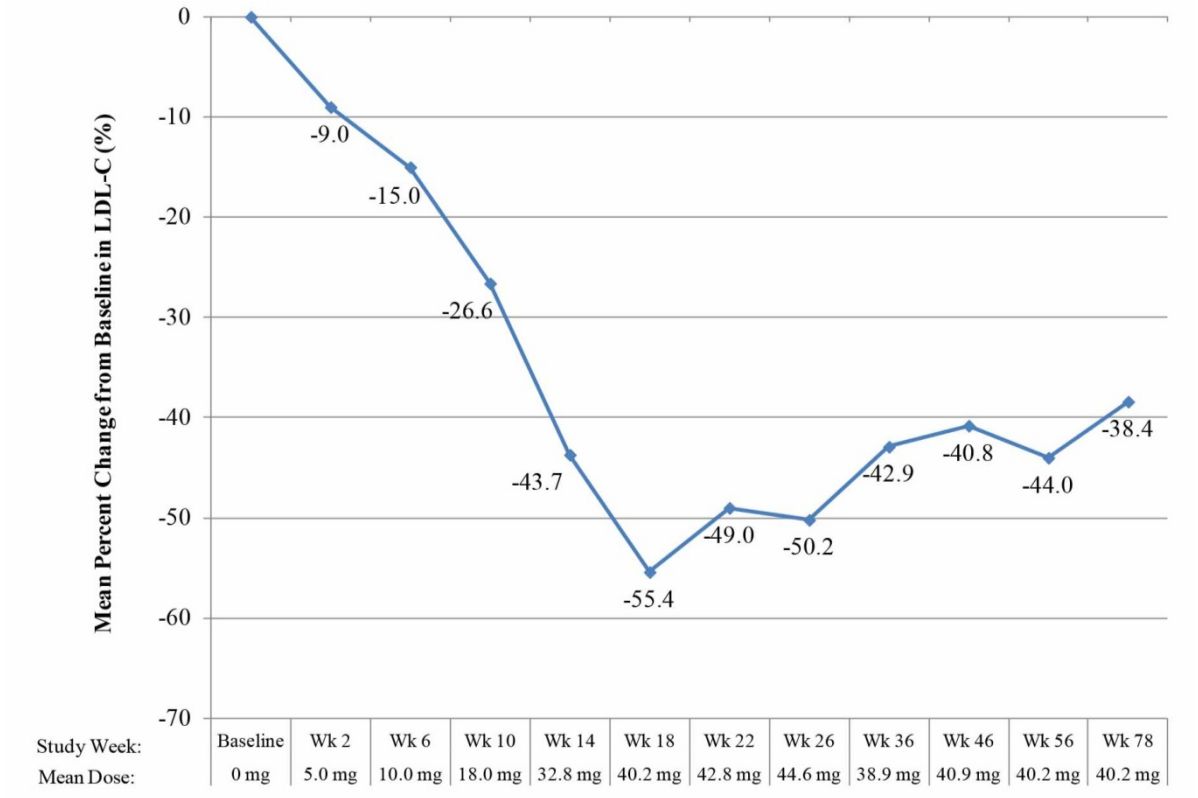
表 21－9 LDL-C のベースライン及び各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－試験治療を完遂した集団

TIME POINT	N	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	P-VALUE[1]	PERCENT CHANGE (%)	P-VALUE[2]
Efficacy Phase						
Baseline	23	351.9 (116.18)	NA	NA	NA	NA
Week 2	22	321.4 (125.71)	-36.7 (80.97)	0.046	-9.0 (21.53)	0.065
Week 6	23	294.7 (120.13)	-57.3 (88.86)	0.005	-15.0 (22.98)	0.005
Week 10	23	257.1 (129.47)	-94.8 (106.03)	< 0.001	-26.6 (26.08)	< 0.001
Week 14	23	201.8 (131.39)	-150.1 (121.08)	< 0.001	-43.7 (32.16)	< 0.001
Week 18	21	160.3 (107.75)	-197.3 (117.00)	< 0.001	-55.4 (31.95)	< 0.001
Week 22	23	179.2 (129.13)	-172.8 (131.90)	< 0.001	-49.0 (35.02)	< 0.001
Week 26	23	167.5 (96.09)	-184.5 (115.26)	< 0.001	-50.2 (26.47)	< 0.001
Safety Phase						
Week 36	23	202.4 (127.23)	-149.5 (108.81)	< 0.001	-42.9 (29.37)	< 0.001
Week 46	23	210.1 (133.84)	-141.8 (117.36)	< 0.001	-40.8 (29.38)	< 0.001
Week 56	23	198.6 (122.69)	-153.4 (113.51)	< 0.001	-44.0 (29.82)	< 0.001
Week 78	23	210.2 (132.35)	-141.8 (143.57)	<0.001	-38.4 (32.21)	<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 14

図 21－3　有効性評価期及び安全性評価期における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化－試験治療を完遂した集団



出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Figure 4

試験治療を完遂した集団での LDL-C の経時的変化は ITT 集団と類似しており、有効性評価期を完了しなかった被験者では試験を中止する前に同様の LDL-C 低下のプロファイルを有していたと考えられた。

21.3.4.1.4　有効性評価期におけるレスポンダー解析及び臨床的ベネフィット解析

LDL-C がベースラインから 15%以上又は 25%以上低下した被験者について、レスポンダー解析を実施し、被験者数及びその割合を評価した。また、臨床的ベネフィット解析として、試験を中止する必要がある臨床的に重大な肝機能検査の悪化が認められず、かつ、15%以上の LDL-C の低下が認められた被験者数及びその割合を示した。

有効性評価期における ITT 集団及び試験治療を完遂した集団でのレスポンダー解析及び臨床的ベネフィット解析の結果を表 21－10 に示す。

全体では、LDL-C が 15%以上低下した被験者は 20 例であり、このうち 19 例では 25%以上の低下が認められた。レスポンダーの定義に該当した全ての被験者は、Week 26 までの有効性評価期を完了した。したがって、ITT 集団の 69.0%（20/29 例）及び Week 26 までの試験治療を完遂した集団の 87.0%（20/23 例）は 15%レスポンダー、ITT 集団の 65.5%（19/29 例）及び Week 26 までの試験治療を完遂した集団の 82.6%（19/23 例）は 25%レスポンダーであった。本試験では、肝機能検査の悪化により試験を中止した被験者はいなかったため、臨床的ベネフィット解析の結果は 15%以上のレスポンダー解析の結果と同じであった。

表 21－10　レスポンダー解析及び臨床的ベネフィット解析
－ITT 集団、試験治療を完遂した集団

	ITT POPULATION (N=29)		COMPLETERS POPULATION (N=23)	
EFFICACY ENDPOINT	N (%)	95% CI	N (%)	95% CI
Week 26/LOCF[1] ≥15% LDL-C Responder	20 (69.0)	[49.2, 84.7]	20 (87.0)	[66.4, 97.2]
Week 26/LOCF[1] ≥25% LDL-C Responder	19 (65.5)	[45.7, 82.1]	19 (82.6)	[61.2, 95.0]
Clinical Benefit[2]	20 (69.0)	[49.2, 84.7]	20 (87.0)	[66.4, 97.2]

1. LOCF は ITT 集団のみ。
2. 臨床的ベネフィットは、試験を中止する必要がある臨床的に重大な肝機能検査の悪化が認められず、かつ 15%以上の LDL-C の低下が認められる場合と定義した。

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 15

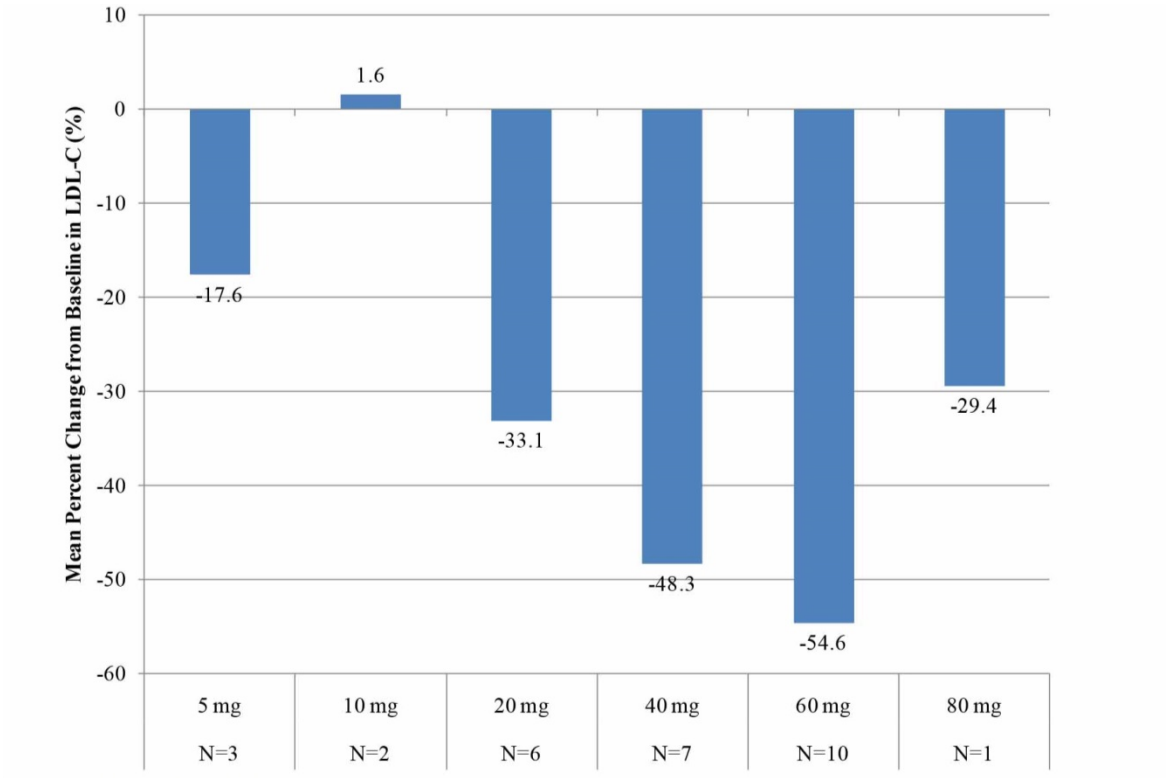
Week 26 における LDL-C を検討したところ、有効性評価期を完了した 23 例中 8 例（34.8%）の LDL-C は 100 mg/dL 未満であり、1 例では 70 mg/dL 未満であった。Week 26 より前に試験を中止した別の 1 例の最終評価時点における LDL-C は 70 mg/dL 未満であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.1）。

21.3.4.1.5　有効性評価期における最大耐量別の LDL-C の変化

Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率を最大耐量別に図 21－4 に示す。

最大耐量 20、40 及び 60 mg を投与された被験者での Week26/LOCF 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−33.1%、−48.3%及び−54.6%であり、用量反応が明らかであった。最大耐量 5 mg を投与された 3 例では、ベースラインからの変化率（平均値）は−17.6%であり、3 例中 2 例（被験者番号 13-001 及び 23-003）は有効性評価期中に試験を中止した(それぞれ治験薬投与開始から 6 週後及び 4 日後に中止)。1 例は Week 78 までの試験を完了した（被験者番号 32-001）。最大耐量 10 mg を投与された 2 例は、いずれも有効性評価期の Week 14 の後に、胃腸の副作用が原因で試験を中止した(被験者番号 22-003 及び 23-002)。最大用量 80 mg を投与された 1 例では、Week 26 において LDL-C が 29.4%低下した。

図 21－4　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）［最大耐量別］－ITT 集団



注：最大耐量 5 mg を投与された 2 例では Week 6 より後の評価がなかった。最大耐量 10 mg を投与された 2 例及び最大耐量 40 mg を投与された 1 例では、Week 14 より後の評価がなかった。最大耐量 20 mg を投与された 1 例では Week 22 より後の評価がなかった。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験　治験総括報告書　Figure 5

21.3.4.2 副次パラメータ：TC、トリグリセリド、apo B、non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)

21.3.4.2.1 有効性評価期における TC、apo B 及びトリグリセリドの変化

TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量及び変化率を表 21－11 に示す。

TC、apo B 及びトリグリセリドの変化は、変化の方向及び大きさの点で有効性の主要パラメータである LDL-C の結果との一貫性が見られた。TC、apo B 及びトリグリセリドの全てについて、有効性評価期の終了時点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≤0.009）。TC の平均値はベースラインの 429.7 mg/dL から Week26/LOCF の 258.1 mg/dL まで低下し、ベースラインからの変化量（平均値）は−171.7 mg/dL、変化率（平均値）は−36.4%であった。同様に、apo B の平均値もベースラインの 259.4 mg/dL から Week26/LOCF の 148.1 mg/dL まで低下し、ベースラインからの変化量（平均値）は−111.3 mg/dL、変化率（平均値）は−39.4%であった。トリグリセリドの中央値はベースラインの 92.0 mg/dL から Week26/LOCF の 57.0 mg/dL まで低下し、変化量の中央値は−45.0 mg/dL、変化率の中央値は−44.6%であった。

表 21－11 TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

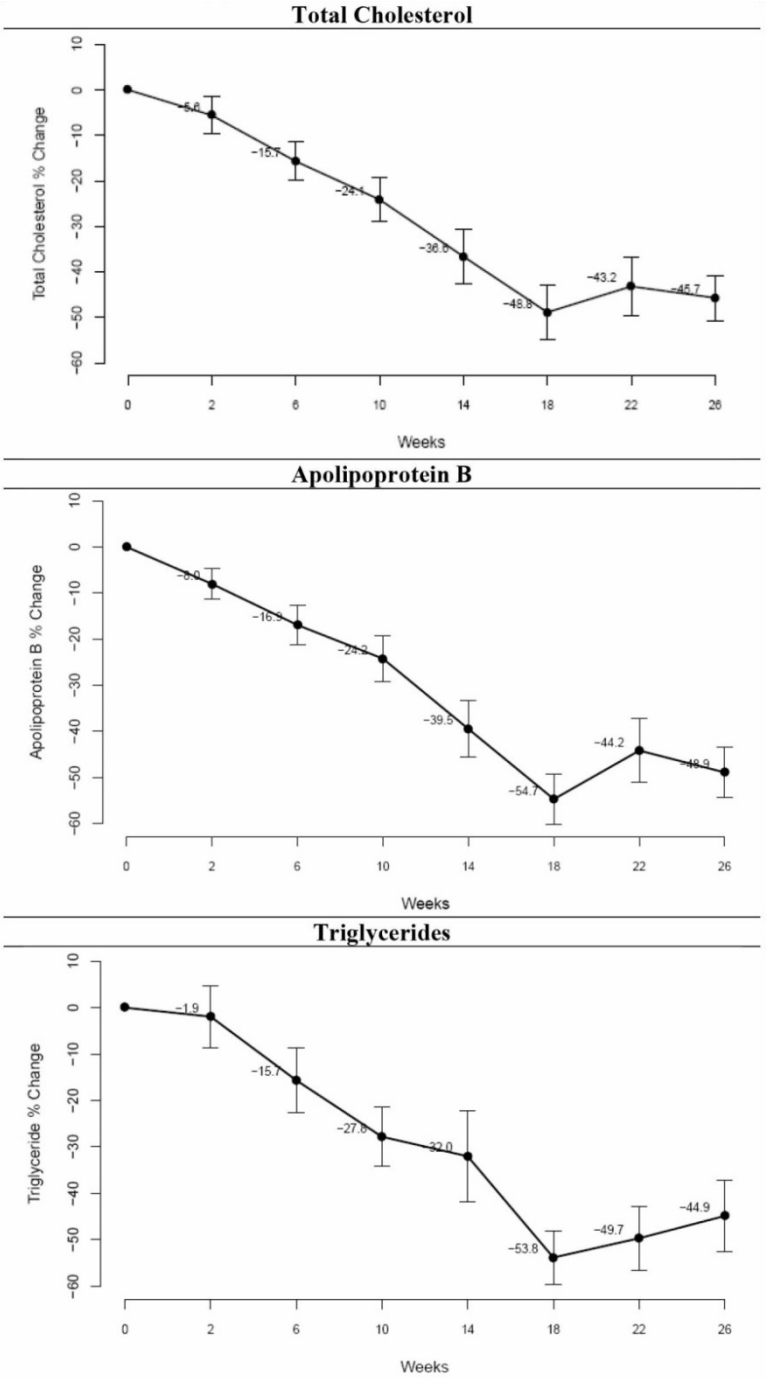
Variable Statistic	Week 26/LOCF Value: Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value[1]
Total Cholesterol (mg/dL)				
Mean (SD)	258.1 (117.62)	-171.7 (146.36)	-36.4 (28.2)	< 0.001
Median	229.0	-130.5	-40.0	
Minimum, Maximum	88.0, 511.0	-398.5, 47.5	-81.4, 14.8	
[95% CI]	[213.3, 302.8]	[-227.3, -116.0]	[-47.1, -25.7]	
Apo B (mg/dL)				
Mean (SD)	148.1 (73.99)	-111.3 (96.82)	-39.4 (30.01)	< 0.001
Median	131.0	-82.0	-46.2	
Minimum, Maximum	27.0, 305.0	-277.0, 38.0	-90.4, 19.0	
[95% CI]	[119.9, 176.2]	[-148.1, -74.5]	[-50.8, -28.0]	
Triglycerides (mg/dL)				
Mean (SD)	63.7 (45.45)	-39.5 (53.02)	-29.0 (55.72)	0.009
Median	57.0	-45.0	-44.6	
Minimum, Maximum	10.0, 220.0	-115.5, 93.0	-87.4, 168.8	
[95% CI]	[46.4, 81.0]	[-59.6, -19.3]	[-50.2, -7.8]	

1. 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 16

有効性評価期における TC、apo B 及びトリグリセリドの変化率の経時的変化を図 21－5 に示す。

TC、apo B 及びトリグリセリドの全てについて、LDL-C で認められたものと同様の用量反応が示され、それぞれの値はベースラインから Week 18 まで継続して低下し、その後、Week 26 まで維持された。

図 21－5 有効性評価期における TC、apo B 及びトリグリセリドの
変化率（平均値）の経時的変化



Number of patients included in the analysis varies from 29 at Week 0 to 23 at Week 26.
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Figure 6

21.3.4.2.2 有効性評価期における non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の変化

non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)のベースラインからの変化量及び変化率を表 21－12 に示す。

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の一貫性が見られ、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（それぞれ p<0.001 及び p=0.012）。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−13.4%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 21－12 Non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における non-HDL-C、VLDL-C 及び Lp(a)のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

Variable Statistic	Week 26/LOCF Value: Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value[1]
Non-HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	217.1 (112.68)	-168.7 (141.39)	-40.0 (29.66)	< 0.001
Median	195.0	-126.0	-47.7	
Minimum, Maximum	44.0, 474.0	-387.0, 45.0	-89.7, 15.7	
[95% CI]	[174.2, 260.0]	[-222.5, -114.9]	[-51.3, -28.8]	
VLDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	12.7 (9.14)	-7.9 (10.6)	-28.6 (57.45)	0.012
Median	11.0	-9.0	-45.1	
Minimum, Maximum	2.0, 44.0	-23.0, 18.5	-87.5, 183.3	
[95% CI]	[9.2, 16.2]	[-11.9, -3.9]	[-50.5, -6.8]	
Lp(a) (nmol/L)				
Mean (SD)	62.0 (41.37)	-15.9 (36.13)	-11.0 (34.04)	0.094
Median	60.7	-8.8	-13.4	
Minimum, Maximum	9.2, 199.9	-138.1, 42.9	-62.9, 88.1	
[95% CI]	[46.2, 77.7]	[-29.7, -2.2]	[-23.9, 2.0]	

1. 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 17

21.3.4.2.3　有効性評価期及び安全性評価期における副次的評価項目

試験治療を完遂した集団における有効性の副次パラメータの Week 26、Week 56、及び Week 78 での値、並びに Week 26、Week 56、及び Week 78 における有効性の副次パラメータのベースラインからの変化量及び変化率を表 21－13 に示す。

試験治療を完遂した集団の有効性評価期における結果は、ITT 集団の結果と一致したが、低下率（平均値）は Week 26 までの試験治療を完遂した集団で大きかった。TC、apo B 及びトリグリセリドの Week 26 におけるベースラインからの変化率（TC 及び apo B は平均値、トリグリセリドは中央値）は、いずれも臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p<0.001）。変化率は TC で−45.7%（平均値）、apo B で−48.9%（平均値）、トリグリセリドで−56.1%（中央値）であった。同様に、non-HDL-C 及び VLDL-C の Week 26 におけるベースラインからの変化率（平均値）も統計学的に有意であった（それぞれ−49.7%及び−45.1%、いずれも p<0.001）。本解析では、Lp(a)の Week 26 におけるベースラインからの変化率（中央値）も統計学的に有意であった（−26.4%、p=0.048）。

LDL-C の変化でも見られたとおり、Week 26 と Week 78 では副次パラメータの平均値が若干上昇した。しかし、Week 78 におけるベースラインからの変化率（平均値又は中央値）は全て大幅に改善しており、Lp(a)を除いていずれも統計学的に有意であった。

表 21－13 有効性の副次パラメータの Week 26、Week 56、及び Week 78 での値、並びに Week 26、Week 56、及び Week 78 における有効性の副次パラメータのベースラインからの変化量及び変化率－試験治療を完遂した集団

VARIABLE STATISTIC	OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE[2]
TC (mg/dL), Mean (SD)				
Week 26	235.8 (112.29)	-215.5 (131.84)	-45.7 (23.70)	< 0.001
Week 56	274.0 (144.19)	-177.2 (138.33)	-38.8 (27.02)	< 0.001
Week 78	281.2 (149.21)	-170.1 (169.75)	-35.3 (29.84)	< 0.001
apo B (mg/dL), Mean (SD)				
Week 26	132.9 (70.81)	-138.6 (90.10)	-48.9 (26.12)	< 0.001
Week 56	148.8 (83.13)	-122.7 (83.30)	-45.2 (27.63)	< 0.001
Week 78	151.0 (88.96)	-120.5 (105.14)	-42.6 (30.71)	< 0.001
Triglycerides (mg/dL), Median				
Week 26	43.0	-54.0	-56.1	< 0.001
Week 56	61.0	-34.0	-33.3	0.004
Week 78	59.0	-47.0	-42.0	0.012
Non-HDL-C (mg/dL), Mean (SD)				
Week 26	196.1 (107.22)	-210.3 (128.43)	-49.7 (24.95)	< 0.001
Week 56	229.3 (138.71)	-177.1 (131.80)	-43.9 (29.39)	< 0.001
Week 78	238.6 (146.41)	-167.8 (166.82)	-39.0 (32.28)	< 0.001
VLDL-C (mg/dL), Mean (SD)				
Week 26	11.3 (7.61)	-10.9 (8.84)	-45.1 (36.53)	< 0.001
Week 56	16.3 (13.93)	-6.0 (11.27)	-28.2 (42.81)	0.005
Week 78	15.6 (15.34)	-6.7 (14.57)	-30.6 (54.58)	0.013
Lp(a) (nmol/L), Median				
Week 26	48.4	-12.8	-26.4	0.048
Week 56	56.2	-15.9	-21.1	< 0.001
Week 78	71.7	-0.5	-3.5	0.842

1. トリグリセリド及び Lp(a)は中央値を示し、p 値はベースラインからの変化率（平均値）に対する値を示した。
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 18

21.3.4.3 探索的なパラメータ： HDL-C、apo AI 及び hsCRP

21.3.4.3.1 有効性評価期における HDL-C 及び apo AI の変化

HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における HDL-C 及び apo AI のベースラインからの変化量及び変化率を表 21－14 に示す。

Week 26/LOCF における HDL-C のベースラインからの変化量（平均値）は−2.9 mg/dL と小さく、変化率（平均値）は−6.9%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.072）。

Apo AI の平均値は、ベースラインの 114.7 mg/dL から Week 26/LOCF の 105.3 mg/dL まで低下し、ベースラインからの変化量（平均値）は−9.4 mg/dL、変化率（平均値）は−6.5%であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.038）。

表 21－14 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－ITT 集団

Variable Statistic	Week 26/LOCF Value: Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value[1]
HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	41.0 (13.41)	-2.9 (8.71)	-6.9 (19.76)	0.072
Median	39.0	-2.5	-5.6	
Minimum, Maximum	17.0, 83.0	-18.0, 14.0	-48.5, 28.4	
[95% CI]	[35.9, 46.1]	[-6.3. 0.4]	[-14.4, 0.6]	
Apo AI (mg/dL)				
Mean (SD)	105.3 (22.47)	-9.4 (20.36)	-6.5 (16.12)	0.038
Median	108.0	-4.5	-3.8	
Minimum, Maximum	50.0, 138.0	-57.5, 17.5	-40.8, 18.3	
[95% CI]	[96.7, 113.8]	[-17.1, -1.7]	[-12.6, -0.4]	

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 19

21.3.4.3.2　有効性評価期及び安全性評価期における HDL-C 及び apo AI の変化

試験治療を完遂した集団における HDL-C 及び apo AI の Week 26、Week 56 及び Week 78 での値、並びに Week 26、Week 56、及び Week 78 における HDL-C 及び apo AI のベースラインからの変化量及び変化率を表 21－15 に示す。

試験治療を完遂した集団では、Week 26 における HDL-C のベースラインからの変化率（平均値）は−12.3%であった（p=0.004）。その後、HDL-C は Week 78 まで上昇傾向が見られ、Week 78 における変化量（平均値）が−2.3 mg/dL、変化率（平均値）が−4.6%（p=0.246）であったことは重要な意味を有する。

試験治療を完遂した集団では、Week 26 における apo AI のベースラインからの変化率（平均値）は−10.7%であった（p=0.003）。その後、apo AI は Week 78 まで上昇傾向が見られ、Week 78 における変化量（平均値）は−6.0 mg/dL、変化率（平均値）は−3.5%（p=0.264）であった（表 21－15）。

表 21－15　HDL-C 及び apo AI の Week 26、Week 56、及び Week 78 での値、並びに Week 26、Week 56、及び Week 78 における有効性の副次パラメータのベースラインからの変化量及び変化率－試験治療を完遂した集団

VARIABLE STATISTIC	OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE[1]
HDL-C (mg/dL), Mean (SD)				
Week 26	39.7 (14.16)	-5.2 (8.33)	-12.3 (18.23)	0.004
Week 56	44.8 (15.44)	-0.1 (12.53)	0.7 (32.25)	0.920
Week 78	42.6 (11.58)	-2.3 (7.37)	-4.6 (18.50)	0.246
Apo AI (mg/dL), Mean (SD)				
Week 26	103.2 (23.95)	-14.4 (19.79)	-10.7 (15.20)	0.003
Week 56	114.4 (27.91)	-3.2 (28.22)	1.0 (28.74)	0.870
Week 78	111.6 (25.53)	-6.0 (17.99)	-3.5 (14.69)	0.264

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 20

21.3.4.3.3 hsCRP の変化

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

有効性評価期における ITT 集団でのベースラインの hsCRP の中央値は 2.0 mg/dL、Week 26/LOCF では 0.9 mg/dL であり、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量（中央値）は−0.5 mg/dL（p=0.0515）であった。

有効性評価期及び安全性評価期における試験治療を完遂した集団でのベースラインの hsCRP の中央値は 1.7 mg/dL、Week 26 では 1.2 mg/dL であり、Week 26 におけるベースラインからの変化量（中央値）は−0.2 mg/dL であったが、Week 78 における hsCRP の中央値は 1.2 mg/dL となり、Week 78 におけるベースラインからの変化量（中央値）は −0.7 mg/dL（p=0.0246）であった。

hsCRP を 1 mg/dL 以下、1 mg/dL 超～3 mg/dL 以下、3 mg/dL 超～10 mg/dL 以下、及び 10 mg/dL 超に区分し、hsCRP のベースラインから Week 26 又は Week 78 までのシフト分析の結果を表 21－16 に示す。

ベースラインから Week26 までにおいて、28 例中 13 例（46.4%）では hsCRP の区分に変化は認められず、11 例（39.3%）は改善（hsCRP が低下）、4 例（14.3%）は悪化（hsCRP が上昇）した。同様に、ベースラインから Week 78 までにおいて、22 例中 11 例（50.0%）では hsCRP の区分に変化は認められず、8 例（36.4%）は改善、3 例（13.6%）は悪化した。

表 21－16 ベースラインから Week 26 又は Week 78 までの hsCRP の推移（シフト分析）－ITT 集団

Baseline Value:	End of Phase Assessment[1]			
	≤ 1 mg/L	>1 to ≤ 3 mg/L	>3 to ≤10 mg/L	>10 mg/L
Efficacy Phase, Week 26 (N=28)[2]				
≤1	7 (25.0)	0	0	2 (7.1)
>1 to ≤3	5 (17.9)	4 (14.3)	2 (7.1)	0
>3 to ≤10	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.1)	0
>10	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Total	15 (53.6)	6 (21.4)	5 (17.9)	2 (7.1)
Safety Phase, Week 78 (N=22)[2]				
≤1	4 (18.2)	2 (9.1)	1 (4.5)	0
>1 to ≤3	4 (18.2)	6 (27.3)	0	0
>3 to ≤10	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)	0
>10	1 (4.5)	0	0	0
Total	11 (50.0)	9 (40.9)	2 (9.1)	0

注：グレーのセルはベースラインからのシフトなしを示す。グレーより上のセルはベースラインからの上昇を示し、下のセルはベースラインからの低下を示す。
1. 有効性評価期及び安全性評価期の評価は、それぞれ Week 26 及び Week 78 に実施した。
2. 1 例は hsCRP のベースライン値がなかった。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 21

21.3.5 薬物動態の結果

本試験で採取したスパース検体を用いた母集団薬物動態解析の結果は 5.3.3.5-1 AEGR-733PC0028 に示す。

21.3.6 安全性の結果

本試験の安全性の解析には、安全性解析対象集団（全 29 例）を用いた。

21.3.6.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 11.0 を用いて基本語(PT)に読み替え、器官別大分類(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。

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

肝臓又は胃腸障害の事象は、NCI の CTCAE 第 3 版に基づいてグレード分類した。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（mild）、中等度（moderate）、高度（severe）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(Definite)、おそらく関連あり（Probable）、関連があるかもしれない（Possible）、おそらく関連なし（Unlikely）、関連なし（None）の 5 段階で判定した。

重篤な有害事象の定義

- 死亡
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性奇形を来すもの
- その他の重大な医学的事象（上記の結果に至らないように処置を必要とする場合）

21.3.6.1.1 有害事象の概要

有効性評価期及び安全性評価期に報告された TEAE の概要を表 21－17 に、最終投与日までに発現した有害事象の概要を表 21－18 に示す。

本試験では最終投与日より後に 5 件の有害事象（下痢、疲労、四肢痛、食欲亢進及び肝肥大）が報告されたが、これら 5 件の有害事象を発現した各被験者ではそのほかの有害事象も報告されているため、TEAE の概要と最終投与日までに発現した有害事象の概要は同じであった。

ほとんどの被験者で 1 件以上の TEAE が認められ、有効性評価期では 29 例中 27 例（93.1%）が、安全性評価期では 23 例中 21 例（91.3%）が TEAE を発現した。

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 29 例中 25 例（86.2%）で、重症度が高度の TEAE は 29 例中 8 例（27.6%）で報告された。重篤な TEAE（表 21－17 では「SAE」と表記）は 29 例中 3 例（10.3%）で報告され、死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬の投与を中断又は用量の減量に至った TEAE は 29 例中 18 例（62.1%）で報告され、治験薬の投与中止に至った TEAE は 29 例中 4 例（13.8%）で報告された。

安全性評価期では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 23 例中 17 例（73.9%）で、重症度が高度の TEAE は 23 例中 5 例（21.7%）で報告された。重篤な TEAE 及び死亡に至った TEAE は報告されなかった。治験薬の投与を中断又は用量の減量に至った TEAE は 23 例中 8 例（34.8%）で報告され、治験薬の投与中止に至った TEAE は報告されなかった。

表 21－17　有効性評価期及び安全性評価期に報告された TEAE の概要－安全性解析対象集団

Number of subjects with:	Dose of Lomitapide at the Time of Onset of the TEAE						All Patients
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	80 mg	
Efficacy Phase							
Number of Patients who Received the Dose	29	27	26	21	13	2	29
TEAE	18 (62.1)	20 (74.1)	19 (73.1)	18 (85.7)	11 (84.6)	1 (50.0)	27 (93.1)
Related TEAE	12 (41.4)	15 (55.6)	12 (46.2)	13 (61.9)	8 (61.5)	0	25 (86.2)
Severe TEAE	0	1 (3.7)	5 (19.2)	3 (14.3)	3 (23.1)	1 (50.0)	8 (27.6)
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0	0	0
SAE	1 (3.4)	0	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	0	3 (10.3)
Discontinued treatment due to TEAE	1 (3.4)	2 (7.4)	0	1 (4.8)	0	0	4 (13.8)
Interruption or dose reduction due to TEAE	4 (13.8)	4 (14.8)	7 (26.9)	9 (42.9)	6 (46.2)	1 (50.0)	18 (62.1)
Safety Phase							
Number of Patients who Received the Dose	2	1	9	10	11	1	23
TEAE	2 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)	7 (70.0)	9 (81.8)	1 (100.0)	21 (91.3)
Related TEAE	1 (50.0)	1 (100.0)	8 (88.9)	7 (70.0)	4 (36.4)	1 (100.0)	17 (73.9)
Severe TEAE	0	0	2 (22.2)	2 (20.0)	2 (18.2)	1 (100.0)	5 (21.7)
Deaths due to TEAE	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued treatment due to TEAE	0	0	0	0	0	0	0
Interruption or dose reduction due to TEAE	0	0	4 (44.4)	4 (40.0)	2 (18.2)	1 (100.0)	8 (34.8)

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験　治験総括報告書　Table 25

表 21－18　有効性評価期及び安全性評価期の最終投与日までに発現した有害事象の概要－安全性解析対象集団

NUMBER OF SUBJECTS WITH:	DOSE OF LOMITAPIDE AT THE TIME OF ONSET OF THE TEAE						ALL PATIENTS
	5 MG	10 MG	20 MG	40 MG	60 MG	80 MG	
Efficacy Phase							
Number of Patients who Received the Dose	29	27	26	21	13	2	29
Adverse events	18 (62.1)	20 (74.1)	19 (73.1)	18 (85.7)	11 (84.6)	1 (50.0)	27 (93.1)
Related adverse events	12 (41.4)	15 (55.6)	12 (46.2)	13 (61.9)	8 (61.5)	0	25 (86.2)
Severe adverse events	0	1 (3.7)	5 (19.2)	3 (14.3)	3 (23.1)	1 (50.0)	8 (27.6)
Deaths due to adverse events	0	0	0	0	0	0	0
SAE	1 (3.4)	0	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	0	3 (10.3)
Discontinued treatment due to adverse events	1 (3.4)	2 (7.4)	0	1 (4.8)	0	0	4 (13.8)
Interruption or dose reduction due to adverse events	4 (13.8)	4 (14.8)	7 (26.9)	9 (42.9)	6 (46.2)	1 (50.0)	18 (62.1)
Safety Phase							
Number of Patients who Received the Dose	2	1	9	10	11	1	23
Adverse events	2 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)	7 (70.0)	9 (81.8)	1 (100.0)	21 (91.3)
Related adverse events	1 (50.0)	1 (100.0)	8 (88.9)	7 (70.0)	4 (36.4)	1 (100.0)	17 (73.9)
Severe adverse events	0	0	2 (22.2)	2 (20.0)	2 (18.2)	1 (100.0)	5 (21.7)
Deaths due to adverse events	0	0	0	0	0	0	0
SAE	0	0	0	0	0	0	0
Discontinued treatment due to adverse events	0	0	0	0	0	0	0
Interruption or dose reduction due to adverse events	0	0	4 (44.4)	4 (40.0)	2 (18.2)	1 (100.0)	8 (34.8)

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 25

21.3.6.1.2　比較的よく見られる有害事象

全試験期間中に発現した全ての TEAE を表 21－19 に、最終投与日までに発現した全ての有害事象を表 21－20 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、全体での発現率が20%以上の TEAE は、下痢（79.3%）、悪心（65.5%）、消化不良（37.9%）、嘔吐（34.5%）、腹痛（27.6%）、並びに腹部不快感、腹部膨満、便秘及び鼓腸（各 20.7%）であった。胃腸障害以外の SOC の事象では、体重減少及び胸痛（各 24.1%）、並びにインフルエンザ（20.7%）が報告された。

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 29 例中 8 例（28%）で報告された。高度の TEAE は、高用量（20 mg 以上）の治験薬が投与されている場合に報告されることが多かった。最も多く報告された高度の TEAE は、下痢（13.8%）、嘔吐（10.3%）、並びに腹部膨満及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（各 6.9%）であった。

