表 24－11　本試験で認められた TEAE の概略－安全性解析対象集団

	Incidences (Number of Distinct Subjects)						
	Treatment						
	75 mg Lomitapide (N=53)	200 mg Lomitapide (N=53)	200 mg Ketoconazole (N=52/54[a])	400 mg Moxifloxacin (N=53)	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole (N=54)	Study Drug Overall (N=56)	Placebo (N=56)
All treatment emergent adverse events							
Mild	10 (n=4)	40 (n=17)	34 (n=15)	7 (n=6)	68 (n=19)	159 (n=32)	30 (n=16)
Moderate	--	--	--	--	--	--	--
Severe	--	--	--	--	--	--	1 (n=1)
Total	10 (n=4)	40 (n=17)	34 (n=15)	7 (n=6)	68 (n=19)	159 (n=32)	31 (n=17)
Possibly or definitely related adverse events							
Total	7 (n=4)	29 (n=13)	12 (n=7)	2 (n=2)	51 (n=15)	101 (n=26)	13 (n=8)
Adverse events leading to study discontinuation							
Total	--	--	--	--	4 (n=2)	4 (n=2)	--
Subjects with serious adverse events							
Total	--	--	--	--	--	--	1 (n=1)

a. 52 例はプラセボとケトコナゾールを併用投与し、54 例は本剤 75 mg とケトコナゾールを併用投与した。

出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 12-1

24.3.7.1.1　比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率を表 24－12 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率を表 24－13 示す。

本剤 200 mg を投与したときに認められた TEAE は、ほとんどが胃腸障害（下痢、悪心、嘔吐及び腹痛）であった。本剤 75 mg を投与したとき、胃腸障害の発現率は低かった。本剤 200 mg を投与したときの被験薬と関連のある TEAE の発現率は、本剤 75 mg を投与したときよりも高かった。

本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときに、比較的よく見られる治験薬と関連のある TEAE は、下痢、悪心、嘔吐、頭痛及び無力症であった。

表 24－12　TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

MedDRA Ver. 13.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Number of Distinct Subjects (%) 75 mg Lomitapide N = 53	200 mg Lomitapide N = 53	200 mg Ketoconazole N = 55[a]	400 mg Moxifloxacin N = 53	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole N = 54	Study Drug Overall N = 56	Placebo Overall N = 56
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (3.8)**	**14 (26.4)**	**4 (7.3)**	**2 (3.8)**	**14 (25.9)**	**24 (42.9)**	**6 (10.7)**
Diarrhoea	下痢	1 (1.9)	12 (22.6)	0	1 (1.9)	14 (25.9)	20 (35.7)	3 (5.4)
Nausea	悪心	0	5 (9.4)	0	1 (1.9)	6 (11.1)	10 (17.9)	2 (3.6)
Vomiting	嘔吐	0	5 (9.4)	0	0	6 (11.1)	9 (16.1)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.6)	0	2 (3.7)	8 (14.3)	0
Eructation	おくび	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Lip dry	口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (5.7)**	**2 (3.8)**	**8 (14.5)**	**3 (5.7)**	**8 (14.8)**	**17 (30.4)**	**4 (7.1)**
Headache	頭痛	3 (5.7)	0	6 (10.9)	1 (1.9)	5 (9.3)	11 (19.6)	1 (1.8)
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (3.8)	1 (1.8)	1 (1.9)	3 (5.6)	7 (12.5)	3 (5.4)
Somnolence	傾眠	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Burning sensation	灼熱感	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0
Tremor	振戦	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**5 (9.4)**	**3 (5.5)**	**1 (1.9)**	**6 (11.1)**	**12 (21.4)**	**6 (10.7)**
Asthenia	無力症	0	0	0	0	4 (7.4)	4 (7.1)	0
Application site erosion	適用部位びらん	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.6)
Application site irritation	適用部位刺激感	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	1 (1.8)
Application site rash	適用部位発疹	0	1 (1.9)	2 (3.6)	0	0	3 (5.4)	0
Vessel puncture site swelling	血管穿刺部位腫脹	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.4)	0
Fatigue	疲労	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Application site erythema	適用部位紅斑	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0
Application site pain	適用部位疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Feeling cold	冷感	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Pyrexia	発熱	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	0
Thirst	口渇	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0

表 24－12　TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver. 13.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Number of Distinct Subjects (%) 75 mg Lomitapide N = 53	200 mg Lomitapide N = 53	200 mg Ketoconazole N = 55[a]	400 mg Moxifloxacin N = 53	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole N = 54	Study Drug Overall N = 56	Placebo Overall N = 56
Vessel puncture site haematoma	血管穿刺部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (1.9)**	**2 (3.6)**	**1 (1.9)**	**3 (5.6)**	**7 (12.5)**	**1 (1.8)**
Pain in extremity	四肢痛	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0	1 (1.9)	3 (5.4)	0
Back pain	背部痛	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)	0
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
Arthralgia	関節痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Neck pain	頚部痛	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**1 (1.9)**	**3 (5.5)**	**0**	**1 (1.9)**	**5 (8.9)**	**1 (1.8)**
Pruritus	そう痒症	0	1 (1.9)	3 (5.5)	0	1 (1.9)	5 (8.9)	0
Erythema	紅斑	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)	0
Rash	発疹	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.9)	2 (3.6)	1 (1.8)
Eye disorders	**眼障害**	**0**	**0**	**2 (3.6)**	**0**	**1 (1.9)**	**3 (5.4)**	**1 (1.8)**
Eye irritation	眼刺激	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Eye swelling	眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Lacrimation increased	流涙増加	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Ocular discomfort	眼部不快感	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Ocular hyperaemia	眼充血	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Photophobia	羞明	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (5.4)**
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	0	0	0	0	3 (5.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**1 (1.8)**
Excoriation	擦過傷	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)

表 24－12　TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver. 13.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Number of Distinct Subjects (%) 75 mg Lomitapide N = 53	200 mg Lomitapide N = 53	200 mg Ketoconazole N = 55[a]	400 mg Moxifloxacin N = 53	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole N = 54	Study Drug Overall N = 56	Placebo Overall N = 56
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.7)**	**2 (3.6)**	**0**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.7)**	**2 (3.6)**	**0**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Palpitations	動悸	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	0
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Pharyngitis	咽頭炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**
Post-traumatic stress disorder	外傷後ストレス障害	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (1.9)**	**1 (1.9)**	**0**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Cough	咳嗽	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Epistaxis	鼻出血	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (1.9)	0	0	0	0	1 (1.8)	0
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Flushing	潮紅	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0

a.　52 例はプラセボとケトコナゾールを併用投与し、54 例は本剤 75 mg とケトコナゾールを併用投与した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-2

表 24－13　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団

MedDRA Ver. 13.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Number of Distinct Subjects (%) 75 mg Lomitapide N = 53	200 mg Lomitapide N = 53	200 mg Ketoconazole N = 55[a]	400 mg Moxifloxacin N = 53	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole N = 54	Study Drug Overall N = 56	Placebo Overall N = 56
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (3.8)**	**13 (24.5)**	**3 (5.5)**	**1 (1.9)**	**14 (25.9)**	**24 (42.9)**	**4 (7.1)**
Diarrhoea	下痢	1 (1.9)	12 (22.6)	0	1 (1.9)	14 (25.9)	20 (35.7)	3 (5.4)
Nausea	悪心	0	5 (9.4)	0	0	6 (11.1)	10 (17.9)	1 (1.8)
Vomiting	嘔吐	0	5 (9.4)	0	0	6 (11.1)	9 (16.1)	0
Abdominal pain	腹痛	2 (3.8)	3 (5.7)	2 (3.6)	0	2 (3.7)	8 (14.3)	0
Eructation	おくび	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)	1 (1.8)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (3.8)**	**2 (3.8)**	**5 (9.1)**	**1 (1.9)**	**6 (11.1)**	**13 (23.2)**	**4 (7.1)**
Headache	頭痛	2 (3.8)	0	4 (7.3)	0	5 (9.3)	9 (16.1)	0
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (3.8)	1 (1.8)	0	1 (1.9)	4 (7.1)	3 (5.4)
Somnolence	傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)
Tremor	振戦	0	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**	**4 (7.4)**	**5 (8.9)**	**0**
Asthenia	無力症	0	0	0	0	4 (7.4)	4 (7.1)	0
Fatigue	疲労	0	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)	0
Thirst	口渇	0	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)	0
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.7)**	**2 (3.6)**	**0**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (3.7)**	**2 (3.6)**	**0**
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	2 (3.7)	2 (3.6)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**1 (1.8)**
Pruritus	そう痒症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)

表 24－13　治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率－安全性解析対象集団（続き）

		Number of Distinct Subjects (%)						
MedDRA Ver. 13.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	75 mg Lomitapide N = 53	200 mg Lomitapide N = 53	200 mg Ketoconazole N = 55[a]	400 mg Moxifloxacin N = 53	75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole N = 54	Study Drug Overall N = 56	Placebo Overall N = 56
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**	**0**	**1 (1.8)**	**0**
Flushing	潮紅	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0

a.　52 例はプラセボとケトコナゾールを併用投与し、54 例は本剤 75 mg とケトコナゾールを併用投与した。
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1-3

24.3.7.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

24.3.7.1.3 その他の重篤な有害事象

試験期間中に 1 例（被験者番号 55）に高度の外傷後ストレス障害が認められた。本事象により入院となったため重篤な TEAE と判断されたが､治験薬と関連なしと判断された。

24.3.7.1.4 その他の重要な有害事象

臨床的に問題となる ALT 及び AST 上昇の TEAE のため、2 例（被験者番号 40 及び 53）が試験を中止した。ALT 及び AST 上昇の重症度は軽度であり、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

24.3.7.1.5 有害事象の叙述

1 例に発現した重篤な TEAE の詳細を以下に示す。

被験者番号 55（外傷後ストレス障害）

当該被験者は、高度の外傷後ストレス障害のエピソードで入院が必要となった。このため、本事象は重篤な有害事象と判断された。この重篤な有害事象は本被験者の 5 期目の治験薬（プラセボ）の最終投与約 14 日後の 17 日目に発現し、8 日間持続した。この重篤な有害事象は被験薬と関係ないと判断された。入院期間中に併用薬が投与されていた。記録されていない薬剤があること、この重篤な有害事象が完全に消失するまで追跡されたことを確認した。

[redacted]年 9 月 20 日、本試験における規定の調査のために被験者に電話をかけたところ、被験者の友人である女性が応答し、被験者は不在であり、現在、精神病院に入院していることを述べた。治験責任医師は、被験者から治験責任医師に電話をかけるように依頼した。同 年 *9 月 21 日、追加の情報を得るため、更に被験者に電話をかけたが、再び被験者の女性の友達が応対した。女性の話では、被験者は外傷後ストレス障害の既往があり、これとは別のエピソードを発現した後、病院の精神科に入院し、その後、被験者の適切な薬剤治療を行えるように精神病院に転院した。女性から精神病院の連絡先を入手し、その後、被験者と連絡が取れた。被験者は、最初は気を失って入院したが現在は元気であると報告した。 同 年 *9 月 22 日、被験者の担当医に連絡し、診療録を開示してもらうため、被験者から口頭同意を取得した。被験者の報告では、 同 年*9 月 18 日に入院し、 同 年*9 月 19 日に転院したとのことであった。被験者は、入院時の診断はうつ病であったと述べた。被験者は、過去の精神既往又は精神的問題に対する医学療法を否定した。試験終了以来、気分の浮き沈みが激しいと述べた。被験者は、薬剤投与を行っており、現在は良好な状態と感じていると述べた。被験者のケースワーカーは、被験者が外傷後ストレス障害の既往を有しており、入院は本疾患に関連するものであることを確認していた。また、このケースワーカーは、被験者は過去に軍人であったことも報告した。 同 年*9 月 26 日、被験者が診療録の開示に関する同意を撤回する旨の通知を受領した。その日の遅くに、被験者の担当医から治験責任医師に連絡があり、同意撤回は知っていたが、被験者がその日の早くに精神病院から退院したことのみ報告があった。被験者は回復し、本事象（急性の外傷後ストレス障害エピソードの管理のための精神病院への入院）は、精神病院からの退院をもって消失したと判断された。薬剤投与（報告されていない薬剤のうち特定されたもの）が、本事象に対して使用された。治験責任医師は、本事象の重症度を高度と判断した。本試験の組入れ前から存在する外傷後ストレス障害、入院に至ったエピソードの時期、及び本剤の比較的短い半減期を考慮し、治験責任医師は本事象が本剤、モキシフロキサシン、ケトコナゾール又は他の試験関連の手順と関連がないと判断した。

治験依頼者は、治験責任医師の評価と同様、外傷後ストレス障害は治験薬及び試験手順と関連がないと判断した。また、本事象はヒトなどに対するリスクを含めた未知の問題を示すものではなく、現時点の本剤のベネフィットーリスク評価を著しく変える、又は全体の試験実施の変更を考慮する必要があるような安全性上の問題ではないと考えられた。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

24.3.7.2 臨床検査値

試験期間中に、コレステロール及びトリグリセリドを除く血液生化学検査、血液学又は尿検査値に変化は認められなかった。臨床検査値に基準値逸脱が散見されたものの、概して一過性であった。各検査時期のコレステロール及びトリグリセリドの値及びベースラインからの変化量を表 24－14 に示す。

本剤 75 及び 200 mg を 1 日目及び 3 日目にそれぞれ単独で単回投与又は本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき、5 日目のコレステロールの平均値及びトリグリセリドの中央値がベースラインと比べて低下した。

本剤 75 及び 200 mg を 1 日目及び 3 日目にそれぞれ単独で単回投与したとき、コレステロールの平均値は、ベースライン（Day −1：193 mg/dL）に比べ 5 日目（本剤 200 mg 投与 2 日目）に 101 mg/dL に低下した。トリグリセリドの中央値も低下した（Day −1：101 mg/dL、5 日目：49 mg/dL）。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき、ベースライン（Day −1：194 mg/dL）に比べ 5 日目（本剤 200 mg 投与 2 日目）に 110 mg/dL に低下した。トリグリセリドの中央値も低下した。本剤投与後 5 日目のトリグリセリドを定量できた 35 例のトリグリセリドの中央値は、21 mg/dL であった（Day −1：100 mg/dL）。

モキシフロキサシン 400 mg、ケトコナゾール 200 mg 単独及びプラセボを投与したとき、ベースラインと 5 日目のコレステロールの平均値及びトリグリセリドの中央値は同程度であった。

試験期間中、18 例で ALT 及び／又は AST が基準値範囲を上回って上昇した。ALT 及び AST の上昇は基準値上限の 1.02～6.29 倍の範囲であった。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与（被験者番号 40、44 及び 53）及びプラセボを投与（被験者番号 01）した合計 4 例で、基準値範囲上限の 3 倍を超える ALT 及び／又は AST の上昇が認められた。ALT は全 4 例が基準値上限の 3 倍を超えており、そのうちの 3 例では基準値上限の 4 倍、1 例では基準値上限の 6 倍を超えた。AST では、これらの 4 例のうち 3 例で基準値上限の 3 倍を超えており、そのうち 1 例では基準値上限の 4 倍を超えた。

被験者番号 40 の 1 例に認められた ALT 及び AST の上昇は、治験責任医師によって臨床的に問題であると判断され、TEAE として報告された。また、被験者番号 53 の 1 例に認められた ALT 及び AST の上昇は治験責任医師によって臨床的に問題ないと判断されたが、TEAE として報告された。これらの 2 例については ALT 及び AST 上昇のため試験を中止した。

臨床検査値の一覧を 5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-1～Table 14.3.4-10 に示す。

表 24－14 コレステロール及びトリグリセリドのベースラインからの変化
－安全性解析対象集団

			Absolute Value [Change From Baseline]	
Study Drug(s)	Timepoint	N	Cholesterol[a] (mg/dL)	Triglycerides[b] (mg/dL)
75 and 200 mg Lomitapide	Day -1 (baseline)	53	193	101
	Day 5	53	101 [-92]	49 [-47][c]
200 mg Ketoconazole	Day -1 (baseline)	52	188	110
	Day 5	52	190 [2]	113 [11]
400 mg Moxifloxacin	Day -1 (baseline)	53	190	108
	Day 5	53	199 [8]	108 [16]
75 mg Lomitapide + 200 mg Ketoconazole	Day -1 (baseline)	54	194	100
	Day 5	54	110 [-84]	21 [-101][d]
Placebo	Day -1 (baseline)	53	191	100
	Day 5	52	200 [7]	119 [14]

a. コレステローでの平均値を示した。
b. トリグリセリドの中央値を示した。
c. n = 52
d. n = 35
出典：5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 12-5

24.3.7.3 バイタルサイン

座位の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び口腔内体温に明らかな一定の傾向は認められなかった（5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-11）。

24.3.7.4 安全性評価のための心電図

12 誘導心電図に明らかに臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.4.1-1 AEGR-733-011 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4-12）。

24.3.8 結論

<u>薬物動態</u>

本剤 75 及び 200 mg を経口投与したとき、ロミタピドは速やかに吸収され、投与 3.00 時間（中央値）後に T_{max} に達した。ロミタピドの曝露量は用量依存的に増加したが、C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加は用量比を上回った。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき、血漿中ロミタピドの C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値（それぞれ 95.4 ng/mL 及び 1412 ng･hr/mL）は、本剤を単独投与したとき（それぞれ 18.1 ng/mL 及び 214 ng･hr/mL）と比較して著しく増加した。M1 及び M3 は、本剤投与後速やかに血漿中に検出された。M1 及び M3 の T_{max} の中央値は、それぞれ 3.00～7.00 時間及び 2.00～4.00 時間の範囲であった。M1 及び M3 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の増加の程度はほぼ用量に比例した。本剤を単独投与したときの M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、それぞれ 13.6 ng/mL 及び 208 ng･hr/mL であり、ケトコナゾールと併用投与したときの M1 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、それぞれ 6.96 ng/mL 及び 130 ng･hr/mL であった。また、本剤を単独投与したときの M3 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、それぞれ 148 ng/mL 及び 1413 ng･hr/mL であり、ケトコナゾールと併用投与したときの M3 の C_{max} 及び AUC_{0-t} の幾何平均値は、それぞれ 46.3 ng/mL 及び 699 ng･hr/mL であった。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき、M1 及び M3 の曝露量が減少した。

ケトコナゾールの T_{max} の中央値、C_{max} 及び AUC_{0-t} の平均値は、ケトコナゾールを単独投与したとき及び本剤と併用投与したときで同程度であり、T_{max} の中央値はいずれも 2.00 時間、C_{max} の平均値は、それぞれ 5253 ng/mL 及び 5586 ng/mL、AUC_{0-t} の平均値は、それぞれ 40700 ng･hr/mL 及び 40219 ng･hr/mL であった。

これらの結果は、本剤 75 mg とケトコナゾールを併用投与したとき、ケトコナゾールの単独投与と比較して、ケトコナゾールの曝露量に有意な変化を及ぼさないことを示唆するものである。

薬力学（心電図評価）

本剤 75 及び 200 mg を単独投与したとき、QTcI はベースラインから大きく変化しなかった（ΔQTcI）。一方、モキシフロキサシン及びケトコナゾール（単独投与又は本剤との併用投与）を投与したとき、ΔQTcI の延長が認められ、投与 3 時間後に最大値を示した。

本剤 75 及び 200 mg を単独投与したときのプラセボ投与時の値で補正した ΔQTcI（ΔΔQTcI）の平均値は、いずれの評価時点でも 3 msec を超えず、4.7 msec（90%信頼区間の上限）を超える作用はないと推察された。

ケトコナゾールを単独投与したとき、投与 2 及び 3 時間後の ΔΔQTcI の平均値がそれぞれ 5.9 及び 6.5 msec の軽度の QT 延長が認められた。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したときの、ケトコナゾール投与時の値で補正した ΔΔQTcI の平均値の最大値は 2.3 msec であり、90%信頼区間の上限は 4.4 msec を超えなかった（ケトコナゾールの QTcI 延長作用を本剤は増強しない）。

モキシフロキサシン 400 mg を投与したときの ΔΔQTcI の最大値は 12.4 msec であり、本試験においてわずかな QTc の延長を検出できることが確認された。

本剤 75 及び 200 mg を単独投与、並びに本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき、心拍数のベースラインからの変化量（ΔHR）の平均値は同程度で、プラセボ投与時の値で補正した ΔHR（ΔΔHR）は小さく、心拍数に影響を及ぼさなかった。また、本剤は PR 又は QRS 間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

時間を一致させた標準的な心電図評価の結果から、治療用量及び治療用量を上回る用量の本剤を投与したときの血漿中ロミタピド濃度は、QTc 延長を引き起こさないことが示された。ロミタピド及びケトコナゾールの血漿中濃度と QTc データの関係を解析した結果、血漿中ロミタピド濃度の上昇と ΔΔQTc の間に有意な関係が認められたが、その傾きは非常に緩やかなものであった。この結果は、本剤が QTc 間隔に影響を及ぼさないとする結論を支持するものであった。本試験における血漿中ロミタピドの C_{max} の幾何平均値の最大値から、血漿中濃度-効果モデルで推定した ΔΔQTcI は 1.6 msec であり、その 90%信頼区間の上限は 3.7 msec であった。この結果は、時間を一致させた心電図評価の ΔΔQTcI の平均値［最大値が 2.3 msec（90%信頼区間 4.4 msec）］と一致するものであった。また、血漿中ロミタピド濃度が本試験で観察された最高値の 2 倍となっても、ΔΔQTcI の 90%信頼区間の上限は 10 msec を超えないと推定された。

安全性

本剤 75 mg を単独投与したときの忍容性は良好であった。本剤 75 mg を単独投与したときと比較して、本剤の治療用量を上回る高用量（200 mg）を単独投与したとき、又は本剤 75 mg をケトコナゾール 200 mg 1 日 2 回と併用投与したとき、TEAE の発現件数が増加した。本試験で認められた被験薬と関連のある TEAE の重症度は、いずれも軽度であった。バイタルサイン、安全性評価のための心電図、又は身体所見に臨床的に問題となる所見は認められなかった。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与した 1 例に臨床的に問題となる ALT 及び AST の上昇が認められ、TEAE として報告された。本被験者は治験責任医師の判断で試験を中止した。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与した別の 1 例が、臨床的に問題ないと考えられる ALT 及び AST 上昇のため試験を中止した。
これらの ALT 及び AST 上昇はいずれも被験薬と関連があるかもしれないと判断された。また、プラセボを投与した 1 例に高度の外傷後ストレス障害の重篤な TEAE が認められたが、本剤と関連なしと判断された。本試験の健康成人被験者において、本剤を単独投与したとき又は本剤をケトコナゾールと併用投与したとき、コレステロール（平均値）及びトリグリセリド（中央値）が低下した。コレステロール又はトリグリセリドの臨床的に問題となる低下を認めた被験者はいなかったが、1 例でコレステロール値が基準値範囲を下回った。また、48 例で基準値範囲未満のトリグリセリド値が認められた。これらの所見は本剤の薬理作用と一致するものであった。本剤 75 mg をケトコナゾールと併用投与したとき（3 例）及びプラセボを投与したとき（1 例）に、基準値範囲上限の 3 倍を超える ALT 上昇が 4 例、基準値範囲上限の 3 倍を超える AST 上昇が 3 例に認められた。本剤をケトコナゾールと併用投与したときの臨床的に問題となる ALT（基準値上限の 6 倍超）及び AST（基準値上限の 4 倍超）の上昇により試験を中止した 1 例（被験者番号 40）の事象を除いて、これらの上昇は臨床的に問題ないと判断された。また、他の 1 例（被験者番号 53）が、臨床的に問題ないと判断された基準値上限の 3 倍を超える ALT 及び AST 上昇のために試験を中止した。試験期間中に数例で、他の肝機能検査値［γ グルタミントランスフェラーゼ（3 例）、乳酸脱水素酵素（7 例）、アルカリホスファターゼ（2 例）及び総ビリルビン（17 例）］の上昇が認められたが、臨床的に問題ないと判断された。

25. [redacted]145-009 試験【参考資料】

5.3.5.1-1

25.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	[redacted]201038（ロミタピドメシル酸塩［又は AEGR-733］）を反復投与したときの核磁気共鳴分光法（NMRS）で測定した肝脂肪蓄積及びその可逆性に対する効果を評価する試験 （[redacted]145-009）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 1 月 20 日～[redacted]年 12 月 22 日
開発の相	第 2 相
GCP 準拠の有無	本試験は、米国食品医薬品局（FDA）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って実施した。

25.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	高コレステロール血症被験者を対象に、ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）25 mg 又は対応するプラセボの 1 日 1 回 4 週間投与における、核磁気共鳴画像（MRI）／核磁気共鳴分光法（NMRS）で測定した肝脂肪蓄積の可逆性に対する効果を比較すること。
試験の種類・デザイン	多施設共同試験 ピリオド A（プラセボ導入期）：単盲検、プラセボ投与 ピリオド B（二重盲検投与期）：二重盲検、プラセボ対照、並行群間投与
対象集団	年齢 18 歳以上 65 歳以下、スクリーニング時の低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）が 160 mg/dL 以上、かつ、トリグリセリドが 500 mg/dL 以下の健康な男性被験者又は妊娠する可能性のない女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. 年齢 18 歳以上 65 歳以下の者 2. 男性、若しくは授乳中ではない又は妊娠する可能性のない（卵管結紮、両側卵巣摘除又は子宮摘除術を行った、若しくは 1 年以上［最終月経から 24 ヵ月以上］前に閉経した）女性

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	3. 原発性高コレステロール血症（LDL-C 160 mg/dL 以上及びトリグリセリド 500 mg/dL 以下であり、鑑別又は新規診断の Type IIa 又は IIb 型）に罹患している者 4. 試験に参加する意思があり、適切に文書で同意が得られる者 5. 前治療の脂質低下剤の服用を中止する意思があり、中止できる者 6. MRI/NMRS 検査を受ける意思があり、検査が可能な者（閉所恐怖症、金属インプラント、ペースメーカーなどが該当しない者） 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. 脂質低下剤を投与している者（ただし、以下の時期から中止できる場合を除く） ・β-hydroxy-β-methylglutaryl-CoA（HMG CoA）還元酵素阻害薬、ナイアシン（複合ビタミン剤の一部及び 100 mg/日以下は除く）又は胆汁酸結合薬：最初の適格性評価のための脂質測定の 8 週間前 ・フィブラート系薬剤：最初の適格性評価のための脂質測定の 12 週間前 ・コレステロール低下作用を有する一般薬（生薬又は自然療法など）：最初の適格性評価のための脂質測定の 4 週間前 2. 最初の適格性評価のための脂質測定の前 1 年以内にプロブコールを使用した者 3. 最初の適格性評価のための脂質測定の前 8 週間以内に以下の薬剤を使用した者、又は試験期間中に以下の薬剤の使用が必要となる可能性がある者 ・経口コルチコステロイド剤又は吸入ステロイド剤 ・免疫抑制剤 ・エストロゲン及びプロゲステロン（閉経した女性の安定したホルモン補充療法は可能とする） ・アンドロゲン製剤 ・フィッシュオイル製剤 ・フェニトイン、フェノバルビタール又はバルプロ酸製剤 ・マクロライド系抗生剤 ・アゾール系抗真菌剤 ・H_2受容体拮抗薬又はオメプラゾール 4. Psyllium 又は他の植物繊維由来の緩下剤（活性成分として 14 g/日超）を使用している者。最初の適格性評価のための脂質測定用検体採取の 8 週間以上前から投与量が一定であり、試験期間中も同一用量を維持できる者を除く（便秘に対する長期使用は可能とした） 5. β 受容体遮断薬又は利尿剤を使用している者。最初の適格性評価のための脂質測定用検体採取の 8 週間以上前に投与を開始し、試験期間中も一定の投与量を維持できる場合を除く 6. 心筋梗塞、冠動脈バイパス術、冠動脈血管造影、高度又は不安定な狭心症、高度又は不安定な末梢動脈疾患、末梢動脈バイパス術、若しくは血管形成術の既往のある者 7. 症候性心疾患、明らかな心肥大（心胸郭比が 0.5 超）、明らかな心ブロック又は不整脈のエビデンスがある者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	8. 糖尿病（空腹時血糖値 140 mg/dL 超）、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症又は他の明らかな内分泌疾患の既往を有する者（臨床検査で TSH が基準値範囲外であることを、T4 を指標として評価した。一定量の甲状腺ホルモン補充によって甲状腺機能が正常であり、TSH が基準値範囲内の場合を組入れ可能とした） 9. コントロール不良の高血圧症に罹患している者（収縮期血圧 160 mmHg 超又は拡張期血圧 95 mmHg 超） 10. ネフローゼ症候群、明らかな腎症、又は他の明らかな腎疾患に罹患している者（血清クレアチニン 1.5 mg/dL 超、尿検査試験紙による尿蛋白 2+以上［尿蛋白 2+以上で、24 時間蓄尿の尿蛋白が 500 mg 未満の場合を組入れ可能とした。ただし、試験紙による尿蛋白 3+以上は除外とした］） 11. 閉塞性の肝／胆管系疾患又は他の明らかな肝疾患に罹患している者（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、γ グルタミントランスフェラーゼ［GGT］、総ビリルビン又はアルカリホスファターゼが測定施設の基準値上限の 1.5 倍超） 12. クレアチンキナーゼが測定実施施設の基準値上限の 1.5 倍を超える者 13. 明らかな神経疾患又は筋肉疾患に罹患している者（症候性の脳血管疾患［脳血管発作、脳血管出血、一過性脳虚血発作又は頸動脈内膜剥離術など］、急性又は進行性の神経疾患又は筋肉疾患、若しくは高度又は退行性の末梢神経障害など） 14. 薬剤の吸収に影響を及ぼす可能性のある明らかな胃腸疾患又は胃腸系の手術歴（胃切除、部分的空腸バイパス術など）のある者 15. 膵炎の既往を有する者 16. たん白異常血症（マクログロブリン血症、クリオグロブリン血症又は多発性骨髄腫など）に罹患している者 17. ポルフィリン症に罹患している者 18. エリテマトーデス又は他の明らかな膠原血管疾患に罹患している者 19. 1 週間に 14 単位を超えるアルコールを摂取している者、又はアルコール依存症の既往を有する者(1 単位 : 80 プルーフのアルコール 1.5 オンス又は相当量のアルコール) 20. 複数の薬剤に対するアレルギーの既往を有する者 21. HMG CoA 還元酵素阻害薬に対する不耐性の既往を有する者 22. 組入れ前 30 日以内に治験薬の投与又は曝露を受けた者 23. 治験責任医師が、本試験への参加が適切ではないと判断する医学的な状態又は医学的に妥当な理由を有する者
目標被験者数	合計 62 例（本剤群 31 例、プラセボ群 31 例）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（25 mg カプセル） 25 mg カプセル：N97018
対照薬、ロット番号	対応するプラセボ：N97014

項目	内容
投与方法	ピリオドA（プラセボ導入期）： プラセボカプセルを1日1回（朝）28日間経口投与した。 ピリオドB（二重盲検投与期）： 組み入れられた被験者を本剤群及びプラセボ群に無作為に1：1で割り付け、本剤25 mg又はプラセボを1日1回（朝）28日間経口投与した。
併用薬及び併用療法	ピリオドAの組入れ前4週間以上は、血清脂質レベルに問題となる影響を及ぼす可能性のある脂質低下剤及び脂質低下作用を有する薬剤の使用を禁止した。脂質レベルにわずかに作用する薬剤（利尿薬及びβ受容体遮断薬）については、本試験の最初の適格性評価のための脂質測定用検体の採血の8週間以上前から投与され、試験期間中は安定した投与が継続されることとした。これらの薬剤を投与開始（又は試験期間中に投与量を変更）する必要がある場合、投与開始（又は用量変更）前にリポたん白質測定用の検体を採取した。これらの薬剤の血清脂質に対する影響はわずかであるため、被験者の試験継続を可能とした。
評価項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬力学 ・肝MRI/NMRS画像 検査時期：ベースライン（ピリオドA：4週目）、投与終了時（ピリオドB：5週目）及び投与後6週目（ピリオドB：11週目） ・血清脂質プロファイル：トリグリセリド、総コレステロール（TC）、LDL-C、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、アポリポたん白質B（ApoB）、リポたん白質(a)（Lp(a)） 検査時期：ベースライン（ピリオドB： 1日目の投与前）、投与期間中（ピリオドB：2、3、4週目）、投与終了時（ピリオドB：5週目）及び試験終了時（ピリオドB：11週目） 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） ・凝固系検査（プロトロンビン時間、プロトロンビン時間比、国際標準化比［INR］） ・バイタルサイン（座位血圧、心拍数、体重） ・12誘導心電図 ・身体所見 ・肺機能検査（スパイロメータ、一酸化炭素肺拡散能検査）
評価・検査時期	表 25－1のとおり

項目	内容
解析方法	特に記載がない場合、治験薬の初回投与前に得られた最後の測定値をベースライン値とした。連続変数では、要約統計量（例数［N］、平均値、標準偏差［SD］、中央値、最小値及び最大値］を算出した。カテゴリカル変数では、頻度及び割合（%）を要約した。肝脂肪蓄積の割合及び可逆性は、本剤群とプラセボ群のベースライン（ピリオドA：4週目）と4週間の投与終了時（ピリオドB：5週目）及び投与後6週目（ピリオドB：11週目）の肝脂肪量の割合の変化量を比較することにより評価した。繰り返し測定の分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。血漿脂質は、本剤群とプラセボ群のベースライン（ピリオドB： 1日目の投与前）とピリオドBの2、3、4、5及び11週目の平均変化量を比較することにより評価した。

表 25－1　試験スケジュール

		Period A (Placebo)				Period B ([redacted]201038 or Placebo)					
	Screen	Week				Week					
Parameter	A00 (-2 wks[a])	(Day 1) A1	A2	A3	A4	B0 (Day 1) B1	B2	B3	B4	B5	B11
Informed consent	X										
Medical history	X										
Inclusion/exclusion	X										
Physical examination[b]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs and weight	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Clinical lab tests[c]	X	X		X						X	X
Lipid profile only[d]			X		X	X	X	X	X		
LFTs (ALT, AST only)						X	X	X	X		
TSH	X										
12-lead ECG	X					X				X	X
Pregnancy test[e]	X	X				X	X	X	X	X	X
PT and INR	X					X				X	X
Fibrinogen, vitamin E				X						X	X
Prohibited drugs stopped[f]	X										
NCEP Step I diet	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enrollment in study		X									
Randomization (Period B)						X					
Diet compliance		X			X	X				X	X
Study drug dispensed		X	X	X		X	X	X			
Study drug dosing QD		X	X	X	X	X	X	X	X		
Study drug compliance			X	X	X	X	X	X	X	X	
PFTs[g]				X						X	X
MRI/NMRS of liver					X					X	X
Adverse events	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Discharge from study											X

略号：apo B = アポリポたん白質 B、DLCO = 一酸化炭素肺拡散、HDL-C = 高比重リポたん白質コレステロール、INR = 国際標準比、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、LFT = 肝機能検査、Lp(a) = リポたん白質 (a)、NCEP = 全米コレステロール教育プログラム、PE = 診察、PFT = 肺機能検査、PT = プロトロンビン時間、QD = 1 日 1 回、TC = 総コレステロール、TG = トリグリセリド、TSH = 甲状腺刺激ホルモン、VLDL-C = 超低比重リポたん白質コレステロール

a. 併用禁止薬の投与を中止する場合には、組み入れ時のスクリーニング期間として 2 週間以上を要する場合もあった。
b. 詳細な診察をスクリーニング時及び Week B11 に実施し、他の来院日には簡易診察を行った。
c. 臨床検査には TC、LDL-C、VLDL-C、HDL-C、apo B、Lp(a),及び TG を含む。
d. Weeks A2 と Weeks A3 の LDL-C 値が 15%以内でない場合にのみ、Week A4 で脂質プロファイルの評価を要することとした。
e. スクリーニング、Week 5 及び 11 に血清妊娠検査を実施する。その他の来院時では尿又は血清妊娠検査を実施する。.
f. 併用禁止薬（脂質レベルに大きく影響する併用薬）の投与を中止した（最低 4 週間中止する）。
g. 肺機能検査(一酸化炭素肺拡散能［DLCO］を含む肺活量測定)を Week A3 又は Week A4 に実施した。

25.3 成績

25.3.1 被験者の内訳

本試験に 76 例が組み入れられ、63 例（82.9%）が試験を完了した。それぞれの投与群の完了例は、本剤群 26/38 例（68.4%）及びプラセボ群 37/38 例（97.4%）であった。

試験中止例は、プラセボ群の 38 例中 1 例（2.6%）に対して、本剤群では 38 例中 12 例（31.6%）であり、本剤群では中止例の割合が高かった。中止理由は、本剤群では 10 例が有害事象のため、2 例がその他の理由であり、プラセボ群では 1 例がその他の理由であった。

無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者から得られた全データを薬力学及び安全性の評価に含めた。

25.3.2 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値を表 25－2 に示す。

本試験に組み入れられた被験者の年齢範囲は 24～65 歳、身長及び体重の範囲はそれぞれ 147.3～191.3 cm 及び 47.3～113.2 kg であった。

表 25－2　被験者の人口統計学的特性

Demographic Statistic	[redacted]201038 N=38	Placebo N=38	All Subjects N=76
Gender – n (%)			
Male	24 (63.2%)	24 (63.2%)	48 (63.2%)
Female	14 (36.8%)	14 (36.8%)	28 (36.8%)
Race – n (%)			
White	34 (89.5%)	35 (92.1%)	69 (90.8%)
Black	3 (7.9%)	3 (7.9%)	6 (7.9%)
Asian/Pacific Islander	1 (2.6%)	0 (0.0%)	1 (1.3%)
Age - years			
Mean (SD)	51.2 (9.06)	52.0 (10.28)	51.6 (9.63)
Median (minimum-maximum)	50.0 (29-65)	52.5 (24-65)	51.0 (24-65)
Height – cm			
Mean (SD)	171.2 (11.14)	172.4 (8.80)	171.8 (9.99)
Median (minimum-maximum)	172.7 (147.3-191.3)	172.7 (156.0-190.0)	172.7 (147.3-191.3)
Weight – kg			
Mean (SD)	83.9 (13.81)	81.6 (14.74)	82.7 (14.24)
Median (minimum-maximum)	82.8 (47.3-111.6)	82.9 (53.1-113.2)	82.9 (47.3-113.2)

略号：SD = 標準偏差
出典：5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 4

25.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本剤群及びプラセボ群ともに、半数以上の被験者（本剤群 55.3%［21/38 例］、プラセボ群 63.2%［24/38 例］）に治験薬を 15～30 日間投与した。本剤群及びプラセボ群の投与期間の平均値（本剤群 25.5 日、プラセボ群 30.6 日）は同様であった。本剤の総投与量は 75～750 mg であり、平均総投与量は 636.8 mg であった。

25.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

25.3.5 薬力学の結果

ベースライン（ピリオド A：4 週目）、投与終了時（ピリオド B：5 週目）、並びに試験終了時（ピリオド B：11 週目）までの肝脂質量（%）及びベースラインからの変化量を表 25－3 に、血漿脂質量及びベースラインからの変化率を表 25－4 に示す。

表 25－3　ベースライン（ピリオド A：4 週目）、投与終了時（ピリオド B：5 週目）、並びに試験終了時（ピリオド B：11 週目）の肝脂質量（%）及びベースラインからの変化量

	Mean ± (SD)					
	[redacted]201038			Placebo		
	Baseline	Week B5	Week B11	Baseline	Week B5	Week B11
% hepatic fat content	11.03 (9.235)	31.65 (13.314)	14.57 (14.216)	7.50 (7.611)	8.06 (7.153)	8.94 (9.240)
Change from baseline		20.88 (8.910)	4.02 (8.676)		0.56 (3.721)	0.91 (7.428)
Difference		20.32	3.11			
95% CI		17.08-23.56	-0.98-7.20			
P value		<.0001	0.1340			

略号：CI = 信頼区間、SD = 標準偏差
出典：5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 5

表 25－4　ベースライン（ピリオド A：4 週目）、投与終了時（ピリオド B：5 週目）、並びに試験終了時（ピリオド B：11 週目）の血漿脂質量及びベースラインからの変化率

	[redacted]-201038			Placebo		
Lipid (mg/dL)	Baseline	Week B5	Week B11	Baseline	Week B5	Week B11
TC - mean (SD)	271.32 (36.566)	128.54 (47.117)	244.95 (52.216)	276.08 (32.461)	270.87 (39.766)	272.68 (43.753)
% change from baseline		-51.64 (18.528)	-6.75 (18.754)		-2.72 (10.446)	-1.65 (8.195)
LDL-C - mean (SD)	189.19 (29.654)	66.00 (37.615)	164.74 (41.998)	190.00 (29.978)	180.00 (35.999)	189.74 (41.197)
% change from baseline		-64.01 (22.348)	-11.20 (21.208)		-6.29 (12.470)	-5.39 (10.165)
VLDL-C - mean (SD)	32.00 (14.191)	23.04 (13.248)	28.21 (17.931)	35.97 (21.159)	38.74 (25.462)	27.63 (12.509)
% change from baseline		-25.30 (39.658)	-3.66 (33.991)		9.25 (35.862)	4.26 (32.606)
HDL-C - mean (SD)	50.14 (12.709)	39.50 (9.713)	52.53 (15.844)	50.74 (14.422)	52.39 (16.992)	55.32 (20.785)
% change from baseline		-13.61 (22.259)	12.66 (25.984)		5.38 (16.864)	15.39 (17.317)
Apo B - mean (SD)	159.51 (28.318)	68.09 (30.526)	128.21 (31.895)	162.03 (37.778)	157.32 (34.887)	140.21 (31.575)
% change from baseline		-58.53 (17.833)	-21.73 (18.138)		-4.80 (14.322)	-14.52 (12.472)
Lp(a) - mean (SD)	40.78 (31.741)	33.29 (26.229)	39.37 (33.541)	38.39 (30.208)	40.23 (35.696)	39.79 (29.516)
% change from baseline		-27.85 (15.392)	-8.58 (21.283)		-4.78 (15.054)	-5.56 (14.213)
TG, fasting - median (min-max)	139.00 (71 to 339)	92.00 (43 to 298)	106.00 (69 to 415)	155.00 (62 to 502)	151.00 (72 to 569)	137.50 (67 to 287)
% change from baseline		-32.22 (-86.6 to 120.74)	-4.32 (-73.16 to 61.481)		6.97 (-58.38 to 111.11)	4.94 (-61.27 to 71.515)

