表 30－9　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－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	219.2 ± 36.12	218.2 ± 37.49	218.8 ± 36.35	
	Median	217.0	223.0	217.0	
	Min, Max	152.0, 294.0	122.0, 283.0	122.0, 294.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	131.3 ± 26.87	114.1 ± 26.25	123.5 ± 27.67	
	Median	131.0	113.0	122.0	
	Min, Max	80.0, 198.0	82.0, 178.0	80.0, 198.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.011
	Mean ± SD	-39.6 ± 10.78	-45.8 ± 17.68	-42.4 ± 14.47	
	Median	-40.6	-49.2	-46.0	
	Min, Max	-55.9, -16.4	-59.9, 19.7	-59.9, 19.7	
Within-Group p-value[2]		<0.001	<0.001		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	137.7 ± 28.83	112.1 ± 35.71	125.8 ± 34.31	
	Median	136.0	101.0	123.0	
	Min, Max	83.0, 191.0	79.0, 228.0	79.0, 228.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	<0.001
	Mean ± SD	-36.9 ± 13.86	-45.3 ± 26.35	-40.8 ± 20.78	
	Median	-40.2	-55.2	-47.9	
	Min, Max	-54.6, -6.9	-64.7, 35.2	-64.7, 35.2	
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 11.5-5

30.3.4.2.5 Apo B

Apo B 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 Apo B のベースラインからの変化率を表 30－10 に示す。

アトルバスタチン単剤群での Apo B の変化率は、Week 4 において−33.6%、Week 8 において−30.6%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 Apo B の変化率も、Week 4 において−37.7%、Week 8 において−37.2%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 8 では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 8 における non-HDL-C の変化率の平均値にのみ、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（$p=0.009$）。

表 30－10　Apo B 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 Apo B 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	162.3 ± 27.51	158.3 ± 27.07	160.4 ± 27.06	
	Median	155.0	160.0	156.5	
	Min, Max	111.0, 221.0	106.0, 227.0	106.0, 227.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	107.4 ± 22.73	97.3 ± 26.68	102.8 ± 24.81	
	Median	107.0	88.0	99.5	
	Min, Max	67.0, 162.0	68.0, 174.0	67.0, 174.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.070
	Mean ± SD	-33.6 ± 10.19	-37.7 ± 17.05	-35.5 ± 13.69	
	Median	-33.5	-39.7	-38.7	
	Min, Max	-53.1, -11.7	-52.1, 22.6	-53.1, 22.6	
Within-Group p-value[2]		<0.001	<0.001		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	112.8 ± 23.15	95.4 ± 31.81	104.7 ± 28.52	
	Median	109.0	82.0	102.0	
	Min, Max	67.0, 167.0	59.0, 194.0	59.0, 194.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	0.009
	Mean ± SD	-30.6 ± 12.95	-37.2 ± 27.21	-33.7 ± 20.79	
	Median	-34.8	-45.2	-39.0	
	Min, Max	-48.0, 2.1	-61.2, 38.7	-61.2, 38.7	
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 11.5-6

30.3.4.2.6 Apo AI

Apo AI 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 Apo AI のベースラインからの変化率を表 30－11 に示す。

アトルバスタチン単剤群での Apo AI の変化率は、Week 4 において 4.8%であり、ベースラインと比較して増加し、統計学的に有意であった（p=0.006）。Week 8 における Apo AI のベースラインからの変化率は 0.2%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。一方、本剤とアトルバスタチンの併用群での Apo AI の変化率は、Week 4 において−7.8%（p=0.001）、Week 8 において−12.6%（p<0.001）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=0.001 及び 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 Apo AI は低下しており、Week 4 及び 8 における Apo AI 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（いずれも p<0.001）。

表 30－11　Apo AI 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 Apo AI 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	160.8 ± 19.80	161.1 ± 26.84	161.0 ± 23.14	
	Median	165.0	158.0	160.5	
	Min, Max	117.0, 192.0	108.0, 198.0	108.0, 198.0	
Week 4 (mg/dL)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	168.2 ± 21.35	150.4 ± 23.68	160.2 ± 23.90	
	Median	164.0	142.0	158.0	
	Min, Max	125.0, 202.0	115.0, 191.0	115.0, 202.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	<0.001
	Mean ± SD	4.8 ± 7.53	-7.8 ± 8.85	-0.9 ± 10.26	
	Median	4.5	-4.7	-1.3	
	Min, Max	-10.3, 24.3	-24.6, 6.7	-24.6, 24.3	
Within-Group p-value[2]		0.006	0.001		
Week 8 (mg/dL)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	161.5 ± 25.90	142.6 ± 23.64	152.7 ± 26.35	
	Median	162.5	146.0	157.0	
	Min, Max	96.0, 206.0	100.0, 182.0	96.0, 206.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	<0.001
	Mean ± SD	0.2 ± 10.58	-12.6 ± 10.71	-5.7 ± 12.32	
	Median	0.7	-14.5	-5.7	
	Min, Max	-22.0, 20.3	-32.7, 5.4	-32.7, 20.3	
Within-Group p-value[2]		0.933	<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 11.5-7

30.3.4.2.7　hs-CRP

hs-CRP 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 hs-CRP のベースラインからの変化率を表 30－12 に示す。

アトルバスタチン単剤群での hs-CRP の変化率は、Week 8 において 7.2%と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（p=0.010）。Week 4 において hs-CRP の低下が見たれたが、その変化率は統計学的に有意なものではなかった。本剤とアトルバスタチンの併用群での hs-CRP は Week 4 及び 8 に増加したが、その変化率にはいずれも統計学的に有意な差は認められなかった。

Week 8 では本剤とアトルバスタチンの併用群での hs-CRP の増加がより大きく、Week 8 における hs-CRP の変化率の平均値にのみ、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.024）。

表 30－12　hs-CRP 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 hs-CRP 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/L)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	3.3 ± 3.88	2.3 ± 1.52	2.9 ± 3.01	
	Median	2.0	2.2	2.1	
	Min, Max	0.5, 17.7	0.6, 6.0	0.5, 17.7	
Week 4 (mg/L)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	2.8 ± 3.22	3.3 ± 4.38	3.0 ± 3.74	
	Median	1.6	1.8	1.7	
	Min, Max	0.3, 12.7	0.6, 18.3	0.3, 18.3	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.240
	Mean ± SD	-12.0 ± 43.21	60.5 ± 187.50	20.8 ± 133.30	
	Median	-25.8	0.0	-11.8	
	Min, Max	-60.9, 116.7	-73.3, 662.5	-73.3, 662.5	
Within-Group p-value[2]		0.072	0.963		
Week 8 (mg/L)	N	22	19	41	
	Mean ± SD	3.2 ± 4.12	2.6 ± 2.55	2.9 ± 3.46	
	Median	1.4	1.5	1.5	
	Min, Max	0.4, 15.6	0.5, 11.3	0.4, 15.6	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	19	41	0.024
	Mean ± SD	7.2 ± 120.31	19.1 ± 103.31	12.7 ± 111.53	
	Median	-27.2	-3.2	-17.6	
	Min, Max	-65.5, 447.8	-73.3, 413.6	-73.3, 447.8	
Within-Group p-value[2]		0.010	0.617		

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 11.5-8

30.3.4.2.8　体重

体重のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における体重のベースラインからの変化率を表 30－13 に示す。

アトルバスタチン単剤群での体重は、Week 4 においてほとんど変化がなく、Week 8 においてわずかな減少が見られたが、統計学的に有意なものではなかった。本剤とアトルバスタチンの併用群での体重の変化率は、Week 4 において−0.7%、Week 8 において−1.5%であり、ベースラインと比較して減少し、統計学的に有意であった（いずれも p=0.004）。

Week 4 における本剤とアトルバスタチンの併用群での体重の減少がより大きく、Week 4 における体重の変化率の平均値にのみ、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.012）。

表 30－13　体重のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における体重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 (lbs)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	175.4 ± 28.83	189.2 ± 34.48	182.0 ± 32.04	
	Median	173.0	187.4	181.0	
	Min, Max	125.2, 238.4	130.0, 251.2	125.2, 251.2	
Week 4 (lbs)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	175.6 ± 30.13	188.1 ± 37.31	181.2 ± 33.73	
	Median	174.5	183.6	175.9	
	Min, Max	124.8, 241.6	129.8, 252.4	124.8, 252.4	
% Change from Baseline to Week 4	N	23	19	42	0.012
	Mean ± SD	-0.0 ± 1.38	-0.7 ± 1.49	-0.3 ± 1.46	
	Median	0.0	-0.7	-0.3	
	Min, Max	-4.2, 1.9	-3.6, 3.9	-4.2, 3.9	
Within-Group p-value[2]		0.725	0.004		
Week 8 (lbs)	N	23	20	43	
	Mean ± SD	174.7 ± 28.73	188.4 ± 35.61	181.1 ± 32.46	
	Median	173.0	184.5	181.2	
	Min, Max	125.0, 237.6	127.2, 253.0	125.0, 253.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	23	20	43	0.058
	Mean ± SD	-0.4 ± 1.57	-1.5 ± 2.00	-0.9 ± 1.84	
	Median	-0.3	-1.6	-0.8	
	Min, Max	-4.0, 2.2	-5.4, 2.4	-5.4, 2.4	
Within-Group p-value[2]		0.240	0.004		

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 11.5-9

30.3.4.2.9　胴囲

胴囲のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における胴囲のベースラインからの変化率を表 30－14 に示す。

アトルバスタチン単剤群での胴囲は、Week 4、Week 8 共にほとんど変化が認められなかった。本剤とアトルバスタチンの併用群での胴囲の変化率は、Week 4、Week 8 共に−2.3%であり、ベースラインと比較して減少したが、Week 4 でのみ統計学的に有意であった（p=0.024）。

Week 4 における本剤とアトルバスタチンの併用群での胴囲の減少がより大きく、Week 4 における胴囲の変化率の平均値にのみ、統計学的に有意な差が認められた（p=0.019）。

表 30－14　胴囲のベースライン、Week 4 及び 8 での値、並びに Week 4 及び 8 における胴囲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 (in)	N	22	21	43	
	Mean ± SD	37.5 ± 3.92	39.7 ± 4.48	38.6 ± 4.30	
	Median	36.3	39.0	38.0	
	Min, Max	32.0, 45.0	30.0, 48.0	30.0, 48.0	
Week 4 (in)	N	23	19	42	
	Mean ± SD	37.2 ± 4.27	38.9 ± 4.16	38.0 ± 4.25	
	Median	37.0	38.0	37.1	
	Min, Max	27.5, 44.8	29.0, 46.0	27.5, 46.0	
% Change from Baseline to Week 4	N	22	19	41	0.019
	Mean ± SD	0.6 ± 3.53	-2.3 ± 4.08	-0.7 ± 4.02	
	Median	0.2	-2.3	0.0	
	Min, Max	-5.3, 9.0	-13.3, 5.7	-13.3, 9.0	
Within-Group p-value[2]		0.438	0.024		
Week 8 (in)	N	23	21	44	
	Mean ± SD	36.9 ± 4.12	38.7 ± 4.03	37.8 ± 4.13	
	Median	36.0	38.0	37.3	
	Min, Max	29.5, 44.3	28.3, 47.0	28.3, 47.0	
% Change from Baseline to Week 8	N	22	21	43	0.200
	Mean ± SD	-0.6 ± 3.18	-2.3 ± 5.20	-1.4 ± 4.32	
	Median	0.0	-1.4	-0.7	
	Min, Max	-8.2, 6.0	-18.2, 5.7	-18.2, 6.0	
Within-Group p-value[2]		0.384	0.056		

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 11.5-10

30.3.5 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（44 例）を用いた。

30.3.5.1 有害事象

有害事象は MedDRA Version 9.0 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。

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。ただし、重篤な有害事象の場合には、生命を脅かすもの／機能障害（Life threatening/disabling）又は死亡（Death）を加えた 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（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）

30.3.5.2 有害事象の概要

本試験で報告された有害事象の要約を表 30－15 に示す。

全体では、44 例中 35 例（79.5%）に有害事象が発現した。有害事象を発現した 35 例の内訳は、アトルバスタチン単剤群で 19 例、本剤とアトルバスタチンの併用群で 16 例であった。

本試験の導入期において、全体で 9 例が有害事象を発現した。重篤な有害事象は 1 例で、重症度が高度の有害事象は 2 例で発現した。また、本試験の治験薬投与開始後には、全体で 34 例が有害事象を発現した（アトルバスタチン単剤群：18 例、本剤とアトルバスタチンの併用群：16 例）。重症度が高度の有害事象は 3 例で発現し、このうちの 2 例は本剤とアトルバスタチンの併用群で報告された。いずれの投与群でも治験薬投与開始後に重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全体で 23 例に認められた（アトルバスタチン単剤群：11 例、本剤とアトルバスタチンの併用群：12 例）。

なお、本試験では死亡例の報告はなかった。

表 30－15　有害事象の要約

	atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)
Any AE[a] n (%)	19 (82.6)	16 (76.2)	35 (79.5)
Serious	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Severe	3 (13.0)	2 (9.5)	5 (11.4)
Related to Study Drug[b]	11 (47.8)	12 (57.1)	23 (52.3)
Pre-treatment Emergent	5 (21.7)	4 (19.0)	9 (20.5)
Serious	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Severe	2 (8.7)	0	2 (4.5)
Related to Study Drug	0	0	0
Treatment-Emergent	18 (78.3)	16 (76.2)	34 (77.3)
Serious	0	0	0
Severe	1 (4.3)	2 (9.5)	3 (6.8)
Related to Study Drug	11 (47.8)	12 (57.1)	23 (52.3)

a. 同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、当該被験者の集計表では 1 回のみカウントした。
b. 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（Definite）」、「おそらく関連あり（Probable）」、「関連があるかもしれない（Possible）」と判定された事象が含まれる。因果関係が「不明（Unknown/missing）」の場合は因果関係が否定できない有害事象に分類した。.

出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 12.1-1

30.3.5.2.1 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 30－16 に示す。

全体では、44 例中 34 例に TEAE が発現した。TEAE を発現した 34 例の内訳は、アトルバスタチン単剤群で 18 例、本剤とアトルバスタチンの併用群で 16 例であった。

各投与群の約半数で胃腸障害（SOC）の事象が認められた。最も発現率が高かった胃腸障害は下痢（29.5%［13/44 例］）であり、次いで、鼓腸（13.6%［6/44 例］）、悪心（11.4%［5/44 例］）の順で発現率が高かった。これらの胃腸障害の事象は本剤とアトルバスタチンの併用群でより多く認められ、下痢を発現した 13 例中 10 例、鼓腸を発現した 6 例中 4 例、及び悪心を発現した 5 例中 3 例はいずれも本剤とアトルバスタチンの併用群の被験者であった。

胃腸障害以外で発現率が 10%以上であった SOC は、神経系障害（13.6%［6/44 例］）及び臨床検査（20.5%［9/44 例］）であった。最も発現率が高かった神経系障害は頭痛（11.4%［5/44 例］）であり、頭痛を発現した 5 例中 3 例は本剤とアトルバスタチンの併用群の被験者であった。また、臨床検査の事象を発現した 9 例中 5 例では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（9.1%［4/44 例］）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.3%［1/44 例］）が認められ、いずれも本剤とアトルバスタチンの併用群であった。

表 30－16　本試験で報告された全ての TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Version 9.0 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR-733 + Atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)
Any Adverse Event		18 (78.3)	16 (76.2)	34 (77.3)
Ear and labyrinth disorders	**耳および迷路障害**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (2.3)**
Vertigo	回転性めまい	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Eye disorders	**眼障害**	**2 (8.7)**	**0**	**2 (4.5)**
Vision blurred	霧視	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Vitreous floaters	硝子体浮遊物	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**11 (47.8)**	**10 (47.6)**	**21 (47.7)**
Abdominal distension	腹部膨満	3 (13.0)	1 (4.8)	4 (9.1)
Abdominal pain	腹痛	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Constipation	便秘	2 (8.7)	1 (4.8)	3 (6.8)
Diarrhoea	下痢	3 (13.0)	10 (47.6)	13 (29.5)
Dyspepsia	消化不良	0	3 (14.3)	3 (6.8)
Faeces hard	硬便	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Flatulence	鼓腸	2 (8.7)	4 (19.0)	6 (13.6)
Frequent bowel movements	排便回数増加	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Gastrooesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患	1 (4.3)	0	1 (2.3)

表 30－16 本試験で報告された全ての TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Version 9.0 **System Organ Class** Preferred Term	**器官別大分類** 基本語	Atorvastatin 20 mg (N=23)	AEGR−733+ Atorvastatin 20 mg (N=21)	Total (N=44)
Nausea	悪心	2 (8.7)	3 (14.3)	5 (11.4)
Stomach discomfort	胃不快感	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (4.5)
Vomiting	嘔吐	0	1 (4.8)	1 (2.3)
General disorders and administration site conditions	**全身障害および投与局所様態**	**2 (8.7)**	**1 (4.8)**	**3 (6.8)**
Cyst	嚢胞	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Lethargy	嗜眠	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**1 (4.3)**	**3 (14.3)**	**4 (9.1)**
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Urinary tract infection	尿路感染	0	3 (14.3)	3 (6.8)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (8.7)**	**0**	**2 (4.5)**
Foot fracture	足骨折	2 (8.7)	0	2 (4.5)
Investigations	**臨床検査**	**3 (13.0)**	**6 (28.6)**	**9 (20.5)**
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (19.0)	4 (9.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (4.5)
C−reactive protein increased	Ｃ―反応性蛋白増加	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (4.8)	1 (2.3)
White blood cells urine positive	尿中白血球陽性	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (4.3)**	**1 (4.8)**	**2 (4.5)**
Anorexia	食欲不振	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Type 2 diabetes mellitus	２型糖尿病	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**1 (4.3)**	**1 (4.8)**	**2 (4.5)**
Back pain	背部痛	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Myalgia	筋痛	0	1 (4.8)	1 (2.3)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**3 (13.0)**	**3 (14.3)**	**6 (13.6)**
Headache	頭痛	2 (8.7)	3 (14.3)	5 (11.4)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Psychiatric disorders	**精神障害**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (2.3)**
Insomnia	不眠症	1 (4.3)	0	1 (2.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**0**	**2 (9.5)**	**2 (4.5)**
Dermal cyst	皮膚嚢腫	0	2 (9.5)	2 (4.5)

a. 同一被験者が同一の有害事象を複数回発現した場合、当該被験者の集計表では 1 回のみカウントした。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 14.3.2

本試験では、重症度が高度の有害事象は 5 例で 5 件が報告された。5 件中 2 件は導入期に発現し、1 件は右大腿部裂傷、別の 1 件は憩室炎の再燃（重篤な有害事象としても報告された）であった。5 件中 3 件は治験薬投与開始後に発現し、胃食道逆流症（アトルバスタチン単剤群）、下痢（本剤とアトルバスタチンの併用群）及び胃腸炎（本剤とアトルバスタチンの併用群）が各 1 件であった。重症度が高度の有害事象のうち、治験責任医師により治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」と判定されたものはなかった（出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Section 12.2.1.3.1）。

30.3.5.2.2 死亡

本試験では死亡例は認められなかった。

30.3.5.2.3 その他の重篤な有害事象

本試験で認められた重篤な有害事象を表 30－17 に示す。

本試験の導入期に、アトルバスタチン単剤群の 1 例で重篤な有害事象として憩室炎の再燃が発現した。治験責任医師により当該事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

なお、本試験の治験薬投与開始後に、重篤な有害事象（重篤な TEAE）は認められなかった。

表 30－17 重篤な有害事象－安全性解析対象集団

Site	Subject Number	Treatment Group	Verbatim [MedDRA Preferred Term]	Relationship to Study Drug	Severity	Outcome
04	007	atorvastatin 20 mg	Flare of Diverticulitis	Not related	Severe	Ongoing[1]

1 本事象の試験終了時の転帰は「継続中（ongoing）」であったが、その後完全に回復した。
出典：5.3.5.1-6 AEGR-733-006 試験 治験総括報告書 Table 12.2-1

30.3.5.2.4 その他の重要な有害事象

本試験では 3 例が TEAE により試験を中止した。試験の中止に至った有害事象として、アトルバスタチン単剤群の 1 例では C－反応性蛋白増加が認められ、本剤とアトルバスタチンの併用群の 2 例では、1 例で肝酵素上昇が、別の 1 例で腹痛、下痢、消化不良及び鼓腸が認められた。

