.2 項に記載したように、この差は、主として UP1001 試験の 2 例が、ワルファリン併用によりベースラインで高いレベルの INR が認められており、本剤の投与期間中にワルファリンの投与量の変更を必要とするほどに INR が更に上昇したことによる。これに対して、UP1002/AEGR-733-005 試験では、血液凝固パラメータのベースライン値からの最大の増加量（平均値）に、漸増による最終用量レベルの間で明らかな傾向は認められなかった。なお、AEGR-733-030 試験では、ワルファリン併用被験者についてのみ血液凝固パラメータをモニターしたため、同パラメータの平均時間推移に関する統計量を算出しなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、血液凝固パラメータのベースラインから最悪値への変化量（平均値）は、投与期間に対して同程度のレベルに止まり、本剤による蓄積的な作用のないことが示唆された。

3.1.1.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化

HoFH 患者を対象とする試験を併合し、血液学的パラメータに関して CTCAE のグレードに従って、ベースラインから試験期間中 Week 26 に至るシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.8A.1 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）の場合も、血液学的パラメータに関して CTCAE のグレードに従って、試験終了に至るまでのベースラインからの変化に関するシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.8A.2 に示す。AEGR-733-030 試験の血液学的パラメータに関して、試験終了（Week 56）に至るまでのベースラインからの変化に関するシフト解析の結果を 5.3.5.2-2 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.6.2 に示す。

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、血液学的パラメータ及び血液凝固パラメータに関するデータを集計し、臨床的に重要な所見として、CTCAE 規準に基づいて異常値が Grade 3 又は 4 へのシフトに該当するものを一覧とした。すなわち、UP1001 試験では全期間、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では Week 26 までを集計し、血液学的パラメータは 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.5A.1、血液凝固パラメータは Table 1.4.7A.1 に、また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では、漸増による最終用量別（Week 26 まで）の結果をそれぞれ Table 1.4.5A.2 及び Table 1.4.7A.2 に、更に UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）の通算により、試験終了までの結果をそれぞれ Table 1.4.5A.3 及び Table 1.4.7A.3 に示す。

血液学的パラメータに関するシフト解析の結果は、HoFH 患者を対象とした試験の全体で一貫性のある異常を示さず、時間的な推移に関する記述統計量の結果と一致した。

UP1001 試験では、ベースライン時に Grade 1 の貧血（ヘモグロビン：基準値下限未満～100 g/L）が 6 例中 3 例（50%）に認められた。当該試験では、貧血が本剤投与期間中に Grade 3 又は 4 にシフトした被験者はいなかった。一部の測定で Grade 1 貧血へのシフトが見られ、1 例はベースライン時に Grade 1 であった貧血が試験期間中に Grade 2（100 g/L 未満～80 g/L）にシフトした。血小板数は、UP1001 試験の全 6 例がベースライン時に基準値範囲内であったが、本剤投与期間中、血小板減少症が Grade 2（血小板数：75.0 × 10^9/L 未満～50.0 × 10^9/L）、Grade 3（50.0 × 10^9/L 未満～25.0 × 10^9/L）、又は Grade 4（25.0 × 10^9/L 未満）にシフトすることはなかった。Grade 1 血小板減少症（基準値下限未満～75.0 × 10^9/L）へのシフトは、少数回の測定であったが認められた。同様の結果は白血球数についても得られた。すなわち、全例がベースライン時に基準値範囲内の白血球数を示し、試験期間中の一部の測定で Grade 1（白血球数：基準値下限未満～3.0 × 10^9/L）へのシフトが認められた以外に、白血球減少症の Grade 2、3 又は 4 へのシフトは認められなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計では、大半の被験者で血液学的パラメータのベースラインからの変化は認められなかった。
UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までに、一部の測定で Grade 1 の血小板減少症又は白血球減少症が認められたが、両事象について Grade 2、3 又は 4 へシフトした被験者はいなかった。当該試験の Week 26 までの集計では、2 例が Grade 2 の貧血を示した。
AEGR-733-030 試験の Week 26 までに、Grade 2 貧血、Grade 2 リンパ球減少症（リンパ球数：0.8×10^9/L 未満～0.5×10^9/L）、Grade 2 白血球減少症（白血球数：3.0×10^9/L 未満～2.0×10^9/L）へのシフトが各 1 例に認められた。

AEGR-733-030 試験終了までの血液学的パラメータの結果も全般的に同様であり、ほとんどの被験者で、ベースラインの基準値範囲内から Week 56 まで変化がなかったか、ベースラインの低値から基準値範囲内への変化が見られたのみであった。1 例（11%）の被験者では、血小板がベースラインの正常値範囲内から Week 56 に低値への変化を示したが、ヘモグロビン及びヘマトクリットは Week 56 まで変化はなく基準値範囲内であった。白血球数では、3 例の被験者でベースラインの基準値範囲内から Week 56 に低値への変化を示したが、その他の全ての被験者では、試験期間を通じてベースラインから変化がなかったか基準値範囲内への変化であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、試験終了まで概ね類似の傾向が認められた。血液学的パラメータについて、Grade 2 へのシフト事例が投与期間に伴って増加する傾向は認められなかった。しかし、一部の測定では、例えば Week 78 までの集計で 1 例、継続投与期間中に 1 例が Grade 3 の貧血（ヘモグロビン：80 g/L 未満）へのシフトを示し、1 例が継続投与期間中に Grade 3 の白血球減少症（白血球数：2.0×10^9/L 未満～1.0×10^9/L）へのシフトを示した。これら 3 例に関する叙述を以下に要約する。

- UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 01-001
  貧血の病歴を有する本被験者は Week 26 までの集計で Grade 3 にシフトした。貧血は高度の TEAE として報告されたが、本剤の投与を継続する間、発現後約 2 ヵ月で回復した。

- AEGR-733-012 試験の被験者番号 01-003
  本被験者は Week 162 に Grade 3 の貧血を発現し、輸血のため入院した。これは、重篤な TEAE として報告された。本被験者は、2 週間前から生理期間中に失血が増大したため、ヘモグロビンが 7.9 g/dL となった。本被験者は 2 ユニットの濃厚赤血球液を輸血され、輸血後のヘモグロビンは 8.8 g/dL となった。更に、被験者は入院して追加の治療を受けたため、3 日後に当該事象は回復した（ヘモグロビン：9.5 g/dL）。

- AEGR-733-012 試験の被験者番号 12-004
  本被験者は Week 210 に Grade 3 の白血球減少症を発現した。当該事象は軽度であった。被験者は本剤の投与を継続したが、その後の白血球数は基準値範囲内であった。

UP1001 試験の 2 例、UP1002/AEGR-733-005 試験の 2 例の合計 4 例で、試験期間中に INR が Grade 3 に達した。4 例中 3 例［UP1001 試験の被験者番号 01-003（DWOL68）、01-004（EMEN64）、UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 01-004］は、ワルファリンを併用投与されていた。これら 3 例における INR の程度とワルファリンの用量について、詳細を個々の治験総括報告書に示した（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Section 12.4.2.2、5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.4.2.3）。UP1002/AEGR-733-005 試験の別の 1 例（被験者番号 11-001）は試験組入れ時にワルファリン投与を受けていなかったが、試験期間中に INR が Grade 3 に達した。本被験者は、重大な病歴として狭心症を有していた。Week 10 の前後に狭心症が悪化したため、被験者は Week 18 に入院し、病状の評価を受け、心血管造影を受けた可能性もある。評価結果については報告がないが、この間に INR が 3.9 に上昇しており、評価に関連した抗凝固療法に影響をうけた可能性がある（文書記録なし）。

継続投与期間中に別の 1 例（01-003）で INR が Grade 3 に達した。本被験者はワルファリンの併用を受けていたが、この INR 増大は重篤と判定され、これにより本剤の投与中断に至った。当該事象には、重篤な顔面神経麻痺及び硬膜下血腫が併発した。

3.1.2 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

3.1.2.1 記述統計量の経時変化

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータのベースラインからの変化量の最大値（パラメータに応じて増加量又は減少量の最大値）を記述統計量として算出し、それぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.2C 及び Table 1.4.4C に示す。

試験期間中に認められた血液学的パラメータのベースラインからの変化量の最大値（平均値）は、本剤の各用量群を通して低い値であり、プラセボ群、実薬対照群で認められた変化量と同様であり、臨床的に重要な意味を有するものではなかった。ベースラインからの増加量又は減少量の最大値に関して、いずれの血液学的パラメータにも本剤の各用量群間で明らかな傾向は見られなかった。血液凝固関連パラメータにおいても同様の知見が得られた。

3.1.2.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、試験期間中の各時点で評価された血液学的検査パラメータのベースラインからの変化量について、CTCAE のグレードに基づくシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.8C に示す。この併合において、CTCAE カテゴリーに基づき各時点で認められた Grade 3 又は 4 への異常変化を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.5C に、投与期間中の Week 2、4、8、12 における異常変化をそれぞれ Table 1.4.5D、Table 1.4.5E、Table 1.4.5F 及び Table 1.4.5G に示す。臨床的に重要と考えられる変化については発現率を人・年あたりで算出した結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.5H に示す。

本剤の用量漸増群、低用量群、中用量群、高用量群、プラセボ群及び実薬対照群を含む全ての投与群において、大半の被験者が試験期間中の各測定時点において血液学的パラメータにベースラインからの変化は認められなかった。本剤群では、Grade 3 又は 4 の貧血、血小板減少症、リンパ球減少症又はリンパ球数増加を発現した被験者はいなかった。本剤用量漸増群の 1 例（1/77 例［1.3%］）と実薬対照群の 3 例（3/72 例［4.2%］）が、投与に伴って Grade 3 の好中球減少症を、また、本剤低用量群及び実薬対照群の各 1 例（それぞれ 1/242 例［0.4%］及び 1/76 例［1.3%］）が、投与に伴って Grade 3 の白血球減少症を発現した。いずれの投与群においても Grade 4 の血液学的パラメータの異常は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.8C）。

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、INR に関して CTCAE 規準による Grade 3 の異常が投与に伴って認められた（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.7C）。投与期間中の Week 2、4、8、12 における異常な変化をそれぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.7D、Table 1.4.7E、Table 1.4.7F 及び Table 1.4.7G に示し、人・年あたりの結果を Table 1.4.7H に示す。

本剤の用量漸増群、中用量群、高用量群及びプラセボ群は、INR に関して投与に伴う Grade 3 の異常を示さなかったが、本剤低用量群では 4/243 例（1.6%）に Grade 3 の INR 異常が認められ、これは実薬対照群における発現率（1/53 例［1.9%］）と同程度であった。

3.1.3 血液学的検査及び血液凝固に関するパラメータ：単回投与試験の併合

3.1.3.1 記述統計量の経時変化

単回投与試験の併合し、血液学的パラメータのベースラインからの変化量（増加量又は減少量）の最大値を記述統計量として 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.2B に示す。この併合では、血液凝固に関するパラメータは評価に含めなかった。

この併合では、試験期間中、血液学的パラメータのベースラインからの増加量又は減少量の最大値（平均値）は、本剤の各用量群を通して低値にとどまり、プラセボ群で認められた変化量と同様であり、臨床的に重要なものではなかった。投与期間中のベースラインからの増加量又は減少量の最大値に関して、いずれの血液学的パラメータにも本剤の各用量群間で明らかな傾向は見られなかった。

3.1.3.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化

単回投与試験を併合し、試験期間中の各時点で評価された血液学的パラメータのベースラインからの変化量について、CTCAE のグレードに基づくシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.8B に示す。また、血液学的検査データについて、臨床的に重要と考えられる所見（CTCAE のグレードに基づく Grade 3 又は 4 への異常変化）を集計した。その結果、この併合では Grade 3 又は 4 の貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、リンパ球減少症又はリンパ球数増加を発現した被験者はいなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.5B）。

3.2 血液生化学検査

各試験をそのタイプに応じて併合し、肝機能検査データを解析した結果を 2.7.4.3.3 項に記載する。

3.2.1 血液生化学検査：HoFH 患者を対象とした試験の併合

3.2.1.1 記述統計量の経時変化

血液生化学パラメータのベースラインからの変化量（項目に応じて増加量又は減少量）の最大値について、UP1001 試験は全期間の、並びに UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験は Week 26 までの試験別及び併合で集計した記述統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3A.1 に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験については、漸増による最終用量別の集計結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3A.2 に示す。AEGR-733-030 試験の試験終了（Week 56）までの血液生化学パラメータについて、ベースラインからの各評価時期までの変化量の記述統計量を 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.1 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で測定した血液生化学パラメータのベースラインからの最大の変化量に関する記述統計量を、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間［Week 78～296］、全投与期間）に 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3A.3 に示す。肝機能検査値のベースラインからの変化については 2.7.4.3.3.1.1 項に示し、併せて考察する。

血液生化学パラメータについて、各 HoFH 患者を対象とした試験の試験期間中のベースラインからの増加量又は減少量の最大値（平均値）は全般に小さく、臨床的に重要なものではなかった。また、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験を比較した場合、Week 26 までの血液生化学パラメータは両試験で同程度の変化量（平均値）を示した。UP1002/AEGR-733-005 試験では、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）のベースライン値は 135 IU/L であり、増加量の最大値（平均値）は 117 IU/L であった。この増加は、主として UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 23-001 が、Week 10 に CPK が 1035 IU/L に達したことによる（2.7.4.3.2.1.2 項）。AEGR-733-030 試験では、CPK のベースラインからの増加量の最大値（平均値）は、Week 26 の 79.6 U/L であった。この増加の主な理由は、スクリーニングの CPK 値が高値であり、その後、増加量の最大値がそれぞれ 636 U/L 及び 309 U/L（いずれも Week 6）であった被験者番号 05-03001 及び 09-02001 の値によると考えられた。いずれの被験者も Week 56 まで試験を継続し、CPK 値は Week 6 の最大値より低かったが、ほとんどの評価時点で高値であった。Week 56 では、CPK の増加量（平均値）は 2 U/L であった。

試験期間中のベースラインからの増加量又は減少量の最大値について、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の Week 26 時点で、漸増による最終用量別に集計した場合、いずれの血液生化学パラメータも明らかな傾向を示さなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算し、血液生化学パラメータの最悪値のベースラインからの変化量（平均値）を投与期間別に集計した場合、投与期間に応じて全体的に同程度、又はごく軽微な増加にとどまった。しかし、両試験を通算した場合、CPK 増加の平均値は Week 26 で 117 IU/L、Week 78 で 205 IU/L、継続投与期間（Week 78～296）では 498 IU/L、全投与期間で 456 IU/L であり、投与期間の延長に伴い CPK が顕著に悪化したことになる。この時間経過に伴う増加には、主として UP1002/AEGR-733-005 試験において、被験者番号 23-001 が Week 56 にベースラインと比較して 1816 IU/L の最大増加を示したこと、本試験で被験者番号 32-001 の CPK が Week 66 に 1366 IU/L に達したこと、AEGR-733-012 試験で被験者番号 12-004 の CPK が Week 174 に 5930 IU/L に達したことが関係していた（2.7.4.3.2.1.2 項参照）。

3.2.1.2　個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化

HoFH 患者を対象とする試験を併合し、血液生化学パラメータに関して CTCAE のグレードに従って、ベースラインから試験期間中の Week 26 までのシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.9A.1 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）の場合も、血液生化学パラメータに関して、試験期間中から試験終了までのベースラインからの変化に関するシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.9A.2 に示す。AEGR-733-030 試験の血液生化学パラメータについて、基準値カテゴリー（基準値範囲内、高値、低値）に基づいたベースラインから試験終了（Week 56）までのシフト解析を 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］ Table 14.3.5.5.2 に示す。

血液生化学パラメータに関するシフト解析の結果は、HoFH 患者を対象とした試験の全体で一貫性のある異常を示さず、時間的な推移に関する記述統計量の結果とよく一致した。

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、血液生化学データに関し臨床的に重要と考えられる所見として、CTCAE 規準に基づいて異常値が Grade 3 又は 4 へのシフトに該当するものを集計した。Week 26 までの集計結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.6A.1 に、また、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）の通算により、試験終了までの結果を Table 1.4.6A.3 に示す。肝機能検査値のシフト解析については 2.7.4.3.3.1.2 項で考察する。

UP1001 試験では、Grade 2、3 又は 4 の低アルブミン血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、血中クレアチニン増加、高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症へのシフトを示した被験者はいなかった。1 例の低血糖症が Grade 2（55 mg/dL 未満～40 mg/dL［3.0 mmol/L 未満～2.2 mmol/L］）に、1 例の高ナトリウム血症が Grade 2（150 mmol/L 超～155 mmol/L）に、いずれも一過性にシフトした。また、一部の測定で Grade 1 へのシフトが認められた。

Week 26 までの集計では、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験で類似の結果が得られた。低アルブミン血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、クレアチニン増加、低カリウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症については、両試験で Grade 2、3 又は 4 へのシフトはなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、2 例が Grade 2 の低血糖症、1 例が Grade 2 の CPK 増加（基準値上限の 2.5 倍超～5 倍）へのシフトを示した。AEGR-733-030 試験では Grade 2 の CPK 増加、高血糖（160 mg/dL 超～250 mg/dL［8.9 mmol/L 超～13.9 mmol/L］）、高カリウム血症（5.5 mmol/L 超～6.0 mmol/L）へのシフトがそれぞれ 1 例に発現した。

AEGR-733-030 試験でも Week 56 までの結果は同様であり、ほとんどの被験者で、ベースラインの基準値範囲内から Week 56 まで変化がなかったか、ベースラインの低値又は高値から基準値範囲内への変化が見られたのみであった。ベースラインの基準値範囲内から Week 56 に高値又は低値への変化が見られた被験者は、カルシウム（低値）が 1 例（12.5%）、血糖値（高値）が 1 例（12.5%）、及びたんぱく質（高値）が 1 例（12.5%）であった。クレアチニン、CPK、カリウム、ナトリウム及びクロルについては、ベースラインから Week 56 への変化はなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、全体的に投与終了まで、同様の検査結果が得られた。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 から継続投与期間の終了時にかけて CPK 増加（4 評価時点で各 1 例）、高カリウム血症（2 評価時点で各 1 例）、低血糖症（1 評価時点で 1 例）の Grade 2 へのシフトが認められた。CPK 増加については、Grade 3（基準値上限の 5 倍超～10 倍）へのシフトが UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26～56 に 1 例、Week 56～終了時に 1 例で報告された。更に、継続投与期間（Week 150～174）に 1 例で Grade 4（基準値上限の 10 倍超）の CPK 増加へのシフトが認められた。以下に、これらの被験者について叙述を要約する。

- UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 23-001
  本被験者は、ベースライン時に Grade 1 の CPK 増加が認められたが、Week 56 では CPK 増加が Grade 3 に達した。この事象は TEAE として報告されなかった。本被験者は、本剤と共にロスバスタチン 40 mg とエゼチミブ 10 mg の併用投与を受けており、Week 10 において CPK が 1035 U/L に達した後も投与を継続した。Week 14～46

にかけて CPK が 202～665 U/L の範囲に低下したが、その後、上記のように Week 56 の検査で 1816 U/L に再度上昇した。CPK は Week 66 で 369 U/L に低下したが、Week 78 で 1007 U/L に上昇した。UP1002/AEGR-733-005 試験期間中、本験者に筋骨格系の症状は認められなかった。被験者は長期継続投与試験に移行したが、Week 90 までに CPK は 469 U/L に低下した。被験者は本剤の投与を継続し、282 週間にわたる本剤の投与期間に、CPK は 126～762 U/L の範囲で変動した。継続投与期間中に、筋骨格系の TEAE として唯一、中等度の頚部痛が報告された。

- UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者番号 32-001
  本被験者は、CPK の値がベースライン時に Grade 0 に該当したが、Week 66 において一過性に 1366 U/L に増加し、Grade 3 にシフトした。本被験者は、本剤と共にロスバスタチン 30 mg とエゼチミブ 10 mg の併用投与を受けていたが、Week 66 以前と以降の検査では、CPK は全て基準値範囲内であった。この CPK 増加は TEAE として報告されなかった。本被験者については、筋骨格系の症状も報告されなかった。

- AEGR-733-012 試験の被験者番号 12-004
  本被験者では、ベースライン時に Grade 0 であった CPK が、Week 174 に Grade 4 にシフトした。この CPK 増加は TEAE として報告された。Week 174 の CPK の値は 5930 U/L（基準値上限の 8.8 倍）であったが、Week 186 の検査で 173 U/L に低下した。本被験者は、本剤と共にエゼチミブ 10 mg、ニコチン酸 16 mg、ロスバスタチン 40 mg の併用投与を受けていた。被験者は、筋骨格系の事象として唯一、中等度の背部痛を発現した。両検査時点より以前及び以降で、CPK は、Week 282 に認められた一過性の増加（265 U/L）を除き、全て基準値範囲内であった。

3.2.2 血液生化学検査：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

3.2.2.1 記述統計量の経時変化

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、血液生化学パラメータのベースラインからの最大変化量（項目に応じて最大増加量又は最大減少量）を記述統計量として算出した結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3C に示す。

血液生化学パラメータのベースラインからの増加量又は減少量の最大値（平均値）は、試験期間中本剤の各用量群を通して低い値にとどまり、プラセボ群、実薬対照群で認められた変化量（平均値）と同程度であり、臨床的に重要なものではなかった。試験期間中のベースラインからの増加量又は減少量の最大値に関して、いずれの血液生化学パラメータにも、本剤の各用量群間で明らかな傾向は見られなかった。

3.2.2.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、投与期間中の各時点で測定された血液生化学パラメータのベースラインからの変化量について、CTCAE のグレードに基づくシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.9C に示す。また、この併合では、血液生化学データについて、臨床的に重要と考えられる所見（CTCAE のグレードに基づく Grade 3 又は 4 への変化）を集計した。全体の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.6C に、投与期間中の Week 2、4、8 及び 12 における変化をそれぞれ Table 1.4.6D、Table 1.4.6E、Table 1.4.6F 及び Table 1.4.6G に、人・年あたりで算出した結果を Table 1.4.6H に示す。

記述統計量の時間推移については、いずれの投与群でも血液生化学パラメータに関して一貫性のある異常変化を認めなかったが、シフト解析の結果はこれと一致した。被験者の大半はこれらのパラメータに関してベースラインからのシフトを示さない、又は重症度分類で Grade 1 又は 2 にシフトした。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、投与に伴って Grade 3 又は 4 の血中クレアチニン増加、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低血糖症、高ナトリウム血症、低アルブミン血症又は低リン酸血症を発現した被験者はいなかった。本剤中用量群の 1 例（1/98 例［1.0%］）は Grade 3 の高カリウム血症を、低用量群及び中用量群の各 1 例（それぞれ 1/243 例［0.4%］及び 1/98 例［1.0%］）が Grade 3 の低ナトリウム血症を、低用量群の 2 例（2/243 例［0.8%］）が Grade 3 の低カリウム血症を、高用量群の 1 例（1/60 例［1.7%］）が Grade 3 の CPK 増加を発現した。この併合では、そのほかの血液生化学パラメータに Grade 3 の異常変化を認めなかった。プラセボ群の 1 例（1/56 例［1.8%］）が Grade 4 の CPK 増加を示したが、本剤群ではいずれの測定時点においても Grade 4 の異常変化を示した被験者はいなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.9C）。

3.2.3 血液生化学検査：単回投与試験の併合

3.2.3.1 記述統計量の経時変化

単回投与試験の併合により、血液生化学パラメータについてベースライン値とベースラインからの変化量（項目に応じて増加量又は減少量の最大値）を記述統計量として算出した結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3B に示す。

この併合では、投与期間中、血液生化学パラメータのベースラインからの増加量又は減少量の最大値（平均値）は、本剤の各用量群を通して低い値にとどまり、プラセボ群で認められた変化量と同程度であり、臨床的に重要なものではなかった。ベースラインからの変化量に関して、いずれの血液生化学パラメータにも本剤の各用量群間で明らかな傾向は見られなかった。

3.2.3.2 個々の被験者の変化及び臨床的に重要な変化

血液生化学データについて、臨床的に重要と考えられる所見（CTCAE のグレードに基づく Grade 3 又は 4 への異常変化）を集計した（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.6B）。この併合では、本剤 50 mg 群で Grade 3 の高カリウム血症を発現した 1 例（8.3%）、Grade 3 の CPK 増加を発現した 1 例（8.3%）を除き、投与に伴って Grade 3 又は 4 の血液生化学検査の異常を示した被験者はいなかった。

3.3 肝機能検査

3.3.1 肝機能検査：HoFH 患者を対象とした試験の併合

3.3.1.1 記述統計量の経時変化

肝機能検査値（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビン）のベースライン値及びベースラインからの増加量の最大値について、UP1001 試験は全期間（16 週間）の、並びに UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験は Week 26 時点での試験別及び併合で集計した記述統計量を表 93 に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験については、Week 26 時点での漸増による最終用量別の集計結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3A.2 に示す。AEGR-733-030 試験の試験終了（Week 56）までの肝機能検査値（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）について、ベースラインからの変化量の記述統計量を 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.1 に、ベースラインから Week 56 までの増加量の最大値を表 94 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験で測定した肝機能検査値のベースラインからの最大変化量に関する記述統計量を、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、Week 78～296 の継続投与期間、全期間）に表 95 に示す。AEGR-733-030 試験における Week 56 までの ALT 及び AST の時間推移図を図 3 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験である AEGR-733-012 試験における ALT 及び AST の時間推移図はそれぞれ図 4 及び図 5 に示す。

UP1002/AEGR-733-005 試験の全 29 例を Week 26 までで集計し、ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビンのベースラインからの変化量の最大値（平均値）として、それぞれ 72.4 IU/L、43.0 IU/L、20.5 IU/L、0.3 mg/dL（4.5 µmol/L）を得た。これらは AEGR-733-030 試験の 9 例に関する Week 26 までの集計で得られた値 64.2 IU/L、42.6 IU/L、10.3 IU/L、0.06 mg/dL（1.1 µmol/L）と同程度であった。UP1001 試験の 6 例に対する 16 週間投与では、変化量の最大値（平均値）はそれぞれ 279.8 IU/L、207.3 IU/L、18.2 IU/L、0.2 mg/dL（3.7 µmol/L）であり、ALT 及び AST の値は上記 2 試験の結果よりも高かった。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、Week 26 までで集計した肝機能検査値のベースラインからの変化量の最大値（平均値）に、本剤の漸増による最終用量別の各群間で特定の傾向は認められなかった。

AEGR-733-030 試験の投与期間別に集計した場合、ALT のベースラインからの変化量の最大値（平均値）は Week 26 で 23.2 U/L、Week 36 で 5.5 U/L 及び Week 56 で 13.6 U/L であり、AST のベースラインからの変化量の最大値（平均値）はそれぞれ 13.0 U/L、6.8 U/L 及び 11.5 U/L であった。変化量の最大値（平均値）は Week 26 までと Week 56 までで同程度であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算して投与期間別に集計した場合、ALT、AST、ビリルビンのベースラインからの変化量の最大値（平均値）は、継続投与期間中に最大となった。ALT の増加量の最大値（平均値）は Week 26 で 72.4 IU/L、Week 78 で 84.8 IU/L、継続投与期間中は 139.4 IU/L、全投与期間では 132.2 IU/L であった。AST の増加量の最大値（平均値）は Week 26 で 43.0 IU/L、Week 78 で 46.5 IU/L、継続投与期間中は 94.7 IU/L、全投与期間では 82.6 IU/L であった。

これらのパラメータがベースラインから大幅に変動した被験者について、詳細を 2.7.4.3.3.1.2 項に示す。

表 93　肝機能パラメータの最悪値（最高値）のベースラインからの変化量の平均値－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］

パラメータ	記述統計量	UP1001 試験 [1] (N=6)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29)		AEGR-733-030 試験 (N=9)		UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38)	
		ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量
ALT (IU/L)	N[2]	6	6	29	29	9	9	38	38
	平均値	21.2	279.8	28.5	72.4	26.3	64.2	28.0	70.4
	(SD)	(9.02)	(284.51)	(17.45)	(105.90)	(12.48)	(86.76)	(16.27)	(100.63)
AST (IU/L)	N[2]	6	6	29	29	9	9	38	38
	平均値	27.2	207.3	29.0	43.0	23.1	42.6	27.6	42.9
	(SD)	(7.28)	(209.78)	(18.77)	(64.58)	(9.02)	(43.51)	(17.05)	(59.71)
アルカリホスファターゼ (IU/L)	N[2]	6	6	29	29	9	9	38	38
	平均値	96.5	18.2	83.9	20.5	53.1	10.3	76.6	18.1
	(SD)	(24.90)	(22.98)	(29.67)	(45.83)	(16.94)	(7.76)	(30.06)	(40.27)
ビリルビン (mg/dL)	N[2]	6	6	29	29	9	9	38	38
	平均値	0.683	0.215	0.806	0.263	0.559	0.063	0.748	0.216
	(SD)	(0.4401)	(0.0789)	(0.6624)	(0.3745)	(0.1909)	(0.0797)	(0.5927)	(0.3390)
ビリルビン (µmol/L)	N[2]	6	6	29	29	9	9	38	38
	平均値	11.687	3.677	13.792	4.494	9.567	1.078	12.791	3.685
	(SD)	(7.5286)	(1.3493)	(11.3224)	(6.4122)	(3.2665)	(1.3599)	(10.1309)	(5.8035)

1. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
2. ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.3A.1

表 94　肝機能パラメータの最悪値（最高値）のベースラインからの変化量の平均値－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）
［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］

パラメータ	記述統計量	Week 26 まで (N=9)		Week 56 まで (N=9)	
		ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量
ALT (IU/L)	N[1]	9	9	9	9
	平均値	26.3	64.2	26.3	66.1
	(SD)	(12.48)	(86.76)	(12.48)	(85.46)
AST (IU/L)	N[1]	9	9	9	9
	平均値	23.1	42.6	23.1	43.8
	(SD)	(9.02)	(43.51)	(9.02)	(42.49)
アルカリホスファターゼ (IU/L)	N[1]	9	9	9	9
	平均値	53.1	10.3	53.1	11.2
	(SD)	(16.94)	(7.76)	(16.94)	(7.40)
ビリルビン (mg/dL)	N[1]	9	9	9	9
	平均値	0.559	0.063	0.559	0.081
	(SD)	(0.1909)	(0.0797)	(0.1909)	(0.0772)
ビリルビン (µmol/L)	N[1]	9	9	9	9
	平均値	9.567	1.078	9.57	1.39
	(SD)	(3.2665)	(1.3599)	(3.266)	(1.314)

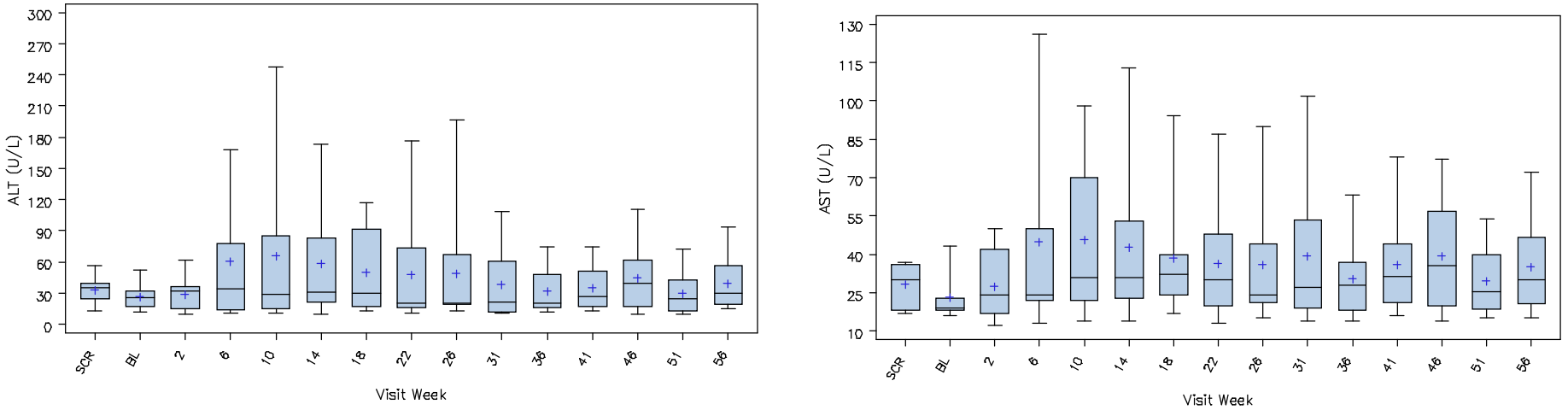
1.　ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.8

表 95　肝機能パラメータの最悪値（最高値）のベースラインからの変化量の平均値－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（投与期間別及び全投与期間）］

		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29)				AEGR-733-012 試験 (N=19)		UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 (N=29)	
		Week 26 まで (N=29)		Week 78 まで (N=29)		Week 78～Week 296		Week 296 まで	
パラメータ	記述統計量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量
ALT (IU/L)	N[1]	29	29	29	29	19	19	29	29
	平均値 (SD)	28.5 (17.45)	72.4 (105.90)	28.5 (17.45)	84.8 (105.63)	26.8 (15.93)	139.4 (221.24)	28.5 (17.45)	132.2 (192.64)
AST (IU/L)	N[1]	29	29	29	29	19	19	29	29
	平均値 (SD)	29.0 (18.77)	43.0 (64.58)	29.0 (18.77)	46.5 (64.09)	24.9 (7.95)	94.7 (136.25)	29.0 (18.77)	82.6 (122.43)
アルカリホスファターゼ (IU/L)	N[1]	29	29	29	29	19	19	29	29
	平均値 (SD)	83.9 (29.67)	20.5 (45.83)	83.9 (29.67)	22.9 (46.11)	87.1 (30.19)	26.9 (39.51)	83.9 (29.67)	29.0 (52.02)
ビリルビン (mg/dL)	N[1]	29	29	29	29	19	19	29	29
	平均値 (SD)	0.806 (0.6624)	0.263 (0.3745)	0.806 (0.6624)	0.328 (0.3971)	0.606 (0.1890)	0.310 (0.2918)	0.806 (0.6624)	0.376 (0.3999)
ビリルビン (µmol/L)	N[1]	29	29	29	29	19	19	29	29
	平均値 (SD)	13.792 (11.3224)	4.494 (6.4122)	13.792 (11.3224)	5.588 (6.8015)	10.373 (3.2260)	5.306 (4.9850)	13.792 (11.3224)	6.426 (6.8441)

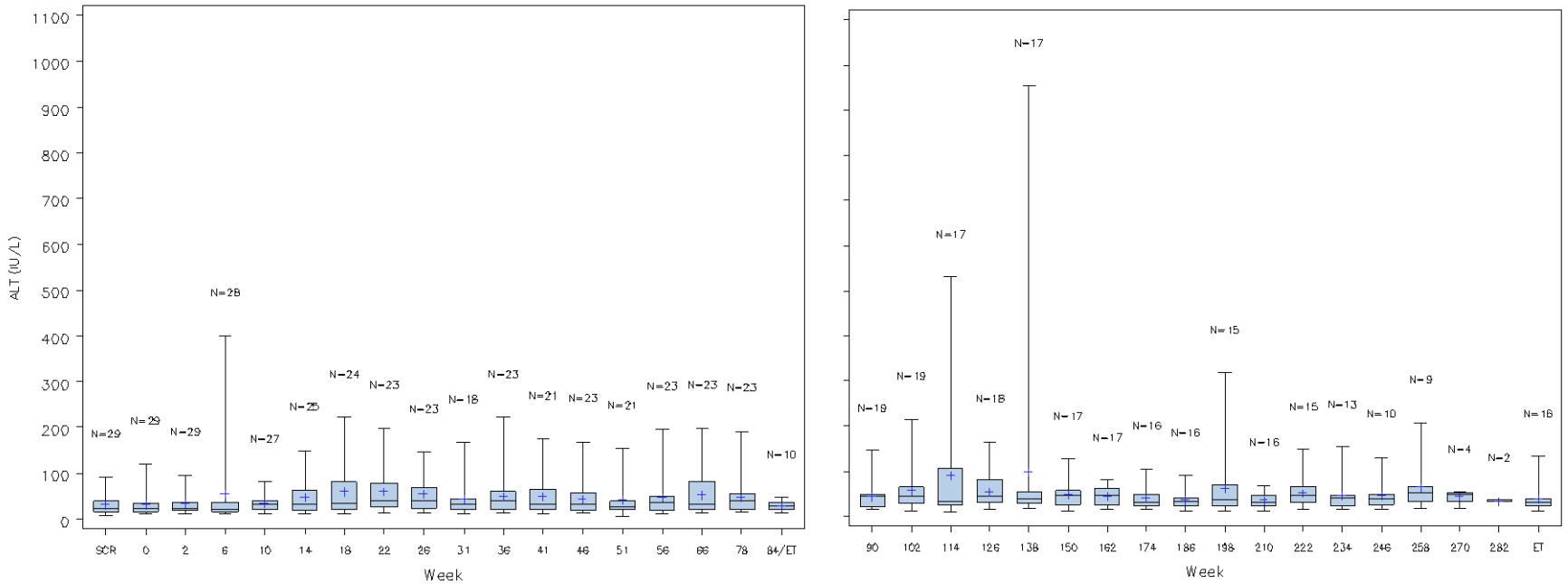
1.　ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.3A.3

図 3　ALT 及び AST の時間推移（箱ひげ図）－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）



略号：SCR = スクリーニング、BL = ベースライン
注：有効性評価期の Week 22 に試験を中止した 1 例（被験者番号 06-04001）の試験終了時のデータは Week 26 に含まれた。
注：ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、ボックス内の横線は中央値を示す。また、+は平均値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Figure 14.3.1、Figure 14.3.2.

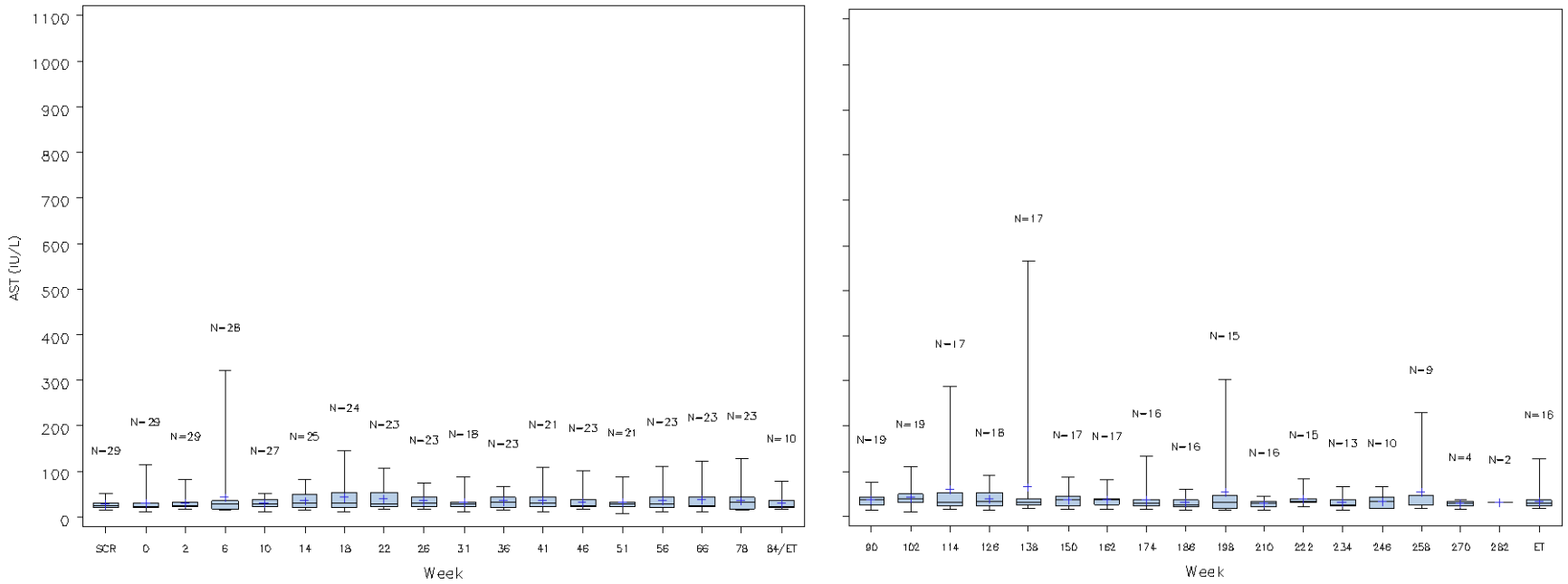
図 4　ALT の時間推移（箱ひげ図）－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（安全性解析対象集団）



注：ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、ボックス内の横線は中央値を示す。また、+は平均値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。84/ET は AEGR-733-012 試験へ移行しなかった UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者の Week 84 又は最終来院日を、ET は AEGR-733-012 試験の最終来院日を示す。

出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.3a

図 5　AST の時間推移（箱ひげ図）－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（安全性解析対象集団）



注：ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、ボックス内の横線は中央値を示す。また、+は平均値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。、84/ET は AEGR-733-012 試験へ移行しなかった UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者の Week 84 又は最終来院日を、ET は AEGR-733-012 試験の最終来院日を示す。

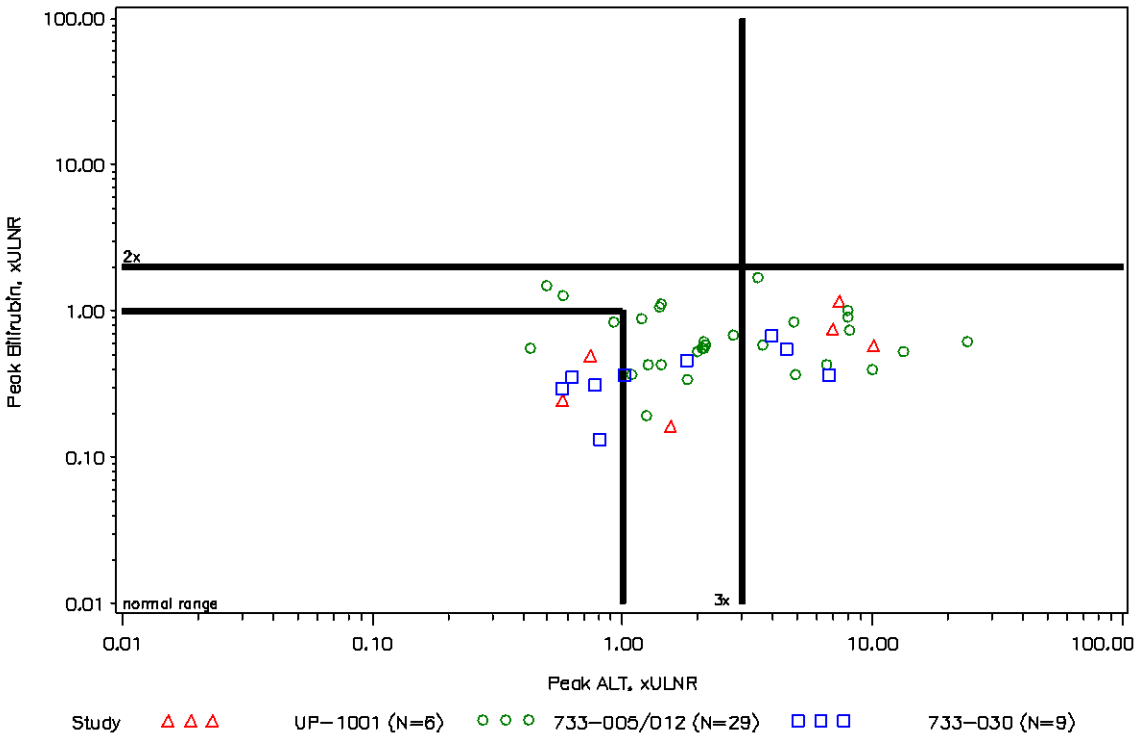
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.3b

3.3.1.2 個々の被験者の変化

個々の被験者の ALT の最悪値と対応する総ビリルビン及び AST の最悪値と対応する総ビリルビンの eDISH プロットをそれぞれ図 6 及び図 7 に示す。

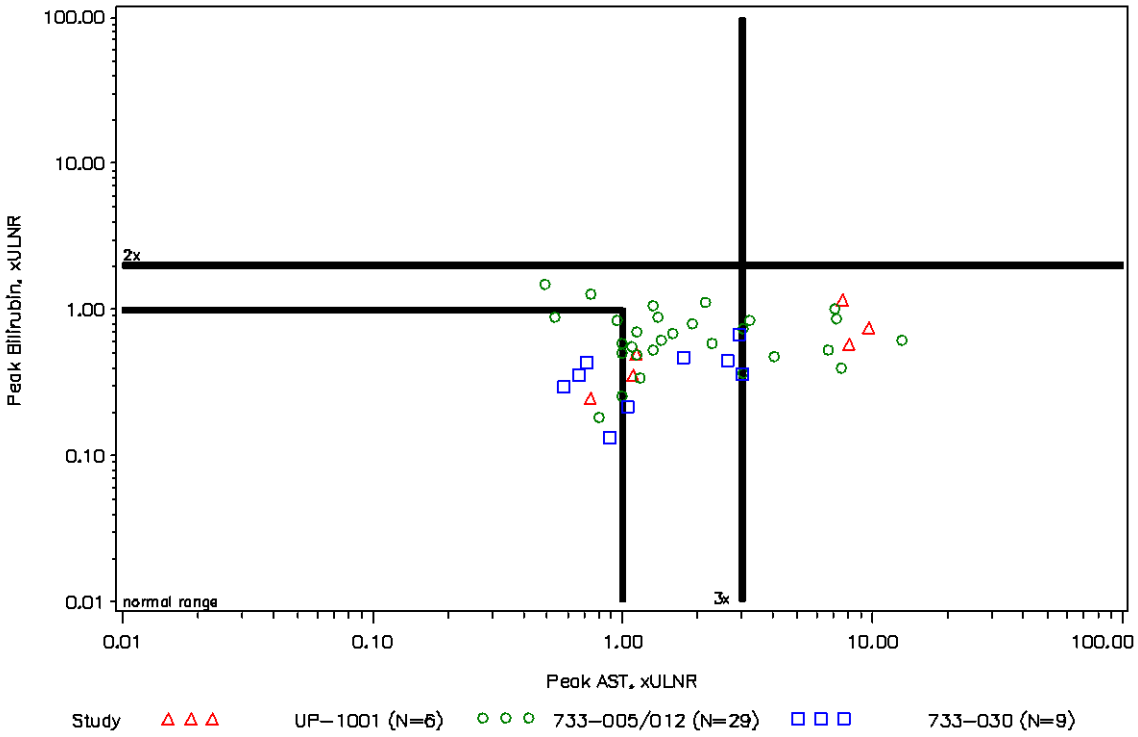
HoFH 患者を対象とした試験の併合では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に上昇し、それに対応する総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者、すなわち、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。

図 6 ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別）
－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注：ALT の最悪値（最高値）と、ALT の最高値が確認された日から±7 日以内に測定されたビリルビンの最高値をプロットした。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.1A

図 7　AST の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別）
－HoFH 患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注：AST の最悪値（最高値）と、AST の最高値が確認された日から±7 日以内に測定されたビリルビンの最高値をプロットした。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.2A

ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍を超える増加

この併合では、UP1001 試験については全投与期間、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験については Week 26 まで肝機能検査値を集計した。得られたベースラインからの最悪値(最高値)の分布を、試験別及び第 3 相試験の併合の結果として表 96 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験を併合し、Week 26 までの集計結果を漸増による最終用量別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.3A.2 に示す。また、AEGR-733-030 試験の Week 26 まで及び Week 56 までの結果を表 97 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で測定した肝機能値のベースラインからの最悪値（最高値）を、基準値上限に対する比として投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、Week 78～296 継続投与期間、全投与期間）に表 98 に示す。AEGR-733-030 試験の Week 56 までの肝機能値について、最悪値（最高値）へのシフト解析の結果を 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.7.2 に示す。

肝機能値の増加が認められた被験者の一覧を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14A に示す。HoFH 患者を対象とした試験の併合の Week 26 までの肝機能値について、CTCAE 規準の Grade に基づいて行ったベースラインからのシフト解析の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.9A.1 に、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）の終了までの肝機能値について、CTCAE 規準の Grade に基づいて行ったベースラインからのシフトを Table 1.4.9A.2 に示す。

UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までのデータ（中央検査機関で測定）では、ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合はそれぞれ 28%（8/29 例）及び 33%（3/9 例）であり、両試験で同程度であった。UP1001 試験では ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は 50%（3/6 例）であった。
UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までに、ALT が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に増加した被験者は、それぞれ 4 例（14%）及び 2 例（22%）であった。同様に、Week 26 までに ALT が基準値上限の 5 倍超～10 倍以下に増加した被験者の割合は、それぞれ 10%及び 11%であり、両試験で同程度であったが、UP1001 試験では 33%と高かった。UP1001 試験の 1 例［被験者番号 01-003（DWOL68）］では、ALT が一時的に基準値上限の 10 倍超～20 倍以下に増加した。本被験者は UP1002/AEGR-733-005 試験にも組み入れられ（被験者番号 01-004）、ALT が再度一時的に基準値上限の 10 倍超～20 倍以下にまで増加した。ただし、この ALT の上昇はいずれの場合も基準値上限の 10 倍をわずかに上回る程度であり（それぞれ基準値上限の 10.2 倍及び 10.6 倍）、本被験者での対応するビリルビンは基準値範囲内であった。AEGR-733-030 試験では、Week 26 までに ALT が基準値上限の 10 倍超～20 倍以上に増加した被験者はいなかった。

AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は UP1001 試験で 50%（3/6 例）、UP1002/AEGR-733-005 試験（Week 26 まで）で 17%（5/29 例）、AEGR-733-030 試験（Week 26 まで）で 11%（1/9 例）であった。Week 26 までに AST が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に増加した被験者の割合は UP1002/AEGR-733-005 試験で 14%、AEGR-733-030 試験で 11%であり、両試験で同程度であった。同様に、AST が基準値上限の 5 倍超～10 倍以下に増加した被験者は、UP1001 試験で 3 例（50%）、UP1002/AEGR-733-005 試験で 1 例（3%［Week 26 まで］）であり AEGR-733-030 試験では AST が基準値上限の 5 倍超に増加した被験者はいなかった。また、UP1001 試験、並びに UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 まででは、基準値上限の 10 倍超に AST が増加した被験者はいなかった。

ビリルビンについては、基準値上限超～1.5 倍以下への増加が 5/44 例（11%）に認められた。内訳は UP1001 試験で 2/6 例（33%）、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までで 3/29 例（10%）であった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、1 例（3%）（被験者番号 11-002）が基準値上限の 1.5 倍超～2 倍以下、別の 1 例（3%）（被験者番号 01-003）で基準値上限の 2 倍以下のビリルビン増加が認められた。被験者番号 01-003 では、ビリルビン増加に併せて ALT が 30 U/L に、AST が 33 U/L に増加した（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14A）。本被験者の総ビリルビンは 2.4 mg/dL であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.5.2）。ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超に増加したケースは全て一過性であり、その次の検査では基準値上限の 1.5 倍未満に低下した。AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計では、ビリルビンが基準値上限超に増加した被験者はいなかった。

アルカリホスファターゼは、3/44 例（7%）の被験者で基準値上限の 1.5 倍超に増加した。内訳は UP1001 試験で 1/6 例（17%）、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までで 2/29 例（7%）であった。AEGR-733-030 試験の Week 26 集計では、基準値上限を超えて増加した被験者はいなかった。

AEGR-733-030 試験の Week 26 以降に、新たに ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者は認められず、Week 26 までの結果と Week 56 までの結果は同じであった。また、AEGR-733-030 試験では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 倍超に増加した被験者もいなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算し、投与期間別に肝機能検査値を評価したが、上昇した検査値が投与期間に応じて一様に悪化するような傾向は認められなかった。AEGR-733-030 試験では、Week 26 より後に ALT 又は AST が新たに基準値上限の 3 倍超に増加した被験者はいなかったが、Week 56 までに ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍に増加した被験者がそれぞれ 3 例及び 1 例認められた。このうち 1 例では、試験期間中に ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した。
UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験を通して 11 例で ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加したが、このうち 7 例では基準値上限の 5 倍超に増加した。特に 1 例は継続投与期間中、一過性に ALT の基準値上限の 20 倍超に増加した。

UP1001 試験の全期間、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計では、ALT 又は AST の増加について、基準値上限の 3 倍超に増加するまでの期間の中央値の解析に Kaplan-Meier 法を用いなかった。この中央値に関する 95%信頼区間（CI）の下限は、各試験で 43 日、155 日、43 日と推定され（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.1 及び Table 1.4.19A.1）、AEGR-733-030 試験の Week 56 までの集計における 95%CI の下