表 21－19　全試験期間中に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Number of subjects with at least one adverse event		18 (62.1)	20 (74.1)	19 (73.1)	18 (85.7)	12 (92.3)	1 (50.0)	27 (93.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (31.0)**	**18 (66.7)**	**12 (46.2)**	**14 (66.7)**	**10 (76.9)**	**1 (50.0)**	**27 (93.1)**
Diarrhoea	下痢	5 (17.2)	14 (51.9)	5 (19.2)	11 (52.4)	5 (38.5)	0 (0.0)	23 (79.3)
Nausea	悪心	4 (13.8)	6 (22.2)	6 (23.1)	8 (38.1)	5 (38.5)	0 (0.0)	19 (65.5)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9)	1 (3.7)	2 (7.7)	5 (23.8)	2 (15.4)	0 (0.0)	11 (37.9)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.5)	4 (19.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	10 (34.5)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.4)	4 (14.8)	2 (7.7)	2 (9.5)	1 (7.7)	1 (50.0)	8 (27.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	6 (20.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (9.5)	2 (15.4)	1 (50.0)	6 (20.7)
Constipation	便秘	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	4 (30.8)	1 (50.0)	6 (20.7)
Flatulence	鼓腸	1 (3.4)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Defaecation urgency	便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (10.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (15.4)	1 (50.0)	3 (10.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	1 (50.0)	3 (10.3)
Eructation	おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Stomach discomfort	胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Aerophagia	空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Faeces hard	硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Food poisoning	食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－19　全試験期間中に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (10.3)**	**1 (3.7)**	**7 (26.9)**	**5 (23.8)**	**7 (53.8)**	**0 (0.0)**	**17 (58.6)**
Influenza	インフルエンザ	1 (3.4)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (4.8)	3 (23.1)	0 (0.0)	5 (17.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (13.8)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Conjunctivitis infective	感染性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hordeolum	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Oral infection	口腔感染	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Skin infection	皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tonsillitis	扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tooth infection	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Investigations	**臨床検査**	**4 (13.8)**	**4 (14.8)**	**5 (19.2)**	**4 (19.0)**	**3 (23.1)**	**0 (0.0)**	**15 (51.7)**
Weight decreased	体重減少	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (24.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Carotid bruit	頚動脈雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
International normalised ratio fluctuation	ＩＮＲ変動	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－19　全試験期間中に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0 (0.0)**	**3 (11.1)**	**5 (19.2)**	**3 (14.3)**	**3 (23.1)**	**0 (0.0)**	**12 (41.4)**
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (11.5)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	7 (24.1)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (3.7)	2 (7.7)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	5 (17.2)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0 (0.0)**	**1 (3.7)**	**4 (15.4)**	**5 (23.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**10 (34.5)**
Limb injury	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Thermal burn	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Joint sprain	関節捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Muscle injury	筋損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Postoperative constipation	術後便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Procedural site reaction	処置後局所反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (6.9)**	**3 (11.1)**	**3 (11.5)**	**1 (4.8)**	**4 (30.8)**	**0 (0.0)**	**10 (34.5)**
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (13.8)
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Myalgia	筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－19　全試験期間中に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tendonitis	腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**3 (11.5)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Angina pectoris	狭心症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.4)**	**1 (3.7)**	**4 (15.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Anorexia	食欲不振	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Fatty acid deficiency	脂肪酸欠乏症	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Gout	痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Increased appetite	食欲亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (6.9)**	**1 (3.7)**	**2 (7.7)**	**2 (9.5)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Migraine	片頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (10.3)**	**1 (3.7)**	**4 (15.4)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (13.8)
Nasal congestion	鼻閉	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Cough	咳嗽	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Wheezing	喘鳴	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－19　全試験期間中に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (6.9)**	**2 (7.4)**	**1 (3.8)**	**2 (9.5)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**6 (20.7)**
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash papular	丘疹	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Skin haemorrhage	皮膚出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Skin reaction	皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (6.9)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**2 (9.5)**	**2 (15.4)**	**0 (0.0)**	**5 (17.2)**
Anxiety	不安	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Depression	うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Agitation	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Stress	ストレス	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**2 (7.7)**	**2 (9.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (17.2)**
Hot flush	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Hypertension	高血圧	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0 (0.0)**	**2 (7.4)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**4 (13.8)**
Anaemia	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Eye disorders	**眼障害**	**0 (0.0)**	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**3 (14.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (13.8)**
Blepharitis	眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－19　全試験期間中に発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (6.9)**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Hepatomegaly	肝腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Renal failure acute	急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Dysmenorrhoea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Menorrhagia	月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Tympanic membrane hyperaemia	鼓膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Xanthoma	黄色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Mole excision	色素性母斑切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

注：All Patients 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。

a. 器官別大分類及び基本語（英語）は MedDRA（Ver. 11.0）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：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1

表 21－20　最終投与日までに発現した全ての有害事象－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Number of subjects with at least one adverse event		18 (62.1)	20 (74.1)	19 (73.1)	18 (85.7)	12 (92.3)	1 (50.0)	27 (93.1)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (31.0)**	**18 (66.7)**	**12 (46.2)**	**14 (66.7)**	**10 (76.9)**	**1 (50.0)**	**27 (93.1)**
Diarrhoea	下痢	5 (17.2)	14 (51.9)	5 (19.2)	11 (52.4)	5 (38.5)	0 (0.0)	23 (79.3)
Nausea	悪心	4 (13.8)	6 (22.2)	6 (23.1)	8 (38.1)	5 (38.5)	0 (0.0)	19 (65.5)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9)	1 (3.7)	2 (7.7)	5 (23.8)	2 (15.4)	0 (0.0)	11 (37.9)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.5)	4 (19.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	10 (34.5)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.4)	4 (14.8)	2 (7.7)	2 (9.5)	1 (7.7)	1 (50.0)	8 (27.6)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	6 (20.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (9.5)	2 (15.4)	1 (50.0)	6 (20.7)
Constipation	便秘	0 (0.0)	3 (11.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	4 (30.8)	1 (50.0)	6 (20.7)
Flatulence	鼓腸	1 (3.4)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	1 (50.0)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Defaecation urgency	便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (50.0)	3 (10.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	2 (15.4)	1 (50.0)	3 (10.3)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	1 (50.0)	3 (10.3)
Eructation	おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gingivitis	歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Stomach discomfort	胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Aerophagia	空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Faeces hard	硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Food poisoning	食中毒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Gingival pain	歯肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Toothache	歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－20　最終投与日までに発現した全ての有害事象－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (10.3)**	**1 (3.7)**	**7 (26.9)**	**5 (23.8)**	**7 (53.8)**	**0 (0.0)**	**17 (58.6)**
Influenza	インフルエンザ	1 (3.4)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (20.7)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (4.8)	3 (23.1)	0 (0.0)	5 (17.2)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (13.8)
Bronchitis	気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Conjunctivitis infective	感染性結膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hordeolum	麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Oral infection	口腔感染	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Pneumonia	肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Skin infection	皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tonsillitis	扁桃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tooth infection	歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Urinary tract infection	尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Viral diarrhoea	ウイルス性下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Investigations	**臨床検査**	**4 (13.8)**	**4 (14.8)**	**5 (19.2)**	**4 (19.0)**	**3 (23.1)**	**0 (0.0)**	**15 (51.7)**
Weight decreased	体重減少	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (24.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood cholesterol increased	血中コレステロール増加	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Carotid bruit	頚動脈雑音	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
International normalised ratio fluctuation	ＩＮＲ変動	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－20　最終投与日までに発現した全ての有害事象－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0 (0.0)**	**3 (11.1)**	**5 (19.2)**	**3 (14.3)**	**3 (23.1)**	**0 (0.0)**	**12 (41.4)**
Chest pain	胸痛	0 (0.0)	2 (7.4)	3 (11.5)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	7 (24.1)
Fatigue	疲労	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	4 (13.8)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)
Asthenia	無力症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Pain	疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0 (0.0)**	**1 (3.7)**	**4 (15.4)**	**5 (23.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**10 (34.5)**
Limb injury	四肢損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Thermal burn	熱傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Arteriovenous fistula site complication	動静脈瘻部位合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Arthropod bite	節足動物咬傷	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Joint sprain	関節捻挫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Muscle injury	筋損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Postoperative constipation	術後便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Procedural site reaction	処置後局所反応	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (6.9)**	**3 (11.1)**	**3 (11.5)**	**1 (4.8)**	**4 (30.8)**	**0 (0.0)**	**10 (34.5)**
Back pain	背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (13.8)
Arthralgia	関節痛	2 (6.9)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Myalgia	筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Pain in extremity	四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Joint range of motion decreased	関節運動範囲減少	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Muscle spasms	筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－20　最終投与日までに発現した全ての有害事象－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Neck pain	頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Tendonitis	腱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**3 (11.5)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Angina pectoris	狭心症	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Palpitations	動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)
Acute coronary syndrome	急性冠動脈症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Atrial fibrillation	心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.4)**	**1 (3.7)**	**4 (15.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Anorexia	食欲不振	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Fatty acid deficiency	脂肪酸欠乏症	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Gout	痛風	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hypertriglyceridaemia	高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Iron deficiency	鉄欠乏	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (6.9)**	**1 (3.7)**	**2 (7.7)**	**2 (9.5)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	3 (10.3)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Migraine	片頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Transient ischaemic attack	一過性脳虚血発作	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (10.3)**	**1 (3.7)**	**4 (15.4)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**7 (24.1)**
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (3.4)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	4 (13.8)
Nasal congestion	鼻閉	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.3)
Cough	咳嗽	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Epistaxis	鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Wheezing	喘鳴	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－20　最終投与日までに発現した全ての有害事象－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (6.9)**	**2 (7.4)**	**1 (3.8)**	**2 (9.5)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**6 (20.7)**
Dermal cyst	皮膚嚢腫	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Pruritus	そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash papular	丘疹	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Skin haemorrhage	皮膚出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Skin reaction	皮膚反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**2 (6.9)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**2 (9.5)**	**2 (15.4)**	**0 (0.0)**	**5 (17.2)**
Anxiety	不安	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Depression	うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Agitation	激越	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Stress	ストレス	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**2 (7.7)**	**2 (9.5)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**5 (17.2)**
Hot flush	ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Hypertension	高血圧	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Arteriosclerosis	動脈硬化症	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Haematoma	血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0 (0.0)**	**2 (7.4)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**4 (13.8)**
Anaemia	貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Lymphadenopathy	リンパ節症	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Eye disorders	**眼障害**	**0 (0.0)**	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**3 (14.3)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**4 (13.8)**
Blepharitis	眼瞼炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Conjunctival haemorrhage	結膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Conjunctivitis	結膜炎	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Eye pruritus	眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－20　最終投与日までに発現した全ての有害事象－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (6.9)**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Hepatic steatosis	脂肪肝	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Drug hypersensitivity	薬物過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hypersensitivity	過敏症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Pollakiuria	頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Renal failure acute	急性腎不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Dysmenorrhoea	月経困難症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Menorrhagia	月経過多	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Tympanic membrane hyperaemia	鼓膜充血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Xanthoma	黄色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Mole excision	色素性母斑切除	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

注：All Patients 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有害事象を示した。

a. 器官別大分類及び基本語（英語）は MedDRA（Ver. 11.0）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 例に同じ有害事象が複数発現した場合、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：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.1（追加解析）

全試験期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE を表 21－21 に、最終投与日までに発現した治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象を表 21－22 に示す。

本試験で比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC は主に胃腸障害であり、発現率 10%以上の TEAE は、下痢（79.3%）、悪心（62.1%）、嘔吐（31.0%）、消化不良（27.6%）、腹痛（24.1%）、腹部不快感及び腹部膨満（各 20.7%）、上腹部痛及び鼓腸（各 17.2%）、並びに便秘（10.3%）であった。胃腸障害以外の SOC の事象では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加及び体重減少（各 17.2%）が報告された。

表 21－21　全試験期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Number of subjects with at least one treatment-related adverse eventc		12 (41.4)	15 (55.6)	13 (50.0)	14 (66.7)	9 (69.2)	1 (50.0)	25 (86.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (31.0)**	**15 (55.6)**	**12 (46.2)**	**13 (61.9)**	**8 (61.5)**	**1 (50.0)**	**25 (86.2)**
Diarrhoea	下痢	5 (17.2)	14 (51.9)	5 (19.2)	11 (52.4)	4 (30.8)	0 (0.0)	23 (79.3)
Nausea	悪心	4 (13.8)	6 (22.2)	6 (23.1)	8 (38.1)	4 (30.8)	0 (0.0)	18 (62.1)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.5)	4 (19.0)	1 (7.7)	1 (50.0)	9 (31.0)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	8 (27.6)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.4)	2 (7.4)	2 (7.7)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	7 (24.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	6 (20.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (9.5)	2 (15.4)	0 (0.0)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Flatulence	鼓腸	1 (3.4)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Constipation	便秘	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (10.3)
Defaecation urgency	便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Stomach discomfort	胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Aerophagia	空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Eructation	おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Investigations	**臨床検査**	**2 (6.9)**	**3 (11.1)**	**5 (19.2)**	**3 (14.3)**	**2 (15.4)**	**0 (0.0)**	**11 (37.9)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Weight decreased	体重減少	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
International normalised ratio fluctuation	ＩＮＲ変動	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－21　全試験期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0 (0.0)**	**1 (3.7)**	**2 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (10.3)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Migraine	片頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (6.9)**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Hepatomegaly	肝腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Anorexia	食欲不振	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.4)**	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash popular	丘疹	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Fatigue	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)

注：All Patients 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。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. 11.0）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：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.3

表 21－22　最終投与日までに発現した治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Number of subjects with at least one treatment-related adverse eventc		12 (41.4)	15 (55.6)	13 (50.0)	14 (66.7)	9 (69.2)	1 (50.0)	25 (86.2)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**9 (31.0)**	**15 (55.6)**	**12 (46.2)**	**13 (61.9)**	**8 (61.5)**	**1 (50.0)**	**25 (86.2)**
Diarrhoea	下痢	5 (17.2)	14 (51.9)	5 (19.2)	11 (52.4)	4 (30.8)	0 (0.0)	23 (79.3)
Nausea	悪心	4 (13.8)	6 (22.2)	6 (23.1)	8 (38.1)	4 (30.8)	0 (0.0)	18 (62.1)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	3 (11.1)	3 (11.5)	4 (19.0)	1 (7.7)	1 (50.0)	9 (31.0)
Dyspepsia	消化不良	2 (6.9)	1 (3.7)	2 (7.7)	3 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	8 (27.6)
Abdominal pain	腹痛	1 (3.4)	2 (7.4)	2 (7.7)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	7 (24.1)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	3 (14.3)	1 (7.7)	0 (0.0)	6 (20.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.4)	2 (7.4)	1 (3.8)	2 (9.5)	2 (15.4)	0 (0.0)	6 (20.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (7.7)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Flatulence	鼓腸	1 (3.4)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Constipation	便秘	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (10.3)
Defaecation urgency	便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (15.4)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastrointestinal sounds abnormal	胃腸音異常	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Stomach discomfort	胃不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Aerophagia	空気嚥下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Eructation	おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Haemorrhoidal haemorrhage	痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Investigations	**臨床検査**	**2 (6.9)**	**3 (11.1)**	**5 (19.2)**	**3 (14.3)**	**2 (15.4)**	**0 (0.0)**	**11 (37.9)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (9.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	5 (17.2)
Weight decreased	体重減少	1 (3.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (17.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
International normalised ratio fluctuation	ＩＮＲ変動	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)

表 21－22　最終投与日までに発現した治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 11.0 **System Organ Class** Preferred Term [a]	**器官別大分類** 基本語	5 mg N = 29	10 mg N = 27	20 mg N = 26	40 mg N = 21	60 mg N = 13	80 mg N = 2	All Subjects N = 29
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0 (0.0)**	**1 (3.7)**	**2 (7.7)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**3 (10.3)**
Dizziness	浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Migraine	片頭痛	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**2 (6.9)**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**1 (4.8)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Hepatic steatosis	脂肪肝	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (6.9)
Hepatotoxicity	肝毒性	1 (3.4)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (3.4)**	**0 (0.0)**	**1 (3.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Anorexia	食欲不振	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.4)**	**1 (3.7)**	**0 (0.0)**	**1 (4.8)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**2 (6.9)**
Ecchymosis	斑状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash erythematous	紅斑性皮疹	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
Rash popular	丘疹	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**0 (0.0)**	**1 (7.7)**	**0 (0.0)**	**1 (3.4)**
Fatigue	疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (3.4)

注：All Patients 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有害事象を示した。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有害事象とした。

a. 器官別大分類及び基本語（英語）は MedDRA（Ver. 11.0）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 例に同じ有害事象が複数発現した場合、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：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4.3（追加解析）

21.3.6.1.3　死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

21.3.6.1.4　その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE は 29 例中 3 例（10.3%）に発現し、これらは全て有効性評価期に報告された。1 例では急性冠動脈症候群、狭心症及び下気道感染が発現し、別の 2 例で月経過多及び動脈硬化症がそれぞれ発現した（表 21－23）。いずれの重篤な TEAE も治験薬との因果関係は否定された。安全性評価期へ移行した 23 例では、Week 26 から Week 78 までの間に重篤な TEAE は報告されなかった。

21.3.6.1.5　その他の重要な有害事象

29 例中 4 例（13.8%）は TEAE により治験薬の投与を中止した。全ての中止例は有効性評価期で報告された。治験薬の投与中止に至った TEAE は頭痛、胃腸炎、下痢、並びに腹痛と併発した下痢及び悪心であった（表 21－24）。中止に至るまでの本剤の投与期間は 37～182 日間であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の重症度はいずれも中等度であり、頭痛を除く全ての TEAE は治験薬との因果関係が否定されなかった。

29 例中 10 例（34.5%）は有害事象により用量を減量した。用量の減量に至った有害事象で最も多く報告された SOC は胃腸障害であり、下痢（17.2%）、悪心及び腹部不快感（各 10.3%）、並びに嘔吐（3.4%）が含まれた。胃腸障害以外の SOC の事象では、疲労、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、肝毒性、体重減少及び INR 変動が各 1 例（3.4%）で報告された。また、29 例中 12 例（41.4%）は有害事象により治験薬の投与を中断した。治験薬の投与中断に至った有害事象で最も多く報告された事象は、下痢（17.2%）、嘔吐（13.8%）、悪心及び胃腸炎（各 10.3%）、並びにインフルエンザ、胸痛及び発熱（6.9%）であった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.3.3.2）。

表 21－23　重篤な有害事象一覧（死亡例を除く）－安全性解析対象集団

PT ID (AGE/SEX) (CONCOMITANT LLD)[1]	PREFERRED TERM	START/STOP OF EVENT	VISITS	LOMITAPIDE DOSE AT ONSET	SEVERITY/ RELATIONSHIP	ACTION WITH STUDY DRUG	OUTCOME
11-001 22 yo M (A 80mg)	Acute Coronary Syndrome	13-Nov-[redacted] 16-Nov-[redacted]	V5 to V6	20	Severe/ Unlikely	None	Δ in Severity/ Rx required
	Angina Pectoris	17-Nov-[redacted] Ongoing	V5 to V6	20	Moderate/ Unlikely	Dose Interrupted	Unknown/ Rx required
	Lower Respiratory Tract Infection	6-Jan-[redacted] 18-Jan-[redacted]	V7 to V9	60	Severe/ Unlikely	None	Recovered/ Rx required
12-004 30 yo F (R 40mg; E 10 mg)	Menorrhagia	14-Nov-[redacted] 14-Nov-[redacted]	V6 to V7	40	Moderate/ None	None	Recovered/ Rx required
22-003 40 yo M (R 40 mg; E 10mg)	Arteriosclerosis	21-Apr-[redacted] 27-Apr-[redacted]	V3 to V4[2]	5	Moderate/ None	Dose Interrupted	Δ in Severity/ Rx required

略号：Δ = 変化あり、A = アトルバスタチン、E = エゼチミブ、F = 女性、M = 男性、R = ロスバスタチン、Rx = 治療、V = visit; yo = 歳

1. 併用脂質低下薬：A = アトルバスタチン、R = ロスバスタチン、E = エゼチミブ。

2. 1 例は 5 mg の投与を 14 日間受けた後、基礎疾患である心疾患に対する手術を受けた。本事象に対する手術は本剤の投与を中断している間に行った。

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 30

表 21－24　TEAE により治験薬の投与を中止した被験者一覧－安全性解析対象集団

PT ID (CONCOMITANT LLD)[1] (DURATION OF LOMITAPIDE, DAYS)	PREFERRED TERM	START/ STOP OF EVENT	VISITS	LOMITAPIDE DOSE AT ONSET	SEVERITY/ RELATIONSHIP	SAE?	OUTCOME
01-006 (S 40 mg; E 10 mg) 119 days	Headache	14-Mar-[redacted] 24-Mar-[redacted]	V7 to V8	40	Moderate Unlikely	No	Recovered/ Rx required
13-001 (No LLD) 37 days	Gastroenteritis	20-Dec-[redacted] 26-Dec-[redacted]	V4 to V5	5	Moderate Probable	No	Recovered/ Rx required
22-003 (R 40 mg; E 10 mg) 182 days	Diarrhoea	30-Sep-[redacted] 2-Oct-[redacted]	Post-Rx	10	Moderate Possible	No	Recovered/ Rx required
23-002 (A 80 mg; E 10 mg) 83 days	Abdominal pain	5-May-[redacted] 20-Jun-[redacted]	V4-V7	10	Moderate Probable	No	Recovered No Rx
	Diarrhoea	5-May-[redacted] 20-Jun-[redacted]	V5-V7	10	Moderate Probable	No	Recovered No Rx
	Nausea	5-May-[redacted] 20-Jun-[redacted]	V5-V7	10	Moderate Probable	No	Recovered No Rx

略号：A＝アトルバスタチン、E＝エゼチミブ、F＝女性、M＝男性、R＝r ロスバスタチン、Rx＝治療、V＝visit
1. 脂質低下併用薬：A＝アトルバスタチン、R＝ロスバスタチン、S＝シンバスタチン、E＝エゼチミブ。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 31

21.3.6.1.6 有害事象の叙述

3 例に発現した重篤な TEAE の詳細を以下に示す。

被験者番号 11-001（重篤な TEAE：急性冠動脈症候群、狭心症及び下気道感染）

当該被験者は、22 歳の男性で、ベースラインの BMI は 21 kg/m^2 であった。狭心症、動静脈瘻、大動脈弁上狭窄及び鉄欠乏性貧血を含む継続している病歴があった。試験組入れ時にアトルバスタチン 80 mg を服用しており、2 週間隔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 9 月 10 日に、初回用量 5 mg で開始した。計画通り、10 mg 及び 20 mg まで用量を漸増した。20 mg の用量で約 3 週間経過した後、胸痛が発現した（同年*11 月 13 日）。
胸痛は当初、硝酸イソソルビドの舌下投与により軽減したが、痛みは継続し、当該被験者は翌日緊急治療室へ搬送された（同年*11 月 14 日）。心電図に虚血性変化は現れなかった。エノキサパリン 80 mg を 2 日間投与され（ 同 年 * 11 月 14～16 日）、狭心症の悪化のため 同 年 * 11 月 19 日にアテノロール投与を開始した。本事象に関して本剤投与は中断しなかった。その後、 同 年 *11 月 19 日に本剤を 40 mg へ漸増し、 同 年 *12 月 17 日に 60 mg へ漸増した。 翌 年 *1 月 6 日に、当該被験者に胸膜炎性胸痛、乾性咳嗽、発熱及び呼吸困難が発現した。当該被験者は 2 日後に治験実施医療機関へ報告し、胸膜炎性胸痛と喘鳴を伴う熱性疾患であることが判明した。入院し、下気道感染と診断された。胸部 X 線検査では浸潤は認められず、血液培養検査でも陰性であった。ドキシサイクリン、オーグメンチン及びジクロフェナクの投与により症状は改善し、被験者は翌日退院した。 翌 年 * 1 月 18 日に、感染症が治ったとの報告を受けた。本剤 60 mg の投与は継続した。 翌 年 * 1 月 21 日、被験者は（11 月に発現した）狭心症の悪化のため、評価及び心血管造影を受けるために入院した。心血管造影が予定されていたが、鉄欠乏性貧血（既往症）のため検査は行われなかった。心臓医は、更なる検査を被験者に行う前に貧血を治療する必要があると指摘した。当該被験者は、 翌 年 *2 月 2 日に胃内視鏡検査のため再び入院し、裂孔ヘルニア及び前庭胃炎が見つかった。被験者はオメプラゾール 20 mg/日の服用を開始し、 翌 年 * 2 月 4 日に退院した。狭心症は安定したパターンで継続した。当該被験者は本試験の安全性評価期を完了した。治験薬の最終投与日は 2 年後*の 3 月 2 日であった。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 12-004（重篤な TEAE：月経過多）

当該被験者は 30 歳の女性で、ベースラインの BMI は 41 kg/m^2 であった。心筋虚血、高血圧、糖尿病、月経過多及び鬱病を含む継続している病歴があった。また、これまでに冠動脈バイパス術を 3 回受けていた。試験組入れ時にロスバスタチン 40 mg 及びエゼチミブ 10 mg を服用しており、アフェレーシス治療は受けていなかった。当該被験者は本剤の投与を[redacted]年 9 月 2 日に、初回用量 5 mg で開始し、治験実施計画書に従って用量を 10 mg（9 月 16 日）、20 mg（10 月 14 日）及び 40 mg（11 月 10 日）に漸増した。40 mg に用量を増量した 4 日後（11 月 14 日）に、継続している月経過多が原因で、子宮摘出のために入院し、同日に退院した。被験者は引き続き試験に参加し、12 月 9 日に 60 mg、 翌 年 * 1 月 7 日に 80 mg へ用量を漸増した。その後、レベル 3 の肝毒性が発現し、用量を 60 mg に、その後 40 mg に減量した。被験者の肝機能検査値が低下した後、用量を 60 mg に増量し、残りの試験期間その用量を維持した。当該被験者は本試験の安全性評価期を完了した。治験薬の最終投与日は 2 年後*の 3 月 1 日であった。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 22-003（重篤な TEAE：動脈硬化症）

当該被験者は、40 歳の男性で、ベースライン BMI は 37 kg/m^2 であった。肥満、大動脈硬化症、頸動脈雑音、心雑音、ジルベール症候群及び脾腫を含む継続している病歴があった。試験組入れ時にロスバスタチン 40 mg 及びエゼチミブ 10 mg を服用しており、アフェレーシス治療は受けていなかった。被験者は本剤の投与を[redacted]年 4 月 1 日に、初回用量 5 mg で開始した。当該被験者は、前の晩に胸骨後面痛を感じたことを報告した。心電図は正常であったが、負荷テストでは異常が認められた。 同 年 * 4 月 8 日に行った血管造影により、3 本の血管に高度のアテローム硬化性心疾患が確認され、手術を受けることとなった。当該被験者は、本剤 5 mg を 同 年 * 4 月 14 日まで引き続き投与された。その後、本剤の投与を中断し、4 月 21 日に冠動脈バイパス術を受け、6 日後に退院した。導入期を再び行い、ベースライン来院（Week −2 及び Week 0）の後、 同 年 * 7 月 23 日に本剤 5 mg の投与を再開した。 同 年 * 9 月 2 日に用量を 10 mg に増量し、その後中等度の下痢が発現したため治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与日は 同 年 * 9 月 29 日であった。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

21.3.6.2 臨床検査値

21.3.6.2.1 血液学的及び凝固系パラメータ

主要な血液学的及び凝固系パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF での平均値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 78 におけるベースラインからの変化量を表 21－25 に示す。

いずれの血液学的パラメータについても、ベースラインから Week 26/LOCF 又は Week 78/LOCF までに臨床的に重要な変化は認められなかった。ベースラインから 2 つの評価時点までの変化は類似しており、約 1.5 年間にわたる治験薬の投与期間中に蓄積作用はなかったことを示している。同様に、凝固系パラメータのベースラインからの変化量（平均値）は小さく、臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 21－25 主要な血液学的及び凝固系パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 78 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 78 におけるベースラインからの変化量 －安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED BASELINE VALUE MEAN (SD)	OBSERVED VALUE AT TIME POINT MEAN (SD)	OBSERVED CHANGE MEAN (SD)
WBC ($x10^9$/L) [3.7 – 11 $x10^9$/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	5.5 (1.35)	5.3 (1.58)	-0.2 (1.05)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	5.6 (1.44)	5.5 (0.98)	-0.2 (1.20)
Hemoglobin (g/dL) [M: 12.5 – 17; F:11 – 15.5 g/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	13.2 (2.10)	13.3 (2.31)	0.1 (1.15)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	13.1 (2.06)	14.0 (1.97)	0.9 (1.55)
Platelet Count ($x10^9$/L) [125 – 375 $x10^9$/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	232.3 (68.65)	225.8 (69.93)	-6.5 (43.27)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	248.7 (66.67)	214.4 (53.31)	-34.3 (43.07)
Prothrombin Time (seconds) [Not reported]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	26[1]	13.6 (5.22)	13.9 (5.43)	0.0 (3.70)
Safety Phase, Week 78/LOCF	21	13.2 (4.65)	14.7 (8.09)	-0.8 (4.93)
INR [0.8 – 1.3]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	26[1]	1.3 (0.89)	1.4 (0.96)	0.1 (0.63)
Safety Phase, Week 78/LOCF	21	1.3 (0.94)	1.3 (0.69)	-0.1 (0.73)

1. 3 例はベースラインのプロトロンビン時間又は INR が評価されていなかった。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 32

本試験では 5 例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、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。5 例中 3 例は Week 78 までの全試験期間を完了したが、2 例は有効性評価期に試験を中止した。1 例は胃腸障害の有害事象により試験を中止し、別の 1 例は胃腸障害の副作用に耐えられないという理由から同意を撤回した（本被験者の中止時の INR レベルは不安定であった）（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.4.2.3）。

21.3.6.2.2　生化学パラメータ

生化学パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF での平均値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF におけるベースラインからの変化量を表 21－26 に示す。

いずれの生化学パラメータについても、ベースラインから Week 26/LOCF 又は Week 78/LOCF までに臨床的に重要な変化は認められなかった。クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）を除く全てのパラメータのベースラインから 2 つの評価時点までの変化は類似していた。
Week 26/LOCF における CPK の低下（平均値）はわずかであったが、Week 78/LOCF におけるベースラインからの変化量（平均値）は 44.3 U/L であった。これは主に、1 例（被験者番号 23-001）の Week 78/LOCF における CPK が 1007 U/L に上昇していたことに起因していた。Week 78 におけるベースラインからの CPK の変化量の中央値は 0.5 U/L であり、極めて低かったことに留意する必要がある。

当該試験者（被験者番号 23-001）は、本剤の投与と併用してロスバスタチン 40 mg 及びエゼチミブ 10 mg を服用していた。Week 10 における CPK は 1035 U/L であった。本剤の投与期間中、被験者の CPK は 202 U/L（Week 14）から最大 1816 U/L（基準値上限の 8.8 倍、Week 56）まで上下に推移した。当該被験者で認められた CPK 上昇は有害事象として報告されなかった。また、筋骨格疾患は報告されなかった。

表 21－26　主要な生化学パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 78 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 78 におけるベースラインからの変化量 －安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED BASELINE VALUE MEAN (SD)	OBSERVED VALUE AT TIME POINT MEAN (SD)	OBSERVED CHANGE MEAN (SD)
Sodium (mEq/L) [133 – 145 mEq/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	139.7 (1.88)	139.7 (1.93)	0.1 (2.58)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	139.7 (1.92)	139.7 (1.88)	0.0 (1.99)
Potassium (mEq/L) [3.5 – 5 mEq/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	4.2 (0.39)	4.2 (0.25)	0.0 (0.40)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	4.2 (0.38)	4.2 (0.37)	0.0 (0.41)
Chloride (mEq/L) [95 – 110 mEq/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	103.3 (4.39)	103.3 (2.59)	0.0 (4.92)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	102.8 (4.39)	102.7 (1.82)	-0.1 (4.60)
Creatinine (mg/dL) [0.7 – 1.4 mg/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	0.9 (0.14)	0.9 (0.15)	0.0 (0.12)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	0.9 (0.15)	0.9 (0.17)	0.0 (0.09)
CPK (U/L) [M: 24 – 207; F:24 – 169 U/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	140.5 (99.66)	140.3 (116.92)	-0.1 (118.80)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	123.2 (58.94)	167.5 (191.86)	44.3 (152.23)
Glucose (mg/dL) [60 – 115 mg/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	83.2 (8.03)	83.1 (8.71)	-0.1 (10.53)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	84.6 (8.18)	85.7 (8.63)	1.1 (10.12)
Calcium (mg/dL) [8.5 – 10.5 mg/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	9.6 (0.38)	9.5 (0.38)	-0.1 (0.47)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	9.6 (0.41)	9.5 (0.36)	-0.2 (0.45)
Protein (g/dL) [6 – 8 g/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	7.2 (0.57)	7.1 (0.62)	-0.1 (0.39)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	7.3 (0.55)	7.2 (0.49)	-0.1 (0.50)
Albumin (g/dL) [3.5 – 5.5 g/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	4.5 (0.35)	4.6 (0.33)	0.1 (0.35)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	4.5 (0.30)	4.6 (0.31)	0.1 (0.21)

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 34

21.3.6.2.3 肝機能検査及び肝脂肪評価

ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン及び NMRS に基づいた肝脂肪率のベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF での平均値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF におけるベースラインからの変化量を表 21－27 に、ALT、AST 及び肝脂肪率の経時的変化を図 21－6 に示す。

ALT 及び AST の平均値は、ベースラインから Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF にかけて増加した。ALT の方が AST よりも上昇幅が大きかった。これは、本剤投与中に基準値上限の 5 倍以上の ALT 上昇を示した 4 例と関連している可能性が高いと考えられた。

総ビリルビンの Week26/LOCF 及び Week78/LOCF におけるベースラインからの変化量（平均値）はそれぞれ 0.0 及び 0.1 mg/dL であり、アルカリホスファターゼの平均値が Week26/LOCF 及び Week78/LOCF までに、それぞれ−6.6 及び−15.8 U/L 低下したことは重要な意味を有する。

肝脂肪率の Week26/LOCF 及び Week78/LOCF におけるベースラインからの変化量はそれぞれ 7.3%及び 6.9%であった。MRI による肝脂肪評価結果は NMRS の結果と一致していた。

ALT、AST 及び肝脂肪率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。平均値のピークは Week 6 及び Week 18 に認められ、Week 26 以降（安全性評価期）では、本剤の投与を継続していた 23 例で ALT 及び AST の平均値が一貫して低下しており、Week 66 では ALT 及び AST がわずかに上昇した。Week 66 から Week 78 までに ALT 及び AST の平均値は低下した。肝脂肪率（平均値）はベースラインから Week 26/LOCF（ベースライン後の最初の評価）にかけて上昇しており、その後の Week 56 には低下し、Week 78 にわずかに上昇した。

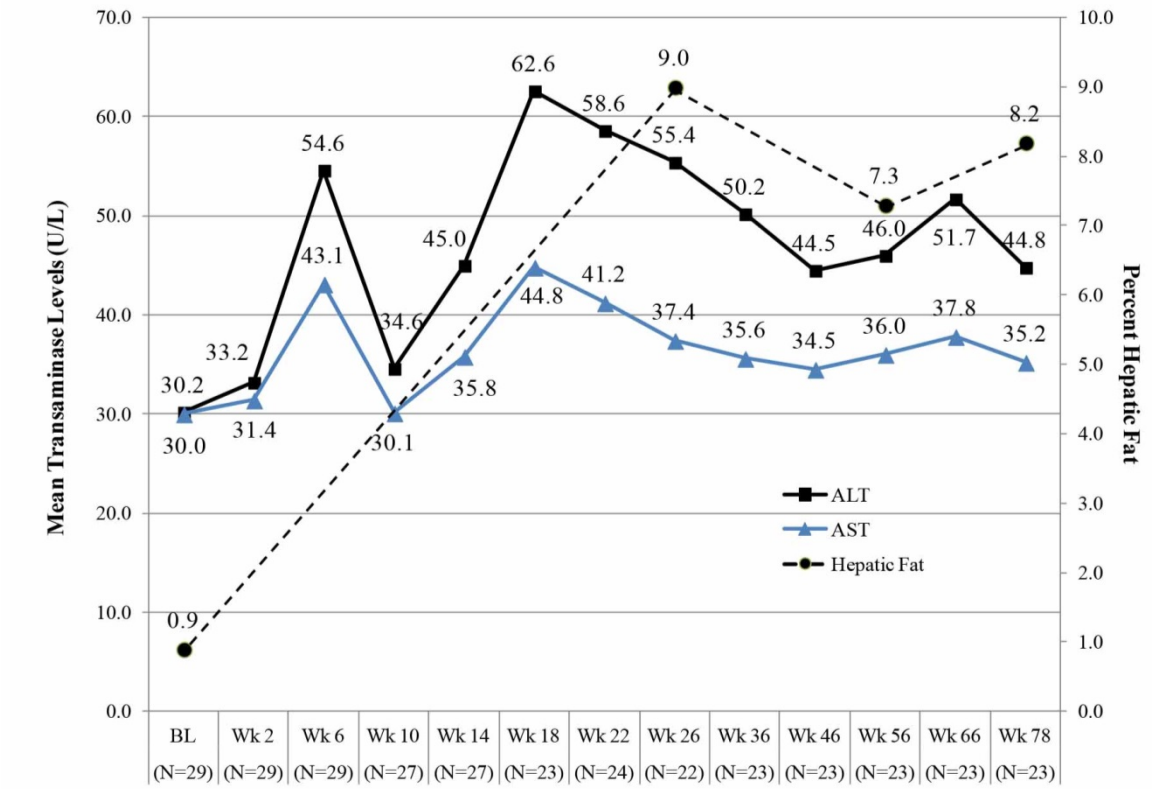
肝脂肪率と ALT 及び AST との相関分析を、有効性評価期及び安全性評価期の両方について実施した。NMRS により評価した Week 26 及び Week 78 における肝脂肪率は ALT（Week 26：p=0.0250、Week 78: p<0.0001）及び AST（Week 26：p=0.0006、Week 78：p=0.0003）の両方と有意な相関が認められた。

表 21－27　肝機能検査及び肝脂肪率のベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 78 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 78 におけるベースラインからの変化量
－安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED BASELINE VALUE MEAN (SD)	OBSERVED VALUE AT TIME POINT MEAN (SD)	OBSERVED CHANGE MEAN (SD)
ALT (U/L) [M: 10-40; F: 10-33 U/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	30.2 (23.79)	49.5 (36.65)	19.3 (31.45)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	29.8 (24.30)	44.8 (27.38)	15.0 (29.05)
AST (U/L) [M: 10-43; F: 10-36 U/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	30.0 (20.12)	36.8 (16.92)	6.8 (17.78)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	26.3 (11.87)	35.2 (19.02)	8.9 (20.22)
Alkaline Phosphatase (U/L) [43-115 U/L]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	84.4 (32.47)	77.8 (42.91)	-6.6 (31.01)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	86.1 (32.42)	70.3 (31.57)	-15.8 (24.30)
Total Bilirubin (mg/dL) [0.1-1.1 mg/dL]				
Efficacy Phase, Week 26/LOCF	29	0.8 (0.55)	0.7 (0.48)	0.0 (0.40)
Safety Phase, Week 78/LOCF	23	0.6 (0.20)	0.7 (0.35)	0.1 (0.30)
Hepatic Fat (%) (NMRS) [Not Applicable]				
Efficacy Phase, Week 26	21[1]	0.9 (0.97)	9.0 (7.91)	7.3 (6.79)
Safety Phase, Week 78	20[1]	1.0 (0.97)	8.2 (5.21)	6.9 (5.03)

