表 18－1　試験スケジュール

Study Procedures	Screening (Day -28 to -2)	Period 1				Washout[a] Day 9	Period 2				Study Completion/ET Day 22[b]
		Check-in Day -1	Day 1	Day 2 to 7	Day 8		Day 10	Day 11 to 14	Day 15	Day 16 to 21	
Confined to the CRU		X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Discharge											X
Informed Consent	X										
Demographics	X										
Medical History	X	X[c]									
Height, Weight, and BMI	X										
Physical Exam		X									X[d]
12-lead ECG	X										X
Vital Signs[e]	X	X	X	X	X		X		X	X	X
AE Evaluations			X	X	X		X	X	X	X	X
HDYF? Inquiry		X	X	X	X		X	X	X	X	X
Randomization			X								
Lomitapide Dose[f]			X						X		
Atorvastatin Dose[g]								X	X	X	X
Lomitapide PK Blood Samples[h]			X	X	X				X	X	X
Atorvastatin PK Blood Samples[i]									X	D16/17	
Low-fat diet[j]		X	X	D2/3				D14	X	D16/17	
Clinical Laboratory Evaluations	X	X					X	D14		D21[k]	ET
Hepatitis and HIV Screen	X										
Drug Screen[l]	X	X									
Pregnancy Test[m]	X	X								D21	ET

略号：AE = 有害事象、BMI = 体格指数、CRU = 治験実施施設、ECG = 心電図、ET = 試験の早期中止、HDYF? =「気分はいかがですか？」、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、PK = 薬物動態

a. 第 1 期と第 2 期の間に 1 日間の休薬期間を設定し、第 1 期と第 2 期の本剤の投与間隔を 14 日間とした。本休薬期間中も、被験者は CRU に滞在し続けた。
b. Day 22 に全ての試験手順を完了後は、被験者は自由に退所できた。治験責任医師の裁量で一昼夜滞在後、Day 23 に退所することも可能であった。
c. 病歴の中間評価のみ実施した。
d. 簡略した診察のみ実施した。
e. バイタルサイン（呼吸数、口腔体温、座位血圧及び脈拍数）をスクリーニング時に測定した。座位血圧及び脈拍数を Day −1 及び 10 の本剤投与前（0 時間）、並びに投与後約 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間に測定した。
f. 本剤を夕食後 2 時間以上経過した後に投与した。
g. 1 群：Day 11～21 の夕刻（Day 1 の本剤投与とほぼ同時刻［Day 15 は本剤投与直前］）に、アトルバスタチンを投与した。2 群：Day 12～22 の朝（本剤投与約 12 時間後）にアトルバスタチンを投与した。
h. 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度測定用の血液検体を、本剤投与前、並びに本剤投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。第 2 期 2 群の本剤投与 12 時間後の検体をアトルバスタチン投与前に採取した。
i. 血漿中アトルバスタチン濃度測定用の血液検体（1 群は Day 15、2 群は Day 16）を、アトルバスタチン投与前 30 分以内、並びにアトルバスタチン投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後に採取した。
j. 本剤投与 1 日前、本剤投与日、及び本剤投与後の 2 日間、低脂肪食（脂肪はカロリーの 20%未満）が提供された。
k. 治験終了時点で臨床検査値が基準範囲内の被験者のみ（治験責任医師によって臨床的に重要ではないと判断された場合を除く）退所した。
l. スクリーニング時の薬物スクリーニング検査ではアルコール検査を実施せず、入所時（Day−1）の薬物スクリーニング検査ではアルコール検査を実施した。
m. 女性被験者のみ対象とした。

18.3 成績

18.3.1 被験者の内訳

本試験には 32 例（男性 16 例、女 16 例）が組入れられた。全ての被験者に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。

1 群の 3 例及び 2 群の 1 例で、第 2 期（15 日目）の投与前に血漿中ロミタピドが検出された（0.0260～0.0354 ng/mL）が、いずれの濃度も定量下限付近であり、それぞれの被験者の C_{max} の 5%未満であったことから、これらの被験者を薬物動態解析に含めた。

18.3.2 被験者背景

治験薬の投与を受けた被験者のスクリーニング時の人口統計学的特性を表 18－2 に示す。

被験者の平均年齢は 40 歳、体重及び BMI の平均値は 74.7 kg 及び 26.4 kg/m^2 であった。1 群と 2 群の人口統計学的特性はほぼ同様であった。

表 18－2　人口統計学的特性－無作為割付けされた被験者

		Arm 1 (N=16)	Arm 2 (N=16)	Overall (N=32)
Age (years)	Mean (SD)	41 (9.1)	39 (9.5)	40 (9.2)
Sex	Male Female	8 (50%) 8 (50%)	8 (50%) 8 (50%)	16 (50%) 16 (50%)
Race	White Black or African American Asian	8 (50%) 8 (50%) ---	13 (81.3%) 2 (12.5%) 1 (6.3%)	21 (65.6%) 10 (31.3%) 1 (3.1%)
Weight (kg)	Mean (SD)	76.4 (9.24)	73.0 (10.88)	74.7 (10.09)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.5 (2.55)	26.4 (2.76)	26.4 (2.61)

略号：BMI = 体格指数、SD = 標準偏差
注：%は無作為化された被験者に対する割合を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-1

18.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

32 例に本剤 20 mg を 2 回投与及びアトルバスタチン 80 mg を 11 回投与した（本剤の総投与量 40 mg、アトルバスタチンの総投与量 880 mg）。

18.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

18.3.5 薬物動態の結果

18.3.5.1 ロミタピドの薬物動態

本剤を単独投与又は本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）、及び本剤を単独投与又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータを表 18－3 に示す。また、本剤を単独投与したときと本剤をアトルバスタチンと併用投与［同時に併用投与（1 群）又は 12 時間間隔で投与（2 群）］したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較を表 18－4 に、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）と本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較を表 18－5 に示す。

表 18－3　本剤を単独投与、並びに本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団

	Arm 1		Arm 2	
PK Parameter	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)	Lomitapide (N = 15)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)
C_{max} (ng/mL)	0.940 (34.5)	2.00 (52.9)	1.09 (49.8)	1.39 (40.0)
t_{max} (hr)[a]	6.00 (3.00, 10.0)	10.0 (3.00, 23.8)	8.02 (4.00, 12.0)	8.00 (5.00, 11.8)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	36.4 (38.4)	71.5 (45.3)	38.8 (40.8)	50.5 (26.0)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	40.4 (40.8)	76.7 (45.1)	42.8 (39.6)	55.8 (25.2)
$t_{1/2}$ (hr)	50.7 (22.1)	50.4 (21.8)	52.0 (19.5)	54.7 (28.5)

a.　中央値（最小値, 最大値）
幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-2

表 18－4　本剤を単独投与、並びに本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Arm	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	Atorvastatin + Lomitapide Coadministration on Day 15 (Test)	LS Mean[c] N[b]	Lomitapide on Day 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Arm 1	C_{max} (ng/mL)	16	2.00	16	0.940	213	(183 , 249)	<0.0001
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	16	71.5	16	36.4	196	(173 , 222)	<0.0001
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	16	76.7	16	40.4	190	(168 , 215)	<0.0001
Arm 2	C_{max} (ng/mL)	15	1.36	15	1.09	125	(112 , 140)	0.0036
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	15	50.2	15	38.8	130	(119 , 141)	<0.0001
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	15	55.7	15	42.8	130	(121 , 141)	<0.0001

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
1 例（被験者番号 29［2 群］）は Day 1 の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度が全て定量下限未満であったため、解析の対象から除外した。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。
b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。
c. 分散分析（ANOVA）に基づく C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケール（すなわち幾何平均値）に逆変換して算出した。
d. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
e. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-3

表 18－5　本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）と本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Analyte	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	Atorvastatin + Lomitapide Coadministration Administered 12 Hours Apart in Arm 2 (Test)	LS Mean[c] N[b]	Atorvastatin + Lomitapide Coadministration Administered Simultaneously in Arm 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Lomitapide	C_{max} (ng/mL)	15	1.36	16	2.00	68.1	(51.7 , 89.6)	0.0243
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	15	50.2	16	71.5	70.3	(56.4 , 87.6)	0.0109
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	15	55.7	16	76.7	72.7	(58.4 , 90.4)	0.0189

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
1 例（被験者番号 29［2 群］）は Day 1 の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度が全て定量下限未満であったため、解析の対象から除外した。
a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。
b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。
c. ANOVA に基づく C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の比を直線スケール（すなわち幾何平均値）に逆変換して算出した。
d. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
e. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-4

18.3.5.2 M1 の薬物動態

本剤を単独投与又は本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）、及び本剤を単独投与又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間の間隔を空けて投与したとき（2 群）の血漿中 M1 の薬物動態パラメータを表 18－6 に示す。また、本剤を単独投与したときと本剤をアトルバスタチンと併用投与［同時に併用投与（1 群）又は 12 時間間隔で投与（2 群）］したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較を表 18－7 に、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）と本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較を表 18－8 に示す。

表 18－6　本剤を単独投与、並びに本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

	Arm 1		Arm 2	
PK Parameter	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)	Lomitapide (N = 15)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)
C_{max} (ng/mL)	2.24 (22.8)	2.11 (31.9)	2.38 (25.5)	2.66 (25.4)
t_{max} (hr)[a]	6.02 (4.00, 10.0)	10.0 (4.00, 23.8)	8.00 (4.00, 12.0)	8.00 (5.07, 11.8)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	76.8 (34.4)	76.3 (36.0)	68.3 (33.0)	77.6 (27.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	79.1 (34.7)	78.7 (36.3)	70.0 (32.8)	79.2 (27.8)
$t_{1/2}$ (hr)	34.0 (17.7)	35.2 (16.2)	31.2 (24.0)	32.3 (18.2)

a.　中央値（最小値, 最大値）
幾何平均値（CV%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-5

表 18－7　本剤を単独投与、並びに本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Arm	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Atorvastatin + Lomitapide Coadministration on Day 15 (Test)	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Lomitapide on Day 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Arm 1	C_{max} (ng/mL)	16	2.11	16	2.24	94.4	(83.9 , 106)	0.4019
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	16	76.3	16	76.8	99.4	(88.7 , 111)	0.9219
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	16	78.7	16	79.1	99.4	(89.0 , 111)	0.9285
Arm 2	C_{max} (ng/mL)	15	2.65	15	2.38	111	(105 , 118)	0.0062
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	15	78.2	15	68.3	115	(109 , 120)	0.0001
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	15	79.8	15	70.0	114	(109 , 119)	0.0001

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
1 例（被験者番号 29［2 群］）は Day 1 の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度が全て定量下限未満であったため、解析の対象から除外した。
a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。
b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。
c. ANOVA に基づく C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケール（すなわち幾何平均値）に逆変換して算出した。
d. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数の比は自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
e. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-6

表 18－8　本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）と本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Analyte	Parameter (Unit)[a]	N[b]	LS Mean[c] Atorvastatin + Lomitapide Coadministration Administered 12 Hours Apart in Arm 2 (Test)	N[b]	LS Mean[c] Atorvastatin + Lomitapide Coadministration Administered Simultaneously in Arm 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
M1	C_{max} (ng/mL)	15	2.65	16	2.11	125	(105 , 149)	0.0369
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	15	78.2	16	76.3	102	(84.4 , 124)	0.8335
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	15	79.8	16	78.7	101	(83.5 , 123)	0.9017

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
被験者番号 29（2 群）は Day 1 の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度が全て定量下限未満であったため、統計解析の対象から除外した。
a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。
b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。
c. ANOVA に基づく C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケール（すなわち幾何平均値）に逆変換して算出した。
d. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
e. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-7

18.3.5.3 M3 の薬物動態

本剤を単独投与又は本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）したとき、及び本剤を単独投与又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータを表 18－9 に示す。また、本剤を単独投与したときと本剤をアトルバスタチンと併用投与［同時に併用投与（1 群）又は 12 時間間隔で投与（2 群）］したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較を表 18－10 に、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）と本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較を表 18－11 に示す。

表 18－9　本剤を単独投与、並びに本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

	Arm 1		Arm 2	
PK Parameter	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)	Lomitapide (N = 15)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)
C_{max} (ng/mL)	32.3 (40.6)	27.2 (62.0)	28.5 (29.9)	35.9 (27.3)
t_{max} (hr)[a]	4.00 (3.00, 12.0)	6.00 (3.00, 23.8)	6.00 (3.00, 10.0)	5.00 (3.00, 8.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	434 (65.5)	475 (55.0)	410 (32.6)	542 (31.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	469 (68.6)[b]	487 (54.4)	406 (30.8)[b]	553 (32.4)[c]
$t_{1/2}$ (hr)	50.2 (25.6)[b]	43.2 (18.4)	48.0 (33.4)[b]	49.7 (21.9)[c]

a.　中央値（最小値，最大値）
b.　N = 14
c.　N = 15
幾何平均値（CV%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-8

表 18－10　本剤を単独投与、並びに本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与（1 群）又はアトルバスタチンを 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Arm	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Atorvastatin + Lomitapide Coadministration on Day 15 (Test)	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Lomitapide on Day 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Arm 1	C_{max} (ng/mL)	16	27.2	16	32.3	84.3	(67.7 , 105)	0.1895
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	16	475	16	434	110	(94.2 , 128)	0.3051
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	492	14	469	105	(88.9 , 124)	0.6223
Arm 2	C_{max} (ng/mL)	15	36.1	15	28.5	127	(116 , 139)	0.0005
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	15	550	15	410	134	(127 , 142)	<0.0001
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	13	544	13	399	136	(128 , 144)	<0.0001

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
被験者番号 12 及び 30（1 群）は Day 1 の M3 の $AUC_{0-\infty}$が欠測していたため、統計解析の対象から除外した。
被験者番号 29（2 群）は Day 1 の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度が全て定量下限未満であったため、統計解析の対象から除外した。
被験者番号 4（2 群）は Day 1 の M3 の $AUC_{0-\infty}$が欠測していたため、統計解析の対象から除外した。
被験者番号 16（2 群）Day 15 の M3 の $AUC_{0-\infty}$が欠測していたため、統計解析の対象から除外した。
a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。
b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。
c. AANOVA に基づく C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケール（すなわち幾何平均値）に逆変換して算出した。
d. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
e. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-9

表 18－11　本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）と本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Analyte	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Atorvastatin + Lomitapide Coadministration Administered 12 Hours Apart in Arm 2 (Test)	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Atorvastatin + Lomitapide Coadministration Administered Simultaneously in Arm 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
M3	C_{max} (ng/mL)	15	36.1	16	27.2	133	(101 , 175)	0.0943
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	15	550	16	475	116	(89.1 , 150)	0.3508
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	562	16	487	115	(88.2 , 151)	0.3714

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
被験者番号 29（2 群）は Day 1 の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度が全て定量下限未満であったため、統計解析の対象から除外した。
a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。
b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。
c. ANOVA に基づく C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケール（すなわち幾何平均値）に逆変換して算出した。
d. パラメータの自然対数変換値の平均値に対する比（%）を示した。自然対数変換値の比を直線スケールに逆変換して算出した。
e. パラメータの自然対数変換値の平均値の比に対する 90%信頼区間（%）を示した。信頼区間の上限値及び下限値は自然対数変換値を線形スケールに逆変換して算出した。
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-10

18.3.5.4 アトルバスタチンの薬物動態

本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）、及び 12 時間間隔で投与したとき（2 群）のアトルバスタチンの薬物動態パラメータを表 18－12 に示す。

表 18－12　本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき（1 群）又は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき（2 群）のアトルバスタチンの薬物動態パラメーター－薬物動態解析対象集団

	Arm 1	Arm 2
PK Parameter	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)	Lomitapide + Atorvastatin Coadministration (N = 16)
C_{max} (ng/mL)	35.1 (73.7)	74.0 (74.3)
t_{max} (hr)[a]	2.00 (1.00, 12.0)	2.00 (1.00, 2.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	187 (35.3)	232 (49.9)

a.　中央値（最小値, 最大値）
幾何平均値（CV%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 11-11

18.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）に基づいて集計した。

18.3.6.1 有害事象

本試験で発現した被験薬投与下の有害事象（TEAE）の概略を表 18－13 に示す。また、SOC 及び PT に基づいて集計した TEAE を表 18－14 に、被験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 18－15 に示す。

本試験期間中、17 例（53.1%）に 40 件の TEAE が認められた。そのうちの 13 例（40.6%）に発現した 30 件の TEAE が、本剤と関連があるかもしれないと判断された。アトルバスタチンと関連があるかもしれないと判断された TEAE はなかった。これらの TEAE の重症度は、いずれも軽度であった。

第 1 期で本剤を単独投与したときの TEAE の発現率は、1 群と 2 群で同じあった（各 2 例［12.5%］）。本剤を単独投与したときと比較して、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときの TEAE の発現率が増加した（9 例［56.3%］）が、本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときでは、TEAE の発現率は同程度であった（3 例［18.8%］）。

表 18－13　TEAE の概略－安全性解析対象集団

	Arm 1			Arm 2			
	Period 1	Period 2		Period 1	Period 2		
	Lomitapide (N = 16)	Atorvastatin (N = 16)	Atorvastatin+Lomitapide Coadministration (N = 16)	Lomitapide (N = 16)	Atorvastatin (N = 16)	Atorvastatin+Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Subjects with adverse events	2 (12.5%)	2 (12.5%)	9 (56.3%)	2 (12.5%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)	17 (53.1%)
Number of adverse events	4	6	21	2	1	6	40
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	---	---	---	---	---	---	---
Severity (all adverse events)							
Mild	2 (12.5%)[4]	2 (12.5%)[6]	9 (56.3%)[21]	2 (12.5%)[2]	1 (6.3%)[1]	3 (18.8%)[6]	17 (53.1%)[40]
Moderate	---	---	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---	---	---
Total	2 (12.5%)[4]	2 (12.5%)[6]	9 (56.3%)[21]	2 (12.5%)[2]	1 (6.3%)[1]	3 (18.8%)[6]	17 (53.1%)[40]
Severity (Possibly Related and Related to Study Drug)							
Mild	---	2 (12.5%)[6]	9 (56.3%)[20]	---	---	2 (12.5%)[4]	13 (40.6%)[30]
Moderate	---	---	---	---	---	---	---
Severe	---	---	---	---	---	---	---
Total	---	2 (12.5%)[6]	9 (56.3%)[20]	---	---	2 (12.5%)[4]	13 (40.6%)[30]
Relationship to Lomitapide							
Not Related	2 (12.5%)[2]	---	---	1 (6.3%)[1]	1 (6.3%)[1]	1 (6.3%)[1]	4 (12.5%)[5]
Unlikely Related	1 (6.3%)[2]	---	1 (6.3%)[1]	1 (6.3%)[1]	---	1 (6.3%)[1]	4 (12.5%)[5]

表 18－13　TEAE の概略－安全性解析対象集団（続き）

	Arm 1			Arm 2			
	Period 1	Period 2		Period 1	Period 2		
	Lomitapide (N = 16)	Atorvastatin (N = 16)	Atorvastatin+Lomitapide Coadministration (N = 16)	Lomitapide (N = 16)	Atorvastatin (N = 16)	Atorvastatin+Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Possibly Related	---	2 (12.5%)[6]	9 (56.3%)[20]	---	---	2 (12.5%)[4]	13 (40.6%)[30]
Related	---	---	---	---	---	---	---
Relationship to Atorvastatin							
Not Related	2 (12.5%)[4]	2 (12.5%)[6]	9 (56.3%)[21]	2 (12.5%)[2]	1 (6.3%)[1]	3 (18.8%)[6]	17 (53.1%)[40]
Unlikely Related	---	---	---	---	---	---	---
Possibly Related	---	---	---	---	---	---	---
Related	---	---	---	---	---	---	---

( ) = TEAE 発現率、[ ] = TEAE 発現件数、N = 安全性解析対象集団の被験者数
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 12-1

表 18－14　TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 16.1 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Arm 1 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 1 Period 2 Atorvastatin (N = 16)	Arm 1 Period 2 Atorvastatin+ Lomitapide Coadministration (N = 16)	Arm 2 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 2 Period 2 Atorvastatin (N = 16)	Arm 2 Period 2 Atorvastatin+ Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Overall Total		2 (12.5) [4]	2 (12.5)[6]	9 (56.3) [21]	2 (12.5) [2]	1 (6.3) [1]	3 (18.8) [6]	17 (53.1) [40]
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (6.3) [1]**	**2 (12.5)[5]**	**8 (50.0) [14]**	**2 (12.5) [2]**	**0**	**2 (12.5) [5]**	**15 (46.9) [27]**
Diarrhoea	下痢	0	2 (12.5)[3]	8 (50.0) [8]	0	0	2 (12.5) [3]	12 (37.5) [14]
Abdominal pain	腹痛	0	1 (6.3) [2]	3 (18.8) [3]	0	0	1 (6.3) [1]	5 (15.6) [6]
Nausea	悪心	0	0	3 (18.8) [3]	0	0	0	3 (9.4) [3]
Lip dry	口唇乾燥	0	0	0	2 (12.5) [2]	0	0	2 (6.3) [2]
Constipation	便秘	0	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	1 (3.1) [1]
Toothache	歯痛	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	0	1 (3.1) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**2 (12.5) [2]**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**1 (6.3) [1]**	**3 (9.4) [4]**
Blister	水疱	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	1 (6.3) [1]	1 (3.1) [2]
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	1 (3.1) [1]
Skin irritation	皮膚刺激	0	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	1 (3.1) [1]
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**3 (18.8) [3]**	**0**	**0**	**0**	**3 (9.4) [3]**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	3 (18.8) [3]	0	0	0	3 (9.4) [3]
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (6.3) [1]**	**1 (6.3) [1]**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**3 (9.4) [3]**
Headache	頭痛	1 (6.3) [1]	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	2 (6.3) [2]
Dizziness	浮動性めまい	0	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	1 (3.1) [1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1) [1]**
Neck pain	頚部痛	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	0	1 (3.1) [1]
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1) [1]**
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	0	1 (3.1) [1]

表 18－14　TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 16.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Arm 1 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 1 Period 2 Atorvastatin (N = 16)	Arm 1 Period 2 Atorvastatin+ Lomitapide Coadministration (N = 16)	Arm 2 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 2 Period 2 Atorvastatin (N = 16)	Arm 2 Period 2 Atorvastatin+ Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1) [1]**
Flushing	潮紅	0	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	1 (3.1) [1]

( ) = TEAE 発現率、[ ] = TEAE 発現件数、N = 安全性解析対象集団の被験者数
MedDRA（Version 16.1）を用いて有害事象を分類した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 12-2

表 18－15　治験薬との因果関係が否定できない TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 16.1 **System Organ Class** Preferred Term	器官別大分類 基本語	Arm 1 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 1 Period 2 Atorvastatin+ Lomitapide Coadministration (N = 16)	Arm 2 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 2 Period 2 Atorvastatin+ Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Overall Total		0	9 (56.3) [20]	0	2 (12.5) [4]	11 (34.4) [24]
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**8 (50.0) [14]**	**0**	**2 (12.5) [4]**	**10 (31.3) [18]**
Diarrhoea	下痢	0	8 (50.0) [8]	0	2 (12.5) [3]	10 (31.3) [11]
Abdominal pain	腹痛	0	3 (18.8) [3]	0	1 (6.3) [1]	4 (12.5) [4]
Nausea	悪心	0	3 (18.8) [3]	0	0	3 (9.4) [3]
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**3 (18.8) [3]**	**0**	**0**	**3 (9.4) [3]**
Decreased appetite	食欲減退	0	3 (18.8) [3]	0	0	3 (9.4) [3]
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**1 (3.1) [1]**
Dizziness	浮動性めまい	0	1 (6.3) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**1 (3.1) [1]**
Skin irritation	皮膚刺激	0	1 (6.3) [1]	0	0	1 (3.1) [1]
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**1 (3.1) [1]**
Flushing	潮紅	0	1 (6.3) [1]	0	0	1 (3.1) [1]

( ) = TEAE 発現率、[ ] = TEAE 発現件数、N = 安全性解析対象集団の被験者数
MedDRA（Version 16.1）を用いて有害事象を分類した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 11～14 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルとアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を併用投与した。Day 16～21 の夕刻にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 12～15 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与し、Day 16 の朝（本剤投与から約 12 時間後）にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を投与した。Day 17～22 の朝にアトルバスタチン 80 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 12-3

18.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき、最も多く発現した TEAE は下痢であり、8 例（50.0%）に認められた。腹痛、悪心及び食欲減退も各 3 例（18.8%）に認められた。これらの TEAE は、治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判断された。

本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したとき、最も多く発現した TEAE は下痢であり、2 例（12.5%）に認められた。これらの TEAE は、治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判断された。本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときとに比べて、12 時間間隔で投与したときの TEAE 発現率が低かった。

18.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

18.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

18.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

18.3.6.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

18.3.6.2 臨床検査値

本試験中の血清生化学検査値（コレステロールを除く）及び血液学的検査値の平均値に問題となる変化は認められなかった。臨床検査値において、基準値逸脱が散見されたものの、概して一過性であり、臨床的に問題ではないと判断された。

コレステロールの平均値（1 群及び 2 群）はベースライン（Day −1：それぞれ 5.32 及び 4.90 mmol/L）と比較して 21 日目（それぞれ 2.84 及び 2.80 mmol/L）に低下したが、いずれも基準値を下回らなかった。これらの変動は、本剤及びアトルバスタチンの作用機序に基づくものと推察された。臨床検査値の一覧を 5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.1-1～Table 14.3.4.1-5 に示す。

18.3.6.3 バイタルサイン

以下の所見を除き、本試験中の座位血圧及び心拍数の平均値に臨床的に問題となる所見は認められなかった。本試験中にバイタルサインの一部のパラメータに基準値逸脱が散見されたものの、概して一過性であった。

本剤が投与された 8 例（25.0%）において、臨床的に問題となる収縮期血圧及び拡張期血圧の変動（ベースラインからの変化：それぞれ 30 mmHg 超及び 20 mmHg 超）が、散発的かつ一過性に認められた。これらの変動は本剤及びアトルバスタチンの投与と関連なしと判断された。各被験者の収縮期血圧及び拡張期血圧は概ね基準値内であった。1 群の第 2 期に本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与した 1 例（被験者 001）で、収縮期血圧及び拡張期血圧の低下と関連する、浮動性めまい、潮紅、悪心が認められた（5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.2-1～Table 14.3.4.2-3）。

18.3.6.4 12 誘導心電図

スクリーニング時及び試験終了時の 12 誘導心電図に、臨床的に問題となる所見は認めなかった（5.3.3.4-6 AEGR-733-024 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8-7）。

18.3.7 結論

<u>薬物動態</u>

本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときの血漿中ロミタピドの曝露量（C_{max} と AUC）は、本剤を単独投与したときと比較して約 2 倍高かった。本剤を単独投与、及び本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときの血漿中ロミタピドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は、80%～125%の範囲外であった。本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの血漿中ロミタピドの曝露量（C_{max} と AUC）は、本剤を単独投与したときと比較してわずかに高かった（約 1.3 倍の増加）。本剤を単独投与、及び本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの血漿中ロミタピドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は、80%～125%の範囲外であった。

本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの血漿中ロミタピドの曝露量は、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときよりも低く（約 0.7 倍）、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であった。

本剤を単独投与したときの血漿中 M1 の曝露量（C_{max} と AUC）は、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき、及び本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与した

ときと同程度であり、C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は完全に 80%～125%の範囲に含まれた。

本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときと本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの血漿中 M1 の曝露量の比較では、AUC は同程度であったが、C_{max}は本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの方が約 1.3 倍高かった。AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は完全に 80%～125%の範囲に含まれたが、C_{max}の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であった。

本剤を単独投与したときと本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときの血漿中 M3 の曝露量の比較では、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であったが、C_{max}及びAUC_{0-t}の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であった。本剤を単独投与したときよりも本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの方が、血漿中 M3 の曝露量（C_{max}と AUC）は約 1.3～1.4 倍高く、C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であった。

本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときの血漿中 M3 の曝露量は、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときよりもわずかに高く（約 1.2～1.3 倍の増加）、C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲外であった。