30.3.5.2.5 有害事象の叙述

本試験の導入期に発現した重篤な有害事象の詳細を以下に示す。

被験者番号 04-007（重篤な有害事象：憩室炎の再燃）

当該被験者は、脂質異常症を有する 53 歳の白人男性で、憩室症及び憩室炎の病歴を有していた。被験者は[redacted]年 5 月 21 に本試験に登録され、 同 年*6 月 25 日にアトルバスタチンの投与を開始した。本試験のスクリーニング期間中、被験者は消化器症状を訴えていなかった。 同 年*6 月 19 日、被験者は定期検査のため主治医の診察を受けたところ、腹部に異常が認められたため、シプロ及びフラジールが処方されていた。当該被験者は治験コーディネーターに、本試験のスクリーニング以降症状は悪化していないと報告していた。被験者は新規の有害事象の発現を否定したが、その前の週の GSRS では、軽度の上腹部痛、胸焼け、腹部膨満、おくび、放屁、便秘及び硬便、並びに中等度の悪心や排便時不快感などの複数の症状が記録されていた。治験責任（分担）医師は、被験者は無作為化からの除外理由となる臨床的に問題のある症状は発現していないと判断し、当該被験者はアトルバスタチン単剤群に無作為割付けされ、治験薬の投与が開始された。
Visit 7 に、当該被験者は手術を受ける予定がある旨を治験コーディネーターに連絡した。同 年 *7 月 23 日、被験者は中止時来院のために治験実施施設に来院した。治験薬の最終投与日は、 同 年 *7 月 22 日であった。 同 年 *7 月 25 日、被験者は腹腔鏡下低位前方結腸切除術を受けるため入院し、 同 年*7 月 30 日に退院した。
当該事象は治験薬の投与開始前（ 同 年 *6 月 23 日）に発現していたものと判断された。術後の診断は急性憩室炎を伴う慢性憩室性疾患であった。治験責任（分担）医師は当該事象の重症度を高度、治験薬との因果関係を「関連なし」と判定した。当該被験者は回復した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

30.3.5.3 臨床検査値

30.3.5.3.1 血液検査

アトルバスタチン単剤群、本剤とアトルバスタチンの併用群共に、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及び白血球数、絶対好中球数、好中球の桿状核球数及び分葉核球数、好塩基球数、好酸球数及びリンパ球数の平均値はわずかに変化した、又は全く変化が見られず、投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。

アトルバスタチン単剤群、本剤とアトルバスタチンの併用群共に、プロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間のベースラインからの変化はわずかであり、各評価時点でのプロトロンビン時間及び部分トロンボプラスチン時間の平均値は両投与群で同程度であった。

30.3.5.3.2 生化学検査

アトルバスタチン単剤群、本剤とアトルバスタチンの併用群共に、ナトリウム、カリウム、塩化物、グルコース、クレアチニン、カルシウム、総たん白質、アルブミン、アルカリホスファターゼ及び総ビリルビンの平均値はわずかに変化した、又は全く変化が見られず、投与群間に臨床的に意義のある差は認められなかった。各検査項目で得られた値はいずれも基準範囲内であった。

各投与群の血中尿素窒素は基準範囲内（5～20 mg/dL）であり、臨床的に意義のある変化は認められなかった。

本剤とアトルバスタチンの併用群での ALT の平均値は、ベースラインの 26.0 U/L から Week 4（本剤の用量 2.5 mg）の 33.8 U/L、Week 8（本剤の用量 5 mg）の 55.2 U/L へと上昇した。アトルバスタチン単剤群での ALT の平均値は、ベースラインの 25.9 U/L から Week 4 の 24.7 U/L、Week 8 の 26.0 U/L へと推移し、ほとんど変化が見られなかった。

本剤とアトルバスタチンの併用群での ALT の平均値は、本剤 2.5 mg 投与時には基準値上限であり、5 mg 投与時には基準値上限を上回った。本剤とアトルバスタチンの併用群での ALT の平均値は、本剤 5 mg 投与時の値にばらつきが大きく（15.0～155.0 U/L）、平均値の標準偏差（± 41.67 U/L）はアトルバスタチン単剤群の投与期間中の値（10.0～57.0 U/L［± 12.97 U/L］）よりもかなり大きかった。本剤 2.5 mg 投与時の ALT の中央値は基準範囲内であったが、5 mg 投与時の ALT の中央値は基準値上限の 1.5 倍の範囲内であった。

本剤とアトルバスタチンの併用群での AST の平均値は、ベースラインの 24.9 U/L から Week 4（本剤の用量 2.5 mg）の 29.5 U/L 及び Week 8（本剤の用量 5 mg）の 39.6 U/L へと上昇したのに対して、アトルバスタチン単剤群での AST の平均値は、ベースラインの 24.7 U/L から Week 4 の 23.3 U/L、Week 8 の 25.7 U/L へと推移し、ほとんど変化が見られなかった。

本剤とアトルバスタチンの併用群での AST の平均値は、本剤 2.5 mg 投与時には基準範囲内であり、5 mg 投与時には基準値上限であった。本剤とアトルバスタチンの併用群の AST の中央値は、いずれの用量の投与時でも基準範囲内であった。

アトルバスタチン単剤群及び本剤とアトルバスタチンの併用群での C ペプチド、インスリン及びグルコースの平均値は同程度であり、両投与群共に、ベースラインと比較してわずかに変化した、又は全く変化が見られなかった。

30.3.5.3.3 尿検査

アトルバスタチン単剤群及び本剤とアトルバスタチンの併用群では、いずれの尿検査結果にも臨床的に意義のある変化は見られなかった。

30.3.5.4 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

アトルバスタチン単剤群及び本剤とアトルバスタチンの併用群では、バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった。

GSRS の各下位尺度（下痢、消化不良、便秘、腹痛及び酸逆流）のスコアについて、ベースラインからの変化を評価した結果､5 項目のいずれも 2 未満の低いスコアであった。この結果は、投与群又は本剤の用量にかかわらず、被験者に発現した症状の重症度は高度でなく、その発現率も高くなかったことを示している。下痢、消化不良及び便秘スコアの平均値について、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。酸逆流スコアは､Week 4（本剤の用量 2.5 mg）において､本剤とアトルバスタチンの併用群（1.5 ± 0.98）でアトルバスタチン単剤群（1.1 ± 0.23）よりも高く､統計学的に有意であった（p=0.044）。また、腹痛スコアは、Week 8（本剤の用量 2.5 mg）において、本剤とアトルバスタチンの併用群（1.6 ± 1.01）でアトルバスタチン単剤群（1.1 ± 0.18）よりも高く、統計学的に有意であった（p=0.019）。

30.3.6 結論

中等度の高コレステロール血症患者を対象として、アトルバスタチン 20 mg に加えて本剤 2.5 mg 又は 5 mg を投与したとき、アトルバスタチンの単剤投与により達成された LDL-C、TC 及び non-HDL-C の低下が更に増大した。これらの統計学的に有意な血清中脂質に対する効果は用量依存的であり、かつ、臨床的に意義がある。本剤とアトルバスタチンの併用群でのトリグリセリドは、アトルバスタチン単剤群と同程度に低下し、統計学的に有意であった。本剤とアトルバスタチンの併用群での HDL-C はアトルバスタチンの単剤投与で認められたような増加は示されなかったものの悪影響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の安全性プロファイルは、下痢及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現率が高かったことを除き、アトルバスタチンを単剤投与したときと同様であった。

31. AEGR-733-101 試験【参考資料】

5.3.3.4-8

31.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	健康被験者を対象として CYP3A4 の中等度の誘導薬であるモダフィニルがロミタピドの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 1 相、非盲検、投与順固定、薬物相互作用試験 （AEGR-733-101）
治験責任医師	[redacted]
治験実施医療機関	[redacted]
試験期間	[redacted]年 8 月 19 日～[redacted]年 10 月 20 日
開発の相	第 1 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）に関する日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の原則に則って実施された。

31.2 試験方法

項目	内容
試験の目的	主要目的 健康被験者を対象として、ロミタピドメシル酸塩（以下、本剤）並びに主要代謝物 M1 及び M3 の薬物動態に対するシトクローム P450（CYP）3A4 の中等度の誘導薬であるモダフィニルの影響を評価すること。 副次目的 本剤を単独､又はモダフィニルと併用投与したときの安全性及び忍容性を検討すること。
試験の種類・デザイン	単一施設、非盲検、2 期、投与順固定、2 群比較
対象集団	年齢 18 歳以上 55 歳以下、BMI 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下、体重が 110 ポンド（50 kg）超の喫煙していない健康な男性及び女性被験者
選択基準及び除外基準	選択基準 以下の基準に全て適合する場合、本試験の対象として適格とした。 1. 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男性及び女性 2. スクリーニング時の BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下で､体重が 110 ポンド（50 kg）超の者 3. スクリーニング時の既往歴調査、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見の結果、治験責任医師が健康状態は良好であると判断した者

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	4. 男性被験者の場合、不妊であるか、試験実施施設入所時から試験終了後 90 日の間、医学的に認知されている避妊方法（殺精子剤入り男性用コンドームを使用、又は女性パートナーが不妊、若しくは女性パートナーが殺精子剤入りの子宮内避妊具、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入り避妊用スポンジ、殺精子剤入りペッサリー、殺精子剤入り子宮頸管キャップ、膣内避妊具又は避妊薬［経口薬、埋め込み型、経皮薬又は注射薬］の使用に合意）を使用することに同意し、試験実施施設入所時から本剤の最終投与後 90 日の間、精子提供を行わないことに同意した男性 5. スクリーニング時及び試験実施施設入所時の妊娠検査の結果が陰性の女性 妊娠する可能性がある女性の場合は初回投与（Day 1）の 30 日前から試験終了後 2 ヵ月の間、医学的に認知されている避妊方法を使用することに同意した女性、外科的手術（子宮摘出、卵管結紮、両側卵巣摘出）により妊孕力を喪失している女性、又は閉経している女性（12 ヵ月連続で無月経、且つ血漿中の卵胞刺激ホルモン値が 40 IU/mL 超） 医学的に認知されている避妊方法には、殺精子剤入りの子宮内避妊具（初回投与前に留置から 3 ヵ月以上経過していること）、殺精子剤入り女性用コンドーム、殺精子剤入りペッサリー／子宮頸管キャップ又は殺精子剤入り避妊用スポンジを使用、若しくは男性パートナーが殺精子剤入り男性用コンドームの使用に合意、男性パートナーが不妊、又は自制（自制を報告する被験者は、試験期間中に性行為を行う場合には、他のバリア避妊法を使用することに更に合意する）を含む。経口避妊薬、避妊用パッチ、膣リング、皮下ホルモン剤、ホルモン注射による避妊方法は、上記のバリア避妊法と併用する場合に限り許容された。ホルモン剤による避妊は、初回投与前に使用から 3 ヵ月以上経過していることとした。 試験実施施設入所時から本剤の最終投与後 90 日の間､卵子提供を行わないことに同意した女性 6. 治験実施計画書の要件を全て遵守することに同意する者 7. 説明文書の内容を理解し、同意書に署名する意思がある者 <u>除外基準</u> 以下の基準のいずれかに該当する場合には､本試験の対象から除外することとした。 1. 代謝、アレルギー、皮膚、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管系（左心室肥大又は僧帽弁逸脱を含む）、胃腸系、神経系、精神系が問題となる既往又は臨床症状を有すると治験責任医師が判断した者 2. 精神病、大うつ病、躁病、自殺念慮の既往、又は自殺の家族歴を有する者 3. トゥレット症候群の既往を有する者 4. 原因不明の肝機能検査値異常の継続を含め､現在肝疾患を有する者 5. 経口投与した薬剤の吸収及び／又は排泄に影響を及ぼす可能性のある胃又は腸管の手術歴、若しくは切除歴がある者（虫垂切除術、胆嚢摘出術及びヘルニアの修復は除く）

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	6. ジルベール症候群の既往を有する者、又はスクリーニング時及び初回投与前にジルベール症候群を疑う臨床検査値異常が認められた者 7. ナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症、交代勤務障害の既往を有する者 8. QTcF が 450 ms 超、若しくは QTc 延長又はブルガダ症候群の既往など、スクリーニング時に臨床的に問題となる 12 誘導心電図の異常を有すると治験責任医師が判断した者 9. クレアチンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ又はアラニンアミノトランスフェラーゼの基準値上限の 1.5 倍以上の上昇、若しくはビリルビンの基準値上限を超える上昇が認められる者（基準値範囲外となった検査では治験責任医師の判断で再検査を行う） 10. スクリーニング時の検査で、HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1 抗体又は HIV-2 抗体が陽性であった者 11. 初回投与前 14 日以内に何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）／一般用医薬品（ハーブ系サプリメント及び栄養補助食品を含む）を使用した者（セントジョーンズワートを含む CYP3A4 酵素誘導薬又は阻害薬は 30 日以内） 12. 投与前 72 時間以内に、グレープフルーツジュースを摂取、若しくはアルコール、カフェイン又はキサンチンを含有する製品を摂取した者 13. 喫煙者、若しくはスクリーニング前 6 ヵ月以内にタバコ又はニコチンを含有する製品を使用した者 14. 試験前 2 年以内にアルコール乱用又は薬物乱用の既往を有する者 15. スクリーニング時又は試験実施施設入所時の検査で、薬物乱用、アルコール又はコチニン（検査時点での喫煙を示す）が陽性であった者 16. 投与前 24 時間以内又は試験期間中に激しい運動又はコンタクトスポーツをする者 17. 投与前 30 日以内に 450 mL 超の全血献血又は成分献血を行った者 18. 本試験に関連する薬剤、及び／又は食品に対するアレルギー（治験薬に対するアレルギー又は試験実施施設の標準食摂取が困難な重大な食物アレルギー）を有する者 19. 第 1 期のベースライン（試験実施施設入所時）前 30 日以内に他の治験の治験薬投与を受けた者 20. 治験責任医師が本試験への参加が適切ではないと判断した者
目標被験者数	18 例
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（20 mg カプセル）：L0504030
併用薬、ロット番号	モダフィニル（200 mg 錠）：3122901A

項目	内容
投与方法	本剤及びモダフィニルを以下のスケジュールに従って投与した。 第 1 期：Day 1 の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を投与した。 第 2 期：Day 12 から Day 22 の朝（Day 15 の本剤投与から約 12 時間後に相当する時刻）に、モダフィニル 200 mg を 1 日 1 回投与した。Day 15 の夕食から 2 時間以上経過した後、本剤 20 mg を投与した。 Day −1 から Day 3（第 1 期）まで、及び Day 14 から Day 17（第 2 期）まで脂質の総カロリーが 20%未満の低脂質食を摂取し、他の試験日には標準食を摂取した。 各投与期の本剤の投与の間に、14 日間の休薬期間を設けた。
併用薬及び併用療法	初回投与 14 日前から試験終了時まで、何らかの処方薬（ホルモン避妊薬を除く）／一般用医薬品（ハーブ系サプリメント及び栄養補助食品を含む）の使用を禁止した。また、初回投与 30 日前から試験終了時まで、セントジョーンズワートを含む CYP3A4 酵素誘導薬又は阻害薬の使用を禁止した。
評価・検査項目	有効性 該当せず（本試験では有効性を検討しなかった） 薬物動態 • Day 1 及び 15（本剤投与日）の下記時点の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の濃度の測定 血液検体採取： 投与前（本剤投与前 30 分以内）、並びに本剤投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後（第 2 期の投与 12 時間後検体は Day 16 のモダフィニル投与前に採取した） 薬物動態パラメータの算出（ノンコンパートメント解析）： 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-inf}）、時間 0 から最終定量可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、最終相の消失速度定数（λ_z）、最終相の消失半減期（$t_{1/2}$、可能な場合に算出） • 第 2 期の Day 12、14、16、18、20 及び 22 のモダフィニル投与前 30 分以内の血漿中モダフィニル、モダフィニルアシッド及びモダフィニルスルホンの測定（定常状態到達を確認するため） 安全性 • 有害事象 • 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査） • バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧及び心拍数） • 12 誘導心電図 • 身体所見
評価・検査時期	表 31-1 のとおり

項目	内容
解析方法	薬物動態の解析： 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度の記述統計量を算出した。 投与を固定効果とした線形混合モデルを用いて、本剤を単独投与したとき（Day 1、第 1 期）、及び本剤をモダフィニルと併用投与したとき（Day 15、第 2 期）の血漿中ロミタピド、M1 及び M3 の自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、及び C_{max}）の幾何平均値の比、及びその 90%信頼区間を算出し、血漿中ロミタピドの薬物動態に及ぼすモダフィニルの影響を評価した。 安全性の解析： 安全性評価項目の要約統計量を算出した。安全性データについて正式な統計解析を行わなかった。

表 31-1　試験スケジュール

	Screening	Baseline Period 1 (Check-in)	Period 1		Washout[a]	Baseline Period 2	Period 2			
Study Days	–28 to –2	–1	1	2 to 8	9 and 10	11	12 to 14	15	16 to 21	Study Completion/ET 22[b]
Informed consent	X									
Inclusion/exclusion criteria	X	X								
Demographics	X									
Medical history	X	X								
Prior medications	X	X								
Physical examination[c]	X									X
Height, weight, and body mass index	X									
Vital sign measurements[d]	X	X	X	X		X		X	X	X
12-lead electrocardiogram	X									X
Serology[e]	X									
Clinical laboratory testing[f]	X	X				X	D14			X
Urine drug screen[g]	X	X								
Serum pregnancy test (all female subjects)	X	X								X
Follicle-stimulating hormone test (optional test for female subjects)	X									
Admission to the study site		X								
Confined to the study site		X	X	X	X	X	X	X	X	
Low-fat diet[h]		X	X	D2/D3			D14	X	D16/D17	
Lomitapide administration[i]			X					X		
Modafinil administration[j]							X	X	X	X
Lomitapide PK blood sampling[k]			X	X				X	X	X
Modafinil PK blood sampling[l]							D12/D14		D16/D18/D20	X
Adverse events assessment			←							→
Concomitant medications			←							→
Discharge from the study site										D23[b]

略号：D = Day、ET = 試験の早期中止、PK = 薬物動態

a. 第 1 期と第 2 期の本剤の投与の間に 14 日間の休薬期間を設けた。休薬期間中も被験者は試験実施施設に滞在した。

b. 試験終了の試験手順は Day 22 に終了するが、薬物動態用の最終の検体採取が Day 22 の夜遅いため、被験者は一晩試験実施施設に滞在し、Day 23 の朝に退所した。

c. 試験中の診察は、治験責任医師の判断により必要に応じて実施した。

d. バイタルサイン（呼吸数、口腔体温、座位血圧及び心拍数）をスクリーニング時に測定した。座位血圧及び心拍数を各期のベースライン（Day −1 及び 11）、本剤投与前（0 時間）並びに投与約 24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に測定した。

e. 血清学検査として HBs 抗原、HCV 抗体、HIV-1 抗体及び HIV-2 抗体を測定した。

f. 臨床検査として血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査を実施した。

g. 薬物スクリーニング尿検査では、アルコール検査をスクリーニング時に実施せず、Day −1 に実施した。

h. 低脂肪食（脂肪エネルギー比率が 20%未満）を本剤投与 1 日前、本剤投与日及び本剤投与後の 2 日間に提供した。

i. 夕食後 2 時間以上経過した後、本剤を投与した。

j. モダフィニルを Day 12 から 22 の朝（本剤投与から約 12 時間後に相当する時刻）に投与した。

k. 血漿中ロミタピド、M1 及び M3 濃度測定用の血液検体を、Day 1 及び Day 15 の本剤投与前 30 分以内、並びに本剤投与 1、2、3、4、5、6、8、10、12、18、24、48、72、96、120、144 及び 168 時間後に採取した。第 2 期の本剤投与 12 時間後の血液検体を、Day 16 のモダフィニル投与前に採取した。

l. 血漿中モダフィニル、モダフィニルアシッド及びモダフィニルスルホン濃度測定用の血液検体を、Day 12、14、16、18、20 及び 22（第 2 期）のモダフィニル投与前 30 分以内に採取した。

出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 9-1

31.3 成績

31.3.1 被験者の内訳

本試験には 18 例が組み入れられ、17 例（94.4%）が試験を完了し、1 例（被験者番号 001-9010）が「治験運営上の決定」を理由に中止した。組み入れられた全 18 例を薬物動態及び安全性解析対象集団とした。

治験実施計画書の逸脱は報告されなかった。

31.3.2 被験者背景

被験者の人口統計学的特性を表 31-2 に示す。

被験者の性別は男性 9 例（50.0%）、女性 9 例（50.0%）であり、平均年齢は 35.2 歳、BMI の平均値は 26.14 kg/m^2 であった。

本試験の組入れ時に合併症を有する被験者はいなかった。

表 31-2　人口統計学的特性－安全性解析対象集団

	Overall (N=18)
Age (years)	
Mean (SD)	35.2 (9.44)
Minimum, maximum	21, 51
Sex, n (%)	
Female	9 (50.0)
Male	9 (50.0)
Race, n (%)	
White	11 (61.1)
Black or African American	7 (38.9)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	10 (55.6)
Not Hispanic or Latino	8 (44.4)
Height (cm)	
Mean (SD)	168.39 (10.520)
Minimum, maximum	153.5, 188.6
Weight (kg)	
Mean (SD)	74.66 (14.332)
Minimum, maximum	52.1, 99.5
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	26.14 (3.150)
Minimum, maximum	20.9, 31.1

注：(%)で示した割合は、安全性解析対象集団の被験者数に対する割合として算出した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-1