1. Week 26 及び 78 にベースラインからの変化が認められた被験者数を示した。
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 35

図 21－6　ALT、AST 及び肝脂肪率（平均値）の経時的変化－安全性解析対象集団



Ns are reported for patients with ALT and AST values available.
出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験　治験総括報告書　Figure 8

ALT 及び AST の基準値範囲に基づき、ベースライン値から有効性評価期及び安全性評価期の最高値（最も悪化した値）へのシフト分析を実施した（表 21－28）。

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、29 例中 10 例（34.5%）で治験薬投与中 ALT 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、このうちの 6 例では AST も基準値上限の 3 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、散発的なビリルビンの上昇を示した 1 例を除いた他の全ての被験者では、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。

試験期間中に 4 例の ALT が基準値上限の 5 倍以上へとシフトし、このうちの 1 例では ALT が一時的に基準値上限の 10 倍以上に上昇した。本剤の用量を減量又は投与を一時的に中断することにより上昇を効果的に管理できたことから、アミノ基転移酵素の上昇が原因で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 21－28　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高値（最も悪化した値）へのシフト分析－安全性解析対象集団

Test	Baseline	Worst (highest) Value during the Study Phase					
		< 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 (%)
Efficacy Phase							
ALT	< 2×ULN	16 (55.2)	3 (10.3)	4 (13.8)	3 (10.3)	1 (3.4)	0
	≥2 to <3×ULN	1 (3.4)	0	1 (3.4)	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	17 (58.6)	3 (10.3)	5 (17.2)	3 (10.3)	1 (3.4)	0
AST	< 2×ULN	20 (69.0)	3 (10.3)	4 (13.8)	1 (3.4)	0	0
	≥2 to <3×ULN	0	0	0	0	0	0
	≥3 to <5×ULN	0	1 (3.4)	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	20 (69.0)	4 (13.8)	4 (13.8)	1 (3.4)	0	0

表 21－28　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高値（最も悪化した値）へのシフト分析－安全性解析対象集団（続き）

Test	Baseline	Worst (highest) Value during the Study Phase					
		< 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 (%)
Safety Phase							
ALT	< 2×ULN	15 (65.2)	4 (17.4)	2 (8.7)	1 (4.3)	0	0
	≥2 to <3×ULN	0	0	1 (4.3)	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	15 (65.2)	4 (17.4)	3 (13.0)	1 (4.3)	0	0
AST	< 2×ULN	18 (78.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	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	18 (78.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	0	0	0

出典：5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Table 36

21.3.6.2.4 脂溶性ビタミン

Week 26/LOCF 及び Week 78/LOCF における脂溶性ビタミン、ビタミン A 及び 25-OH ビタミン D の平均値、並びに非カルボキシル化オステオカルシン／総オステオカルシン比（ビタミン K の指標として）は、ベースライン値から上昇していた。β-カロテン濃度及びビタミン E／総脂質比は概して安定していた（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.4.6.1）。

21.3.6.2.5 脂肪酸

血中脂質濃度の高値と一致して、LA、EPA、DHA 及び AA の平均値もベースラインの時点で基準値上限を上回っていたが、Week 26 及び Week 78 には基準値範囲内に低下した（Week 78 の EPA 及び DHA を除く）。EPA 及び DHA は共にベースライン値以下にまで低下したが、それでも基準値上限をわずかに上回っていた。ALA 及びエイコサトリエン酸の平均値は、ベースライン及び Week 78 では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 12.4.6.2）。

21.3.6.3 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

治験薬の投与期間中、バイタルサイン及び肺機能検査パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.5.1 及び Section 12.5.3）。また、中央判定による心電図データレビューの結果、本剤は心拍数、QTcF 又は心伝導に対して影響しなかったことが示唆された（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.5.5）。

ベースラインから Week 26 までの間に体重及び BMI の平均値の低下が認められた。安全性評価期では、Week 26 から Week 78 にかけて BMI 及び体重の平均値に回復傾向が見られたことから、被験者の体重は減少し続けてはいなかったことが示唆された。BMI カテゴリーのベースラインからのシフトはまれで、低い BMI カテゴリーへのシフトはいずれも肥満の被験者で見られた。試験期間中のいずれの時点においても BMI が 18.5 kg/m^2 未満の被験者はいなかったことから、被験者で認められた体重減少は、臨床的に懸念されるレベルではなかったことを示唆しており、これは重要な意味を有する（5.3.5.2-3 UP1002/AEGR-733-005 試験 治験総括報告書 Section 12.5.2）。

21.3.7 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、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があり、その効果は 1 年にわたって持続した。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。安全プロファイルは、胃腸障害及び肝脂肪増加を伴う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、これらは通常は用量依存的に発現し、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。

22. AEGR-733-012 試験【評価資料】

5.3.5.2-4

22.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	HoFH 患者にロミタピドメシル酸塩（AEGR-733）を投与した試験に継続する非盲検、長期、第 3 相試験 （AEGR-733-012）
治験責任医師	Marina Cuchel, MD, PhD 他 9 名
治験実施医療機関	University of Pennsylvania 他 9 施設 米国 2 施設、南アフリカ 2 施設、カナダ 2 施設、イタリア 4 施設
試験期間	2009 年 10 月 29 日～2014 年 12 月 1 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、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び適用される規制要件に準拠して実施した。
公表文献（参考文献）	Cuchel M, Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, Theron HD, Sirtori CR, et al. Sustained LDL-C lowering and stable hepatic fat levels in patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide: results of an ongoing long-term extension study. Paper presented at: American Heart Association; November 16-20, 2013; Dallas, TX. Abstract 16516.

22.2 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）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）を最大耐量（MTD）で投与したときの有効性を、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。 LDL-C のベースライン値は、先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験のベースライン時に収集した値とし、本試験の Week 48（試験全体では Week 126）における LDL-C の変化率を評価した。 副次目的： ・ 各評価時点での総コレステロール（TC）、非高比重リポたん白質コレステロール（non-HDL-C）、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)］、アポリポたん白質 B（apo B）及びアポリポたん白質 AI（apo AI）の変化率 ・ Week 48（試験全体では Week 126）以外の評価時点での LDL-C の変化率 ・ HoFH 患者に本剤を長期間投与したときの安全性（有害事象、臨床検査値、心電図所見、肺機能検査、身体所見、体重等で評価）
	・ 核磁気共鳴画像法（MRI）／核磁気共鳴分光法（NMRS）を用いて測定した肝脂肪の変化率

項目	内容
試験の種類・デザイン	多施設共同、非盲検、第 3 相試験
対象集団	HoFH 患者（先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した患者）
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. 先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験を完了した患者 2. 本試験に参加する意思があり、本試験参加に文書で同意し、治験実施計画書の要件を遵守することができる患者 除外基準 次の基準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. 先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験の最終来院時に何らかの試験中止基準に合致していた患者
目標被験者数	計画時：23 例 解析時：安全性解析対象集団 19 例 Week 126 までの試験治療を完遂した集団 17 例 先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験の安全性評価期を完了した 23 例中 19 例が本試験に組み入れられ、本試験中に本剤の投与を受けた。この 19 例のうち、Week 126 までの来院を完了した 17 例（89.5%）を「Week 126 までの試験治療を完遂した集団」に含めた
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： L0109391、L0302138 及び L0400909 20 mg カプセル：L0302139、L0309929、L0203329、L0401896 及び L0306299
対照薬、ロット番号	該当せず
投与方法	本剤（5 又は 20 mg カプセル）を 1 日 1 回経口投与した。先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験では、5 mg/day の 2 週間投与から投与を開始し、忍容性に問題がない限り、4 週間隔で 60 mg/day まで増量した。HoFH に関連する罹患率及び死亡率に基づき、より厳格な安全性及び有効性基準に合致した被験者がいた場合には、最大で 80 mg/day までの投与を可能とした。本試験における被験者ごとの具体的な投与量は先行試験での投与量を継続することとしたが、先行試験中の MTD を超えないこととした。
併用薬及び併用療法	本試験中、被験者は他の脂質低下療法（薬剤投与やアフェレーシス）の併用を可とした。HoFH 患者は、スタチンに加えてフィブラート系薬剤や胆汁酸封鎖剤、エゼチミブ、アフェレーシス療法などの他の脂質低下療法レジメンを遵守することが必要であった。他の脂質低下薬剤の用法・用量及びアフェレーシスの実施頻度などは総体的な有効性や忍容性、安全性を考慮して治験責任医師の判断で調整した。

項目	内容
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、Lp(a)、LDL-C の変化率、HDL-C、apo AI とした。本試験中の有効性は Day 0（先行試験の Week 78 の評価の後の最初の投与日）に評価し、その後は 12 週ごとに評価した。 有効性の評価には、主に Week 126 までの試験治療を完遂した集団（Week 126 までの来院を完了した被験者の集団）を用い、安全性解析対象集団（本剤を 1 回以上投与した被験者の集団）においても有効性を副次的に評価した。 安全性 安全性として、有害事象の発現率、重症度及び本剤との因果関係を評価した。また、臨床検査値（血液学的検査、生化学検査、肝機能検査［LFT］、凝固系パラメータ、尿検査、脂溶性ビタミン、恒常性モデル評価－インスリン抵抗性［HOMA-IR］指標）、MRI/NMRS を用いて測定した肝脂肪、肺機能検査（PFT）、身体所見、体重、心電図所見、及びバイタルサインについてベースライン（先行試験の Week 0）からの変化を評価した。 安全性の評価には安全性解析対象集団を用いた。
評価・検査時期	表 22－1 のとおり
解析方法	全ての解析には SAS® version 9.2 を使用した。 本報告に含まれる解析用の来院とは、先行試験である 78 週間投与の UP1002/AEGR-733-005 試験での開始時（ベースライン来院）を起点とした。例えば、本試験での Week 48 の来院は、全解析において Week 126 の来院となる。通常、データは MTD 別ではなく、全被験者について要約した。 連続変数は記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値）で要約し、離散変数は頻度及び割合（%）で示した。全ての解析では有意水準 α＝0.05 で行った。 ベースライン及び各来院（試験終了時の来院を含む）における個々の有効性パラメータについて要約統計量を算出した。各来院におけるベースラインからの変化量（平均値）及びベースラインからの変化率（平均値）を計算し、一覧を作成した。また、以下の有効性パラメータを解析した：LDL-C（測定値）、TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、LDL-C の変化率、HDL-C、apo AI、TC/HDL-C 比及び高感度 C 反応性たん白（hsCRP）。 脂質及びリポたん白質については、最終来院までの全ての来院を含めた繰り返しのある測定データの解析を用いて、ベースライン値で補正したベースラインからの変化率（平均値）がゼロ（平均値の変化なし）という仮説を検定した。全ての来院を通してのベースラインからの変化率の全体での検定の p 値に加え、各来院での補正した平均値（最小二乗平均）及び標準誤差を示した。 hsCRP の解析に関して、全ての来院を通しての各被験者の hsCRP を順位とした Wilcoxon 順位和検定を用いて、ベースラインからの変化量の中央値を検定した。

項目	内容
解析方法（続き）	全ての有害事象について、その発現日から先行試験中の有害事象と本試験中の有害事象とを区分して要約した。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 11.0 を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を投与量に関係なく、先行試験中の TEAE、本試験中の TEAE、並びに両試験を通しての TEAE に分けて集計した。 TEAE の発現率は SOC と PT を用いて、全ての TEAE、治験薬と因果関係のある TEAE、重症度別の TEAE、治験薬投与の中止に至った TEAE、投与の一時中断又は減量に至った TEAE、並びに重篤な有害事象（SAE）について集計した。胃腸障害の事象に関しては、最初の胃腸障害の事象発現までの期間、発現率及び重症度を 4 週ごとに集計した。 臨床検査値、バイタルサイン、体重、PFT、HOMA-IR 指標、及び NMRS/MRI による肝脂肪率について、ベースラインからの変化量を含む記述統計量を算出した。臨床検査値のシフト解析（基準値内囲に基づく）を行った。また、ALT 及び AST については基準値上限（ULN）の倍数（基準値上限の 2、3、5、10、20 倍）に基づいた詳細なシフト解析を行った。試験治療下で ALT 又は AST（試験期間中の最高値）が基準値上限の 3 倍超となった被験者の数及び割合、並びにビリルビン又はアルカリホスファターゼ（試験期間中の最高値）が基準値上限の 2 倍超となった被験者の数及び割合を集計した。更に、試験期間を通しての最高 LFT の要約統計量（被験者数、平均値、SD、中央値、最小値、最大値）も示した。 肝脂肪率のベースラインからの変化と、HOMA-IR 指標、インスリン、血糖、LDL-C、HDL-C、hsCRP、ALT/AST 比のベースラインからの変化量との間の相関分析、並びに、肝脂肪率のベースラインからの変化と用量強度との間の相関分析を行った。各パラメータの評価時点ごとに、Pearson の相関係数、95%信頼区間、p 値を算出した。

表 22-1　試験スケジュール

VISIT:	WEEK 78	WEEKS 90, 102, 114, & EVERY 12 WEEKS (+/-1 WEEK)	ADDITIONAL TESTS AT WEEKS 102, 126, 150 & EVERY 24 WEEKS (+/-1 WEEK)	FINAL VISIT OR EARLY WITHDRAWAL (+/-1 WEEK)
Assessment				
Informed consent[1]	X			
Physical examination	X		X	X
Electrocardiogram	X		X	X
Vital signs[2]	X	X		X
Dietary counseling[3]	X			
Comprehensive metabolic panel[4]	X	X		X
Complete blood count[5]	X	X		X
PT (international normalized ratio [INR]) and aPTT[6]	X	X		X
Vitamins E and A and beta carotene	X	X		X
Fasting lipid panel[7]	X	X		X
hsCRP (inflammatory marker)	X	X		X
Blood storage for possible future assays[8]			X	
Urinalysis[9]	X	X		X
Urine pregnancy test[10]	X	X		X
Drug dispensing and/or reconciliation	X	X		X
Adverse events	X	X		X
Concomitant medications	X	X		X
Liver imaging by MRI/NMRS	X		X	X
Pulmonary function tests[11]	X		X	X

1. 本試験への参加について、Week 78 の前に被験者と協議した。
2. 血圧、脈拍数、体温、呼吸数、体重、身長、体格指数（BMI）。
3. UP1002/AEGR-733-005 試験で規定された食事摂取を継続するよう、被験者は再度指導を受けた。本試験期間中、食事に関する支援又は指導を随時実施することとした。
4. ナトリウム、カリウム、クロール、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（CPK）、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を測定した。総ビリルビンが基準値上限を超えた場合は、直接ビリルビン及び間接ビリルビンを測定した。
5. 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を測定した。
6. 臨床的判断でワルファリン／Coumadin が投与されている被験者では、凝血能及び INR を綿密にモニタリングした。
7. TC、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、non-HDL-C（算出値）及びトリグリセリド、apo AI、apo B 及び Lp(a)を測定した。
8. 12 mL の血液検体を採取した（血漿は 6 mL EDTA 採血管に、血清は上部の栓が赤い 6 mL 血清用採血管に採取）。将来的にコレステロール代謝、心血管疾患、本剤、肝毒性又は炎症に関するアッセイを実施する可能性を考慮し、血漿と血清検体に分けてに保存した。保存検体を使用した遺伝学的検査は実施しない。
9. 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。
10. 妊娠可能な女性のみ対象とした。
11. 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%（FEF_{25-75}）、一酸化炭素肺拡散（DLCO）。

22.3 成績

22.3.1 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 22－2 に示す。

先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験の安全性評価期を完了した 23 例のうち、19 例が本試験に組み入れられた。本試験に組み入れられた全 19 例に治験薬が 1 回以上投与され、安全性解析対象集団に含まれた。

本試験では 16 例（84.2%）が試験終了時の評価を完了した。更に、別の 1 例（被験者番号 23-001）は、治験実施施設での試験終了に伴って早期中止の扱いとなったが、試験終了時に実施すべき全ての評価は完了していた。したがって、本試験に組み入れられ、治験薬が 1 回以上投与された 19 例のうち、Week 126 までの来院を完了した被験者は 17 例（89.5%）となり、この 17 例が Week 126 までの試験治療を完遂した集団に含まれた。Week 126 までの試験治療を完遂した集団に含まれなかった 2 例のうち、1 例（被験者番号 11-001）は Week 126 に達する前に治験責任医師の判断により試験を中止した。別の 1 例（被験者番号 12-001）は 126 週を超えて本剤を投与したが、予定された来院時に来院しなかった。本被験者は計画妊娠のために投与を中断したが、出産後に治験薬の投与を再開し、試験を終了した。

また、本試験では 3 例（15.8%）が試験を中止したが、前述の 1 例（被験者番号 11-001）のみが Week 126 より前に試験を中止した。残りの 2 例のうちの 1 例（被験者番号 01-004）はアミノ基転移酵素が基準値上限の 5 倍超に上昇したこと及びアルコール摂取を控える指示に従わなかったことにより治験依頼者によって中止とされ、最後の 1 例（被験者番号 11-004）は心突然死により死亡した。そのほか、別の 1 例（被験者番号 23-001）は、前述のとおり、治験実施施設での試験終了に伴って早期中止の扱いとなった。

表 22-2　被験者の内訳

DISPOSITION	ALL PATIENTS N (%)[1]
Number Enrolled	19
Safety Population[2]	19 (100.0)
Week 126 Completers Population[3]	17 (89.5)
Completed End of Study Assessments	16 (84.2)
Discontinued	3 (15.8)[4]
Investigator Judgement	1 (5.3)
Death	1 (5.3)
Other (Patient's treatment terminated by sponsor)	1 (5.3)

1. AEGR-733-012 試験に組み入れられた被験者に対する割合（%）を示す。
2. 安全性解析対象集団は本試験で治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を含む集団とした。
3. Week 126 までの試験治療を完遂した集団とは、Week 126 までの来院を完了した全ての被験者を含む集団とした。
4. 1 例（被験者番号 23-001）は早期中止例として集計された（治験実施施設により「依頼者による治験中止例」と分類された）が、試験終了時に実施すべき全ての評価を完了していた。

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

22.3.2 被験者背景

安全性解析対象集団（19 例）の人口統計学的特性を表 22－3 に示す。

ベースライン時（先行試験の Day 0）の平均年齢（範囲）は 30.4 歳（18～55 歳）であり、本試験への組入れ時の平均年齢（範囲）は 31.9 歳（19～57 歳）であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.1.1）。また、組み入れられた被験者は、男性が 10 例（52.6%）、女性が 9 例（47.4%）とほぼ同数であり、大半の被験者は白人（17 例［89.5%］）であった。ベースライン時の体重及び BMI の平均値（範囲）は、それぞれ 69.5 kg（52.0～107.1 kg）及び 25.2 kg/m^2（19.3～41.3 kg/m^2）であった。

表 22-3　人口統計学的特性－安全性解析対象集団

CHARACTERISTIC	ALL PATIENTS (N=19)
Baseline Age (years)	
Mean (SD)	30.4 (11.74)
Median	27.0
Minimum, Maximum	18.0, 55.0
Gender, n (%)	
Male	10 (52.6)
Female	9 (47.4)
Race, n (%)	
Caucasian	17 (89.5)
Asian	1 (5.3)
Other	1 (5.3)
Baseline Weight (kg)	
Mean (SD)	69.5 (13.58)
Median	66.0
Minimum, Maximum	52.0, 107.1
Baseline BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.2 (5.91)
Median	23.1
Minimum, Maximum	19.3, 41.3

注：ベースラインの年齢、体重、身長及び BMI は UP1002/AEGR-733-005 試験の Day 0 の値とした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 5

Week 126 までの試験治療を完遂した集団及び安全性解析対象集団でのベースライン時（先行試験の Week−2 と Week 0 の平均値）の脂質、リポたん白質及び hsCRP の概要を表 22－4 に示す。

本試験の被験者の基礎疾患である高コレステロール血症に対して、スタチンの MTD のみ又はスタチンの MTD とエゼチミブの併用投与を行っていたにもかかわらず、本剤の投与を開始する前の LDL-C、TC、apo B 及び non-HDL-C の平均値は高値であり、HDL-C の平均値は基準値下限付近であった。19 例中 12 例（63.2%）では Week 0 での LDL-C が 250 mg/dL 超であり、このうちの 10 例（52.6%）では 300 mg/dL を超えていた（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.6）。

表 22-4　ベースライン時の脂質、リポたん白質、hsCRP の概要
－Week 126 までの試験治療を完遂した集団及び安全性解析対象集団

Lipid/Lipoprotein Parameter	Upper Limit of Normal Range	Week 126 Completers Population (N=17)		Safety Population (N=19)		Minimum, Maximum[2]
		Mean (SD)	Median	Mean (SD)	Median	
LDL-C	160 mg/dL	355.6 (127.14)	382.0	342.8 (125.87)	378.5	157.5, 564.0
TC	200 mg/dL	456.8 (151.94)	498.0	442.7 (149.34)	473.5	233.5, 720.5
Apo B	125 mg/dL	278.2 (90.62)	305.0	269.2 (89.59)	281.0	136.5, 431.5
Triglycerides	200 mg/dL	109.7 (48.97)	101.0	105.5 (47.82)	92.0	49.0, 253.0
Non-HDL-C	165 mg/dL	412.0 (149.03)	443.0	398.7 (146.06)	427.5	182.5, 660.5
VLDL-C	40 mg/dL	21.9 (9.83)	20.0	21.1 (9.60)	18.5	9.5, 51.0
Lp(a)	75 nmol/L	92.0 (76.21)	83.6	87.1 (73.60)	69.4	15.5, 338.0
HDL-C	40 mg/dL[1]	44.9 (11.06)	44.5	44.1 (10.73)	44.5	28.5, 69.0
Apo AI	165 mg/dL	118.5 (30.34)	119.5	116.6 (29.28)	112.5	57.5, 186.5
hsCRP	5 mg/L	3.7 (4.34)	2.3	3.3 (4.22)	2.0	0.2, 17.4

1. 基準値下限を示した。
2. 最小値及び最大値は Week 126 までの試験治療を完遂した集団と安全性解析対象集団で同一であった。

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 6

各試験（先行試験［UP1002/AEGR-733-005 試験］、本試験［AEGR-733-012 試験］、及び先行試験と本試験を合わせた期間［AEGR-733-005/733-012 試験］）において、HoFH 治療として併用した脂質低下療法（脂質低下薬の併用又はアフェレーシス療法）を表 22－5 に示す。

先行試験では、ベースライン時に 19 例中 19 例（100%）で HMG-CoA 還元酵素阻害剤（いわゆるスタチン［主にロスバスタチンとアトロバスタチン］）が投与されており、このうちの 16 例（84.2%）ではエゼチミブが併用されていた。また、ニコチン酸は 2 例（10.5%）で併用されており、胆汁酸封鎖剤及びフェノフィブラートは各 1 例（5.3%）で併用されていた。本試験では、16 例（84.2%）で HMG-CoA 還元酵素阻害剤が投与されており、13 例（68.4%）ではエゼチミブが投与されていた。本試験中にニコチン酸、胆汁酸封鎖剤又はフェノフィブラートを投与した被験者はいなかった。

アフェレーシス療法については、先行試験ではベースライン時に 19 例中 9 例（47.4%）がアフェレーシスを受けていた。このうちの 3 例は先行試験中にアフェレーシスを中止しており、本試験の開始時には 6 例（31.6%）がアフェレーシスを受けていた。また、このうちの 1 例（被験者番号 11-003）は本試験の Week 102 においてアフェレーシスを中止した。先行試験及び本試験を通して、3 例がアフェレーシスの間隔を延長した。1 例（被験者番号 23-001）では 2 週ごとのアフェレーシスの実施を 3～4 週ごとに変更し、1 例（被験者番号 35-001）では 1～2 週ごとのアフェレーシスの実施を 2～4 週ごとに変更した。これらの変更後のアフェレーシスの間隔は本試験中も維持された。別の 1 例（被験者番号 02-001）では、先行試験中に 2 週間隔を 3 週間隔に延長したが、本試験中は更に 4 週間隔に延長した（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.5）。アフェレーシス回数の平均値は先行試験のベースライン時では 4 週ごとに 1.4 回であったが、Week 126 では 0.7 回であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.5）。

表 22-5　各試験において併用した脂質低下療法－安全性解析対象集団

LIPID-LOWERING THERAPY	STUDY UP1002/AEGR-733-005 (N=19)	STUDY AEGR-733-012 (N=19)	STUDIES AEGR-733-005/733-012 (N=19)
HMG-CoA reductase inhibitors (statins)	19 (100)	16 (84.2)	19 (100)
Rosuvastatin/rosuvastatin calcium	10 (52.6)	7 (36.8)	9 (47.4)
Atorvastatin/atorvastatin calcium	6 (31.6)	6 (31.6)	6 (31.6)
Simvastatin	4 (21.1)	3 (15.8)	4 (21.1)
Ezetimibe	16 (84.2)	13 (68.4)	16 (84.2)
Nicotinic acid	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Bile acid sequestrants, colesevelam hydrochloride	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Fenofibrate	1 (5.3)	0	1 (5.3)
Receiving apheresis at Baseline	9 (47.4)	6 (31.6)	9 (47.4)
Type of apheresis			
LDL apheresis	6 (31.6)	3 (15.8)	6 (31.6)
Plasmapheresis	3 (15.8)	3 (15.8)	3 (15.8)

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験　治験総括報告書　Table 7

22.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

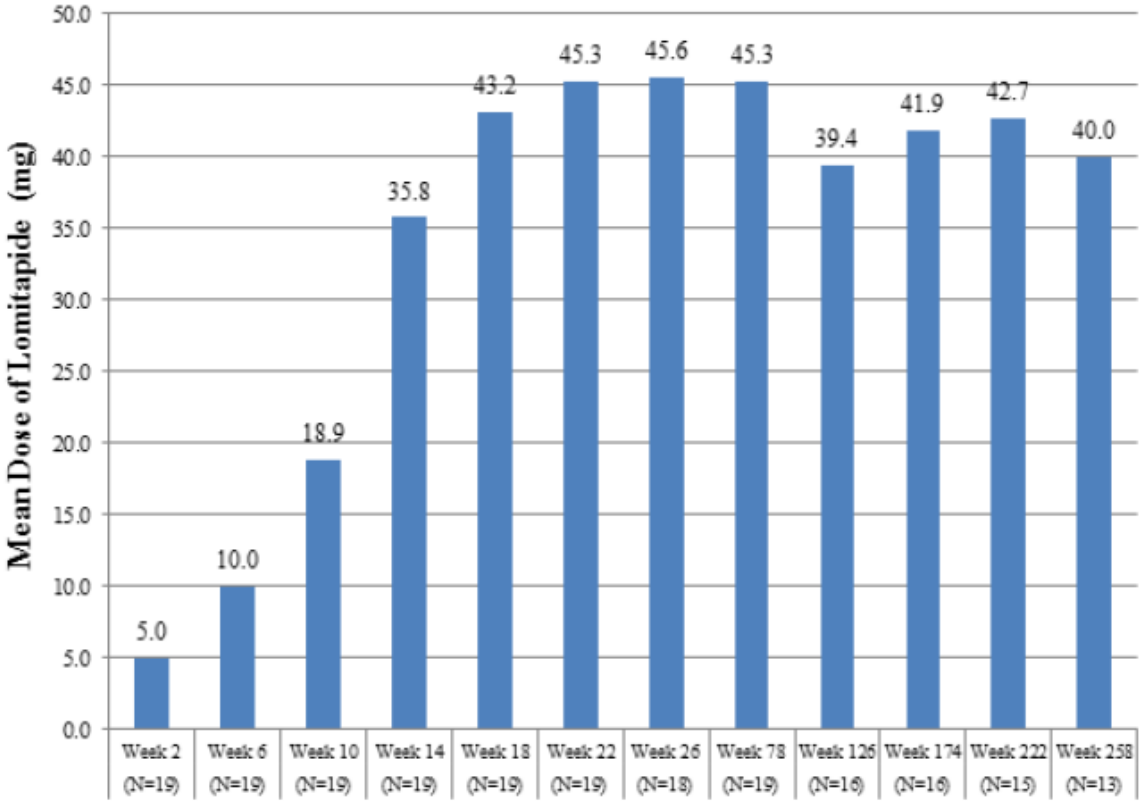
22.3.3.1 投与期間及び投与量

先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験では、5 mg/day の 2 週間投与から投与を開始し、忍容性に問題がない限り、4 週間隔で 60 mg/day まで増量した。HoFH に関連する罹患率及び死亡率に基づき、より厳格な安全性及び有効性基準に合致した被験者がいた場合には、最大で 80 mg/day までの投与を可能とした。本試験における被験者ごとの具体的な投与量は先行試験での投与量を継続することとしたが、先行試験中の MTD を超えないこととした。

各被験者に処方された投与量に基づき、各来院日間の本剤の 1 日あたりの平均投与量（mg）を図 22－1 に示す。

最初の 26 週間以内に MTD に達した被験者は、忍容性の問題により減量が必要とならない限りその MTD を維持した。Week 26～Week 258 における本剤の 1 日あたりの平均投与量は 40.0～45.3 mg で比較的安定していた。

図 22－1　各来院日間の本剤の 1 日平均投与量（mg）－安全性解析対象集団



出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Figure 14

各試験（先行試験［UP1002/AEGR-733-005 試験］、本試験［AEGR-733-012 試験］、及び先行試験と本試験を合わせた期間［AEGR-733-005/733-012 試験］）における投与量及び投与期間の要約を表 22－6 に示す。

先行試験及び本試験を通して、19 例での投与期間の平均値（治験薬を実際に投与した期間であり、投与の一時中断又は休薬した期間は除く）は 1686.5 日（4.6 年）であり、最長の投与期間は 2072 日（5.7 年）であった。投与期間の平均値（1686.5 日）は、先行試験と本試験を合わせた全体の投与期間（初回投与日から最終投与日までの期間の 1709.5 日）と同様であったことから、ほとんどの被験者では投与期間中に数回投与されなかったことが示唆される。本試験に組み入れられた 19 例における本剤の 1 日あたりの平均投与量は、先行試験で 40.4 mg であり、本試験で 42.3 mg であったことから、MTD に達した後、本剤は長期にわたって忍容性が良好であったことが示唆される。

表 22-6　各試験における投与量及び投与期間の要約－安全性解析対象集団

VARIABLE	STUDY UP1002/AEGR-733-005 (N=19)	STUDY AEGR-733-012 (N=19)	STUDIES AEGR-733-005/733-012 (N=19)
Cumulative Dose[1] (mg)			
N	19	19	19
Mean (SD)	21982.1 (7242.63)	48373.9 (24909.74)	70356.1 (30341.62)
Median	20265.0	53180	76450
Minimum, Maximum	10030.0, 29710.0	10535.0, 91560.0	28790.0, 120450.0
Study Medication Exposure[2] (days)			
N	19	19	19
Mean (SD)	544.4 (9.86)	1142.1 (370.76)	1686.5 (371.29)
Median	546	1271	1817
Minimum, Maximum	525.0, 560.0	211.0, 1526.0	736.0, 2072.0
Average Daily Dose[3] (mg/day)			
N	19	19	19
Mean (SD)	40.4 (13.25)	42.3 (15.50)	41.6 (14.41)
Median	36.8	40	39.1
Minimum, Maximum	18.2, 54.9	19.3, 60.0	19.2, 58.1
Study Treatment Duration[4] (days)			
N	19	19	19
Mean (SD)	546.6 (9.32)	1162.9 (364.29)	1709.5 (363.39)
Median	546	1326	1858
Minimum, Maximum	532.0, 563.0	240.0, 1526.0	779.0, 2072.0
Dose Intensity[5] (mg/day)			
N	19	19	19
Mean (SD)	40.2 (13.20)	41.2 (15.09)	40.9 (14.18)
Median	36.8	40.0	39.0
Minimum, Maximum	17.9, 54.9	19.0, 60.0	18.8, 58.1

1. 累積投与量は本試験（又は先行試験と本試験の合計）期間中の総投与量とした。
2. 投与期間は本試験（又は先行試験と本試験の合計）期間中に治験薬を実際に投与した期間（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＝累積投与量／投与期間
4. 総投与期間は本試験（又は先行試験と本試験の合計）期間中に治験薬が投与された期間（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
5. 用量強度は本試験（又は先行試験と本試験の合計）期間中の平均 1 日投与量で示し、以下の式で算出した。
   用量強度＝累積投与量／総投与期間

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 19

22.3.3.2 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。本剤の服薬遵守率の平均値は、先行試験、本試験、及び先行試験と本試験を合わせた期間においていずれも 90%を超えていた。

本剤の MTD への増量期間を含む、先行試験中の本剤の服薬遵守率の平均値は 94.6%、先行試験で決定した MTD を投与していた継続試験である本試験期間中の服薬遵守率の平均値は 92.4%であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.1.2.8）。なお、本試験では 19 例中 7 例（36.8%）で服薬不遵守が認められた（服薬率 80%未満が 7 例中 3 例、服薬率 100%超が 7 例中 4 例）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.5）。

22.3.4 有効性の結果

22.3.4.1 主要パラメータ：LDL-C

22.3.4.1.1 Week 126 における LDL-C のベースラインからの変化（Week 126 までの試験治療を完遂した集団）

Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）における LDL-C のベースライン、Week 78 及び有効性の主要評価時点である Week 126 での値、並びに Week 78 及び Week 126 におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 22－7 に示す。なお、本表には先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験での最終評価時点である Week 78 における結果も記載した。また、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化（Week 126 まで）を図 22－2 に示す。

Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）における LDL-C の平均値は、ベースラインの 355.6 mg/mL から Week 126 の 188.8 mg/mL まで低下した。Week 126 におけるベースラインからの変化率の平均値では−45.5%となり、臨床的に意味があり、かつ、統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。ベースラインからの変化率（平均値）は本試験の Week 126 まで比較的安定していることから、長期投与においても本剤の脂質低下作用は減弱しないことが示された。

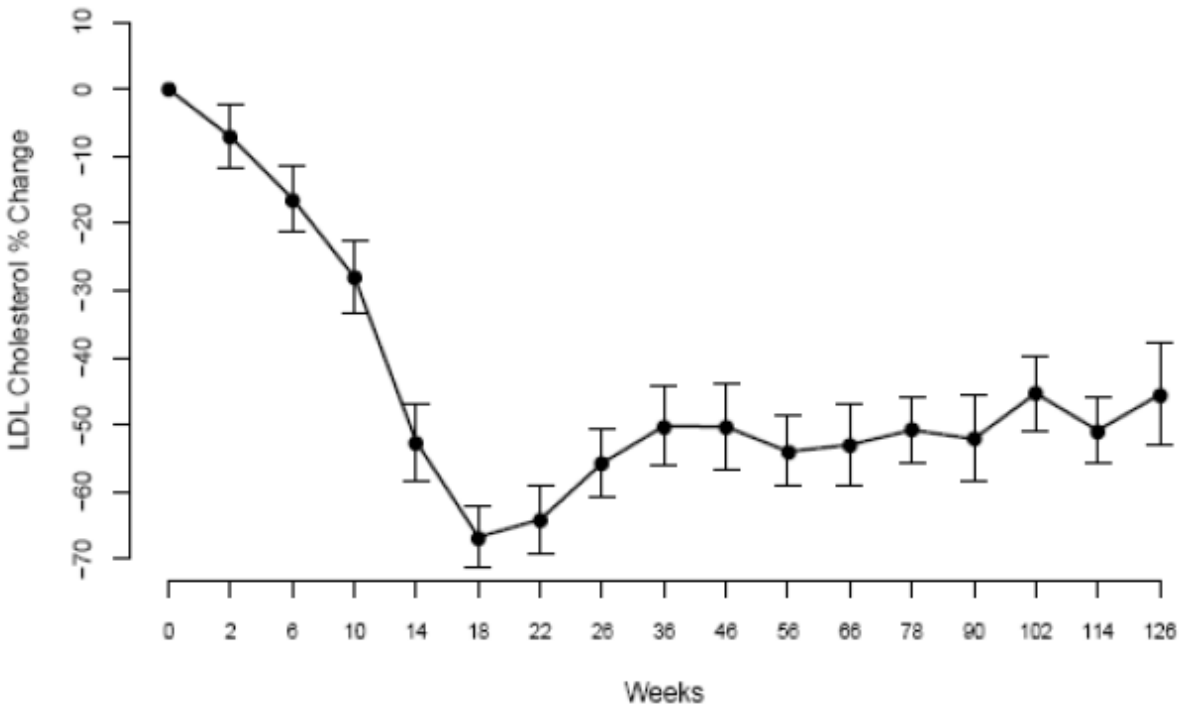
表 22-7　LDL-C のベースライン、Week 78 及び 126 での値、並びに
Week 78 及び 126 における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率
－Week 126 までの試験治療を完遂した集団

TIME POINT STATISTIC	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	PERCENT CHANGE (%)	P-VALUE[1]
Baseline				
N	17			
Mean (SD)	355.6 (127.14)	NA	NA	NA
Median	382.0			
Minimum, Maximum	157.5, 564.0			
[95% CI]	[290.3, 421.0]			
Week 78				
N	17	17	17	
Mean (SD)	162.1 (62.99)	-193.6 (111.07)	-50.8 (19.77)	NA
Median	135.0	-183.0	-53.8	
Minimum, Maximum	71.0, 293.0	-433.0, 0.5	-76.8, 0.3	
[95% CI]	[129.7, 194.4]	[-250.7, -136.5]	[-60.9, -40.6]	
Week 126				
N	17	17	17	
Mean (SD)	188.8 (120.30)	-166.8 (110.28)	-45.5 (31.35)	< 0.001
Median	160.0	-185.0	-52.3	
Minimum, Maximum	26.0, 470.0	-324.5, 51.5	-85.7, 31.1	
[95% CI]	[127.0, 250.7]	[-223.5, -110.1]	[-61.6, -29.4]	