本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与及び 12 時間間隔で投与したとき、アトルバスタチンは速やかに吸収され、いずれの投与群でも T_{max}（中央値）は 2.00 時間であった。

本剤をアトルバスタチンと 12 時間間隔で投与したときのアトルバスタチンの C_{max}及びAUC_{0-t}は、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したときと比較してそれぞれ約 2 倍及び約 1.2 倍に増加した。

<u>安全性</u>

本剤 20 mg を単独投与又はアトルバスタチン 80 mg と同時に併用投与若しくは 12 時間間隔で投与したときの忍容性は良好であった。

本剤を単独投与したときと比較して、本剤をアトルバスタチンと同時に併用投与したとき、TEAE の発現率が増加したが、12 時間間隔で投与したときでは TEAE の発現率は同程度であった。

臨床的に問題となる座位での収縮期血圧及び拡張期血圧の一過性の変動が 8 例に認められた。これらの変動は本剤及びアトルバスタチンの投与と関連なしと判断された。

本試験で、臨床検査値及び心電図に臨床的に問題となる所見は認めなかった。

本剤と弱い CYP3A4 阻害薬の併用投与は、臨床的に許容されると推察された。

19. AEGR-733-029 試験【参考資料】

5.3.3.4-7

19.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	健康女性被験者を対象として CYP3A4 の弱い阻害薬であるエチニルエストラジオール/ norgestimate（Ortho Cyclen®）がロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、無作為化、2 群、第 1 相試験（AEGR-733-029）
治験責任医師	T. Alex King, MD
治験実施医療機関	Covance Clinical Research Unit, Inc.
試験期間	2014 年 2 月 19 日～2014 年 4 月 24 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の原則に則って実施された。

19.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的： ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）及び主要な代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に対するシトクローム P450（CYP）3A4 の弱い阻害薬であるエチニルエストラジオール／norgestimate（Ortho Cyclen®、以下、OC 錠）の影響を評価すること。 副次目的： ・本剤を OC 錠と同時に併用投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したときのロミタピドの薬物動態に対する OC 錠の影響を比較すること。 ・本剤を OC 錠と同時に併用投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したときのロミタピドの代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に対する OC 錠の影響を比較すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、2 群比較
対象集団	喫煙していない健康な女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. 年齢が 18 歳以上 40 歳以下の喫煙していない健康な女性 2. BMI が 18.5 kg/m^2 超 30 kg/m^2 以下で、体重が 50 kg 超の者 3. 血圧、脈拍、12 誘導心電図、臨床検査などを含む身体所見及び詳細な病歴調査の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がない健康状態が良好な者 4. 本剤又は OC 錠に対する過敏症又は不耐性がない者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	5. クレアチニンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 1.5 倍未満であり、臨床的に問題となる値ではない者 6. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外は、臨床検査［生化学検査（8 時間以上の絶食）、全血球数及び尿検査］の結果が基準値範囲内にある者 7. スクリーニング時及び各期の試験実施施設入所時に、特定の薬物乱用の検査の結果が陰性の者（スクリーニング時：アルコールを含まず、入所時：アルコールを含む）（5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 Appendix A） 8. 肝炎ウイルスパネル（B 型肝炎表面抗原及び C 型肝炎ウイルス抗体を含む）及び HIV 抗体スクリーニングによる検査の結果が陰性の者（5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Appendix 16.1.1 Appendix A） 9. 妊娠する可能性がある者（閉経していない女性、又は外科的手術により妊孕力を喪失していない女性） スクリーニング時から本剤最終投与後 3 ヵ月の間、医学的に認知されている避妊法［ホルモン剤以外の殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入りペッサリー／子宮頸管キャップ、殺精子剤入り避妊用スポンジ、男性パートナーが殺精子剤入り男性用コンドームの使用に合意及び男性パートナーが不妊、又は自制（被験者の禁欲を報告し、更に他のバリア避妊法を使用することに合意する者）］により避妊する女性。本試験では、OC 錠を医学的に認知されている避妊法としない スクリーニング時及び各期の試験実施施設入所時の血清 β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査の結果が陰性の女性。試験実施施設入所時から本剤最終投与後 90 日の間、卵子提供を行わない女性 10. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思がある者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する場合には、本試験の対象から除外することとした。 1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系、胃腸系、神経系、精神系の問題となる病歴又は臨床症状を有すると治験責任医師が判断した者 2. 原因不明の乳房異常の病歴、又は臨床的に問題となる異常子宮出血を有すると治験責任医師が判断した者。 3. OC 錠を含む薬剤、食物、又はその他の化合物に対する問題となる過敏症、不耐性、アレルギーの既往がある者。治験責任医師が許可した場合を除く 4. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼす可能性のある胃又は腸管の手術歴、若しくは切除歴がある者（虫垂切除術、胆嚢摘出術又はヘルニアの修復は除く） 5. ジルベール症候群の既往を有する者、又は第 1 期の初回投与前にジルベール症候群を疑う臨床検査値異常が認められた者。 6. スクリーニング時に、QTcF が 470 ms 超、若しくは QTc 延長又はブルガダ症候群の既往など、臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常を有すると治験責任医師が判断した者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	7. 第 1 期の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内の薬物乱用の既往がある者 8. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、若しくは第 1 期の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にアルコール依存症又は薬物乱用の既往がある者［アルコール 1 単位＝ビール又はラガーの 1/2 パイント（285 mL）、ワイン 1 杯（125 mL）又は蒸留酒 1 オンス（30 mL）］ 9. 第 1 期の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチンを含有する製品（巻きタバコ、パイプ、葉巻、噛みタバコ、ニコチンパッチ、ニコチンドロップ、ニコチンガムなど）を使用した者 10. 第 1 期の試験実施施設入所前 30 日以内に他の治験に参加した者 11. 第 1 期の試験実施施設入所前 14 日以内に何らかの処方薬／処方製品を使用した者（OC 錠やセントジョーンズワートを含む CYP3A4 酵素誘導薬又は阻害薬は 30 日以内、5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験治験総括報告書 Appendix 16.1.1 Appendix B）。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く 12. 第 1 期の試験実施施設入所前 7 日以内に一般用の非処方薬（ビタミン剤、ミネラル剤、植物療法／ハーブ療法／植物由来製剤など）を使用した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く 13. 第 1 期の試験実施施設入所前 72 時間以内に、アルコール、グレープフルーツ（スターフルーツを含む）、又はカフェインを含有する食物や飲料を摂取した者。治験責任医師及び治験依頼者が許可した場合を除く 14. 同意書に署名した時点から試験終了時までの間、経口（予定されている OC 錠の投与を除く）、埋め込み型、注射、経皮の避妊薬を使用した者 15. 同意書に署名した時点から試験終了時までにホルモン補充療法を行った者 16. 末梢静脈からの採血が困難な者 17. スクリーニングの前 30 日間から試験終了時までの間に全血献血（500 mL）をする者、又はスクリーニングの前 2 週間から試験終了時までの間に血漿成分献血をする者 18. 第 1 期の試験実施施設入所前 2 ヵ月以内に血液製剤の投与を受けた者 19. 治験責任医師の判断により、本試験の完了及び／又は参加に影響を及ぼすと考えられる、急性又は慢性の疾患に罹患している者、試験の全ての手順が完了する前に入院（試験期間中の待機手術を含む）することが予定されている者、又は試験期間中に旅行を予定している者 20. 治験責任医師が本試験への参加が適切ではないと判断した者
目標被験者数	32 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（20 mg カプセル） 20 mg カプセル：L0401896 Ortho Cyclen®錠（OC 錠、1 錠中にエチニルエストラジオール 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg 含有、市販製剤）： 13JM826
対照薬、ロット番号	該当せず

項目	内容
投与方法	本剤及び OC 錠を以下のスケジュールに従って投与した。 1 群 第 1 期：1 日目の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を水 240 mL と共に投与した。 第 2 期：8 日目から 28 日目の夕刻（1 日目の本剤投与とほぼ同時刻）に、OC 錠を 1 日 1 回、水 240 mL と共に投与した。22 日目の OC 錠投与直後（夕食から 2 時間以上経過）に、本剤 20 mg を投与した。22 日目の投与時の総飲水量を 240 mL とした。 2 群 第 1 期：1 日目の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を水 240 mL と共に投与した。 第 2 期：9 日目から 29 日目の朝（1 日目に本剤を投与した時刻の約 12 時間後）に、OC 錠を 1 日 1 回、水 240 mL と共に投与した。22 日目の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を水 240 mL と共に投与した。
併用薬及び併用療法	第 1 期の試験実施施設入所日の前 30 日以内及び本試験期間中に治験薬を投与する他の治験への参加を禁止した。 第 1 期の試験実施施設入所日の 14 日前（酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日前）から試験終了時までの間、治験責任医師の許可が無い限り、その他の処方薬／処方製品の使用を禁止した。第 1 期の試験実施施設入所日の 7 日前から試験終了時までの間、一般用の非処方薬（ビタミン剤、ミネラル剤、植物療法／ハーブ療法／植物由来製剤など）の使用を禁止した。 治験責任医師（又は代理の者）が認めた場合、1 日 2 グラムまでのアセトアミノフェンの使用を許可した。医学的に緊急な場合を除いて、治験責任医師の事前の許可が無い、その他の併用薬の治験中の使用を禁止した。 被験者が試験期間中に使用した薬剤及びその使用理由を、全て原資料及び症例報告書（CRF）に記載した。
評価・検査項目	<u>有効性</u> 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） <u>薬物動態</u> • 血漿中ロミタピド、M1 及び M3、並びに ethinyl estradiol（EE）及び 17-deacetyl norgestimate（17-DNE）濃度の測定 血漿検体採取： 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度；本剤投与前、並びに本剤投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後 血漿中 EE 及び 17-DNE 濃度；OC 錠投与前 30 分以内、並びに OC 錠投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後（1 群［22 日目］、2 群［23 日目］）

項目	内容
評価・検査項目 （続き）	• 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 に関する以下の薬物動態パラメータの算出 時間 0 から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、最終相におけるみかけの消失半減期（$t_{1/2}$）、最終相におけるみかけの消失速度定数（λ_z） • EE 及び 17-DNE に関する以下の薬物動態パラメータの算出 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t} 安全性 • 有害事象 • バイタルサイン • 12 誘導心電図 • 臨床検査値 • 身体所見
評価・検査時期	表 19－1 のとおり
解析方法	主要薬物動態解析： ロミタピド、M1 及び M3 の薬物動態に及ぼす OC 錠の影響を、信頼区間（CI）を用いて評価した。 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} を自然対数変換した値を用い、分散分析（ANOVA）の混合効果モデルにより解析した。被験投与と対照投与の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%CI（逆対数）を算出した。 1 群 対照投与：1 日目（夕）に本剤を単独投与 被験投与：22 日目（夕）に本剤を OC 錠と同時に併用投与 2 群 対照投与：1 日目（夕）に本剤を単独投与 被験投与：22 日目（朝）に OC 錠を投与し、22 日目（夕）に本剤を投与 副次薬物動態解析： 本剤を OC 錠と同時に併用投与したとき、及び 12 時間間隔で投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態に及ぼす OC 錠の影響を、血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の自然対数変換した AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} 値を用いて一元配置 ANOVA で評価した。被験投与と対照投与の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比及びその 90%CI（逆対数）を算出した。 対照投与：1 群の 22 日目に本剤を OC 錠と同時に併用投与 被験投与：2 群の 22 日目（朝）に OC 錠を投与し、22 日目（夕）に本剤を投与 安全性の解析： 安全性評価項目の要約統計量を算出した。安全性データについて正式な統計解析は行わなかった。

表 19－1　試験スケジュール

Study Procedures	Screening (Day -28 to -2)	Period 1				Period 2				Study Completion/ET Day 29[b]
		Check-in Day -1	Day 1	Day 2 to 7	Day 8[a]	Day 9 to 20	Check-in Day 21	Day 22	Day 23 to 28	
Confined to the CRU		X	X	X			X	X	X	
Discharge					X					X
Informed Consent	X									
Demographics	X									
Medical History	X	X[c]					X[c]			
Height, Weight, and BMI	X									
Physical Exam		X			X[d]		X[d]			X[d]
12-lead ECG	X									X
Vital Signs[e]	X	X	X	X	X		X	X	X	X
AE Evaluations			X	X	X	D15[f]	X	X	X	X
HDYF? Inquiry		X	X	X	X	D15[f]	X	X	X	X
Randomization			X							
Lomitapide Dose[g]			X					X		
EE/Norgestimate Dose[h]					X	X	X	X	X	X
Lomitapide PK Blood Samples[i]			X	X	X			X	X	X
EE/Norgestimate PK Blood Samples[j]								X	D23/24	
Low-fat diet[k]		X	X	D2/3			X	X	D23/24	
Clinical Laboratory Evaluations	X	X		D7[l]			X		D28[l]	ET
Hepatitis and HIV Screen	X									
Drug Screen[m]	X	X					X			
Pregnancy Test	X	X					X		D28	ET

略号：AE = 有害事象、BMI = 体格指数、CRU = 治験実施施設、ECG = 心電図、EE = エチニルエストラジオール、ET = 早期中止、HDYF? = 「気分はいかがですか？」、HIV = ヒト免疫不全ウイルス、PK = 薬物動態

a. 第 2 期は、Day 8 に投与 168 時間後の薬物動態用検体を採取後直ちに開始した。Day 8 に全ての試験手順を終了後、被験者は自由に退所できることとした。被験者は、治験責任医師の判断で一昼夜滞在後、Day 9 に退所させることもできることとした。
b. Day 29 に全ての試験手順を終了後、被験者は自由に退所できることとした。ただし、治験責任医師の判断で被験者を Day 30 に退所させることもできることとした。
c. 病歴の中間評価を実施した。
d. 簡略した診察のみ実施した。
e. バイタルサイン（呼吸数、口腔体温、座位血圧及び脈拍数）をスクリーニング時に測定した。座位血圧及び脈拍数を入所時、本剤投与前（0 時間）、並びに投与約 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に測定した。
f. Day 15 に電話で新規又は未報告の有害事象の有無を調査した。電話中、被験者に対して「気分はいかがですか？」のような誘導しない質問を行った。
g. 夕食後 2 時間以上経過した後、本剤を投与した。
h. 1 群：Day 8～28 の夕刻（Day 1 の本剤投与とほぼ同時刻［Day 22 は本剤投与直前］）に、EE/ norgestimate（Ortho Cyclen®、以下、OC 錠）を 1 日 1 回投与した。Day 8 の夕刻（投与 168 時間後の薬物動態用検体を採取後、かつ退所前）に OC 錠を投与した。1 群の被験者は、Day 9～Day 20 まで OC 錠を被験者自身で 1 日 1 回服薬した。服薬日と服薬時刻を記録するため、被験者に服薬日誌を配布した。服薬の確認と記録のため、被験者は服薬日誌を治験実施施設に返却することとした。
   2 群：Day 9～29 の朝（本剤投与約 12 時間後）に OC 錠を投与した。2 群の被験者は。Day 9 から入所日の Day 21 まで OC 錠を被験者自身で 1 日 1 回服薬した。服薬日と服薬時刻を記録するため、被験者に服薬日誌を配布した。服薬の確認と記録のため、被験者は服薬日誌を治験実施施設に返却することとした。
i. 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度測定のための血液検体を本剤投与前、投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。
j. 血漿中 EE 及び 17-DNE 濃度測定のための血液検体を、1 群では Day 22 及び 2 群では Day 23 の OC 錠投与前 30 分以内、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、18 及び 24 時間後に採取した。
k. 本剤投与 1 日前、本剤投与日、及び本剤投与後の 2 日間、低脂肪食（脂肪からの供給エネルギーが 20%未満）が提供された。
l. 第 1 期の Day 8 及び治験終了時点に臨床検査値が基準範囲内の被験者のみ（治験責任医師によって臨床的に重要ではないと判断された場合を除く）退所した。
m. スクリーニング時の薬物スクリーニング検査ではアルコール検査を実施せず、入所時の薬物スクリーニング検査ではアルコール検査を実施した。

19.3 成績

19.3.1 被験者の内訳

本試験では合計 32 例（各群 16 例）に投与を行い、28 例（各群 14 例）が試験を完了した。中止理由は、1 群の 2 例（被験者番号 003 及び 030）の「その他」、及び 2 群の 2 例（被験者番号 001 及び 022）の同意撤回であった。被験者番号 003 の 1 例は服薬不遵守のため 24 日目（第 2 期）に、被験者番号 030 の 1 例は併用禁止薬（セファレキシン及びバイコジン）を使用したため 21 日目（第 2 期）に試験を中止した。被験者番号 001 の 1 例は 24 日目（第 2 期）に試験への参加を中断し、35 日目（第 2 期）の検査後に同意を撤回した。被験者番号 022 の 1 例は 19 日目（第 2 期）に同意を撤回した。全 32 例を薬物動態及び安全性解析対象集団とした。

19.3.2 被験者背景

治験薬の投与を受けた被験者の人口統計学的特性を表 19－2 に示す。

被験者の平均年齢は 29 歳、体重及び BMI の平均値はそれぞれ 66.4 kg 及び 25.2 kg/m^2 であった。

表 19－2　人口統計学的特性－安全性解析対象集団

		Arm 1 (N=16)	Arm 2 (N=16)	Overall (N=32)
Age (years)	Mean (SD)	30 (6.4)	29 (5.7)	29 (6.0)
Sex	Female	16 (100%)	16 (100%)	32 (100%)
Race	White Black or African American Other	7 (43.8%) 9 (56.3%) ---	5 (31.3%) 10 (62.5%) 1 (6.3%)	12 (37.5%) 19 (59.4%) 1 (3.1%)
Weight (kg)	Mean (SD)	64.7 (8.17)	68.1 (12.51)	66.4 (10.54)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	24.7 (2.87)	25.6 (3.34)	25.2 (3.09)

略号：BMI = 体格指数 、SD = 標準偏差
出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-1

19.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験を完了した 28 例のうち、23 例には本剤 20 mg を 2 回（総投与量 40 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 21 回（総投与量 5.985 mg）、3 例には本剤 20 mg を 2 回（総投与量 40 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 20 回（総投与量 5.700 mg）、1 例には本剤 20 mg を 2 回（総投与量 40 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 19 回（総投与量 5.415 mg）投与した。残りの 1 例には本剤 20 mg を 2 回（総投与量 40 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 10 回（総投与量 2.850 mg）投与した（被験者日誌を紛失したため、10 日目から 20 日目の OC 錠の投与状況を確認することができなかったが、第 2 期の入所時に全ての OC 錠の投与を口頭で確認した。記録にない 11 回の OC 錠も治験実施計画書に準じて投与したと判断した）。

試験を中止した 4 例のうち、被験者番号 003（24 日目に試験を中止）には本剤 20 mg を 2 回（総投与量 40 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 17 回（総投与量 4.845 mg）投与した。被験者番号 001（24 日目に試験を中断／35 日目に試験を中止）には本剤 20 mg を 2 回（総投与量 40 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 16 回（総投与量 4.560 mg）投与した。被験者番号 030（21 日目に試験を中止）には本剤 20 mg を 1 回（総投与量 20 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 6 回（総投与量 1.710 mg）投与した。被験者番号 022（19 日目に試験を中止）には本剤 20 mg を 1 回（総投与量 20 mg）及び OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）を 8 回（総投与量 2.280 mg）投与した。

19.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

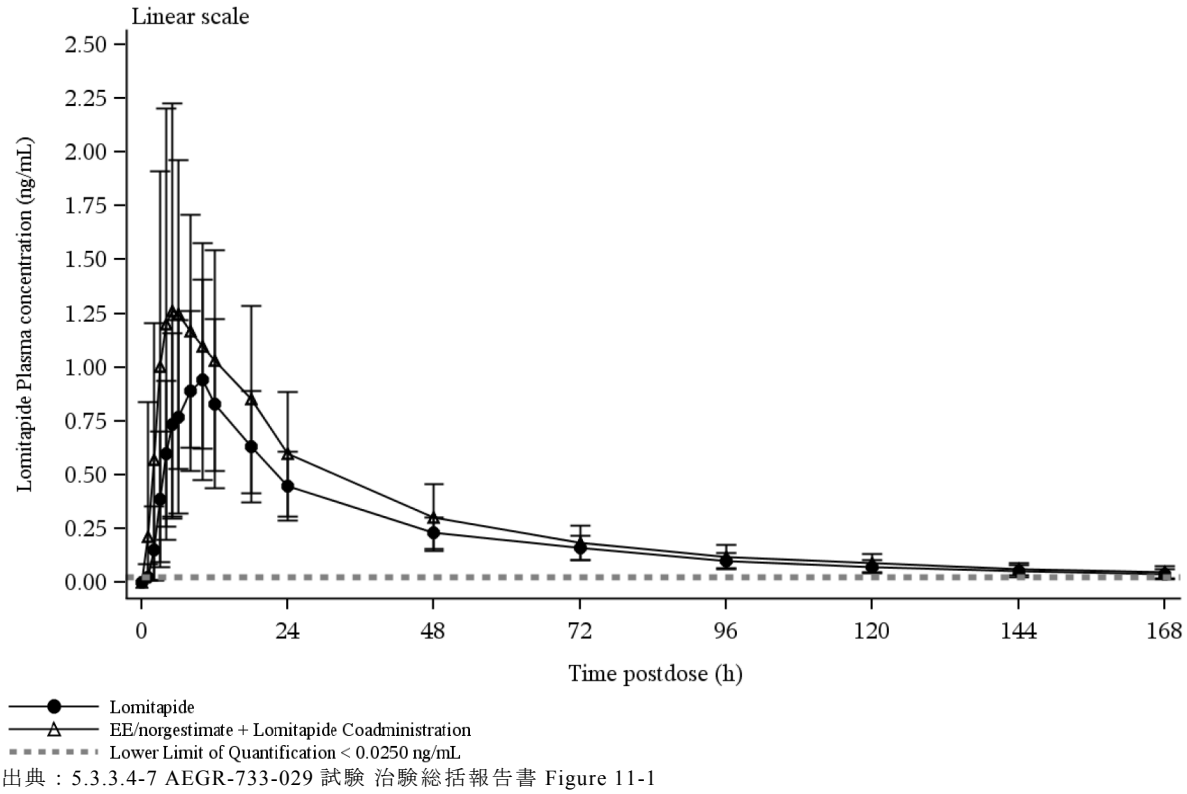
19.3.5 薬物動態の結果

19.3.5.1 ロミタピドの薬物動態

本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したとき、及び本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの濃度の時間推移を図 19－1 及び図 19－2 に、薬物動態パラメータを表 19－3 に示す。また、本剤を単独投与したときと本剤を OC 錠と併用投与［同時に併用投与（1 群）又は 12 時間間隔で投与（2 群）］したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較を表 19－4 に、本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較を表 19－5 に示す。

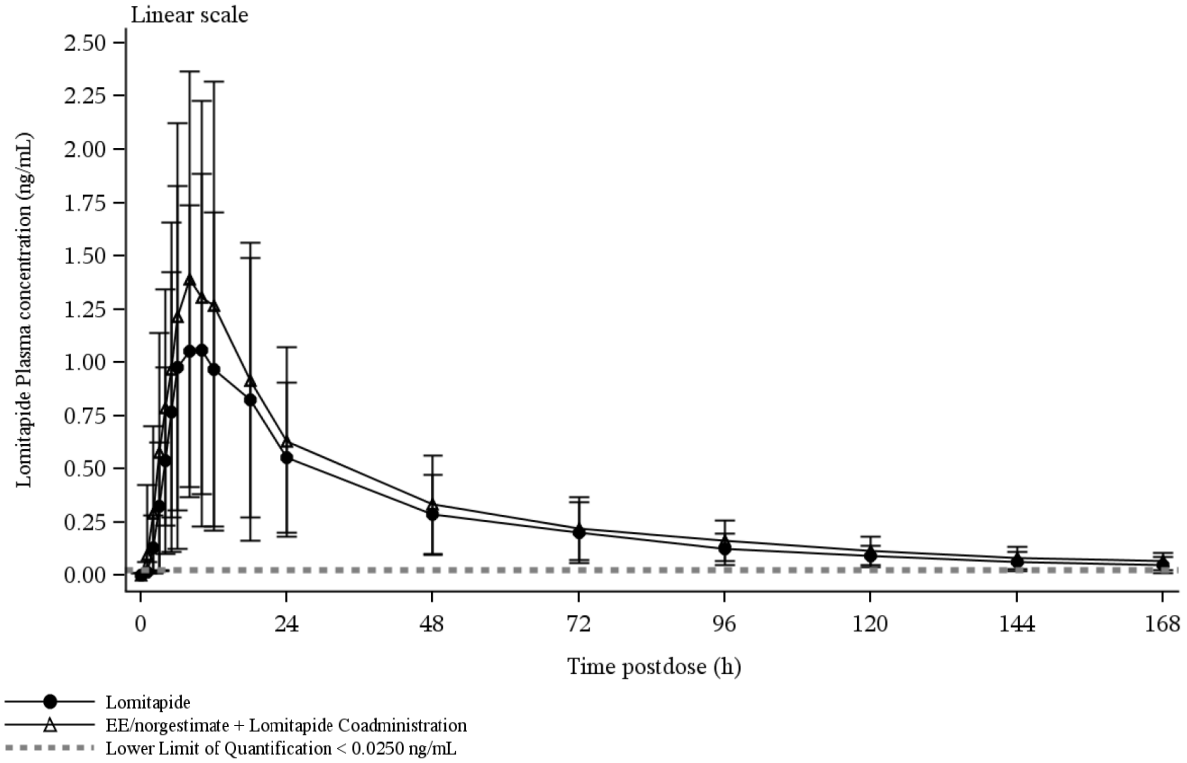
22 日目（第 2 期）の投与開始前の血漿中ロミタピド濃度は、いずれも定量下限未満であった。

図 19－1　本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときの血漿中ロミタピド濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-1

図 19－2　本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピド濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-2

表 19－3　本剤を単独投与、並びに本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメーター薬物動態解析対象集団

	Arm 1		Arm 2	
PK Parameter	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + EE/Norgestimate Coadministration (N = 14)	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + EE/Norgestimate Coadministration (N = 14)
C_{max} (ng/mL)	1.03 (39.1)	1.39 (58.4)	1.05 (50.7)	1.39 (56.5)
t_{max} (hr)[a]	6.00 (4.00, 12.0)	5.00 (1.00, 18.0)	8.00 (5.00, 10.0)	8.00 (3.00, 11.8)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	33.5 (35.0)	42.7 (49.5)	37.6 (49.9)	46.5 (55.1)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	36.5 (34.8)	46.5 (49.1)	41.1 (50.9)	51.2 (55.3)
$t_{1/2}$ (hr)	51.0 (16.1)	53.6 (19.0)	51.0 (22.2)	52.0 (16.1)

a.　中央値（最小値, 最大値）
幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
1 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典 : 5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-2

表 19－4　本剤を単独投与、並びに本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Arm	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 (Test)	LS Mean[c] N[b]	Lomitapide on Day 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Arm 1	C_{max} (ng/mL)	14	1.39	14	0.986	141	(114, 175)	0.0147
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	42.7	14	32.1	133	(115, 154)	0.0044
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	46.5	14	35.1	132	(114, 153)	0.0047
Arm 2	C_{max} (ng/mL)	14	1.39	14	1.11	125	(115, 136)	0.0006
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	46.5	14	39.9	117	(108, 126)	0.0034
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	51.2	14	43.7	117	(109, 126)	0.0025

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

注：1 期及び 2 期の両期のデータを有する被験者のみを解析の対象とした。

1 群の 2 例（被験者番号 003 及び 030）及び 2 群の 2 例（被験者番号 001 及び 022）は試験を早期中止したため、解析の対象から除外した。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。

b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。

c. ANOVA で解析した C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケールに逆変換（すなわち幾何平均値）して算出した。

d. ANOVA で解析したパラメータの自然対数変換値の最小二乗平均値の差（被験投与と対照投与の差）を直線スケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（%）を算出した。

e. 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を ANOVA により算出し、その後直線スケールに逆変換することにより、比に対する 90%信頼区間（%）を算出した。

f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-3

表 19－5　本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Analyte	Parameter (Unit)[a]	N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 Administered 12 Hours Apart in Arm 2 (Test)	N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 Administered Simultaneously in Arm 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Lomitapide	C_{max} (ng/mL)	14	1.39	14	1.39	99.8	(70.7, 141)	0.9927
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	46.5	14	42.7	109	(79.4, 150)	0.6473
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	51.2	14	46.5	110	(80.2, 151)	0.6067