31.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

全 18 例に対して Day 1（第 1 期）及び Day 15（第 2 期）に本剤 20 mg を経口投与し、17 例に対して Day 12～22（第 2 期）にモダフィニル 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。1 例（被験者番号 001-9010）では、Day 12～17（第 2 期）にモダフィニル 200 mg を 1 日 1 回経口投与したが、治験運営上の決定により Day 17 に投与を中止した。

31.3.4 有効性の結果

本試験では有効性を検討していない。

31.3.5 薬物動態の結果

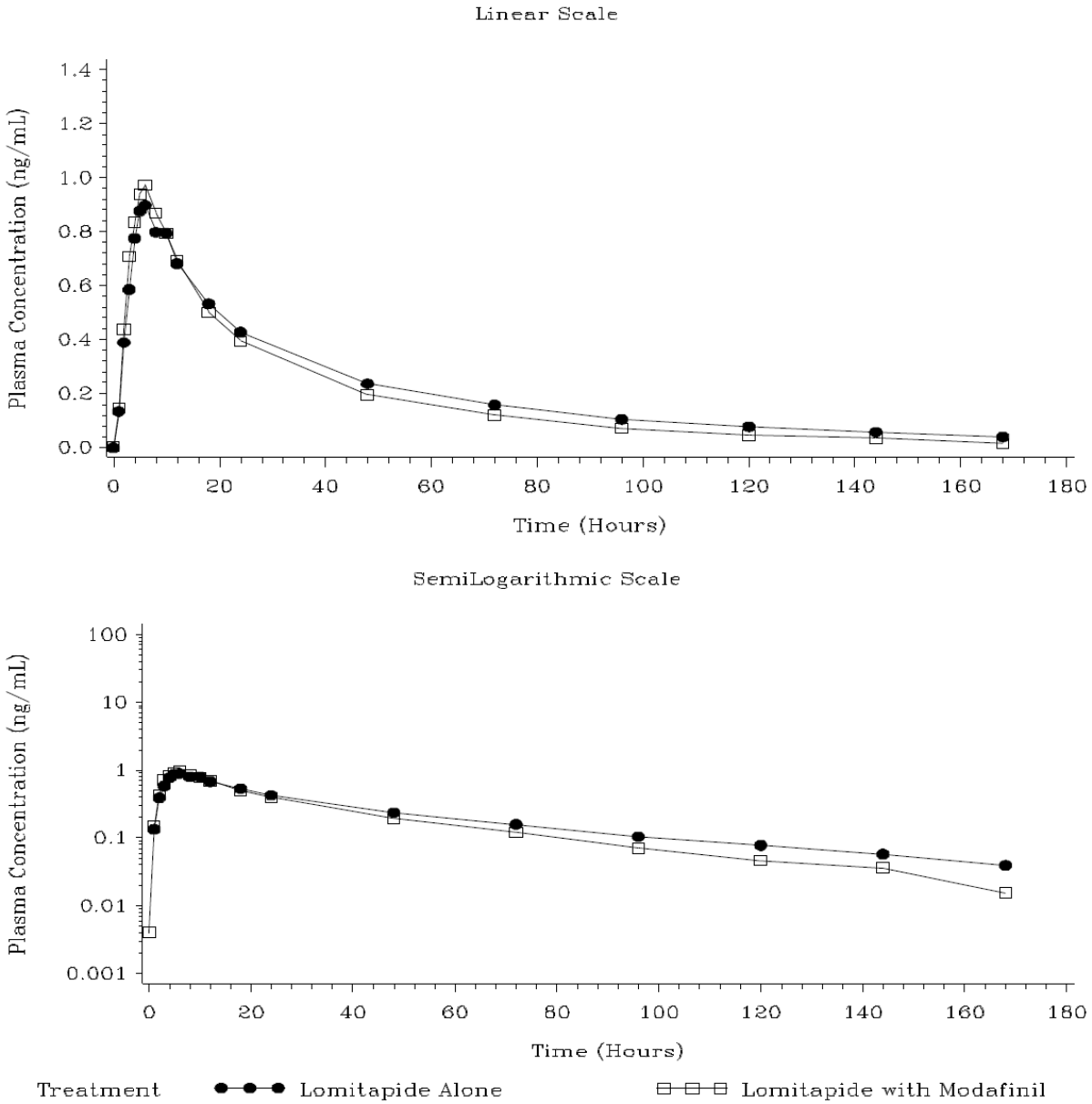
31.3.5.1 血漿中ロミタピドの薬物動態

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中ロミタピド濃度（平均値）の時間推移を図 31-1 に示す。

第 2 期の本剤投与前（Day 15）に、2 例でロミタピドが検出された（0.0318～0.0410 ng/mL）。本剤投与前に検出された血漿中ロミタピド濃度は概して低く、定量下限近くであり、C_{max} の 5%未満であったことから、2 例とも薬物動態解析対象集団に含めた。

本剤をモダフィニルと併用投与したとき、吸収期及び初期の分布期の血漿中ロミタピド濃度（平均値）は本剤単独投与時と類似したが、投与 20 時間後以降の血漿中ロミタピド濃度（平均値）は本剤単独投与時と比較して若干低かった。ロミタピドは速やかに吸収され、t_{max}（中央値）は 5～6 時間であった。

図 31-1　血漿中ロミタピド濃度（平均値）の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Fugire 11-1

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータを表 31-3 に示す。

本剤をモダフィニルと併用投与したとき、ロミタピドの AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t}（幾何平均値）は本剤単独投与時と比較して若干低く、$t_{1/2}$（平均値）は本剤単独投与時と比較して若干短かったが、ロミタピドの C_{max}（幾何平均値）は本剤単独投与時と比較して若干高かった。

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したとき、ロミタピドの AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の CV は 43.6%～53.1%であり、中等度から高度の被験者間変動がみられた。

表 31-3 血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータ（幾何平均値［CV］）－薬物動態解析対象集団

Parameter (unit)	Lomitapide (N=18)	Lomitapide + Modafinil (N=18)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	32.42 (45.0)	27.60 (47.8)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	35.44 (45.7)	30.23 (46.6)
C_{max} (ng/mL)	0.904 (53.1)	1.024 (43.6)
t_{max} (h)[a]	6.00 (2.00, 12.00)	5.00 (3.00, 10.00)
$t_{1/2}$ (h)[b]	48.53 (12.4)	41.48 (16.4)

略号：CV = 変動係数
a. t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示した。
b. $t_{1/2}$ は平均値（CV）を示した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-2

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較結果を表 31-4 に示す。

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータを比較したとき、AUC_{0-inf} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は事前に規定した基準値（80%～125%）の範囲内であった。しかし、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（それぞれ 77.54%～93.48%及び 101.95%～125.84%）は基準値（80%～125%）を若干逸脱し、モダフィニルはロミタピドの薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示唆された。本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときのロミタピドの AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の差は、20%未満であった。

表 31-4　血漿中ロミタピドの薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means (%)	90% CI of the Ratio (%)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	27.60	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	85.14	77.54, 93.48
	Lomitapide	18	32.42			
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	Lomitapide + Modafinil	17	30.97	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	87.39	82.06, 93.06
	Lomitapide	18	35.44			
C_{max} (ng/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	1.024	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	113.27	101.95, 125.84
	Lomitapide	18	0.904			

略号：LS = 最小二乗
注：投与を固定効果、被験者内の測定値を反復測定データとした線形混合モデルを用いて、本剤を単独投与したとき（Day 1、第 1 期）、及び本剤をモダフィニルと併用投与したとき（Day 15、第 2 期）のロミタピドの薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の自然対数変換値を算出した。本剤単独投与時に対するモダフィニル併用投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比、及びその 90%信頼区間を算出し、ロミタピドの薬物動態に及ぼすモダフィニルの影響を評価した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-3

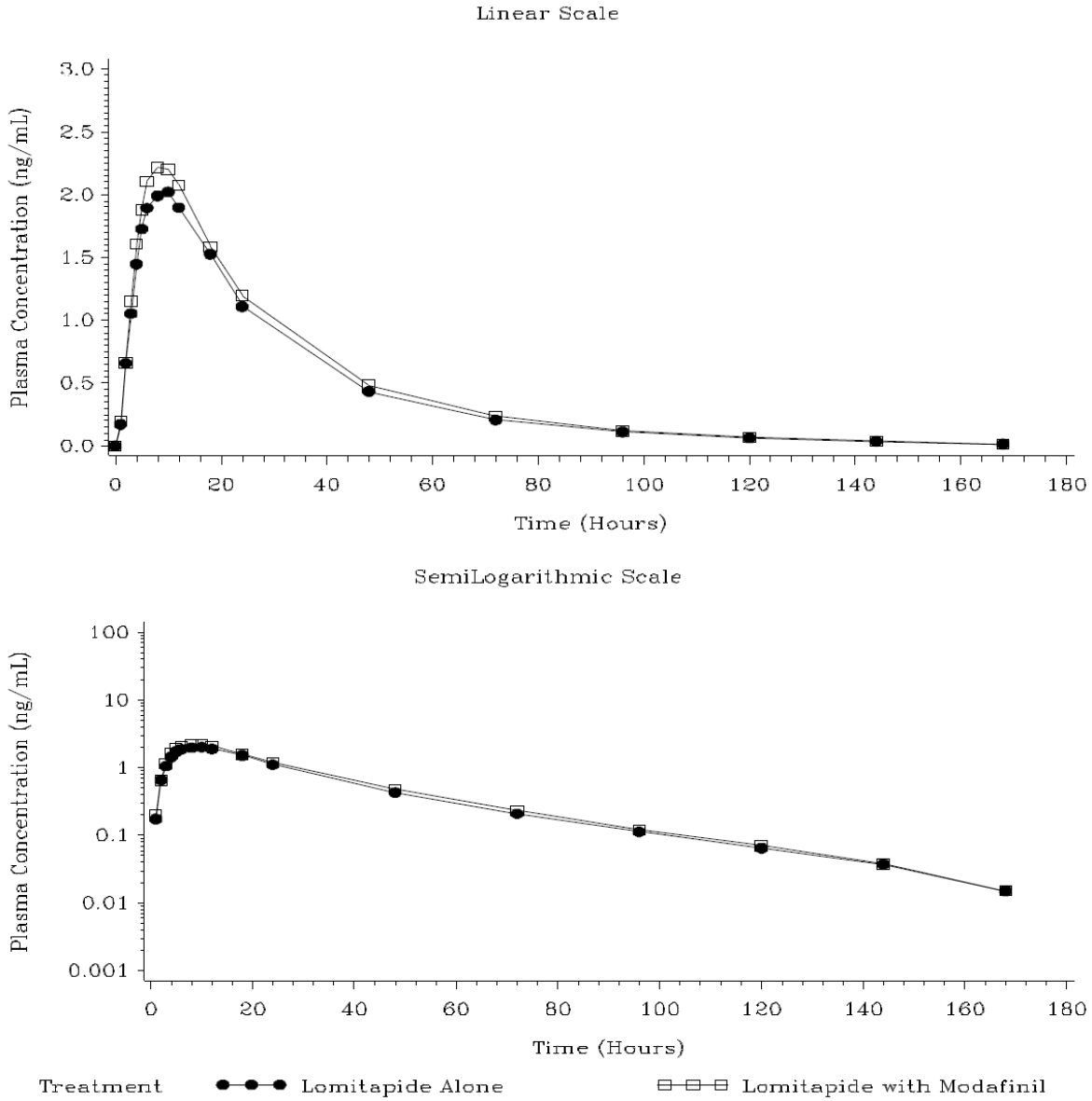
31.3.5.2 血漿中 M1 の薬物動態

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M1 濃度（平均値）の時間推移を図 31-2 に示す。

第 2 期の本剤投与前（Day 15）の血漿中 M1 濃度は、すべての被験者で定量下限未満であった。

本剤をモダフィニルと併用投与したとき、血漿中 M1 濃度（平均値）は本剤単独投与時と概ね類似した。M1 の t_{max}（中央値）は 8～10 時間であった。

図 31-2 血漿中 M1 濃度（平均値）の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Figure 11-2

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータを表 31-5 に示す。

本剤をモダフィニルと併用投与したとき、M1 の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max}（幾何平均値）は本剤単独投与時と比較して若干高く、$t_{1/2}$（平均値）は本剤単独投与時と比較して若干短かった。

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したとき、M1 の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の CV は 25.7%～36.2%であり、中等度から高度の被験者間変動がみられた。

表 31-5 血漿中 M1 の薬物動態パラメータ（幾何平均値［CV］）
－薬物動態解析対象集団

Parameter (unit)	Lomitapide (N=18)	Lomitapide + Modafinil (N=18)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	66.68 (34.4)	70.29 (36.2)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	68.17 (34.8)	72.97 (34.9)
C_{max} (ng/mL)	2.083 (26.0)	2.336 (25.7)
t_{max} (h)[a]	10.00 (5.00, 18.00)	8.00 (4.00, 10.00)
$t_{1/2}$ (h)[b]	26.63 (22.7)	25.47 (22.9)

略号：CV = 変動係数
a. t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示した。
b. $t_{1/2}$ は平均値（CV）を示した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-4

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較結果を表 31-6 に示す。

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M1 の薬物動態パラメータを比較したとき、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は基準値（80%～125%）の範囲内であり、モダフィニルは M1 の薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの M1 の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の差は、13%未満であった。

表 31-6 血漿中 M1 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means (%)	90% CI of the Ratio (%)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	70.29	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	105.41	98.81, 112.46
	Lomitapide	18	66.68			
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	72.97	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	107.03	100.94, 113.49
	Lomitapide	18	68.17			
C_{max} (ng/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	2.336	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	112.14	106.77, 117.77
	Lomitapide	18	2.083			

略号：LS = 最小二乗
注：投与を固定効果、被験者内の測定値を反復測定データとした線形混合モデルを用いて、本剤を単独投与したとき（Day 1、第 1 期）、及び本剤をモダフィニルと併用投与したとき（Day 15、第 2 期）の M1 の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} 及び C_{max}）の自然対数変換値を算出した。本剤単独投与時に対するモダフィニル併用投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比、及びその 90%信頼区間を算出し、M1 の薬物動態に及ぼすモダフィニルの影響を評価した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-5

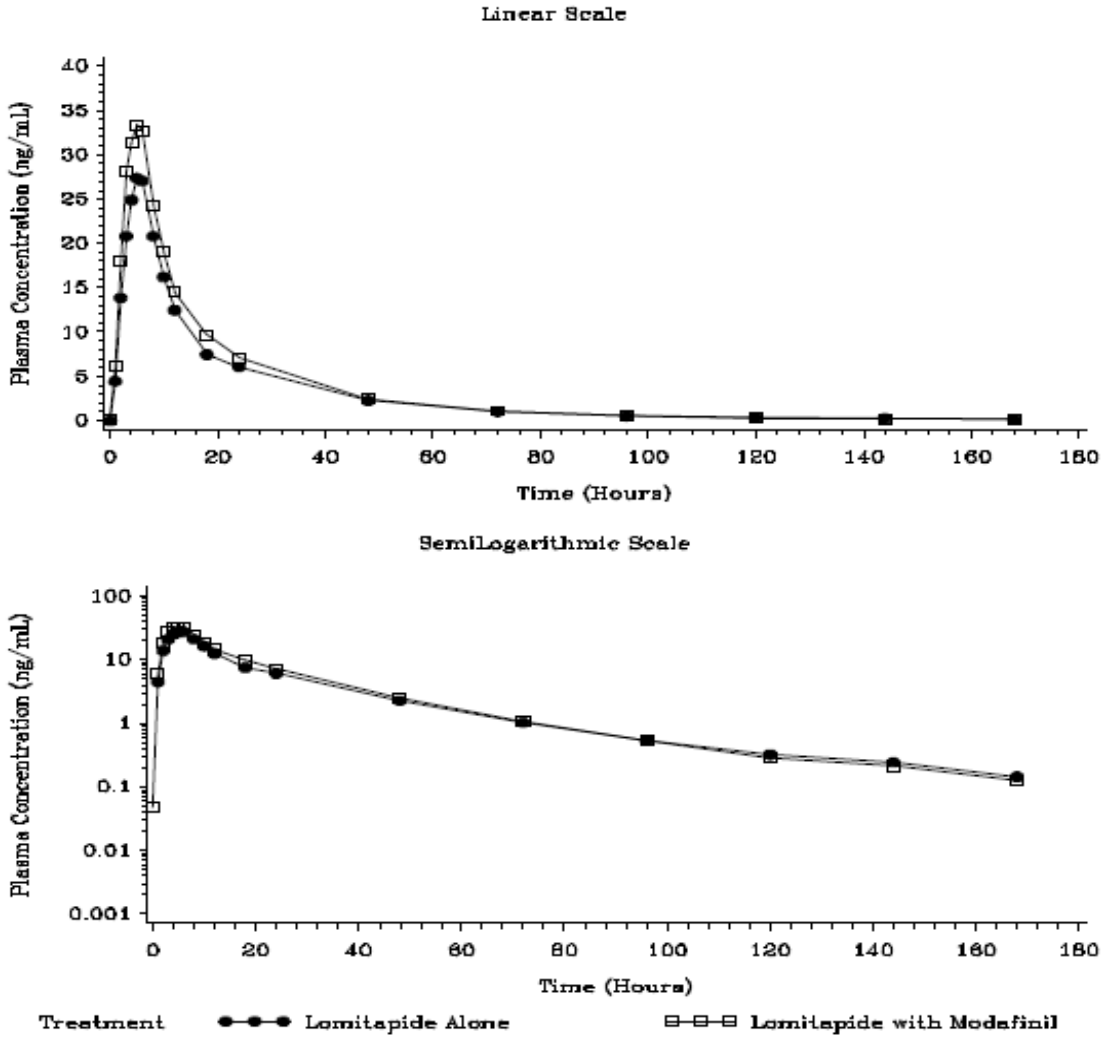
31.3.5.3 血漿中 M3 の薬物動態

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M3 濃度（平均値）の時間推移を図 31-3 に示す。

第 2 期の本剤投与前（Day 15）に、17 例で M3 が検出された（0.0264～0.123 ng/mL）。本剤投与前に検出された血漿中 M3 濃度は概して低く、定量下限近くであり、C_{max} の 5%未満であったことから、17 例全てを薬物動態解析対象集団に含めた。

本剤をモダフィニルと併用投与したとき、吸収期及び初期の分布期の血漿中 M3 濃度（平均値）は本剤単独投与時と比較して若干高かったが、投与 40 時間後以降の血漿中 M3 濃度（平均値）は本剤単独投与時と類似した。M3 の t_{max}（中央値）は 5 時間であった。

図 31-3　血漿中 M3 濃度（平均値）の時間推移－薬物動態解析対象集団



出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Figure 11-3

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータを表 31-7 に示す。

本剤をモダフィニルと併用投与したとき、M3 の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max}（幾何平均値）は本剤単独投与時と比較して若干高く、$t_{1/2}$（平均値）は本剤単独投与時と比較して若干短かった。

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したとき、M3 の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の CV は 30.3%～36.0%であり、中等度から高度の被験者間変動がみられた。

表 31-7　血漿中 M3 の薬物動態パラメータ（幾何平均値［CV］）
－薬物動態解析対象集団

Parameter (unit)	Lomitapide (N=18)	Lomitapide + Modafinil (N=18)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	471.23 (33.7)	541.63 (36.0)
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	478.28 (33.5)	551.94 (35.9)
C_{max} (ng/mL)	29.897 (30.3)	36.046 (35.4)
t_{max} (h)[a]	5.00 (2.00, 8.00)	5.00 (2.00, 10.00)
$t_{1/2}$ (h)[b]	34.87 (17.8)	29.77 (23.6)

略号：CV = 変動係数
a.　t_{max} は中央値（最小値, 最大値）を示した。
b.　$t_{1/2}$ は平均値（CV）を示した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-6

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較結果を表 31-8 に示す。

本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータを比較したとき、AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は基準値（80%～125%）の範囲内であった。しかし、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間（109.54%～132.70%）は基準値（80%～125%）を若干逸脱し、モダフィニルは M3 の薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼすことが示唆された。本剤を単独、又はモダフィニルと併用投与したときの M3 の AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} の差は、21%未満であった。

表 31-8　血漿中 M3 の薬物動態パラメータの比較－薬物動態解析対象集団

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Treatment Comparison	Ratio of Geometric LS Means (%)	90% CI of the Ratio (%)
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	541.63	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	114.94	110.77, 119.27
	Lomitapide	18	471.23			
AUC_{0-inf} (ng•h/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	551.94	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	115.40	111.50, 119.44
	Lomitapide	18	478.28			
C_{max} (ng/mL)	Lomitapide + Modafinil	18	36.046	Lomitapide + Modafinil / Lomitapide	120.57	109.54, 132.70
	Lomitapide	18	29.897			