限も同様であった。実際の ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超に増加するまでの期間の中央値は、UP1001 試験で 55 日、UP1002/AEGR-733-005 試験で 78 日、AEGR-733-030 試験で 43 日であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.1）。また、UP1002/AEGR-733-005 試験の投与期間が 78 週間であったこと、AEGR-733-012 試験がその継続試験であったことを考慮した場合、ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超に増加するまでの期間の中央値は、前者の試験では 119 日、後者の試験では 799 日となった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.3）。これは、一部の被験者で投与期間が相応の長期に達するまで、このような ALT 又は AST の増加が発現しなかったことを意味する。

ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超に増加した各被験者について、以下に考察する。

ALT 又は AST の基準値上限の 5 倍を超える増加

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、11 例で ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超に増加した。内訳は UP1001 試験の 3 例、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験の通算で 7 例、AEGR-733-030 試験の 1 例であった。この増加はほとんどのケースで一過性であり、投与中断又は減量により可逆的な様相を呈した。本剤再増量によりトランスアミナーゼ上昇が再発しない被験者も存在した。上述のように、このような ALT/AST の増加は、血清中ビリルビン及びアルカリホスファターゼの臨床上問題となるほどの増加には繋がらなかった。ALT 又は AST の基準値上限の 5 倍超に増加した HoFH 患者について、グラフ表示を含めて詳細に検討し、結果を個々の治験総括報告書（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Section 12.4.2.3、5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.4.4.3、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.4.4.2、5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 12.4.4.2）に記載した。以下に、各試験の該当する被験者について要約する。

UP1001 試験では、3 例が投与期間中に ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超に増加した。1 例（被験者番号 01-002［AROD85］）は、用量 1.0 mg で本剤を 14 日間服用後に一過性に ALT が基準値上限の 5 倍超に増加したが、同じ用量で本剤を継続し、次の検査で ALT は基準値上限の 5 倍未満にまで低下した。また、2 例が 2 回の検査で基準値上限の 5 倍を超える増加を確認された。このうち 1 例（被験者番号 01-003［DWOL68］）では本剤が減量されたが、その後漸増に転じ、予定どおり最大用量 1.0 mg/kg が投与された。別の 1 例（被験者番号 01-006［SDAG82］）は予定された漸増投与を受けた。これらの被験者で、トランスアミナーゼ上昇により本剤の投与を完全に中止した者はいなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験又はその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、両試験を通して基準値上限の 10 倍超～20 倍以下にシフトした 1 例、AEGR-733-012 試験で基準値上限の 20 倍超にシフトした 1 例を含めて、7 例の ALT が基準値上限の 5 倍超にシフトした。いずれの被験者もトランスアミナーゼ上昇により投与を中止することはなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、4 例の ALT が基準値上限の 5 倍超に増加したが、いずれの場合もこの値への初回シフトは初期 26 週の投与期間中に発現した。この 4 例中 3 例のトランスアミナーゼは最高値に到達後、本剤の投与継続中に低下したことから、トランスアミナーゼ上昇は一過性であった。また、本剤用量 10 mg（被験者番号 32-001）、10 mg 及び 40 mg（被験者番号 02-002）、60 mg（被験者番号 12-004）の各被験者では、トランスアミナーゼが基準値上限の 5 倍超～10 倍未満に上昇した。被験者番号 01-004 は、本剤 10 mg を服用中（Week 6）に ALT が基準値上限の 10 倍超に増加したが、その後、40 mg（Week 18、26 及び 78）及び 20 mg（Week 102）の服用期間中に基準値上限の 5 倍超に低下し、更に、40 mg を投与されていた Week 114 では再度基準値上限の 10 倍超にシフトした（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 14.3.3、5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 12.4.4.2 の叙述参照）。本被験者におけるトランスアミナーゼ上昇は、治験実施計画書の規定外であるアルコール摂取が原因であった。本被験者は、アルコール摂取制限に関するコンプライアンス違反のため、治験依頼者により継続試験への参加を中止された。AEGR-733-012 試験では、更に 3 例で ALT が基準値上限の 5 倍超に増加し、その内訳は 1 例で基準値上限の 10 倍超～20 倍未満に増加、別の 1 例で基準値上限の 20 倍超に増加した（このうち、被験者番号 11-004 については以下の簡単な叙述を参照のこと）。被験者番号 23-001 は本剤 60 mg 投与中の Week 114 に、また、40 mg 投与中の Week 198 に ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した。そのほかの検査時点ではいずれも基準値上限の 3 倍未満の増加であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 12.4.4.2）。被験者番号 01-003 は本剤 60 mg 投与中の Week 102 に、ALT 及び AST が共に基準値上限の 10 倍超に増加した。本被験者に対しては、当初、減量が行われ、次いで、60 mg まで漸増されたが、トランスアミナーゼがこのレベルまで上昇することはなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 12.4.4.2）。

被験者番号 11-004 は、継続試験の期間中に ALT が基準値上限の 20 倍超（954 U/L）に、AST が基準値上限の 10 倍超（565 U/L）に増加した。ビリルビンは基準値範囲内を維持した。この事象の発現前に、被験者は通常より若干多めにアルコール摂取していたこと、事象の 4 日前にインフルエンザ治療のためクラリスロマイシンと鎮咳薬を投与されていたこと、最近になり被験者の精神疾患に対して処方が変更され、アゴメラチンが追加されたことが判明した。アゴメラチン、鎮咳用シロップ、クラリスロマイシンは中止され、

本剤も投与中断となったが、その後トランスアミナーゼは速やかに改善した。約 2 ヵ月後に肝生検を行ったが、軽度の脂肪肝を認めたのみで、問題となるような炎症及び線維化は認められなかった。得られたデータによれば、アミノトランスフェラーゼが速やかに回復し、非アルコール性脂肪性肝炎及び肝線維症を示す組織学的な根拠が認められなかったことから、被験者は長期継続投与試験に再度組み入れられた。本剤の投与を再開し、用量漸増により 10 mg、20 mg を経て 40 mg まで投与されたが、ALT、AST がそれぞれ基準値上限の 5 倍超、基準値上限の 3 倍超に増加することはなかった。

AEGR-733-030 試験の 1 例（被験者番号 06-04001）で ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した。この被験者は本剤 10 mg を投与されていた Week 6 に、ALT が基準値上限の約 4.2 倍に増加した。本剤は 5 mg に減量されたが、被験者のトランスアミナーゼは上昇したが持続したため、本剤の投与を中断した。その後、トランスアミナーゼが改善したため、本剤 5 mg の投与を再開した。これにより、再び基準値上限の 5 倍超の ALT が持続したため、本剤は投与中止に至った。投与中止後も本被験者の ALT は増加し、最終投与の 8 日後に基準値上限の 6.7 倍に達した。投与中止から 2 週間後までに本被験者の ALT は減少し始め、投与中止 26 週間後の最終評価時には基準範囲内であった。

2.7.4.5 項に肝機能検査値増加に関するサブグループ別の集計結果を示す。

表 96　肝機能検査異常の最大値－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］

パラメータ 異常値のカテゴリー[2]	UP1001 試験 [1] (N=6) n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の併合 (N=38) n (%)
ALT				
>3～≤5 × ULN	0	4 (13.8)	2 (22.2)	6 (15.8)
>5～≤10 × ULN	2 (33.3)	3 (10.3)	1 (11.1)	4 (10.5)
>10～≤20 × ULN	1 (16.7)	1 (3.4)	0	1 (2.6)
>20 × ULN	0	0	0	0
AST				
>3～≤5 × ULN	0	4 (13.8)	1 (11.1)	5 (13.2)
>5～≤10 × ULN	3 (50.0)	1 (3.4)	0	1 (2.6)
>10～≤20 × ULN	0	0	0	0
>20 × ULN	0	0	0	0
ビリルビン				
>ULN～≤1.5 × ULN	2 (33.3)	3 (10.3)	0	3 (7.9)
>1.5～≤2 × ULN	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
>2 × ULN	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
アルカリホスファターゼ				
>1.5 × ULN	1 (16.7)	2 (6.9)	0	2 (5.3)

略号：ULN = 基準値上限
1. UP1001 試験の試験期間は 16 週間であった。
2. ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1A.1

表 97　肝機能検査異常の最大値－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）［Week 26 まで及び Week 56 までの集計］

パラメータ 異常値のカテゴリー[1]	Week 26 まで (N=9) n (%)	Week 56 まで (N=9) n (%)
ALT		
>3～≤5 × ULN	2 (22.2)	2 (22.2)
>5～≤10 × ULN	1 (11.1)	1 (11.1)
>10～≤20 × ULN	0	0
>20 × ULN	0	0
AST		
>3～≤5 × ULN	1 (11.1)	1 (11.1)
>5～≤10 × ULN	0	0
>10～≤20 × ULN	0	0
>20 × ULN	0	0
ビリルビン		
>ULN～≤1.5 × ULN	0	0
>1.5～≤2 × ULN	0	0
>2 × ULN	0	0
アルカリホスファターゼ	9	9
>1.5 × ULN	0	0

1　ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1A.1、AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.7.3

表 98　肝機能検査異常の最大値－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験（投与期間別及び全投与期間）］

パラメータ 異常値のカテゴリー[1]	AEGR-733-030 試験 (N=9) n (%)		UP1002/AEGR-733-005 試験 (N=29) n (%)		AEGR-733-012 試験 (N=19) n (%)	全投与期間 (N=29) n (%)
	Week 26 まで	Week 56 まで	Week 26 まで	Week 78 まで	Week 78～Week 296	Week 296 まで
ALT						
>3～≤5 × ULN	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (13.8)	6 (20.7)	2 (10.5)	4 (13.8)
>5～≤10 × ULN	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (10.3)	3 (10.3)	2 (10.5)	5 (17.2)
>10～≤20 × ULN	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (5.3)	1 (3.4)
>20 × ULN	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
AST						
>3～≤5 × ULN	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (13.8)	5 (17.2)	1 (5.3)	4 (13.8)
>5～≤10 × ULN	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	3 (15.8)	4 (13.8)
>10～≤20 × ULN	0	0	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
>20 × ULN	0	0	0	0	0	0
ビリルビン						
>ULN～≤1.5 × ULN	0	0	3 (10.3)	4 (13.8)	5 (26.3)	6 (20.7)
>1.5～≤2 × ULN	0	0	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (5.3)	2 (6.9)
>2 × ULN	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
アルカリホスファターゼ						
>1.5 × ULN	0	0	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	2 (6.9)

略号：ULN = 基準値上限
1.　ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1A.3

ALT 又は AST の基準値上限の 2 倍以上の増加に関する追加評価

HoFH 患者を対象に外国で実施した UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験、並びに UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の通算で、ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上及び 3 倍以上に増加した被験者の割合を 2.7.4.9.4 項 Table 16.2.4 及び Table 16.2.5 に示し、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 26 までの発現時期別の結果を表 99 に、UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した Week 26 より後の発現時期別の結果を表 100 に、Week 26 の最終用量別の結果を表 101 に示す。

UP1001 試験では、トランスアミナーゼの上昇がみられた 3 例全てで ALT 及び AST の両方が基準値上限の 2 倍以上に増加した。ALT 及び AST が初めて基準値上限の 2 倍以上に増加したのは Day 43、Day 55 及び Day 68 であり、本剤の用量はそれぞれ 0.01 mg/kg、0.3 mg/kg 及び 0.3 mg/kg であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14A）。

UP1002/AEGR-733-005 試験の 78 週間の投与期間中、ALT 及び／又は AST が基準値上限の 2 倍以上に増加した被験者は 29 例中 14 例（48%）、3 倍以上に増加した被験者は 10 例（35%）であった。UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験を通算した投与期間には、16 例（55%）で ALT 及び／又は AST の基準値上限 2 倍以上の増加がみられ、11 例（38%）で基準値上限の 3 倍以上の増加が 1 回以上認められた。これらの試験を通して、AST 増加に比べ ALT 増加がより多かった。

発現時期別に評価した場合、ALT 及び／又は AST が基準値上限の 2 倍以上に増加した被験者の割合は、最初の 6 週間では 11%以下と比較的低かったが、本剤の低用量が投与された Week 6～10 では 22%と高く、Week 14～26 の評価時期では 23%～25%であった。Week 26 より後では、ALT 及び／又は AST が基準値上限の 2 倍以上に増加した被験者の割合が 15%～39%であり、時間の経過に伴って発現率が上昇する傾向はみられなかった。トランスアミナーゼの基準値上限の 3 倍以上の上昇についても、同様の傾向が認められた。

漸増による最終用量別に評価した場合、ALT 及び／又は AST 増加の発現率は低用量群（5 mg 及び 10 mg）では低かった。ALT 及び／又は AST が基準値上限の 2 倍以上に増加した被験者の割合が最も高かったのは、最終用量 40 mg 群で 86%であり、最終用量 20 mg 群では 67%、60 mg 群では 46%と低かった。同様に、トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍以上に上昇した被験者の割合は、最終用量 5 mg 群及び 10 mg 群で最も低く、20 mg 群、40 mg 群及び 60 mg 群ではそれぞれ 33%、57%及び 36%であった。このような傾向は予想された結果である。最終用量が 5 mg 又は 10 mg であった 5 例のうち、4 例が Week 26 より前に治験薬の投与を中止した。また、被験者の忍容性によって用量を漸増することとしたため、20 mg 又は 40 mg 投与時に肝機能値の増加が認められた被験者には、60 mg への更なる増量は行われなかった。

表 99　ALT 及び AST 増加の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 まで）］

	本剤群						
	0～2 weeks (n=29) n (%)	>2～6 weeks (n=28) n (%)	>6～10 weeks (n=27) n (%)	>10～14 weeks (n=27) n (%)	>14～18 weeks (n=26) n (%)	>18～22 weeks (n=25) n (%)	>22～26 weeks (n=24) n (%)
ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	2 (6.9)	3 (10.7)	6 (22.2)	2 (7.4)	6 (23.1)	6 (24.0)	6 (25.0)
ALT が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	2 (6.9)	3 (10.7)	6 (22.2)	2 (7.4)	6 (23.1)	5 (20.0)	6 (25.0)
AST が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	2 (6.9)	0	3 (11.1)	0	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.7)
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.7)
ALT が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.7)
AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	0	0	2 (7.4)	0	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.2)

出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.2.7

表 100　ALT 及び AST 増加の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験（安全性解析対象集団）
［発現時期別（Week 26 より後）］

	本剤群						
	>26～36 weeks (n=23) n (%)	>36～46 weeks (n=23) n (%)	>46～56 weeks (n=23) n (%)	>56～78 weeks (n=23) n (%)	>78～102 weeks (n=20) n (%)	>102～126 weeks (n=19) n (%)	>126～296 weeks (n=18) n (%)
ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	9 (39.1)	7 (30.4)	7 (30.4)	8 (34.8)	3 (15.0)	4 (21.1)	4 (22.2)
ALT が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	9 (39.1)	7 (30.4)	7 (30.4)	8 (34.8)	3 (15.0)	4 (21.1)	4 (22.2)
AST が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (4.3)	4 (17.4)	3 (15.0)	2 (10.5)	2 (11.1)
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	6 (26.1)	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (10.0)	2 (10.5)	2 (11.1)
ALT が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	6 (26.1)	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (10.0)	2 (10.5)	2 (11.1)
AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	3 (13.0)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (5.0)	2 (10.5)	1 (5.6)

出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.2.8

表 101　ALT 及び AST 増加の発現率
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）
［Week 26 における最終用量別］

	Week 26 における最終用量					合計 (N=29) n (%)
	5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=11) n (%)	
ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	1 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (45.5)	16 (55.2)
ALT が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	1 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (45.5)	16 (55.2)
AST が基準値上限の 2 倍以上を示した被験者	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (42.9)	4 (36.4)	10 (34.5)
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	1 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (57.1)	4 (36.4)	11 (37.9)
ALT が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	1 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (57.1)	4 (36.4)	11 (37.9)
AST が基準値上限の 3 倍以上を示した被験者	1 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (36.4)	9 (31.0)

出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.2.6

3.3.1.3　肝機能検査異常の発現までの投与期間と持続期間

UP1001 試験の全投与期間、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験については Week 26 までを集計し、Kaplan-Meier 法によりトランスアミナーゼの異常シフト（特に ALT、AST の基準値上限の 3 倍を超える増加）の発現時期と持続期間を、試験別に、また、併合データによる解析結果をそれぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.1 及び Table 1.4.19A.1 に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験については、結果を漸増による最終用量別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.2 及び Table 1.4.19A.2 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）については、両試験を通算してトランスアミナーゼ上昇の発現時期と持続期間に関する Kaplan-Meier 解析の結果を投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、Week 78～296 継続投与期間、全投与期間）にそれぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17A.3 及び Table 1.4.19A.3 に示す。

UP1001 試験の全期間、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計では、ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超に増加するまでの期間の中央値の解析に Kaplan-Meier 法を用いなかった。この中央値に関する 95%CI の下限は、各試験で 43 日、155 日、43 日と推定され、AEGR-733-030 試験の Week 56 までの集計における 95%CI の下限も同様であった。実際の ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍超に増加するまでの期間の中央値は、UP1001 試験で 55 日、UP1002/AEGR-733-005 試験で 78 日、AEGR-733-030

試験で 43 日であった。また、UP1002/AEGR-733-005 試験の投与期間が 78 週間であったこと、AEGR-733-012 試験がその継続試験であったことを踏まえると、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加すまでの期間の中央値は、先行試験では 119 日、継続試験では 799 日となった。これは、一部の被験者で投与期間が相応の長期に達するまで、このような ALT 又は AST の増加が発現しなかったことを意味する。

トランスアミナーゼ上昇の持続期間（基準値上限の 3 倍を超える増加から基準値範囲内へ回復までの期間）の中央値は UP1001 試験で 36 日であり、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計ではいずれも 29 日であった。AEGR-733-030 試験の Week 56 までの集計における中央値も同様であった。トランスアミナーゼ上昇の持続期間の中央値に用量依存性は認められなかった。また、UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験（AEGR-733-012 試験）では、期間中のトランスアミナーゼ上昇の持続期間は 86 日となり、これは先行試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び両試験通算で見られた 29 日より長かった。

3.3.2 肝機能検査：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

3.3.2.1 記述統計量の経時変化

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いて、肝機能検査（ALT、AST、アルカリホスファターゼ及びビリルビン）について、ベースライン値とベースラインからの最大増加量を記述統計量として算出した結果を表 102 に示す。

ALT のベースラインからの最大の変化量の平均値は本剤高用量群で 56.3 IU/L と最も高く、漸増群、低用量群及び中用量群でのベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ 40.6、16.0 及び 31.3 IU/L であった。プラセボ群、実薬対照群は共に 6.6 IU/L であった。AST のベースラインからの最大の変化量の平均値は、本剤漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 22.4、10.7、17.0 及び 33.0 IU/L、プラセボ群及び実薬対照群ではそれぞれ 5.0 及び 4.4 IU/L であった。

アルカリホスファターゼ及びビリルビンのベースラインからの最大の変化量の平均値は、各用量の本剤群、プラセボ群、実薬対照群で同程度であった。

表 102　肝機能検査のベースライン値及びベースラインからの最大の増加量
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

		本剤群[1]								対照群			
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77)		低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244)		中用量 (10 mg) (N=99)		高用量 (25-100 mg) (N=62)		プラセボ (N=116)		実薬対照 (N=78)	
パラメータ（単位）	記述統計量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量
ALT (IU/L)	N[2]	77	77	243	243	98	98	61	61	116	116	76	76
	平均値	17.9	40.6	14.0	16.0	15.6	31.3	24.2	56.3	18.0	6.6	17.6	6.6
	(SD)	(10.27)	(50.34)	(6.71)	(29.99)	(7.68)	(69.51)	(11.96)	(95.66)	(8.60)	(9.92)	(13.84)	(8.25)
AST (IU/L)	N[2]	77	77	243	243	98	98	61	61	116	116	76	76
	平均値	19.1	22.4	16.6	10.7	17.9	17.0	23.5	33.0	19.0	5.0	18.9	4.4
	(SD)	(6.57)	(34.98)	(6.80)	(18.75)	(5.09)	(37.16)	(7.27)	(45.19)	(5.32)	(9.91)	(6.48)	(5.35)
アルカリホスファターゼ (IU/L)	N[2]	77	77	243	243	98	98	61	61	116	116	76	76
	平均値	62.6	7.1	50.5	4.8	56.2	4.9	76.1	5.4	61.5	4.2	60.0	7.2
	(SD)	(20.37)	(9.05)	(14.55)	(7.08)	(15.45)	(8.44)	(15.41)	(9.20)	(18.29)	(4.23)	(18.18)	(8.57)
ビリルビン (mg/dL)	N[2]	77	77	243	243	98	98	61	61	116	116	76	76
	平均値	0.526	0.104	0.491	0.140	0.523	0.104	0.608	0.066	0.518	0.112	0.535	0.163
	(SD)	(0.2147)	(0.1151)	(0.2088)	(0.1501)	(0.2511)	(0.1621)	(0.2734)	(0.1031)	(0.2297)	(0.1276)	(0.2433)	(0.1735)
ビリルビン (µmol/L)	N[2]	77	77	243	243	98	98	61	61	116	116	76	76
	平均値	8.998	1.771	8.395	2.401	8.941	1.782	10.400	1.121	8.858	1.921	9.150	2.793
	(SD)	(3.6727)	(1.9691)	(3.5709)	(2.5678)	(4.2960)	(2.7736)	(4.6770)	(1.7635)	(3.9280)	(2.1827)	(4.1623)	(2.9674)

表 102　肝機能検査のベースライン値及びベースラインからの最大の増加量
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）（続き）

		本剤群[1]								対照群			
		用量漸増 (5-10 mg) (N=77)		低用量 (2.5-7.5 mg) (N=244)		中用量 (10 mg) (N=99)		高用量 (25-100 mg) (N=62)		プラセボ (N=116)		実薬対照 (N=78)	
パラメータ（単位）	記述統計量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量
GGT 最大値 (IU/L)	N[2]	0	0	0	0	12	12	60	60	56	56	0	0
	平均値					19.0	3.8	28.4	21.3	25.3	4.3		
	(SD)					(5.91)	(2.82)	(13.65)	(54.36)	(13.59)	(8.49)		

1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。

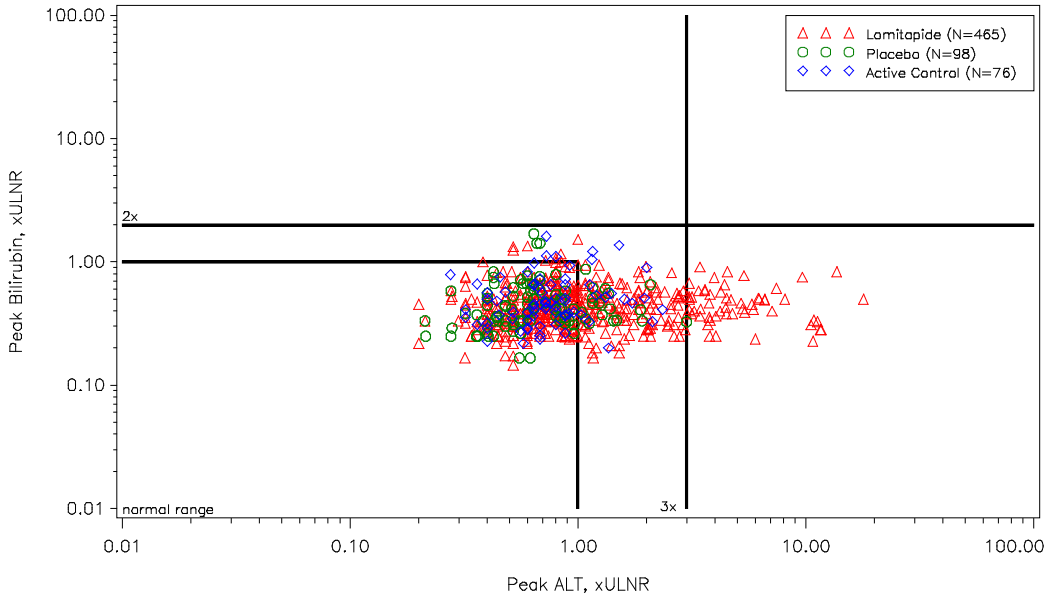
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.3C

3.3.2.2 個々の被験者の変化

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合により、被験者の ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン、AST の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビンを、それぞれ図 8 及び図 9 に eDISH プロットした。

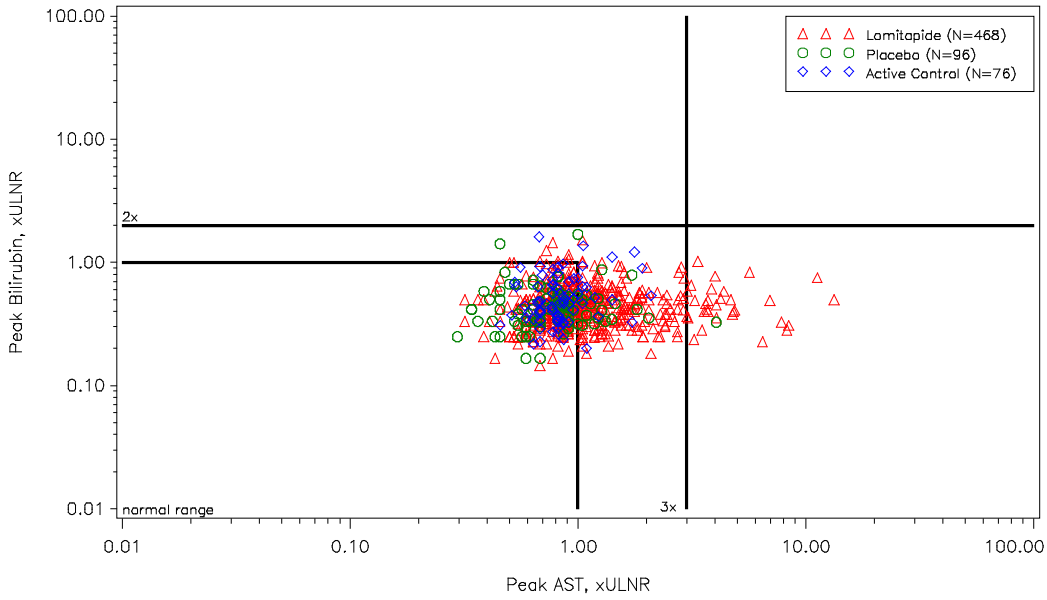
多数の被験者では、ALT、AST、ビリルビンが基準値範囲内であることが示された。また、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加し、それに対応する総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者、すなわち、Hy's Law に該当する被験者はいなかった。

図 8 ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別）
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注：ALT の最悪値（最高値）と、ALT の最高値が確認された日から±7 日以内に測定されたビリルビンの最高値をプロットした。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.1C

図 9　AST の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビン（試験別）
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）



注：AST の最悪値（最高値）と、AST の最高値が確認された日から±7 日以内に測定されたビリルビンの最高値をプロットした。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.15.2C

この併合において、被験者がベースライン後に示した肝機能検査値の最大値を基準値上限に対する相対比に基づいて集計した結果を表 103 に示す。肝機能検査値の上昇に関する被験者一覧を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14C に示す。

基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に ALT が増加した被験者の割合は、本剤の漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 14%、2%、7%及び 15%、基準値上限の 5 倍超～10 倍以下に増加した被験者の割合は 10%、1%、2%及び 3%であった。この併合では、本剤群の 8 例が基準値上限の 10 倍超～20 倍以下の ALT 増加が認められ、用量群別の内訳はそれぞれ 0%、1%、5%及び 2%であった。図 8 に示すように、ALT が基準値上限の 10 倍超に増加した被験者は全てビリルビンが基準値範囲内であった。ALT が基準値上限の 20 倍超に増加した被験者はいなかった。また、プラセボ群、実薬対照群では、ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者はいなかった。

全ての本剤群において、AST 増加の発現率は ALT 増加の発現率より低かった。AST が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に増加した被験者の割合は、漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 10%、2%、7%及び 3%、また、基準値上限の 5 倍超～10 倍以下に増加した被験者の割合はそれぞれ 1%、1%、2%及び 2%であった。基準値上限の 10 倍超～20 倍以下に AST が増加したのは 2 例で、用量群別の内訳はそれぞれ 1%、0%、1%、

0%であった。図 9 に示すように、AST が基準値上限の 10 倍超に増加した被験者はいずれもビリルビンが基準値範囲内であった。AST が基準値上限の 20 倍超に増加した被験者はいなかった。また、プラセボ群の 1 例（1%）では AST が基準値上限の 3 倍超～5 倍以下に増加した。

漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でビリルビンが基準値上限未満～1.5 倍以下に増加した被験者の割合は、それぞれ 0%、3%、4%及び 2%、プラセボ群で 3%、実薬対照群で 7%であった。基準値上限の 1.5 倍超～2 倍以下に増加した割合はこれより低く、低用量群及び中用量群でそれぞれ 1%未満及び 2%、プラセボ群、実薬対照群ではいずれも 1%であった。本剤群では、投与開始後にビリルビンが基準値上限の 2 倍超に増加した被験者はいなかったが、実薬対照群の 1 例（1%）にこのレベルの増加が認められた。

アルカリホスファターゼについては、全ての投与群で基準値上限の 1.5 倍超への増加は低頻度（1%以下）であった。

表 103 肝機能検査異常の最大値
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団）

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

ULN=基準値上限
1. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
2. ベースラインと比較して上昇した値のみを示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.13.1B

各投与群において、曝露量（人・年）と併せて肝機能検査異常（Grade 3［基準値上限の5倍超に相当］）の発現率を算出した結果を2.7.4.9.1 項 Table 1.4.6H に示す。Grade 3 のALT 増加の人・年あたりの発現率は本剤の漸増群、中用量群、高用量群で同程度であった（それぞれ 0.40、0.38、0.36 人・年）が、低用量群ではこれらを下回った（0.08 人・年）。同様の結果は AST の発現率についても見られ、漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 0.10、0.03、0.16 及び 0.12 人・年であった。

肝機能検査に関する被験者の部分集団別の解析結果を2.7.4.5 項に記載した。

3.3.2.3　肝機能検査異常の発現までの投与期間と持続期間

トランスアミナーゼ上昇の発現までの投与期間と持続期間について、特に ALT 又は AST の異常（基準値上限の 3 倍超）に注目して、Kaplan-Meier 法により解析した結果を2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17B 及び Table 1.4.19B に示す。2.7.4.9.1 項 Table 1.4.17B には、異常発現までの期間に関する記述統計量も示す。ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍を超える異常発現までの投与期間中央値は、本剤の漸増群で 100 日と推定されたが、そのほかの用量群については推定値がない。実際の異常発現までの投与期間中央値は漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 58、53、30 及び 22 日であった。

トランスアミナーゼ上昇の持続期間（基準値上限の 3 倍を超える増加の発現から基準値範囲内へ回復するまでの期間）の中央値は、本剤の漸増群、低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 27、15、24.5 及び 49 日であった。

3.3.3　肝機能検査：単回投与試験の併合

3.3.3.1　記述統計量の経時変化

単回投与試験の併合において、試験期間中の肝機能検査値について、用量群別に実際のベースライン値とベースラインからの最大増加量を記述統計量として算出し、表 104 に示す。上記肝機能パラメータのベースラインからの変化量について、本剤の各用量群間、本剤群とプラセボ群の間に差は認められなかった。

表 104　肝機能検査のベースライン値及びベースラインからの最大の増加量－単回投与試験の併合（安全性解析対象集団）

パラメータ（単位）	記述統計量	本剤群										プラセボ群 (N=26)	
		1-25 mg (N=18)		50 mg (N=12)		50 mg 内服液 (N=12)		60 mg (N=16)		≥100 mg (N=13)			
		ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量	ベースライン	ベースラインからの変化量
ALT 最大値 (IU/L)	N[1]	18	18	12	12	12	12	16	16	13	13	26	26
	平均値 (SD)	21.0 (12.02)	8.2 (12.27)	22.5 (8.95)	2.8 (2.62)	30.5 (13.27)	5.3 (12.46)	24.9 (7.55)	2.9 (5.47)	20.4 (6.41)	0.8 (1.52)	22.4 (9.75)	3.3 (4.44)
アルカリホスファターゼ 最大値 (IU/L)	N[1]	18	18	12	12	12	12	16	16	13	13	26	26
	平均値 (SD)	73.8 (21.39)	9.6 (5.90)	57.2 (12.48)	4.5 (5.62)	80.8 (22.35)	1.8 (3.52)	75.8 (18.46)	5.4 (6.71)	66.3 (14.71)	4.2 (6.47)	69.3 (16.82)	6.1 (3.75)
AST 最大値 (IU/L)	N[1]	18	18	12	12	12	12	16	16	13	13	26	26
	平均値 (SD)	22.7 (9.40)	3.2 (5.04)	24.6 (9.04)	2.3 (2.18)	20.3 (4.50)	1.2 (3.74)	26.5 (6.76)	1.1 (2.54)	20.5 (7.62)	1.6 (1.71)	21.6 (5.40)	2.4 (2.79)
ビリルビン 最大値 (mg/dL)	N[1]	18	18	12	12	12	12	16	16	13	13	26	26
	平均値 (SD)	0.811 (0.3179)	0.050 (0.0857)	0.608 (0.1621)	0.092 (0.0900)	0.433 (0.1435)	0.183 (0.1697)	0.575 (0.2517)	0.050 (0.0966)	0.746 (0.1450)	0.046 (0.0776)	0.662 (0.2815)	0.069 (0.0970)
ビリルビン 最大値 (µmol/L)	N[1]	18	18	12	12	12	12	16	16	13	13	26	26
	平均値 (SD)	13.871 (5.4373)	0.856 (1.4677)	10.403 (2.7725)	1.568 (1.5396)	7.410 (2.4547)	3.135 (2.9014)	9.833 (4.3034)	0.855 (1.6520)	12.759 (2.4795)	0.789 (1.3274)	11.313 (4.8157)	1.184 (1.6606)
GGT 最大値 (IU/L)	N[1]	18	18	12	12	12	12	16	16	13	13	26	26
	平均値 (SD)	25.3 (10.15)	4.9 (6.11)	23.2 (10.29)	3.8 (2.96)	23.3 (9.31)	4.1 (6.33)	19.8 (9.10)	1.9 (2.80)	29.2 (17.11)	2.2 (2.42)	22.6 (9.94)	2.5 (1.79)

1.　ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.3B

3.3.3.2 個々の被験者の変化

被験者の ALT の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビンを 2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.15.1B に、AST の最悪値（最高値）と対応する総ビリルビンを Figure 1.4.15.2B にプロットした。この併合では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に、また、対応する総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超に同時に増加した者、すなわち Hy's law に該当する可能性のある被験者はいなかった。

肝機能検査パラメータの増加が認められた被験者の一覧を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.14B に示す。

単回投与試験の併合では、ALT 又は AST が基準値上限の 2 倍超に増加した被験者、若しくは、アルカリホスファターゼが基準値上限の 1.5 倍超に増加した被験者はいなかった。1～25 mg の範囲で本剤の投与を受けた被験者のうち 3 例に、1 又は複数の検査時点で基準値上限を超える総ビリルビンの増加が認められた（最悪値は 1 mg 投与の 1 例で基準値上限の 1.5 倍、5 mg 投与の 1 例で基準値上限の 1.1 倍、25 mg 投与の 1 例で基準値上限の 1.1 倍）。この 3 例はいずれも総ビリルビンの最終評価で基準値範囲内であった。プラセボ投与の 2 例も基準値上限を超える総ビリルビンを示し、最大値は基準値上限の 1.6 倍に達した。

3.4 肝脂肪量

本剤の作用機序に対応して、核磁気共鳴分光法により肝臓のトリグリセリド含量の増加が認められた。一部の被験者では、本剤の投与継続に伴い肝臓のトリグリセリドが自然経過で低下したが、大多数の被験者では上昇したレベルが投与期間中持続した。本剤の投与を中止した被験者では、肝臓の脂肪蓄積が速やかに改善した。

3.4.1 肝脂肪量：HoFH 患者を対象とした試験の併合

肝脂肪量の割合（肝脂肪率）について、UP1001 試験の試験終了までに得られた、ベースライン値及びベースラインからの変化量の平均値を表 105 に示す。UP1001 試験では、肝脂肪率はベースライン時の 3%から変化量で 19%（平均値）増加した。投与終了後 4 週間経過した Week 20 の最終測定では、肝脂肪率のベースライン変化量の平均値は 5%となり、本剤の投与の中止により肝脂肪率は速やかな可逆性を示すことが分かった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、肝脂肪率はベースライン時の 1%未満から、その変化量（平均値）として Week 26 には 8%増加した。AEGR-733-030 試験でも同様の結果が得られ、肝脂肪率はベースライン時の 4%から、その変化量（平均値）として Week 26 には 8%の増加を示した。肝脂肪率の変化を漸増による最終用量別では、ベースラインと Week 26 との比較で用量に伴った増加傾向は明確には認められなかった。ただ、漸増に

よる最終用量として 5 mg を投与された 2 例が、そのほかの全ての被験者で見られた増加量（9%以下）と比較して、最大の増加量（18%）を示した。

AEGR-733-030 試験における肝脂肪率の推移について、記述統計量の要約を表 106 に、箱ひげ図を図 10 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した長期投与期間中の肝脂肪率の推移については、記述統計量の要約を表 107 に、箱ひげ図を図 11 に示す。これらの全体の記述統計量は 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.20A.3 に、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の漸増による最終用量別の結果は、2.7.4.9.1 項 Table 1.4.20A.2 に示す。

これらの図表より、いずれの試験においても Week 26 に初めて増加を示した肝脂肪率は、以降も本剤の投与を継続する中でそのレベルを安定的に維持する、又はごく軽度の増加傾向を示す程度であった。

表 105　肝脂肪率のベースライン値及びベースラインからの変化量
－UP1001 試験（安全性解析対象集団）

評価時点 **記述統計量**	**UP1001 試験 [1]** **(N=6)**
ベースライン　– n[2]	6
平均値 (SD)	3.417 (2.2004)
中央値	2.000
最小値, 最大値	2.00, 6.50
Week 16/Week 26[3] におけるベースラインからの変化量　– n[2]	6
平均値 (SD)	19.250 (12.9219)
中央値	20.500
最小値, 最大値	3.00, 37.50
ベースラインから最終評価時 [4] までの変化量	6
平均値 (SD)	4.917 (12.2573)
中央値	0.500
最小値, 最大値	−4.00, 29.50

注：肝脂肪率は NMRS を用いて評価した。
1. 試験期間は 16 週間であった。
2. ベースライン（投与前）及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。
3. Week 16 に肝脂肪を評価した。
4. 最終投与 4 週間後の Week 20 を最終評価時の値とした。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.20A.1

表 106 肝脂肪率のベースライン値及びベースラインからの変化量
－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

評価時点 記述統計量	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン		
被験者数	9	
平均値 (SD)	3.20 (4.939)	
中央値	1.50	
最小値, 最大値	0.1, 15.7	
Week 26/LOCF		
被験者数	9	9
平均値 (SD)	15.62 (14.042)	12.42 (11.662)
中央値	7.80	7.20
最小値, 最大値	2.1, 38.8	1.8, 37.3
Week 56		
被験者数	8	8
平均値 (SD)	12.71 (13.059)	11.08 (12.525)
中央値	6.60	5.25
最小値, 最大値	3.9, 41.7	3.6, 40.2

出展：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］ Table 14.3.5.11.1

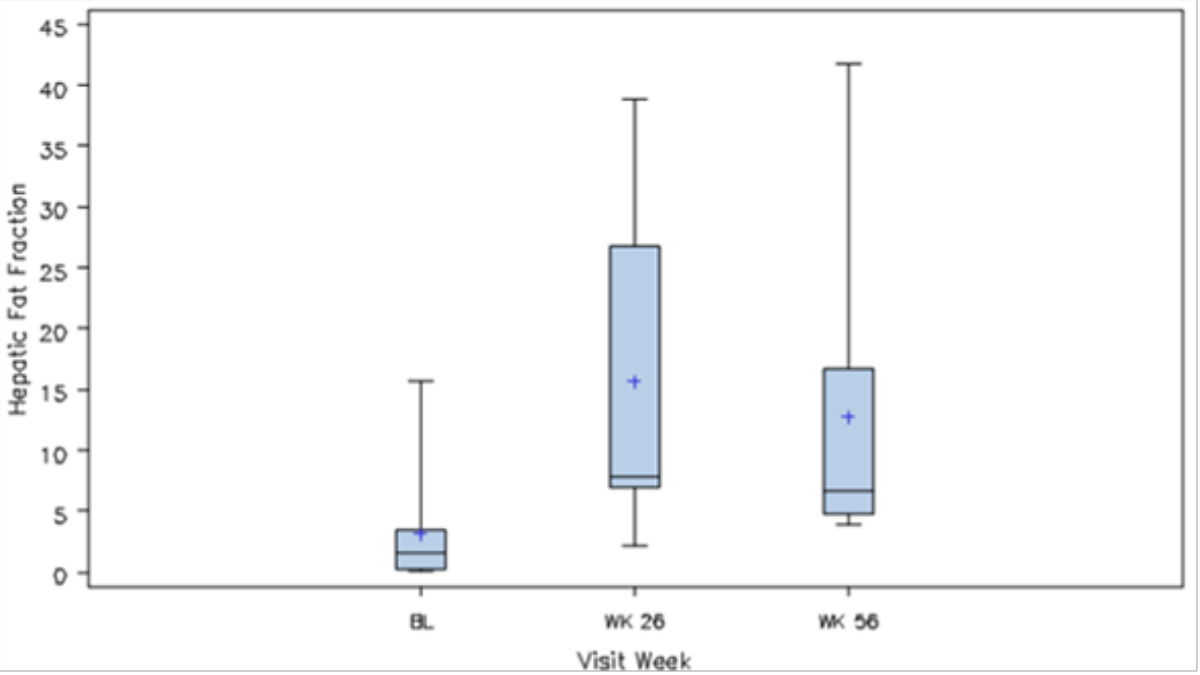
表 107 肝脂肪率のベースライン値及び試験終了までの各評価時点におけるベースラインからの変化量－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）

評価時点 記述統計量	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（通算）(N=29)	
	測定値	ベースラインからの変化量
ベースライン、被験者数 [1]	23	
平均値 (SD)	0.873 (0.9587)	NA
中央値	0.660	
最小値, 最大値	0.00, 3.79	
Week 26、被験者数 [1]	22	22
平均値 (SD)	8.971 (7.9071)	8.058 (7.4597)
中央値	6.730	5.930
最小値, 最大値	0.75, 33.64	0.35, 29.85
Week 78、被験者数 [1]	21	21
平均値 (SD)	8.203 (5.2109)	7.374 (5.4106)
中央値	6.830	5.880
最小値, 最大値	0.58, 19.02	0.01, 18.33
Week 126、被験者数 [1]	15	15
平均値 (SD)	10.381 (7.8945)	9.879 (7.8940)
中央値	7.660	7.280
最小値, 最大値	1.57, 24.74	0.99, 24.05
Week 174、被験者数 [1]	16	16
平均値 (SD)	10.764 (6.0188)	10.169 (5.9371)
中央値	9.960	9.630
最小値, 最大値	0.64, 22.03	0.24, 22.03
Week 222、被験者数 [1]	14	14
平均値 (SD)	12.066 (5.7971)	11.446 (5.6667)
中央値	12.205	11.895
最小値, 最大値	4.74, 22.68	3.88, 22.68
最終評価時点 [2]、被験者数 [1]	23	23
平均値 (SD)	10.533 (9.9205)	9.659 (9.7616)
中央値	8.780	8.110
最小値, 最大値	0.00, 44.30	−1.78, 41.63

1. ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。
2. 継続試験に移行しなかった被験者では UP1002/AEGR-733-005 試験の最終評価時点、及び継続試験に移行した被験者では AEGR-733-012 試験の最終評価時点のデータを示した。

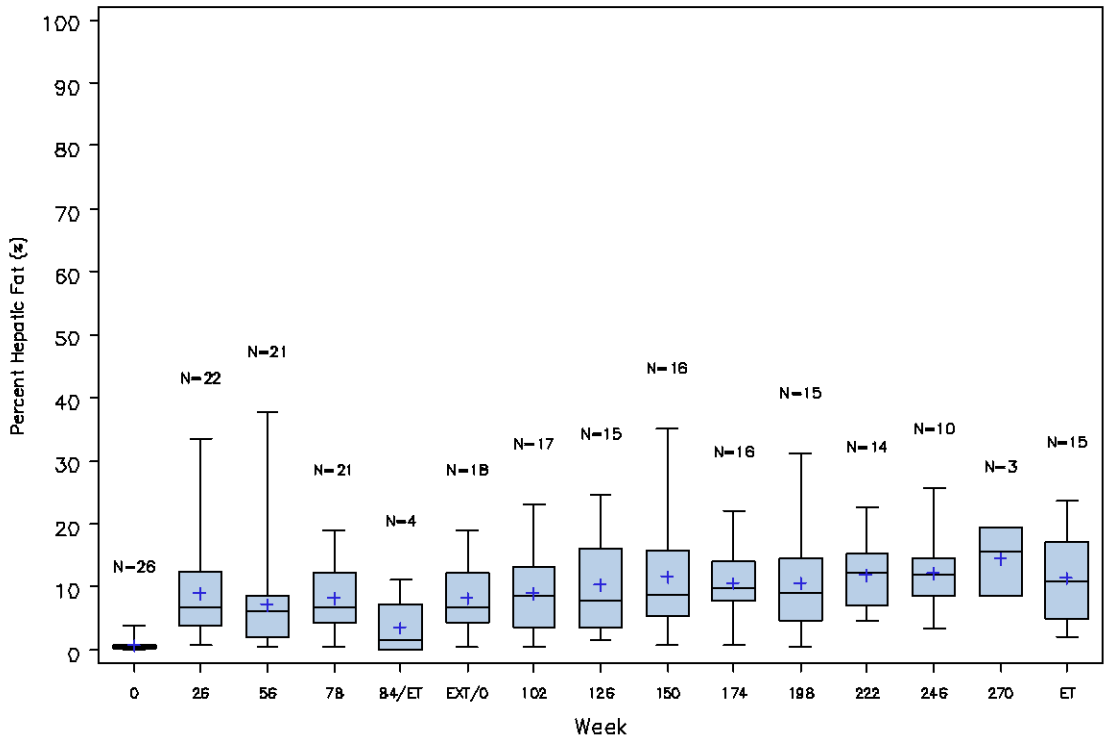
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.20A.3

図 10　肝脂肪率の時間推移（箱ひげ図）
－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）



略号：BL = ベースライン
注：有効性評価期の Week 22 に試験を中止した 1 例（被験者番号 06-04001）の試験終了時のデータは Week 26 に含まれた。
注：ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、ボックス内の横線は中央値を示す。また、+は平均値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 14.3.5

図 11　肝脂肪率の時間推移（箱ひげ図）
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）



注：ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、ボックス内の横線は中央値を示す。また、+は平均値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。
出典：5.3.5.3-2 ISS Figure 1.4.19

HoFH 患者を対象とした試験における肝脂肪率のベースラインからの増加量（最大値）を試験別及び投与期間別に、表 108 に示す。第 3 相試験については、Week 26 までの漸増による最終用量別の集計の結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.21A.2 に示す。Week 26 までの結果は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験で同様であった。第 3 相試験全体では、被験者の大多数（21/32 例［66%］）において、Week 26 までの肝脂肪率のベースラインからの増加量（最大値）が 10%以下であったが、両試験の各 1 例（4%）では最大 25%を超えるベースラインからの増加量が認められた。

AEGR-733-030 試験において、Week 56 までの肝脂肪率のベースラインからの増加量（最大値）の推移を評価した結果も同様であった。肝脂肪率のベースラインからの増加量（最大値）は、9 例中 6 例で試験終了まで 15%未満を維持し、1 例で 25%を上回る肝脂肪率が 1 回以上認められた。

AEGR-733-030 試験を完了し、継続試験に移行しなかった 3 例を対象に、最終投与から 4 週間後に肝脂肪の評価を行った。いずれの被験者においても、本剤の投与終了後、肝脂肪量は急速にベースラインのレベルに戻る傾向が認められた。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した全投与期間では、23 例中 11 例が 15%以下の肝脂肪率の増加を維持したが、5 例は少なくとも 1 回の測定で 25%を超えるベースラインからの増加量を示した。この 5 例の肝脂肪率について、25%を超える増加は 1～2 回の測定で得られた一過性のものであり、5 例中 4 例で以降の肝脂肪率が低下した。残りの 1 例では、本剤の投与終了前の最終測定でこのレベルへの肝脂肪率増加が認められた。

表 108 肝脂肪率の最大の変化量
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1001、UP1002/AEGR-733-005、AEGR-733-030 及び AEGR-733-012 試験］

最大の変化量（増加量）	UP1001 試験[1] (N=6)	AEGR-733-030 試験		UP1002/AEGR-733-005 試験 Week 26 まで (N=29)	UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 試験終了まで (N=29)
		Week 26 まで	試験終了まで		
被験者数[1]	6	9	9	23	23
≤5%	1 (16.7)	3 (33.3)	2 (22.2)	10 (43.5)	3 (13.0)
>5%～≤10%	1 (16.7)	2 (22.2)	3 (33.3)	6 (26.1)	5 (21.7)
>10%～≤15%	0	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (17.4)	3 (13.0)
>15%～≤20%	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.3)	3 (13.0)
>20%～≤25%	1 (16.7)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.3)	4 (17.4)
>25%	2 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (4.3)	5 (21.7)

1. ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.21A.1、Table 1.4.21A.3 及び
5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 総括報告書［最終報告］Listing 16.2.8.11

肝脂肪率と ALT/AST の関係を評価するため、UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン、Week 26 及び 78 の肝脂肪率と ALT、肝脂肪率と AST について Pearson の相関係数を算出した（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.1.15.3 及び Table 14.3.4.2.15.3）。核磁気共鳴分光法による Week 26 及び 78 の肝脂肪率と ALT の変動との間に有意な相関関係が検出された（Week 26 : p=0.0250、Week 78 : p<0.0001）。肝脂肪率と AST の間にも、同様に有意な相関関係が検出された（Week 26 : p=0.0006、Week 78 : p=0.0003）。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、肝脂肪率が 5.56%を超える被験者数を確認する目的で、個々の肝脂肪率のデータを評価した。この値は、脂肪肝のカットオフ値として、Szczepaniak らが Dallas Heart Study で示した文献に基づいている（Szczepaniak, 2005 Am J Physiol Endocrinol Metab）。当該解析では、脂肪肝のリスクファクターを持たない（アルコール消費量が少なく、肝機能検査値が基準値範囲内で、肝疾患の既往がない非肥満、非糖尿病の被験者）345 例において、肝脂肪率の基準値上限（95 パーセンタイル）が 5.56%であった。ベースライン時及びベースライン後に 1 回以上肝脂肪を測定された 22 例中 18 例では、NMRS による測定で投与中に 5.56%を超える肝脂肪率が 1 回以上認められた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.14）。18 例中 3 例は、Week 26 に本基準に該当したが、Week 78 までに肝脂肪率が 5.56%未満に低下した（つまり、5.56%を超える上昇は一時的なものであった）。残りのうちの 10 例は Week 26 と Week 78 又は試験の最終評価時点（中止時）に本基準に該当し、4 例では Week 26 における肝脂肪率が 5.56%未満であったが、Week 56 又は 78、若しくは Week 56 及び 78 の両方で 5.56%を超えた。

3.4.2 肝脂肪量：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合により、被験者の肝脂肪率の実測値とベースラインからの変化量（平均値）を経時的に評価した。その結果を表 109 に示す。ただし、本剤漸増群と実薬対照群の肝脂肪率のデータは得られなかった。

ベースラインにおける肝脂肪率の平均値は本剤の低用量群、中用量群及び高用量群でそれぞれ 2%、2%及び 8%、プラセボ群は 5%であった。Week 4/5 の測定では、低用量群、中用量群及び高用量群それぞれ 5%、8%及び 21%（いずれも平均値）の肝脂肪率増加が認められた。Week 8 では、低用量群及び中用量群の肝脂肪率の平均値は Week 4/5 の値と同程度であったが、高用量群については該当する試験の期間がわずか 4 週間であったため、Week 8 のデータはない。ベースラインから最終測定に至る肝脂肪率の変化量（平均値）は本剤の用量群間で同様であり、低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ 5%、6%、5%であった。これに対して、各評価時点におけるプラセボ群の肝脂肪率のベースラインからの変化量は、いずれも平均で 1%未満であった。