略号：apo B = アポリポたん白質 B、HDL-C = 高比重リポたん白質コレステロール、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、Lp(a) = リポたん白質 (a)、SD = 標準偏差; TC = 総コレステロール、TG = トリグリセリド、VLDL-C = 超低比重リポたん白質コレステロール

出典：5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 6

25.3.6 安全性の結果

有害事象の読替えについての詳細は不明である。有害事象名（英語）は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）Version 17.1 を用いて日本語に翻訳した。MedDRA/J で完全一致しない場合は、一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。

25.3.6.1 有害事象

本試験では全体の 68.4%（52/76 例）に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が認められ、本剤群では 92.1%（35/38 例）、プラセボ群では 44.7%（17/38 例）に TEAE が認められた。治験薬と因果関係が否定できない TEAE は、本剤群及びプラセボ群のそれぞれ 89.5%（34/38 例）及び 31.6%（12/38 例）で認められた。TEAE の重症度は、本剤群の方がプラセボ群よりも高く、本剤群及びプラセボ群の重症度の内訳は、それぞれ高度が 22.9%（8/35 例）及び 0.0%（0/17 例）、中等度が 48.6%（17/35 例）及び 35.3%（6/17 例）、軽度が 28.6%（10/35 例）及び 64.7%（11/17 例）であった。

25.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率を表 25－5 に、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率を表 25－6 に示す。

本剤群で認められた TEAE のほとんどが胃腸障害であった。胃腸障害の TEAE 発現率は、プラセボ群及び本剤群でそれぞれ 10.5%（4/38 例）及び 86.8%（33/38 例）であった。

本剤群で最も多く認められた胃腸障害の TEAE は、下痢（81.6%［31/38 例］）であり、次いで悪心／嘔吐（34.2%［13/38 例］）、腹痛（15.8%［6/38 例］）、腹部膨満（13.2%［5/38 例］）、放屁（13.2%［5/38 例］）、食欲減退（10.5%［4/38 例］）及び消化不良／胸やけ（7.9%［3/38 例］）であった。

本剤群で認められた下痢のうち、78.9%（30/38 例）が治験薬と関連があると判断された。重症度は、軽度が 25.8%（8/31 例）、中等度が 51.6%（16/31 例）、高度が 22.6%（7/31 例）であった。多くの場合、下痢には悪心／嘔吐、腹痛、及び／又は腹部膨満が伴っていた。7 例が下痢のため試験を中止した。

表 25－5 本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Lomitapide 25 mg N = 38 n (%)	Placebo N = 38 n (%)	All Subjects N = 76 n (%)
Number of subjects with an AE		35 (92.1)	17 (44.7)	52 (68.4)
Gastrointestinal	**消化器**	**33 (86.8)**	**4 (10.5)**	**37 (48.7)**
Diarrhea	下痢	31 (81.6)	3 (7.9)	34 (44.7)
Nausea/Vomiting	悪心／嘔吐	13 (34.2)	0	13 (17.1)
Abdominal pain	腹痛	6 (15.8)	1 (2.6)	7 (9.2)
Distention abdomen	腹部膨満	5 (13.2)	0	5 (6.6)
Flatulence	放屁	5 (13.2)	0	5 (6.6)
Decreased appetite	食欲減退	4 (10.5)	0	4 (5.3)
Dyspepsia/heartburn	消化不良／胸やけ	3 (7.9)	0	3 (3.9)
Lesion oral	口腔病変	0	3 (7.9)	3 (3.9)
Epigastric pain	心窩部痛	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Eructation	おくび	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Oropharynx bleeding	中咽頭出血	0	1 (2.6)	1 (1.3)
General	**一般**	**11 (28.9)**	**2 (5.3)**	**13 (17.1)**
Fatigue	疲労	4 (10.5)	0	4 (5.3)
Weakness	脱力	3 (7.9)	0	3 (3.9)
Malaise	倦怠感	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (2.6)
Weight loss	体重減少	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Chest pain	胸痛	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Fall	転倒	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Fever	発熱	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Volume depletion	血液量減少症	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Musculoskeletal/Connective tis	**筋骨格／結合組織**	**3 (7.9)**	**6 (15.8)**	**9 (11.8)**
Muscle/skeletal pain	筋肉痛／骨痛	2 (5.3)	5 (13.2)	7 (9.2)
Muscle cramp	筋痙攣	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Stiff extrem upper	上肢硬直	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Nervous system	**神経系**	**5 (13.2)**	**4 (10.5)**	**9 (11.8)**
Headache	頭痛	3 (7.9)	3 (7.9)	6 (7.9)
Dizziness	浮動性めまい	2 (5.3)	1 (2.6)	3 (3.9)
Paresthesia	錯感覚	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Respiratory	**呼吸器**	**3 (7.9)**	**5 (13.2)**	**8 (10.5)**
Upper respiratory infect	上気道感染	2 (5.3)	4 (10.5)	6 (7.9)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Rhinitis	鼻炎	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Sinus abnormality	副鼻腔異常	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Hepatic/Biliary	**肝／胆管系**	**5 (13.2)**	**0**	**5 (6.6)**
Liver function test increase	肝機能検査上昇	3 (7.9)	0	3 (3.9)
Alat increased	ALT 上昇	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Asat increased	AST 上昇	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Seroprotein hep B	B 型肝炎抗体陽性	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Special senses	**特殊感覚**	**2 (5.3)**	**2 (5.3)**	**4 (5.3)**
Abn conjunctiva	結膜異常	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Dental abn	歯の異常	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Pain ear	耳痛	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Vision disturbance	視覚障害	0	1 (2.6)	1 (1.3)

表 25－5　本試験で認められた TEAE の発現例数及び発現率（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Lomitapide 25 mg N = 38 n (%)	Placebo N = 38 n (%)	All Subjects N = 76 n (%)
Dermatologic	**皮膚**	**0**	**3 (7.9)**	**3 (3.9)**
Abnormality skin	皮膚異常	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Bite insect	節足動物咬傷	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Rash	発疹	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Cardiovascular	**心血管系**	**0**	**1 (2.6)**	**1 (1.3)**
Conduction disorder	伝導障害	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Endocrine/Metabolic/Electrolyt	**内分泌／代謝／電解質不均衡**	**0**	**1 (2.6)**	**1 (1.3)**
Hypertrophy thyroid	甲状腺肥大	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Renal/Genitourinary	**腎／泌尿生殖器**	**1 (2.6)**	**0**	**1 (1.3)**
Urine RBC incr	尿中赤血球増加	1 (2.6)	0	1 (1.3)

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。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.6.2

表 25－6 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現例数及び発現率

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Lomitapide 25 mg N = 38 n (%)	Placebo N = 38 n (%)	All Subjects N = 76 n (%)
Number of subjects with an AE		34 (89.5)	12 (31.6)	46 (60.5)
Gastrointestinal	**消化器**	**32 (84.2)**	**4 (10.5)**	**36 (47.4)**
Diarrhea	下痢	30 (78.9)	3 (7.9)	33 (43.4)
Nausea/Vomiting	悪心／嘔吐	12 (31.6)	0	12 (15.8)
Abdominal pain	腹痛	6 (15.8)	1 (2.6)	7 (9.2)
Distention abdomen	腹部膨満	5 (13.2)	0	5 (6.6)
Flatulence	放屁	5 (13.2)	0	5 (6.6)
Decreased appetite	食欲減退	4 (10.5)	0	4 (5.3)
Dyspepsia/Heartburn	消化不良／胸やけ	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Lesion oral	口腔病変	0	2 (5.3)	2 (2.6)
Epigastric pain	心窩部痛	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Eructation	おくび	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Oropharynx bleeding	中咽頭出血	0	1 (2.6)	1 (1.3)
General	**一般**	**10 (26.3)**	**1 (2.6)**	**11 (14.5)**
Fatigue	疲労	4 (10.5)	0	4 (5.3)
Weakness	脱力	3 (7.9)	0	3 (3.9)
Malaise	倦怠感	1 (2.6)	1 (2.6)	2 (2.6)
Weight loss	体重減少	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Fever	発熱	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Volume depletion	血液量減少症	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Nervous System	**神経系**	**5 (13.2)**	**3 (7.9)**	**8 (10.5)**
Headache	頭痛	3 (7.9)	3 (7.9)	6 (7.9)
Dizziness	浮動性めまい	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Paresthesia	錯感覚	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Musculoskeletal/Connective tis	**筋骨格／結合組織**	**3 (7.9)**	**4 (10.5)**	**7 (9.2)**
Musc/Skel pain	筋肉痛／骨痛	2 (5.3)	3 (7.9)	5 (6.6)
Muscle cramp	筋痙攣	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Stiff extrem upper	上肢硬直	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Hepatic/Biliary	**肝／胆管系**	**5 (13.2)**	**0**	**5 (6.6)**
Liver func test incr	肝機能検査上昇	3 (7.9)	0	3 (3.9)
Alat increased	ALT 上昇	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Asat increased	AST 上昇	2 (5.3)	0	2 (2.6)
Hepatomegaly	肝腫大	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Respiratory	**呼吸器**	**2 (5.3)**	**2 (5.3)**	**4 (5.3)**
Upper resp infect	上気道感染	1 (2.6)	2 (5.3)	3 (3.9)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Sinus abnormality	副鼻腔異常	1 (2.6)	0	1 (1.3)
Dermatologic	**皮膚**	**0**	**2 (5.3)**	**2 (2.6)**
Bite insect	節足動物咬傷	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Rash	発疹	0	1 (2.6)	1 (1.3)
Endocrine/Metabolic/Electrolyt	**内分泌／代謝／電解質不安定**	**0**	**1 (2.6)**	**1 (1.3)**
Hypertrophy thyroid	甲状腺肥大	0	1 (2.6)	1 (1.3)

治験薬との因果関係が否定できない TEAE には、「明らかに関連あり（Certain）」、「おそらく関連あり（Probably）」、「関連があるかもしれない（Possibly）」と判定された TEAE が含まれる。
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。MedDRA/J で完全一致しない場合は一般の英和辞典を用いて日本語に翻訳した。
出典：5.3.5.1-1 [redacted]145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.6.3

25.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

25.3.6.1.3 その他の重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

25.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

肝／胆管系の TEAE は、本剤群の 13.2%（5/38 例）で認められた。プラセボ群では肝／胆管系の TEAE は認められなかった。本剤群では、TEAE として肝機能検査値の上昇が 7.9%（3/38 例）に、ALT 及び AST の上昇がそれぞれ 5.3%（2/38 例）に認められた。肝／胆管系関連の TEAE（5 例）では、重症度が高度の事象は認められなかったが、3 例が試験を中止した。TEAE として報告されなかったが、他の 1 例が肝酵素値上昇のため試験を中止した。

25.3.6.1.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

25.3.6.2 臨床検査値

以下に示す ALT 及び AST の顕著な上昇を除いて、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び凝固検査）は、概ね基準値範囲内であった。

本剤群では、投与期間中（ピリオド B：2、3、4 及び 5 週目）の ALT のベースラインからの平均変化量が 9.09、30.84、51.90 及び 62.31 U/L と徐々に上昇したが、投与終了 6 週後（ピリオド B：11 週目）には 28.74 U/L まで低下した。プラセボ群では、ALT のベースラインからの変化はわずかであった（−0.14、−0.11、0.97、1.11 及び 4.05 U/L）。同様に、投与期間中（ピリオド B：2、3、4 及び 5 週目）の AST のベースラインからの平均変化量が、本剤群では、7.89、23.28、34.30 及び 35.45 U/L と徐々に上昇したが、投与終了 6 週後（ピリオド B：11 週目）には 13.26 U/L まで低下した。プラセボ群では、AST のベースラインからの変化はわずかであった（−0.24、0.34、1.37、0.82 及び 3.59 U/L）。ALT 及び AST 上昇のため 4 例が試験を中止した。

本剤群のベースラインと投与後のデータを有する被験者を解析対象として、ベースライン及び 4 週間の投与終了後の ALT 及び AST と肝脂肪量（%）の相関関係に関する事後解析を行った。ALT 及び AST と肝脂肪量（%）の相関係数（R^2）は 0.186～0.520 の範囲であり、肝脂肪量（%）と ALT 及び AST の間に軽度から中等度の相関が示された。

しかし、ベースライン時の解析結果と投与終了時の解析結果の相関係数の差はわずかであり、本剤 25 mg 1 日 1 回 4 週間投与による肝脂肪量（%）と ALT 及び AST の相関に対する影響はわずかであることが示された。

25.3.6.3 バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧、脈拍数の平均値は、本剤群及びプラセボ群で同程度であった。本剤群では、投与期間中に収縮期及び拡張期血圧のわずかな低下がみられたが、この影響はわずかであり、一貫したものではなかった（5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.8.1）。

25.3.6.4 心電図

本剤群及びプラセボ群の心電図パラメータの平均値の変化量はわずかであり、両投与群で同程度であった。心電図の異常はいずれも臨床的に問題ないと判断された（5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.9）。

25.3.6.5 肺機能検査

本剤群及びプラセボ群の全肺機能検査の測定値及び予測値の割合においてベースライン（ピリオド A：4 週目）から投与終了時（ピリオド B：5 週目）及び投与終了 6 週後（ピリオド B：11 週目）までの変化量はわずかであった（5.3.5.1-1 ■145-009 試験 治験総括報告書 Table 14.10）。

25.3.7 結論

<u>薬力学</u>

本剤 25 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したとき、肝脂肪の蓄積［肝脂肪量（%）がベースライン時の 11.03%から投与終了時には 31.65%に増加］が認められた。しかし、この蓄積は投与終了 6 週後にはほぼ完全に回復した（投与終了 6 週間後の肝脂肪量：14.57%）。肝脂肪量（%）の平均変化量は、4 週間の投与終了時では 20.88%まで増加し、投与終了 6 週間後には 4.02%まで低下した。プラセボ群では肝脂肪量にほとんど変化は認められなかった（ベースラインからの変化量：4 週間の投与終了時 0.56%、投与終了 6 週間後 0.91%）。本剤群とプラセボ群でのベースラインから 4 週間の投与終了時までの肝脂肪量の変化量の差は統計学的に有意であったが（$p < 0.0001$）、投与終了 6 週間後までの変化量に差は認められなかった（$p = 0.1340$）。

本剤 25 mg を 1 日 1 回投与したとき、4 週間の投与期間中に全てのアテローム性脂質及びリポたん白質の平均値がベースラインと比較して低下した［LDL-C（−64%）、ApoB（−59%）、TC（−52%）、Lp(a)（−28%）及び VLDL-C（−25%）］。空腹時のトリグリセリドの中央値も低下した（−32%）。また、非アテローム性リポたん白質である HDL-C の低下も認められた（−14%）。プラセボ群では、脂質及びリポたん白質の明らかな低下は認められなかった。本剤の投与終了 6 週間後までに、全ての脂質及びリポたん白質の値はベースライン付近まで上昇した。

<u>安全性</u>

本剤 25 mg を 1 日 1 回 4 週間投与したときの忍容性は､プラセボほど良好ではなかった。

組み入れられた被験者の 82.9%（63/76 例）が試験を完了した。本剤群及びプラセボ群の完了例は、それぞれ 68.4%（26/38 例）及び 97.4%（37/38 例）であった。本剤群では、31.6%（12/38 例）が試験を中止した。中止の内訳は、有害事象が 26.3%（10/38 例）、その他の理由が 5.3%（2/38 例）であった。プラセボ群の試験中止例はその他の理由で中止した 1 例（2.6%）のみであった。治験薬と関連のある有害事象の発現率は、プラセボ群（31.6%［12/38 例］）と比較して本剤群（89.5%［34/38 例］）で高かった。本剤群の方がプラセボ群よりも TEAE の重症度が高かった（高度：本剤群 22.9%［8/35 例］、プラセボ群 0.0%［0/17 例］、中等度：本剤群 48.6%［17/35 例］、プラセボ群 35.3%［6/17 例］、軽度：本剤群 28.6%［10/35 例］、プラセボ群 64.7%［11/17 例］）。

本剤群では、治験薬と関連がある、おそらく関連がある、又は関連があるかもしれないと考えられる下痢及び悪心／嘔吐が明らかに多く発現した。本剤群で最も多く認められ

た治験薬と関連のある TEAE は下痢（78.9%［30/38 例］）であり、18.4%（7/38 例）が試験を中止した。そのうちの 57.1%（4/7 例）では悪心／嘔吐も伴っていた。

投与期間中及び投与終了後において体重減少が持続することが示された（ベースラインから 4 週間の投与終了時までの変化率：$p < 0.0001$、ベースラインから投与終了 6 週間後までの変化率：$p = 0.0007$）。

本剤群では、治験薬と関連のある肝／胆管系の有害事象が 13.2%（5/38 例）で認められ、その内訳は肝機能検査値の上昇 7.9%（3/38 例）、ALT 上昇 5.3%（2/38 例）及び AST 上昇（2/38 例）であった（プラセボ群［0/38 例］）。ALT 及び AST 上昇により 10.5%（4/38 例）が試験を中止した。

本剤群の 11 例に認められた顕著なベースラインから試験終了時までの ALT 及び AST の上昇（基準値上限の 3 倍超）を除いて、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査及び凝固検査）は、概ね基準値範囲内であった。投与終了後、ALT 及び AST は徐々に低下した。プラセボ群では、本剤群で認められたような ALT 及び AST の上昇は認められなかった。4 週間投与したとき、ALT と肝脂肪量、又は AST と肝脂肪量の間に軽度から中等度の相関が認められた。4 週間の投与期間中に、ビタミン E（血液中で脂質を運搬する低比重リポたん白質の保護作用を示す抗酸化物質の一つ）の平均値が低下したが、投与終了 6 週間後にはベースライン値付近まで回復した。ベースライン（ピリオド A：3 週目）、投与終了時（ピリオド B：5 週目）及び試験終了時（ピリオド B：11 週目）の、最も臨床的に意味のあるビタミン E と総脂質（TC 及びトリグリセリド）の平均値の比は、本剤群ではそれぞれ 4.830、4.160 及び 4.886、プラセボ群ではそれぞれで 4.752、4.534 及び 4.537 であった。ビタミン E と総脂質の平均値の比のベースラインから投与終了時までの変化量（$p = 0.4873$）又は試験終了時までの変化量（$p = 0.5353$）に本剤群とプラセボ群で統計学的に有意な差は認められなかった。この結果は、血漿中ビタミン E の変化は、本剤による血漿脂質低下による間接的な作用であり、本剤がビタミン E に対して直接作用するものではないことを示唆するものであった。

バイタルサイン、身体所見、心電図及び肺機能検査において、安全性上の問題は認められなかった。

26. AEGR-733-003a 試験【参考資料】

5.3.5.1-2

26.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（別名：BMS-201038［ロミタピドメシル酸塩］）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（AEGR-733-003a）
治験責任医師	Harold E. Bays, Christie M. Ballantyne, Michael J. Koren, Thomas Willard Littlejohn, Julio Rosenstock, Sherwyn L. Schwartz, Steven K. Elliott, Eli M. Roth, Jeffrey G. Geohas, Ronald Leonard Brazg, Boris Kerzner, Robert J. Weiss, Philip D. Toth, Barry C. Lubin, James M. McKenney, Bram D. Wieskopf, Timothy Mitchell Howard, Cecil M. Farrington, Cynthia Becher Strout, H. Jackson Downey, Joe Blumenau, John J. Eck, John Paul Nardandrea
治験実施医療機関	23 施設（米国）
試験期間	2007 年 5 月 17 日～2007 年 9 月 6 日
開発の相	第 2 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）、米国における医療保険の相互運用性と説明責任に関する法律（HIPPA）及び適用される規制要件に準拠して実施した。

26.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 8 週間にわたりロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）（用量 2.5～10 mg）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの血清リポたん白質に対する有効性を、プラセボ及びそれぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価すること。有効性の主要評価項目は、投与開始 8 週後の低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）の変化率とした。 副次目的 Week 8 における LDL-C 以外の血清リポたん白質（総コレステロール［TC］、非高比重リポたん白質［non-HDL］、超低比重リポたん白質［VLDL］、トリグリセリド、高比重リポたん白質コレステロール［HDL-C］、アポリポたん白質 A1［Apo A1］及び B［Apo B］）、高感度 C 反応性たん白質（hs-CRP）のベースラインからの変化率を評価すること、及び体重、安全性評価項目、全般的な安全性及び忍容性の変化を評価すること。 更に、追加目的として、本剤を単剤で投与したとき及び本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性の特性を明らかにすること。
試験の種類・デザイン	11 群、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象集団	中等度の高コレステロール血症患者

項目	内容
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に適合する被験者を本試験に組み入れた。 1. 年齢 18～70 歳の男性又は女性 2. 次の危険因子がない、又はいずれか 1 つを有する被験者で、ベースラインの LDL-C（Visit 1 及び Visit 2 で得られた LDL-C の平均値）が 160 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満である者 ・喫煙者 ・高血圧症（血圧 140/90 mmHg 超又は降圧剤を服用中） ・HDL 低値（40 mg/dL 未満） ・早発性冠動脈疾患（CHD）の家族歴（55 歳未満の男性 1 親等親族の CHD、65 歳未満の女性 1 親等親族の CHD） ・男性で年齢が 45 歳超、女性で年齢が 55 歳超 3. 選択基準 2.に示す危険因子を 2 つ以上有する被験者で、ベースラインの LDL-C（Visit 1 及び Visit 2 で得られた LDL-C の平均値）が 130 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満である者 4. 空腹時のトリグリセリドの平均値が 400 mg/dL 以下の者 5. 試験における全ての要求事項（特に治験薬投与レジメン）を理解する能力があり、かつ、遵守する意思がある者 6. 説明文書の内容を理解する能力があり、自らの意思で同意文書に署名した者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する被験者は､本試験の対象から除外することとした。 1. 妊娠中、授乳中、本試験期間中に妊娠を予定している、又は最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法（例、子宮内避妊具［IUD］やバリア法と殺精子剤の併用）を適正に使用していなかった妊娠の可能性がある女性 2. コントロール不良の高血圧症（薬物療法下での収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 3. 慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者 4. 肝疾患の既往を有する、又はスクリーニング時のアミノ基転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者 5. B 型又は C 型肝炎陽性の者 6. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に大きな外科手術を受けた者 7. New York Heart Association による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 8. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんを除く）の既往を有する者 9. 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、又は過去 12 ヵ月以内に本剤の臨床試験に参加した者 10. 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 11. 定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	12. グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又はシトクロム P450（CYP）3A4 によって代謝されることが知られている薬物（シクロスポリン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］プロテアーゼ阻害剤及び nefazodone）を現在投与している者 13. 他の脂質低下薬を投与している者（ウォッシュアウトまでは投与可） 14. 急性心血管疾患（CVD）を有する、又は過去 6 ヵ月以内に CVD の既往を有する者 15. 糖尿病を有する者 16. 空腹時の血糖値が 110 mg/dL 超の者 17. BMI が 40 kg/m^2 以上の者 18. 過敏性腸症候群などの重大な消化器症状を有する者 19. 魚油、ニコチン酸又は薬草を主成分とした減量製品を摂取している者（ウォッシュアウトまでは摂取可）
目標被験者数	286 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（2.5 及び 5 mg カプセル） 2.5 mg カプセル：L0105924（API ロット番号：L0106206） 5 mg カプセル　：L0105923（API ロット番号：L0106206）
対照薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩のプラセボ（カプセル）：L0106099 アトルバスタチン 20 mg（カプセルに再充填）：L0105762 （製造元ロット番号：0218047） アトルバスタチン 80 mg 錠：L0105747 （製造元ロット番号：0405066） プラセボ（カプセル）：L0105867
投与方法	被験者は、交付された治験薬のラベルの指示に従って、朝投与の場合は低脂肪朝食と共に、夕刻投与の場合は夕食から 2 時間以上経過した後に低脂肪軽食と共に治験薬を服用した。 本試験での投与群は以下の 11 群とした。 A 群：プラセボ群 B 群：アトルバスタチン 20 mg 単剤群（アトルバスタチン 20 mg） C 群：アトルバスタチン 80 mg 単剤群（アトルバスタチン 80 mg） D 群：本剤 2.5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 2.5 mg） E 群：本剤 5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 5 mg） F 群：本剤 7.5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 7.5 mg） G 群：本剤 10 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 10 mg） H 群：本剤 2.5 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 2.5 mg＋アトルバスタチン 20 mg） I 群：本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 5 mg＋アトルバスタチン 20 mg） J 群：本剤 7.5 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 7.5 mg＋アトルバスタチン 20 mg） K 群：本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 10 mg＋アトルバスタチン 20 mg）

項目	内容
併用薬及び併用療法	マルチビタミンサプリメント及び低脂肪／低コレステロール食療法（脂肪からのエネルギー摂取を 30%未満、飽和脂肪酸からのエネルギー摂取を 7%未満、及び食事性コレステロールの摂取を 200 mg 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。
評価・検査項目	有効性 有効性の主要パラメータは LDL-C とし、Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目とした。 有効性の副次パラメータは脂質パラメータ（TC、トリグリセリド、HDL-C、VLDL-C、Apo B 及び Apo AI、hs-CRP）、並びに体重及び胴囲とし、主要評価項目と同様に評価することとした。また、Week 4 における脂質パラメータ、体重及び胴囲のベースラインからの変化率を評価することとした。 安全性 有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見、臨床検査により安全性を評価した。Visit 3 及び Visit 8（又は中止時）に消化器症状評価尺度（GSRS）を用いて消化器症状に関するアンケート調査を実施し、消化器症状の発現頻度及び重症度に関する詳細な情報を収集することとした。
評価・検査時期	表 26－1 のとおり
解析方法	安全性データの一覧を示した。該当する場合には、安全性データの要約統計量も示した。Visit 2 で収集した被験者の適格性データを表に要約した。Version 9.1 以降の SAS®を用いてデータ解析を実施した。 投与群別に全解析データを提示した。全ての統計的検定は、特に記載がない限り、有意水準 0.05 の両側検定で実施した。連続変数については、統計解析結果の概要に被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を記載した。カテゴリー変数については、統計解析結果の概要に数及びその割合を記載した。

表 26－1 試験スケジュール

Procedure	Visit 0 ±3 days	Visit 1; Screen 1 ±3 days	Visit 2; Screen 2 ±3 days	Visits 3-8; Follow-up visits ±3 days	Early Termination
	-35 days	-10 days	-7 days	Day 0; Wks 1, 2, 4, 6, 8	
Sign ICF	X				
Medical History	X				
Physical Examination[1]	X			X	X
12 Lead ECG	X	X		X (Visit 8)	X
Vital Signs[2]	X	X	X	X	X
Calculation of BMI	X				
Fasting Lipid Profile[3]	X	X	X	X	X
Special Labs (hs-CRP)				X (Visits 3 & 8)	X
Safety Labs[4]	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy	X	X		X (Visit 8)	X
Hepatitis B and C Testing	X				
Low-fat Diet Counseling	X	X	X	X	
Randomization				X (Visit 3)	
Administer Study Medication				X	
Adverse Event Evaluation[5]		X	X	X	X
Gastrointestinal and Satiety Questionnaire				X (Visit 3 & 8)	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X
Treatment Adherence				X (Visit 6 & 8)	X
Reserve Lab Sample				X	X

1. 詳細な診察を Visit 0、Visit 8 及び／又は早期中止時に実施した。
2. バイタルサインとして血圧、体重、胴囲、身長（Visit 0 のみ）及び脈拍数を測定した。
3. 空腹時の脂質パネルとして総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）（トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の場合は算出値）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-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、アポリポたん白質 B（Apo B）、アポリポたん白質 AI（Apo AI）（Apo B 及び Apo AI のスクリーニング時の測定は不要）、ビタミン A 及び E を測定した。
4. 安全性の臨床検査項目には包括的代謝パネル（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、総ビリルビン）、完全血球算定（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、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血液分画検査）、プロトロンビン時間（PT）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、血漿中インスリン濃度及び C-ペプチド、尿検査が含まれた。
5. TEAE の重症度は NCI の CTCAE（Version 3.0、2003 年 12 月 12 日）に基づいて分類した。

26.3 成績

本試験の治験薬投与期間中に、胃腸障害の発現率及び重症度が予想外に高かったため、本試験全体を中止した。

本剤のような MTP 阻害剤は消化器系の副作用を引き起こすことが知られている。しかし、本試験では軽度から高度の胃腸障害が、同じ用量で過去に実施した試験よりもはるかに高い発現率で継続的に発現したため、治験依頼者は本試験を中止し、本症状の原因を検討した。詳細な評価及び検査の結果、本剤のカプセル内で細菌（*Bacillus cereus*）による汚染が強く示唆された。試験中に認められた症状は、*Bacillus cereus* 感染に伴う胃腸障害と一致していた。本試験で認められた胃腸障害は、同じ用量で実施した本剤の過去の試験では認められなかった。本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した群での胃腸障害の発現率及び重症度は、この汚染によって増大した可能性があると考えられた。

試験が早期に中止されたため、Visit 8 に到達した被験者はなかった。このため、以下の有効性及び安全性の評価は、治験薬投与開始後から 2 週後（Visit 5）及び／又は 4 週後（Visit 6）の結果に基づくものである。各被験者で投与開始時期にばらつきがあったため、中止時における試験の進行状況は被験者によって様々であった。

26.3.1 被験者の内訳

本試験では、113 例が以下の 11 群に無作為化された（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2）。

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

本試験では、当初、286 例を 11 群（各 26 例）に無作為化し、13 週間にわたる試験を実施する予定であったが、治験依頼者は被験者の組み入れが完了する前に本試験を中止とした。したがって、本試験を完了した被験者はおらず、本試験の中止時には全被験者（113 例）が、自発的に試験への参加を中止した、又は治験責任医師によって中止が決定された。

26.3.2 被験者背景

本試験には男性 57 例（49.6%）、女性 56 例（50.4%）が組み入れられた。全体での平均年齢（範囲）は 56 歳（28～70 歳）であり、被験者の大部分は白人（91.2%）であった（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.1-2）。

心血管疾患の危険因子については、113 例中 15 例が 3～4 つを、85 例が 1～2 つを有しており、13 例は危険因子を有していなかった（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.1-3）。全体では、年齢に関する危険因子（男性で 45 歳超、女性で 55 歳超）を有する被験者が最も多く、91 例（80.5%）が該当していた（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.1-4）。

26.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

Visit 6 及び／又は中止時に返却された治験薬の数から、服薬遵守状況を評価したところ、Visit 6 における服薬遵守率は 79%～114%であった。

26.3.4 有効性の結果

26.3.4.1 LDL-C

LDL-C の低下について、Week 2（Visit 5）とベースライン（Visit 3）を比較した。ベースライン及び Week 2（Visit 5）に LDL-C の評価を受けた被験者を解析に含め、66 例が解析対象となった。

Week 2 における LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）及び群間比較の結果を表 26－2 に示す。

LDL-C の低下は、複数の投与群間の比較において統計学的に有意な差が認められた。アトルバスタチン単剤群（B 及び C 群）では、プラセボ群と比較して LDL-C が低下し、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。アトルバスタチン 80 mg 単剤群（C 群）での LDL-C の低下は、アトルバスタチン 20 mg 単剤群（B 群）と比較して大きかったが、統計学的に有意な差は認められなかった（$p\leq0.051$）。

本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した全ての群（D 群～K 群）とプラセボ群（A 群）との比較では、本剤 2.5 mg 単剤群（D 群）を除き、いずれも統計学的に有意な差が認められた。本剤 5 mg 単剤群（E 群）、本剤 7.5 mg 単剤群（F 群）及び本剤 10 mg 単剤群（G 群）での LDL-C の低下は、本剤 2.5 mg 単剤群（D 群）と比較して大きく、統計学的に有意であったが、これらの投与群（E 群～G 群）の間には統計学的に有意な差は認められなかった。本剤 7.5 mg とアトルバスタチンの併用群（J 群）では、本剤 2.5 mg とアトルバスタチンの併用群（H 群）及び本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群（I 群）と比較して LDL-C の低下が大きく、統計学的に有意であったが、本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（H 群～K 群）でのその他の群間比較では、統計学的に有意な差は認められなかった。

本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（H 群～K 群）では、アトルバスタチン 20 mg 単剤群（B 群）と比較して LDL-C の低下が大きく、統計学的に有意であった。

本剤を単剤で投与した群（D 群～G 群）と本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（H 群～K 群）の LDL-C の低下を本剤の用量ごとに比較したところ、いずれも併用群では単剤群よりも LDL-C の低下が大きく、統計学的に有意であった。

表 26－2　Week 2 における LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）及び群間比較の結果

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Square Means	Overall P-value	Pairwise Comparison P-value									
					B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
LDL-C	A	10	1.36	<0.001	<0.001	<0.001	0.876	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	B	8	-31.43			0.051	<0.001	0.552	0.804	0.446	0.002	0.002	<0.001	<0.001
	C	5	-45.74				<0.001	0.039	0.048	0.274	0.365	0.293	<0.001	0.019
	D	6	0.34					0.004	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	E	3	-26.32						0.720	0.253	0.004	0.003	<0.001	<0.001
	F	5	-29.64							0.363	0.003	0.002	<0.001	<0.001
	G	5	-36.94								0.037	0.031	<0.001	0.001
	H	8	-52.30									0.822	0.003	0.079
	I	6	-53.84										0.010	0.137
	J	6	-73.17											0.388
	K	4	-66.10											

注：Visit 3（Day 0）をベースラインとした。
　　全被験者が早期に試験を中止したため、per protocol set（PPS）集団の代わりに intent-to-treat（ITT）集団を用いて統計解析を実施した。
a.　A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = アトルバスタチン 80 mg 単剤群、D 群 = 本剤 2.5 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg 単剤群、F 群 = 本剤 7.5 mg 単剤群、G 群 = 本剤 10 mg 単剤群、H 群 = 本剤 2.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、I 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、J 群 = 本剤 7.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、K 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
出典：5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験　治験総括報告書　Synopsis Table 1

26.3.4.2 LDL-C 以外の脂質パラメータ

本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した全ての群（D 群～K 群）で Apo A1 及び HDL-C が用量依存的に低下し、その他の脂質パラメータの大部分（TC、VLDL-C、トリグリセリド及び Apo B）にもベースラインからの低下が認められた（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-1）。

26.3.4.3 体重及び胴囲

本剤のいずれの用量においても、体重に臨床的に意義のある変化（5%超）は認められなかった（最大の体重減少は本剤 10 mg 単剤群での 2.7%であった）。胴囲についても、一貫した変化及び重要な変化は認められなかった。投与群にかかわらず、胴囲は 3%未満の範囲での増減であった（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.2.3-1）。

26.3.5 安全性の結果

本試験の安全性の解析には、本試験に組み入れられた 113 例を用いた。

26.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 10.0 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。

26.3.5.2 有害事象の概要

本試験では 113 例中 84 例（74.3%）に有害事象が発現した。有害事象の重症度別では、軽度が 52 例（46.0%）に、中等度が 51 例（45.1%）に、高度が 23 例（20.4%）に発現した（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.3-1d）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 62 例（54.9%）で報告された。本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

26.3.5.2.1 比較的よく見られる有害事象

本試験で報告された全ての有害事象を表 26－3 に、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 26－4 に示す。

全体では 113 例中 84 例（74.3%）に有害事象が発現した。本試験で報告された有害事象の大部分は胃腸障害（SOC）であり、胃腸障害は有害事象を発現した 84 例中 64 例で報告された。用量依存的な胃腸障害は、通常、初回投与から 24 時間以内に発現し、投与中止後に消失した。これは、*Bacillus cereus* 感染の治療を行わずに症状が軽快したときの時間枠と一致する。有害事象の発現率は、本剤を単剤で投与した群（D 群～G 群）で 71.4%～100%、本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（H 群～K 群）で 72.7%～100%、プラセボ群（A 群）で 53.8%、アトルバスタチン 20 mg 単剤群（B 群）で 36.4%、及びアトルバスタチン 80 mg 単剤群（C 群）で 42.9%であった。アトルバスタチン単剤群（B 及び C 群）での有害事象の発現率はプラセボ群（A 群）よりも高くないことから、本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した全ての群（D 群～K 群）で見られた有害事象の高い発現率は、本剤の投与に加え、細菌汚染によるものと考えられる。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 62 例（54.9%）で発現し、そのほとんどが胃腸障害であった。胃腸障害は治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した 62 例中 60 例で報告された。

表 26－3　全ての有害事象－ITT 集団

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = l2	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
ALL		7 (53.8)	4 (36.4)	3 (42.9)	5 (71.4)	8 (80.0)	10 (100.0)	9 (75.0)	8 (72.7)	11 (100.0)	10 (83.3)	9 (100.0)	84 (74.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (15.4)**	**2 (18.2)**	**3 (42.9)**	**5 (71.4)**	**7 (70.0)**	**6 (60.0)**	**5 (41.7)**	**6 (54.5)**	**10 (90.9)**	**9 (75.0)**	**9 (100.0)**	**64 (56.6)**
Diarrhoea	下痢	2 (15.4)	2 (18.2)	3 (42.9)	4 (57. 1)	5 (50.0)	6 (60.0)	5 (41.7)	6 (54.5)	8 (72.7)	8 (66.7)	7 (77.8)	56 (49.6)
Nausea	悪心	0	0	0	2 (28.6)	1 (10.0)	4 (40.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	5 (45.5)	2 (16.7)	3 (33.3)	20 (17.7)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (8.3)	1 (11.1)	11 (9.7)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (14.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (16.7)	0	1 (9.1)	3 (25.0)	0	10 (8.8)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (14.3)	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	0	1 (8.3)	3 (33.3)	10 (8.8)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (10.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (11.1)	9 (8.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	0	1 (11.1)	8 (7.1)
Constipation	便秘	1 (7.7)	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (16.7)	0	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (22.2)	8 (7.1)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (8.3)	0	2 (18.2)	0	0	4 (3.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (10.0)	0	0	1 (9.1)	0	1 (11.1)	4 (3.5)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (2.7)
Eructation	おくび	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	3 (2.7)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
Toothache	歯痛	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
Bowel movement irregularity	便通不規則	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Faecal incontinence	便失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.9)
Haematochezia	血便排泄	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

表 26－3　全ての有害事象－ITT 集団（続き）

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = l2	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**2 (15.4)**	**1 (9.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**2 (20.0)**	**2 (20.0)**	**1 (8.3)**	**3 (27.3)**	**2 (18.2)**	**0**	**3 (33.3)**	**17 (15.0)**
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	4 (3.5)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (9.1)	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (2.7)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (11.1)	2 (1.8)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Burn infection	熱傷部感染	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Eye infection	眼感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (0.9)
Influenza	インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)
Orchitis	精巣炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Otitis externa	外耳炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰腟真菌感染	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (15.4)**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (14.3)**	**2 (20.0)**	**0**	**1 (8.3)**	**1 (9.1)**	**2 (18.2)**	**2 (16.7)**	**1 (11.1)**	**13 (11.5)**
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	3 (2.7)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	0	2 (1.8)
Patellofemoral pain syndrome	膝蓋大腿部痛症候群	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
Bone pain	骨痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Muscular weakness	筋力低下	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Myalgia	筋痛	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Neck pain	頚部痛	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

表 26－3　全ての有害事象－ITT 集団（続き）

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = l2	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (10.0)**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**4 (36.4)**	**1 (8.3)**	**4 (44.4)**	**13 (11.5)**
Headache	頭痛	1 (7.7)	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	0	1 (8.3)	0	2 (18.2)	0	2 (22.2)	8 (7.1)
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (8.3)	0	2 (1.8)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (0.9)
Migraine	片頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (27.3)**	**3 (25.0)**	**0**	**8 (7.1)**
Chest pain	胸痛	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
Fatigue	疲労	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (1.8)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (1.8)
Asthenia	無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.9)
Chills	悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Oedema Peripheral	末梢性浮腫	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**2 (16.7)**	**0**	**0**	**1 (8.3)**	**1 (11.1)**	**6 (5.3)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (20.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	5 (4.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	4 (3.5)
Carotid bruit	頚動脈雑音	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (0.9)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (10.0)**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (11.1)**	**5 (4.4)**
Anorexia	食欲不振	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)
Gout	痛風	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (0.9)

表 26－3　全ての有害事象－ITT 集団（続き）

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = l2	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
Respiratory, thoracic and mediastinal Disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (7.7)**	**2 (18.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**0**	**4 (3.5)**
Cough	咳嗽	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	2 (1.8)
Asthma	喘息	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**	**2 (1.8)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (11.1)	2 (1.8)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Thermal burn	熱傷	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
Blister	水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Dermatitis contact	接触性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (0.9)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
Sinus operation	副鼻腔手術	0	1 (9.1)	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.8)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**2 (1.8)**
Hot Flush	ほてり	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
Palpitations	動悸	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
Sleep disorder	睡眠障害	0	1 (9.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

表 26－3　全ての有害事象－ITT 集団（続き）

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = l2	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.9)**
Pollakiuria	頻尿	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

投与群 : A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = アトルバスタチン 80 mg 単剤群、D 群 = 本剤 2.5 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg 単剤群、F 群 = 本剤 7.5 mg 単剤群、G 群 = 本剤 10 mg 単剤群、H 群 = 本剤 2.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、I 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、J 群 = 本剤 7.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、K 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