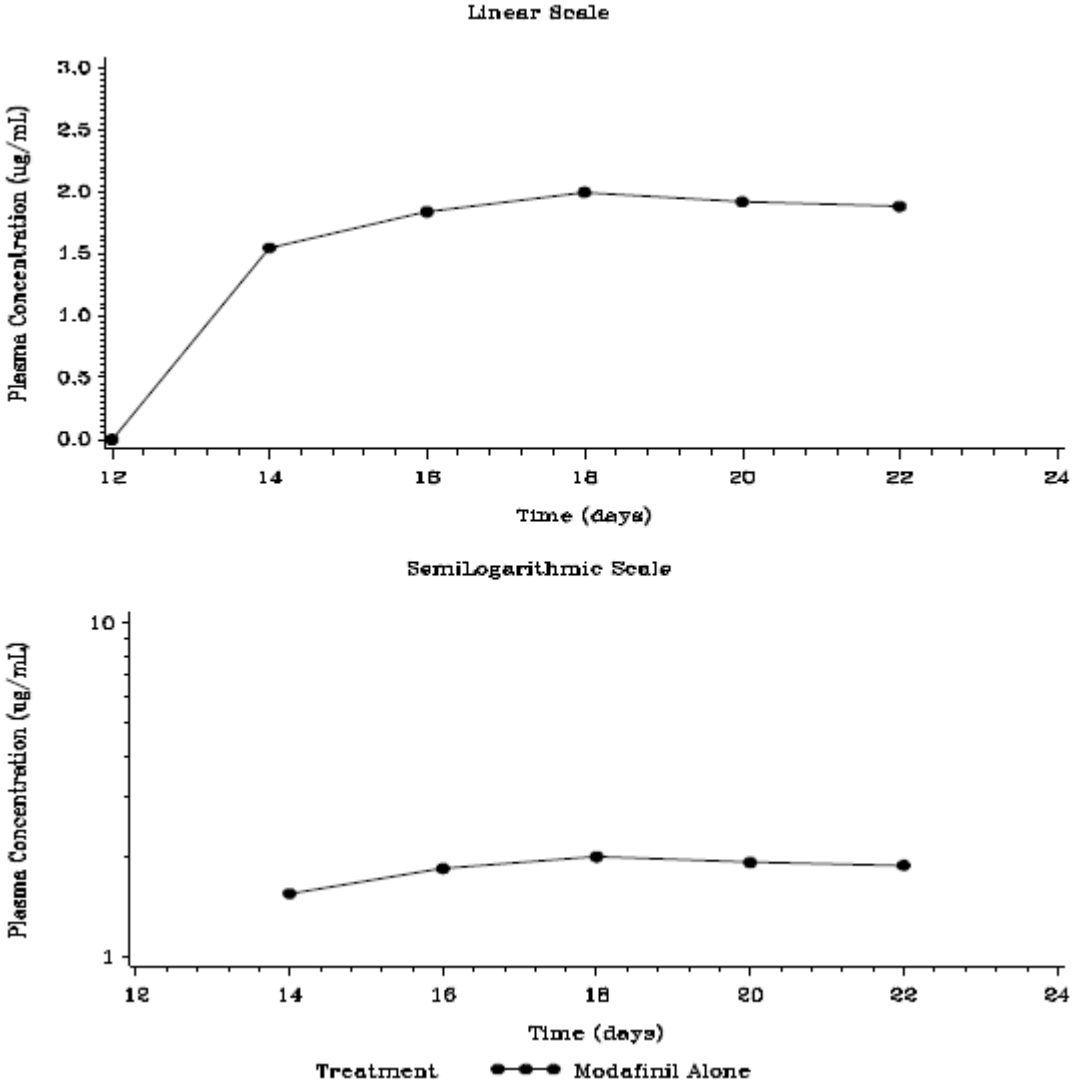
略号：LS = 最小二乗
注：投与を固定効果、被験者内の測定値を反復測定データとした線形混合モデルを用いて、本剤を単独投与したとき（Day 1、第 1 期）、及び本剤をモダフィニルと併用投与したとき（Day 15、第 2 期）の M3 の薬物動態パラメータ（AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}及び C_{max}）の自然対数変換値を算出した。本剤単独投与時に対するモダフィニル併用投与時の薬物動態パラメータの幾何平均値の比、及びその 90%信頼区間を算出し、M3 の薬物動態に及ぼすモダフィニルの影響を評価した。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 11-7

31.3.5.4 血漿中モダフィニル濃度

モダフィニル 200 mg を Day 12 から Day 22 に 1 日 1 回経口投与したときの血漿中モダフィニルのトラフ濃度（平均値）の時間推移を図 31-4 に示す。

Day 14～22 の血漿中モダフィニル濃度は同程度（1.546～1.995 µg/mL）であり、血漿中モダフィニルは Day 14 には定常状態となり、速やかに定常状態に到達した。

図 31-4 血漿中モダフィニルのトラフ濃度（平均値）の時間推移
－薬物動態解析対象集団



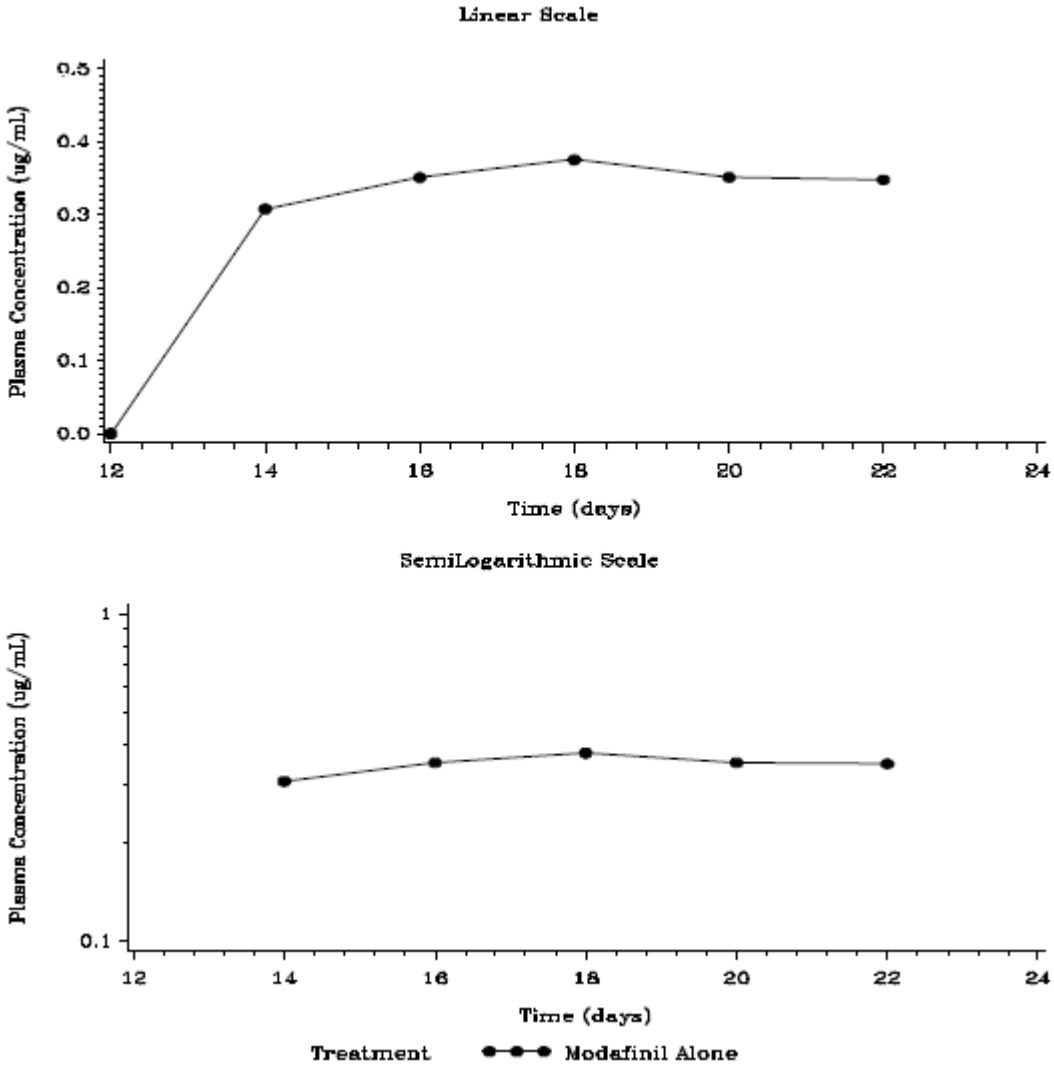
注：全ての検体は投与前に採取された。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Figure 11-4

31.3.5.5 血漿中モダフィニルアシッド濃度

モダフィニル 200 mg を Day 12 から Day 22 に 1 日 1 回経口投与したときの血漿中モダフィニルアシッドのトラフ濃度（平均値）の時間推移を図 31-5 に示す。

Day 14～22 の血漿中モダフィニルアシッド濃度は同程度（0.308～0.375 μg/mL）であり、血漿中モダフィニルアシッドは Day 14 には定常状態となり、速やかに定常状態に到達した。

図 31-5 血漿中モダフィニルアシッドのトラフ濃度（平均値）の時間推移
－薬物動態解析対象集団



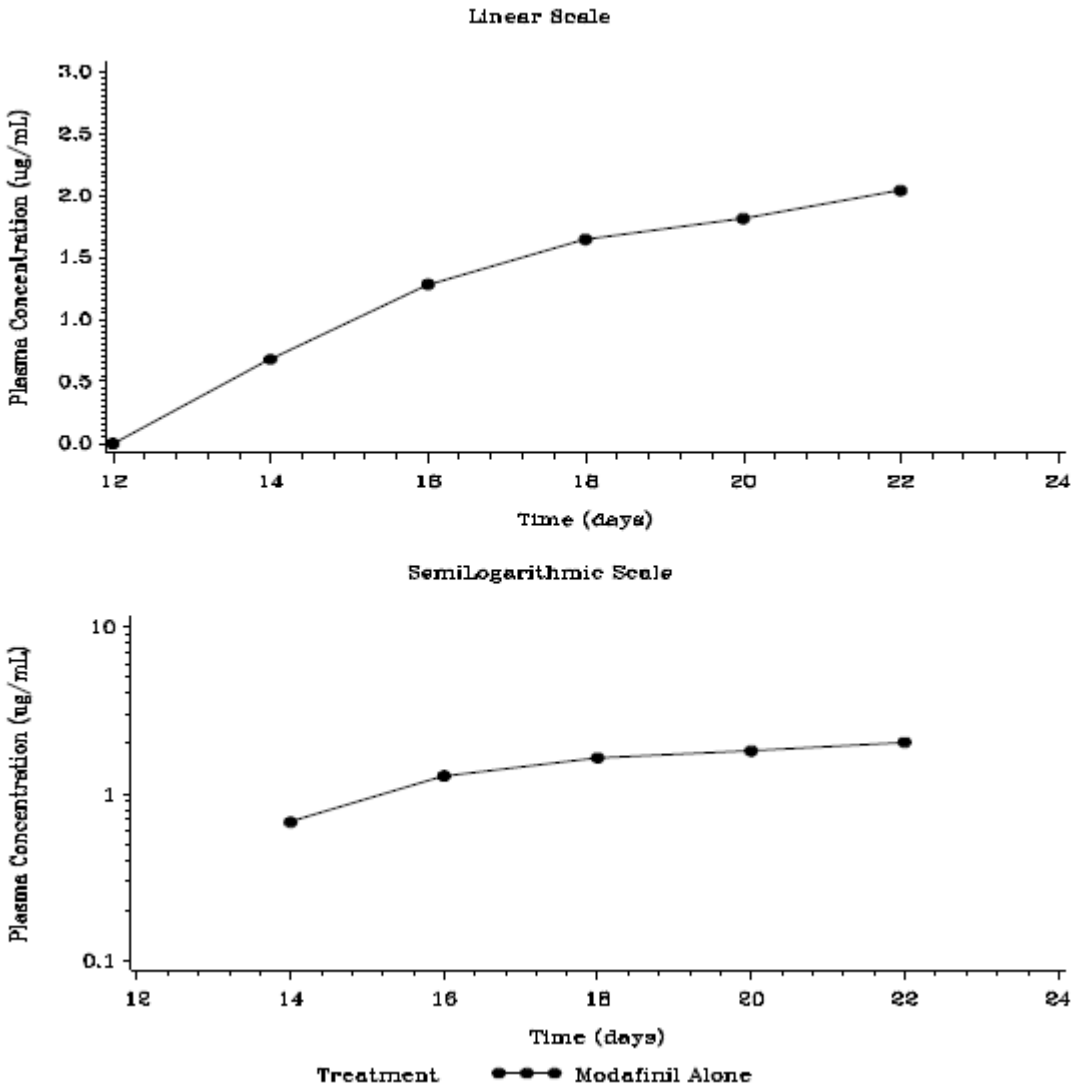
注：全ての検体は投与前に採取された。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Figure 11-5

31.3.5.6 血漿中モダフィニルスルホン濃度

モダフィニル 200 mg を Day 12 から Day 22 に 1 日 1 回経口投与したときの血漿中モダフィニルスルホンのトラフ濃度（平均値）の時間推移を図 31-6 に示す。

血漿中モダフィニルスルホン濃度は Day 22 まで徐々に上昇した。血漿中モダフィニルスルホンのトラフ濃度は、Day 22 では 2.041 µg/mL であり、Day 14 の 0.678 µg/mL から約 3 倍に増加した。

図 31-6 血漿中モダフィニルスルホンのトラフ濃度（平均値）の時間推移
－薬物動態解析対象集団



注：全ての検体は投与前に採取された。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Figure 11-6

31.3.6 安全性の結果

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 18.0 を用いて読み替え、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）に基づいて集計した。有害事象名（英語）は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いて日本語に翻訳した。

31.3.6.1 有害事象

本試験で発現した被験薬投与下の有害事象（TEAE）の概略を表 31-9 に示す。また、SOC 及び PT に基づいて集計した TEAE を表 31-10 に示す。

本試験期間中、12 例（66.7%）の被験者に 31 件の TEAE が発現した。TEAE は、本剤単独投与後に 1 例（5.6%）1 件、モダフィニル単独投与後に 9 例（50.0%）26 件、本剤をモダフィニルと併用投与後に 3 例（16.7%）4 件発現した。

本試験で最も多く発現した TEAE は、SOC「精神障害」に分類される有害事象（8 例[44.4%]）であった。SOC「精神障害」に分類される TEAE は、本剤単独投与後では報告されず、モダフィニル単独投与後 7 例（38.9%）に、本剤をモダフィニルと併用投与後 1 例（5.6%）に発現した。なお、被験者番号 001-9053 の 1 例では Day 12（第 2 期）に初期不眠症が発現したが、発現時期が不明であり、Day 12 のモダフィニルの初回投与後の発現であるか確認できなかった。

本試験で発現した TEAE の重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は治験責任医師により関連なし、又はおそらく関連なしと判断された。TEAE は、いずれも試験終了までに消失した。

表 31-9 TEAE の概略－安全性解析対象集団

	Period 1	Period 2		
	Lomitapide Alone (N=18) n (%) [E]	Modafinil Alone (N=18) n (%) [E]	Lomitapide + Modafinil (N=18) n (%) [E]	Overall (N=18) n (%) [E]
Subjects with any TEAE	1 (5.6) [1]	9 (50.0) [26][a]	3 (16.7) [4]	12 (66.7) [31]
Subjects with any drug-related TEAE	0	0	0	0
Subjects with any severe TEAE	0	0	0	0
Subjects with any SAE	0	0	0	0
Subjects with any drug-related SAE	0	0	0	0
Subjects with any TEAE leading to discontinuation	0	0	0	0

略号：[E] = 発現件数、n = 発現例数、TEAE = 被験薬投与下の有害事象、SAE = 重篤な有害事象
注：同一の器官別大分類及び基本語で複数の TEAE が発現した被験者が存在した可能性があった。1 例に同じ TEAE が複数発現した場合、器官別大分類及び基本語でのカウントは 1 回のみとした。TEAE は発現時の投与別に要約した。%は投与別及び全体での安全性解析対象集団の被験者数に対する割合を示した。因果関係が否定できない TEAE とは、治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係が「関連があるかもしれない」又は「関連あり」と判断された事象と定義した。
a. 1 例（被験者番号 001-9053）は初期不眠症が発現したが、発現開始時間が不明であった。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 12-1

表 31-10　TEAE－安全性解析対象集団

MedDRA Ver 18.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Period 1 Lomitapide Alone (N=18) n (%) [E]	Period 2 Modafinil Alone (N=18) n (%) [E]	Period 2 Lomitapide +Modafinil (N=18) n (%) [E]	Overall (N=18) n (%) [E]
Subjects with any TEAE		1 (5.6) [1]	9 (50.0) [26][a]	3 (16.7) [4]	12 (66.7) [31]
Psychiatric disorders	**精神障害**	**0**	**7 (38.9) [9][a]**	**1 (5.6) [1]**	**8 (44.4) [10]**
Initial insomnia	初期不眠症	0	4 (22.2) [4][a]	0	4 (22.2) [4]
Hypervigilance	過覚醒	0	3 (16.7) [3]	0	3 (16.7) [3]
Insomnia	不眠症	0	1 (5.6) [1]	1 (5.6) [1]	2 (11.1) [2]
Anxiety	不安	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Nervous system disorders	**神経系障害**	**0**	**4 (22.2) [6]**	**1 (5.6) [1]**	**4 (22.2) [7]**
Headache	頭痛	0	3 (16.7) [3]	1 (5.6) [1]	3 (16.7) [4]
Dizziness	浮動性めまい	0	2 (11.1) [2]	0	2 (11.1) [2]
Dysgeusia	味覚異常	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**0**	**3 (16.7) [3]**	**0**	**3 (16.7) [3]**
Abdominal discomfort	腹部不快感	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Diarrhoea	下痢	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Dry mouth	口内乾燥	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**0**	**1 (5.6) [1]**	**1 (5.6) [1]**	**2 (11.1) [2]**
Fatigue	疲労	0	1 (5.6) [1]	1 (5.6) [1]	2 (11.1) [2]
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (5.6) [1]**	**0**	**1 (5.6) [1]**	**2 (11.1) [2]**
Post-traumatic pain	外傷後疼痛	0	0	1 (5.6) [1]	1 (5.6) [1]
Skin abrasion	皮膚擦過傷	1 (5.6) [1]	0	0	1 (5.6) [1]

表 31-10　TEAE－安全性解析対象集団（続き）

MedDRA Ver 18.0 System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Period 1 Lomitapide Alone (N=18) n (%) [E]	Period 2 Modafinil Alone (N=18) n (%) [E]	Period 2 Lomitapide +Modafinil (N=18) n (%) [E]	Overall (N=18) n (%) [E]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**2 (11.1) [2]**	**0**	**2 (11.1) [2]**
Arthralgia	関節痛	0	2 (11.1) [2]	0	2 (11.1) [2]
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (5.6) [1]**	**0**	**1 (5.6) [1]**
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Renal and urinary disorders	**腎および尿路障害**	**0**	**1 (5.6) [1]**	**0**	**1 (5.6) [1]**
Pollakiuria	頻尿	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Reproductive system and breast disorders	**生殖系および乳房障害**	**0**	**1 (5.6) [2]**	**0**	**1 (5.6) [2]**
Dysmenorrhoea	月経困難症	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Menstruation irregular	不規則月経	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]
Vascular disorders	**血管障害**	**0**	**1 (5.6) [1]**	**0**	**1 (5.6) [1]**
Flushing	潮紅	0	1 (5.6) [1]	0	1 (5.6) [1]

略号：[E] = 発現件数、n = 発現例数、TEAE = 被験薬投与下の有害事象
注：同一の器官別大分類及び基本語で複数の TEAE が発現した被験者が存在した可能性があった。1 例に同じ TEAE が複数発現した場合、器官別大分類及び基本語でのカウントは 1 回のみとした。TEAE は発現したときの投与別に要約した。%は投与別及び合計での安全性解析対象集団の被験者数に対する割合を示した。MedDRA Version 18.0 を用いて有害事象を分類した。
a.　1 例（被験者番号 001-9053）は初期不眠症が発現したが、発現開始時期が不明であった。
出典：5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 14.3.1.2.