表 109　肝脂肪率－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団[1]; N=372）

	本剤群[2]						プラセボ群 (N=83)	
	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=192)		中用量 (10 mg) (N=41)		高用量 (25-100 mg) (N=56)			
評価時点	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン、被験者数[3]	180		38		45		80	
平均値 (SD)	1.867 (1.8358)	−−	2.192 (2.6201)	−−	7.560 (7.9268)	−−	4.795 (6.0541)	−−
中央値	1.200	−−	1.450	−−	5.300	−−	2.700	−−
最小値, 最大値	0.00, 11.00	−−	0.00, 15.50	−−	0.00, 35.20	−−	0.00, 39.60	−−
Week 4/5、被験者数[3]	165	165	28	28	28	28	68	68
平均値 (SD)	6.821 (6.5678)	4.916 (5.5815)	10.225 (8.5466)	8.282 (7.9016)	31.218 (13.3513)	20.882 (8.9104)	4.926 (6.3637)	0.129 (2.7535)
中央値	4.400	3.100	7.150	5.300	29.550	20.000	2.550	0.100
最小値, 最大値	0.00, 30.70	−3.80, 26.10	0.00, 28.90	−0.50, 24.60	5.70, 62.20	4.70, 35.60	0.00, 31.70	−10.40, 7.70
Week 8、被験者数[3]	158	158	23	23	0	0	31	31
平均値 (SD)	7.025 (7.0584)	5.153 (6.0819)	9.278 (8.9176)	7.539 (8.5386)	−−	−−	1.568 (2.0822)	0.000 (0.9011)
中央値	4.550	2.800	5.900	3.700	−−	−−	0.800	0.000
最小値, 最大値	0.00, 35.30	−2.90, 31.60	0.00, 28.70	−1.10, 26.90	−−	−−	0.00, 8.20	−1.50, 3.40
最終評価時点、被験者数[3]	180	180	38	38	45	45	80	80
平均値 (SD)	6.731 (7.5671)	4.864 (6.6957)	8.605 (8.4661)	6.413 (8.3614)	12.736 (11.6855)	5.176 (7.3996)	4.687 (6.0144)	−0.108 (3.2827)
中央値	3.750	2.250	5.400	2.650	7.800	3.300	2.600	−0.200
最小値, 最大値	0.00, 41.20	−4.30, 37.50	0.00, 32.00	−4.50, 29.00	0.60, 46.50	−7.10, 29.30	0.00, 31.90	−8.70, 12.00

1. AEGR-733-004、[redacted]145-002 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
2. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
3. ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。本剤の用量漸増群と実薬対照群の肝脂肪率のデータは得られなかった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.20B

被験者の肝脂肪率について、投与群別にベースラインからの最大増加量の分布を表 110 に示す。本剤低用量群及び中用量群では、評価対象となった被験者の約半数（それぞれ 54%及び 50%）が、肝脂肪率のベースラインからの変化として最大でも 5%以下の増加を示した。肝脂肪率は、低用量群で 13%の被験者が、中用量群では 18%の被験者が最大で 15%を超えるベースラインからの増加を示した。本剤高用量群では、55%の被験者がベースラインから最大 15%を超える肝脂肪率の増加を、更に 27%の被験者が 25%を超える最大増加を示した。これに対して、プラセボ群の被験者では大半（89%）が最大 5%以下の肝脂肪率の増加であった。

表 110　肝脂肪率の最大の変化量
－高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合（安全性解析対象集団 [1]; N=372）

最大の変化量（増加量）	本剤群 [2]			プラセボ群 (N=83)
	低用量 (2.5-7.5 mg) (N=192)	中用量 (10 mg) (N=41)	高用量 (25-100 mg) (N=56)	
被験者数 [3]	180	38	45	80
≤5%	97 (53.9)	19 (50.0)	7 (15.6)	71 (88.8)
>5%～≤10%	41 (22.8)	7 (18.4)	7 (15.6)	7 (8.8)
>10%～≤15%	18 (10.0)	5 (13.2)	6 (13.3)	0
>15%～≤20%	19 (10.6)	2 (5.3)	10 (22.2)	0
>20%～≤25%	1 (0.6)	3 (7.9)	3 (6.7)	1 (1.3)
>25%	4 (2.2)	2 (5.3)	12 (26.7)	1 (1.3)

1. AEGR-733-004、[redacted]145-002 及び[redacted]145-009 試験のデータを含む。
2. 本剤を単剤で投与及び本剤を他の脂質低下薬との併用で投与された被験者を含む。
3. ベースライン及びベースライン後の測定値を 1 つ以上有する被験者数。本剤の用量漸増群と実薬対照群の肝脂肪率のデータは得られなかった。

出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.4.21B

[redacted]145-009 試験では、肝脂肪率増加の可逆性について評価した。この試験では、本剤 25 mg の 1 日 1 回 4 週間投与により、被験者の肝脂肪率が平均で 21%増加した（5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.3）。投与終了後 6 週で、肝脂肪率のベースラインからの変化量の平均値は 4%であった。これは、この試験の本剤投与期間中に増加した肝脂肪率が、投与終了後 6 週間でほぼベースライン値に回復したことを示す。

3.5 肝障害バイオマーカー：HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験

UP1002/AEGR-733-005 試験で保存した血清検体より、肝障害バイオマーカーとしてサイトケラチン（CK）-18 とその断片、肝線維化亢進のマーカーパネル［メタロプロテアーゼ-1（TIMP）、ヒアルロン酸、3 型プロコラーゲンアミノ末端ペプチド（P3NP）］を分析した。血清検体はベースライン、Week 26、56 及び 78 に得た。分析結果を 5.3.5.4-1 Hepatic Biomarkers に示す。

ベースラインから Week 26 にかけて、P3NP を除く全てのバイオマーカーの平均値は増加した。P3NP の平均値は Week 26 で 0.02 低下した。これらのパラメータの平均値はその後、Week 26 から Week 78 にかけて比較的安定したレベルを維持した。CK-18 は両時点間で減少したが、CK-18 と CK-18 断片のベースラインからの変化量は、Week 26、56 及び 78 のいずれのでも統計的に有意であった。この他、ベースラインと比較して統計的に有意な変化は、Week 26 の TIMP、Week 56 のヒアルロン酸にも認められた。重要なポイントは、ベースラインから Week 78 にかけての変化量が、Week 26 にかけての変化量と比較して全般に同程度､又は小さかったことである｡このように肝障害バイオマーカー値の上昇が限定的であり、全体的に長期の持続性を示さないことを考慮すれば、妥当性が検証されたわけではないこれらのバイオマーカーによっても、試験期間中の肝障害進行を示唆する状況はなかったと考えられる。

3.6 脂溶性ビタミン及び脂肪酸

本剤投与中に、一部の脂溶性栄養成分が減少したが、ビタミン E と総脂質の比、エイコサノイド類（エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸）の産生に必要な脂肪酸のレベルが、投与期間中安定的に維持されたことは重要な意味を持つ。

なお、UP1001 試験では、被験者は総合ビタミン剤を支給され、これにより全ての必須ビタミン類と必須ミネラルが現行の摂取基準に照らして 100%補充されることになり、また、被験者は摂取カロリーの 2%を必須脂肪酸より得るための食事指導を受けた。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験、及び AEGR-733-030 試験では、被験者は治験依頼者から栄養補助サプリメントとしてビタミン E と脂肪酸を支給され、これらの摂取について栄養指導を受けた。

3.6.1 脂溶性ビタミン：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、脂溶性ビタミンの Week 26 までの経時推移について記述統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.10.1 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、Week 26 までの脂溶性ビタミンの推移を漸増による最終用量別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.10.2 に示し、AEGR-733-030 試験の試験終了までの結果は 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.3 に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験では、試験終了までの脂溶性ビタミンの推移を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.10.3 に示す。

2.7.4.9.1 項 Table 1.4.11.1 に UP1001 試験のベースラインから Week 16 にかけて、また、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験のベースラインから Week 26 にかけて、脂溶性ビタミンの推移をシフト表として示す。更に、UP1002/AEGR-733-005 試験では、ビタミン A 及び E の Week 26～78 の経時推移、継続試験（AEGR-733-012 試験）では両ビタミンの試験終了（最終評価）までの推移をシフト表として 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.11.2 に示す。2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.10 には長期投与に伴う両ビタミンの経時推移を箱ひげ図で示す。

UP1001 試験では、脂溶性ビタミンは大半の被験者でベースラインからシフトしなかった、又は基準値範囲内に改善したが、1 例（17%）ではベースライン時に基準値範囲内であったビタミン D 値が Week 16 に基準値未満となった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、ビタミン A、D、E、β-カロテン、非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比（ビタミン K の指標）が、大半の被験者でベースラインから Week 26 にかけてシフトしなかった。AEGR-733-030 試験でも、ビタミン A、D 値、非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシンの比については、大半の被験者でベースラインから Week 26 にかけてシフトが見られなかったが、ビタミン E 値については、88%の被験者がベースライン時の基準値上限超から Week 26 の基準値範囲内にシフトした。なお、当該試験では β-カロテンの評価を行わなかった。Week 26 で基準値下限未満にシフトしたものは、ビタミン A（UP1002/AEGR-733-005 試験の 2 例）、ビタミン E（UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例）、β-カロテン（UP1002/AEGR-733-005 試験の 2 例）、オステオカルシン比（AEGR-733-030 試験の 1 例）であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 までと同様、大半の被験者はこれらの指標について試験終了時（Week 78）までシフトしなかった。この傾向は、その後の継続試験（AEGR-733-012 試験）の最終評価時点に至るまで持続した。ビタミン A の平均値を経時的に評価した場合も、本剤の長期投与期間を通して比較的安定したレベルが示された

（2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.10）。ビタミン E については、UP1002/AEGR-733-005 試験とその後の継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、38%、39%、29%の被験者が、ベースライン時の基準値上限超からそれぞれ Week 26 及び 78、継続試験の投与終了時に基準値範囲又は基準値下限未満（1 例のみ）にシフトしたが、被験者の過半数はベースラインから UP1002/AEGR-733-005 試験終了時（Week 78）、更には継続試験の終了時までシフトを示さなかった。

AEGR-733-030 試験では、脂溶性ビタミン A の平均値はベースライン以降のほとんどの時点でベースラインより上昇したが、基準値範囲内のレベルであった。オステオカルシン比（ビタミン K の指標）は、Week 26/LOCF 及び Week 56 においてベースライン値からの小幅な上昇が認められた。ビタミン D はベースラインに低いレベルを示し、Week 26/LOCF では若干低下した。Week 26 時点の評価の後、ビタミン D は上昇し始め、Week 56 時点には基準値をやや下回るレベルであった。

ビタミン E は LDL 粒子を介して末梢組織に輸送される。本剤の投与により LDL-コレステロールが顕著に低下するため、ビタミン E がベースライン値から低下することは予期されないことではない。被験者は 6 週間の導入期にビタミン類のサプリメントを摂取しており、2.7.4.9.1 項 Table 1.4.11.1 に示すように、第 3 相試験の 2 試験では、いずれも被験者の大半（UP1002/AEGR-733-005 試験で 76%、AEGR-733-030 試験で 100%）で、ベースライン時にビタミン E 値の高値が認められた。両試験共に、Week 26 で同程度のビタミン E 低下が認められ、ベースラインからの減少量の平均値は UP1002/AEGR-733-005 試験で 31 mmol/L、AEGR-733-030 試験で 34 mmol/L であった。ビタミン E と総脂質（総コレステロール＋トリグリセリド）の比は、両試験共に Week 26 で比較的安定したレベルを維持し、ベースラインからの変化量は UP1002/AEGR-733-005 試験で 0.2、AEGR-733-030 試験で−0.1 であった。AEGR-733-030 試験でビタミン E の経時推移を評価した場合、9 例全てでベースライン時にビタミン E が高値であったが、Week 26/LOCF までには基準範囲内に低下し、試験終了（Week 56）まで基準範囲内の値を維持した。Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるビタミン E と総脂質（総コレステロール＋トリグリセリド）の比は、ベースラインに比べて低下した。同様に、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算してビタミン E の経時推移をみた場合、初期にレベル低下を示した後、本剤の長期投与期間中は比較的安定したレベルを維持した（2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.10）。両試験を通算した場合、ビタミン E と総脂質の比はわずかに低下傾向を示し、Week 78 のベースラインからの変化量の平均値は−0.2、継続試験の終了時の変化量の平均値は−0.4 であった。投与期間中、ビタミン E の体内吸収が摂取量に応じて低

下することを意味する、1.0 未満のビタミン E と総脂質比を示した被験者がこれらの試験のいずれの時点でもいなかったことは、重要な意味を有する。

3.6.2 脂溶性ビタミン：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

[redacted]145-009 試験でビタミン E 値を測定した（5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.7.6 及び Table 14.7.7）。この試験では、ビタミン E の平均値が 4 週間の本剤投与で低下したが、投与終了後 6 週間でほぼベースライン値に回復した。しかし、ビタミン E と総脂質の比を検討したところ、いずれの被験者でもベースラインとの相対比が 1 未満にならなかったため、ビタミン E については臨床的に重要な変化ではなかったと考えられる。

AEGR-733-004 試験ではビタミン A 及び E を測定した（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.2.8.1 及び Table 14.2.8.3）。この試験では、本剤を単剤、若しくはアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブとの併用で投与された被験者のビタミン A を測定したが、投与に関連した変化は認められなかった。本剤単剤群で、ビタミン E 値の用量依存的な低下が認められたが、ビタミン E と総脂質の比の検討により、いずれの被験者でもベースラインとの相対比が 1 未満にならなかったため、ビタミン E については臨床的に重要な変化ではなかったと考えられる。

3.6.3 脂肪酸：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 試験の併合により、各種脂肪酸のレベルに関して Week 26 までの経時推移を記述統計量として 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.10.1 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計結果を、漸増による最終用量別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.10.2 に示す。更に、試験終了時までの脂肪酸レベルの経時推移を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.10.3（UP1002/AEGR-733-005 試験）及び 5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.4 に示す。なお、継続試験（AEGR-733-012 試験）では脂肪酸のレベルを評価しなかった。

UP1001 試験では、ベースラインから投与終了時（Week 16）にかけて各種脂肪酸分子のレベルが低下した。変化率の平均値は α-リノレン酸が−77%、アラキドン酸が−73%、ドコサヘキサエン酸が−58%、ドコサペンタエン酸が−59%、エイコサペンタエン酸が−90%、γ-リノレン酸が−93%、リノール酸が−71%であった。この試験では、最終来院時（Week 20）に脂肪酸の平均値がベースラインより上昇したが、これは本剤の投与終了後 4 週間が経過したことに関係する。このような結果に基づき、第 3 相試験では脂肪酸の栄養サプリメントが被験者に処方された。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、ベースラインから Week 26 にかけて全ての脂肪酸分子種のレベルが、UP1001 試験で認められた変化より軽度であったが、平均的に低下した。なお、UP1002/AEGR-733-005 試験では、複数の脂肪酸分子種について、ベースライン時に基準値範囲を超えるレベルを示した被験者が高い割合で存在した（アラキドン酸が 95%、ドコサヘキサエン酸が 84%、エイコサペンタエン酸が 84%、リノール酸が 58%）。AEGR-733-030 試験では、ほとんどの被験者がベースライン時に基準値範囲内の脂肪酸レベルであった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、Week 26 における変化率の平均値は α-リノレン酸が−42%、アラキドン酸が−49%、ドコサヘキサエン酸が−36%、エイコサトリエン酸が−38%、エイコサペンタエン酸が−59%、リノール酸が−22%であった。同様の結果は AEGR-733-030 試験でも得られ、Week 26 における変化率の平均値は、α-リノレン酸が−47%、アラキドン酸が−61%、ドコサヘキサエン酸が−52%、エイコサペンタエン酸が−55%、リノール酸が−37%であった。この試験では、エイコサトリエン酸は評価しなかった。

AEGR-733-030 試験では、ベースラインから試験終了時にかけても、各種脂肪酸レベルの低下が平均的に認められ、Week 56 における変化率の平均値は、α-リノレン酸が−29%、アラキドン酸が−43%、ドコサヘキサエン酸が−15%、エイコサペンタエン酸が−64%、リノール酸が−22%であった。

同様に、UP1002/AEGR-733-005 試験でも、ベースラインから試験終了時（Week 78）にかけて、各種脂肪酸レベルの低下が平均的に認められたが、ベースラインとの比較で Week 26 より若干の改善が認められた。Week 78 における変化率の平均値は、α-リノレン酸が−55%、アラキドン酸が−41%、ドコサヘキサエン酸が−32%、エイコサトリエン酸が−31%、エイコサペンタエン酸が−41%、リノール酸が−5%であった。

2.7.4.9.1 項 Table 1.4.11.1 は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験において、脂肪酸レベルに関する Week 26 におけるベースラインからのシフト解析の結果を表にしたものである。UP1001 試験については、試験実施当時に脂肪酸レベルの基準値範囲が確立されていなかったため、シフト解析は行わなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者の大半は、ベースラインから Week 26 にかけてシフトを示さなかった、又は基準値範囲内のレベルで変動した。α-リノレン酸とリノール酸に関しては、ベースライン時に基準値範囲内又はそれを上回るレベルであったものが、Week 26 に基準値下限未満にシフトしたケースが比較的よく見られた。UP1002/AEGR-733-005 試験では、エイコサノイド（エイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、アラキドン酸）の産生に必要な脂肪酸のレベルに関して、基準値範囲内から基準値下限未満にシフトしたケースはなかった。AEGR-733-030 試験では、ドコサヘキサエン酸及びリノール酸について、全例がベー

スラインと Week 26 で基準値範囲内のレベルであった。また、エイコサペンタエン酸については、大半の被験者がベースラインから Week 26 にかけてシフトしない、又は基準値範囲内で変動した。当該試験では、基準値範囲内から基準値下限未満にシフトしたケースとして、α-リノレン酸について 50%、アラキドン酸については 75%の被験者に認められた。

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1 バイタルサイン、体重及び BMI

収縮期及び拡張期の血圧、脈拍、呼吸数のバイタルサイン関連パラメータを詳細に検討した結果、本剤はこれらのパラメータに対して影響を及ぼさないことが示された。本剤群の一部で体重減少が認められたが、これは厳格に低脂肪食が推奨されたこと、また、本剤の作用機序に関連して小腸経由の脂質吸収が低下したことに伴うものと考えられる。

4.1.1 バイタルサイン、体重及び BMI：HoFH 患者を対象とした試験の併合

ベースライン時のバイタルサインの平均値及び中央値は、第 2 相試験（UP1001 試験）及び第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験）の各試験間で全般に同程度であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.1A.1）。試験期間中のバイタルサインのベースラインからの最大の変化量（増加又は減少）の平均値及び中央値に、いずれの試験でも臨床的に意味のある変化はなかった。また、最大増加及び最大減少の程度はパラメータ間で全般に同程度であった。UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験において、漸増による最終用量別の集計を行ったが、増加、減少を問わず、バイタルサインの最大変化量に臨床上意味のある差は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.1A.2）。

AEGR-733-030 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及びその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、バイタルサインの経時推移に関して、最大の変化量（増加又は減少）の平均値は小さく、臨床的に意味のあるものではなかった。これは、バイタルサインの各パラメータに、本剤の長期投与に伴う継続的な変化が生じないことを示唆する（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.9、2.7.4.9.1 項 Table 1.4.1A.3）。

バイタルサインの異常に関連した TEAE の高頻度発現は見られなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1 及び Table 1.2.2A.3、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.4.2）。HoFH 患者を対象とした試験の併合では、44 例中 4 例（9%）に発熱が発現した。内訳は UP1002/AEGR-733-005 試験の 3 例、AEGR-733-012 試験の 1 例であった。血圧上昇（事象名として高血圧などを含む）が、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の各 2 例、合計 4 例（9%）に発現した。AEGR-733-012 試験の 1 例に低血圧が発現し、これは TEAE として報告された。これらの事象は全て軽度、治験薬との因果関係について「関連なし」と判断された。

BMI について、各試験のベースライン値、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では Week 26 までの最終測定値、UP1001 試験では試験期間中の最終測定値及びベースラインからの変化量と変化率の要約統計量を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.22A.1 に示す。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、Week 26 までの漸増による最終用量別に集計した結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.22A.2 に示す。AEGR-733-030 試験の試験期別に集計した結果は、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.9 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）の通算では、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間、全投与期間）に結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.22A.3 に、また、BMI の経時推移を箱ひげ図として 2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.23 に示す。

UP1001 試験では 16 週間の投与期間中、投与を受けた 6 例の BMI に顕著な変化は認められなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験では、29 例を Week 26 まで集計した結果、BMI は平均で 1.2 kg/m^2（4.3%）減少した。AEGR-733-030 試験の 9 例では 0.6 kg/m^2 減少し、これは%変化率としては 2.6%の減少となった。Week 26 までの漸増による最終用量として 40 mg 又は 60 mg の本剤を投与された被験者では、これらより低い用量を投与された被験者と比較して、BMI の減少幅がやや大きかった（それぞれ 5.2%、4.4%及び 3.6%以下）。AEGR-733-030 試験の Week 56 以降、BMI はベースラインから平均で 1.0 kg/m^2（4.2%）減少した。UP1002/AEGR-733-005 試験では Week 78 以降、BMI がベースラインへの回復傾向を示し、Week 78 までに BMI は平均 0.8 kg/m^2（2.9%）減少したが、以降の継続試験（AEGR-733-012 試験）の全投与期間終了後には平均で 0.5 kg/m^2（1.4%）の減少にとどまった（2.7.4.9.2 項 Figure 1.4.23、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.9）。

また、被験者をベースライン時の BMI に基づいて、非肥満／肥満の 2 つのカテゴリー（BMI が 30 kg/m^2 未満／30 kg/m^2 以上）に分類し、ベースラインから Week 26（又は最終評価時点）の変化量を評価した。試験ごとの結果を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.23A.1 に、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では漸増による最終用量別の結果を Table 1.4.23A.2 に示す。UP1002/AEGR-733-005 試験の被験者 29 例中 25 例のベースライン BMI は 30 kg/m^2 未満であった。非肥満の被験者では、ベースラインから Week 26 にかけて、BMI の変化量及び変化率の平均値はそれぞれ−1.0 kg/m^2 及び−4.0%であった。本試験のベースライン時に肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）に分類された被験者（4 例）は、Week 26 にかけてより大幅に BMI が減少した（変化量及び変化率の平均値はそれぞれ−2.5 kg/m^2 及び−6.4%）。ただし、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者は少数であったため、漸増による最終用量別の解析は意味を持たなかった。同様に、UP1001 及び AEGR-733-030 試験でも BMI のベースライン値が 30 kg/m^2 以上の被験者は各 1 例のみであったため、意味のある結論は導出されなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験における本剤の長期投与に関わる BMI データの集計により、BMI のベースライン値が 30 kg/m^2 未満の被験者では、BMI のベースラインからの減少率の平均値は Week 26 で 4.0%、Week 78 で 2.4%であったが、全投与期間終了後では 0.6%にとどまり、投与継続の間にベースラインへの回復傾向が示された（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.23A.3）。ベースライン時に肥満（BMI が 30 kg/m^2 以上）に分類された被験者では、減少率の平均値は比較的一定の値を示し、Week 26 まで、Week 78 まで及び全投与期間終了後にそれぞれ 6.4%、5.8%及び 5.8%であった。

4.1.2 バイタルサイン、体重及び BMI：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、ベースラインの脈拍数と血圧は投与群間で同様であった。本剤高用量群では、これらのパラメータに平均値として最大増加又は最大減少が認められたが、脈拍数の減少を除き、パラメータの変動に一様な用量反応性は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.1C）。試験期間中に認められた脈拍数及び血圧のベースラインからの最大の増加量又は最大の減少量の平均は、投与群間で異なったが、臨床的に意味のあるものではなかった。

呼吸数と体温については、本剤中用量群の 6 例、高用量群の 18 例、プラセボ群の 12 例のみからデータを得た。両パラメータに顕著な変化は認められなかった。

この併合では、本剤群ではバイタルサインの異常に関連した TEAE は高頻度に認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2C）。発熱は本剤群の 8 例（低用量群 6 例［2%］、中用量群 1 例［1%］、高用量群 1 例［2%］）、実薬対照群 1 例（1%）に発現した。本剤低用量群の 1 例に心拍数増加が報告された。これらの事象はいずれも重症度が軽度又は中等度であった。本剤高用量群に発現した 1 件の発熱を除き、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

試験期間中のベースラインからの体重の変化（最大の増加量又は最大の減少量）は小さく、また、投与群間で同程度であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.1C）。体重減少の場合、ベースラインからの最大変化量の平均値は−1.0 kg（実薬対照群）～−2.2 kg（本剤低用量群）の範囲であった。体重増加の場合、ベースラインからの最大変化量の平均値は 0.5 kg（本剤中用量、高用量群）～1.1 kg（プラセボ群）の範囲であった。

この併合によるベースライン及び試験期間中の最終評価時点の BMI について、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 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.22B に示す。全ての本剤群で、BMI はベースラインから最終評価にかけてわずかに減少し、実測変化量の平均値は−0.39 kg/m^2（漸増群）から−0.51 kg/m^2（低用量群）の範囲であった。これは、BMI に明確な用量依存的な変化がなかったことを示す。プラセボ群の BMI は平均でわずかに 0.03 kg/m^2 増加したが、実薬対照群は 0.07 kg/m^2 の減少であった。

ベースラインから最終評価に至る BMI の変化については、ベースライン時の BMI に基づく評価も行った。被験者のベースライン BMI を肥満度に関連して 30 kg/m^2 未満と 30 kg/m^2 以上の 2 つのカテゴリーに区分した（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.23B）。本剤の各用量群を通して、BMI のベースラインからの変化率の平均値及び中央値は、両 BMI カテゴリーの被験者間で同様であった。更に、変化量は本剤の各用量群間で同様であったことから、BMI に明確な用量依存的な変化がなかったことを示す。プラセボ群及び実薬対照群の BMI 変化量の平均値は本剤群よりも小さかった。

4.1.3 バイタルサイン及び体重：単回投与試験の併合

単回投与試験の併合では、各バイタルサインパラメータのベースライン値は全般に投与群間で同様であり、また、試験期間中のベースラインからの最大の増加量又は最大の減少量の平均値は臨床的に意味のあるものではなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.1B）。各パラメータはいずれも一様な用量依存的な変化を示さず、本剤の各用量群で見られた最大変化量は、全般にプラセボ群の変化量と同程度であった。この併合では、バイタルサインの異常に関連した TEAE は報告されなかった。

4.2 心電図

QT/QTc 評価試験の結果より、治療域の血漿中レベルに相当する用量（治療用量）又はそれを超える高用量で投与された本剤は、QTc 及び心拍数に影響を及ぼさないことが明確に示された。また、治療用量を上回る高用量で本剤を投与した場合も、主要代謝物である M1 と M3 が QTc に影響するとする根拠は得られなかった。

更に例数は少ないが、HoFH 患者を対象とした UP1002/AEGR-733-005 試験では心電図検査結果の中央判定を実施し、その結果、本剤は QTc 及び心拍数に影響しないことが示唆された。

4.2.1 QT/QTc 評価試験：AEGR-733-011 試験

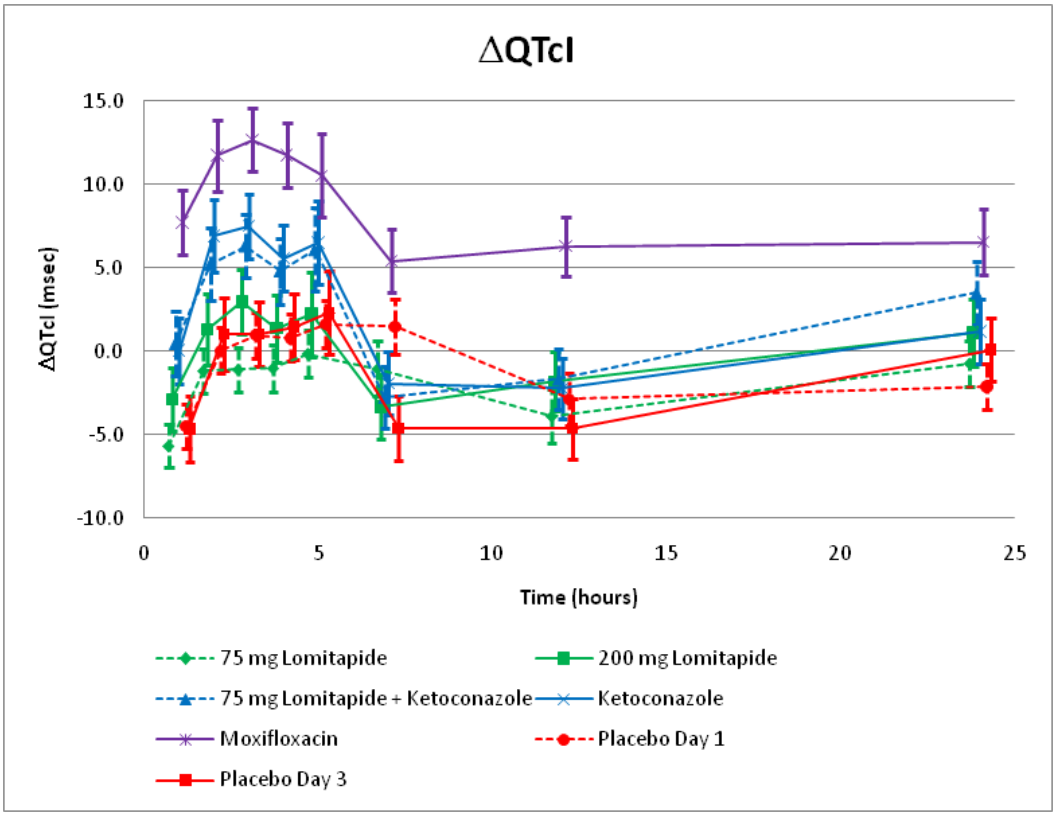
本剤内服液（75 mg 及び 200 mg）の単回投与、及び本剤内服液（75 mg）とケトコナゾール（単剤投与による効果で用量調整）の単回併用投与により、QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）を実施した。12 誘導心電図検査で QTc を測定した結果、ベースラインからの変化量の平均値はプラセボ投与と差がなかった。本試験では、本剤及びケトコナゾールの血漿中濃度と QTc の関係を評価し、また、治療用量（75 mg）及び高用量（200 mg）の単回投与、治療用量（75 mg）とケトコナゾールの単回併用投与に伴う本剤の安全性及び忍容性を評価した。

本試験は、無作為化、6 剤、5 期クロスオーバーデザインにより単一施設で実施された。6 種類の治験薬投与の内訳は本剤（75 mg 及び 200 mg の投与、75 mg 及びケトコナゾールと併用投与）、プラセボ、ケトコナゾール単剤、モキシフロキサシン（陽性対照）であった。本剤とプラセボの投与は二重盲検下、ケトコナゾール及びモキシフロキサシンの投与は非盲検下で行い、心電図評価を担当する心臓専門医は投与薬剤及び投与シークエンスに対して完全に盲検下におかれた。各投与期の 1 日目及び 3 日目に投与後 24 時間まで心電図を連続的に記録した。また、各投与期の 1 日目及び 3 日目に投与後 24 時間まで血液検体を採取し、本剤とその主要代謝物（M1［[redacted]203215］、M3［[redacted]203304］）及びケトコナゾールの血漿中濃度を測定した。

18～55 歳の健康被験者が合計 56 例組み入れられ、うち 50 例が本試験を完了した。

本試験の結果より、モキシフロキサシン及びケトコナゾール（単剤又は本剤との併用）は、投与 3 時間後をピークとする、QTcI のベースラインからの増加（ΔQTcI）を惹起したが、75 mg 及び 200 mg の本剤単回投与は、QTcI に対するごく軽微な変化（ΔQTcI）を引き起こすに止まった（図 12 参照）。

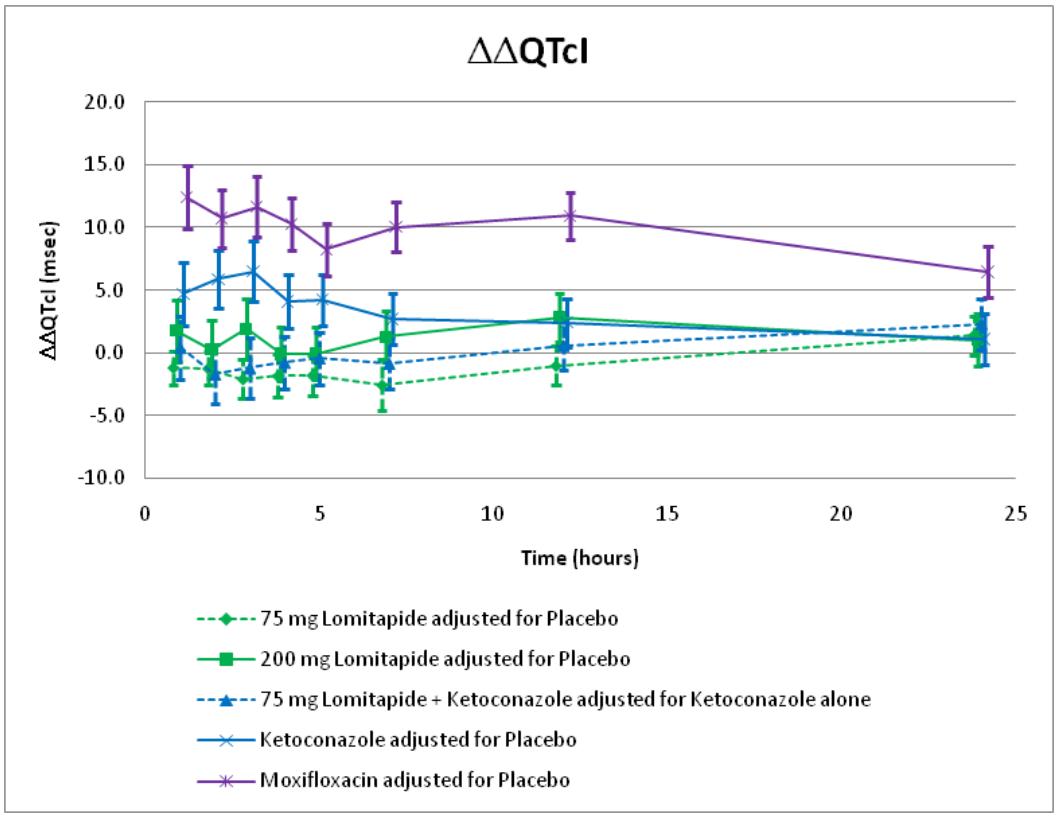
図 12　QTcI（ΔQTcI）のベースラインからの経時変化－AEGR-733-011 試験
［投与群別］



QTcI = 個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔、ΔQTcI = QtcI のベースラインからの変化
統計モデルによる結果を示す。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験　総括報告書 Appendix 16.2.6.2: Figure 2

本剤（75 mg、200 mg）単剤投与後の ΔQTcI を、プラセボ投与による ΔQTcI で補正した ΔΔQTcI の最大平均値は、いずれの測定時点でも 3 msec を超えることはなく、4.7 msec を超える延長効果は認められなかった（図 13）。ケトコナゾールは軽微な QT 延長をもたらし、ΔΔQTcI の平均値は投与 2 時間後に 5.9 msec、3 時間後に 6.5 msec であった。ケトコナゾールによる延長効果で補正した場合、本剤 75 mg により ΔΔQTcI は最大で平均 2.3 msec であり、その 90%CI の上限は 4.4 msec を超えなかった。すなわち、本剤は、ケトコナゾール単剤で認められた QTcI 延長効果を更に増幅しなかったということになる。モキシフロキサシン 400 mg 投与では、ΔΔQTcI が最大で 12.4 msec であり、この試験で用いられた手法により、軽微な QTc 延長の検出が可能であることが確認された。

図 13　プラセボ又はケトコナゾールの効果で補正後の QTcI（ΔΔQTcI）のベースラインからの経時変化－AEGR-733-011 試験［投与群別］



QTcI = 個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔、ΔΔQTcI = プラセボ又はケトコナゾールの効果で補正後の QtcI のベースラインからの変化
統計モデルによる結果を示す。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 総括報告書 Appendix 16.2.6.2: Figure 3

本剤（75 mg 及び 200 mg の単剤投与、75 mg とケトコナゾールの併用投与）は心拍数に影響しなかった。心拍数のベースラインからの変化量（ΔHR）の平均値は概ね投与群間で重なり合うため、プラセボ群の ΔHR で補正した ΔΔHR はごく小さな値であった。更に、本剤は PR 間隔、QRS 間隔に対して臨床的に問題のある影響を及ぼさなかった。

時間を一致させた解析により、本剤を治療用量又はそれを上回る高用量で投与したときの血漿中濃度では、QTc 延長は認められないことが示された。本剤は単剤及びケトコナゾール（QTc の軽度の延長を誘導することが知られている薬剤）との併用で投与されたため、QTc データについては、本剤とケトコナゾールの実測血漿中濃度に関連付けた解析も行った。この解析により、本剤血漿中濃度の増加と ΔΔQTc の間に有意な相関が示されたが、ごく緩徐な勾配が得られたにすぎない。この結果から、本剤が QTc に影響を及ぼさないとする結論が裏付けられる。濃度－作用関係モデルによれば、本試験で測定された本剤 C_{max} の最大幾何平均値に対する ΔΔQTcI はわずか 1.6 msec（90%CI の上限：3.7 msec）と推定された。これは、時間を一致させた解析で算出された ΔΔQTcI の最大平均値 2.3 msec（90%CI の上限：4.4 msec）と整合する。更に、本剤の血漿中濃度が本試験で観測された最大値の 2 倍に達したとしても、ΔΔQTcI が 10 msec を超える可能性は排除されると考えられる。

以上、QT/QTc 評価試験の結果より、治療域の血漿中レベルに相当する用量（治療用量）、又はそれを超える高用量で投与された本剤は、QTc 及び心拍数に影響を及ぼさないことが明確に示された。また、治療用量又はそれを上回る高用量の本剤を投与した場合も、主要代謝物である M1 と M3 が QTc に影響するとする根拠は得られなかった。

4.2.2 心電図：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした 4 試験の全てで心電図検査を実施した。検査結果の判定は、治験実施施設で使用する機器からの読取りによった。また、第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では心電図検査結果の中央判定（iCardiac）を実施した。

4.2.2.1 治験実施施設による心電図判定

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験を通して、心電図パラメータの Week 26 までのベースラインからの最大の変化量（最大の増加量又は最大の減少量）は同程度であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.25A.1）。更に、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、心電図パラメータの増加又は減少を問わず、ベースラインからの最大の変化量に明らかな用量相関性は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.25A.2）。AEGR-733-030 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験及びその継続試験（AEGR-733-012 試験）で変化量（平均値）の最大値の経時推移を検討した結果、軽微なレベルにとどまり臨床的に重要なものではなかった。したがって、心電図パラメータの変化に関して、本剤の長期投与に伴う蓄積性はないことが示唆された（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.25A.3、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.5.10）。

測定された心電図パラメータに大きなばらつきが認められたが、これは治験実施施設で用いられた心電図機器の付属のソフトウェアの精度に問題があるためと考えられた。UP1002/AEGR-733-005 試験では、盲検下におかれた専門家がパラメータを読取る中央判定が行われ、信頼性の高い結果を示したと考えられる（2.7.4.4.2.2.2 項）。
HoFH 患者を対象とした試験の併合では、各実施施設で測定した心電図データより、QTc が 450 msec 超、480 msec 超、500 msec 超であった被験者の割合、ベースラインと比較して QTc が 30 msec 超、60 msec 超の延長を示した被験者の割合をまとめた。2.7.4.9.1 項 Table 1.4.26A.1 は UP1001 試験の全期間、UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までで集計した QTc の異常を試験ごと、及び併合データにより要約したものである。2.7.4.9.1 項 Table 1.4.26A.2 には、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験で漸増による Week 26 時点の最終用量別に結果を示す。
AEGR-733-030 試験の試験終了までで集計した結果は、5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.8.10 に示す。2.7.4.9.1 項 Table 1.4.26A.3 には、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算し、投与期間別（Week 26 まで、Week 78 まで、継続投与期間及び全投与期間）の QTc の異常を示す。また、ベースラインと比較して QTc が 450 msec を超えて延長した被験者、及び 30 msec を超えて延長した被験者は、それぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.27A 及び Table 1.4.28A に一覧で示した。

UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験では、Week 26 までの集計で 450 msec を超えて QTc が延長した被験者の割合は、評価対象者のそれぞれ 40%、35%及び 33%であり、3 試験間で同程度であった。480 msec を超えて QTc が延長した被験者の割合は UP1001 試験で最も高かったが（2 例［40%］）、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では同程度であった（それぞれ 4 例［15%］及び 2 例［22%］）。

Week 26 までの集計では、QTc がベースラインと比較して 30 msec を超えて延長した被験者の割合は、UP1001 試験で 20%（1 例）、UP1002/AEGR-733-005 試験で 27%（7 例）、AEGR-733-030 試験で 11%（1 例）であった。QTc がベースラインと比較して 60 msec を超えて延長した被験者の割合は、UP1001、UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験の Week 26 までの集計でそれぞれ 20%、12%及び 11%であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では、Week 26 時点の漸増に基づく最終用量別集計により、QTc 延長（450 msec 超、480 msec 超、500 msec 超）及び QTc のベースラインからの増加量（30 msec 超、60 msec 超）に、明らかな傾向は認められなかった。

AEGR-733-030 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）において、QTc が 450 msec 超、480 msec 超、500 msec 超であった被験者を投与期間別に集計した結果、経時推移に関して明らかな傾向は認められなかった。

AEGR-733-030 試験の試験期間中にみられた、QTc の 30 又は 60 msec を超えるベースラインからの延長に、明らかな傾向は認められなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験及びその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、QTc がベースラインと比較して 30 msec を超えて延長した被験者の割合は投与期間に伴い高くなり、評価可能な被験者のうち、UP1002/AEGR-733-005 試験期間中の Week 26 で 27%、Week 78 で 37%、AEGR-733-012 試験の終了時点では 59%であった。QTc がベースラインと比較して 30 msec を超えて延長した被験者の割合が、UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 から継続試験（AEGR-733-012 試験）の期間中では高くなったが、該当する被験者の数は 10 例と同じであった。

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）で、QTc がベースラインと比較して 60 msec を超えて延長した被験者の割合は、投与期間を通して同程度であった（Week 26 で 12%、Week 78 で 11%、継続試験で 12%）。

被験者ごとに QTc を検討した結果、HoFH 患者を対象とした試験の併合全体では 19 例（UP1001 試験の 2 例［40%］、UP1002/AEGR-733-005 試験の 11 例［41%］、AEGR-733-030 試験の 3 例［33%］、AEGR-733-012 試験の 3 例［18%］）で、1 回以上 450 msec 超の

QTc の異常値（NCI CTCAE の規準で Grade 1 以上）が認められた。また、QTc がベースラインと比較して 30 msec を超えて延長した被験者は、HoFH 患者を対象とした試験の全体で 16 例（UP1001 試験の 1 例［20%］、UP1002/AEGR-733-005 試験の 10 例［37%］、AEGR-733-030 試験の 1 例［11%］、AEGR-733-012 試験の 4 例［21%］）であった。

UP1001 試験の 1 例（被験者番号 01-003）、UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例（被験者番号 01-004）、AEGR-733-030 試験の 2 例（被験者番号 05-03001 及び 07-06002）の合計 4 例が、500 msec を超えて QTc が延長した（NCI CTCAE の規準で Grade 2 以上）。また、7 例（UP1001 試験の 1 例、UP1002/AEGR-733-005 試験の 3 例、AEGR-733-030 試験の 1 例、AEGR-733-012 試験の 2 例）が、少なくとも 1 回の測定でベースラインと比較して 60 msec を超えて QTc が延長した。HoFH 患者を対象とした試験で QTc の異常を示したこれらの被験者についての詳細は以下のとおりである。

- UP1001 試験の被験者番号 01-003（DWOL68）
  本被験者のベースライン QTc は 440 msec であった。本被験者は、本剤 0.03 mg/kg 投与を受けていた Week 4 に、試験期間中の QTc の最大値として 501 msec を記録した。これは、QTc 間隔がベースラインと比較して 61 msec 延長したことになる。本被験者の QTc は、その後 0.1 mg/kg 服用中の Week 8 に 475 msec に、0.3 mg/kg を服用中の Week 12 には 441 msec に短縮した。本剤の投与終了時（Week 16［用量 1.0 mg/kg］）の QTc は 471 msec であった。

- UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の被験者番号 01-004
  本被験者は植込み型除細動器を装着しており、スクリーニング時とベースライン時の心電図検査で、右脚ブロック、T 波異常、1 度房室ブロック、左房拡大（疑い）と共に 500 msec を超えて QTc が延長した（それぞれ 559 及び 565 msec）。本被験者は、試験期間中の QTc 測定の全てで 500 msec を超える値を示した。Week 26 には、ベースラインと比較して 159 msec の延長となる 724 msec を記録したが、これは試験期間中の最大値であった。ただし、この高い値は誤りと判断された。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、UP1002/AEGR-733-005 試験の終了時まで、及び継続試験（AEGR-733-012 試験）を通して認められなかった。

- UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の被験者番号 02-001
  本被験者は UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン時に 427 msec、AEGR-733-012 試験の Week 126 では試験期間中の QTc の最大値として 490 msec を記録した。これは、QTc がベースラインから 63 msec 延長したことになる。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、UP1002/AEGR-733-005 試験の終了時まで、及び継続試験（AEGR-733-012 試験）を通して認められなかった。

- UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の被験者番号 12-003
  本被験者は UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン時に 406 msec、AEGR-733-012 試験の Week 114 では試験期間中の QTc の最大値として 490 msec を記録した。これは、QTc がベースラインから 84 msec 延長したことになる。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、UP1002/AEGR-733-005 試験の終了時まで、及び継続試験（AEGR-733-012 試験）を通して認められなかった。

- UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の被験者番号 23-001
  本被験者は、ベースライン時に 393 msec、Week 25 では試験期間中の QTc の最大値として 459 msec を記録した。これは、QTc がベースラインから 66 msec 延長したことになる。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、UP1002/AEGR-733-005 試験の終了時まで、及び継続試験（AEGR-733-012 試験）を通して認められなかった。

- UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の被験者番号 32-002
  本被験者は、ベースライン時に 380 msec、Week 26 では試験期間中の QTc の最大値として 461 msec を記録した。これは、QTc がベースラインから 81 msec 延長したことになる。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、UP1002/AEGR-733-005 試験の終了時まで、及び継続試験（AEGR-733-012 試験）を通して認められなかった。

- AEGR-733-030 試験の被験者番号 05-03001
  本被験者は、ベースライン時に 417 msec、Week 26 時点で試験期間中の QTc の最大値として 504 msec を記録した。これは、QTc がベースラインから 87 msec 延長したことになる。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、Week 56 まで認められなかった。

- AEGR-733-030 試験の被験者番号 07-06002
  本被験者は、ベースライン時に 548 msec を示した。本被験者は、Week 36 で試験期間中の QTc の最大値として 577 msec を記録した。これは、QTc がベースラインから 29 msec 延長したことになる。これ以外に、ベースラインと比較して QTc の 60 msec を超えた延長は、Week 56 まで認められなかった。

AEGR-733-012 試験において、被験者番号 12-003 は Week 189 に重篤な TEAE として狭心症を発現した（2.7.4.2.1.3.1 項）が、本被験者以外に、500 msec を超える QTc 又はベースラインと比較して 60 msec を超える QTc 延長が認められた被験者のうち、心臓障害の TEAE を発現した者はいなかった。

AEGR-733-012 試験において、心突然死を報告したで 1 例（被験者番号 11-004）の臨床経過及び QTc 値を以下に示す。

当該被験者は 55 歳の白人男性で、[redacted]年 8 月 16 日に HoFH と診断された。被験者は[redacted]年 11 月 3 日に自宅で突然死亡した（本剤の投与期間は 3.7 年）。死亡した日及びその前の数日間の健康状態は良好であった。剖検は行われなかった。治験責任医師の報告によると、被験者の基礎疾患の病歴から、当該死亡に至る経過は心突然死と矛盾がないとのことであった。当該死亡については本剤との因果関係が否定された。
当該被験者の注目すべき病歴は、収縮期性心雑音（[redacted]年～）、心筋虚血（[redacted]年～）、冠動脈バイパス術（ 翌 年*）、真珠腫、黄色板腫、黄色腫、うつ病、不安及び睡眠障害であった。脂質低下療法として、エゼチミブ 10 mg 及びアトロバスタチン 80 mg が投与されており、LDL-C アフェレーシスは受けていなかった。その他の関連する併用薬にはアセチルサリチル酸が含まれていた。
[redacted]年 1 月 5 日、本被験者は先行試験である UP-1002/733-005 試験に組み入れられ、 同年 2 月 25 日に本剤の初回投与を受けた。治験実施計画書に従って 78 週間の投与を完了し、長期継続投与試験である AEGR- 733-012 試験に移行した。本剤の最終投与日は[redacted]年 11 月 3 日であり、本剤の総投与期間は 1348 日間（3.7 年間）であった。投与期間中にトランスアミナーゼの著しい上昇、及び試験期間を通して下痢が発現したが、本剤の休薬及び減量により管理可能であった。
当該被験者のベースラインの QTc は 422 msec であり、試験期間を通して QTc は 410～458 msec の範囲内であった。評価時点別の QTc を「延長（450 msec 超）」、「境界域（431～450 msec）」、「正常（430 msec 以下）」のカテゴリーで評価したところ、「延長」が 1 時点（Week 56 : 458 msec）、「境界域」が 6 時点（Week 14、46、78、126、150 及び 174）であり、残る 13 時点では「正常」であった。死亡前の最終（死亡の約 2 ヵ月半前）の QTc は 449 msec であった。
特記すべき事項として、ベースラインから試験期間中を通して当該被験者の心電図には左軸偏位の異常が記録されており、最終評価時点（Week 174）の心電図では右脚ブロックが記録されていた。これらの心電図所見は治験実施医療機関により臨床的に重要とは判断されなかった（機器による解析）。試験期間を通して頻脈性不整脈又はトルサード ド ポアントの記録はなかった。
当該被験者の重要な心血管系の病歴より、心突然死は長期間の虚血状態に関連していると考えられた。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

QTc 延長と成人集団における心突然死のリスクとの関連については種々の報告で異なっており、ある報告書では QTc 延長の異常を有する被験者では、適切な共変量により補正した後の心突然死のリスクが 3 倍以上増加することが示されている（Straus, 2006 J Am Coll Cardiol）。また、Framingham study を含む他の試験では、ベースラインの QTc 延長と総死亡率又は突然死、年齢及び主要なリスク要素としての基礎冠動脈疾患との関連性を示すことはできなかったと報告されている（Moss, 2006 J Am Coll Cardiol、Goldberg, 1991 Am J Cardiol）。

HoFH 患者を対象とした試験で得られた心電図データは、各治験実施施設における読取り結果、及び中央判定機関による最長 5.7 年間にわたる本剤の投与に伴う読み取り結果

も含めて、本剤の QTc に対する明らかな影響を示さなかった。更に、健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）では、本剤の代謝過程に関わる主要酵素である CYP 3A4 の強力な阻害剤ケトコナゾールと、用量 75 mg の本剤経口液剤の併用により、治療用量を上回る本剤曝露条件を現出した場合でも、QTc に対する影響は認められなかった。このときの C_{max}（平均値）及び AUC（平均値）は、用量 60 mg の 1 日 1 回投与により想定される定常状態の値のそれぞれ約 23 倍及び約 6 倍であった。

AEGR-733-023 試験の結果によれば、日本人では本剤の曝露レベルが高くなる可能性が想定されるが、当該試験で得られた曝露レベルは、日本人に治療用量を投与した場合に想定される本剤曝露レベルをはるかに超えるものであった。したがって、今日までより大きな集団で長期にわたり検討された外国人に対比する形で、日本人の QTc に特別な影響を想定するべき理由はないと考えられる。

心電図検査の異常を対象に TEAE を検討した。重症度が中等度の心房細動が UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例に、また、AEGR-733-012 試験の 1 例に軽度の洞性徐脈が発現した。いずれの事象も、治験薬との因果関係について「関連なし」と判断され、本剤投与の変更を必要としなかった。