1. Week 126 までの全ての評価時点におけるベースラインからの変化率は、LDL-C のベースライン値で調整した混合モデルを用いた反復測定により検定した。p 値はベースラインから Week 126 までの変化率の平均値を 0 とした仮説に対して、ベースライン値で調整した検定結果を示した。

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 8

図 22－2　各来院における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化
－Week 126 までの試験治療を完遂した集団



注：エラーバーは平均値に対する±標準誤差（± 1 SE）
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Figure 1

22.3.4.1.2 各来院における LDL-C のベースラインからの変化（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団（19 例）における LDL-C のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、並びに各来院におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 22－8 に示す。また、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化（Week 294 まで）を図 22－3 に示す。

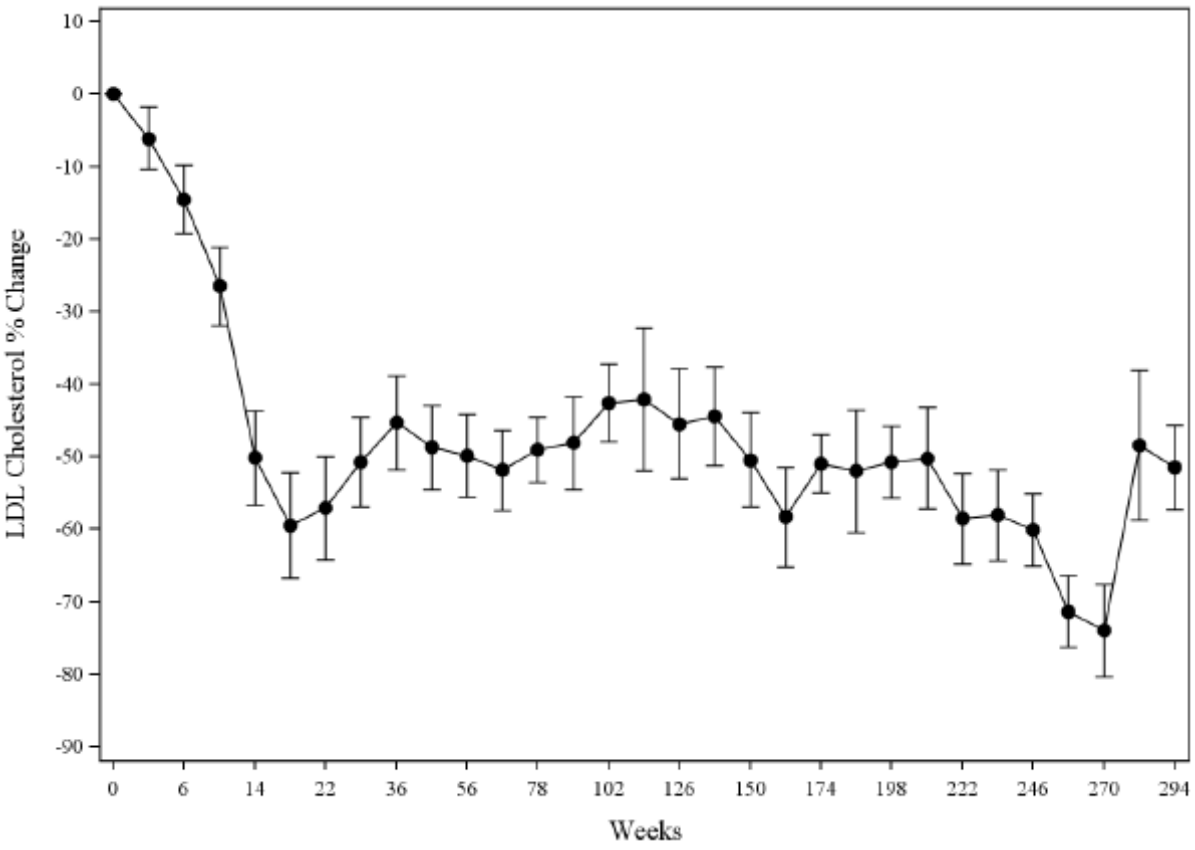
混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析に基づくと、本試験で投与を受けた 19 例において、試験終了時における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）には統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）。Week 126 の測定値が利用可能であった 17 例において、Week 126 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は −45.5%であった。このベースラインからの変化率（平均値）は、本試験中は継続的に維持され、本試験全体を通して統計学的に有意な差が認められたことから（p<0.001）、長期投与において本剤の脂質低下作用は減弱しないことが示された。

表 22-8 LDL-C のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、並びに各来院におけるベースラインからの変化量及び変化率 －安全性解析対象集団

TIME POINT	N	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	PERCENT CHANGE (%)
Baseline	19	342.8 (125.87)	NA	NA
Week 78	19	161.2 (59.55)	-181.7 (110.76)	-49.0 (19.46)
Week 126	17	188.8 (120.30)	-166.8 (100.28)	-45.5 (31.35)
Week 174	16	169.5 (80.09)	-177.1 (85.34)	-51.0 (16.03)
Week 222	15	128.9 (80.18)	-205.6 (132.41)	-58.5 (24.25)
Week 246	14	143.4 (83.18)	-224.9 (108.97)	-60.1 (18.51)
Week 270	9	82.8 (51.08)	-250.7 (101.66)	-74.0 (19.10)
Week 294	3	134.7 (24.58)	-151.0 (67.45)	-51.1 (10.11)

注：Week 126 までの全ての評価時点におけるベースラインからの変化率は、LDL-C のベースライン値で調整した混合モデルを用いた反復測定により検定した。p<0.001
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 9

図 22－3　各来院における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化
－安全性解析対象集団



注：エラーバーは平均値に対する±標準誤差（± 1 SE）
注：50%未満の被験者は Week 258 を超える期間のデータを有していた。各評価時点の被験者数は治験総括報告書 Table 14.2.1.1.A に示す。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Figure 2

22.3.4.2 副次パラメータ：TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI

22.3.4.2.1 Week 126 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 126 までの試験治療を完遂した集団）

Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）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 のベースライン、Week 78 及び 126 での値、並びに各来院におけるベースラインからの変化量及び変化率を表 22－9 に示す。

主要な副次パラメータである TC、apo B、トリグリセリドに関する結果は、主要パラメータである LDL-C の結果と変化の方向及び大きさで一致していた。Week 126 におけるベースラインからの変化率は、全ての副次パラメータで臨床的に意味があり、かつ、統計学的に有意な差が認められた（p≤0.005；混合モデルを用いた繰り返しのある測定データ解析）。TC の平均値はベースラインの 456.8 mg/dL から Week 126 の 252.9 mg/dL まで低下し、Week 126 におけるベースラインからの変化量の平均値は−203.9 mg/dL、変化率の平均値は−43.2%であった。同様に、apo B の平均値はベースラインの 278.2 mg/dL から Week 126 の 125.3 mg/dL まで低下し、Week 126 におけるベースラインからの変化量の平均値は−152.9 mg/dL、変化率の平均値は−53.6%であった。トリグリセリドの平均値はベースラインの 109.7 mg/dL から Week 126 の 65.9 mg/dL まで低下し、Week 126 におけるベースラインからの変化量の平均値は−43.7 mg/dL、変化率の平均値は−37.5%であった。また、トリグリセリドについては、Week 126 におけるベースラインからの変化率の中央値は−53.1%であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.3）。

non-HDL-C（変化率の平均値は−47.1%）及び VLDL-C（変化率の平均値は−36.8%）でも同様の結果が認められた（p≤0.006）。Lp(a)については、Week 126 におけるベースラインからの変化率は平均値で 5.5%、中央値で 4.5%とわずかな上昇が認められたが、その差は統計学的に有意であった（p=0.037）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.6）。

HDL-C については、Week 126 におけるベースラインからの変化量の平均値は−3.4 mg/dL、変化率の平均値は−8.3%であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.010）。apo AI の平均値はベースラインの 118.5 mg/dL から Week 126 の 99.8 mg/dL まで低下し、Week 126 におけるベースラインからの変化量の平均値は−18.7 mg/dL、変化率の平均値は−14.0%であり、統計学的に有意な差が認められた（p=0.027）。

表 22-9　TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI のベースライン、Week 78 及び 126 での値、並びに各来院におけるベースラインからの変化量及び変化率－Week 126 までの試験治療を完遂した集団

	Mean (SD)			
Variable	Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value[1]
Total Cholesterol (mg/dL)				
Baseline	456.8 (151.94)			
Week 78	228.3 (72.30)	-228.5 (135.16)	-46.2 (18.79)	
Week 126	252.9 (131.88)	-203.9 (126.25)	-43.2 (25.35)	< 0.001
Apo B (mg/dL)				
Baseline	278.2 (90.62)			
Week 78	118.9 (46.50)	-159.3 (81.41)	-54.9 (17.01)	
Week 126	125.3 (73.89)	-152.9 (82.43)	-53.6 (23.74)	< 0.001
Triglycerides (mg/dL)				
Baseline	109.7 (48.97)			
Week 78	58.4 (43.40)	-51.3 (49.32)	-44.7 (33.86)	
Week 126	65.9 (55.22)	-43.7 (50.51)	-37.5 (42.52)	0.005
Non-HDL-C (mg/dL)				
Baseline	412.0 (149.03)			
Week 78	186.1 (69.35)	-225.9 (131.13)	-51.0 (19.26)	
Week 126	211.5 (128.21)	-200.5 (124.43)	-47.1 (27.83)	< 0.001
VLDL-C (mg/dL)				
Baseline	21.9 (9.83)			
Week 78	11.8 (8.67)	-10.1 (9.93)	-44.2 (34.42)	
Week 126	13.2 (11.19)	-8.7 (10.41)	-36.8 (43.90)	0.006
Lp(a)				
Baseline	92.0 (76.21)			
Week 78	86.6 (56.93)	-10.2 (51.33)	-4.9 (36.15)	
Week 126	101.1 (68.99)	4.3 (35.95)	5.5 (43.62)	0.037
HDL-C (mg/dL)				
Baseline	44.9 (11.06)			
Week 78	42.2 (12.02)	-2.6 (8.09)	-5.6 (20.19)	
Week 126	41.4 (13.27)	-3.4 (8.15)	-8.3 (19.28)	0.010
Apo AI (mg/dL)				
Baseline	118.5 (30.34)			
Week 78	111.5 (26.68)	-7.0 (18.47)	-4.4 (15.27)	
Week 126	99.8 (24.57)	-18.7 (19.56)	-14.0 (17.71)	0.027

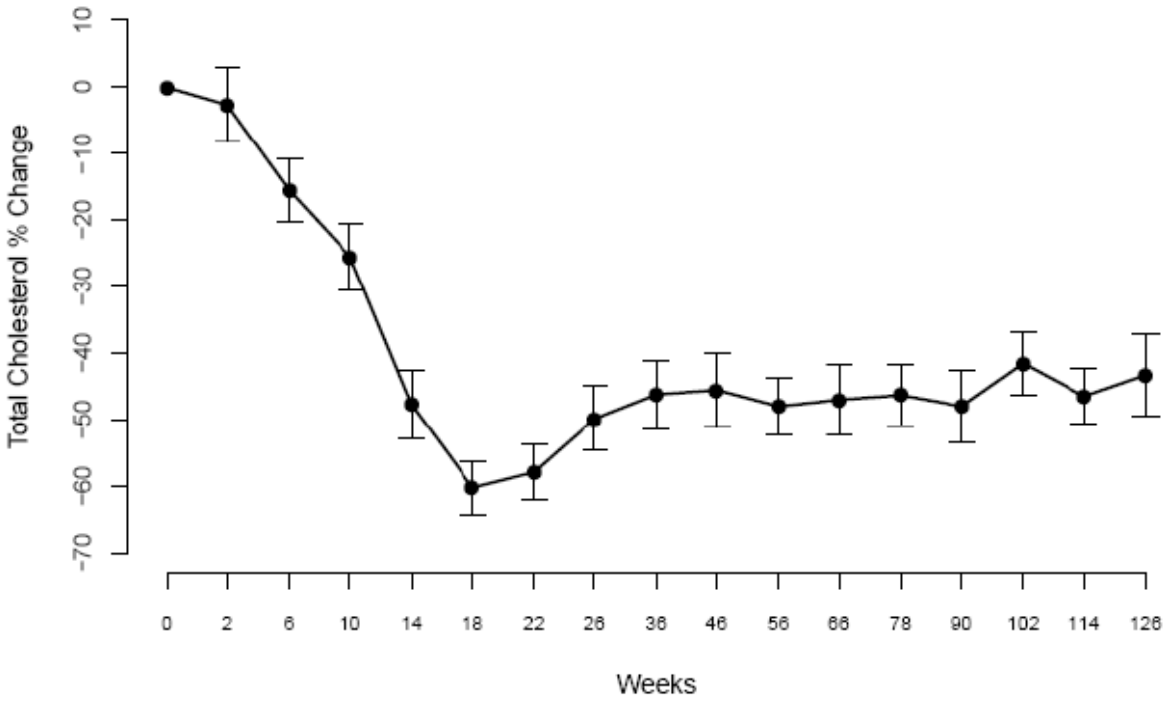
1. Week 126 までの全ての評価時点におけるベースラインからの変化率は、LDL-C のベースライン値で調整した混合モデルを用いた反復測定により検定した。p 値はベースラインから Week 126 までの変化率の平均値を 0 とした仮説に対して、ベースライン値で調整した検定結果を示した。

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 10

各来院における TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の経時的変化（Week 126 まで）をそれぞれ図 22－4、図 22－5 及び図 22－6 に示す。

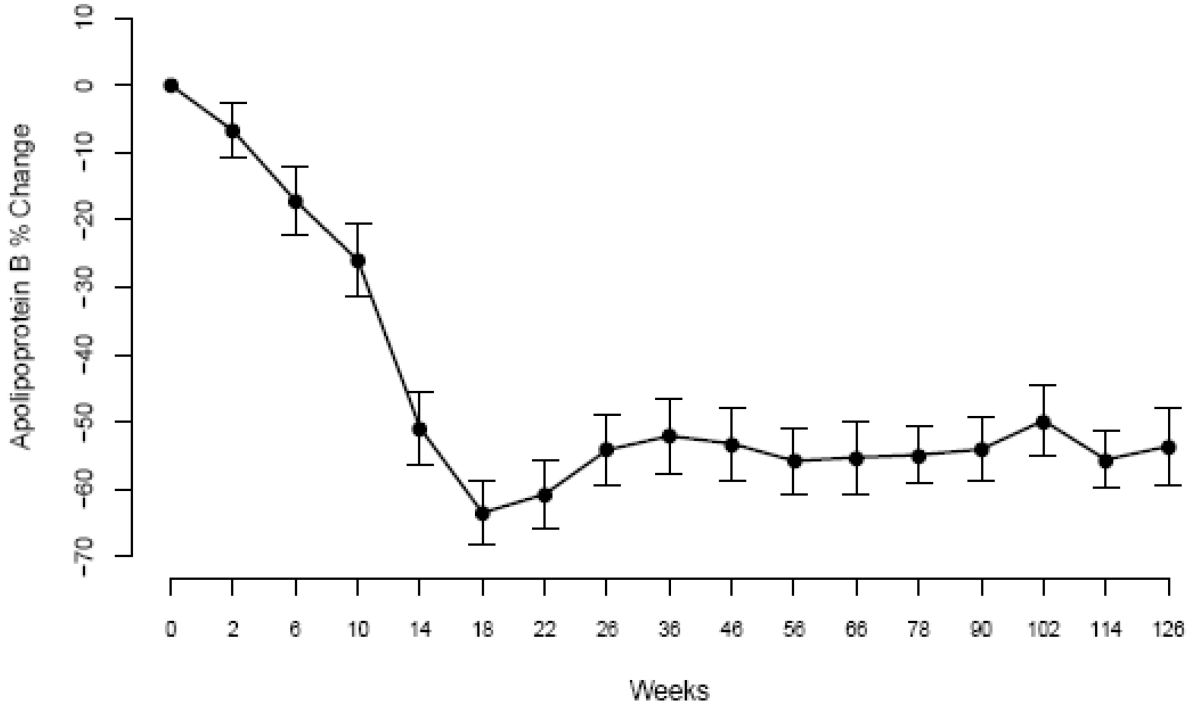
本試験において、TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率（平均値）は比較的安定していることから、長期投与時の本剤の脂質低下作用は減弱しないことが示された。

図 22－4　各来院における TC のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化
－Week 126 までの試験治療を完遂した集団



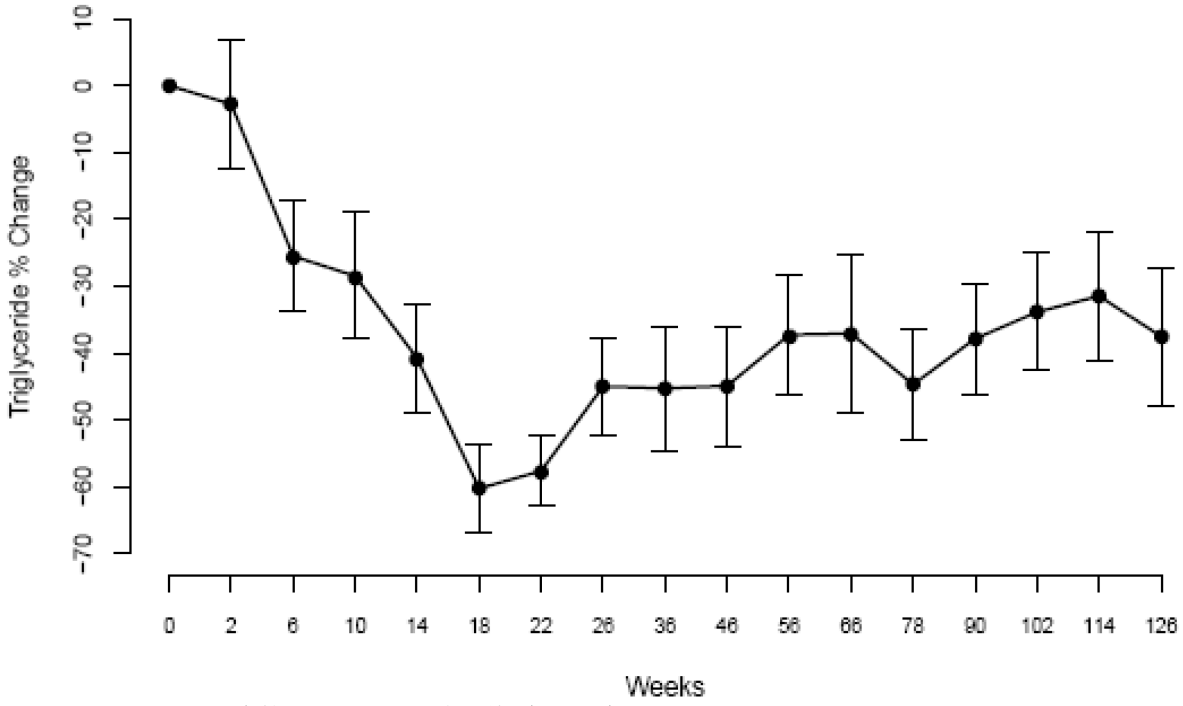
注：エラーバーは平均値に対する±標準誤差（± 1 SE）
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験　治験総括報告書 Figure 3

図 22－5　各来院における apo B のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化
－Week 126 までの試験治療を完遂した集団



注：エラーバーは平均値に対する±標準誤差（± 1 SE）
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Figure 4

図 22－6　各来院におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化－Week 126 までの試験治療を完遂した集団



注：エラーバーは平均値に対する±標準誤差（± 1 SE）
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Figure 5

22.3.4.2.2　各来院における 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（安全性解析対象集団）

安全性解析対象集団（19 例）における副次パラメータ（TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI）の変化については、Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）における結果と同様であった。

TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通して低下した。混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析に基づくと、ベースラインから試験終了時までのこれらの各パラメータの変化率の平均値には統計学的に有意な差が認められた（$p<0.005$）。non-HDL-C 及び VLDL-C についても同様の結果が認められた。また、Lp(a)の試験終了時までの変化については、混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析において、統計学的に有意な差は認められなかった（$p=0.652$）。HDL-C 及び apo AI については、混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析において、試験終了時までの HDL-C の変化には統計学的に有意な差は認められなかったが（$p=0.076$）、apo AI の変化には統計学的に有意な差が認められた（$p=0.003$）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.2）。

22.3.4.3 その他のパラメータ：TC/HDL-C 比及び hsCRP

22.3.4.3.1 Week 126 における TC/HDL-C 比及び hsCRP のベースラインからの変化

Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）において、TC/HDL-C 比の平均値はベースラインの 10.6 から Week 126 の 6.4 まで低下した。Week 126 におけるベースラインからの変化率の平均値では−37.3%であり、統計学的に有意な差が認められた（p<0.001）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8）。

Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）において、ベースラインの hsCRP の中央値は 2.3 mg/L（N=16）であり、Week 126 には 1.1 mg/L（N=16）であった。Week 126 におけるベースラインからの変化量の中央値は−0.6 mg/L であった（p=0.0347）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.9）。

安全性解析対象集団（19 例）におけるその他のパラメータ（TC/HDL-C 比及び hsCRP）の変化については、Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）における結果と同様であった。

安全性解析対象集団において、ベースラインから試験終了時までの TC/HDL-C 比は有意に改善した（p<0.001）（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.8A）。hsCRP については Week 126 及び 258 で有意な改善を示し、ベースラインからの変化量の中央値はそれぞれ−0.6 mg/L（p=0.0347）及び−1.4 mg/mL（p=0.0186）であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.2.2.9A）。

22.3.5 安全性の結果

22.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 11.0 を用いて基本語(PT)に読み替え、器官別大分類(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。

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

肝臓又は胃腸障害の事象は、NCI の CTCAE 第 3 版に基づいてグレード分類した。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（mild）、中等度（moderate）、高度（severe）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(Definite)、おそらく関連あり（Probable）、関連があるかもしれない（Possible）、おそらく関連なし（Unlikely）、関連なし（None）の 5 段階で判定した。

重篤な有害事象の定義

- 死亡
- 生命を脅かすもの
- 治療のための入院又は入院の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性奇形を来すもの

本項では、本剤を長期投与したときの安全性評価として、本試験に組み入れられた 19 例について、ベースライン（先行試験の UP1002/AEGR-733-005 試験の Week 0）から本試験の最終来院までに認められた TEAE を評価した。TEAE は、その発現日から試験ごと（先行試験［UP1002/AEGR-733-005 試験］、本試験［AEGR-733-012 試験］、及び先行試験と本試験を合わせた期間［AEGR-733-005/733-012 試験］）に区分して示した。

22.3.5.1.1　有害事象の概要

各試験（先行試験［UP1002/AEGR-733-005 試験］、本試験［AEGR-733-012 試験］、及び先行試験と本試験を合わせた期間［AEGR-733-005/733-012 試験］）での TEAE の概要を表 22－10 に、最終投与日までに発現した有害事象の概要を表 22-11 に示す。

本試験において、最終投与日より後に発現した有害事象は 1 件（気管支炎）のみであったが、本事象を発現した被験者ではそのほかの有害事象も報告されているため、TEAE の概要と最終投与日までに発現した有害事象の概要は同じであった。

先行試験と本試験を合わせた期間では、全 19 例（100%）で 1 件以上の TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、先行試験では 16 例（84.2%）、本試験では 8 例(42.1%)で報告され、重症度が高度の TEAE は、先行試験では 6 例(31.6%)、本試験では 8 例（42.1%）で報告された。重篤な TEAE は、先行試験では 2 例（10.5%）、本試験では 7 例（36.8%）で報告された。治験薬の投与中止に至った TEAE は、先行試験及び本試験では報告されず、治験薬の投与を一時中断又は用量の減量に至った TEAE は、先行試験では 12 例（63.2%）、本試験では 9 例（47.4%）で報告された。また、死亡に至った TEAE は、先行試験では報告されず、本試験では 1 例（5.3%）で報告された。

表 22-10　TEAE の概要－安全性解析対象集団

NUMBER OF PATIENTS WITH:	STUDY UP1002/AEGR-733-005 (N=19)	STUDY AEGR-733-012 (N=19)	STUDIES AEGR-733-005/733-012 (N=19)
Adverse events	18 (94.7)	17 (89.5)	19 (100.0)
Drug-related adverse events	16 (84.2)	8 (42.1)	17 (89.5)
Severe adverse events	6 (31.6)	8 (42.1)	10 (52.6)
Serious adverse events	2 (10.5)	7 (36.8)	7 (36.8)
Withdrawals from treatment due to an adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment interrupted or dose reduced due to an adverse event	12 (63.2)	9 (47.4)	14 (73.7)
Deaths due to an adverse event	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験　治験総括報告書　Table 20

表 22-11　最終投与日までに発現した有害事象の概要－安全性解析対象集団

Number of Patients with:	Study UP1002/ AEGR-733-005 (N=19)	Study AEGR-733-012 (N=19)	Studies AEGR-733-005/ 733-012 (N=19)
Adverse events	18 (94.7)	17 (89.5)	19 (100.0)
Drug-related adverse events	16 (84.2)	8 (42.1)	17 (89.5)
Severe adverse events	6 (31.6)	8 (42.1)	10 (52.6)
Serious adverse events	2 (10.5)	7 (36.8)	7 (36.8)
Withdrawals from treatment due to an adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment interrupted or dose reduced due to an adverse event	12 (63.2)	9 (47.4)	14 (73.7)
Deaths due to an adverse event	0 (0.0)	1 (5.3)	1 (5.3)

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 20

22.3.5.1.2　比較的よく見られる有害事象

各試験（先行試験［UP1002/AEGR-733-005 試験］、本試験［AEGR-733-012 試験］、及び先行試験と本試験を合わせた期間［AEGR-733-005/733-012 試験］）において 10%以上の被験者に発現した TEAE を表 22－12 に示す。

先行試験と本試験を合わせた期間において、比較的よく見られた TEAE の SOC は胃腸障害であり、発現率が 25%以上の TEAE は、下痢（84.2%）、悪心（73.7%）、嘔吐（57.9%）、消化不良（52.6%）、腹部膨満（36.8%）、並びに、腹部不快感、腹痛、便秘及び鼓腸（26.3%）であった。胃腸障害以外の SOC の事象では、インフルエンザ（42.1%）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、体重減少及び頭痛（31.6%）、並びに、胃腸炎、鼻咽頭炎、胸痛及び背部痛（26.3%）であり、その他の事象の発現率はいずれも 25%未満であった。

表 22-12 各試験において 10%以上の被験者で報告された TEAE
－安全性解析対象集団

Variable		Study UP1002/ AEGR-733-005 (N=19)	Study AEGR-733-012 (N=19)	Studies AEGR-733-005/ 733-012 (N=19)
Number of patients with at least 1 AE:		18 (94.7)	17 (89.5)	19 (100.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**18 (94.7)**	**13 (68.4)**	**18 (94.7)**
Diarrhoea	下痢	15 (78.9)	8 (42.1)	16 (84.2)
Nausea	悪心	13 (68.4)	6 (31.6)	14 (73.7)
Vomiting	嘔吐	9 (47.4)	5 (26.3)	11 (57.9)
Dyspepsia	消化不良	9 (47.4)	2 (10.5)	10 (52.6)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (26.3)	3 (15.8)	7 (36.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (26.3)	0	5 (26.3)
Abdominal pain	腹痛	5 (26.3)	0	5 (26.3)
Constipation	便秘	5 (26.3)	0	5 (26.3)
Flatulence	鼓腸	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (26.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (21.1)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (15.8)	0	3 (15.8)
Defaecation urgency	便意切迫	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Eructation	おくび	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Gastritis	胃炎	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**13 (68.4)**	**13 (68.4)**	**14 (73.7)**
Influenza	インフルエンザ	5 (26.3)	5 (26.3)	8 (42.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (26.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (21.1)	4 (21.1)	5 (26.3)
Bronchitis	気管支炎	2 (10.5)	3 (15.8)	4 (21.1)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	3 (15.8)	3 (15.8)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Investigations	**臨床検査**	**11 (57.9)**	**8 (42.1)**	**13 (68.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (21.1)	3 (15.8)	6 (31.6)
Weight decreased	体重減少	5 (26.3)	2 (10.5)	6 (31.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (21.1)

表 22-12 各試験において 10%以上の被験者で報告された TEAE
－安全性解析対象集団（続き）

Variable		Study UP1002/ AEGR-733-005 (N=19)	Study AEGR-733-012 (N=19)	Studies AEGR-733-005/ 733-012 (N=19)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**7 (36.8)**	**7 (36.8)**	**11 (57.9)**
Back pain	背部痛	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (26.3)
Arthralgia	関節痛	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Tendonitis	腱炎	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Neck pain	頚部痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**8 (42.1)**	**5 (26.3)**	**9 (47.4)**
Chest pain	胸痛	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (26.3)
Fatigue	疲労	4 (21.1)	1 (5.3)	4 (21.1)
Asthenia	無力症	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Pyrexia	発熱	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**4 (21.1)**	**7 (36.8)**	**8 (42.1)**
Headache	頭痛	2 (10.5)	6 (31.6)	6 (31.6)
Dizziness	浮動性めまい	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Migraine	片頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Paraesthesia	錯感覚	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (15.8)**	**6 (31.6)**	**7 (36.8)**
Hot flush	ほてり	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (15.8)**	**5 (26.3)**	**6 (31.6)**
Anxiety	不安	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Depression	うつ病	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Stress	ストレス	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**4 (21.1)**	**4 (21.1)**	**6 (31.6)**
Cough	咳嗽	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Epistaxis	鼻出血	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**4 (21.1)**	**5 (26.3)**	**7 (36.8)**
Angina pectoris	狭心症	2 (10.5)	4 (21.1)	4 (21.1)
Palpitations	動悸	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**3 (15.8)**	**3 (15.8)**
Anaemia	貧血	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**2 (10.5)**	**2 (10.5)**
Hepatotoxicity	肝毒性	0	2 (10.5)	2 (10.5)

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験治験総括報告書 Table 21

表 22-13 各試験において 10%以上の被験者で報告された最終投与日までに発現した有害事象－安全性解析対象集団

Variable		Study UP1002/ AEGR-733-005 (N=19)	Study AEGR-733-012 (N=19)	Studies AEGR-733-005/ 733-012 (N=19)
Number of patients with at least 1 AE:		18 (94.7)	17 (89.5)	19 (100.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**18 (94.7)**	**13 (68.4)**	**18 (94.7)**
Diarrhoea	下痢	15 (78.9)	8 (42.1)	16 (84.2)
Nausea	悪心	13 (68.4)	6 (31.6)	14 (73.7)
Vomiting	嘔吐	9 (47.4)	5 (26.3)	11 (57.9)
Dyspepsia	消化不良	9 (47.4)	2 (10.5)	10 (52.6)
Abdominal distension	腹部膨満	5 (26.3)	3 (15.8)	7 (36.8)
Abdominal discomfort	腹部不快感	5 (26.3)	0	5 (26.3)
Abdominal pain	腹痛	5 (26.3)	0	5 (26.3)
Constipation	便秘	5 (26.3)	0	5 (26.3)
Flatulence	鼓腸	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (26.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (21.1)
Rectal tenesmus	直腸しぶり	3 (15.8)	0	3 (15.8)
Defaecation urgency	便意切迫	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Epigastric discomfort	心窩部不快感	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Eructation	おくび	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Gastritis	胃炎	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**13 (68.4)**	**13 (68.4)**	**14 (73.7)**
Influenza	インフルエンザ	5 (26.3)	5 (26.3)	8 (42.1)
Gastroenteritis	胃腸炎	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (26.3)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (21.1)	4 (21.1)	5 (26.3)
Bronchitis	気管支炎	2 (10.5)	2 (10.5)	3 (15.8)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	3 (15.8)	3 (15.8)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Investigations	**臨床検査**	**11 (57.9)**	**8 (42.1)**	**13 (68.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (21.1)	3 (15.8)	6 (31.6)
Weight decreased	体重減少	5 (26.3)	2 (10.5)	6 (31.6)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (10.5)	2 (10.5)	4 (21.1)

表 22-13 各試験において 10%以上の被験者で報告された最終投与日までに発現した有害事象－安全性解析対象集団（続き）

Variable		Study UP1002/ AEGR-733-005 (N=19)	Study AEGR-733-012 (N=19)	Studies AEGR-733-005/ 733-012 (N=19)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**7 (36.8)**	**7 (36.8)**	**11 (57.9)**
Back pain	背部痛	3 (15.8)	3 (15.8)	5 (26.3)
Arthralgia	関節痛	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Tendonitis	腱炎	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Neck pain	頚部痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**8 (42.1)**	**5 (26.3)**	**9 (47.4)**
Chest pain	胸痛	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (26.3)
Fatigue	疲労	4 (21.1)	1 (5.3)	4 (21.1)
Asthenia	無力症	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Pyrexia	発熱	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**4 (21.1)**	**7 (36.8)**	**8 (42.1)**
Headache	頭痛	2 (10.5)	6 (31.6)	6 (31.6)
Dizziness	浮動性めまい	2 (10.5)	1 (5.3)	2 (10.5)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Migraine	片頭痛	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Paraesthesia	錯感覚	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Vascular disorders	**血管障害**	**3 (15.8)**	**6 (31.6)**	**7 (36.8)**
Hot flush	ほてり	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (15.8)**	**5 (26.3)**	**6 (31.6)**
Anxiety	不安	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Depression	うつ病	1 (5.3)	2 (10.5)	2 (10.5)
Stress	ストレス	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (10.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**4 (21.1)**	**4 (21.1)**	**6 (31.6)**
Cough	咳嗽	1 (5.3)	2 (10.5)	3 (15.8)
Epistaxis	鼻出血	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**4 (21.1)**	**5 (26.3)**	**7 (36.8)**
Angina pectoris	狭心症	2 (10.5)	4 (21.1)	4 (21.1)
Palpitations	動悸	2 (10.5)	0	2 (10.5)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**3 (15.8)**	**3 (15.8)**
Anaemia	貧血	0	2 (10.5)	2 (10.5)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**0**	**2 (10.5)**	**2 (10.5)**
Hepatotoxicity	肝毒性	0	2 (10.5)	2 (10.5)

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験治験総括報告書 Table 21

先行試験と本試験を合わせた期間において、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 19 例中 17 例（89.5%）で認められた。比較的よく見られた治験薬との因果関係が否定できない TEAE の SOC は胃腸障害であり、発現率が 25%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、下痢（84.2%）、悪心（63.2%）、嘔吐（42.1%）、消化不良（36.8%）、腹部膨満（31.6%）、並びに、腹部不快感及び腹痛（26.3%）であった。胃腸障害以外の SOC の事象で、発現率が 25%以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（31.6%）であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.4）。

また、先行試験と本試験を合わせた期間において、重症度が高度の TEAE は 19 例中 10 例（52.6%）で認められた。重症度が高度の TEAE は、先行試験では 6 例（31.6%）、本試験では 8 例（42.1%）で報告され、その発現率は両試験で類似していた。発現率が 10%以上の重症度が高度の TEAE は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（21.1%）、並びに、腹部膨満、下痢、消化不良及び嘔吐（10.5%）であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 22）。

22.3.5.1.3 死亡

本試験中に 1 例（5.3%）が死亡した。死亡した 1 例（被験者番号 11-004）の死因は心突然死であったが、治験薬との因果関係は否定された。当該被験者が死亡した日及びその前の数日間の健康状態は良好であった。治験責任医師の報告によると、当該被験者の基礎疾患の病歴（HoFH、冠動脈バイパス術及び虚血性心疾患）から、本事象には矛盾がないとのことであった。

22.3.5.1.4 その他の重篤な有害事象

先行試験と本試験を合わせた期間において報告された重篤な TEAE 一覧を表 22－14 に示す。

先行試験と本試験を合わせた期間において、重篤な TEAE は 19 例中 7 例（36.8%）に 21 件が認められた。このうちの 17 件（7 例）は本試験で報告された。

2 例で報告された狭心症を除き、そのほかの全ての SAE は各 1 例で発現した。21 件中 10 件（血液量減少性ショック、顔面神経麻痺、硬膜下血腫、INR 増加、急性冠動脈症候群、下気道感染［2 件］、横紋筋融解、心突然死及び冠動脈疾患）は、重症度が高度と評価された。報告された重篤な TEAE の大半は治験薬との因果関係が否定され、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、ワルファリンを併用していた 1 例（被験者番号 01-003）で報告された INR 増加及び硬膜下血腫、ロスバスタチンを併用していた 1 例（被験者番号 11-002）で報告された脱水、下痢及び横紋筋融解、並びに、肝毒性が