31.3.6.1.1 比較的よく見られる有害事象

3 例以上の被験者に認められた TEAE は、初期不眠症（4 例［22.2%］）、過覚醒（3 例［16.7%］）及び頭痛（3 例［16.7%］）であった。他の TEAE は、いずれも 1 例又は 2 例の発現であった。

31.3.6.1.2 死亡

本試験では、死亡は認められなかった。

31.3.6.1.3 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。

31.3.6.1.4 その他の重要な有害事象

本試験では、中止に至った有害事象は認められなかった。

31.3.6.1.5 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。

31.3.6.2 臨床検査値

試験期間を通して、臨床上問題となる臨床検査値の変化は認められず、有害事象として報告された異常はなかった。肝機能検査値が上昇した被験者はいなかった。血液学的検査、血清生化学的検査及び尿検査の結果の一覧を 5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.1、Table 14.3.4.2 及び Table 14.3.4.3 に示す。

31.3.6.3 バイタルサイン

試験期間を通して、臨床上問題となるバイタルサインの変化は認められず、有害事象として報告された異常はなかった（5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.5）。

31.3.6.4 身体所見

スクリーニング時及び Day 22 の身体所見は、いずれの被験者でも正常であった。

31.3.6.5 12 誘導心電図

スクリーニング時及び Day 22 の 12 誘導心電図に臨床上問題となる所見は認められず、有害事象として報告された異常はなかった。（5.3.3.4-8 AEGR-733-101 試験 治験総括報告書 Table 14.3.4.6）。

31.3.7 結論

<u>薬物動態</u>

- 本剤とモダフィニルとの併用により、ロミタピド及び M3 の薬物動態に統計学的に有意な影響がみられたが、モダフィニルの CYP3A4 誘導による薬物相互作用は最小限であり、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} でみられた差は 21%未満であった。
- モダフィニルは、M1 の薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼさず、AUC_{0-inf}、AUC_{0-t} 及び C_{max} でみられた差は 13%未満であった。

<u>安全性</u>

- 健康被験者に本剤 20 mg を単独、又はモダフィニル 200 mg と併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 18 例中 12 例(66.7%)の被験者に 31 件の TEAE が発現した。本試験で発現した TEAE の重症度はいずれも軽度であり、治験薬との因果関係は治験責任医師により関連なし又はおそらく関連なしと判断された。TEAE は、いずれも試験終了までに消失した。本試験では、死亡、その他の重篤な有害事象、高度の有害事象又は中止に至った有害事象は認められなかった。
- 治験責任医師により、臨床上問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変化並びに 12 誘導心電図の所見は認められず、有害事象として報告された異常はなかった。
- 肝機能検査値が上昇した被験者はいなかった。また、胃腸障害関連の有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。

32. AEGR-733-030 試験［最終報告］【評価資料】

5.3.5.2-2

32.1 試験概要

項目	内容
試験の標題 （治験実施計画書番号）	脂質低下薬を併用しているホモ接合体家族性高コレステロール血症の日本人患者を対象とした Lomitapide の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検第 III 相試験 （AEGR-733-030）
治験責任医師	岸本 一郎 他　合計 6 名
治験実施医療機関	国立循環器病研究センター 他　合計 6 施設
試験期間	2014 年 4 月 2 日～2015 年 12 月 17 日
開発の相	第 3 相
GCP 準拠の陳述	本試験は、治験実施計画書、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の GCP ガイドライン E6、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則に準拠する臨床試験の実施に関するガイドライン（GCP）、並びに現地の法律及び規制要件に従って実施した。

32.2 試験方法

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

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

項目	内容
選択基準及び除外基準（続き）	11. 授乳中の女性（授乳中の女性は、スクリーニング来院前に授乳を終了する必要がある） 12. 患者が重篤又は不安定な医学的又は精神的状態を有し、それにより患者の安全性又は正常な治験参加が損なわれるおそれがあると治験責任医（分担）師が判断した場合 13. 肝毒性を起こす可能性があることが知られている特定の禁止薬剤、特に小滴性又は大滴性脂肪変性を誘発する可能性がある薬剤を使用している者。禁止薬剤としては次のものが挙げられるが、これに限定されない： イソトレチノイン、アミオダロン、アセトアミノフェンの大量投与（4 g/day を週 3 日超）、メトトレキサート、テトラサイクリン系薬剤及びタモキシフェン 14. シトクロム P450（CYP）3A4 を強力に阻害することが知られている薬剤（ボセプレビル、クラリスロマイシン、コニバプタン、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル／リトナビル、ミベフラジル、ネファゾドン、ネルフィナビル、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、ボリコナゾール等）又は中等度に阻害することが知られている薬剤（アンプレナビル、アプレピタント、アタザナビル、シプロフロキサシン、クリゾチニブ、ダルナビル／リトナビル、ジルチアゼム、エリスロマイシン、フルコナゾール、ホスアンプレナビル、イマチニブ、ベラパミル等）を現在投与している者 15. シンバスタチンを 1 日 10 mg 超服用している者 16. 以下の肝疾患のいずれかと診断された者 a. 非アルコール性脂肪性肝炎 b. アルコール性肝疾患 c. 自己免疫性肝炎 d. 原発性胆汁性肝硬変 e. 原発性硬化性胆管炎 f. ウィルソン病 g. ヘモクロマトーシス h. α-1 抗トリプシン欠乏症
目標被験者数	本試験では統計学的に被験者数を算出しなかった。Week 26 に 5 例以上が評価可能となるよう、約 10 名の患者を登録することとした。 この被験者数は、この集団での有効性及び安全性の記述統計量を算出するのに十分であると判断した。得られたデータは、過去に実施された白人被験者を対象とした試験のデータと比較し、結果の一貫性を実証することとした。試験を早期に中止した被験者の割合が事前の想定を上回る場合には、追加の被験者を登録できることとした。
被験薬、ロット番号	ロミタピドメシル酸塩（製造元：Catalent Pharma Solutions） 5 mg カプセル：L0401897（L0403915 を再リリース）及び L0407725 10 mg カプセル：L0401895（L0403916 を再リリース）、L0407727 及び L0407729 20 mg カプセル：L0401896 及び L0407728
対照薬、ロット番号	該当せず

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

項目	内容
併用薬及び併用療法（続き）	また、被験者は有効性評価期間中に、CYP 3A4 を軽度に阻害することが知られている薬剤（アルプラゾラム、アミオダロン、アムロジピン、アトルバスタチン、ビカルタミド、シロスタゾール、シメチジン、シクロスポリン、フルオキセチン、フルボキサミン、イチョウ、ゴールデンシール、イソニアジド、ラパチニブ、ニロチニブ、経口避妊薬、パゾパニブ、ラニチジン、ラノラジン、チカグレロル、ジロートン等）を追加することはできないこととした。 エストロゲンを含有する経口避妊薬を服用している女性被験者は、長期の下痢又は嘔吐を発症した場合、吸収不良となるおそれがあるため、他の避妊方法を使用することとした。 本剤の代謝に影響する可能性があることから、グレープフルーツジュースは摂取しないこととした。 ワルファリンを服用している患者は、特に本剤の用量を変更した後、国際標準化比（INR）を定期的にモニタリングし、必要に応じてワルファリンの用量を調整することとした。 本剤の投与によりシンバスタチンの曝露量が約 2 倍となることから、本剤の投与開始時にはシンバスタチンの用量を 50%減らすことを推奨し、1 日 10 mg までに制限することとした。 胆汁酸封鎖剤は経口薬の吸収を阻害する可能性があることから、被験者には胆汁酸封鎖剤を使用する前後 4 時間は本剤を服用しないよう指導した。 肝毒性を起こす可能性があることが知られている薬剤(イソトレチノイン、アミオダロン、アセトアミノフェンの大量投与［4 g/day 超を週 3 日以上］、メトトレキサート、テトラサイクリン系薬剤、タモキシフェンが含まれるが、これらに限定されない）と本剤を併用する場合は、注意することとした。
評価項目	<u>有効性</u> 有効性に関する主要評価項目は、本剤を 26 週間投与したときの LDL-C のベースラインからの変化率の平均値とした。 また、他の脂質パラメータ（TC、non-HDL-C、HDL-C、トリグリセリド、VLDL-C、Lp(a)、apo B、apo AI）のベースラインからの変化率を評価した。更に、既存の黄色腫の消失又は軽減も評価した。 <u>安全性</u> 安全性の評価項目は、有害事象の発現率、重症度及び治験薬との因果関係、並びに臨床検査値の変化、MRI で認められた肝脂肪の変化、身体所見、心電図の所見、バイタルサインの測定値とした。 <u>薬物動態</u> 本剤を投与したときのトラフ濃度を決定するため、血液サンプルを採取した。薬物動態の解析は、別途実施する母集団薬物動態解析に含めることとした。
評価・検査時期	表 32-1 のとおり

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

表 32-1 試験スケジュール

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

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

1. 規定食の開始は、Week−12 と Week−6 の間の任意の時に設定できるが、ベースライン評価及び最初の投与の少なくとも 6 週間前に開始する必要がある。
2. 56 週間の治療期間が完了しているが長期継続試験の治験実施計画に参加していない被験者又は早期中止した被験者の来院。
3. 食事療法士は、Visit 2A で被験者と面談し、脂肪からのエネルギー摂取を 20%未満にする食事療法に従うように被験者に指示する。食事療法士は、必要な変更を指摘、遵守する上での問題に対処し、詳細な食事療法の指示を確認するために、現在の食事習慣の見直しを行う。食事療法士は、被験者に、電話面談のために電話をかけることを伝えるか、治験中の任意の時期に、食事療法に関係した問題点や懸念に対処するために面談を行うことを伝達する。また、評価は治験期間中来院ごとに行われ、被験者の規定食の遵守状況を評価する。
4. 血液が採取され、コレステロール代謝、心疾患、本剤、肝毒性又は炎症に関連して将来行われる可能性のある試験のために血漿／血清の一定分量を保管する。
5. これまでに遺伝子検査を受けたことがない被験者のみ必要。

32.3 成績

32.3.1 被験者の内訳

本試験での被験者の内訳を表 32-2 に示す。

本試験では 9 例がスクリーニングを受け、9 例が導入期に組み入れられた。全 9 例が導入期を完了し、有効性評価期に組み入れられた。9 例中 8 例（88.9%）が Week 26 までの有効性評価期を完了した。有効性評価期中に試験を中止した 1 例の中止理由は、有害事象（肝機能検査異常）であった。有効性評価期を完了した 8 例は 30 週間の安全性評価期に移行し、全 8 例が Week 56 までの試験を完了した。更に、この 8 例中 5 例は引き続き本剤の投与を受けるため、継続試験（本試験とは別の治験実施計画書に基づく）に参加することを決定した。他の 3 例はこの継続試験には参加せず、本剤の最終投与の 4 週間後に実施されるフォローアップ来院を完了した。

有効性評価期に組み入れられた 9 例に関して、有効性評価期中に行った漸増による本剤の最終用量別の被験者の内訳は、5 mg が 2 例（22%）、10 mg が 1 例（11%）、20 mg が 5 例（56%）、40 mg が 1 例（11%）であった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.1.2.1.2）。安全性評価期に移行した 8 例中 7 例は、Week 56 において Week 26 の用量を維持していた。残りの 1 例は、Week 26 における最終用量が 20 mg であったが、有効性評価期の終わりに下痢のために 10 日間休薬した。当該被験者は下痢が回復した後、5 mg から本剤の投与を再開し、治験実施計画書に従って 2 週間後に 10 mg 増量し、Week 56 までその用量を維持した（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.5.1.1、Listing 16.2.7.1）。

表 32-2 被験者の内訳

DISPOSITION	ALL PATIENTS N (%)
Screened and Entered Run-in Period	9
Completed Run-in Period	9 (100.0)
Entered Efficacy Phase	9 (100.0)
Completed Efficacy Phase	8 (88.9)
Discontinued during Efficacy Phase due to Adverse Event	1 (11.1)
Entered 30-Week Safety Phase	8 (88.9)
Completed 30-Week Safety Phase	8 (88.9)
Completed Follow-up Visit (Week 60)	3 (33.3)[1]

1. 本試験を完了した 8 例中 5 例は、本剤を継続して投与する継続試験に移行した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 5

有効性及び安全性の解析に用いたデータセットを表 32-3 に示す。

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

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

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

表 32-3　解析に用いたデータセット

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

1. 安全性解析対象集団には、治験薬を 1 回以上投与した全ての被験者が含まれる。
2. 有効性評価期の FAS 集団には、治験薬を 1 回以上投与し、ベースライン及びベースライン以降に 1 つ以上の測定値を有する全ての被験者（9 例）が含まれる。安全性評価期の FAS 集団には、安全性評価期中に治験薬を投与し、安全性評価期中に 1 つ以上の測定値を有する 8 例が含まれる。
3. Week 26 までの試験治療を完遂した集団には、Week 26（Visit 10）までの有効性評価期を完了した全ての被験者が含まれる。

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 6

32.3.2 被験者背景

安全性解析対象集団／FAS 集団（9 例）の人口統計学的特性を表 32-4 に示す。

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

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

表 32-4　人口統計学的及びその他のベースライン特性
－安全性解析対象集団／FAS 集団

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

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 7

安全性解析対象集団／FAS 集団（9 例）の遺伝子検査の結果を表 32-5 に示す。

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

表 32-5　遺伝子検査結果－安全性解析対象集団／FAS 集団

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

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［最終報告］Table 8

安全性解析対象集団／FAS 集団のベースライン（Visit 3）の脂質及びリポたん白質の要約を表 32-6 に示す。

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

表 32-6　ベースラインの脂質及びリポたん白質の要約
－安全性解析対象集団／FAS 集団

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

1. 基準値下限を示した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 9

ベースラインに併用されていた脂質低下療法（脂質低下薬及びアフェレーシス治療を含む）の要約を表 32-7 に示す。

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

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

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

治験期間中に継続して併用された脂質低下薬以外の薬剤は、1 例（被験者番号 07-06001）で使用されたワルファリンのみであった。

表 32-7 併用されていた脂質低下療法－安全性解析対象集団／FAS 集団

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

1. ベースラインにアフェレーシス療法を受けていた被験者の結果を示した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 10

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

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

32.3.3 投与期間、投与量及び服薬状況

32.3.3.1 投与期間及び投与量

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

本試験における累積投与量、投与期間、平均 1 日投与量及び総投与期間を表 32-8 に示す。

試験全体（有効性評価期＋安全性評価期）における累積投与量の平均値（範囲）は 6130.0 mg（570～14225 mg）であり、投与期間（投与中断を除いた実際の投与期間）の平均値（範囲）は 352.6 日間（82～399 日間）であった。また、平均 1 日投与量の平均値（範囲）は 16.3 mg/kg（5.06～35.83 mg/kg）であり、総投与期間（投与中断を含めた初回投与日から最終投与日までの期間）の平均値（範囲）は 366.8 日間（154～399 日間）であった。試験全体の投与期間の中央値（392.0 日間）と総投与期間の中央値（392.0 日間）は同様であったことから、56 週間の治験薬投与において投与中断はわずかであったことが示された。

有効性評価期中の 9 例における本剤の累積投与量の平均値（範囲）は、2641.7 mg（570～5585 mg）であり、安全性評価期に移行した 8 例における安全性評価期中の本剤の累積投与量の平均値（範囲）は、3924.4 mg（995～8640 mg）であった。また、有効性評価期中の 9 例における投与期間の平均値（範囲）は、166.6 日間（82～182 日間）であり、Week 56 までの安全性評価期中の 8 例における投与期間の平均値（範囲）は、209.3 日間（198～217 日間）であった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.1.3.1、Table 14.1.3.2）。

表 32-8　本試験全体（Week 56 まで）における累積投与量、投与期間、平均 1 日投与量及び総投与期間－安全性解析対象集団／FAS 集団

VARIABLE	LOMITAPIDE FINAL ESCALATED DOSE AT WEEK 26				ALL PATIENTS (N=9)
	5 MG (N=2)	10 MG (N=1)	20 MG (N=5)	40 MG (N=1)	
Cumulative Dose (mg)[1]					
Mean (SD)	1200.0 (890.95)	3875.0 (NA)	6934.0 (629.48)	14225.0 (NA)	6130.0 (3950.23)
Median	1200.0	3875.0	7070.0	14225.0	6495.0
Minimum, Maximum	570, 1830	3875, 3875	6090, 7550	14225, 14225	570, 14225
Study Drug Exposure (days)[2]					
Mean (SD)	222.0 (197.99)	392.0 (NA)	388.0 (11.77)	397.0 (NA)	352.6 (102.26)
Median	222.0	392.0	392.0	397.0	392.0
Minimum, Maximum	82, 362	392, 392	374, 399	397, 397	82, 399
Average Daily Dose (mg/day)[3]					
Mean (SD)	6.0 (1.34)	9.9 (NA)	17.9 (1.52)	35.8 (NA)	16.3 (9.07)
Median	6.003	9.885	18.756	35.831	16.278
Minimum, Maximum	5.06, 6.95	9.89, 9.89	16.15, 19.26	35.83, 35.83	5.06, 35.83
Treatment Duration (days)[4]					
Mean (SD)	273.5 (169.00)	392.0 (NA)	393.0	397.0 (NA)	366.8 (79.91)
Median	273.5	392.0	392.0 (5.70)	397.0	392.0
Minimum, Maximum	154, 393	392, 392	385, 399	397, 397	154, 399

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

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 22

32.3.3.2 服薬状況

各被験者の服薬率は、各来院時に処方されたカプセル数及び返却されたカプセル数から使用した数量を算出することによって評価した。本剤の最大耐量までの漸増を行った有効性評価期における本剤の服薬率の中央値は 98.7%であり、有効性評価期に続く 30 週間の安全性評価期における本剤の服薬率の中央値は 99.5%であった（表 32-9）。

1 例（11.1%）が服薬の基準に不適合（服薬率が 80%未満）であった。

表 32-9 有効性評価期及び安全性評価期における服薬率（%）
－安全性解析対象集団／FAS 集団

STATISTIC[1]	LOMITAPIDE FINAL ESCALATED DOSE AT WEEK 26				ALL PATIENTS
	5 MG	10 MG	20 MG	40 MG	
Efficacy Phase					
N	2	1	5	1	9
Mean (SD)	68.4 (22.31)	99.5 (NA)	97.2 (2.77)	98.7 (NA)	91.2 (15.31)
Median	68.4	99.5	98.9	98.7	98.7
Minimum, Maximum	52.6, 84.2	99.5, 99.5	93.1, 99.5	98.7, 98.7	52.6, 99.5
Safety Phase					
N	1	1	5	1	8
Mean (SD)	94.8 (NA)	100.0 (NA)	97.0 (5.38)	99.5 (NA)	97.4 (4.39)
Median	94.8	100.0	99.5	99.5	99.5
Minimum, Maximum	94.8, 94.8	100.0, 100.0	87.5, 100.0	99.5, 99.5	87.5, 100.0

1. 服薬率は以下の式で算出した：
100×（処方したカプセル数－返却されたカプセル数）／（投与日数×1 日あたりに処方したカプセル数）

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 11

32.3.3.3 食事摂取の遵守状況

有効性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値は 19%、安全性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値は 18%であり、共に治験実施計画書で規定された 20%未満を下回った。食事記録を提出するいずれの来院時においても、大部分の被験者が食事脂肪に関する規定を満たした。有効性評価期における食事脂肪からのエネルギー摂取率の平均値は 1 例（被験者番号 06-04001）のみで 25%超であり（平均値 29%）、食事脂肪に関する規定を満たさなかった。

有効性評価期におけるたん白質からのエネルギー摂取率の平均値（範囲）は 16%（14～23%）であり、安全性評価期におけるたん白質からのエネルギー摂取率の平均値（範囲）は 17%（15～23%）であった。炭水化物からのエネルギー摂取率の平均値（範囲）は、有効性評価期では 65%（56～72%）、安全性評価期では 65%（63～70%）であった。

食事脂肪からのエネルギー摂取率は、有効性評価期中、減少傾向を示した。脂肪摂取の平均値（範囲）は、ベースラインに 51 g（17～181 g）であったが、Week 26 までに 35 g（24～48 g）に減少した。また、安全性評価期中の食事脂肪からのエネルギー摂取率は若干増加したが、Week 56 における脂肪摂取の平均値（範囲）は、ベースラインよりも低い 42 g（32～52 g）にとどまった。

32.3.3.4 脂質低下療法の遵守状況及び逸脱

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

有効性評価期において､脂質低下薬又はレジメンの種類を変更した被験者はいなかった。治験実施計画書では、アフェレーシス治療を受けている被験者は、導入期の脂質低下併用療法を確定したベースライン、Week 18 及び Week 26 の前後 1 日以内に治療を受けていなければならないと規定した。アフェレーシス治療を受けていた 6 例のうち､1 例（被験者番号 06-04002）がこの規定から逸脱した。当該被験者は、2 週間隔で治療を受けており、[redacted]年 12 月 16 日にアフェレーシス治療を受けた後、翌 年*1 月 5 日（アフェレーシス治療の 21 日後）に Week 18 の来院を実施した。Week 18 の LDL-C は 126 mg/dL（ベースライン値は 257 mg/dL）であった。また、Week 26 の評価は、 翌 年*2 月 24 日に実施されており、これはアフェレーシスが 翌 年*2 月 13 日に実施された 11 日後であった。Week 26 の LDL-C は 117 mg/dL であった。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

32.3.4 有効性の結果

本項では、有効性評価期（Week 26 まで）における有効性の結果を示す。

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

32.3.4.1 主要パラメータ

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

FAS 集団

主要評価項目である LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 32-10 に示す。

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

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

表 32-10 LDL-C のベースライン及び Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団

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

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

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 12

Week 26 までの試験治療を完遂した集団

Week 26 までの試験治療を完遂した集団では、有効性評価期の終了時点（Week 26）において、LDL-C の平均値はベースラインの 182.8 mg/dL から 102.9 mg/dL に低下した。Week 26 までの試験治療を完遂した集団から除外された被験者は 1 例のみであったため、FAS 集団と Week 26 までの試験治療を完遂した集団の結果は同様であった。LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−44.0%であり、統計学的に有意であった（p=0.0003、対応のある t 検定）（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 13）。