4.2.2.2 中央判定による心電図データの読取り結果：UP1002/AEGR-733-005 試験

UP1002/AEGR-733-005 試験では、治験依頼者は治験実施施設による読取り判定に加えて、心電図の中央検査機関である[redacted]社に、各治験実施施設で得られた紙媒体の心電図記録のコピーの読取り判定を依頼した。この追加的な解析手順は、QTcF のベースラインからの変化量が一定の基準に合致した場合に行うことを統計解析計画書であらかじめ規定した。心電図の中央検査機関による解析前の時点に、全ての心電図データの被験者番号及び来院時点を盲検化した。一人の熟練解析担当者が、連続する心拍 3 回分の心電図チャートについて、キャリパーを用いて手動で RR、PR、QRS、QT を測定した。次いで、一人の心臓専門医が時間間隔を確認し、心臓の再分極への影響に対応した T-U 波融合に留意しつつ波形分析を行った。更に、心電図データより心拍数、Fridericia 補正式による QTcF を算出した。

中央判定による QTcF の平均値及びベースラインからの変化量の平均値とその 90%CI を示した（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Appendix 16.2.8）。
UP1002/AEGR-733-005 試験では、QTcF の変化量の平均値は−9 msec（Week 10）～+3 msec（Week 18）の範囲であった。被験者が少ないこと、被験者間で QTc 測定にばらつきがあったことにより、90%CI の推定幅が比較的広かった。QTcF の変化量の平均値が+3 msec であった Week 18 では、90%CI の上限は 10 msec を若干上回った（11.7 msec）が、Week 18

以降の来院では、QTcF のベースラインからの変化量の平均値は減少し、90%CI の上限も 10 msec を下回った。以上の結果を、本剤の治療用量を超える曝露レベルで行った QT/QTc 評価試験（AEGR-733-011 試験）の結果と総合すれば、本剤は QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示唆される。

ベースライン時とそれ以降の QTcF 評価を有する 26 例では、481 msec の 1 例（被験者番号 01-002）、553 msec の 1 例（被験者番号 01-004）を含む 3 例が 450 msec 超のベースライン QTcF を示した。また、ベースライン値が 450 msec 未満であった 4 例が、中央判定により、投与期間中に 450 msec 超の QTcF を示したとされた。

- 被験者番号 02-001
  本被験者のベースラインの QTcF は 427 msec であったが、Week 6、22 及び 26 の QTcF はそれぞれ 457、449 及び 441 msec であった。

- 被験者番号 11-001
  本被験者のベースラインの QTcF は 408 msec であったが、Week 26 の QTcF は 454 msec であった。Week 26 より前の QTcF 値は全て 435 msec 以下であった。

- 被験者番号 12-001
  本被験者のベースラインの QTcF は 449 msec であったが、Week 18 及び 22 の QTcF はそれぞれ 459 及び 455 msec であった。Week 26 の QTcF はベースライン値を下回る 445 msec であった。

- 被験者番号 12-004
  本被験者のベースラインの QTcF は 450 msec であったが、Week 6、10、18 及び 22 の QTcF はそれぞれ 487、452、460 及び 460 msec であった。Week 26 の QTcF はベースライン値を下回る 449 msec であった。

中央判定により、試験治療下の QTcF が 500 msec を超えて延長した被験者、QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えて延長した被験者がいなかったことは、本剤にとり重要な意味を持つ。

中央判定によれば、心拍数のベースラインからの変化量（平均値）は小さく、各来院を通してわずかに毎分 2～5 回の減少であった。PR 間隔及び QRS 間隔のベースラインからの変化量も小さく、本剤は心伝導に対して影響しないことが示唆された。試験治療下では T 波の波形変化及び U 波の出現は高頻度には見られず、また、投与期間に応じてこれらの変化が増強されることもなかった。すなわち、明らかに用量又は曝露量に依存した変化ではなかった。

4.2.3 心電図：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合により、心電図パラメータについて、ベースライン値及び投与期間中のベースラインからの最大の増加量又は最大の減少量を記述統計量として算出し、2.7.4.9.1 項 Table 1.4.25B に示す（結果は治験実施施設から報告されるデータに基づいて集計した）。QTc の異常を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.26B に示す。また、QTc が 450 msec を超えた被験者の一覧を 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.27B に、QTc のベースラインからの変化量が 30 msec を超えた被験者の一覧を Table 1.4.28B に示す。

この併合では、投与期間中の QTc のベースラインからの最大の増加量又は最大の減少量を集計した。これら最大変化量の平均及び中央値は投与群間で概ね同程度であった。本剤の高用量群では増加量の平均値は 10.3 msec、減少量の平均値は−9.2 msec であり、これらの値はそのほかの用量群と比較して大きな変化であった。しかし、このパラメータのベースラインからの変化量に明確な用量相関性は認められなかった。

心電図に関するそのほかのパラメータについて、投与期間中のベースラインからの最大の増加量又は最大の減少量の平均値は本剤群、プラセボ群及び実薬対照群の間で概ね同程度であった。

[redacted]145-009 試験では、1 例（被験者番号 008-001）で QTc が 500 msec を超えて延長し、かつ、ベースラインからの変化量が 60 msec 以上であった。本被験者は 62 歳の女性であり、[redacted]145-009 試験の組入れ時には重要な既往歴として境界域高血圧を有していた。ベースライン時の総コレステロール値は 231 mg/dL、LDL-C 値は 161 mg/dL であった。試験期間中の併用薬は、ヒドロクロロチアジド 25 mg/日であった。本被験者には本剤 25 mg/日が合計 31 日間投与され、忍容性は良好で、発現した有害事象は悪心のみであった。

ベースライン時及び本剤の投与期間中を通して、本被験者の QTc 間隔は基準範囲内（450 msec 以下）であった。本剤の最終投与の 40 日後に QTc 間隔の延長が見られ、535 msec であった（表 111）。その評価時点に 1 回のみ QTc 延長が見られた原因として考えられるような臨床検査値の異常は認められなかった。本剤の投与期間及び半減期が短いことから、最終投与から 40 日後に認められた QTc 間隔延長と本剤の投与との間に因果関係はおそらくないと考えられる。

表 111　被験者番号 008-001 の心電図記録－[redacted]145-009 試験

評価時点	QTc	心電図記録	心電図異常の有無
ベースライン（投与開始前）	427 msec	非特異的 T 波	臨床的に問題なし
投与 1 日目	435 msec	心室性期外収縮、その他の非特異的 ST-T	臨床的に問題なし
投与 29 日目	414 msec	洞性徐脈、その他の非特異的 ST-T	臨床的に問題なし
投与 71 日目（投与終了 40 日目）	535 msec	洞性不整脈、その他の非特異的 ST-T	臨床的に問題なし

出典：5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 総括報告書, Listing 16.2.18.1、Listing 16.2.18.2

4.3 肺機能検査

HoFH 患者を対象とした試験の併合、高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、ベースラインから最終評価時点まで肺機能の検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.24A 及び Table 1.4.24C）。

また、HoFH 患者を対象とした試験の併合では、肺機能の低下に関連する TEAE の発現はなかった。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、本剤低用量群の 1 例から肺機能検査異常の TEAE が報告された。本事象は重症度が中等度、治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判断された。この 1 例は AEGR-733-004 試験の被験者番号 09-09091 で、ベースライン時及び Week 12 の肺機能検査値は、それぞれ FEV_1 は 3.20 及び 2.76 L、FVC は 4.58 及び 4.41 L、DLCO は 30.34 及び 25.89 mL/min/mmHg、FEF_{25-75} は 2.11 及び 1.44 L/sec であった。

開発初期に実施した試験では肺機能検査に臨床的に重要な所見が認められなかったため、AEGR-733-030 試験では肺機能検査を行わなかった。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

TEAE について内因性要因及び外因性要因に基づいた部分集団解析を行った。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合により、最大の例数（676 例）を擁する集団が得られ、解析の多くはこの集団を対象に行った。更に、部分集団として、HoFH 患者を対象とした試験の併合、高コレステロール血症患者の併合を対象に、臨床検査結果に基づいて肝機能検査値の上昇を評価した。

5.1 内因性要因

5.1.1 年齢別

5.1.1.1 年齢に基づく部分集団で集計した TEAE

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、年齢別の部分集団（65 歳未満／65 歳以上）に発現した有害事象を解析した。その結果、65 歳以上の被験者集団と比較して、65 歳未満の被験者集団でよく見られた有害事象の発現率は、各投与群を通して一貫性のある差を示さなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.2 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.3.2.U）。この併合集団は大半（88%）が 65 歳未満の被験者で構成され、65 歳以上の被験者はわずか 55 例であった。本剤漸増群では、消化不良が 65 歳未満の被験者集団の 12%に報告されたが、65 歳以上の被験者集団には認められなかった。本剤低用量群では、悪心が 65 歳未満の被験者集団の 21%に報告されたが、65 歳以上の被験者集団では 7%の発現であった。本剤中用量群では、下痢が 65 歳未満の被験者集団の 66%に報告されたのに対して、65 歳以上の被験者集団では 53%に発現した。背部痛の発現率はそれぞれ 12%及び 0%であった。本剤高用量群は、65 歳以上の被験者集団がわずか 1 例であり、そのため年齢に基づく部分集団間の比較は不可能であった。なお、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年齢別の有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同様であった。

本剤の各用量群を通して、年齢に基づく部分集団の間で発現率に 10%超の差がついた TEAE は、上記以外になかった。

5.1.1.2 年齢に基づく部分集団で集計した肝機能検査

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、2 例を除き、全ての被験者の年齢が 65 歳未満であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.2A.1）。そのため、年齢に基づく部分集団間で肝機能検査値の上昇に関する意味のある比較は不可能であった。

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、65 歳以上で本剤の投与を受けた被験者は比較的少数（55 例）であった。肝機能検査値の上昇を 65 歳未満と 65 歳以上の被験者集団で比較したが、年齢に基づく部分集団間に明確な差は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.2B）。

5.1.2 性別

5.1.2.1 性別に基づく部分集団で集計した TEAE

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、男性又は女性の部分集団で有害事象を解析した（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.3 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.3.3.U）。この併合集団の被験者は男性と女性で同数であり、投与群内でも男性と女性の被験者数は概ね近似した。各投与群を通して、下痢が男性及び女性の被験者集団共に最も高頻度に報告された。下痢の発現率について、本剤の各用量群を通して、男性と女性の被験者集団間に一貫性のある差は認められなかった。本剤の各用量群で、悪心は男性被験者より女性被験者に高率に発現する傾向があり、同様の傾向は実薬対照群でも認められた。更に、本剤の各用量群では頭痛、放屁、嘔吐、腹部膨満も女性被験者に高率に報告される傾向があった。これに対して、消化不良は本剤の各用量群で男性被験者に高率に発現する傾向が見られた。

下痢は本剤漸増群の男性被験者の 28%、女性被験者の 50%に発現し、嘔吐はそれぞれ 3%及び 13%に報告された。また、この用量群では、ALT 増加の発現率は男性被験者で女性被験者よりも高かった（それぞれ 31%及び 13%）。なお、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性別の有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同様であった。

5.1.2.2 性別に基づく部分集団で集計した肝機能検査結果

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、ベースライン後から Week 26 までの肝機能検査値を男性被験者 24 例と女性被験者 20 例で比較した場合、最高値に一貫した差は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.3A.1）。しかし、AEGR-733-030 試験の Week 26 まででは、少数回ではあるが、いずれも男性被験者で ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍超に増加した。2.7.4.3.2.1.2 項に記述したように、AEGR-733-030 試験の Week 26 以降（Week 56 まで）に、新たに ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超へ上昇した被験者はいなかった。

3 試験全体では、ALT の基準値上限の 3 倍超への上昇は男性被験者の 38%（9 例）、女性被験者の 25%（5 例）に認められた。基準値上限を上回るビリルビン増加の発現率は、女性被験者の 25%（5 例）に対し男性被験者では 8%（2 例）であった。AST 増加、アルカリホスファターゼ増加の発現率については、男性と女性の被験者集団間で明確な差はなかった。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算し、投与期間別に肝機能検査値の推移を検討したが、男性と女性の被験者集団で同程度であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.3A.3）。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、本剤漸増群で ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、男性（31%）では女性（18%）よりも高かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.3B）。同じ群で、ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した被験者の割合は男性と女性間で類似しており、共に約 10%であった。本剤中用量群で ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は男性 12%、女性 16%と同程度であったが、基準値上限の 10 倍超に増加した被験者の割合は女性被験者で男性被験者よりも高かった（それぞれ 9%及び 0%）。また、中用量群では、AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合も女性被験者で男性被験者よりも高かった（それぞれ 14%及び 5%）。ベースライン後のトランスアミナーゼの最高値について、他に顕著な男性と女性の差が示されたものはなかった。

5.1.3 人種別

先に、AEGR-733-030 試験で本剤を投与された日本人 HoFH 患者で得た安全性情報を集計し、外国人被験者と比較した。結果を 2.7.4.2 項～2.7.4.4 項に示す。

5.1.3.1 人種に基づく部分集団で集計した TEAE

外国で実施した第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、被験者の大半（86%）が白人であり、日本国内で実施した第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では、全ての被験者が日本人であった。これらの試験では、TEAE の全般的な発現率に明らかな差はなかった。重症度が高度の TEAE、治験薬との因果関係が「否定できない」TEAE の発現率についても、両試験間で顕著な差はなかった。両試験で Week 26 までに高頻度に報告された有害事象を表 112（TEAE）及び表 113（最終投与日までに発現した有害事象）に示す。また、UP1002/AEGR-733-005 試験（Week 78 まで）及び AEGR-733-030 試験（Week 56 まで）で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象を表 114 に示す。

表 112 外国及び国内の第 3 相試験で高頻度に発現した TEAE
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 (N=9) n (%)
Diarrhoea	下痢	23 (79.3)	7 (77.8)
Nausea	悪心	18 (62.1)	2 (22.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17.2)	4 (44.4)
Abdominal Pain	腹痛	8 (27.6)	0
Vomiting	嘔吐	8 (27.6)	0
Dyspepsia	消化不良	7 (24.1)	0
Flatulence	放屁	6 (20.7)	1 (11.1)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	6 (20.7)	0
Abdominal Distension	腹部膨満	5 (17.2)	1 (11.1)
Constipation	便秘	6 (20.7)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (13.8)	2 (22.2)
Weight Decreased	体重減少	6 (20.7)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	5 (17.2)	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.2)	0
Chest Pain	胸痛	4 (13.8)	0
Anaemia	貧血	1 (3.4)	2 (22.2)
Angina Pectoris	狭心症	3 (10.3)	0
Back Pain	背部痛	2 (6.9)	1 (11.1)
Decreased Appetite	食欲減退	2 (6.9)	1 (11.1)
Defaecation Urgency	便意切迫	3 (10.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (10.3)	0

表 112 外国及び国内の第 3 相試験で高頻度に発現した TEAE
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 (N=9) n (%)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	0
Headache	頭痛	1 (3.4)	2 (22.2)
Influenza	インフルエンザ	2 (6.9)	1 (11.1)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	3 (33.3)
Nasal Congestion	鼻閉	3 (10.3)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	3 (10.3)	0
Rectal Tenesmus	直腸しぶり	3 (10.3)	0
Anxiety	不安	2 (6.9)	0
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (6.9)	0
Cough	咳嗽	2 (6.9)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (6.9)	0
Eructation	おくび	2 (6.9)	0
Fatigue	疲労	2 (6.9)	0
Gastritis	胃炎	2 (6.9)	0
Gastrointestinal Sounds Abnormal	胃腸音異常	2 (6.9)	0
Laceration	裂傷	2 (6.9)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.9)	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	2 (6.9)	0
Neck Pain	頚部痛	2 (6.9)	0
Pain In Extremity	四肢痛	2 (6.9)	0
Pyrexia	発熱	2 (6.9)	0
Transaminases Increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	0

TEAE として、該当する評価時点の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
注：UP1002/AEGR-733-005 試験で発現率が 5%超の有害事象、及び AEGR-733-030 試験で 2 例以上に発現した有害事象を示す。
TEAE は UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の合計発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3A.1

表 113 外国及び国内の第 3 相試験で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 (N=9) n (%)
Diarrhoea	下痢	23 (79.3)	7 (77.8)
Nausea	悪心	18 (62.1)	2 (22.2)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17.2)	4 (44.4)
Abdominal Pain	腹痛	8 (27.6)	0
Vomiting	嘔吐	8 (27.6)	0
Dyspepsia	消化不良	7 (24.1)	0
Flatulence	放屁	6 (20.7)	1 (11.1)
Abdominal Discomfort	腹部不快感	6 (20.7)	0
Abdominal Distension	腹部膨満	5 (17.2)	1 (11.1)
Constipation	便秘	6 (20.7)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (13.8)	2 (22.2)
Weight Decreased	体重減少	6 (20.7)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	5 (17.2)	0
Alanine Aminotransferase Increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.2)	0
Chest Pain	胸痛	4 (13.8)	0
Anaemia	貧血	1 (3.4)	2 (22.2)
Angina Pectoris	狭心症	3 (10.3)	0
Back Pain	背部痛	2 (6.9)	1 (11.1)
Decreased Appetite	食欲減退	2 (6.9)	1 (11.1)
Defaecation Urgency	便意切迫	3 (10.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (10.3)	0
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	0
Headache	頭痛	1 (3.4)	2 (22.2)
Influenza	インフルエンザ	2 (6.9)	1 (11.1)
Liver Function Test Abnormal	肝機能検査異常	0	3 (33.3)
Nasal Congestion	鼻閉	3 (10.3)	0
Oropharyngeal Pain	口腔咽頭痛	3 (10.3)	0
Rectal Tenesmus	直腸しぶり	3 (10.3)	0
Anxiety	不安	2 (6.9)	0
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (6.9)	0

**表 113 外国及び国内の第 3 相試験で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験（Week 26 までの集計）］（続き）**

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 (N=29) n (%)	AEGR-733-030 (N=9) n (%)
Cough	咳嗽	2 (6.9)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (6.9)	0
Eructation	おくび	2 (6.9)	0
Fatigue	疲労	2 (6.9)	0
Gastritis	胃炎	2 (6.9)	0
Gastrointestinal Sounds Abnormal	胃腸音異常	2 (6.9)	0
Laceration	裂傷	2 (6.9)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.9)	0
Musculoskeletal Pain	筋骨格痛	2 (6.9)	0
Pain In Extremity	四肢痛	2 (6.9)	0
Pyrexia	発熱	2 (6.9)	0
Transaminases Increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	0

最終投与日までに発現した有害事象として、該当する評価時点までに発現した有害事象を集計した。
注：UP1002/AEGR-733-005 試験で発現率が 5%超の有害事象、及び AEGR-733-030 試験で 2 例以上に発現した有害事象を示す。
TEAE は UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の合計発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3A.1.U

表 114 外国及び国内の第 3 相試験で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験（Week 78 までの集計）
及び AEGR-733-030 試験（Week 56 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 Week 78 まで (N=29) n (%)	AEGR-733-030 Week 56 まで (N=9) n (%)
Diarrhoea	下痢	23 (79.3)	7 (77.8)
Nausea	悪心	19 (65.5)	2 (22.2)
Dyspepsia	消化不良	10 (34.5)	0
Vomiting	嘔吐	10 (34.5)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	5 (17.2)	4 (44.4)
Abdominal discomfort	腹部不快感	8 (27.6)	0
Abdominal pain	腹痛	8 (27.6)	0
Chest pain	胸痛	7 (24.1)	0
Flatulence	放屁	6 (20.7)	1 (11.1)
Influenza	インフルエンザ	6 (20.7)	1 (11.1)
Weight decreased	体重減少	7 (24.1)	0
Abdominal distension	腹部膨満	5 (17.2)	1 (11.1)
Constipation	便秘	6 (20.7)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	4 (13.8)	2 (22.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (17.2)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.2)	0
Back pain	背部痛	4 (13.8)	1 (11.1)
Headache	頭痛	3 (10.3)	2 (22.2)
Anaemia	貧血	2 (6.9)	2 (22.2)
Fatigue	疲労	4 (13.8)	0
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (13.8)	0
Angina pectoris	狭心症	3 (10.3)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (6.9)	1 (11.1)
Defaecation urgency	便意切迫	3 (10.3)	0
Dizziness	浮動性めまい	3 (10.3)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (10.3)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	3 (33.3)
Nasal congestion	鼻閉	3 (10.3)	0
Palpitations	動悸	3 (10.3)	0
Pyrexia	発熱	3 (10.3)	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (10.3)	0
Anxiety	不安	2 (6.9)	0
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	0

表 114 外国及び国内の第 3 相試験で最終投与日までに高頻度に発現した有害事象
－HoFH 患者を対象とした試験（安全性解析対象集団）
［UP1002/AEGR-733-005 試験（Week 78 までの集計）
及び AEGR-733-030 試験（Week 56 までの集計）］

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	UP1002/ AEGR-733-005 Week 78 まで (N=29) n (%)	AEGR-733-030 Week 56 まで (N=9) n (%)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	0
Bronchitis	気管支炎	2 (6.9)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (6.9)	0
Cough	咳嗽	2 (6.9)	0
Depression	うつ病	2 (6.9)	0
Epistaxis	鼻出血	2 (6.9)	0
Eructation	おくび	2 (6.9)	0
Gastritis	胃炎	2 (6.9)	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	2 (6.9)	0
Gingivitis	歯肉炎	2 (6.9)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (6.9)	0
Hot flush	ほてり	2 (6.9)	0
Laceration	裂傷	2 (6.9)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (6.9)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (6.9)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (6.9)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (6.9)	0
Pain in extremity	四肢痛	2 (6.9)	0
Paraesthesia	錯感覚	2 (6.9)	0
Thermal burn	熱傷	2 (6.9)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (6.9)	0

注：UP1002/AEGR-733-005 試験で発現率が 5%超の有害事象、及び AEGR-733-030 試験で 2 例以上に発現した有害事象を示す。
TEAE は UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-030 試験の合計発現率の降順に示した。
出典：5.3.5.3-2 ISS Table 1.2.3A.1.U、Table 1.2.2.A.3.U

ほとんどの被験者が白人であった UP1002/AEGR-733-005 試験と全ての被験者が日本人であった AEGR-733-030 試験では共に Week 26 までの集計で、胃腸障害の TEAE が最も高頻度に発現した。TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）として報告された下痢の発現率は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験で同程度であったが（それぞれ 79%及び 78%）、悪心及びそのほかの高頻度発現した胃腸障害の TEAE については、UP1002/AEGR-733-005 試験では AEGR-733-030 試験よりも発現率が高かった。また、重症度が高度の胃腸障害の TEAE についても、UP1002/AEGR-733-005 試験では AEGR-733-030 試験よりも発現率が高かった。

UP1002/AEGR-733-005 試験において、AEGR-733-030 試験よりも発現率が高かった上記以外の TEAE は、体重減少（21%及び 0%）、胸痛（14%及び 0%）、並びに、狭心症、浮動性めまい、鼻閉、口腔咽頭痛及び直腸しぶり（いずれも 10%及び 0%）であった。

肝障害の TEAE の発現率は、UP1002/AEGR-733-005 試験よりも AEGR-733-030 試験で高かった（それぞれ 28%及び 44%）。肝障害の事象は、そのほとんどが肝アミノトランスフェラーゼの上昇に関連するものであったが（2.7.4.9.1 項 Table 1.2.2A.1）、臨床検査結果に基づいて肝機能検査値を再検討したところ、両試験の間に差は認められなかった（2.7.4.3.3.1 項参照）。このほかに、AEGR-733-030 試験において UP1002/AEGR-733-005 試験よりも発現率が高かった TEAE は、鼻咽頭炎（44%及び 17%）、並びに貧血及び頭痛（いずれも 22%及び 3%）であった。

重症度が高度の TEAE は、全般的に日本人被験者と外国人被験者で同程度の発現率であったが、高度の下痢は外国人被験者での発現率が高く、肝機能検査異常は日本人被験者での発現率が高かった。Week 26 までの集計では、重篤な TEAE は AEGR-733-030 試験（日本人被験者）では報告されなかったのに対して、外国人被験者では報告された。投与中止に至った TEAE の発現率は日本人被験者と外国人被験者で同程度であった。

日本人及び白人の健康被験者を対象に、本剤の安全性及び薬物動態プロファイルを検討した AEGR-733-023 試験で報告された TEAE については、2.7.4.2.1.1.4 項で考察した。

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、人種別（白人／白人以外）の部分集団で TEAE を集計したところ、いずれの投与群でも人種間に一貫性のある差は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.4）。この併合では、被験者の大半（75%）が白人であった。両部分集団共に、TEAE として下痢が最も高頻度に報告された。

本剤漸増群で報告された ALT 増加及び AST 増加の発現率は、白人被験者でそれぞれ 27%及び 18%であり、白人以外の被験者集団での発現率（6%及び 0%）よりも高かった。漸増群での下痢、放屁及び消化不良の発現率は白人被験者でそれぞれ 43%、15%及び 13%

であり、白人以外の被験者集団（それぞれ 24%、0%及び 0%）よりも高かったが、嘔吐の発現率は白人被験者で 3%、白人以外の被験者集団で 24%であり、白人以外の被験者集団で高かった。

本剤中用量群で報告された悪心及び腹部膨満の発現率は、白人被験者でそれぞれ 44%及び 11%、白人以外の被験者集団での発現率（それぞれ 18%及び 0%）よりも高かった。下痢の発現率は白人被験者で 61%、白人以外の被験者集団で 71%であり、白人被験者の方がやや低かった。

本剤高用量群では、腹部膨満及び疲労の発現率は白人被験者でそれぞれ 19%及び 12%であったが、白人以外の被験者集団ではこれらの TEAE は報告されなかった（いずれも 0%）。背部痛の発現率は白人被験者で 2%、白人以外の被験者集団で 15%であり、白人被験者で低かった。なお、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種別の有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同様であった。

本剤群では、これら以外に白人と白人以外での発現率の差が 10%を超える TEAE はなかった。

5.1.3.2 人種に基づく部分集団で集計した肝機能検査結果

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、ベースライン後に ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、UP1001 試験と Week 26 までで集計した UP1002/AEGR-733-005 試験の外国人被験者では 36%であり、AEGR-733-030 試験の Week 26 までで集計した日本人被験者の割合（33%）と同程度であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.4A.1）。しかし、ベースライン後に AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、外国人被験者で 25%、日本人で 11%であり、外国人被験者の方が高かった。ビリルビンが基準値上限を超えて増加した被験者の割合（18%及び 0%）、及びアルカリホスファターゼが基準値上限の 1.5 倍超に増加した被験者の割合（11%及び 0%）も同様に外国人被験者の方が高かった。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで及び AEGR-733-030 試験の Week 56 までに、新たに ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者は認められず、両試験の試験終了（それぞれ Week 78 及び Week 56）までの結果は Week 26 までの結果と同じであった（2.7.4.3.3.1.2 項）。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合でも、肝機能検査値が上昇した被験者の割合は、外国人被験者と日本人被験者で同程度に推移した（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.4A）。

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合した場合、本剤漸増群では、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、白人以外の被験者集団（いずれも 6%）と比較して、白人被験者（それぞれ 30%及び 15%）で高かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.4B）。本剤高用量群でも同様に、ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、白人被験者（27%）では白人以外の被験者（5%）よりも高かったが、AST 増加については人種による部分集団間で明確な差はなかった。ベースライン後の肝機能検査の最悪値について、人種別（白人／白人以外）の部分集団でこれら以外に顕著な差は認められなかった。

5.1.4 体格指数（BMI）別

5.1.4.1 BMI に基づく部分集団で集計した TEAE

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、BMI のカテゴリー（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）に基づく部分集団で有害事象を集計した。この併合では、大半（72%）の被験者の BMI は 30 kg/m^2 未満であった。BMI に基づく部分集団間における有害事象の発現率の比較では、一貫性のある差は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.6 及び Table 1.3.6.U）。最も高頻度に報告された TEAE は下痢であり、本剤漸増群、低用量群、中用量群における発現率は、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者集団で BMI が 30 kg/m^2 未満の被験者集団より高かった（それぞれ 50%及び 32%、57%及び 48%、73%及び 60%）。しかし、本剤高用量群、プラセボ群及び実薬対照群ではこの傾向は見られなかった（それぞれ 73%及び 75%、7%及び 13%、4%及び 11%）。

本剤漸増群では、ALT 増加及び AST 増加の発現率は、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者集団で 30 kg/m^2 未満の被験者集団より高かった（それぞれ 33%及び 15%、23%及び 9%）。また、同群の腹痛及び便秘の発現率は、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者集団で 30 kg/m^2 未満の被験者集団より高かった（それぞれ 0%及び 2%、13%及び 13%）。中用量群では、疲労の発現率が 30 kg/m^2 以上の被験者集団で 30 kg/m^2 未満の被験者集団より高かった（12%及び 1%）が、高用量群では低かった（0%及び 10%）。BMI の部分集団間の比較では、発現率に関して他に顕著な差を示した TEAE はなかった。なお、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 BMI に基づく部分集団別の有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同様であった。

5.1.4.2 BMI に基づく部分集団で集計した肝機能検査値

HoFH 患者を対象とした試験の併合では、被験者の大半（86%）は BMI が 30 kg/m^2 未満であったため（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.6A.1）、肝機能検査値の増加について BMI カテゴリー別に意味のある比較はできなかった。

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合では、本剤漸増群の BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者集団において、ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合はそれぞれ 37%及び 20%であり、BMI が 30 kg/m^2 未満の部分集団における被験者の割合（それぞれ 17%及び 9%）よりも高かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.6B）。本剤中用量群でも、ALT 増加及び AST 増加を示した BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者の割合は、BMI が 30 kg/m^2 未満の被験者の割合より高い傾向が見られ（ALT 増加：24%及び 11%、AST 増加：16%及び 8%）、高用量群でも同様であった（ALT 増加：27%及び 18%、AST 増加：27%及び 0%）。

5.1.5 肝機能に基づいて集計した TEAE プロファイル

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、ベースライン時に肝機能検査値の上昇（ALT、AST 及びアルカリホスファターゼが基準値上限の 2 倍超）が認められた被験者は、全ての投与群を通して 3 例のみであった（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.10 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.3.10.U）。したがって、TEAE プロファイルについて、肝機能状態（ベースライン検査値増加の有無）に基づいて意味のある比較をすることはできなかった。この状況は、（1）併合対象であった 7 試験のうち 4 試験でトランスアミナーゼが基準値上限の 1.5 倍超に上昇した被験者を、1 試験でトランスアミナーゼが基準値上限を上回る被験者をそれぞれ除外したこと、（2）[redacted]社が行った初期の試験（[redacted]145-002 及び [redacted]145-010 試験）では、肝疾患（ALT 増加、AST 増加に限定せず）を有する被験者を全て除外したことを考慮すれば、予想されないことではなかった。

AEGR-733-017 試験は第 1 相非盲検試験として実施され、軽度から中等度肝機能障害を有する被験者及び対応する肝機能が正常な被験者を対象として、本剤（用量 60 mg）の単回経口投与による安全性及び薬物動態プロファイルを比較した。被験者は次の 4 群のいずれかに割り付けられた（軽度肝機能障害者群［Child-Pugh スコア：5～6］、中等度肝機能障害者群［Child-Pugh スコア：7～9］、軽度肝機能障害者群に対応する健康被験者群、中等度肝機能障害者群に対応する健康被験者群）。各群 8 例、合計 32 例が本試験に参加し、10 日目の最終評価までの試験を完了した。

本試験において、本剤 60 mg の単回経口投与は健康被験者及び軽度から中等度肝機能障害者に対して安全であり、また、その忍容性は良好であることが示された。肝機能障害

を有する被験者の 16 例中 2 例（13%［いずれも軽度肝機能障害者群］）が TEAE を発現したのに対して、肝機能が正常な被験者集団では 16 例中 5 例（31%）に TEAE が発現した（5.3.3.3-1 AEGR-733-017 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-1）。報告された TEAE は全て軽度であった。肝機能障害者群に発現した TEAE は腹痛（2 例）、下痢及び鼻漏（各 1 例）であり、いずれも本剤との因果関係は否定できないと判定された。有害事象の発現により試験を中止した被験者はいなかった。重篤な TEAE は報告されず、また、各被験者の臨床検査値、バイタルサイン、心電図、身体所見に臨床上問題となる異常は認められなかった。

5.1.6 腎機能に基づいて集計した TEAE プロファイル

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、クレアチニンクリアランス 80 mL/min をカットオフ値として、腎機能（障害の有無）を区分した。この併合全体では、32%の被験者が腎機能障害あり（クレアチニンクリアランス 80 mL/min 未満）に区分された。この区分により有害事象を集計した結果、腎機能が正常な被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で、特定の有害事象の発現率が顕著に増大することはないことが示された（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.11 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.3.11.U）。

AEGR-733-021 試験は第 1 相非盲検並行群間試験として実施され、腎機能障害を有する被験者及び対応する腎機能が正常な被験者を対象として、本剤（用量 60 mg）の安全性及び薬物動態プロファイルを比較した。本試験ではパート A（単一施設での試験）及びパート B（複数施設での試験）の 2 つのパートが設定され、パート A の血液透析を受けている末期腎不全（ESRD）患者と対応する健康被験者の間で、本剤の薬物動態プロファイルに臨床的に重要な差が示された場合にパート B を実施することとした。パート A のみが実施された。

本試験は、1 群 7 例ずつ合計 14 例の 18～65 歳の男性又は女性被験者による 2 群構成とした。内訳は、血液透析を受けている ESRD 被験者と、スクリーニング時のクレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上で BMI（±15%）、年齢（±10 歳）及び性別が ESRD 被験者に対応する健康被験者であった。健康被験者は Day 1 に本剤 60 mg の単回経口投与を受けた。ESRD 被験者は、Day 1 に血液透析を行い、透析終了後 2 時間以内に本剤 60 mg の単回経口投与を受けた。次回の透析時期は本剤投与後の約 72 時間以内が設定された。被験者は投与後 6 日間の追跡調査を受けることとした。組み入れられた全 14 例が治験薬の単回投与を受け、このうち 13 例（93%）が試験を完了した。残り 1 例は 3 日目に試験参加に関する同意を撤回した。

本試験において本剤 60 mg の単回経口投与は、血液透析を受けている ESRD 被験者及び健康被験者において、全般に良好な忍容性を示した。試験期間を通して 14 例中 4 例（29%）が TEAE を報告したが、これらはいずれも軽度であり試験終了までに回復した。本剤投与後、TEAE として健康被験者 3 例（43%）に頭痛、悪心及び発疹が、血液透析を受けている ESRD 被験者 1 例（14%）に起立性高血圧が発現した（5.3.3.3-2 AEGR-733-021 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1）。死亡、重篤な有害事象、試験中止に至る有害事象は発現しなかった。血液透析を受けている ESRD 被験者 1 例に発現した血圧異常の TEAE（1 件）及び ESRD 被験者に特異的な臨床検査値異常を除き、投与に伴う臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見の異常が生じる傾向は認められなかった。

5.1.7 脂質のベースライン値と冠動脈疾患のリスク

5.1.7.1 脂質のベースライン値と冠動脈疾患のリスクに基づいて集計した TEAE プロファイル

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、HDL-C のベースライン値（40 mg/dL 未満／40 mg/dL 以上）及び冠動脈疾患のリスク（リスクファクターが 2 つ未満と 2 つ以上のカテゴリー）に基づいて、TEAE を集計した（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.8 及び Table 1.3.9）。

この併合では、大半（83%）の被験者で HDL-C のベースライン値は 40 mg/dL 以上であった。各投与群を通して、HDL-C のベースライン値が 40 mg/dL 未満の被験者集団と 40 mg/dL 以上の被験者集団の間で、TEAE 発現プロファイルに一貫性のある差は認められなかった。HDL-C による 2 つの部分集団では共に、TEAE として下痢が最も高頻度に発現した。下痢の発現率は、HDL-C のベースライン値が 40 mg/dL 以上の被験者集団では本剤漸増群及び高用量群高く、また、40 mg/dL 未満の被験者集団では本剤低用量群、プラセボ群及び実薬対照群で高かったが、両集団とも本剤中用量群の発現率は同程度であった。HDL-C のベースライン値が 40 mg/dL 未満の被験者集団の 1 又は複数の用量群で高い発現率が示されたその他の胃腸障害の TEAE は、消化不良（漸増群）、上腹部痛（中用量群）、放屁（高用量群）、腹部不快感（高用量群、実薬対照群）であった。また、本剤漸増群では、HDL-C のベースライン値が 40 mg/dL 以上の被験者集団と比較して、40 mg/dL 未満の被験者集団でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率が高かった（21%及び 30%）が、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現率は、HDL-C のベースライン値が 40 mg/dL 未満の被験者集団より 40 mg/dL 以上の被験者集団で高かった（0%及び 16%）。

この併合により合計 546 例の被験者から冠動脈疾患のリスクファクターについて情報を得た。なお、[redacted]社が治験依頼者として行った[redacted]145-002、[redacted]145-009 及び[redacted]145-010 試験では、冠動脈疾患のリスクファクターに関するデータを収集しなかったため、高用量群被験者からの情報はない。データが得られた被験者の 55%は保有する冠動脈疾患リスクファクターが 1 つ以下であったが、45%は 2 つ以上のリスクファクターを保有した。被験者が保有する冠動脈疾患のリスクファクターに基づいて集計した場合、TEAE の発現率に投与群全体を通して一貫性のある差は認められなかった。リスクファクターの保有数による 2 つの被験者集団では、いずれも TEAE として下痢が最も高頻度に発現した。本剤漸増群における消化不良の発現率は、冠動脈疾患リスクファクターが 1 つ以下の被験者集団と比較して、リスクファクターが 2 つ以上の被験者集団で高かった（0%及び 16%）。そのほかの TEAE で、冠動脈疾患のリスクファクターが 2 つ以上の被験者集団に特に高率に発現したものはなかった。

両部分集団とも、心臓障害に関わる TEAE の報告は稀であった。1 つ以下の冠動脈疾患リスクファクターを有する被験者集団では、本剤漸増群の 1 例と実薬対照群の 1 例に心臓障害に関わる TEAE（それぞれ徐脈、心室性期外収縮）が発現した。2 つ以上の冠動脈疾患リスクファクターを有する被験者集団では、漸増群、低用量群、中用量群の各 1 例とプラセボ群の 1 例に 1 件以上の心臓障害に関わる TEAE が発現した。しかも、この部分集団では漸増群、低用量群及び中用量群の各 1 例に心筋梗塞が発現した。低用量群の 1 例には TEAE として冠動脈疾患が発現した。プラセボ群の被験者に心房細動が発現した。

5.1.7.2 脂質のベースライン値に基づいて集計した肝機能検査値

HoFH 患者を対象とした試験を併合し、Week 26 までの肝機能検査値の増加量の最大値を集計した。トリグリセリドのベースライン値に応じて ALT 及び AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合が高かった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.7A.1）。

被験者を、トリグリセリドのベースライン値について下位（0.3600～0.8400 mmol/L）、中位（0.8500～1.3300 mmol/L）及び上位（1.3800～6.8305 mmol/L）の 3 分位に区分した。各区分の被験者集団のうちそれぞれ 18%（2/11 例）、19%（3/16 例）及び 53%（9/17 例）で ALT が最大で基準値上限の 3 倍超に増加した。AST が最大で基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、それぞれ 18%（2/11 例）、0%（0/16 例）及び 41%（7/17 例）であった。LDL-C のベースライン値について下位（3.9400～6.2900 mmol/L）、中位（7.6900～10.6190 mmol/L）、上位（10.7200～20.4351 mmol/L）の 3 分位に区分した。肝機能検査値の最大増加量を Week 26 まで集計した場合は、ALT の基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合がそれぞれ 31%（下位）、33%（中位）及び 31%（上位）と 3 区分で同

程度であったことを除いて、全体的にトリグリセリドによる区分と同様の結果が得られた。すなわち、LDL-C のベースライン値の 3 区分に対して、AST が最大で基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、それぞれ 13%（2/16 例）、17%（2/12 例）及び 31%（5/16 例）であり、ビリルビンが最大で基準値上限を超える増加を示した被験者の割合は 13%（2/16 例）、8%（1/12 例）及び 25%（4/16 例）であった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.8A.1）。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、肝機能検査値の経時推移はトリグリセリド及び LDL-C のベースライン値の 3 分位に対して、意味のある差を示さなかった（それぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.7A.3 及び Table 1.4.13.8A.3）。

更に、高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、トリグリセリド及び LDL-C のベースライン値を 3 分位に区分して、各被験者のベースライン後の肝機能検査の最大値を集計した（それぞれ 2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.7B 及び Table 1.4.13.8B）。

本剤漸増群では、トリグリセリドのベースライン値が高いほど ALT が基準値上限の 3 倍を超える増加を示す被験者の割合が高くなる傾向があった。トリグリセリドのベースライン値が 3 分位の下位に区分される被験者の 11%に、ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加が認められたが、中位に区分される被験者では 17%に、上位に区分される被験者では 37%にこの増加が認められた。この傾向は、ALT の基準値上限の 5 倍を超える増加及び AST 増加に関しては認められなかった。本剤中用量群及び高用量群では、トリグリセリドのベースライン値が下位区分の被験者集団で ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加を示した割合は最も低くなり（それぞれ 3%及び 6%）、中位及び上位の 2 区分で該当する ALT 増加を示した被験者の割合（18%超）を下回った。

本剤漸増群では、LDL-C のベースライン値に伴って、ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合が高くなることはなかった。中用量群及び高用量群では、LDL-C のベースライン値が高いほど、ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合が高かった（LDL-C の下位、中位及び上位区分に応じて ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、中用量群でそれぞれ 12%、8%及び 26%、高用量群でそれぞれ 0%、28%及び 26%であった）。AST の基準値上限の 3 倍を超える増加についても同様の結果が得られた。

外国で実施した UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験、並びに国内で実施した AEGR-733-030 試験について、トリグリセリドのベースライン値別に肝機能検査値を解析した。トリグリセリドのベースライン値を「200 mg/dL 以下」と「200 mg/dL 超」のサブグループに分けた結果を表 115（UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験）及び表 116（AEGR-733-030 試験）に示す。国内 AEGR-733-030 試験ではトリグリセリド

のベースライン値が 200 mg/dL 超であった被験者が 1 例のみであったため、本試験については、トリグリセリドのベースライン値の中央値で分類した追加解析を実施した（表 117）。

UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 まで、及び UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-012 試験を通算した全投与期間で集計した結果について、トリグリセリドのベースライン値で分類した場合、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加した発現率に差は認められず、AEGR-733-012 試験の試験終了までの ALT 増加の発現率は、トリグリセリドのベースライン値が 200 mg/dL 以下のサブグループで 38%（10/26 例）、200 mg/dL 超のサブグループで 33%（1/3 例）であった。

AEGR-733-030 試験では、ALT 増加及び／又は AST 増加が認められた被験者が少なく、全体の評価対象例も少なかったため、サブグループ間の比較は困難であった。しかし、トリグリセリドのベースライン値とトランスアミナーゼ上昇を比較した場合、臨床的に意味のある差は認められなかった。本試験では、試験終了時までに 3 例で基準値上限の 3 倍超の ALT 増加が認められたが、トリグリセリドのベースライン値は 2 例が 200 mg/dL 以下であり、1 例が 200 mg/dL 超であった。同様に、トリグリセリドのベースライン値の中央値で分類した解析では、トリグリセリドのベースライン値が中央値以下であった 1 例と中央値超であった 2 例で基準値上限の 3 倍超の ALT 増加が認められた。

トリグリセリドのベースライン値と本剤投与後の肝機能異常に相関がないことは、想定外ではない。トリグリセリドの血清中濃度は、食事からの吸収、肝臓における生成、代謝、貯蔵のための取込み、及び酵素分解によるクリアランスのバランスに依存する。結果として、複数の要因がトリグリセリド値に関与しており、これらの要因によって、個人差及び個人内の経時的な変動が生じる。本剤による MTP 阻害は、吸収の低下により血清中トリグリセリド濃度を低下させ、肝細胞でのトリグリセリドの蓄積を増加させると考えられる。他の複数の要因がトリグリセリドの値に関係しているため、本剤により誘導される MTP 阻害と肝脂肪量との相関はほとんどないと考えられる。また、そのような相関が存在するとしても、トランスアミナーゼのような臨床検査値の変化に反映される肝機能異常と肝脂肪量との間に何らかの関連が示される必要があるものの、本剤の臨床試験ではこのような関連は認められなかった。結論として、トリグリセリドのベースライン値と肝機能異常の関連を示唆するデータはなく、本剤の臨床試験では見落とされた生物学的な関連はないと考えられる。

表 115　トリグリセリドのベースライン値（200 mg/dL）で区分したときの
ALT 及び AST 増加の発現率－UP1002/AEGR-733-005 及び AEGR-733-012 試験の併合
（安全性解析対象集団）

パラメータ 異常値のカテゴリー	トリグリセリドのベースライン値			
	200 mg/dL 以下 (n=26)		200 mg/dL 超 (n=3)	
	UP1002/ AEGR-733-005 試験 Week 78 まで n (%)	UP1002/ AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合 試験終了まで n (%)	Week 78 まで n (%)	試験終了 まで n (%)
ALT				
基準値上限 3 倍超～5 倍以下	6 (23.1)	4 (15.4)	0	0
基準値上限 5 倍超～10 倍以下	3 (11.5)	5 (19.2)	0	0
基準値上限 10 倍超～20 倍以下	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)
基準値上限 20 倍超	0	1 (3.8)	0	0
AST				
基準値上限 3 倍超～5 倍以下	4 (15.4)	4 (15.4)	1 (33.3)	0
基準値上限 5 倍超～10 倍以下	1 (3.8)	3 (11.5)	0	1 (33.3)
基準値上限 10 倍超～20 倍以下	0	1 (3.8)	0	0
基準値上限 20 倍超	0	0	0	0

出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.7.1

表 116　トリグリセリドのベースライン値（200 mg/dL）で区分したときの
ALT 及び AST 増加の発現率－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

パラメータ 異常値のカテゴリー	トリグリセリドのベースライン値	
	200 mg/dL 以下 (N=8) n (%)	200 mg/dL 超 (N=1) n (%)
ALT		
基準値上限 3 倍超～5 倍以下	2 (25.0)	0
基準値上限 5 倍超～10 倍以下	0	1 (100.0)
基準値上限 10 倍超～20 倍以下	0	0
基準値上限 20 倍超	0	0
AST		
基準値上限 3 倍超～5 倍以下	0	1 (100.0)
基準値上限 5 倍超～10 倍以下	0	0
基準値上限 10 倍超～20 倍以下	0	0
基準値上限 20 倍超	0	0

出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.7.2

表 117　トリグリセリドのベースライン値（中央値）で区分したときの
ALT 及び AST 増加の発現率－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

パラメータ 異常値のカテゴリー	トリグリセリドのベースライン値	
	103.5 mg/dL 以下 (N=5) n (%)	103.5 mg/dL 超 (N=4) n (%)
ALT		
基準値上限 3 倍超～5 倍以下	1 (20.0)	1 (25.0)
基準値上限 5 倍超～10 倍以下	0	1 (25.0)
基準値上限 10 倍超～20 倍以下	0	0
基準値上限 20 倍超	0	0
AST		
基準値上限 3 倍超～5 倍以下	0	1 (25.0)
基準値上限 5 倍超～10 倍以下	0	0
基準値上限 10 倍超～20 倍以下	0	0
基準値上限 20 倍超	0	0

出典：2.7.4.9.4 項 Table 16.7.1

5.1.8　肝脂肪率のベースライン値に基づいて集計した肝機能検査値

HoFH 患者を対象とした試験を併合し、肝脂肪率のベースライン値に基づいて Week 26 までの肝機能検査値の最大異常増加量を評価した（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.9A.1）。UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験では、各被験者の肝脂肪率のベースライン値を 0.38%以下（11 例）、0.40%～0.86%（10 例）、1.02%～15.7%（12 例）の 3 分位に区分し、分位別に肝機能検査値の変動を集計した。UP1001 試験では、被験者全 6 例の肝脂肪率のベースライン値が上位区分（1.02%～15.7%）に該当した。
UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験の 2 試験において、ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、肝脂肪率のベースライン値の下位、中位及び上位の 3 区分でそれぞれ 9%（1/11 例）、40%（4/10 例）及び 33%（4/12 例）であり、中位及び上位で ALT の異常増加に関する基準を満たす患者の割合が増加した。AST 増加についても同様の結果が得られた（肝脂肪率のベースライン値の下位、中位及び上位 3 区分に対して、AST が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合はそれぞれ 9%、20%及び 17%）。UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、投与期間別の集計でも、肝脂肪率のベースライン値の 3 分位に対して意味のある差は認められなかった（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.9A.3）。

高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合では、本剤低用量群、中用量群、高用量群において、肝脂肪率のベースライン値が高いほど ALT 及び AST の基準値上限の 3 倍を超える増加を示す被験者の割合が高くなる傾向が見られた（2.7.4.9.1 項 Table 1.4.13.9B）。この併合に含まれる本剤の用量漸増を評価した試験では、ベースラ

イン時に肝脂肪率を測定しなかった。肝脂肪率のベースライン値を 1%以下、1.1%～3%、3.1%以上の 3 分位に区分した場合、（本剤低用量群で ALT が基準値上限の 3 倍超に増加した被験者の割合は、肝脂肪率の下位、中位及び上位の各区分に対応してそれぞれ 1%、3%及び 10%であった。同様に、中用量群では 7%、12%、22%、高用量群では 8%、0%、33%であった。また、ALT が基準値上限の 5 倍超に増加した被験者の割合も、本剤の 3 用量群全てにおいて、肝脂肪率のベースライン値が上位に区分される被験者で最も高かった。AST 増加に関しても同様の結果が得られた。

5.1.9 ALT、AST、トリグリセリド、LDL-C 及び肝脂肪率の間の相関分析

UP1002/AEGR-733-005 試験の Weeks 26、Week 56 及び Week 78 までに集計したデータ、並びに AEGR-733-030 試験の Week 26 までに集計したデータに基づき、ALT、AST、トリグリセリド、LDL-C 及び肝脂肪率の変化に関する相関分析を行った。相関分析は、2.7.4.9.1 項 Table 1.4.16A 及び Table 1.4.16B に示された結果を用いて、スピアマンの順位相関分析によって相関関係を検討した。

予想されたように、UP1002/AEGR-733-005 試験、AEGR-733-030 試験共に、ALT の変化は全ての解析時点で AST の変化と統計学的に有意に相関した（$p \leq 0.0137$、$r \geq 0.8012$）。UP1002/AEGR-733-005 試験では、ALT 及び AST の変化はいずれも LDL-C の変化と統計学的に有意に（$p < 0.05$）相関した（Week 26 までの相関係数はそれぞれ $r = -0.6194$、$r = -0.6457$、Week 56 までの相関係数は $r = -0.5012$、$r = -0.4740$）。Week 78 までの AST と LDL-C の変化に対する相関係数は $r = -0.4442$ であった。UP1002/AEGR-733-005 試験のトランスアミナーゼとトリグリセリドの相関については、Week 26 及び Week 78 までの ALT 及び AST はいずれも統計学的に有意な相関を示さなかったが、Week 56 までの ALT 及び AST の変化とトリグリセリドの変化の間には有意な相関関係が認められた（それぞれ $r = -0.5731$、$r = -0.5454$）。ALT と肝脂肪率については、Week 26、56 及び 78 までのいずれの期間でも有意な相関関係が認められた（それぞれ $r = 0.6203$、$r = 0.5145$、$r = 0.5965$）。更に、AST と肝脂肪率についても、Week 26 及び 78 までの期間に有意な相関関係が認められた（それぞれ $r = 0.7202$、$r = 0.5163$）が、Week 56 では認められなかった。

AEGR-733-030 試験では、全 9 例を対象として評価した場合、ALT 及び AST の変化と LDL-C、トリグリセリド、肝脂肪率の間に統計学的に有意な相関関係は認められなかった（いずれも $p > 0.05$）。本試験では 3 例が Week 26 に肝脂肪率 20%を超えたが、この 3 例全てにおいて 26 週間の有効性評価期間中に、AST 又は ALT の基準値上限の 3 倍を超える増加が認められた（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.4.4.2）。

5.2 外因性要因

5.2.1 低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別に集計した TEAE：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験を併合し、低脂肪食摂取の遵守状況に基づく有害事象の部分集団解析を行った。この解析では、脂質由来のカロリー摂取量別（20%未満／20%以上）に 2 つの部分集団で発現した全ての有害事象の発現率を、MedDRA の SOC 別及び PT 別に 2.7.4.9.1 項 Table 1.3.1（最終投与の 30 日後までに発現した TEAE）及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.3.1.U（最終投与日までに発現した有害事象）に示す。