知られている薬剤を併用していた 1 例（被験者番号 11-004）で報告された肝毒性であった。ほとんどの被験者で重篤な TEAE は回復した。

表 22-14　先行試験と本試験を合わせた期間において報告された重篤な TEAE 一覧 －安全性解析対象集団

Pt ID (Age/Sex) (Concomitant LLD)[1]	Preferred Term	Start/Stop of Event	Cont.	Lomitapide Dose at Onset	Severity/ Relationship	Action with Study Medication	Outcome
01-003 44 yo F (R 40 mg, E 10 mg)	Hypovolaemic shock	23-Oct-[redacted] 03-Nov-[redacted]	N	60	Severe/ None	None	Recovered
	Anticogaulant therapy	23-Mar-[redacted] 28-Mar-[redacted]	N	60	Moderate/ Unlikely	None	Recovered
	Transfusion	15-Jun-[redacted] 16-Jun-[redacted]	N	60	Moderate/ None	None	Recovered
	Facial palsy	02-Feb-[redacted] 06-Jun-[redacted]	N	60	Severe/ Unlikely	None	Recovered
	Subdural haematoma	03-Feb-[redacted] Ongoing	N	60	Severe/ Probable	Interrupted	Recovered w/sequelae
	International normalised ratio increased	03-Feb-[redacted] 12-Feb-[redacted]	N	60	Severe/ Probable	Interrupted	Recovered
11-001 22 yo M (A 80 mg)	Acute coronary syndrome	13-Nov-[redacted] 16-Nov-[redacted]	*	20	Severe/ Unlikely	None	Δ in Severity
	Angina pectoris	17-Nov-[redacted] Ongoing	*	20	Moderate/ Unlikely	Dose Interrupted	Unknown
	Lower respiratory tract infection	06-Jan-[redacted] 18-Jan-[redacted]	*	60	Severe/ Unlikely	None	Recovered
	Lower respiratory tract infection	05-Mar-[redacted] 12-Mar-[redacted]	N	60	Severe/ Unlikely	None	Recovered
	Arteriovenous fistula	14-Jul-[redacted] 18-Aug-[redacted]	N	60	Moderate/ None	None	Recovered
11-002 27 yo M (R 40 mg, E 10 mg)	Diarrhoea	08-Dec-[redacted] 10-Dec-[redacted]	N	40	Moderate/ Definite	Interrupted	Recovered
	Dehydration	08-Dec-[redacted] 10-Dec-[redacted]	N	40	Moderate/ Definite	Interrupted	Recovered
	Rhabdomyolysis	09-Dec-[redacted] 22-Dec-[redacted]	N	40	Severe/ Possible	Interrupted	Recovered
11-004 55 yo M (A 80 mg, E 10 mg)	Hepatotoxicity	14-Dec-[redacted] 28-Dec-[redacted]	N	40	Moderate/ Probable	Interrupted	Recovered
	Sudden cardiac death	03-Nov-[redacted] 03-Nov-[redacted]	N	40	Severe/ None	None	Died
12-003 32 yo F (R 60 mg, E 10 mg)	Angina pectoris	10-Apr-[redacted] 20-Apr-[redacted]	N	20	Moderate/ None	None	Recovered
12-004 30 yo F (R 40 mg; E 10 mg)	Menorrhagia	14-Nov-[redacted] 14-Nov-[redacted]	*	40	Moderate/ None	None	Recovered
	Reflux oesophagitis	21-Jun-[redacted] 22-Jun-[redacted]	N	60	Moderate/ None	None	Recovered
	Aortic valve incompetence	28-May-[redacted] 28-May-[redacted]	N	60	Mild/ None	None	Recovered w/sequelae
22-004 41 yo F (A 80 mg)	Coronary artery disease	13-Jul-[redacted] 24-Jan-[redacted]	N	20	Severe/ None	None	Recovered

略号：Cont. = UP1002/AEGR-733-005 試験からの継続の有無、N = AEGR-733-012 試験で発現した重篤な TEAE、* = UP1002/AEGR-733-005 試験で発現した重篤な TEAE、Δ = 変化あり、F = 女性、M = 男性、yo = 歳

1. 併用脂質低下薬：A = アトルバスタチン、R = ロスバスタチン、E = エゼチミブ

出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 23

22.3.5.1.5 その他の重要な有害事象

22.3.5.1.5.1 投与中止に至った有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

22.3.5.1.5.2 減量又は投与の一時中断に至った有害事象

先行試験と本試験を合わせた期間において、治験薬の投与を一時中断又は用量の減量に至った TEAE は 14 例（73.7%）で報告された。比較的よく見られた治験薬の投与を一時中断又は用量の減量に至った TEAE の SOC は胃腸障害（57.9%）であり、下痢（42.1%）、悪心（26.3%）、腹部不快感及び嘔吐（15.8%）の発現率が高かった。胃腸障害以外の SOC の事象では、ALT 増加（21.1%）、並びに AST 増加及び胃腸炎（15.8%）の報告が多かった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.6）。

先行試験と本試験を合わせた期間において、治験薬の用量の減量に至った TEAE は 8 例（42.1%）で報告された。比較的よく見られた治験薬の用量の減量に至った TEAE の SOC は胃腸障害（31.6%）であり、下痢（21.1%）、並びに腹部不快感及び悪心（15.8%）が含まれた。そのほか、ALT 増加による減量が 2 例で報告され、カロチン減少、ビタミン E 欠乏、ビタミン K 減少、AST 増加、体重減少、肝機能検査異常及び疲労による減量が各 1 例で報告された。また、治験薬の投与を一時中断した TEAE は 11 例（57.9%）で報告された（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7.1）。比較的よく見られた治験薬の投与を一時中断した TEAE は、下痢（26.3%）、並びに嘔吐及び胃腸炎（15.8%）であった。

22.3.5.1.6 有害事象の叙述

本試験中に報告された死亡及びその他の重篤な TEAE を発現した 7 例の詳細を以下に示す。

被験者番号 01-003（重篤な TEAE：血液量減少性ショック、抗凝固療法、輸血、顔面神経麻痺、硬膜下血腫、INR 増加）

当該被験者は、44 歳のヒスパニック系女性で、15 年前*4 月 1 日に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 3 月 12 日に先行試験に組み入れられ、同年 * 5 月 1 日に本剤の初回投与を受けた。先行試験では 78 週間の治験薬投与を完了し、その後、翌年 * 10 月 29 日に継続投与試験である本試験に移行した。5 年後*7 月 4 日に本剤の最終投与を受けたことにより、本剤の総投与期間は 1891 日（5.2 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは、大動脈弁置換、帝王切開、冠動脈バイパス、冠動脈造影、胆嚢切除、乳房腫瘤摘除、僧帽弁置換、一過性脳虚血発作、女性不妊手術であった。本試験開始時の合併症として、貧血、狭心症、角膜リポイド環、心房細動、冠動脈疾患、異脂肪血症、血中コレステロール増加、動静脈瘻及び黄色腫があった。
脂質低下療法としては、エゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 40 mg を投与されたが、LDL-C アフェレーシスは受けていなかった。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸（アスピリン）、ワルファリンが投与された。
被験者の INR レベルは、試験期間を通して治験実施医療機関で測定された。ベースライン（Week 0）ではワルファリン 4 mg/day を投与されていたが、このときの INR は 5.1 であった。ワルファリン用量は 2～4 mg/day の範囲で投与され、INR レベルは 1.8（Week 36）から 5.2（Week 10）の間で変動した。
被験者は本剤の用量を 60 mg で本試験に移行した後、2 年後*10 月 23 日から 11 月 3 日にかけて、重篤な有害事象として血液量減少性ショックを発現した。当該事象の重症度は高度であったが、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。被験者は 2 年後*10 月 23 日に救急処置室に搬送され、2 週間にわたり頭部ふらふら感、息切れ、嘔吐、月経過多があることを訴えた。被験者は血液量減少性のショック状態にあり、ヘモグロビン濃度が 5 g/dL、収縮期血圧が 60 mmHg であった。医師はワルファリン投与を中止し、静脈内補液と赤血球及び血小板の濃厚液輸血を行った。2 年後*10 月 23 日に本剤の投与を一時中断したが、翌 10 月 24 日に再開した。被験者は閉経周辺期にあると診断された。プロゲステロン療法を開始した結果、被験者の出血は減少した。骨盤の超音波検査に顕著な所見はなかった。10 月 24 日の臨床検査結果は ALT が 102 U/L、AST が 80 U/L であった。入院中、被験者は急性心筋梗塞を合併し、更にうっ血性心不全も合併した。うっ血性心不全はフロセミド投与により改善し、10 月 27 日にはヘモグロビン濃度は 10.2 g/dL に改善した。10 月 28 日に心カテーテル検査を行った結果、以前の心カテーテル検査と同様、移植した血管は開存していることが分かった。被験者は、入院中にフロセミド、ノルエチンドロン、メトプロロール、カリウム、マグネシウム、ジゴキシン、ドクサートナトリウム、オンダンセトロン、センナ及びエナラプリルを投与された。ワルファリン投与は 10 月 28 日に再開した。また、10 月 24 日に一度中断したリシノプリルは 11 月 3 日に再開された。ヘモグロビン濃度は 3 年後*1 月 12 日には 12.0 g/dL に回復した。被験者は、血液量減少性ショックの事象から回復し、2 年後*11 月 3 日に退院した。その後、11 月 24 日の肝機能検査の結果は、ALT、AST とも基準値範囲内であった（それぞれ 26 U/L、35 U/L）。
被験者は、3 年後*3 月 23 日から 3 月 28 日にかけて入院し、抗凝固療法を受けた。当該事象は重篤、重症度は中等度、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判断された。直近 2 回の検査（3 月 14 日の INR は 1.5、3 月 23 日の INR は 1.7）に基づくと、3 月 23 日時点の被験者の INR は、要治療域（2.5～3.5）を下回っていたと考えられる。被験者には深刻な既往歴（2 つの弁置換、心房細動、脳血管系疾患）を有してい

たこともあり、入院により INR が満足しうるレベルに達するまでヘパリン処置を受けた。被験者が入院中の 3 年後*3 月 23 日から 3 月 27 日にかけて本剤の投与を中断した。3 月 28 日の臨床検査で INR は 2.8 となり、本有害事象は回復と判断された。同日、被験者は退院した。
被験者は、3 年後*6 月 15 日から 6 月 16 日にかけて再び入院し、輸血を受けた。この事象は重篤、重症度は中等度、本剤との因果関係は「関連なし」と判断された。過去 2 週間にわたり月経があり、そのため出血量が増加した。被験者は 3 年後*6 月 13 日（Visit 7［Week 14 に相当］）に予定どおり来院したが、ヘモグロビン濃度が 7.9 g/dL に低下していることが判明した（前回 5 月 23 日の測定では 9.5 g/dL）。被験者は疲労、軽度の脱力も訴えた。6 月 15 日には輸血のため救急処置室に搬送され、2 ユニットの濃厚赤血球を輸血された。ヘモグロビン濃度は輸血後も満足すべきレベルに達しなかった（8.8 g/dL）ため、被験者は適切な治療を受ける目的で入院した。6 月 16 日にヘモグロビン濃度は 9.5 g/dL に上昇したため、この事象は回復したと判断され、この時点で被験者は退院した。本事象による本剤の投与中断はなかった。
4 年後*2 月 3 日から 2 月 12 日にかけて被験者は、顔面神経麻痺、硬膜下血腫、INR 増加のため入院し、入院 2 日前に左側顔面麻痺、左側聴覚低下、耳鳴、回転性めまい、頭痛を発現していた。硬膜下血腫及び INR 増加のため、2 月 3 日に本剤の投与を中断した。救急処置室で処置を受けている間の臨床検査で、INR は 5.7 に増加した（Coombs 試験及び血清鉄は正常であった）。2 月 5 日に頭部 MRI 検査を行った結果、左前頭葉に急性硬膜下血腫のみならず複数の小さな亜急性期早期の皮質梗塞が認められ、更に、小脳半球、大脳半球の双方で皮質及び皮質下領域に複数の小さな梗塞巣も認められた。入院中に顔面神経麻痺は改善した。2 月 10 日には INR 増加の治療にビタミン K 投与、貧血の治療に輸血を行った。2 月 12 日に再度血液検査を行い、INR が 2.7 に改善したことが分かったため、INR 増加の事象はこの日をもって改善と判断され、被験者は退院した。本剤の投与は 4 年後*3 月 2 日に再開された。顔面神経麻痺は約 1 年半後の 5 年後*6 月 6 日に回復と判断された。
治験責任医師は、抗凝固療法及び輸血のための入院を重篤な事象とし、重症度は中等度、本剤との因果関係を「おそらく関連なし」又は「関連なし」と判定した。血液量減少性ショック、硬膜下血腫、INR 増加については、重症度が高度、本剤との因果関係を「明らかにあり」又は「おそらく関連あり」と判定した。顔面神経麻痺については、重症度が高度、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判定した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 11-001（重篤な TEAE : 急性冠動脈症候群、狭心症、下気道感染、動静脈瘻）

当該被験者は、22 歳の白人男性で、22 年前*11 月 10 日に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 9 月 10 日に先行試験に組み入れられ、同 年 * 9 月 10 日に本剤の初回投与を受けた。2 年後*3 月 3 日に継続投与試験である本試験に組み入れられた。本剤の最終投与日は 2 年後*9 月 29 日であった。本剤の総投与期間は 750 日（2.1 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは胃炎であった。本試験開始時の合併症として、狭心症、腱炎、2a 型高脂血症、鉄欠乏性貧血、動静脈瘻、大動脈弁上狭窄などがあった。先行試験及び本試験のベースラインにおける被験者の LDL-C はそれぞれ 242 及び 143 mg/dL であった。
脂質低下療法としては、アトルバスタチン 80 mg 投与及び 2 週間に 1 回の LDL-C アフェレーシス療法を受けた。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸、アテノロール及びエノキサパリンなどの投与を受けていた。
先行試験では、アフェレーシス療法を約 2 週間に 1 回の頻度で受けていた。本試験中にもアフェレーシス療法を約 2 週間に 1 回の頻度で受けていたが、アフェレーシスの間隔を 2 回（84 日間及び 56 日間に）延長した。
先行試験中、当該被験者に急性冠動脈症候群（高度）、狭心症（中等度）、及び下気道感染（高度）の 3 件の重篤な有害事象が発現した。いずれの事象も本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。狭心症により本剤の投与を中断した。本事象は本試験中継続した。
本試験中の 2 年後*3 月 5 日に胸痛が発現し、検査及び治療のため救急外来を訪れた。当該被験者には発熱が認められ、新たに咳嗽を訴えた。急性の心電図変化及び心筋マーカーの異常値は認められなかった。胸部 X 線検査の結果、肺硬化像は認められなかった。入院時に最終診断名は判定されておらず、急性冠動脈症候群（アスピリン、モルヒネ、硝酸イソソルビド及びエノキサパリンの投与）及び呼吸器感染（セフトリアキソンを投与後アンピシリン及びアモキシシリン・クラブラン酸カリウム合剤の投与）の治療を受けた。当該被験者は更にアセトアミノフェン及び制酸薬の投与を受けた。最終診断名は被験者の臨床徴候及び抗生物質の治療効果から、下気道感染と判定された。当該下気道感染は重篤で重症度は高度、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。2 年後*3 月 7 日、当該被験者は退院し、自宅で治療を継続し、本事象は 2 年後*3 月 12 日に回復した。本事象による本剤の投与中断はなかった。
2 年後*7 月 14 日、実施医療機関は、動静脈瘻が拡張したため瘻への血流遮断を行う外科的治療のため入院したことを当該被験者から報告を受けた。同日に被験者は退院した。当該動静脈瘻の拡張は重篤で重症度は中等度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。本事象は 2 年後*8 月 18 日に回復し、動静脈瘻を介したプラスマフェレシスを施行可能となった。本事象による本剤の投与中断はなかった。
本試験期間中に発現した下気道感染の重症度は高度、本剤との因果関係は「おそらく関連なし」と判定された。当該動静脈瘻（外科的に瘻への血流遮断を要する動静脈瘻の拡張）の重症度は中等度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 11-002（重篤な TEAE：下痢、脱水、横紋筋融解）

当該被験者は、27 歳のアジア人男性で、18 年前*6 月 23 日に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 8 月 28 日に先行試験に組み入れられ、同 年 * 11 月 5 日に本剤の初回投与を受けた。78 週間の治験薬投与を完了し、2 年後*5 月 5 日に継続投与試験である本試験に組み入れられた。本剤の最終投与日は 6 年後*4 月 1 日であった。本剤の総投与期間は 1974 日（5.4 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは、大動脈弁上狭窄及び軽度のスタチン関連筋痛症であった。本試験開始時の合併症として、大動脈弁上狭窄、筋痛、2 型高脂血症などがあった。
脂質低下療法としては、エゼチミブ 10 mg 及びロスバスタチン 40 mg などを投与されていたが、LDL-C アフェレーシス療法は受けていなかった。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸などの投与を受けていた。
先行試験中､当該被験者に重篤な有害事象は認められなかったが､3 件の非重篤な事象(胃腸炎 1 件及び下痢 2 件）により本剤の投与を中断した。いずれの事象も重症度は中等度であり、本剤との因果関係は「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された。
本試験中の 4 年後 *12 月 8 日（本剤の投与開始後 4 年）に、通常より多く脂質を含んだ食事を摂取後に下痢及び脱水を発現した。これらの事象の重症度は中等度で、本剤との因果関係は「明らかに関連あり」と判定された。翌日（4 年後*12 月 9 日）、足、腕及び顎に筋痙攣を伴う高度の横紋筋融解が発現した。当該被験者はモニタリング及び治療のため入院した。事象発現時に当該被験者はロスバスタチン 40 mg（同 年 *8 月 15 日開始）及びエゼチミブ 10 mg（ 前 年 * 8 月開始）の投与を受けていた。4 年後*12 月 9 日、本剤、ロスバスタチン及びエゼチミブの投与が中断された。
下痢及び脱水は 4 年後*12 月 10 日に回復し、翌日、筋痛、下痢及び嘔吐は収まり安定した状態にあり、当該被験者は退院した。同日に本剤の投与を再開した。注目すべきは、2 年後*10 月 12 日から 2 年後*10 月 13 日に下痢（非重篤で重症度が中等度、本剤との因果関係は「明らかに関連あり」と判定された）が発現したことであった。本剤の投与は中断された。本事象は 2 日後（2 年後*10 月 13 日）に回復した。
4 年後*12 月 10 日、当該被験者のクレアチンキナーゼ（CK）は 4262 U/L（基準値範囲：39～308 U/L）であった。4 年後*12 月 15 日、CK は 547 U/L に減少した。 4 年後*12 月 22 日、被験者の CK は 180 U/L であった。本剤の投与は 4 年後*12 月 11 日に再開された。ロスバスタチン及びエゼチミブの投与は 4 年後*12 月 24 日に再開された。
下痢及び脱水が重篤で、重症度は中等度、本剤との因果関係は「明らかに関連あり」と判定された。横紋筋融解は重篤で重症度は高度、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。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 11-004（重篤な TEAE：肝毒性、心突然死）

当該被験者は、55 歳の白人男性で、 24 年前*8 月 16 日に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 1 月 5 日に先行試験に組み入れられ、 同 年 *2 月 25 日に本剤の初回投与を受けた。78 週間の治験薬投与を完了し、 翌 年 *10 月 20 日に継続投与試験である本試験に組み入れられた。本剤の最後の投与日は 3 年後*11 月 3 日であった。本剤の総投与期間は 1348 日（3.7 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは、冠動脈バイパス術、真珠腫除去及び顔の整形術であった。本試験開始時の合併症として、不安、真珠腫、うつ病、薬物過敏症、痛風、2a 型脂質異常症、心筋虚血、好中球減少症、睡眠障害、心雑音、黄色板腫、黄色腫などがあった。先行試験のベースライン時における被験者の LDL-C は 284 mg/dL であり、本試験のベースライン時における被験者の LDL-C は 129 mg/dL であった。脂質低下療法としては、エゼチミブ 10 mg 及びアトルバスタチン 80 mg を投与されていたが、LDL-C アフェレーシスは受けていなかった。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸の投与を受けていた。先行試験のスクリーニング時において、被験者の ALT は 55 U/L（1.4 × ULN；グレード 1 で治験実施計画書の基準内）であり、AST は基準値範囲内（32 U/L）であった。次のベースライン評価での投与前の臨床検査値では、ALT が 232 U/L（5.8 × ULN；グレード 3）及び AST が 99 U/L（2.3 × ULN；グレード 1）を示したため、被験者は本剤 5 mg/day を 3 日間投与した後に本剤の投与を中断した。データ安全性モニタリング委員会で検討された結果、当該被験者は急性及び慢性のウイルス肝炎、鉄過剰、自己免疫性肝炎、セリアック病、α1 アンチトリプシン欠損症、及びウィルソン病であると評価された。肝機能検査を続け、更に肝生検を 1 回行った結果、組織学的に軽度の脂肪変性に軽度の鉄沈着症を併発していることが示唆された。被験者の ALT が <2 × ULN に回復した後に本剤の投与を再開し、5 mg/day を 15 日間、10 mg/day を 32 日間、20 mg/day を 28 日間、40 mg/day を 23 日間投与した。先行試験の残りの期間（Week 78 までの期間に 40 mg/day を投与）において、ALT は 1.3 × ULN～4.9 × ULN（グレード 2）の範囲、AST は基準値範囲内～2.6 × ULN（グレード 1）の範囲であった。いずれも Week 56 に最高値を示した。総ビリルビンは投与期間を通して基準値範囲内であった。Week 78 において、ALT は 77 U/L、AST は 41 U/L であった。
MRS で測定した当該被験者の肝脂肪率は、Week 0 で 1.7%、Week 26 で 16.3%、Week 56 で 16.5%、Week 78 で 16.9%であった。被験者の LDL-C はベースラインの 284 mg/dL から Week 14 の 45 mg/dL に低下し、最低値を示した（ベースラインから−84%の低下）。Week 78 における LDL-C は 129 mg/dL であった（ベースラインから−54%の低下）。
当該被験者は本試験に組み入れられ、本試験中、被験者のアミノ基転移酵素は高値のままであったが、非重篤で重症度は中等度、及び本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。本試験中にアミノ基転移酵素の高値による本剤の投与中断が報告された。
Week 138 の来院で（2 年後*12 月 14 日）、肝毒性が重篤な TEAE として報告された。この時点での肝機能検査では、ALT が 954 U/L（24 × ULN）及び AST が 565 U/L（13 × ULN）であった。ビリルビンは基準値範囲内であった（0.51 mg/dL）。Week 138 以前の来院日での ALT 及び AST の最高値はそれぞれ 108 U/L 及び 51 U/L（Week 114）であった。本剤の投与は中断された。注目すべきは、本事象に先立って当該被験者は通常のアルコール摂取量よりもわずかに多めのアルコールを摂取していたこと、また、本事象の 4 日前までインフルエンザの治療としてクラリスロマイシン及び鎮咳薬を服用していたこと、更に、精神病の薬物治療法を最近変更してアゴメラチンが追加されていたことであった。本剤の投与中断、並びにアゴメラチン、鎮咳シロップ及びクラリスロマイシンの投与中止の後、高値のアミノ基転移酵素は速やかに改善し、1 週後及び 2 週後の追跡調査時には、ALT がそれぞれ 218 U/L 及び 97 U/L、AST がそれぞれ 38 U/L 及び 43 U/L であった。

当該肝毒性は「おそらく関連あり」と評価されたが、被験者が併用していたアゴメラチン、クラリスロマイシン、又は本剤にこれらの薬剤を併用したことに起因した可能性も考えられた。本事象は 2 年後*12 月 28 日に回復したようであったが、本剤の投与は中断したままであった。
得られたデータによると、肝アミノトランスフェラーゼの速やかな回復、及び非アルコール性脂肪性肝炎又は肝線維症を示す組織学的所見がないことから、当該被験者は本剤の投与を再開した。当該被験者への本剤の投与は 5 mg/day で 3 年後*3 月 22 日に再開され、10 mg/day 及び 20 mg/day と増量された。 3 年後*5 月 29 日より 40 mg/day の投与を開始した。本剤の再投与開始前（ 3 年後*3 月 12 日）の ALT は 128 U/L であった。本剤の再投与開始後の ALT は 51～81 U/L の範囲であり、全て再投与前の値より低かった。本剤の再投与前（ 3 年後*3 月 12 日）の AST は 85 U/L であった。本剤の再投与開始後の AST は基準値範囲内に留まっていた。最後の評価時点（3 年後*8 月 22 日；Week 174）での ALT 及び AST はそれぞれ 55 U/L 及び 32 U/L であった。本剤の投与開始後の再チャレンジで ALT 及び AST に異常値が認められなかったことから、2 年後*12 月に見られた ALT 及び AST の顕著な上昇は、本剤に内在する肝毒性作用に起因するものではない可能性が高いと考えられた。
本剤の再投与前（3 年後*3 月 12 日）及び 3 年後*8 月 22 日に実施した評価での肝脂肪率はそれぞれ 1.2%及び 8.1%であった。
3 年後*11 月 3 日に当該被験者は自宅で突然死亡した。死亡した日及びその前の数日間の健康状態は良好であった。検死は行われなかった。治験責任医師の報告によると、被験者の基礎疾患の病歴から、本事象は心突然死と矛盾がないとのことであった。
治験責任医師は、重篤な TEAE である肝毒性の重症度を中等度と評価し、本剤と「おそらく関連あり」と判定した。死亡については本剤との「関連なし」と判定した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 12-003（重篤な TEAE：狭心症）

当該被験者は、32 歳の白人女性で、33 年前*に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 7 月 16 日に先行試験に組み入れられ、 同 年 *8 月 27 日に本剤の初回投与を受けた。78 週間の治験薬投与を完了し、 2 年後*2 月 24 日に継続投与試験である本試験に組み入れられた。本剤の最後の投与日は 6 年後*4 月 21 日であった。本剤の総投与期間は 2064 日（5.7 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは冠動脈バイパス術であった。本試験開始時の合併症として、腱障害、大動脈狭窄、背部痛、高血圧、不眠症、心筋虚血、頚動脈雑音などがあった。脂質低下療法としては、エゼチミブ 10 mg 及びロスバスタチン 60 mg を投与されていたが、LDL-C アフェレーシス療法は受けていなかった。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸の投与を受けていた。
本試験中の 4 年後*4 月 10 日に狭心症が発現し、当該被験者は 4 年後*4 月 19 日に血管造影検査のため入院した。 4 年後*3 月 15 日の運動負荷心電図検査の結果、2 mm の ST 部分下降が認められたが、当時は当該被験者に胸痛の症状はなかった。 4 年後*4 月 19 日の血液造影検査の結果では、左冠動脈前左下行枝の開存と共に、十分な心筋への血液供給が認められた。本剤の投与の変更はなかった。本事象（狭心症）は 4 年後*4 月 20 日に回復し、当該被験者は同日に退院した。本事象は重篤で重症度は中等度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 12-004（重篤な TEAE：月経過多、逆流性食道炎、大動脈弁閉鎖不全症）

当該被験者は、30 歳の白人女性で、31 年前*に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 7 月 22 日に先行試験に組み入れられ、 同 年 *9 月 2 日に本剤の初回投与を受けた。78 週間の投与を完了し､2 年後*3 月 2 日に継続投与試験である本試験に組み入れられた。本剤の最後の投与日は 6 年後*5 月 5 日であった。本剤の総投与期間は 2072 日（5.7 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは、冠動脈バイパス術及び女性不妊手術であった。本試験開始時の合併症として、2 型糖尿病、消化不良、高血圧、心筋虚血、月経過多及び心雑音などがあった。
脂質低下療法としては、エゼチミブ 10 mg、ニコチン酸 16 mg 及びロスバスタチン 40 mg を投与されていたが、先行試験中及び本試験中に LDL-C アフェレーシス療法は受けていなかった。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸の投与を受けていた。
先行試験中、当該被験者に重篤な有害事象と判定された月経過多の悪化があった。
当該被験者は過去に不妊手術を受けていたが、月経過多が発現した。同 年 *11 月 14 日、当該被験者は入院し、子宮摘出術を受け当該事象は回復したと判断された。当該月経過多の重症度は中等度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。本剤の投与の変更はなかった。
本試験中の 2 年後*6 月 21 日に当該被験者は胸痛を訴え入院した。2 年後*6 月 22 日、内視鏡検査下で逆流性食道炎、胃内視鏡検査下で裂孔ヘルニア及び食道炎が認められた。当該事象の重症度は中等度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定され、パントプラゾールが投与された。同日（2 年後*6 月 22 日）に被験者は退院し、当該事象は回復したと判断された。本事象による本剤の投与の変更はなかった。
5 年後*5 月 28 日、心電図による定期検査で前回検査時に認められなかった大動脈弁逆流による軽い雑音があった。心エコー検査の結果は、大動脈弁閉鎖不全症に一致する所見であった。当該事象の重症度は軽度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。本事象による本剤の投与の変更はなかった。
月経過多及び逆流性食道炎は重篤で、重症度は中等度、大動脈弁閉鎖不全症の重症度は軽度と判定され、いずれの事象も本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 22-004（重篤な TEAE：冠動脈疾患）

当該被験者は、41 歳の白人女性で、41 年前*3 月 13 日に HoFH と診断された。当該被験者は[redacted]年 9 月 15 日に先行試験に組み入れられ、同 年 *11 月 5 日に本剤の初回投与を受けた。78 週間の治験薬投与を完了し、 2 年後*5 月 18 日に継続投与試験である本試験に組み入れられた。本剤の最後の投与日は 5 年後*9 月 16 日であった。本剤の総投与期間は 1777 日（4.9 年）となった。
当該被験者の治療歴の中で、注目すべきものは、狭心症、冠動脈形成術、病変部切除、鉄欠乏、錯感覚及び黄色腫であった。本試験開始時の合併症として、心雑音、頚動脈硬化症、頚動脈雑音、間欠性跛行、角膜リポイド環、冠動脈疾患、肝腫大、ほてり、脂肪肝、ヘモグロビン減少、閉経、ミクロアルブミン尿、メラノサイト性母斑、肥満、浮動性めまい、紅斑、心雑音、黄色腫及び黄色板腫があった。
脂質低下療法としては、アトルバスタチン 80 mg を投与されていたが、先行試験中及び本試験中に LDL-C アフェレーシス療法は受けていなかった。その他の関連する併用薬として、アセチルサリチル酸及びアルプラゾラムの投与を受けていた。
当該被験者は 同 年 *12 月 11 日及び 3 年後*3 月 1 日に発現した胸痛（中等度）、 翌 年*11 月 24 日から 翌 年 * 12 月 21 日に発現した複数回の一過性脳虚血発作（中等度）、3 年後*5 月 2 日に発現した狭心症（中等度）などの非重篤な心イベントの病歴があった。
本試験期間中の 2 年後*10 月 9 日、非重篤で重症度は軽度の呼吸困難が発現した。3 年後*3 月 1 日、非重篤で重症度は中等度の胸痛を訴え、3 年後*4 月 23 日の運動負荷心電図検査は陽性であった。3 年後*7 月 13 日に実施した冠動脈形成術において、顕著な大動脈の石灰化及び高度の大動脈弁閉鎖不全が認められた。4 年後*1 月 15 日に当該被験者は入院し､2 日後の 4 年後*1 月 17 日に大動脈弁置換術と冠動脈バイパス術が同時に行われた。
当該事象は 4 年後*1 月 24 日に回復し、被験者は安定した状態にあり、退院した。本剤の投与は 4 年後*1 月 17 日に中断し、4 年後*2 月 8 日に本剤 20 mg の投与を再開した。
当該冠動脈疾患は重篤で重症度は高度、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

22.3.5.2 臨床検査値

22.3.5.2.1 血液学的及び凝固系パラメータ

血液学的及び凝固系パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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を表 22－15 に示す。

いずれの血液学的パラメータも各評価時点において、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。更に、各評価時点におけるベースラインからの変化量は同様であったことから、本剤の長期投与による蓄積作用はないことが示された。同様に、各凝固系パラメータのベースラインからの変化量（平均値）は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 22-15 血液学的及び凝固系パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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－安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)[a]	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)[b]
WBC ($\times 10^9$/L) [3.7 – 11 $\times 10^9$/L]				
Baseline	19	5.7 (1.42)		
Week 78	17	5.3 (1.06)	-0.2 (0.98)	-1.3 (16.22)
Week 126	17	5.6 (1.32)	-0.2 (1.24)	-1.6 (21.10)
Week 174	16	5.8 (2.05)	0.0 (1.82)	2.7 (34.06)
Week 222	15	5.9 (1.88)	0.0 (1.45)	2.5 (25.02)
Week 246	14	5.5 (1.55)	-0.3 (1.22)	-2.5 (20.16)
Week 270	9	5.2 (1.30)	-0.9 (1.33)	-12.4 (21.12)
Week 294	3	5.0 (1.70)	-0.8 (1.34)	-11.7 (26.06)
Hemoglobin (g/dL) [M: 12.5 – 17; F: 11 – 15.5 g/dL]				
Baseline	19	13.4 (1.86)		
Week 78	17	13.9 (1.85)	0.8 (1.49)	6.5 (12.07)
Week 126	17	14.0 (1.82)	0.5 (1.32)	4.4 (10.83)
Week 174	16	14.0 (2.14)	0.5 (1.44)	3.8 (11.45)
Week 222	15	13.8 (2.18)	0.3 (1.39)	2.8 (11.68)
Week 246	14	14.0 (1.91)	0.3 (1.36)	2.6 (11.50)
Week 270	9	14.0 (2.54)	0.2 (1.41)	1.4 (11.22)
Week 294	3	15.0 (0.91)	0.7 (0.78)	5.0 (5.57)

表 22-15　血液学的及び凝固系パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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－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)[a]	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)[b]
Hematocrit (%) [M: 37-51%; F: 33-47%]				
Baseline	19	40.6 (5.62)		
Week 78	17	41.8 (5.14)	2.3 (3.76)	6.2 (9.90)
Week 126	17	42.5 (5.76)	2.1 (3.65)	5.5 (9.50)
Week 174	16	43.7 (6.37)	3.0 (3.70)	7.7 (9.68)
Week 222	15	43.5 (7.05)	2.9 (4.42)	7.3 (11.73)
Week 246	14	43.9 (7.03)	2.5 (4.44)	6.4 (11.81)
Week 270	9	44.4 (6.92)	2.9 (4.94)	7.1 (12.60)
Week 294	3	45.4 (2.07)	2.4 (2.76)	6.0 (6.66)
Week 78	17	204.4 (54.82)	-26.9 (28.24)	-11.7 (12.37)
Week 126	16	201.8 (57.81)	-34.5 (35.37)	-14.5 (15.28)
Week 174	16	199.3 (51.42)	-35.3 (27.40)	-15.1 (11.53)
Week 222	14	238 (50.59)	-8.8 (44.85)	-2.6 (18.50)
Week 246	14	213.4 (64.63)	-29.4 (43.02)	-12.7 (19.16)
Week 270	9	250.0 (130.61)	2.7 (110.15)	-0.7 (44.72)
Week 294	3	256.0 (67.00)	-4.7 (7.37)	-1.4 (2.14)
INR [0.8 – 1.3]				
Baseline	17	1.4 (1.02)		
Week 78	17	1.3 (0.67)	-0.1 (0.81)	5.8 (47.00)
Week 126	9	1.1 (0.34)	-0.4 (1.01)	-13.3 (19.92)
Week 174	10	1.2 (0.40)	-0.4 (0.93)	-9.7 (25.89)
Week 222	7	1.4 (0.86)	-0.4 (0.66)	-12.8 (16.97)
Week 246	8	1.4 (0.63)	-0.2 (1.14)	7.0 (57.50)
Week 270	4	1.1 (0.10)	-0.1 (0.08)	-8.1 (5.94)

注：本表ではベースラインと評価時点の両方のデータを有する被験者のみを対象とした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 24

22.3.5.2.2 生化学パラメータ

生化学パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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を表 22－16 に示す。

いずれの生化学パラメータも各評価時点において、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。更に、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）を除く、評価した全てのパラメータについては、全ての評価時点におけるベースラインからの変化量（平均値）は小さかった。CPK のベースラインからの変化量（平均値）は、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 でそれぞれ 58.3、42.8、409.5、41.4、47.6、42.8 及び 9.7 U/L であった。この変化は主に 1 例（被験者番号 12-004）において Week 174 の値が 5930 U/L であったことによるものと考えられた。

表 22-16 生化学パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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－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	19	139.8 (1.83)		
Week 78	19	139.8 (1.81)	-0.1 (2.17)	-0.0 (1.56)
Week 126	17	139.6 (3.35)	0.1 (3.09)	0.0 (2.21)
Week 174	15	140.9 (3.09)	1.1 (3.64)	0.8 (2.61)
Week 222	15	141.4 (1.96)	1.7 (2.43)	1.3 (1.77)
Week 246	14	141.3 (2.64)	1.4 (2.82)	1.0 (2.01)
Week 270	8	141.9 (0.99)	2.4 (2.20)	1.7 (2.62)
Week 294	3	142.00 (0.00)	2.0 (1.00)	1.4 (0.72)
Potassium (mEq/L) [3.5 – 5 mEq/L]				
Baseline	19	4.2 (0.41)		
Week 78	19	4.2 (0.40)	0.0 (0.44)	1.3 (10.97)
Week 126	17	4.1 (0.31)	-0.1 (0.39)	-1.6 (9.07)
Week 174	15	4.1 (0.27)	-0.1 (0.40)	-1.1 (9.75)
Week 222	15	4.3 (0.33)	0.0 (0.54)	2.1 (13.05)
Week 246	14	4.2 (0.39)	-0.0 (0.39)	0.1 (9.13)
Week 270	9	4.4 (0.40)	0.1 (0.51)	3.3 (13.49)
Week 294	3	4.2 (0.44)	0.0 (0.30)	-0.1 (7.41)

表 22-16　生化学パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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
－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	19	102.7 (4.77)		
Week 78	19	102.9 (1.73	0.2 (5.03)	0.4 (5.43)
Week 126	17	102.5 (2.45)	0.4 (5.74)	0.6 (6.26)
Week 174	15	102.7 (3.11	0.5 (6.09)	0.8 (6.59)
Week 222	15	102.5 (2.17)	0.4 (5.33)	0.6 (5.74)
Week 246	14	103.3 (2.92)	1.1 (6.22)	1.3 (6.88)
Week 270	9	104.1 (1.62)	0.4 (2.51)	0.5 (2.42)
Week 294	3	105.0 (1.73)	0.3 (1.53)	0.3 (1.45)
BUN (mg/dL) [5 – 20 mg/dL]				
Baseline	19	12.7 (3.96)		
Week 78	19	13.4 (4.04)	0.7 (3.59)	9.1 (29.76)
Week 126	17	13.4 (3.43)	0.7 (2.93)	10.8 (34.98)
Week 174	15	11.9 (3.63)	-0.9 (3.69)	-2.5 (28.73)
Week 222	15	13.1 (5.42)	1.3 (3.66)	11.6 (30.43)
Week 246	14	12.7 (3.99)	0.1 (2.97)	3.5 (30.16)
Week 270	9	13.2 (3.60)	2.4 (3.36)	25.7 (38.35)
Week 294	3	9.0 (1.00)	-3.3 (2.31)	-25.9 (14.70)
Creatinine (mg/dL) [0.7 – 1.4 mg/dL]				
Baseline	19	0.9 (0.15)		
Week 78	19	0.9 (0.17)	0.0 (0.10)	4.5 (11.18)
Week 126	17	0.9 (0.17)	0.0 (0.10)	3.7 (10.92)
Week 174	15	0.9 (0.20)	0.0 (0.11)	-1.3 (12.00)
Week 222	15	0.9 (0.20)	0.0 (0.13)	-1.5 (14.50)
Week 246	14	0.8 (0.20)	-0.1 (0.13)	-8.9 (13.62)
Week 270	9	0.9 (0.19)	0.0 (0.17)	-2.2 (19.13)
Week 294	3	0.7 (0.12)	-0.2 (0.10)	-23.1 (11.23)