32.3.4.1.2　LDL-C の経時的変化

Week 26 までの試験治療を完遂した集団：有効性評価期における LDL-C の経時的変化

Week 26 までの試験治療を完遂した集団での LDL-C のベースライン及び有効性評価期中の各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 32-11 に示す。

本剤の投与を開始してから 2 週後には LDL-C が低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−31.8 mg/dL、変化率の平均値は−19.6%であり、FAS 集団での結果（次に詳細を示す）と一致していた。LDL-C の平均値は着実に減少し、有効性評価期を完了した 8 例の Week 26 における変化率の平均値は−44.0%であった（p=0.0003、対応のある t 検定）。

表 32-11　LDL-C のベースライン及び有効性評価期中の各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－Week 26 までの試験治療を完遂した集団

TIME POINT	N	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	PERCENT CHANGE (%)	P-VALUE[1]
Baseline	8	182.8 (46.67)	-	-	
Week 2	8	151.0 (59.34)	-31.8 (19.88)	-19.6 (14.36)	
Week 6	8	142.8 (64.97)	-40.1 (31.34)	-24.6 (18.37)	
Week 10	8	124.8 (43.33)	-58.1 (39.56)	-30.8 (21.74)	
Week 14	8	118.1 (80.96)	-64.7 (72.91)	-36.6 (33.95)	
Week 18	8	112.1 (50.07)	-70.7 (39.51)	-39.4 (18.42)	
Week 22	8	106.5 (48.13)	-76.3 (36.81)	-42.4 (17.67)	
Week 26	8	102.9 (45.65)	-79.9 (39.56)	-44.0 (18.56)	0.0003

1. t 検定による p 値。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14

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

FAS 集団での LDL-C のベースライン及び有効性評価期及び安全性評価期中の各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率を表 32-12 に、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的変化を図 32-1 に示す。

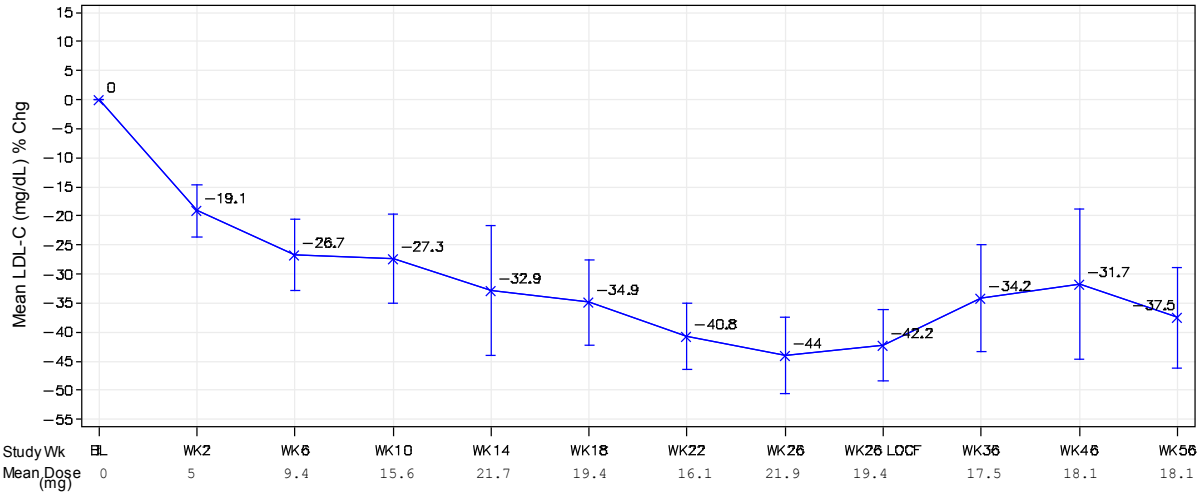
本剤の投与を開始してから 2 週後には LDL-C が低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−33.7 mg/dL、変化率の平均値は−19.1%であった。LDL-C の平均値は着実に減少し、その後、主要評価時点である Week 26/LOCF における変化率の平均値は−42.2%であった（p=0.0001、対応のある t 検定）。Week 26 から Week 56 までの安全性評価期中（併用されているアフェレーシス治療を含む脂質低下療法の調整を可とした）では、Week 26 から Week 36 の間で LDL-C の平均値は上昇し、その後はほぼ一定であった。ここで重要なことは、Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−37.5%であり（p=0.0032、対応のある t 検定）、臨床的に意味があると共に統計学的に有意であったことである。また、安全性評価期中の本剤の投与量（平均値）が Week 26 の 21.9 mg から Week 56 の 18.1 mg へとやや減少していたことにも注意する必要がある。

表 32-12　LDL-C のベースライン及び各来院での値、並びに各来院における LDL-C のベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－FAS 集団

TIME POINT	N	OBSERVED VALUE (MG/DL)	OBSERVED CHANGE (MG/DL)	PERCENT CHANGE (%)	P-VALUE[1]
Efficacy Phase					
Baseline	9	199.3 (65.93)	-	-	
Week 2	9	165.6 (70.62)	-33.7 (19.46)	-19.1 (13.53)	
Week 6	9	147.8 (62.62)	-51.5 (45.13)	-26.7 (18.27)	
Week 10	9	148.0 (80.67)	-51.3 (42.23)	-27.3 (22.92)	
Week 14	9	140.7 (101.53)	-58.6 (70.60)	-32.9 (33.68)	
Week 18	9	137.0 (88.11)	-62.3 (44.75)	-34.9 (21.98)	
Week 22	9	121.1 (62.83)	-78.2 (34.88)	-40.8 (17.20)	
Week 26	8	102.9 (45.65)	-79.9 (39.56)	-44.0 (18.56)	
Week 26/LOCF	9	117.9 (62.07)	-81.4 (37.26)	-42.2 (18.16)	0.0001
Safety Phase					
Week 36	8	120.5 (59.60)	-62.3 (54.07)	-34.2 (26.00)	
Week 46	8	127.8 (85.71)	-55.1 (73.23)	-31.7 (36.72)	
Week 56	8	115.1 (56.03)	-67.7 (44.31)	-37.5 (24.21)	0.0032

1. t 検定による p 値。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 15

図 32-1　試験全体（Week 56 まで）における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）の経時的変化－FAS 集団



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

安全性評価期中に必要とされる脂質低下療法の緩和

本剤の投与による有効性の更なるエビデンスとして、ベースラインにアフェレーシス治療を受けていた全ての被験者を対象に、安全性評価期中にアフェレーシス治療を中止することができたか、アフェレーシス治療の間隔を延ばすことができたか、また、これらの調整により有効性（LDL-C のベースラインからの変化）が維持されていたかについてレビューした。なお、有効性評価期中は併用されているアフェレーシス治療を変更せずに実施することとした。ベースラインにアフェレーシス治療を受けていた全 6 例が安全性評価期に移行した。この 6 例中 3 例（50%）ではアフェレーシス治療の間隔を延ばすことができ、Week 56 において LDL-C の低下を維持することができた。

被験者番号 04-07001 は、ベースラインにおいて 1 週間に 1 回の頻度でアフェレーシス治療を受けていた。アフェレーシス治療の施行間隔は、Week 29 前後には 2 週間に延長した（その後の数回のアフェレーシスは 1 週間に 1 回の頻度であった）。本被験者の Week 0 における LDL-C は 192 mg/dL であり、Week 26 及び Week 56 における LDL-C はそれぞれ 130 及び 134 mg/dL と基準値範囲内であった。

被験者番号 06-04002 は、ベースラインにおいて 2 週間ごとにアフェレーシス治療を受けていた。アフェレーシス治療の施行頻度は、Week 48 前後には 3 週間ごとに延長した。本被験者の Week 0 における LDL-C は 257 mg/dL であり、Week 26 及び Week 56 における LDL-C はそれぞれ 117 及び 151 mg/dL と基準値範囲内であった。

被験者番号 07-06001 は、ベースラインにおいて 1 週間に 1 回の頻度でアフェレーシス治療を受けていた。アフェレーシス治療の施行間隔は、Week 28 前後には 2 週間に延長し、Week 36 前後には 3 週間に延長した。更に、安全性評価期の Week 49 までにアフェレーシス治療は 1 月 1 回の頻度となった。本被験者の Week 0 における LDL-C は 183 mg/dL であり、Week 26 及び Week 56 における LDL-C はそれぞれ 106 及び 102 mg/dL と基準値範囲内であった。

本試験中に、脂質低下薬（例えば、スタチン、エゼチニブなど）の種類又はレジメンに変更はなかった。

32.3.4.1.3　有効性評価期におけるレスポンダー解析

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

FAS 集団のレスポンダー解析の結果を表 32-13（有効性評価期［Week 26 まで］）及び表 32-14（試験全体［Week 56 まで］）に示す。

全体では、Week 26 までに LDL-C が 25%超低下した被験者は 9 例中 8 例（88.9%）であり、このうち 5 例では 50%超の低下が認められた。レスポンダーの定義に該当した 8 例は、いずれも Week 26 までの有効性評価期を完了した。Week 56 までの結果も同様であり、8 例で LDL-C が 25%超低下し、5 例で LDL-C が 50%超低下した。試験中に LDL-C が 100 mg/dL 未満に低下した被験者は 6 例（66.7%）であり、各最終用量にそれぞれ 1 例以上が該当した。Week 26 までに LDL-C が 70 mg/dL 未満に低下した被験者は 3 例（33.3%）であり、最終用量は 10 mg 又は 20 mg であった。有効性評価期中（Week 26 まで）に、LDL-C が 100 mg/dL 未満に低下した 1 例（被験者番号 07-06001）は、本剤の投与を継続した安全性評価期に LDL-C が 70 mg/dL 未満にまで低下した。

表 32-13 有効性評価期（Week 26 まで）におけるレスポンダー解析－FAS 集団

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

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 16

表 32-14 試験全体（Week 56 まで）におけるレスポンダー解析－FAS 集団

Responder Parameter, n (%)	Lomitapide Final Escalated Dose at Week 26				All Patients (N=9)
	5 mg (N=2)	10 mg (N=1)	20 mg (N=5)	40 mg (N=1)	
>15% Decrease from Baseline in LDL-C	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
>25% Decrease from Baseline in LDL-C	2 (100.0)	1 (100.0)	4 (80.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
>50% Decrease from Baseline in LDL-C	0	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	5 (55.6)
LDL-C <100 mg/dL	1 (50.0)	1 (100.0)	3 (60.0)	1 (100.0)	6 (66.7)
LDL-C <70 mg/dL	0	1 (100.0)	3 (60.0)	0	4 (44.4)

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 17

32.3.4.1.4 有効性評価期（Week 26 まで）及び試験全体（Week 56 まで）における Week 26 時点の最終用量別の LDL-C の変化

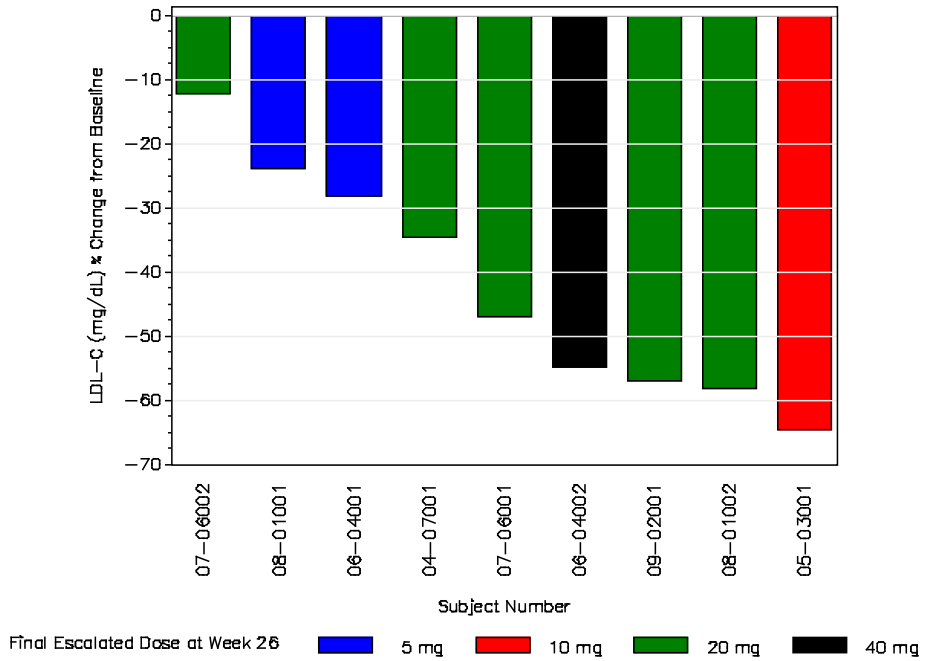
FAS 集団の LDL-C のベースラインからの変化率を Week 26 時点の最終用量別に図 32-2（有効性評価期［Week 26 まで］）及び図 32-3（試験全体［Week 56 まで］）に示す。また、Week 26/LOCF 及び Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率及びベースライン特性について、被験者ごとの一覧を表 32-15 に示す。

最終用量が 20 mg であった 1 例（被験者番号 07-06002）を除き、最終用量が 10 mg 以上であった全例での Week 26/LOCF 及び Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率の平均値は−30%超であった。変化率が低かった 1 例（被験者番号 07-06002）では、治験実施計画書の基準に従い Week 10 に投与量を 40 mg まで増加したが、下痢が発現したため投与量を 20 mg に減量した。当該被験者は Week 18 及び Week 26 にそれぞれ胃腸炎及び下痢のため投与中断が必要となったが、Week 26 まで 20 mg の投与を継続した。当該被験者の Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は−12%であった。また、安全性評価期中は、投与中断の後、5 mg で投与再開始し、10 mg に増量後 Week 56 までに投与量を維持した。Week 56 における当該被験者の LDL-C は 226 mg/dL であり、ベースラインからの変化率は+2%であった。本試験中、被験者の脂質低下薬又はアフェレーシス治療の施行頻度は全く変更されなかった。当該被験者は継続試験には参加せず、当該被験者の LDL-C は本剤の最終投与 4 週後までにスクリーニング及び導入期の値を上回る 250 mg/dL となった。

最終用量が 5 mg であった 2 例の Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は−24%及び−28%であった。このうち 1 例（被験者番号 06-04001）では、数回の投与中断を余儀なくされ、最終的に肝機能検査値高値のため、Week 22 に試験中止へと至った。別の 1 例（被験者番号 08-01001）の Week 26 における LDL-C のベースラインからの変化率は−24%であり、Week 14 から Week 46 の間（投与量は 5 mg）の LDL-C は 100 mg/dL 未満であった。Week 56 における LDL-C は 115 mg/dL であり、ベースラインからの変化率は−5%であった。当該被験者は継続試験には参加せず、当該被験者の LDL-C は本剤の最終投与 4 週後までにスクリーニング及び導入期の値を上回る 137 mg/dL となった。

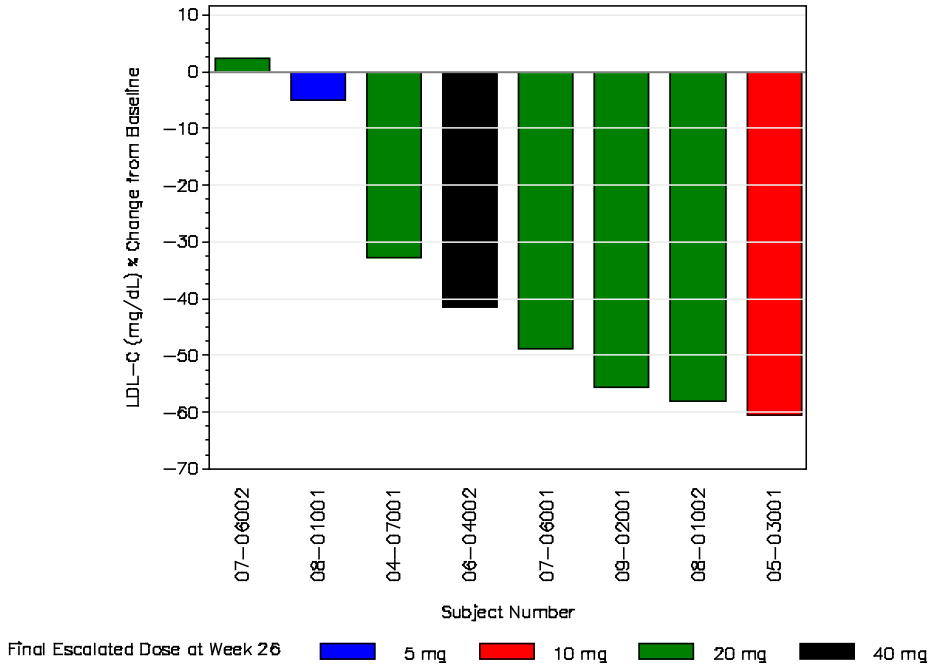
更に、最終用量が 20 mg であった 1 例（被験者番号 08-01002）も継続試験には参加しなかった。当該被験者の Week 26 及び Week 56 における LDL-C は共に 56 mg/dL であり、ベースラインからの変化率は−58%であった。当該被験者の LDL-C は、本剤の最終投与 4 週後までにスクリーニング及び導入期と同様のレベル（135 mg/dL）まで上昇した。

図 32-2　Week 26/LOCF における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）
［最終用量別］－FAS 集団（有効性評価期、N=9）



出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Figure 3

図 32-3　Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率（平均値）
［最終用量別］－FAS 集団（安全性評価期、N=8）



出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Figure 4

表 32-15　Week 26/LOCF 及び Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率及びベースライン特性の一覧（N=9）

Pt No.	Age/ Sec	Genetic Testing Results	Baseline LLM (dose)	Receiving Apheresis at Baseline/ Frequency[1]	Total Lomitapide Exposure (days)	Final Escalated Dose at Wk 26 /Dose at Wk 56 (mg)	BL LDL-C (mg/dL)[2]	Wk 26 LDL-C (mg/dL)	% change in LDL-C from BL to Wk 26	Wk 56 LDL-C (mg/dL)	% Change in LDL-C From BL To Wk 56
04-07001	40/F	LDLR, compound heterozygous	Rosuvastatin (7.5 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD)	Yes/ weekly (changed in Safety)[1]	374	20/20	199	130	-35%	134	-33%
05-03001	46/M	Combined LDLR and PCSK-9 mutations	Rosuvastatin (20 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD) Colestilan (1000 mg BID)	No	392	10/10	183	65	-64%	72	-61%
06-04001	33/M	LDLR, true homozygous	Eicosapentanoic acid ethyl ester (900 mg BID)	Yes/ weekly	82	5/NA	331	238[3]	-28%	NA	NA
06-04002	52/F	LDLR, compound heterozygous	Ezetimibe (10 mg) Eicosapentanoic acid ethyl ester (900 mg BID)	Yes/ every 2 weeks (changed in Safety)[1]	397	40/40	259	117	-55%	151	-42%
07-06001	43/M	LDLR, true homozygous	Atorvastatin (20 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD)	Yes/ weekly (changed in Safety)[1]	399	20/20	200	106	-47%	102	-49%
07-06002	35/F	LDLR, true homozygous	Atorvastatin (20 mg BID) Ezetimibe (10 mg QD) Probucol (250 mg BID)	Yes/ weekly	377	20/10	221	194	-12%	226	2%

表 32-15　Week 26/LOCF 及び Week 56 における LDL-C のベースラインからの変化率及びベースライン特性の一覧（N=9）（続き）

Pt No.	Age/ Sec	Genetic Testing Results	Baseline LLM (dose)	Receiving Apheresis at Baseline/ Frequency[1]	Total Lomitapide Exposure (days)	Final Escalated Dose at Wk 26 /Dose at Wk 56 (mg)	BL LDL-C (mg/dL)[2]	Wk 26 LDL-C (mg/dL)	% change in LDL-C from BL to Wk 26	Wk 56 LDL-C (mg/dL)	% Change In LDL-C From BL To Wk 56
08-01001	75/M	Combined LDLR and PCSK-9 mutations	Atorvastatin (20 mg QD)	No	362	5/5	121	92	-24%	115	-5%
08-01002	63/F	Combined LDLR and PCSK-9 mutations	Atorvastatin (20 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD)	No	392	20/20	134	56	-58%	56	-58%
09-02001	66/M	LDLR, true homozygous	Rosuvastatin (5 mg QD) Ezetimibe (10 mg QD) Colestilan (3.62 g QD)	Yes/ weekly	398	20/20	147	63	-57%	65	-56%

略号：BID = 1 日 2 回、F = 女性、LLM = 脂質低下薬、m = 男性、QD = 1 日 1 回
1. 本試験中に 3 例でアフェレーシス治療の施行頻度の上昇が認められた（被験者番号 04-07001［2 週間ごと］、被験者番号 06-04002［3 週間ごと］及び被験者番号 07-06001［2～4 週ごと］）。
2. 導入期の Visit 2B 及び Week 0 の Visit 3 の値の平均値をベースラインとした。
3. Week 22 の結果を示した。本被験者はトランスアミナーゼ上昇のため、Week 22 に試験を中止した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 18