1 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

注 : 1 群の 2 例（被験者番号 003 及び 030）及び 2 群の 2 例（被験者番号 001 及び 022）は試験を早期中止したため、解析の対象から除外した。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。

b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。

c. ANOVA で解析した C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケールに逆変換（すなわち幾何平均値）して算出した。

d. ANOVA で解析したパラメータの自然対数変換値の最小二乗平均値の差（被験投与と対照投与の差）を直線スケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（%）を算出した。

e. 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を ANOVA により算出し、その後直線スケールに逆変換することにより、比に対する 90%信頼区間（%）を算出した。

f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

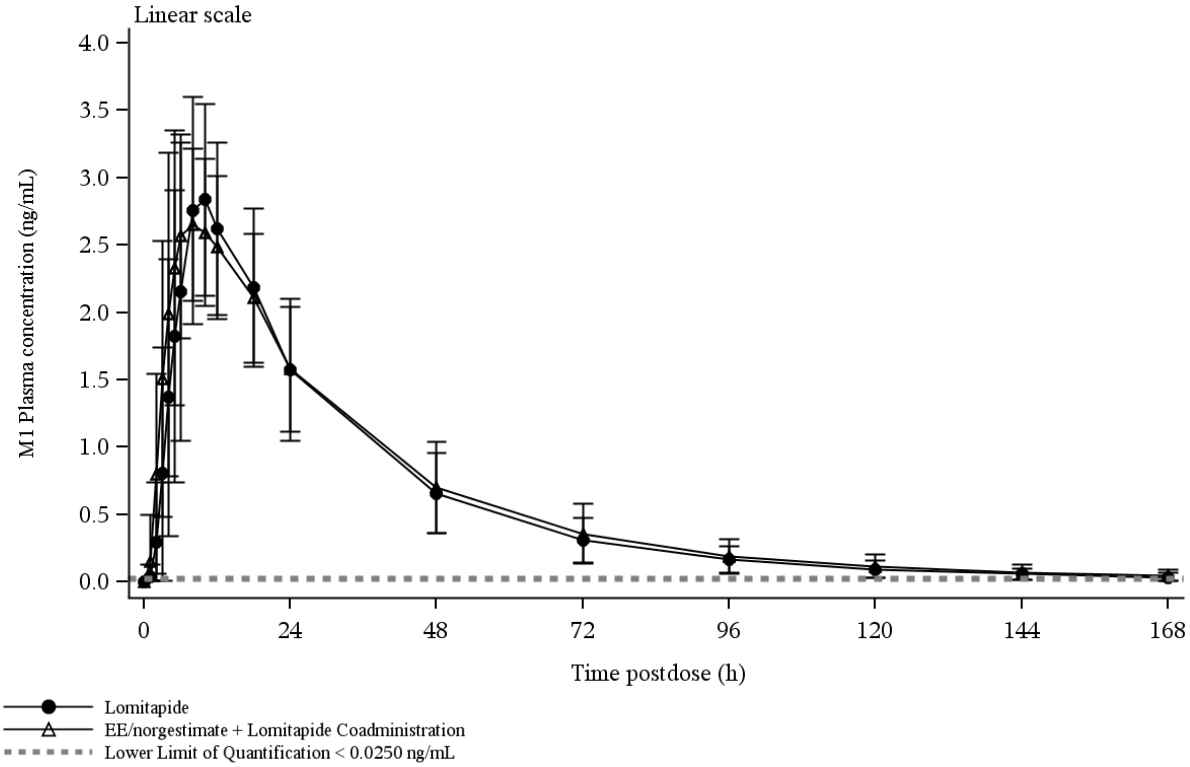
出典 : 5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-4

19.3.5.2 M1 の薬物動態

本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したとき、及び本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の濃度の時間推移を図 19－3 及び図 19－4 に、薬物動態パラメータを表 19－6 に示す。また、本剤を単独投与したときと本剤を OC 錠と併用投与［同時に併用投与（1 群）又は 12 時間間隔で投与（2 群）］したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較を表 19－7 に、本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較を表 19－8 に示す。

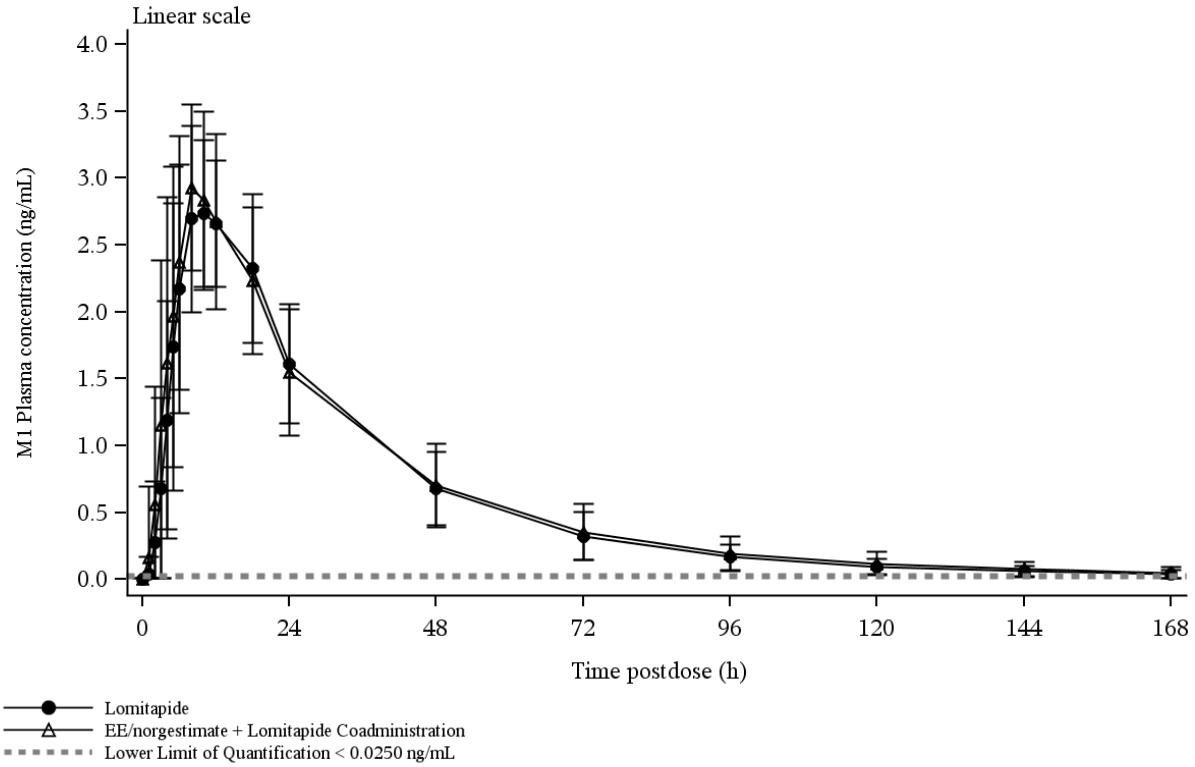
22 日目（第 2 期）の投与開始前の血漿中 M1 濃度は、いずれも定量下限未満であった。

図 19－3 本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときの血漿中 M1 濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-3

図 19－4　本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-4

表 19－6　本剤を単独投与、並びに本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

	Arm 1		Arm 2	
PK Parameter	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + EE/Norgestimate Coadministration (N = 14)	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + EE/Norgestimate Coadministration (N = 14)
C_{max} (ng/mL)	2.96 (27.0)	2.95 (19.4)	2.87 (20.6)	3.04 (22.8)
t_{max} (hr)[a]	8.28 (5.00, 12.0)	6.00 (2.00, 12.0)	9.07 (5.00, 12.0)	8.00 (3.00, 11.9)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	89.3 (35.6)	96.8 (32.1)	92.3 (31.1)	93.7 (34.2)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	91.4 (35.8)	99.4 (32.4)	94.5 (31.3)	96.4 (34.6)
$t_{1/2}$ (hr)	32.5 (20.3)	36.8 (30.3)	36.2 (21.0)	37.2 (19.1)

幾何平均値（CV%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
a.　中央値（最小値，最大値）
出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-5

表 19－7　本剤を単独投与、並びに本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Arm	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 (Test)	LS Mean[c] N[b]	Lomitapide on Day 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Arm 1	C_{max} (ng/mL)	14	2.95	14	3.10	95.2	(90.2, 101)	0.1375
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	96.8	14	93.5	103	(97.6, 110)	0.3181
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	99.4	14	95.7	104	(98.1, 110)	0.2582
Arm 2	C_{max} (ng/mL)	14	3.04	14	2.87	106	(99.6, 113)	0.1191
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	93.7	14	91.2	103	(99.5, 106)	0.1571
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	96.4	14	93.3	103	(99.9, 107)	0.1081

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

注：1 期及び 2 期の両期のデータを有する被験者のみを解析の対象とした。

1 群の 2 例（被験者番号 003 及び 030）及び 2 群の 2 例（被験者番号 001 及び 022）は試験を早期中止したため、解析の対象から除外した。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。

b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。

c. ANOVA で解析した C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケールに逆変換（すなわち幾何平均値）して算出した。

d. ANOVA で解析したパラメータの自然対数変換値の最小二乗平均値の差（被験投与と対照投与の差）を直線スケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（%）を算出した。

e. 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を ANOVA により算出し、その後直線スケールに逆変換することにより、比に対する 90%信頼区間（%）を算出した。

f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-6

表 19－8　本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Analyte	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 Administered 12 Hours Apart in Arm 2 (Test)	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 Administered Simultaneously in Arm 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
M1	C_{max} (ng/mL)	14	3.04	14	2.95	103	(90.1, 118)	0.6991
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	93.7	14	96.8	96.9	(78.6, 119)	0.7959
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	96.4	14	99.4	97.0	(78.6, 120)	0.8065

1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

注：1 期及び 2 期の両期のデータを有する被験者のみを解析の対象とした。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。

b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。

c. ANOVA で解析した C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケールに逆変換（すなわち幾何平均値）して算出した。

d. ANOVA で解析したパラメータの自然対数変換値の最小二乗平均値の差（被験投与と対照投与の差）を直線スケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（%）を算出した。

e. 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を ANOVA により算出し、その後直線スケールに逆変換することにより、比に対する 90%信頼区間（%）を算出した。

f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-7

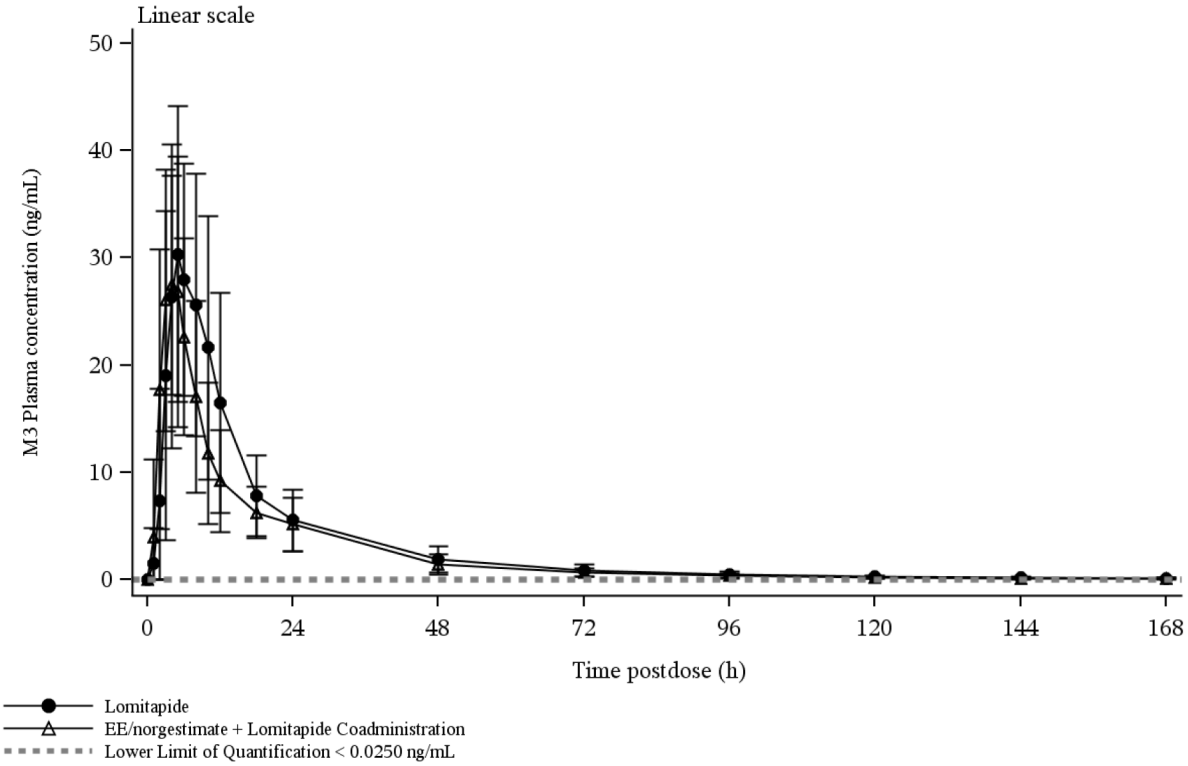
19.3.5.3 M3 の薬物動態

本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したとき、及び本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の濃度の時間推移を図 19－5 及び図 19－6 に、薬物動態パラメータを

表 19－9 に示す。また、本剤を単独投与したときと本剤を OC 錠と併用投与［同時に併用投与（1 群）又は 12 時間間隔で投与（2 群）］したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較を表 19－10 に、本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較を表 19－11 に示す。

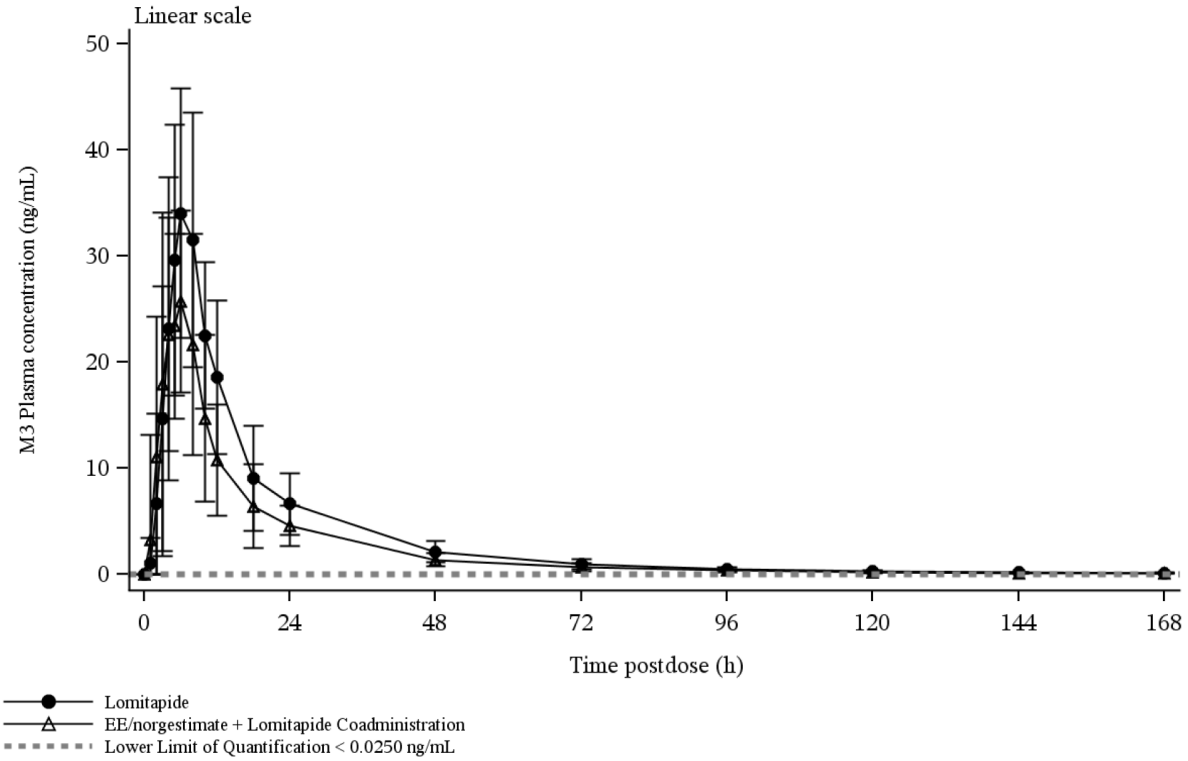
22 日目（第 2 期）の投与開始前の血漿中 M3 濃度は、いずれも定量下限未満であった。

図 19－5 本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときの血漿中 M3 濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-5

図 19－6　本剤を単独投与又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 濃度［平均（± SD）］の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-6

表 19－9　本剤を単独投与、並びに本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

	Arm 1		Arm 2	
PK Parameter	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + EE/Norgestimate Coadministration (N = 14)	Lomitapide (N = 16)	Lomitapide + EE/Norgestimate Coadministration (N = 14)
C_{max} (ng/mL)	36.3 (32.1)	34.0 (27.9)	37.8 (26.2)	33.0 (28.0)
t_{max} (hr)[a]	5.02 (3.00, 12.0)	3.97 (1.00, 6.00)	6.00 (5.00, 10.0)	5.50 (2.00, 8.40)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	456 (41.2)	371 (36.1)	520 (30.1)	377 (31.9)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	463 (40.9)	377 (36.0)	528 (30.0)	383 (31.7)
$t_{1/2}$ (hr)	38.3 (32.7)	39.8 (26.2)	38.0 (28.0)	33.6 (23.2)

幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
a.　中央値（最小値, 最大値）出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-8

表 19－10　本剤を単独投与、並びに本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Arm	Parameter (Unit)[a]	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 (Test)	LS Mean[c] N[b]	LS Mean[c] Lomitapide on Day 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
Arm 1	C_{max} (ng/mL)	14	34.0	14	38.1	89.2	(76.2, 104)	0.2213
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	371	14	457	81.1	(71.8, 91.6)	0.0094
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	377	14	464	81.3	(72.0, 91.7)	0.0097
Arm 2	C_{max} (ng/mL)	14	33.0	14	38.2	86.3	(77.2, 96.4)	0.0354
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	377	14	528	71.5	(66.9, 76.5)	0.0000
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	383	14	536	71.4	(66.9, 76.3)	0.0000

1 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

注：1 期及び 2 期の両期のデータを有する被験者のみを解析の対象とした。

1 群の 2 例（被験者番号 003 及び 030）及び 2 群の 2 例（被験者番号 001 及び 022）は試験を早期中止したため、解析の対象から除外した。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。

b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。

c. ANOVA で解析した C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケールに逆変換（すなわち幾何平均値）して算出した。.

d. ANOVA で解析したパラメータの自然対数変換値の最小二乗平均値の差（被験投与と対照投与の差）を直線スケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（%）を算出した。

e. 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を ANOVA により算出し、その後直線スケールに逆変換することにより、比に対する 90%信頼区間（%）を算出した。

f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-9

表 19－11　本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Analyte	Parameter (Unit)[a]	N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration on Day 22 Administered 12 Hours Apart in Arm 2 (Test)	N[b]	LS Mean[c] EE/Norgestimate + Lomitapide Coadministration Day 22 Administered Simultaneously in Arm 1 (Reference)	Test/ Reference[d] (%)	90% Confidence Interval[e]	P-value[f]
M3	C_{max} (ng/mL)	14	33.0	14	34.0	96.9	(81.2, 116)	0.7662
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	14	377	14	371	102	(82.2, 126)	0.8913
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	14	383	14	377	101	(82.0, 126)	0.9069

1 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

注：1 群の 2 例（被験者番号 003 及び 030）及び 2 群の 2 例（被験者番号 001 及び 022）は試験を早期中止したため、解析の対象から除外した。

a. 解析前に C_{max} 及び AUC を自然対数変換した。

b. N は本解析での各投与の対象被験者数を示した。

c. ANOVA で解析した C_{max} 及び AUC の最小二乗平均値を示した。最小二乗平均値は自然対数変換値の平均値を直線スケールに逆変換（すなわち幾何平均値）して算出した。

d. ANOVA で解析したパラメータの自然対数変換値の最小二乗平均値の差（被験投与と対照投与の差）を直線スケールに逆変換し、最小二乗幾何平均値の比（%）を算出した。

e. 最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を ANOVA により算出し、その後直線スケールに逆変換することにより、比に対する 90%信頼区間（%）を算出した。

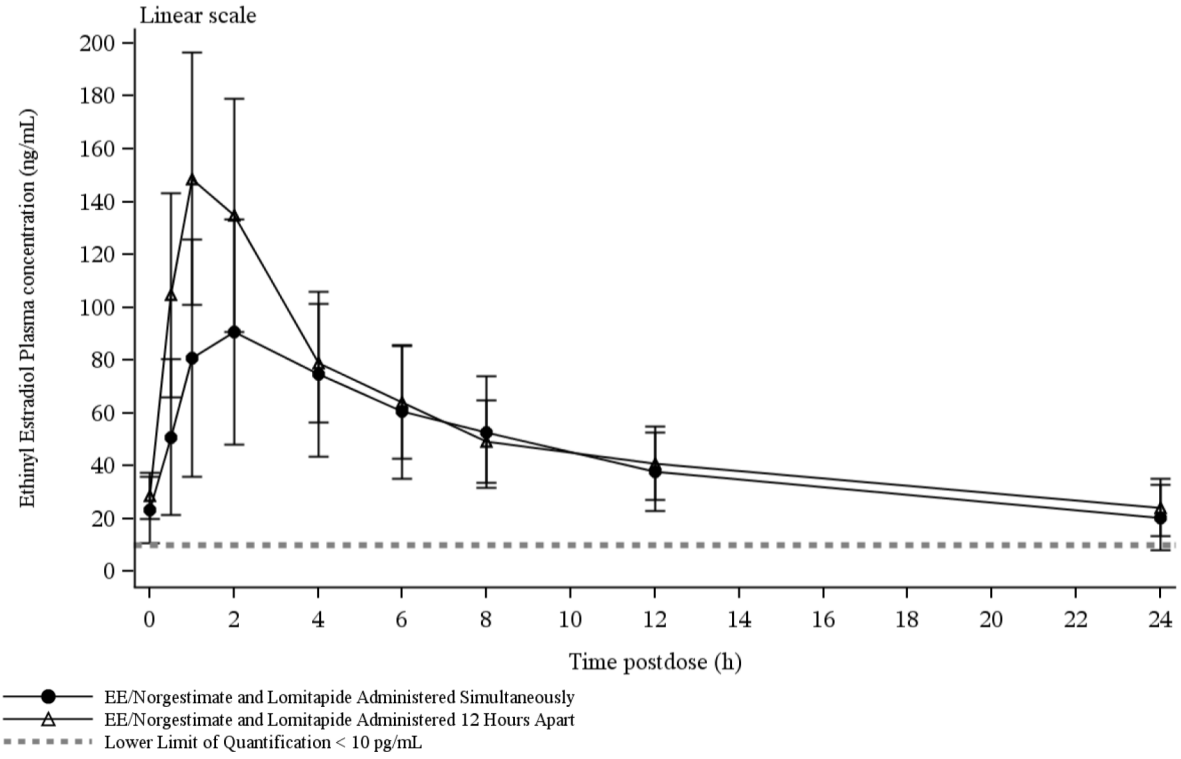
f. 被験投与と対照投与を比較したときの p 値（混合モデルを用いた分散分析）を示した。

出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-10

19.3.5.4 EE 及び 17-DNE の薬物動態

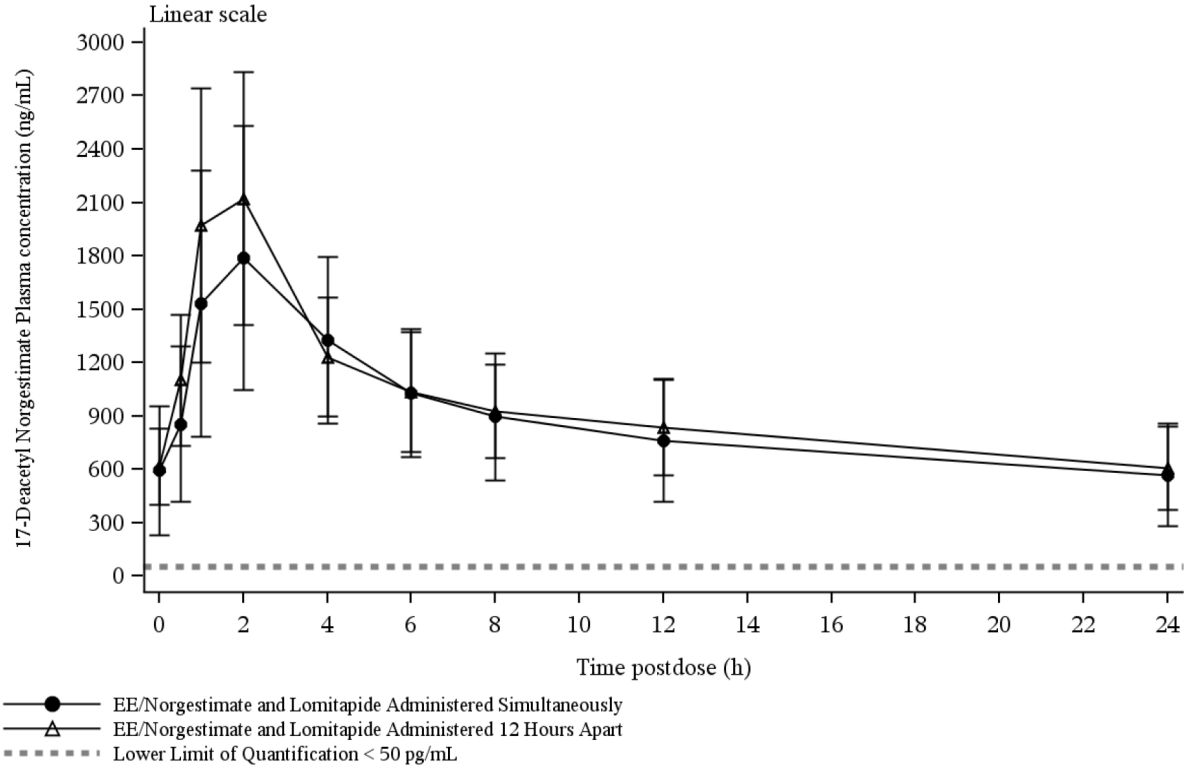
本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）及び本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 EE 及び 17-DNE の濃度の時間推移を図 19－7 及び図 19－8 に、薬物動態パラメータを表 19－12 に示す。

図 19－7 本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）及び本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 EE 濃度［平均（± SD）］の時間推移
－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-7

図 19－8　本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）及び本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 17-DNE 濃度［平均（± SD）］の時間推移
－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Figure 11-8

表 19－12　本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 EE 及び 17-DNE の薬物動態パラメータ －薬物動態解析対象集団

		Arm 1	Arm 2
Analyte	PK Parameter	Lomitapide + EE/norgestimate Simultaneous Coadministration (N = 14)	Lomitapide + EE/norgestimate Coadministration 12 Hours Apart (N = 15)
EE	C_{max} (pg/mL)	90.9 (42.3)	133 (48.3)
	t_{max} (hr)[a]	2.00 (1.00, 4.00)	1.00 (1.00, 2.00)
	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	949 (50.2)	1080 (54.5)
17-DNE	C_{max} (pg/mL)	1800 (43.6)	2000 (45.4)
	t_{max} (hr)[a]	2.00 (1.00, 4.00)	1.62 (1.00, 2.00)
	AUC_{0-t} (pg·hr/mL)	19800 (35.6)	20200 (39.1)