表 22-16　生化学パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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－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)
CPK (U/L) [M: 24 – 207; F:24 – 169 U/L]				
Baseline	19	120.1 (58.42)		
Week 78	19	178.4 (208.40)	58.3 (164.62)	32.4 (61.08)
Week 126	17	161.4 (113.89)	42.8 (69.83)	34.2 (38.35)
Week 174	15	532.4 (1494.55)	409.5 (1501.02)	422.5 (1547.06)
Week 222	15	143.5 (65.86)	41.4 (59.45)	49.8 (79.28)
Week 246	14	160.0 (108.74)	47.6 (94.39)	46.8 (86.87)
Week 270	9	133.3 (62.80)	42.8 (52.70)	48.6 (55.66)
Week 294	3	86.7 (15.37)	9.7 (24.95)	18.8 (42.90)
Glucose (mg/dL) [60 – 115 mg/dL]				
Baseline	19	83.3 (7.96)		
Week 78	19	85.6 (9.41)	2.3 (10.40)	3.3 (12.96)
Week 126	17	85.7 (9.08)	2.2 (9.90)	3.2 (12.21)
Week 174	15	86.3 (6.97)	2.9 (6.55)	4.0 (8.21)
Week 222	15	85.7 (5.70)	2.7 (6.94)	3.8 (8.12)
Week 246	14	83.7 (7.25)	2.1 (10.85)	3.5 (14.36)
Week 270	9	80.7 (6.71)	-2.4 (10.05)	-2.4 (12.13)
Week 294	3	90.7 (1.53)	8.3 (5.03)	10.3 (6.60)
Calcium (mg/dL) [8.5 – 10.5 mg/dL]				
Baseline	19	9.6 (0.44)		
Week 78	19	9.4 (0.38)	-0.2 (0.48)	-1.7 (5.13)
Week 126	17	9.2 (0.40)	-0.4 (0.50)	-4.0 (5.23)
Week 174	15	9.3 (0.30)	-0.3 (0.40)	-3.4 (4.11)
Week 222	15	9.2 (0.45)	-0.5 (0.68)	-4.9 (7.23)
Week 246	14	9.0 (0.45)	-0.6 (0.55)	-6.5 (5.55)
Week 270	9	9.0 (0.42)	-0.8 (0.40)	-8.4 (4.03)
Week 294	3	9.1 (0.17)	-0.6 (0.25)	-6.5 (2.44)

表 22-16　生化学パラメータのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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－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)
Protein (g/dL) [6 – 8 g/dL]				
Baseline	19	7.3 (0.56)		
Week 78	19	7.1 (0.47)	-0.2 (0.47)	-2.1 (6.49)
Week 126	17	7.0 (0.47)	-0.3 (0.45)	-4.1 (6.16)
Week 174	15	7.0 (0.40)	-0.3 (0.47)	-3.7 (6.19)
Week 222	15	6.9 (0.49)	-0.5 (0.66)	-6.3 (8.91)
Week 246	14	6.9 (0.35)	-0.5 (0.50)	-7.0 (6.46)
Week 270	9	7.0 (0.37)	-0.6 (0.49)	-7.7 (6.44)
Week 294	3	7.0 (0.47)	-0.6 (0.10)	-7.8 (0.76)
Albumin (g/dL) [3.5 – 5.5 g/dL]				
Baseline	19	4.5 (0.31)		
Week 78	19	4.6 (0.27)	0.1 (0.21)	1.8 (4.89)
Week 126	17	4.4 (0.27)	0.0 (0.32)	-0.4 (6.93)
Week 174	15	4.5 (0.26)	0.1 (0.22)	1.8 (4.86)
Week 222	15	4.5 (0.23)	0.0 (0.40)	0.0 (9.04)
Week 246	14	4.3 (0.19)	-0.2 (0.29)	-3.2 (6.13)
Week 270	9	4.4 (0.30)	-0.1 (0.21)	-2.8 (4.39)
Week 294	3	4.5 (0.31)	0.0 (0.15)	-0.5 (3.25)

注：本表ではベースラインと評価時点の両方のデータを有する被験者のみを対象とした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 25

22.3.5.2.3 肝機能検査及び肝脂肪評価

肝機能検査（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）及び NMRS による肝脂肪率のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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を表 22－17 に示す。

Week 78、126、174、222、246 及び 270 において、ALT 及び AST の平均値の増加が認められた。ALT の Week 78、126、174、222、246 及び 270 における変化量の平均値はそれぞれ 17.2、30.4、11.9、17.4、17.1 及び 8.6 U/L、AST の Week 78、126、174、222、246 及び 270 における変化量の平均値はそれぞれ 10.0、21.3、9.8、10.9、7.2 及び 5.1 U/L であり、ALT の変化は AST の変化よりも大きかった。この平均値の変化は 5 例において基準値上限の 5 倍以上の値が認められたことによるものであると考えられた。

重要な点は、総ビリルビンのベースラインからの変化量（平均値）はいずれの評価時点においても 0.1 mg/mL 以下であり、また、全ての評価時点においてアルカリホスファターゼの平均値が低下したことである。

NMRS を用いて測定した肝脂肪率の平均値は、ベースラインにおいて 0.8%であったが、Week 78 及び 126 にはそれぞれ 7.9%及び 10.2%に増加した。その後の肝脂肪率（平均値）は全般的に安定し、Week 174、222、246、270 及び 294 ではそれぞれ 10.4%、10.0%、11.5%、11.4%及び 13.5%であったことから、本剤を長期投与したときにこれ以上の増加はないことが示された。同様の結果は、中央値でも示され、ベースラインの 0.7%が Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 ではそれぞれ 6.5%、7.7%、10.3%、8.4%、10.2%、11.3%及び 13.5%に増加した（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.10.2）。Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 におけるベースラインからの変化量の平均値は、それぞれ 7.1%、9.5%、9.5%、9.5%、10.9%、10.9%及び 13.1%であった。

MRI を用いて測定した肝脂肪の評価結果も NMRS を用いて測定した結果と一致し、ベースラインにおける肝脂肪率の平均値は 0.2%であったが、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 にそれぞれ 7.0%、8.9%、10.8%、10.4%、12.5%、14.9%及び 17.7%に増加した（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.10.1）。Week 270～294 における被験者数が少ないため、これらの評価時点での肝脂肪の変化量（平均値）の解釈には注意が必要である。

表 22-17　肝機能検査及び肝脂肪率のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、並びに各評価時点における変化量及び変化率
－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	19	30.2 (25.88)		
Week 78	19	47.4 (28.87)	17.2 (30.65)	97.2 (116.86)
Week 126	17	59.4 (47.10)	30.4 (48.30)	184.2 (232.36)
Week 174	15	41.3 (24.61)	11.9 (33.77)	111.4 (193.43)
Week 222	15	42.7 (16.82)	17.4 (22.35)	129.5 (157.25)
Week 246	13	41.9 (29.06)	17.1 (31.20)	113.0 (121.59)
Week 270	8	37.6 (12.92)	8.6 (16.42)	76.6 (105.00)
Week 294	3	37.0 (4.36)	-4.3 (20.21)	3.6 (47.27)
AST (U/L) [M: 10-43; F: 10-36 U/L]				
Baseline	19	26.9 (12.81)		
Week 78	19	36.9 (19.82)	10.0 (21.33)	48.2 (76.02)
Week 126	17	47.4 (50.25)	21.3 (49.93)	92.9 (179.57)
Week 174	15	36.3 (28.45)	9.8 (31.17)	56.9 (129.22)
Week 222	15	34.6 (12.93)	10.9 (15.19)	58.2 (64.85)
Week 246	13	30.8 (14.05)	7.2 (13.86)	37.7 (60.08)
Week 270	8	28.6 (6.95)	5.1 (11.21)	34.1 (46.75)
Week 294	3	25.0 (2.65)	-6.7 (12.66)	-14.5 (30.44)
Alkaline Phosphatase (U/L) [43-115 U/L]				
Baseline	19	88.9 (34.75)		
Week 78	19	71.9 (34.40)	-17.0 (25.80)	-18.3 (19.70)
Week 126	17	73.5 (23.73)	-18.5 (21.67)	-17.2 (17.58)
Week 174	15	69.0 (24.20)	-21.0 (30.38)	-18.9 (24.59)
Week 222	15	75.7 (33.60)	-9.1 (22.62)	-10.3 (23.38)
Week 246	13	68.6 (32.94)	-12.4 (21.85)	-14.4 (20.54)
Week 270	8	71.4 (20.81)	-12.9 (19.29)	-13.1 (26.31)
Week 294	3	56.7 (8.02)	-27.0 (18.25)	-30.6 (14.08)

表 22-17　肝機能検査及び肝脂肪率のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 での値、並びに各評価時点における変化量及び変化率
－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)
Total Bilirubin (mg/dL) [0.1-1.1 mg/dL]				
Baseline	19	0.6 (0.18)		
Week 78	19	0.7 (0.37)	0.1 (0.31)	17.5 (42.38)
Week 126	17	0.7 (0.26)	0.1 (0.21)	17.5 (42.95)
Week 174	15	0.6 (0.29)	0.0 (0.20)	1.1 (33.52)
Week 222	15	0.6 (0.29)	0.0 (0.24)	7.9 (48.85)
Week 246	13	0.5 (0.17)	-0.1 (0.17)	-6.0 (30.93)
Week 270	8	0.6 (0.23)	-0.0 (0.15)	-6.3 (23.21)
Week 294	3	0.4 (0.17)	-0.2 (0.08)	-32.5 (16.99)
Hepatic Fat (%) (NMRS) [Not Applicable]				
Baseline	17	0.8 (0.67)		
Week 78	17	7.9 (4.97)	7.1 (4.98)	NA
Week 126	13	10.2 (7.42)	9.5 (7.26)	NA
Week 174	12	10.4 (6.02)	9.5 (5.86)	NA
Week 222	11	10.0 (5.47)	9.5 (5.31)	NA
Week 246	11	11.5 (4.79)	10.9 (4.62)	NA
Week 270	5	11.4 (5.85)	10.9 (6.10)	NA
Week 294	2	13.5 (14.30)	13.1 (14.80)	NA

注：本表ではベースラインと評価時点の両方のデータを有する被験者のみを対象とした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 26

ALT 及び AST の基準値範囲に基づき、ベースライン値から本試験の最高値（最も悪化した値）、及びベースライン値から最終来院時の値へのシフト分析を実施した（表 22－18）。

先行試験と本試験を合わせた期間において、ALT が基準値上限の 3 倍以上にシフトした被験者は 19 例中 9 例（47.4%）であり、このうちの 7 例は AST が基準値上限の 3 倍以上にシフトした（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.6.1）。ALT が基準値上限の 3 倍以上にシフトした 9 例のうちの 5 例での上昇は先行試験と本試験の両方で認められ、1 例での上昇は本試験でのみ認められた。また、1 例（被験者番号 01-003）では、Week 10 にビリルビンが 2.41 mg/dL（基準値上限の 2.2 倍）まで上昇したが、その時点での ALT 及び AST はそれぞれ 30 及び 33 U/L（基準値範囲内）であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.4、Listing 16.2.8.5.2）。

先行試験と本試験を合わせた期間において、ALT が基準値上限の 5 倍以上にシフトした被験者は 19 例中 5 例（26.3%）であり、このうちの 2 例では ALT が基準値上限の 10 倍以上（10.3 倍及び 13.3 倍）に上昇し、別の 1 例では基準値上限の 20 倍以上（23.9 倍）に上昇した。ALT が基準値上限の 5 倍以上にシフトした 5 例のうちの 4 例での上昇は本試験で認められた。この 4 例では AST の上昇も認められ、最大で基準値上限の 10 倍以上にシフトした。

これらの ALT/AST の上昇は、本剤の用量の減量又は一時中断で効果的に対処可能であった。アミノ基転移酵素の上昇が原因で治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 22-18　アミノ基転移酵素の基準値範囲に基づくベースライン値から最高値（最も悪化した値）、及びベースライン値から最終来院時の値へのシフト分析－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	< 2×ULN	5 (26.3)	5 (26.3)	4 (21.1)	2 (10.5)	2 (10.5)	0 (0.0)
	≥2 to <3×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.3)
	≥3 to <5×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥5 to < 10×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥10 to < 20×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥20 ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	5 (26.3)	5 (26.3)	4 (21.1)	2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.3)
AST	< 2×ULN	11 (57.9)	1 (5.3)	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	0 (0.0)
	≥2 to <3×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥3 to <5×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥5 to < 10×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥10 to < 20×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥20 ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	11 (57.9)	1 (5.3)	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	0 (0.0)

表 22-18　アミノ基転移酵素の基準値範囲に基づくベースライン値から最高値（最も悪化した値）、及びベースライン値から最終来院時の値へのシフト分析－安全性解析対象集団（続き）

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 (%)
WEEK 258							
ALT	< 2×ULN	10 (76.9)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥2 to <3×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥3 to <5×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥5 to < 10×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥10 to < 20×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥20 ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	10 (76.9)	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST	< 2×ULN	12 (92.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥2 to <3×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥3 to <5×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥5 to < 10×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥10 to < 20×ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥20 ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Total	12 (92.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

1. UP1002/AEGR733-005 試験の Visit 3（又は、Visit 3 の値が欠測の場合には Visit 3 前の最終観測値）の値をベースラインとした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 27

安全性解析対象集団について、Week 26、78、126 及び試験終了時における肝脂肪率と HOMA-IR 指標、インスリン、血糖、LDL-C、HDL-C、hsCRP、AST/ALT 比の各変化量との相関分析を実施した。

NMRS を用いて測定した肝脂肪率は、血糖（p=0.0363、Week 26）、LDL-C（p=0.0104、Week 26）、HDL-C（p=0.0330、試験終了時）及び hsCRP（p=0.0434、Week 126）の各変化量との間に有意な相関を示した。HOMA-IR 指標、インスリン及び AST/ALT 比の各変化量は、いずれの来院においても NMRS を用いて測定した肝脂肪率との間に有意な相関を示さなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.11.1～Table 14.3.4.11.7）。

肝脂肪率と試験全体での用量強度との相関分析を行った結果、肝脂肪率と用量強度との間には有意な相関を示さなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.11.8）。

22.3.5.2.4 尿検査

尿検査の結果はシフト解析を用いて評価した。いずれの尿検査パラメータについても、ベースラインから Week 126 までに臨床的に意味のある変化は認められなかった。大半の被験者では、いずれの評価時点においても尿検査の結果は基準値範囲内と判定された（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.3.3）。

22.3.5.2.5 HOMA-IR 指標

HOMA-IR 指標のベースライン、Week 78、126 及び試験終了時の値、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を表 22－19 に示す。

Week 26 における HOMA-IR 指標のベースラインからの変化率の平均値及び中央値は、それぞれ−2.5%及び−18.5%であった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.9）。Week 78（N=16）におけるベースラインからの変化率の平均値及び中央値は、それぞれ 14.2%及び 10.5%と増加したが、その後はベースライン値に向けて低下した。試験終了時（各被験者の最終来院と定義）のデータが得られた 16 例では、HOMA-IR の中央値の低下が認められ、変化率の中央値は−20.0%であった。

各被験者における本試験中のインスリンの評価では、1 例（被験者番号 22-004）での 1 評価時点（Week 78）を除き、全被験者の全ての評価時点の値は基準値範囲内（2～30 μU/mL）であった。なお、当該 1 例（被験者番号 22-004）の Week 126 及び試験終了時のインスリンの値は基準値範囲内に回復した（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.15）。

表 22-19　HOMA-IR 指標のベースライン、Week 78、126 及び試験終了時の値、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
－安全性解析対象集団

Time Point	Observed Value Mean (SD)	Change from Baseline Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)
Baseline			
N	16		
Mean (SD)	2.7 (1.47)		
Median	2.2		
Minimum, Maximum	0.5, 5.8		
Week 78			
N	16	16	16
Mean (SD)	3.0 (2.48)	0.3 (2.30)	14.2 (70.58)
Median	2.4	0.2	10.5
Minimum, Maximum	0.5, 10.4	-3.4, 6.3	-70.3, 154.4
Week 126			
N	14	14	14
Mean (SD)	2.7 (1.87)	0.2 (1.40)	9.4 (55.44)
Median	2.8	0.0	7.5
Minimum, Maximum	0.6, 6.4	-1.9, 3.4	-58.5, 114.7
End of Study			
N	16	16	16
Mean (SD)	2.2 (1.22)	-0.5 (1.66)	-4.4 (67.84)
Median	2.3	-0.6	-20.0
Minimum, Maximum	0.4, 4.2	-4.4, 2.3	-75.7, 171.1

注：本表ではベースラインと評価時点の両方のデータを有する被験者のみを対象とした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験　治験総括報告書　Table 29

22.3.5.3 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

22.3.5.3.1　バイタルサイン

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温）のベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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を表 22－20 に示す。

バイタルサインについて、ベースラインから各評価時点までに臨床的に意味のある変化は認められなかった。バイタルサインの全ての項目について、各評価時点でのベースラインからの変化量及び変化率は小さかった。

表 22-20　バイタルサインのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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
－安全性解析対象集団

VARIABLE TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Systolic Blood Pressure (mmHg)				
Baseline	19	115.3 (13.56)		
Week 78	19	118.1 (16.84)	2.7 (12.23)	2.6 (10.83)
Week 126	17	119.0 (17.28)	1.6 (10.74)	1.4 (9.94)
Week 174	16	119.3 (18.19)	2.9 (19.80)	3.3 (18.62)
Week 222	15	118.7 (15.12)	4.7 (13.37)	4.6 (11.87)
Week 246	15	118.2 (14.47)	4.5 (15.95)	4.6 (14.88)
Week 270	9	113.7 (15.32)	0.3 (10.55)	0.5 (9.52)
Week 294	3	129.3 (10.60)	10.3 (16.92)	10.3 (16.20)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)				
Baseline	19	63.4 (8.63)		
Week 78	19	66.2 (11.02)	3.2 (8.80)	5.5 (14.35)
Week 126	17	68.7 (13.69)	4.4 (10.54)	6.9 (15.31)
Week 174	16	66.9 (11.32)	2.8 (9.55)	4.9 (14.66)
Week 222	15	66.7 (10.75)	2.6 (11.10)	5.1 (17.31)
Week 246	15	65.9 (8.97)	1.6 (8.40)	3.1 (12.8)
Week 270	9	63.3 (12.49)	-0.8 (7.66)	-1.4 (12.78)
Week 294	3	75.0 (12.29)	2.7 (2.89)	4.2 (5.03)
Heart Rate (beats/minute)				
Baseline	19	73.8 (8.93)		
Week 78	19	72.4 (14.99)	-1.4 (11.67)	-2.1 (14.85)
Week 126	17	72.5 (14.29)	-0.6 (11.32)	-0.7 (15.36)
Week 174	16	73.9 (12.00)	0.4 (9.74)	0.9 (12.33)
Week 222	15	70.8 (12.32)	-3.2 (8.78)	-4.4 (11.84)
Week 246	15	70.1 (10.26)	-3.7 (9.77)	-4.4 (13.74)
Week 270	9	69.1 (15.28)	-8.1 (16.59)	-9.8 (20.10)
Week 294	3	74.0 (11.53)	-4.0 (7.81)	-5.2 (9.98)

表 22-20　バイタルサインのベースライン、Week 78、126、174、222、246、270 及び 294 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 －安全性解析対象集団（続き）

VARIABLE TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Respiratory Rate (breaths/minute)				
Baseline	19	20.9 (12.63)		
Week 78	19	19.2 (4.97)	-1.7 (10.95)	1.4 (25.06)
Week 126	16	19.1 (5.23)	-2.3 (12.00)	0.4 (29.82)
Week 174	16	19.2 (4.42)	-1.8 (13.04)	5.8 (34.72)
Week 222	15	18.5 (4.58)	-3.5 (14.04)	-3.1 (29.47)
Week 246	14	18.0 (4.04)	-3.9 (14.45)	-4.9 (25.41)
Week 270	9	17.7 (2.83)	-1.1 (3.22)	-3.4 (15.61)
Week 294	3	21.0 (1.00)	-1.0 (2.65)	-3.9 (11.34)
Temperature (°C)				
Baseline	19	36.3 (0.41)		
Week 78	19	36.3 (0.40)	-0.1 (0.38)	-0.1 (1.05)
Week 126	17	36.2 (0.52)	-0.1 (0.51)	-0.3 (1.40)
Week 174	16	36.3 (0.45)	-0.1 (0.45)	-0.2 (1.25)
Week 222	15	36.4 (0.44)	0.0 (0.46)	0.0 (1.27)
Week 246	15	36.3 (0.56)	-0.0 (0.49)	-0.1 (1.36)
Week 270	8	36.3 (0.24)	-0.0 (0.46)	-0.1 (1.27)
Week 294	3	36.2 (0.38)	-0.4 (0.50)	-1.1 (1.36)

注：本表ではベースラインと評価時点の両方のデータを有する被験者のみを対象とした。
出典：5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 30

バイタルサインの異常に関連する有害事象は少なかった。先行試験では発熱が 1 例（5.3%）に認められ、本試験では発熱が 1 例（5.3%）に、低血圧が 1 例（5.3%）に、及び高血圧が 1 例（5.3%）に認められた（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1）。これらの事象の重症度はいずれも軽度又は中等度で、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

22.3.5.3.2 BMI 及び体重

先行試験のベースライン（Week 0 の測定値又は Week 0 が欠測の場合は Week 0 の前の最終の測定値）における BMI の平均値は 25.2 kg/m^2 であった。スクリーニングにおいて 19 例中 13 例の BMI は基準値範囲内（18.5～24.9 kg/m^2）であったが、6 例は過体重又は肥満（BMI が 25 kg/m^2 以上）であった。試験への組入れ時において低体重（BMI が 18.5 kg/m^2 未満）の被験者はいなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.7.7、Listing 16.2.8.10）。

先行試験のベースライン（Week 0 の測定値又は Week 0 が欠測の場合は Week 0 の前の最終の測定値）の体重の平均値は 69.5 kg であった。Week 78 における体重の平均値は 67.0 kg となり、ベースラインと比較して 2.5 kg 減少した（変化率では−3.3%）。その後、体重はベースライン値に向けて徐々に増加した。Week 78 から Week 258 までに体重の平均値は 67.0 kg から 68.3 kg に増加した。この 1.3 kg の増加から、被験者において継続した体重減少が認められていないことが示された（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.7.5）。

BMI の結果は体重で認められた結果と一致しており、ベースラインから Week 78 までに減少が認められたが、その後はベースライン値に向けて徐々に増加した。Week 78 及び 126 における BMI のベースラインからの変化量の平均値はそれぞれ−0.9 及び−0.4 kg/m^2 であり、ベースラインからの変化率はそれぞれ−3.3%及び−1.5%であった。Week 78 から Week 126 までに BMI の平均値は 24.3 kg/m^2 から 25.1 kg/m^2 に増加したが、この 0.8 kg/m^2 の増加からも、被験者は継続した体重減少が認められていないことが示された。BMI の平均値は Week 258 では 25.5 kg/m^2 まで増加した。重要なことは本試験中のいずれの評価時点でも BMI が 18.5 kg/m^2 未満となった被験者がいなかったことである。このことから、認められた体重減少はいずれの被験者でも臨床的に問題となるレベルではなく、過体重又は肥満の被験者でも臨床的に有効な範囲であることが示された（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.7.7）。

先行試験と本試験を合わせた期間において、有害事象としての体重減少が 6 例で報告された。ほとんどの体重減少は先行試験中に認められ、本試験中も継続したものであったが、2 例では本試験中に体重減少が認められた。

22.3.5.3.3 心電図

12 誘導心電図の結果、先行試験及び本試験のいずれの試験中においても臨床的に問題となる所見はなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.11）。

22.3.5.3.4 肺機能検査

肺機能検査において、ベースラインから本試験の最終来院までに臨床的に意味のある変化は認められなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.8.9）。

22.3.5.3.5 身体所見

ほとんどの被験者において、臨床的に問題となる身体所見の変化は認めなかった（5.3.5.2-4 AEGR-733-012 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.4.2）。

22.3.6 結論

本試験において、先行試験のピボタル第 3 相試験（UP1002/AEGR-733-005 試験）を完了し、本試験に移行した被験者について、各被験者において決定した本剤の MTD とアフェレーシス療法を含む他の脂質低下療法を併用し、低脂肪食を維持することにより、HoFH 患者において LDL-C の有意な低下を継続することが示された。Week 126 までの試験治療を完遂した集団（17 例）における LDL-C の平均値は、ベースラインの 355.6 mg/mL から Week 126 の 188.8 mg/mL まで低下した。Week 126 におけるベースラインからの変化率の平均値では−45.5%となり、臨床的に意味があり、かつ、統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。

安全性解析対象集団（19 例）においても、試験終了時における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）には統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。Week 126 の測定値が利用可能であった 17 例において、Week 126 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−45.5%であった。このベースラインからの変化率（平均値）は、本試験中は継続的に維持されたことから、本剤の長期投与において本剤の脂質低下作用は減弱しないことが示された。本試験中に、1 例がアフェレーシスを中止し、先行試験と本試験の両試験を通して合計 4 例がアフェレーシスを中止した。更に、3 例ではアフェレーシスの間隔を延長し、本試験中にその延長した間隔を維持した又は更に間隔を延長した。

本剤の作用機序から予測されていたが、Week 126 において有効性の副次評価項目である apo B 含有脂質及びリポたん白質パラメータも有意に低下し、この低下の大部分は最長 5 年間維持された。Week 126 までの試験治療を完遂した集団において、TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ−43.2%、−53.6%及び−37.5%であった。安全性解析対象集団において、TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化量の平均値は、試験期間を通して低下した。混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析に基づくと、ベースラインから試験終了時までのこれら

の各パラメータの変化率の平均値には統計学的に有意な差が認められた（p<0.05）。non-HDL-C 及び VLDL-C についても同様の結果が認められた。

Week 126 までの試験治療を完遂した集団において、Lp(a)は Week 56 までは減少したが、その後は Week 78 及び 126 にかけてベースライン値に向けて増加した。安全性解析対象集団では、ベースラインから Week 126 にかけて変化率の平均値及び中央値が 5%程度増加したが、Week 126 以降における Lp(a)のベースラインからの変化率（平均値）には増減が認められた。Lp(a)の試験終了時までの変化について、混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析において、統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.652）。この基本的な作用機序は不明であるが、肝臓による apo B 含有リポたん白の分泌に作用する他の薬剤においても同様の所見が報告されている[1]。

有効性の副次評価項目である HDL-C 及び apo AI の平均値では、ベースラインからの低下が認められた。Week 126 までの試験治療を完遂した集団において、Week 126 における HDL-C のベースラインからの変化量の平均値は−3.4 mg/dL、変化率の平均値は−8.3%であり、Week 126 における apo AI のベースラインからの変化量の平均値は−18.7 mg/dL、変化率の平均値は−14.0%であった。安全性解析対象集団については、混合モデルを用いた繰り返しのある測定データの解析において、試験終了時までの HDL-C の変化には統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.076）、apo AI の変化には統計学的に有意な差が認められた（p=0.003）。

その他の有効性パラメータ、特に TC/HDL-C 比及び hsCRP は、心リスクを低減させる可能性の評価として検討された。いずれのパラメータもベースラインからの改善を示した。Week 126 までの試験治療を完遂した集団において、Week 126 における TC/HDL-C 比の変化率の平均値は−37.3%であり、Week 126 における hsCRP のベースラインからの変化量の中央値は−0.6 mg/L であった。安全性解析対象集団において、ベースラインから試験終了時までの TC/HDL-C 比は有意に改善した（p<0.001）。hsCRP については Week 126 及び 258 で有意な改善を示し、ベースラインからの変化量の中央値はそれぞれ−0.6 mg/L（p=0.0347）及び−1.4 mg/mL（p=0.0186）であった。

本剤の安全性は本長期継続投与試験において慎重に評価され、この中には消化器系及び肝臓の副作用発現の可能性の詳細な評価が含まれた。本試験の結果より、被験者である HoFH 患者への低脂肪食と共に本剤投与を低用量から開始し、各被験者での MTD までの増量は全体的に良好な忍容性を示した。全体として、19 例中 17 例（89.5%）が本試験の 126 週間以上の投与を完了し、15 例（78.9%）が全試験を完了した。投与期間の平均値は 4.6 年であり、最長の投与期間は 5.7 年であった。本剤の 1 日あたりの平均投与量は、先行試験での漸増期間を完了した後の本試験中で約 40 mg の用量が維持された。

本試験では、1 例で死亡（死因は心突然死）が報告されたが、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。その他の重篤な有害事象は 7 例で報告された。2 例で報告された狭心症を除き、そのほかの全ての重篤な TEAE は各 1 例で発現した。3 例で治験薬に関連した重篤な TEAE が発現し、その内訳はワルファリンを併用していた 1 例で報告された INR 増加及び硬膜下血腫、ロスバスタチンを併用していた 1 例で報告された脱水、下痢及び横紋筋融解、並びに、肝毒性が知られている薬剤を併用していた 1 例で報告された肝毒性であった。

これまでの臨床試験において既に認められていたように、比較的よく見られた TEAE の SOC は胃腸障害であった。胃腸障害の事象は、先行試験中には 19 例中 18 例（94.7%）で報告されたが、本試験中には 19 例中 13 例（68.4%）で報告され、発現率は低下した。このことから、MTD が確定した後には胃腸障害の発現率が低下することが示唆された。先行試験と本試験を合わせた期間において、発現率が高かった胃腸障害の事象は、下痢（84.2%）、悪心（73.7%）、嘔吐（57.9%）、消化不良（52.6%）などであった。ほとんどの事象の重症度は軽度又は中等度で、重要なことは、ほとんどの事象が用量の減量又は投与の一時中断で対処可能であったことである。胃腸障害の事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

ALT が基準値上限の 5 倍以上にシフトした被験者が 5 例（26.3%）認められ、このうちの 2 例では ALT が基準値上限の 10 倍以上（10.3 倍及び 13.3 倍）に上昇し、他の 1 例は基準値上限の 20 倍以上（23.9 倍）に上昇した。これらの ALT 上昇は、本剤の用量の減量又は一時中断で効果的に対処可能であった。これらの所見より、本剤投与では肝機能の注意深い観察及び適切な投与量の調節が必要であると考えられた。

本試験において、全般的に肝脂肪の蓄積が認められた。NMRS を用いて測定したときの肝脂肪率の平均値は、ベースラインにおいて 0.8%であったが、Week 126 及び 222 時の評価ではそれぞれ 10.2%及び 10.0%に増加した。このことから、肝脂肪率は試験中安定していたと考えられる。6 例が、本剤投与期間中のいずれかの時点で肝脂肪率が 20%超となった。肝脂肪とアミノ基転移酵素の上昇又は本剤の投与量との関連性はないと考えられた。肝脂肪の増加が認められた 1 例では、本剤の投与を中断したところ、速やかにベースライン値まで戻った。

体重の平均値はベースラインから Week 26 及び 78 まで減少したが、その後、体重の平均値はベースライン値向けて戻った。重要なことは、本試験中のいずれの評価時点でも BMI が 18.5 kg/m^2 未満となった被験者がいなかったことである。このことから、認められた体重減少はいずれの被験者でも臨床的に問題となるレベルではなく、過体重又は肥満の被験者でも臨床的に有効な範囲であることが示された。

治験薬投与期間中に、血液学的検査、腎機能、電解質、血清たん白質などの生化学パラメータ、尿検査、バイタルサイン、心電図、PFT などに臨床的に意味のある変化は認められなかった。更に、脂溶性ビタミンや脂肪酸の数値にも、治験薬投与期間中に臨床的に意味のある変化は認めなかった。HOMA-IR について、全般的な中央値の低下が試験終了時にかけて認められ、変化率の中央値は−20.0%であった。本試験中にいずれの被験者でもインスリンに臨床的に意味のある変化は認められなかった。更に、HOMA-IR 指標及びインスリンの各変化は、いずれの来院においても NMRS を用いて測定した肝脂肪率との間に有意な相関を示さなかった。

本試験中に、1 例で主要な心血管イベントとしての心突然死が報告された。先行試験及び本試験の両試験中に、致命的でない心筋梗塞や脳卒中の報告はなかった。

結論として、本剤と他の脂質低下療法との併用は、成人 HoFH 患者での LDL-C 及び他のアテローム生成系の apo B 含有リポたん白類を迅速、かつ、有意に低下させる効果があり、また、これらの作用は 5 年以上にわたって持続した。低脂肪食及びビタミン E と脂肪酸複合体のサプリメント補給との併用下で、本剤の低用量（5 mg）から開始して被験者ごとの MTD まで増量するこの用量漸増法の忍容性はほとんどの被験者で良好であり、本剤に関連した予測可能な副作用は対応可能であった。安全性プロファイルは、主に胃腸障害、アミノ基転移酵素の一過性の上昇（本剤の減量又は投与中断で改善可能）及び肝脂肪の無症候性の増加で特徴付けられる。

22.4 参考文献

[1]. Raal, F. J., et al. (1997). "Statin therapy in a kindred with both apolipoprotein B and low density lipoprotein receptor gene defects." Atherosclerosis 129(1): 97-102.