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

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

Week 26 までの試験治療を完遂した集団における TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びにベースラインからの変化量及び変化率を表 32-16 に示す。

Week 26 までの試験治療を完遂した集団の TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C 及び VLDL-C の結果は、FAS 集団での結果（次に詳細を示す）と一致しており、全てのパラメータでベースラインから有効性評価期の終わりまでの低下率（平均値）は臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p<0.001）。Lp(a)の低下率は他の有効性パラメータよりも小さく、ベースラインから Week 26/LOCF までの変化率の中央値は−22%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。

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

表 32-16 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率－Week 26 までの試験治療を完遂した集団（N=8）

Variable Statistic	Week 26/LOCF Value: Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value
Total Cholesterol (mg/dL)				
Mean (SD)	173.0 (47.00)	-84.5 (41.74)	-32.5 (13.23)	0.0002
Median	169.0	-86.0	-32.2	
Minimum, Maximum	120.0, 266.0	-148.5, -29.5	-48.9, -10.0	
[95% CI]	133.7, 212.3	-119.4, -49.6	-43.5, -21.4	
Apo B (mg/dL)				
Mean (SD)	74.5 (35.43)	-63.6 (23.71)	-47.3 (17.67)	0.0001
Median	72.5	-68.8	-52.6	
Minimum, Maximum	35.0, 151.0	-96.5, -29.5	-66.2, -16.3	
[95% CI]	44.9, 104.1	-83.4, -43.8	-62.0, -32.5	

表 32-16 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率－Week 26 までの試験治療を完遂した集団（N=8）（続き）

VARIABLE STATISTIC	WEEK 26/LOCF VALUE: OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE
Triglycerides (mg/dL)				
Mean (SD)	57.8 (17.98)	-47.4 (25.27)	-43.8 (11.34)	<0.0001
Median	56.0	-43.5	-46.6	
Minimum, Maximum	36.0, 85.0	-98.5, -21.0	-53.7, -20.8	
[95% CI]	42.7, 72.8	-68.6, -26.3	-53.3, -34.3	
Non-HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	121.6 (49.02)	-85.4 (40.60)	-41.7 (16.63)	0.0002
Median	116.0	-82.5	-48.0	
Minimum, Maximum	74.0, 223.0	-151.0, -24.0	-60.3, -9.7	
[95% CI]	80.6, 162.6	-119.4, -51.5	-55.6, -27.8	
VLDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	11.5 (3.63)	-9.4 (5.07)	-43.7 (12.07)	<0.0001
Median	11.0	-8.8	-47.9	
Minimum, Maximum	7.0, 17.0	-19.5, -4.0	-55.0, -20.0	
[95% CI]	8.5, 14.5	-13.7, -5.2	-53.8, -33.7	
Lp(a) (nmol/L)				
Mean (SD)	59.7 (51.21)	-27.0 (49.19)	-17.3 (21.11)	0.0533
Median	51.0	-10.7	-22.2	
Minimum, Maximum	21.0, 179.4	-145.1, 4.5	-44.7, 22.0	
[95% CI]	16.8, 102.5	-68.1, 14.2	-35.0, 0.3	
HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	51.4 (11.83)	0.9 (9.30)	3.4 (20.27)	0.6531
Median	49.5	-1.5	-3.5	
Minimum, Maximum	38.0, 66.0	-9.5, 14.5	-18.4, 33.3	
[95% CI]	41.5, 61.3	-6.8, 8.7	-13.6, 20.3	
Apo AI (mg/dL)				
Mean (SD)	130.3 (19.93)	-5.1 (20.97)	-3.3 (15.45)	0.5605
Median	128.5	-3.0	-2.2	
Minimum, Maximum	106.0, 166.0	-30.5, 34.5	-22.3, 26.2	
[95% CI]	113.6, 146.9	-22.6, 12.5	-16.3, 9.6	

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 19

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

FAS 集団における TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びにベースラインからの変化量及び変化率を表 32-17（Week 26/LOCF）及び表 32-18（Week 56）に示す。

TC、apo B 及びトリグリセリドの全てについて、主要パラメータである LDL-C で認められたものと同様の用量反応が示され、Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率（平均値）は臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった（p<0.001）。Week 26/LOCF における TC の平均値はベースラインの 279 mg/dL から 190 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL、変化率の平均値は−32%（p<0.0001）であった。安全性評価期中、TC のレベルは Week 56 まで安定しており、Week 56 における TC の平均値は 190 mg/dL、ベースラインからの変化率の平均値は−26%であった（p=0.0056）。

Week 26/LOCF の apo B の平均値はベースラインの 148 mg/dL から 85 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−64 mg/dL、変化率の平均値は−45%（p<0.0001）であった。apo B の平均値は Week 56 までに 83 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−41%と統計学的に有意な差が認められた（p=0.0011）。

Week 26/LOCF におけるトリグリセリドの平均値はベースラインの 124 mg/dL から 74 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−42%であった（p<0.0001）。Week 56 におけるトリグリセリドの平均値は 59 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−44%であった（p<0.0001）。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、Week 26/LOCF で−46%、Week 56 で−42%であった。non-HDL-C 及び VLDL-C の変化は、有効性の主要パラメータである LDL-C、並びに副次パラメータである TC、apo B 及びトリグリセリドの結果と一致しており、Week 26/LOCF におけるベースラインからの低下率（平均値）は臨床的に意義があると共に、統計学的に有意であった。Week 26/LOCF における non-HDL-C の平均値はベースラインの 228 mg/dL から 140 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−89 mg/dL、変化率の平均値は−40%であった。Week 56 における non-HDL-C の平均値は 138 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−35%と統計学的に有意な差が認められた（p=0.0034）。

Week 26/LOCF における VLDL-C の平均値はベースラインの 25 mg/dL から 15 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−10 mg/dL、変化率の平均値は−42%であった。VLDL-C の平均値は Week 56 までに 11.6 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化率の平均値は−45%であった（p<0.0001）。

Lp(a)の低下率は他の有効性パラメータよりも小さく、Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率の平均値及び中央値はそれぞれ−14%及び−19%であり、統計学的に有意な差は認められなかった。Week 56 までに、Lp(a)のベースラインからの変化率の平均値及び中央値は大きく低下し（それぞれ−27%及び−33%）、統計学的に有意な差が認められた（p=0.0135）。HDL-C 及び apo AI の低下率は小さく、統計学的に有意な差は認められなかった。HDL-C では、ベースラインと Week 26/LOCF の値はほぼ変わらず、ベースラインからの変化率の平均値は+0.7%であり、統計学的に有意な差は認められなかった（図 32-4）。Week 26/LOCF における apo AI の平均値はベースラインの 135 mg/dL から 127 mg/dL に低下し、ベースラインからの変化量の平均値は−7.4 mg/dL、変化率の平均値は−5%と統計学的に有意な差は認められなかった。Week 56 における HDL-C 及び apo AI のベースラインからの変化率の平均値はそれぞれ+5.9%及び−3%とやや上昇した。

表 32-17　TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団（N=9）

Variable Statistic	Week 26/LOCF Value: Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value
Total Cholesterol (mg/dL)				
Mean (SD)	189.6 (66.33)	-89.0 (41.32)	-32.0 (12.46)	<0.0001
Median	189.0	-87.5	-31.3	
Minimum, Maximum	120.0, 322.0	-148.5, -29.5	-48.9, -10.0	
[95% CI]	138.6, 240.5	-120.8, -57.2	-41.5, -22.4	
Apo B (mg/dL)				
Mean (SD)	84.7 (45.04)	-63.7 (22.18)	-45.1 (17.76)	<0.0001
Median	73.0	-68.5	-47.9	
Minimum, Maximum	35.0, 166.0	-96.5, -29.5	-66.2, -16.3	
[95% CI]	50.0, 119.3	-80.7, -46.6	-58.8, -31.5	
Triglycerides (mg/dL)				
Mean (SD)	73.9 (51.26)	-49.9 (24.75)	-41.8 (12.23)	<0.0001
Median	57.0	-47.5	-45.5	
Minimum, Maximum	36.0, 203.0	-98.5, -21.0	-53.7, -20.8	
[95% CI]	34.5, 113.3	-68.9, -30.9	-51.2, -32.4	

表 32-17 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 26/LOCF での値、並びに Week 26/LOCF における ベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団（N=9）（続き）

VARIABLE STATISTIC	WEEK 26/LOCF VALUE: OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE
Non-HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	139.7 (70.94)	-88.7 (39.24)	-40.3 (16.14)	<0.0001
Median	123.0	-87.0	-44.6	
Minimum, Maximum	74.0, 284.0	-151.0, -24.0	-60.3, -9.7	
[95% CI]	85.1, 194.2	-118.9, -58.6	-52.7, -27.9	
VLDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	14.8 (10.40)	-9.9 (4.93)	-41.6 (12.94)	<0.0001
Median	11.0	-10.0	-47.6	
Minimum, Maximum	7.0, 41.0	-19.5, -4.0	-55.0, -20.0	
[95% CI]	6.8, 22.8	-13.7, -6.1	-51.6, -31.7	
Lp(a) (nmol/L)				
Mean (SD)	57.1 (48.49)	-23.5 (47.16)	-14.0 (22.05)	0.0923
Median	48.7	-9.0	-18.8	
Minimum, Maximum	21.0, 179.4	-145.1, 4.5	-44.7, 22.0	
[95% CI]	19.9, 94.4	-59.8, 12.7	-31.0, 2.9	
HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	49.9 (11.93)	-0.3 (9.43)	0.7 (20.60)	0.9242
Median	43.0	-5.5	-11.3	
Minimum, Maximum	38.0, 66.0	-10.0, 14.5	-20.8, 33.3	
[95% CI]	40.7, 59.1	-7.5, 7.0	-15.2, 16.5	
Apo AI (mg/dL)				
Mean (SD)	127.4 (20.46)	-7.4 (20.88)	-5.2 (15.50)	0.3432
Median	128.0	-6.5	-4.8	
Minimum, Maximum	105.0, 166.0	-30.5, 34.5	-22.3, 26.2	
[95% CI]	111.7, 143.2	-23.5, 8.6	-17.1, 6.7	

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 20

表 32-18 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 56 での値、並びに Week 56 における ベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団（N=8）

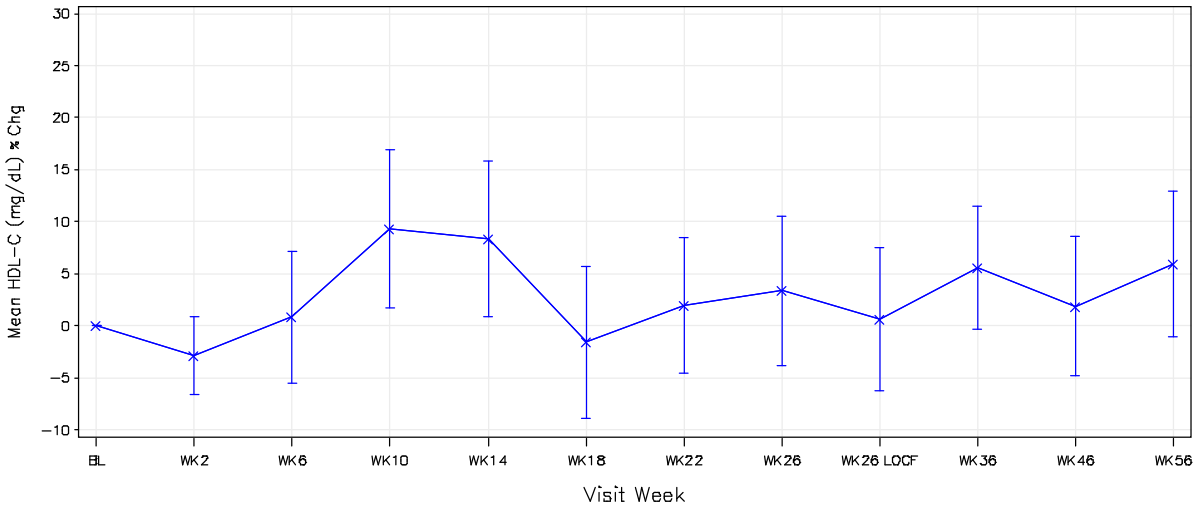
Variable Statistic	Week 56 Value: Observed value	Observed Change	Percent Change	p-value
Total Cholesterol (mg/dL)				
Mean (SD)	190.3 (61.83)	-67.3 (50.59)	-25.9 (18.57)	0.0056
Median	176.5	-82.0	-29.8	
Minimum, Maximum	126.0,316.0	-127.0,20.5	-47.4,6.9	
[95% CI]	138.6,241.9	-109.5,-25.0	-41.4,-10.4	
Apo B (mg/dL)				
Mean (SD)	83.0 (42.15)	-55.1 (28.39)	-41.4 (21.90)	0.0011
Median	80.0	-68.3	-46.8	
Minimum, Maximum	39.0,173.0	-80.5,-7.5	-62.3,-4.2	
[95% CI]	47.8,118.2	-78.9,-31.4	-59.7,-23.1	
Triglycerides (mg/dL)				
Mean (SD)	58.6 (25.71)	-46.6 (19.55)	-44.4 (12.70)	<0.0001
Median	53.5	-43.5	-41.8	
Minimum, Maximum	31.0,111.0	-72.5,-21.0	-59.5,-23.8	
[95% CI]	37.1,80.1	-62.9,-30.2	-55.0,-33.8	
Non-HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	137.8 (63.32)	-69.3 (46.10)	-34.6 (22.50)	0.0034
Median	130.5	-83.5	-40.3	
Minimum, Maximum	73.0,262.0	-119.0,15.0	-58.3,6.1	
[95% CI]	84.8,190.7	-107.9,-30.8	-53.4,-15.8	
VLDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	11.6 (5.07)	-9.3 (3.73)	-44.8 (12.05)	<0.0001
Median	11.0	-8.8	-42.2	
Minimum, Maximum	6.0,22.0	-14.5,-4.5	-60.0,-25.0	
[95% CI]	7.4,15.9	-12.4,-6.2	-54.8,-34.7	
Lp(a) (nmol/L)				
Mean (SD)	57.6 (55.13)	-29.1 (48.19)	-27.2 (23.50)	0.0135
Median	40.1	-17.2	-33.0	
Minimum, Maximum	13.7,179.8	-144.7,5.3	-60.9,9.1	
[95% CI]	11.5,103.6	-69.3,11.2	-46.9,-7.6	

表 32-18 TC、apo B、トリグリセリド、non-HDL-C、VLDL-C、Lp(a)、HDL-C 及び apo AI の Week 56 での値、並びに Week 56 における ベースラインからの変化量及び変化率－FAS 集団（N=8）（続き）

VARIABLE STATISTIC	WEEK 56 VALUE: OBSERVED VALUE	OBSERVED CHANGE	PERCENT CHANGE	P-VALUE
HDL-C (mg/dL)				
Mean (SD)	52.5 (11.25)	2.1 (9.53)	5.9 (19.64)	0.4201
Median	53.0	1.0	2.2	
Minimum, Maximum	40.0,75.0	-10.5,19.0	-20.4,33.9	
[95% CI]	43.1,61.9	-5.9,10.0	-10.5,22.4	
Apo AI (mg/dL)				
Mean (SD)	131.3 (17.95)	-4.1 (16.69)	-2.8 (11.61)	0.5150
Median	124.5	-5.0	-3.8	
Minimum, Maximum	109.0,165.0	-29.0,20.0	-18.2,13.8	
[95% CI]	116.2,146.3	-18.0,9.9	-12.5,6.9	

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 21

図 32-4 HDL-C のベースラインからの変化率（平均値）－FAS 集団



出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Figure 5

32.3.4.2.3 黄色腫の評価

各来院で黄色腫が認められる被験者数及び前回来院時からの黄色腫の状態の変化について評価した。ベースラインにおいて、9 例中 7 例（78%）に黄色腫が認められた。黄色腫が認められた 7 例のうちの 2 例では Week 56 までに改善又は消失が見られた。1 例（被験者番号 05-03001）は、Week 10、Week 22 及び Week 46 において、膝、臀部、アキレス腱、踵及び足指の黄色腫の状態が改善したと治験責任医師により評価された。別の 1 例（被験者番号 07-06001）は、Week 56 において、膝及び内眼角の黄色腫が消失したと判断された。

32.3.5 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（全 9 例）を用いた。

32.3.5.1 有害事象

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

有害事象は、試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を対象として集計した。TEAE は治験薬の初回投与を受けた日又はそれ以降､最終投与の 30 日後までに発現した有害事象、又はベースライン時に認められた有害事象の重症度が、治験薬の初回投与後から最終投与の 30 日後までに悪化したものと定義した。これとは別に、治験薬の初回投与を受けた日から治験薬の最終の投与を受けた日までに発現した有害事象（以下、最終投与日までに発現した有害事象）についても集計したが、本試験ではいずれの有害事象も最終投与日までに発現しており、「TEAE」と「最終投与日までに発現した有害事象」は同じであった。なお、1 例（被験者番号 06-04001）は、本剤投与中に AST 及び ALT の増加を認め、アミノ基転移酵素の高値により投与を中断した後も AST 及び ALT の高値が持続したため、本剤の投与を中止した。当該被験者は投与中止後に発現した肝機能検査異常のため、試験を中止したものであった（2.7.6.32.3.5.1.6 項）。

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

有害事象の重症度

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

有害事象と治験薬との因果関係

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

重篤な有害事象の定義

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

32.3.5.1.1　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）の概要を TEAE 発現時の本剤の投与量別に表 32-19 に示す。

本試験の有効性評価期では 9 例中 9 例（100.0%）が 1 件以上の TEAE を発現し、安全性評価期では 8 例中 7 例（87.5%）が 1 件以上の TEAE を発現した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、有効性評価期では 9 例中 9 例（100.0%）に、安全性評価期では 8 例中 6 例（75.0%）に認められた。重症度が高度の TEAE は有効性評価期でのみ報告され、9 例中 3 例（33.3%）に認められた。本試験中に死亡例の報告はなく、重篤な TEAE は安全性評価期に 8 例中 1 例（12.5%）で報告された。また、治験薬の投与中止に至った TEAE は有効性評価期でのみ報告され、9 例中 1 例（11.1%）に認められた。本被験者（被験者番号 06-04001）は、本剤投与中に AST 及び ALT の増加を認め、アミノ基転移酵素の高値により投与を中断した後も AST 及び ALT の高値が持続したため、本剤の投与を中止した。当該被験者は投与中止後に発現した肝機能検査異常のため、試験を中止したものであった（2.7.6.32.3.5.1.6 項）。治験薬の投与を中断又は用量の減量に至った TEAE は、有効性評価期では 9 例中 8 例（88.9%）で、安全性評価期では 8 例中 3 例（37.5%）で報告された。

表 32-19 本試験で報告された TEAE の概要－安全性解析対象集団

NUMBER OF PATIENTS WITH:	DOSE OF LOMITAPIDE AT TEAE ONSET					ALL PATIENTS
	5 MG	10 MG	20 MG	40 MG	60 MG	
Efficacy Phase						
Number of Patients who received the dose	9	9	7	4	1	9
Adverse events	6 (66.7)	6 (66.7)	6 (85.7)	4 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Drug-related adverse events	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (71.4)	3 (75.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Severe adverse events	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (14.3)	1 (25.0)	0	3 (33.3)
Serious adverse events	0	0	0	0	0	0
Adverse events leading to study discontinuation	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Dose held or reduced due to an adverse event	2 (22.2)	1 (11.1)	4 (57.1)	3 (75.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
Safety Phase						
Number of Patients who received the dose	2	2	5	1	0	8
Adverse events	2 (100.0)	2 (100.0)	5 (100.0)	0	0	7 (87.5)
Drug-related adverse events	1 (50.0)	1 (50.0)	4 (80.0)	0	0	6 (75.0)
Severe adverse events	0	0	0	0	0	0
Serious adverse events	0	0	1 (20.0)	0	0	1 (12.5)
Adverse events leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
Dose held or reduced due to an adverse event	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (20.0)	0	0	3 (37.5)

注：「All Patients」の列には投与量が不明又は治験薬の投与中止に至った TEAE を含む、報告された全ての TEAE を示した。TEAE は発現時の投与量別に集計した。安全性評価期の集計では、有効性評価期に発現し、安全性評価期にも継続していた TEAE は、安全性評価期の開始時の投与量で集計した。TEAE は同一の投与量では 1 回のみカウントした。複数の投与量で複数の TEAE が発現した被験者では、複数回カウントした。

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 23

32.3.5.1.2　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 TEAE 発現時の本剤の投与量別に表 32-20 に、有効性評価期／安全性評価期別に表 32-21 に示す。

試験全体（有効性評価期＋安全性評価期）では、TEAE は 9 例中 9 例（100.0%）に認められた。比較的よく見られた TEAE の SOC は主に胃腸障害であり、主な TEAE は、下痢が 8 例（88.9%）及び悪心が 2 例（22.2%）であった。