TEAE（最終投与の 30 日後までに発現した有害事象）として報告された胃腸障害の発現率が、脂質由来のカロリーが 20%以上の被験者では 97%であったのに対して、脂質由来のカロリーが 20%未満の被験者では 90%であった。脂質由来のカロリーが 20%未満の被験者と比較して、脂質由来のカロリーが 20%以上の被験者では、悪心、嘔吐、消化不良、腹部不快感、腹痛及び便秘の発現率がいずれも 10%超高かった。これら以外に、脂質由来のカロリーが 20%以上の被験者で発現率が高かった TEAE は、体重減少、インフルエンザ及び胸痛であった。

脂質由来のカロリーが 20%未満の被験者に発現した TEAE のうち、脂質由来のカロリーが 20%以上の被験者における発現率よりも 10%超高かった事象は、口腔咽頭痛、頭痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、鼻閉、関節痛、背部痛、咳嗽、肺障害、食欲減退及び INR 増加であった。最終投与日までに発現した有害事象の集計でも同様の結果であった。

最終投与日までに発現した胃腸障害の有害事象、肝障害の有害事象、及び肝機能検査結果を低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別に集計した結果を、2.7.4.9.4 項 Table 17.2.4.1、Table 17.2.4.2 及び Table 17.2.4.3（UP1001 試験）、表 118（UP1002/AEGR-733-005 試験）、表 119（AEGR-733-030 試験）に示す。

UP1001 試験では、脂質由来のカロリーが 20%以上であった 2 例共、及び脂質由来のカロリーが 20%未満であった 4 例中 3 例に 1 件以上の胃腸障害の有害事象が発現した。低脂肪食摂取の遵守状況に基づく 2 つのサブグループにおいて、個々の胃腸障害の有害事象を検討した結果、臨床的に意味のある差は認められなかった。肝障害の有害事象は、脂質由来のカロリーが 20%以上であった 2 例中 1 例、及び脂質由来のカロリーが 20%未満であった 4 例中 3 例に発現した。2 つのサブグループにおいて、個々の肝障害の有害事象を検討した結果、臨床的に意味のある差は認められなかった。ALT 又は AST が基

準値上限の 2 倍以上又は 3 倍以上に増加した被験者の割合に、脂質由来のカロリー摂取量による違いは見られなかった。

UP1002/AEGR-733-005 試験では、胃腸障害の有害事象発現率は、脂質由来のカロリーが 20%以上であった 27 例で 93%であった。また、脂質由来のカロリーが 20%未満であった 2 例にはいずれも、1 件以上の胃腸障害の有害事象が発現した。下痢と悪心は両サブグループで報告されたが、その他の胃腸障害の有害事象のほとんどは、脂質由来のカロリーが 20%以上であった被験者のみで報告された。肝障害の有害事象発現率は、脂質由来のカロリーが 20%以上であった被験者で 30%（8/27 例）であったが、脂質由来のカロリーが 20%未満であった 2 例には試験期間中、肝障害の有害事象は認められなかった。ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍以上に増加した被験者の割合は、両サブグループで同程度であった。

AEGR-733-030 試験では、胃腸障害の有害事象が脂質由来のカロリー摂取量に関わらず全ての被験者に 1 件以上発現した。下痢は、脂質由来のカロリーが 20%以上であった 4 例全てと、脂質由来のカロリーが 20%未満であった 5 例中 4 例に発現した。その他の胃腸障害の有害事象は、脂質由来のカロリーが 20%未満であった被験者のみに発現した。本試験では、脂質由来のカロリー摂取量別に検討した肝障害の有害事象発現率又は肝機能検査結果に、臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 118 低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別の有害事象及び臨床検査異常の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 17.0 Category Preferred Term	基本語	脂肪由来カロリー摂取率が20%以上 (N=27)	脂肪由来カロリー摂取率が20%未満 (N=2)
Gastrointestinal disorders[a]	胃腸障害[a]	25 (92.6)	2 (100%)
Diarrhoea	下痢	21 (77.8)	2 (100.0)
Nausea	悪心	17 (63.0)	2 (100.0)
Vomiting	嘔吐	10 (37.0)	0
Dyspepsia	消化不良	10 (37.0)	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	8 (29.6)	0
Abdominal pain	腹痛	8 (29.6)	0
Constipation	便秘	6 (22.2)	0
Flatulence	放屁	6 (22.2)	0
Abdominal distension	腹部膨満	5 (18.5)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (18.5)	0
Defaecation urgency	便意切迫	3 (11.1)	0
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (11.1)	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (11.1)	0
Eructation	おくび	2 (7.4)	0
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	2 (7.4)	0
Gastritis	胃炎	1 (3.7)	1 (50.0)
Aerophagia	空気嚥下	1 (3.7)	0
Faeces hard	硬便	1 (3.7)	0
Food poisoning	食中毒	1 (3.7)	0
Gastric dilatation	胃拡張	1 (3.7)	0
Gastric disorder	胃障害	1 (3.7)	0
Gingival pain	歯肉痛	1 (3.7)	0
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	1 (3.7)	0
Toothache	歯痛	1 (3.7)	0
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	1 (50.0)
Hepatic disorders[b]	肝障害[b]	8 (29.6)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (18.5)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.4)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (7.4)	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (7.4)	0
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.7)	0

表 118 低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別の有害事象及び臨床検査異常の発現率－UP1002/AEGR-733-005 試験（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Category Preferred Term	基本語	脂肪由来カロリー摂取率が20%以上 (N=27)	脂肪由来カロリー摂取率が20%未満 (N=2)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (3.7)	0
International normalised ratio abnormal	国際標準比異常	1 (3.7)	0
Liver function test results[c]	肝機能検査結果[c]		
ALT or AST ≥2×ULN	ALT 又は AST が基準値の 2 倍以上	14 (52)	1 (50)
ALT or AST ≥3×ULN	ALT 又は AST が基準値の 3 倍以上	9 (33)	1 (50)

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
略号：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ISS = Integrated Summary of safety、MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Authorities
a. MedDRA の器官別大分類「胃腸障害」の事象
b. MedDRA 標準検索式（SMQs）を用いて肝毒性の可能性が示唆される有害事象を抽出した（ISS 解析計画書参照のこと）
c. 中央検査機関による臨床検査データに基づく
出典：2.7.4.9.4 項 Table 17.2.4.1、Table 17.2.4.2、Table 17.2.4.3

表 119　低脂肪食摂取の遵守状況に基づく部分集団別の有害事象及び臨床検査異常の発現率－AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 17.0 Category Preferred Term	基本語	脂肪由来カロリー摂取率が20%以上 (N=4)	脂肪摂取率由来カロリーが20%未満 (N=5)
Gastrointestinal disorders[a]	胃腸障害[a]	4 (100.0)	5 (100.0)
Diarrhoea	下痢	4 (100.0)	4 (80.0)
Nausea	悪心	0	2 (40.0)
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (20.0)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (20.0)
Dental caries	齲歯	0	1 (20.0)
Faeces soft	軟便	0	1 (20.0)
Flatulence	放屁	0	1 (20.0)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (20.0)
Hepatic disorders[b]	肝障害[b]	2 (50.0)	2 (40.0)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (20.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2(50.0)	1 (20.0)
Liver function test results[c]	肝機能検査結果[c]		
ALT or AST ≥2×ULN	ALT 又は AST が基準値の 2 倍以上	1 (25.0)	2 (40.0)
ALT or AST ≥3×ULN	ALT 又は AST が基準値の 3 倍以上	1 (25.0)	2 (40.0)

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
略号：ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ISS = Integrated Summary of safety、MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Authorities
a. MedDRA の器官別大分類「胃腸障害」の事象
b. MedDRA 標準検索式（SMQs）を用いて肝毒性の可能性が示唆される有害事象を抽出した（ISS 解析計画書参照のこと）
c. 中央検査機関による臨床検査データに基づく
出典：2.7.4.9.4 項 Table 17.2.1.1、Table 17.2.1.2、Table 17.2.2.1、Table 17.2.2.2

5.2.2 喫煙習慣の有無別に集計した TEAE：高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合

高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合し、喫煙習慣別（あり／なし）に有害事象を要約した（2.7.4.9.1 項 Table 1.3.7 及び 2.7.4.9.3 項 Table 1.3.7.U）。

この併合では、546 例から喫煙状況に関する情報を得た。[redacted]社が依頼者であった試験では喫煙状況に関する情報が収集されなかったため、本剤高用量群について喫煙の有無に関する情報はない。546 例のうち 15%は喫煙者であり、85%は非喫煙者であった。用量群全体を通して喫煙習慣別（あり／なし）の部分集団間で発現率に一貫性のある差を有する TEAE はなかった。本剤漸増群の喫煙習慣ありの被験者集団は喫煙習慣なしの被

験者集団と比較して、消化不良（18%及び 8%）、上腹部痛（12%及び 0%）、嘔吐（24%及び 3%）の発現率が高く、喫煙習慣なしの被験者集団は喫煙習慣ありの被験者集団よりもアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現率が高かった（25%及び 12%）。なお、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喫煙習慣別の有害事象発現率は、TEAE（最終投与 30 日後までに発現した有害事象）と最終投与日までに発現した有害事象で同一であった。

5.2.3 ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別に集計した TEAE：HoFH 患者を対象とした試験の併合

HoFH 患者を対象とした試験を併合し、ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別に、最終投与日までに発現した有害事象の部分集団解析を行った。第 2 相 UP1001 試験では、試験開始の 4 週前から投与期間中及び投与後 4 週間、全ての被験者がアフェレーシス及び全ての脂質低下療法を中止することとした。したがって、当該試験においては、アフェレーシス使用の有無別に安全性プロファイルを比較することは不可能であった。

UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-030 試験では、全ての被験者が 26 週間の有効性評価期間（Week 0～26）の間、6 週間の導入期中に確定した脂質低下療法（LDL-C アフェレーシス又はプラズマフェレーシスを含む）を継続することとした。ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別に集計した有害事象発現率を表 120（AEGR-733-030 試験）及び表 121（UP1002/AEGR-733-005 試験及び AEGR-733-012 試験）に示す。

AEGR-733-030 試験では、全体で 9 例中 6 例（67%）がベースライン時にアフェレーシスを受けていた。アフェレーシスを受けていた被験者と受けていなかった被験者で、本剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。最もよく見られた下痢及び鼻咽頭炎の有害事象発現率は、両サブグループで同程度であり、その他の有害事象はいずれも両サブグループで 1～2 例のみに発現した。

外国で実施した UP1002/AEGR-733-005 試験では、全体で 29 例中 18 例（62%）がベースライン時にアフェレーシスを受けていた。AEGR-733-030 試験と同様に、アフェレーシスを受けていた被験者と受けていなかった被験者で、本剤の安全性プロファイルに臨床的に意味のある差は認められなかった。アフェレーシス使用の有無別の両サブグループにおいて発現率が 50%超であった有害事象は下痢及び悪心であり、いずれかのサブグループで発現率が 20%超であった有害事象は嘔吐、消化不良、腹部不快感、腹痛、インフルエンザ、胸痛及び頭痛であった。

表 120 ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別の全 TEAE －AEGR-733-030 試験（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	LDL アフェレーシス施行あり (N=6) n (%)	LDL アフェレーシス施行なし (N=3) n (%)
At least one TEAE	TEAE 発現例	6 (100.0)	3 (100.0)
Diarrhoea	下痢	6 (100.0)	2 (66.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (66.7)	2 (66.7)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (33.3)	1 (33.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (16.7)	2 (66.7)
Anaemia	貧血	2 (33.3)	0
Headache	頭痛	0	2 (66.7)
Influenza	インフルエンザ	2 (33.3)	0
Nausea	悪心	1 (16.7)	1 (33.3)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (16.7)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (33.3)
Back pain	背部痛	1 (16.7)	0
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (33.3)
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷	1 (16.7)	0
Chest pain	胸痛	1 (16.7)	0
Contusion	挫傷	1 (16.7)	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (16.7)	0
Dental caries	齲歯	0	1 (33.3)
Device breakage	医療機器破損	1 (16.7)	0
Drug eruption	薬疹	1 (16.7)	0
Eczema	湿疹	1 (16.7)	0
Faeces soft	軟便	1 (16.7)	0
Feeling abnormal	異常感	1 (16.7)	0
Flatulence	放屁	0	1 (33.3)
Haemorrhoids	痔核	0	1 (33.3)
Heat stroke	熱射病	0	1 (33.3)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	0	1 (33.3)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	1 (16.7)	0
Malaise	倦怠感	0	1 (33.3)
Myalgia	筋肉痛	1 (16.7)	0
Palpitations	動悸	0	1 (33.3)
Periodontitis	歯周炎	1 (16.7)	0
Pneumonia	肺炎	1 (16.7)	0
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (16.7)	0
Rash	発疹	1 (16.7)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (16.7)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (16.7)	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (16.7)	0

TEAE として、治験薬の最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 3.2.1、Table 3.2.2

表 121 ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別の、いずれかの投与群で最終投与日までに 2 例以上に発現した比較的よく見られる有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	LDL アフェレーシス施行あり (N=18) n (%)	LDL アフェレーシス施行なし (N=11) n (%)
At least one adverse event	有害事象発現例	17 (94.4)	11 (100.0)
Diarrhoea	下痢	15 (83.3)	9 (81.8)
Nausea	悪心	14 (77.8)	6 (54.5)
Vomiting	嘔吐	8 (44.4)	4 (36.4)
Dyspepsia	消化不良	6 (33.3)	5 (45.5)
Weight decreased	体重減少	6 (33.3)	2 (18.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (27.8)	4 (36.4)
Abdominal pain	腹痛	5 (27.8)	3 (27.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5 (27.8)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (27.8)	2 (18.2)
Chest pain	胸痛	5 (27.8)	3 (27.3)
Flatulence	放屁	5 (27.8)	2 (18.2)
Abdominal distension	腹部膨満	4 (22.2)	2 (18.2)
Cough	咳嗽	4 (22.2)	0
Headache	頭痛	4 (22.2)	3 (27.3)
Influenza	インフルエンザ	4 (22.2)	5 (45.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (22.2)	2 (18.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	4 (22.2)	0
Angina pectoris	狭心症	3 (16.7)	2 (18.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (16.7)	0
Back pain	背部痛	3 (16.7)	3 (27.3)
Constipation	便秘	3 (16.7)	3 (27.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (16.7)	3 (27.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (16.7)	2 (18.2)
Local swelling	局所腫脹	3 (16.7)	0
Nasal congestion	鼻閉	3 (16.7)	0
Pyrexia	発熱	3 (16.7)	0
Anaemia	貧血	2 (11.1)	2 (18.2)
Arthralgia	関節痛	2 (11.1)	2 (18.2)
Asthenia	無力症	2 (11.1)	0
Blood pressure increased	血圧上昇	2 (11.1)	0
Conjunctivitis	結膜炎	2 (11.1)	0
Decreased appetite	食欲減退	2 (11.1)	0

表 121 ベースライン時のアフェレーシス使用の有無別の、いずれかの投与群で最終投与日までに 2 例以上に発現した比較的よく見られる有害事象
－UP1002/AEGR-733-005 と AEGR-733-012 試験の併合（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA Ver. 17.0 Preferred Term	基本語	LDL アフェレーシス施行あり (N=18) n (%)	LDL アフェレーシス施行なし (N=11) n (%)
Defaecation urgency	便意切迫	2 (11.1)	0
Depression	うつ病	2 (11.1)	0
Dizziness	浮動性めまい	2 (11.1)	0
Fatigue	疲労	2 (11.1)	2 (18.2)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	2 (11.1)	0
Gingivitis	歯肉炎	2 (11.1)	0
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (11.1)	0
Hepatotoxicity	肝毒性	2 (11.1)	0
Iron deficiency	鉄欠乏	2 (11.1)	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2 (11.1)	0
Laceration	裂傷	2 (11.1)	0
Limb injury	四肢損傷	2 (11.1)	0
Lymphadenopathy	リンパ節症	2 (11.1)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	2 (11.1)	0
Myalgia	筋肉痛	2 (11.1)	0
Neck pain	頚部痛	2 (11.1)	0
Pain	疼痛	2 (11.1)	0
Rectal tenesmus	直腸しぶり	2 (11.1)	0
Tendonitis	腱炎	2 (11.1)	0
Thermal burn	熱傷	2 (11.1)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (11.1)	0
Anxiety	不安	0	3 (27.3)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	2 (18.2)
Hot flush	ほてり	0	2 (18.2)
Hypertension	高血圧	0	2 (18.2)
Palpitations	動悸	0	2 (18.2)
Paraesthesia	錯感覚	0	2 (18.2)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	2 (18.2)
Urinary tract infection	尿路感染	0	2 (18.2)
Epistaxis	鼻出血	0	2 (18.2)
Bronchitis	気管支炎	0	3 (27.3)

治験薬の最終投与日までに発現した有害事象を集計した。
出典：2.7.4.9.4 項 Table 3.2.3、Table 3.2.4

5.3 薬物相互作用

CYP 3A4 はロミタピドの代謝に関わる主要酵素である。CYP の分子種 2E1、1A2、2B6、2C8 及び 2C19 の関与の程度は低く、2D6 と 2C9 はロミタピドの代謝に関与しない。

強力な CYP 3A4 阻害剤であるケトコナゾールは、ロミタピドによる曝露量を増大させることが示されている（2.7.4.5.3.2 項参照）。

中等度の CYP 3A4 阻害作用を示す薬剤の併用は検討しなかったが、ケトコナゾール使用による知見から、該当する阻害剤の存在下でロミタピドの曝露量が顕著に上昇する可能性が考えられる。

CYP 3A4 に対して弱い阻害作用を有するアトルバスタチンを同時に併用した場合、ロミタピドの曝露量が 2 倍に上昇することが示された。12 時間の間隔で両剤を投与した場合、ロミタピドの曝露量は最小限の上昇にとどまった。また、弱い CYP 3A4 阻害剤 EE／ノルゲスチメートを併用した場合、ロミタピドの曝露量は最小限の上昇にとどまることが示された。

ロミタピドが肝取込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 の基質になる可能性について、対応するトランスポーター及び対照ベクターを形質移入した細胞株を用いて検討した。ロミタピド濃度を 4 段階（40、100、400、4000 ng/mL）、培養時間を 3 段階（2、5、10 分）とした環境下で各細胞を培養し、トランスポーターを形質移入した細胞株及び対照ベクターを形質移入した細胞株での取込み速度を比較した。取込み速度の比（IRR）を算出した結果、ロミタピドは検討したトランスポーターのいずれに対しても基質にならないことが示された。

ロミタピドは、乳癌耐性たん白（BCRP）によるクラドリビンの輸送を阻害しなかった。また、本剤は肝トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OCT1）及び腎トランスポーター（OAT1、OAT3、OCT2）の取込み活性を阻害しなかった。

本剤は、Caco-2 細胞に発現させた P 糖タンパク質（P-gp）によるジゴキシン排出を濃度依存的に阻害した。

5.3.1 他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

クマリン系抗凝固剤

本剤 60 mg の定常状態条件下でワルファリン 10 mg を 4 日間併用投与した場合、INR の最大値は 1.26 倍延長し、ワルファリンの光学異性体（R 体及び S 体）の AUC はそれぞれ 25%及び 30%増加し、Cmax はそれぞれ 14%及び 15%増加した。

スタチン系薬剤

本剤 60 mg とシンバスタチン 40 mg 又はアトルバスタチン 20 mg を併用投与した場合、スタチン系薬剤の曝露量が増加した。本剤 60 mg の定常状態条件下でシンバスタチン 40 mg を併用投与した場合、シンバスタチンの AUC は 71%、C_{max} は 57%増大した。本剤 60 mg の定常状態条件下でアトルバスタチン 20 mg を併用投与した場合、アトルバスタチン酸の AUC は 49%、C_{max} は 38%増大した。本剤 60 mg の定常状態条件下でロスバスタチン 20 mg（主として CYP 2C9 により代謝）を併用投与した場合、ロスバスタチンの T_{max} は 1 時間から 4 時間に延長し、AUC は 45%増大したが、C_{max} は変化しなかった。

本剤とロバスタチンの相互作用については検討しなかった。しかし、ロバスタチンとシンバスタチンの体内動態に関わる代謝酵素及びトランスポーターは同様であるので、本剤によりロバスタチンの曝露量は増大する可能性がある。

フェノフィブラート

本剤 10 mg の定常状態条件下で微粉化フェノフィブラート 145 mg を併用投与した場合、フェノフィブリン酸の曝露量（AUC_{0-24}）に対して臨床的に重要な影響は認められなかった（フェノフィブリン酸の曝露量は 10%減少）。

ナイアシン

本剤 10 mg の定常状態条件下で徐放性ナイアシン 1000 mg を併用投与した場合、ナイアシン及びその代謝物の血漿中濃度並びに代謝物の尿中排泄に対して、本剤による一貫した影響は見られなかった。

エゼチミブ

本剤 10 mg の定常状態条件下でエゼチミブ 10 mg を併用投与した場合、エゼチミブの抱合体、非抱合体及び総曝露量に対して、臨床的に重要な影響は認められなかった。

経口避妊薬

エストロゲンを主成分とする経口避妊薬（EE／ノルゲスチメート）を本剤 50 mg の定常状態条件下で併用投与した場合、EE 及び 17-deacetyl norgestimate（ノルゲスチメートの代謝物）の薬物動態に対して、臨床的に重要な影響及び統計学的に有意な影響は認められなかった。本剤はエストロゲンを主成分とする経口避妊薬の有効性に直接影響を与えないと考えられるが、本剤の主要な副作用である下痢又は嘔吐がホルモン剤の吸収を低下させる可能性がある（Ogestrel, 2007 Package Insert）。

デキストロメトルファン

本剤 60 mg の定常状態条件下でデキストロメトルファン 30 mg を併用投与した場合、尿中の Dm/Dx 比（デキストロメトルファン／デキストロルファンの比）に顕著な変化は認められず、本剤は、主に CYP 2D6 で代謝される薬剤に対して大きな影響を与えないことが示唆された。

ジゴキシン（P-gp の基質）

Caco-2 細胞単層膜を用いて、ロミタピドによる P-gp の活性（ジゴキシンの双方向輸送）の阻害を検討した。ロミタピド存在下では、ジゴキシンの排出比は低下し、基底膜側から頂端膜側へのみかけの透過係数の値も低下した。ロミタピドは P-gp を介したジゴキシン排出を阻害したことから、本剤は P-gp の阻害剤である可能性が示された。P-gp 基質と本剤の併用投与により、P-gp 基質の吸収が増大する可能性がある。ジゴキシン排出の C_{max}/IC_{50} 比は 0.1 未満であったことから、*in vivo* での薬物相互作用に関する試験を実施しなかった（5.3.2.3-5 AEGR-733PC0023 試験　試験報告書）。

胆汁酸封鎖剤

本剤と胆汁酸封鎖剤との相互作用については検討しなかった。

5.3.2 本剤の薬物動態に及ぼす影響

CYP 3A4 阻害剤

本剤 60 mg を強力な CYP 3A4 阻害剤であるケトコナゾール（200 mg、1 日 2 回）と併用投与した場合、ロミタピドの AUC は約 27 倍に、C_{max} は約 15 倍に増大した。

本剤 20 mg を弱い CYP 3A4 阻害剤であるアトルバスタチン 80 mg と同時に併用投与した場合、ロミタピドの AUC 及び C_{max} は約 2 倍に増大し、12 時間の間隔を空けて併用投与した場合、ロミタピドの曝露量は 1.3 倍に増大した。

本剤 20 mg を弱い CYP 3A4 阻害剤である EE 0.035 mg／ノルゲスチメート 0.25 mg と同時に併用投与した場合、ロミタピドの AUC は 1.4 倍に、C_{max} は 1.3 倍に増大し、12 時間の間隔を空けて併用投与した場合、ロミタピドの AUC は 1.3 倍に、C_{max} は 1.2 倍に増大した。

CYP 3A4 誘導剤

本剤 20 mg を、中等度の CYP 3A4 誘導剤であるモダフィニル 200 mg と併用投与したとき、総曝露量（AUC_{0-t} 及び AUC_{0-inf}）の平均値は、ロミタピドはわずかに減少した一方、ロミタピドの代謝物はわずかに増加した。C_{max} の平均値は、ロミタピド及びその代謝物共にわずかに増加した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

適切かつ十分に管理された条件の下で妊娠女性を対象として本剤を投与した臨床試験はない。ラット及びフェレットに対して、ヒト治療用量（60 mg）投与による曝露量（AUC は 67 ng•hr/mL）を下回ると考えられる用量を器官形成期に投与した場合、本剤に催奇形性が認められた。体表面積換算でヒトに対する最大推奨用量（60 mg）の 3 倍量をウサギに投与した場合、胚／胎児毒性を示すデータは得られなかった。しかし、ウサギにヒト最大推奨用量の 6 倍以上に相当する用量を投与した場合、胚・胎児致死性が認められた。

本剤のヒト乳汁移行性については不明である。

5.5 過量投与

故意又は過失に関わらず、本剤のヒトに対する過量投与の報告はない。

過量投与が発生した場合の特別な処置法はない。げっ歯類動物にヒトでの最大推奨用量の 600 倍以上に相当する用量を単回投与した場合、本剤の忍容性は良好であった。臨床試験で被験者に投与された用量は 200 mg（単回投与）が最高であり、このとき有害事象は認められなかった。

5.6 薬物乱用

本剤の過度な服用による薬物乱用を惹起する可能性については不明である。

5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤を中止した場合の離脱症状及び反跳現象については不明である。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する本剤の影響について検討した実績はない。

6. 市販後データ

2015 年 7 月 31 日時点の製造販売後データは、各定期的安全性最新報告（PSUR）（5.3.6-1 PSUR No. 1、5.3.6-2 PSUR No. 2、5.3.6-3 PSUR No. 3 及び 5.3.6-4 PSUR No. 4）に示す。

申請者は現在、以下に示す 3 つの製造販売後試験を承認後の要件として実施中である。

- AEGR-733-025 試験（レジストリ試験）: Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry（LOWER）
- AEGR-733-027 試験（レジストリ試験）: Global Lomitapide Pregnancy Exposure Registry 試験（PER）
- AEGR-733-028 試験：Effect of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis in Patients Treated with Lomitapide in Usual Care 試験（CAPTURE；LOWER のサブスタディ）

6.1 市販後の曝露状況

米国での上市（2013 年 1 月 28 日）以降の推定累積使用患者数に基づき、製造販売後の曝露状況を算出した。累積曝露状況集計のためのカットオフ日は 2015 年 7 月 31 日とした。

曝露状況は、米国、カナダ、欧州及びそのほかの地域における本剤の販売データに基づき、下式を用いて算出した。

累積曝露（人・年）＝本剤の販売量（mg）/1 日平均投与量（15 mg/日）/1 年（365 日）

1 日平均投与量を 15 mg/日とした。これは、市販製剤として患者に投与される本剤の 1 日平均投与量を推定したものである。

2013 年 1 月 28 日に米国において世界で初めて販売されてから 2015 年 7 月 31 日までの間に集計された本剤の製造販売後の累積曝露量は 683.8 人・年と算出された。本剤が投与された患者は主に女性であり、主として 16 歳超～65 歳の患者であった（表 122）。

Aegerion 社では、いかなる地域においても弊社製品を卸売業者に納入する際又は薬局からの納品要請を受ける際、性別、年齢及び人種に関わる患者情報を入手することはない。患者の個人情報保護に関しては、各地域の法律に準拠するため、全ての国で患者情報が直ちに得られるわけではない。したがって、性別及び年齢については、データが得られた地域のみ、すなわち、米国の詳細情報を示した。

表 122 性別、年齢、用量、国／地域別に集計した製造販売後の本剤の曝露状況

被験者背景		累積曝露（人・年）
性別 [1]	男性	216.4
	女性	309.9
年齢 [1]	2～16 歳	4.3
	17～65 歳	376.6
	>66 歳以上	145.5
用量 [1]	5 mg	186.9
	10 mg	185.4
	20 mg	212.6
	30 mg	1.5
	40 mg	1.9
	60 mg	1.6
国又は地域	EU[2]	42.6
	トルコ [2]	2.1
	ベネズエラ [2]	0.2
	コロンビア [2]	8.0
	アルゼンチン [2]	3.8
	オーストラリア [2]	0.5
	イスラエル [2]	2.5
	レバノン [2]	4.5
	オマーン [2]	2.2
	サウジアラビア [2]	3.4
	台湾 [2]	8.0
	南アフリカ [2]	31.9
	ブラジル [2]	46.2
	米国	526.3
	カナダ	1.7

1. 米国のデータのみを示した。
2. これらの国又は地域では、患者は Named Patient Sales／Named Patient No Charge プログラムを通じて本剤を投与された。

出典：5.3.6-4 PSUR #4

6.2 市販後データの蓄積

6.2.1 死亡

データカットオフ日（2015 年 7 月 31 日）までに、9 件の個別症例安全性報告（ICSR）で死亡が報告された。これら 9 件の ICSR では、本剤の安全性に関わる新規の懸念事項は認められなかった。9 件の死亡のうち、5 件は CVD に関連する有害事象、1 件はスノーモービルの事故、1 件は腎障害を有する患者の人工透析中の死亡として報告されたものであった。他 2 件については情報が限定的であり、死亡理由の情報は得られなかった。死亡した 9 名のうち既往歴が確認できた患者では、いずれも HoFH に関連する CVD リスクファクター（高脂血症、心筋梗塞、高血圧）又はアテローム性動脈硬化症に関連する他のリスクファクター（糖尿病、喫煙、甲状腺機能低下症）が認められた。いずれの ICSR でも情報は限定的であり、本剤との因果関係について報告者による判断は行われていなかった。各症例の概要を以下に示す。

AEGR000240（死亡）

本患者は、HoFH を有する 73 歳の女性で、本剤 5 mg の投与が[redacted]年 11 月 21 日に開始予定であったが、実際に投与が開始されたか不明である。中央薬局は本剤（カプセル剤）の初回交付を報告したが、本患者が通院する医院の担当者は本剤の服用は開始されていないと報告した。併用薬はバルサルタン、レボチロキシン、デュロキセチン、アルモダフィニル、ベンラファキシン、シクロベンザプリン、ブデソニド、イプラトロピウム及びアルブテロールであった。患者の病歴はアルコール摂取、糖尿病、喫煙、睡眠時無呼吸、突発性の末梢神経障害、背部痛、冠動脈疾患、高血圧、たん白尿、高コレステロール血症、高度の慢性閉塞性肺疾患、胃食道疾患、うつ病、関節炎及び喘息であった。本患者の死亡は、薬剤師による事後報告で判明した。死亡日及び死亡理由は報告されなかった。

コメント：
本患者の死亡については十分な情報が得られず、適切な症例評価は困難であった。

AEGR000360（死亡、心肺事象）

本患者は、63 歳の男性で、[redacted]年 9 月以降、本剤 10 mg/日を投与されていた。投与対象であった疾患名は不明である。併用薬はエゼチミブ、メトプロロール、ロスバスタチン、オキシコドン/パラセタモール、アセチルサリチル酸、ピオグリタゾン及びメトホルミンであった。本患者は、呼吸器/心臓関連の事象により死亡した（死亡日不明）。一次報告者は本剤と死亡の因果関係を不明としたが、ナースプラクティショナーは因果関係について「関連なし」と報告した。

コメント：
死亡については十分な情報が得られず、病歴、死亡の詳細情報について適切な症例評価は困難であった。

AEGR000573（心肺不全）

本患者は、HoFH を有する 22 歳の男性で、本剤 5 mg を[redacted]年 6 月 7 日に処方された。病歴として機械弁による大動脈弁置換術があり、併用薬はアセノクマロール及びロスバスタチンであった。本剤 5 mg/日の投与開始後 21 日目に、高度の頭痛が発現し、頭部のコンピュータ断層撮影により脳実質内血腫が確認された。血中の抗凝固能は安定していたが、特発性脳出血が認められた。翌日、血腫の外科的切除が実施され、本剤の投与は一時的に中断された。 同 年 * 7 月 11 日、本剤（10 mg）の投与が再開された。 同 年* 12 月、遷延性の発熱があり、人工弁心内膜炎と診断されたため抗生物質（詳細不明）の投与を開始した。その後も発熱は継続し、血流学的な代償作用が認められた。 翌 年 * 4 月 8 日、本患者は、突然の意識消失、高熱、強直性間代性痙攣発作及び心肺不全が認められ、緊急入院したが、同日夕刻に本患者は死亡した。死亡に至るまでの間に認められた事象は、脳幹部の敗血症性塞栓に合併して発現したものであり、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。死亡時点で本剤の投与を継続していたか否かは不明である。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
本患者の抗凝固能は安定していたため、特発性脳出血は本剤とアセノクマロールの薬物相互作用に関連するものではないと考えられる。本患者の死亡は、脳幹部の敗血症性塞栓の合併症によるものであり、本剤との因果関係はないと考えられる。

AEGR000765（心原性ショック、不安定狭心症、血栓症、心不全、心筋梗塞、胸痛）

本患者は、70 歳の女性であり、HoFH 治療を目的として[redacted]年 11 月 20 日より本剤 5 mg/日の経口投与を受けていた。病歴は甲状腺機能低下症、狭心症、冠動脈疾患、アルツハイマー病、高血圧、高脂血症、喘息、末梢動脈障害、閉経後及び痛風であった。患者には喫煙習慣があったが、アルコール類の摂取はなかった。高コレステロール血症に対して複数の薬剤を併用していた。本剤投与中に、心不全及び心筋梗塞が発現した。その後翌々年*1 月 20 日に、不安定狭心症及びステント内血栓症が発現したため入院した。本患者は、「心臓に十分な強度がなかったため」（心原性ショック）との理由で三枝バイパス術中に死亡した。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
甲状腺機能低下症、狭心症、冠動脈疾患、高血圧、高脂血症及び喫煙の病歴は、心筋梗塞、心不全を含む進行性のアテローム性動脈硬化症及び心筋症に対する既知のリスクファクターである。心筋梗塞は HoFH 患者で見られる高脂血症に伴う既知の合併症であることから、一連の事象と本剤の因果関係について「関連なし」と判断した。

AEGR000855（死亡、腎障害）

本患者は、56 歳の女性であり、HoFH 治療を目的として本剤 5 mg/日の経口投与を[redacted]年 6 月（日付不明）に開始した。病歴は腎障害及び血液透析であった。併用薬はアムロジピン、アセチルサリチル酸、ベナゼプリル、デュロキセチン、カサンスラノール、フルオキセチン、炭酸ランタン、葉酸、メトクロプラミド、メトプロロール、インスリン、オメプラゾール、テルビナフィン、ビタミン D3 及びエゼチミブであった。本剤の投与開始後約 4 ヵ月が経過した 同 年*10 月 14 日、患者は死亡した。死亡理由は不明であるが、本患者は血液透析を行っており、腎障害（詳細不明）があったことを医師から確認した旨、報告者は記載した。死亡時に本剤が投与されていたかについては不明である。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
血液透析を要する腎障害が報告されており、基礎疾患として慢性腎機能不全が考えられ、腎不全又は腎不全の合併症による死亡リスクが示唆される。したがって、一連の事象と本剤の因果関係は「おそらく関連なし」と判断した。

AEGR001206（事故、投与スケジュール不遵守）

本患者は、44 歳の男性であり、HoFH 治療を目的として本剤 5 mg/日の経口投与を[redacted]年 2 月 9 日に開始した。併用薬情報に関する報告はなかった。病歴は冠動脈疾患であった。本剤の初回投与後 10 日目の 同年*2 月 19 日、本患者はスノーモービル事故により死亡した。 同年*2 月 19 日午前に最後の本剤服用があり、患者は同日午後に死亡した。死亡は、スピード超過が原因のスノーモービル事故によることが確認され、剖検報告書は入手されなかった。医師は、本剤と死亡の因果関係について合理的な可能性を排除した。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
死因は、スノーモービル運転中のスピード超過による事故であると報告された。本剤と死亡の因果関係は「関連なし」と判断された。

AEGR001364（死亡）

本患者は、57 歳の男性であり、HoFH 治療を目的として本剤の経口投与（1 日用量不明）を[redacted]年 4 月 3 日に開始した。病歴は急性冠動脈症候群であった。併用薬に関する情報は得られなかった。本剤の初回投与から約 2 年が経過した翌々年* 4 月 18 日、患者は死亡した。死亡理由に関する報告はない。死亡時に本剤が投与されていたかについても報告はない。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
死亡については十分な情報が得られず、病歴、併用薬、死亡の詳細情報について適切な症例評価は困難であった。

AEGR001378（心筋梗塞）

本患者は、42 歳の男性であり、HoFH 治療を目的として本剤 5 mg/日を[redacted]年 3 月から 4 月まで、10 mg/日を 同 年 * 4 月から 翌 年 * 2 月まで、15 mg/日を 翌 年 * 2 月から 3 月まで、20 mg/日を 翌 年 * 3 月から 5 月まで、更に 翌 年 * 5 月からは 25 mg/日を経口投与された。病歴及び併用薬に関する情報は得られなかった。翌々年*5 月 2 日に心筋梗塞が発現し、患者は死亡した。死亡時、本剤が投与されていたかについて報告はなかった。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
死亡については十分な情報が得られず、病歴、併用薬についても適切な症例評価は困難であった。心筋梗塞は、高脂血症を有する HoFH 患者に見られる既知の合併症である。

AEGR001757（心筋梗塞）

本患者は、51 歳の女性であり、HoFH 治療を目的として本剤（用量及び投与間隔不明）の投与を[redacted]年 5 月 1 日に開始した。病歴及び併用薬に関する情報は得られなかった。本剤の初回投与から約 2 年が経過した翌々年*6 月 13 日又は 14 日に、心筋梗塞が発現した。心肺機能蘇生術が施されたが、患者は死亡した。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：
死亡の詳細について十分な情報が得られず、病歴、併用薬についても適切な症例評価は困難であった。心筋梗塞は、高脂血症を有する HoFH 患者に見られる既知の合併症である。

6.2.2 重篤及び非重篤な副作用

以下の基準に該当する安全性報告を、申請者の Company Global Safety Database から検索した。

- 製造販売開始後に以下のデータソースから得られた照合可能な ICSR［報告者又は医薬品製造販売承認取得者（MAH）が、本剤との因果関係について関連が疑われる又は関連ありと判定したもの］に記載される重篤又は非重篤の副作用
    - 自発的 ICSR（医療従事者、患者、学術文献又は規制当局による報告）
    - 非介入試験の報告

上記の基準に該当する症例報告から収集した副作用のうち、自発報告又は非介入試験結果より累計で 2 例以上に発現した重篤な事象を MedDRA の SOC に従って分類した結果を表 123 に示す。これらに該当する事象については、自発報告による非重篤な副作用も表に含めた。全ての照合可能な ICSR は 5.3.6-4 PSUR No. 4.に示す。

本剤に関して 2015 年 7 月 31 日までに得られた製造販売後データで比較的よく見られた重篤な副作用は、これまでの臨床試験データと一致して、主に下痢、悪心、上腹部痛などの胃腸障害、並びに、主にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加､肝酵素増加､肝機能検査異常などの肝酵素の上昇であった。下痢については、製造販売後の報告と臨床試験での発現状況は同様であった。製造販売後に報告された肝障害の有害事象のうち、薬物性肝不全に関連する事象は認められず、Hy's Law に該当する症例はなかった。

表 123　自発報告又は製造販売後の非介入試験の集計により累計で 2 例以上の個別症例安全性報告に記載された重篤な副作用の一覧

MedDRA Ver. 18.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	世界中の規制当局による報告及び学術文献を含む自発報告 重篤	非重篤	合計	製造販売後の非介入試験及び依頼に基づく非自発的なその他の情報源からの報告 重篤
Cardiac disorders	**心臓障害**	**17**	**5**	**22**	**46**
Angina pectoris	狭心症	4	0	4	4
Angina unstable	不安定狭心症	1	0	1	4
Arrhythmia	不整脈	0	1	1	2
Atrial fibrillation	心房細動	1	0	1	6
Cardiac disorder	心障害	0	0	0	3
Cardiac failure congestive	うっ血性心不全	0	0	0	2
Coronary artery occlusion	冠動脈閉塞	0	0	0	7
Coronary artery stenosis	冠動脈狭窄	2	0	2	0
Myocardial infarction	心筋梗塞	2	0	2	9
Myocardial ischaemia	心筋虚血	2	0	2	0
Palpitations	動悸	0	4	4	2
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**207**	**501**	**708**	**128**
Abdominal discomfort	腹部不快感	15	34	49	3
Abdominal distension	腹部膨満	4	13	17	5
Abdominal pain	腹痛	13	19	32	14
Abdominal pain lower	下腹部痛	1	2	3	2
Abdominal pain upper	上腹部痛	25	31	56	11
Colitis	大腸炎	0	0	0	2
Constipation	便秘	6	18	24	3
Diarrhoea	下痢	56	155	211	33
Dyspepsia	消化不良	5	14	19	1
Dysphagia	嚥下障害	3	1	4	0
Eructation	おくび	0	4	4	2
Flatulence	放屁	7	24	31	4
Gastrointestinal disorder	胃腸障害	8	21	29	3
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	2	4	6	2
Haematochezia	血便排泄	3	0	3	1
Irritable bowel syndrome	過敏性腸症候群	2	1	3	0
Nausea	悪心	29	92	121	16
Pancreatitis	膵炎	1	0	1	3
Rectal haemorrhage	直腸出血	4	0	4	0
Vomiting	嘔吐	12	31	43	12

表 123 自発報告又は製造販売後の非介入試験の集計により累計で 2 例以上の個別症例安全性報告に記載された重篤な副作用の一覧（続き）

MedDRA Ver. 18.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	世界中の規制当局による報告及び学術文献を含む自発報告			製造販売後の非介入試験及び依頼に基づく非自発的なその他の情報源からの報告
		重篤	非重篤	合計	重篤
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**7**	**156**	**163**	**30**
Asthenia	無力症	1	16	17	2
Chest pain	胸痛	2	7	9	14
Death	死亡	2	0	2	3
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**12**	**3**	**15**	**16**
Cholelithiasis	胆石症	1	0	1	2
Gallbladder disorder	胆嚢障害	0	0	0	2
Hepatic steatosis	脂肪肝	4	0	4	5
Hepatomegaly	肝腫大	3	0	3	2
Liver disorder	肝障害	1	1	2	2
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**14**	**38**	**52**	**37**
Cellulitis	蜂巣炎	1	0	1	2
Diverticulitis	憩室炎	0	1	1	6
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1	3	4	2
Kidney infection	腎感染	0	0	0	3
Pneumonia	肺炎	6	0	6	9
Investigations	**臨床検査**	**107**	**233**	**340**	**134**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	33	7	40	37
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27	9	36	26
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	4	0
Catheterisation cardiac	心カテーテル	3	0	3	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	2	0	2	0
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	0	2	2	2
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	25	9	34	36
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	13	4	17	27
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**4**	**25**	**29**	**6**
Dehydration	脱水	2	4	6	2
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	0	0	2

表 123 自発報告又は製造販売後の非介入試験の集計により累計で 2 例以上の個別症例安全性報告に記載された重篤な副作用の一覧（続き）

MedDRA Ver. 18.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	世界中の規制当局による報告及び学術文献を含む自発報告			製造販売後の非介入試験及び依頼に基づく非自発的なその他の情報源からの報告
		重篤	非重篤	合計	重篤
Nervous system disorders	**神経系障害**	**9**	**85**	**94**	**34**
Carotid artery disease	頚動脈疾患	0	0	0	2
Carotid artery occlusion	頚動脈閉塞	0	0	0	4
Cerebrovascular accident	脳血管発作	3	0	3	2
Dizziness	浮動性めまい	0	16	16	2
Loss of consciousness	意識消失	2	0	2	11
Seizure	痙攣発作	2	0	2	0
Syncope	失神	0	1	1	2
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2**	**36**	**38**	**6**
Major depression	大うつ病	0	0	0	2
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**5**	**13**	**18**	**16**
Acute kidney injury	急性腎不全	0	0	0	3
Nephrolithiasis	腎結石症	1	0	1	4
Renal failure	腎不全	1	0	1	4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**5**	**26**	**31**	**7**
Dyspnoea	呼吸困難	1	4	5	2
Vascular disorders	**血管障害**	**5**	**9**	**14**	**10**
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	0	0	2
Orthostatic hypotension	起立性低血圧	0	0	0	2
Thrombosis	血栓症	2	0	2	2

出典：5.3.6-4 PSUR #4（データロック日：2015 年 7 月 31 日）

更に、1 例のみに発現した重篤な有害事象のうち、本剤のリスク管理計画で重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされる事象についても検討し、1 件の重篤な肝線維症（自発報告）及び 2 件の肝炎（自発報告 1 件、非介入試験 1 件）を抽出した。原発性肝腫瘍の報告はなかった。消化器癌が 1 例に報告されたが、小腸の悪性腫瘍であったかの明確な判定は困難であった。また、部位の特定はなかったが、悪性新生物が 2 件報告された。以上、3 件の悪性腫瘍について以下に概要を示す。本剤を投与された女性患者のうち、5 例に妊娠が報告された。1 例は妊娠 7 週目で妊娠中絶を受けたが、当該時点までに異常は報告されなかった。1 例は普通分娩による満期生児出産であり、出生異常は認められなかった。他 3 例の妊娠については転帰に関する情報は得られなかった。

AEGR000426（消化器癌）

本患者は、63 歳の女性であり、HoFH 治療を目的として[redacted]年 1 月（日付不明）に本剤 5 mg の投与を開始した。併用薬はロスバスタチン及びエゼチミブであった。病歴に関してそのほかの報告はなかった。本剤の投与開始後の 同 年*1 月（日付不明）、痙性の腹部不快感が発現したが、本患者は消化器系のウイルスによるものであると考えた。 翌年 *2 月（日付不明）、本患者は腸閉塞のため入院、消化器（回腸）の癌と診断された。本剤の投与は、 翌 年 * 2 月から 翌 年 * 3 月まで中断、 翌 年 * 3 月 7 日に用量 5 mg で再開された。 翌 年*10 月 27 日、本剤は 10 mg に増量された。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：

本剤の投与開始後に発現した痙性の腹部不快感は、その時点で診断されていなかった消化器（回腸）の癌による可能性がある。ただし、消化器癌と本剤投与の間に時間的関連があるため、因果関係は否定できない。

AEGR000783（悪性新生物）

本患者は、76 歳の女性であり、HoFH 治療を目的として本剤 5 mg の投与を[redacted]年 7 月 11 日に開始した。併用薬はデュロキセチン、メトホルミン、プラスグレル、アセチルサリチル酸、リシノプリル、メトプロロール、チザニジン及びオメプラゾールであった。病歴に関してそのほかの報告はなかった。患者は、本剤の投与開始後（日付不明）にがんと診断された（種類及び部位は不明）。 同 年 * 9 月 23 日、悪性腫瘍の手術（詳細不明）のため入院した。本事象に関してそのほかの情報は得られなかった。

（*：新薬承認情報提供時置換えた）

コメント：

得られた情報が限られており、本症例を総合的に評価することは困難であった。本剤の投与開始から悪性新生物が判明するまでの期間は 2 ヵ月と 11 日であることから､本剤と事象発現の因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。

AEGR001319（悪性新生物）

本患者は、年齢不詳の女性であり、HoFH 治療を目的として本剤 5 mg の投与を[redacted]年 3 月 8 日に開始した。併用薬はプラバスタチンであった。病歴に関してそのほかの報告はなかった。本剤の投与開始後（日付不明）、患者は高脂肪食摂取後にゆるい便を発現した。また、新たにがん治療薬（薬剤名不明）の投与を開始した後（日付不明）、不調感を発現した。がんの種類、部位、発現日の情報は得られなかった。本剤については投与継続が報告された。

コメント：
得られた情報が限られており、本症例を総合的に評価することは困難であった。本症例の場合、本剤と悪性新生物の発現に時間的関連が認められたが、本剤との因果関係判定に必要な情報は十分に得られなかった。

6.3 結論

2013 年 1 月 28 日に米国で上市されて以降、本剤に関する製造販売後の安全性情報は、重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクとされる以下のリスクについて、継続的に収集されている。

胃腸に対する作用、トランスアミナーゼ上昇、脂肪肝、肝線維症、原発性肝腫瘍、小腸腫瘍、予定外妊娠

米国上市以降、2015 年 7 月 31 日（PSUR No. 4 のためのデータベース固定日）までに収集されたデータは、本剤の全般的安全性プロファイルが確立された状況に影響を及ぼすような新たな所見を加えるものではなく、本剤の臨床開発過程で得られた安全性プロファイルとよく一致している。したがって、申請者は、承認された効能・効果に対する本剤使用に関して、優れたベネフィットーリスクバランスが持続していると考える。

7. 安全性のまとめ

本剤の臨床開発プログラム全体では、合計で 31 試験の第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験を実施し、本剤の経口投与又は対照薬の投与を受けた被験者 1443 例から安全性データを得た。本剤の単剤又は他の脂質低下薬との併用により、本剤の経口投与を受けた被験者は 1173 例であった。

ここでは、本剤の適応疾患として想定される HoFH 患者を対象とした非盲検第 3 相試験（外国第 3 相試験［UP1002/AEGR-733-005 試験］、国内第 3 相試験［AEGR-733-030 試験］）の 38 例、並びに非盲検第 2 相試験（UP1001 試験）で本剤を 16 週間投与された 6 例から得られた主要な安全性データを示した。更に、UP1002/AEGR-733-005 試験に組み入れた被験者を対象として、78 週以降も本剤を投与する長期継続試験（AEGR-733-012 試験）を実施し、有害事象データを収集した。健康被験者及び高コレステロール血症で他の CVD リスクファクターを有する成人被験者を対象として、本剤又は対照薬を最長 12 週間投与した第 1 相及び第 2 相試験でも安全性データを収集したが、これらは想定される適応疾患である HoFH の患者から得られた本剤の安全性プロファイルを更に裏付けるものであった。なお、試験の多くはプラセボ又は実薬を対照として、本剤の安全性プロファイルと比較するデザインで実施した。

本剤の安全性は、臨床開発過程を通して詳細に検討された。一般的な安全性評価として、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び併用薬のデータを集計し、評価した。また、本剤の作用機序及び非臨床試験から得られた所見に基づき、複数の試験では肝脂肪率及び肺機能を評価した。Aegerion 社は、更に、薬物相互作用試験、QT/QTc 評価試験、並びに肝障害又は腎機能障害を有する被験者を対象とする試験を実施した。

これらの試験で明らかになった本剤の安全性プロファイルは、異なる被験者集団間において一貫していたことから、HoFH 患者で得られた安全性データの頑健性が明らかとなった。更に、日本人 HoFH 患者を対象とした試験で得られた結果も、外国第 3 相試験の結果と一致していた。本剤の安全性プロファイルは、基本的に胃腸障害、一過性のトランスアミナーゼ上昇及び肝脂肪率の増加を特徴としたが、これらは概して用量依存的に発現し、本剤の減量又は投与中断により回復した。一連の試験で見られた胃腸障害及び肝脂肪率の増加は、本剤の作用機序に基づけば予想されることである。すなわち、肝細胞では LDL 前駆体である VLDL（Boren, 1993 Arterioscler Thromb）、また、腸細胞ではカイロミクロンのアセンブリ過程で、本剤の投与によりトリグリセリドの apo B への輸送が阻害され、その結果これらのリポたん白質の体循環移行が制限されることになる。

HoFH 患者に対する本剤投与の安全性プロファイルについては、各試験間の比較のため、外国及び国内の第 3 相試験では本剤の投与開始後 26 週まで、UP1001 試験では本剤の投与終了時の 16 週までのデータを集計し、評価した。更に、長期投与に伴う安全性については、AEGR-733-030 試験の投与開始後 56 週までのデータ、並びに 78 週間の UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算し、一部の被験者では 5 年以上投与したデータを含め、収集した有害事象を経時的に評価した。

HoFH 患者を対象とした第 3 相試験では、被験者は低脂肪食摂取を指示されたうえで本剤の漸増投与を受けた。26 週までに高頻度に発現した TEAE は胃腸障害であり、主として下痢（79%）、悪心（53%）、嘔吐（21%）及び腹痛（21%）が報告された。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、Week 26 までの下痢の発現率は同程度であった（79%及び 78%）が、悪心及びそのほかの高頻度に見られた胃腸障害の発現率は、国内 AEGR-733-030 試験と比較して外国の UP1002/AEGR-733-005 試験で高かった。初期の臨床試験では、脂肪摂取に対する特段の制限はなく、食事内容の遵守状況が確認されない中、固定用量（10 mg 以上）で投与された本剤が評価された。これらの試験では重症度が高度の胃腸障害が高率に発現し、また、その発現は用量制限をもたらした。10 mg の固定用量を投与された高コレステロール血症患者の 28%に高度の胃腸障害が発現した。高コレステロール血症患者を対象とした試験では、10～100 mg の固定用量を投与された被験者の 24～34%が胃腸障害により試験を中止した。脂質由来のカロリーが摂取カロリーの 30%未満の場合、低用量（2.5～7.5 mg）でも、重症度が高度であった被験者（12%）を含む 14%の被験者が胃腸障害により試験を中止した。