出典：5.3.5.1-2AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.3-1d

表 26－4　治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象－ITT 集団

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = 12	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
ALL		2 (15.4)	2 (18.2)	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (70.0)	6 (60.0)	6 (50.0)	5 (45.5)	10 (90.9)	10 (83.3)	7 (77.8)	62 (54.9)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**2 (15.4)**	**2 (18.2)**	**2 (28.6)**	**5 (71.4)**	**7 (70.0)**	**6 (60.0)**	**5 (41.7)**	**5 (45.5)**	**10 (90.9)**	**9 (75.0)**	**7 (77.8)**	**60 (53.1)**
Diarrhoea	下痢	2 (15.4)	2 (18.2)	2 (28.6)	4 (57.1)	5 (50.0)	6 (60.0)	5 (41.7)	5 (45.5)	8 (72.7)	8 (66.7)	6 (66.7)	53 (46.9)
Nausea	悪心	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	4 (40.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	5 (45.5)	2 (16.7)	2 (22.2)	18 (15.9)
Abdominal distension	腹部膨満	0	0	0	0	0	1 (10.0)	2 (16.7)	2 (18.2)	3 (27.3)	1 (8.3)	0	9 (8.0)
Abdominal pain	腹痛	0	0	0	1 (14.3)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (16.7)	0	1 (9.1)	3 (25.0)	0	9 (8.0)
Flatulence	鼓腸	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (10.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	2 (18.2)	1 (8.3)	1 (11.1)	9 (8.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (9.1)	0	1 (14.3).	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	0	1 (11.1)	7 (6.2)
Vomiting	嘔吐	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (16.7)	1 (9.1)	0	1 (8.3)	1 (11.1)	7 (6.2)
Constipation	便秘	0	0	0	0	1 (10.0)	0	2 (16.7)	0	0	1 (8.3)	2 (22.2)	6 (5.3)
Dyspepsia	消化不良	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (8.3)	0	2 (18.2)	0	0	4 (3.5)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (10.0)	0	0	1 (9.1)	0	1 (11.1)	4 (3.5)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (9.1)	0	0	0	1 (10.0)	0	1 (9.1)	0	0	0	3 (2.7)
Eructation	おくび	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	3 (2.7)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (1.8)
Bowel movement irregularity	便通不規則	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Faecal incontinence	便失禁	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	1 (0.9)
Haematochezia	血便排泄	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**2 (18.2)**	**1 (8.3)**	**2 (22.2)**	**7 (6.2)**
Headache	頭痛	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (8.3)	0	1 (9.1)	0	1 (11.1)	4 (3.5)
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (8.3)	0	2 (1.8)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	1 (0.9)
Syncope	失神	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)

表 26－4　治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象－ITT 集団（続き）

MedDRA Version 10.0		Number of Distinct Subjects (%)											
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Overall
Preferred Term	基本語	N = 13	N = 11	N = 7	N = 7	N = 10	N = 10	N = 12	N = 11	N = 11	N = 12	N = 9	N = 113
Investigations	**臨床検査**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (20.0)**	**1 (8.3)**	**0**	**0**	**1 (8.3)**	**1 (11.1)**	**5 (4.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	2 (20.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	5 (4.4)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	4 (3.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**1 (9.1)**	**0**	**1 (11.1)**	**3 (2.7)**
Anorexia	食欲不振	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (0.9)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (0.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (14.3)**	**1 (10.0)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (8.3)**	**0**	**3 (2.7)**
Back pain	背部痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (8.3)	0	2 (1.8)
Myalgia	筋痛	0	0	0	1 (14.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
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**	**2 (16.7)**	**0**	**2 (1.8)**
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	2 (1.8)

投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = アトルバスタチン 80 mg 単剤群、D 群 = 本剤 2.5 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg 単剤群、F 群 = 本剤 7.5 mg 単剤群、G 群 = 本剤 10 mg 単剤群、H 群 = 本剤 2.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、I 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、J 群 = 本剤 7.5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、K 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

出典：5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.3-1e

26.3.5.2.2 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

26.3.5.2.3 その他の重篤な有害事象

本試験では重篤な有害事象は発現しなかった。

26.3.5.2.4 その他の重要な有害事象

全体では 21 例が有害事象により試験を中止した（5.3.5.1-2 AEGR-733-003a 試験 治験総括報告書 Table 14.3-1b）。

試験を中止した 21 例の所見から、消化器症状が主な中止理由と考えられた。この消化器症状は、アトルバスタチンの投与よりも本剤の投与と関連があった。本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した群（D 群～K 群）では、2～5 例の中止例が認められたが（本剤 2.5 mg 単剤群［D 群］では 0 例）、アトルバスタチン単剤群（B 及び C 群）では中止例は認められなかった。本剤 10 mg 単剤群（G 群）の 1 例及び本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（K 群）の 1 例が肝酵素増加により試験を中止したことは、これらの被験者の中止の主な原因が本剤の投与にあったことを示唆している。アトルバスタチン単剤群（B 及び C 群）では、肝酵素増加が原因で試験を中止した被験者はなかったが、肝酵素増加の最高値はアトルバスタチン 80 mg 単剤群（C 群）の 1 例で観察された。

そのほか、23 例で治験薬の投与中断の報告があった。治験薬の投与を中断した被験者のほとんどは、下痢、悪心、腹痛、腹部膨満感又は嘔吐などの胃腸障害が原因であった。

26.3.5.2.5 有害事象の叙述

本試験では、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

26.3.5.3 臨床検査値

基準値上限の 2 倍以上の ALT 又は AST の増加が 34 件認められ、これらは用量依存的であった。ALT 又は AST の増加のほとんどは本剤の投与（本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与）に起因していた。34 件中 11 件では基準値上限の 2 倍、16 件では 3 倍、6 件では 5 倍の増加が認められた。アトルバスタチン 80 mg 単剤群（C 群）の 1 例では基準値上限の 10 倍以上の増加が観察された。

その他の凝固検査、尿検査、血液生化学検査の結果に臨床的に問題となるものはなく、臨床的に意義のある傾向も示されなかった。

26.3.5.4 バイタルサイン、身体所見及びその他安全性に関する観察項目

バイタルサイン、身体所見及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

GSRS の結果、投与前（Visit 3）において胃腸障害が散発的に報告され、症状の自己報告の範囲は、「不快感なし（no discomfort）」から「極めて高度の不快感（very severe discomfort）」に及んでいた。投与前（Visit 3）において「やや高度の不快感（moderately severe discomfort）」を伴う症状を報告した被験者は 6 例であり、このうちの 2 例は便秘を、3 例は消化不良を、1 例は腹痛を報告した。投与後（Visit 8）又は中止時（被験者の大部分は早期に試験を中止した）の結果では、プラセボ群（A 群）及びアトルバスタチン単剤群（B 及び C 群）では胃腸障害の発現は概して少なかった。胃腸障害のほとんどは本剤を投与した群（本剤を単剤又はアトルバスタチンとの併用で投与した群）で報告され、無症状から高度の症状にまで及んでいだ。本剤を投与した群では、30 例で 1 件以上のやや高度の消化器症状が、18 例で 1 件以上の高度の消化器症状が、及び 11 例で 1 件以上の極めて高度の消化器症状が発現した。本剤を投与した群で疑われている細菌汚染が、胃腸障害の事象の発現率及び重症度を増大させた可能性が考えられた。

26.3.6 結論

本剤を単剤又はアトルバスタチン 20 mg と併用で投与したとき、Week 2（Visit 5）における LDL-C は、ベースラインである Week 0（Visit 3）と比較して用量依存的に低下した。本剤 2.5 mg 単剤群を除く、本剤を投与した群では、LDL-C が低下し、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった。また、本剤とアトルバスタチンを併用投与した群では、本剤の全ての用量で、アトルバスタチン 20 mg 単剤群と比較して LDL-C の低下が大きく、統計学的に有意であった。

本剤を単剤又はアトルバスタチン 20 mg と併用で投与したとき、Apo A1 及び HDL-C が用量依存的に低下し、その他の脂質パラメータの大部分（TC、VLDL-C、トリグリセリド及び Apo B）にもベースラインからの低下が認められた。

本試験では 113 例中 84 例（74.3%）に有害事象が発現した。有害事象の重症度別では、軽度が 52 例（46.0%）に、中等度が 51 例（45.1%）に、高度が 23 例（20.4%）に発現した。最も発現率が高かった有害事象（SOC）は胃腸障害（SOC）であった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 62 例（54.9%）で報告された。

本試験では、全体では 21 例が有害事象により試験を中止したが、死亡及び重篤な有害事象の報告はなかった。

本剤は、消化器系の有害事象を引き起こすことが知られているが、本試験では軽度から高度の胃腸障害が発現し、その発現率、重症度、及び発症時期に本剤の過去のデータとの不一致が見られたため、治験依頼者は本試験を中止し、本症状の原因を検討した。詳細な評価及び検査の結果、本剤のカプセル内で細菌（*Bacillus cereus*）による汚染が強く示唆された。この汚染が本剤の投与に伴う胃腸障害を増大させた可能性が高いと考えられたが、これらの胃腸障害（下痢など）が脂質パラメータにどの程度影響を及ぼしたのかは不明である。

比較的少数の被験者で実施されたこと、これらの被験者が脂質パラメータの評価を受けるまでの期間が短かったこと（2～4 週間）を含め、本試験の結果を客観的にとらえることが重要である。本試験で得られた所見は、本剤により短時間で脂質パラメータが変化する可能性を示しているが、必ずしも、より長期間の投与による脂質パラメータに対する効果を予測するものではない。

27. AEGR-733-003b 試験【参考資料】

5.3.5.1-3

27.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（別名：BMS-201038［ロミタピドメシル酸塩］）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（AEGR-733-003b）
治験責任医師	Michael Koren, MD, FACC 他 16 名
治験実施医療機関	Jacksonville Center for Clinical Research, Jacksonville, Florida 他 16 施設（米国）
試験期間	2007 年 11 月 5 日～2008 年 8 月 4 日
開発の相	第 2 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。

27.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 8 週間にわたりロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）（用量 5 又は 10 mg）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの血清リポたん白質に対する有効性を、プラセボ及びそれぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価すること。有効性の主要評価項目は、投与開始 8 週後の低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）の変化率とした。 副次目的 Week 8 における LDL-C 以外の血清リポたん白質（総コレステロール［TC］、非高比重リポたん白質［non-HDL］、超低比重リポたん白質［VLDL］、トリグリセリド、高比重リポたん白質コレステロール［HDL-C］、アポリポたん白質 AI［Apo AI］及び B［Apo B］）、高感度 C 反応性たん白質（hs-CRP）のベースラインからの変化率を評価すること、及び体重、安全性評価項目、全般的な安全性及び忍容性の変化を評価すること。また、Week 4 における LDL-C 及び上記のパラメータの変化を評価すること。 更に、追加目的として、本剤を単剤で投与したとき及び本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び忍容性の特性を明らかにすること。
試験の種類・デザイン	6 群、無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験
対象集団	中等度の高コレステロール血症患者

項目	内容
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に適合する被験者を本試験に組み入れた。 1. 年齢 18～70 歳の男性又は女性 2. 次の危険因子がない、又はいずれか 1 つを有する被験者で、ベースラインの LDL-C（Visit 1 及び Visit 2 で得られた LDL-C の平均値）が 160 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満である者 ・喫煙者 ・高血圧症（血圧 140/90 mmHg 超又は降圧剤を服用中） ・HDL 低値（40 mg/dL 未満） ・早発性冠動脈疾患（CHD）の家族歴（55 歳未満の男性 1 親等親族の CHD、65 歳未満の女性 1 親等親族の CHD） ・男性で年齢が 45 歳超、女性で年齢が 55 歳超 3. 選択基準 2.に示す危険因子を 2 つ以上有する被験者で、ベースラインの LDL-C（Visit 1 及び Visit 2 で得られた LDL-C の平均値）が 130 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満である者 4. 空腹時のトリグリセリドの平均値が 400 mg/dL 以下の者 5. 試験における全ての要求事項（特に治験薬投与レジメン）を理解する能力があり、かつ、遵守する意思がある者 6. 説明文書の内容を理解する能力があり、自らの意思で同意文書に署名した者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本試験の対象から除外することとした。 1. 妊娠中、授乳中、本試験期間中に妊娠を予定している、又は最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法（例、子宮内避妊具［IUD］やバリア法と殺精子剤の併用）を適正に使用していなかった妊娠の可能性がある女性 2. コントロール不良の高血圧症（薬物療法下での収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 3. 慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者 4. 肝疾患の既往を有する、又はスクリーニング時のアミノ基転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者 5. B 型又は C 型肝炎陽性の者 6. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に大きな外科手術を受けた者 7. New York Heart Association による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 8. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんを除く）の既往を有する者 9. 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、又は過去 12 ヵ月以内に本剤の臨床試験に参加した者 10. 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 11. 定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	12. グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又はシトクロム P450（CYP）3A4 によって代謝されることが知られている薬物（シクロスポリン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］プロテアーゼ阻害剤及び nefazodone）を現在投与している者 13. 他の脂質低下薬を投与している者（ウォッシュアウトまでは投与可） 14. 急性心血管疾患（CVD）を有する、又は過去 6 ヵ月以内に CVD の既往を有する者 15. 糖尿病を有する者 16. 空腹時の血糖値が 110 mg/dL 超の者 17. BMI が 40 kg/m^2 以上の者 18. 過敏性腸症候群などの重大な消化器症状を有する者 19. 魚油、ニコチン酸又は薬草を主成分とした減量製品を摂取している者（ウォッシュアウトまでは摂取可）
目標被験者数	156 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（2.5 及び 5 mg カプセル） 2.5 mg カプセル ：L0108400 5 mg カプセル　：L0108401
対照薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩のプラセボ（カプセル）：L0108402 アトルバスタチン 20 mg（カプセルに再充填）：L0108333 アトルバスタチンプラセボ（カプセル）：L0108332
投与方法	本剤 0（プラセボ）、5 又は 10 mg、及びアトルバスタチン 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、8 週間被験者自身で服用した。本剤 5 mg を投与する群（C 群及び E 群）では 2.5 mg カプセルを、10 mg を投与する群（D 群及び F 群）では 5 mg カプセルを用いた。 本試験での投与群は以下の 6 群とした。 A 群：プラセボ群 B 群：アトルバスタチン単剤群（アトルバスタチン 20 mg） C 群：本剤 5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 5 mg） D 群：本剤 10 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 10 mg） E 群：本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 5 mg＋アトルバスタチン 20 mg） F 群：本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 10 mg＋アトルバスタチン 20 mg）
併用薬及び併用療法	マルチビタミンサプリメント及び低脂肪／低コレステロール食療法（脂肪からのエネルギー摂取を 30%未満、飽和脂肪酸からのエネルギー摂取を 7%未満、及び食事性コレステロールの摂取を 200 mg 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・検査項目	有効性 有効性の主要パラメータは LDL-C とし、Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目とした。また、Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率についても評価した。 有効性の副次パラメータは脂質パラメータ（TC、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C、Apo B 及び Apo AI）、hs-CRP、体重及び胴囲とし、Week 8 及び Week 4 における脂質パラメータ、hs-CRP、体重及び胴囲のベースラインからの変化率を評価した。 安全性 有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、身体所見、臨床検査により安全性を評価した。Visit 3 及び Visit 8 に消化器症状評価尺度（GSRS）を用いて消化器症状及び満腹に関するアンケート調査を実施し、消化器症状の発現頻度及び重症度に関する詳細な主観的情報を収集した。
評価・検査時期	表 27－1 のとおり
解析方法	有効性の主要パラメータの解析 有効性の主要評価項目について、以下の仮説を検定した。 ･H1：6 つの投与群での LDL-C の変化率は異なる。 ･H0：6 つの投与群での LDL-C の変化率に差はない。 LDL-C の変化率を従属変数、投与群を独立変数とした一元配置分散分析（ANOVA）を用いて、帰無仮説を検定した。 有効性のパラメータの解析 脂質パラメータ（TC、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C、Apo B 及び Apo AI）、hs-CRP、体重及び胴囲のベースラインからの変化率を有効性の主要パラメータと同じ方法で評価した。

表 27－1　試験スケジュール

Procedure	Visit 0 ±3 days Day -35	Visit 1; Screen 1 ±3 days Day -10	Visit 2; Screen 2 ±3 days Day -7	Visits 3-8; Follow-up Visits ±3 days Day 0; Weeks 1, 2, 4, 6,	Early Termination
Sign ICF	X				
Medical History	X				
Physical Examination[1]	X			X	X
12 Lead ECG	X	X		X (Visit 8)	X
Vital Signs[2]	X	X	X	X	X
Calculation of BMI	X				
Fasting Lipid Profile[3]	X	X	X[6]	X	X
Special Labs (hs-CRP)				X (Visits 3 & 8)	X
Safety Labs[4]	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy	X	X		X (Visit 8)	X
Hepatitis B and C Testing	X				
Low-fat Diet Counseling	X	X	X	X	
Randomization				X (Visit 3)	
Administer Study Medication				X	
Adverse Event Evaluation[5]		X	X	X	X
Gastrointestinal and Satiety Questionnaire				X (Visit 3 & 8)	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X
Treatment Adherence				X (Visit 6 & 8)	X
Reserve Lab Sample				X	X

1. 詳細な診察を Visit 0、Visit 8 及び／又は早期中止時に実施した。
2. バイタルサインとして血圧、体重、胴囲、身長（Visit 0 のみ）及び脈拍数を測定した。
3. 空腹時の脂質パネルとして総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）（トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の場合は算出値）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-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、アポリポたん白質 B（Apo B）、アポリポたん白質 AI（Apo AI）（Apo B 及び Apo AI のスクリーニング時の測定は不要）、ビタミン A 及び E を測定した。
4. 安全性の臨床検査項目は包括的代謝パネル（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、総ビリルビン）、完全血球算定（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、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血液分画検査）、プロトロンビン時間（PT）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、血漿中インスリン濃度及び C-ペプチド、尿検査とした。
5. TEAE の重症度は NCI の CTCAE（Version 3.0、2003 年 12 月 12 日）に基づいて分類した。
6. 組入れ時に危険因子の有無を最終確認した。

27.3 成績

27.3.1 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を表 27－2 に示す。

本試験では 157 例が以下の 6 群に無作為割付けされた。

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

本試験で無作為化された 157 例中 104 例が本試験を完了した。試験を中止した被験者は 53 例であり、このうち 44 例の中止理由は有害事象であった。

表 27－2　被験者の内訳－ITT 集団

	Treatment Group[a]						
	A n (%)	B n (%)	C n (%)	D n (%)	E n (%)	F n (%)	Overall n (%)
Enrolled	27 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	26 (100.0%)	157 (100.0%)
Completed Study	26 (96.3%)	25 (96.2%)	17 (65.4%)	10 (38.5%)	18 (69.2%)	8 (30.8%)	104 (66.2%)
Withdrawal from Study	1 (3.7%)	1 (3.8%)	9 (34.6%)	16 (61.5%)	8 (30.8%)	18 (69.2%)	53 (33.8%)
Adverse Event	---	---	9 (34.6%)	14 (53.8%)	5 (19.2%)	16 (61.5%)	44 (28.0%)
Consent Withdrawn	1 (3.7%)	1 (3.8%)	---	2 (7.7%)	3 (11.5%)	1 (3.8%)	8 (5.1%)
Other[b]	---	---	---	---	---	1 (3.8%)	1 (0.6%)

a. A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
b. 追跡不能又は依頼者による試験中止のいずれにも該当しない被験者。
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 10-1

本試験で無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者（157 例）を intent-to-treat（ITT）集団とし、有効性及び安全性の解析に用いた。

27.3.2 被験者背景

ITT 集団（157 例）の人口統計学的特性を表 27－3 に示す。

本試験には男性 70 例、女性 87 例が組み入れられた。被験者の平均年齢（範囲）は 54 歳（22～70 歳）であり、体重及び BMI の平均値はそれぞれ 83.0 kg 及び 28.8 kg/m^2 であった。また、被験者の人種は、大部分が白人（80.9%）であり、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（14.6%）が多かった。各群の被験者の年齢、体重、身長、BMI、及び胴囲の平均値、並びに性別及び人種の分布は同様であった。

表 27－3　人口統計学的特性－ITT 集団

		Treatment Group						
Demographic	**Statistic**	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**Overall**
Age (years)	N	27	26	26	25	26	26	156
	Mean	53	56	56	54	51	53	54
	SD	11.1	8.4	8.3	11.6	10.1	9.7	10.0
	Min	30	34	35	22	28	33	22
	Median	56	56	58	56	53	52	55
	Max	67	70	70	70	68	69	70
Body Weight (kg)	N	27	26	26	26	24	26	155
	Mean	84.8	80.2	82.9	83.6	82.6	83.6	83.0
	SD	15.08	15.14	17.58	20.54	15.41	16.62	16.63
	Min	59.7	50.5	48.6	45.5	62.6	57.2	45.5
	Median	80.7	77.5	80.8	80.4	81.6	81.9	80.7
	Max	120.8	113.6	129.1	127.1	136.5	118.1	136.5
Height (cm)	N	27	26	26	26	25	26	156
	Mean	171.7	167.6	169.1	168.5	168.9	170.8	169.4
	SD	7.06	9.72	8.81	10.03	8.77	10.34	9.14
	Min	154.9	154.9	146.7	152.0	155.0	154.9	146.7
	Median	172.7	164.5	170.2	169.3	170.2	172.1	170.2
	Max	182.9	187.9	185.4	188.0	185.4	188.0	188.0
BMI (kg/m^2)	N	27	26	26	26	24	26	155
	Mean	28.8	28.4	28.9	29.2	28.8	28.5	28.8
	SD	5.07	3.97	4.97	5.65	3.83	4.07	4.59
	Min	21.3	21.0	21.2	19.1	23.6	22.0	19.1
	Median	27.4	27.9	28.2	29.3	28.1	27.0	28.0
	Max	40.3	37.2	38.6	40.7	40.8	38.8	40.8

表 27－3　人口統計学的特性－ITT 集団（続き）

		Treatment Group						
Demographic	**Statistic**	**A**	**B**	**C**	**D**	**E**	**F**	**Overall**
Waist Circumference (cm)	N	27	26	26	26	26	26	157
	Mean	97.3	96.2	92.7	95.1	94.7	96.5	95.4
	SD	12.86	11.42	13.19	15.72	12.26	10.13	12.60
	Min	76.0	76.0	65.0	65.0	71.5	77.0	65.0
	Median	97.0	96.5	91.8	93.5	94.0	95.6	95.0
	Max	125.5	118.5	118.1	129.0	126.0	113.0	129.0
Gender:								
Female	n (%)	13 (48.1%)	16 (61.5%)	16 (61.5%)	16 (61.5%)	10 (38.5%)	16 (61.5%)	87 (55.4%)
Male	n (%)	14 (51.9%)	10 (38.5%)	10 (38.5%)	10 (38.5%)	16 (61.5%)	10 (38.5%)	70 (44.6%)
Ethnicity:								
Hispanic or Latino	n (%)	---	---	1 (3.8%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)	---	7 (4.5%)
Race:								
Asian	n (%)	1 (3.7%)	---	---	---	---	---	1 (0.6%)
Black or African American	n (%)	4 (14.8%)	5 (19.2%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)	23 (14.6%)
Guatemalan	n (%)	---	---	1 (3.8%)	---	---	---	1 (0.6%)
Hispanic	n (%)	---	---	---	1 (3.8%)	2 (7.6%)	---	3 (1.9%)
Indian	n (%)	---	---	---	---	---	1 (3.8%)	1 (0.6%)
Mexican	n (%)	---	---	---	---	1 (3.8%)	---	1 (0.6%)
White	n (%)	22 (81.5%)	21 (80.8%)	23 (88.5%)	21 (80.8%)	18 (69.2%)	22 (84.6%)	127 (80.9%)

投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 11-1

医学上及び治療上の各危険因子に該当する被験者数（%）を表 27－4 に示す。

いずれの投与群でも、「アテローム性動脈硬化症」を除く危険因子の全項目に 1 例以上の被験者が該当していた。

また、被験者の大部分（82.2%）は 0～2 個の危険因子を有しており、残りの被験者（17.8%）は 3～5 個の危険因子を有していた（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Section 11.1）。

表 27－4 医学上及び治療上の各危険因子に該当する被験者数（%）－ITT 集団

	Treatment Group						
Risk Factor	**A (N=27) n(%)**	**B (N=26) n(%)**	**C (N=26) n(%)**	**D (N=26) n(%)**	**E (N=26) n(%)**	**F (N=26) n(%)**	**Overall (N=157) n(%)**
Age ≥45 years for men; ≥55 years for women	18 (66.7%)	20 (76.9%)	18 (69.2%)	19 (73.1%)	15 (57.7%)	16 (61.5%)	106 (67.5%)
Atherosclerotic Cardiovascular Disease	1 (3.7%)	---	1 (3.8%)	2 (7.7%)	---	---	4 (2.5%)
Current cigarette smoker	7 (25.9%)	7 (26.9%)	6 (23.1%)	7 (26.9%)	3 (11.5%)	5 (19.2%)	35 (22.3%)
Family history (parents, siblings) of premature coronary heart disease, myocardial infarction or sudden death before age 55 in males or before age 65 in females	7 (25.9%)	7 (26.9%)	7 (26.9%)	10 (38.5%)	1 (3.8%)	6 (23.1%)	38 (24.2%)
Hypertension; blood pressure 140/90 mmHg or on antihypertensive therapy	10 (37.0%)	8 (30.8%)	11 (42.3%)	12 (46.2%)	8 (30.8%)	7 (26.9%)	56 (35.7%)
Prior Coronary Heart Disease event	2 (7.4%)	3 (11.5%)	1 (3.8%)	5 (19.2%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	17 (10.8%)
Serum HDL-C concentration <40 mg/dL	6 (22.2%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)	5 (19.2%)	7 (26.9%)	5 (19.2%)	28 (17.8%)
Serum HDL-C concentration ≥60 mg/dL[a]	5 (18.5%)	9 (34.6%)	8 (30.8%)	8 (30.8%)	3 (11.5%)	8 (30.8%)	41 (26.1%)

投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

a. 危険因子

出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 11-4

27.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

被験者は起床後マルチビタミンサプリメントを摂取し、夕食から 2 時間以上経過した後、低脂肪の軽食と共に本剤 0（プラセボ）、5 又は 10 mg、及びアトルバスタチン 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、8 週間被験者自身で服用した。本剤 5 mg を投与する群（C 群及び E 群）では 2.5 mg カプセルを、10 mg を投与する群（D 群及び F 群）では 5 mg カプセルを用いた。

各被験者の服薬遵守を評価するために、治験実施医療機関では、被験者に渡した容器の数及び医療機関に返却されたカプセルの数を記録した。投与群別の服薬状況を表 27－5 に示す。

各投与群での服薬遵守率は、プラセボ群（A 群）、アトルバスタチン単剤群（B 群）、本剤 5 mg 単剤群（C 群）、本剤 10 mg 単剤群（D 群）、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群（E 群）及び本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）でそれぞれ 76%、79%、71%、57%、65%及び 48%であった。

表 27－5　投与群別の服薬状況－ITT 集団

Statistic	Treatment Group					
	A	B	C	D	E	F
N	27	26	24	23	25	25
MEAN	76	79	71	57	65	48
SD	13.7	5.7	17.0	29.6	21.3	27.6
MIN	14	70	9	3	14	9
MEDIAN	80	80	78	69	71	51
MAX	84	97	90	100	86	86

投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 11-5

27.3.4 有効性の結果

27.3.4.1 主要パラメータ

27.3.4.1.1 Week 8 における LDL-C のベースラインからの変化率

Visit 8（Week 8）における各投与群での LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）を表 27－6 に、LDL-C の変化率（平均値）の経時的変化を図 27－1 に示す。

Week 8 における LDL-C のベースラインからの低下率は、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）で最も大きかった（−49.94%）。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）では、いずれも Week 8 における LDL-C の低下率はプラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意であった（C 群以外 : $p<0.0001$、C 群 : $p=0.0019$）。本剤 10 mg 単剤群（D 群）では、本剤 5 mg 単剤群（C 群）と比較して LDL-C が低下しており、統計学的に有意であった。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での LDL-C の低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）、並びにアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも大きかったが、統計学的に有意な差は本剤 5 mg 単剤群（C 群）との比較でのみ認められた（$p<0.0001$）。

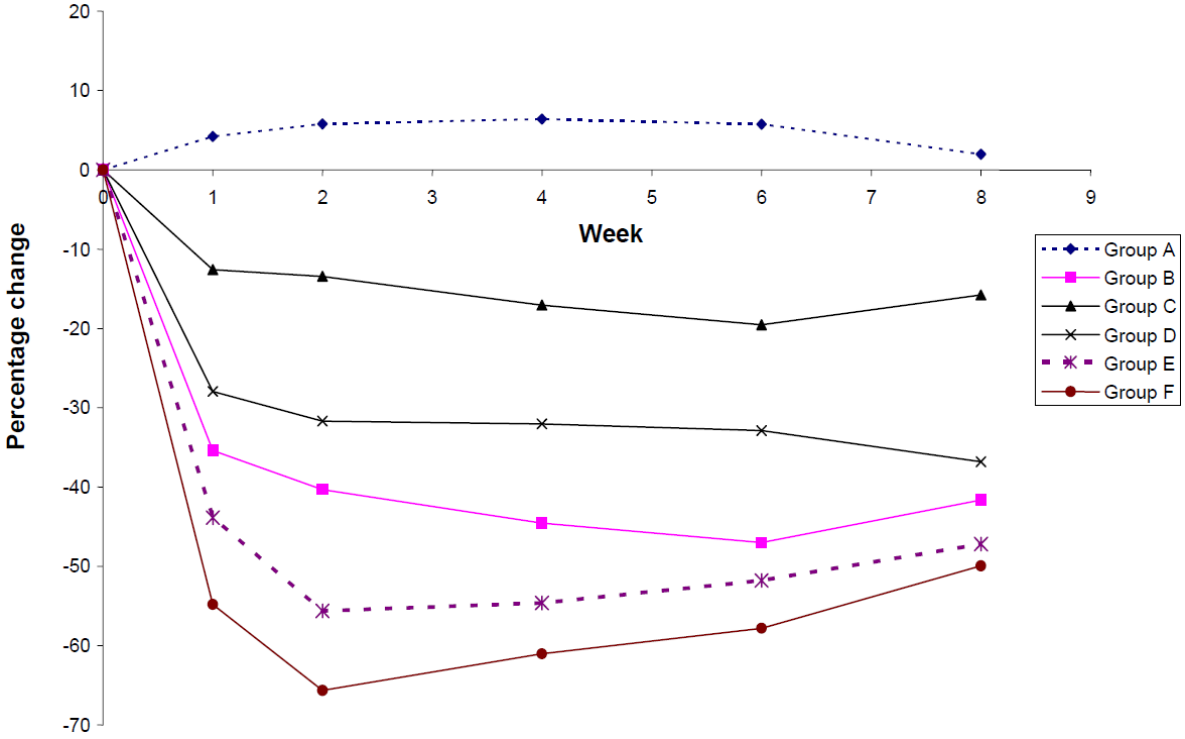
本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）での LDL-C は、いずれも Week 8 までベースライン値を下回っていた。試験期間中、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）では LDL-C の低下率が最も大きかった（最大の低下率は Week 2 で −65.65%）。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での LDL-C の低下率は本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）よりも大きかった（図 27－1）。

表 27－6　Visit 8（Week 8）における LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）－ITT 集団

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Squares Mean	Overall P-value[b]	Pairwise Comparison P-value B	C	D	E	F
LDL-C	A	25	1.94	<0.0001	<0.0001*	0.0019*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	24	-41.64			<0.0001*	0.4761	0.3236	0.2402
	C	18	-15.79				0.0038*	<0.0001*	<0.0001*
	D	10	-36.80					0.1456	0.1148
	E	18	-47.20						0.7096
	F	9	-49.94						

a. A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
b. 「B 群～F 群での全体の p 値（Overall p-value）」は分散分析（ANOVA）モデルにおける F 検定での p 値を示した。
* p <0.05.
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験　治験総括報告書　Table 11-6

図 27－1　LDL-C の変化率（平均値）の経時的変化－ITT 集団



投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験　治験総括報告書　Figure 11-1

27.3.4.1.2 Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率

Visit 6（Week 4）における各投与群での LDL-C の変化率（最小二乗平均）を表 27－7 に示す。

本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）では、いずれも Week 4 における LDL-C のベースラインからの低下率は大きく、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）での低下率が最も大きかった（−61.01%）。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）での低下率はプラセボ群（A 群）と比較して大きく、統計学的に有意であった（p＜0.0001）。本剤 10 mg 単剤群（D 群）での低下率は、本剤 5 mg 単剤群（C 群）と比較して大きく、統計学的に有意であった（p＝0.0152）。また、本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での LDL-C の低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）よりも大きく、統計学的に有意であった（p＜0.0001）。本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）とアトルバスタチン単剤群（B 群）の比較でも統計学的に有意な差が認められた（p=0.0145）。本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）での LDL-C の低下は、アトルバスタチン単剤群（B 群）と比較して小さく、統計学的に有意であった。

表 27－7 Visit 6（Week 4）における LDL-C のベースラインからの変化率（最小二乗平均）－ITT 集団

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Squares Mean	Overall P-value[b]	Pairwise Comparison P-value				
					B	C	D	E	F
LDL-C	A	24	6.40	<0.0001	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-44.56			<0.0001*	0.0294*	0.0611	0.0145*
	C	18	-17.05				0.0152*	<0.0001*	<0.0001*
	D	16	-32.05					0.0002*	<0.0001*
	E	20	-54.61						0.3524
	F	10	-61.01						

a. A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
b. 「B 群～F 群での全体の p 値（Overall p-value）」は、分散分析（ANOVA）モデルにおける F 検定の p 値を示した。
* p <0.05.
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 11-7

27.3.4.2 副次パラメータ

27.3.4.2.1 Week 8 における脂質パラメータ及び体重のベースラインからの変化率

Visit 8（Week 8）における脂質パラメータ（Apo AI、Apo B、HDL-C、TC 及び non-HDL-C）、並びに体重のベースラインからの変化率（最小二乗平均）を表 27－8 に示す。

Apo B、TC 及び non-HDL-C の変化のパターンは投与群間で同様であった。これら 3 つの脂質パラメータの Week 8 における低下率は、本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）の中では本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）で最も大きく（Apo B：−46.33%、TC：−39.57%、non-HDL-C：−47.89%）、本剤 5 mg 単剤群（C 群）で最も小さかった（Apo B：−16.73%、TC：−18.39%、non-HDL-C：−19.33%）。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での Apo B、TC 及び non-HDL-C の低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）、並びにアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも大きかった。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）の Apo B、TC 及び non-HDL-C の低下率は、プラセボ群と比較して大きく、統計学的に有意であった（Apo B：$p \leq 0.0003$、TC 及び non-HDL-C：$p < 0.0001$）。

Apo AI 及び HDL-C の変化のパターンは他のパラメータとは異なっていた。アトルバスタチン単剤群（B 群）では、Apo AI はわずかに低下し、HDL-C はわずかに上昇した。Apo AI 及び HDL-C 共に、本剤 10 mg 単剤群（D 群）での低下率が最も大きかった（Apo AI：−20.01%、HDL-C：−15.81%）。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）よりも小さかった。

体重の減少率は本剤 10 mg 単剤群（D 群）で最も大きかった（−3.48%）。本剤を投与した群（C 群～F 群）の体重の減少率は、プラセボ群（A 群）及びアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも大きく、統計学的に有意であった。しかし、本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）と本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）との間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 27－8　Visit 8（Week 8）における脂質パラメータ及び体重の
ベースラインからの変化率（最小二乗平均）－ITT 集団

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Squares Mean	Overall P-value[b]	Pairwise Comparison P-value B	C	D	E	F
Apo A1	A	26	-0.62	0.0008	0.9829	0.0180*	0.0001*	0.1957	0.0794
	B	25	-0.70			0.0199*	0.0001*	0.2061	0.0836
	C	19	-9.97				0.0486*	0.3230	0.9200
	D	10	-20.01					0.0060*	0.0771
	E	18	-5.76						0.4853
	F	9	-9.44						
Apo B	A	26	0.15	<0.0001	<0.0001*	0.0003*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-34.14			0.0002*	0.7455	0.1331	0.0365*
	C	19	-16.73				0.0012*	<0.0001*	<0.0001*
	D	10	-35.94					0.3821	0.1297
	E	18	-41.07						0.3856
	F	9	-46.33						
HDL-C	A	26	3.25	0.0157	0.9372	0.0222*	0.0034*	0.3597	0.3054
	B	25	3.63			0.0193*	0.0030*	0.3273	0.2820
	C	19	-8.71				0.2896	0.2055	0.4559
	D	10	-15.81					0.0367*	0.1208
	E	18	-1.56						0.7764
	F	9	-3.54						
TC	A	26	1.95	<0.0001	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-29.97			0.0090*	0.5529	0.1069	0.0870
	C	19	-18.39				0.0095*	0.0001*	0.0004*
	D	10	-33.15					0.4792	0.3307
	E	18	-37.16						0.6798
	F	9	-39.57						
non-HDL-C	A	26	1.84	<0.0001	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-38.46			0.0004*	0.7241	0.2077	0.1636
	C	19	-19.33				0.0142*	<0.0001*	<0.0001*
	D	10	-36.17					0.1867	0.1432
	E	18	-45.24						0.7077
	F	9	-47.89						

表 27－8　Visit 8（Week 8）における脂質パラメータ及び体重の
ベースラインからの変化率（最小二乗平均）－ITT 集団（続き）

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Squares Mean	Overall P-value[b]	Pairwise Comparison P-value B	C	D	E	F
Body Weight	A	26	-0.01	<0.0001	0.5649	0.0005*	<0.0001*	0.0109*	0.0021*
	B	25	-0.38			0.0030*	0.0004*	0.0430*	0.0076*
	C	19	-2.48				0.2601	0.3770	0.7426
	D	10	-3.48					0.0655	0.5026
	E	18	-1.82						0.3002
	F	9	-2.78						

注：本表では「B 群～F 群での全体の p 値（Overall p-value）」が有意であった項目のみの結果を示した。
a. A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
b. 「B 群～F 群での全体の p 値（Overall p-value）」は、分散分析（ANOVA）モデルにおける F 検定の p 値を示した。
* p- <0.05.
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 11-8

Visit 8（Week 8）における各投与群でのトリグリセリド及び VLDL は低下したが、投与群間でトリグリセリド及び VLDL の低下率に統計学的に有意な差は認められなかった。トリグリセリド、VLDL 共に、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群（E 群）での低下率が最も大きかった（トリグリセリド：−30.92%、VLDL：−30.59%）。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）、並びにアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも大きかった（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.6）。

Visit 8（Week 8）における各投与群での胴囲は低下したが、投与群間で胴囲の低下率に統計学的に有意な差は認められなかった。本剤 10 mg 単剤群（D 群）での低下率が最も大きかった（−2.23%）（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.6）。

27.3.4.2.2　Week 4 における脂質パラメータ及び体重のベースラインからの変化率

Visit 6（Week 4）における脂質パラメータ（Apo AI、Apo B、HDL-C、TC、トリグリセリド、non-HDL-C 及び VLDL）、並びに体重のベースラインからの変化率（最小二乗平均）を表 27－9 に示す。

Apo B、TC、トリグリセリド及び non-HDL-C の変化のパターンは投与群間で同様であった。また、このパターンは Visit 6（Week 4）における LDL-C の変化（表 27－7）とも類似していた。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）の Apo B、TC、トリグリセリド及び non-HDL-C はいずれも低下し、これら 4 つの脂質パラメータ

の Week 4 における低下率は、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）で最も大きく（Apo B : −56.61%、TC : −49.86%、トリグリセリド : −49.19%、non-HDL-C : −60.77%）、本剤 5 mg 単剤群（C 群）で最も小さかった（Apo B : −14.52%、TC : −16.68%、トリグリセリド : −7.67%、non-HDL-C : −17.05%）。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）、並びにアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも大きかった。

Apo AI 及び HDL-C の変化のパターンは投与群間で同様の傾向であった。本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）のうち、アトルバスタチン単剤群（B 群）でのみ Apo AI 及び HDL-C が上昇し、本剤を投与した群（C 群～F 群）では Apo AI 及び HDL-C は低下した。本剤 10 mg 単剤群（D 群）での Apo AI 及び HDL-C の低下率が最も大きかった（Apo AI : −18.65%、HDL-C : −16.61%）。本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）での Apo AI 及び HDL-C の低下率が本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）よりも大きかったことは、本剤投与による Apo AI 及び HDL-C の低下をアトルバスタチンが改善したことを示唆している。

本剤又はアトルバスタチンを投与した 5 つの群（B 群～F 群）での VLDL はいすれも低下し、本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）での低下率が最も大きかった（−48.60%）。本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）での VLDL の低下率は、本剤を単剤で投与した群（C 群及び D 群）、並びにアトルバスタチン単剤群（B 群）よりも大きく、併用投与による相乗効果が認められた。本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）とアトルバスタチン単剤群（B 群）との間、本剤 5 mg とアトルバスタチン併用群（E 群）と本剤 5 mg 単剤群（C 群）との間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.0334 及び p=0.0252）。

本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群(F 群)での体重の減少率が最も大きく(−2.21%)、本剤 10 mg 単剤群（D 群）を除く他の投与群（A、B、C 及び E 群）との間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.001、p=0.0006、p=0.0167 及び p=0.0145）。

表 27－9　Visit 6（Week 4）における脂質パラメータ及び体重のベースラインからの変化率（最小二乗平均）－ITT 集団

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Squares Mean	Overall P-value[b]	Pairwise Comparison P-value B	C	D	E	F
Apo A1	A	25	0.43	<0.0001	0.8562	0.0098*	<0.0001*	0.0489*	0.0010*
	B	25	1.04			0.0061*	<0.0001*	0.0329*	0.0007*
	C	19	-9.17				0.0217*	0.5514	0.2089
	D	16	-18.65					0.0045*	0.5050
	E	19	-6.85						0.0842
	F	9	-15.31						
Apo B	A	25	6.22	<0.0001	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-35.09			<0.0001*	0.5746	0.0232*	0.0003*
	C	19	-14.52				0.0008*	<0.0001*	<0.0001*
	D	16	-32.35					0.0107*	0.0001*
	E	19	-45.75						0.0700
	F	10	-56.61						
HDL-C	A	25	6.26	0.0010	0.6310	0.0040*	0.0001*	0.0703	0.1409
	B	25	3.82			0.0141*	0.0005*	0.1724	0.2655
	C	19	-9.76				0.2615	0.2811	0.3857
	D	16	-16.61					0.0317*	0.0755
	E	20	-3.55						0.9862
	F	10	-3.67						
TC	A	25	5.13	<0.0001	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-32.20			0.0002*	0.6771	0.0124*	0.0005*
	C	19	-16.68				0.0027*	<0.0001*	<0.0001*
	D	16	-30.43					0.0087*	0.0004*
	E	20	-42.28						0.1418
	F	10	-49.86						
TG[c]	A	25	3.41 (-1)	0.0004	0.0091*	0.2801	0.0038*	0.0019*	<0.0001*
	B	25	-21.79 (-29)			0.1694	0.5447	0.4989	0.0312*
	C	19	-7.67 (-8)				0.0724	0.0538	0.0020*
	D	16	-28.32 (-40)					0.9786	0.1256
	E	20	-28.62 (-34)						0.1163
	F	10	-49.19 (-57)						