23. UP1001 試験【評価資料】

5.3.5.2-5

23.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	HoFH 患者に BMS-201038（ロミタピドメシル酸塩）を投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する、非盲検、用量漸増、第 2 相試験 （UP1001）
治験責任医師	Daniel J. Rader, MD
治験実施医療機関	Department of Medicine, Center for Experimental Therapeutics, and the General Clinical Research Center, University of Pennsylvania Medical Center
試験期間	2003 年 6 月 5 日～2004 年 2 月 16 日
開発の相	第 2 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、必須文書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。

23.2 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）の投与を低用量から開始し、次いで 3 用量レベルを追加、16 週間の用量漸増過程で 4 用量レベルによる本剤の安全性及び忍容性を評価すること。 副次目的 下記項目を指標として本剤の薬力学的評価を行うこと。 ・ 各用量を 4 週間投与した後に低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）、総コレステロール（TC）、トリグリセリド及び超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）を測定し、ベースライン値からの変化率を算出する。 ・ その他の血漿中リポたん白質の変化率：アポリポたん白質（apo B、apo AI、apo AII、apo CIII、apo E）及びリポたん白質 a（Lp(a)）
試験の種類・デザイン	単一施設、非盲検、第 2 相試験
対象集団	ホモ接合体家族性コレステロール血症（HoFH）患者
選択基準及び除外基準	<u>選択基準</u> 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 13 歳以上の男性又は女性 2. 臨床的に HoFH と診断され、かつ、次の a）、b）又は c）のいずれかに該当する者 a） LDL 受容体の 2 つの対立遺伝子の双方に機能変異が認められるとする記録があること

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	b） 皮膚線維芽細胞の LDL 受容体活性が正常の 20%未満の者 c） 総コレステロール（TC）が 500 mg/dL 超であり、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. 体重が 40 kg 以上の者 4. 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 5. 全ての治験関連手順を遵守する意思があり、実際に遵守する能力があること 6. ベースライン来院の 4 週前から試験終了までの間、全ての脂質低下薬、栄養補助食品（オオバコ製剤等）及び LDL アフェレーシスを中止する意思があり、実際に中止することが可能であること 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（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）の既往を有する者 3. 肝疾患の既往を有する、又はスクリーニング時の肝機能検査で異常（基準値上限の 3 倍超）が認められる者 4. 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 5. 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 6. 過去 5 年以内に皮膚以外の悪性腫瘍の既往を有する者 7. アルコール又は薬物乱用の経歴を有する者 8. 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 9. 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医師が判断した場合。
目標被験者数	6 例以上
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（製造元：Bristol Myers Squibb 社）、N009A カプセル剤（ゼラチンカプセル）
対照薬、ロット番号	該当せず
投与方法	本剤の初回用量を 0.03 mg/kg/day として、1 日 1 回、4 週間投与した。米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3 版（治験実施計画書改訂版 5 版より前では CTCAE の第 2 版を使用）に従った Grade 3 又は 4 の毒性、又は重篤な有害事象に関連して、治験実施計画書で定義される固有の中止規定が適用されない限り、患者ごとに用量を 4 週間隔で 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増した。
併用薬及び併用療法	ビタミンサプリメントを含む低脂肪食療法（脂肪からのエネルギー摂取を全摂取エネルギーの 10%未満に制限）：各来院時に認定栄養士による栄養指導を継続的に実施した。

項目	内容
評価項目	有効性 本剤の有効性は、絶食下で測定した脂質パラメータ［LDL-C、TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、apo AI 及び Lp(a)］のベースラインからの変化率を指標として評価した。 安全性 安全性は、身体所見、バイタルサイン、臨床検査結果、心電図、肺機能検査、ビタミン値及び有害事象と併用薬のモニタリングで評価した。
評価・検査時期	表 23－1 のとおり
解析方法	試験結果は、主として記述的に要約した。有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計し、表で示した。生化学検査パラメータ、肝機能検査、バイタルサイン、肺機能検査及び栄養状態（脂溶性ビタミン及び脂肪酸のプロファイル）のベースラインからの変化量及び変化率を、被験者ごと及び全体について来院ごとに算出した。 有効性の主要変量を LDL-C のベースラインからの低下率とし、各用量における効果をベースライン値との比較により示した。統計学的な検定は、対応のある t 検定を実施した。 他の脂質パラメータのベースラインからの変化量及び変化率も表で示した。これらのデータに関する統計解析は、主要評価項目と同様の手法により実施した。

表 23－1　試験スケジュール

VISIT:	1	2	5, 8, 11, 14	3, 4, 6, 7, 9, 10, 12, 13	15
WEEK/DAY:	Wk -2	Wk 0	Days 28, 56, 84, 112	Days 7, 14, 35, 42, 63, 70, 91, 98	Day 140
Procedure:					
Informed consent	X				
Medical history	X				
Physical examination	X	X	X	X	X
Electrocardiogram	X	X	X		X
BP, HR, weight, height	X	X	X	X	X
Dietary counseling & compliance	X	X	X		
Comprehensive Metabolic Panel, TSH, INR and CBC[1]	X	X	X	X	X
Fat-soluble vitamin levels[2]		X	X		X
Fatty acid profile[3]		X	X		X
Full fasting lipid profile[4]	X	X	X		X
Urinalysis[5]	X	X	X	X	X
Drug administration		X[6]	X[7]		
Adverse Events		X	X	X	X
Concomitant medications	X	X	X	X	X
Urine pregnancy test[8]	X	X	X	X	
Drug Compliance			X	X	
NMRS of the liver		X	X		X
Pulmonary Function Tests[9]		X	X		X
Dietary Records		X	X		

略号：Wk = week、D = day、BP = 血圧、HR = 脈拍数、TSH = 甲状腺刺激ホルモン、INR = 国際標準比、CBC = 全血球算定、NMRS = 核磁気共鳴分光法

1. 包括的代謝パネルには以下の項目が含まれた：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、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、TSH（Visit 2 及び 15 のみ）、INR 及び総ビリルビン。CBC には以下の項目が含まれた：白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、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。抗凝固療法を受けている被験者では、試験期間中に INR を漸増時の 3 日後と毎週 1 回測定した。
2. 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。ビタミン K は INR を測定することにより間接的にモニタリングすることとした。
3. 血清中脂肪酸濃度として、リノール酸（LA）、αリノレン酸（ALA）、γリノレン酸（GLA）、アラキドン酸（AA）、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサペンタエン酸（DPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を測定した。
4. 総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C［直接測定］）、超低比重リポたん白質（VLDL-C）、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、non-HDL-C 及びトリグリセリド、アポリポたん白質（apo B、apo AI、apo AII、apo CIII、apo E）、リポたん白質（Lp(a)）。アポリポタンパク及びリポたん白質は Visit 2、5、8、11、14 及び 15 のみ測定することとした。
5. 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。
6. 治験薬の初回用量は 0.03 mg/kg/day とした。
7. 中止規定が適用されない限り、被験者ごとに治験薬の用量を Visit 5 に 0.1 mg/kg/day、Visit 8 に 0.3 mg/kg/day、Visit 11 に 1.0 mg/kg/day に漸増した。Visit 14 は治験薬を投与しないこととした。
8. 妊娠可能な女性.。
9. 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%（FEF_{25-75}）、一酸化炭素肺拡散（DLCO）

23.3 成績

23.3.1 被験者の内訳

本試験には、遺伝子解析により HoFH であることが確認された、18 歳～40 歳の 6 例（男性：3 例、女性：3 例）が組み入れられた。全 6 例に治験薬が投与され、全例が試験を完了した。

治験薬が投与された全 6 例（全投与例）を安全性及び有効性の解析対象とした。

23.3.2 被験者背景

全投与例（6 例）の人口統計学的及びその他のベースライン特性を表 23－2 に示す。

男性及び女性は同数（各 3 例）が組入れられた。年齢の中央値（範囲）は 21.5 歳（18～40 歳）であり、身長及び体重の平均値はそれぞれ 164.3 cm 及び 67.0 kg であった。

表 23－2　人口統計学的及びその他のベースライン特性－全投与例

CHARACTERISTIC	TOTAL PATIENTS (N=6)
Gender	
Male	3 (50.0)
Female	3 (50.0)
Race	
White	3 (50.0)
Hispanic	2 (33.3)
Asian	1 (16.7)
Age (years)	
Mean (SD)	25.7 (9.43)
Median	21.5
Minimum, Maximum	18, 40
Height (cm)	
Mean (SD)	164.3 (11.71)
Median	163
Minimum, Maximum	151.8, 180.0
Weight (kg)	
Mean (SD)	67.0 (11.70)
Median	62.1
Minimum, Maximum	56.1, 85.4

出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Table 3

全 6 例の各脂質パラメータのベースライン値は、LDL-C が 480～789 mg/dL、TC が 684～1212 mg/dL、apo B が 240～387 mg/dL、トリグリセリドが 82～605 mg/dL であった。HDL-C のベースライン値は 20～35 mg/dL であり、ほとんどの被験者で基準値を下回っていた。

また、全例でビタミン D レベルが基準値下限を下回っており、その範囲は、5.3～20.7 ng/mL（基準値下限:32 ng/mL）であった。ビタミン A レベルの範囲は 27.0～86.0 μg/dL（基準値：30～80 μg/dL）、ビタミン E レベルの範囲は 1864～20661 μg/dL（基準値：500～2000 μg/dL）であり、いずれも基準値内又は基準値上限を上回っていた。

23.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

全 6 例には、初回用量を 0.03 mg/kg/day として本剤が投与され、計画どおり最高用量である 1.0 mg/kg/day まで漸増して本剤が投与された。

1 例では有害事象（Grade 3 のトランスアミナーゼの上昇）が認められたため、治験実施計画書に従って用量を 0.3 から 0.15 mg/kg/day に減量したが、その後、0.3 mg/kg/day に増量、最終的には 1.0 mg/kg/day まで増量した。

23.3.4 低脂肪食療法の遵守状況

スクリーニング評価時点より厳格な低脂肪食（脂肪からのエネルギー摂取を全摂取エネルギーの 10%未満に制限）を開始した。スクリーニング時より認定栄養士による栄養指導を開始し、以降の各来院時にも栄養指導を継続的に実施した。試験期間全体における食事脂質からのエネルギー摂取率の平均値（範囲）は 16.7%（<10%～36%）であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 14）。

23.3.5 有効性の結果

本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後の絶食下での脂質パラメータのベースラインからの変化率の平均値を表 23－3 に、本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後の LDL-C、TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値を図 23－1 に示す。

各用量を 28 日間（4 週間）投与する漸増スケジュールによる投与終了時点において、6 例で測定した LDL-C、TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ−50.94%、−58.37%、−55.57%及び−65.18%であった。更に、non-HDL-C 及び VLDL-C については、投与終了時点におけるベースラインからの変化率の平均値はいずれも 60%を超える低下を示した。これらのパラメータは、いずれも本剤の投与終了時点における変化率の平均値がベースラインと比較して統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

LDL-C 及び TC については、ベースライン値にかかわらず、全ての被験者で試験中に同程度の減少率であった。投与終了時点では、全 6 例が 50%を超える TC 低下を、6 例中 5 例が 50%を超える LDL-C 低下を示した。Non-HDL-C、トリグリセリド及び apo B 値についても、全例で明らかな低下が認められた。

脂質パラメータについては、ベースラインからの変化率の平均値で用量反応性が認められた。本剤を 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day へ漸増したことに伴い、LDL-C のベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ−3.74%、−7.14%、−24.71%及び−50.94%となった。TC、apo B、トリグリセリド及び non-HDL-C についても同様の傾向が認められた。

本剤の投与終了時点の Lp(a) の変化率の平均値は−10.54%であり、同様に、HDL-C は−2.23%、apo AI は−6.14%であった。Lp(a)、HDL-C 又は apo AI の変化は、臨床的に重要な変化ではなく、統計学的に有意な差も認められなかった。

また、投与終了時点における apo AII、apo E 及び apo CIII のベースラインからの変化率の平均値は、それぞれ−25.21%、−56.88%及び−45.63%であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1）。

表 23－3 本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後の絶食下の脂質パラメータのベースラインからの変化率の平均値（± SD）－全投与例

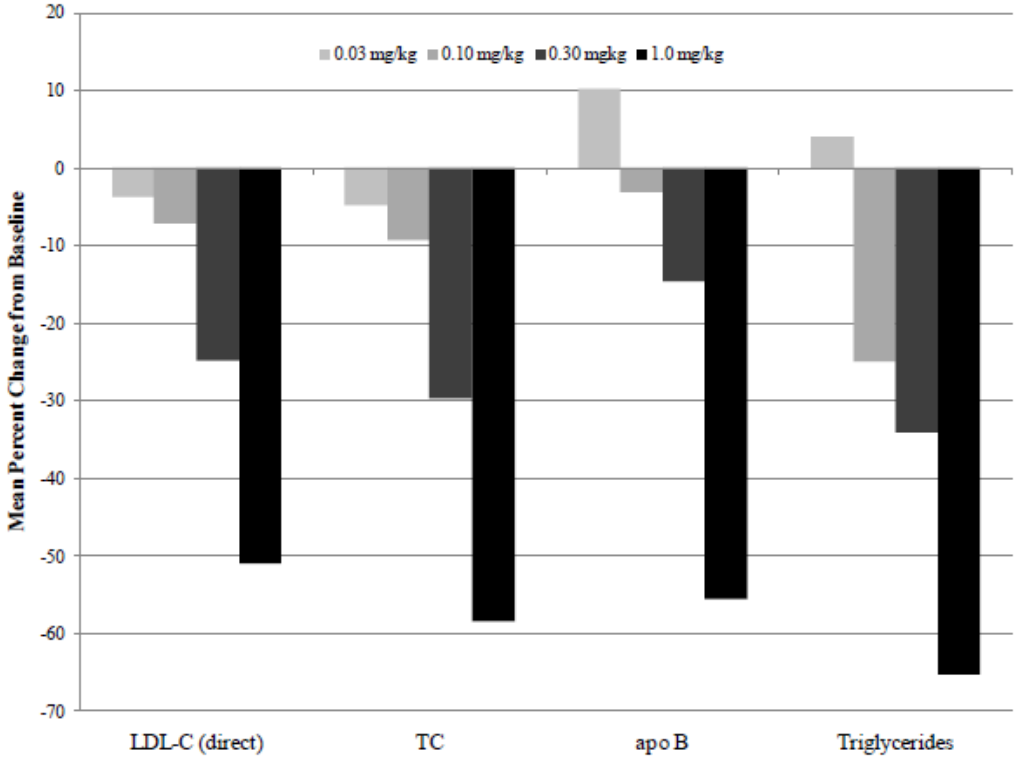
LIPID PARAMETER	LOMITAPIDE DOSE[1]			
	0.03 MG/KG (VISIT 5)	0.1 MG/KG (VISIT 8)	0.3 MG/KG (VISIT 11)	1.0 MG/KG (VISIT 14)
LDL-C (direct)	-3.74 (8.294)	-7.14 (20.047)	-24.71 (5.321)****	-50.94 (9.311)****
TC	-4.82 (9.926)	-9.31 (16.596)	-29.78 (9.241)***	-58.37 (8.597)****
apo B	+10.22 (13.966)	-3.16 (18.829)	-14.66 (16.026)	-55.57 (13.494)***
Triglycerides	+4.06 (43.524)	-24.93 (39.707)	-34.07 (22.779)*	-65.18 (13.261)****
Non-HDL-C	-4.63 (10.132)	-9.71 (17.518)	-30.99 (9.319)***	-60.12 (8.858)****
VLDL-C	+34.42 (103.395)	-42.28 (142.462)	+3.27 (103.746)	-78.74 (23.095)***
Lp(a)	+1.04 (34.552)	+6.02 (22.938)	-18.69 (16.629)*	-10.54 (20.475)
HDL-C	-10.35 (8.972)*	+9.90 (25.625)	+11.61 (43.451)	-2.23 (18.024)
apo AI	+34.23 (90.931)	+22.41 (61.540)	+38.67 (86.204)	-6.14 (26.434)

1. 被験者ごとに用量を約 28 日間隔で 0.03 mg/kg/day から 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増した（各用量の N = 6）。

注：対応のある Student の t 検定で検定したベースラインからの変化率に対する p 値（* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001、**** p≤0.0001）。

出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Table 4

図 23－1　本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後の LDL-C、TC、apo B 及びトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値－全投与例



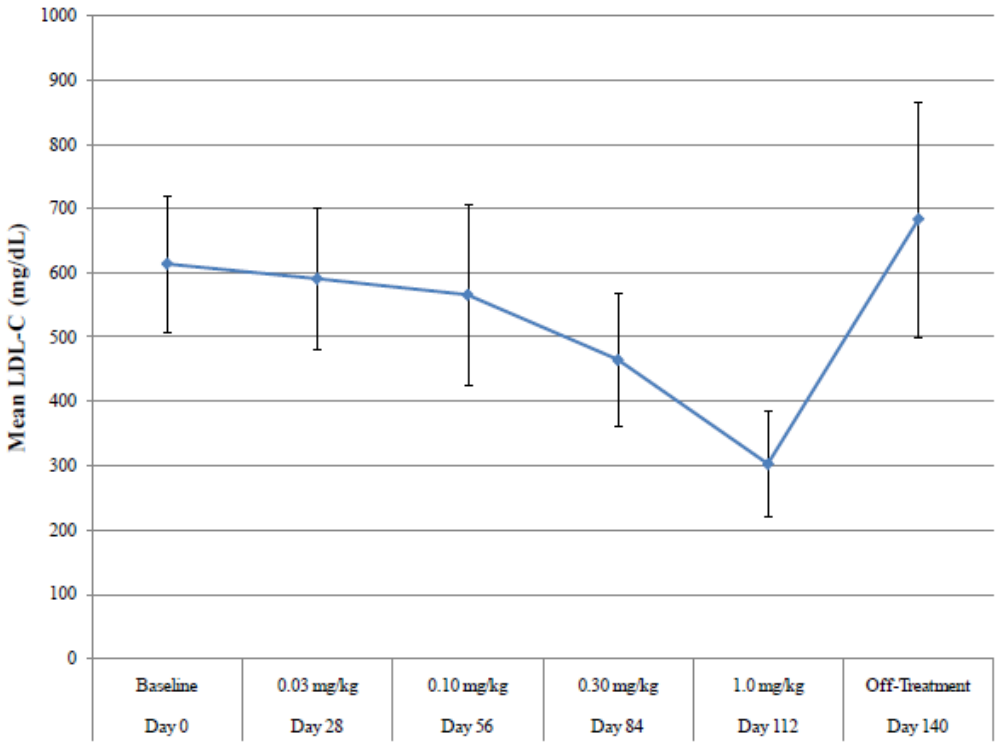
注：被験者ごとに用量を約 28 日間隔で 0.03 mg/kg/day から 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増した。各用量の N = 6
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Figure 1

本剤の投与終了後の 28 日間（4 週間）は全ての脂質低下療法を中止し、この休薬期間の終了時点（Visit 15）に脂質パラメータを評価した。本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後、及び本剤投与終了 28 日後の LDL-C の平均値を図 23－2 に示す。

Visit 15 の LDL-C レベルは投与期間中の最終評価時点（Visit 14）と比較して上昇し、その変化率の平均値は+ 134.80%であった。

また、Visit 15 の TC、apo B 及びトリグリセリドについても、投与期間中の最終評価時点と比較して上昇し、その変化率の平均値は、TC で+ 157.44%、apo B で+ 157.36%及びトリグリセリドで+ 184.28%であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1）。

図 23－2　本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後、及び投与終了 28 日後の LDL-C の平均値（± SD）の推移－全投与例



注：被験者ごとに用量を約 28 日間隔で 0.03 mg/kg/day から 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増した。各用量の N = 6
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Figure 2

23.3.6 安全性の結果

本試験の安全性の解析には、安全性解析対象集団（全 6 例）を用いた。

23.3.6.1 有害事象

有害事象は MedDRA（Version 不明）を用いて基本語（PT）読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類した。有害事象名（英語）は MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Version 17.1 を用いて日本語に翻訳した。

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。

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

有害事象が認められた場合、その重症度を軽度（mild）、中程度（moderate）、高度（severe）、極めて高度（very severe）の 4 段階で評価した。
また、NCI の CTCAE 第 3 版（治験実施計画書改訂版 5 版より前は第 2 版を使用）に基づき、全ての有害事象をグレード分類した。抗凝固療法を受けている患者では、発現した凝固パラメータに関連した有害事象を米国心臓病学会（ACC）の基準に基づいて評価、グレード分類し、国際標準比（INR）を指標としてビタミン K を投与することとした。

有害事象と治験薬との因果関係

有害事象と治験薬との因果関係を関連なし（not related）、おそらく関連なし（unlikely related）、関連があるかもしれない（possible related）、おそらく関連あり（probable related）、明らかに関連あり（definitely related）の 5 段階で判定した。

重篤な有害事象の定義

- 死亡
- 治療のための入院、又は入院の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常・先天性奇形を来すもの
- 生命を脅かすもの

重篤な有害事象は全て、因果関係の有無に関わらず、直ちに治験審査委員会（IRB）及びアメリカ食品医薬品局（FDA）に報告することとした。

23.3.6.1.1　比較的よく見られる有害事象

本試験で報告された最終投与日までに発現した有害事象（又は TEAE）を表 23－4 に示す。試験期間中、全 6 例で TEAE が発現した。また、全 6 例で治験薬に関連する有害事象が発現した。最も多く発現した TEAE は下痢であり、6 例中 5 例（83.3%）で認められた。次いで、肺障害（感冒又はインフルエンザ症状）及び口腔咽頭痛（各 4 例［66.7%］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び頭痛（各 3 例［50.0%］）が多く報告された。

試験期間中に認められた TEAE の重症度（グレード分類）は、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 の事象は 6 例中 4 例（66.7%）で報告された。最も多く報告された Grade 3 の TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例［50.0%］）であった。

なお、本試験において最終投与日より後に発現した有害事象は 1 件（卵巣嚢胞）のみであった（表 23－4 の脚注を参照）。

表 23－4　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）［発現時の用量別］－安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 [a] / 基本語 [a]	Dose Level and Overall (N = 6) 0.03 mg/kg/day n (%)	0.1 mg/kg/day n (%)	0.3 mg/kg/day* n (%)	1.0 mg/kg/day n (%)	All Event n (%)
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**
Eye disorder	眼の障害	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**3 (50.0)**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**5 (83.3)**	**5 (83.3)**
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (16.7)	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)
Constipation	便秘	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Diarrhoea	下痢	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (83.3)
Dyspepsia	消化不良	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Nausea	悪心	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)
Vomiting	嘔吐	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**0**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**
Asthenia	無力症	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Chest pain	胸痛	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
fatigue	疲労	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (16.7)**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**
Rhinitis	鼻炎	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Contusion	挫傷	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Scratch	引っかき傷	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)

表 23－4　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）［発現時の用量別］－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 [a] / 基本語 [a]	Dose Level and Overall (N = 6) 0.03 mg/kg/day n (%)	0.1 mg/kg/day n (%)	0.3 mg/kg/day* n (%)	1.0 mg/kg/day n (%)	All Event n (%)
Investigations	**臨床検査**	**0**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**4 (66.7)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (50.0)
International normalised ratio increased	国際標準比増加	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**4 (66.7)**
Arthralgia	関節痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Myalgia	筋肉痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Pain in extremity	四肢痛	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (33.3)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**
Dizziness	浮動性めまい	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Headache	頭痛	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	3 (50.0)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Haemoglobinuria	ヘモグロビン尿	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Breast mass	乳房腫瘤	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)

表 23－4　最終投与日までに発現した全ての有害事象（又は TEAE）［発現時の用量別］－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA System Organ Class / Preferred Term	器官別大分類 [a] / 基本語 [a]	Dose Level and Overall (N = 6) 0.03 mg/kg/day n (%)	0.1 mg/kg/day n (%)	0.3 mg/kg/day* n (%)	1.0 mg/kg/day n (%)	All Event n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (33.3)**	**3 (50.0)**	**3 (50.0)**	**4 (66.7)**	**6 (100.0)**
Cough	咳嗽	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)
Lung disorder	肺障害	1 (16.7)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	4 (66.7)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	2 (33.3)	0	2 (33.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)
Sneezing	くしゃみ	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**3 (50.0)**	**1 (16.7)**	**2 (33.3)**	**1 (16.7)**	**4 (66.7)**
Acne	ざ瘡	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)
Rash	発疹	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
Xanthoma	黄色腫	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)
Vascular disorders	**血管障害**	**1 (16.7)**	**0**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**	**1 (16.7)**
Hot flush	ほてり	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)

*　0.15 mg/kg/day 投与中に発現した事象を含む

注：「関節痛（医師記載名：膝の疼痛）」は治験薬が投与されていないとき（休薬中）に発現したため、また、「卵巣嚢胞（医師記載名：右卵巣嚢胞）」は治験薬の最終投与日より後に発現したため、発現時の用量別に集計した本表には含めていない。いずれの事象も治験薬との因果関係は関連なしと判断された（治験総括報告書 Appendix 5 及び Appendix 6）。

a.　有害事象名（英語）は MedDRA/J Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。

出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 6b

23.3.6.1.2 死亡

本試験では、試験期間中に死亡例の報告はなかった。

23.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な TEAE として、1 例（EMEN64）に乳房腫瘤が発現した。本被験者は、既存疾患である胸部の軟部組織腫瘤のサイズが増大し、切開及びドレナージを行うため入院した。本事象と治験薬との因果関係は否定された。本事象の発現により、本剤 0.1 mg/kg/day の投与を 4 日間中断したが、その後、0.1 mg/kg/day で投与を再開し、用量を 0.3 及び 1.0 mg/kg/day に漸増して試験を完了した。

23.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

有害事象により投与を中断又は減量した被験者一覧を表 23－5 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者以外に、2 例で治験薬の投与を一時的に中断した。1 例（AROD85）は胃腸の症状（下痢及び嘔吐）、別の 1 例（DWOL68）はトランスアミナーゼレベルの上昇によるものであり、共に治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。後者では、0.3 mg/kg/day から 0.15 mg/kg/day への減量を行ったが、その後、0.3 mg/kg/day へ再度増量し、最終的には試験計画に沿って 1.0 mg/kg/day まで増量し、試験を完了した。

なお、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

表 23－5 有害事象により投与を中断又は減量した被験者一覧－安全性解析対象集団

Patient ID	Dose at Time of Event	Interrupted or Reduced	Duration of Delay	Adverse Event	Duration of Event	Severity	Relation-ship
AROD85	1.0 mg/kg	Interrupted	1 day	Diarrhea	2 days	Moderate	Probably
		Interrupted	1 day	Diarrhea	2 days	Mild	Probably
				Vomiting	1 day	Moderate	Possibly
DWOL68	0.3/0.15 mg/kg	Interrupted and Reduced	1 day	AST elevated	13 days	Severe	Probably
				ALT elevated	20 days	Severe	Probably
	1.0 mg/kg	Interrupted	2 days	ALT elevated	6 days	Severe	Probably
EMEN64	0.03 mg/kg	Interrupted	4 days	Chest Lump	Ongoing	Severe	Not related

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

23.3.6.1.5 有害事象の叙述

1 例に発現した重篤な TEAE（乳房腫瘤）の詳細を以下に示す。

被験者番号：EMEN64（重篤な TEAE：乳房腫瘤）

当該被験者は、ヒスパニック系の 40 歳の女性患者であった。僧帽弁置換術及び大動脈弁置換術の手術歴、及びその他の心臓疾患等の深刻な既往歴を有しており、また、家族にも心臓発作又は脳卒中の病歴があった。当該被験者は、本試験に参加する 1 年前に、過去に受けた冠動脈バイパス術に由来する胸骨切開部にしこり（軟部組織の腫瘤）を認めた。
被験者のしこりは、週 2 回のアフェレーシス治療に伴ってサイズが変動した。[redacted]年 4 月に行った MRI 検査では、腫瘍又は他の異常を示す所見は認められなかった。しこりはスクリーニング時の身体所見でも認められた。本試験開始時の併用薬はワルファリン、メトプロロール、アスピリン、及びトラゾドンであった。
被験者は治験薬の投与を同 年*9 月 16 日に、初回用量を 0.03 mg/kg/day として開始した。
試験開始 2 週間後（同 年 *10 月 1 日）には、胸のしこりに肥大が認められた。続く 2 週間後の来院（同 年 *10 月 15 日）では、更に肥大が認められ、その大きさは約 4 cm に達した。しこりは軟らかく、胸骨上でぷよぷよと動くような感触を呈した。胸部外科医は待機的に被験者の来院を受け、入院させて処置（切開及びドレナージ）を施した。この処置により、しこりはリンパ液と血液を含んでいることが判明したことから、被験者が以前に受けたバイパス術に関連して生じた漿液腫である可能性が考えられた。この入院により、同 年*10 月 21～24 日の 4 日間、治験薬（0.1 mg/kg/day）の投与を中断した。
被験者は、0.1 mg/kg/day の用量で治験薬の投与が再開され、予定どおり 同 年 *11 月 18 日に 0.3 mg/kg/day に、同年 12 月 16 日には 1.0 mg/kg/day に増量が行われた。
被験者は翌 年 *1 月 16 日に治験薬の最終投与を受けた。胸のしこりは、本試験終了時に依然として確認された。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

23.3.6.2 臨床検査値

本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後の生化学的パラメータのベースラインからの変化量の平均値を表 23－6 に示す。

トランスアミナーゼの変化量の平均値に用量反応性が認められた。

クレアチニン、電解質、グルコース及び総ビリルビンのベースラインから変化に臨床的に重要な変化又は本剤の用量変更に伴う変化は認められなかった。

表 23－6 本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後の生化学的パラメータのベースラインからの変化量の平均値（± SD）－全投与例

PARAMETER	LOMITAPIDE DOSE			
	0.03 MG/KG (VISIT 5)	0.1 MG/KG (VISIT 8)	0.3 MG/KG (VISIT 11)	1.0 MG/KG (VISIT 14)
Creatinine (mg/dL)	-0.02 (0.041)	-0.06 (0.055)	-0.05 (0.084)	-0.10 (0.110)
Sodium (mmol/L)	-0.83 (1.835)	0.20 (2.168)	0.67 (1.633)	-0.17 (2.787)
Potassium (mmol/L)	0.25 (0.423)	0.08 (0.217)	0.07 (0.320)	0.12 (0.306)
Chloride (mmol/L)	-0.67 (0.516)	-1.20 (1.483)	0.50 (2.881)	1.50 (3.507)
Glucose (mg/dL)	3.17 (14.456)	-5.60 (13.722)	2.00 (8.718)	-2.50 (15.255)
AST (U/L)	1.8 (5.35)	33.0 (52.94)	102.8 (167.46)	37.5 (32.51)
ALT (U/L)	7.2 (10.50)	69.6 (92.82)	167.0 (214.16)	91.2 (85.53)
Total bilirubin (mg/dL)	-0.03 (0.082)	-0.02 (0.239)	0.00 (0.141)	-0.25 (0.274)

注：被験者ごとに用量を約 28 日間隔で 0.03 mg/kg/day から 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増し、各投与期間の最終時に評価を実施した。
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Table 8

各用量をそれぞれ 28 日間投与した後の被験者ごとのトランスアミナーゼ(アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］)及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］)及び肝脂肪率を表 23－7 に、試験期間中の血清中 ALT 及び肝脂肪率の被験者ごとの推移を図 23－3 に示す。

3 例（AROD85、DWOL68 及び SDAG82）において、ALT 及び AST が基準値上限の 5 倍以上に上昇したが（Grade 3 に相当）、10 倍以上に上昇した被験者はいなかった。しかし、ALT 及び AST が基準値上限の 5 倍以上に上昇した被験者において、ビリルビンが全ての測定時点で基準値内又はベースラインのレベルであったことは重要な意味を有する。このうち 2 例（AROD85 及び SDAG82）では、用量の調整を行わずに本剤の投与継続中に回復した。別の 1 例（DWOL68）では、0.3 mg/kg/day を投与中にトランスアミナーゼのレベルが基準値上限の 5 倍以上に上昇したため、本剤の用量を 0.15 mg/kg/day に減

量した。4 週間の減量投与の後、再度 0.3 mg/kg/day に増量、更に 1.0 mg/kg/day まで増量し、投与を完了した。フォローアップ来院（本剤の最終投与 4 週後に実施）までに、全被験者の ALT 及び AST のレベルは基準値上限の 2 倍未満にまで低下した。

上記 Grade 3 のトランスアミナーゼ上昇が認められた 3 例では肝脂肪率が 25%を超え、トランスアミナーゼ上昇に伴い肝脂肪率が用量依存的に増加した。このうちの 2 例（AROD85 及び SDAG82）の肝脂肪率は、投与終了 28 日後（Visit 15）までに 5%以下に低下した。別の 1 例（DWOL68）のフォローアップ来院での肝脂肪率は 41.0%～43.0%であったが、試験期間中にアルコールを過剰摂取していたため、臨床経過観察が困難となった。

表 23－7 各用量をそれぞれ 28 日間投与した後の被験者ごとのトランスアミナーゼ及び肝脂肪率－全投与例

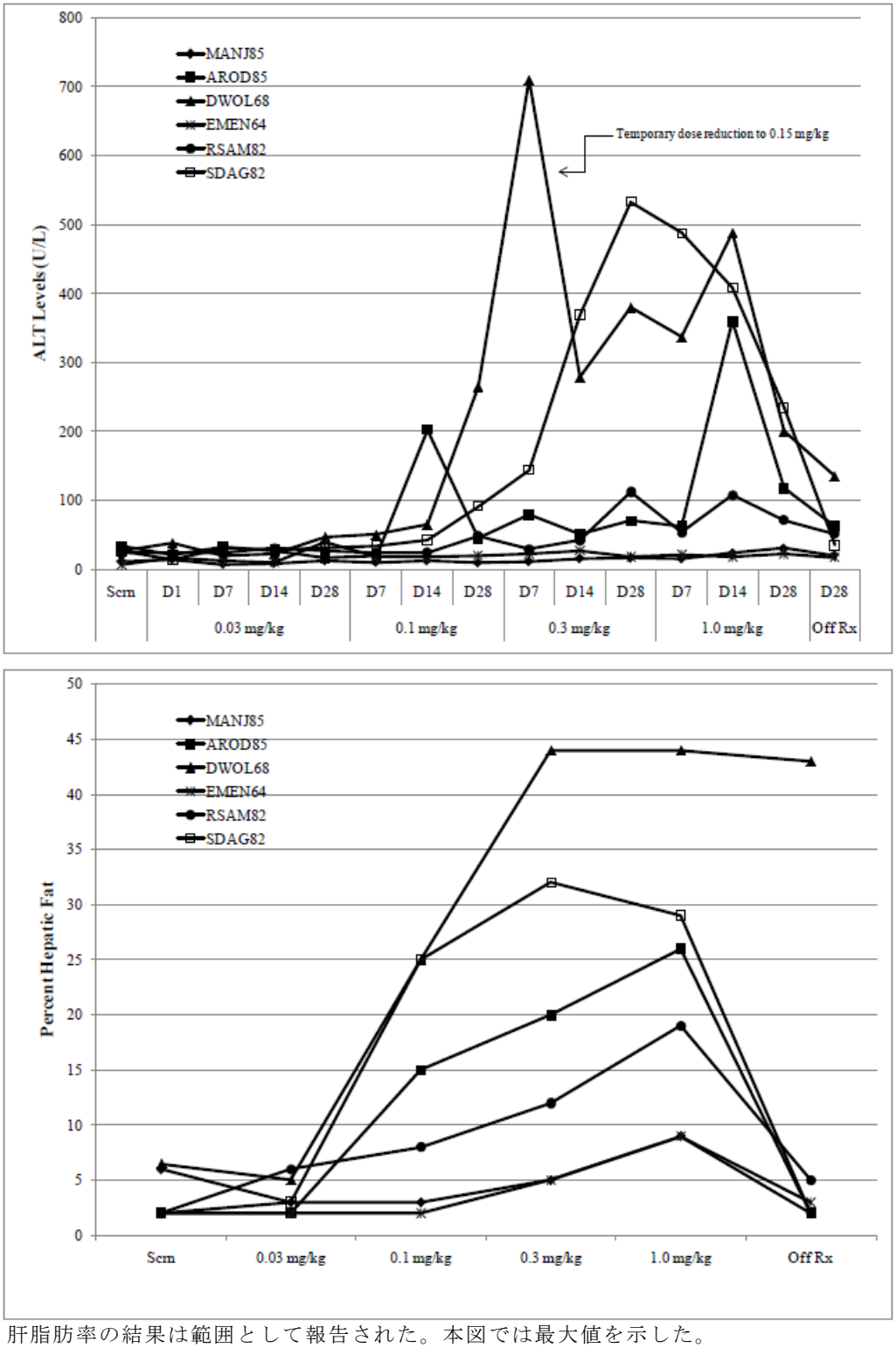
PT ID (SEX)	PARAMETER	PRE-RX (VISIT 2)	0.03 MG/KG (VISIT 5)	0.1 MG/KG (VISIT 8)	0.3 MG/KG (VISIT 11)	1.0 MG/KG (VISIT 14)	POST-RX
MANJ85 (F)	ALT U/L AST U/L Hepatic Fat %	14 21 5.0-6.0	12 21 2.0-3.0	9 20 2.0-3.0	16 23 4.0-5.0	30 27 6.0-9.0	20 17 0.0-2.0
AROD85[1] (F)	ALT U/L AST U/L Hepatic Fat %	21 25 0.0-2.0	16 25 0.0-2.0	45 37 9.0-15.0	70H 49 15.0-20.0	117H[1] 78H[1] 23.0-26.0	62 33 0.0-2.0
DWOL68 (M)	ALT U/L AST U/L Hepatic Fat %	38 41 4.0-6.5	47 38 5.0-6.0	265H 167H 22.0-25.0	380H[2] 179H[2] 42.0-44.0	200H 105H 41.0-44.0	135H 62H 41.0-43.0
EMEN64 (F)	ALT U/L AST U/L Hepatic Fat %	17 29 0.0-2.0	39 41 0.0-2.0	22[2] 32[2] 0.0-2.0	18 25 3.0-5.0	22 39 7.0-9.0	17 24 0.0-3.0
RSAM82 (M)	ALT U/L AST U/L Hepatic Fat %	23 24 0.0-2.0	26 23 3.0-6.0	48 27 5.0-8.0	112H 53 10.0-12.0	71 35 16.0-19.0	51 21 3.0-5.0
SDAG82 (M)	ALT U/L AST U/L Hepatic Fat %	14 23 0.0-2.0	30 26 1.0-3.0	91H 48 23.0-25.0	533H 451H 31.0-32.0	234H 104H 25.0-29.0	35 29 0.0-2.0

注：被験者ごとに用量を約 28 日間隔で 0.03 mg/kg/day から 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増した。各投与期間の最終時に評価を実施した。

1. 本被験者は 1.0 mg/kg/day 投与時の Day 7 に ALT 及び AST が基準値上限の 5 倍以上（それぞれ、360 及び 347 U/L）であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 12.4.2.3 項）。
2. 本被験者は 0.3 mg/kg/day 投与時の Day 8 に ALT 及び AST が基準値上限の 5 倍以上（それぞれ、732 及び 437 U/L）であった（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 12.4.2.3 項）。

基準値上限：ALT は男性 72 U/L、女性 52 U/L。AST は男性 59 U/L、女性 36 U/L。
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Table 9

図 23－3　試験期間中の血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ（上）及び肝脂肪率（下）の被験者ごとの推移－全投与例



肝脂肪率の結果は範囲として報告された。本図では最大値を示した。
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Figure 4

ビタミン A のレベルに臨床的に重要な変化は見られなかった。25-OH ビタミン D のレベルは、ベースライン及び投与期間を通して基準値下限を下回った。予想されたように、ビタミン E は LDL-C の減少に伴い低下したが、本剤の投与終了時点には全ての被験者で基準値内又は基準値上限を上回るレベルであった。ビタミン K は INR により評価した。本剤とワルファリンを併用した 2 例で INR の上昇が認められたため、ワルファリンの用量調整が必要となった。この 2 例では出血性の有害事象は発現しなかった。他の 4 例では抗凝固剤の併用をしなかったが、投与期間中の INR は基準値内であった。

脂肪酸レベルは、ベースラインから投与終了に至るまで経時的に低下した。本試験の実施当時は、脂肪酸パラメータに関する基準値が設定されていなかったため、この変化の臨床的な意義を判断することは困難であったが、必須脂肪酸欠乏の徴候を示した被験者がいなかったことは重要である。

血液学的検査、腎機能検査、電解質検査の結果については、投与期間中、臨床的に重要な変化は見られなかった。

23.3.6.3 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

本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後、及びフォローアップ来院時のバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量の平均値を表 23－8 に示す。

投与終了時点において、ベースラインと比較して平均値で 2.9 kg の体重減少が認められた。投与終了 4 週間後のフォローアップ来院では、投与終了時点から平均値で 2.8 kg の体重増加が認められ、ベースラインからの変化量の平均値は−0.05 kg であった。

表 23－8　本剤 0.03、0.1、0.3 及び 1.0 mg/kg/day をそれぞれ 28 日間投与した後、及びフォローアップ来院時のバイタルサイン及び体重のベースラインからの変化量の平均値（± SD）－全投与例

	LOMITAPIDE DOSE				OFF-TREATMENT VISIT (VISIT 15)
PARAMETER	0.03 MG/KG (VISIT 5)	0.1 MG/KG (VISIT 8)	0.3 MG/KG (VISIT 11)	1.0 MG/KG (VISIT 14)	
Heart Rate	-2.8 (16.20)	-1.7 (11.36)	0.3 (8.21)	1.8 (11.39)	-3.2 (8.04)
Systolic BP	-10.2 (16.41)	-8.8 (13.91)	-5.8 (12.61)	-3.3 (17.21)	-7.8 (17.16)
Diastolic BP	-10.7 (12.13)	-6.5 (12.08)	-10.5 (9.23)	-5.0 (12.52)	-6.2 (16.28)
Weight	-0.7 (1.70)	-0.9 (1.88)	-0.4 (1.62)	-2.9 (2.23)	-0.05 (2.34)

注：被験者ごとに用量を約 28 日間隔で 0.03 mg/kg/day から 0.1 mg/kg/day、0.3 mg/kg/day、1.0 mg/kg/day に漸増した。各投与期間の最終時に評価を実施した。
出典：5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Table 10