HoFH 患者を対象とした第 2 相試験（UP1001 試験）で、厳密な低脂肪食摂取（摂取カロリーの 10%未満が脂質由来）と共に、本剤の用法・用量として初めて用量漸増レジメンが設定された。当該試験で本剤の忍容性が向上し、全 6 例が 16 週間の投与期間を完了、その間、高度胃腸障害の報告はなかった。胃腸障害の発現率低下に対する低脂肪食摂取の重要性は、16 例の健康被験者を対象に 60 mg の固定用量を 12 日間毎日投与した AEGR-733-013 試験でも示された（16 例中 1 例のみに悪心、嘔吐及び下痢が発現）。胃腸障害による試験を中止した被験者の割合の低下は、HoFH 患者を対象に摂取カロリーの 20%未満を脂質由来とする低脂肪食摂取下で本剤を漸増投与した第 3 相試験でも確認された。これらの試験では、38 例中 2 例が胃腸障害により試験を中止したが、いずれも UP1002/AEGR-733-005 試験で報告されたものであり、日本人被験者では胃腸障害により本剤の投与を中止した被験者はいなかった。更に、投与期間の延長に伴って胃腸障害の発現率上昇が認められなかったことは、重要な意味を持つ。すなわち、

UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）を通算した場合、下痢の発現率は Week 26 までの集計で 79%、Week 78 までの集計で 79%、継続投与期間では 42%であり、両試験を通じた全体の発現率は 83%であった。同様に、悪心の発現率はそれぞれ 62%、66%、32%及び 69%、嘔吐の発現率は 28%、35%、26%及び 41%であった。また、AEGR-733-030 試験でも、比較的よく見られた胃腸障害の発現率は Week 26 までの集計と Week 56 までの集計で同程度であり、下痢の発現率はそれぞれ 78%及び 89%、悪心の発現率はいずれも 22%であった。

本剤の投与により、トランスアミナーゼは一過性、かつ、可逆的に用量依存的に上昇した。これには、Grade 3 の上昇が含まれたが、臨床的に問題となる血清ビリルビン及びアルカリホスファターゼの増加を伴わず、本剤投与による急性の肝毒性は認められなかった。すなわち、本剤を投与したいずれの臨床試験においても、ALT 又は AST の基準値上限の 3 倍を超える増加に伴って総ビリルビンの基準値上限の 2 倍超に増加した被験者は報告されず、Hy's law に該当する被験者は認められなかった。HoFH 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験の継続試験である AEGR-733-012 試験を含む）では、44 例中 11 例が投与期間中、ALT 又は AST の Grade 3（基準値上限の 5 倍超）への一過性の増加を示した。Week 26 までの集計では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超に増加するまでの期間の中央値は、UP1002/AEGR-733-005 試験で約 2.5 ヵ月、AEGR-733-030 試験で約 1.5 ヵ月であった。UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 78 までの集計では、この中央値は約 4.0 ヵ月、AEGR-733-012 試験と通算した場合は約 2.0 年であり、一部の被験者では投与期間の後期まで ALT 又は AST 増加が見られなかったことになる。トランスアミナーゼ上昇は本剤の減量又は投与中断により良好にコントロールされ、用量調節によりこの値は速やかに低下した。基準値上限の 3 倍を超える上昇は、HoFH 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験共に約 1 ヵ月間を中央値として持続した。長期継続投与試験を含めた場合、レベル上昇の持続期間はやや長くなり、中央値は約 3 ヵ月であった。ここで、Grade 3 への上昇を示した 11 例中 1 例を除く全例が本剤の投与を継続又は再開できたこと、また、これらの被験者において、トランスアミナーゼ上昇に伴い明らかな臨床症状が現れなかったことは重要な意味を有する。

トランスアミナーゼ上昇と肝脂肪率増加の関係について、4 試験（[redacted]145-009、AEGR-733-004、AEGR-733-005 及び AEGR-733-030 試験［Week 26 までの集計］）で検討した。回帰分析により、両パラメータの直線的な関係を示す特性が得られた。両パラメータの相関の程度は 3 試験（[redacted]145-009、AEGR-733-004 及び AEGR-733-005 試験）で同様であり、R^2 は 0.2～0.5 の範囲であったが、国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）の Week 26 までの集計では相関性は認められなかった。ただし、得られた相関関係は、

必ずしも肝脂肪率増加とトランスアミナーゼ上昇の直接的な因果関係を意味するわけではない。より普遍的には、肝臓における本剤の薬力学的な作用に関連させて説明するのが妥当であろう。この説明は、AEGR-733-004 試験で認められた LDL-C の変動の程度と肝脂肪率の関係、及び AEGR-733-005 試験で認められたトランスアミナーゼ上昇と LDL-C 変動の程度と整合する。

より大規模な併合として、高コレステロール血症で他の CVD リスクファクターを有する患者の試験を併合し、トランスアミナーゼ上昇についてサブグループ解析を実施した。この併合では、ベースラインの人口統計学的特性に基づくサブグループ解析により、本剤群に共通してトランスアミナーゼの変動に差が見られた特性は BMI のみであり、BMI のベースライン値が 30 kg/m^2 未満の被験者と比較して、肥満の被験者（BMI のベースライン値が 30 kg/m^2 以上）で基準値上限の 3 倍を超えるトランスアミナーゼ上昇が高頻度に認められた。また、トリグリセリドのベースライン値の高値が ALT 増加との関連を示し、トリグリセリドもトランスアミナーゼ上昇に影響することが示唆された。

本剤の作用機序に一致して、本剤の投与に伴い肝脂肪率の増加が認められた。外国第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）では、投与 78 週までに、ベースライン時及びその後のデータが得られた 22 例中 18 例に、脂肪肝（MRI/NMR による測定で肝脂肪率が 5.56%を超える［Szczepaniak, 2005 Am J Physiol Endocrinol Metab］）が発現した。Week 26 までの肝脂肪率の変化は、UP1002/AEGR-733-005 試験と AEGR-733-030 試験で同程度であり、第 3 相試験の被験者の多数（20/30 例［67%］）は、Week 26 までに肝脂肪率がベースラインから最大 10%以下の増加を示した。なお、UP1002/AEGR-733-005 試験の 1 例（4%）は実測で 25%超に増加した。本剤の長期投与期間中、23 例中 11 例（48%）で肝脂肪率は 15%以下に維持され、また、5 例は 1 回以上の測定で 25%を超える肝脂肪率を示した。一部の被験者では、本剤の投与継続中に肝脂肪率のレベルが自然に低下したが、ほとんどの被験者では増加したレベルが投与期間中も持続した。ただし、本剤の投与を中止した場合は、肝臓に蓄積された脂肪が速やかに減少した。脂肪肝は、脂肪性肝炎、肝硬変のような肝疾患に進行するリスク要因である（Browning, 2004 Hepatology）が、一般の人口集団にも広く認められる。本剤投与に関連して生じる脂肪肝の長期経過については不明である。

そのほかの臨床検査パラメータ（血液学、腎機能、電解質、血清たん白）を詳細に検討した結果、本剤の投与はいずれのパラメータにも影響しないことが示された。

HoFH 患者を対象とした UP1001 及び UP1002/AEGR-733-005 試験、並びに高コレステロール血症患者を対象とした多くの試験において、肺機能検査（FVC、FEV_1、FEF_{25-75} 及び DLCO）を実施した。いずれの試験の併合データにおいても肺機能検査値に臨床上重要

なベースラインからの変化は認められなかった。更に、肺機能検査値の変動に関連して TEAE（その他の重要な有害事象：喘息／気管支痙攣）として処理される可能性のある報告に注目して、TEAE データを検討した。当該 SMQ に含まれる事象の発現頻度は低く、HoFH 患者を対象とした試験の 1 例に喘鳴が、高コレステロール血症患者を対象とした試験の 3 例に喘息又は喘鳴が報告されたにとどまる。いずれの事象も重症度は軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

健康被験者に治療用量（75 mg）及びそれを超える用量（200 mg）の経口液剤を単回投与し、QT に対する影響を検討する QT/QTc 評価試験を行った。その結果、治療域又はそれを上回る血漿中濃度レベルを与える用量で本剤を投与した場合、QTc 及び心拍数に影響しないことが明確に示された。更に、この試験では、治療用量を超える用量の本剤投与により、対応する主要代謝物（M1、M3）の QTc に対する影響を示す根拠も認められなかった。また、治験依頼者は、HoFH 患者を対象とした外国第 3 相試験において、心電図の中央判定を実施した。評価の対象であった例数は少なかったが、評価結果より、本剤は QTc に影響しないことが示唆された。国内第 3 相試験及び外国第 3 相試験で同様の心電図所見が得られたこと、また、AEGR-733-023 試験の薬物動態データより、日本人に対して治療用量を投与した場合、本剤の曝露量は、QT/QTc 評価試験で検討された治療用量を超える用量による曝露量を顕著に下回ったことから、正式な QTc 解析結果を日本人に適用することは妥当と考えられる。

HoFH 患者を対象とした試験で 1 例が死亡した。被験者は、55 歳の男性であり、AEGR-733-012 試験の長期投与期間中に心突然死により死亡した。本事象と本剤の因果関係は「関連なし」と判断された。本事象以外でも、重篤な TEAE の発現は、本剤の臨床開発プログラムを通して稀であった。報告された重篤な TEAE の大半は、本剤との因果関係について「関連なし」又は「おそらく関連なし」と判断された。HoFH 患者を対象とした UP1001 試験、UP1002/AEGR-733-005 試験とその継続試験（AEGR-733-012 試験）では、35 例のうち 9 例が投与期間中に重篤な TEAE を発現したが、ほとんどの場合、被験者の基礎疾患の状態に関連して主として心血管系事象を発現した。国内第 3 相試験（AEGR-733-030 試験）では、Week 26 までに重篤な TEAE を発現した被験者はいなかった。高コレステロール血症患者を対象とした試験を併合した場合、本剤の単剤投与又は他の脂質低下薬との併用投与を受けた 482 例のうち 6 例（1%）が重篤な TEAE を発現し、このうち 1 例は心筋梗塞により死亡した。

HoFH を有する被験者のほとんどは、スタチン類を含む他の脂質低下薬との併用で本剤の投与を受けると考えられる。薬物相互作用試験では、本剤併用によりスタチン類（シンバスタチン、アトルバスタチン等）の血漿中濃度を増大させることが示された。した

がって、このような被験者に対しては、高用量のスタチン使用に伴って発現する有害事象（最も高度の事象は横紋筋融解症）を詳細に追跡することが重要である。本剤の安全性データのうち、特にミオパチーと横紋筋融解症に関して慎重に検討した結果を以下に要約する。HoFH 患者を対象とした試験の併合では、44 例中 5 例に CPK 増加、筋肉痛又は筋骨格痛が報告された。当該事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、3 例がスタチン類を併用していた。横紋筋融解症は報告されなかった。高コレステロール血症患者を対象とした試験の併合でも、横紋筋融解症の発現はなかった（高度の筋肉痛が 2 件報告されたが、本剤低用量群と実薬対照群の各 1 例であった）。

第 2 相試験（UP1001 試験）では、ワルファリンを併用する一部の被験者で INR の増加が認められた。本剤とワルファリンの併用によりワルファリンの曝露が増大し、それに伴い INR 上昇が薬物相互作用試験で確認されている。HoFH 患者を対象とした第 3 相試験では､INR を慎重にモニタリングし､必要に応じてワルファリンの投与量を調整した。いずれの試験も、INR の変動に由来する臨床上問題となるような出血の事象は認められなかった。

結論として、臨床試験及び製造販売後のデータから、現在までに得られた本剤の安全性プロファイルは、本剤の持つ作用機序及び非臨床試験の結果と一致する。臨床試験で認められた有害事象は異なる被験者集団間でも共通しており、これにより、より小規模な構成である HoFH 患者集団で得られた安全性データの頑健性が裏付けられた。更に、本剤の安全性プロファイルは日本人被験者と外国人被験者の比較でも同様であった。本剤の投与に伴って発現が予想される有害事象は、主として胃腸障害と一過性のトランスアミナーゼ上昇（これは通常の臨床検査で追跡可能）であり、これらが確認された場合は、本剤の減量又は中断によりコントロール可能である。

8. 参考文献

1 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.

2 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.

3 Browning, J. D., et al. (2004). "Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity." Hepatology 40(6): 1387-1395.

4 Buja, L. M., et al. (1979). "Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia." Am J Pathol 97(2): 327-357.

5 Goldberg, R. J., et al. (1991). "Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience)." Am J Cardiol 67(1): 55-58.

6 Hegele, R. A. (2001). "Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism." Am J Hum Genet 69(6): 1161-1177.

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

8 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.

9 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.

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

11 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.

12 Moss, A. J. (2006). "QTc prolongation and sudden cardiac death: the association is in the detail." J Am Coll Cardiol 47(2): 368-369.

13 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.

14 Ogestrel (2007). Package Insert.

15 Straus, S. M., et al. (2006). "Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults." J Am Coll Cardiol 47(2): 362-367

16 Szczepaniak, L. S., et al. (2005). "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population." Am J Physiol Endocrinol Metab 288(2): E462-468.

17 Watkins, P. B., et al. (2008). "Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury." Hepatology 48(5): 1680-1689.

18 Zamel, R., et al. (2008). "Abetalipoproteinemia: two case reports and literature review." Orphanet J Rare Dis 3: 19.

19 Zimmerman, H. (1978). "Drug Induced Liver Disease." Hepatotoxicity, The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver: 351-353.

9. 付録

9.1 ISS Appendix の表リスト

Table 1.1.1	Subjects Disposition by Study Pool
Table 1.1.2A	Subjects Disposition by Study (Part 1)
Table 1.1.2B	Subjects Disposition by Study (Part 2)
Table 1.1.2C	Subjects Disposition by Study (Part 3)
Table 1.1.3A	Subject Disposition, Study Pool: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030
Table 1.1.3B	Subjects Disposition, Study Pool: Single Dose Studies
Table 1.1.3C	Subjects Disposition, Study Pool: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors
Table 1.1.4	Listing of Discrepancies between Listed and Verbatim Reason for Dropout
Table 1.1.5	Listing of Verbatim Terms for Discontinuation due to Investigator Decision, Sponsor Request, Withdrew Consent, or Other
Table 1.1.6A.1	Demographics: HoFH Indication by Study
Table 1.1.6A.2	Demographics: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 by Final Escalated Dose
Table 1.1.6B	Demographics: Single-Dose Studies
Table 1.1.6C	Demographics: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors
Table 1.1.7A	Number of Subjects Dosed in Each Study
Table 1.1.7B	Number of Subjects Dosed in Each Study Pool (Controlled Studies)
Table 1.1.8A.1	Total Study Drug Exposure: HoFH Indication by Study (Safety Population)
Table 1.1.8A.2	Study Drug Exposure: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 by Final Escalated Dose Through Week 26 (Safety Population)
Table 1.1.8B	Study Drug Exposure: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)
Table 1.1.8C	Study Drug Exposure: Multiple Dose PK, Drug-Drug Interaction and Crossover Studies (Safety Population)
Table 1.1.9A.1	Number and Percent of Subjects Receiving Lomitapide According to Mean Daily Dose on Study and Duration of Exposure: Overall Exposure Across all Studies in HoFH

Table 1.1.9A.2 Number and Percent of Subjects Receiving Lomitapide According to Mean Daily Dose on Study and Duration of Exposure: Study UP1002/AEGR-733-005 through Week 26

Table 1.1.9A.3 Number and Percent of Subjects Receiving Lomitapide According to Mean Daily Dose on Study and Duration of Exposure: Study AEGR-733-030 through Week 26

Table 1.1.9B Number and Percent of Subjects Receiving Lomitapide According to Mean Daily Dose on Study and Duration of Exposure: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.1.9C Number and Percent of Subjects Receiving Lomitapide According to Mean Daily Dose on Study and Duration of Exposure: Multiple Dose PK, Drug-Drug Interaction and Crossover Studies

Table 1.2.1A.1 Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 (Safety Population)

Table 1.2.1A.2 Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.1A.3 Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.1B Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE): Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.1C Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.1D Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE): Multiple Dose PK, Drug-Drug Interaction and Crossover Studies (Safety Population)

Table 1.2.1E Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.2A.1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.2A.2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through Week 26 by Final Escalated Dose Level, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.2A.3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through End of Study by Study and Overall, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.2A.4 Incidence per PEY of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.2B Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.2C.1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

Table 1.2.2C.2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

Table 1.2.2C Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.2D Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.2.2E Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.2.2F Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.2.2G Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.2.2H Incidence per Person Year of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.2I Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.2J1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Lipid Lowering Medication Comparison (Safety Population)

Table 1.2.2J2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Lipid Lowering Medication Comparison (Safety Population)

Table 1.2.3A.1 Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.3A.2 Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.3A.3 Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.3B Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.3C.1 Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

Table 1.2.3C Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: by Treatment Group, Including Lomitapide Dose Groups Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.3D Incidence per Person Year of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.4A.1 Incidence of Common Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.4A.2 Incidence of Common Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.4A.3 Incidence of Common Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.4B Incidence of Common Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.4C Incidence of Common Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.4D Incidence per Person Year of Common Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.5A.1 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.5A.2 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.5A.3 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.5B Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.5C.1 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

Table 1.2.5C Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.5D Incidence per Person Year of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.6A.1 Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.6A.2 Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.6A.3 Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.6B Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.6C Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.6D Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.2.6E Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.2.6F Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.2.6G Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.2.6H Incidence per Person Year of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.6I Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.7A.1 Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.7A.2 Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.7A.3 Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.7B Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.7C Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.7D Incidence per Person Year of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.8A.1 Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.8A.2 Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.8A.3 Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.8B Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.8C Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.8D Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.2.8E Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.2.8F Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.2.8G Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.2.8H Incidence per Person Year of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.9A.1 Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.9A.2 Incidence of Treated-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.9A.3 Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.9B Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.9C Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.10A.1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.10A.2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.10A.3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.10B Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.10C Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.10D Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.2.10E Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.2.10F Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.2.10G Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.2.10H Incidence per Person Year of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.11A.1 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001, UP1002/733-055 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.11A.2 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.11A.3 Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.11B Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.11C	Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)
Table 1.2.11D	Incidence per Person Year of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)
Table 1.2.12	Mortality by Treatment Group (All Subjects)
Table 1.2.13	Listing of Individual Subject Deaths (All Subjects)
Table 1.2.14	Listing of Serious Adverse Events (Safety Population)
Table 1.2.15A	Listing of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Sorted by Subject (Safety Population)
Table 1.2.15B	Listing of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Sorted by Preferred Term (Safety Population)
Table 1.2.16A	Listing of Treatment-Emergent Adverse Events, Sorted by Subject (Safety Population)
Table 1.2.16B	Listing of Treatment-Emergent Adverse Events, Sorted by Preferred Term (Safety Population)
Table 1.2.17A.1	Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)
Table 1.2.17A.2	Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)
Table 1.2.17A.3	Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)
Table 1.2.17B	Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Single Dose Studies (Safety Population)
Table 1.2.17C	Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)
Table 1.2.17D	Incidence per Person Year of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.17E Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.18A.1 Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.18A.2 Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.18A.3 Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.18B Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.18C Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.18D Incidence per Person Year of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.18E Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.19A.1 Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.19A.2 Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.19A.3 Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.19B Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.19C Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.19D Incidence per Person Year of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.19E Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.20A.1 Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001, UP1002/733-055 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.20A.2 Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.20A.3 Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.20B Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.20C Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.20D Incidence per Person Year of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.20E Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.21A.1 Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.21A.2 Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.21A.3 Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.21B Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.21C Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.21D Incidence per Person Year of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.21E Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.22A.1 Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.22A.2 Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.22A.3 Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.22B Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.22C Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.22D Incidence per Person Year of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.22E Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.23A.1 Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.23A.2 Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.23A.3 Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.23B Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.23C Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.23D Incidence per Person Year of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.23E Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.24A.1 Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.24A.2 Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.24A.3 Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.24B Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.24C Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.24D Incidence per Person Year of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.24E Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.25A.1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.25A.2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.25A.3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.25B Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.25C Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.25D Incidence per Person Year of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.25E Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

Table 1.2.26A.1 Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.26A.2 Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.26A.3 Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.2.26B Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE): Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.26C Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.27A.1 Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.27A.2 Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.2.27A.3 Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Study UP1002/733-005 (Safety Population)

Table 1.2.27B Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE): Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.2.27C Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.2.28A Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) Over Time: HoFH Indication (Safety Population)

Table 1.2.28B Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) Over Time: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.1 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001, UP1002/AEGR-733-005, and 733-030 (Safety Population)

Table 1.3.2 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.3 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.4 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.5 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.6 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by BMI: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.7 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Smoking Status: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.8 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Baseline HDL-C: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.9 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Risk for CHD: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.10 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Baseline LFT: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.3.11 Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Renally Impaired: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.1A.1 Mean Change in Vital Signs from Baseline to Worst Value on Study Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.1A.2 Mean Change in Vital Signs from Baseline to Worst Value on Study Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH In Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.1A.3 Mean Change in Vital Signs from Baseline to Worst Value on Study Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.1B Mean Change in Vital Signs from Baseline to Worst Value on Study: Single Dose Studies (Safety Population) Lomitapide

Table 1.4.1C Mean Change in Vital Signs from Baseline to Worst Value on Study: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.2A.1 Mean Change from Baseline for Hematology to Worst Value on Study Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.2A.2 Mean Change from Baseline for Hematology to Worst Value on Study Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.2A.3 Mean Change from Baseline for Hematology to Worst Value on Study Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.2B Mean Change from Baseline for Hematology to Worst Value on Study: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.2C Mean Change from Baseline for Hematology to Worst Value on Study: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.3A.1 Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.3A.2 Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.3A.3 Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.3B Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.3C Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.4A.1 Mean Change from Baseline for Coagulation to Worst Value on Study Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.4A.2 Mean Change from Baseline for Coagulation to Worst Value on Study Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.4A.3 Mean Change from Baseline for Coagulation to Worst Value on Study Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.4B Mean Change from Baseline for Coagulation to Worst Value on Study: Single Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.4C Mean Change from Baseline for Coagulation to Worst Value on Study: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.5A.1 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters Through Week 26 by Study: HoFH Indication –Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.5A.2 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.5A.3 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-055 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.5B Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Single-Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.5C Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.5D Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.4.5E Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.4.5F Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.4.5G Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.4.5H Incidence per Person Year of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Hematology Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.6A.1 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters Through Week 26 by Study: HoFH Indication –Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.6A.2 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.6A.3 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.6B Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Single-Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.6C Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.6D Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.4.6E Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.4.6F Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.4.6G Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.4.6H Incidence per Person Year of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Chemistry Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.7A.1 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.7A.2 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.7A.3 Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.7B Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Single-Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.7C Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.7D Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

Table 1.4.7E Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

Table 1.4.7F Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

Table 1.4.7G Incidence of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

Table 1.4.7H Incidence per Person Year of Potentially Clinically Significant (1) Changes in Coagulation Parameters: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.8A.1 Hematology and INR Shifts from Baseline Through Week 26 by Study and Visit: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.8A.2 Hematology and INR Shifts from Baseline Through End of Study by Study and Visit: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.8B Hematology and INR Shifts from Baseline: Single-Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.8C Hematology and INR Shifts from Baseline: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.9A.1 Chemistry Shifts from Baseline Through Week 26 by Study and Visit: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.9A.2 Chemistry Shifts from Baseline Through End of Study by Study and Visit: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.9B Chemistry Shifts from Baseline: Single-Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.9C Chemistry Shifts from Baseline: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.10.1 Soluble Nutrient Levels Over Time Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population) Category: Vitamins

Table 1.4.10.2 Soluble Nutrient Levels Over Time Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population) Category: Vitamins

Table 1.4.10.3 Soluble Nutrient Levels Over Time Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population) Category: Vitamins

Table 1.4.11.1 Shifts in Fat Soluble Vitamin Levels Over Time Through Week 26 by Study and Visit: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.11.2 Shifts in Fat Soluble Vitamin Levels Over Time Through End of Study by Study and Visit: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.12A Categorical Increases in INR - HoFH Indication (Safety Population)

Table 1.4.12B Categorical Increases in INR - HoFH Indication – Study 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.1A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.1A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.1A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.1B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.2A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Age Group Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.2A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Age Group Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.2A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Age Group Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.2B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Age Group: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.3A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Gender Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.3A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Gender Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.3A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Gender Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.3B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Gender: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.4A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Race Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.4A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Race Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.4A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Race Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.4B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Race: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.5A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Ethnicity Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.5A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Ethnicity Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.5A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Ethnicity Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.5B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Ethnicity: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.6A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by BMI Category Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.6A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by BMI Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.6A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by BMI Category Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.6B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by BMI Category: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.7A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglycerides Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.7A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglycerides Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.7A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglycerides Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.7B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglycerides: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.8A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline LDL-C Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.8A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline LDL-C Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.8A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline LDL-C Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.8B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline LDL-C: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.13.9A.1 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Percent Hepatic Fat Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.9A.2 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Percent Hepatic fat Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.13.9A.3 Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Percent Hepatic Fat Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.13.9B Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Percent Hepatic Fat: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.14A Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): HoFH Indication (Safety Population)

Table 1.4.14B Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): Single Dose Studies

Table 1.4.14C Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.16A Correlations of Liver Function Change from Baseline with Potential Correlates: HoFH Indication – Study UP1002/AEGR-733-005 at Weeks 26, 56 and 78 (Safety Population)

Table 1.4.16B Correlations of Liver Function Change from Baseline with Potential Correlates: HoFH Indication – Study AEGR-733-030 at Week 26 (Safety Population)

Table 1.4.16C Correlations of Liver Function Change from Baseline with Potential Correlates: HoFH Indication – Studies UP1002/AEGR-733-005 and AEGR-733-030 at Weeks 26, 56 and 78 (Safety Population)

Table 1.4.17A.1 Time to Abnormal Transaminase Result Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.17A.2 Time to Abnormal Transaminase Result Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.17A.3 Time to Abnormal Transaminase Result Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.17B Time to Abnormal Transaminase Result: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.19A.1 Duration of Abnormal Transaminase Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.19A.2 Duration of Abnormal Transaminase Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.19A.3 Duration of Abnormal Transaminase Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.19B Duration of Abnormal Transaminase: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.20A.1 Percent Hepatic Fat by Visit Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.20A.2 Percent Hepatic Fat by Visit Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.20A.3 Percent Hepatic Fat by Visit Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.20B Percent Hepatic Fat by Visit: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.21A.1 Maximum Categorical Changes in Percent Hepatic Fat Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.21A.2 Maximum Categorical Changes in Percent Hepatic Fat Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030

Table 1.4.21A.3 Maximum Categorical Changes in Percent Hepatic Fat Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.21B Maximum Categorical Changes in Percent Hepatic Fat: Elevated LDL-C and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.22A.1 Summary of BMI and Change from Baseline on Study Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.22A.2 Summary of BMI and Change from Baseline on Study Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.22A.3 Summary of BMI and Change from Baseline on Study Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.22B Summary of BMI and Change from Baseline on Study: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.23A.1 Summary of BMI and Change from Baseline on Study by Baseline BMI Category Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.23A.2 Summary of BMI and Change from Baseline on Study by Baseline BMI Category Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030

Table 1.4.23A.3 Summary of BMI and Change from Baseline on Study by Baseline BMI Category Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.23B Summary of BMI and Change from Baseline on Study by Baseline BMI Category: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.24A Pulmonary Function Tests and Change from Baseline Over Time: HoFH Indication Studies UP1001 and UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.24B Pulmonary Function Tests and Change from Baseline Over Time: Single-Dose Studies (Safety Population)

Table 1.4.24C Pulmonary Function Test and Change from Baseline over Time: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.25A.1 ECG Parameter Change from Baseline to Worst Value on Study Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.25A.2 ECG Parameter Change from Baseline to Worst Value on Study Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.25A.3 ECG Parameter Change from Baseline to Worst Value on Study Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-0312 (Safety Population)

Table 1.4.25B ECG Parameter Change from Baseline to Worst Value on Study: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.26A.1 Summary of Treatment-Emergent QTc Abnormalities Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.26A.2 Summary of Treatment-Emergent QTc Abnormalities Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.26A.3 Summary of Treatment-Emergent QTc Abnormalities Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.26B Summary of Treatment-Emergent QTc Abnormalities: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.27A Listing of Subjects with a QTc of >450: HoFH Indication (Safety Population)

Table 1.4.27B Listing of Subjects with a QTc of >450: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors

Table 1.4.28A Listing of Subjects with a QTc Increase from Baseline >30 Msec: HoFH Indication (Safety Population)

Table 1.4.28B Listing of Subjects with a QTc Increase from Baseline >30 Msec: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.29A.1 Incidence of Concomitant Therapies Used on Treatment Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.29A.2 Incidence of Concomitant Therapies Used on Treatment Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.29A.3 Incidence of Concomitant Therapies Used on Treatment Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.29B Incidence of Concomitant Therapies Used on Treatment: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.30A.1 Incidence of Concomitant Therapies Initiated on Treatment Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.30A.2 Incidence of Concomitant Therapies Initiated on Treatment Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.30A.3 Incidence of Concomitant Therapies Initiated on Treatment Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.30B Incidence of Concomitant Therapies Initiated on Treatment: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Table 1.4.31A.1 Incidence of Concomitant Therapies Stopped on Treatment Through Week 26 by Study: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.31A.2 Incidence of Concomitant Therapies Stopped on Treatment Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

Table 1.4.31A.3 Incidence of Concomitant Therapies Stopped on Treatment Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Table 1.4.31B Incidence of Concomitant Therapies Stopped on Treatment: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

9.2 ISS Appendix の図リスト

Figure 1.2.26A.1 Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 Overall for UP1001 and by Final Escalated Dose at Week 26 for Studies UP1002/AEGR-733-005 and 733-030: HoFH Indication (Safety Population)

Figure 1.2.26A.2 Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26: Overall by Study for Studies UP1002/AEGR-733-005 and 733-030: HoFH Indication (Safety Population)

Figure 1.2.26A.3 Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 (Safety Population)

Figure 1.2.26B Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) Single Dose Studies (Safety Population)

Figure 1.2.26C Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Figure 1.4.10 Fat Soluble Nutrient Levels Over Time: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Figure 1.4.15.1A Peak ALT Value with Corresponding Bilirubin: HoFH Indication (Safety Population)

Figure 1.4.15.1B Peak ALT Value with Corresponding Bilirubin: Single Dose Studies (Safety Population)

Figure 1.4.15.1C Peak ALT Value with Corresponding Bilirubin: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Figure 1.4.15.2A Peak AST Value with Corresponding Bilirubin: HoFH Indication (Safety Population)

Figure 1.4.15.2B Peak AST Value with Corresponding Bilirubin: Single Dose Studies (Safety Population)

Figure 1.4.15.2C Peak AST Value with Corresponding Bilirubin: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

Figure 1.4.15.3A ALT Values Over Time: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Figure 1.4.15.3B AST Values Over Time: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

Figure 1.4.19 Percent Hepatic Fat Over Time: HoFH Indication (733-005 and 733-012) (Safety Population)

Figure 1.4.23 BMI Values Over Time: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012) (Safety Population)

9.3 最終投与日までに発現した有害事象の集計表のリスト

付表 1 Table 1.2.1A.1.U : Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through Week 26 by Study: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 (Safety Population)

付表 2 Table 1.2.1A.2.U : Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 3 Table 1.2.1A.3.U : Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 4 Table 1.2.1C.U : Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 5 Table 1.2.1E.U : Overall Summary of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 6 Table 1.2.2A.1.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 7 Table 1.2.2A.2.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through Week 26 by Final Escalated Dose Level, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 8 Table 1.2.2A.3.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) Through End of Study by Study and Overall, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 9 Table 1.2.2A.4.U : Incidence per PEY of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 10 Table 1.2.2C.1.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

付表 11 Table 1.2.2C.2.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

付表 12 Table 1.2.2C.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 13 Table 1.2.2D.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

付表 14 Table 1.2.2E.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

付表 15 Table 1.2.2F.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

付表 16 Table 1.2.2G.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

付表 17 Table 1.2.2H.U : Incidence per Person Year of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 18 Table 1.2.2I.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 19 Table 1.2.2J1.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Lipid Lowering Medication Comparison (Safety Population)

付表 20 Table 1.2.2J2.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Lipid Lowering Medication Comparison (Safety Population)

付表 21 Table 1.2.3A.1.U : Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 22 Table 1.2.3A.2.U : Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 23 Table 1.2.3A.3.U : Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 24 Table 1.2.3C.1.U : Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

付表 25 Table 1.2.3C.U : Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: by Treatment Group, Including Lomitapide Dose Groups Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 26 Table 1.2.3D.U : Incidence per Person Year of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 27 Table 1.2.4A.1.U : Incidence of Common Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 28 Table 1.2.4A.2.U : Incidence of Common Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 29 Table 1.2.4A.3.U : Incidence of Common Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 30 Table 1.2.4C.U : Incidence of Common Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 31 Table 1.2.4D.U : Incidence per Person Year of Common Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 32 Table 1.2.5A.1.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 33 Table 1.2.5A.2.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 34 Table 1.2.5A.3.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 35 Table 1.2.5C.1.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: by Treatment Group Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Studies that Evaluated Lomitapide Alone (Safety Population)

付表 36 Table 1.2.5C.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 37 Table 1.2.5D.U : Incidence per Person Year of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 38 Table 1.2.6A.1.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 39 Table 1.2.6A.2.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 40 Table 1.2.6A.3.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 41 Table 1.2.6C.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 42 Table 1.2.6D.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

付表 43 Table 1.2.6E.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

付表 44 Table 1.2.6F.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

付表 45 Table 1.2.6G.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

付表 46 Table 1.2.6H.U : Incidence per Person Year of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 47 Table 1.2.6I.U : Incidence of Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 48 Table 1.2.7A.1.U : Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 49 Table 1.2.7A.2.U : Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 50 Table 1.2.7A.3.U : Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 51 Table 1.2.7C.U : Incidence of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 52 Table 1.2.7D.U : Incidence per Person Year of Treatment-Related Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 53 Table 1.2.8A.1.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 54 Table 1.2.8A.2.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 55 Table 1.2.8A.3.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 56 Table 1.2.8C.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 57 Table 1.2.8D.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

付表 58 Table 1.2.8E.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

付表 59 Table 1.2.8F.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

付表 60 Table 1.2.8G.U : Incidence of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

付表 61 Table 1.2.8H.U : Incidence per Person Year of Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 62 Table 1.2.9A.1.U : Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 63 Table 1.2.9A.2.U : Incidence of Treated-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 64 Table 1.2.9A.3.U : Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 65 Table 1.2.9C.U : Incidence of Treatment-Related Serious Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 66 Table 1.2.10A.1.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 67 Table 1.2.10A.2.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 68 Table 1.2.10A.3.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 69 Table 1.2.10C.U.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 70 Table 1.2.10D.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 2 (Safety Population)

付表 71 Table 1.2.10E.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 4 (Safety Population)

付表 72 Table 1.2.10F.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 8 (Safety Population)

付表 73 Table 1.2.10G.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors, Through Week 12 (Safety Population)

付表 74 Table 1.2.10H.U : Incidence per Person Year of Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 75 Table 1.2.11A.1.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001, UP1002/733-055 and 733-030 (Safety Population)

付表 76 Table 1.2.11A.2.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 77 Table 1.2.11A.3.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 78 Table 1.2.11C.U : Incidence of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 79 Table 1.2.11D.U : Incidence per Person Year of Treatment-Related Treatment-Emergent Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 80 Table 1.2.14.U : Listing of Serious Adverse Events (Safety Population)

付表 81 Table 1.2.15A.U : Listing of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Sorted by Subject (Safety Population)

付表 82 Table 1.2.15B.U : Listing of Adverse Events Leading to Treatment Discontinuation, Sorted by Preferred Term (Safety Population)

付表 83 Table 1.2.16A.U : Listing of Treatment-Emergent Adverse Events, Sorted by Subject (Safety Population)

付表 84 Table 1.2.16B.U : Listing of Treatment-Emergent Adverse Events, Sorted by Preferred Term (Safety Population)

付表 85 Table 1.2.17A.1.U : Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 86 Table 1.2.17A.2.U : Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 87 Table 1.2.17A.3.U : Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 88 Table 1.2.17C.U : Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 89 Table 1.2.17D.U : Incidence per Person Year of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 90 Table 1.2.17E.U : Incidence of Asthma/Bronchospasm Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 91 Table 1.2.18A.1.U : Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 92 Table 1.2.18A.2.U : Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 93 Table 1.2.18A.3.U : Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 94 Table 1.2.18C.U : Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 95 Table 1.2.18D.U : Incidence per Person Year of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 96 Table 1.2.18E.U : Incidence of Cerebrovascular Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 97 Table 1.2.19A.1.U : Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 98 Table 1.2.19A.2.U : Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 99 Table 1.2.19A.3.U : Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 100 Table 1.2.19C.U : Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 101 Table 1.2.19D.U : Incidence per Person Year of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 102 Table 1.2.19E.U : Incidence of Gastrointestinal Nonspecific Inflammation and Dysfunctional Conditions: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 103 Table 1.2.20A.1.U : Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001, UP1002/733-055 and 733-030 (Safety Population)

付表 104 Table 1.2.20A.2.U : Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 105 Table 1.2.20A.3.U : Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 106 Table 1.2.20C.U : Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 107 Table 1.2.20D.U : Incidence per Person Year of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 108 Table 1.2.20E.U : Incidence of Gastrointestinal Perforation, Ulceration, Haemorrhage, or Obstruction: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 109 Table 1.2.21A.1.U : Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 110 Table 1.2.21A.2.U : Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 111 Table 1.2.21A.3.U : Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 112 Table 1.2.21C.U : Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 113 Table 1.2.21D.U : Incidence per Person Year of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 114 Table 1.2.21E.U : Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 115 Table 1.2.22A.1.U : Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 116 Table 1.2.22A.2.U : Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 117 Table 1.2.22A.3.U : Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 118 Table 1.2.22C.U : Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 119 Table 1.2.22D.U : Incidence per Person Year of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 120 Table 1.2.22E.U : Incidence of Ischaemic Heart Disease Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 121 Table 1.2.23A.1.U : Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 122 Table 1.2.23A.2.U : Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 123 Table 1.2.23A.3.U : Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 124 Table 1.2.23C.U : Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 125 Table 1.2.23D.U : Incidence per Person Year of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 126 Table 1.2.23E.U : Incidence of Malignancies Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 127 Table 1.2.24A.1.U : Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 128 Table 1.2.24A.2.U : Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 129 Table 1.2.24A.3.U : Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 130 Table 1.2.24C.U : Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 131 Table 1.2.24D.U : Incidence per Person Year of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 132 Table 1.2.24E.U : Incidence of Rhabdomyolysis/Myopathy Treatment-Emergent Adverse Events: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 133 Table 1.2.25A.1.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 134 Table 1.2.25A.2.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 135 Table 1.2.25A.3.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 136 Table 1.2.25C.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 137 Table 1.2.25D.U : Incidence per Person Year of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 138 Table 1.2.25E.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events Indicative of Weight Loss: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors Statin Comparison (Safety Population)

付表 139 Table 1.2.26A.1.U : Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 140 Table 1.2.26A.2.U : Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Events Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 141 Table 1.2.26A.3.U : Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

付表 142 Table 1.2.26C.U : Time to First Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 143 Table 1.2.27A.1.U : Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 by Study and Overall: HoFH Indication – Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 144 Table 1.2.27A.2.U : Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event Through Week 26 by Final Escalated Dose Level: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-030 (Safety Population)

付表 145 Table 1.2.27A.3.U : Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Events Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication - Study UP1002/733-005 (Safety Population)

付表 146 Table 1.2.27C.U : Duration of Gastrointestinal Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE): Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 147 Table 1.2.28A.U : Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) Over Time: HoFH Indication (Safety Population)

付表 148 Table 1.3.1.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001, UP1002/AEGR-733-005, and 733-030 (Safety Population)

付表 149 Table 1.3.2.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Age: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 150 Table 1.3.3.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Gender: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 151 Table 1.3.4.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Race: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 152 Table 1.3.5.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Ethnicity: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 153 Table 1.3.6.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by BMI: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 154 Table 1.3.7.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Smoking Status: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 155 Table 1.3.8.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Baseline HDL-C: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 156 Table 1.3.9.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Risk for CHD: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 157 Table 1.3.10.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Baseline LFT: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

付表 158 Table 1.3.11.U : Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term by Renally Impaired: Elevated LDL Cholesterol and Other Risk Factors (Safety Population)

9.4 追加した表

追加表 1 : Table 3.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Dose at AE Onset and Overall -
Patients Receiving Apheresis at BL - 733-030 (Efficacy and Safety Phases)
(Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=6)	10 mg (N=6)	20 mg (N=5)	40 mg (N=3)	60 mg (N=1)	(N=6)
Number of subjects with at least one adverse event	4(66.7)	4(66.7)	4(80.0)	3(100.0)	1(100.0)	6(100.0)
Gastrointestinal disorders	2(33.3)	2(33.3)	4(80.0)	2(66.7)	1(100.0)	6(100.0)
Diarrhoea	1(16.7)	2(33.3)	3(60.0)	2(66.7)	1(100.0)	6(100.0)
Abdominal distension	1(16.7)	0	0	0	0	1(16.7)
Faeces soft	1(16.7)	0	0	0	0	1(16.7)
Nausea	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Infections and infestations	1(16.7)	2(33.3)	4(80.0)	1(33.3)	0	6(100.0)
Nasopharyngitis	1(16.7)	1(16.7)	2(40.0)	0	0	4(66.7)
Influenza	0	0	1(20.0)	1(33.3)	0	2(33.3)
Gastroenteritis	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Periodontitis	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Pneumonia	0	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)
Blood and lymphatic system disorders	0	1(16.7)	2(40.0)	0	0	3(50.0)
Anaemia	0	1(16.7)	1(20.0)	0	0	2(33.3)
Iron deficiency anaemia	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
General disorders and administration site conditions	1(16.7)	1(16.7)	2(40.0)	0	0	3(50.0)
Chest pain	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Device breakage	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Feeling abnormal	1(16.7)	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-2-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 1 : Table 3.2.1

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Dose at AE Onset and Overall -
Patients Receiving Apheresis at BL - 733-030 (Efficacy and Safety Phases)
(Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=6)	10 mg (N=6)	20 mg (N=5)	40 mg (N=3)	60 mg (N=1)	(N=6)
Injury, poisoning and procedural complications	0	2(33.3)	2(40.0)	0	0	3(50.0)
Chemical burn of skin	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Contusion	0	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)
Subcutaneous haematoma	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Tooth fracture	0	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)
Investigations	1(16.7)	2(33.3)	1(20.0)	0	0	2(33.3)
Liver function test abnormal	1(16.7)	2(33.3)	1(20.0)	0	0	2(33.3)
White blood cell count decreased	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1(16.7)	1(20.0)	0	0	2(33.3)
Back pain	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Myalgia	0	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2(33.3)	1(16.7)	1(20.0)	0	0	2(33.3)
Drug eruption	1(16.7)	0	0	0	0	1(16.7)
Eczema	0	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Pruritus allergic	1(16.7)	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)
Rash	1(16.7)	0	1(20.0)	0	0	1(16.7)
Metabolism and nutrition disorders	0	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)
Decreased appetite	0	1(16.7)	0	0	0	1(16.7)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-2-1 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.2.2

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Dose at AE Onset and Overall
Patients Not Receiving Apheresis at BL - 733-030 (Efficacy and Safety Phases)
(Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=3)	10 mg (N=3)	20 mg (N=2)	40 mg (N=1)	60 mg (N=0)	(N=3)
Number of subjects with at least one adverse event	3(100.0)	2(66.7)	2(100.0)	1(100.0)	0	3(100.0)
Gastrointestinal disorders	3(100.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	0	3(100.0)
Diarrhoea	1(33.3)	0	1(50.0)	1(100.0)	0	2(66.7)
Abdominal pain lower	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
Dental caries	0	0	1(50.0)	0	0	1(33.3)
Flatulence	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)
Haemorrhoids	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)
Nausea	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
Infections and infestations	2(66.7)	1(33.3)	0	0	0	2(66.7)
Gastroenteritis	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	2(66.7)
Nasopharyngitis	2(66.7)	0	0	0	0	2(66.7)
Nervous system disorders	2(66.7)	0	0	0	0	2(66.7)
Headache	2(66.7)	0	0	0	0	2(66.7)
Cardiac disorders	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
Palpitations	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
General disorders and administration site conditions	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
Malaise	0	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
Hepatobiliary disorders	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-2-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 2 : Table 3.2.2

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by Dose at AE Onset and Overall
Patients Not Receiving Apheresis at BL - 733-030 (Efficacy and Safety Phases)
(Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=3)	10 mg (N=3)	20 mg (N=2)	40 mg (N=1)	60 mg (N=0)	(N=3)
Hepatic function abnormal	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)
Injury, poisoning and procedural complications	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)
Heat stroke	1(33.3)	0	0	0	0	1(33.3)
Investigations	1(33.3)	1(33.3)	1(50.0)	0	0	1(33.3)
Blood creatine phosphokinase increased	1(33.3)	1(33.3)	0	0	0	1(33.3)
Liver function test abnormal	1(33.3)	0	1(50.0)	0	0	1(33.3)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-3-2-2 DATE: 11MAR2016 9:16

追加表 3 : Table 3.2.3

Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication Patients Receiving Apheresis at BL
Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	UP1002/733-005		733-012	Overall
Preferred Term	Through Week 26 (N =18) n (%)	End of Study Week 78 (N =18) n (%)	End of Study (N =9) n (%)	End of Study (N = 18) n (%)
At Least One TEAE	17 (94.4)	17 (94.4)	7 (77.8)	17 (94.4)
DIARRHOEA	15 (83.3)	15 (83.3)	2 (22.2)	15 (83.3)
NAUSEA	13 (72.2)	14 (77.8)	3 (33.3)	14 (77.8)
VOMITING	5 (27.8)	6 (33.3)	3 (33.3)	8 (44.4)
DYSPEPSIA	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (22.2)	6 (33.3)
WEIGHT DECREASED	5 (27.8)	5 (27.8)	2 (22.2)	6 (33.3)
ABDOMINAL DISCOMFORT	3 (16.7)	4 (22.2)	1 (11.1)	5 (27.8)
ABDOMINAL PAIN	5 (27.8)	5 (27.8)	0	5 (27.8)
ABDOMINAL PAIN UPPER	5 (27.8)	5 (27.8)	0	5 (27.8)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	3 (16.7)	3 (16.7)	3 (33.3)	5 (27.8)
CHEST PAIN	2 (11.1)	5 (27.8)	0	5 (27.8)
FLATULENCE	5 (27.8)	5 (27.8)	0	5 (27.8)
ABDOMINAL DISTENSION	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (11.1)	4 (22.2)
COUGH	2 (11.1)	2 (11.1)	2 (22.2)	4 (22.2)
HEADACHE	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (33.3)	4 (22.2)
INFLUENZA	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (22.2)	4 (22.2)
NASOPHARYNGITIS	4 (22.2)	4 (22.2)	2 (22.2)	4 (22.2)
OROPHARYNGEAL PAIN	3 (16.7)	4 (22.2)	1 (11.1)	4 (22.2)
ANGINA PECTORIS	3 (16.7)	3 (16.7)	2 (22.2)	3 (16.7)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (22.2)	3 (16.7)
BACK PAIN	0	1 (5.6)	2 (22.2)	3 (16.7)
CONSTIPATION	3 (16.7)	3 (16.7)	0	3 (16.7)
GASTROENTERITIS	3 (16.7)	3 (16.7)	1 (11.1)	3 (16.7)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (11.1)	3 (16.7)
LOCAL SWELLING	0	1 (5.6)	2 (22.2)	3 (16.7)
NASAL CONGESTION	3 (16.7)	3 (16.7)	0	3 (16.7)

Note: Common AEs are defined as AEs occurring in >5% of subjects in a treatment group for treatment groups with N >=20. If the group N is <20, then common is defined as incidence of >10%; if N is <10, then common is defined as incidence >20%; if N is <5, then common is defined as incidence >40%.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-3-2-3-ae-common DATE: 11APR2016 9:10

追加表 3 : Table 3.2.3

Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication Patients Receiving Apheresis at BL
Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	UP1002/733-005			
		End of Study	733-012	Overall
	Through Week 26	Week 78	End of Study	End of Study
	(N =18)	(N =18)	(N =9)	(N = 18)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PYREXIA	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (11.1)	3 (16.7)
ANAEMIA	0	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
ARTHRALGIA	0	0	2 (22.2)	2 (11.1)
ASTHENIA	0	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
BLOOD PRESSURE INCREASED	0	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
CONJUNCTIVITIS	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
DECREASED APPETITE	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
DEFAECATION URGENCY	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
DEPRESSION	0	2 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)
DIZZINESS	2 (11.1)	2 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)
FATIGUE	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (11.1)	2 (11.1)
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
GINGIVITIS	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)
HEPATIC STEATOSIS	1 (5.6)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
HEPATOTOXICITY	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
IRON DEFICIENCY	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
LACERATION	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
LIMB INJURY	1 (5.6)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
LYMPHADENOPATHY	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
MYALGIA	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)
NECK PAIN	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
PAIN	0	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)
RECTAL TENESMUS	2 (11.1)	2 (11.1)	0	2 (11.1)
TENDONITIS	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (11.1)	2 (11.1)

Note: Common AEs are defined as AEs occurring in >5% of subjects in a treatment group for treatment groups with N >=20. If the group N is <20, then common is defined as incidence of >10%; if N is <10, then common is defined as incidence >20%; if N is <5, then common is defined as incidence >40%.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-3-2-3-ae-common DATE: 11APR2016 9:10

追加表 3 : Table 3.2.3

Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication Patients Receiving Apheresis at BL
Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	UP1002/733-005			
	Through Week 26	End of Study Week 78	733-012 End of Study	Overall End of Study
Preferred Term	(N =18) n (%)	(N =18) n (%)	(N =9) n (%)	(N = 18) n (%)
THERMAL BURN	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	2 (11.1)	0	2 (11.1)

Note: Common AEs are defined as AEs occurring in >5% of subjects in a treatment group for treatment groups with N >=20. If the group N is <20, then common is defined as incidence of >10%; if N is <10, then common is defined as incidence >20%; if N is <5, then common is defined as incidence >40%.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-3-2-3-ae-common DATE: 11APR2016 9:10

追加表 4 : Table 3.2.4

Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication Patients Not Receiving Apheresis at BL
Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	UP1002/733-005			
		End of Study	733-012	Overall
	Through Week 26	Week 78	End of Study	End of Study
	(N =11)	(N =11)	(N =10)	(N = 11)
Preferred Term	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
At Least One TEAE	10 (90.9)	10 (90.9)	10 (100.0)	11 (100.0)
DIARRHOEA	8 (72.7)	8 (72.7)	6 (60.0)	9 (81.8)
NAUSEA	5 (45.5)	5 (45.5)	3 (30.0)	6 (54.5)
DYSPEPSIA	4 (36.4)	5 (45.5)	0	5 (45.5)
INFLUENZA	1 (9.1)	4 (36.4)	3 (30.0)	5 (45.5)
ABDOMINAL DISCOMFORT	3 (27.3)	4 (36.4)	0	4 (36.4)
VOMITING	3 (27.3)	4 (36.4)	2 (20.0)	4 (36.4)
ABDOMINAL PAIN	3 (27.3)	3 (27.3)	0	3 (27.3)
ANXIETY	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (20.0)	3 (27.3)
BACK PAIN	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (10.0)	3 (27.3)
BRONCHITIS	1 (9.1)	2 (18.2)	2 (20.0)	3 (27.3)
CHEST PAIN	2 (18.2)	2 (18.2)	2 (20.0)	3 (27.3)
CONSTIPATION	3 (27.3)	3 (27.3)	0	3 (27.3)
GASTROENTERITIS	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (20.0)	3 (27.3)
HEADACHE	0	2 (18.2)	3 (30.0)	3 (27.3)
ABDOMINAL DISTENSION	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (10.0)	2 (18.2)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 (18.2)	2 (18.2)	0	2 (18.2)
ANAEMIA	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)
ANGINA PECTORIS	0	0	2 (20.0)	2 (18.2)
ARTHRALGIA	2 (18.2)	2 (18.2)	0	2 (18.2)
EPISTAXIS	2 (18.2)	2 (18.2)	0	2 (18.2)
FATIGUE	1 (9.1)	2 (18.2)	0	2 (18.2)
FLATULENCE	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)
HOT FLUSH	1 (9.1)	2 (18.2)	0	2 (18.2)
HYPERTENSION	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)

Note: Common AEs are defined as AEs occurring in >5% of subjects in a treatment group for treatment groups with N >=20. If the group N is <20, then common is defined as incidence of >10%; if N is <10, then common is defined as incidence >20%; if N is <5, then common is defined as incidence >40%.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-3-2-4-ae-common DATE: 11APR2016 9:10