表 27－9　Visit 6（Week 4）における脂質パラメータ及び体重のベースラインからの変化率（最小二乗平均）－ITT 集団（続き）

Endpoint	Treatment Group[a]	N	Least Squares Mean	Overall P-value[b]	Pairwise Comparison P-value B	C	D	E	F
non-HDL-C	A	25	5.44	<0.0001	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*	<0.0001*
	B	25	-41.29			<0.0001*	0.0968	0.0398*	0.0014*
	C	19	-17.05				0.0041*	<0.0001*	<0.0001*
	D	16	-32.79					0.0008*	<0.0001*
	E	20	-51.17						0.1203
	F	10	-60.77						
VLDL	A	25	3.24	0.0002	0.0069*	0.4356	0.0028*	0.0015*	<0.0001*
	B	25	-22.24			0.0848	0.5326	0.5074	0.0334*
	C	18	-4.66				0.0339*	0.0252*	0.0009*
	D	16	-28.79					0.9979	0.1357
	E	20	-28.76						0.1200
	F	10	-48.60						
Body Weight	A	26	-0.13	0.0124	0.7927	0.3123	0.1273	0.3249	0.0010*
	B	25	-0.01			0.2143	0.0820	0.2226	0.0006*
	C	19	-0.63				0.5931	0.9696	0.0167*
	D	16	-0.94					0.5641	0.0594
	E	20	-0.61						0.0145*
	F	10	-2.21						

a. A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
b. 「B 群～F 群での全体の p 値（Overall p-value）」は、分散分析（ANOVA）モデルにおける F 検定の p 値を示した。
c. トリグリセリドについては、括弧内に変化率の中央値を示した。
* p<0.05
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 11-9

27.3.5 安全性の結果

本試験の安全性の解析には、ITT 集団（157 例）を用いた。

27.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 10.1 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。

本試験における有害事象の重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定基準、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

有害事象は NCI の CTCAE 第 3 版に基づいてグレード分類した。CTCAE 第 3 版で定義されていない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）、中程度（Moderate）、高度（Severe）、生命を脅かすもの／機能障害（Life threatening/disabling）又は死亡（Death）の 5 段階で評価した。

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。

有害事象の転帰

有害事象の転帰は、回復（Recovered）、後遺症あり（Adverse Event Recovered, but Sequelae Present）、未回復（Adverse Event Still Present）、死亡（Death）又は不明（Unknown）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）

27.3.5.1.1 有害事象の概要

本試験で報告された治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表 27－10 に示す。

全体では、123 例で 415 件の TEAE が報告された。報告された大半の TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、全体では 92 例で 260 件が報告された。

本試験では死亡例の報告はなく、重篤な TEAE は 2 例で 2 件（C 群及び D 群で各 1 例）が報告された。また、治験薬の投与中止に至った TEAE は全体では 45 例（有害事象による同意撤回の 1 例を含む）で 86 件が報告された。

表 27－10 有害事象の要約－ITT 集団

	Incidences (Number of Distinct Subjects)						
	Treatment Group						
	A (N=27)	B (N=26)	C (N=26)	D (N=26)	E (N=26)	F (N=26)	Overall (N=157)
Pre-Treatment AE	12 (n=9)	24 (n=7)	15 (n=8)	19 (n=10)	17 (n=9)	14 (n=7)	101 (n=50)
Any TEAE	43 (n=17)	50 (n=15)	78 (n=23)	73 (n=23)	76 (n=21)	95 (n=24)	415 (n=123)
Mild	27 (n=13)	28 (n=10)	35 (n=15)	24 (n=12)	35 (n=17)	29 (n=14)	178 (n=81)
Moderate	15 (n=7)	20 (n=7)	27 (n=10)	35 (n=15)	34 (n=13)	39 (n=16)	170 (n=68)
Severe	1 (n=1)	2 (n=2)	15 (n=8)	13 (n=8)	7 (n=5)	27 (n=12)	65 (n=36)
Life-Threatening/Disabling	---	---	1 (n=1)	1 (n=1)	---	---	2 (n=2)
Death	---	---	---	---	---	---	---
Possibly, Probably, or Definitely Related TEAE	14 (n=9)	19 (n=6)	54 (n=21)	51 (n=19)	49 (n=15)	73 (n=22)	260 (n=92)
TEAE Leading to Study Discontinuation	---	---	15 (n=9)	24 (n=14)	8 (n=5)	39 (n=17)	86 (n=45)†
TESAE	---	---	1 (n=1)	1 (n=1)	---	---	2 (n=2)

略号：AE = 有害事象、TEAE = 治療下で発現した有害事象、TESAE = 治療下で発現した重篤な有害事象
投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
† 原資料で「有害事象による同意撤回」と記録されていた 1 例（被験者番号 05115）のデータの取り扱いがデータベース上で一貫していなかった。被験者の内訳データに基づく表では「同意撤回が 44 例（有害事象）」であるのに対して、有害事象データに基づく表では「有害事象による試験中止は 45 例」である。したがって、有害事象のために試験を中止した被験者数が 45 例（有害事象に基づくデータ）で示されている表と 44 例（被験者の内訳に基づくデータ）で示されている表が存在する。
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 12-1

27.3.5.1.2　比較的よく見られる有害事象

本試験で発現した全ての TEAE を表 27－11 に示す。

全体では、123 例（78.3%）で 415 件の TEAE が報告された。本試験で比較的よく見られた TEAE の SOC は胃腸障害であり、アトルバスタチン単剤群（B 群）を除く全ての投与群で最も多く報告された。全体で 91 例（58%）が 1 件以上の胃腸障害の事象を発現した。各投与群での胃腸障害の発現率は、プラセボ群（A 群）で 37.0%、アトルバスタチン単剤群（B 群）で 15.4%であったのに対して、本剤を投与した群（C 群～F 群）では、65.4%（C 群）～92.3%（F 群）と高かった。

全体での発現率が最も高かった TEAE は下痢（42.0%）であり、次いで悪心（21.7%）、腹部膨満（8.9%）、鼓腸（8.3%）、消化不良（5.7%）、上腹部痛（5.1%）の順であった。

胃腸障害以外の SOC の事象で、全体での発現率が 5%以上であった TEAE は、鼻咽頭炎（7.0%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.1%）であった。

表 27－11　本試験で発現した全ての TEAE－ITT 集団

MedDRA Ver. 10.1		Number of Distinct Subjects (%)						
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Overall
Preferred Term	基本語	N = 27	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 157
Any Subjects with AEs		17 (63.0)	15 (57.7)	23 (88.5)	23 (88.5)	21 (80.8)	24 (92.3)	123 (78.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**10 (37.0)**	**4 (15.4)**	**17 (65.4)**	**18 (69.2)**	**18 (69.2)**	**24 (92.3)**	**91 (58.0)**
Diarrhoea	下痢	2 (7.4)	2 (7.7)	16 (61.5)	15 (57.7)	11 (42.3)	20 (76.9)	66 (42.0)
Nausea	悪心	1 (3.7)	2 (7.7)	5 (19.2)	7 (26.9)	5 (19.2)	14 (53.8)	34 (21.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (15.4)	14 (8.9)
Flatulence	鼓腸	2 (7.4)	0	1 (3.8)	2 (7.7)	4 (15.4)	4 (15.4)	13 (8.3)
Dyspepsia	消化不良	2 (7.4)	2 (7.7)	0	1 (3.8)	2 (7.7)	2 (7.7)	9 (5.7)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (3.7)	0	3 (11.5)	3 (11.5)	0	1 (3.8)	8 (5.1)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.5)	7 (4.5)
Vomiting	嘔吐	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	3 (11.5)	6 (3.8)
Constipation	便秘	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	2 (7.7)	0	4 (2.5)
Eructation	おくび	1 (3.7)	0	0	0	0	2 (7.7)	3 (1.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3 (11.5)	0	3 (1.9)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	2 (1.3)
Stomach discomfort	胃不快感	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)	2 (1.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Faeces hard	硬便	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Haematochezia	血便排泄	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Hiatus hernia	裂孔ヘルニア	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)

表 27－11　本試験で発現した全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1		Number of Distinct Subjects (%)						
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Overall
Preferred Term	基本語	N = 27	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 157
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**6 (22.2)**	**7 (26.9)**	**3 (11.5)**	**3 (11.5)**	**8 (30.8)**	**4 (15.4)**	**31 (19.7)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (11.1)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	4 (15.4)	1 (3.8)	11 (7.0)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.7)	2 (7.7)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	6 (3.8)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	1 (3.7)	0	0	0	3 (11.5)	0	4 (2.5)
Influenza	インフルエンザ	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (1.9)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	3 (1.9)
Ear infection	耳感染	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	0	2 (1.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	2 (7.7)	0	0	2 (1.3)
Bronchitis	気管支炎	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Investigations	**臨床検査**	**2 (7.4)**	**4 (15.4)**	**3 (11.5)**	**6 (23.1)**	**6 (23.1)**	**2 (7.7)**	**23 (14.6)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	8 (5.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	7 (4.5)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	4 (2.5)
Activated partial thromboplastin time shortened	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (1.9)
Hepatic Enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	0	3 (1.9)
Urine leukocyte esterase	尿中白血球エステラーゼ	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	3 (1.9)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	2 (7.7)	0	0	0	0	2 (1.3)
Blood urine present	尿中血陽性	0	0	0	0	2 (7.7)	0	2 (1.3)
Red blood cells urine	尿中赤血球	0	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	0	2 (1.3)
Abdominal bruit	腹部ブルイ	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)

表 27－11　本試験で発現した全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1		Number of Distinct Subjects (%)						
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Overall
Preferred Term	基本語	N = 27	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 157
Bacteria urine	尿中細菌	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood alkaline phosphatase decreased	血中アルカリホスファターゼ減少	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
Blood pressure increased	血圧上昇	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
International normalised ratio	ＩＮＲ	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
White blood cell count increased	白血球数増加	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**1 (3.8)**	**6 (23.1)**	**1 (3.8)**	**2 (7.7)**	**3 (11.5)**	**13 (8.3)**
Chest pain	胸痛	0	0	3 (11.5)	0	0	0	3 (1.9)
Fatigue	疲労	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (1.9)
Asthenia	無力症	0	0	2 (7.7)	0	0	0	2 (1.3)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Feeling hot	熱感	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Pain	疼痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)

表 27－11　本試験で発現した全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1		Number of Distinct Subjects (%)						
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Overall
Preferred Term	基本語	N = 27	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 157
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**3 (11.5)**	**2 (7.7)**	**3 (11.5)**	**0**	**3 (11.5)**	**11 (7.0)**
Muscle spasms	筋痙縮	0	2 (7.7)	1 (3.8)	2 (7.7)	0	2 (7.7)	7 (4.5)
Back pain	背部痛	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	3 (1.9)
Arthralgia	関節痛	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Myalgia	筋痛	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Osteoarthritis	骨関節炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Pain in jaw	顎痛	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Tendonitis	腱炎	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**5 (18.5)**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**3 (11.5)**	**10 (6.4)**
Headache	頭痛	3 (11.1)	1 (3.8)	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	6 (3.8)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Syncope	失神	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**2 (7.4)**	**2 (7.7)**	**3 (11.5)**	**2 (7.7)**	**0**	**0**	**9 (5.7)**
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (3.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	4 (2.5)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	1 (3.7)	0	2 (7.7)	0	0	0	3 (1.9)
Cough	咳嗽	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.3)
Paranasal sinus hypersecretion	副鼻腔分泌過多	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.3)
Nasal congestion	鼻閉	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Postnasal drip	後鼻漏	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)

表 27－11　本試験で発現した全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1		Number of Distinct Subjects (%)						
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Overall
Preferred Term	基本語	N = 27	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 157
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**2 (7.7)**	**1 (3.8)**	**2 (7.7)**	**6 (3.8)**
Anorexia	食欲不振	0	0	1 (3.8)	2 (7.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	5 (3.2)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**0**	**4 (15.4)**	**0**	**0**	**6 (3.8)**
Dry skin	皮膚乾燥	0	0	0	2 (7.7)	0	0	2 (1.3)
Rash	発疹	1 (3.7)	0	0	1 (3.8)	0	0	2 (1.3)
Acne	ざ瘡	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Rash papular	丘疹	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Skin lesion	皮膚病変	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**0**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**5 (3.2)**
Insomnia	不眠症	1 (3.7)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	5 (3.2)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**2 (7.7)**	**5 (3.2)**
Dysuria	排尿困難	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Glycosuria	糖尿	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Pelvi-ureteric obstruction	骨盤部尿管閉塞	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
Renal disorder	腎障害	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Urine abnormality	尿異常	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**4 (2.5)**
Myocardial infarction	心筋梗塞	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	0	0	2 (1.3)
Atrial fibrillation	心房細動	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Coronary artery disease	冠動脈疾患	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**0**	**2 (7.7)**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**
Tympanic membrane hyperaemia	鼓膜充血	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)

表 27－11　本試験で発現した全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1		Number of Distinct Subjects (%)						
System Organ Class	**器官別大分類**	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Overall
Preferred Term	基本語	N = 27	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 26	N = 157
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (7.4)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (1.3)**
Corneal abrasion	角膜擦過傷	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Fall	転倒	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**2 (1.3)**
Breast pain	乳房痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Prostatitis	前立腺炎	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Hypersensitivity	過敏症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
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）**	**1 (3.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Squamous cell Carcinoma	扁平上皮癌	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Hypertension	高血圧	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)

投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.3−1d

本試験で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 27－12 に示す。

全体では、92 例（58.6%）で 260 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された。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 は胃腸障害であり、全体で 81 例（51.6%）が 1 件以上の胃腸障害の事象を発現した。各投与群での胃腸障害の発現率は、プラセボ群（A 群）で 25.9%、アトルバスタチン単剤群（B 群）で 15.4%であったのに対して、本剤を投与した群（C 群～F 群）では、57.7%（E 群）～84.6%（F 群）と高かった。

全体での発現率が最も高かった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は下痢(40.1%)であり、次いで悪心（19.7%）、腹部膨満（8.9%）、鼓腸（8.3%）の順であった。

胃腸障害以外の SOC の事象で、全体での発現率が 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.1%）のみであった。

表 27－12　治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE－ITT 集団

MedDRA Ver. 10.1 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Number of Distinct Subjects (%) Group A N = 27	Group B N = 26	Group C N = 26	Group D N = 26	Group E N = 26	Group F N = 26	Overall N = 157
Any Subjects with Treatment−Related AEs		9 (33.3)	6 (23.1)	21 (80.8)	19 (73.1)	15 (57.7)	22 (84.6)	92 (58.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**7 (25.9)**	**4 (15.4)**	**17 (65.4)**	**16 (61.5)**	**15 (57.7)**	**22 (84.6)**	**81 (51.6)**
Diarrhoea	下痢	2 (7.4)	2 (7.7)	16 (61.5)	14 (53.8)	10 (38.5)	19 (73.1)	63 (40.1)
Nausea	悪心	1 (3.7)	2 (7.7)	5 (19.2)	6 (23.1)	5 (19.2)	12 (46.2)	31 (19.7)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (3.7)	3 (11.5)	2 (7.7)	2 (7.7)	2 (7.7)	4 (15.4)	14 (8.9)
Flatulence	鼓腸	2 (7.4)	0	1 (3.8)	2 (7.7)	4 (15.4)	4 (15.4)	13 (8.3)
Abdominal pain	腹痛	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	2 (7.7)	3 (11.5)	7 (4.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0	3 (11.5)	3 (11.5)	0	1 (3.8)	7 (4.5)
Vomiting	嘔吐	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	3 (11.5)	5 (3.2)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.7)	0	0	0	1 (3.8)	2 (7.7)	4 (2.5)
Constipation	便秘	1 (3.7)	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	3 (1.9)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	3 (11.5)	0	3 (1.9)
Eructation	おくび	0	0	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.3)
Stomach discomfort	胃不快感	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (3.8)	2 (1.3)
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Abdominal tenderness	腹部圧痛	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Dry mouth	口内乾燥	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Faeces hard	硬便	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)

表 27－12　治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE－ITT 集団（続き）

System Organ Class Preferred Term		Number of Distinct Subjects (%) Group A N = 27	Group B N = 26	Group C N = 26	Group D N = 26	Group E N = 26	Group F N = 26	Overall N = 157
Investigations	**臨床検査**	**1 (3.7)**	**2 (7.7)**	**3 (11.5)**	**5 (19.2)**	**2 (7.7)**	**1 (3.8)**	**14 (8.9)**
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	1 (3.8)	3 (11.5)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	8 (5.1)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	0	7 (4.5)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	2 (7.7)	1 (3.8)	0	3 (1.9)
Blood potassium increased	血中カリウム増加	0	2 (7.7)	0	0	0	0	2 (1.3)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (3.8)	0	1 (0.6)
International normalised ratio increased	ＩＮＲ増加	1 (3.7)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Red blood cells urine	尿中赤血球	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**0**	**1 (3.8)**	**3 (11.5)**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**7 (4.5)**
Fatigue	疲労	0	0	1 (3.8)	0	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (1.9)
Asthenia	無力症	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Chest discomfort	胸部不快感	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Chest pain	胸痛	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**1 (3.8)**	**2 (7.7)**	**4 (2.5)**
Anorexia	食欲不振	0	0	0	1 (3.8)	1 (3.8)	1 (3.8)	3 (1.9)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)

表 27－12　治験薬との因果関係が否定できない全ての TEAE－ITT 集団（続き）

System Organ Class Preferred Term		Number of Distinct Subjects (%) Group A N = 27	Group B N = 26	Group C N = 26	Group D N = 26	Group E N = 26	Group F N = 26	Overall N = 157
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**2 (7.7)**	**0**	**1 (3.8)**	**4 (2.5)**
Muscle spasms	筋痙縮	0	0	0	2 (7.7)	0	1 (3.8)	3 (1.9)
Myalgia	筋痛	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**1 (3.7)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**3 (11.5)**	**4 (2.5)**
Headache	頭痛	1 (3.7)	0	0	0	0	1 (3.8)	2 (1.3)
Dizziness	浮動性めまい	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Dysgeusia	味覚異常	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Lethargy	嗜眠	0	0	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.6)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (3.7)**	**1 (3.8)**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**3 (1.9)**
Insomnia	不眠症	1 (3.7)	1 (3.8)	0	1 (3.8)	0	0	3 (1.9)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	0	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (0.6)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Vertigo	回転性めまい	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Postnasal drip	後鼻漏	0	0	1 (3.8)	0	0	0	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.8)**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Rash	発疹	0	0	0	1 (3.8)	0	0	1 (0.6)

投与群：A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群

出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Table 14.3−1e

27.3.5.1.3 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

27.3.5.1.4 その他の重篤な有害事象

本試験で報告された重篤な TEAE を表 27－13 に示す。

重篤な TEAE は 157 例中 2 例（1.3%）で 2 件が報告された。本剤 5 mg 単剤群（C 群）の 1 例及び本剤 10 mg 単剤群（D 群）の 1 例で、それぞれ心筋梗塞が発現した。これら 2 件の重篤な TEAE は、いずれも治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定された（「おそらく関連なし（Unlikely）」と判定された）。

表 27－13 重篤な有害事象一覧（死亡例を除く）－ITT 集団

Subject Number	Treatment Group[a]	"Verbatim Term"/ Preferred Term/ System Organ Class	Onset/ Resolved or Changed Date	Time	Severity[b]/ RTSD[c]	Action[d]/ Outcome[e]/ Treatment?[f]
12166	D	"MYOCARDIAL INFARCTION"/ MYOCARDIAL INFARCTION/ CARDIAC DISORDERS	[redacted]-06-05/ 同年* 06-05	UNK/ UNK	4/ 4	2/ 1/ 3
19116	C	"MYOCARDIAL INFARCTION"/ MYOCARDIAL INFARCTION/ CARDIAC DISORDERS	[redacted]-05-26/ 同年* 05-29	UNK/ UNK	4/ 4	2/ 1/ 3

有害事象は MedDRA Version 10.0 を用いて分類した。
a. A 群 = プラセボ群、B 群 = アトルバスタチン 20 mg 単剤群、C 群 = 本剤 5 mg 単剤群、D 群 = 本剤 10 mg 単剤群、E 群 = 本剤 5 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群、F 群 = 本剤 10 mg とアトルバスタチン 20 mg の併用群
b. 重症度：1 = 軽度、2 = 中等度、3 = 高度、4 = 生命を脅かすもの／機能障害、5 = 死亡
c. 治験薬との因果関係：1 = 明らかに関連あり（Definite）、2 = おそらく関連あり（Probable）、3 = 関連があるかもしれない（Possible）、4 = おそらく関連なし（Unlikely）、5 = 関連なし（None）
d. 処置：1 = 処置なし、2 = 投与中止、3 = 投与中断
e. 転帰：1 = 回復、2 = 後遺症あり、3 = 未回復、4 = 死亡、5 = 不明
f. 治療の必要性：1 = 不要、2 = 治療薬の投与を要する、3 = 入院又は入院期間の延長を要する、4 = その他
*: 新薬承認情報提供時に置換えた。
出典：5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Listing 16.2.7-3

27.3.5.1.5 その他の重要な有害事象

全体では、44 例（有害事象による同意撤回の 1 例を除く）が TEAE により治験薬の投与を中止した。このうちの 37 例（23.6%）は胃腸障害（SOC）によるものであり、TEAE としては下痢（33 例）及び悪心（12 例）が多く報告された。下痢により治験薬の投与を中止した被験者は、投与群別では本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）で 14 例と最も多かった。また、臨床検査（SOC）の事象（いずれも臨床検査値異常）により全体で 5 例が治験薬の投与を中止した。投与群別では本剤 10 mg 単剤群（D 群）の 4 例

及び本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群（E 群）の 1 例であり、本剤 5 mg 単剤群（C 群）及び本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用群（F 群）では、臨床検査（SOC）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。治験薬の投与中止に至った臨床検査（SOC）の TEAE はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例）、肝酵素上昇（2 例）及びプロトロンビン時間延長（1 例）であった。

なお、プラセボ群（A 群）及びアトルバスタチン単剤群（B 群）では、TEAE により治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（5.3.5.1-3 AEGR-733-003b 試験 治験総括報告書 Section 12.2.3）。

27.3.5.1.6 有害事象の叙述

2 例に発現した重篤な TEAE の詳細を以下に示す。

被験者番号 12166（重篤な TEAE：心筋梗塞）

当該被験者は、44 歳のアフリカ系アメリカ人（黒人）男性で、[redacted]年 6 月 5 日に心筋梗塞を発現し、同日にステント交換を受けた。治験薬（本剤 10 mg）の最終投与日は 同 年* 6 月 4 日であった。治験責任（分担）医師は、当該被験者に発現した重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定したが、当該被験者の試験への参加を中止した。被験者は、高血圧、高脂血症／高コレステロール血症、うつ病の病歴を有しており、心筋梗塞の既往及びステント交換（ 2 年前*1 月）歴もあった。試験参加前に当該被験者の心電図に異常が認められたが、心臓医は臨床的な意義はないと判断した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 19116（重篤な TEAE：心筋梗塞）

当該被験者は、47 歳の白人男性で、胸骨上部及び咽頭の絞扼感／不快感が生じ、近隣の病院の救急診療に来院した。被験者は[redacted]年 5 月 25 日（被験者の本剤 5 mg 最終投与から 4 日後）に初めて症状を発現した。病院で心電図検査を実施したが、特に異常は認められなかった。当該被験者の心筋由来の酵素を検査したところ、CK-MB（5.49 ng/mL、基準値範囲 0～5 ng/mL）及びトロポニン I（0.366 ng/mL、基準範囲 0～0.05 ng/mL）が上昇していた。当該被験者は非 ST 上昇型心筋梗塞を発症していると診断された。心臓カテーテル検査の結果、左前下行枝の非閉塞性疾患、左回旋枝内腔の不整、並びに 3 番目又は 4 番目の右後外側枝に 95%の限局性狭窄が認められた。治験責任（分担）医師は、当該被験者で発現した重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定したが、当該被験者の試験への参加を中止した。当該被験者は、重大な冠動脈疾患の家族歴を有し、高血圧、脂質異常症及び喫煙歴を有していた。

27.3.5.2 臨床検査値

脂質パラメータ（TC、HDL-C、LDL-C、トリグリセリド、VLDL、Apo AI 及び Apo B）の検査結果では、プラセボ群（A 群）を除いた全ての投与群で各脂質パラメータの平均値が経時的に低下し、本剤 5 mg 単剤群（C 群）と 10 mg 単剤群（D 群）との間に用量相関性が認められた。Apo AI 及びトリグリセリドを除いた各脂質パラメータの平均値は、本剤 10 mg 単剤群でより大きく低下し、本剤とアトルバスタチンを併用投与した群（E 群及び F 群）では、更に大きく低下した。

全体では、13 例（8.3%）で基準値上限の 3 倍超の ALT 又は AST 上昇が認められた。このうちの 3 例（1.9%）では最も悪化した値で基準値上限の 5 倍超～10 倍未満の ALT/AST 上昇が、別の 3 例（1.9%）では最も悪化した値で基準値上限の 10 倍超の ALT/AST 上昇が認められた。これらの ALT/AST 上昇と併せて総ビリルビンの上昇は見られなかった。

用量依存的ではないが、本剤を投与した群（C 群、D 群、E 群及び F 群）では AST 及び ALT の平均値が上昇する傾向が見られた。

27.3.5.3 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

Visit 8（Week 8）において、プラセボ群（A 群）の 1 例で心電図異常が認められ、臨床的に重要な所見として断続的な心房細動が報告された。当該事象は約 1 日続き、重症度は軽度で、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は否定された。当該事象は自然に消失した。

バイタルサイン又は身体所見に、臨床的に重要な変化又は所見は認められなかった。

GSRS の下位尺度評価項目のうち、下痢スコアに群間差が認められた。本剤を投与した群（C 群、D 群、E 群及び F 群）のスコアの平均値は、ベースラインから試験終了時までに 0.19～1.07 増加したのに対して、プラセボ群でのスコアに変化はなく、アトルバスタチン単剤群（B 群）のスコアの平均値は試験終了時までに 0.01 低下した。

27.3.6 結論

- 本剤の投与により LDL-C、TC、non-HDL-C、Apo B 及び VLDL は用量依存的に低下し、ベースライン値及びプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。トリグリセリドも用量依存的に低下したが、統計学的に有意な差は認められなかった。Apo AI 及び HDL-C ではこのような傾向は明確には認められなかった。
- 本剤とアトルバスタチンを併用投与したとき、本剤又はアトルバスタチンを単剤で投与したときよりも効果的に LDL-C を低下させた。2 剤の併用投与による LDL-C の低下は、アトルバスタチン又は本剤 10 mg の単剤投与と比較して統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤 5 mg の単剤投与との比較では統計学的に有意であった。
- 本剤とアトルバスタチンを併用投与したとき、本剤又はアトルバスタチンを単剤で投与したときよりも効果的に TC 及び non-HDL-C を低下させた。2 剤の併用投与による TC 及び non-HDL-C の低下は、アトルバスタチン又は本剤 10 mg の単剤投与と比較して統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤 5 mg の単剤投与との比較では統計学的に有意であった。
- 本剤とアトルバスタチンを併用投与したとき、本剤又はアトルバスタチンを単剤で投与したときよりも効果的に Apo B を低下させた。本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用投与による Apo B 低下は、本剤 5 mg の単剤投与と比較して統計学的に有意であったが、アトルバスタチンの単剤投与との比較では統計学的に有意な差は認められなかった。本剤 10 mg とアトルバスタチンの併用投与による Apo B の低下は、アトルバスタチンの単剤投与及び本剤 5 mg の単剤投与との比較では統計学的に有意であった。
- トリグリセリド、hs-CRP、Apo AI、HDL-C 及び胴囲で低下のエビデンスが認められたが、いずれも統計学的に有意な差は認められなかった。
- 本剤の投与により HDL-C が低下したが、HDL-C は上昇に転じ、Visit 8（Week 8）にかけて上昇し続けていると考えられた。
- 本剤とアトルバスタチンを併用投与したとき、本剤又はアトルバスタチンを単剤で投与したときよりも効果的に体重を減少させた。2 剤の併用投与による体重の減少は、アトルバスタチンの単剤投与と比較して統計学的に有意であったが、本剤の単剤投与との比較では統計学的に有意な差は認めらなかった。これは体重減少が本剤によるものであったことを示している。

- 全体では、13 例（8.3%）で基準値上限の 3 倍超の ALT 又は AST 上昇が認められた。このうちの 3 例（1.9%）では最も悪化した値で基準値上限の 5 倍超から 10 倍未満の ALT/AST 上昇が、別の 3 例（1.9%）では最も悪化した値で基準値上限の 10 倍超の ALT/AST 上昇が認められた。これらの ALT/AST 上昇と併せて総ビリルビンの上昇は見られなかった。臨床検査値異常により全体で 5 例（本剤 10 mg 単剤群［D 群］の 4 例、及び本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群［E 群］の 1 例）が治験薬の投与を中止した。
- 本試験で比較的よく見られた TEAE の SOC は胃腸障害であり、全体で 91 例（58%）が 1 件以上の胃腸障害の事象を発現した。TEAE により治験薬の投与を中止した被験者のうちの 37 例（23.6%）は胃腸障害（SOC）によるものであり、TEAE としては下痢及び悪心が多く報告された。

28. AEGR-733-001 試験【参考資料】

5.3.5.1-4

28.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）とエゼチミブを併用投与したときの安全性及び有効性を単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 （AEGR-733-001）
治験責任医師	Michael Davidson, MD; H.Jackson Downey, MD; Eli M. Roth, MD; James M. McKenney, MD; Barry C. Lubin, MD; Paul G. Grena, MD （合計 6 名）
治験実施医療機関	Radiant Research; Jacksonville Center for Clinical Research; Sterling Research Group, LTD; National Clinical Research; Hampton Roads Center for Clinical Research; Cardiology Consultants of Philadelphia （米国の合計 6 施設）
試験期間	2006 年 6 月 30 日～2006 年 12 月 27 日
開発の相	第 2 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に準拠して実施した。

28.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 12 週間にわたりロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）とエゼチミブを併用投与したときの有効性を、血清リポたん白質を指標として、それぞれの薬剤を単剤で投与したときと比較し、評価すること。有効性の主要評価項目は、本剤を 12 週間投与した後の低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）の変化率とした。 副次目的 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）、トリグリセリド、HDL-C、リポたん白質 a（Lp(a)）、アポリポたん白質 A1（Apo A1）、アポリポたん白質 B（Apo B）及び高感度 C 反応性たん白質（hs-CRP）のベースラインからの変化率、体重の変化、安全性評価項目、並びに全般的な安全性及び忍容性を評価すること。 その他の目的 本剤の安全性及び忍容性について、単剤で投与したときとエゼチミブと併用したときの特徴を検討すること。
試験の種類・デザイン	無作為化、二重盲検、実薬対照、3 群、並行群間比較試験

項目	内容
対象集団	フレデリクソン分類が IIa 型又は IIb 型の脂質異常症患者
選択基準及び除外基準	選択基準 1. 年齢 18～70 歳の男性又は女性 2. 次の National Cholesterol Education Program（NCEP）の危険因子がない、又は 1 つを有する被験者で、ベースラインの LDL-C の平均値（Visit 1 及び Visit 2 で得られた測定値の算術平均値）が 160 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満であり、空腹時のトリグリセリドの平均値が 400 mg/dL 以下である者 ・喫煙者 ・高血圧症（血圧 140/90 mmHg 超又は降圧剤を服用中） ・HDL 低値（40 mg/dL 未満） ・早発性冠動脈疾患（CHD）の家族歴（55 歳未満の男性 1 親等親族の CHD、65 歳未満の女性 1 親等親族の CHD） ・男性で年齢が 45 歳超、女性で年齢が 55 歳超 3. 選択基準 2.に示す NCEP の危険因子を 2 つ以上有する被験者で、ベースラインの LDL-C の平均値（Visit 1 及び Visit 2 で得られた測定値の算術平均値）が 130 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満であり、空腹時のトリグリセリドの平均値が 400 mg/dL 以下である者 4. 試験における全ての要求事項（特に治験薬投与レジメン）を理解する能力があり、かつ、遵守する意思がある者 5. 説明文書の内容を理解する能力があり、自らの意思で同意文書に署名した者 除外基準 1. 妊娠中、授乳中、本試験期間中に妊娠を予定している、又は最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法（例：子宮内避妊具、バリア法と殺精子剤の併用）を適正に使用していなかった妊娠の可能性がある女性 2. コントロール不良の高血圧症（収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 3. 慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者 4. 肝疾患の既往を有する、又はスクリーニング時のアミノ酸転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者 5. 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 6. New York Heart Association による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 7. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（既に切除された皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮細胞がんを除く）の既往を有する者 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者 10. 定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒をしている者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	11. グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者､又はシトクロム P450（CYP）3A4 によって代謝されることが知られている薬剤（シクロスポリン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］プロテアーゼ阻害剤及び nefazodone）を現在投与している者 12. 他の脂質低下剤を使用している者（ウォッシュアウトまでは投与可） 13. 過去 6 ヵ月以内に急性心血管疾患（CVD）の既往を有する者 14. 糖尿病の既往を有する者
目標被験者数	75 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（5、7.5 及び 10 mg カプセル） 5 mg カプセル　：I60307A 7.5 mg カプセル ：I60307B 10 mg カプセル ：I60214B
対照薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩のプラセボ（カプセル）：I60516K エゼチミブ 10 mg カプセル：I60525A、I60620E 及び I60626E エゼチミブプラセボ（カプセル）：I60530A、I60615E 及び 6082512
投与方法	本剤とエゼチミブの併用群では本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg を、本剤単剤群では本剤 5 mg とエゼチミブのプラセボを、エゼチミブ単剤群では本剤のプラセボとエゼチミブ 10 mg を 4 週間投与した。次いで、本剤単剤群及び本剤とエゼチミブの併用群では本剤を 7.5 mg に増量して 4 週間投与した。その後、本剤単剤群及び本剤とエゼチミブの併用群では更に本剤を 10 mg に増量して 4 週間投与した。エゼチミブ単剤群での本剤のプラセボの投与は 12 週間継続した。また本剤単剤群でのエゼチミブプラセボの投与､並びにエゼチミブ単剤群及び本剤とエゼチミブの併用群でのエゼチミブ 10 mg の投与も 12 週間継続した。いずれの群でも、被験者は低脂肪朝食と共に合計 2 カプセルを服用した。
併用薬及び併用療法	本試験では、以下の薬剤の使用を禁止した。 ・経口避妊薬 ・他の脂質低下薬 ・CYP3A4 による代謝が知られている薬剤（シクロスポリン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン､テリスロマイシン､HIV プロテアーゼ阻害剤及び nefazodone）
評価・検査項目	<u>有効性</u> 有効性の主要パラメータは LDL-C とし、主要評価項目は本剤を 12 週間投与した後の LDL-C のベースラインからの変化率とした。副次評価項目として投与 4 週後及び 8 週後の LDL-C のベースラインからの変化率も評価した。また、副次パラメータは LDL-C 以外の血清リポたん白質及び体重とし、副次評価項目として本剤を 12 週間投与した後の TC、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C、Lp(a)、Apo A1、Apo B、hs-CRP 及び体重のベースラインからの変化率、並びに投与 4 週後及び 8 週後の TC､non-HDL-C､トリグリセリド､HDL-C､Apo A1 及び Apo B のベースラインからの変化率を評価した。

項目	内容
	安全性 有害事象、臨床検査、心電図、身体所見、バイタルサイン及び Gastrointestinal Symptom Rating Scale（GSRS）により安全性を評価した。
評価・検査時期	表 28－1 のとおり
解析方法	主要評価項目は、LDL-C の変化率を従属変数、投与群をグループ変数とする一元配置分散分析法（ANOVA）を用いて解析した。得られた F 検定値が統計学的に有意（両側 0.05 以下）であった場合は、投与群の各組み合わせについて t 検定を実施した。TC、non-HDL-C、トリグリセリド、HDL-C、Lp(a)、Apo A1、Apo B、hs-CRP 及び体重のベースラインからの変化量及び変化率も、主要評価項目と同様に評価した。 有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）に読み替え、器官別大分類（SOC）に従って分類して集計した。 治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象を SOC 及び PT ごとに要約した。

表 28－1　試験スケジュール

Procedure	Visit 1[1] ±3 days	Visit 1[2] – Screen 1 ±3 days	Visit 2 – Screen 2 ±3 days	Visits 3–6 Follow-up visits ±3 days	Early Termination
	-35 days	See footnote #2	See footnote #2	Day 0, weeks 4, 8, 12	
Sign ICF	X				
Medical History	X				
Physical Exam[3]		X	X	X	X
12 Lead ECG[4]	X	X		X (Visit 6)	X
Vital signs[5]	X	X	X	X	X
Fasting Lipid Profile[6]	X	X	X	X	X
Special Labs (Lp(a), hs-CRP)				X (Visit 3, 6)	X
Safety Labs[7]	X	X	X	X	X
Urine pregnancy	X	X		X (Visit 6)	X
Low Fat Diet Counseling	X	X	X	X	
Randomization				X (Visit 3)	
Adverse Event Evaluation[8]				X	X
Gastrointestinal and Satiety Questionnaire				X	X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X
Treatment adherence				X	X
Reserve Lab Sample				X	X

1. 脂質低下療法のウォッシュアウト（4 週間）が必要な被験者は、「Visit 1（−35 days）」を最初の来院日とした。
   脂質低下療法を受けていない被験者は、投与 14 日前の「Visit 1/Screen 1」を最初の来院日とした。
   ウォッシュアウト期間が必要な被験者の同意説明及び病歴の調査は投与 14 日前に実施した。
2. 4 週間のウォッシュアウト期間が必要な被験者では、「Visit 1/Screen 1」を投与 7 日前、「Visit 2/Screen 2」を投与 4 日前とした。
   脂質低下療法を受けていない被験者では、「Visit 1/Screen 1」を投与 14 日前、「Visit 2/Screen 2」を投与 7 日前とした。
3. 詳細な診察を「Visit 1/Screen 1」、Visit 6 及び／又は早期中止時に実施した。簡略した診察は Visit 2～Visit 5 に実施した。
4. 投与 35 日前に心電図を測定した場合は、「Visit 1/Screen 1（投与 7 日前）」にも心電図測定を実施した。
5. バイタルサインとして血圧、体重、胴囲、身長（Visit 1 のみ）及び脈拍数を測定した。
6. 空腹時の脂質パネルとして総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）（トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の場合は算出値）、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、アポリポたん白質 B（Apo B）及びアポリポたん白質 AI（Apo AI）（Apo B 及び Apo AI のスクリーニング時の測定は不要）を測定した。
7. 安全性の臨床検査項目：
   1）包括的代謝パネル（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、総ビリルビン）
   2）完全血球算定（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、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血液分画検査）
   3）プロトロンビン時間（PT）及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）
   4）尿検査
8. TEAE の重症度は NCI の CTCAE（Version 3.0、2003 年 12 月 12 日）に基づいて分類した。

28.3 成績

28.3.1 被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を表 28－2 に示す。

本試験には 85 例が組み入れられ、無作為割付けされた（本剤とエゼチミブの併用群：28 例、本剤単剤群：28 例、エゼチミブ単剤群：29 例）。全被験者が治験薬の投与を受けた。

無作為割付けされた全 85 例を Intention-to-treat（ITT）集団とした。無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された被験者を安全性解析対象集団とし、85 例が含まれた（ITT 集団と同一）。また、ITT 集団のうち、試験を完了し、治験薬の服薬率が 80%以上で、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者を治験実施計画書に適合した集団（PP 集団）とし、58 例（本剤とエゼチミブの併用群：20 例、本剤単剤群：17 例、エゼチミブ単剤群：21 例）が含まれた。

試験を中止した被験者は合計で 18 例（21.2%）であり、内訳は本剤とエゼチミブの併用群で 4 例（14.3%）、本剤単剤群で 9 例（32.1%）、エゼチミブ単剤群で 5 例（17.2%）であった。中止理由は、エゼチミブ単剤群の 1 例（追跡不能）を除き、いずれも有害事象であった。なお、試験を中止した被験者以外で PP 集団から除外された 9 例は、いずれも治験薬の服用率が 80%未満であった。

表 28－2　被験者の内訳－ITT 集団

	Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)
Analysis set			
Intent-to-Treat set	28 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)
Safety set	28 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)
Per- protocol set	20 (71.4)	17 (60.7)	21 (72.4)
Received study treatment			
Yes	28 (100.0)	28 (100.0)	29 (100.0)
Completed study			
Yes	24 (85.7)	19 (67.9)	24 (82.8)
No	4 (14.3)	9 (32.1)	5 (17.2)
If study not completed, reason			
Adverse event	4 (14.3)	9 (32.1)	4 (13.8)
Lost to Follow-up	0	0	1 (3.4)

無作為割付けされた全ての被験者を intention-to-treat（ITT）集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。本試験では ITT 集団を有効性の解析対象集団とした。無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、無作為割付けされた投与群にかかわらず、実際に投与された投与群ごとに結果を示した。治験実施計画書に適合した集団（PP 集団）は試験を完了し、治験薬の服薬率が 80%以上であった被験者とした。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 4