略号：EE = エチニルエストラジオール、17-DNE = 17-deacetyl norgestimate
幾何平均値（変動係数［CV］%）を示した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
a.　中央値（最小値, 最大値）
出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 11-11

19.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 16.1 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づいて集計した。

19.3.6.1 有害事象

本試験で発現した被験薬投与下の有害事象（TEAE）の概略を表 19－13 に示す。また、SOC 及び PT に基づいて集計した TEAE を表 19－14 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 19－15 に示す。

本試験期間中、15 例（46.9%）に 48 件の TEAE が認められた。そのうち、3 例（9.4%）に発現した 5 件の TEAE が、本剤と関連があるかもしれないと判断された。これらの TEAE の重症度は、中等度と判断された排尿困難の 1 件を除いて全て軽度であった。

1 群と 2 群の TEAE の発現率は同程度であった。

本剤を単独投与したとき（第 1 期）、1 群では 3 例（18.8%）に 5 件、2 群では 3 例（18.8%）に 7 件の TEAE が認められた。これらの TEAE は治験責任医師により本剤と関連なしと判断された。

本剤を OC 錠と同時に併用投与したとき（1 群、第 2 期）、4 例（25.0%）に 5 件の TEAE が認められ、このうち 1 例に発現した 2 件の悪心は治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判断された。本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したとき（2 群、第 2 期）、2 例（12.5%）に 7 件の TEAE が認められ、このうち 2 例に発現した 1 件の悪心及び 2 件の頭痛は治験責任医師により本剤と関連があるかもしれないと判断された。

表 19－13　TEAE の概略－安全性解析対象集団

	Arm 1			Arm 2			
	Period 1	Period 2		Period 1	Period 2		
	Lomitapide (N = 16)	EE/norgestimate (N = 16)	EE/norgestimate + Lomitapide Coadministration (N = 16)	Lomitapide (N = 16)	EE/norgestimate (N = 16)	EE/norgestimate + Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Subjects with adverse events	3 (18.8%)	5 (31.3%)	4 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	15 (46.9%)
Number of adverse events	5	16	5	7	8	7	48
Subjects with serious adverse events	---	---	---	---	---	---	---
Subjects discontinued due to adverse events	---	---	---	---	---	---	---
Severity (all adverse events)							
Mild	3 (18.8%)[5]	5 (31.3%)[15]	4 (25.0%)[5]	3 (18.8%)[7]	3 (18.8%)[8]	2 (12.5%)[7]	15 (46.9%)[47]
Moderate	---	1 (6.3%)[1]	---	---	---	---	1 (3.1%)[1]
Severe	---	---	---	---	---	---	---
Total	3 (18.8%)[5]	5 (31.3%)[16]	4 (25.0%)[5]	3 (18.8%)[7]	3 (18.8%)[8]	2 (12.5%)[7]	15 (46.9%)[48]
Severity (Possibly Related and Related to Study Drug)							
Mild	---	4 (25.0%)[11]	2 (12.5%)[3]	---	2 (12.5%)[2]	2 (12.5%)[3]	9 (28.1%)[19]
Moderate	---	1 (6.3%)[1]	---	---	---	---	1 (3.1%)[1]
Severe	---	---	---	---	---	---	---
Total	---	4 (25.0%)[12]	2 (12.5%)[3]	---	2 (12.5%)[2]	2 (12.5%)[3]	9 (28.1%)[20]
Relationship to Lomitapide							
Not Related	2 (12.5%)[4]	5 (31.3%)[14]	3 (18.8%)[3]	3 (18.8%)[6]	3 (18.8%)[8]	2 (12.5%)[3]	14 (43.8%)[38]
Unlikely Related	1 (6.3%)[1]	2 (12.5%)[2]	---	1 (6.3%)[1]	---	1 (6.3%)[1]	5 (15.6%)[5]
Possibly Related	---	---	1 (6.3%)[2]	---	---	2 (12.5%)[3]	3 (9.4%)[5]
Related	---	---	---	---	---	---	---
Relationship to EE/norgestimate							
Not Related	2 (12.5%)[3]	1 (6.3%)[2]	2 (12.5%)[2]	3 (18.8%)[7]	1 (6.3%)[5]	2 (12.5%)[3]	11 (34.4%)[22]
Unlikely Related	2 (12.5%)[2]	2 (12.5%)[2]	---	---	1 (6.3%)[1]	1 (6.3%)[1]	5 (15.6%)[6]
Possibly Related	---	4 (25.0%)[12]	2 (12.5%)[3]	---	2 (12.5%)[2]	2 (12.5%)[3]	9 (28.1%)[20]
Related	---	---	---	---	---	---	---

( ) = TEAE 発現率、[ ] = 発現例数
MedDRA Version 16.1 を用いて有害事象を分類した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 12-2

表 19－14　TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 16.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Arm 1 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 1 Period 2 EE/ norgestimate (N = 16)	Arm 1 Period 2 EE/norgestimate +Lomitapide Coadministration (N = 16)	Arm 2 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 2 Period 2 EE/ norgestimate (N = 16)	Arm 2 Period 2 EE/norgestimate +Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Overall Total		3 (18.8) [5]	5 (31.3) [16]	4 (25.0) [5]	3 (18.8) [7]	3 (18.8) [8]	2 (12.5) [7]	15 (46.9) [48]
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**1 (6.3) [1]**	**4 (25.0) [8]**	**2 (12.5) [3]**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**1 (6.3) [1]**	**7 (21.9)[14]**
Nausea	悪心	0	3 (18.8) [3]	1 (6.3) [2]	0	0	1 (6.3) [1]	5 (15.6)[6]
Vomiting	嘔吐	0	3 (18.8) [3]	1 (6.3) [1]	0	1 (6.3) [1]	0	4 (12.5)[5]
Abdominal pain	腹痛	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Diarrhoea	下痢	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (6.3) [1]**	**2 (12.5) [2]**	**0**	**0**	**2 (12.5) [2]**	**2 (12.5) [2]**	**7 (21.9)[7]**
Headache	頭痛	0	2 (12.5) [2]	0	0	1 (6.3) [1]	2 (12.5) [2]	5 (15.6)[5]
Presyncope	失神寸前の状態	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Sensory disturbance	感覚障害	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	1 (3.1)[1]
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**2 (12.5) [3]**	**5 (15.6)[6]**
Procedural dizziness	処置によるめまい	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	2 (12.5) [2]	3 (9.4)[3]
Procedural nausea	処置による悪心	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	1 (6.3) [1]	2 (6.3)[2]
Laceration	裂傷	0	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	1 (3.1)[1]
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.3) [4]**	**1 (6.3) [3]**	**0**	**2 (6.3)[7]**
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0	0	0	1 (6.3) [1]	1 (6.3) [1]	0	2 (6.3)[2]
Nasal congestion	鼻閉	0	0	0	1 (6.3) [2]	0	0	1 (3.1)[2]
Pulmonary congestion	肺うっ血	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	0	1 (3.1)[1]
Rhinorrhoea	鼻漏	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	1 (3.1)[1]
Sneezing	くしゃみ	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	1 (3.1)[1]
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (6.3) [2]**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.3)[3]**
Dysmenorrhoea	月経困難症	1 (6.3) [2]	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	2 (6.3)[3]
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.3) [2]**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**2 (6.3)[3]**
Rash	発疹	0	0	0	1 (6.3) [2]	0	0	1 (3.1)[2]

表 19－14　TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 16.1 System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 / 基本語	Arm 1 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 1 Period 2 EE/ norgestimate (N = 16)	Arm 1 Period 2 EE/norgestimate +Lomitapide Coadministration (N = 16)	Arm 2 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 2 Period 2 EE/ norgestimate (N = 16)	Arm 2 Period 2 EE/norgestimate +Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	1 (3.1)[1]
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**2 (6.3)[2]**
Vessel puncture site pain	血管穿刺部位疼痛	0	1 (6.3) [1]	1 (6.3) [1]	0	0	0	2 (6.3)[1]
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)[1]**
Fungal infection	真菌感染	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**1 (3.1)[1]**
Body temperature increased	体温上昇	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	0	1 (3.1)[1]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)[1]**
Back pain	背部痛	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**1 (3.1)[1]**
Insomnia	不眠症	0	0	0	0	0	1 (6.3) [1]	1 (3.1)[1]
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)[1]**
Dysuria	排尿困難	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	1 (3.1)[1]
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.1)[1]**
Hot flush	ほてり	0	1 (6.3) [1]	0	0	0	0	1 (3.1)[1]

( ) = TEAE 発現率、[ ] = 発現例数
MedDRA Version 16.1 を用いて有害事象を分類した。
1 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。
2 群：Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセル
出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 12-3

表 19－15　治験薬との因果関係が否定できない TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 16.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Arm 1 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 1 Period 2 EE/norgestimate +Lomitapide Coadministration (N = 16)	Arm 2 Period 1 Lomitapide (N = 16)	Arm 2 Period 2 EE/norgestimate +Lomitapide Coadministration (N = 16)	Overall (N = 32)
Overall Total		0	1 (6.3) [2]	0	2 (12.5) [3]	3 (9.4) [5]
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**1 (6.3) [2]**	**0**	**1 (6.3) [1]**	**2 (6.3) [3]**
Nausea	悪心	0	1 (6.3) [2]	0	1 (6.3) [1]	2 (6.3) [3]
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**0**	**2 (12.5) [2]**	**2 (6.3) [2]**
Headache	頭痛	0	0	0	2 (12.5) [2]	2 (6.3) [2]

( ) = TEAE 発現率、[ ] = 発現例数

MedDRA Version 16.1 を用いて有害事象を分類した。

1 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 8～21 の夕刻に OC 錠（EE 0.035 mg/ norgestimate 0.25 mg）1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを OC 錠 1 錠と併用投与した。Day 23～28 の夕刻に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

2 群 : Day 1 の夕刻に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 9～21 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。Day 22 の朝に OC 錠 1 錠を投与し、Day 22 の夕刻（OC 錠投与約 12 時間後）に本剤 20 mg カプセル 1 カプセルを投与した。Day 23～29 の朝に OC 錠 1 錠を 1 日 1 回投与した。

出典：5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 12-4

19.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で最も多く発現した TEAE は悪心及び頭痛であり、各 5 例（15.6%）に認めらた。また、嘔吐が 4 例（12.5%）に認められた。

19.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

19.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

19.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

19.3.6.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡、及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

19.3.6.2 臨床検査値

試験期間を通して、臨床上問題となる検査値の変化は認められなかった。臨床検査値の一覧を 5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.1-1～Table 14.3.4.1-5 に示す。

19.3.6.3 バイタルサイン

臨床的に重要な座位での収縮期血圧の変化（ベースラインから 30 mmHg 超の変化）及び拡張期血圧の変化（ベースラインから 20 mmHg 超の変化）が散発的に見られ、各群 2 例の合計 4 例で報告された。このようなベースラインからの変化は認められたものの、各被験者の収縮期血圧及び拡張期血圧は、概ね基準値範囲内であった。これらの変化は一過性であり、TEAE との関連性はなかった（5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.2-1 及び Table 14.3.4.2-2、Listing 16.2.8-5、Listing 16.2.8-6）。

19.3.6.4 12 誘導心電図

試験期間を通して、12 誘導心電図に臨床上問題となる所見は認められなかった（5.3.3.4-7 AEGR-733-029 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8-7）。

19.3.7 結論

<u>薬物動態</u>

本剤を単独投与したとき、ロミタピドは速やかに吸収された（1 群及び 2 群の T_{max} の中央値：6.00 時間及び 8.00 時間）。本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの T_{max} の中央値（それぞれ 5.00 及び 8.00 時間）は、本剤を単独投与したときと同程度であった。血漿中ロミタピドは C_{max} に達した後、速やかに一相性に消失し、両群の $t_{1/2}$ の平均値は同程度であった（1 群：51.0～53.6 時間、2 群：51.0～52.0 時間）。

本剤を単独投与したときと比較して、本剤を OC 錠と同時に併用投与したとき（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したとき（2 群）の血漿中ロミタピドの曝露量（AUC と C_{max}）は、それぞれ約 1.3 倍～1.4 倍及び約 1.2 倍～1.3 倍とわずかに高かった。本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中ロミタピドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の個体間変動が大きく、両群の曝露量の差を適切に評価できなかった。なお、血漿中ロミタピドの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の最小二乗平均の比はほぼ 100%（99.8%～110%の範囲）であり、その 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外であった。

本剤を単独投与したとき、M1 は速やかに血漿中に発現した（1 群及び 2 群の T_{max} の中央値：8.28 時間及び 9.07 時間）。本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の T_{max} の中央値（それぞれ 6.00 時間及び 8.00 時間）は、本剤を単独投与したときと同程度であった。血漿中 M1 は C_{max} に達した後、速やかに一相性に消失し、両群の $t_{1/2}$ の平均値は同程度であった（32.5～37.2 時間）。

本剤を単独投与したときと本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M1 の曝露量（AUC と C_{max}）は同程度であった。本剤を OC 錠と同時に併用投与したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したときの血漿中 M1 の曝露量（AUC と C_{max}）は同程度であった。

本剤を単独投与したとき、M3 は速やかに血漿中に発現した（1 群及び 2 群の T_{max} の中央値：5.02 時間及び 6.00 時間）。本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の T_{max} の中央値（それぞれ 3.97 時間及び 5.50 時間）は、本剤を単独投与したときと同程度であった。血漿中 M1 は C_{max} に達した後、速やかに一相性に消失し、両群の $t_{1/2}$ の平均値は同程度であった（33.6～39.8 時間）。

本剤を単独投与したときと比較して、本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 M3 の C_{max} はそれぞれ約 11%及び約 14%低下し、AUC はそれぞれ約 19%及び 29%減少した。本剤を OC 錠と同時に併用投与したときと本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与したときの血漿中 M3 の曝露量（AUC と C_{max}）は同程度であった。

本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）又は本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したとき、EE 及び 17-DNE は速やかに吸収された（1 群及び 2 群の T_{max} の中央値：EE；2.00 時間及び 1.00 時間、17-DNE；2.00 時間及び 1.62 時間）。

本剤を OC 錠と同時に併用投与（1 群）したときと比較して、本剤を OC 錠と 12 時間間隔で投与（2 群）したときの血漿中 EE の C_{max} は約 1.5 倍であったが、AUC_{0-t} は同程度（1.1 倍）であった。血漿中 17-DNE の曝露量は同程度であった。

<u>安全性</u>

本剤 20 mg を単独投与又は OC 錠（0.035 mg EE/0.25 mg norgestimate）と併用投与したときの本剤の忍容性は良好であった。1 群及び 2 群の TEAE の発現率は同程度であった。

バイタルサインでは、4 例に臨床的に重要な座位での収縮期血圧の変化（ベースラインから 30 mmHg 超の変化）及び拡張期血圧の変化（ベースラインから 20 mmHg 超の変化）が認められたが、各被験者での収縮期血圧及び拡張期血圧は、概ね基準値範囲内であった。

本試験での臨床検査値及び 12 誘導心電図に臨床上問題となる所見は認められなかった。

本剤と弱い CYP3A4 阻害薬の併用投与は、臨床的に許容されると推察された。

20. AEGR-733-030 試験［中間報告］【評価資料】

5.3.5.2-1

20.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	脂質低下薬を併用しているホモ接合体家族性高コレステロール血症の日本人患者を対象とした Lomitapide の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検第 III 相試験 （AEGR-733-030）
治験責任医師	岸本 一郎 他　合計 6 名
治験実施医療機関	国立循環器病研究センター 他　合計 6 施設
試験期間	2014 年 4 月 2 日～2015 年 4 月 3 日（本報告のデータカットオフ日）
開発の相	第 3 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、治験実施計画書、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の GCP ガイドライン E6、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に準拠する臨床試験の実施に関するガイドライン（GCP）、並びに現地の法律及び規制要件に従って実施した。

20.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主要目的 ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）の日本人患者を対象として、ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）の最大耐量における他の脂質低下薬を 26 週間併用投与したときの本剤の有効性を、低比重リポたん白コレステロール（LDL-C）の変化率の平均値により評価すること。 副次目的 試験期間（56 週間）全体にわたり、LDL-C 及び他の脂質パラメータの変化、長期間投与時の安全性及び忍容性、並びに肝脂肪の変化を評価すること。評価項目は以下のとおりとした。 a. LDL-C、総コレステロール（TC）、非高比重リポたん白コレステロール（non-HDL-C）、高比重リポたん白コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、超低比重リポたん白コレステロール（VLDL-C）、リポたん白 a（Lp(a)）、アポリポたん白 B（apo B）及び AI（apo AI）の変化率 b. 臨床検査値の変化、有害事象、並びに心電図、身体所見、及び体重で認められた変化により評価した本剤の長期間投与時の安全性及び忍容性 c. 磁気共鳴画像法（MRI）により測定した肝脂肪の変化率 薬物動態学的目的 スパース検体を用いて HoFH の日本人患者における本剤の薬物動態を評価すること。
試験の種類・デザイン	多施設共同、単群、非盲検試験
対象集団	HoFH 患者

項目	内容
選択基準及び除外基準	選択基準 1. LDL アフェレーシス又はプラズマフェレーシスを含む、脂質低下療法を最大耐量で継続して受けている、18 歳以上の HoFH 日本人患者（男性又は女性） 2. 以下の基準のうち 1 つ以上により機能性 HoFH と診断された者 a. LDL 受容体の 2 つの対立遺伝子又は LDL 受容体の機能に影響を与える他の対立遺伝子において認められた機能変異 b. 皮膚線維芽細胞又はリンパ球の LDL 受容体活性が正常値の 20%未満 c. 最大耐量の脂質低下薬投与治療下の空腹時 LDL-C が 300 mg/dL を超え、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超 d. 未治療下の TC が 500 mg/dL 超、トリグリセリドが 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超 3. 被験者は、ベースライン来院時前に 6 週間以上脂質低下薬を継続して併用すること、及び Week 26 まで併用治療を継続して行うことについて理解し、同意する者。併用療法には、スタチン、エゼチミブ、ニコチン酸、胆汁酸封鎖剤、フィブラート系薬剤及び LDL-C アフェレーシス又はプラズマフェレーシスが含まれるが、これらに限定されない。 4. 体重 40 kg 以上 136 kg 未満の者（MRI の体重制限） 5. スクリーニング時の妊娠検査が陰性（妊娠の可能性がある女性は医学的に認められた避妊を行うこと）の者 6. 試験における全ての手順を遵守する意思がある者 除外基準 1. コントロール不良の高血圧症（薬物療法下での収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 2. 慢性腎不全（血清クレアチニンが 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者 3. 生検により確定診断された肝硬変の既往歴又はスクリーニング時の肝機能検査で異常が認められた者（ジルベール症候群に起因する非抱合型高ビリルビン血症を有する場合を除き、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］又はアラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］が基準値上限の 1.5 倍超、及び／又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL 以上） 4. スクリーニング来院前 3 ヶ月以内に大きな外科手術を受けた者 5. ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類で Class III 又は Class IV に分類される心不全を有する者 6. 過去に臓器移植を受けたことがある患者 7. 3 年以内に皮膚以外の悪性腫瘍の既往を有する者 8. 治験実施計画書で規定されたアルコールの摂取量を制限できない者 9. スクリーニング来院前 6 週以内に他の治験に参加した者 10. 炎症性大腸疾患又は毎日膵酵素の投与を必要とする慢性膵炎などの重大な消化器系疾患又は吸収不良を有する者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	11. 授乳中の女性（授乳中の女性は、スクリーニング来院前に授乳を終了する必要がある） 12. 患者が重篤又は不安定な医学的又は精神的状態を有し、それにより患者の安全性又は正常に治験参加が損なわれるおそれがあると治験責任医（分担）師が判断した場合 13. 肝毒性を起こす可能性があることが知られている特定の禁止薬剤、特に小滴性又は大滴性脂肪変性を誘発する可能性がある薬剤を使用している者。禁止薬剤としては次のものが挙げられるが、これに限定されない： イソトレチノイン、アミオダロン、アセトアミノフェンの大量投与（4 g/day を週 3 日超）、メトトレキサート、テトラサイクリン系薬剤及びタモキシフェン 14. シトクロム P450（CYP）3A4 を強力に阻害することが知られている薬剤（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、ミベフラジル、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾール等）又は中等度に阻害することが知られている薬剤（アンプレナビル、アプレピタント、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル／リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、イマチニブ、ベラパミル等）を現在投与している者 15. シンバスタチンを 1 日 10 mg 超服用している者 16. 以下の肝疾患のいずれかと診断された者 a. 非アルコール性脂肪性肝炎 b. アルコール性肝疾患 c. 自己免疫性肝炎 d. 原発性胆汁性肝硬変 e. 原発性硬化性胆管炎 f. ウィルソン病 g. ヘモクロマトーシス h. α-1 抗トリプシン欠乏症
目標被験者数	本試験では統計学的に被験者数を算出しなかった。Week 26 に 5 例以上が評価可能となるよう、約 10 名の患者を登録することとした。 この被験者数は、この集団での有効性及び安全性の記述統計量を算出するのに十分であると判断した。得られたデータは、過去に実施された白人被験者を対象とした試験のデータと比較し、結果の一貫性を実証することとした。試験を早期に中止した被験者の割合が事前の想定を上回る場合には、追加の被験者を登録できることとした。
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（製造元：Catalent Pharma Solutions） 5 mg カプセル：L0401897 及び L0407725 10 mg カプセル：L0401895 及び L0407727 20 mg カプセル：L0401896 及び L0407728
対照薬、ロット番号	該当せず

項目	内容
投与方法	Day 1 から毎日ほぼ同じ時刻に、被験者自身が本剤を 1 日 1 回経口で服用した。就寝時（夕食後 2 時間以上経過した空腹時）にコップ 1 杯の水で本剤を服用することを推奨した。 本剤の用量は 5 mg の 1 日 1 回投与（Week 0、Day 1）から開始し、各被験者の最大耐量（最大 60 mg）に達するまで 10 mg（Week 2）、20 mg（Week 6）、40 mg（Week 10）、60 mg（Week 14）に漸増することとした。許容できない有害事象、肝機能検査値の上昇、又は大幅な体重減少が発現しない Week 0～26 の間の本剤の最大用量を各被験者の最大耐量とした。Week 0～26 で最大耐量を決定することとしたが、Week 22 を本剤の用量が上げられる最後の来院とした。 Week 26～56 の間、被験者は Week 0～26 の間に決定した最大耐量を維持することとした。Week 26 以降に用量を下げる必要が生じた場合、1 段階前の用量まで減量することとした。用量を下げた原因が解決した後、被験者は用量漸増の規定に基づいて、再び段階的に増量することを可としたが、Week 0～26 に設定した最大耐量を超えないこととした。
併用薬及び併用療法	治験期間に必要な栄養補助食品 被験者は、Week −6 から試験終了まで、400 IU のビタミン E、並びに、少なくとも 200 mg のリノール酸、210 mg の ALA、110 mg の EPA 及び 80 mg の DHA を含む栄養補助食品を毎日摂取することとした。 治験中の脂質低下併用療法 全ての被験者は、6 週間の導入期に参加し、LDL-C アフェレーシス又はプラズマフェレーシスを含む脂質低下療法を変更せずに実施することとした。本剤投与開始後 26 週間（Week 0～26）は、各被験者の治療方法は変更できないものとした。Week 26 以降、最適な標準治療を行うため、必要に応じて併用している脂質低下療法の調整を可とした。 試験期間中の特別な注意、並びに禁止されている治療薬、栄養補助食品、食事及びその他の物質 CYP 3A4 を中等度に阻害することが知られている薬剤（アンプレナビル、アプレピタント、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル／リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、イマチニブ、ベラパミル等）又は強力に阻害することが知られている薬剤（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、ミベフラジル、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル、ボリコナゾール等）と本剤との併用を禁止した。

項目	内容
併用薬及び併用療法（続き）	また、被験者は有効性評価期間中に、CYP 3A4 を軽度に阻害することが知られている薬剤（アルプラゾラム、アミオダロン、アムロジピン、アトロバスタチン、ビカルタミド、シロスタゾール、シメチジン、シクロスポリン、フルオキセチン、フルボキサミン、イチョウ、ゴールデンシール、イソニアジド、ラパチニブ、ニロチニブ、経口避妊薬、ラニチジン、ラノラジン、チプラナビル／リトナビル、チカグレロン、ジロートン等）を追加することはできないこととした。 エストロゲンを含有する経口避妊薬を服用している女性被験者は、長期の下痢又は嘔吐を発症した場合、吸収不良となるおそれがあるため、他の避妊方法を使用することとした。 本剤の代謝に影響する可能性があることから、グレープフルーツジュースは摂取しないこととした。 ワルファリンを服用している患者は、特に本剤の用量を変更した後、国際標準化比（INR）を定期的にモニタリングし、必要に応じてワルファリンの用量を調整することとした。 本剤の投与によりシンバスタチンの曝露量が約 2 倍となることから、本剤の投与開始時にはシンバスタチンの用量を 50%減らすことを推奨し、1 日 10 mg までに制限することとした。 胆汁酸封鎖剤は経口薬の吸収を阻害する可能性があることから、被験者には胆汁酸封鎖剤を使用する前後 4 時間は本剤を服用しないよう指導した。 肝毒性を起こす可能性があることが知られている薬剤(イソトレチノイン、アミオダロン、アセトアミノフェンの大量投与［4 g/day 超を週 3 日以上］、メトトレキサート、テトラサイクリン系薬剤、タモキシフェンが含まれるが、これらに限定されない）と本剤を併用する場合は、注意することとした。
評価項目	有効性 有効性に関する主要評価項目は、本剤を 26 週間投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率の平均値とした。 また、他の脂質パラメータ（TC、non-HDL-C、HDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)、apo B、apo AI）のベースラインからの変化率を評価した。更に、既存の黄色腫の消失又は軽減も評価した。 安全性 安全性の評価項目は、有害事象の発現率、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値の変化、MRI で認められた肝脂肪の変化、身体所見、心電図の所見、バイタルサインの測定値とした。 薬物動態 本剤を投与したときのトラフ濃度を決定するため、血液サンプルを採取した。薬物動態の解析は、別途実施する母集団薬物動態解析に含めることとした。
評価・検査時期	表 20-1 のとおり

項目	内容
解析方法	有効性 有効性の主要評価項目は、Week 26 におけるベースラインからの変化率の平均値について、混合モデル反復測定分散分析を用いて解析した。ベースラインからの変化率の推定には、主要評価項目に期待される妥当な値の範囲を明らかにし、また臨床的解釈を後押しするため、両側 95%信頼区間（CI）を算出した。 また、Week 26 における LDL-C がベースラインから 15%、25%及び 50%未満となった被験者数、LDL-C が 100 mg/dL 未満及び 70 mg/dL 未満となった被験者数を含む、レスポンダーについて解析した。安全性評価期間の間に、アフェレーシスを中止又はアフェレーシスの頻度が減少した被験者数についても解析した。これらの解析では、レスポンダーの割合に対する両側 95%CI を算出した。 有効性の副次評価項目は、Week 26 におけるベースラインからの変化率について、主要評価項目と同様に解析した。 試験期間中に収集された全ての有効性パラメータは、記述統計量［被験者数、平均値、ベースラインからの変化量／変化率、標準偏差（SD）又は標準誤差（SE）、中央値、最小値及び最大値］を用いて来院ごとに要約した。 黄色腫が認められた被験者数とその割合を部位ごと、来院日ごとに集計した。 安全性 有害事象の発現率は、全体ならびに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）に基づく器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に集計した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（治験責任［分担］医師により治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定されたもの）については別途表を作成した。特に注目すべき有害事象として肝毒性について要約した。死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象については、被験者ごとの一覧を作成した。 臨床検査値及び変化率は、記述統計量で要約し、シフトテーブルで示した。バイタルサイン、肝脂肪、心電図も同様に要約した。