追加表 4 : Table 3.2.4

Incidence of Common Treatment-Emergent Adverse Events by Preferred Term Through End of Study by Study and Overall: HoFH Indication Patients Not Receiving Apheresis at BL
Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	UP1002/733-005			
Preferred Term	Through Week 26 (N =11) n (%)	End of Study Week 78 (N =11) n (%)	733-012 End of Study (N =10) n (%)	Overall End of Study (N = 11) n (%)
NASOPHARYNGITIS	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (18.2)
PALPITATIONS	1 (9.1)	2 (18.2)	0	2 (18.2)
PARAESTHESIA	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (10.0)	2 (18.2)
SINUSITIS	0	0	2 (20.0)	2 (18.2)
TOOTH ABSCESS	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (18.2)
URINARY TRACT INFECTION	1 (9.1)	1 (9.1)	2 (20.0)	2 (18.2)
WEIGHT DECREASED	1 (9.1)	2 (18.2)	0	2 (18.2)

Note: Common AEs are defined as AEs occurring in >5% of subjects in a treatment group for treatment groups with N >=20. If the group N is <20, then common is defined as incidence of >10%; if N is <10, then common is defined as incidence >20%; if N is <5, then common is defined as incidence >40%.
PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-3-2-4-ae-common DATE: 11APR2016 9:10

追加表 5 : Table 14.1

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 56: 733-030

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=9) n (%)	>2-6 Weeks (N=9) n (%)	>6-10 Weeks (N=9) n (%)	>10-14 Weeks (N=9) n (%)	>14-18 Weeks (N=9) n (%)	>18-22 Weeks (N=9) n (%)	>22-26 Weeks (N=8) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)
Anaemia	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)
Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Palpitations	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	5 (55.6)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	2 (25.0)
Abdominal distension	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain lower	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Dental caries	0	0	0	0	1 (11.1)	0	0
Diarrhoea	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	2 (25.0)
Faeces soft	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Flatulence	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	2 (22.2)	0	0	0	0	0
Chest pain	0	0	0	0	0	0	0
Device breakage	0	0	0	0	0	0	0
Feeling abnormal	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Malaise	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Infections and infestations	0	2 (22.2)	2 (22.2)	0	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (12.5)
Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (12.5)
Influenza	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Nasopharyngitis	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)	0
Periodontitis	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Pneumonia	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-1-ae-int DATE: 15JUN2016 17:39

追加表 5 : Table 14.1

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 56: 733-030

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=8) n (%)	 >31-36 Weeks (N=8) n (%)	 >36-41 Weeks (N=8) n (%)	 >41-46 Weeks (N=8) n (%)	 >46-51 Weeks (N=8) n (%)	 >51-56 Weeks (N=8) n (%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Anaemia	0	0	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0
Palpitations	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	2 (25.0)
Abdominal distension	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain lower	0	0	0	0	0	0
Dental caries	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Faeces soft	0	0	0	0	0	0
Flatulence	0	0	0	0	0	0
Haemorrhoids	0	0	0	0	0	0
Nausea	0	0	0	0	0	1 (12.5)
General disorders and administration site conditions	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (25.0)	0
Chest pain	0	1 (12.5)	0	0	1 (12.5)	0
Device breakage	0	0	0	0	1 (12.5)	0
Feeling abnormal	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Malaise	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0
Hepatic function abnormal	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	2 (25.0)	2 (25.0)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0
Gastroenteritis	0	1 (12.5)	0	0	0	0
Influenza	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Nasopharyngitis	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0
Periodontitis	1 (12.5)	0	0	0	0	0
Pneumonia	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-1-ae-int DATE: 15JUN2016 17:39

追加表 5 : Table 14.1

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 56: 733-030

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=9) n (%)	>2-6 Weeks (N=9) n (%)	>6-10 Weeks (N=9) n (%)	>10-14 Weeks (N=9) n (%)	>14-18 Weeks (N=9) n (%)	>18-22 Weeks (N=9) n (%)	>22-26 Weeks (N=8) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	2 (22.2)	0	0	0	1 (11.1)	0
Chemical burn of skin	0	0	0	0	0	0	0
Contusion	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Heat stroke	0	0	0	0	0	0	0
Subcutaneous haematoma	0	0	0	0	0	1 (11.1)	0
Tooth fracture	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Investigations	0	1 (11.1)	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (12.5)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Liver function test abnormal	0	1 (11.1)	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	1 (12.5)
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Decreased appetite	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
Back pain	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0
Myalgia	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
Headache	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	2 (25.0)
Drug eruption	0	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (12.5)
Eczema	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Pruritus allergic	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (12.5)
Rash	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-1-ae-int DATE: 15JUN2016 17:39

追加表 5 : Table 14.1

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 56: 733-030

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=8) n (%)	 >31-36 Weeks (N=8) n (%)	 >36-41 Weeks (N=8) n (%)	 >41-46 Weeks (N=8) n (%)	 >46-51 Weeks (N=8) n (%)	 >51-56 Weeks (N=8) n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (12.5)
Chemical burn of skin	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Contusion	0	0	0	0	0	0
Heat stroke	0	0	0	1 (12.5)	0	0
Subcutaneous haematoma	0	0	0	0	0	0
Tooth fracture	0	0	0	0	0	0
Investigations	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	0	0
Back pain	0	0	0	0	0	0
Myalgia	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0
Headache	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	1 (12.5)
Drug eruption	0	0	0	0	0	0
Eczema	0	0	0	0	0	0
Pruritus allergic	0	0	0	0	0	0
Rash	0	0	0	0	0	1 (12.5)

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-1-ae-int DATE: 15JUN2016 17:39

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (3.4)	2 (7.1)	0	0	0	0	0
ANAEMIA	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
LYMPHADENOPATHY	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	1 (3.4)	1 (3.6)	2 (7.4)	0	0	0	1 (4.2)
ACUTE CORONARY SYNDROME	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
ANGINA PECTORIS	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	1 (4.2)
ARTERIOSCLEROSIS CORONARY ARTERY	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
ATRIAL FIBRILLATION	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
PALPITATIONS	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
TYMPANIC MEMBRANE HYPERAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
EYE DISORDERS	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
BLEPHARITIS	0	0	0	0	0	0	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
EYE PRURITUS	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	9 (31.0)	15 (53.6)	8 (29.6)	10 (37.0)	14 (53.8)	13 (52.0)	10 (41.7)
ABDOMINAL DISCOMFORT	1 (3.4)	0	0	3 (11.1)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
ABDOMINAL DISTENSION	1 (3.4)	2 (7.1)	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	0
ABDOMINAL PAIN	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (7.4)	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	0	2 (7.1)	0	1 (3.7)	0	2 (8.0)	0
AEROPHAGIA	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
CONSTIPATION	0	2 (7.1)	0	1 (3.7)	2 (7.7)	2 (8.0)	2 (8.3)
DEFAECATION URGENCY	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
DIARRHOEA	5 (17.2)	12 (42.9)	4 (14.8)	5 (18.5)	7 (26.9)	7 (28.0)	5 (20.8)
DYSPEPSIA	2 (6.9)	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (4.0)	0
ERUCTATION	0	0	1 (3.7)	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
FAECES HARD	0	0	0	0	0	0	0
FLATULENCE	1 (3.4)	3 (10.7)	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=23) n (%)	>31-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-41 Weeks (N=23) n (%)	>41-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-51 Weeks (N=23) n (%)	>51-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-61 Weeks (N=23) n (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
ANAEMIA	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
LYMPHADENOPATHY	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
ACUTE CORONARY SYNDROME	0	0	0	0	0	0	0
ANGINA PECTORIS	0	0	0	0	0	0	0
ARTERIOSCLEROSIS CORONARY ARTERY	0	0	0	0	0	0	0
ATRIAL FIBRILLATION	0	0	0	0	0	0	0
PALPITATIONS	0	0	1 (4.3)	0	0	0	1 (4.3)
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
TYMPANIC MEMBRANE HYPERAEMIA	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
EYE DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
BLEPHARITIS	0	0	0	0	0	0	0
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
EYE PRURITUS	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (17.4)	8 (34.8)	5 (21.7)	2 (8.7)	6 (26.1)	6 (26.1)	3 (13.0)
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
ABDOMINAL DISTENSION	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
ABDOMINAL PAIN	2 (8.7)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
AEROPHAGIA	0	0	0	0	0	0	0
CONSTIPATION	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	2 (8.7)	0
DEFAECATION URGENCY	0	0	0	0	0	0	0
DIARRHOEA	3 (13.0)	3 (13.0)	2 (8.7)	0	4 (17.4)	3 (13.0)	3 (13.0)
DYSPEPSIA	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0
ERUCTATION	0	0	0	0	0	0	0
FAECES HARD	0	0	0	0	0	0	0
FLATULENCE	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >61-66 Weeks (N=23) n (%)	 >66-71 Weeks (N=23) n (%)	 >71-78 Weeks (N=23) n (%)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	0	0	0
ANAEMIA	0	0	0
IRON DEFICIENCY ANAEMIA	0	0	0
LYMPHADENOPATHY	0	0	0
CARDIAC DISORDERS	0	0	0
ACUTE CORONARY SYNDROME	0	0	0
ANGINA PECTORIS	0	0	0
ARTERIOSCLEROSIS CORONARY ARTERY	0	0	0
ATRIAL FIBRILLATION	0	0	0
PALPITATIONS	0	0	0
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	0	0	0
TYMPANIC MEMBRANE HYPERAEMIA	0	0	0
EYE DISORDERS	0	0	2 (8.7)
BLEPHARITIS	0	0	1 (4.3)
CONJUNCTIVAL HAEMORRHAGE	0	0	1 (4.3)
EYE PRURITUS	0	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (13.0)	3 (13.0)	3 (13.0)
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	0
ABDOMINAL DISTENSION	1 (4.3)	0	0
ABDOMINAL PAIN	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	0	0	0
AEROPHAGIA	0	0	0
CONSTIPATION	1 (4.3)	0	0
DEFAECATION URGENCY	0	0	0
DIARRHOEA	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
DYSPEPSIA	0	0	0
ERUCTATION	0	0	0
FAECES HARD	0	1 (4.3)	0
FLATULENCE	1 (4.3)	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
FOOD POISONING	0	0	0	0	0	0	0
GASTRIC DILATATION	0	0	0	1 (3.7)	0	1 (4.0)	1 (4.2)
GASTRIC DISORDER	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
GASTRITIS	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	0	0	0	2 (7.7)	3 (12.0)	0
GINGIVAL PAIN	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)
HIATUS HERNIA	0	0	0	0	0	0	0
NAUSEA	4 (13.8)	5 (17.9)	4 (14.8)	4 (14.8)	4 (15.4)	5 (20.0)	2 (8.3)
RECTAL TENESMUS	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.0)	1 (4.2)
TOOTHACHE	0	0	0	0	0	0	0
VOMITING	0	2 (7.1)	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	3 (12.0)	2 (8.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	1 (3.4)	3 (10.7)	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (4.0)	0
ASTHENIA	0	0	0	0	0	0	0
CHEST PAIN	0	2 (7.1)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
CYST	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	0	0	0
FATIGUE	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0
LOCAL SWELLING	0	0	0	0	0	0	0
MALAISE	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
PAIN	0	0	0	0	0	0	0
PYREXIA	0	1 (3.6)	1 (3.7)	0	0	0	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	0
HEPATIC STEATOSIS	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
HEPATOTOXICITY	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
ALLERGY TO ANIMAL	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=23) n (%)	>31-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-41 Weeks (N=23) n (%)	>41-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-51 Weeks (N=23) n (%)	>51-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-61 Weeks (N=23) n (%)
FOOD POISONING	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
GASTRIC DILATATION	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
GASTRIC DISORDER	0	0	0	0	0	0	0
GASTRITIS	0	0	0	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	0	0	0	0	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	0	0	0	0	0	0
GINGIVAL PAIN	0	0	0	0	0	0	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	0
HIATUS HERNIA	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
NAUSEA	1 (4.3)	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	3 (13.0)	1 (4.3)
RECTAL TENESMUS	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
TOOTHACHE	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
VOMITING	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	2 (8.7)	0	0	0	2 (8.7)	2 (8.7)
ASTHENIA	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
CHEST PAIN	0	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
CYST	0	0	0	0	0	0	0
FATIGUE	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
LOCAL SWELLING	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
MALAISE	0	0	0	0	0	0	0
PAIN	0	0	0	0	0	0	0
PYREXIA	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
HEPATIC STEATOSIS	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)
HEPATOTOXICITY	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
ALLERGY TO ANIMAL	0	0	0	0	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >61-66 Weeks (N=23) n (%)	 >66-71 Weeks (N=23) n (%)	 >71-78 Weeks (N=23) n (%)
FOOD POISONING	0	0	0
GASTRIC DILATATION	0	0	0
GASTRIC DISORDER	0	0	0
GASTRITIS	0	0	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	0	0	0
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	0	0
GINGIVAL PAIN	0	0	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0
HIATUS HERNIA	0	0	0
NAUSEA	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.7)
RECTAL TENESMUS	0	0	0
TOOTHACHE	0	0	0
VOMITING	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	0	0	2 (8.7)
ASTHENIA	0	0	0
CHEST PAIN	0	0	1 (4.3)
CYST	0	0	0
FATIGUE	0	0	1 (4.3)
LOCAL SWELLING	0	0	0
MALAISE	0	0	0
PAIN	0	0	1 (4.3)
PYREXIA	0	0	0
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	0	0
HEPATIC STEATOSIS	0	0	0
HEPATOTOXICITY	0	0	0
IMMUNE SYSTEM DISORDERS	1 (4.3)	0	0
ALLERGY TO ANIMAL	0	0	0
DRUG HYPERSENSITIVITY	1 (4.3)	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
HYPERSENSITIVITY	0	0	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (3.4)	2 (7.1)	5 (18.5)	2 (7.4)	3 (11.5)	2 (8.0)	4 (16.7)
BRONCHITIS	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)
CONJUNCTIVITIS	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.8)	0	0
GASTROENTERITIS	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)
GINGIVITIS	0	0	0	0	0	0	0
HORDEOLUM	0	0	0	0	0	0	0
INFLUENZA	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
NASOPHARYNGITIS	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	1 (4.0)	2 (8.3)
ORAL HERPES	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
ORAL INFECTION	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0
SKIN INFECTION	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
TONSILLITIS	0	0	0	0	0	0	0
TOOTH ABSCESS	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
TOOTH INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
VIRAL DIARRHOEA	0	0	0	0	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	0	3 (10.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	0	0
ARTHROPOD BITE	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
CONTUSION	0	0	0	0	0	0	0
LACERATION	0	1 (3.6)	1 (3.7)	0	0	0	0
LIGAMENT SPRAIN	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
LIMB INJURY	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
MUSCLE INJURY	0	0	0	0	0	0	0
POST PROCEDURAL COMPLICATION	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=23) n (%)	>31-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-41 Weeks (N=23) n (%)	>41-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-51 Weeks (N=23) n (%)	>51-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-61 Weeks (N=23) n (%)
HYPERSENSITIVITY	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (8.7)
BRONCHITIS	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
CONJUNCTIVITIS	0	0	0	0	0	0	0
GASTROENTERITIS	0	0	0	0	0	0	0
GINGIVITIS	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
HORDEOLUM	0	0	0	0	0	0	0
INFLUENZA	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	1 (4.3)	0	2 (8.7)
ORAL HERPES	0	0	0	0	0	0	0
ORAL INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
PNEUMONIA	0	0	0	0	0	0	0
SKIN INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
TONSILLITIS	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
TOOTH ABSCESS	0	0	0	0	0	0	0
TOOTH INFECTION	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0
URINARY TRACT INFECTION	0	0	0	0	0	0	0
VIRAL DIARRHOEA	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0
ARTHROPOD BITE	0	0	0	0	0	0	0
CONTUSION	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
LACERATION	0	0	0	0	0	0	0
LIGAMENT SPRAIN	0	0	0	0	0	0	0
LIMB INJURY	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
MUSCLE INJURY	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
POST PROCEDURAL COMPLICATION	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >61-66 Weeks (N=23) n (%)	 >66-71 Weeks (N=23) n (%)	 >71-78 Weeks (N=23) n (%)
HYPERSENSITIVITY	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (13.0)	0	4 (17.4)
BRONCHITIS	0	0	0
CONJUNCTIVITIS	0	0	0
GASTROENTERITIS	0	0	0
GINGIVITIS	1 (4.3)	0	0
HORDEOLUM	1 (4.3)	0	0
INFLUENZA	0	0	2 (8.7)
LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0
NASOPHARYNGITIS	0	0	1 (4.3)
ORAL HERPES	0	0	0
ORAL INFECTION	0	0	0
PNEUMONIA	0	0	1 (4.3)
SKIN INFECTION	0	0	0
TONSILLITIS	0	0	0
TOOTH ABSCESS	1 (4.3)	0	0
TOOTH INFECTION	0	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	0	0	0
URINARY TRACT INFECTION	0	0	0
VIRAL DIARRHOEA	0	0	0
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	2 (8.7)	0	0
ARTHROPOD BITE	0	0	0
CONTUSION	0	0	0
LACERATION	0	0	0
LIGAMENT SPRAIN	0	0	0
LIMB INJURY	0	0	0
MUSCLE INJURY	0	0	0
POST PROCEDURAL COMPLICATION	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
POST PROCEDURAL CONSTIPATION	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
SOFT TISSUE INJURY	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
THERMAL BURN	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	3 (10.3)	2 (7.1)	2 (7.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	1 (4.0)	1 (4.2)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (4.2)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
BLOOD PRESSURE INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
CAROTID BRUIT	0	0	0	0	0	0	0
FREE FATTY ACIDS DECREASED	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
TRANSAMINASES INCREASED	1 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
WEIGHT DECREASED	2 (6.9)	1 (3.6)	0	2 (7.4)	1 (3.8)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
DECREASED APPETITE	1 (3.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
GOUT	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
IRON DEFICIENCY	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (6.9)	1 (3.6)	0	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (12.0)	2 (8.3)
ARTHRALGIA	2 (6.9)	0	0	0	0	0	0
ARTHROPATHY	0	0	0	0	0	0	1 (4.2)
BACK PAIN	0	0	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)
FISTULA DISCHARGE	0	0	0	0	0	0	0
MUSCLE SPASMS	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=23) n (%)	>31-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-41 Weeks (N=23) n (%)	>41-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-51 Weeks (N=23) n (%)	>51-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-61 Weeks (N=23) n (%)
POST PROCEDURAL CONSTIPATION	0	0	0	0	0	0	0
SOFT TISSUE INJURY	0	0	0	0	0	0	0
THERMAL BURN	0	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	0	1 (4.3)	0	3 (13.0)	0	0	1 (4.3)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0	0	0	0	0	0	0
BLOOD PRESSURE INCREASED	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
CAROTID BRUIT	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
FREE FATTY ACIDS DECREASED	0	0	0	0	0	0	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	0	0	0	0	0	0
TRANSAMINASES INCREASED	0	0	0	0	0	0	0
WEIGHT DECREASED	0	0	0	0	0	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
DECREASED APPETITE	0	0	0	0	0	0	0
GOUT	0	0	0	0	0	0	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	0	0	0	0	0	0	0
HYPOKALAEMIA	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
IRON DEFICIENCY	0	0	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (4.3)	2 (8.7)	0	0	0	0	2 (8.7)
ARTHRALGIA	0	0	0	0	0	0	0
ARTHROPATHY	0	0	0	0	0	0	0
BACK PAIN	0	0	0	0	0	0	0
FISTULA DISCHARGE	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
MUSCLE SPASMS	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >61-66 Weeks (N=23) n (%)	 >66-71 Weeks (N=23) n (%)	 >71-78 Weeks (N=23) n (%)
POST PROCEDURAL CONSTIPATION	0	0	0
SOFT TISSUE INJURY	0	0	0
THERMAL BURN	2 (8.7)	0	0
INVESTIGATIONS	1 (4.3)	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	0	0
BLOOD CHOLESTEROL INCREASED	0	0	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	0	0
BLOOD POTASSIUM DECREASED	0	0	0
BLOOD PRESSURE INCREASED	0	0	0
CAROTID BRUIT	0	0	0
FREE FATTY ACIDS DECREASED	0	0	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	0	0
TRANSAMINASES INCREASED	0	0	0
WEIGHT DECREASED	1 (4.3)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (4.3)	0	0
DECREASED APPETITE	0	0	0
GOUT	0	0	0
HYPERTRIGLYCERIDAEMIA	1 (4.3)	0	0
HYPOKALAEMIA	0	0	0
IRON DEFICIENCY	0	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	0	3 (13.0)
ARTHRALGIA	0	0	0
ARTHROPATHY	0	0	0
BACK PAIN	0	0	2 (8.7)
FISTULA DISCHARGE	0	0	0
MUSCLE SPASMS	0	0	1 (4.3)

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	0	0
MYALGIA	0	0	0	0	0	0	0
NECK PAIN	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
PAIN IN EXTREMITY	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
TENDONITIS	0	0	0	0	0	1 (4.0)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	1 (3.4)	2 (7.1)	0	0	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
DIZZINESS	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)
HEADACHE	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
MIGRAINE	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
PARAESTHESIA	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	0	0	0	0	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	2 (6.9)	1 (3.6)	0	1 (3.7)	0	0	1 (4.2)
AGITATION	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
ANXIETY	1 (3.4)	0	0	0	0	0	1 (4.2)
DEPRESSION	0	0	0	0	0	0	0
INSOMNIA	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
STRESS	1 (3.4)	0	0	1 (3.7)	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (3.6)	0	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0
POLLAKIURIA	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0
RENAL FAILURE ACUTE	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0
DYSMENORRHOEA	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
MENORRHAGIA	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	3 (10.3)	1 (3.6)	1 (3.7)	2 (7.4)	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)
COUGH	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	0	0	0
EPISTAXIS	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
NASAL CONGESTION	1 (3.4)	1 (3.6)	0	1 (3.7)	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=23) n (%)	>31-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-41 Weeks (N=23) n (%)	>41-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-51 Weeks (N=23) n (%)	>51-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-61 Weeks (N=23) n (%)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	0	0	0	0	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	0	0	0	0	0	0
MYALGIA	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)
NECK PAIN	0	0	0	0	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
TENDONITIS	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0
DIZZINESS	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
HEADACHE	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0
MIGRAINE	0	0	0	0	0	0	0
PARAESTHESIA	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
AGITATION	0	0	0	0	0	0	0
ANXIETY	0	0	0	0	0	0	0
DEPRESSION	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
INSOMNIA	0	0	0	0	0	0	0
STRESS	0	0	0	0	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
POLLAKIURIA	0	0	0	0	0	0	0
RENAL FAILURE ACUTE	0	0	0	0	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
DYSMENORRHOEA	0	0	0	0	0	0	0
MENORRHAGIA	0	0	0	0	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
COUGH	0	0	0	0	0	0	0
EPISTAXIS	0	0	0	0	0	0	0
NASAL CONGESTION	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >61-66 Weeks (N=23) n (%)	 >66-71 Weeks (N=23) n (%)	 >71-78 Weeks (N=23) n (%)
MUSCULOSKELETAL CHEST PAIN	0	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	0	0
MYALGIA	0	0	0
NECK PAIN	0	0	0
PAIN IN EXTREMITY	0	0	0
TENDONITIS	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	0	1 (4.3)	0
DIZZINESS	0	1 (4.3)	0
HEADACHE	0	0	0
MIGRAINE	0	0	0
PARAESTHESIA	0	0	0
TRANSIENT ISCHAEMIC ATTACK	0	0	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	0	0	1 (4.3)
AGITATION	0	0	0
ANXIETY	0	0	1 (4.3)
DEPRESSION	0	0	0
INSOMNIA	0	0	0
STRESS	0	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	0	0
POLLAKIURIA	0	0	0
RENAL FAILURE ACUTE	0	0	0
REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS	0	0	0
DYSMENORRHOEA	0	0	0
MENORRHAGIA	0	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	0	0	1 (4.3)
COUGH	0	0	0
EPISTAXIS	0	0	0
NASAL CONGESTION	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
OROPHARYNGEAL PAIN	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	1 (4.0)	1 (4.2)
WHEEZING	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (3.4)	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0
ECCHYMOSIS	0	0	0	1 (3.7)	0	0	0
ERYTHEMA	0	0	0	0	0	0	0
PAPULE	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
PRURITUS	0	0	0	0	0	0	0
RASH ERYTHEMATOUS	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
XANTHOMA	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	0	0	0	0	0	0	0
PARTNER STRESS	0	0	0	0	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0	0	0	0	0	0	0
SKIN NEOPLASM EXCISION	0	0	0	0	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	0	0
HAEMATOMA	0	0	0	0	0	0	0
HOT FLUSH	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
HYPERTENSION	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-31 Weeks (N=23) n (%)	>31-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-41 Weeks (N=23) n (%)	>41-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-51 Weeks (N=23) n (%)	>51-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-61 Weeks (N=23) n (%)
OROPHARYNGEAL PAIN	0	0	0	0	0	0	0
WHEEZING	0	0	0	0	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	0	0	0	0	0	0	0
ECCHYMOSIS	0	0	0	0	0	0	0
ERYTHEMA	0	0	0	0	0	0	0
PAPULE	0	0	0	0	0	0	0
PRURITUS	0	0	0	0	0	0	0
RASH ERYTHEMATOUS	0	0	0	0	0	0	0
XANTHOMA	0	0	0	0	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
PARTNER STRESS	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
SKIN NEOPLASM EXCISION	0	0	0	0	0	0	1 (4.3)
VASCULAR DISORDERS	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0
HAEMATOMA	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
HOT FLUSH	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0
HYPERTENSION	0	0	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 6 : Table 14.2

Treatment-Emergent Adverse Events by Time of Onset Through Week 78: 733-005

System Organ Class Preferred Term	Intervals >61-66 Weeks (N=23) n (%)	 >66-71 Weeks (N=23) n (%)	 >71-78 Weeks (N=23) n (%)
OROPHARYNGEAL PAIN	0	0	1 (4.3)
WHEEZING	0	0	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (4.3)	0	0
ECCHYMOSIS	0	0	0
ERYTHEMA	1 (4.3)	0	0
PAPULE	0	0	0
PRURITUS	1 (4.3)	0	0
RASH ERYTHEMATOUS	0	0	0
XANTHOMA	0	0	0
SOCIAL CIRCUMSTANCES	0	0	0
PARTNER STRESS	0	0	0
SURGICAL AND MEDICAL PROCEDURES	0	0	0
SKIN NEOPLASM EXCISION	0	0	0
VASCULAR DISORDERS	0	0	0
HAEMATOMA	0	0	0
HOT FLUSH	0	0	0
HYPERTENSION	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-14-2-ae-int DATE: 16JUN2016 9:51

追加表 7 : Table 15.1.7

Treatment-Emergent Gastrointestinal Disorders Adverse Events by Time of Onset Week 26 Through EOS: 733-005/012

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-78 Weeks (N=23) n (%)	>78-102 Weeks (N=20) n (%)	>102-126 Weeks (N=19) n (%)	>126 Weeks (N=18) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	10 (43.5)	6 (26.1)	9 (39.1)	8 (34.8)	7 (35.0)	6 (31.6)	10 (55.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	10 (43.5)	6 (26.1)	9 (39.1)	8 (34.8)	7 (35.0)	6 (31.6)	10 (55.6)
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	0	2 (8.7)	0	0	0	1 (5.6)
ABDOMINAL DISTENSION	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (11.1)
ABDOMINAL PAIN	2 (8.7)	0	1 (4.3)	0	0	0	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
CHAPPED LIPS	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
CONSTIPATION	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0	0
DENTAL CARIES	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
DIARRHOEA	5 (21.7)	2 (8.7)	5 (21.7)	3 (13.0)	4 (20.0)	2 (10.5)	8 (44.4)
DYSPEPSIA	3 (13.0)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (5.0)	1 (5.3)	0
EPIGASTRIC DISCOMFORT	0	0	0	0	0	0	2 (11.1)
FAECES HARD	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0
FLATULENCE	0	0	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (5.0)	0	0
FOOD POISONING	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0
GASTRIC DILATATION	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.6)
GINGIVAL BLEEDING	0	0	0	0	1 (5.0)	0	0
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
HIATUS HERNIA	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (5.6)
INTESTINAL MASS	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
NAUSEA	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	4 (17.4)	1 (5.0)	1 (5.3)	5 (27.8)
RECTAL TENESMUS	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0
TOOTHACHE	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (5.3)	0
VOMITING	4 (17.4)	2 (8.7)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (10.0)	1 (5.3)	3 (16.7)

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-15-1-7-ae-gi DATE: 11APR2016 12:49

追加表 8 : Table 15.1.8

Incidence of Gastrointestinal Disorders TEAE Through End of Study by Final Escalated Dose Level by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	Final Escalated Dose Level, UP1002/733-005 and 733-012					
System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=11) n (%)	Total (N=29) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	2 (66.7)	2 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	10 (90.9)	27 (93.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (66.7)	2 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	10 (90.9)	27 (93.1)
ABDOMINAL DISCOMFORT	1 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (36.4)	9 (31.0)
ABDOMINAL DISTENSION	1 (33.3)	0	0	3 (42.9)	2 (18.2)	6 (20.7)
ABDOMINAL PAIN	1 (33.3)	1 (50.0)	1 (16.7)	3 (42.9)	2 (18.2)	8 (27.6)
ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (33.3)	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (18.2)	5 (17.2)
AEROPHAGIA	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
CHAPPED LIPS	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
CONSTIPATION	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	4 (36.4)	6 (20.7)
DEFAECATION URGENCY	0	0	0	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (10.3)
DENTAL CARIES	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
DIARRHOEA	1 (33.3)	2 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	8 (72.7)	24 (82.8)
DYSPEPSIA	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (27.3)	11 (37.9)
EPIGASTRIC DISCOMFORT	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
ERUCTATION	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
FAECES HARD	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
FLATULENCE	0	0	2 (33.3)	3 (42.9)	2 (18.2)	7 (24.1)
FOOD POISONING	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
GASTRIC DILATATION	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
GASTRIC DISORDER	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
GASTRITIS	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	1 (33.3)	0	0	0	2 (18.2)	3 (10.3)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	0	0	2 (28.6)	3 (27.3)	5 (17.2)
GINGIVAL BLEEDING	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
GINGIVAL PAIN	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
HIATUS HERNIA	0	0	0	1 (14.3)	1 (9.1)	2 (6.9)
INTESTINAL MASS	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
NAUSEA	1 (33.3)	1 (50.0)	5 (83.3)	5 (71.4)	8 (72.7)	20 (69.0)

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-15-1-8-ae-gi DATE: 11APR2016 12:49

追加表 8 : Table 15.1.8

Incidence of Gastrointestinal Disorders TEAE Through End of Study by Final Escalated Dose Level by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	Final Escalated Dose Level, UP1002/733-005 and 733-012					
System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=11) n (%)	Total (N=29) n (%)
RECTAL TENESMUS	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (9.1)	3 (10.3)
TOOTHACHE	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
VOMITING	0	0	2 (33.3)	4 (57.1)	6 (54.5)	12 (41.4)

追加表 9 : Table 16.1.5

Incidence of Treatment-Emergent Hepatic Adverse Events Through Week 26 by Study, by System Organ Class and Preferred Term:
HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N = 6) n (%)	UP1002/733-005 Through Week 26 (N = 29) n (%)	733-030 Through Week 26 (N = 9) n (%)	Total UP1002/733-005 & 733-030 Through Week 26 (N = 38) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	4 (66.7)	8 (27.6)	4 (44.4)	12 (31.6)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	1 (3.4)	1 (11.1)	2 (5.3)
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	0	0	1 (11.1)	1 (2.6)
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
HEPATOTOXICITY	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
INVESTIGATIONS	4 (66.7)	8 (27.6)	3 (33.3)	11 (28.9)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	3 (50.0)	5 (17.2)	0	5 (13.2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	3 (50.0)	2 (6.9)	0	2 (5.3)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	2 (33.3)	0	0	0
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	0	0	3 (33.3)	3 (7.9)
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	1 (16.7)	0	0	0
TRANSAMINASES INCREASED	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)

[1]Study was 16 weeks in duration.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-1-5-ae-hep DATE: 11APR2016 12:50

追加表 10 : Table 16.1.6

Incidence of Treatment-Emergent Hepatic Adverse Events (TEAE) Through End of Study by Study and Overall, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1002/733-005 Through Week 26 (N =29) n (%)	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N =29) n (%)	733-012 End of Study (N =19) n (%)	Overall End of Study (N = 29) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	8 (27.6)	8 (27.6)	6 (31.6)	11 (37.9)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
HEPATIC STEATOSIS	1 (3.4)	2 (6.9)	0	2 (6.9)
HEPATOTOXICITY	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (10.5)	3 (10.3)
INVESTIGATIONS	8 (27.6)	8 (27.6)	5 (26.3)	10 (34.5)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	5 (17.2)	5 (17.2)	3 (15.8)	7 (24.1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 (6.9)	2 (6.9)	2 (10.5)	4 (13.8)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
TRANSAMINASES INCREASED	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	2 (6.9)

追加表 11 : Table 16.1.7

Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group and Maximum Severity: UP1001[1]
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N = 6) n (%)		
	Mild	Moderate	Severe
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (16.7)	0	3 (50.0)
INVESTIGATIONS	1 (16.7)	0	3 (50.0)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	3 (50.0)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	3 (50.0)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	1 (16.7)	1 (16.7)	0
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0	0	1 (16.7)

[1]Study was 16 weeks in duration.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-1-7-ae-hep DATE: 11APR2016 12:50

追加表 12 : Table 16.1.8

Incidence of Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group and Maximum Severity:
HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N =29) n (%)			Overall End of Study (N =29) n (%)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (3.4)	4 (13.8)	3 (10.3)	2 (6.9)	4 (13.8)	5 (17.2)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (3.4)
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)
HEPATOTOXICITY	0	0	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)	1 (3.4)
INVESTIGATIONS	2 (6.9)	4 (13.8)	2 (6.9)	2 (6.9)	4 (13.8)	4 (13.8)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (3.4)	4 (13.8)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (3.4)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	0	0	0	0	0	1 (3.4)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	0	0	0	0	1 (3.4)	0
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0	0	0	0	1 (3.4)	0
TRANSAMINASES INCREASED	0	2 (6.9)	0	0	2 (6.9)	0

追加表 13 : Table 16.1.9

Treatment-Emergent Hepatic Disorders Adverse Events by Time of Onset Through Week 26: 733-005/012

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0	0	0	0
HEPATIC STEATOSIS	1 (3.4)	0	0	0	0	0	0
HEPATOTOXICITY	0	0	1 (3.7)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	1 (3.4)	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	1 (4.0)	1 (4.2)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (4.2)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	0	0	0	1 (3.8)	0	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
TRANSAMINASES INCREASED	1 (3.4)	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-1-9-ae-hep DATE: 11APR2016 12:50

追加表 14 : Table 16.1.10

Treatment-Emergent Hepatic Disorders Adverse Events by Time of Onset Week 26 Through EOS: 733-005/012

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-78 Weeks (N=23) n (%)	>78-102 Weeks (N=20) n (%)	>102-126 Weeks (N=19) n (%)	>126 Weeks (N=18) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	2 (8.7)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (10.0)	2 (10.5)	5 (27.8)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (11.1)
HEPATIC STEATOSIS	1 (4.3)	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0
HEPATOTOXICITY	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	2 (11.1)
INVESTIGATIONS	1 (4.3)	0	0	0	2 (10.0)	2 (10.5)	3 (16.7)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (4.3)	0	0	0	2 (10.0)	1 (5.3)	1 (5.6)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	0	0	1 (5.0)	0	1 (5.6)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	0	0	0	0	0	1 (5.3)	0
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-1-10-ae-hep DATE: 11APR2016 12:50

追加表 15 : Table 16.1.11

Incidence of Hepatic Disorders TEAE Through End of Study by Final Escalated Dose Level by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	Final Escalated Dose Level, UP1002/733-005 and 733-012					
System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=11) n (%)	Total (N=29) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (33.3)	0	3 (50.0)	4 (57.1)	3 (27.3)	11 (37.9)
HEPATOBILIARY DISORDERS	1 (33.3)	0	0	2 (28.6)	1 (9.1)	4 (13.8)
HEPATIC STEATOSIS	1 (33.3)	0	0	0	1 (9.1)	2 (6.9)
HEPATOTOXICITY	0	0	0	2 (28.6)	1 (9.1)	3 (10.3)
INVESTIGATIONS	1 (33.3)	0	3 (50.0)	3 (42.9)	3 (27.3)	10 (34.5)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	2 (33.3)	2 (28.6)	3 (27.3)	7 (24.1)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (18.2)	4 (13.8)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
LIVER FUNCTION TEST ABNORMAL	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (3.4)
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (3.4)
TRANSAMINASES INCREASED	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0	2 (6.9)

追加表 16 : Table 16.2.4

Incidence of Liver Function Test Elevations: UP1001[1]
(Safety Population)

Parameter/ Abnormality (1)	UP1001 (N = 6) n (%)
Subjects with ALT or AST >= 2 x ULN	3 (50.0)
Subjects with ALT >= 2 x ULN	3 (50.0)
Subjects with AST >= 2 x ULN	3 (50.0)
Subjects with ALT or AST >= 3 x ULN	3 (50.0)
Subjects with ALT >= 3 x ULN	3 (50.0)
Subjects with AST >= 3 x ULN	3 (50.0)

[1] Study was 16 weeks in duration.
(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-2-4-lf DATE: 25MAR2016 7:46

追加表 17 : Table 16.2.5

Incidence of Liver Function Test Elevations by Study and Overall: 733-005/012
(Safety Population)

Parameter/ Abnormality (1)	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N =29) n (%)	Overall End of Study (N =29) n (%)
Subjects with ALT or AST >= 2 x ULN	14 (48.3)	16 (55.2)
Subjects with ALT >= 2 x ULN	14 (48.3)	16 (55.2)
Subjects with AST >= 2 x ULN	9 (31.0)	10 (34.5)
Subjects with ALT or AST >= 3 x ULN	10 (34.5)	11 (37.9)
Subjects with ALT >= 3 x ULN	10 (34.5)	11 (37.9)
Subjects with AST >= 3 x ULN	6 (20.7)	9 (31.0)

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-2-5-lf DATE: 25MAR2016 7:48

追加表 18 : Table 16.2.6

Incidence of Liver Function Test Elevations by Dose Group: 733-005/012
(Safety Population)

Parameter/ Abnormality (1)	Final Escalated Dose Level, UP1002/733-005 and 733-012					
	5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=11) n (%)	Total (N=29) n (%)
Subjects with ALT or AST >= 2 x ULN	1 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (45.5)	16 (55.2)
Subjects with ALT >= 2 x ULN	1 (33.3)	0	4 (66.7)	6 (85.7)	5 (45.5)	16 (55.2)
Subjects with AST >= 2 x ULN	1 (33.3)	0	2 (33.3)	3 (42.9)	4 (36.4)	10 (34.5)
Subjects with ALT or AST >= 3 x ULN	1 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (57.1)	4 (36.4)	11 (37.9)
Subjects with ALT >= 3 x ULN	1 (33.3)	0	2 (33.3)	4 (57.1)	4 (36.4)	11 (37.9)
Subjects with AST >= 3 x ULN	1 (33.3)	0	2 (33.3)	2 (28.6)	4 (36.4)	9 (31.0)

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-2-6-lf DATE: 25MAR2016 8:07

追加表 19 : Table 16.2.7

Incidence of Liver Function Test Elevations by Time of Onset Through Week 26: 733-005/012
(Safety Population)

Parameter/ Abnormality (1)	Intervals						
	0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
Subjects with ALT or AST >= 2 x ULN	2 (6.9)	3 (10.7)	6 (22.2)	2 (7.4)	6 (23.1)	6 (24.0)	6 (25.0)
Subjects with ALT >= 2 x ULN	2 (6.9)	3 (10.7)	6 (22.2)	2 (7.4)	6 (23.1)	5 (20.0)	6 (25.0)
Subjects with AST >= 2 x ULN	2 (6.9)	0	3 (11.1)	0	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.7)
Subjects with ALT or AST >= 3 x ULN	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.7)
Subjects with ALT >= 3 x ULN	2 (6.9)	1 (3.6)	3 (11.1)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (12.0)	4 (16.7)
Subjects with AST >= 3 x ULN	0	0	2 (7.4)	0	1 (3.8)	2 (8.0)	1 (4.2)

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-2-7-lf DATE: 28MAR2016 15:37

追加表 20 : Table 16.2.8

Incidence of Liver Function Test Elevations by Time of Onset Week 26 Through EOS: 733-005/012
(Safety Population)

Parameter/ Abnormality (1)	Intervals						
	>26-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-78 Weeks (N=23) n (%)	>78-102 Weeks (N=20) n (%)	>102-126 Weeks (N=19) n (%)	>126 Weeks (N=18) n (%)
Subjects with ALT or AST >= 2 x ULN	9 (39.1)	7 (30.4)	7 (30.4)	8 (34.8)	3 (15.0)	4 (21.1)	4 (22.2)
Subjects with ALT >= 2 x ULN	9 (39.1)	7 (30.4)	7 (30.4)	8 (34.8)	3 (15.0)	4 (21.1)	4 (22.2)
Subjects with AST >= 2 x ULN	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (4.3)	4 (17.4)	3 (15.0)	2 (10.5)	2 (11.1)
Subjects with ALT or AST >= 3 x ULN	6 (26.1)	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (10.0)	2 (10.5)	2 (11.1)
Subjects with ALT >= 3 x ULN	6 (26.1)	4 (17.4)	2 (8.7)	4 (17.4)	2 (10.0)	2 (10.5)	2 (11.1)
Subjects with AST >= 3 x ULN	3 (13.0)	2 (8.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	1 (5.0)	2 (10.5)	1 (5.6)

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-2-8-lf DATE: 28MAR2016 15:45

追加表 21 : Table 16.3.2

Outcomes Summaries for Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Dose Group:
HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012
(Safety Population)

Preferred Term	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N =29) n (%)	Overall End of Study (N =29) n (%)
AEs related to Hepatic Disorders[1]	8 (27.6)	11 (37.9)
Action with Study Drug Related to Hepatic Disorders[1]		
Required discontinuation of treatment	0	0
Required dose reduction	4 (13.8)	5 (17.2)
Required drug interruption	3 (10.3)	4 (13.8)
Dose not changed/None	4 (13.8)	8 (27.6)
Outcome of Hepatic Disorders[2]		
Recovered/Resolved	6 (75.0)	10 (90.9)
Recovered/Resolved with SequelAE	0	0
Not Recovered/Not Resolved	0	0
Change in Severity	2 (25.0)	2 (18.2)
Unknown	4 (50.0)	5 (45.5)
Missing	0	1 (9.1)
Required Treatment[2]		
Yes	1 (12.5)	3 (27.3)
No	7 (87.5)	10 (90.9)
Missing	0	0

[1] Percents are based on number of patients who received study drug.
[2] Percents are based on number of patients who had a Hepatic disorder.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-3-2-ae-hep DATE: 11APR2016 12:50

追加表 22 : Table 16.7.1

Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglcerides Median Value Cutoff
Through End of Study: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

<= 200 mg/dL BL Triglcerides

Parameter/ Abnormality (1)	UP1002/733-005 Through Week 26 (N=26) n (%)	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N=26) n (%)	733-012 End of Study (N=26) n (%)	Overall End of Study (N=26) n (%)
ALT				
Number of Subjects with Assessments	26	26	17	26
>3 to <= 5 x ULN	4 (15.4)	6 (23.1)	2 (11.8)	4 (15.4)
>5 to <= 10 x ULN	3 (11.5)	3 (11.5)	2 (11.8)	5 (19.2)
>10 to <= 20 x ULN	0	0	0	0
>20 x ULN	0	0	1 (5.9)	1 (3.8)
AST				
Number of Subjects with Assessments	26	26	17	26
>3 to <= 5 x ULN	3 (11.5)	4 (15.4)	1 (5.9)	4 (15.4)
>5 to <= 10 x ULN	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (11.8)	3 (11.5)
>10 to <= 20 x ULN	0	0	1 (5.9)	1 (3.8)
>20 x ULN	0	0	0	0
BILI				
Number of Subjects with Assessments	26	26	17	26
>ULN to <= 1.5 x ULN	3 (11.5)	4 (15.4)	4 (23.5)	5 (19.2)
>1.5 to <= 2 x ULN	1 (3.8)	2 (7.7)	1 (5.9)	2 (7.7)
>2 x ULN	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (3.8)
ALP				
Number of Subjects with Assessments	26	26	17	26
>1.5 x ULN	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (11.8)	2 (7.7)

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-7-1-lf DATE: 28MAR2016 13:03

追加表 22 : Table 16.7.1

Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglcerides Median Value Cutoff Through End of Study: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

> 200 mg/dL BL Triglcerides

Parameter/ Abnormality (1)	UP1002/733-005 Through Week 26 (N=3) n (%)	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N=3) n (%)	733-012 End of Study (N=3) n (%)	Overall End of Study (N=3) n (%)
ALT				
Number of Subjects with Assessments	3	3	2	3
>3 to <= 5 x ULN	0	0	0	0
>5 to <= 10 x ULN	0	0	0	0
>10 to <= 20 x ULN	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (50.0)	1 (33.3)
>20 x ULN	0	0	0	0
AST				
Number of Subjects with Assessments	3	3	2	3
>3 to <= 5 x ULN	1 (33.3)	1 (33.3)	0	0
>5 to <= 10 x ULN	0	0	1 (50.0)	1 (33.3)
>10 to <= 20 x ULN	0	0	0	0
>20 x ULN	0	0	0	0
BILI				
Number of Subjects with Assessments	3	3	2	3
>ULN to <= 1.5 x ULN	0	0	1 (50.0)	1 (33.3)
>1.5 to <= 2 x ULN	0	0	0	0
>2 x ULN	0	0	0	0
ALP				
Number of Subjects with Assessments	3	3	2	3
>1.5 x ULN	0	0	0	0

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-7-1-lf DATE: 28MAR2016 13:03

追加表 23 : Table 16.7.2

Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglcerides Median Value Cutoff Through End of Study: HoFH Indication - Study 733-030 (Safety Population)

<= 200 mg/dL BL Triglcerides

Parameter/ Abnormality (1)	Overall (N=8) n (%)
ALT	
Number of Subjects with Assessments	8
>3 to <= 5 x ULN	2 (25.0)
>5 to <= 10 x ULN	0
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
AST	
Number of Subjects with Assessments	8
>3 to <= 5 x ULN	0
>5 to <= 10 x ULN	0
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
BILI	
Number of Subjects with Assessments	8
>ULN to <= 1.5 x ULN	0
>1.5 to <= 2 x ULN	0
>2 x ULN	0
ALP	
Number of Subjects with Assessments	8
>1.5 x ULN	0

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-7-2-lf DATE: 28MAR2016 14:58

追加表 23 : Table 16.7.2

Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglcerides Median Value Cutoff Through End of Study: HoFH Indication - Study 733-030 (Safety Population)

> 200 mg/dL BL Triglcerides

Parameter/ Abnormality (1)	Overall (N=1) n (%)
ALT	
Number of Subjects with Assessments	1
>3 to <= 5 x ULN	0
>5 to <= 10 x ULN	1 (100.0)
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
AST	
Number of Subjects with Assessments	1
>3 to <= 5 x ULN	1 (100.0)
>5 to <= 10 x ULN	0
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
BILI	
Number of Subjects with Assessments	1
>ULN to <= 1.5 x ULN	0
>1.5 to <= 2 x ULN	0
>2 x ULN	0
ALP	
Number of Subjects with Assessments	1
>1.5 x ULN	0

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-7-2-lf DATE: 28MAR2016 14:58

追加表 24 : Table 16.7.3

Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglcerides Median Value Cutoff Through End of Study: HoFH Indication - Study 733-030 (Safety Population)

<= 103.5 mg/dL BL Triglcerides

Parameter/ Abnormality (1)	Overall (N=5) n (%)
ALT	
Number of Subjects with Assessments	5
>3 to <= 5 x ULN	1 (20.0)
>5 to <= 10 x ULN	0
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
AST	
Number of Subjects with Assessments	5
>3 to <= 5 x ULN	0
>5 to <= 10 x ULN	0
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
BILI	
Number of Subjects with Assessments	5
>ULN to <= 1.5 x ULN	0
>1.5 to <= 2 x ULN	0
>2 x ULN	0
ALP	
Number of Subjects with Assessments	5
>1.5 x ULN	0

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-7-3-lf DATE: 28MAR2016 14:58

追加表 24 : Table 16.7.3

Worst Abnormal Liver Function Test Results Post First Dose by Baseline Triglcerides Median Value Cutoff Through End of Study: HoFH Indication - Study 733-030 (Safety Population)

> 103.5 mg/dL BL Triglcerides

Parameter/ Abnormality (1)	Overall (N=4) n (%)
ALT	
Number of Subjects with Assessments	4
>3 to <= 5 x ULN	1 (25.0)
>5 to <= 10 x ULN	1 (25.0)
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
AST	
Number of Subjects with Assessments	4
>3 to <= 5 x ULN	1 (25.0)
>5 to <= 10 x ULN	0
>10 to <= 20 x ULN	0
>20 x ULN	0
BILI	
Number of Subjects with Assessments	4
>ULN to <= 1.5 x ULN	0
>1.5 to <= 2 x ULN	0
>2 x ULN	0
ALP	
Number of Subjects with Assessments	4
>1.5 x ULN	0

(1) Only values greater than the baseline value will be considered.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-16-7-3-lf DATE: 28MAR2016 14:58

追加表 25 : Table 16.8

Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 56: Study 733-030
(Safety Population)

Parameter (1)	Statistic	733-030 (N=9) BL	733-030 (N=9) Change from BL
Alanine Aminotransferase, Worst Increase (IU/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	26.3 (12.48)	66.1 (85.46)
	Median	26.0	19.0
	Min,Max	12 , 52	2 , 242
Albumin, Worst Decrease (g/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	41.8 (3.07)	-1.9 (1.45)
	Median	41.0	-1.0
	Min,Max	37 , 46	-4 , 0
Alkaline Phosphatase, Worst Increase (IU/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	53.1 (16.94)	11.2 (7.40)
	Median	47.0	11.0
	Min,Max	32 , 80	0 , 21
Aspartate Aminotransferase, Worst Increase (IU/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	23.1 (9.02)	43.8 (42.49)
	Median	19.0	19.0
	Min,Max	16 , 43	4 , 111
Bicarbonate, Worst Decrease (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	24.7 (1.73)	-3.6 (3.28)
	Median	24.0	-3.0
	Min,Max	22 , 27	-9 , 0

(1)Since parameters are directional, patients whose results did not change in that direction (increase/decrease) will be tabulated as a 0 in summaries of change from baseline.
(2)The number of patients who had the parameter assessed at baseline and at least one follow-up.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-16-8-lbchg DATE: 20JUN2016 11:16

追加表 25 : Table 16.8

Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 56: Study 733-030
(Safety Population)

Parameter (1)	Statistic	733-030 (N=9) BL	733-030 (N=9) Change from BL
Bicarbonate, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	24.7 (1.73)	1.9 (1.54)
	Median	24.0	2.0
	Min,Max	22 , 27	0 , 4
Bilirubin, Worst Increase (mg/dL)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	0.559 (0.1909)	0.081 (0.0772)
	Median	0.500	0.080
	Min,Max	0.30 , 0.82	0.00 , 0.23
Bilirubin, Worst Increase (umol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	9.57 (3.266)	1.39 (1.314)
	Median	8.60	1.40
	Min,Max	5.1 , 14.0	0.0 , 3.9
Blood Urea Nitrogen, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	4.998 (1.8202)	1.031 (0.9364)
	Median	5.000	0.710
	Min,Max	2.14 , 8.21	0.00 , 2.86
Calcium, Worst Decrease (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	2.219 (0.0729)	-0.083 (0.0492)
	Median	2.200	-0.080
	Min,Max	2.12 , 2.30	-0.15 , 0.00

(1)Since parameters are directional, patients whose results did not change in that direction (increase/decrease) will be tabulated as a 0 in summaries of change from baseline.
(2)The number of patients who had the parameter assessed at baseline and at least one follow-up.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-16-8-lbchg DATE: 20JUN2016 11:16

追加表 25 : Table 16.8

Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 56: Study 733-030
(Safety Population)