28.3.2 被験者背景

ITT 集団の人口統計学的特性を表 28－3 に示す。

全体では、女性 45 例（52.9%）、男性 40 例（47.1%）が組み入れられ、被験者の平均年齢（範囲）は 56 歳（37～71 歳）であった。各投与群の被験者の性別、年齢及び人種に大きな違いは見られなかった。

表 28－3 人口統計学的特性－ITT 集団

Demographic Characteristic	Combination Therapy n (%)	AEGR-733 Monotherapy n (%)	Ezetimibe Monotherapy n (%)	*P*-value
Sex				
Male	14 (50.0)	15 (53.6)	11 (37.9)	0.462[1]
Female	14 (50.0)	13 (46.4)	18 (62.1)	
Age (years)				
n	28	28	29	0.324[2]
Mean (SD)	55.1 (5.7)	57.5 (7.2)	54.7 (9.00)	
Median	55.0	57.0	56.0	
min, max	44, 65	40, 71	37, 70	
Race				
Caucasian	18 (64.3)	22 (78.6)	22 (75.9)	0.533[1]
Black	9 (32.1)	6 (21.4)	7 (24.1)	
Hispanic	1 (3.6)	0	0	

略号：Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
[1] Pearson のカイ二乗検定に基づく p 値を示した。
[2] 分散分析に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 6

28.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本試験において、本剤とエゼチミブの併用群では本剤 5 mg とエゼチミブ 10 mg を、本剤単剤群では本剤 5 mg とエゼチミブプラセボを、エゼチミブ単剤群では本剤のプラセボとエゼチミブ 10 mg を 4 週間投与した。次いで、本剤単剤群及び本剤とエゼチミブの併用群では本剤を 7.5 mg に増量して 4 週間投与した。その後、本剤単剤群及び本剤とエゼチミブの併用群では更に本剤を 10 mg に増量して 4 週間投与した。エゼチミブ単剤群での本剤のプラセボの投与は 12 週間継続した。また本剤単剤群でのエゼチミブプラセボの投与、並びにエゼチミブ単剤群及び本剤とエゼチミブの併用群でのエゼチミブ 10 mg の投与も 12 週間継続した。

各投与群での全投与期間及び投与時期別における本剤（又はプラセボ）及びエゼチミブ（又はプラセボ）の投与状況（総投与量）を表 28－4 に示す。

いずれの群でも各薬剤の総投与量の中央値はほぼ同様であり、投与群間で大きな違いは認められなかった。

また、各投与群での服薬遵守状況は良好であり、いずれの群でも概ね同様であった。全投与期間における各投与群での本剤（又はプラセボ）及びエゼチミブ（又はプラセボ）の服薬率の中央値は 94.0%～96.6%であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.1.15）。

表 28－4 投与状況（総投与量）－安全性解析対象集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	*P*[1]
Overall					
AEGR-733 (or placebo) (mg)	n	28	27	27	0.330
	Mean (SD)	539.3 (161.5)	484.8 (193.9)	550.6 (160.9)	
	Median	600.0	600.0	612.5	
	Range (min-max)	15, 745	85, 640	115, 675	
Ezetimibe (or placebo) (mg)	n	28	27	27	0.419
	Mean (SD)	725.0 (196.8)	669.6 (226.2)	740.4 (195.1)	
	Median	800.0	800.0	830.0	
	Range (min-max)	30, 1000	170, 860	230, 920	
Weeks 1-4					
AEGR-733 (or placebo) (mg)	n	28	27	26	0.783
	Mean (SD)	130.5 (27.5)	131.3 (20.1)	134.8 (22.6)	
	Median	135.0	140.0	140.0	
	Range (min-max)	15, 175	75, 150	45, 175	
Ezetimibe (or placebo) (mg)	n	28	27	26	0.648
	Mean (SD)	257.9 (52.7)	262.6 (40.1)	269.6 (45.3)	
	Median	270.0	280.0	280.0	
	Range (min-max)	30, 350	150, 300	90, 350	
Weeks 5-8					
AEGR-733 (or placebo) (mg)	n	26	24	26	0.931
	Mean (SD)	191.0 (49.6)	185.6 (53.0)	188.1 (46.9)	
	Median	210.0	206.3	202.5	
	Range (min-max)	8, 240	38, 248	38, 233	
Ezetimibe (or placebo) (mg)	n	26	24	26	0.897
	Mean (SD)	254.6 (66.1)	245.8 (72.3)	250.8 (61.4)	
	Median	280.0	275.0	270.0	
	Min, max	10, 320	50, 330	50, 310	
Weeks 9-12					
AEGR-733 (or placebo) (mg)					
	n	26	20	24	0.470
	Mean (SD)	249.2 (77.9)	254.5 (47.6)	269.6 (44.1)	
	Median	280.0	280.0	275.0	
	Min, max	40, 330	110, 300	140, 350	
Ezetimibe (or placebo) (mg)					
	n	26	20	24	0.464
	Mean (SD)	248.5 (77.6)	254.5 (47.6)	269.2 (45.1)	
	Median	270.0	280.0	275.0	
	Min, max	40, 330	110, 300	140, 350	

略号：Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とした。安全性解析対象集団の結果は無作為割付けされた投与群にかかわらず、実際に投与された投与群ごとに結果を示した。
[1] 分散分析に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 17

28.3.4 有効性の結果

28.3.4.1 主要パラメータ

28.3.4.1.1 LDL-C

LDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（ITT 集団）を表 28－5 に示す。

主要評価項目である本剤を 12 週間投与した後の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−46.2%、本剤単剤群で−29.9%、エゼチミブ単剤群で−19.6%であり（p<0.001、ANOVA）、LDL-C の低下に対する本剤とエゼチミブの併用効果は相加的であることが示唆された。LDL-C の低下の程度は、本剤とエゼチミブの併用群では本剤単剤群及びエゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.013 及び p<0.001、Student's t 検定）。PP 集団での結果は ITT 集団の結果と同様であった（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.2.1P）。

表 28－5 LDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	P
Baseline (Visit 3)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	168.4 (26.9)	171.1 (32.9)	161.1 (27.0)	
	Median	171.5	170.0	156.5	
	Min, Max	113.0, 220.0	115.0, 227.0	116.0, 260.0	
Week 12 (Visit 6)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	89.8 (41.9)	120.0 (34.1)	128.3 (18.2)	
	Median	81.5	119.0	127.0	
	Min, Max	40.0, 215.0	60.0, 172.0	101.0, 184.0	
Change from baseline	n	24	19	24	
	Mean(SD)	-78.6 (43.8)	-51.1 (26.8)	-32.8 (19.7)	
	Median	-79.0	-49.0	-27.5	
	Min, Max	-160.0, 27.0	-95.0, 9.0	-76.0, -4.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-78.6	-51.1	-32.8	
	95% CI around the difference	-97.1, -60.1	-64.0, -38.2	-41.1, -24.5	
	P [1]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
Percent change from baseline	n	24	19	24	<0.001 [2]
	Mean(SD)	-46.2 (23.8)	-29.9 (15.3)	-19.6 (9.9)	
	Median	-51.4	-29.7	-17.5	
	Min, Max	-80.0, 18.6	-60.0, 5.5	-38.9, -2.5	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-16.3		0.013 [3]
	95% CI around the difference		-29.0, -3.6		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-26.6		<0.001 [3]
	95% CI around the difference		-37.2, -16.1		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-10.3		0.016 [3]
	95% CI around the difference		-18.1, -2.5		

略号：CI = 信頼区間、LDL-C = 低比重リポたん白質コレステロール、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
LDL-C の変化率(%) = [Week 12（Visit 6）の LDL-C – ベースライン（Visit 3）の LDL-C] / ベースラインの LDL-C × 100
[1] 対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2] 分散分析に基づく p 値を示した。
[3] Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 7

Week 4（本剤 5 mg を 4 週間投与した時点）及び Week 8（本剤 7.5 mg を 4 週間投与した時点）における結果は Week 12 の結果と同様であった。本剤とエゼチミブの併用群における LDL-C の低下効果は相加的で、エゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった。

Week 4 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−34.5%、本剤単剤群で−18.6%、エゼチミブ単剤群で−19.9%であった（p<0.001、ANOVA）。また、投与 8 週後の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−38.0%、本剤単剤群で−26.4%、エゼチミブ単剤群で−21.6%であった（p<0.001、ANOVA）。

28.3.4.2 副次パラメータ

28.3.4.2.1 TC

TC のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における TC のベースラインからの変化量及び変化率（ITT 集団）を表 28－6 に示す。

本剤を 12 週間投与した後の TC のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−34.4%、本剤単剤群で−22.8%、エゼチミブ単剤群で−12.0%であり（p<0.001、ANOVA）、TC の低下に対する本剤とエゼチミブの併用効果は相加的であることが示唆された。TC の低下の程度は、本剤とエゼチミブの併用群では本剤単剤群及びエゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.026 及び p<0.001、Student’s t 検定）。

Week 4 及び 8 における結果は Week 12 の結果と概ね同様であった。

表 28－6　TC のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における TC のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	P
Baseline (Visit 3)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	248.8 (33.5)	253.2 (39.5)	242.3 (30.8)	
	Median	248.0	266.0	237.5	
	Min, Max	192.0, 306.0	198.0, 329.0	203.0, 344.0	
Week 12 (Visit 6)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	162.1 (48.8)	195.1 (41.7)	211.9 (23.4)	
	Median	152.0	212.0	209.5	
	Min, Max	106.0, 300.0	126.0, 266.0	176.0, 266.0	
Change from baseline	n	24	19	24	
	Mean(SD)	-86.7 (51.0)	-58.1 (31.7)	-30.4 (23.4)	
	Median	-91.0	-59.0	-33.5	
	Min, Max	-180.0, 39.0	-120.0, 10.0	-78.0, 15.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-86.7	-58.1	-30.4	
	95% CI around the difference	-108.2, -65.1	-73.3, -42.8	-40.2, -20.5	
	P [1]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
Percent change from baseline	n	24	19	24	<0.001 [2]
	Mean(SD)	-34.4 (18.8)	-22.8 (12.3)	-12.0 (8.7)	
	Median	-37.9	-21.2	-12.9	
	Min, Max	-60.6, 17.3	-48.8, 4.5	-24.7, 6.1	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-11.5		0.026 [3]
	95% CI around the difference		-21.6, -1.4		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-22.4		<0.001 [3]
	95% CI around the difference		-30.9, -13.8		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-10.8		0.002 [3]
	95% CI around the difference		-17.3, -4.4		

略号：CI = 信頼区間、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差、TC = 総コレステロール
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
TC の変化率(%) = ［Week 12（Visit 6）の TC – ベースライン（Visit 3）の TC］ / ベースラインの TC × 100
[1]　対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2]　分散分析に基づく p 値を示した。
[3]　Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 8

28.3.4.2.2　Non-HDL-C

Non-HDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における non-HDL-C の変化量及び変化率を表 28－7 に示す。

本剤を 12 週間投与した後の non-HDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−41.3%、本剤単剤群で−26.9%、エゼチミブ単剤群で−17.0%であり（p<0.001、ANOVA）、non-HDL-C の低下に対する本剤とエゼチミブの併用効果は相加的であることが示唆された。Non-HDL-C の低下の程度は、本剤とエゼチミブの併用群では本剤単剤群及びエゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.022 及び p<0.001、Student’s t 検定）。

Week 4 及び 8 における結果は Week 12 の結果と概ね同様であった。

表 28－7　Non-HDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における non-HDL-C の変化量及び変化率－ITT 集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	P
Baseline (Visit 3)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	195.5 (29.3)	200.7 (34.0)	189.0 (29.8)	
	Median	195.0	198.0	183.0	
	Min, Max	145.0, 264.0	154.0, 272.0	145.0, 287.0	
Week 12 (Visit 6)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	114.0 (47.0)	146.2 (34.8)	155.7 (24.3)	
	Median	104.0	151.0	152.5	
	Min, Max	56.0, 247.0	77.0, 191.0	116.0, 211.0	
Change from baseline	n	24	19	24	
	Mean(SD)	-81.5 (47.9)	-54.6 (30.8)	-33.3 (22.1)	
	Median	-77.5	-51.0	-36.5	
	Min, Max	-170.0, 41.0	-110.0, 7.0	-76.0, 10.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-81.5	-54.6	-33.3	
	95% CI around the difference	-101.7, -61.2	-69.4, -39.7	-42.6, -23.9	
	P [1]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
Percent change from baseline	n	24	19	24	<0.001 [2]
	Mean(SD)	-41.3 (22.7)	-26.9 (14.6)	-17.0 (10.5)	
	Median	-46.6	-25.3	-17.2	
	Min, Max	-75.2, 23.6	-58.8, 3.8	-36.5, 5.5	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-14.3		0.022 [3]
	95% CI around the difference		-26.5, -2.2		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-24.3		<0.001 [3]
	95% CI around the difference		-34.5, -14.0		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-9.9		0.013 [3]
	95% CI around the difference		-17.6, -2.2		

略号：CI = 信頼区間、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
Non-HDL-C = TC – HDL-C
non-HDL-C の変化率(%) = ［Week 12（Visit 6）の non-HDL-C – ベースライン（Visit 3）の non-HDL-C］ / ベースラインの non-HDL-C × 100
[1]　対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2]　分散分析に基づく p 値を示した。
[3]　Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 9

28.3.4.2.3　トリグリセリド

本剤を 12 週間投与した後のトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−7.0%、本剤単剤群で−5.8%、エゼチミブ単剤群で 2.7%であり、3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.590、ANOVA）。

Week 4 及び 8 における結果は Week 12 の結果と概ね同様であった。

28.3.4.2.4 HDL-C

HDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における HDL-C のベースラインからの変化量及び変化率（ITT 集団）を表 28－8 に示す。

本剤を 12 週間投与した後の HDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−9.2%、本剤単剤群で−6.2%、エゼチミブ単剤群で 5.9%であった（p<0.001、ANOVA）。

Week 4 及び 8 における結果は Week 12 の結果と概ね同様であった。

表 28－8 HDL-C のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における HDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	P
Baseline (Visit 3)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	53.3 (10.7)	52.4 (14.4)	53.3 (11.0)	
	Median	51.5	46.0	50.0	
	Min, Max	38.0, 77.0	37.0, 97.0	34.0, 79.0	
Week 12 (Visit 6)	n	24	19	24	
	Mean(SD)	48.1 (10.8)	48.9 (14.0)	56.2 (11.8)	
	Median	47.5	47.0	52.0	
	Min, Max	32.0, 70.0	32.0, 94.0	38.0, 83.0	
Change from baseline	n	24	19	24	
	Mean(SD)	-5.2 (7.7)	-3.5 (5.8)	2.9 (4.9)	
	Median	-3.0	-2.0	2.0	
	Min, Max	-21.0, 11.0	-17.0, 4.0	-7.0, 13.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-5.2	-3.5	2.9	
	95% CI around the difference	-8.5, -2.0	-6.3, -0.7	0.8, 4.9	
	P [1]	0.003	0.017	0.009	
Percent change from baseline	n	24	19	24	<0.001 [2]
	Mean(SD)	-9.2 (14.4)	-6.2 (10.8)	5.9 (9.6)	
	Median	-6.3	-3.9	4.4	
	Min, Max	-32.0, 26.2	-27.0, 9.3	-13.7, 23.1	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-2.9		0.466 [3]
	95% CI around the difference		-11.0, 5.1		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-15.0		<0.001 [3]
	95% CI around the difference		-22.1, -7.9		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-12.1		<0.001 [3]
	95% CI around the difference		-18.4, -5.8		

略号：CI = 信頼区間、HDL-C = 高比重リポたん白質コレステロール、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
HDL-C の変化率(%) = ［Week 12（Visit 6）の HDL-C – ベースライン（Visit 3）の HDL-C］ / ベースラインの HDL-C × 100。
[1] 対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2] 分散分析に基づく p 値を示した。
[3] Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 11

28.3.4.2.5 Lp(a)

Lp(a)のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 週後における Lp(a)のベースラインからの変化量及び変化率（ITT 集団）を表 28－9 に示す。

本剤を 12 週間投与した後の Lp(a)のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−12.0%、本剤単剤群で−11.4%、エゼチミブ単剤群で 7.5%であった（p<0.028、ANOVA）。本剤とエゼチミブの併用群ではエゼチミブ単剤群と比較して Lp(a)が大きく低下しており、統計学的に有意であった（p=0.013、Student's t 検定）。

表 28－9 Lp(a)のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における Lp(a)のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	P
Baseline (Visit 3)	n	20	18	21	
	Mean(SD)	43.7 (37.5)	52.3 (50.2)	33.4 (26.5)	
	Median	35.0	37.0	20.0	
	Min, Max	4.0, 126.0	2.0, 178.0	2.0, 78.0	
Week 12 (Visit 6)	n	20	18	21	
	Mean(SD)	37.7 (34.2)	47.8 (47.2)	36.2 (29.8)	
	Median	31.5	33.0	22.0	
	Min, Max	3.0, 119.0	2.0, 165.0	2.0, 98.0	
Change from baseline	n	20	18	21	
	Mean(SD)	-6.0 (11.1)	-4.5 (8.8)	2.8 (7.2)	
	Median	-3.0	-5.0	1.0	
	Min, Max	-26.0, 19.0	-17.0, 23.0	-7.0, 23.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-6.0	-4.5	2.8	
	95% CI around the difference	-11.2, -0.8	-8.9, -0.1	-0.5, 6.1	
	P [1]	0.026	0.045	0.088	
Percent change from baseline	n	20	18	21	0.028 [2]
	Mean(SD)	-12.0 (23.7)	-11.4 (29.1)	7.5 (24.1)	
	Median	-16.4	-16.9	3.2	
	Min, Max	-50.0, 40.0	-54.5, 62.2	-38.9, 50.0	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-0.6		0.942 [3]
	95% CI around the difference		-18.0, 16.8		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-19.5		0.013 [3]
	95% CI around the difference		-34.6, -4.4		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-18.9		0.033 [3]
	95% CI around the difference		-36.2, -1.6		

略号：CI = 信頼区間、Lp(a) = リポたん白質(a)、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
Lp(a)の変化率(%) = ［Week 12（Visit 6）の Lp(a) – ベースライン（Visit 3）の Lp(a)］ / ベースラインの Lp(a) × 100
[1] 対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2] 分散分析に基づく p 値を示した。
[3] Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 12

28.3.4.2.6 Apo A1

Apo A1 のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における Apo A1 のベースラインからの変化量及び変化率（ITT 集団）を表 28－10 に示す。

本剤を 12 週間投与した後の Apo A1 のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−10.7%、本剤単剤群で−8.0%、エゼチミブ単剤群で 2.3%であった（p=0.003、ANOVA）。本剤とエゼチミブの併用群ではエゼチミブ単剤群と比較して Apo A1 が大きく低下しており、統計学的に有意であった（p=0.001、Student's t 検定）。

Week 4 及び 8 における結果は Week 12 の結果と概ね同様であった。

表 28－10 Apo A1 のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における Apo A1 のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	*P*
Baseline (Visit 3)	n	24	18	23	
	Mean(SD)	171.0 (24.2)	164.7 (25.2)	172.3 (25.8)	
	Median	168.0	162.0	165.0	
	Min, Max	125.0, 226.0	128.0, 218.0	142.0, 226.0	
Week 12 (Visit 6)	n	24	18	23	
	Mean(SD)	151.0 (23.8)	150.3 (23.3)	175.4 (24.1)	
	Median	153.5	149.0	176.0	
	Min, Max	109.0, 191.0	108.0, 201.0	139.0, 226.0	
Change from baseline	n	24	18	23	
	Mean(SD)	-20.1 (26.5)	-14.4 (20.6)	3.1 (15.0)	
	Median	-26.0	-14.5	1.0	
	Min, Max	-64.0, 34.0	-47.0, 20.0	-18.0, 34.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-20.1	-14.4	3.1	
	95% CI around the difference	-31.3, -8.9	-24.6, -4.2	-3.4, 9.6	
	P [1]	0.001	0.009	0.336	
Percent change from baseline	n	24	18	23	0.003 [2]
	Mean(SD)	-10.7 (15.8)	-8.0 (12.3)	2.3 (9.5)	
	Median	-14.0	-9.2	0.6	
	Min, Max	-34.2, 24.6	-28.9, 15.6	-11.5, 23.8	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-2.7		0.547 [3]
	95% CI around the difference		-11.8, 6.4		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-13.0		0.001 [3]
	95% CI around the difference		-20.7, -5.4		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-10.3		0.004 [3]
	95% CI around the difference		-17.2, -3.5		

略号：Apo AI = アポリポたん白質 AI、CI = 信頼区間、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
Apo AI の変化率(%) = ［Week 12（Visit 6）の apo AI – ベースライン（Visit 3）の apo AI］/ ベースラインの apo AI × 100 で算出した。
[1] 対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2] 分散分析に基づく p 値を示した。
[3] Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 13

28.3.4.2.7 Apo B

Apo B のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における Apo B のベースラインからの変化量及び変化率（ITT 集団）を表 28－11 に示す。

本剤を 12 週間投与した後の Apo B のベースラインからの変化率の平均値は、本剤とエゼチミブの併用群で−36.6%、本剤単剤群で−23.7%、エゼチミブ単剤群で−14.5%であり

（p<0.001、ANOVA）、Apo B の低下に対する本剤とエゼチミブの併用効果は相加的であることが示唆された。Apo B の低下の程度は、本剤とエゼチミブの併用群では本剤単剤群及びエゼチミブ単剤群よりも大きく、統計学的に有意であった（それぞれ p=0.035 及び p<0.001、Student's t 検定）。

Week 4 及び 8 における結果は Week 12 の結果と概ね同様であった。

表 28－11 Apo B のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における Apo B のベースラインからの変化量及び変化率－ITT 集団

		AEGR-733 + Ezetimibe 10 mg (n=28)	AEGR-733 + Placebo Ezetimibe (n=28)	Placebo AEGR-733 + Ezetimibe 10 mg (n=29)	*P*
Baseline (Visit 3)	n	24	18	23	
	Mean(SD)	152.5 (20.0)	156.1 (27.2)	147.3 (17.9)	
	Median	151.5	150.5	147.0	
	Min, Max	123.0, 209.0	117.0, 200.0	109.0, 181.0	
Week 12 (Visit 6)	n	24	18	23	
	Mean(SD)	96.3 (34.1)	118.1 (25.0)	125.6 (19.9)	
	Median	92.0	118.0	127.0	
	Min, Max	50.0, 192.0	71.0, 154.0	98.0, 159.0	
Change from baseline	n	24	18	23	
	Mean(SD)	-56.2 (33.3)	-38.0 (24.5)	-21.7 (16.5)	
	Median	-61.0	-32.5	-20.0	
	Min, Max	-106.0, 36.0	-80.0, 5.0	-57.0, 3.0	
	Difference (Visit 6 – Visit 3)	-56.2	-38.0	-21.7	
	95% CI around the difference	-70.3, -42.1	-50.2, -25.8	-28.8, -14.6	
	P [1]	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
Percent change from baseline	n	24	18	23	<0.001 [2]
	Mean(SD)	-36.6 (21.7)	-23.7 (14.2)	-14.5 (10.6)	
	Median	-41.5	-22.5	-13.8	
	Min, Max	-66.4, 28.3	-47.0, 3.4	-33.7, 2.0	
Combination therapy vs AEGR-733 monotherapy	Difference		-12.8		0.035 [3]
	95% CI around the difference		-24.7, -0.9		
Combination therapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-22.1		<0.001 [3]
	95% CI around the difference		-32.2, -12.0		
AEGR-733 monotherapy vs ezetimibe monotherapy	Difference		-9.3		0.021 [3]
	95% CI around the difference		-17.1, -1.4		

略号：Apo B = アポリポたん白質 B、CI = 信頼区間、Max = 最大値、Min = 最小値、SD = 標準偏差
無作為割付けされた全ての被験者を ITT 集団とし、無作為割付けされた投与群ごとに結果を示した。
Apo B の変化率(%) =［Week 12（Visit 6）の Apo B – ベースライン（Visit 3）の Apo B］/ ベースラインの Apo B × 100 で算出した。
[1] 対応のある t 検定に基づく p 値を示した。
[2] 分散分析に基づく p 値を示した。
[3] Student の t 検定に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14

28.3.4.2.8 hs-CRP

本剤を 12 週間投与した後の hs-CRP のベースラインからの変化率の中央値は、−9.3%～36.7%であった。いずれの群においても被験者内変動が大きく、3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.459、ANOVA）。

28.3.4.2.9 体重

本剤を 12 週間投与した後の体重のベースラインからの変化率の平均値は、−1.4%～−0.1%であり、3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.166、ANOVA）。

28.3.4.3 部分集団における結果の比較

ベースラインのトリグリセリドが 150 mg/dL 以下と 150 mg/dL 超の部分集団でサブグループ解析を行った結果、本剤を 12 週間投与した後の LDL-C、TC、non-HDL-C、HDL-C、Apo A1 及び Apo B のベースラインからの変化量及び変化率に明らかな違いは認められなかった。また、ベースラインの BMI が 30 以下と 30 超の部分集団でサブグループ解析を行った結果、体重の変化量については BMI が 30 超の部分集団で大きかったが、統計学的に有意な差は認められず、体重の変化率については BMI による影響は見られなかった。

28.3.5 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（85 例）を用いた。

28.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA（Version 不明）を用いて PT 読み替え、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）Ver. 17.1 を用いて日本語に翻訳した。

本試験における有害事象の重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定基準、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

有害事象の重症度を軽度（Mild）、中程度（Moderate）又は高度（Severe）の 3 段階で評価した。

有害事象と治験薬との因果関係

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（Unrelated）の 5 段階で判定した。

有害事象の転帰

有害事象の転帰は、回復（Recovered）、後遺症あり（Adverse Event Recovered, but Sequelae/ Residual Effect (s) Present）、未回復（Adverse Event Still Present）、死亡（Death）又は不明（Unknown）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）

28.3.5.2 有害事象の概要

本試験で報告された治療下で認められた有害事象（TEAE）の要約を表 28－12 に示す。

TEAE は、本剤とエゼチミブの併用群で 85.7%（24/28 例）、本剤単剤群で 85.7%（24/28 例）、エゼチミブ単剤群で 55.2%（16/29 例）に認められた。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、本剤とエゼチミブの併用群で 53.6%（15/28 例）、本剤単剤群で 75.0%（21/28 例）、エゼチミブ単剤群で 41.4%（12/29 例）に認められた。

重篤な TEAE は本剤単剤群の 1 例に認められ、当該被験者は死亡した。また、治験薬の投与中止に至った TEAE は、本剤とエゼチミブの併用群で 14.3%（4/28 例）、本剤単剤群で 32.1%（9/28 例）、エゼチミブ単剤群で 13.8%（4/29 例）に認められた。

表 28－12　TEAE の要約－安全性解析対象集団

	Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)
Number (%) of Subjects With Any Treatment-Emergent AE	24 (85.7)	24 (85.7)	16 (55.2)
Number (%) of Subjects With Any Serious Treatment-Emergent AE	0	1 (3.6)	0
Number (%) of Subjects Who Died	0	1 (3.6)	0
Number (%) of Subjects With Any TEAE Possibly Related to Study Treatment	15 (53.6)	21 (75.0)	12 (41.4)
Number (%) of Subjects Who Discontinued Due to Treatment-Emergent AEs	4 (14.3)	9 (32.1)	4 (13.8)

出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 18

28.3.5.2.1　比較的よく見られる有害事象

本試験で発現した全ての TEAE を表 28－13 に示す。

本試験で比較的よく見られた TEAE の SOC は「胃腸障害」であり、本剤とエゼチミブの併用群で 42.9%（12/28 例）、本剤単剤群で 64.3%（18/28 例）、エゼチミブ単剤群で 37.9%（11/29 例）であった。本剤とエゼチミブの併用群及び本剤単剤群では「臨床検査（SOC）」の発現率も高く、それぞれ 32.1%（9/28 例）及び 39.3%（11/28 例）であったが、エゼチミブ単剤群では 3.4%（1/29 例）であった。そのほか、「感染症および寄生虫症（SOC）」の発現率は、本剤とエゼチミブの併用群では 28.6%（8/28 例）であったのに対して、本剤単剤群では 10.7%（3/28 例）、エゼチミブ単剤群では 13.8%（4/29 例）とやや低かった。

比較的よく見られた TEAE（PT）として、本剤とエゼチミブの併用群では下痢が 35.7%（10/28 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 17.9%（5/28 例）、嘔吐が 14.3%（4/28 例）、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査異常及び上気道感染が各 10.7%（3/28 例）で報告され、本剤単剤群では下痢が 39.3%（11/28 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 28.6%（8/28 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 25.0%（7/28 例）、消化不良、放屁及び悪心が各 14.3%（4/28 例）、並びに腹痛、便秘及びおくびが各 10.7%（3/28 例）で報告された。エゼチミブ単剤群では、添付文書の記載と概ね一致し、腹部膨満、腹痛、背部痛、下痢、浮動性めまい、消化不良及び鼻咽頭炎が各 6.9%（2/29 例）で報告された。

本試験で報告された TEAE の重症度は、大半が軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE は、本剤とエゼチミブの併用群で 25.0%（7/28 例）、本剤単剤群で 10.7%（3/28 例）、エゼチミブ単剤群で 6.9%（2/29 例）で発現した（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.3）。

表 28－13　本試験で発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA（Version 不明） **System Organ Class** Preferred Term	MedDRA/J Version 17.1 **器官別大分類** 基本語	Combination Therapy N = 28 n (%)	AEGR-733 Monotherapy N = 28 n (%)	Ezetimibe Monotherapy N = 29 n (%)
Any Adverse Events		24 (85.7)	24 (85.7)	16 (55.2)
Cardiac Disorders	**心臓障害**	**0**	**2 (7.1)**	**0**
Bradycardia	徐脈	0	1 (3.6)	0
Myocardial Infarction	心筋梗塞	0	1 (3.6)	0
Gastrointestinal Disorders	**胃腸障害**	**12 (42.9)**	**18 (64.3)**	**11 (37.9)**
Abdominal Discomfort	腹部不快感	0	2 (7.1)	0
Abdominal Distension	腹部膨満	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (6.9)
Abdominal Pain	腹痛	1 (3.6)	3 (10.7)	2 (6.9)
Abdominal Pain Lower	下腹部痛	0	1 (3.6)	0
Abdominal Pain Upper	上腹部痛	1 (3.6)	2 (7.1)	0
Bowel Sounds Abnormal	腸雑音異常	0	1 (3.6)	0
Constipation	便秘	1 (3.6)	3 (10.7)	1 (3.4)
Diarrhoea	下痢	10 (35.7)	11 (39.3)	2 (6.9)
Dry Mouth	口内乾燥	0	1 (3.6)	1 (3.4)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.6)	4 (14.3)	2 (6.9)
Eructation	おくび	1 (3.6)	3 (10.7)	0
Faeces Hard	硬便	0	2 (7.1)	0
Flatulence	放屁	2 (7.1)	4 (14.3)	0
Frequent Bowel Movements	排便回数増加	0	1 (3.6)	1 (3.4)
Gastrooesophageal Reflux Disease	胃食道逆流性疾患	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.4)
Nausea	悪心	2 (7.1)	4 (14.3)	1 (3.4)
Salivary Hypersecretion	流涎過多	0	0	1 (3.4)
Stomach Discomfort	胃不快感	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Vomiting	嘔吐	4 (14.3)	1 (3.6)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (7.1)**	**1 (3.6)**	**1 (3.4)**
Chest Pain	胸痛	1 (3.6)	0	0
Fatigue	疲労	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Pyrexia	発熱	0	0	1 (3.4)
Infections and Infestations	**感染症および寄生虫症**	**8 (28.6)**	**3 (10.7)**	**4 (13.8)**
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (3.6)	0
Fungal Infection	真菌感染	0	0	1 (3.4)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (3.6)	0
Herpes Zoster	帯状疱疹	1 (3.6)	0	0
Influenza	インフルエンザ	1 (3.6)	0	0
Lower Respiratory Tract Infection	下気道感染	1 (3.6)	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.6)	0	2 (6.9)
Skin Infection	皮膚感染	1 (3.6)	0	0
Upper Respiratory Tract Infection	上気道感染	3 (10.7)	1 (3.6)	1 (3.4)
Viral Upper Respiratory Tract Infection	ウイルス性上気道感染	1 (3.6)	0	0
Vulvovaginal Mycotic Infection	外陰腟真菌感染	1 (3.6)	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (3.6)**	**2 (7.1)**	**0**
Concussion	脳振盪	0	1 (3.6)	0
Exposure to toxic agent	毒性物質曝露	1 (3.6)	0	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (3.6)	0
Investigations	**臨床検査**	**9 (32.1)**	**11 (39.3)**	**1 (3.4)**
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (17.9)	8 (28.6)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (10.7)	7 (25.0)	0
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	1 (3.6)	0	1 (3.4)
Blood pressure diastolic increased	拡張期血圧上昇	0	1 (3.6)	0

表 28－13 本試験で発現した全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA（Version 不明） **System Organ Class** Preferred Term	MedDRA/J Version 17.1 **器官別大分類** 基本語	Combination Therapy N = 28 n (%)	AEGR-733 Monotherapy N = 28 n (%)	Ezetimibe Monotherapy N = 29 n (%)
Carotid bruit	頚動脈雑音	0	1 (3.6)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (3.6)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	3 (10.7)	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	0	1 (3.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**3 (10.7)**	**1 (3.6)**	**4 (13.8)**
Back pain	背部痛	1 (3.6)	0	2 (6.9)
Muscle spasms	筋痙縮	1 (3.6)	0	0
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0	1 (3.4)
Myalgia	筋肉痛	0	0	1 (3.4)
Rotator cuff syndrome	肩回旋筋腱板症候群	1 (3.6)	0	0
Synovial cyst	滑液嚢腫	0	1 (3.6)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**1 (3.6)**	**3 (10.3)**
Dizziness	浮動性めまい	0	0	2 (6.9)
Headache	頭痛	0	1 (3.6)	1 (3.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (3.6)**	**0**	**0**
Insomnia	不眠症	1 (3.6)	0	0
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (3.6)**	**0**
Haematuria	血尿	0	1 (3.6)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**3 (10.7)**	**1 (3.6)**	**1 (3.4)**
Nasal congestion	鼻閉	1 (3.6)	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	0	1 (3.4)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	1 (3.6)	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (3.6)	1 (3.6)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.6)**	**0**	**1 (3.4)**
Hair Disorder	毛髪障害	1 (3.6)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	0	1 (3.4)
Vascular Disorders	**血管障害**	**0**	**1 (3.6)**	**0**
Deep Vein Thrombosis	深部静脈血栓症	0	1 (3.6)	0

注：無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、無作為割付けされた投与群にかかわらず、実際に投与された投与群ごとに結果を示した。
複数の TEAE が発現した被験者では、同一の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。TEAE は MedDRA を用いてコーディングした。
発現した被験者数の多い順に基本語を示した。
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：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.1

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（PT）は、本剤とエゼチミブの併用群では下痢が 25.0%（7/28 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 17.9%（5/28 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び肝機能検査異常が各 10.7%（3/28 例）で報告された。また、本剤単剤群では下痢が 32.1%（9/28 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 28.6%（8/28 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 25.0%（7/28 例）、並びに消化不良及び悪心が各 14.3%（4/28 例）で、エゼチミブ単剤群では腹部膨満及び腹痛が各 6.9%（2/29 例）で報告された（5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 20）。

28.3.5.2.2　死亡

本試験では、本剤単剤群の 1 例（被験者番号 041049）が死亡した。当該被験者は、治験薬投与終了の 7 日後に心筋梗塞（重篤な TEAE）を発現し、死亡した。治験責任（分担）医師は、本事象と治験薬との因果関係を「関連なし」と判断した（2.7.6.28.3.5.2.5 項参照）。

28.3.5.2.3　その他の重篤な有害事象

本試験では、死亡例（本剤単剤群の 1 例）で発現した心筋梗塞（2.7.6.28.3.5.2.2 項参照）が重篤な TEAE として報告された。当該事象を除き、治験薬の投与期間中又は最終投与の 30 日後までに重篤な TEAE は認められなかった。

28.3.5.2.4　その他の重要な有害事象

試験の中止に至った TEAE を表 28－14 に示す。

TEAE により試験を中止した被験者の割合は、本剤単剤群で 32.1%（9/28 例）と最も高く、本剤とエゼチミブの併用群（14.3%［4/28 例］）とエゼチミブ単剤群（13.8%［4/29 例］）では同程度であった。

試験の中止に至った TEAE で最も多く報告されたものはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、本剤とエゼチミブの併用群の 1 例及び本剤単剤群の 5 例に認められた。次いで、下痢（本剤とエゼチミブの併用群：1 例、本剤単剤群：1 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（本剤単剤群：2 例）及び肝機能検査異常（本剤とエゼチミブの併用群：2 例）が各 2 例で報告された。

表 28－14　試験の中止に至った TEAE－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	Combination Therapy (n=28) Subjects n　%	 Events n	AEGR-733 Monotherapy (n=28) Subjects n　%	 Events n	Ezetimibe Monotherapy (n=29) Subjects n　%	 Events n
Any Adverse Events	4 (14.3%)	5	9 (32.1%)	11	4 (13.8%)	5
Gastrointestinal Disorders	1 (3.6%)	1	2 (7.1%)	2	2 (6.9%)	2
Abdominal Discomfort	0 (0.0%)	0	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0
Constipation	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Diarrhoea	1 (3.6%)	1	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0
Nausea	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Investigations	3 (10.7%)	3	6 (21.4%)	8	1 (3.4%)	1
Alanine Aminotransferase Increased	1 (3.6%)	1	5 (17.9%)	5	0 (0.0%)	0
Aspartate Aminotransferase Increased	0 (0.0%)	0	2 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0
Blood Creatinine Increased	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Hepatic Enzyme Increased	0 (0.0%)	0	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0
Liver Function Test Abnormal	2 (7.1%)	2	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Musculoskeletal & Connective Tissue Disorders	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Muscle Spasms	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0
Myalgia	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Nervous System Disorders	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Dizziness	0 (0.0%)	0	0 (0.0%)	0	1 (3.4%)	1
Vascular Disorders	0 (0.0%)	0	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0
Deep Vein Thrombosis	0 (0.0%)	0	1 (3.6%)	1	0 (0.0%)	0

注：無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、無作為割付けされた投与群にかかわらず、実際に投与された投与群ごとに結果を示した。複数の TEAE が発現した被験者では、同一の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。「発現件数（Events）」は、「被験者数（Subjects）」でカウントされた被験者での発現件数を示した。TEAE の重症度又は因果関係に変更が生じた場合は新たな事象としてカウントした。TEAE は MedDRA を用いてコーディングした。器官別大分類はアルファベット順に、基本語は器官別大分類内でアルファベット順に示した。

出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 22

28.3.5.2.5 有害事象の叙述

1 例に発現した重篤な TEAE の詳細を以下に示す。

被験者番号 041049（重篤な TEAE：心筋梗塞）

当該被験者は 54 歳の白人男性で、深部静脈血栓症（左脚）、消化性潰瘍、第 5 因子ライデン異常症、夜間頻尿、痔核及び高血圧症の既往歴を有していた。前治療／併用治療は、アテノロール 50 mg 経口投与（高血圧症、2 年前*以降）とアスピリン 81 mg 経口投与（心疾患予防、 1 年前*以降）であった。本試験では、[redacted]年 8 月 9 日から同年*10 月 31 日（Day 84）まで治験薬（本剤とエゼチミブプラセボ）の投与を受けた。
同 年 *11 月 7 日（Day 91）、当該被験者は護身術を実演する仕事中に悪心と発汗を呈した。救急医療班到着時には心室細動を認め、挿管後、エピネフリン及びアミオダロンの反復投与が行われ、除細動処置がなされた。救急治療室に到着したときも心室細動を認め、無反応であり、心肺蘇生中であった。皮膚はチアノーゼ及び斑状変化を呈し、眼反応は見られなかった。聴診では心臓活動を認めなかった。当該被験者は心筋梗塞が原因で、救急治療室において息を引き取った。治験責任医師は、本事象は高度であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

28.3.5.3 臨床検査値

各投与群での各来院時点における ALT 及び AST の測定値の要約を表 28－15 に示す。

本剤とエゼチミブの併用群及び本剤単剤群では、Week 4（本剤 5 mg を 4 週間投与した時点）に ALT 又は AST、若しくは両方がベースラインから約 45%～85%上昇し、Week 8（本剤 7.5 mg を 4 週間投与した時点）から Week 12（本剤 10 mg を 4 週間投与した時点）にもこのレベルが持続した。このレベルは、投与終了後 2～4 週間以内に徐々に低下し、1～2 ヵ月後にベースラインのレベルにまで回復した。

ALT 及び AST を除き、いずれの群でも生化学的検査、血液学的検査又は尿検査の結果に、治験薬投与に関連した経時的な変化は見られず、臨床検査値の平均値に 3 群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