表 20-1 試験スケジュール

Procedures:	Screening Visit 1 Week -12 to -6	Run-in start[1] Visit 2A Week -6	Run-in compliance check Visit 2B Week -2 (± 1 week)	Efficacy Phase Visit 3 Baseline Week 0	Efficacy Phase Visits 4-10 Weeks 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26 (± 3 days)	Safety Phase LFT Monitoring Visits 10B, 11B, 12B Weeks 31, 41, 51 (± 1 week)	Safety Phase Visits 11-13 Weeks 36, 46, 56 (± 2 weeks)	Follow up/ET Visit 14[2] Week 60 (± 1 week)
Informed consent	X							
Medical history	X							
Complete physical examination	X						X (Week 56)	X
Abbreviated physical examination				X	X		X (Weeks 36 & 46)	
Weight, height, BMI	X			X	X		X	X
Evaluation of xanthomas	X			X	X		X	X
12-lead electrocardiogram	X			X	X		X	X
Vital signs	X			X	X		X	X
Dietary counseling[3]		X	X	X	X	X	X	
Dispense 2-day diet records		X	X	X	X	X	X	
Collect 2-day diet records				X	X	X	X	
Laboratory Assessments:								
Fasting lipid panel	X		X	X	X		X	X
Chemistry	X			X	X	X (LFTs only)	X	X
Full blood count	X			X	X		X	X
Fat-soluble vitamin levels			X	X	X		X	X
Fatty acid profile			X	X	X		X	X
hs-CRP (inflammatory marker)				X	X		X	X
Urinalysis	X			X	X		X	X
Urine pregnancy test (females of child-bearing potential only)	X	X	X	X	X		X	X
Pharmacokinetic assessment					X		X	
Blood storage for possible future assays[4]				X	Week 26			X
Dispense study drug				X	X	X	X	
Dispense dietary supplements (as needed)		X	X	X	X	X	X	
Collect unused study drug and dietary supplement					X	X	X	X
Conduct alcohol intake assessment				X	X	X	X	
Adverse events		X	X	X	X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X		X	X
Liver imaging by MRI				X	X (Week 26 only)		X (Week 56 only)	X
Genetic testing[5]		X						

略号：BMI = 肥満度指数、ET = 早期終了、hs-CRP = 高感度 C 反応性たん白、LFT = 肝機能検査、MRI = 磁気共鳴画像法

1. 規定食の開始は、Week −12 と Week −6 の間の任意の時に設定できるが、ベースライン評価及び最初の投与の少なくとも 6 週間前に開始する必要がある。
2. 52 週間の治療期間が完了しているが長期継続試験の治験実施計画に参加していない被験者又は早期中止した被験者の来院。
3. 食事療法士は、Visit 2A で患者と面談し、脂肪からのエネルギー摂取を 20%未満にする食事療法に従うように被験者に指示する。食事療法士は、必要な変更を指摘、遵守する上での問題に対処し、詳細な食事療法の指示を確認するために、現在の食事習慣の見直しを行う。食事療法士は、被験者に、電話面談のために電話をかけることを伝えるか、治験中の任意の時期に、食事療法に関係した問題点や懸念に対処するために面談を行うことを伝達する。また、評価は治験期間中来院ごとに行われ、被験者の規定食の遵守状況を評価する。
4. 血液が採取され、コレステロール代謝、心疾患、lomitapide、肝毒性又は炎症に関連して将来行われる可能性のある試験のために血漿／血清の一定分量を保管する。
5. これまでに遺伝子検査を受けたことがない被験者のみ必要。

20.3 成績

本項では、[redacted]年 4 月 3 日をデータカットオフ日として、本試験の Week 26 までの結果をまとめた。

20.3.1 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を表 20-2 に示す。

本試験では 9 例がスクリーニングを受け、9 例が導入期に組み入れられた。全 9 例が導入期を完了し、有効性評価期に組み入れられた。9 例中 8 例（88.9%）が Week 26 までの有効性評価期を完了した。有効性評価期中に試験を中止した 1 例の中止理由は、有害事象（肝機能検査異常）であった。

表 20-2 被験者の内訳

DISPOSITION	ALL PATIENTS N (%)
Screened and Entered Run-in Period	9
Completed Run-in Period	9 (100.0)
Entered Efficacy Phase	9 (100.0)
Completed Efficacy Phase	8 (88.9)
Discontinued due to Adverse Event	1 (11.1)

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 5

有効性及び安全性の解析に用いたデータセットを表 20-3 に示す。

最大の解析対象（FAS）集団は、治験薬を 1 回以上投与し、LDL-C（又はその他の脂質パラメータの解析を行うためのそれぞれの脂質パラメータ）のベースライン及びベースライン後の測定値を有する全ての被験者（9 例）からなる集団とした。

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者（9 例）からなる集団とした。

Week 26 までの有効性評価期を完了した被験者は 8 例であり、Week 26 までの試験治療を完遂した集団には 8 例が含まれた。

表 20-3 解析に用いたデータセット－全投与例

ANALYSIS DATASET	ALL PATIENTS N (%)
Safety Population[1]	9 (100.0)
FAS[2]	9 (100.0)
Week 26 Completer Population[3]	8 (88.9)

1. 安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者が含まれる。
2. FAS 集団には、治験薬を 1 回以上投与し、ベースライン及びベースライン以降に 1 つ以上の測定値を有する全ての被験者が含まれる。
3. Week 26 までの試験治療を完遂した集団には、Week 26（Visit 10）までの有効性評価期を完了した全ての被験者が含まれる。

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 6

20.3.2 被験者背景

安全性解析対象集団／FAS 集団（9 例）の人口統計学的特性を表 20-4 に示す。

男性 5 例（55.6%）、女性 4 例（44.4%）が組み入れられ、平均年齢は 50.3 歳、中央値（範囲）は 46.0（33～75）歳であった。全ての被験者がアジア人（日本人）であった。BMI 及び体重の平均値はそれぞれ 22.1 kg/m^2 及び 58.4 kg、中央値（範囲）はそれぞれ 59.2（45～83） kg/m^2 及び 19.6（19～31） kg であった。

Week 26 までの最終用量が 10 及び 20 mg の被験者は、最終用量が 5 及び 40 mg の被験者と比較して年齢がやや低かった。最終用量 5 及び 10 mg 群の被験者は男性のみであったが、最終用量が 40 mg の被験者は女性のみであった。最終用量が 20 mg の男性及び女性の割合は同程度（それぞれ 2 例及び 3 例）であった。

表 20-4　人口統計学的及びその他のベースライン特性
－安全性解析対象集団／FAS 集団

CHARACTERISTIC	LOMITAPIDE FINAL ESCALATED DOSE AT WEEK 26				ALL PATIENTS (N=9)
	5 MG (N=2)	10 MG (N=1)	20 MG (N=5)	40 MG (N=1)	
Age (years)					
Mean (SD)	54.0 (29.70)	46.0 (NA)	49.4 (14.12)	52.0 (NA)	50.3 (14.71)
Median	54.0	46.0	43.0	52.0	46.0
Minimum, Maximum	33, 75	46, 46	35, 66	52, 52	33, 75
Gender, n (%)					
Male	2 (100.0)	1 (100.0)	2 (40.0)	0	5 (55.6)
Female	0	0	3 (60.0)	1 (100.0)	4 (44.4)
Race, n (%)					
Asian	2 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Ethnicity, n (%)					
Japanese	2 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Baseline Weight (kg)					
Mean (SD)	63.5 (0.64)	82.5 (NA)	54.2 (10.45)	45.4 (NA)	58.4 (12.88)
Median	63.5	82.5	48.5	45.4	59.2
Minimum, Maximum	63, 64	83, 83	46, 70	45, 45	45, 83
Baseline BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.2 (0.49)	30.6 (NA)	20.3 (2.81)	18.8 (NA)	22.1 (4.17)
Median	24.2	30.6	19.2	18.8	19.6
Minimum, Maximum	24, 25	31, 31	19, 25	19, 19	19, 31

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 7

安全性解析対象集団／FAS 集団（9 例）の遺伝子検査の結果を表 20-5 に示す。

安全性解析対象集団／FAS 集団の全 9 例は、HoFH の診断から予想されたとおり、LDL 受容体の遺伝子欠損であり、うち 6 例に両側のアレル変異が認められた。3 例（被験者番号 05-03001、08-01001 及び 08-01002）に LDLR 及び PCSK-9 遺伝子の複合変異が認められた。両側のアレル変異が認められた 6 例のうち、4 例がホモ変異（両側の LDLR アレルに同じ変異を認める）、2 例がヘテロ変異（異なる LDLR 遺伝子座に変異を認める）であった。

表 20-5　遺伝子検査結果－安全性解析対象集団／FAS 集団

CHARACTERISTIC	LOMITAPIDE FINAL ESCALATED DOSE AT WEEK 26				ALL PATIENTS (N=9)
	5 MG (N=2)	10 MG (N=1)	20 MG (N=5)	40 MG (N=1)	
Mutations identified by gene					
LDLR					
Mutation 1	2 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Mutation 2	1 (50.0)	0	4 (80.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
Both mutations	1 (50.0)	0	4 (80.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
If patient has 2 mutations, are the alleles identical?					
Yes	1 (100.0)	0	3 (75.0)	0	4 (66.7)
No	0	0	1 (25.0)	1 (100.0)	2 (33.3)
PCSK-9					
Mutation 1	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (20.0)	0	3 (33.3)

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［中間報告］Table 8

安全性解析対象集団／FAS 集団のベースライン（Visit 3）の脂質及びリポたん白質の要約を表 20-6 に示す。

高コレステロール血症（基礎疾患）に対する治療にもかかわらず、ベースラインの LDL-C、TC、apo B、HDL-C 及び non-HDL-C の中央値は高値であった。ベースラインのトリグリセリド、Lp(a)、VLDL-C 及び apo AI の中央値は、基準値範囲内であった。9 例中 6 例（66.7%）で Week 0 の LDL-C は 160 mg/dL 超であり、このうち 3 例（33.3%）で 200 mg/dL 超であった。8 例（88.9%）で Week 0 の TC は 200 mg/dL 超であり、このうち 2 例（22.2%）で 300 mg/dL 超であった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［中間報告］Listing 16.2.6.1.1）。

表 20-6　ベースラインの脂質及びリポたん白質の要約
－安全性解析対象集団／FAS 集団

LIPID/LIPOPROTEIN PARAMETER	UPPER LIMIT OF NORMAL RANGE	MEAN (SD)	MEDIAN	MINIMUM, MAXIMUM
LDL-C	160 mg/dL	199.3 (65.93)	199.0	121.0, 331.0
TC	200 mg/dL	278.6 (80.00)	273.5	182.5, 447.0
Apo B	125 mg/dL	148.3 (40.08)	144.0	103.5, 230.0
Triglycerides	200 mg/dL	123.8 (65.67)	103.5	61.0, 272.5
Non-HDL-C	165 mg/dL	228.4 (77.53)	222.0	152.0, 399.0
VLDL-C	40 mg/dL	24.7 (13.13)	20.5	12.5, 54.5
Lp(a)	75 nmol/L	80.7 (94.80)	58.5	20.5, 324.5
HDL-C	40 mg/dL[1]	50.2 (9.73)	51.5	30.0, 64.0
Apo AI	165 mg/dL	134.9 (11.50)	131.5	119.0, 159.0

1.　基準値下限を示した。
出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 9

ベースラインに併用されていた脂質低下療法（脂質低下薬及びアフェレーシス治療を含む）の要約を表 20-7 に示す。

併用薬としては、9 例中 7 例（77.8%）で HMG CoA 還元酵素阻害薬（スタチン［アトルバスタチン 4 例及びロスバスタチン 3 例］）が投与されていた。このうち 6 例で HMG CoA 還元酵素阻害薬とエゼチミブが併用投与されていた。スタチンの投与を受けていなかった 2 例のうち 1 例はエイコサペンタエン酸エチルエステルとエゼチミブが併用投与されており、1 例はエイコサペンタエン酸エチルエステルの単独投与を受けていた。

ロスバスタチンの投与量は、5 mg が 1 例、7.5 mg が 1 例及び 20 mg が 1 例であった。アトルバスタチンの投与量は、全 4 例で 20 mg であった。エゼチミブの投与量は、全 7 例で 10 mg（本邦で承認された用量）であった。エイコサペンタエン酸エチルエステルの投与量は、600 mg が 1 例、1800 mg が 2 例であった。コレスチランの投与量は、2.0 g/日が 1 例、3.62 g/日が 1 例、プロブコールの投与量は、250 mg 1 日 2 回投与が 1 例であった。

9 例中 6 例（66.7%）がベースラインにアフェレーシス治療を受けていた。導入期のアフェレーシス治療の頻度は、1 週間隔が 5 例、2 週間隔が 1 例であった。

有効性評価期に併用された脂質低下薬以外の薬剤は、1 例（被験者番号 07-06001）で使用されたワルファリンのみであった。

表 20-7　併用されていた脂質低下療法－安全性解析対象集団／FAS 集団

LIPID-LOWERING THERAPY	LOMITAPIDE FINAL ESCALATED DOSE AT WEEK 26				ALL PATIENTS (N=9)
	5 MG (N=2)	10 MG (N=1)	20 MG (N=5)	40 MG (N=1)	
Number of patients with at least one lipid-lowering medication at Baseline	2 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Statin	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	0	7 (77.8)
Atorvastatin calcium	1 (50.0)	0	3 (60.0)	0	4 (44.4)
Rosuvastatin calcium	0	1 (100.0)	2 (40.0)	0	3 (33.3)
Other lipid-lowering therapy	1 (50.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
Ezetimibe	0	1 (100.0)	5 (100.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
Eicosapentaenoic acid ethyl ester	1 (50.0)	0	1 (20.0)	1 (100.0)	3 (33.3)
Colestilan	0	1 (100.0)	1 (20.0)	0	2 (22.2)
Probucol	0	0	1 (20.0)	0	1 (11.1)
Use of apheresis at Baseline					
Yes	1 (50.0)	0	4 (80.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
No	1 (50.0)	1 (100.0)	1 (20.0)	0	3 (33.3)
Frequency of apheresis during Run-in[1]					
Every week	1 (100.0)	0	4 (100.0)	0	5 (83.3)
Every 2 weeks	0	0	0	1 (100.0)	1 (16.7)

1. ベースラインにアフェレーシス療法を受けていた被験者の結果を示した。
出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 10

本試験で対象とした被験者集団から予想されたとおり、最も多く報告された医学的に意義のある既往歴は、心臓に関する異常及び脂質の蓄積に関する異常であった。

長期間の脂質低下療法にもかかわらず、重大な心血管疾患が認められる被験者を本試験に組み入れた。9 例中 7 例(77.8%)が心血管障害又は脳血管障害が認められた。7 例(77.8%)の被験者に大動脈弁閉鎖不全症、冠状動脈粥状硬化症及び冠動脈狭窄症が各 2 例(22.2%)、並びに狭心症、大動脈弁狭窄、心房細動、上室性大動脈狭窄、心室性期外収縮及び大動脈弁置換が各 1 例(11.1%)であった。また、脳血管疾患では、頚動脈硬化症が 2 例(22.2%)、頚動脈狭窄及び脳梗塞が各 1 例（11.1%）認められた。

20.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

20.3.3.1 投与期間及び投与量

本剤の用量は 5 mg の 1 日 1 回投与（Week 0、Day 1）から開始し、各被験者の最大耐量（最大 60 mg）に達するまで 10 mg（Week 2）、20 mg（Week 6）、40 mg（Week 10）、60 mg（Week 14）に漸増することとした。

有効性評価期における本剤の総投与量の平均値（範囲）は、2641.7 mg（570～5585 mg）であった。

有効性評価期における投与期間（投与中断を除いた実際の投与期間）の平均値（範囲）は、166.6 日間（82～182 日間）であった。投与期間の中央値は 180 日間、総投与期間（投与中断を含めた初回投与日から最終投与日までの期間）の中央値は 182 日間であり、26 週間の治験薬投与で投与中断はわずかであったことが示された。

表 20-8　有効性評価期における累積投与量、投与期間及び平均 1 日投与量
－安全性解析対象集団／FAS 集団

Variable	Lomitapide Final Escalated Dose at Week 26				All Patients (N=9)
	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	
Cumulative Dose (mg) [1]					
Mean (SD)	702.5 (187.38)	1775.0 (NA)	3002.0 (448.81)	5585.0 (NA)	2641.7 (1517.61)
Median	702.5	1775.0	3145.0	5585.0	3010.0
Minimum, Maximum	570, 835	1775, 1775	2235, 3370	5585, 5585	570, 5585
Study Drug Exposure (days) [2]					
Mean (SD)	120.5 (54.45)	182.0 (NA)	179.2 (4.76)	180.0 (NA)	166.6 (32.63)
Median	120.5	182.0	182.0	180.0	180.0
Minimum, Maximum	82, 159	182, 182	171, 182	180, 180	82, 182
Average Daily Dose (mg/day) [3]					
Mean (SD)	6.1 (1.20)	9.7 (NA)	16.8 (2.55)	31.0 (NA)	15.2 (7.79)
Median	6.1	9.7	17.6	31.0	17.3
Minimum, Maximum	5, 7	10, 10	12, 18	31, 31	5, 31
Treatment Duration (days) [4]					
Mean (SD)	168.5 (20.51)	182.0 (NA)	182.2 (0.45)	180.0 (NA)	178.9 (9.37)
Median	168.5	182.0	182.0	180.0	182.0
Minimum, Maximum	154, 183	182, 182	182, 183	180, 180	154, 183

1. 累積投与量は試験期間中の総投与量とした。
2. 投与期間は投与中断を除いた実際の投与期間とし、以下の式で算出した：
   投与期間 = 最終投与日 – 初回投与日 + 1 – 投与中断日数
3. 1 日平均投与量は以下の式で算出した：
   1 日平均投与量 = 累積投与量／投与期間
4. 総投与期間は投与中断を含めた初回投与日から最終投与日までの期間とし、以下の式で算出した：
   総投与期間 = 最終投与日 – 初回投与日 + 1

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 20

20.3.3.2 服薬状況

各被験者の服薬率は、各来院時に処方されたカプセル数及び返却されたカプセル数から使用した数量を算出することによって評価した。本剤の最大耐量までの漸増を行った有効性評価期における本剤の服薬率の中央値は 98.7%であった（表 20-9）。

1 例（11.1%）が服薬の基準に不適合（服薬率が 80%未満又は 100%超）であった。

表 20-9 有効性評価期における服薬率（%）－安全性解析対象集団／FAS 集団

STATISTIC[1]	LOMITAPIDE FINAL ESCALATED DOSE AT WEEK 26				ALL PATIENTS (N=9)
	5 MG (N=2)	10 MG (N=1)	20 MG (N=5)	40 MG (N=1)	
N					
Mean (SD)	68.4 (22.31)	99.5 (NA)	97.2 (2.77)	98.7 (NA)	91.2 (15.31)
Median	68.4	99.5	98.9	98.7	98.7
Minimum, Maximum	52.6, 84.2	99.5, 99.5	93.1, 99.5	98.7, 98.7	52.6, 99.5

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 11

20.3.3.3 食事摂取の遵守状況

有効性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値は 19%であり、治験実施計画書で規定された 20%未満を下回った。食事記録を提出するいずれの来院時においても、大部分の被験者が食事脂肪に関する規定を満たした。有効性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値は 1 例（被験者番号 064001）のみで 25%超であり（平均値 30%）、食事脂肪に関する規定を満たさなかった。

有効性評価期におけるたん白質からのエネルギー摂取率の平均値（範囲）は 16%（14～23%）であり、炭水化物からのエネルギー摂取率の平均値（範囲）は 65%（55～72%）であった。

食事脂肪からのエネルギー摂取率は、有効性評価期中、減少傾向を示した。脂肪摂取の平均値（範囲）は、ベースラインに 51 g（17～181 g）であったが、Week 26 までに 35 g（24～48 g）に減少した。

20.3.3.4 脂質低下療法の遵守状況及び逸脱

本試験の有効性評価期中、被験者は HMG CoA 還元酵素阻害薬の種類及び用量、並びにアフェレーシス治療の間隔を含め、各自の脂質低下療法のレジメンを維持するように指導された。

有効性評価期において､脂質低下薬又はレジメンの種類を変更した被験者はいなかった。

治験実施計画書では、アフェレーシス治療を受けている被験者は、導入期の脂質低下併用療法を確定したベースライン、Week 18 及び Week 26 の前後 1 日以内に治療を受けていなければならないと規定した。アフェレーシス治療を受けていた 6 例のうち､1 例（被験者番号 06-4002）がこの規定から逸脱した。当該被験者は、2 週間隔で治療を受けており、[redacted]年 12 月 16 日にアフェレーシス治療を受けた後、 翌年*1 月 5 日（アフェレーシス治療の 21 日後)に Week 18 の来院を実施した。Week 18 の LDL-C は 126 mg/dL(ベースライン値は 257 mg/dL）であった。また、Week 26 の評価は、 翌年*2 月 24 日に実施されており、これはアフェレーシスが 翌年*2 月 13 日に実施された 11 日後であった。Week 26 の LDL-C は 117 mg/dL であった。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

20.3.4 有効性の結果

本項では、有効性評価期（Week 26 まで）における有効性の結果を示す。

有効性の解析には主に FAS 集団を用いた。副次的に Week 26 までの試験治療を完遂した集団を用いた解析も行った。

20.3.4.1 主要パラメータ

20.3.4.1.1 Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率

FAS 集団

主要評価項目である LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 20-10 に示す。

有効性評価期の終了時点（Week 26）において、LDL-C の平均値はベースラインの 199.3 mg/dL から 117.9 mg/dL に低下した。LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−42.2%であり、統計学的に有意であった（p=0.0001、対応のある t 検定）。混合モデルを用いた反復測定分散分析による検証においては、LOCF 法によるデータ補完は行わず、各被験者の実測値のデータに基づいた。また、混合モデルを用いた反復測定分散分析には一般化推定方程式（GEE：Generalized estimating equations）を使用した。主要解析では、全投与例の 26 週におけるベースラインからの変化率（平均値）の差を、混合モデ

ルを用いた反復測定分散分析により検証した。共変量は最終用量、ベースラインの LDL-C 値及び脂質の評価時点（Week）とした。また、26 週までの試験治療を完遂した集団の Week 26 におけるベースラインからの変化率（平均値）について、混合モデルを用いた反復測定分析による感度分析を実施した。補足的に対応のある t 検定により被験者集団全体の Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率を 0 とする仮説を検定し、確認した。

表 20-10 LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団

TIME POINT STATISTIC	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	PERCENT CHANGE (%)
Baseline			
N	9		
Mean (SD)	199.3 (65.93)		
Median	199.0		
Minimum, Maximum	121.0, 331.0		
[95% CI]	[148.6, 250.0]		
Week 26/LOCF			
N	9	9	9
Mean (SD)	117.9 (62.07)	-81.4 (37.26)	-42.2 (18.16)
Median	106.0	-83.5	-46.9
Minimum, Maximum	56.0, 238.0	-141.5, -27.0	-64.5, -12.2
[95% CI]	[70.2, 165.6]	[-110.0, -52.7]	[-56.2, -28.3]
P-value[1]			<0.0001
P-value[2]			0.0001

1. ベースラインからの変化率を 0 とした仮説に対する混合モデルを用いた反復測定分散分析による p 値であり、最終用量、ベースラインの LDL-C 値、及び脂質の評価時点（Week）を共変量とした。LDL-C の全体の変化率を算出するため、反復測定解析には、Week 26 までの全ての来院時のデータを含めた。
2. ベースラインからの変化率を 0 とした仮説に対する対応のある t 検定による p 値。

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 12

Week 26 までの試験治療を完遂した集団

Week 26 までの試験治療を完遂した集団では、有効性評価期の終了時点（Week 26）において、LDL-C の平均値はベースラインの 182.8 mg/dL から 102.9 mg/dL に低下した。Week 26 までの試験治療を完遂した集団から除外された被験者は 1 例のみであったため、FAS 集団と Week 26 までの試験治療を完遂した集団の結果は同様であった。LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−44.0%であり、統計学的に有意であった（p=0.0003、対応のある t 検定）（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 13）。

20.3.4.1.2　有効性評価期における LDL-C の経時的変化

FAS 集団

有効性評価期の各来院について LOCF 法を用いた LDL-C のベースライン及び各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 20-11 に、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化を図 20-1 に示す。

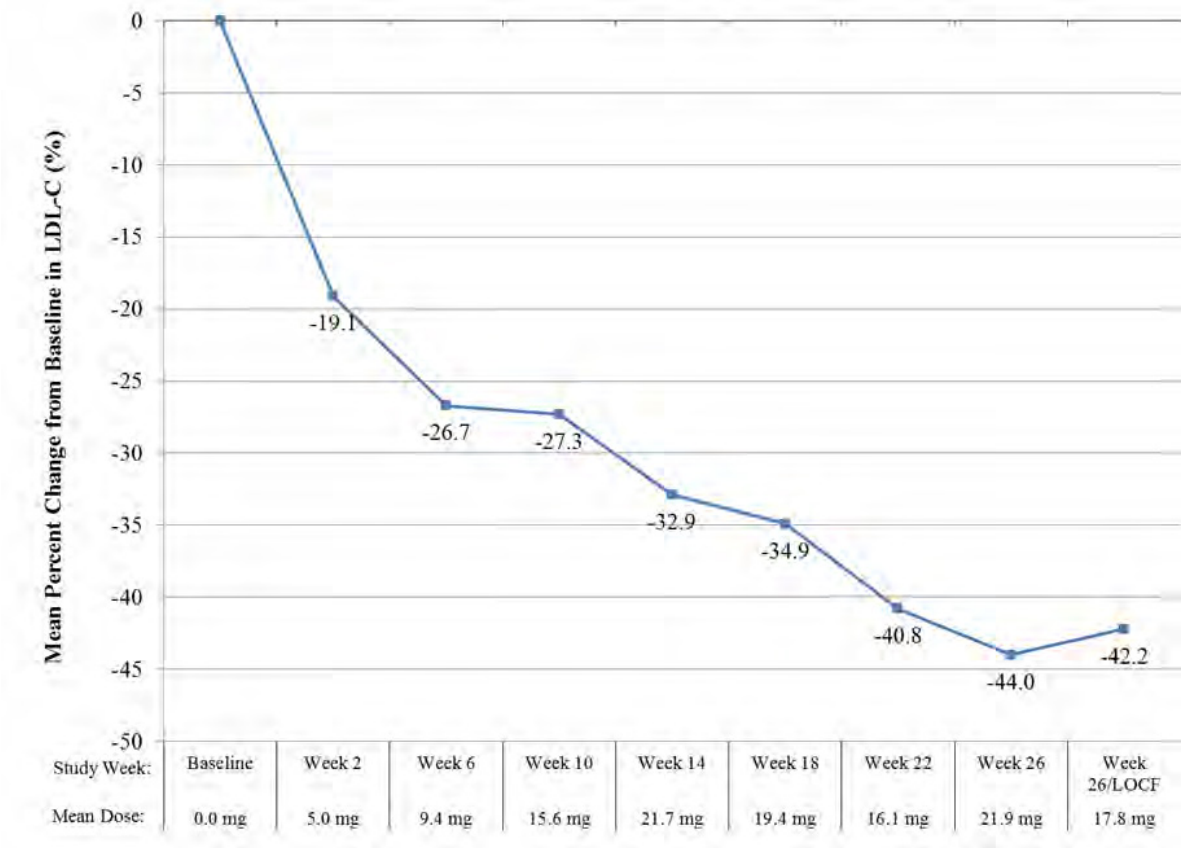
本剤の投与を開始してから 2 週後には LDL-C が低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−33.7 mg/dL、変化率の平均値は−19.1%であった。LDL-C の平均値は着実に減少し、Week 26/LOCF の変化率の平均値は−42.2%であった（p=0.0001、対応のある t 検定）。

表 20-11　LDL-C のベースライン及び各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］（LOCF 法）－FAS 集団