Parameter (1)	Statistic	733-030 (N=9) BL	733-030 (N=9) Change from BL
Calcium, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	2.219 (0.0729)	0.098 (0.0653)
	Median	2.200	0.100
	Min,Max	2.12 , 2.30	0.02 , 0.20
Chloride, Worst Decrease (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	106.0 (2.87)	-3.3 (2.24)
	Median	106.0	-3.0
	Min,Max	101 , 110	-6 , 0
Chloride, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	106.0 (2.87)	2.1 (1.76)
	Median	106.0	2.0
	Min,Max	101 , 110	0 , 5
Creatine Kinase, Worst Increase (IU/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	144.2 (75.72)	108.8 (142.24)
	Median	110.0	44.0
	Min,Max	72 , 283	22 , 399
Creatinine, Worst Increase (umol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	62.0 (13.50)	5.9 (6.31)
	Median	71.0	8.0
	Min,Max	44 , 80	0 , 18

(1) Since parameters are directional, patients whose results did not change in that direction (increase/decrease) will be tabulated as a 0 in summaries of change from baseline.
(2) The number of patients who had the parameter assessed at baseline and at least one follow-up.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-16-8-lbchg DATE: 20JUN2016 11:16

追加表 25 : Table 16.8

Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 56: Study 733-030
(Safety Population)

Parameter (1)	Statistic	733-030 (N=9) BL	733-030 (N=9) Change from BL
Glucose, Worst Decrease (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	5.4 (1.51)	-0.8 (1.61)
	Median	5.0	-0.2
	Min,Max	4 , 9	-5 , 0
Glucose, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	5.4 (1.51)	0.9 (1.60)
	Median	5.0	0.3
	Min,Max	4 , 9	0 , 5
Potassium, Worst Decrease (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	4.07 (0.250)	-0.32 (0.228)
	Median	4.10	-0.40
	Min,Max	3.7 , 4.5	-0.7 , 0.0
Potassium, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	4.07 (0.250)	0.56 (0.611)
	Median	4.10	0.30
	Min,Max	3.7 , 4.5	0.0 , 1.9
Protein, Worst Decrease (g/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	66.1 (5.62)	-4.1 (1.69)
	Median	66.0	-4.0
	Min,Max	58 , 75	-6 , 0

(1) Since parameters are directional, patients whose results did not change in that direction (increase/decrease) will be tabulated as a 0 in summaries of change from baseline.
(2) The number of patients who had the parameter assessed at baseline and at least one follow-up.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-16-8-lbchg DATE: 20JUN2016 11:16

追加表 25 : Table 16.8

Mean Change from Baseline for Chemistry to Worst Value on Study Through Week 56: Study 733-030
(Safety Population)

Parameter (1)	Statistic	733-030 (N=9) BL	733-030 (N=9) Change from BL
Sodium, Worst Decrease (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	138.1 (2.26)	-1.2 (1.09)
	Median	138.0	-1.0
	Min,Max	135 , 142	-3 , 0
Sodium, Worst Increase (mmol/L)	N (2)	9	9
	Mean (SD)	138.1 (2.26)	3.3 (1.41)
	Median	138.0	3.0
	Min,Max	135 , 142	1 , 6

(1)Since parameters are directional, patients whose results did not change in that direction (increase/decrease) will be tabulated as a 0 in summaries of change from baseline.
(2)The number of patients who had the parameter assessed at baseline and at least one follow-up.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-16-8-lbchg DATE: 20JUN2016 11:16

追加表 26 : Table 17.2.1.1

Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Dose at AE Onset and Overall (Efficacy and Safety Phases)
for 733-030 Subjects with Fat Consumption < 20% (Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	20 mg (N=4)	40 mg (N=2)	60 mg (N=0)	(N=5)
Number of Subjects with at Least One Hepatic Disorder Adverse Event	2(40.0)	0	1(25.0)	0	0	2(40.0)
Hepatobiliary disorders	1(20.0)	0	0	0	0	1(20.0)
Hepatic function abnormal	1(20.0)	0	0	0	0	1(20.0)
Investigations	1(20.0)	0	1(25.0)	0	0	1(20.0)
Liver function test abnormal	1(20.0)	0	1(25.0)	0	0	1(20.0)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-1-1 DATE: 11MAR2016 9:42

追加表 27 : Table 17.2.1.2

Hepatic Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Dose at AE Onset and Overall (Efficacy and Safety Phases)
for 733-030 Subjects with Fat Consumption >= 20% (Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=4)	10 mg (N=4)	20 mg (N=3)	40 mg (N=2)	60 mg (N=1)	(N=4)
Number of Subjects with at Least One Hepatic Disorder Adverse Event	1(25.0)	2(50.0)	1(33.3)	0	0	2(50.0)
Investigations	1(25.0)	2(50.0)	1(33.3)	0	0	2(50.0)
Liver function test abnormal	1(25.0)	2(50.0)	1(33.3)	0	0	2(50.0)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-1-2 DATE: 11MAR2016 9:42

追加表 28 : Table 17.2.2.1

Gastrointestinal Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Dose at AE Onset and Overall (Efficacy and Safety Phases for 733-030 Subjects with Fat Consumption < 20% (Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=5)	10 mg (N=5)	20 mg (N=4)	40 mg (N=2)	60 mg (N=0)	(N=5)
Number of Subjects with at Least One Gastrointestinal Disorder Adverse Event	5(100.0)	3(60.0)	3(75.0)	2(100.0)	0	5(100.0)
Gastrointestinal disorders	5(100.0)	3(60.0)	3(75.0)	2(100.0)	0	5(100.0)
Diarrhoea	2(40.0)	1(20.0)	2(50.0)	2(100.0)	0	4(80.0)
Nausea	0	1(20.0)	1(25.0)	0	0	2(40.0)
Abdominal distension	1(20.0)	0	0	0	0	1(20.0)
Abdominal pain lower	0	1(20.0)	0	0	0	1(20.0)
Dental caries	0	0	1(25.0)	0	0	1(20.0)
Faeces soft	1(20.0)	0	0	0	0	1(20.0)
Flatulence	1(20.0)	0	0	0	0	1(20.0)
Haemorrhoids	1(20.0)	0	0	0	0	1(20.0)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

追加表 29 : Table 17.2.2.2

Gastrointestinal Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Dose at AE Onset and Overall (Efficacy and Safety Phases for 733-030 Subjects with Fat Consumption >=20% (Safety Population)

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects (N=4)
	5 mg (N=4)	10 mg (N=4)	20 mg (N=3)	40 mg (N=2)	60 mg (N=1)	
Number of Subjects with at Least One Gastrointestinal Disorder Adverse Event	0	1(25.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	4(100.0)
Gastrointestinal disorders	0	1(25.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	4(100.0)
Diarrhoea	0	1(25.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	4(100.0)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-2-2 DATE: 11MAR2016 9:55

追加表 30 : Table 17.2.4.1

Incidence of Treatment-Emergent GI Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001[1], UP1002/AEGR-733-005

< 20% Calories from Fat

		Final Escalated Dose Level, UP1002/ 733-005					
System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N=4) n (%)	5 mg (N=0) n (%)	10 mg (N=0) n (%)	20 mg (N=1) n (%)	40 mg (N=0) n (%)	60 mg (N=1) n (%)	Total (N=2) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	3 (75.0)	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	3 (75.0)	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0
DIARRHOEA	3 (75.0)	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
GASTRITIS	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (50.0)
HIATUS HERNIA	0	0	0	0	0	1 (100.0)	1 (50.0)
NAUSEA	1 (25.0)	0	0	1 (100.0)	0	1 (100.0)	2 (100.0)
VOMITING	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0

[1] Study was 16 weeks in duration.
Note: For study 733-005, all data through Week 78 are included.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-1 DATE: 11APR2016 14:15

追加表 30 : Table 17.2.4.1

Incidence of Treatment-Emergent GI Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001[1], UP1002/AEGR-733-005

>= 20% Calories from Fat

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N=2) n (%)	Final Escalated Dose Level, UP1002/ 733-005 5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=5) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=10) n (%)	Total (N=27) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	2 (100.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	9 (90.0)	25 (92.6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	2 (100.0)	2 (66.7)	2 (100.0)	5 (100.0)	7 (100.0)	9 (90.0)	25 (92.6)
ABDOMINAL DISCOMFORT	0	1 (33.3)	0	2 (40.0)	2 (28.6)	3 (30.0)	8 (29.6)
ABDOMINAL DISTENSION	0	1 (33.3)	0	0	3 (42.9)	1 (10.0)	5 (18.5)
ABDOMINAL PAIN	0	1 (33.3)	1 (50.0)	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (20.0)	8 (29.6)
ABDOMINAL PAIN UPPER	1 (50.0)	1 (33.3)	0	1 (20.0)	1 (14.3)	2 (20.0)	5 (18.5)
AEROPHAGIA	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (3.7)
CONSTIPATION	1 (50.0)	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	4 (40.0)	6 (22.2)
DEFAECATION URGENCY	0	0	0	0	2 (28.6)	1 (10.0)	3 (11.1)
DIARRHOEA	2 (100.0)	1 (33.3)	2 (100.0)	4 (80.0)	7 (100.0)	7 (70.0)	21 (77.8)
DYSPEPSIA	1 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	4 (57.1)	2 (20.0)	10 (37.0)
ERUCTATION	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (7.4)
FAECES HARD	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
FLATULENCE	0	0	0	1 (20.0)	3 (42.9)	2 (20.0)	6 (22.2)
FOOD POISONING	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
GASTRIC DILATATION	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
GASTRIC DISORDER	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
GASTRITIS	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
GASTROINTESTINAL SOUNDS ABNORMAL	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (10.0)	2 (7.4)
GASTROOESOPHAGEAL REFLUX DISEASE	0	0	0	0	1 (14.3)	2 (20.0)	3 (11.1)
GINGIVAL PAIN	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
HAEMORRHOIDAL HAEMORRHAGE	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.7)
NAUSEA	1 (50.0)	1 (33.3)	1 (50.0)	4 (80.0)	5 (71.4)	6 (60.0)	17 (63.0)
RECTAL TENESMUS	0	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	1 (10.0)	3 (11.1)

[1] Study was 16 weeks in duration.
Note: For study 733-005, all data through Week 78 are included.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-1 DATE: 11APR2016 14:15

追加表 30 : Table 17.2.4.1

Incidence of Treatment-Emergent GI Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001[1], UP1002/AEGR-733-005

>= 20% Calories from Fat

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N=2) n (%)	Final Escalated Dose Level, UP1002/ 733-005 5 mg (N=3) n (%)	 10 mg (N=2) n (%)	 20 mg (N=5) n (%)	 40 mg (N=7) n (%)	 60 mg (N=10) n (%)	 Total (N=27) n (%)
TOOTHACHE	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
VOMITING	1 (50.0)	0	0	2 (40.0)	3 (42.9)	5 (50.0)	10 (37.0)

[1] Study was 16 weeks in duration.
Note: For study 733-005, all data through Week 78 are included.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-1 DATE: 11APR2016 14:15

追加表 31 : Table 17.2.4.2

Incidence of Treatment-Emergent Hepatic Disorder Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001[1], UP1002/AEGR-733-005

< 20% Calories from Fat

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N=4) n (%)	Final Escalated Dose Level, UP1002/ 733-005 5 mg (N=0) n (%)	 10 mg (N=0) n (%)	 20 mg (N=1) n (%)	 40 mg (N=0) n (%)	 60 mg (N=1) n (%)	 Total (N=2) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	3 (75.0)	0	0	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	3 (75.0)	0	0	0	0	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO INCREASED	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0
PROTHROMBIN TIME PROLONGED	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0

[1] Study was 16 weeks in duration.
Note: For study 733-005, all data through Week 78 are included.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-2 DATE: 11APR2016 14:15

追加表 31 : Table 17.2.4.2

Incidence of Treatment-Emergent Hepatic Disorder Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
by Compliance with Low-Fat Diet: HoFH Indication Studies UP1001[1], UP1002/AEGR-733-005

>= 20% Calories from Fat

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N=2) n (%)	Final Escalated Dose Level, UP1002/ 733-005 5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=5) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=10) n (%)	Total (N=27) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	3 (42.9)	1 (10.0)	8 (29.6)
HEPATOBILIARY DISORDERS	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (10.0)	2 (7.4)
HEPATIC STEATOSIS	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (10.0)	2 (7.4)
HEPATOTOXICITY	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.7)
INVESTIGATIONS	1 (50.0)	1 (33.3)	0	3 (60.0)	3 (42.9)	1 (10.0)	8 (29.6)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (50.0)	0	0	2 (40.0)	2 (28.6)	1 (10.0)	5 (18.5)
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (50.0)	0	0	1 (20.0)	1 (14.3)	0	2 (7.4)
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (3.7)
INTERNATIONAL NORMALISED RATIO ABNORMAL	0	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (3.7)
TRANSAMINASES INCREASED	0	1 (33.3)	0	0	1 (14.3)	0	2 (7.4)

[1] Study was 16 weeks in duration.
Note: For study 733-005, all data through Week 78 are included.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-2 DATE: 11APR2016 14:15

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
UP1001	AROD85	UP-1001	17	F	>= 20% Calories from Fat		-26	43		33		
						1.77	1	25		21		
						1.77	8	30		32		
						1.77	15	31		26		
						5.9	29	25		16		
						5.9	32	25		19		
						5.9	43	188^	5.2xULN	202^	3.9xULN	
						5.9	45	65		141^	2.7xULN	
						5.9	51	48		79		
						17.7	57	37		45		
						17.7	64	51		79		
						17.7	72	39		51		
						59	88	49		70		
						59	92	44		62		
						59	101	347^	9.6xULN	360^	6.9xULN	
						59#	106	87^	2.4xULN	235^	4.5xULN	
						59#	114/2P	78^	2.2xULN	117^	2.3xULN	
						59#	114/33P	33		62		
	DWOL68	UP-1001	34	M	< 20% Calories from Fat		-23	24		26		
						2.562	1	41		38		
						2.562	8	25		19		

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
UP1001	DWOL68	UP-1001	34	M	< 20% Calories from Fat	2.562	31JUL[redacted]	15	29		22	
						8.54	15AUG[redacted]	30	38		47	
						8.54	21AUG[redacted]	36	46		50	
						8.54	28AUG[redacted]	43	62		65	
						25.62	09SEP[redacted]	55	167^	2.8xULN	265^	3.7xULN
						25.62	12SEP[redacted]	58	476^	8.1xULN	593^	8.2xULN
						25.62	16SEP[redacted]	62	437^	7.4xULN	732^	10.2xULN
						12.81	18SEP[redacted]	64	415^	7.0xULN	710^	9.9xULN
						12.81	24SEP[redacted]	70	173^	2.9xULN	441^	6.1xULN
						12.81	01OCT[redacted]	77	126^	2.1xULN	287^	4.0xULN
						12.81	06OCT[redacted]	82	119^	2.0xULN	273^	3.8xULN
						12.81	14OCT[redacted]	90	110		193^	2.7xULN
						25.62	20OCT[redacted]	96	105		177^	2.5xULN
						25.62	27OCT[redacted]	103	163^	2.8xULN	307^	4.3xULN
						25.62	03NOV[redacted]	110	144^	2.4xULN	279^	3.9xULN
						85.4	17NOV[redacted]	124	179^	3.0xULN	380^	5.3xULN
						85.4	20NOV[redacted]	127	140^	2.4xULN	311^	4.3xULN
						85.4	25NOV[redacted]	132	162^	2.7xULN	337^	4.7xULN
						85.4	03DEC[redacted]	140	172^	2.9xULN	488^	6.8xULN
						85.4	08DEC[redacted]	145	93		259^	3.6xULN
						85.4#	15DEC[redacted]	151/1P	105		200^	2.8xULN
						85.4#	12JAN[redacted]	151/29P	62		135	
						85.4#	09FEB[redacted]	151/57P	70		106	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
UP1001	SDAG82	UP-1001	21	M	< 20% Calories from Fat		10SEP[redacted]	-16	30		27	
						1.92	26SEP[redacted]	1	23		14	
						1.92	06OCT[redacted]	11	30		30	
						1.92	13OCT[redacted]	18	29		28	
						6.4	24OCT[redacted]	29	26		30	
						6.4	03NOV[redacted]	39	37		34	
						6.4	10NOV[redacted]	46	40		42	
						19.2	25NOV[redacted]	61	48		91	
						19.2	02DEC[redacted]	68	126^	2.1xULN	144	
						19.2	09DEC[redacted]	75	154^	2.6xULN	369^	5.1xULN
						19.2	19DEC[redacted]	85	166^	2.8xULN	341^	4.7xULN
						64	22DEC[redacted]	88	451^	7.6xULN	533^	7.4xULN
						64	30DEC[redacted]	96	296^	5.0xULN	488^	6.8xULN
						64	06JAN[redacted]	103	257^	4.4xULN	409^	5.7xULN
						64	15JAN[redacted]	112	104		234^	3.3xULN
						64#	16FEB[redacted]	115/29P	29		35	
Lomitapide 5 mg	13-001	UP-1002/ 733-005	36	F	>= 20% Calories from Fat		29JUL[redacted]	-114	32		18	
						5	20NOV[redacted]	1	114^	3.2xULN	77^	2.3xULN
						5	04DEC[redacted]	15	43		29	
						5#	29DEC[redacted]	40	55		33	
						5#	13JAN[redacted]	55L	77^	2.1xULN	47	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 5 mg	32-001	UP-1002/ 733-005	45	M	>= 20% Calories from Fat		20NOV[redacted]	-77	31		35	
						5	05FEB[redacted]	1	24		27	
						10	19FEB[redacted]	15	51		72	
						20	19MAR[redacted]	43	321^	7.5xULN	399^	10.0xULN
						10	26MAR[redacted]	50	185^	4.3xULN	297^	7.4xULN
						5	16APR[redacted]	71	43		67	
						5	14MAY[redacted]	99	50		64	
						5	11JUN[redacted]	127	38		49	
						5	09JUL[redacted]	155	54		66	
						5	28JUL[redacted]	174	32		38	
						5	10SEP[redacted]	218	31		30	
						5	05OCT[redacted]	243	51		59	
						5	19NOV[redacted]	288	61		85^	2.1xULN
						5	20DEC[redacted]	319	67		73	
						5	21JAN[redacted]	351	77		108^	2.7xULN
						5	18FEB[redacted]	379	58		78	
						5	07APR[redacted]	427	81		104^	2.6xULN
						5	27APR[redacted]	447	97^	2.3xULN	113^	2.8xULN
						5	16JUN[redacted]	497	83		74	
						5#	28JUL[redacted]	539	48		52	
						5#	15SEP[redacted]	588L	27		28	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 20 mg	12-001	UP-1002/ 733-005	21	F	>= 20% Calories from Fat		15JUL[redacted]	-92	47		90^	2.7xULN
							03SEP[redacted]	-42	40		63	
							30SEP[redacted]	-15	30		55	
						5	15OCT[redacted]	1	44		65	
						10	29OCT[redacted]	15	34		45	
						10	26NOV[redacted]	43	34		69^	2.1xULN
						40	05JAN[redacted]	83	30		40	
						20	03FEB[redacted]	112	83^	2.3xULN	150^	4.5xULN
						20	10FEB[redacted]	119	109^	3.0xULN	162^	4.9xULN
						20	18FEB[redacted]	127	62		119^	3.6xULN
						20	25FEB[redacted]	134	59		101^	3.1xULN
						20	02MAR[redacted]	139	53		87^	2.6xULN
						20	30MAR[redacted]	167	30		40	
						20	16APR[redacted]	184	26		44	
						20	20MAY[redacted]	218	28		33	
						20	24JUN[redacted]	253	34		46	
						20	29JUL[redacted]	288	16		17	
						20	02SEP[redacted]	323	28		43	
						20	07OCT[redacted]	358	23		34	
						20	11NOV[redacted]	393	29		42	
						20	20JAN[redacted]	463	33		52	
						20	21APR[redacted]	554	31		55	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 20 mg	12-001	AEGR-733-012	21	F	>= 20% Calories from Fat	20	19JUL[redacted]	643	29		48	
						20#	06OCT[redacted]	722	35		60	
						20#	19OCT[redacted]	735L	24		41	
	22-004	UP-1002/ 733-005	41	F	>= 20% Calories from Fat		15SEP[redacted]	-51	43		49	
						5	05NOV[redacted]	1	24		20	
						5	19NOV[redacted]	15	63		73^	2.2xULN
						10	17DEC[redacted]	43	38		31	
						10	12JAN[redacted]	69	29		21	
						20	10FEB[redacted]	98	43		41	
						20	10MAR[redacted]	126	82^	2.3xULN	159^	4.8xULN
						20#	16MAR[redacted]	132	48		84^	2.5xULN
						10	30MAR[redacted]	146	45		60	
						20	08APR[redacted]	155	54		61	
						20	22APR[redacted]	169	116^	3.2xULN	124^	3.8xULN
						20	06MAY[redacted]	183	32		40	
						20	16JUN[redacted]	224	30		29	
						20	14JUL[redacted]	252	58		49	
						20	19AUG[redacted]	288	29		27	
						20	27SEP[redacted]	327	27		16	
						20	08NOV[redacted]	369	29		22	
						20	01DEC[redacted]	392	23		22	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
Lomitapide 20 mg	22-004	UP-1002/ 733-005	41	F	>= 20% Calories from Fat	20	16FEB[redacted]	469	23	20
						20	18MAY[redacted]	560	45	44
		AEGR-733 -012	41	F	>= 20% Calories from Fat	20	18AUG[redacted]	652	57	48
						20	09NOV[redacted]	735	32	27
	31-002	UP-1002/ 733-005	23	M	>= 20% Calories from Fat		11AUG[redacted]	-76	22	25
						5	26OCT[redacted]	1	25	33
						10	07NOV[redacted]	13	22	22
						20	05DEC[redacted]	41	29	36
						20	04JAN[redacted]	71	24	25
						20	30JAN[redacted]	97	23	22
						20	27FEB[redacted]	125	31	29
						20	27MAR[redacted]	153	23	26
						20	22APR[redacted]	179	28	31
						20	27MAY[redacted]	214	28	22
						20	10JUL[redacted]	258	20	21
						20	31JUL[redacted]	279	30	25
						20	11SEP[redacted]	321	22	17
						20	16OCT[redacted]	356	25	18
						20	24NOV[redacted]	395	21	23
						20	29JAN[redacted]	461	23	32

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 20 mg	31-002	UP-1002/ 733-005	23	M	>= 20% Calories from Fat	20	11APR[redacted]	533	37		83^	2.1xULN
		AEGR-733 -012	23	M	>= 20% Calories from Fat	20	04JUL[redacted]	617	36		59	
						20	26SEP[redacted]	701	49		66	
						20#	19DEC[redacted]	785	36		52	
Lomitapide 40 mg	01-004	UP-1002/ 733-005	39	M	>= 20% Calories from Fat		14MAR[redacted]	-84	51		72	
						5	06JUN[redacted]	1	28		29	
						10	20JUN[redacted]	15	83		95^	2.4xULN
						20	18JUL[redacted]	43	140^	3.3xULN	307^	7.7xULN
						20	28JUL[redacted]	53	205^	4.8xULN	423^	10.6xULN
						10	06AUG[redacted]	62	107^	2.5xULN	206^	5.2xULN
						10	15AUG[redacted]	71	64		120^	3.0xULN
						20	04SEP[redacted]	91	44		67	
						40	12SEP[redacted]	99	65		103^	2.6xULN
						60	10OCT[redacted]	127	100^	2.3xULN	222^	5.6xULN
						60	23OCT[redacted]	140	151^	3.5xULN	308^	7.7xULN
						20	05NOV[redacted]	153	121^	2.8xULN	249^	6.2xULN
						20	07NOV[redacted]	155	81		198^	5.0xULN
						20	19NOV[redacted]	167	50		132^	3.3xULN
						40	05DEC[redacted]	183	75		146^	3.7xULN
						40	09JAN[redacted]	218	143^	3.3xULN	300^	7.5xULN

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	01-004	UP-1002/ 733-005	39	M	>= 20% Calories from Fat	40	16JAN[redacted]	225	146^	3.4xULN	272^	6.8xULN
						20	29JAN[redacted]	238	80		167^	4.2xULN
						40	13FEB[redacted]	253	62		147^	3.7xULN
						40	13MAR[redacted]	281	109^	2.5xULN	175^	4.4xULN
						40	27APR[redacted]	326	101^	2.3xULN	168^	4.2xULN
						40	22MAY[redacted]	351	87^	2.0xULN	153^	3.8xULN
						40	07JUL[redacted]	397	64		139^	3.5xULN
						40	14AUG[redacted]	435	76		100^	2.5xULN
						40	15SEP[redacted]	467	123^	2.9xULN	198^	5.0xULN
						40	25SEP[redacted]	477	77		130^	3.3xULN
						40	27OCT[redacted]	509	153^	3.6xULN	188^	4.7xULN
						40	04DEC[redacted]	547	105^	2.4xULN	126^	3.2xULN
						40	18DEC[redacted]	561	127^	3.0xULN	192^	4.8xULN
		AEGR-733 -012	39	M	>= 20% Calories from Fat	40	28DEC[redacted]	571	114^	2.7xULN	234^	5.9xULN
						40	08JAN[redacted]	582	60		132^	3.3xULN
						40	12FEB[redacted]	617	75		173^	4.3xULN
						40	12MAR[redacted]	645	75		146^	3.7xULN
						40	23APR[redacted]	687	167^	3.9xULN	338^	8.5xULN
						40	07MAY[redacted]	701	119^	2.8xULN	266^	6.7xULN
						20	20MAY[redacted]	714	70		132^	3.3xULN
						20	04JUN[redacted]	729	109^	2.5xULN	215^	5.4xULN
						20	11JUN[redacted]	736	92^	2.1xULN	189^	4.7xULN

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	01-004	AEGR-733-012	39	M	>= 20% Calories from Fat	20	21JUN[redacted]	746	64		111^	2.8xULN
						40	02JUL[redacted]	757	143^	3.3xULN	264^	6.6xULN
						40	09JUL[redacted]	764	79		157^	3.9xULN
						40	16JUL[redacted]	771	90^	2.1xULN	166^	4.2xULN
						40	27AUG[redacted]	813	287^	6.7xULN	531^	13.3xULN
						40	03SEP[redacted]	820	87^	2.0xULN	203^	5.1xULN
						20	17SEP[redacted]	834	103^	2.4xULN	203^	5.1xULN
						5	30SEP[redacted]	847	71		104^	2.6xULN
						5	15OCT[redacted]	862	82		144^	3.6xULN
						10	08NOV[redacted]	886	233^	5.4xULN	214^	5.4xULN
						10	16NOV[redacted]	894	127^	3.0xULN	256^	6.4xULN
						10	24NOV[redacted]	902	91^	2.1xULN	165^	4.1xULN
						5	17DEC[redacted]	925	109^	2.5xULN	204^	5.1xULN
						5#	11FEB[redacted]	981L	129^	3.0xULN	133^	3.3xULN
	02-001	UP-1002/ 733-005	55	F	>= 20% Calories from Fat		04DEC[redacted]	-85	44		36	
							26FEB[redacted]	-1	39		32	
						10	12MAR[redacted]	14	34		28	
						20	09APR[redacted]	42	50		35	
						40	07MAY[redacted]	70	36		25	
						60	04JUN[redacted]	98	40		31	
						40	16JUL[redacted]	140	38		25	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	02-001	UP-1002/ 733-005	55	F	>= 20% Calories from Fat	40	30JUL[redacted]	154	37	29	
						40	27AUG[redacted]	182	33	23	
						40	16SEP[redacted]	202	56	192^	3.6xULN
						40	24SEP[redacted]	210	33	23	
						40	05NOV[redacted]	252	34	24	
						40	03DEC[redacted]	280	36	28	
						40	14JAN[redacted]	322	35	27	
						40	11FEB[redacted]	350	33	25	
						40	25MAR[redacted]	392	38	32	
						40	09JUN[redacted]	468	33	22	
						40	31AUG[redacted]	551	32	27	
		AEGR-733 -012	55	F	>= 20% Calories from Fat	40	23NOV[redacted]	635	41	32	
						40	15FEB[redacted]	719	47	42	
						40	05MAY[redacted]	798	44	29	
						40	28JUL[redacted]	882	39	26	
						40#	20OCT[redacted]	966	39	25	
	11-002	UP-1002/ 733-005	27	M	>= 20% Calories from Fat		28AUG[redacted]	-69	20	54	
						5	05NOV[redacted]	1	23	52	
						10	19NOV[redacted]	15	26	72	
						20	17DEC[redacted]	43	22	37	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	11-002	UP-1002/ 733-005	27	M	>= 20% Calories from Fat	40	14JAN[redacted]	71	20	45	
						40	11FEB[redacted]	99	20	38	
						40	11MAR[redacted]	127	21	44	
						40#	08APR[redacted]	155	23	56	
						40	06MAY[redacted]	183	43	86^	2.2xULN
						40	06JUN[redacted]	214	20	42	
						40	15JUL[redacted]	253	15	33	
						40	15AUG[redacted]	284	16	38	
						40	23SEP[redacted]	323	23	58	
						40	31OCT[redacted]	361	14	26	
						40	02DEC[redacted]	393	24	45	
						40	10FEB[redacted]	463	14	32	
						40	05MAY[redacted]	547	18	35	
		AEGR-733 -012	27	M	>= 20% Calories from Fat	40	28JUL[redacted]	631	13	20	
						40	20OCT[redacted]	715	11	17	
						40	19JAN[redacted]	806	18	41	
						40	13APR[redacted]	890	12	28	
						40	06JUL[redacted]	974	19	39	
						40	26SEP[redacted]	1056	17	25	
						40#	14DEC[redacted]	1135	15	26	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	11-004	UP-1002/ 733-005	54	M	>= 20% Calories from Fat		05JAN[redacted]	-51	32		55	
						5	25FEB[redacted]	1	99^	2.3xULN	232^	5.8xULN
						5#	04MAR[redacted]	8	59		154^	3.9xULN
						5#	09MAR[redacted]	13	52		141^	3.5xULN
						5#	17MAR[redacted]	21	38		85^	2.1xULN
						5#	24MAR[redacted]	28	42		78	
						5#	31MAR[redacted]	35	40		74	
						5#	08APR[redacted]	43	43		90^	2.3xULN
						5#	20APR[redacted]	55	37		58	
						5	29APR[redacted]	64	69		119^	3.0xULN
						5	11MAY[redacted]	76	44		72	
						10	10JUN[redacted]	106	36		52	
						20	08JUL[redacted]	134	38		75	
						20	05AUG[redacted]	162	56		104^	2.6xULN
						40	02SEP[redacted]	190	54		93^	2.3xULN
						40	30SEP[redacted]	218	108^	2.5xULN	172^	4.3xULN
						40	26OCT[redacted]	244	60		133^	3.3xULN
						40	07DEC[redacted]	286	88^	2.0xULN	166^	4.2xULN
						40	11JAN[redacted]	321	42		78	
						40	08FEB[redacted]	349	80		143^	3.6xULN
						40	24MAR[redacted]	393	48		83^	2.1xULN
						40	28APR[redacted]	428	89^	2.1xULN	153^	3.8xULN
						40	26MAY[redacted]	456	113^	2.6xULN	196^	4.9xULN

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	11-004	UP-1002/ 733-005	54	M	>= 20% Calories from Fat	40	04AUG[redacted]	526	45		109^	2.7xULN
						40	20OCT[redacted]	603	41		77	
		AEGR-733 -012	54	M	>= 20% Calories from Fat	40	12JAN[redacted]	687	43		79	
						40	06APR[redacted]	771	56		107^	2.7xULN
						40	29JUN[redacted]	855	51		108^	2.7xULN
						40	21SEP[redacted]	939	51		101^	2.5xULN
						40#	14DEC[redacted]	1023	565^	13.1xULN	954^	23.9xULN
						40#	20DEC[redacted]	1029	38		218^	5.5xULN
						40#	28DEC[redacted]	1037	43		97^	2.4xULN
	31-001	UP-1002/ 733-005	19	F	>= 20% Calories from Fat		07AUG[redacted]	-66	15		16	
						5	12OCT[redacted]	1	18		21	
						10	28OCT[redacted]	17	20		16	
						20	23NOV[redacted]	43	18		18	
						40	18DEC[redacted]	68	27		24	
						40	18JAN[redacted]	99	44		92^	2.8xULN
						40	15FEB[redacted]	127	28		35	
						40	15MAR[redacted]	155	66		105^	3.2xULN
						40	14APR[redacted]	185	36		64	
						40	31MAY[redacted]	232	24		21	
						40	21JUN[redacted]	253	30		40	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 40 mg	31-001	UP-1002/ 733-005	19	F	>= 20% Calories from Fat	40	26JUL[redacted]	288	31		31	
						40	30AUG[redacted]	323	27		30	
						40	04OCT[redacted]	358	28		28	
						40	10NOV[redacted]	395	36		41	
						40	17JAN[redacted]	463	53		82^	2.5xULN
						40	28MAR[redacted]	533	49		78^	2.4xULN
		AEGR-733 -012	19	F	>= 20% Calories from Fat	40	20JUN[redacted]	617	68		46	
						40	05SEP[redacted]	694	39		62	
						40#	28NOV[redacted]	778	55		115^	3.5xULN
Lomitapide 60 mg	01-003	UP-1002/ 733-005	44	F	>= 20% Calories from Fat		12MAR[redacted]	-50	31		20	
						5	01MAY[redacted]	1	23		10	
						10	15MAY[redacted]	15	31		18	
						20	12JUN[redacted]	43	27		15	
						40	10JUL[redacted]	71	33		30	
						60	11AUG[redacted]	103	64		63	
						60	04SEP[redacted]	127	78^	2.2xULN	46	
						60	02OCT[redacted]	155	76^	2.1xULN	77^	2.3xULN
						60	30OCT[redacted]	183	54		64	
						60	08JAN[redacted]	253	65		42	
						60	20FEB[redacted]	296	36		18	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	01-003	UP-1002/ 733-005	44	F	>= 20% Calories from Fat	60	19MAR[redacted]	323	43		23	
						60	23APR[redacted]	358	36		23	
						60	28MAY[redacted]	393	62		36	
						60	30JUL[redacted]	456	28		14	
						60	29OCT[redacted]	547	45		45	
		AEGR-733 -012	44	F	>= 20% Calories from Fat	60	21JAN[redacted]	631	32		18	
						60	05MAR[redacted]	674	674^	16.9xULN	412^	10.3xULN
						60#	19MAR[redacted]	688	147^	3.7xULN	186^	4.7xULN
						60#	08APR[redacted]	708	83^	2.1xULN	103^	2.6xULN
						40	16APR[redacted]	716	57		56	
						40	30APR[redacted]	730	36		30	
						40	07MAY[redacted]	737	29		22	
						60	08JUL[redacted]	799	147^	4.1xULN	156^	4.7xULN
						60	30SEP[redacted]	883	60		83^	2.5xULN
						60	24NOV[redacted]	938	35		26	
						60	14JAN[redacted]	989	51		45	
						60	31MAR[redacted]	1065	26		18	
						60	13JUN[redacted]	1139	25		16	
						40	13SEP[redacted]	1231	28		22	
						40#	06DEC[redacted]	1315	21		16	
						40#	22DEC[redacted]	1331	35		28	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	02-002	UP-1002/ 733-005	36	M	>= 20% Calories from Fat		30APR[redacted]	-84	35		57	
						5	23JUL[redacted]	1	31		52	
						5	06AUG[redacted]	15	31		50	
						10	03SEP[redacted]	43	63		199^	5.0xULN
						10	10SEP[redacted]	50	122^	2.8xULN	309^	7.7xULN
						5	22SEP[redacted]	62	47		124^	3.1xULN
						10	01OCT[redacted]	71	24		50	
						10	07OCT[redacted]	77	42		81^	2.0xULN
						10	29OCT[redacted]	99	26		46	
						20	12NOV[redacted]	113	23		38	
						20	24NOV[redacted]	125	17		23	
						40	22DEC[redacted]	153	19		28	
						60	21JAN[redacted]	183	70		140^	3.5xULN
						60	28JAN[redacted]	190	62		148^	3.7xULN
						40	18FEB[redacted]	211	76		151^	3.8xULN
						40	04MAR[redacted]	225	76		183^	4.6xULN
						40	11MAR[redacted]	232	130^	3.0xULN	323^	8.1xULN
						40#	18MAR[redacted]	239	107^	2.5xULN	200^	5.0xULN
						40#	01APR[redacted]	253	67		222^	5.6xULN
						40#	13APR[redacted]	265	37		107^	2.7xULN
						40#	29APR[redacted]	281	29		54	
						5	17MAY[redacted]	299	29		45	
						5	27MAY[redacted]	309	28		39	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	02-002	UP-1002/ 733-005	36	M	>= 20% Calories from Fat	5	10JUN[redacted]	323	26		43	
						10	24JUN[redacted]	337	21		36	
						10	14JUL[redacted]	357	24		33	
						20	05AUG[redacted]	379	27		43	
						20	19AUG[redacted]	393	28		37	
						20	14OCT[redacted]	449	31		49	
						20#	20JAN[redacted]	547	22		35	
						20#	28FEB[redacted]	586	20		29	
						20#	13SEP[redacted]	600/183 P	26		44	
	12-004	UP-1002/ 733-005	30	F	< 20% Calories from Fat		22JUL[redacted]	-42	27		24	
						5	02SEP[redacted]	1	25		26	
						10	16SEP[redacted]	15	25		23	
						20	14OCT[redacted]	43	36		38	
						40	10NOV[redacted]	70	51		67^	2.0xULN
						60	09DEC[redacted]	99	61		92^	2.8xULN
						60	06JAN[redacted]	127	146^	4.1xULN	216^	6.5xULN
						80	13JAN[redacted]	134	119^	3.3xULN	173^	5.2xULN
						40	28JAN[redacted]	149	84^	2.3xULN	150^	4.5xULN
						60	03FEB[redacted]	155	74^	2.1xULN	118^	3.6xULN
						60	10FEB[redacted]	162	106^	2.9xULN	144^	4.4xULN

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	12-004	UP-1002/ 733-005	30	F	< 20% Calories from Fat	60	17FEB[redacted]	169	60	93^	2.8xULN
						60	03MAR[redacted]	183	49	67^	2.0xULN
						60	17APR[redacted]	228	34	54	
						60	12MAY[redacted]	253	38	65	
						60	19JUN[redacted]	291	43	65	
						60	21JUL[redacted]	323	38	61	
						60	25AUG[redacted]	358	36	39	
						60	29SEP[redacted]	393	32	49	
						60	08DEC[redacted]	463	25	35	
						60	02MAR[redacted]	547	35	51	
		AEGR-733 -012	30	F	< 20% Calories from Fat	60	25MAY[redacted]	631	37	49	
						60	17AUG[redacted]	715	48	72^	2.2xULN
						60	09NOV[redacted]	799	34	55	
						60	01FEB[redacted]	883	43	66	
						60	19APR[redacted]	960	39	52	
						60	12JUL[redacted]	1044	61	106^	3.2xULN
						60#	04OCT[redacted]	1128	48	79^	2.4xULN
	12-006	UP-1002/ 733-005	33	M	>= 20% Calories from Fat		17MAR[redacted]	-43	17	11	
						5	29APR[redacted]	1	22	24	
						10	12MAY[redacted]	14	24	34	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	12-006	UP-1002/ 733-005	33	M	>= 20% Calories from Fat	20	09JUN[redacted]	42	17	19	
						40	06JUL[redacted]	69	26	36	
						40	04AUG[redacted]	98	40	53	
						60	02SEP[redacted]	127	45	75	
						60	01OCT[redacted]	156	39	75	
						60	27OCT[redacted]	182	43	78	
						60	01DEC[redacted]	217	50	80	
						60	05JAN[redacted]	252	37	61	
						60	09FEB[redacted]	287	56	90^	2.3xULN
						60	16MAR[redacted]	322	66	110^	2.8xULN
						60	25MAY[redacted]	392	43	64	
						60	03AUG[redacted]	462	45	105^	2.6xULN
						60	02NOV[redacted]	553	46	64	
		AEGR-733 -012	33	M	>= 20% Calories from Fat	60	18JAN[redacted]	630	35	52	
						60	12APR[redacted]	714	41	65	
						60	05JUL[redacted]	798	27	34	
						60	27SEP[redacted]	882	36	46	
						60#	13DEC[redacted]	959	39	60	
	23-001	UP-1002/ 733-005	22	M	>= 20% Calories from Fat		25FEB[redacted]	-83	21	16	
						5	19MAY[redacted]	1	34	30	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)		ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	23-001	UP-1002/ 733-005	22	M	>= 20% Calories from Fat	10	03JUN[redacted]	16	27		23	
						20	29JUN[redacted]	42	25		16	
						40	27JUL[redacted]	70	45		31	
						60	26AUG[redacted]	100	32		25	
						60	21SEP[redacted]	126	66		110^	2.8xULN
						60	13OCT[redacted]	148	51		103^	2.6xULN
						50	09NOV[redacted]	175	38		34	
						50	22DEC[redacted]	218	34		44	
						50	25JAN[redacted]	252	45		50	
						50	08MAR[redacted]	294	47		87^	2.2xULN
						60	13APR[redacted]	330	21		26	
						60	10MAY[redacted]	357	35		38	
						60#	28JUN[redacted]	406	76		82^	2.1xULN
						60	30AUG[redacted]	469	94^	2.2xULN	142^	3.6xULN
						60	29NOV[redacted]	560	46		53	
		AEGR-733 -012	22	M	>= 20% Calories from Fat	60	22FEB[redacted]	645	40		44	
						60	16MAY[redacted]	728	34		44	
						60	25JUL[redacted]	798	156^	3.6xULN	277^	6.9xULN
						60	02AUG[redacted]	806	163^	4.4xULN	239^	4.9xULN
						40	15AUG[redacted]	819	94^	2.4xULN	174^	4.2xULN
						40	02SEP[redacted]	837	114^	3.1xULN	206^	4.2xULN
						20	16SEP[redacted]	851	78^	2.1xULN	157^	3.2xULN

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 32 : Table 17.2.4.3

Listing of Subjects with Elevations of Liver Function Tests (1): 733-005
HoFH Indication
(Safety Population)

Treatment	Subject	Study ID	Age (yrs)	Sex	Compliance with Low-Fat Diet	Dose (mg) (2)	Date	Rel Day (3)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	
Lomitapide 60 mg	23-001	AEGR-733-012	22	M	>= 20% Calories from Fat	20	04OCT[redacted]	869	67	99^	2.0xULN
						20#	28OCT[redacted]	893	69	81^	2.0xULN
						20#	18NOV[redacted]	914	63	78	

(1) Subjects who experience a liver function test elevation of >=2xULN for AST/ALT on any single occasion will have all of their LFT results while on study presented, sorted by date.
(2) Dose in mg per day at time of the lab sample draw.
(3) Days on drug at time of lab sample draw; if occurred after completion/discontinuation, how many days on drug before completion/discontinuation and how many days off drug at time of event.
^ Satisfies elevated criteria: AST or ALT >=2xULN or total bilirubin >ULN or ALP >1.5xULN.
* Satisfies Hy's law criteria: AST or ALT >3xULN with ALP <2xULN and total bilirubin >2xULN.
# Refers to previous treatment and dosing information, based on exposure interruption or discharge.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-17-2-4-3 DATE: 15MAR2016 12:46

追加表 33 : Table 18.1.5

Incidence of Treatment-Emergent Rhabdomyolysis Adverse Events Through Week 26 by Study, by System Organ Class and Preferred Term:
HoFH Indication - Studies UP1001[1], UP1002/733-005 and 733-030
(Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1001 (N = 6) n (%)	UP1002/733-005 Through Week 26 (N = 29) n (%)	733-030 Through Week 26 (N = 9) n (%)	Total UP1002/733-005 & 733-030 Through Week 26 (N = 38) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (16.7)	2 (6.9)	2 (22.2)	4 (10.5)
INVESTIGATIONS	0	0	1 (11.1)	1 (2.6)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	0	1 (11.1)	1 (2.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (16.7)	2 (6.9)	1 (11.1)	3 (7.9)
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	2 (6.9)	0	2 (5.3)
MYALGIA	1 (16.7)	0	1 (11.1)	1 (2.6)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)
RENAL FAILURE ACUTE	0	1 (3.4)	0	1 (2.6)

[1]Study was 16 weeks in duration.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-18-1-5-ae-rha DATE: 11APR2016 9:10

追加表 34 : Table 18.1.6

Incidence of Treatment-Emergent Rhabdomyolysis Adverse Events (TEAE) Through End of Study by Study and Overall, by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1002/733-005 Through Week 26 (N =29) n (%)	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N =29) n (%)	733-012 End of Study (N =19) n (%)	Overall End of Study (N = 29) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	2 (6.9)	4 (13.8)	3 (15.8)	7 (24.1)
INVESTIGATIONS	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	1 (3.4)	1 (5.3)	2 (6.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	2 (6.9)	4 (13.8)	2 (10.5)	6 (20.7)
MUSCULOSKELETAL PAIN	2 (6.9)	2 (6.9)	1 (5.3)	3 (10.3)
MYALGIA	0	2 (6.9)	0	2 (6.9)
RHABDOMYOLYSIS	0	0	1 (5.3)	1 (3.4)
RENAL AND URINARY DISORDERS	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)
RENAL FAILURE ACUTE	1 (3.4)	1 (3.4)	0	1 (3.4)

追加表 35 : Table 18.1.8

Incidence of Rhabdomyolysis Disorders Treatment-Emergent Adverse Events by Treatment Group and Maximum Severity:
HoFH Indication – Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

System Organ Class Preferred Term	UP1002/733-005 End of Study Week 78 (N =29) n (%)			Overall End of Study (N =29) n (%)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (3.4)	3 (10.3)	0	3 (10.3)	3 (10.3)	1 (3.4)
INVESTIGATIONS	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	1 (3.4)	0	1 (3.4)	1 (3.4)	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (10.3)	1 (3.4)	0	4 (13.8)	1 (3.4)	1 (3.4)
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (3.4)	1 (3.4)	0	2 (6.9)	1 (3.4)	0
MYALGIA	2 (6.9)	0	0	2 (6.9)	0	0
RHABDOMYOLYSIS	0	0	0	0	0	1 (3.4)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0
RENAL FAILURE ACUTE	0	1 (3.4)	0	0	1 (3.4)	0

追加表 36 : Table 18.1.9

Treatment-Emergent Rhabdomyolysis Adverse Events by Time of Onset Through Week 26: 733-005/012

System Organ Class Preferred Term	Intervals 0-2 Weeks (N=29) n (%)	>2-6 Weeks (N=28) n (%)	>6-10 Weeks (N=27) n (%)	>10-14 Weeks (N=27) n (%)	>14-18 Weeks (N=26) n (%)	>18-22 Weeks (N=25) n (%)	>22-26 Weeks (N=24) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	1 (3.8)	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	0	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	1 (3.4)	0	0	0	1 (3.8)	0	0
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0
RENAL FAILURE ACUTE	0	1 (3.6)	0	0	0	0	0

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-18-1-9-ae-rha DATE: 11APR2016 9:10

追加表 37 : Table 18.1.10

Treatment-Emergent Rhabdomyolysis Adverse Events by Time of Onset Week 26 Through EOS: 733-005/012

System Organ Class Preferred Term	Intervals >26-36 Weeks (N=23) n (%)	>36-46 Weeks (N=23) n (%)	>46-56 Weeks (N=23) n (%)	>56-78 Weeks (N=23) n (%)	>78-102 Weeks (N=20) n (%)	>102-126 Weeks (N=19) n (%)	>126 Weeks (N=18) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	1 (4.3)	1 (4.3)	0	1 (4.3)	0	0	3 (16.7)
INVESTIGATIONS	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (5.6)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (5.6)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	2 (11.1)
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)
MYALGIA	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)	0	0	0
RHABDOMYOLYSIS	0	0	0	0	0	0	1 (5.6)

Note: Each adverse event is classified once according to the interval where the event started.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\t-18-1-10-ae-rha DATE: 11APR2016 9:10

追加表 38 : Table 18.1.11

Incidence of Rhabdomyolysis TEAE Through End of Study by Final Escalated Dose Level by System Organ Class and Preferred Term: HoFH Indication - Studies UP1002/733-005 and 733-012 (Safety Population)

	Final Escalated Dose Level, UP1002/733-005 and 733-012					
System Organ Class Preferred Term	5 mg (N=3) n (%)	10 mg (N=2) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	40 mg (N=7) n (%)	60 mg (N=11) n (%)	Total (N=29) n (%)
NUMBER OF SUBJECTS WITH AT LEAST ONE ADVERSE EVENT	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	5 (45.5)	7 (24.1)
INVESTIGATIONS	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
BLOOD CREATINE PHOSPHOKINASE INCREASED	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	0	1 (50.0)	0	1 (14.3)	4 (36.4)	6 (20.7)
MUSCULOSKELETAL PAIN	0	1 (50.0)	0	0	2 (18.2)	3 (10.3)
MYALGIA	0	0	0	0	2 (18.2)	2 (6.9)
RHABDOMYOLYSIS	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (3.4)
RENAL AND URINARY DISORDERS	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (3.4)
RENAL FAILURE ACUTE	0	1 (50.0)	0	0	0	1 (3.4)

追加表 39 : Table 28.1

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by MTD Dose and Overall
(Efficacy and Safety Phases) (Safety Population) Study 733-030

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	60 mg (N=0)	(N=9)
Number of subjects with at least one adverse event	2(100.0)	1(100.0)	5(100.0)	1(100.0)	0	9(100.0)
Gastrointestinal disorders	2(100.0)	1(100.0)	5(100.0)	1(100.0)	0	9(100.0)
Diarrhoea	2(100.0)	0	5(100.0)	1(100.0)	0	8(88.9)
Nausea	1(50.0)	0	1(20.0)	0	0	2(22.2)
Abdominal distension	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Abdominal pain lower	0	1(100.0)	0	0	0	1(11.1)
Dental caries	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Faeces soft	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Flatulence	0	1(100.0)	0	0	0	1(11.1)
Haemorrhoids	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Infections and infestations	2(100.0)	1(100.0)	4(80.0)	1(100.0)	0	8(88.9)
Nasopharyngitis	2(100.0)	1(100.0)	3(60.0)	0	0	6(66.7)
Gastroenteritis	1(50.0)	1(100.0)	1(20.0)	0	0	3(33.3)
Influenza	0	0	1(20.0)	1(100.0)	0	2(22.2)
Periodontitis	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Pneumonia	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
General disorders and administration site conditions	1(50.0)	0	3(60.0)	0	0	4(44.4)
Chest pain	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Device breakage	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Feeling abnormal	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Malaise	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-28-1-AE DATE: 14MAR2016 12:36

追加表 39 : Table 28.1

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by MTD Dose and Overall
(Efficacy and Safety Phases) (Safety Population) Study 733-030

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	60 mg (N=0)	(N=9)
Injury, poisoning and procedural complications	1(50.0)	0	3(60.0)	0	0	4(44.4)
Chemical burn of skin	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Contusion	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Heat stroke	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Subcutaneous haematoma	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Tooth fracture	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	3(60.0)	0	0	3(33.3)
Anaemia	0	0	2(40.0)	0	0	2(22.2)
Iron deficiency anaemia	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Investigations	1(50.0)	1(100.0)	1(20.0)	0	0	3(33.3)
Liver function test abnormal	1(50.0)	1(100.0)	1(20.0)	0	0	3(33.3)
Blood creatine phosphokinase increased	0	1(100.0)	0	0	0	1(11.1)
White blood cell count decreased	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1(50.0)	0	1(20.0)	0	0	2(22.2)
Back pain	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Myalgia	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Nervous system disorders	1(50.0)	1(100.0)	0	0	0	2(22.2)
Headache	1(50.0)	1(100.0)	0	0	0	2(22.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1(50.0)	0	1(20.0)	0	0	2(22.2)
Drug eruption	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-28-1-AE DATE: 14MAR2016 12:36

追加表 39 : Table 28.1

Treatment-Emergent Adverse Events by MedDRA System Organ Class and Preferred Term by MTD Dose and Overall
(Efficacy and Safety Phases) (Safety Population) Study 733-030

System Organ Class/ Preferred Term [a]	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE					All Subjects
	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	60 mg (N=0)	(N=9)
Eczema	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Pruritus allergic	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Rash	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Cardiac disorders	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Palpitations	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Hepatobiliary disorders	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Hepatic function abnormal	1(50.0)	0	0	0	0	1(11.1)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)
Decreased appetite	0	0	1(20.0)	0	0	1(11.1)

[a] System organ classes and preferred terms are coded using the MedDRA dictionary (Version 17.0). System organ classes and preferred terms are listed in descending order of frequency. A subject with multiple occurrences of an AE is counted only once in the System Organ Class and Preferred Term category.

PROGRAM NAME: P:\Aegerion\Japan NDA\PMDA Requests\Biostats\Tables\T-28-1-AE DATE: 14MAR2016 12:36