表 28－15　各来院時点における ALT 及び AST の測定値の要約－安全性解析対象集団

		Combination Therapy (n=28)	AEGR-733 Monotherapy (n=28)	Ezetimibe Monotherapy (n=29)	P[1]
Baseline					
SGOT (AST) (mU/mL)	n	28	28	29	0.951
	Mean (SD)	17.0 (4.6)	17.0 (4.8)	16.7 (4.3)	
	Median	17.0	17.0	16.0	
	Min, max	10.0, 31.0	11.0, 31.0	9.0, 29.0	
SGPT (ALT) (mU/mL)	n	28	28	29	0.911
	Mean (SD)	15.0 (7.8)	14.9 (6.9)	14.3 (4.4)	
	Median	12.5	12.0	14.0	
	Min, max	8.0, 37.0	8.0, 36.0	6.0, 27.0	
Visit 4 (Week 4)					
SGOT (AST) (mU/mL)	n	26	24	26	0.130
	Mean (SD)	24.3 (19.3)	25.0 (18.6)	16.9 (3.9)	
	Median	19.0	18.0	17.0	
	Min, max	11.0, 110.0	10.0, 86.0	12.0, 31.0	
SGPT (ALT) (mU/mL)	n	26	24	26	0.119
	Mean (SD)	26.5 (26.9)	28.4 (29.4)	15.9 (5.0)	
	Median	15.5	17.0	15.5	
	Min, max	9.0, 139.0	7.0, 121.0	8.0, 28.0	
Visit 5 (Week 8)					
SGOT (AST) (mU/mL)	n	26	21	24	0.091
	Mean (SD)	24.6 (12.1)	26.2 (23.5)	17.1 (4.1)	
	Median	21.5	19.0	16.5	
	Min, max	11.0, 62.0	9.0, 107.0	7.0, 28.0	
SGPT (ALT) (mU/mL)	n	26	21	24	0.048
	Mean (SD)	31.7 (26.3)	31.5 (36.9)	15.4 (4.9)	
	Median	18.0	19.0	14.5	
	Min, max	9.0, 100.0	7.0, 147.0	6.0, 25.0	
Visit 6 (Week 12)					
SGOT (AST) (mU/mL)	n	24	19	24	0.085
	Mean (SD)	24.8 (9.7)	24.4 (19.3)	17.6 (5.2)	
	Median	23.5	19.0	17.0	
	Min, max	11.0, 49.0	9.0, 96.0	10.0, 38.0	
SGPT (ALT) (mU/mL)	n	24	19	24	0.030
	Mean (SD)	31.9 (24.8)	26.3 (26.1)	15.6 (8.6)	
	Median	20.0	15.0	15.0	
	Min, max	10.0, 106.0	5.0, 90.0	6.0, 53.0	

注：無作為割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、無作為割付けされた投与群にかかわらず、実際に投与された投与群ごとに結果を示した。
[1] 分散分析に基づく p 値を示した。
出典：5.3.5.1-4 AEGR-733-001 試験 治験総括報告書 Table 23

28.3.5.4 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

いずれの群でもベースラインから最終来院時点までに、バイタルサイン、心電図及び身体所見に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

28.3.6 結論

<u>有効性</u>

比較的低用量（5～10 mg）の本剤とエゼチミブを併用投与したとき、又は本剤を単剤で投与したとき、臨床的に意義のある血清脂質の低下が認められ、ほとんどの評価指標において、エゼチミブを単剤で投与したときと比較して優れた効果が認められ、統計学的に有意であった。

本試験では、本剤による脂質低下作用は用量依存的であることが示された。また、過去に実施した高用量での試験の結果と比較して、本剤の脂質低下作用及び安全性／忍容性には用量相関性が認められた。本剤は、本試験で用いた最低用量（5 mg）において、単剤での投与により臨床的に意義のある LDL-C の低下（18.6%）が示されたと共に、安全性及び忍容性が本剤 25 mg を投与した試験の場合と比較して改善することが示された。以上のデータから、本剤の単剤での投与及び本剤と他の脂質低下薬との併用投与による本剤の低用量での投与について、検討を継続することは妥当であると考えられた。

本剤及びエゼチミブの脂質低下作用は､両剤を併用投与したときに高い相加性を示した。

<u>安全性</u>

有害事象は、いずれの投与群でも胃腸障害（SOC）が最も高く、本剤単剤群での発現率は、その他の投与群よりもわずかに高かった。本剤の投与に伴う胃腸障害の重症度はほとんどが軽度又は中等度であった。胃腸障害が原因で試験を中止した被験者は、本剤単剤群、エゼチミブ単剤群共に 2 例であった。また、本剤を投与した被験者では、ALT 又は AST、若しくは両方が上昇する割合が高かったが、いずれの来院時点においてもアルカリホスファターゼ及びビリルビンに臨床的に重要な変化は認められなかった。

29. AEGR-733-004 試験【参考資料】

5.3.5.1-5

29.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	低用量の AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）を投与したときの MRS で測定した肝脂肪の蓄積に対する効果を評価する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 （AEGR-733-004）
治験責任医師	Kurian Abraham, MD 他 16 名
治験実施医療機関	MedARK Research, Morganton, NC 他 15 施設（米国）
試験期間	2007 年 9 月 6 日～2008 年 9 月 5 日
開発の相	第 2 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、ヘルシンキ宣言及びその修正版、米国食品医薬品局（FDA）の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）規則並びに日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して実施した。

29.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主目的 低用量のロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）を単剤で投与、若しくはアトルバスタチン、エゼチミブ又はフェノフィブラートとの併用で投与したときの肝脂肪の蓄積［核磁気共鳴分光法（MRS）により肝脂肪率（%）を測定］に対する効果を、プラセボを対照として比較すること。 副次目的 低用量の本剤を単剤で投与、若しくはアトルバスタチン、エゼチミブ又はフェノフィブラートとの併用で投与したときの以下の項目に対する効果を、プラセボを対照として比較すること。 a. 安全性パラメータ： 肝脂肪の蓄積以外の肝臓に関連する生体指標（アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）の変化、所定の血液検査及び尿検査における安全性に関する生体指標の変化、有害事象、心電図（QTc モニタリングを含む）で認められた変化、並びに体重の変化 b. 脂質： 低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）、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）、総コレステロール（TC）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）、トリグリセリド、アポリポたん白質 B（Apo B）及び Apo A1 の変化 c. C 反応性たん白質（hs-CRP）の変化
試験の種類・デザイン	8 群、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

項目	内容
対象集団	高脂血症患者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. 18～70 歳の男性又は女性、ただし、妊娠中、授乳中の女性は本試験の対象から除外することとした 2. ベースラインの LDL-C の平均値（Screen 2 と Screen 3 で得られた値の平均値）が 100 mg/dL 以上、190 mg/dL 以下である者 3. スクリーニング時の肝脂肪率（MRS で測定）が 6.2%未満の者 4. 試験における全ての要求事項（特に治験薬投与レジメン）を理解する能力があり、かつ、遵守する意思がある者 5. 説明文書の内容を理解する能力があり、自らの意思で同意文書に署名した者 除外基準 以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本試験の対象から除外することとした。 1. 妊娠中、授乳中、本試験期間中に妊娠を予定している、又は最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法（例、子宮内避妊具及びバリア法と殺精子剤の併用）を適正に使用していなかった妊娠の可能性がある女性 （本試験では、経口避妊薬の使用を可としているが、治験薬によりその効果が阻害される可能性があるため、有効とされる代替避妊方法を同時に使用しなければならないこととした。経口避妊薬のみを使用している妊娠の可能性がある女性は本試験の対象から除外することとした。） 2. コントロール不良の高血圧症（定義 : 薬物療法下での収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 3. 慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）の既往を有する者 4. 肝疾患（非アルコール性脂肪性肝炎、アルコール性肝疾患、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、ウィルソン病、ヘモクロマトーシス、α1 アンチトリプシン欠損症）を有する、又は Visit 1/Screen 1 の時点でアミノ基転移酵素が基準値上限を上回る者 （Visit 1/Screen 1 の時点で ALT 又は AST が基準値上限の 10%以内にあった場合は再検査することとし、再検査で基準値上限以下であった場合には、被験者は本試験への参加を継続することができることとした。再検査で基準値上限を上回る場合には、被験者を試験の対象から除外することとした。） 5. 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 6. New York Heart Association による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 7. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんを除く）の既往を有する者 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. 過去 12 ヵ月以内に本剤の投与を受けた者（本剤の臨床試験に参加した者を含む）

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	10. 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 11. 定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者 12. グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又はチトクロム P450（CYP）3A4 によって代謝されることが知られている薬物（シクロスポリン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ヒト免疫不全ウイルス［HIV］プロテアーゼ阻害剤及び nefazodone）を現在投与している者 13. 現在コルチコステロイド（経口、筋肉内及び静脈内投与のステロイド）を投与している者（局所及び関節内投与のステロイドは使用可とした） 14. 他の脂質低下剤を服用している者（ウォッシュアウトまでは投与可） 15. 魚油、ニコチン酸（200 mg/day 超）又は薬草を主成分とした減量製品を摂取している者（ウォッシュアウトまで摂取可） 16. 過去 6 ヵ月以内に急性心血管疾患（CVD）の既往を有する者 17. 糖尿病を有する者 18. B 型又は C 型肝炎を有する者（B 型肝炎表面抗体が陽性の被験者は除外しない） 19. 長期治療が必要な肺疾患を有する者 20. 特発性肺線維症を有する者 21. 慢性的な下痢を引き起こす胃腸障害を有する者（過敏性腸疾患、炎症性大腸疾患、セリアック病、ダンピング症候群などを含む） 22. 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 以上の者（Screen 2 と Screen 3 で得られた値の平均値） 23. 体格指数（BMI）が 35 kg/m^2 超の者
目標被験者数	240 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（2.5 及び 5 mg カプセル） 2.5 mg カプセル：L0108400 5 mg カプセル：L0108401
対照薬、ロット番号	エゼチミブ（カプセルに再充填）：L0105760 フェノフィブラート微粉末（カプセルに再充填）：L0105761 リピトール（アトルバスタチン）20 mg（カプセルに再充填）：L0108333 ロミタピドメシル酸塩のプラセボ：L0108402 リピトール（アトルバスタチン）／フェノフィブラート／エゼチミブのプラセボ：L0108332
投与方法	本剤の 2.5 又は 5 mg カプセルを単剤で投与、若しくは本剤 5 mg をアトルバスタチン 20 mg、フェノフィブラート 145 mg、又はエゼチミブ 10 mg との併用で 1 日 1 回経口投与した。 本試験での投与群は以下の 8 群とした。 A 群：プラセボ群 B 群：本剤 2.5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 2.5 mg） C 群：本剤 5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 5 mg） D 群：本剤 7.5 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 7.5 mg）

項目	内容
投与方法（続き）	E 群：本剤 10 mg 単剤群（ロミタピドメシル酸塩 10 mg） F 群：本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 5 mg＋アトルバスタチン 20 mg） G 群：本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 5 mg＋フェノフィブラート 145 mg） H 群：本剤 5 mg とエゼチミブの併用群 （ロミタピドメシル酸塩 5 mg＋エゼチミブ 10 mg）
併用薬及び併用療法	マルチビタミンサプリメント及び低脂肪／低コレステロール食療法（旧来の米国コレステロール教育プログラム［NCEP］のステップ 2 の食事療法：脂肪によるエネルギー摂取量を総エネルギー量の 30%未満、飽和脂肪酸によるエネルギー摂取量を総エネルギーの 7%未満とし、食事性コレステロールを 200 mg 未満に制限）：Visit 1/Screen 1 及び Visit 11 及び／又は早期中止時に食事療法士による栄養指導を実施した。また、規定外の来院時も、必要に応じて栄養指導を実施した。
評価・検査項目	有効性 主要評価項目は、肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量とし、本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群とを比較した（主要評価時点を Week 12 とした）。 以下を副次評価項目とした。 ・Week 4、8、12 及び試験終了時（last observation carried forward［LOCF］）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量（本剤を単剤で投与した群とプラセボ群との比較、他の薬剤と併用した群とプラセボ群との比較、他の薬剤と併用した群と本剤 5 mg 単剤群との比較） ・Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率［核磁気共鳴分光法（MRI）で測定］のベースラインからの変化量 ・Week 1、2、4、6、8、10、12 及び試験終了時（LOCF）における脂質（LDL-C、TC、トリグリセリド、HDL-C）、リポたん白質（Apo B、Apo A1）及び hs-CRP のベースラインからの変化 ・Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における体重、BMI 及び胴囲のベースラインからの変化 安全性 Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝臓に関連する主要な安全性指標（アルカリホスファターゼ、ALT、AST、総ビリルビン）、有害事象、臨床検査、心電図、身体所見、バイタルサイン、消化器症状評価尺度（Gastrointestinal symptom rating scale［GSRS］）、ビタミン濃度及び肺機能検査（PFT）により安全性を評価した。
評価・検査時期	表 29－1 のとおり
解析方法	有効性 主要評価項目の解析では、Week 12（Visit 11）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン（Visit 4）からの変化を C 群（本剤 5 mg 単剤群）と A 群（プラセボ群）で比較した。主要評価項目の解析には Week 12 に肝脂肪率を測定した ITT 集団を用いた。また、一元配置分散分析（ANOVA）により、Week 12 における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量を C 群（本剤 5 mg 単剤群）と A 群（プラセボ群）で比較した。投与の効果及び群間差の点推定値、並びにその 95%信頼区間を算出した。

項目	内容
解析方法（続き）	補助的な解析として、投与群間で統計学的に有意な差が見られた人口統計学的及びベースライン特性で調整した一元配置共分散分析（ANCOVA）を実施した。 副次評価項目：副次評価項目の解析では、一元配置分散分析（ANOVA）により、各測定時点における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量を投与群間で比較した。投与の効果及び投与群間差の点推定値、並びにその 95%信頼区間を求めた。 Week 1、2、4、6、8、10 及び 12 における肝臓に関連する主要な安全性指標（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）の変化をベースラインと比較した。また、各測定時点での値を投与群間で比較した。 Week 4、8 及び 12 における脂質（LDL-C、TC、トリグリセリド、HDL-C）、リポたん白質（Apo B、Apo A1）、hs-CRP、体重、BMI 及び胴囲のベースライン（Visit 4）からの変化を評価した。 MRS で測定した肝脂肪率と MRI で測定した肝脂肪率について、ピアソン相関係数を算出し、投与群別及び来院別に要約した。ALT、AST、脂質（LDL-C、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C）Apo B、C ペプチド、及び体重の変化量と肝脂肪率の変化量についてもピアソン相関係数を算出し、投与群別及び来院別に評価した。 <u>安全性</u> 安全性の解析には、ITT 集団（無作為化され 1 回以上治験薬の投与を受けた全被験者と定義）を用いた。 有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 10.1 を用いてコード化し、各有害事象を発現した被験者数及び事象別の件数の両方を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の要約及び一覧で示し、また、治験薬の最終投与日から 30 日以内に死亡した被験者も一覧で示すこととした。 臨床検査値は、記述統計量を用いて、ベースライン、予定された全ての測定時点、及び試験終了時（LOCF）の最終時点についてデータを要約した。NCI の CTCAE（第 3 版）に基づいたグレードのシフトテーブルを作成し、ベースラインからの変化を示した。ALT 及び AST の上昇は基準値上限の 2 倍超、3 倍超、5 倍超、10 倍超及び 20 倍超に分類し、投与群別に要約した。総ビリルビンの上昇は基準値上限の 1 倍超、1.5 倍超及び 2 倍超に分類した。基準値範囲外の臨床検査値を示した被験者の臨床検査値の一覧も提示した。バイタルサイン及び心電図データについては、ベースライン及び試験終了時（LOCF）の記述統計量を算出した。また、来院別の一覧表を作成した。心電図データのベースラインからの変化をシフトテーブルで示し、ベースラインからの変化を表示した。ベースライン、Week 12 及び試験終了時（LOCF）の PFT の結果を投与群別に要約した。 ベースライン及び試験終了時（LOCF）における GSRS の下位尺度 5 項目の記述統計量を要約した。各 5 項目のベースライン（Visit 4）から試験終了時（LOCF）までの変化を要約した。全ての GSRS データを記載した。

表 29－1 試験スケジュール

Procedure	Visit 1[1] Screen 1	Visit 2 – Screen 2	Visit 3– Screen 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8	Visit 9	Visit 10	Visit 11
	-35 to -60 days	-10 days	-7 days	Day 0	Week 1	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12 or D/C
Sign ICF	X										
Medical History	X										
Physical Exam[1]	X										X
12 Lead ECG			X								X
Vital signs[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hepatic MRS/MRI	X[3]			X			X		X		X
Fasting Lipid Profile[4]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Reserve Sample				X	X	X	X	X	X	X	X
hs-CRP				X							X
Safety Labs[5]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hepatitis Test	X										
Urine pregnancy	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Low Fat Diet Counseling/Compliance[6]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Randomization				X							
Adverse Event Evaluation[7]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Pulmonary Function Tests[8]				X							X
GI and Satiety Questionnaire				X							X
Dispense Medication				X			X		X		
Concomitant Medications	X[9]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Treatment compliance							X		X		X

1. 詳細な診察を Visit 1/Screen 1、Visit 11 及び／又は早期中止時に実施した。
2. バイタルサインとして血圧、体重、腹囲、身長（Visit 1 のみ）及び脈拍数を測定した。
3. 核磁気共鳴分光法（MRS）により肝脂肪率（%）が 6.2%未満であることを確認する。
4. 空腹時の脂質パネルとして総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）（トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の場合は算出値）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-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、アポリポたん白質 B（Apo B）、アポリポたん白質 AI（Apo AI）（Apo B 及び Apo AI のスクリーニング時の測定は不要）、ビタミン A 及び E を測定した。ビタミン A 及び E は Visits 4～11 及び早期中止時のみに測定した。ビタミン A 及び E の結果は治験実施医療機関に送付した臨床検査結果報告書に記載されなかった。
5. 安全性の臨床検査項目：
   1）包括的代謝パネル（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、総ビリルビン、インスリン、C-ペプチド）
   2）完全血球算定（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、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血液分画検査）
   3）プロトロンビン時間（PT）及び部分トロンボプラスチン時間（PTT）
   4）尿検査
6. Visit 1/Screen 1、Visit 11 及び／又は早期中止時に食事療法士は低脂肪食摂取のための食事指導を実施した。治験責任（分担）医師又は治験協力者が Visit 1 に食事指導を行う場合に限り、Visit 1 の食事療法士による食事指導に±7 日間の猶予期間を設けた。食事療法士は面談又は電話にて指導を実施し、指導内容の詳細を記録した。追加の食事指導が必要になった場合には、食事療法士は必要に応じて何時でも指導を実施した。試験中の食事遵守状況を治験責任（分担）医師又は治験協力者などが確認することもあった。
7. TEAE の重症度は NCI の CTCAE（Version 3.0、2003 年 12 月 12 日）に基づいて分類した。
8. 肺機能検査（PFT）として努力呼気流量 25-75%（FEF25-75）、努力性呼気 1 秒量（FEV_1）、努力性肺活量（FVC）、一酸化炭素肺拡散（DLCO）を測定した。
9. Visit 1/Screen 1 以降、全ての脂質低下療法を中止した。

29.3 成績

29.3.1 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を表 29－2 に示す。

本試験では 260 例が以下の 8 群に無作為割付された。

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

全体では 206 例（79.2%）が試験を完了し、54 例（20.8%）が試験を中止した。試験を中止した被験者の割合は、本剤を投与した群（B 群～H 群）でプラセボ群（A 群）よりも多かったが、用量依存的又は治験薬との因果関係によるエビデンスは認められなかった。

主な中止理由は有害事象であり、54 例中 42 例は有害事象により治験薬の投与を中止した。そのほか、9 例が同意撤回、1 例がフォローアップ不能、2 例がその他の理由により試験を中止した。

表 29－2　被験者の内訳－ITT 集団

Status	Pla (N=33)	AEGR-733 (mg) 2.5 (N=34)	5 (N=34)	7.5 (N=34)	10 (N=35)	AEGR-733 5 mg + Atv (N=28)	Feno (N=33)	Eze (N=29)	Total (N=260)
Analysis Set									
Intent-to-Treat Set (ITT)	33	34	34	34	35	28	33	29	260
Per-Protocol Set (PP)	29 (87.9)	25 (73.5)	23 (67.6)	27 (79.4)	21 (60.0)	20 (71.4)	25 (75.8)	25 (86.2)	195 (75.0)
Completed Study									
Yes	31(93.9)	25 (73.5)	24 (70.6)	29(85.3)	21 (60.0)	23 (82.1)	28 (84.8)	25(86.2)	206(79.2)
No	2(6.1)	9(26.5)	10(29.4)	5(14.7)	14(40.0)	5(17.9)	5(15.2)	4(13.8)	54(20.8)
If Study Not Completed, Reason									
Requirement for Restricted Medications	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Adverse Event	1 (3.0)	7 (20.6)	8 (23.5)	5 (14.7)	11 (31.4)	4 (14.3)	4 (12.1)	2 (6.9)	42 (16.2)
Subject Request	1 (3.0)	1 (2.9)	2 (5.9)	0	2 (5.7)	1 (3.6)	0	2 (6.9)	9 (3.5)
Protocol Violation	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigator Judgment	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Termination of Study or Withdrawal of Subject by Sponsor	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Noncompliance	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lost to Follow-up	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.0)	0	2 (0.8)

無作為割付けされ、治験薬の投与を 1 回以上受けた全ての被験者を intention-to-treat（ITT）集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められなかった被験者を治験実施計画書に適合した集団（PP 集団）とした。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Table 10-1

本試験に組み入れられた 260 例を ITT 集団に含め、有効性及び安全性の解析に用いた。

29.3.2 被験者背景

ITT 集団（260 例）の人口統計学的特性を表 29－3 に示す。

被験者の平均年齢は 47.8 歳（プラセボ群）～54.0 歳（本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群）の範囲であった。各投与群の被験者は大部分が白人（全体の約 3 分の 2）であった。各投与群での人口統計学的特性は同様であった。

また、身長、体重、BMI、胴囲、心拍数及び血圧などのベースライン特性も各投与群で同様であった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Section 11.2）。

被験者の大部分は冠動脈性心疾患の既往がなく、危険因子は全ての投与群でほぼ均一に分布していた。最も多く見られた危険因子は、年齢、高血圧症、血清 HDL-C が 40 mg/dL 未満、及び早発性冠動脈性心疾患（CHD）の家族歴であった。多くの被験者に CHD の正の危険因子である血清 HDL-C が 60 mg/dL 以上が認められた。危険因子の全体的なスコアの平均値は 0.5～1.0 であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.495）（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Section 11.2）。

表 29－3　人口統計学的特性－ITT 集団

Variable	Pla (N=33)	AEGR-733 (mg) 2.5 (N=34)	5 (N=34)	7.5 (N=34)	AEGR-733 5 mg + 10 (N=35)	Atv (N=28)	Feno (N=33)	Eze (N=29)	P-Value
Age (years)									
n	33	34	34	34	35	28	33	29	0.141[1]
Mean	47.8	51.5	48.6	49.0	52.9	53.9	54.0	52.7	
SD	12.53	12.99	11.33	10.24	11.97	8.92	11.95	9.36	
Median	50	53	49	50	56	56	57	54	
Min, Max	22, 68	20, 69	22, 69	26, 69	21, 70	27, 68	25, 69	27, 68	
Sex									
Male	14 (42.4)	16 (47.1)	18 (52.9)	17 (50.0)	15 (42.9)	11 (39.3)	16 (48.5)	17 (58.6)	0.852[2]
Female	19 (57.6)	18 (52.9)	16 (47.1)	17 (50.0)	20 (57.1)	17 (60.7)	17 (51.5)	12 (41.4)	
Race									
Caucasian	24 (72.7)	21 (61.8)	24 (70.6)	23 (67.6)	22 (62.9)	22 (78.6)	24 (72.7)	22 (75.9)	0.825[2]
Black	5 (15.2)	9 (26.5)	8 (23.5)	9 (26.5)	8 (22.9)	4 (14.3)	7 (21.2)	5 (17.2)	
Asian	1 (3.0)	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.0)	0	
Hispanic	3 (9.1)	4 (11.8)	1 (2.9)	1 (2.9)	5 (14.3)	2 (7.1)	1 (3.0)	2 (6.9)	
Other	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	

[1] 一元配置分散分析（ANOVA）に基づく p 値。
[2] カイ二乗検定による p 値。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 11-1

本試験では全ての被験者が 1 種類以上の併用薬を使用していた。最も多く使用されていた併用薬は、マルチビタミン、イブプロフェン、アセチルサリチル酸、パラセタモール及びカルシウムサプリメントであった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 11.2）。

29.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

本剤の 2.5 又は 5 mg カプセルを単剤で投与、若しくは本剤 5 mg をアトルバスタチン 20 mg、フェノフィブラート 145 mg、又はエゼチミブ 10 mg との併用で 1 日 1 回経口投与した。

投与期間は投与群ごとに異なり、投与期間の平均値 ± 標準偏差（SD）は 61.9 ± 32.59 日（本剤 10 mg 単剤群）～80.5 ± 12.11 日（プラセボ群）の範囲であった。全ての投与群での投与期間の中央値は 83 日又は 84 日であった。

全ての投与群での服薬遵守率の平均値は 91.7%以上であり、服薬遵守率は 91.74% ± 13.927%（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～97.65% ± 12.849%（プラセボ群）の範囲であった。
服薬遵守率の中央値は、いずれの投与群でも同様（97.6%～99.8%）であった。また、服薬遵守率が 80%～120%であった被験者の割合はいずれの投与群も概ね同程度であったが、本剤 7.5 mg 単剤群では該当する被験者の割合は 82.4%と最も低かった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 11.3）。

29.3.4 有効性の結果

29.3.4.1 主要評価項目

29.3.4.1.1 Week 12 における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量（本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群との比較）

有効性の主要評価項目である Week 12 における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量について、本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群とを比較した（表 29－4）。

本剤 5 mg 単剤群では肝脂肪率はベースラインの 1.63% ± 1.622%（中央値：1.1%）が Week 12 には 6.35% ± 6.869%（中央値：4.8%）まで増加（4.72%の増加）したのに対して、プラセボ群ではベースラインで 1.57% ± 1.722%（中央値：0.8%）、Week 12 で 1.61% ± 2.099%（中央値：0.8%）とほぼ変化が認められなかった。

本剤 5 mg 単剤群の Week 12 における肝脂肪率のプラセボ群との差は 4.68%であり、統計学的に有意な差が認められた（95%信頼区間［CI］：2.30%～7.07%、p<0.001）。

表 29－4　肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群との比較）－ITT 集団

Percent of Fat Content by MRS	Placebo N=33	AEGR-733 5 mg N-34
Baseline [1]		
n	31	24
Mean	1.57	1.63
SD	1.722	1.622
Median	0.8	1.1
Min, Max	0.1, 7.4	0.0, 6.5
Week 12		
n	31	24
Mean	1.61	6.35
SD	2.099	6.869
Median	0.8	4.8
Min, Max	0.0, 9.5	0.5, 25.4
Change from Baseline to Week 12		
n	31	24
Mean	0.03	4.72
SD	1.814	6.297
Median	-0.2	1.3
Min, Max	-5.3, 6.4	-1.4, 19.4
Difference(Placebo - AEGR-733 5 mg)	4.68	
95% CI	(2.30, 7.07)	
P-Value [2]	<0.001	

[1] ベースライン値の要約はベースラインと評価時点の両方の結果を有する被験者を対象とした。[2] 一元配置分散分析（ANOVA）に基づく p 値。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 11-3

29.3.4.1.2 Week 12 以外での肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量（本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群との比較）

Week 4、8 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量について、本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群とを比較した。

Week 4 において、本剤 5 mg 単剤群での肝脂肪率はベースラインから 5.51%増加しており、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（95%CI：3.42%～7.68%、p<0.001）。Week 8 における結果も同様であり、本剤 5 mg 単剤群での肝脂肪率のベースラインからの変化量にはプラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められたが、Week 4 から Week 8 にかけては肝脂肪率の更なる増加は見られなかった。試験終了時（LOCF）において、本剤 5 mg 単剤群での肝脂肪率は 4.27%増加しており、プラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められた（95%CI : 2.05%～6.48%、p<0.001）。Week 4 から Week 8 にかけての変化と同様に、Week 4 及び 8 から試験終了時（LOCF）にかけても肝脂肪率の継続的な増加は見られなかった。

29.3.4.2 副次評価項目

29.3.4.2.1 Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量（本剤を単剤で投与した群とプラセボ群との比較）

Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量について、本剤 2.5、7.5 及び 10 mg 単剤群とプラセボ群とを比較した。各投与群での肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（本剤を単剤で投与した群とプラセボ群との比較）を表 29－5 に示す。

本剤 2.5、7.5 及び 10 mg 単剤群での肝脂肪率の増加は、全ての測定時点においてプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった（p≤0.001）。肝脂肪率の増加は主に最初の 4 週間で見られ、Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率のベースラインからの変化量は、本剤を単剤で投与した全ての群でほぼ同様であった。本剤 2.5、5、及び 7.5 mg 単剤群での変化量に大きな違いは認められなかったが、本剤 10 mg 単剤群での各測定時点における肝脂肪率のベースラインからの変化量は、本剤 2.5、5、及び 7.5 mg 単剤群よりも大きかった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.2）。

表 29－5　肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（本剤を単剤で投与した群とプラセボ与群との比較）－ITT 集団

Percent of Fat Content by MRS	Placebo N=33	AEGR-733 2.5 mg N=34	AEGR-733 5 mg N=34	AEGR-733 7.5 mg N=34	AEGR-733 10 mg N=35
Baseline[a]					
n	31	27	24	27	20
Mean	1.57	1.74	1.63	2.21	1.84
SD	1.722	1.553	1.622	2.281	1.497
Median	0.8	1.3	1.1	1.5	1.4
Min, Max	0.1, 7.4	0.0, 6.1	0.0, 6.5	0.0, 9.2	0.1, 5.4
Week 12					
n	31	27	24	27	20
Mean	1.61	6.69	6.35	6.15	9.69
SD	2.099	8.142	6.869	6.946	9.647
Median	0.8	2.5	4.8	2.9	6.8
Min, Max	0.0, 9.5	0.0, 34.5	0.5, 25.4	0.2, 21.3	0.5, 32.0
Change from Baseline to Week 12					
n	31	27	24	27	20
Mean	0.03	4.95	4.72	3.94	7.86
SD	1.814	7.122	6.297	5.763	9.515
Median	-0.2	1.2	1.3	2.3	4.2
Min, Max	-5.3, 6.4	-0.9, 30.2	-1.4, 19.4	-4.3, 18.2	-0.6, 29.0
Difference(AEGR-733 X mg - Placebo)		4.92	4.68	3.91	7.82
95% CI		(2.27, 7.57)	(2.30, 7.07)	(1.73, 6.10)	(4.31, 11.33)
P-Value[b]		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

a.　ベースライン値の要約はベースラインと評価時点の両方の結果を有する被験者を対象とした。
b.　一元配置分散分析（ANOVA）に基づく p 値。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Table 11-4

29.3.4.2.2　Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量（他の薬剤と併用した群とプラセボ群との比較）

Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量について、本剤 5 mg とアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブと併用した群とプラセボ群とを比較した。各投与群での肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（他の薬剤と併用した群とプラセボ群との比較）を表 29－6 に示す。

本剤 5 mg とアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブの併用群での肝脂肪率の増加は、全ての測定時点においてプラセボ群よりも大きく、統計学的に有意であった（p<0.001）。Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの増加は、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で最も小さく（3.68% ± 5.365%）、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群（7.70% ± 9.39%）及び本剤 5 mg とエゼチミブの併用群（7.55% ± 6.230%）を下回った。本剤を単剤で投与した群と同様、他の薬剤と併用した群でも経時的に肝脂肪が蓄積する傾向は認められなかった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書 Section 11.4.1.3）。

表 29－6　肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（他の薬剤と併用した群とプラセボ群との比較）－ITT 集団

Percent of Fat Content by MRS	Placebo N=33	AEGR-733 5 mg + 20 mg Atorvastatin N=28	AEGR-733 5 mg + 145 mg Micronized Fenofibrate N=33	AEGR-733 5 mg + ezetimibe 10 mg N=29
Baseline [a]				
n	31	23	26	26
Mean	1.57	1.40	1.92	1.93
SD	1.722	1.306	1.693	1.787
Median	0.8	1.0	1.6	1.4
Min, Max	0.1, 7.4	0.0, 4.5	0.0, 6.4	0.0, 6.8
Week 12				
n	31	23	26	26
Mean	1.61	5.08	9.62	9.47
SD	2.099	5.901	10.581	7.325
Median	0.8	2.4	6.3	8.0
Min, Max	0.0, 9.5	0.0, 19.9	0.0, 41.2	0.0, 21.8
Change from Baseline to Week 12				
n	31	23	26	26
Mean	0.03	3.68	7.70	7.55
SD	1.814	5.365	9.390	6.230
Median	-0.2	1.3	4.5	6.4
Min, Max	-5.3, 6.4	-2.9, 17.3	-1.0, 37.5	-0.3, 20.0
Difference(AEGR-733 5 mg + X - Placebo)		3.65	7.66	7.51
95% CI		(1.58, 5.72)	(4.22, 11.11)	(5.16, 9.86)
P-Value[b]		<0.001	<0.001	<0.001

a.　ベースライン値の要約はベースラインと評価時点の両方の結果を有する被験者を対象とした。
b.　一元配置分散分析（ANOVA）に基づく p 値。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 11-5

29.3.4.2.3　Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量（他の薬剤と併用した群と本剤 5 mg 単剤群との比較）

Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRS で測定）のベースラインからの変化量について、本剤 5 mg とアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブと併用した群と本剤 5 mg 単剤群とを比較した。各投与群での肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（他の薬剤と併用した群と本剤 5 mg 単剤群との比較）を表 29－7 に示す。

本剤 5 mg とアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブの併用群では、いずれの群でも肝脂肪率の増加が認められたが、Week 12 において本剤 5 mg 単剤群との間に統計学的に有意な差は認められなかった（p≥0.117）。その他の測定時点においても同様に、他の薬剤と併用した群と本剤 5 mg 単剤群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 11.4.1.4）。

表 29－7　肝脂肪率（MRS で測定）のベースライン及び Week 12 での値、並びに Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量（他の薬剤と併用した群と本剤 5 mg 単剤群との比較）－ITT 集団

Percent of Fat Content by MRS	AEGR-733 5 mg N=34	AEGR-733 5 mg + 20 mg Atorvastatin N-28	AEGR-733 5 mg + 145 mg Micronized Fenofibrate N-33	AEGR-733 5 mg + ezetimibe 10 mg N-29
Baseline [a]				
n	24	23	26	26
Mean	1.63	1.40	1.92	1.93
SD	1.622	1.306	1.693	1.787
Median	1.1	1.0	1.6	1.4
Min, Max	0.0, 6.5	0.0, 4.5	0.0, 6.4	0.0, 6.8
Week 12				
n	24	23	26	26
Mean	6.35	5.08	9.62	9.47
SD	6.869	5.901	10.581	7.325
Median	4.8	2.4	6.3	8.0
Min, Max	0.5, 25.4	0.0, 19.9	0.0, 41.2	0.0, 21.8
Change from Baseline to Week 12				
n	24	23	26	26
Mean	4.72	3.68	7.70	7.55
SD	6.297	5.365	9.390	6.230
Median	1.3	1.3	4.5	6.4
Min, Max	-1.4, 19.4	-2.9, 17.3	-1.0, 37.5	-0.3, 20.0
Difference (AEGR-733 5 mg - AEGR-733 5 mg + X)		1.03	-2.98	-2.83
95% CI		(-2.41, 4.48)	(-7.57, 1.61)	(-6.39, 0.73)
P-Value[b]		0.548	0.198	0.117

a.　ベースライン値の要約はベースラインと評価時点の両方の結果を有する被験者を対象とした。
b.　一元配置分散分析（ANOVA）に基づく p 値。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Table 11-6

29.3.4.2.4　Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRI で測定）のベースラインからの変化量

Week 4、8、12 及び試験終了時（LOCF）における肝脂肪率（MRI で測定）のベースラインからの変化量について、本剤 5 mg 単剤群とプラセボ群とを比較した。また、同様に本剤 10 mg 単剤群とプラセボ群とを比較した。

MRI（モデル 1～4）を用いて測定した結果を 5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Table 14.2.3.2.1a～14.2.3.2.1d 及び Table 14.2.3.2.2a～14.2.3.2.2d に示す。

MRS で測定した肝脂肪率と MRI（モデル 1～4）で測定した肝脂肪率には非常に高い相関性が認められ、相関係数（r^2）は 0.860～0.903（ピアソンの相関係数）であった。

29.3.4.2.5 ALT、AST、脂質（LDL-C、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C）、Apo B、C ペプチド及び体重の変化量と肝脂肪率の変化量の相関性

ALT 及び AST

全ての測定時点及び全ての投与群で、肝脂肪率と ALT 又は AST との間に正の相関が認められたが、相関係数（r^2）は ALT で 0.189、AST で 0.143 と小さく、弱い相関であった。

本剤を単剤で投与した群の各測定時点における ALT 又は AST の変化量及び変化率と肝脂肪率の変化量との間に正の相関が認められ、相関係数（r）は ALT で 0.151～0.841、AST で 0.073～0.831 の範囲であった。

本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群の ALT 及び AST の変化量又は変化率と肝脂肪率の変化量との間に非常に高い正の相関が認められ、相関係数（r）は 0.630～0.757 の範囲であった。本剤 5 mg とフェノフィブラート又はエゼチミブの併用群でも、ALT 及び AST の変化量又は変化率と肝脂肪率の変化量との間に正の相関が認められたが、相関の程度はそれほど強くなかった。

脂質（LDL-C、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C）

本剤を単剤で投与した群では、ベースライン以降の測定時点において LDL-C の変化率と肝脂肪率との間に弱い負の相関が認められた（r^2=0.260）。

本剤を単剤で投与した群では、トリグリセリドの変化量と肝脂肪率との間に弱い負の相関が認められた（r^2=0.016）。

ほとんどの測定時点において、本剤を単剤で投与した群での HDL-C 変化率と肝脂肪率との間に相関性は認められなかった（r^2=0.035）。本剤 5 mg とフェノフィブラート又はエゼミチブの併用群での HDL-C の変化率と肝脂肪率には負の相関関係があり、ほとんどの測定時点において相関の程度は本剤を単剤で投与した群よりも大きかった。最大の相関係数（r）は本剤 5 mg とエゼチミブの併用群の Week 4 の−0.712 であり、次いで、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群の Week 12 の−0.629 が大きかった。

LDL-C と同様、本剤を単剤で投与した群での non-HDL-C の変化率と肝脂肪率の変化量との間に負の相関が認められた（r^2=0.262）。この相関は低用量では弱く、用量の増加に伴って強くなった。相関係数（r^2）は、本剤 10 mg 単剤群の−0.559（p=0.030）～−0.737（p<0.001）に対して、本剤 2.5 mg 単剤群では−0.287（p=0.139）～−0.318（p=0.086）であった。他の薬剤と併用した群では概して弱い負の相関が認められたが、本剤 5 mg とエゼチミブの併用群では Week 8 に最も強い負の相関が見られた（r=−0.623、p<0.001）。

Apo B

Apo B の変化率と肝脂肪率との間に弱い負の相関が認められた（r^2=0.224）。この相関は LDL-C 及び non-HDL-C での負の相関と類似しており、用量の増加に伴って相関が強くなった。相関係数（r^2）は、本剤 10 mg 単剤群の−0.566（p=0.028）～−0.726（p<0.001）に対して、本剤 2.5 mg 単剤群では−0.078（p=0.705）～−0.178（p=0.365）であった。他の薬剤と併用した群では弱い負の相関が認められたが、本剤 5 mg とエゼチミブの併用群では最も強い負の相関が見られた（−0.550［p=0.002］～−0.713［p<0.001］）。

C ペプチド及び体重

C ペプチド又は体重の変化率と肝脂肪率の変化量との間に相関性は認められなかった。

29.3.4.2.6 肝臓に関連する主要な安全性指標の変化

アルカリホスファターゼ

本剤を単剤で投与した群では、いずれもアルカリホスファターゼの平均値が低下したが、結果にばらつきがあり、用量依存性は見られなかった。本剤を単剤で投与した群では、本剤 5 mg 単剤群の試験終了時（LOCF）における変化率が最も大きかった（−8.2% ± 9.47%、中央値：−8%）。他の薬剤と併用した群では、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群の Week 12 における変化率が最も大きかったが（−23.8% ± 17.11%、中央値：−28%）、他の薬剤と併用したその他の群では試験終了時までにわずかな変化が認められたのみであった。

ALT

ALT は個々の値にばらつきが見られたが、全ての投与群でベースラインから Week 4 までに ALT がわずかに上昇した。本剤を単剤で投与した群では用量依存性は認められなかったが、本剤 10 mg 単剤群での ALT の上昇（変化量）が最も大きかった（10.5 ± 16.8 U/L）。本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群では、ALT の平均値は Week 4 において 18.4 U/L（中央値：6 U/L、範囲：−6～255 U/L）上昇し、最も大きく変化した。Week 12 における ALT は、プラセボ群の 1.2 ± 6.91 U/L（中央値：1 U/L、範囲：−12～31 U/L）と比較して、本剤 10 mg 単剤群では 23.9 ± 59.80 U/L（中央値：8 U/L、範囲：−15～273 U/L）となり、全ての投与群の中で最も上昇した。本剤 5 mg とアトルバスタチン又はエゼチミブの併用群では、ALT の上昇は抑制されていた。他の薬剤と併用した群では、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群での Week 12 におけるベースラインからの変化量（6.6 ± 9.48 U/L）及び変化率（56.0% ± 67.52%、中央値：33%、範囲：−25%～200%）が最も小さかった。

AST

試験期間を通して、本剤 10 mg 単剤群の AST の平均値はベースラインと比較して最も上昇した。AST の平均値の変化は比較的小さかったが、被験者間で大きなばらつきがあった。Week 12 における AST のベースラインからの変化量の中央値は、いずれの群でも 4 U/L 以下であった。ベースラインからの変化量の中央値は、本剤 5 mg とエゼチミブの併用群で最も大きく（4 U/L、範囲：−2～19 U/L）、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群（4 U/L、範囲：−70～27 U/L）及び本剤 10 mg 単剤群（3 U/L、範囲：−9～57 U/L）と同程度であった。

総ビリルビン

試験期間を通して、全ての投与群での総ビリルビンの平均値のベースラインからの変化は最も小さく、いずれも基準値範囲内の変化であった。Week 12 におけるベースラインからの変化量の中央値は、全ての投与群で−0.01～0.04 mg/dL の範囲であった。

29.3.4.2.7 脂質（LDL-C、TC、トリグリセリド、HDL-C）及びリポたん白質（Apo B、Apo A1）の変化

LDL-C

本剤を単剤で投与した全ての群では、Week 1 より LDL-C の低下が認められ、Week 2 における低下が最も大きかった。変化率の平均値は本剤 2.5 mg 単剤群で−13.4% ± 14.64%、本剤 5 mg 単剤群で−14.1% ± 16.48%、本剤 7.5 mg 単剤群で−17.6% ± 21.32%、本剤 10 mg 単剤群で−35.5% ± 20.40%であった。