TIME POINT	N	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	PERCENT CHANGE (%)	P-VALUE[1]
Baseline	9	199.3 (65.93)	-	-	
Week 2	9	165.6 (70.62)	-33.7 (19.46)	-19.1 (13.53)	
Week 6	9	147.8 (62.62)	-51.5 (45.13)	-26.7 (18.27)	
Week 10	9	148.0 (80.67)	-51.3 (42.23)	-27.3 (22.92)	
Week 14	9	140.7 (101.53)	-58.6 (70.60)	-32.9 (33.68)	
Week 18	9	137.0 (88.11)	-62.3 (44.75)	-34.9 (21.98)	
Week 22	9	121.1 (62.83)	-78.2 (34.88)	-40.8 (17.20)	
Week 26/LOCF	9	117.9 (62.07)	-81.4 (37.26)	-42.2 (18.16)	0.0001

1. t 検定による p 値。
出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 14

図 20-1　有効性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化（LOCF 法）－FAS 集団



出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Figure 2

Week 26 までの試験治療を完遂した集団

本剤の投与を開始してから 2 週後には LDL-C が低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−31.8 mg/dL、変化率の平均値は−19.6%であった。LDL-C の平均値は着実に減少し、Week 26/LOCF の変化率の平均値は−44.0%であった（p=0.0003、対応のある t 検定）（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 15）。

20.3.4.1.3　有効性評価期におけるレスポンダー解析

LDL-C がベースラインから 15%超、25%超又は 50%超低下した被験者、並びに LDL-C が 100 mg/dL 未満又は 70 mg/dL 未満に低下した被験者についてレスポンダー解析を実施し、被験者数及びその割合を評価した。

有効性評価期における FAS 集団のレスポンダー解析の結果を表 20-12 に示す。

全体では、LDL-C が 25%超低下した被験者は 9 例中 8 例（88.9%）であり、このうち 5 例では 50%超の低下が認められた。レスポンダーの定義に該当した 8 例は、いずれも Week 26 までの有効性評価期を完了した。LDL-C が 100 mg/dL 未満に低下した被験者は 6 例（66.7%）であり、各最終用量にそれぞれ 1 例以上が該当した。LDL-C が 70 mg/dL 未満に低下した被験者は 3 例（33.3%）であり、最終用量は 10 mg 又は 20 mg であった。

表 20-12　レスポンダー解析－FAS 集団

Responder Parameter, n (%)	Lomitapide Final Escalated Dose at Week 26				All Patients (N=9)
	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	
>15% Decrease from Baseline in LDL-C	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
>25% Decrease from Baseline in LDL-C	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
>50% Decrease from Baseline in LDL-C	0	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
LDL-C <100 mg/dL	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
LDL-C <70 mg/dL	0	1 (100.0)	2 (40.0)	0	3 (33.3)

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［中間報告］Table 16

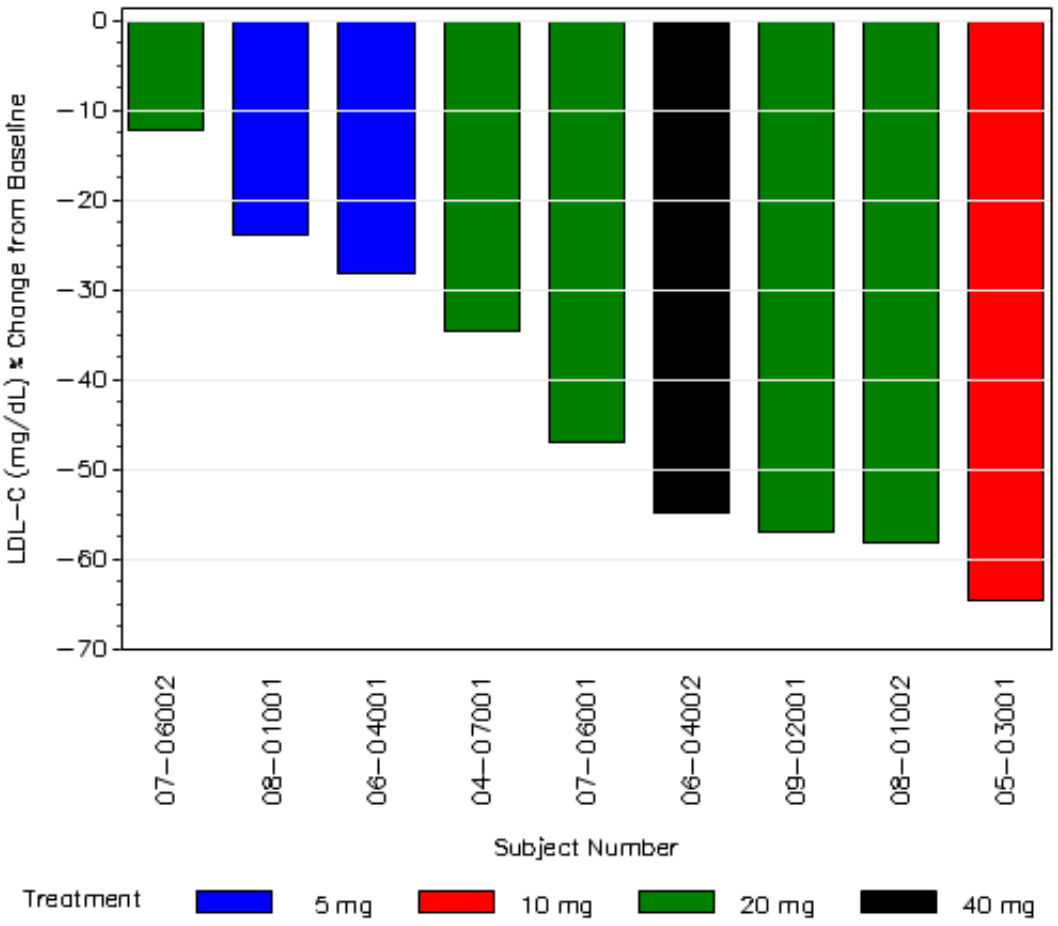
20.3.4.1.4　有効性評価期における最終用量別の LDL-C の変化

Week 26/LOCF における Week 26 までの試験治療を完遂した集団の LDL-C のベースラインからの変化率を最終用量別に図 20-2 に示す。また、Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率及びベースライン特性について、被験者ごとの一覧を表 20-13 に示す。

最終用量が 20 mg であった 1 例（被験者番号 07-06002）を除き、最終用量が 10 mg 以上であった全例での Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−30%超であった。変化率が低かった 1 例（被験者番号 07-06002）では、治験実施計画書の基準に従い Week 10 に投与量を 40 mg まで増加したが、下痢が発現したため投与量を 20 mg に減少し、Week 26 まで 20 mg の投与を継続した。当該被験者の LDL-C のベースラインからの変化率は−12%であった。最終用量が 5 mg であった 2 例の LDL-C のベースラインからの変化率は−24%及び−28%であった。このうち 1 例（被験者番号 06-04001）

では、数回の投与中断を余儀なくされ、最終的に肝機能検査値高値のため、Week 22 に試験中止へと至った。最終用量が 5 mg であったもう 1 例（08-01001）では、Week 14 以降の LDL-C は 100 mg/dL 未満に維持された。

図 20-2　Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）［最終用量別］－Week 26 までの試験治療を完遂した集団



出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Figure 3

表 20-13 Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率及びベースライン特性の一覧－Week 26 までの試験治療を完遂した集団

Patient Number	Age/ Gender	Genetic Testing Results	Baseline Lipid-lowering medications (dose)	Receiving Apheresis at Baseline/ Frequency	Total Lomitapide Exposure (days)[1]	Final Escalated Dose at Week 26 (mg)	Baseline LDL-C (mg/dL)	Week 26 LDL-C (mg/dL)	Percent change in LDL-C from Baseline
04-07001	40/F	LDLR, compound heterozygous	Rosuvastatin (7.5 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD)	Y/weekly	171	20	192	130	-33%
05-03001	46/M	Combined LDLR and PCSK-9 mutations	Rosuvastatin (20 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD) Colestilan (1000 mg BID)	N	182	10	182	65	-64%
06-04001	33/M	LDLR, true homozygous	Eicosapentanoic acid ethyl ester (900 mg BID)	Y/weekly	82	5	319	238[2]	-25%
06-04002	52/F	LDLR, compound heterozygous	Ezetimibe (10 mg) Eicosapentanoic acid ethyl ester (900 mg BID)	Y/every 2 weeks	180	40	257	117	-55%
07-06001	43/M	LDLR, true homozygous	Atorvastatin (20 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD)	Y/weekly	182	20	183	106	-42%
07-06002	35/F	LDLR, true homozygous	Atorvastatin (20 mg BID) Ezetimibe (10 mg QD) Probucol (250 mg BID)	Y/weekly	179	20	211	194	-8%
08-01001	75/M	Combined LDLR and PCSK-9 mutations	Atorvastatin (20 mg QD)	N	159	5	122	92	-25%
08-01002	63/F	Combined LDLR and PCSK-9 mutations	Atorvastatin (20 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD)	N	182	20	136	56	-59%
09-02001	66/M	LDLR, true homozygous	Rosuvastatin (5 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD) Colestilan (3.62 g QD)	Y/weekly	182	20	151	63	-58%

略号：BID = 1 日 2 回、F = 女性、m = 男性、QD = 1 日 1 回、Y = あり、N = なし。
1. 曝露期間は主要な有効性評価項目解析時のデータカットオフ時点のものを示した。
2. 本被験者はトランスアミナーゼ上昇のため Week 22 に試験を中止したため、Week 22 の結果を示した。
出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 17

20.3.4.2 その他の脂質パラメータ：TC、トリグリセリド、apo B、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び Apo AI

20.3.4.2.1 有効性評価期における TC、トリグリセリド、apo B、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の変化（FAS 集団）

Week 26/LOCF の TC、トリグリセリド、apo B、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の測定値、並びにベースラインからの変化量及び変化率を表 20-14 に示す。

その他の脂質パラメータのうち、TC、apo B 及びトリグリセリドを副次パラメータとして扱った。

TC、apo B 及びトリグリセリドの全てについて、主要パラメータである LDL-C で認められたものと同様の用量反応が示され、Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率（平均値）は臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p<0.001）。Week 26/LOCF の TC の平均値はベースラインの 279 mg/dL から 190 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL、変化率の平均値は−32%であった。同様に、Week 26/LOCF の apo B の平均値はベースラインの 148 mg/dL から 85 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−64 mg/dL、変化率の平均値は−45%であった。Week 26/LOCF のトリグリセリドの平均値はベースラインの 124 mg/dL から 74 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−50 mg/dL、変化率の平均値は−42%であった。トリグリセリドのベースラインからの変化率の中央値は−46%であった。

non-HDL-C 及び VLDL-C の変化は、有効性の主要パラメータである LDL-C、並びに副次パラメータである TC、apo B 及びトリグリセリドの結果と一致しており、Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率（平均値）は臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった。Week 26/LOCF の non-HDL-C の平均値はベースラインの 386 mg/dL から 140 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL、変化率の平均値は−40%であった。Week 26/LOCF の VLDL-C の平均値はベースラインの 25 mg/dL から 15 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−10 mg/dL、変化率の平均値は−42%であった。

Lp(a)の低下率は他の有効性パラメータよりも小さく、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値は−19%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

HDL-C 及び apo AI の低下率は小さく、統計学的に有意な差は認められなかった。HDL-C では、ベースラインと Week 26/LOCF の値はほぼ変わらず、ベースラインからの変化率の平均値は+0.7%であった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Figure 4）。Week 26/LOCF の apo AI の平均値はベースラインの 135 mg/dL から 127 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−7.4 mg/dL、変化率の平均値は−5%であった。

表 20-14 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における ベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団

VARIABLE STATISTIC	WEEK 26/LOCF VALUE: OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE
Total Cholesterol (mg/dL)				
Mean (SD)	189.6 (66.33)	-89.0 (41.32)	-32.0 (12.46)	<0.0001
Median	189.0	-87.5	-31.3	
Minimum, Maximum	120.0, 322.0	-148.5, -29.5	-48.9, -10.0	
[95% CI]	138.6, 240.5	-120.8, -57.2	-41.5, -22.4	
Apo B (mg/dL)				
Mean (SD)	84.7 (45.04)	-63.7 (22.18)	-45.1 (17.76)	<0.0001
Median	73.0	-68.5	-47.9	
Minimum, Maximum	35.0, 166.0	-96.5, -29.5	-66.2, -16.3	
[95% CI]	50.0, 119.3	-80.7, -46.6	-58.8, -31.5	
Triglycerides (mg/dL)				
Mean (SD)	73.9 (51.26)	-49.9 (24.75)	-41.8 (12.23)	<0.0001
Median	57.0	-47.5	-45.5	
Minimum, Maximum	36.0, 203.0	-98.5, -21.0	-53.7, -20.8	
[95% CI]	34.5, 113.3	-68.9, -30.9	-51.2, -32.4	
Non-HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	139.7 (70.94)	-88.7 (39.24)	-40.3 (16.14)	<0.0001
Median	123.0	-87.0	-44.6	
Minimum, Maximum	74.0, 284.0	-151.0, -24.0	-60.3, -9.7	
[95% CI]	85.1, 194.2	-118.9, -58.6	-52.7, -27.9	
VLDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	14.8 (10.40)	-9.9 (4.93)	-41.6 (12.94)	<0.0001
Median	11.0	-10.0	-47.6	
Minimum, Maximum	7.0, 41.0	-19.5, -4.0	-55.0, -20.0	
[95% CI]	6.8, 22.8	-13.7, -6.1	-51.6, -31.7	
Lp(a) (nmol/L)				
Mean (SD)	57.1 (48.49)	-23.5 (47.16)	-14.0 (22.05)	0.0923
Median	48.7	-9.0	-18.8	
Minimum, Maximum	21.0, 179.4	-145.1, 4.5	-44.7, 22.0	
[95% CI]	19.9, 94.4	-59.8, 12.7	-31.0, 2.9	

表 20-14 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団（続き）

VARIABLE STATISTIC	WEEK 26/LOCF VALUE: OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE
HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	49.9 (11.93)	-0.3 (9.43)	0.7 (20.60)	0.9242
Median	43.0	-5.5	-11.3	
Minimum, Maximum	38.0, 66.0	-10.0, 14.5	-20.8, 33.3	
[95% CI]	40.7, 59.1	-7.5, 7.0	-15.2, 16.5	
Apo AI (mg/dL)				
Mean (SD)	127.4 (20.46)	-7.4 (20.88)	-5.2 (15.50)	0.3432
Median	128.0	-6.5	-4.8	
Minimum, Maximum	105.0, 166.0	-30.5, 34.5	-22.3, 26.2	
[95% CI]	111.7, 143.2	-23.5, 8.6	-17.1, 6.7	

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 18

黄色腫の評価

各来院で黄色腫が認められる被験者数及び前回来院時からの黄色腫の状態の変化について評価した。ベースラインにおいて、FAS 集団の 9 例中 7 例に黄色腫が認められた。短期間の有効性評価期（26 週間）から予想されるとおり、黄色腫に認められる変化は限定的であった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 14.2.4.2）。7 例のうちの 1 例（被験者番号 05-03001）では、Week 10 及び 22 の黄色腫の状態が治験責任医師により改善と評価された（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Listing 16.2.6.2）。

20.3.4.2.2 有効性評価期における TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の変化（Week 26 までの試験治療を完遂した集団）

Week 26 までの試験治療を完遂した集団の TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C 及び VLDL-C の結果は、FAS 集団の結果と一致しており、Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率（平均値）は臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（$p<0.001$）（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 19）。

Lp(a)の低下率は他の有効性パラメータよりも小さく、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の中央値は−22%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

FAS 集団の結果と同様に、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率は小さく、統計学的に有意な差は認められなかった。

20.3.5 安全性の結果

本項では、有効性評価期（Week 26 まで）における安全性の結果を示す。
本試験の安全性の解析には安全性解析対象集団（全 9 例）を用いた。

20.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 17.0 を用いて PT に読み替え、SOC に従って分類した。

有害事象は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を対象として集計した。TEAE は治験薬の初回投与を受けた日又はそれ以降､最終投与の 30 日後までに発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後から最終投与の 30 日後までに悪化したものと定義した。これとは別に、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）についても集計したが、本試験ではいずれの有害事象も最終投与日までに発現しており、「TEAE」と「最終投与日までに発現した有害事象」は同じであった。

本試験における有害事象の重症度及び治験薬との因果関係の判定基準、並びに重篤な有害事象の定義は以下のとおりとした。

有害事象の重症度

肝胆道系障害（SOC）の事象については、米国国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語基準（CTCAE）第 4.0 版に基づいてグレードを分類した。これら以外の有害事象については、治験責任（分担）医師がその重症度を、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価した。

有害事象と治験薬との因果関係

治験責任（分担）医師は、有害事象と治験薬との因果関係を、明らかに関連あり、おそらく関連あり、関連があるかもしれない、おそらく関連なし、関連なしの 5 段階で評価した。

重篤な有害事象の定義

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
- 永続的又は顕著な障害･機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の重大な医学的事象

20.3.5.1.1 有害事象の概要

有効性評価期に報告された TEAE の概要を発現時の本剤の投与量別に表 20-15 に示す。

有効性評価期では 9 例中 9 例（100.0%）が TEAE を発現し、各被験者に 1 件以上の TEAE が報告された。

有効性評価期では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 9 例中 9 例（100.0%）で、重症度が高度の TEAE は 9 例中 3 例（33.3%）で報告された。治験薬の投与を中断又は用量の減量に至った TEAE は 9 例中 8 例（88.9%）で報告された。また、治験薬の投与中止に至った TEAE は 9 例中 1 例（11.1%）で報告された。本被験者（被験者番号 06-04001）は、本剤投与中に AST 及び ALT の増加を認め、アミノ基転移酵素の高値により投与を中断した後も AST 及び ALT の高値が持続したため、本剤の投与を中止した。当該被験者は投与中止後に発現した肝機能検査異常のため、試験を中止したものであった（2.7.6.20.3.5.1.6 項）。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。

表 20-15 有効性評価期に発現した TEAE の概要－安全性解析対象集団

Number of Patients with:	Dose of Lomitapide At TEAE Onset					All Patients
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	
Number of Patients who received the dose	9	9	7	4	1	9
Adverse events	6 (66.7)	6 (66.7)	6 (85.7)	4 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Drug-related adverse events	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (71.4)	3 (75.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Severe adverse events	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	3 (33.3)
Adverse events leading to study discontinuation	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Dose held or reduced due to an adverse event	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (57.1)	3 (75.0)	1 (100.0)	8 (88.9)

注： 「All Patients」のカラムには用量不明、若しくは治験薬の投与中断又は中止に至った事象を含む全ての TEAE を示した。TEAE 発現時の用量別に TEAE をカウントした。1 例に複数の TEAE が発現した場合、発現時の用量別にそれぞれカウントし、1 つの用量内でのカウントは 1 回のみとした。このため複数の用量で TEAE が発現した被験者では、複数の用量でそれぞれカウントされる。
出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 21

20.3.5.1.2　比較的よく見られる有害事象

有効性評価期に発現した全ての TEAE を表 20-16 に示す。

本試験で比較的よく見られた TEAE の SOC は主に胃腸障害であり、主な TEAE は、下痢 7 例（77.8%）、悪心 2 例（22.2%）であった。

胃腸障害以外の SOC で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 4 例（44.4%）、肝機能検査異常 3 例（33.3%）、並びに貧血、頭痛及び胃腸炎が各 2 例（各 22.2%）であった。

大半の TEAE の重症度は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定され、重症度が高度の TEAE は 9 例中 3 例（33.3%）で報告された。高度の TEAE は、肝機能検査異常 2 例（22.2%）及び下痢 1 例（11.1%）であった。全ての高度の TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係を関連ありと判定された（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 14.3.1.2.5）。

表 20-16 有効性評価期に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Dose of lomitapide at TEAE onset 5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=7)	40 mg (N=4)	60 mg (N=1)	All patients (N=9)
Number of patients with at least 1 AE		6 (66.7)	6 (66.7)	6 (85.7)	4 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (55.6)**	**4 (44.4)**	**3 (42.9)**	**3 (75.0)**	**1 (100.0)**	**8 (88.9)**
Diarrhoea	下痢	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (28.6)	3 (75.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
Nausea	悪心	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0	2 (22.2)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Haemorrhoids	痔核	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (33.3)**	**2 (22.2)**	**2 (28.6)**	**1 (25.0)**	**0**	**7 (77.8)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0	0	4 (44.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	2 (22.2)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (11.1)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Pneumonia	肺炎	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Investigations	**臨床検査**	**2 (22.2)**	**3 (33.3)**	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**3 (33.3)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (28.6)	0	0	3 (33.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Anaemia	貧血	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0	2 (22.2)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Headache	頭痛	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (22.2)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Feeling abnormal	異常感	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Malaise	倦怠感	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**2 (22.2)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Contusion	挫傷	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Back pain	背部痛	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (22.2)**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Drug eruption	薬疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Eczema	湿疹	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Rash	発疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Palpitations	動悸	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 22

有効性評価期に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE を表 20-17 に示す。

**表 20-17　有効性評価期に発現した治験薬との因果関係が否定できない TEAE
－安全性解析対象集団**

System Organ Class Preferred Term [a]	器官別大分類 基本語	Dose of lomitapide at the time of onset of the TEAE 5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=7)	40 mg (N=4)	60 mg (N=1)	All Subjects (N=9)
Number of Patients with at Least one treatment-related adverse event		5 (55.6)	5 (55.6)	5 (71.4)	3 (75.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**4 (44.4)**	**3 (33.3)**	**3 (42.9)**	**3 (75.0)**	**1 (100.0)**	**8 (88.9)**
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Diarrhoea	下痢	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (28.6)	3 (75.0)	1 (100.0)	7 (77.8)
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Nausea	悪心	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Malaise	倦怠感	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Investigations	**臨床検査**	**2 (22.2)**	**2 (22.2)**	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**3 (33.3)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (28.6)	0	0	3 (33.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Myalgia	筋肉痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Headache	頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (22.2)**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Drug eruption	薬疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Eczema	湿疹	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Rash	発疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)

注：　治験薬との因果関係が「1=明らかに関連あり」、「2=おそらく関連あり」、「3=関連があるかもしれない」と報告された事象を因果関係が否定できない TEAE とした。

a.　器官別大分類及び基本語（英語）は MedDRA（Ver. 17.0）を用いてコーディングした。発現率の高い順に器官別大分類及び基本語を示した。1 例に同じ TEAE が複数件発現した場合、器官別大分類及び基本語でのカウントは 1 回のみとした。

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 14.3.1.2.3

20.3.5.1.3　死亡

本試験では死亡は認められなかった。

20.3.5.1.4　その他の重篤な有害事象

本試験では重篤な TEAE は認められなかった。

20.3.5.1.5 その他の重要な有害事象

安全性解析対象集団 9 例のうち、最終用量が 5 mg であった 1 例（被験者番号 06-04001）が TEAE により治験薬の投与を中止した。本被験者は本剤投与中に AST 及び ALT の増加を認め、アミノ基転移酵素の高値により投与を中断した後も AST 及び ALT の高値が持続したため、本剤の投与を中止した。当該被験者は投与中止後に発現した肝機能検査異常のため、試験を中止したものであった。本事象は高度の TEAE と判定された。TEAE により治験薬投与の中断又は中止に至った被験者は 1 例のみであった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 14.3.2.2）。

治験薬投与の中断に至った TEAE は、9 例中 4 例（44.4%）に認められ、内訳は湿疹が 1 例、下痢及び肝機能検査異常が 1 例、胃腸炎が 1 例、肝機能異常が 1 例であった。

治験薬の減量に至った TEAE は、9 例中 8 例（88.9%）に認められ、内訳は、下痢が 4 例、肝機能検査異常が 3 例、肝機能異常が 1 例であった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Listing 16.2.7.1）。

20.3.5.1.6 有害事象の叙述

1 例に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE の詳細を以下に示す。

被験者番号 06-04001（投与中止に至った TEAE：肝機能検査異常）

当該被験者は、33 歳の男性で、ベースラインの BMI は 24.5 kg/m^2 であった。大動脈弁逆流症、冠状動脈粥状硬化症、大動脈弁上狭窄及び頚動脈硬化症を含む病歴があった。試験組入れ時に脂質低下薬として 1 日 2 回エイコサペンタエン酸エチルエステル 900 mg を服用しており、1 週間に 1 回の頻度でアフェレーシス治療を受けていた。
当該被験者は本剤の投与を[redacted]年 7 月 19 日に、初回用量 5 mg で開始した。計画どおり、Day 15 に 10 mg まで用量を漸増した。
Day 19 に因果関係が「おそらく関連あり」と判定された軽度の下痢が発現したため、本剤の投与を中断した。2 日後、下痢は消失し、本剤 10 mg の投与を再開した。Day 31（下痢の消失から 10 日後）、因果関係が「おそらく関連あり」と判定された軽度の下痢が再度発現したため、本剤の投与を中断した。翌日下痢は消失し、Day 33（消失の翌日）に本剤 10 mg の投与を再開した。
Day 43、アミノ基転移酵素高値が発現した。ALT は 168 U/L（ULN の 4.2 倍）、AST は 84 U/L（ULN の 2.0 倍）であった（前側定時のアミノ基転移酵素は基準値範囲内であった）。アミノ基転移酵素高値の重症度は中等度、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。Day 50 に本剤を 5 mg に減量したが、アミノ基転移酵素は継続して高値を示した。Day 57（本剤の減量から 7 日後）、本剤の投与を中断した。Day 71（Week 10）、ALT 及び AST は最高値を示し、それぞれ 248 U/L（ULN の 6.2 倍）及び 98 U/L（ULN の 2.3 倍）まで増加した。Day 127（Week 18）、ALT は 92 U/L（ULN の 2.3 倍）、AST は基準値範囲内（40 U/L）まで改善したため、同日に本剤 5 mg の投与を再開した。ALT 高値が再度発現したため、Day 155 に本剤の投与を中止した。中止後、ALT 及び AST の高値は継続し、それぞれ 268 U/L（ULN の 6.7 倍）及び 130 U/L（ULN の 3.0 倍）まで増加した。追跡調査/試験終了時の来院では、被験者の ALT 及び AST はそれぞれ 197 U/L（ULN の 4.9 倍）及び 90 U/L（ULN の 2.1 倍）であった。

20.3.5.2 臨床検査値

臨床検査値は、NCI の CTCAE 第 4.0 版に基づいてグレードを分類した。

20.3.5.2.1 血液学的及び凝固パラメータ

主要な血液学的パラメータ及び主要な凝固パラメータのベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］を表 20-18 に示す。

1 例（被験者番号 08-01001）は、試験組入れ時に特発性血小板減少性紫斑病を有し、血小板数は 46 × 10^9/L であった。試験期間中、当該被験者の血小板数は安定しており、Week 26 の血小板数は 42 × 10^9/L であった。出血性事象は認められなかった。

有害事象として報告された血液学的パラメータの異常は、貧血が 2 例（被験者番号 07-06002 及び 09-02001）であった。

表 20-18 主要な血液学的パラメータ及び主要な凝固パラメータのベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
WBC (×10^9/L) [3.7 – 11 ×10^9/L]				
Baseline	9	4.58 (1.174)		
Week 26/LOCF	9	4.77 (1.119)	0.19 (1.023)	7.39 (30.823)
Hemoglobin (g/L) [M: 125 – 170; F:110 – 155 g/L]				
Baseline	9	129.2 (20.67)		
Week 26/LOCF	9	128.7 (22.01)	-0.6 (7.57)	-0.4 (6.25)
Hematocrit (%) [M: 37-51%; F: 33-47%]				
Baseline	9	40.77(5.767)		
Week 26/LOCF	9	40.31 (6.06)	-0.46 (2.149)	-1.09 (5.504)
Platelet Count (×10^9/L) [125 – 375 ×10^9/L]				
Baseline	9	151.3 (49.81)		
Week 26/LOCF	9	161.1 (53.68)	9.8 (33.17)	8.9 (22.02)

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 23

本試験では 1 例（07-06001）がワルファリンを併用していた。外国第 2 相試験である UP1001 試験において、ワルファリンを併用していた 2 例では、INR レベルに基づいてワルファリンの用量を調整する必要があった。本試験においてもワルファリンを併用している被験者では、INR のモニタリングに基づき、ワルファリンの用量を調整することとした。当該被験者は、出血性事象及び INR レベルの変動に関連した事象を発現することなく、有効性評価期を完了した（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.4.2.3）。