臨床的に重要な治療下で見られた身体所見の異常は、全て有害事象として報告された（5.3.5.2-5 UP1001 試験 治験総括報告書 Appendix 11）。

投与期間中のバイタルサイン、肺機能検査及び心電図の結果に、臨床的に重要な経時的な変化は見られなかった。

23.3.7 結論

HoFH 患者を対象として、ビタミンサプリメントと共に低脂肪食を摂取する条件下で、本剤投与を 0.03 mg/kg/day の低用量から開始し、4 週間ごとに用量を 1.0 mg/kg/day まで漸増したとき、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。本試験により以下のことが示された。

- ワルファリンを併用している患者では、INR のモニタリングに基づいてワルファリンの用量調整が必要となる場合がある。
- トランスアミナーゼ上昇が認められた場合、用量調整を行わずに本剤投与を継続する中でトランスアミナーゼが許容レベルまで低下することがある。上昇したレベルが持続する場合でも、減量を含む本剤の用量調整により効果的にコントロールすることが可能である。
- 肝脂肪量は、患者により投与期間中に大きなばらつきを示したが、ほとんどの場合、回復可能である。
- 低脂肪食摂取下で本剤を投与したとき、患者は脂肪酸の補充摂取が必要となる可能性がある。

脂質プロファイル及びリポたん白質パラメータの評価結果より、本患者集団を対象として本剤を投与したとき、LDL-C 及び動脈硬化惹起性の他の apo B 含有リポたん白質のレベルを有意に低下させる強い効果が示された。

本試験により、HoFH 患者に対する MTP 阻害薬使用に関する proof-of-concept が示され、当該患者集団を対象とする第 3 相ピボタル試験の実施の妥当性が裏付けられた。

24. AEGR-733-011 試験【評価資料】

5.3.4.1-1

24.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	健康男性及び女性被験者にロミタピドメシル酸塩の治療用量及び治療用量より高用量を単回投与したとき、並びにケトコナゾールと併用投与したときの心電図に対する影響をプラセボ及びモキシフロキサシン（実薬対照）と比較して評価する無作為化、5 期クロスオーバー、QT/QTc 評価試験 （AEGR-733-011）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 5 月 10 日～[redacted]年 9 月 30 日
開発の相	第 1 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、米国食品医薬品局（FDA）が制定した連邦規則第 21 条（21 CFR）の「the Protection of Human Subjects（21 CFR 50）」、「Financial Disclosure by Clinical Investigators（21 CFR 54）」、「Institutional Review Boards（21 CFR 56）、「the Investigational New Drug Application（21 CFR 312）」、「Applications for Food and Drug Administration (FDA) Approval to Market a New Drug（21 CFR 314）」に従って実施された。これらの米国 21 CFR の各章は、ヘルシンキ宣言に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）、並びに該当する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに従うものである。

24.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主要目的 ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）75 及び 200 mg（溶液）を単回投与及び本剤 75 mg（溶液）とケトコナゾールを併用投与（ケトコナゾール単独投与時の値で補正）したときの 12 誘導心電図の QT 間隔（心拍数で補正した QT 間隔［QTc］）のベースラインからの平均変化量が、プラセボ投与時と差がないことを評価すること。 副次目的 ロミタピド及びケトコナゾールの血漿中濃度と QTc 間隔との関係を検討すること。 本剤の治療用量（75 mg）及び治療用量よりも高用量（200 mg）を単回投与､並びに本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、無作為化、6 投与群、5 期クロスオーバー試験
対象集団	年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の健康成人男性及び女性被験者

項目	内容
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 18 歳以上 55 歳以下で、喫煙していない健康な男性及び女性 2. 女性の場合、妊娠中及び授乳中でなく、組入れ前の血清妊娠検査（ヒト絨毛性ゴナドトロピン［HCG］）の結果が陰性の者。（妊娠する可能性のある女性［1 年以内に月経のあった閉経期前後の女性を含む］は、試験期間中、適切な避妊法［禁欲、二重バリア法、ホルモン剤以外の子宮内避妊具のいずれか 1 つ以上］を行う。経口避妊薬の使用を禁止した。外科的手術［両側卵巣摘除術、子宮摘除術又は卵管結紮術］により妊孕力を喪失した女性は、妊娠する可能性がないと判断される。） 3. BMI が 18.5 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者 4. 既往歴、血圧及び脈拍数を含む身体所見、12 誘導心電図、及び臨床検査の結果、臨床的に意味のある又は問題となる異常がなく、健康状態が良好な者 5. 本試験の全ての手順を遵守する意思があり、遵守できる者 6. 同意書に署名した者 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. 1 期目の試験実施施設入所前 30 日以内に治験薬を投与された者又は治験中の医療機器を使用した者 2. 臨床的に問題となるアレルギー（投与時に未治療、無症状の季節性アレルギーを除く）、血液、内分泌、肺、胃腸系、心血管系、肝臓、精神系、腎臓又は神経系疾患に罹患していると、治験責任医師が判断した者 3. 治験責任医師が臨床的に問題ないと判断した項目以外で、臨床検査（血液生化学［8 時間以上の絶食］、全血球数及び尿検査）の結果が臨床検査実施施設の基準値範囲外である者 4. スクリーニング時のヘモグロビン値が 14.5 g/dL 未満の男性及び 12.25 g/dL 未満の女性 5. 肝硬変の既往を有することが生検で確認された者又はスクリーニング時の肝機能検査で異常（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 2 倍超及び／又は総ビリルビンが 1.5 mg/dL 超）が認められた者 6. B 型肝炎ウイルス表面抗原（HBsAg）が陽性の慢性 B 型肝炎に罹患している者 7. C 型肝炎ウイルス抗体（anti-HCV）が陽性の慢性 C 型肝炎に罹患している者 8. 消化管の手術（胃、腸管、肝臓、胆嚢又は膵臓の切除を含む）に限らず、薬剤の吸収に影響を及ぼす疾患を有する者 9. 1 期目の試験実施施設入所前 14 日以内に処方薬／処方製品（セントジョーンズワートを含むシトクローム P450［CYP］3A4 の酵素誘導薬又は酵素阻害薬は 30 日以内：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験治験実施計画書 Appendix B）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

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	10. 1 期目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、ミネラル及び植物療法／ハーブ／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（5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験実施計画書 Appendix B） 11. 妊娠する可能性のある女性で経口ホルモン避妊薬を服用した者 12. 6 ヵ月以内に薬物又はアルコールの乱用又は依存の既往を有する者 13. 本試験の前 4 週間以内に全血献血又は血液成分献血を行った者 14. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、又は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／化学物質の乱用の明らかな既往がある者（1 単位：ビール又はラガー 1/2 pint［285 mL］、ワイングラス 1 杯［125 mL］、蒸留酒 1/6 gill［25 mL］） 15. 1 期目の試験実施施設入所前 6 ヵ月以内にタバコ関連製品又はニコチン含有製品（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 16. 各投与期の試験実施施設入所前 72 時間以内にアルコール、グレープフルーツ又はカフェイン含有の食物又は飲料（スターフルーツを含む）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 17. スクリーニング時又は各投与期の試験実施施設入所時の座位での収縮期血圧が 140 mmHg 超又は 90 mmHg 未満、あるいは拡張期血圧が 90 mmHg 超又は 60 mmHg 未満で持続している者。血圧の再測定は、座位にて 5 分間隔で 2 回まで可能とした。3 回目の測定で収縮期血圧又は拡張期血圧が規定の基準値の範囲外にある場合、血圧変動が持続していると判断し、被験者を無作為化しなかった。 18. 座位の脈拍数が 45 bpm 未満又は 100 bpm 超である者。脈拍数の再測定は、座位にて 5 分間隔で 2 回まで可能とした。 19. スクリーニング時の心電図検査で臨床的に問題ではないが、平低 T 波及び不完全脚ブロックなど QT 間隔の評価の精度に影響する所見を有する者 20. スクリーニング時の心電図検査で、第 2 度又は第 3 度房室ブロック、若しくは QRS 間隔が 110 msec 超、QTc 間隔が男性では 450 msec 超、QTc 間隔が女性では 470 msec 超又は PR 間隔が 220 msec 超のいずれか 1 つ以上の異常が認められる者（治験責任医師が臨床上重要と判断した同調律以外のリズム） 21. トルサード・ド・ポワンツの危険因子となる、原因不明の失神、QT 延長症候群、心不全、心筋梗塞、狭心症、又は低カリウム血症、高カルシウム血症及び低マグネシウム血症など、臨床的に問題となる臨床検査値の異常などを有する者。家族が QT 延長症候群又はブルガダ症候群の既往を有する者も本試験の対象から除外した 22. スクリーニング時の薬物乱用検査の結果又は各投与期の試験実施施設入所時の薬物乱用検査及びアルコール検査の結果が陽性の者 23. 末梢静脈からの採血が困難な者、又は 1 期目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

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	24. 治験責任医師の判断により、被験者の本試験の完了及び／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を有する者、試験の全ての手順の完了前の入院（試験期間中の待機手術を含む）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 25. 本剤、モキシフロキサシン又は治験薬の添加剤に対するアレルギーがある者 26. 本試験の投与開始前 30 日以内にロミタピドの投与を受けた者
目標被験者数	56 例（男性 37 例、女性 19 例、完了例 44 例以上）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（経口溶液用）：L0109571 ケトコナゾール（200 mg 錠）：30214957A
対照薬、ロット番号	モキシフロキサシン（400 mg 錠）：54020T3 本剤のプラセボ（経口溶液用）
投与方法	本剤、プラセボ、ケトコナゾール及びモキシフロキサシンを以下に示す条件に従って 1 日目から 3 日目に投与した。 • 本剤 75 mg 及び 200 mg 単独（単回）投与 1 日目：本剤 75 mg を単回投与 2 日目：プラセボを単回投与 3 日目：本剤 200 mg を単回投与 • プラセボ（単回）投与 1 日目：プラセボを単回投与 2 日目：プラセボを単回投与 3 日目：プラセボを単回投与 • ケトコナゾール 200 mg 単独（1 日 2 回）投与 1 日目：プラセボを単回投与 2 日目：ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与 プラセボを単回投与（朝のみ） 3 日目：ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与 プラセボを単回投与（朝のみ） • 本剤 75 mg（単回）をケトコナゾール 200 mg（1 日 2 回）と併用投与 1 日目：プラセボを単回投与 2 日目：ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与 プラセボを単回投与（朝のみ） 3 日目：ケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回投与 本剤 75 mg を単回投与（朝のみ） • モキシフロキサシン 400 mg 単独（単回）投与 1 日目：プラセボを単回投与 2 日目：プラセボを単回投与 3 日目：モキシフロキサシン 400 mg 単回投与 プラセボを単回投与

項目	内容
投与方法（続き）	本剤 75 及び 200 mg を、120 mL 溶液として投与した。プラセボは本剤溶液と同量のプラセボ溶液を投与した。ケトコナゾール及びモキシフロキサシンは水 240 mL と共に投与した。 各投与期の Day 1 及び Day 3 の治験薬の投与（朝）は、軽食摂取（投与 1 時間 15 分前から 15 分以内に摂取）後とした。各投与から 1 時間は上体を起こした体勢を保持し、有害事象及び／又は試験手順で必要な場合を除いて、横臥することを禁止した。 各治験薬を、割り付けられた投与順に従って、各投与期に投与した。
併用薬及び併用療法	1 期目の試験実施施設入所日の 14 日前（セントジョーンズワートを含む CYP3A4 代謝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、全ての処方薬の使用を禁止した（被験薬として投与するケトコナゾールを除く）。 1 期目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、全ての一般用の非処方薬（ビタミン、ミネラル及び植物療法／ハーブ／植物由来製剤など）及び栄養補助食品の使用を禁止した。 医学的に緊急な場合を除いて、治験期間中、治験責任医師による事前の承認なしに他の併用薬を使用することを禁止した。 治験責任医師が承認した場合を含めて、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>心電図</u> ・各投与期の 1 日目及び 3 日目の 12 誘導ホルター心電図［集中測定機関で、同一被験者の全ての心電図（以下の心電図パラメータ）を、同一の判読者が盲検下で評価］ PR、QRS、QT 間隔、Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）、Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）、固体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcI）、T 波の形態 心電図評価： 1 日目の投与 45、30 及び 15（ベースライン）分前、並びに投与 1、2、3、4、5、7、12 及び 24 時間後 3 日目の投与 1、2、3、4、5、7、12 及び 24 時間後 <u>薬物動態</u> ・血漿中ロミタピド及び代謝物（[redacted]203215［以下、M1］及び [redacted]203304［以下、M3］）、並びにケトコナゾール濃度の測定 血漿検体採取：1 日目及び 3 日目の投与前、並びに投与 1、2、3、4、5、7、12 及び 24 時間後 ・血漿中ロミタピド及び代謝物、並びにケトコナゾールの以下の薬物動態パラメータの算出 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、時間 0 から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）

項目	内容
評価・検査項目（続き）	安全性 ・有害事象 ・臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査） ・バイタルサイン（座位血圧、脈拍数、口腔内体温、呼吸数） ・12 誘導心電図 ・身体所見
評価・検査時期	表 24－1 のとおり
解析方法	安全性及び薬物動態 必要に応じて、薬物動態及び安全性データの要約統計量を示した。薬物動態及び安全性データに関する統計解析は行わなかった。 薬力学（心電図評価） 心拍数、PR、QRS 及び QTc（QTcB、QTcF 及び QTcI）間隔の中心傾向及び外れ値に関する評価を行った。 QTc（QTcF 及び QTcI）間隔及び RR 間隔の関係を、治療時のデータを用いて直線回帰モデル（$QTc = a + b \times RR$）により評価した。全ての規定評価時点（投与前を含む）の QTc 及び RR の平均値を用いた。異なる QT-RR 補正法のそれぞれの傾きの平方和（SSS）の平均値を算出するため、各被験者の RR 係数（b_i）を用いた。治療時の傾きの平均値が 0 に近似（SSS が最小）する補正法を最も適切な補正法とし、主要評価指標とした。 時間を一致させた QTcI/QTcF（主要評価指標）の評価を主要解析とし、各評価時点のプラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTc のベースラインからの変化量（ΔΔQTc）の両側 90%信頼区間（混合効果モデル）の上限が、10 msec を超えるか否かを評価した。ベースラインは各投与期の 1 日目の投与前の 3 測定時点の平均値とした。本剤対プラセボ、本剤とケトコナゾールの併用対プラセボ及びケトコナゾール単独投与について評価し、プラセボに対する治療用量よりも高用量（本剤 200 mg）の両側 90%信頼区間の上限が全ての評価時点において 10 msec 未満であった場合、本剤高用量の投与による臨床的に意味のある QT 間隔の延長はないと判断した。プラセボ及びケトコナゾール単独投与に対する本剤 75 mg（臨床用量）及び本剤 75 mg とケトコナゾール併用投与についても評価した。 分析感度の確認 分析感度の確認のため、4 測定時点（投与 1、2、3 及び 4 時間後）の両側 90%信頼区間を評価した（Hochberg 法を用いた多重性の調整）。1 測定時点以上でモキシフロキサシンとプラセボの差の平均値の 90%信頼区間の下限が 5 msec を上回った場合、分析感度が十分と判断した。 血漿中ロミタピド濃度と心電図に及ぼす影響の関係 本剤を単独投与、ケトコナゾールを単独投与、及び本剤をケトコナゾールと併用投与したときのロミタピド及びケトコナゾールの血漿中濃度とプラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した CTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）との関係を、線形混合効果モデルを用いて評価した。線形混合効果モデルの適切性の最終評価は、FDA Interdisciplinary Review Team が推奨する goodness-of-fit プロット（観察された濃度の分位点と ΔΔQTcI のプロット）によって行った。C_{max}（幾何平均値）が測定された時点における ΔΔQTcI の平均値も算出した。

表 24－1　試験スケジュール

	Screening (Day -28 to -2)	Treatment Periods 1 to 5		Post study (approx. 6 to 10 days post final treatment period)
		Day -1	Days 1 to 5	
Informed consent	X			
Demographic data	X			
Medical history	X	X[a]		
Urinary drugs of abuse screen	X	X		
Urine alcohol screen		X		
Serology	X			
Inclusion/exclusion criteria	X	X		
Serum pregnancy test[b]	X	X		X
Study residency:				
Check-in		X		
Check-out			Day 5 (48 hours after the last dose administration on Day 3)	
Non-residential visit				X
Study drug administration[c]:			Days 1, 2, and 3	
12-lead ECG (continuous recordings)[d]			Predose at -45, -30, and -15 minutes (baseline) on Day 1 and at 1, 2, 3, 4, 5, 7, 12, and 24 hours postdose on Days 1 and 3	
Safety and tolerability:				
Adverse event recording		X	How Do You Feel questioning at Day 1 predose and at 3, 10, 24, and 48 hours after dose administration on Days 1 and 3. Assessment ongoing throughout the treatment period	
Seated blood pressure and pulse rate, and respiratory rate	X	X	Day 1 predose and at 3, 10, 24, and 48 hours after dose administration on Days 1 and 3	X
Oral body temperature	X	X	48 hours postdose	X
12-lead ECG (safety at CRU)[e]	X	X	3, 10, and 48 hours after dose administration on Days 1 and 3	X
Clinical laboratory evaluations	X	X	Day 5 (48 hours after the first dose administration on Day 3) (discharge)	X
Body weight	X	X		X
Physical examination		X[f]	Day 5 of Treatment Period 5	X
Pharmacokinetics:				
Blood sampling (9 samples/subject/ period)			Predose, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 12, and 24 hours postdose on Days 1 and 3	

a. 病歴の中間評価のみ実施した。
b. 女性のみ対象とした（ヒト絨毛性ゴナドトロピン［hCG］の感度は 5 mIU/mL 未満であった）。
c. ケトコナゾールの投与は 1 日 2 回（投与 0 及び 12 時間）とし、その他の投与は全て投与 0 時間に単回投与した。
d. 採血に起因する自立神経系の緊張を避けるため、薬物動態検体の採取の約 10 分前に心電図を抽出した。各投与期間の Day 1 の投与 1.5、2.5 及び 4.5 時間後に被験者は治験実施施設内を 7 分間足早に歩行した。一次的な歩行時を除き、その他の全ての心電図評価時において、投与前−60 分～0 分の間及び心電図評価前 15 分間と評価後 5 分の間、被験者は仰臥位を維持した。
e. 治験実施施設の心電計を用いてスクリーニング及び Day −1 に標準 12 誘導心電図を実施した。M12R ホルター心電計で記録された各投与間の Day 1 及び 3 の投与後 3、10 及び 48 時間の心電図を抽出し、治験実施施設で記録を出力した。
f. 投与期 1 のみとした。

24.3 成績

24.3.1 被験者の内訳

本試験には 56 例が組み入れられ、無作為割り付けされた。合計 50 例が治験実施計画書（改訂版を含む）及び割付けに従って試験を完了した。試験を中止した 6 例の中止理由は、2 例が有害事象（ALT 及び AST 上昇）、3 例が同意撤回、1 例が治験責任医師の判断（3 期目の試験実施施設入所時の薬物スクリーニング検査が陽性）であった。いずれの被験者についても中止時点で割付けコードを開示しなかったため、中止例のデータを全て安全性及び薬物動態解析に含めた。

24.3.2 被験者背景

本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性を表 24－2 に示す。

本試験に組み入れられた被験者の年齢、体重、身長及び BMI の範囲は、23～55 歳、54.5～100.2 kg、145.9～189.4 cm 及び 21.0～29.9 kg/m^2 であった。

表 24－2　人口統計学的特性－安全性解析対象集団

Demographic		Statistics	Summary Result
Age (years)		N	56
		MEAN	38
		SD	9.4
		MIN	23
		MEDIAN	38
		MAX	55
Weight (kg)		N	56
		MEAN	75.7
		SD	10.86
		MIN	54.5
		MEDIAN	75.7
		MAX	100.2
Height (cm)		N	56
		MEAN	169.5
		SD	9.65
		MIN	145.9
		MEDIAN	169.0
		MAX	189.4
BMI (kg/m^2)		N	56
		MEAN	26.3
		SD	2.20
		MIN	21.0
		MEDIAN	26.3
		MAX	29.9
Sex:	Male	n (%)	37(66.07)%
	Female	n (%)	19(33.93)%
Race:	White	n (%)	35(62.50)%
	Black or African American	n (%)	18(32.14)%
	Asian	n (%)	2(3.57)%
	Other	n (%)	1(1.79)%
Ethnicity:	Hispanic or Latino	n (%)	28(50.00)%
	Not Hispanic or Latino	n (%)	28(50.00)%

出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2

24.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験を完了した 50 例では、本剤 75 mg を 2 回及び 200 mg を 1 回（総投与量 350 mg）、ケトコナゾール 200 mg を 8 回（1 日 2 回投与を 4 回、総投与量 1600 mg）、モキシフロキサシン 400 mg を 1 回、並びにプラセボを 12 回投与した。本試験を完了しなかった 6 例の投与期間、投与量及び服薬状況は以下のとおりであった。

被験者番号 18 及び 40 の 2 例（共に 1 期目で中止）には、本剤 75 mg を 1 回（総投与量 75 mg）、ケトコナゾール 200 mg を 4 回（1 日 2 回投与を 2 回、総投与量 800 mg）、及びプラセボを 2 回投与した。本剤 200 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg を投与しなかった。

被験者番号 05（5 期目で中止）には、本剤 75 mg を 1 回及び 200 mg を 1 回（総投与量 275 mg）、ケトコナゾール 200 mg を 4 回（1 日 2 回投与を 2 回、総投与量 800 mg）、モキシフロキサシン 400 mg を 1 回、並びにプラセボを 11 回投与した。

被験者番号 31（2 期目で中止）には、本剤 75 mg を 1 回（総投与量 75 mg）、ケトコナゾール 200 mg を 8 回（1 日 2 回投与を 4 回、総投与量 1600 mg）、及びプラセボを 5 回投与した。本剤 200 mg 及びモキシフロキサシン 400 mg を投与しなかった。

被験者番号 38（3 期目で中止）には、本剤 75 mg を 1 回及び 200 mg を 1 回（総投与量 275 mg）、モキシフロキサシン 400 mg を 1 回、並びにプラセボを 7 回投与した。ケトコナゾール 200 mg を投与しなかった。

被験者番号 53（4 期目で中止）には、本剤 75 mg を 2 回及び 200 mg を 1 回（総投与量 350 mg）、ケトコナゾール 200 mg を 4 回（1 日 2 回投与を 2 回、総投与量 800 mg）、モキシフロキサシン 400 mg を 1 回、並びにプラセボを 7 回投与した。

24.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

24.3.5 薬物動態の結果

本剤 75 及び 200 mg の単独投与、又は本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの、血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 24－3、表 24－4 及び表 24－5 に、本剤 75 mg とケトコナゾールを併用投与したときの血漿中ケトコナゾールの薬物動態パラメータを表 24－6 に示す。

表 24－3　本剤 75 及び 200 mg を単独投与、又は本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与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

Parameter	Treatment		
	75 mg Lomitapide (N=53)	200 mg Lomitapide (N=53)	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole (N=54)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	214 (41.6)	852 (43.4)	1412 (43.0)
C_{max} (ng/mL)	18.1 (46.2)	67.0 (52.3)	95.4 (45.9)
t_{max}[a] (hr)	3.00 (1.00, 5.00)	3.00 (1.00, 5.00)	4.00 (2.00, 7.00)

略号：AUC_{0-t} = 時間 0 から測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a.　中央値（最小値、最大値）
数値は幾何平均値（変動係数［CV%］）を示した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-1

表 24－4　本剤 75 及び 200 mg を単独投与、又は本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの血漿中[redacted]203215（M1）の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

Parameter	Treatment		
	75 mg Lomitapide (N=53)	200 mg Lomitapide (N=53)	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole (N=54)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	208 (27.1)	590 (30.4)	130 (43.9)
C_{max} (ng/mL)	13.6 (27.8)	36.3 (29.2)	6.96 (45.5)
t_{max}[a] (hr)	3.00 (1.00, 7.00)	5.00 (2.00, 7.00)	7.00 (5.00, 24.0)

略号：AUC_{0-t} = 時間 0 から測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a.　中央値（最小値、最大値）
数値は幾何平均値（変動係数［CV%］）を示した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-2

表 24－5 本剤 75 及び 200 mg を単独投与、又は本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの血漿中[redacted]203304（M3）の薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

Parameter	Treatment		
	75 mg Lomitapide (N=53)	200 mg Lomitapide (N=53)	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole (N=54)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1413 (41.1)	3790 (37.1)	699 (49.2)
C_{max} (ng/mL)	148 (35.0)	338 (33.6)	46.3 (55.1)
t_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 5.02)	3.00 (2.00, 4.00)	4.00 (3.00, 24.0)

略号：AUC_{0-t} = 時間 0 から測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a. 中央値（最小値、最大値）
数値は幾何平均値（変動係数［CV%］）を示した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-3

表 24－6 本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの血漿中ケトコナゾールの薬物動態パラメータ－薬物動態解析対象集団

Parameter	Treatment	
	200 mg Ketoconazole + 75 mg Lomitapide (N=54)	200 mg Ketoconazole (N=52)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	40700 (55.0)	40219 (42.7)
C_{max} (ng/mL)	5253 (50.8)	5586 (37.6)
t_{max}[a] (hr)	2.00 (1.00, 24.1)	2.00 (1.00, 24.1)

略号：AUC_{0-t} = 時間 0 から測定可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max} = 最高血漿中濃度、t_{max} = 最高血漿中濃度到達時間
a. 中央値（最小値、最大値）
数値は幾何平均値（変動係数［CV%］）を示した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-4

24.3.6 心電図評価の結果

本剤 75 及び 200 mg を単独投与、本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を投与したときの、プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した心拍数のベースラインからの変化量（ΔΔHR）を表 24－7 に、ΔΔQTcI をそれぞれ図 24－1 及び表 24－8 に示す。

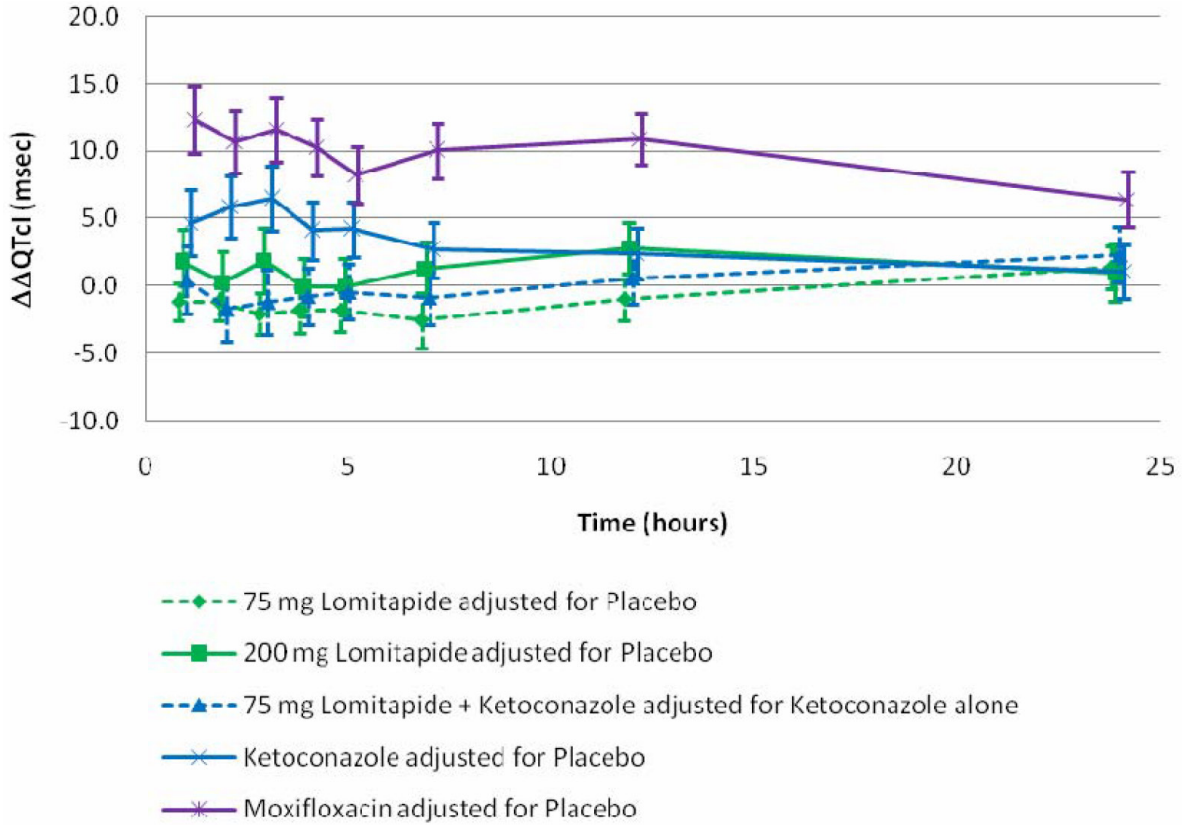
また、血漿中ロミタピド濃度と ΔΔQTcI の関係を解析した結果を表 24－9 に、ロミタピド及びケトコナゾールの最高血漿中濃度の幾何平均値における ΔΔQTcI の予測値を表 24－10 に示す。

表 24－7　本剤 75 及び 200 mg を単独投与、本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を投与したときの、プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した心拍数のベースラインからの変化量（ΔΔHR）
－安全性解析対象集団

Time postdose (hr)	Mean	SE	90% CI Lower	90% CI Upper	Mean	SE	90% CI Lower	90% CI Upper
	75 mg Lomitapide Adjusted for Placebo				200 mg Lomitapide Adjusted for Placebo			
1	-0.5	0.7	-1.6	0.7	1.5	0.9	-0.1	3.1
2	-0.6	0.8	-1.9	0.7	0.9	1.0	-0.8	2.6
3	0.3	0.6	-0.8	1.3	0.5	0.9	-1.0	2.1
4	0.4	0.7	-0.8	1.6	0.1	1.0	-1.5	1.8
5	0.9	0.7	-0.3	2.2	-0.2	1.0	-1.9	1.4
7	0.1	0.8	-1.2	1.5	-0.5	0.8	-1.8	0.9
12	-0.1	0.7	-1.2	1.0	-0.5	0.7	-1.6	0.6
24	0.0	0.7	-1.2	1.2	-0.7	1.0	-2.4	1.0
	75 mg Lomitapide + Ketoconazole Adjusted for Ketoconazole				Ketoconazole Adjusted for Placebo			
1	-1.0	0.7	-2.2	0.1	2.0	0.8	0.6	3.3
2	0.0	0.8	-1.3	1.2	1.2	0.8	-0.1	2.6
3	-0.3	0.7	-1.5	0.9	1.1	1.0	-0.5	2.8
4	-1.2	0.9	-2.7	0.3	0.5	0.9	-1.0	1.9
5	-1.4	1.1	-3.2	0.4	1.1	0.9	-0.4	2.6
7	-1.5	0.9	-2.9	0.0	0.8	0.9	-0.7	2.3
12	-2.6	0.8	-4.0	-1.2	1.7	0.8	0.3	3.1
24	-1.2	0.8	-2.5	0.2	0.7	0.9	-0.8	2.1
	Moxifloxacin Adjusted for Placebo							
1	1.9	0.8	0.6	3.2				
2	1.0	0.9	-0.5	2.6				
3	0.2	0.9	-1.4	1.8				
4	0.1	0.9	-1.4	1.6				
5	-0.6	1.0	-2.3	1.1				
7	0.2	1.0	-1.6	1.9				
12	1.8	0.8	0.4	3.1				
24	-0.3	0.9	-1.8	1.2				

略号：CI = 信頼区間、SE = 標準誤差
要約統計量に基づく値を示す。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-6

図 24－1　本剤 75 及び 200 mg を単独投与、本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を投与したときの、プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）の推移
－安全性解析対象集団



略号：QTcI = 個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔、ΔΔQTcI =プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量
統計解析モデルに基づく結果を示す。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Figure 11-7

表 24－8　本剤 75 及び 200 mg を単独投与、本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与、又はモキシフロキサシン 400 mg を投与したときの、プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）
－安全性解析対象集団

Time Postdose (hr)	Mean	SE	90% CI Lower	90% CI Upper	Mean	SE	90% CI Lower	90% CI Upper
	75 mg Lomitapide Adjusted for Placebo				200 mg Lomitapide Adjusted for Placebo			
1	-1.2	0.8	-2.5	0.2	1.8	1.5	-0.7	4.2
2	-1.2	0.8	-2.5	0.1	0.3	1.4	-2.0	2.6
3	-2.1	0.9	-3.6	-0.5	1.9	1.5	-0.5	4.3
4	-1.8	1.0	-3.5	-0.1	-0.1	1.3	-2.2	2.1
5	-1.8	1.0	-3.4	-0.2	-0.1	1.3	-2.2	2.1
7	-2.6	1.2	-4.6	-0.5	1.3	1.2	-0.8	3.3
12	-1.0	0.9	-2.5	0.5	2.8	1.2	0.9	4.7
24	1.4	0.9	-0.2	3.0	1.0	1.3	-1.1	3.1
	75 mg Lomitapide + Ketoconazole Adjusted for Ketoconazole				Ketoconazole Adjusted for Placebo			
1	0.4	1.5	-2.1	2.9	4.7	1.5	2.2	7.2
2	-1.7	1.4	-4.0	0.6	5.9	1.4	3.6	8.2
3	-1.2	1.5	-3.6	1.2	6.5	1.5	4.1	8.9
4	-0.8	1.3	-2.9	1.4	4.1	1.3	2.0	6.2
5	-0.4	1.3	-2.5	1.6	4.2	1.2	2.2	6.3
7	-0.8	1.2	-2.9	1.2	2.7	1.2	0.7	4.7
12	0.6	1.2	-1.4	2.5	2.4	1.2	0.5	4.3
24	2.3	1.2	0.3	4.4	1.1	1.2	-0.9	3.1
	Moxifloxacin Adjusted for Placebo							
1	12.4	1.5	9.9	14.9				
2	10.7	1.4	8.4	13.0				
3	11.6	1.5	9.2	14.0				
4	10.3	1.3	8.2	12.4				
5	8.2	1.3	6.2	10.3				
7	10.0	1.2	8.0	12.0				
12	10.9	1.1	9.0	12.8				
24	6.4	1.2	4.4	8.5				

略号：CI = 信頼区間、QTcI = 個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔、ΔΔQTcI =プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量
統計解析モデルに基づく結果を示す。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-8

表 24－9　血漿中ロミタピド濃度とプラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）の関係
－安全性解析対象集団

Parameter	Estimate (90% CI)	P-Value	Between-Subject Variation
Intercept (ms)	-0.82 (-1.99, 0.35)	0.2504	4.43
Slope for lomitapide (ms per ng/mL)	0.0258 (0.0018, 0.050)	0.0771	0.0795
Slope for ketoconazole (ms per ng/mL)	0.0013 (0.0010, 0.0017)	< 0.0001	0.0012
Slope for lomitapide-ketoconazole interaction (ms per square ng/mL)	-0.000006 (-0.000011, -0.000001)	0.0378	0.000010
Residual variability (ms)	7.03	--	--

略号：CI = 信頼区間、QTcI = 個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔、ΔΔQTcI =プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-13

表 24－10　ロミタピド及びケトコナゾールの最高血漿中濃度の幾何平均値におけるプラセボ又はケトコナゾール投与後の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量（ΔΔQTcI）の予測値［平均値（90%信頼区間）］
－安全性解析対象集団

Drug	Dose	Geometric Mean (90% CI[a]) of C_{max} (ng/mL)	Predicted ΔΔQTcI (ms)	90% CI of ΔΔQTcI (ms)
Lomitapide	75 mg lomitapide	17.9 (16.2, 19.9)	-0.36	(-1.47, 0.76)
	200 mg lomitapide	65.5 (58.2, 73.8)	0.87	(-0.77, 2.52)
	75 mg lomitapide + 200 mg ketoconazole	92.3 (82.5, 103.3)	1.56	(-0.60, 3.73)
Ketoconazole	200 mg ketoconazole	5493 (5030, 5999)	6.56	(4.63, 8.50)
	75 mg lomitapide + 200 mg ketoconazole	4998 (4434, 5635)	5.90	(4.10, 7.70)

略号：CI = 信頼区間、C_{max} = 最高血漿中濃度、QTcI = 個体別補正因子を用いて心拍数で補正した QT 間隔、ΔΔQTcI =プラセボ又はケトコナゾール投与時の値で補正した QTcI のベースラインからの変化量
a. 幾何平均値の 90%信頼区間は対数変換値を用いて算出した。本表では更に逆対数変換し、元の濃度単位での値を示した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 11-14

24.3.7 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 13.1 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。

24.3.7.1 有害事象

本試験で認められた試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の概略を表 24－11 に示す。

本試験期間中、34 例に TEAE が認められ、重篤な TEAE と判断された 1 例の高度の TEAE を除き、重症度は全て軽度であった。重篤な TEAE は、被験者番号 55 の 1 例に認められた高度の外傷後ストレス障害であり、プラセボ投与後に発現し、治験薬と関連なしと判断された。

本剤 75 mg を投与したときと比較して、本剤 200 mg を投与したときの方が TEAE の発現件数が増加した。また、ケトコナゾール 200 mg 又は本剤 75 mg を単独で投与したときと比較して、本剤 75 mg をケトコナゾール 200 mg と併用投与したときの方が TEAE の発現件数が増加した。

被験者番号 40 及び 53 の 2 例が、治験薬と関連があるかもしれないと判断された TEAE（ALT 及び AST 上昇）のため試験を中止した。これら 2 例の TEAE が発現する前に最後に投与した治験薬は、本剤 75 mg とケトコナゾール 200 mg の併用投与であった。

治験薬と関連のある TEAE は、実薬投与後全体では 26 例に 101 件、プラセボのみの投与後では 8 例に 13 件認められた。治験薬と関連のある TEAE の重症度は、全て軽度であった。

治験薬と関連のある TEAE は、本剤 75 mg 投与では 4 例、本剤 200 mg 投与では 13 例に認められた。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき、治験薬と関連のある TEAE が 15 例に認められ、その発現率は本剤 75 mg を単独投与したときよりも高く、本剤 200 mg を単独投与したときと同程度であった。