全ての投与群の中では、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群の Week 4 における LDL-C の変化率が最も大きく、−55.9% ± 17.77%（中央値：−58%、範囲：−81%～−4%）であった。Week 12 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は、本剤 2.5 mg 単剤群で−8.8% ± 11.87%、本剤 5 mg 単剤群で−12.4% ± 20.47%、本剤 7.5 mg 単剤群で−17.0% ± 16.99%、本剤 10 mg 単剤群で−27.1% ± 20.87%であった。本剤 5 mg とアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブの併用群での LDL-C の変化率、それぞれ−48.6% ± 17.50%、−34.0% ± 16.31%及び−30.1% ± 19.13%であった。

TC

本剤を単剤で投与した群で、TC は用量依存的に低下し、Week 1 における変化量は −18.8 ± 25.91 mg/dL（本剤 2.5 mg 単剤群）～−60.6 ± 26.77 mg/dL（本剤 10 mg 単剤群）の範囲であった。TC の低下は試験期間を通して持続した。本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では、全ての測定時点において TC が最も低下したが（−72.4 mg/dL 以上）、フェノフィブラート又はエゼチミブとの併用群での低下は本剤 10 mg 単剤群と同程度であった。

トリグリセリド

トリグリセリドは個々の値に大きなばらつきが見られたが、高用量の本剤を単剤で投与した群（本剤 7.5 及び 10 mg 単剤群）及び本剤 5 mg とアトルバスタチン又はフェノフィブラートの併用群でトリグリセリドが低下した。トリグリセリドの変化率の中央値は、本剤 10 mg 単剤群で Week 4 において−19%（範囲：−76%～163%、平均値 ± SD：−11.3% ± 47.26%）と最も大きく低下した。これに対して、本剤 2.5 mg 単剤群の Week 6 におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率の中央値は 13%（範囲：−35%～165%、平均値 ± SD：25.5% ± 54.35%）であった。本剤 5 mg とアトルバスタチン又はフェノフィブラートの併用群での低下は本剤 7.5 及び 10 mg 単剤群と同程度であった。

HDL-C

ほとんどの投与群で HDL-C は Week 1 に最も大きく低下し、Week 1 におけるベースラインからの変化率は−3.6% ± 15.50%（本剤 5 mg 単剤群）～−18.0% ± 10.93%（本剤 10 mg 単剤群）の範囲であった。他の薬剤と併用した群での HDL-C の低下を本剤 10 mg 単剤群と比較した場合、特に影響は見られず、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群ではベースラインからの変化率が最も小さかった（−6.7% ± 13.69%、中央値：−5%）。一部の投与群では Week 2 においても更にわずかな低下が認められたが、HDL-C は Week 12 までに増加に転じ、その変化率は−0.1% ± 18.37%（本剤 5 mg 単剤群）～−9.7% ± 16.43%（本剤 10 mg 単剤群）であった。この傾向は他の薬剤と併用した群でも認められ、Week 12 における変化率は 3.2% ± 13.91%（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～−4.1% ± 11.57%（本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群）であった。

Apo B

全ての投与群で Apo B に対する本剤の効果が認められ、Apo B は Week 1 より低下した。本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では、全ての測定時点において Apo B が大きく低下した。Week 12 における Apo B の変化率は、本剤を単剤で投与した群（本剤 2.5 mg、5 mg、7.5 mg 及び 10 mg 単剤群でそれぞれ−2%、−3%、−18%及び−27%）よりも他の薬剤と併用した群（本剤 5 mg とアトルバスタチン、フェノフィブラート又はエゼチミブの併用群でそれぞれ−41%、−32%及び−14%）の方が大きかった。

Apo A1

Apo A1 は治験薬の投与を開始した最初の 4 週間の間に最も低下し、本剤を単剤で投与した群では用量依存的な低下が見られた。全ての投与群の中では、本剤 10 mg 単剤群の Week 4 において−29.1 ± 22.82 mg/dL と最も大きく Apo A が低下した。他の薬剤と併用した群で認められた低下は本剤 7.5 mg 単剤群と同程度であった。

29.3.4.2.8 体重、BMI 及び胴囲の変化

体重

本剤 10 mg 単剤群では、Week 12 において最も大きい体重減少が認められた（−2.57 ± 2.202 kg［−3.17% ± 2.883%］）。本剤を単剤で投与した群では、用量依存的に体重が減少する傾向が見られたものの、投与群間での統計学的な比較は実施しなかった。プラセボ群では、ベースラインの体重からほとんど変化が見られなかった。他の薬剤と併用した群でも本剤 10 mg 単剤群と同程度の体重減少が認められた。

BMI

本剤 10 mg 単剤群では、Week 12 において最も大きく BMI が低下した（−0.88 ± 0.714 kg/m^2）。プラセボ群では、ベースラインの BMI からほとんど変化が見られなかった。他の薬剤と併用した群でも本剤 7.5 又は 10 mg 単剤群と同程度の BMI の低下が認められた。

胴囲

本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では、Week 12 において最も大きく胴囲が減少した（−3.46 ± 5.279 cm［−3.90% ± 5.578%］）。本剤を単剤で投与した群では、本剤 10 mg 単剤群で最も大きく胴囲が減少したが（−2.50 ± 3.957 cm［−2.81% ± 4.420%］）、用量依存的な傾向は認められなかった（プラセボ群：−0.88%、本剤 2.5 mg 単剤群：−1.55%、本剤 5 mg 単剤群：−0.36%、本剤 7.5 mg 単剤群：−2.34%）。

29.3.5 安全性の結果

本試験の安全性の解析には、ITT 集団（260 例）を用いた。

29.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 10.1 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。

本試験における有害事象の重症度、治験薬との因果関係及び転帰の判定基準、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

有害事象の重症度を軽度（Mild）、中程度（Moderate）又は高度（Severe）の 3 段階で評価した。

有害事象と治験薬との因果関係

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（Unrelated）の 5 段階で判定した。

このうち、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）を治験薬との因果関係が否定できない有害事象とした。

有害事象の転帰

有害事象の転帰は、回復(Recovered)、後遺症あり(Adverse Event Recovered, but Sequelae)、未回復（Adverse Event Still Present）、死亡（Death）又は不明（Unknown）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）

29.3.5.2 有害事象の概要

本試験で報告された治療下で発現した有害事象（TEAE）の要約を表 29－8 に示す。

全体では、260 例中 220 例（84.6%）に TEAE が発現した。各投与群の大部分の被験者で TEAE が認められ、TEAE の発現率はプラセボ群で最も低かった（60.6%）。本剤を単剤で投与した群での TEAE の発現率は、85.3%（本剤 7.5 mg 単剤群）～91.4%（本剤 10 mg 単剤群）の範囲であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、260 例中 178 例（68.5%）に認められた。投与群別ではプラセボ群での発現率が最も低く（36.4%）、本剤 10 mg 単剤群で最も高かった（82.9%）。

TEAE により試験を中止した被験者は全体で 42 例（16.2%）であり、本剤 10 mg 単剤群で最も多かった（11 例［31.4%］）であった。TEAE により試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群（3.0%）よりも本剤を投与した群（6.9%～31.4%）で高かった。

全体では、重篤な TEAE は 3 例（本剤 2.5 mg 単剤群の 1 例及び本剤 10 mg 単剤群の 2 例）で報告された。また、本試験では死亡例の報告はなかった。

表 29－8　TEAE の要約－ITT 集団

Category	Pla (N=33)	AEGR-733 (mg) 2.5 (N=34)	5 (N=34)	7.5 (N=34)	10 (N=35)	AEGR-733 5 mg + Atv (N=28)	Feno (N=33)	Eze (N=29)	Total (N=260)
Number (%) of subjects with any AE	20 (60.6)	31 (91.2)	30 (88.2)	29 (85.3)	32 (91.4)	24 (85.7)	29 (87.9)	25 (86.2)	220 (84.6)
Number (%) of subjects with any AE related to study drug	12 (36.4)	23 (67.6)	24 (70.6)	25 (73.5)	29 (82.9)	19 (67.9)	23 (69.7)	23 (79.3)	178 (68.5)
Number (%) of subjects with any AE causing withdrawal from study	1 (3.0)	7 (20.6)	8 (23.5)	5 (14.7)	11 (31.4)	4 (14.3)	4 (12.1)	2 (6.9)	42 (16.2)
Number (%) of subjects with any SAE	0	1 (2.9)	0	0	2 (5.7)	0	0	0	3 (1.2)
Number (%) of subjects who died	0	0	0	0	0	0	0	0	0

初回投与日から最終投与の 30 日後までに発現した有害事象を TEAE はと定義した。
治験薬との因果関係が否定できない TEAE には、因果関係が「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）」が含まれる。。因果関係が不明の場合は、因果関係が否定できない TEAE に分類した。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験　治験総括報告書　Table 12-1

29.3.5.2.1　比較的よく見られる有害事象

本試験で発現した全ての TEAE を表 29－9 に示す。

全体では、260 例中 220 例（84.6%）に TEAE が発現した。本試験で比較的よく見られた TEAE の SOC は胃腸障害であり、全体では 260 例中 180 例（69.2%）で 1 件以上の胃腸障害が認められた。胃腸障害の事象は、本剤 10 mg 単剤群又は本剤 5 mg とエゼチミブの併用群で最も多く認められ、それぞれ 85.7%（30/35 例）及び 82.8%（24/29 例）で報告された。

全体での発現率が 10%以上であった TEAE は、下痢（46.9%）、悪心（19.2%）及び頭痛（12.3%）であった。発現率が最も高かった TEAE は下痢であり、全体では 260 例中 122 例（46.9%）に認められた。投与群別での下痢の発現率は、本剤 10 mg 単剤群で 65.7%（23/35 例）、本剤 5 mg とエゼチミブの併用群で 65.5%（19/29 例）と高く、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で 50.0%（14/28 例）、本剤 2.5 及び 7.5 mg 単剤群で各 47.1%（16/34 例）、本剤 5 mg とフェノフィブラート併用群で 45.5%（15/33 例）、本剤 5 mg 単剤群で 44.1%（15/34 例）であり、プラセボ群では 12.1%（4/33 例）と最も低かった。下痢の次に発現率が高かった TEAE は悪心であり、全体では 260 例中 50 例（19.2%）で認められた。このうちの 49 例は本剤を投与した群（本剤を単剤で投与した群及び他の薬剤と併用した群）であり、投与群別では本剤 10 mg 単剤群での発現率が最も高かった（37.1%［13/35 例］）。プラセボ群では悪心は 1 例（3.0%）のみで報告された。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度であった。重症度が高度の TEAE は全体では 30 例（11.5%）に認められ、その大部分（28/30 例）では胃腸障害（SOC）の事象が報告された。最も多く報告された重症度が高度の TEAE は下痢（23 例）であった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 12.2.2 及び Table 12-6）。

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
		Pla	2.5	5	7.5	10	Atv	Feno	Eze	Total
System Organ Class	**器官別大分類**	N=33	N=34	N=34	N=34	N=35	N=28	N=33	N=29	N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any Treatment-Emergent Adverse Event		20 (60.6)	31 (91.2)	30 (88.2)	29 (85.3)	32 (91.4)	24 (85.7)	29 (87.9)	25 (86.2)	220 (84.6)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**14 (42.4)**	**23 (67.6)**	**23 (67.6)**	**22 (64.7)**	**30 (85.7)**	**20 (71.4)**	**24 (72.7)**	**24 (82.8)**	**180 (69.2)**
Diarrhoea	下痢	4 (12.1)	16 (47.1)	15 (44.1)	16 (47.1)	23 (65.7)	14 (50.0)	15 (45.5)	19 (65.5)	122 (46.9)
Nausea	悪心	1 (3.0)	2 (5.9)	8 (23.5)	8 (23.5)	13 (37.1)	5 (17.9)	8 (24.2)	5 (17.2)	50 (19.2)
Flatulence	鼓腸	2 (6.1)	5 (14.7)	3 (8.8)	1 (2.9)	2 (5.7)	5 (17.9)	1 (3.0)	6 (20.7)	25 (9.6)
Abdominal distension	腹部膨満	2 (6.1)	3 (8.8)	3 (8.8)	4 (11.8)	2 (5.7)	2 (7.1)	2 (6.1)	2 (6.9)	20 (7.7)
Abdominal pain Upper	上腹部痛	2 (6.1)	2 (5.9)	2 (5.9)	4 (11.8)	4 (11.4)	2 (7.1)	2 (6.1)	1 (3.4)	19 (7.3)
Vomiting	嘔吐	1 (3.0)	2 (5.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	4 (11.4)	2 (7.1)	5 (15.2)	0	18 (6.9)
Dyspepsia	消化不良	1 (3.0)	4 (11.8)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.7)	2 (7.1)	2 (6.1)	4 (13.8)	17 (6.5)
Abdominal pain	腹痛	2 (6.1)	2 (5.9)	3 (8.8)	1 (2.9)	3 (8.6)	1 (3.6)	0	1 (3.4)	13 (5.0)
Constipation	便秘	3 (9.1)	0	0	1 (2.9)	0	2 (7.1)	4 (12.1)	2 (6.9)	12 (4.6)
Frequent bowel movements	排便回数増加	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (3.0)	1 (3.4)	5 (1.9)
Stomach discomfort	胃不快感	0	0	1 (2.9)	0	2 (5.7)	2 (7.1)	0	0	5 (1.9)
Eructation	おくび	0	1 (2.9)	0	0	2 (5.7)	0	0	0	3 (1.2)
Gastrointestinal pain	消化器痛	0	0	0	0	0	2 (7.1)	1 (3.0)	0	3 (1.2)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.0)	0	3 (1.2)
Toothache	歯痛	1 (3.0)	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.4)	3 (1.2)
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.0)	0	2 (0.8)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
Abnormal Faeces	異常便	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Dental caries	齲歯	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Faecal incontinence	便失禁	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Faecal volume increased	便量増加	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Gastritis	胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Gingivitis	歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Haemorrhoids	痔核	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Inguinal hernia	鼠径ヘルニア	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
System Organ Class	**器官別大分類**	Pla N=33	2.5 N=34	5 N=34	7.5 N=34	10 N=35	Atv N=28	Feno N=33	Eze N=29	Total N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Lip oedema	口唇浮腫	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Oral Mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**4 (12.1)**	**6 (17.6)**	**5 (14.7)**	**9 (26.5)**	**5 (14.3)**	**5 (17.9)**	**5 (15.2)**	**7 (24.1)**	**46 (17.7)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1 (3.0)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	3 (10.7)	0	1 (3.4)	8 (3.1)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (3.0)	1 (2.9)	0	2 (5.9)	0	0	4 (12.1)	0	8 (3.1)
Influenza	インフルエンザ	0	1 (2.9)	2 (5.9)	0	1 (2.9)	0	0	2 (6.9)	6 (2.3)
Bronchitis	気管支炎	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.4)	4 (1.5)
Gastroenteritis viral	ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (3.4)	4 (1.5)
Urinary tract infection	尿路感染	1 (3.0)	0	0	1 (2.9)	0	1 (3.6)	0	1 (3.4)	4 (1.5)
Sinusitis	副鼻腔炎	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.4)	3 (1.2)
Cystitis	膀胱炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	1 (3.4)	2 (0.8)
Tooth abscess	歯膿瘍	1 (3.0)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Hordeolum	麦粒腫	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Orchitis	精巣炎	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Otitis media	中耳炎	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Periodontal infection	歯根膜感染	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Pharyngitis streptococcal	レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Vulvovaginal mycotic infection	外陰膣真菌感染	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**5 (15.2)**	**3 (8.8)**	**9 (26.5)**	**9 (26.5)**	**2 (5.7)**	**3 (10.7)**	**4 (12.1)**	**7 (24.1)**	**42 (16.2)**
Headache	頭痛	4 (12.1)	2 (5.9)	6 (17.6)	8 (23.5)	1 (2.9)	3 (10.7)	4 (12.1)	4 (13.8)	32 (12.3)
Dizziness	浮動性めまい	1 (3.0)	1 (2.9)	2 (5.9)	0	1 (2.9)	1 (3.6)	0	0	6 (2.3)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (3.4)	2 (0.8)
Paraesthesia	錯感覚	1 (3.0)	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Sinus headache	副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
Somnolence	傾眠	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.4)	2 (0.8)
Migraine	片頭痛	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Syncope vasovagal	血管迷走神経性失神	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
System Organ Class	**器官別大分類**	Pla N=33	2.5 N=34	5 N=34	7.5 N=34	10 N=35	Atv N=28	Feno N=33	Eze N=29	Total N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tension headache	緊張性頭痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Investigations	**臨床検査**	**3 (9.1)**	**7 (20.6)**	**7 (20.6)**	**4 (11.8)**	**8 (22.9)**	**2 (7.1)**	**5 (15.2)**	**3 (10.3)**	**39 (15.0)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (8.8)	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	4 (12.1)	0	11 (4.2)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (5.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	4 (12.1)	0	9 (3.5)
White blood cell count decreased	白血球数減少	1 (3.0)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.0)	0	5 (1.9)
Bacteria urine	尿中細菌	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (3.6)	0	0	3 (1.2)
White blood cell count increased	白血球数増加	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.4)	3 (1.2)
White blood cells urine	尿中白血球	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	1 (3.6)	0	0	3 (1.2)
Blood urine present	尿中血陽性	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
C-reactive protein increased	Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	2 (7.1)	0	0	2 (0.8)
Heart rate irregular	心拍数不整	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.4)	2 (0.8)
International normalised ratio increased	ＩＮＲ増加	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Neutrophil count increased	好中球数増加	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.4)	2 (0.8)
Protein urine	尿蛋白	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
Red blood cells urine	尿中赤血球	0	1 (2.9)	0	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
urine leukocyte esterase	尿中白血球エステラーゼ	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Blood creatinine	血中クレアチニン	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Blood creatinine increased	血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Blood urine	尿中血	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Colonoscopy	結腸内視鏡検査	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Heart rate increased	心拍数増加	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Monocyte count increased	単球数増加	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Nitrite urine	尿中亜硝酸塩	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
System Organ Class	**器官別大分類**	Pla N=33	2.5 N=34	5 N=34	7.5 N=34	10 N=35	Atv N=28	Feno N=33	Eze N=29	Total N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Protein urine present	尿中蛋白陽性	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Prothrombin time prolonged	プロトロンビン時間延長	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Pulmonary function test abnormal	肺機能検査異常	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Urine analysis abnormal	尿検査異常	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**3 (9.1)**	**4 (11.8)**	**8 (23.5)**	**6 (17.6)**	**5 (14.3)**	**3 (10.7)**	**7 (21.2)**	**2 (6.9)**	**38 (14.6)**
Fatigue	疲労	2 (6.1)	3 (8.8)	5 (14.7)	3 (8.8)	3 (8.6)	1 (3.6)	3 (9.1)	1 (3.4)	21 (8.1)
Pyrexia	発熱	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	2 (7.1)	2 (6.1)	0	6 (2.3)
Chest pain	胸痛	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (3.4)	3 (1.2)
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (6.1)	0	3 (1.2)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	2 (5.9)	0	0	1 (3.0)	0	3 (1.2)
Asthenia	無力症	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
Early satiety	早期満腹	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Hunger	空腹	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Irritability	易刺激性	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Malaise	倦怠感	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Pain	疼痛	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Sluggishness	不活発	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**6 (18.2)**	**3 (8.8)**	**10 (29.4)**	**3 (8.8)**	**2 (5.7)**	**1 (3.6)**	**4 (12.1)**	**9 (31.0)**	**38 (14.6)**
Back pain	背部痛	2 (6.1)	1 (2.9)	2 (5.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	1 (3.0)	2 (6.9)	11 (4.2)
Arthralgia	関節痛	0	0	4 (11.8)	0	1 (2.9)	0	0	3 (10.3)	8 (3.1)
Myalgia	筋痛	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	1 (3.6)	1 (3.0)	3 (10.3)	8 (3.1)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1 (3.0)	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.0)	0	4 (1.5)
Pain in extremity	四肢痛	1 (3.0)	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	3 (1.2)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	1 (3.0)	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Arthritis	関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Joint stiffness	関節硬直	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Muscle twitching	筋攣縮	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Muscular weakness	筋力低下	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Osteoarthritis	骨関節炎	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
System Organ Class	**器官別大分類**	Pla N=33	2.5 N=34	5 N=34	7.5 N=34	10 N=35	Atv N=28	Feno N=33	Eze N=29	Total N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tendonitis	腱炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**呼吸器、胸郭および縦隔障害**	**1 (3.0)**	**5 (14.7)**	**2 (5.9)**	**4 (11.8)**	**2 (5.7)**	**2 (7.1)**	**4 (12.1)**	**3 (10.3)**	**23 (8.8)**
Cough	咳嗽	0	2 (5.9)	0	1 (2.9)	2 (5.7)	0	1 (3.0)	2 (6.9)	8 (3.1)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	2 (6.1)	0	4 (1.5)
Sinus congestion	副鼻腔うっ血	1 (3.0)	0	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	1 (3.4)	4 (1.5)
Nasal congestion	鼻閉	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.6)	1 (3.0)	0	3 (1.2)
Respiratory tract congestion	気道うっ血	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	0	2 (0.8)
Asthma	喘息	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Epistaxis	鼻出血	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Paranasal sinus hypersecretion	副鼻腔分泌過多	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Pharyngeal erythema	咽頭紅斑	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Postnasal drip	後鼻漏	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**3 (9.1)**	**0**	**2 (5.9)**	**2 (5.9)**	**0**	**1 (3.6)**	**0**	**5 (17.2)**	**13 (5.0)**
Insomnia	不眠症	3 (9.1)	0	2 (5.9)	2 (5.9)	0	1 (3.6)	0	3 (10.3)	11 (4.2)
Anxiety	不安	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Initial insomnia	初期不眠症	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**4 (12.1)**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**2 (5.7)**	**2 (7.1)**	**1 (3.0)**	**1 (3.4)**	**11 (4.2)**
Contusion	挫傷	0	0	0	0	1 (2.9)	1 (3.6)	0	0	2 (0.8)
Animal bite	動物咬傷	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Ankle fracture	足関節部骨折	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Joint injury	関節損傷	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Meniscus lesion	半月板障害	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Muscle strain	筋挫傷	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Skeletal injury	骨格損傷	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Sunburn	サンバーン	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Tooth injury	歯牙損傷	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Vertebral injury	椎骨損傷	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**1 (3.0)**	**2 (5.9)**	**3 (8.8)**	**0**	**0**	**1 (3.6)**	**3 (9.1)**	**1 (3.4)**	**11 (4.2)**
Pruritus	そう痒症	0	1 (2.9)	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.0)	0	3 (1.2)

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
System Organ Class	**器官別大分類**	Pla N=33	2.5 N=34	5 N=34	7.5 N=34	10 N=35	Atv N=28	Feno N=33	Eze N=29	Total N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Rash	発疹	0	0	0	0	0	0	2 (6.1)	1 (3.4)	3 (1.2)
Rash pruritic	そう痒性皮疹	0	0	1 (2.9)	0	0	1 (3.6)	0	0	2 (0.8)
Urticaria	蕁麻疹	1 (3.0)	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Dry skin	皮膚乾燥	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Rash generalized	全身性皮疹	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**1 (2.9)**	**2 (5.7)**	**1 (3.6)**	**2 (6.1)**	**1 (3.4)**	**8 (3.1)**
Increased appetite	食欲亢進	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (3.4)	3 (1.2)
Anorexia	食欲不振	0	0	0	0	2 (5.7)	0	0	0	2 (0.8)
Decreased appetite	食欲減退	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.0)	0	2 (0.8)
Vitamin D deficiency	ビタミンD欠乏	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Immune system disorders	**免疫系障害**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**2 (5.9)**	**1 (2.9)**	**0**	**3 (9.1)**	**0**	**7 (2.7)**
Seasonal allergy	季節性アレルギー	0	0	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	2 (6.1)	0	6 (2.3)
Hypersensitivity	過敏症	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**2 (6.1)**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**2 (5.7)**	**0**	**1 (3.0)**	**1 (3.4)**	**7 (2.7)**
Dysuria	排尿困難	1 (3.0)	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
Pollakiuria	頻尿	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (3.4)	2 (0.8)
Nephrolithiasis	腎結石症	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)
Nocturia	夜間頻尿	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Urine abnormality	尿異常	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Eye disorders	**眼障害**	**1 (3.0)**	**1 (2.9)**	**0**	**1 (2.9)**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**0**	**4 (1.5)**
Cataract	白内障	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Eye irritation	眼刺激	0	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	1 (0.4)
Eye pain	眼痛	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**0**	**2 (5.9)**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**0**	**1 (3.4)**	**4 (1.5)**
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	2 (0.8)
Breast microcalcification	乳房微細石灰化	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Postmenopausal haemorrhage	閉経後出血	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Surgical and medical procedures	**外科および内科処置**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**1 (3.6)**	**1 (3.0)**	**1 (3.4)**	**4 (1.5)**
Carpal tunnel decompression	手根管除圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (0.4)
Mole excision	色素性母斑切除	0	0	0	0	0	0	1 (3.0)	0	1 (0.4)

表 29－9　本試験で報告された全ての TEAE－ITT 集団（続き）

MedDRA Ver. 10.1			AEGR-733 (mg)				AEGR-733 5 mg +			
		Pla	2.5	5	7.5	10	Atv	Feno	Eze	Total
System Organ Class	**器官別大分類**	N=33	N=34	N=34	N=34	N=35	N=28	N=33	N=29	N=260
Preferred Term	基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Oral surgery	口腔手術	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (0.4)
Tooth extraction	抜歯	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**1 (3.0)**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**0**	**3 (1.2)**
Anaemia	貧血	0	0	1 (2.9)	0	1 (2.9)	0	0	0	2 (0.8)
Neutropenia	好中球減少症	1 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.4)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**0**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**
Vertigo	回転性めまい	0	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	1 (0.4)
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**0**	**1 (2.9)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.4)**
Flushing	潮紅	0	0	1 (2.9)	0	0	0	0	0	1 (0.4)

同一の器官別大分類で複数の TEAE が発現した被験者では、当該器官別大分類では 1 回のみカウントした。1 つの基本語の TEAE が複数回発現した被験者では、当該基本語では 1 回のみカウントした。発現した全ての TEAE はいずれかのカテゴリーでカウントした。
有害事象は MedDRA Version 10.1 を用いて分類した。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 14.3.2.1

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、260 例中 178 例（68.5%）に認められた。投与群別ではプラセボ群での発現率が最も低く（36.4%）、本剤 10 mg 単剤群で最も高かった（82.9%）。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE で最も多く報告された事象は下痢であり、115 例（44.2%）に発現した。次いで、悪心が 46 例（17.7%）、鼓腸が 24 例（9.2%）と報告が多かった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 12.2.2 及び Table 2-5）。

29.3.5.2.2 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

29.3.5.2.3 その他の重篤な有害事象

本試験で報告された重篤な有害事象（ITT 集団に含まれない被験者 04138 を除く）を表 29－10 に示す。

重篤な有害事象は 260 例中 5 例で認められた。このうちの 2 例は治験薬の投与を開始する前に発現したものであり、1 例（被験者 16010）は無作為割付けされ（本剤 5 mg 単剤群）、別の 1 例（被験者 04138）は無作為割付されなかった。

重篤な TEAE として、3 例でそれぞれ胸痛、慢性炎症性腸疾患及び足関節部骨折が発現した。これらの重篤な TEAE は、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

表 29－10 重篤な有害事象一覧（死亡例を除く）－ITT 集団

Subject Number	Treatment Group	AE Preferred Term	Start Date/ Stop Date / Study Days[a]	Relationship	Action Taken	Severity	Outcome	Treatment
07007	AEGR-733 2.5 mg	Chest Pain	01SEP[redacted] /03SEP同年* 82 - 94	Unrelated	Disc.	Mild	Resolved	Hosp.
16010[b]	AEGR-733 5 mg	Cervical Spinal Stenosis	27MAR[redacted] /28MAR同年* -22 - -21	Unrelated	None	Mild	Resolved	Req. Hosp/ Other
03012	AEGR-733 10 mg	Inflammatory Bowel Disease	13MAY[redacted] Ongoing/ 43 -	Unlikely	Disc.	Mod-erate	Resolved	Req.
12024	AEGR-733 10 mg	Ankle Fracture	10JUN[redacted] Ongoing/ 70 -	Unrelated	Disc.	Severe	Recovered	Req./ Hosp.

a. 初回投与日を起点とした日数を示した。
b. 本被験者は治験薬の投与を開始していなかった。
「処置（Action taken）」：Disc = 投与中止
「治療 Treatment(s)」：Hosp. = 入院又は入院期間の延長、Req. = 治療薬の投与
*: 新薬承認情報提供時に置換えた。
ITT 集団に含まれない被験者 04138 では、治験薬投与前に発現した重篤な有害事象として肺炎が報告された。
出典：5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Table 12-7

29.3.5.2.4 その他の重要な有害事象

本試験では 42 例（プラセボ群：1 例、本剤を投与した群：41 例）が TEAE により試験を中止した。このうちの 31 例は胃腸障害（SOC）によるものであり、TEAE としては下痢（26 例）、悪心（7 例）、上腹部痛（6 例）、腹痛（5 例）が多く報告された。胃腸障害（SOC）以外の事象では、関節痛及び疲労による中止が各 3 例で認められた。また、ALT 及び AST 上昇による中止が本剤 10 mg 単剤群の 1 例で、ALT 上昇による中止が本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群の 1 例で認められた。

投与群別では、TEAE により試験を中止した被験者の割合は、本剤 10 mg 単剤群で最も高く、31.4%（11/35 例）であった（5.3.5.1-5 AEGR-733-004 試験 治験総括報告書 Section 12.3.1.3、12.3.3.2 及び Table 12-8）。

29.3.5.2.5 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 07007（重篤な TEAE：胸痛）

当該被験者は、59 歳の黒人男性で、本剤 2.5 mg 単剤群に無作為割付けされ、[redacted]年 6 月 12 日に治験薬の投与を開始し、 同 年*8 月 31 日に治験薬の投与を中止した。関連する病歴として、高血圧及び高コレステロール血症を有しており、報告された薬剤はヒドロクロロチアジド、アスピリン及びマルチビタミンであった。また、当該被験者にはコカイン使用歴があった。
被験者は 同 年*9 月 1 日、急性の左下腹部痛、悪心、直腸からの鮮血を伴う下痢及び発汗を発現し、診療所を受診した。被験者は、腹痛と共に左腕の痛みを伴う左胸の痛みを訴えた（被験者は、その胸痛は主として胸の左側の鈍い圧迫感であると説明した）。間欠的な痛みは約 20 分間継続した。左下腹部痛は持続し、頻回の血便が認められた。被験者はめまいを訴え、トイレでは数分間座っていなければならなかった。その後、被験者は精密検査のために救急治療室へ移された。被験者が 3 年前に受けた結腸内視鏡検査では、痔が見つかったもののポリープは認められなかった。被験者は以前から血便エピソードに気付いていた。
救急治療室で心電図検査が実施され、その結果 V2、V3 及び V4 誘導に ST 上昇の可能性が認められた。被験者はアスピリン、クロピドグレル 600 mg の経口投与と、ヘパリン 5000 単位の静脈内投与を受けた。これらの ST 上昇は最終的に早期再分極と判断され、心臓カテーテル検査は実施されなかった。報告によると、当該被験者が 同 年 *6 月に別の医療機関で受けたカテーテル検査では、重大な閉塞性冠動脈疾患は認められていなかった。被験者は精密検査を受けるために 同 年*9 月 1 日に入院した。
バイタルサインは、体温 97.9°F、心拍数 54 回/min、血圧 153/101 mmHg、呼吸数 16 回/min、酸素飽和度 100%であった。身体所見として認められた異常は、徐脈及び便中の潜血陽性であった。臨床検査の結果は、ヘマトクリット 45、白血球数 $4.7\times10^3/mm^3$、血小板数 257,000、クレアチニン 1.3 mg/dL、ALT 38 U/L、AST 47 U/L、アルカリホスファターゼ 59 であった。一連の心筋酵素検査で結果は陰性であったが、クレアチニンキナーゼが 1122、929 及び 580 であった。3 回の個別採血におけるトロポニン I 測定値は陰性（0.06 ng/μL 未満）であった。薬物中毒の尿検査でコカイン代謝産物陽性であった。心電図検査では V2、V3 及び V4 で J 点の上昇が認められた。胸部 X 線検査では、局所性浸潤、若しくは気胸又は胸水のエビデ

ンスは認められなかった。急性胃腸出血の後にヘマトクリットを経時的に測定したが、ヘマトクリットは40%～45%の範囲で安定していた。当該被験者にさらなる肉眼的直腸出血は認められなかった。出血原因は、痔ではなく憩室症と判定された。便検査では、寄生虫卵、寄生虫、及び大腸菌は陰性であった。乳酸が 0.9 mmol/L であったことから、コカイン使用による腸間膜虚血が腹痛及び出血の原因である可能性は低いことが示された。被験者は消化器病学専門医による診察の際に結腸内視鏡検査を勧められ、外来で結腸内視鏡検査を受けることにした。退院時には腹痛は消失していた。被験者は同 年*9 月 3 日に退院した。
胸痛は、ST 上昇又は心筋梗塞ではなく J 点上昇と関連する可能性があった。胃腸出血のため、クロピドグレル及びヘパリン投与は中止された。心筋虚血に関する一連の心筋酵素の検査結果は陰性であった。退院時に処方された薬剤は、アトルバスタチン 80 mg、リシノプリル 20 mg 及びヒドロクロロチアジド 25 mg であった。当該被験者に、コカイン使用の悪影響及び薬剤との相互作用の可能性について助言した。
治験責任（分担）医師は、胸痛と治験薬とに因果関係はなく、コカイン使用に関連すると判定した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者 03012（重篤な TEAE：慢性炎症性腸疾患）

当該被験者は、41 歳黒人女性で、本剤 10 mg 単剤群に無作為割付けされ、[redacted]年 4 月 1 日に治験薬の投与を開始した。関連する病歴として、胃潰瘍（10 年前*）を有していた。併用薬はリシノプリル及びマルチビタミンであった。被験者は 同 年*4 月 22 日に血性下痢を発現し、 同 年*5 月 6 日に治験薬の投与が中止された。 同 年*5 月 12 日、被験者は内視鏡検査の結果、潰瘍性大腸炎と診断され、リアルダ 2.4 g 及び Canasa 1000 mg の連日投与を受けた。治験（分担）責任医師は、被験者を診察し、薬が効いているために治験薬の投与を再開することは被験者にとって妥当であると判断した。 同 年*5 月 16 日に治験薬投与を再開したところ、出血は認められなかったものの、被験者に再び下痢が発現した。この下痢の再発のため、被験者への治験薬の投与は 同 年*5 月 20 日に中止された。被験者は 同 年*6 月 17 日に結腸内視鏡検査を受け、慢性活動性大腸炎を示唆する損傷と、炎症性腸疾患と一致する損傷のパターンが示された。その後、当該被験者に更なる血性下痢エピソードは報告されていない。同 年*8 月 22 日に追跡調査の情報が報告された。
治験責任（分担）医師は、慢性炎症性腸疾患と治験薬との因果関係を「おそらく関連なし」と判定した。後遺症は残ったが、被験者の症状は回復した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者 12024（重篤な TEAE：足関節部骨折）

当該被験者は、67 歳の白人男性で、本剤 10 mg 単剤群に無作為割付けされ、[redacted]年 4 月 2 日に治験薬の投与を開始した。病歴は、コレステロール高値、静脈瘤、先天性水腎症、鬱病、幼少時のポリオ及び変形性関節症であった。併用薬は使用していなかった。治験薬投与の最終日は 同 年*6 月 9 日であった。 同 年*6 月 10 日、当該被験者は屋根から落下し、右足首三果骨折及び脱臼のため、同日に入院した。入院時に治験薬投与は中止され、その後再開されなかった。被験者は 同 年*6 月 12 日に右足首の観血的整復固定術を受け、同 年*6 月 14 日に退院した。退院時に処方された薬剤は、パーコセット 1 錠（足首痛に対し必要に応じて使用）とカルトレート 1200 mg/日（サプリメント）であった。当該事象は、 同 年*8 月 5 日に治癒したと判断された。
治験責任（分担）医師は、足関節部骨折と治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

29.3.5.3 臨床検査値

29.3.5.3.1 血液学的検査

各投与群の血液学的検査の結果は基準値範囲内であり、治験薬の投与に関連した、又は用量依存的な異常は認められなかった。血液学的検査における基準値範囲外へのシフトを評価した結果、治験薬の投与に関連するような傾向は認められなかった。

29.3.5.3.2 血液生化学検査

血液生化学検査の結果では、アルブミン、アルカリホスファターゼ、重炭酸塩、血中尿素窒素、C ペプチド、カルシウム、塩化物、クレアチニン、カリウム、ナトリウム、総たん白質、総ビリルビン、グルコース及びビタミン A に治験薬の投与に関連する、又は用量依存的な変化は認められなかった。

ALT の平均値は、ベースラインにおいて全ての投与群で基準値範囲内（5～25 U/L）であったが、本剤 10 mg 単剤群及び本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群ではベースラインにおいて最高値が基準値上限を上回った（それぞれ 43 及び 48 U/L）。本剤を投与した全ての群では、Week 1 及び 2 における ALT の平均値にベースラインからの上昇が認められた。本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群では、Week 4 における ALT の平均値が基準値上限を上回った（平均値 ± SD：32 ± 42.37 U/L、中央値：20 U/L）。本剤を投与した群では、個々の被験者での ALT の上昇により、平均値も上昇した（ALT 上昇は最高でも基準値上限の 2 倍未満）。本剤 10 mg 単剤群では、Week 10 を除く全ての測定時点で基準値上限を上回る ALT の上昇が続き、Week 12 には 38.7 ± 60.64 U/L（中央値 21 U/L）となった。他の投与群のほとんどでは、ALT の平均値が Week 6 又は Week 8 に最も高くなり、その後は Week 12 まで比較的安定、又はわずかに低下した。ただし、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群及び本剤 5 mg とエゼチミブの併用群では、Week 12 における ALT の平均値は基準値上限を下回ったものの、平均値は上昇し続けた。

AST は、ベースラインにおいて全ての投与群で基準値範囲内（8～22 U/L）であったが、本剤 10 mg 単剤群及び本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群ではベースラインにおいて AST が上昇していた被験者も見られた。Week 4 及び 6 における AST のベースラインからの上昇は、本剤 10 mg 単剤群及び本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群で最も顕著に認められた。最も高い AST の平均値は、Week 4 において本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群で認められた 29.4 ± 31.05 U/L（中央値 20 U/L）であった。本剤 10 mg 単剤群では、Week 6 において基準値上限を上回る AST の平均値が認められた。ALT と同様に、ほとんどの投与群では Week 6 の前後に AST の平均値が最も高くなり、その後

一定の値を維持、又はわずかに低下した。本剤 10 mg 単剤群及び本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群では、Week 12 における AST の平均値は基準値上限を上回った。

VLDL-C の平均値及び中央値は、ベースラインから試験期間を通して、全ての投与群で基準値範囲内（9～40 mg/dL）であったが、試験期間中にいくつかの変化が認められた。本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群では VLDL-C が最も低下し、ベースラインの 32.5 ± 36.94 mg/dL（中央値 25 mg/dL）が Week 1 には 17.3 ± 7.05 mg/dL（中央値 15 mg/dL）まで低下した。本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群における VLDL-C の低下は Week 12（15.2 ± 5.37 mg/dL、中央値 13 mg/dL）まで持続した。本剤 10 mg 単剤群でも大きく低下し、ベースラインの 28.3 ± 16.78 mg/dL（中央値 27 mg/dL）が Week 1 には 22.7 ± 14.65 mg/dL（中央値 18 mg/dL）まで、Week 2 には 15.93 ± 5.14 mg/dL（中央値 15 mg/dL）まで低下した。本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では、Week 2 において VLDL-C が大きく低下した。

hs-CRP の平均値及び中央値は、ベースラインから試験終了時（LOCF）まで基準値範囲内（0.1～4.9 mg/L）であった。

Apo A1 の平均値は、ベースラインにおいて本剤 2.5 mg 単剤群、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用投与群及び本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群で基準値上限（165 mg/dL）をわずかに上回ったが、Apo A1 の中央値が基準値上限を超えたのは本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群のみであった（167 mg/dL）。プラセボ群を除く全ての投与群では、Week 1 において Apo A1 のベースラインからの低下が認められた。本剤 10 mg 単剤群で最も大きく低下し、ベースラインの 162.1 ± 29.54 mg/dL（中央値 157 mg/dL）が 137.4 ± 29.68 mg/dL（中央値 132 mg/dL）まで低下した。本剤 10 mg 単剤群、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群及び本剤 5 mg とエゼチミブの併用群の Apo A1 は、Week 2 において更に低下した。Week 2 以降、本剤を投与した群の Apo A1 は増加に転じ、Week 12 における Apo A1 は、140.9 ± 25.43 mg/dL（本剤 10 mg 単剤群）～ 161.9 ± 25.67 mg/dL（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）の範囲であった。

Apo B は、Week 1 において本剤を単剤で投与した群及び他の薬剤と併用した群で低下した。本剤を単剤で投与した群での Apo B の低下は用量依存的と考えられ、本剤 10 mg 単剤群で最も大きく低下し、ベースラインのには 127.9 ± 19.38 mg/dL（中央値 128 mg/dL）と基準値上限（125 mg/dL）を上回っていたが、93.4 ± 21.77 mg/dL（中央値 91 mg/dL）まで低下した。本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では、Week 1 において更に大きな低下が見られた（ベースラインの 118.2 ± 18.57 mg/dL が 72.6 ± 17.38 mg/dL に低下）。Apo B の低下は、一部の投与群では Week 4 まで認められた。Week 4 以降、低用量の単剤群では、Apo B の平均値は一定の値を維持、又は最も低い値から増加に転じた。Week 12

までの Apo B の平均値で、最も低い値は本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で見られた 70.3 ± 20.30 mg/dL（中央値 64 mg/dL）であった。その他の投与群での平均値はいずれも基準値範囲内であった。