20.3.5.2.2 生化学的パラメータ

主要な生化学的パラメータのベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］を表 20-19 に示す。

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）を除く全ての生化学的パラメータについて、ベースラインから Week 26/LOCF までに臨床的に重要な変化は認められなかった。

Week 6、14 及び 26 におけるベースラインからの CPK の変化量（平均値）はそれぞれ 52.7、12.6 及び 10.4 U/L であった。これは主に、2 例（被験者番号 05-03001 及び 09-02001）の CPK がそれぞれ 636 及び 309 U/L に上昇していたことに起因していた。また、別の 1 例（被験者番号 07-06001）で Week 2 及び 14 の CPK がそれぞれ最大で 227 及び 229 U/L に上昇したことも、26 週間の有効性評価期中の CPK 変動に寄与した。これら 3 例において、CPK 上昇に関連した有害事象は報告されなかった。

表 20-19 主要な生化学的パラメータのベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］
－安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Sodium (mEq/L) [133 – 145 mEq/L]				
Baseline	9	138.1 (2.26)		
Week 26/LOCF	9	139.1 (1.62)	1.0 (1.50)	0.7 (1.10)
Potassium (mEq/L) [3.5 – 5 mEq/L]				
Baseline	9	4.07 (0.250)		
Week 26/LOCF	9	4.10 (0.235)	0.03 (0.212)	0.98 (5.343)

表 20-19 主要な生化学的パラメータのベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－安全性解析対象集団（続き）

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Chloride (mEq/L) [95 – 110 mEq/L]				
Baseline	9	106.0 (2.87)		
Week 26/LOCF	9	107.2 (2.44)	1.2 (1.92)	1.2 (1.84)
BUN (mmol/L) [1.78 – 7.14 mmol/L]				
Baseline	9	4.998 (1.8202)		
Week 26/LOCF	9	4.839 (1.5774)	-0.159 (0.9456)	1.591 (24.9776)
Creatinine (µmol/L) [62 – 124 µmol/L]				
Baseline	9	62.0 (13.50)		
Week 26/LOCF	9	63.0 (13.08)	1.0 (5.41)	2.3 (9.31)
CPK (U/L) [M: 24 – 207; F:24 – 169 U/L]				
Baseline	9	144.2 (75.72)		
Week 26/LOCF	9	153.3 (87.77)	9.1 (33.28)	6.5 (25.03)
Glucose (mmol/L) [3.33 – 6.38 mmol/L]				
Baseline	9	5.520 (1.4674)		
Week 26/LOCF	9	5.009 (0.7886)	-0.511 (1.5295)	-5.680 (17.5258)
Calcium (mmol/L) [2.12 – 2.62 mmol/L]				
Baseline	9	2.219 (0.0729)		
Week 26/LOCF	9	2.228 (0.0880)	0.009 (0.0546)	0.406 (2.4387)
Protein (g/L) [60 – 80 g/L]				
Baseline	9	66.1 (5.62)		
Week 26/LOCF	9	65.1 (5.82)	-1.0 (3.35)	-1.4 (5.14)
Albumin (g/L) [35 – 55 g/L]				
Baseline	9	41.8 (3.07)		
Week 26/LOCF	9	42.4 (3.50)	0.7 (2.55)	1.7 (6.08)

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 24

20.3.5.2.3 肝機能検査及び肝脂肪評価

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）及び MRI に基づいた肝脂肪率のベースライン及び各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］を表 20-20 に、ALT 及び AST の経時的変化を図 20-3 に示す。

ALT 及び AST の平均値は、ベースラインから Week 26/LOCF にかけてそれぞれ 23.2 U/L 及び 13.0 U/L 増加し、増加の中央値はそれぞれ 1.0 U/L 及び 2.0 U/L であった。これは、本剤投与中に基準値上限の 3 倍以上の ALT 上昇及び／又は AST 上昇を示した 3 例と関連している可能性が高いと考えられた。

総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量の平均値が、それぞれ 2.3 µmol/L 及び 2.3 U/L 低下したことは重要な意味を有する。

MRI に基づいた肝脂肪率のベースラインの値は 3.2%、Week 26/LOCF の値は 15.6%、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量は 12.4%であった。

ALT 及び AST の経時的変化を見ると、試験期間を通して ALT 及び AST の曲線の変化は同時に起きており、常に ALT が AST を上回っていた（図 20-3）。平均値のピークは Week 10 に認められ、Week 10 以降では、本剤の投与を継続していた 9 例で ALT 及び AST の平均値が一貫して減少した。

表 20-20 肝機能検査及び肝脂肪率のベースライン及び各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］
－安全性解析対象集団

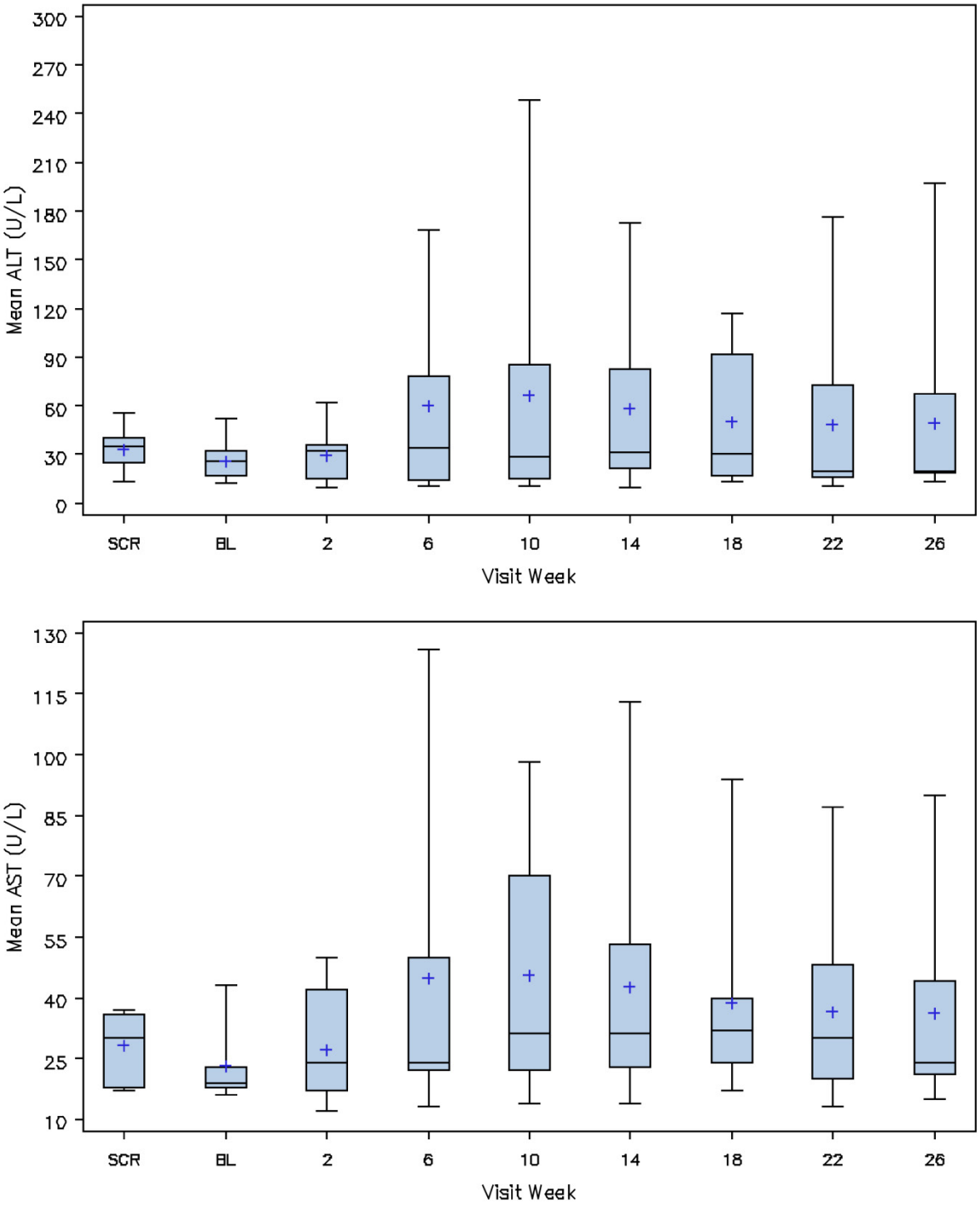
VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
ALT (U/L) [M: 10-40; F: 10-33 U/L]				
Baseline	9	26.3 (12.48)		
Week 2	9	29.3 (18.10)	3.0 (11.24)	6.7 (38.78)
Week 6	9	60.2 (62.30)	33.9 (58.34)	112.1 (201.81)
Week 10	9	66.4 (75.79)	40.1 (72.81)	139.8 (279.14)
Week 14	9	58.6 (53.24)	32.2 (47.98)	107.7 (155.79)
Week 18	9	50.3 (43.05)	24.0 (39.54)	84.5 (122.44)
Week 22	9	48.3 (54.52)	22.0 (53.66)	83.4 (196.77)
Week 26/LOCF	9	49.4 (59.74)	23.2 (59.21)	90.3 (219.72)

表 20-20 肝機能検査及び肝脂肪率のベースライン及び各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］
－安全性解析対象集団（続き）

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
AST (U/L) [M: 10-43; F: 10-36 U/L]				
Baseline	9	23.1 (9.02)		
Week 2	9	27.3 (14.05)	4.2 (10.78)	19.0 (53.76)
Week 6	9	44.8 (37.89)	21.7 (34.70)	89.2 (136.95)
Week 10	9	45.6 (30.70)	22.4 (26.92)	96.3 (136.28)
Week 14	9	42.7 (31.28)	19.6 (29.72)	88.8 (148.96)
Week 18	9	38.7 (24.67)	15.6 (22.80)	70.7 (84.91)
Week 22	9	36.6 (23.37)	13.4 (24.36)	69.5 (122.42)
Week 26/LOCF	9	36.1 (25.46)	13.0 (25.73)	64.9 (125.84)
Alkaline Phosphatase (U/L) [M: 43-115 U/L; F: 30-115 U/L]				
Baseline	9	53.1 (16.94)		
Week 2	9	51.1 (18.19)	-2.0 (3.67)	-4.4 (7.05)
Week 6	9	54.1 (15.50)	1.0 (8.94)	3.9 (20.72)
Week 10	9	54.9 (19.42)	1.8 (5.19)	2.8 (9.54)
Week 14	9	56.9 (19.64)	3.8 (5.83)	6.7 (10.30)
Week 18	9	53.8 (17.20)	0.7 (4.87)	1.6 (9.07)
Week 22	9	52.3 (13.86)	-0.8 (6.50)	0.2 (11.80)
Week 26/LOCF	9	50.8 (12.04)	-2.3 (8.00)	-1.8 (13.12)
Total Bilirubin (µmol/L) [1.7-18.8 µmol/L]				
Baseline	9	9.57 (3.266)		
Week 2	9	8.90 (4.204)	-0.67 (2.201)	-8.74 (18.045)
Week 6	9	7.89 (3.131)	-1.68 (1.485)	-17.83 (17.648)
Week 10	9	8.11 (2.628)	-1.46 (1.840)	-13.41 (23.555)
Week 14	9	7.02 (2.089)	-2.54 (2.248)	-24.25 (19.066)
Week 18	8	7.95 (2.853)	-2.18 (1.585)	-21.55 (15.551)
Week 22	9	7.11 (3.704)	-2.46 (2.420)	-26.29 (20.500)
Week 26/LOCF	9	7.26 (2.918)	-2.31 (2.534)	-21.82 (25.265)
Hepatic Fat (%) (MRI) [Not Applicable]				
Baseline	9	3.20 (4.939)		
Week 26/LOCF	9	15.62 (14.042)	12.42 (11.662)	NA

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Table 25

図 20-3　ALT 及び AST の経時的変化－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：　ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、+は平均値を示す。また、ボックス内の横線は中央値を、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：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［中間報告］Figure 5

ALT 及び AST の基準値範囲に基づき、ベースラインから有効性評価期の最悪値（最も高い値）及び Week 26/LOCF へのシフト分析を実施した（表 20-21）。

有効性評価期及び安全性評価期を含む全試験期間において、9 例中 3 例（33.3%）で治験薬投与中 ALT 及び／又は AST がベースライン値から基準値上限の 3 倍以上へとシフトし、このうち 1 例では ALT が基準値上限の 5 倍以上へとシフトした。これらの被験者では基準値上限の 2 倍以上のビリルビンは認められず、治験薬投与期間中のいずれの時点でもビリルビンが基準値範囲内であったことは重要な意味を有する。

表 20-21　試験のアミノ基転移酵素の評価に基づくベースライン値から最悪値及び Week 26/LOCF へのシフト分析－安全性解析対象集団

TEST	BASELINE[1]	<2×ULN N (%)	≥2 TO <3×ULN N (%)	≥3 TO <5×ULN N (%)	≥5 TO <10×ULN N (%)	≥10 TO <20×ULN N (%)	≥20 ULN N (%)
WORST (HIGHEST) VALUE DURING THE STUDY							
ALT (U/L)	<2×ULN	6 (66.7)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
	≥2 to <3×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥3 to <5×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥5 to <10×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥10 to <20×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥20 ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	6 (66.7)	0	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0
AST (U/L)	<2×ULN	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0
	≥2 to <3×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥3 to <5×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥5 to <10×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥10 to <20×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥20 ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	6 (66.7)	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	0
ALP (U/L)	< 2×ULN	9 (100.0)	0	0	0	0	0
	≥2 to <3×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥3 to <5×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥5 to <10×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥10 to <20×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥20 ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	9 (100.0)	0	0	0	0	0
BILI (µmol/L)	<2×ULN	9 (100.0)	0	0	0	0	0
	≥2 to <3×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥3 to <5×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥5 to <10×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥10 to <20×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥20 ULN	0	0	0	0	0	0
	Total	9 (100.0)	0	0	0	0	0

出典：5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［中間報告］Table 26

20.3.5.2.4 尿検査

尿色、尿中ケトン体、尿中白血球エステラーゼ及び尿中たん白質について、FAS 集団の被験者に異常が認められたが、多くが一時的な異常又はベースラインと比較して軽微な変化であった。本試験では尿検査の異常値に関連した TEAE の報告はなかった。

20.3.5.2.5 脂溶性ビタミン

ビタミン A は治験薬投与期間中のほとんどの時点でベースラインからの上昇が認められたが、基準値範囲内であった。また、Week 26/LOCF のオステオカルシン比（ビタミン K の指標として）もベースラインから軽微に上昇した。ベースラインにおけるビタミン D の平均値は低く、Week 26/LOCF で軽微な低下が認められた。

ビタミン E は、主に LDL-C により末梢組織に運ばれるため、本剤の LDL-C 低下作用によりベースラインからの低下が想定された。治験実施計画書の規定どおり、被験者はビタミン E 及び脂肪酸の栄養補助食品を摂取した。これにより、ビタミン E の値はベースラインから低下したが、基準値範囲内であり、ベースラインにビタミン E 高値であった全 9 例で Week 26 又は最終評価時点に正常値となった。ビタミン E／総脂質比は、ベースライン値から低下した。試験期間中、ビタミン E／総脂質比が 1.0 を下回った被験者がいなかったことは、総脂質の低下に対してビタミン E の吸収低下が大きくなかったことを示し、重要な意味を有する。（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.4.6.1）。

20.3.5.2.6 脂肪酸

各脂肪酸については、試験期間中の全ての時点において平均値の低下が見られたが、AA を除く各脂肪酸はいずれも基準値範囲内の変化であった（AA は Week 26/LOCF において基準値下限を下回った）。EPA の平均値はベースラインの時点で基準値上限を上回っていたが、Week 6 には基準値範囲内まで低下した。EPA は次の評価時点（Week 10）では基準値上限をわずかに上回り、その後の Week 26/LOCF までの評価では基準値範囲内で低下した。AA は、試験終了時（Week 26）にほとんどの被験者で基準値下限未満となり、Week 26/LOCF における全体での AA の平均値及び中央値は基準値下限未満となった。（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.4.6.2）。

20.3.5.3 バイタルサイン、身体所見及びその他安全性に関連する観察項目

ベースラインから Weeks 2、6、10、14、18、22 及び 26/LOCF の変化量について、バイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれのパラメータについても変化量及び変化率は軽微であり、バイタルサインに関連した TEAE の報告はなかった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.5.1）。

ベースラインから Week 26/LOCF までの間に体重及び BMI の平均値の低下が認められた。TEAE として体重減少の報告はなかった。（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.5.2）。

試験期間中､身体所見に関する変化は認められなかった(5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.5.3）。

試験期間中、心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった（5.3.5.2-1 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［中間報告］Section 12.5.4）。

20.3.6 結論

継続中の脂質低下療法による治療に追加する形で投与した本剤は、日本人の成人 HoFH 患者における LDL-C 及びその他のアテローム形成性のアポリポたん白質 B を含有するリポたん白質濃度の急速かつ有意な低下に有効であった。低脂肪食に加え、ビタミン E 及び脂肪酸複合体などの栄養補助食品の摂取下で、本剤の投与を低用量（5 mg）から開始し、各被験者の最大耐量まで増量する用量漸増において、大部分の被験者で良好な忍容性が認められ、報告された副作用は予測可能、かつ、コントロール可能なものであった。安全性プロファイルは、胃腸障害及び一過性のアミノ基転移酵素濃度の上昇を主な特徴としており、これらは用量の減量及び／又は投与の中断によって改善することができた。

21. UP1002/AEGR-733-005 試験【評価資料】

5.3.5.2-3

21.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	脂質低下療法を併用している HoFH 患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）を投与した第 3 相試験 （AEGR-733-005）
治験責任医師	Marina Cuchel, MD, PhD 他 10 名
治験実施医療機関	米国（2 施設）、カナダ（2 施設）、南アフリカ（3 施設）及びイタリア（4 施設）の合計 11 施設
試験期間	2007 年 12 月 18 日～2011 年 10 月 13 日
開発の相	第 3 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、必須文書の入手を含め、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して実施した。

21.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 ホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者を対象として、他の脂質低下療法と併用してロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）を 26 週間投与した後、最大耐量における本剤の有効性を、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率を指標として評価すること。 副次目的 下記項目を指標とすることにより、他の脂質低下療法と併用して本剤を投与したときの、その他の脂質パラメータの変化率、長期安全性、肝脂肪率の変化及び本剤の薬物動態を評価すること。 ・ 総コレステロール（TC）、非高比重リポたん白質コレステロール（non-HDL-C）、LDL-C、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、トリグリセリド、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、リポたん白質 a（Lp(a)）、並びにアポリポたん白質 B（apo B）及び AI（apo A1）の変化率 ・ 肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニン・アミノトランスフェラーゼ［ALT］、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ）の変化量 ・ 生検により脂肪性肝炎又はその他の肝臓病変のエビデンスが確認された患者数。 ・ 安全性に関するその他全ての臨床検査値の変化量 ・ 報告された全ての有害事象の発現率 ・ 身体所見における変化量 ・ QT/QTc の変化量 ・ 脂溶性ビタミン（A、D、E 及び K）の血清中濃度の変化量

項目	内容
試験の目的 （続き）	・ 血清中脂肪酸濃度の変化量：α-リノレン酸（ALA）、リノレン酸（LA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）、アラキドン酸（AA）及びエイコサトリエン酸 ・ 体重の変化量 ・ 高感度 C 反応性たん白（hsCRP）の変化量 ・ 肝脂肪量の変化（核磁気共鳴分光法［NMRS］／磁気共鳴画像［MRI］により測定） ・ 肺機能検査値の変化量 ・ 薬物動態パラメータ
試験の種類・デザイン	多施設共同、非盲検、単一群による第 3 相試験
対象集団	HoFH 患者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準の全てに適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. 年齢 18 歳以上の男性又は女性 2. 以下の臨床基準のうち 1 つ以上に該当し、機能的に HoFH と診断された者 a）LDL 受容体の 2 つの対立遺伝子の双方、又は LDL 受容体に機能的影響を及ぼすことが知られている対立遺伝子に機能変異が認められるとする記録があること b）皮膚線維芽細胞 LDL 受容体活性が正常の 20%未満の者 c）未治療下で TC が 500 mg/dL 超、トリグリセリドが 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超であること（両親の TC については記録が存在すること） 3. ベースライン来院前の 6 週間以上の間、脂質低下療法の併用を安定して実施している必要があり、かつ、Week 26 まで安定した状態を維持する必要があることを理解し、了承した者。 脂質低下療法としては次のものが挙げられる（ただし、これに限定されない）：HMG CoA 還元酵素阻害薬、エゼチミブ、ニコチン酸、胆汁酸封鎖剤、フィブラート系薬及び LDL アフェレーシス 4. 体重が 40 kg 以上 136 kg 未満の者（MRI での重量制限のため） 5. 妊娠の可能性がある女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査が陰性であること（妊娠の可能性がある女性及び全ての男性は、医学的に信頼できる避妊方法を守らなければならない） 6. 試験における全ての手順を遵守する意思がある者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する場合には、本試験の対象から除外することとした。 1. コントロール不良の高血圧症（薬物治療下での収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 2. 慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者 3. 生検により確定診断された肝硬変の既往症又はスクリーニング時の肝機能検査で異常が認められた者（基準値上限 2 倍超の AST 又は ALT 及び／又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL［25.7 µmol/L］超を有する者。ただし、ジルベール症候群に起因する非抱合型高ビリルビン血症を有する場合を除く）

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	4. B 型肝炎表面抗原（HBsAg）陽性と定義された慢性 B 型肝炎を有する者 5. C 型肝炎抗体（HepCAb）陽性と定義された慢性 C 型肝炎を有する者 6. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に大きな外科手術を受けた者 7. New York Heart Association による機能分類で Class III 又は Class IV に分類される心不全を有する者 8. 過去に臓器移植を受けたことがある者 9. 過去 3 年以内に皮膚以外の悪性腫瘍の既往を有する者 10. 1 日に 2 杯以上飲酒すると報告した男性被験者又は 1 杯以上飲酒すると報告した女性被験者（1 杯の目安は、ビールでは 12 オンス、アルコール度数の高い酒では 1 オンス、ワインでは 5 オンス） 11. スクリーニング来院前 6 週以内に他の治験薬を投与する治験に参加した者 12. 炎症性大腸疾患又は毎日膵酵素の投与を必要とする慢性膵炎などの既知の重大な消化器疾患又は吸収不良を有する者 13. 患者が重篤又は不安定な医学的又は精神的状態を有し、それにより患者の安全性又は正常な治験参加が損なわれる恐れがあると治験責任（分担）医師が判断した場合 14. 肝毒性を起こす可能性があることが知られている特定の禁止薬剤、特に小滴性又は大滴性脂肪変性を誘発する可能性がある薬剤を使用している者。特定禁止薬剤としては次のものが挙げられるが、これに限定されない： Accutane、アミオダロン、アセトアミノフェンの大量投与（4 g/day を週 3 日超）、メトトレキサート、テトラサイクリン系薬及びタモキシフェン 15. 以下のいずれかの肺疾患を有すると診断された記録がある者 a）喘息 b）慢性閉塞性肺疾患 c）特発性肺線維症 16. 以下のいずれかの肝疾患を有すると診断された記録がある者 a）非アルコール性脂肪性肝炎 b）アルコール性肝疾患 c）自己免疫性肝炎 d）原発性胆汁性肝硬変 e）原発性硬化性胆管炎 f）ウィルソン病 g）ヘモクロマトーシス h）α-1 抗トリプシン欠乏症 17. 現在コルチコステロイド又はベタインを服用している者
目標被験者数	25 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（5 又は 20 mg カプセル） 5 mg カプセル：L0206440 及び L0109391 20 mg カプセル：L0302139、L0206441 及び L0109390
対照薬、ロット番号	該当せず

項目	内容
投与方法	本剤の初回用量を 5 mg/day として、1 日 1 回、2 週間投与した。その後、中止規定が適用されない限り、4 週間隔で 10 mg/day、20 mg/day, 40 mg/day、60 mg/day まで漸増して投与した。より厳格な安全性及び有効性基準に適合した被験者がいた場合には、用量を 80 mg/day まで漸増することとした。
併用薬及び併用療法	ビタミン E 及び脂肪酸を含む栄養補助食品の摂取、並びに低脂肪食療法（食事脂肪からのエネルギー摂取を全摂取エネルギーの 20%未満に制限）
評価・検査項目	有効性 脂質及びリポたん白質濃度を経時的に測定することにより有効性を評価した。有効性の主要パラメータは LDL-C とした。有効性の副次パラメータは TC、トリグリセリド、apo B、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)とし、HDL-C、apo AI 及び hsCRP は探索的なパラメータとして設定した。有効性は、Week−2（導入期間）、Week 0（治験薬投与前）及び Week 2、6、10、14、18、22、26、36、46、56、78 及び 84（継続試験に組み入れなかった被験者）に評価した。 有効性の評価には、主に、本剤を 1 回以上投与され、ベースライン以降の脂質プロファイルを 1 つ以上有する全ての被験者からなる intent-to-treat（ITT）集団を用いた。また、試験治療を完遂した集団においても有効性を副次的に評価した。試験治療を完遂した集団として、Week 26、56 及び 78 までの試験治療を完遂した被験者を含む 3 つの集団を定義した。 安全性 安全性として、有害事象の発現率、重症度及び治験薬との因果関係を評価した。また、臨床検査値（血液検査、生化学検査、肝機能検査、凝固系パラメータ、尿検査、脂溶性ビタミン及び脂肪酸プロファイル）、NMRS/MRI による肝脂肪測定、肺機能検査、身体所見、心電図所見、及びバイタルサインについて、ベースラインからの変化を評価した。安全性は、主に Week−2（導入期間）、Week 0（治験薬投与前）及び Week 2、6、10、14、18、22、26、36、46、56、66、78 及び 84（継続試験に組み入れなかった被験者）に評価した。そのほか、肝機能検査は Week 31、41 及び 51 に実施した。 安全性の評価には、本剤を 1 回以上投与された全ての被験者からなる安全性解析対象集団を用いた。 薬物動態 本剤の血漿中濃度を測定するためのスパース検体は、ベースライン（Week 0）、有効性評価期の全来院時（Week 2、6、10、14、18、22 及び 26）、並びに安全性評価期の Week 36、46、56、66 及び 78 に採取した。
評価・検査時期	表 21－1 のとおり

項目	内容
解析方法	有効性の主要評価項目は、LDL-C のベースライン（Week −2 及び Week 0 の平均値）からの変化率とし、ITT 集団を対象として有効性評価期の終了時点（Week 26）に評価した。Week 26 における欠測データは、last observation carried forward［LOCF］法を用いて有効性評価期中に得られた最終観察値により補完した。全ての脂質及びリポたん白質パラメータの測定値、ベースラインから有効性評価期の各来院（Week 2、6、10、14、18、22 及び 26）及び有効性評価期の終了時点（Week 26/LOCF）までの変化量及び変化率（平均値）について要約統計量を示した。LDL-C のベースラインから各試験週までの変化量についても、LOCF 法を用いた。ベースラインからの変化率（平均値）を 0 とした仮説に対して対応のある t 検定で検定した。
	有効性の副次パラメータのうち、TC、apo B 及びトリグリセリドについて、リスト順に逐次的方法で各項目を α=0.05 で統計学的に評価し、先の項目が有意だった場合にのみ、有意性を求めた。その他の副次パラメータの non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)についても同様の方法で、上記の 3 つとは別に解析した。 安全性評価期中に得られた全ての有効性評価項目のデータについても同様に解析した。 有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）ごとに集計した。治療下で発現した有害事象（TEAE）を発現時の用量ごと及び全体で要約し、有効性評価期及び安全性評価期ごと、並びに全試験期間で表で示した。これらの表には、全ての TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率を含めた。TEAE は、最も重症度が高いもの、治験薬との因果関係が強いものを集計した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重、肺機能検査、NMRS/MRI による肝脂肪率及び心電図所見におけるデータのベースラインからの変化量については要約統計量を算出した。臨床検査値についてはシフト分析を実施した（基準値範囲に基づく）。更に、複数の基準値上限（基準値上限の 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍及び 20 倍）に基づいた ALT 及び AST の詳細なシフト分析を実施した。 ピアソンの相関分析を用いて、肝脂肪と ALT/AST との関連性、体重とエネルギー（カロリー）摂取との関連性、並びに体重と下痢事象数との関連性を評価した。