TC は、ベースラインにおいて全ての投与群で基準値上限（125～200 mg/dL）を上回った。プラセボ群、本剤 2.5 及び 7.5 mg 単剤群を除く全ての投与群では、Week 1 において TC の平均値が基準値上限以下にまで低下した。被験者間で変化量にばらつきが見られたが、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では Week 1 において最も大きく低下し、ベースラインの 220.7 ± 27.05 mg/dL が 144.5 ± 36.94 mg/dL となった。本剤 5 mg 単剤群ではベースラインの 213.1 ± 29.19 mg/dL から 188.14 ± 26.50 mg/dL まで低下したが、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群では TC がこれよりも大きく低下していることから、相乗効果が示唆される。プラセボ群を除く全ての投与群では Week 2 において TC がベースラインから低下した。TC は、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で最も大きく低下し、試験期間中の最も低い値は 135 ± 34.18 mg/dL（中央値 129 mg/dL）であった。本剤を単剤で投与した群では、本剤 10 mg 単剤群で最も大きく低下し、ベースラインの 227.7 ± 30.89 mg/dL が Week 12 の 172.7 ± 41.49 mg/dL まで低下した。一部の投与群では Week 1 以降でもわずかな低下が認められたが、ほとんどの投与群では Week 12 までに TC が増加した。ただし、Week 1 で認められた低下のほとんどは維持された。

HDL-C は、ベースラインで 53.1～59.5 mg/dL であり、基準値範囲（30～60 mg/dL）の上限に近かった。本剤を投与した全ての投与群では、Week 1 において HDL-C の平均値が低下し、本剤 10 mg 単剤群で最も大きく低下した（−8 mg/dL）。本剤 10 mg 単剤群、本剤 5 mg とフェノフィブラートの併用群及び本剤 5 mg とエゼチミブの併用群では、Week 2 において更に小さな低下が認められたが、HDL-C は Week 4 まで横ばいとなり、その後、Week 12 には全ての投与群で HDL-C の平均値がベースライン値の約 2 mg/dL 以内にまで増加した。ただし、本剤 10 mg 単剤群では、ベースラインの 54.8 ± 16.35 mg/dL（中央値 51 mg/dL）が 46.3 ± 11.44 mg（中央値 43 mg/dL）となり、低下が維持された。

LDL-C は、ベースラインにおいて 137.1 ± 25.98 mg/dL（プラセボ群）～147.1 ± 22.77 mg/dL（本剤 10 mg 単剤群）であり、基準値範囲内（50～160 mg/dL）であった。本剤を単剤で投与した群での LDL-C の低下は用量依存的と考えられた。本剤 5 mg 単剤群と比較した場合、他の薬剤と併用した全ての群で相乗効果が認められ、その効果が最も大きかったのは本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群であった。LDL-C は、本剤を投与したほとんどの群で Week 4 まで低下し、Week 4 における LDL-C は 62.5 ± 26.73 mg/dL（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～130.1 ± 32.58 mg/dL（本剤 2.5 mg 単剤群）となった。Week 4 以降には、本剤 2.5 mg 単剤群を除く本剤を投与した全ての群で LDL-C の増加が

見られたが、最初に達成した LDL-C の低下は維持された。Week 12 における LDL-C は、72.5 ± 22.54 mg/dL（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～136.3 ± 32.13 mg/dL（本剤 2.5 mg 単剤群）の範囲であった。

トリグリセリドは、ベースラインにおいてばらつきが大きく、37～374 mg/dL に及んでいたが、各投与群の平均値は基準値範囲内（45～200 mg/dL）であった。本剤 2.5 及び 5 mg 単剤群を除く全ての本剤を投与した群では、主に Week 1 から Week 4 にかけてトリグリセリドの低下が認められた。本剤を投与した群での Week 4 におけるトリグリセリドの中央値は 66 mg/dL（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～104 mg/dL（本剤 5 mg 単剤群）の範囲であった。トリグリセリドは Week 4 以降 Week 12 まで一定の値を維持した。

non-HDL-C は、ベースラインにおいて 159.6 ± 30.02 mg/dL（本剤 5 mg 単剤群）～174.9 ± 32.03 mg/dL（本剤 7.5 mg 単剤群）の範囲であった。本剤を単剤で投与した群では、Week 1 又は 2 にかけて non-HDL-C が用量依存的に低下した。他の薬剤と併用した群では、本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群で Week 2 において non-HDL-C が大きく低下し、本剤 5 mg 単剤群の 142.7 ± 30.28 mg/dL と比較して約 50%減となる 78.8 ± 27.13 mg/dL まで低下した。本剤を単剤で投与した群と比較した場合、本剤 5 mg とフェノフィブラート及びエゼチミブの併用群でもある程度の相乗効果が認められ、Week 2 における non-HDL-C はそれぞれ 113.8 ± 26.85 及び 113.1 ± 31.08 mg/dL となった。non-HDL-C は Week 4 まで低下し、Week 4 における non-HDL-C は 77.6 ± 27.82 mg/dL（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～153.0 ± 34.77 mg/dL（本剤 2.5 mg 単剤群）の範囲であった。本剤を投与した群では、ベースラインから Week 4 までの低下は、Week 6 から Week 12 にかけても概ね維持された（87.3 ± 24.61 mg/dL［本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群］～159.0 ± 31.28 mg/dL［本剤 2.5 mg 単剤群］）。

29.3.5.3.3 尿検査

投与群内又は投与群間で大きな変化は認められず、また、平均値も全て基準値範囲内であった。

29.3.5.4 バイタルサイン、身体所見及びその他安全性に関わる観察項目

バイタルサイン、身体所見、心電図及び肺機能検査結果に臨床的に意義のある変化は認められなかった。

GSRS の各下位尺度 5 項目（下痢、消化不良、便秘、腹痛及び酸逆流）のスコアのベースラインからの変化を評価した。ベースラインから最も大きな変化を示したのは下痢スコアであった。本剤 10 mg 単剤群の下痢スコアの平均値は、ベースラインの 1.28 から 2.43 となり、他の投与群よりも 50%以上大きかった。プラセボ群での下痢スコアのベースラインからの変化量の平均値は 0.11 であったが、他の投与群における下痢スコアの変化は 0.53（本剤 5 mg とアトルバスタチンの併用群）～0.80（本剤 7.5 mg 単剤群）に及んでいた。消化不良、便秘及び腹痛のスコアの平均値は、いずれも本剤 10 mg 単剤群での変化量が最も大きく、それぞれ 0.51、0.42 及び 0.64 であった（消化不良スコアについては、本剤 5 mg 単剤群でも同様の結果［0.51］であった）。酸逆流スコアは、全ての投与群でほとんど変化が見られなかった。

29.3.6 結論

本試験の結果、本剤を投与した全ての群で治験薬の投与開始から 4 週間以内に肝脂肪が蓄積したことが示され、この肝脂肪の蓄積はプラセボと比較して統計学的に有意であった。主要評価項目の解析では、本剤 5 mg 単剤群の投与 12 週後における肝脂肪の蓄積のプラセボ群との差は 4.68%（95%信頼区間：2.30%～7.07%、$p<0.001$）であった。明らかな用量反応性は認められなかったが、本剤 10 mg 単剤群での肝脂肪の蓄積が最も顕著であり、Week 12 におけるプラセボ群との差は 7.82%（95%信頼区間：4.31%～11.33%、$p<0.001$）であった。Week 4 以降、本試験で用いた全ての用量で、Week 4 以降、肝脂肪の蓄積が安定したことは、新たな定常状態に達した可能性を示唆している。

Week 12 における肝脂肪率のベースラインからの変化量は、本剤 5 mg 単剤群（4.72%の増加）と他の薬剤と併用した群（3.68%～7.70%の増加）との間に若干の差が認められたが、これらの差は統計学的に有意なものではなく、併用投与による真の薬理学的作用を反映していない可能性があると考えられた。

肝脂肪率の変化量と ALT、AST、脂質（LDL-C、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C）、Apo B 及び C ペプチドの変化量との相関性を解析した結果、ALT（$r^2=0.189$）及び AST（$r^2=0.143$）との間に弱い正の相関が、LDL-C（$r^2=0.260$）、Apo B（$r^2=0.224$）及び non-HDL-C（$r^2=0.262$）との間に弱い負の相関が認められた。そのほか、トリグリセリド、HDL-C 及び C ペプチドでは相関性は認められなかった。LDL-C、Apo B 及び non-HDL-C で認められた比較的強い同程度の相関係数（r^2）は、本剤の作用機序及び Apo B を含有するリ

ポたん白質の分泌の抑制に関連している可能性があると共に、高用量での相関が強かったことから用量にも関連している可能性があると考えられた。

これまでに実施した試験で示されているとおり、様々な投与群よって脂質が低下することは本試験でも予想されたことであった。LDL-C、TC、Apo B 及びトリグリセリドの低下は望ましく、かつ臨床的に意義があるのに対して、HDL-C 及び Apo A1 の若干の低下は、これまでに実施した試験でも認められている好ましくない作用であった。しかし、投与開始後 1～2 週間以降に、HDL-C 及び Apo A1 の低下は回復の兆しを示した。

本剤の忍容性は概ね良好であった。試験中に、死亡又は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。有害事象により試験を中止した被験者は 42 例であり、これまでに実施した試験でも示されているように、中止の原因となったは有害事象は主に胃腸障害（大部分が下痢）であった。胃腸障害の発現率が最も高かったのは本剤 10 mg 単剤群（85.7%）であり、次いで、本剤とエゼチミブの併用群（82.8%）の順であった。本剤を投与したその他の群での胃腸障害の発現率は同程度であった（64.7%～72.7%）。また、2 例は基準値上限の 5 倍を超える持続的な ALT 又は AST の上昇により治験薬の投与を中止した。このうちの 1 例では ALT の上昇は完全に回復した。別の 1 例で発現したグレード 3 の ALT 及び AST の上昇は、追跡調査中の Day 113 には基準値範囲をわずかに上回る値にまで低下した（ALT：32［基準値上限 25］、AST：25［基準値上限 22］）。この他にも ALT 又は AST の上昇は各投与群で認められたが、いずれも総ビリルビンの上昇を伴うものではなかった。身体所見、心電図及び肺機能検査の結果に、安全性上懸念される所見は認められなかった。

本剤とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したとき、有害事象の発現率を大幅に増加させることなく、LDL-C などの関連脂質の低下をどの程度増大させ、肝脂肪の蓄積を改善した。これらを考慮すると、本剤 5 mg を用いた併用療法はスタチンによる単剤療法に反応しない高脂血症患者にとって有効な治療法となる可能性があると考えられた。

30. AEGR-733-006 試験【参考資料】

5.3.5.1-6

30.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	中等度の高コレステロール血症患者に AEGR-733（ロミタピドメシル酸塩）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの安全性及び有効性をアトルバスタチンを単剤投与したときと比較して評価する、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験 （AEGR-733-006）
治験責任医師	William Patrick Jennings, MD, Dennis C. McCluskey, MD, Linda Murray, DO, Michelle Reynolds, MD, CPI, and Sheila Rodstein, MD
治験実施医療機関	5 施設（米国）
試験期間	2008 年 5 月 12 日～2008 年 8 月 29 日
開発の相	第 2 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、ヘルシンキ宣言（2008 年）、臨床試験の実施の基準（GCP）のための日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン E6 並びに米国連邦規則 21 条第 11、50、54、56 及び 312 章といった GCP に関するガイドラインに準拠して実施した。

30.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	<u>主目的</u> 4 週間及び 8 週間にわたりロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）とアトルバスタチン 20 mg を併用投与したときの血清リポたん白質に対する有効性を、アトルバスタチン 20 mg を単剤で投与したときと比較し、評価すること。有効性の主要評価項目は、投与 4 週後（Week 4）及び投与 8 週後（Week 8）における低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）の変化率とした。 <u>副次目的</u> Week 4 及び 8 における LDL-C 以外の血清リポたん白質（総コレステロール［TC］、トリグリセリド、高比重リポたん白質コレステロール［HDL-C］、非高比重リポたん白質コレステロール［non-HDL-C］、アポリポたん白質 B［Apo B］及び AI［Apo AI］）、高感度 C 反応性たん白質（hs-CRP）、体重及び胴囲のベースラインからの変化率、並びに Week 4 及び Week 8 における安全性の指標、全般的な安全性及び忍容性の指標を評価することとした。
試験の種類・デザイン	無作為化、二重盲検、多施設共同、並行群間比較試験
対象集団	中等度の高コレステロール血症患者
	<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 18～70 歳の男性又は女性

項目	内容
選択基準及び除外基準	2. 次の危険因子がない、又はいずれか 1 つを有する被験者で、ベースライン LDL-C（Visit 2 及び 3 で得られた LDL-C の平均値）が 160 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満である者（HDL-C が 60 mg/dL 以上である場合を負の危険因子とした） ・喫煙者 ・高血圧症（血圧 140/90 mmHg 超又は降圧剤を服用中） ・HDL 低値（40 mg/dL 未満） ・早発性冠動脈疾患（CHD）の家族歴（55 歳未満の男性 1 親等親族の CHD、65 歳未満の女性 1 親等親族の CHD） ・男性で年齢が 45 歳超、女性で年齢が 55 歳超 3. 選択基準 2.に示す危険因子を 2 つ以上有する被験者で、ベースライン LDL-C（Visit 2 及び 3 で得られた LDL-C の平均値）が 130 mg/dL 以上、250 mg/dL 未満である者（HDL-C が 60 mg/dL 以上である場合を負の危険因子とした） 4. Visit 2 及び 3 における空腹時トリグリセリドの平均値が 400 mg/dL 以下の者 5. 試験における全ての要求事項（特に治験薬投与レジメン）を理解する能力があり、かつ、遵守する意思がある者 6. 説明文書の内容を理解する能力があり、自らの意思で同意文書に署名した者 <u>除外基準</u> 以下の基準のいずれかに該当する被験者は、本試験の対象から除外することとした。 1. 妊娠中、授乳中、本試験期間中に妊娠を予定している、又は最近 3 ヵ月間に医学的に有効とされる避妊方法を適正に使用していなかった妊娠の可能性がある女性 （同意文書に署名した後、経口避妊薬及び子宮内避妊具又はバリア法と殺精子剤の併用など、2 種類の避妊方法を同時に使用することとした。） 2. Visit 1、2 又は 3 でコントロール不良の高血圧症（薬物療法下での収縮期血圧が 180 mmHg 超、拡張期血圧が 95 mmHg 超）を有する者 3. Visit 1 又は 4 で慢性腎不全（血清クレアチニン 2.5 mg/dL 超）を有する者 4. Visit 1 又は 4 で肝疾患の既往を有する、又はアミノ基転移酵素が基準値上限の 1.5 倍を超える者（異常値に関しては、事前承諾なしに再検査 1 回を実施可能とした。） 5. B 型肝炎又は C 型肝炎陽性の者 6. スクリーニング来院前 3 ヵ月以内に大きな外科手術を受けた者 7. New York Heart Association による機能分類で Class II から Class IV に分類される心不全を有する者 8. 過去 5 年以内に悪性腫瘍（皮膚の基底細胞がん又は扁平上皮がんを除く）の既往を有する者 9. 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、又は過去 12 ヵ月以内に本剤の臨床試験に参加した者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	10. 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 11. 定期的に 1 日に 1 杯以上飲酒している者 12. グレープフルーツジュースを定期的に飲用している者、又はシトクロム P450（CYP）3A4 によって代謝されることが知られている薬剤（シクロスポリン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、ヒト免疫不全ウィルス［HIV］プロテアーゼ阻害剤及び nefazodone）を現在投与している者 13. 他の脂質低下剤を投与している者（ウォッシュアウトまでは投与可） 14. 急性心血管疾患（CVD）を有する、又は過去 6 ヵ月以内に CVD の既往を有する者 15. 糖尿病を有する者 16. 空腹時の血糖値が 110 mg/dL 超の者 17. BMI が 40 kg/m^2 以上の者 18. 過敏性腸症候群などの重大な消化器症状を有する者 19. 魚油、ニコチン酸又は薬草を主成分とした減量製品を摂取している者（ウォッシュアウトまでは摂取可）
目標被験者数	50 例（25 例／群）
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（2.5 及び 5 mg カプセル） 2.5 mg カプセル：L0108400 5 mg カプセル　：L0108401
対照薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩のプラセボカプセル：L0108402 アトルバスタチン 20 mg 錠：L0109501 及び L0203365
投与方法	アトルバスタチン単剤群では、アトルバスタチン 20 mg 錠と本剤のプラセボカプセルを 1 日 1 回 8 週間経口投与した。本剤とアトルバスタチンの併用群では、アトルバスタチン 20 mg 錠と本剤 2.5 mg カプセルを 1 日 1 回 4 週間経口投与した。次いで、本剤を 5 mg に増量し、アトルバスタチン 20 mg 錠と本剤 5 mg カプセルを 1 日 1 回 4 週間経口投与した。いずれの群でも、被験者は夕食後 2 時間以上経過した後、低脂肪軽食と共に合計 2 カプセルを服用した。
併用薬及び併用療法	除外基準に記載されている薬剤の使用を禁止した。これらの薬剤による治療が必要とされる被験者は本試験の対象から除外した。 治験導入期に 35 日間の低脂肪食療法を行い、その後、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。
評価・検査項目	<u>有効性</u> 有効性の主要パラメータを LDL-C とし、主要評価項目を Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率とした。 更に、上記評価項目の推測統計を実施するために、Week 1、2 及び 6 における変化率の記述統計量を算出した。

項目	内容
評価・検査項目 （続き）	副次評価項目は、以下のパラメータの Week 4 及び 8 におけるベースラインからの変化率とした。 ・TC ・トリグリセリド ・HDL-C ・non-HDL-C ・Apo B ・Apo AI ・hs-CRP ・体重 ・胴囲 主要評価項目と同様に、Week 1、2 及び 6 における各パラメータの記述統計量を算出した。 安全性 安全性は、試験期間中又は治験薬投与の最終日から 28 日以内に発現した全ての有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、原因を問わない死亡、臨床検査値、身体所見及び消化器症状評価尺度（GSRS）スコアにより評価した。 臨床検査の評価項目として、包括的な代謝パネル（ナトリウム、カリウム、塩化物、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、総たん白質、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］、アラニン・アミノトランスフェラーゼ［ALT］、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビン）、完全血球算定（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量、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び白血球分画）、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間、血漿インスリン及び C ペプチド、並びに尿検査（顕微鏡検査及び外観の評価、グルコース、ケトン、ヘモグロビン、たん白質、亜硝酸塩、ビリルビン、比重、pH 及びウロビリノーゲン）を含めた。
評価・検査時期	表 30－1 のとおり
解析方法	有効性 主要評価項目について、Wilk-Shapiro の正規性の検定を行った。 LDL-C の変化率がほぼ正規分布していた場合には、分散分析（ANOVA）により投与群間の比較を行った。正規分布していなかった場合には、データをランク付けし、変換されたデータを分散分析に用いた。Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率は別々に解析した。 更に、それぞれの投与群内の経時変化の比較には、対応のある t 検定又は Wilcoxon の符号順位検定を用いた。 Week 4 及び 8 における LDL-C 以外の血清リポたん白質（TC、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C、Apo B、Apo AI、hs-CRP）、体重及び胴囲のベースラインからの変化率は、主要評価項目と同様に評価した。

項目	内容
	安全性 有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 9.0 を用いてコード化し、各有害事象を発現した被験者数及び発現率を器官別大分類（SOC）別及び基本語（PT）別に集計した。 重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象を要約した。また、治験薬の最終投与日から 28 日以内に死亡した被験者数及び発現率は投与群ごとに示すこととした。

表 30－1　試験スケジュール

Period	Diet Run-In			Treatment					
Visit	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Day	-35	-10	-7	0					
Week					1	2	4	6	8 or ET
Signed ICF	X								
Medical History	X								
Physical Examination[1]	X								X
12-Lead ECG	X			X					X
Vital Signs[2]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Calculation of BMI	X								
Fasting Lipid Profile[3]	X	X	X	X	X	X	X	X	X
hs-CRP				X	X	X	X	X	X
Safety Laboratory Tests[4]	X			X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test	X			X	X	X	X	X	X
Hepatitis B and C Testing	X								
Low-fat Diet Counseling	X	X	X	X	X	X	X	X	
Randomization				X					
Administer Study Medication				X			X		
Adverse Event Evaluation		X	X	X	X	X	X	X	X
Gastrointestinal and Satiety				X			X		X
Concomitant Medications	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Treatment Adherence					X	X	X	X	X
Reserve Laboratory Sample				X	X	X	X	X	X

ET = 早期中止、ECG = 心電図、BMI = 体格指数、hs-CRP = 高感度 C 反応性たん白質

1. 詳細な診察を Visit 1、Visit 9 及び／又は早期中止時に実施した。詳細な診察では、全身の外観、頭部・目・耳・鼻・喉頭、心臓、肺、腹部、リンパ節、四肢、神経系、筋骨格系及び皮膚の状態を評価した。
2. バイタルサインとして血圧、体重、胴囲、身長（Visit 1 のみ）及び脈拍数を測定した。
3. 空腹時の脂質パネルとして総コレステロール（TC）、低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）（トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の場合は算出値）、高比重リポたん白質コレステロール（HDL-C）、非高比重リポたんぱく質コレステロール（non-HDL-C）、超低比重リポたん白質コレステロール（VLDL-C）（トリグリセリドが 400 mg/dL 以下の場合は算出値）、トリグリセリド、アポリポたん白質 B（Apo B）及びアポリポたん白質 AI（Apo AI）を測定した。
4. 安全性の臨床検査項目は包括的代謝パネル（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、総ビリルビン）、完全血球算定（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、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血液分画検査）、プロトロンビン時間（PT）、部分トロンボプラスチン時間（PTT）、血漿中インスリン濃度、C-ペプチド及び尿検査（顕微鏡による検査及び外観の評価、グルコース、ケトン体、ヘモグロビン、たん白、亜硝酸塩、ビリルビン、比重、pH、ウロビリノーゲン）とした。

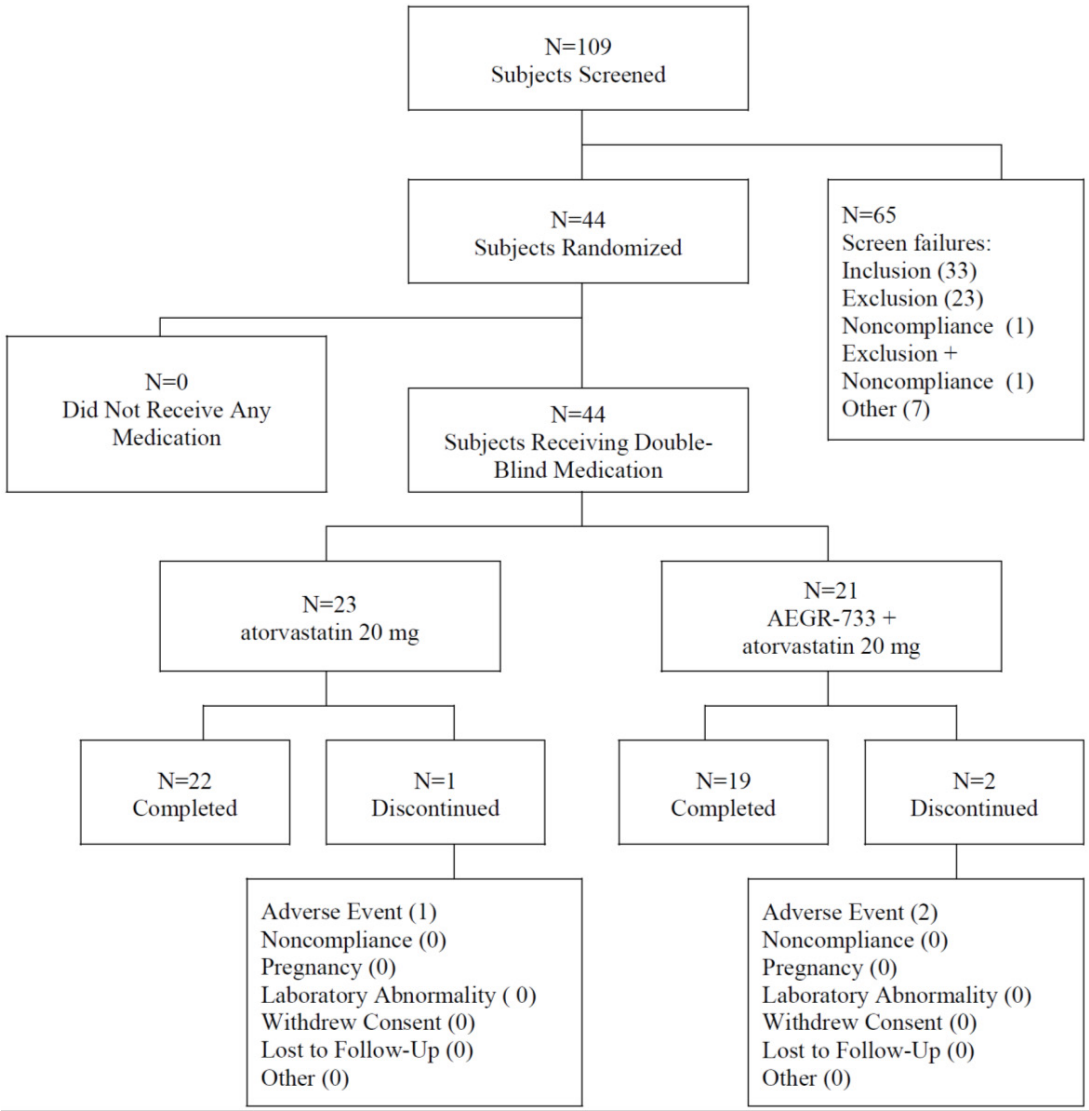
30.3 成績

30.3.1 被験者の内訳

本試験における被験者の内訳を図 30－1 に示す。

本試験では 109 例がスクリーニングを受け、44 例が無作為化された。このうち 41 例が本試験の Week 8 を完了した。試験を完了しなかった 3 例の中止理由はいずれも有害事象であった。3 例中 1 例は、アトルバスタチン単剤群に、別の 2 例は本剤とアトルバスタチンの併用群に無作為割付けされた被験者であった。

図 30－1　被験者の内訳



出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験　治験総括報告書　Figure 10.1.1

本試験の解析に用いたデータセットを表 30－2 に示す。

無作為化され 1 回以上治験薬の投与を受けた全 44 例を intent-to-treat（ITT）集団とし、有効性の解析に用いた。また、有効性の解析では、ITT 集団のうち事前に規定した治験実施計画書からの重大な逸脱（選択基準及び除外基準の違反、試験の中止、治験薬の服薬率が 80%未満又は 120%超）が認められなかった 38 例からなる Per Protocol 集団を対象とした解析も実施した。安全性の解析には、安全性解析対象集団（ITT 集団と同一）の 44 例を用いた。

表 30－2　解析に用いたデータセット

Data Set	atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)
Intent to Treat	23 (100.0)	21 (100.0)	44
Per Protocol	19 (82.6)	19 (90.5)	38
Safety	23 (100.0)	21 (100.0)	44

出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験　治験総括報告書　Table 11.1-1

30.3.2 被験者背景

安全性解析対象集団（ITT 集団と同一）の人口統計学的特性を表 30－3 示す。

被験者の平均年齢は、アトルバスタチン単剤群で 58.8 歳、本剤とアトルバスタチンの併用群で 57.8 歳であった。各投与群にはほぼ同数の男性及び女性が組み入れられ、両投与群共に被験者の 95%以上が白人であった。

両投与群の被験者の年齢、男性又は女性被験者の割合、及び民族又は人種の分布は同様であった。

表 30－3　人口統計学的特性－安全性解析対象集団

Characteristic	atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)	p-value[1]
Gender, n (%)				
Male	10 (43.5)	10 (47.6)	20 (45.5)	>0.999
Female	13 (56.5)	11 (52.4)	24 (54.5)	
Age, years	23	21	44	0.620
Mean ± SD	58.8 ± 6.22	57.8 ± 8.06	58.3 ± 7.09	
Median	58.2	59.0	58.7	
Min, Max	47.3, 69.8	43.2, 69.5	43.2, 69.8	
Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	18 (78.3)	18 (85.7)	36 (81.8)	0.701
Not Hispanic or Latino	5 (21.7)	3 (14.3)	8 (18.2)	
Race, n (%)				
American Indian or Alaska Native	0	0	0	>0.999
Asian	1 (4.3)	0	1 (2.3)	
Black or African American	0	1 (4.8)	1 (2.3)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	
White	22 (95.7)	20 (95.2)	42 (95.5)	

1. 連続変数の p 値は t 検定又は Wilcoxon の順位和検定に基づく p 値を示した。カテゴリ変数の p 値は、χ^2 検定又は Fisher の正確検定に基づく p 値を示した。
人種は「白人」と「白人以外」を比較した。該当する人種カテゴリーを複数選択することが可能であったため、各カテゴリーの合計は全被験者数を上回ることがある。

出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験　治験総括報告書　Table 11.2-1

ベースライン時に評価した CHD の危険因子の要約を表 30－4 に示す。

本剤とアトルバスタチンの併用群では喫煙者が多く、アトルバスタチン単剤群では年齢及び家族歴の危険因子を持った被験者が多かった。負の危険因子であるベースラインの HDL-C が 60 mg/dL 以上であった被験者は本剤とアトルバスタチンの併用群の方が多かったが、危険因子であるベースラインの HDL-C が 40 mg/dL 未満であった被験者数は両投与群で同数であった。全体的な危険因子スコアは両投与群で同様であった。

表 30－4　ベースライン時に評価した CHD の危険因子の要約－ITT 集団

		atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)
Cardiac Risk Factors, n (%)	Age > 45 for men; > 55 for women,	21 (91.3)	15 (71.4)	36
	Current cigarette smoker	1 (4.3)	5 (23.8)	6
	Hypertension; blood pressure >140/90 mm Hg or on antihypertensive therapy	9 (39.1)	10 (47.6)	19
	Family history (parents, siblings)	10 (43.5)	6 (28.6)	16
	Serum HDL-C < 40 mg/dL	6 (26.1)	6 (28.6)	12
Negative Risk Factor, n (%)	Serum HDL-C ≥ 60 mg/dL	2 (8.7)	4 (19.0)	6
Overall Score	N	23	21	44
	Mean ± SD	2.0 ± 0.98	1.8 ± 1.36	1.9 ± 1.17
	Median	2.0	2.0	2.0
	Min, Max	0.0, 4.0	0.0, 4.0	0.0, 4.0

カテゴリ変数の p 値は、必要に応じて χ^2 検定又は Fisher の正確検定を適宜用いて算出した。
人種は「白人」と白人以外を比較した。該当する人種カテゴリーを複数選択することが可能であったため、各カテゴリーの合計は全被験者数を上回ることがある。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 11.3-1

30.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

組入れ基準に適合した被験者（44 例）は、その時点で使用中の脂質低下剤の投与を中止し、治験責任（分担）医師から 35 日間の低脂肪食療法を遵守するよう指導された。食事療法導入期の後、米国コレステロール教育プログラム（NECP）の冠動脈性心疾患の危険因子である血清中脂質の適格基準に適合した被験者は、アトルバスタチン単剤群又は本剤とアトルバスタチンの併用群のいずれかに無作為割付された。アトルバスタチン単剤群（23 例）では、アトルバスタチン 20 mg 錠と本剤のプラセボカプセルを 1 日 1 回 8 週間経口投与した。本剤とアトルバスタチンの併用群（21 例）では、アトルバスタチン 20 mg 錠と本剤 2.5 mg カプセルを 1 日 1 回 4 週間経口投与した。次いで、本剤を 5 mg に増量し、アトルバスタチン 20 mg 錠と本剤 5 mg カプセルを 1 日 1 回 4 週間経口投与した。

ITT 集団での試験期間中の各来院における服薬遵守率の平均値は、アトルバスタチン単剤群では 93%以上、本剤とアトルバスタチンの併用群では 95%超であった。

30.3.4 有効性の結果

30.3.4.1 主要パラメータ

有効性の主要パラメータは LDL-C とし、主要評価項目を Week 4（本剤の用量 2.5 mg）及び Week 8（本剤の用量 5 mg）における LDL-C のベースラインからの変化率として、アトルバスタチン単剤群と本剤とアトルバスタチンの併用群とを比較した。

30.3.4.1.1 LDL-C

LDL-C のベースライン、Week 4 及び Week 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率を表 30－5 に示す。

アトルバスタチン単剤群での LDL-C の変化率は、Week 4 において−42.5%、Week 8 において−39.6%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）。本剤とアトルバスタチンの併用群での LDL-C の変化率も、Week 4 において−51.0%、Week 8 において−49.9%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも p<0.001）。

Week 4、Week 8 共に、本剤とアトルバスタチンの併用群での LDL-C の低下がより大きく、Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値には、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ p=0.004 及び p<0.001）。

表 30－5 LDL-C のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに
Week 4 及び 8 における LDL-C のベースラインからの変化率－ITT 集団

		atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)	p-value[1]
Baseline (mg/dL)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	178.7 ± 32.50	178.0 ± 24.86	178.4 ± 28.77	
	Median	185.0	181.0	181.5	
	Min, Max	117.0, 227.0	109.0, 214.0	109.0, 227.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	101.1 ± 22.22	83.7 ± 19.42	93.2 ± 22.51	
	Median	107.0	78.0	91.0	
	Min, Max	62.0, 148.0	64.0, 128.0	62.0, 148.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.004
	Mean ± SD	-42.5 ± 12.70	-51.0 ± 18.34	-46.3 ± 15.88	
	Median	-43.3	-54.5	-51.0	
	Min, Max	-63.0, -14.4	-65.3, 17.4	-65.3, 17.4	
Within-Group p-value[2]		<0.001	<0.001		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	107.5 ± 26.79	83.6 ± 29.71	96.4 ± 30.32	
	Median	100.0	77.0	91.0	
	Min, Max	68.0, 174.0	56.0, 173.0	56.0, 174.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	<0.001
	Mean ± SD	-39.6 ± 14.35	-49.9 ± 26.78	-44.4 ± 21.40	
	Median	-40.6	-57.5	-50.7	
	Min, Max	-58.1, -10.1	-69.5, 30.3	-69.5, 30.3	
Within-Group p-value[2]		<0.001	<0.001		

1. 実測値又は変化率における投与群間の比較は ANOVA に基づく p 値を示した。
2. 投与群内の比較は対のある t 検定又は Wilcoxon の符号順位検定に基づく p 値を適宜示した。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 11.5-1

30.3.4.2 副次パラメータ

有効性の副次パラメータは、TC、トリグリセリド、HDL-C、non-HDL-C、Apo B、Apo AI、hs-CRP、体重及び胴囲とし、Week 4（本剤の用量 2.5 mg）及び Week 8（本剤の用量 5 mg）における各パラメータのベースラインからの変化率をアトルバスタチン単剤群と本剤とアトルバスタチンの併用群とを比較した。

30.3.4.2.1 TC

TC のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における TC のベースラインからの変化率を表 30－6 に示す。

アトルバスタチン単剤群での TC の変化率は、Week 4 において−31.3%、Week 8 において−27.8%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。本剤とアトルバスタチンの併用群での TC の変化率も、Week 4 において−38.1%、Week 8 において−37.8%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

Week 4、Week 8 共に、本剤とアトルバスタチンの併用群での TC の低下がより大きく、Week 4 及び 8 における TC のベースラインからの変化率の平均値には、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.003$ 及び $p<0.001$）。

表 30－6 TC のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における TC のベースラインからの変化率－ITT 集団

		atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)	p-value[1]
Baseline (mg/dL)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	267.4 ± 39.93	265.6 ± 35.93	266.5 ± 37.64	
	Median	269.0	269.0	269.0	
	Min, Max	200.0, 344.0	178.0, 335.0	178.0, 344.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	182.4 ± 28.48	160.7 ± 28.50	172.6 ± 30.19	
	Median	179.0	154.0	173.5	
	Min, Max	127.0, 254.0	119.0, 226.0	119.0, 254.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.003
	Mean ± SD	-31.3 ± 9.23	-38.1 ± 15.38	-34.3 ± 12.71	
	Median	-33.0	-41.7	-36.3	
	Min, Max	-47.6, -13.0	-50.8, 18.0	-50.8, 18.0	
Within-Group p-value[2]		<0.001	<0.001		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	192.4 ± 30.66	159.2 ± 39.91	177.0 ± 38.62	
	Median	185.0	146.0	173.0	
	Min, Max	138.0, 252.0	110.0, 278.0	110.0, 278.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	<0.001
	Mean ± SD	-27.8 ± 12.01	-37.8 ± 22.89	-32.4 ± 18.36	
	Median	-29.2	-44.5	-37.2	
	Min, Max	-43.1, -0.8	-57.1, 27.5	-57.1, 27.5	
Within-Group p-value[2]		<0.001	<0.001		

1. 実測値又は変化率における投与群間の比較は ANOVA に基づく p 値を示した。
2. 投与群内の比較は対応のある t 検定又は Wilcoxon の符号順位検定に基づく p 値を適宜示した。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 11.5-2

30.3.4.2.2　トリグリセリド

トリグリセリドのベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率を表 30－7 に示す。

アトルバスタチン単剤群でのトリグリセリドの変化率は、Week 4 において−21.5%、Week 8 において−23.3%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。本剤とアトルバスタチンの併用群でのトリグリセリドの変化率も、Week 4 において−17.8%、Week 8 において−18.9%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（それぞれ $p=0.010$ 及び $p=0.023$）。

Week 4 及び 8 におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率の平均値に、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。

表 30－7 トリグリセリドのベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 におけるトリグリセリドのベースラインからの変化率－ITT 集団

		atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)	p-value[1]
Baseline (mg/dL)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	203.3 ± 90.30	203.9 ± 109.10	203.6 ± 98.53	
	Median	197.0	199.0	198.0	
	Min, Max	75.0, 398.0	65.0, 472.0	65.0, 472.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	151.5 ± 61.16	151.8 ± 67.12	151.7 ± 63.13	
	Median	155.0	129.0	145.0	
	Min, Max	61.0, 292.0	52.0, 297.0	52.0, 297.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.990
	Mean ± SD	-21.5 ± 18.31	-17.8 ± 28.32	-19.8 ± 23.14	
	Median	-21.7	-28.4	-23.5	
	Min, Max	-49.7, 28.0	-47.8, 62.9	-49.7, 62.9	
Within-Group p-value[2]		<0.001	0.010		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	151.1 ± 78.42	142.9 ± 63.55	147.3 ± 71.15	
	Median	151.5	131.0	143.0	
	Min, Max	50.0, 397.0	62.0, 312.0	50.0, 397.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	0.700
	Mean ± SD	-23.3 ± 21.20	-18.9 ± 36.16	-21.3 ± 28.80	
	Median	-22.1	-33.9	-23.4	
	Min, Max	-53.5, 25.6	-55.7, 73.8	-55.7, 73.8	
Within-Group p-value[2]		<0.001	0.023		

1. 実測値又は変化率における投与群間の比較は ANOVA に基づく p 値を示した。
2. 投与群内の比較は対応のある t 検定又は Wilcoxon の符号順位検定に基づく p 値を適宜示した。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 11.5-3

30.3.4.2.3 HDL-C

HDL-C のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における HDL-C のベースラインからの変化率を表 30－8 に示す。

アトルバスタチン単剤群での HDL-C の変化率は、Week 4 において 6.7%、Week 8 において 13.6%であり、ベースラインと比較して増加しており、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。本剤とアトルバスタチンの併用群では、Week 4、Week 8 共にほとんど変化が見られず、統計学的に有意な差は認められなかった。

Week 4、Week 8 共に、アトルバスタチン単剤群での HDL-C は増加しており、Week 4 及び 8 における HDL-C の変化率の平均値には、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.005$ 及び $p<0.001$）。

表 30－8　HDL-C のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに
Week 4 及び 8 における HDL-C のベースラインからの変化率－ITT 集団

		atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)	p-value[1]
Baseline (mg/dL)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	48.2 ± 10.32	47.3 ± 10.59	47.8 ± 10.34	
	Median	50.0	46.0	47.0	
	Min, Max	33.0, 70.0	34.0, 72.0	33.0, 72.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	51.0 ± 9.71	46.6 ± 10.49	49.0 ± 10.19	
	Median	48.0	44.0	48.0	
	Min, Max	36.0, 71.0	33.0, 66.0	33.0, 71.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.005
	Mean ± SD	6.7 ± 8.07	-1.9 ± 10.73	2.8 ± 10.21	
	Median	6.7	-2.1	2.9	
	Min, Max	-7.8, 24.3	-30.2, 14.7	-30.2, 24.3	
Within-Group p-value[2]		<0.001	0.452		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	54.7 ± 10.34	47.1 ± 10.52	51.1 ± 10.99	
	Median	56.5	46.0	54.0	
	Min, Max	36.0, 71.0	31.0, 64.0	31.0, 71.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	<0.001
	Mean ± SD	13.6 ± 10.36	-1.0 ± 13.39	6.8 ± 13.82	
	Median	13.4	-5.3	5.3	
	Min, Max	-2.9, 33.3	-20.6, 38.9	-20.6, 38.9	
Within-Group p-value[2]		<0.001	0.337		

1. 実測値又は変化率における投与群間の比較は ANOVA に基づく p 値を示した。
2. 投与群内の比較は対応のある t 検定又は Wilcoxon の符号順位検定に基づく p 値を適宜示した。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 11.5-4

30.3.4.2.4 non-HDL-C

non-HDL-C のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における non-HDL-C のベースラインからの変化率を表 30－9 に示す。

アトルバスタチン単剤群での non-HDL-C の変化率は、Week 4 において−39.6%、Week 8 において−36.9%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。本剤とアトルバスタチンの併用群での non-HDL-C の変化率も、Week 4 において−45.8%、Week 8 において−45.3%であり、ベースラインと比較して低下しており、統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）。

Week 4、Week 8 共に、本剤とアトルバスタチンの併用群での non-HDL-C の低下がより大きく、Week 4 及び 8 における non-HDL-C のベースラインからの変化率の平均値には、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（それぞれ $p=0.011$ 及び $p<0.001$）。