表 21－1　試験スケジュール

VISIT:	SCREEN V1	RUN-IN V2[1]	BASELINE V3	EFFICACY PHASE V4 TO V10	SAFETY PHASE		FUP/ET V16[2]
					V10b, V11b, V12b	V11 to V15	
WEEK:	WEEK -12 TO -6	WEEK -2	WEEK 0/ DAY 1	WEEKS 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26	WEEKS 31, 41, 51	WEEKS 36, 46, 56, 66, 78	WEEK 84
Informed consent	X						
Physical examination	X		X	X		X	X
Electrocardiogram	X		X	X		X	X
Vital signs, weight, height, BMI	X		X	X		X	X
Dietary counseling	X[3]						
Return 2-day diet records			X	X[4]		X[4]	
Comprehensive metabolic panel, TSH[5]	X		X	X	X (LFTs only)[5]	X	X
Complete blood count[6]	X		X	X		X	X
Fat-soluble vitamin levels[7]		X	X	X		X	X
Fatty acid profile[8]		X	X	X		X	X
Fasting lipid panel[9]	X	X	X	X		X	X
hsCRP			X	X		X	X
Urinalysis[10]	X		X	X		X	X
PK assessment[11]			X	X		X	
Drug administration			X	X		X	
Adverse events		X	X	X		X	X
GSRS			X	X		X	X
Changes in past medical history/medications[12]		X	X	X		X	X
Urine pregnancy test	X	X	X	X		X	
Liver imaging by NMRS/MRI			X	X (Week 26)		X (Weeks 56 & 78)	X
Pulmonary Function Tests[13]			X	X (Week 26)		X (Weeks 56 & 78)	X

表 21－1　試験スケジュール（続き）

VISIT:	SCREEN V1	RUN-IN V2[1]	BASELINE V3	EFFICACY PHASE V4 TO V10	SAFETY PHASE		FUP/ET V16[2]
					V10b, V11b, V12b	V11 to V15	
WEEK:	WEEK -12 TO -6	WEEK -2	WEEK 0/ DAY 1	WEEKS 2, 6, 10, 14, 18, 22, 26	WEEKS 31, 41, 51	WEEKS 36, 46, 56, 66, 78	WEEK 84
Alcohol intake assessment	X		X	X		X	X

Visit 2、10b、11b、12b 及び 16 は± 1 週間以内に実施することとした。Visits 4～10 は± 3 日以内、Visit 11～15 は± 2 週間以内に実施することとした。

1. 最低 6 週間の導入期間中、脂質低下療法（用量、投与間隔）を安定して実施している必要があった。
2. 非盲検継続投与試験への参加を選択した被験者は、本試験を Week 78（Visit 15）で終了した。
3. 食事療法士は Visit 1 に被験者に面談し、被験者にエネルギー摂取率 20%未満の食事を摂取するよう指導した。食事療法士は被験者の現在の食習慣を確認した上で、食事の変更の指摘、食事摂取の遵守に対する懸念事項への対応及び詳細な食事指導を行った。食事療法士は、試験期間中に食事に関する質問や懸念があった場合には、電話による連絡又は面談を設定することがあることを被験者に説明した。
4. 2 週間分の食事記録を Week 2、6、10、14、26、36 及び 78 に返却することとした。試験期間中に食事に関する問題（例えば、体重減少又は下痢のような胃腸関連事象）が認められた場合は、より詳細に食事記録を作成することとした。
5. ナトリウム、カリウム、クロル、二酸化炭素、グルコース、血中尿素窒素、クレアチニン、クレアチンホスホキナーゼ、カルシウム、総タンパク、アルブミン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン。甲状腺刺激ホルモン（TSH）、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）及び C 型肝炎表面抗体（HepCAb）は Visit 1 のみに検査した。AST、ALT、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンは Visit 10b、11b 及び 12b に検査することとした。
6. 白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、赤血球数、赤血球分布幅、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン及び平均赤血球ヘモグロビン濃度。
7. ビタミン A、E,及び D は血清中の各ビタミン濃度を測定することにより評価した。更にベータカロチンを測定することとし、ビタミン E はビタミン E／総脂質（総コレステロール + 空腹時トリグリセリド）の比としても報告した。ビタミン K は、国際標準化比（INR）（算出値）に対するプロトロンビン時間（PT）（実測値）からの間接測定及び血清中のカルボキシル化オステオカルシンの程度からの直接測定を行うこととした。Visit 2 ではビタミン K は直接測定のみ行うこととした。
8. リノール酸（LA）、α リノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）,アラキドン酸（AA）及びエイコサトリエン酸の血清中濃度。
9. TC、LDL-C（直接測定値とするが Visit 1 のトリグリセリドが 400 mg/dL 未満の場合には算出値も可）、VLDL-C、HDL-C、non-HDL-C とトリグリセリドの換算値。apo AI、B 及び Lp(a)は Visit 1 以外の全ての来院時に測定することとした。
10. 尿色調、濁度、pH、グルコース、ビリルビン、ケトン体、血液、タンパク、白血球。
11. 薬物動態用の血液検体は Week 26、56 及び 78 には 2 検体、その他の評価時点では 1 検体を採取することとした。
12. 最近の心血管に関連する治療及びイベントに関して具体的に質問することとした。
13. 一酸化炭素肺拡散能（DLCO）を含む肺活量測定には、以下の項目を含むこととした。
    努力性肺活量（FVC）、努力性呼気 1 秒量（FEV_1）、努力呼気流量 25-75% （FEF25-75）、一酸化炭素肺拡散（DLCO）。

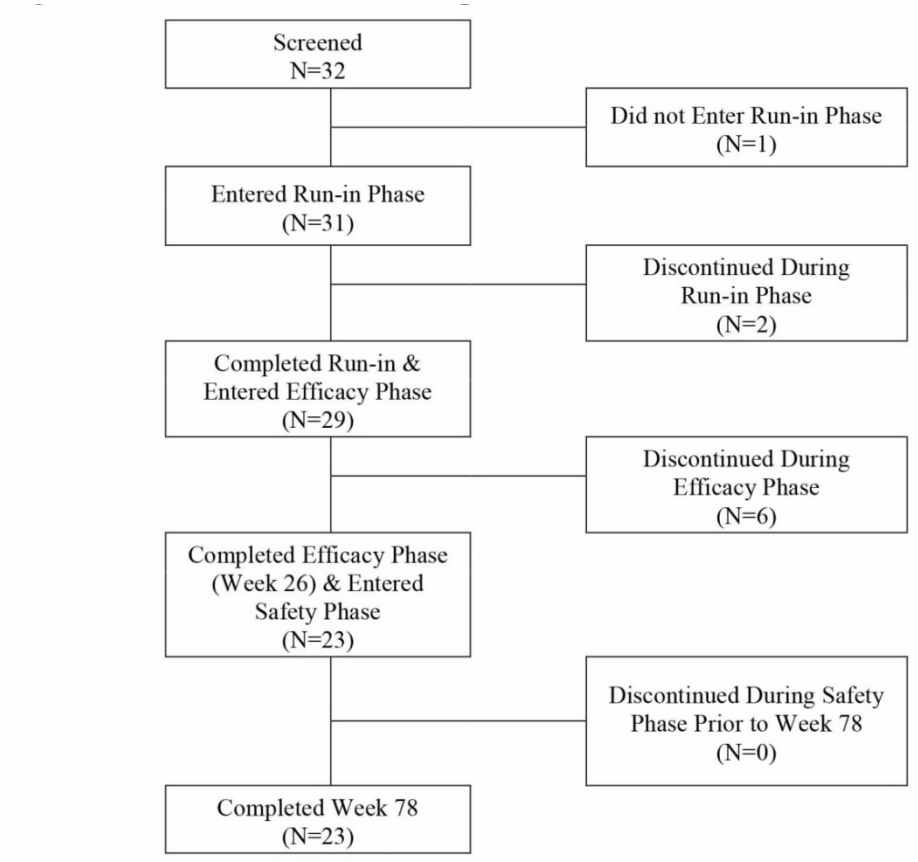
21.3 成績

21.3.1 被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 21－1 に示す。

本試験では 32 例がスクリーニングを受け、31 例が 6 週間の導入期に組み入れられた。このうち 29 例が導入期を完了し、有効性評価期に組み入れられた。導入期を完了しなかった 2 例は同意撤回によるものであった。29 例中 23 例（79.3%）が Week 26 までの有効性評価期を完了した。有効性評価期中に試験を中止した 6 例の中止理由は、同意撤回が 3 例、有害事象が 2 例、及び服薬不遵守が 1 例であった（中止理由が同意撤回であった 2 例は、有害事象の発現により同意を撤回したものであった）。有効性評価期を完了し、安全性評価期に移行した全 23 例が Week 78 までの全試験期間を完了した。

図 21－1　被験者の内訳



出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Figure 2

有効性及び安全性の解析に用いたデータセットを表 21－2 に示す。

有効性評価期に組み入れられ、本剤を 1 回以上投与された全ての被験者（29 例）を安全性解析対象集団とし、安全性の解析に用いた。また、本剤を 1 回以上投与され、ベースライン及びベースライン以降の LDL-C 評価を 1 つ以上有する全ての被験者（29 例）を ITT 集団とし、有効性の解析に用いた。

Per Protocol 集団には、有効性評価期中にアフェレーシス治療のスケジュールを変更した被験者、及び治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%超であった被験者（合計で 10 例）を除く 19 例が含まれた。

Week 26 までの有効性評価期を完了した被験者は 23 例であり、この 23 例は Week 78 までの全試験期間も完了したため、Week 26 及び Week 78 までの試験治療を完遂した集団は共に 23 例が含まれた。

表 21－2　解析に用いたデータセット－全投与例

ANALYSIS DATA SET	ALL PATIENTS n (%)
ITT Population	29 (100.0)
Safety Population	29 (100.0)
Per Protocol Population	19 (65.5)
Completers Populations, Week 26 and Week 78	23 (79.3)

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 7

21.3.2 被験者背景

安全性解析対象集団／ITT 集団（29 例）の人口統計学的特性を表 21－3 に示す。

男性 16 例、女性 13 例が組み入れられ、年齢の中央値（範囲）は 30.0（18～55）歳であった。被験者のほとんどは白人（86.2%）であった。BMI 及び体重の平均値はそれぞれ 25.8 kg/m^2 及び 73.5 kg であった。

最大耐量 60 mg 群（10 例）及び最大耐量 80 mg 群（1 例）では、これらより低用量群の被験者と比較して年齢がやや低かった。各群での性別、体重又は BMI に臨床的に意義のある違いは認められなかった。

表 21－3　人口統計学的特性－安全性解析対象集団／ITT 集団

Characteristic	Maximum Tolerated Dose of Lomitapide at Week 26						All Patients (N=29)
	5 mg (N=3)	10 mg (N=2)	20 mg (N=6)	40 mg (N=7)	60 mg (N=10)	80 mg (N=1)	
Age (years)							
Mean (SD)	34.3 (11.59)	31.5 (12.02)	29.5 (8.73)	36.9 (13.79)	27.1 (8.52)	19.0 (NA)	30.7 (10.64)
Median	36.0	31.5	27.5	33.0	24.0	19.0	30.0
Minimum, Maximum	22.0, 45.0	23.0, 40.0	21.0, 41.0	19.0, 55.0	18.0, 44.0	19.0, 19.0	18.0, 55.0
Gender, n (%)							
Male	2 (66.7)	2 (100.0)	1 (16.7)	5 (71.4)	6 (60.0)	0	16 (55.2)
Female	1 (33.3)	0	5 (83.3)	2 (28.6)	4 (40.0)	1 (100.0)	13 (44.8)
Race, n (%)							
Caucasian	3 (100.0)	2 (100.0)	5 (83.3)	4 (57.1)	10 (100.0)	1 (100.0)	25 (86.2)
Asian	0	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	0	2 (6.9)
African American	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.4)
Other	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.4)
Weight (kg)							
Mean (SD)	83.5 (3.48)	110.7 (39.74)	67.5 (13.17)	70.9 (9.12)	70.4 (16.57)	56.0 (NA)	73.5 (18.10)
Median	83.0	110.7	61.8	68.2	66.2	56.0	66.3
Minimum, Maximum	80.3, 87.2	82.6, 138.8	56.5, 88.2	61.1, 83.0	52.0, 107.1	56.0, 56.0	52.0, 138.8
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	27.2 (1.55)	31.5 (7.64)	26.4 (6.52)	24.8 (1.90)	25.3 (6.81)	20.6 (NA)	25.8 (5.43)
Median	27.2	31.5	23.5	24.4	23.0	20.6	24.4
Minimum, Maximum	25.6, 28.7	26.1, 36.9	21.5, 38.6	22.4, 27.6	19.3, 41.3	20.6, 20.6	19.3, 41.3

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 8

安全性解析対象集団／ITT 集団の全 29 例は、治験実施計画書で規定された HoFH 診断の遺伝子基準に適合した。29 例中 28 例は LDL 受容体の遺伝子欠損であり、残りの 1 例は LDL 受容体アダプターたん白質の欠損に起因する常染色体性劣性高コレステロール血症であった。全体では、29 例中 7 例で皮膚線維芽細胞 LDL 受容体活性が正常の 20%未満、11 例で未治療での TC が 500 mg/dL 超、トリグリセリドが 300 mg/dL 未満、かつ、両親の TC が未治療下で 250 mg/dL 超であった。

ベースライン（Week−2 と Week 0 の平均値）の脂質及びリポたん白質、並びに hsCRP の要約を表 21－4 に示す。

エゼチミブ投与の有無にかかわらず、基礎疾患である高コレステロール血症の治療を最大耐量の HMG CoA 還元酵素阻害薬で行った場合でも、ベースラインの LDL-C、TC、apo B 及び non-HDL-C の平均値は上昇していた。HDL-C の平均値は基準値範囲の下限であった。Week 0 の LDL-C は 29 例中 20 例（69.0%）で 250 mg/dL 超、17 例（58.6%）では 300 mg/dL 超であり、Week 0 の TC は 16 例（55.2%）で 400 mg/dL 超、10 例（34.5%）で 500 mg/dL 超であった。ベースラインのトリグリセリド、VLDL-C、apo AI、Lp(a)及び hsCRP の中央値はいずれも基準値範囲内であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 11.2.2）。

表 21－4 ベースラインの脂質、リポたん白質及び hsCRT の要約
－安全性解析対象集団／ITT 集団

LIPID/LIPOPROTEIN PARAMETER	UPPER LIMIT OF NORMAL RANGE	MEAN (SD)	MEDIAN	MINIMUM, MAXIMUM
LDL-C	160 mg/dL	336.4 (113.54)	356.5	152.0, 564.0
TC	200 mg/dL	429.7 (135.13)	459.5	191.0, 720.5
apo B	125 mg/dL	259.4 (79.65)	262.0	124.0, 431.5
Triglycerides	200 mg/dL	103.2 (48.00)	92.0	32.0, 253.0
Non-HDL-C	165 mg/dL	385.8 (131.64)	403.0	158.0, 660.5
VLDL-C	40 mg/dL	20.6 (9.62)	18.0	6.0, 51.0
Lp(a)	75 nmol/L	77.9 (64.41)	65.8	15.5, 338.0
HDL-C	40 mg/dL[1]	43.9 (10.67)	40.5	28.5, 69.0
apo AI	165 mg/dL	114.7 (27.67)	112.0	57.5, 186.5
hsCRP	5 mg/L	4.9 (9.77)	2.0	0.2, 50.6

1. 基準値下限を示した。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 9

有効性評価期において併用されていた脂質低下療法（HoFH に対する脂質低下薬の併用及びアフェレーシス治療）の要約を表 21－5 に示す。

併用薬としては、29 例中 27 例（93.1%）で HMG CoA 還元酵素阻害薬（主にロスバスタチン及びアトルバスタチン）が投与されていた。また、22 例（75.9%）で HMG CoA 還元酵素阻害薬とエゼチミブが併用投与されており、3 例（10.3%）でニコチン酸が、1 例（3.4%）で胆汁酸封鎖剤が投与されていた。また、ベースライン時において 18 例（62.1%）がアフェレーシス治療を受けていた。

表 21－5　併用されていた脂質低下療法－安全性解析対象集団／ITT 集団

LIPID-LOWERING THERAPY	ALL PATIENTS (N=29)
HMG CoA Reductase Inhibitors (Statins)	27 (93.1)
Rosuvastatin/Rosuvastatin Calcium	13 (44.8)
Atorvastatin/Atorvastatin Calcium	9 (31.0)
Simvastatin	5 (17.2)
Ezetimibe	22 (75.9)
Nicotinic Acid	3 (10.3)
Bile acid Sequestrants, Colesevelam Hydrochloride	1 (3.4)
Fenofibrate	1 (3.4)
Receiving Apheresis at Baseline	18 (62.1)
Type of Apheresis	
LDL Apheresis	10 (55.6)
Plasmapheresis	6 (33.3)
Type Not Reported	2 (11.1)

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験　治験総括報告書　Table 10

21.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

21.3.3.1 投与期間及び投与量

本剤の初回用量を 5 mg/day として、1 日 1 回、2 週間投与した。その後、中止規定が適用されない限り、4 週間隔で 10 mg/day、20 mg/day、40 mg/day、60 mg/day まで漸増して投与した。より厳格な安全性及び有効性基準に適合した被験者がいた場合には、用量を 80 mg/day まで漸増することとした。

21.3.3.2 服薬状況

各被験者の服薬遵守率は、各来院時に処方されたカプセル数及び返却されたカプセル数から使用した数量を算出することによって評価した。本試験の有効性評価期及び安全性評価期における本剤の服薬遵守率の平均値はいずれも 90%超であった（表 21－6）。

表 21－6　有効性評価期及び安全性評価期における服薬率（%）
－安全性解析対象集団／ITT 集団

STATISTIC	PATIENTS IN EFFICACY PHASE (N=29)	PATIENTS IN SAFETY PHASE (N=23)
N	28[1]	22[1]
Mean (SD)	93.0 (15.24)	94.8 (9.87)
Median	97.4	97.9
Minimum, Maximum	52.5, 122.4	74.7, 108.7

1. 1 例（被験者番号 01-002）は服薬遵守率が不明であった。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 11

有効性評価期において、29 例中 9 例（31.0%）で服薬不遵守（治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%超）が認められた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 11.3.1）。

21.3.3.3 食事摂取の遵守状況

有効性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値は 24%～27%であり、治験実施計画書で規定された 20%未満を上回った。29 例中 6 例（20.7%）では、食事記録を提出するいずれの来院時においても、食事脂肪に関する規定を満たさなかった。安全性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値も概ね同じ範囲（23%～26%）であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 11.3.2）。

21.3.3.4 脂質低下療法の遵守状況及び逸脱

本試験の有効性評価期中、被験者は HMG CoA 還元酵素阻害薬の種類及び用量、並びにアフェレーシス治療の間隔を含め、各自の脂質低下療法のレジメンを維持するように指導された。

有効性評価期において、ほとんどの被験者は各自の脂質低下療法レジメンを遵守した。試験中に HMG CoA 還元酵素阻害薬の種類を変更した被験者はいなかった。有効性評価期中に4例がレジメンを変更したが、これらの4例はいずれも安全性評価期を完了した。

アフェレーシス治療の平均回数は、ベースライン時では 4 週間に 1.0 回、有効性評価期の Week 2 では 2 週間に 1.0 回、Week 6、10、14、18、22 及び 26 では 4 週間に 2.0 回であった。安全性評価期の Week 36、46、56、66 及び 78 ではそれぞれ、10 週間に 5.0 回、4.0 回、4.0 回、4.0 回及び 5.0 回であった。

有効性評価期中、11 例がアフェレーシス治療を 1 回受けなった、又は 2 日超えた間隔に変更した（治験実施計画書では± 1 日以内の間隔を維持するよう規定されており、この事項からの逸脱）(5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 11.3.3)。

21.3.4 有効性の結果

21.3.4.1 主要パラメータ：LDL-C

21.3.4.1.1 Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率

主要評価項目である LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 21－7 に示す。

有効性評価期の終了時点（Week 26）において、LDL-C はベースラインの 336.4 mg/dL（平均値）から 189.6 mg/dL（平均値）に低下した。LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は−40.1%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p<0.001、対応のある t 検定）。

表 21－7 LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

Time Point Statistic	Observed value (mg/dL)	Observed Change (mg/dL)	Percent Change (%)	p-value[1]
Baseline				
N	29			
Mean (SD)	336.4 (113.54)	NA	NA	NA
Median	356.5			
Minimum, Maximum	152.0, 564.0			
[95% CI]	[293.3, 379.6]			
Week 26/LOCF				
N	29	29	29	
Mean (SD)	189.6 (104.24)	-146.9 (127.11)	-40.1 (31.25)	< 0.001
Median	169.0	-107.0	-49.5	
Minimum, Maximum	28.0, 442.0	-350.5, 49.0	-92.6, 20.4	
[95% CI]	[149.9, 229.2]	[-195.2, -98.5]	[-51.9, -28.2]	

1. 対応のある t 検定で検定したベースラインからの変化率（平均値）に対する p 値。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 12

21.3.4.1.2　有効性評価期における LDL-C の経時的変化

有効性評価期の各来院について LOCF 法を用いた LDL-C のベースライン及びの各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 21－8 に、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化を図 21－2 に示す。

平均用量 5 mg で投与を開始してから 2 週後には LDL-C が低下し、ベースラインからの変化量（平均値）は−31.0 mg/dL（p=0.036）、変化率（平均値）は−8.2%（p=0.041）であり、統計学的に有意であった。用量の 10、20 及び 40 mg への漸増に伴い、LDL-C が低下し、Week 6、Week 10、Week 14 におけるベースラインからの変化率（平均値）はそれぞれ−17.2%、−26.4%及び−39.5%であり、いずれも統計学的に有意であった（p<0.001）。Week 18、Week 22 及び Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）はそれぞれ−45.0%、−40.7%及び−40.1%（いずれも p<0.001）とプラトーに達しており、これらの期間における本剤の平均用量がプラトーに達していたことと関連していた（Week 18、Week 22 及び Week 26 における平均用量はそれぞれ 39.4、41.9 及び 38.4 mg であった）。

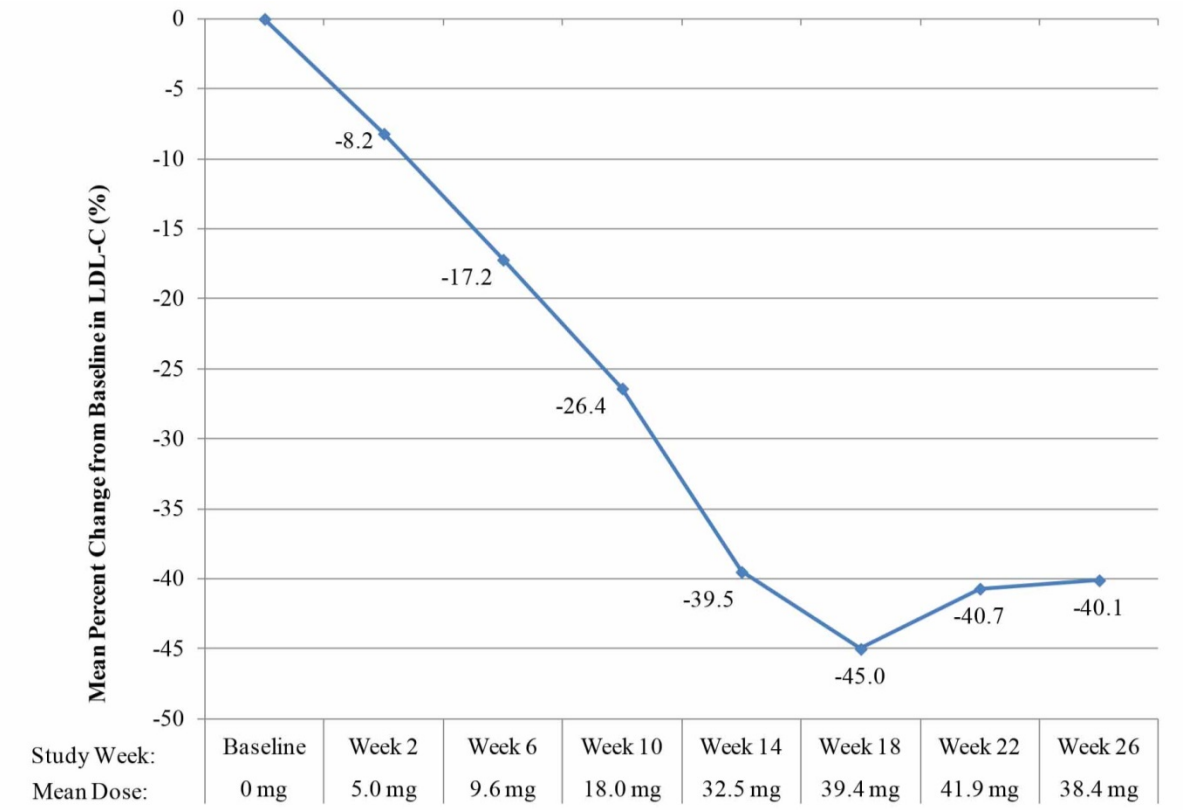
表 21－8　LDL-C のベースライン及び各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（LOCF 法）－ITT 集団

Time Point	N	Observed Value (mg/dL)	Observed Change (mg/dL)	p-value[1]	Percent Change (%)	p-value[2]
Baseline	29	336.4 (113.54)	NA	NA	NA	NA
Week 2	29	305.4 (124.03)	-31.0 (75.93)	0.036	-8.2 (20.54)	0.041
Week 6	29	277.8 (124.85)	-58.6 (85.77)	< 0.001	-17.2 (23.74)	< 0.001
Week 10	29	247.6 (130.64)	-88.9 (103.09)	< 0.001	-26.4 (27.37)	< 0.001
Week 14	29	204.8 (132.26)	-131.7 (121.95)	< 0.001	-39.5 (34.66)	< 0.001
Week 18	29	180.8 (118.64)	-155.7 (126.87)	< 0.001	-45.0 (35.41)	< 0.001
Week 22	29	193.9 (127.44)	-142.6 (135.25)	< 0.001	-40.7 (36.70)	< 0.001
Week 26	29	189.6 (104.24)	-146.9 (127.11)	< 0.001	-40.1 (31.25)	< 0.001

1. 対応のある t 検定で検定したベースラインからの変化量（平均値）に対する p 値。
2. 対応のある t 検定で検定したベースラインからの変化率（平均値）に対する p 値。

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 13

図 21－2　有効性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化（LOCF 法）－ITT 集団



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

21.3.4.1.3　有効性評価期及び安全性評価期における LDL-C の経時的変化

Week 26 までの有効性評価期を完了した 23 例（試験治療を完遂した集団）における LDL-C のベースライン及びの各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 21－9 に、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化を図 21－3 に示す。

有効性評価期での用量の 5 mg、10 mg、20 mg 及び 40 mg への漸増に伴い、Week 2、Week 6、Week 10 及び Week 14 における LDL-C の変化率（平均値）はそれぞれ−9.0%、−15.0%、−26.6%及び−43.7%となり、試験治療を完遂した集団での用量反応は明らかであった（Week 6 以降の変化率は統計学的に有意であった）。Week 18、Week 22 及び Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）はそれぞれ−55.4%、−49.0%及び−50.2%（いずれも $p<0.001$）とプラトーに達し、これらの期間における本剤の平均用量がプラトーに達していたことと関連していた（Week 18、Week 22 及び Week 26 における平均用量はそれぞれ 40.2、42.8 及び 44.6 mg であった）。

Week 26 から Week 78 までの安全性評価期では、被験者が各自の脂質低下療法の変更を許可された時点で LDL-C がわずかに上昇した。しかし、Week 78 におけるベースラインからの変化率（平均値）は−38.4%であり、臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（$p<0.001$）。