胃腸障害以外の SOC で 2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎が 6 例（66.7%）、肝機能検査異常及び胃腸炎が各 3 例（33.3%）、並びに、貧血、頭痛及びインフルエンザが各 2 例（22.2%）であった。

大半の TEAE の重症度は、治験責任医師により軽度又は中等度と判定され、重症度が高度の TEAE は有効性評価期に 9 例中 3 例（33.3%）で報告された（安全性評価期には重症度が高度の TEAE は報告されなかった）。高度の TEAE は、肝機能検査異常 2 例（22.2%）及び下痢 1 例（11.1%）であり、全ての高度の TEAE は、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 14.3.1.2.5）。

表 32-20　本試験で発現した全ての TEAE（TEAE 発現時の本剤の投与量別）－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Dose of Lomitapide at TEAE onset 5 mg (N=9)	 10 mg (N=9)	 20 mg (N=7)	 40 mg (N=4)	 60 mg (N=1)	All patients (N=9)
Number of patients with at least 1 AE		7 (77.8)	6 (66.7)	6 (85.7)	4 (100.0)	1 (100.0)	9 (100.0)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**5 (55.6)**	**4 (44.4)**	**5 (71.4)**	**3 (75.0)**	**1 (100.0)**	**9 (100.0)**
Diarrhoea	下痢	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (57.1)	3 (75.0)	1 (100.0)	8 (88.9)
Nausea	悪心	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0	2 (22.2)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Abdominal pain lower	下腹部痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Dental caries	齲歯	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Haemorrhoids	痔核	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**3 (33.3)**	**3 (33.3)**	**4 (57.1)**	**1 (25.0)**	**0**	**8 (88.9)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (28.6)	0	0	6 (66.7)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0	3 (33.3)
Influenza	インフルエンザ	0	0	1 (14.3)	1 (25.0)	0	2 (22.2)
Periodontitis	歯周炎	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Pneumonia	肺炎	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**1 (11.1)**	**2 (22.2)**	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**4 (44.4)**
Chest pain	胸痛	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Device breakage	医療機器破損	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Feeling abnormal	異常感	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Malaise	倦怠感	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**1 (11.1)**	**2 (22.2)**	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**4 (44.4)**
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Contusion	挫傷	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Heat stroke	熱射病	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Tooth fracture	歯牙破折	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)

表 32-20　本試験で発現した全ての TEAE（TEAE 発現時の本剤の投与量別）－安全性解析対象集団（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Dose of Lomitapide at TEAE onset 5 mg (N=9)	10 mg (N=9)	20 mg (N=7)	40 mg (N=4)	60 mg (N=1)	All patients (N=9)
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**0**	**1 (11.1)**	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**3 (33.3)**
Anaemia	貧血	0	1 (11.1)	1 (14.3)	0	0	2 (22.2)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Investigations	**臨床検査**	**2 (22.2)**	**3 (33.3)**	**2 (28.6)**	**0**	**0**	**3 (33.3)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (28.6)	0	0	3 (33.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**0**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Back pain	背部痛	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Myalgia	筋肉痛	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (22.2)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Headache	頭痛	2 (22.2)	0	0	0	0	2(22.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (22.2)**	**1 (11.1)**	**1 (14.3)**	**0**	**0**	**2 (22.2)**
Drug eruption	薬疹	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Eczema	湿疹	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Rash	発疹	1 (11.1)	0	1 (14.3)	0	0	1 (11.1)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Palpitations	動悸	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (11.1)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**0**	**1 (11.1)**	**0**	**0**	**0**	**1 (11.1)**
Decreased appetite	食欲減退	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)

注：TEAE は「All patients」での発現率の高い順に示した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 24

表 32-21 本試験で発現した TEAE（有効性評価期／安全性評価期別）
－安全性解析対象集団

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Efficacy Phase (N=9)	Safety Phase (N=8)
Number of subjects with at least one adverse event		9 (100.0)	7 (87.5)
Gastrointestinal disorders	**胃腸障害**	**8 (88.9)**	**6 (75.0)**
Diarrhoea	下痢	7 (77.8)	4 (50.0)
Nausea	悪心	2 (22.2)	1 (12.5)
Abdominal distension	腹部膨満	1 (11.1)	0
Abdominal pain lower	下腹部痛	1 (11.1)	0
Dental caries	齲歯	1 (11.1)	0
Faeces soft	軟便	1 (11.1)	0
Flatulence	放屁	1 (11.1)	0
Haemorrhoids	痔核	1 (11.1)	1 (12.5)
Infections and infestations	**感染症および寄生虫症**	**7 (77.8)**	**5 (62.5)**
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	4 (44.4)	3 (37.5)
Gastroenteritis	胃腸炎	2 (22.2)	1 (12.5)
Influenza	インフルエンザ	1 (11.1)	1 (12.5)
Periodontitis	歯周炎	1 (11.1)	1 (12.5)
Pneumonia	肺炎	1 (11.1)	0
General disorders and administration site conditions	**一般・全身障害および投与部位の状態**	**2 (22.2)**	**3 (37.5)**
Chest pain	胸痛	0	1 (12.5)
Device breakage	医療機器破損	0	1 (12.5)
Feeling abnormal	異常感	1 (11.1)	1 (12.5)
Malaise	倦怠感	1 (11.1)	0
Injury, poisoning and procedural complications	**傷害、中毒および処置合併症**	**2 (22.2)**	**2 (25.0)**
Chemical burn of skin	皮膚化学熱傷	0	1 (12.5)
Heat stroke	熱射病	0	1 (12.5)
Contusion	挫傷	1 (11.1)	0
Subcutaneous haematoma	皮下血腫	1 (11.1)	0
Tooth fracture	歯牙破折	1 (11.1)	0
Blood and lymphatic system disorders	**血液およびリンパ系障害**	**2 (22.2)**	**3 (37.5)**
Anaemia	貧血	2 (22.2)	2 (25.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (12.5)
Investigations	**臨床検査**	**3 (33.3)**	**2 (25.0)**
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	3 (33.3)	1 (12.5)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	1 (12.5)
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	1 (12.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**筋骨格系および結合組織障害**	**2 (22.2)**	**0**
Back pain	背部痛	1 (11.1)	0
Myalgia	筋肉痛	1 (11.1)	0
Nervous system disorders	**神経系障害**	**2 (22.2)**	**0**
Headache	頭痛	2 (22.2)	0

表 32-21　本試験で発現した TEAE（有効性評価期／安全性評価期別）
－安全性解析対象集団（続き）

System Organ Class Preferred Term	器官別大分類 基本語	Efficacy Phase (N=9)	Safety Phase (N=8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**皮膚および皮下組織障害**	**2 (22.2)**	**1 (12.5)**
Drug eruption	薬疹	1 (11.1)	0
Eczema	湿疹	1 (11.1)	0
Pruritus allergic	アレルギー性そう痒症	1 (11.1)	0
Rash	発疹	1 (11.1)	1 (12.5)
Cardiac disorders	**心臓障害**	**1 (11.1)**	**0**
Palpitations	動悸	1 (11.1)	0
Hepatobiliary disorders	**肝胆道系障害**	**1 (11.1)**	**1 (12.5)**
Hepatic function abnormal	肝機能異常	1 (11.1)	1 (12.5)
Metabolism and nutrition disorders	**代謝および栄養障害**	**1 (11.1)**	**0**
Decreased appetite	食欲減退	1 (11.1)	0

注：TEAE は「All patients」での発現率の高い順に示した。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 25

32.3.5.1.3　死亡

本試験では死亡は認められなかった。

32.3.5.1.4　その他の重篤な有害事象

本試験の安全性評価期に 1 例（被験者番号 04-07001）で重篤な TEAE として胸痛が報告された。本事象の詳細を 2.7.6.32.3.5.1.6 項に示す。なお、有効性評価期中に重篤な TEAE は認められなかった。

32.3.5.1.5　その他の重要な有害事象

本試験では、最終用量が 5 mg であった 1 例（被験者番号 06-04001）が TEAE により治験薬の投与を中止した。本被験者は本剤投与中に AST 及び ALT の増加を認め、アミノ基転移酵素の高値により投与を中断した後も AST 及び ALT の高値が持続したため、本剤の投与を中止した。当該被験者は投与中止後に発現した肝機能検査異常のため、試験を中止したものであった。本事象は高度の TEAE と判定された。本事象の詳細を 2.7.6.32.3.5.1.6 項に示す。

本試験中に、治験薬の投与中断に至った TEAE は 9 例中 4 例（44.4%）に認められた。内訳は下痢及び肝機能検査異常が 1 例、下痢及び胃腸炎が 1 例、肝機能異常が 1 例、及び湿疹が 1 例であった。また、治験薬の減量に至った TEAE は、9 例中 8 例（88.9%）に認められた。内訳は下痢が 4 例（44.4%）、肝機能検査異常が 3 例（33.3%）、肝機能異常が 1 例（11.1%）であった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.7.1）。

32.3.5.1.6 有害事象の叙述

本試験で 1 例に発現した重篤な TEAE（胸痛）及び 1 例に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE（肝機能検査異常）の詳細を以下に示す。

被験者番号 04-07001（重篤な TEAE：胸痛）

当該被験者は、40 歳の女性で、冠動脈狭窄及び頚動脈硬化症の病歴があった。Week 0 の LDL-C は 192 mg/dL であった。試験組入れ時にエゼチミブ 10 mg 及びロスバスタチン 7.5 mg を服用しており、1 週間に 1 回の頻度でアフェレーシス治療を受けていた。
当該被験者は本剤の投与を[redacted]年 9 月 11 日に、初回用量 5 mg で開始し、治験実施計画書に従って用量を 10 mg（Week 2）、20 mg（Week 6）及び 40 mg（Week 22）に漸増した。用量を 40 mg に増量した 6 日後、下痢が発現したため 20 mg に減量した。 翌 年*7 月 30 日（Week 48）、軽度の胸痛が発現し、検査のために入院した。胸痛は 2 ヵ月間ほど継続していたと報告され、心臓に関する詳細な検査が必要と考えられた。心臓カテーテル検査の結果、前回検査時（ 3 年前）と比較して、被験者の冠動脈狭窄は進行していないことが確認された。被験者は、併用療法を変更することなく退院した。
胸痛の重症度は軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」、転帰は発現から 3 週間後に回復と判断された。本事象により本剤の投与は中断しなかった。被験者は胸痛を再発することなく、Week 56 までの試験を完了した。Week 56 の LDL-C は 134 mg/dL であった。治験薬の最終投与日は 翌 年*9 月 30 日であった。被験者は継続試験に組み入れられ、本剤投与を継続した。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

被験者番号 06-04001（投与中止に至った TEAE：肝機能検査異常）

当該被験者は、33 歳の男性で、ベースラインの BMI は 24.5 kg/m^2 であった。大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症、大動脈弁上狭窄及び頚動脈硬化症を含む病歴があった。試験組入れ時に脂質低下薬として 1 日 2 回エイコサペンタエン酸エチルエステル 900 mg を服用しており、1 週間に 1 回の頻度でアフェレーシス治療を受けていた。
当該被験者は本剤の投与を[redacted]年 7 月 19 日に、初回用量 5 mg で開始した。計画どおり、Day 15 に 10 mg まで用量を漸増した。
Day 19 に因果関係が「関連があるかもしれない」と判定された軽度の下痢が発現したため、本剤の投与を中断した。2 日後、下痢は消失し、本剤 10 mg の投与を再開した。Day 31（下痢の消失から 10 日後）、因果関係が「関連があるかもしれない」と判定された軽度の下痢が再度発現したため、本剤の投与を中断した。翌日下痢は消失し、Day 33（消失の翌日）に本剤 10 mg の投与を再開した。
Day 43、アミノ基転移酵素高値が発現した。ALT は 168 U/L（基準値上限［ULN］の 4.2 倍）、AST は 84 U/L（ULN の 2.0 倍）であった（前測定時のアミノ基転移酵素は基準値範囲内であった）。アミノ基転移酵素高値の重症度は中等度、本剤との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。Day 50 に本剤を 5 mg に減量したが、アミノ基転移酵素は継続して高値を示した。Day 57（本剤の減量から 7 日後）、本剤の投与を中断した。Day 64（Week 9）、ALT 及び AST は最高値を示し、それぞれ 267 U/L（ULN の 6.7 倍）及び 128 U/L（ULN の 3 倍）まで増加した。Day 127（Week 18）、ALT は 92 U/L（ULN の 2.3 倍）、AST は基準値範囲内（40 U/L）まで改善したため、同日に本剤 5 mg の投与を再開した。
ALT 高値が再度発現したため、Day 155 に本剤の投与を中止した。中止後、ALT 及び AST の高値は継続し、それぞれ 268 U/L（ULN の 6.7 倍）及び 130 U/L（ULN の 3.0 倍）まで増加した。追跡調査/試験終了時の来院では、被験者の ALT 及び AST は基準値範囲内（それぞれ 38 U/L 及び 23 U/L）となった。

*: 新薬承認情報提供時に置換えた。

32.3.5.2 臨床検査値

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

32.3.5.2.1 血液学的及び凝固パラメータ

主要な血液学的パラメータ及び主要な凝固パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］を表 32-22 に示す。

1 例（被験者番号 08-01001）は、試験組入れ時に特発性血小板減少性紫斑病を有し、血小板数は 46 × 10^9/L であった。試験期間中、当該被験者の血小板数は安定しており、Week 26 で 42 × 10^9/L、Week 36 で 45 × 10^9/L であり、フォローアップ来院では 51 × 10^9/L であった。なお、本試験中に出血性事象は認められなかった。

有害事象として報告された血液学的パラメータに関連する異常は少数であり、貧血が 2 例、鉄欠乏性貧血及び白血球数減少が各 1 例であった。

表 32-22 主要な血液学的パラメータ及び主要な凝固パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
WBC ($\times 10^9$/L) [3.7 – 11 $\times 10^9$/L]				
Baseline	9	4.58 (1.174)		
Week 26/LOCF	9	4.77 (1.119)	0.19 (1.023)	7.39 (30.823)
Week 56	8	4.41 (1.203)	-0.06 (0.993)	0.82 (26.534)
Hemoglobin (g/L) [M: 125 – 170; F:110 – 155 g/L]				
Baseline	9	129.2 (20.67)		
Week 26/LOCF	9	128.7 (22.01)	-0.6 (7.57)	-0.4 (6.25)
Week 56	8	128.9 (16.19)	2.6 (13.57)	3.2 (12.28)
Hematocrit (%) [M: 37-51%; F: 33-47%]				
Baseline	9	40.77(5.767)		
Week 26/LOCF	9	40.31 (6.06)	-0.46 (2.149)	-1.09 (5.504)
Week 56	8	40.84 (5.196)	0.77 (2.930)	2.45 (8.116)
Platelet Count ($\times 10^9$/L) [125 – 375 $\times 10^9$/L]				
Baseline	9	151.3 (49.81)		
Week 26/LOCF	9	161.1 (53.68)	9.8 (33.17)	8.9 (22.02)
Week 56	7	162.0 (47.69)	6.5 (45.50)	4.7 (29.00)

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 26

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

32.3.5.2.2 生化学的パラメータ

主要な生化学的パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］を表 32-23 に示す。

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）を除く全ての生化学的パラメータについて、ベースラインから Week 26/LOCF 及び Week 56 までに臨床的に重要な変化は認められなかった。

Week 6、Week 14、Week 22、Week 26 及び Week 36 におけるベースラインからの CPK の変化量（平均値）は、それぞれ 52.7、12.6、4.8、10.4 及び 26.8 U/L であった。Week 6 での CPK の上昇は、主に 2 例（被験者番号 05-03001 及び 09-02001）の CPK がそれぞれ 636 及び 309 U/L に上昇していたことに起因していた。これらの 2 例は Week 56 まで試験を継続し、ほとんどの評価時点で CPK は高値であったが、Week 6 に認められた最高値よりは低いレベルであった。また、別の 1 例（被験者番号 07-06001）で Week 2 及び Week 14 の CPK がそれぞれ 227 及び 229 U/L に上昇し、更に別の 1 例（被験者番号 06-04002）で Week 36 の CPK が 408 U/L に上昇したことも、本試験中の CPK の変動に寄与した。これらの被験者は Week 56 までの本試験を完了し、いずれの被験者においても上昇が認められた後の CPK は基準値範囲内となった。なお、これらの被験者において、CPK 上昇に関連した有害事象は報告されなかった。

表 32-23 主要な生化学的パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－安全性解析対象集団

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Sodium (mEq/L) [133 – 145 mEq/L]				
Baseline	9	138.1 (2.26)		
Week 26/LOCF	9	139.1 (1.62)	1.0 (1.50)	0.7 (1.10)
Week 56	8	141.5 (2.00)	3.1 (1.46)	2.3 (1.07)
Potassium (mEq/L) [3.5 – 5 mEq/L]				
Baseline	9	4.07 (0.250)		
Week 26/LOCF	9	4.10 (0.235)	0.03 (0.212)	0.98 (5.343)
Week 56	8	3.98 (0.320)	-0.07 (0.349)	-1.62 (8.561)

表 32-23 主要な生化学的パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 における ベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－安全性解析対象集団（続き）

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Chloride (mEq/L) [95 – 110 mEq/L]				
Baseline	9	106.0 (2.87)		
Week 26/LOCF	9	107.2 (2.44)	1.2 (1.92)	1.2 (1.84)
Week 56	8	103.9 (2.17)	-2.8 (2.31)	-2.6 (2.13)
BUN (mmol/L) [1.78 – 7.14 mmol/L]				
Baseline	9	4.998 (1.8202)		
Week 26/LOCF	9	4.839 (1.5774)	-0.159 (0.9456)	1.591 (24.9776)
Week 56	8	4.819 (1.4897)	-0.045(1.0372)	7.172 (34.5270)
Creatinine (µmol/L) [62 – 124 µmol/L]				
Baseline	9	62.0 (13.50)		
Week 26/LOCF	9	63.0 (13.08)	1.0 (5.41)	2.3 (9.31)
Week 56	8	60.8 (15.29)	-0.1 (4.55)	-0.3 (6.09)
CPK (U/L) [M: 24 – 207; F:24 – 169 U/L]				
Baseline	9	144.2 (75.72)		
Week 26/LOCF	9	153.3 (87.77)	9.1 (33.28)	6.5 (25.03)
Week 56	8	146.3 (93.94)	-1.8 (47.84)	-0.8 (29.00)
Glucose (mmol/L) [3.33 – 6.38 mmol/L]				
Baseline	9	5.520 (1.4674)		
Week 26/LOCF	9	5.009 (0.7886)	-0.511 (1.5295)	-5.680 (17.5258)
Week 56	8	5.169 (0.8845)	-0.465 (1.5547)	-4.721 (18.2597)
Calcium (mmol/L) [2.12 – 2.62 mmol/L]				
Baseline	9	2.219 (0.0729)		
Week 26/LOCF	9	2.228 (0.0880)	0.009 (0.0546)	0.406 (2.4387)
Week 56	8	2.211 (0.0688)	0.003 (0.0703)	0.160 (3.1849)
Protein (g/L) [60 – 80 g/L]				
Baseline	9	66.1 (5.62)		
Week 26/LOCF	9	65.1 (5.82)	-1.0 (3.35)	-1.4 (5.14)
Week 56	8	66.4 (4.93)	0.4 (2.83)	0.8 (4.48)

表 32-23　主要な生化学的パラメータのベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］－安全性解析対象集団（続き）

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Albumin (g/L) [35 – 55 g/L]				
Baseline	9	41.8 (3.07)		
Week 26/LOCF	9	42.4 (3.50)	0.7 (2.55)	1.7 (6.08)
Week 56	8	42.8 (2.05)	1.4 (2.20)	3.6 (5.53)

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験　治験総括報告書［最終報告］Table 27

32.3.5.2.3　肝機能検査

肝機能検査値（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン）のベースライン及び各評価時点での値、並びに各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］を表 32-24 に、ALT 及び AST の経時的変化（Box-whisker plot）を図 32-5 に示す。

ALT 及び AST の平均値は、それぞれベースラインから Week 26/LOCF 及び Week 56 にかけて増加が認められた。Week 26/LOCF における ALT 及び AST の平均値はそれぞれ 23.2 U/L 及び 13.0 U/L 増加し、変化量の中央値はそれぞれ 1.0 U/L 及び 2.0 U/L であった。Week 56 における ALT 及び AST の平均値はそれぞれ 13.6 U/L 及び 11.5 U/L 増加し、変化量の中央値はそれぞれ 10.5 U/L 及び 7.5 U/L であった。これは、本剤投与中に基準値上限の 3 倍以上の ALT 上昇及び／又は AST 上昇を示した 3 例と関連している可能性が高いと考えられた。総ビリルビン及びアルカリホスファターゼの Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化量の平均値がそれぞれ−2.31 µmol/L 及び−2.3 U/L、Week 56 におけるベースラインからの変化量の平均値がそれぞれ−2.13 µmol/L 及び−1.5 U/L と低下したことは重要な意味を有する。

ALT 及び AST の経時的変化を見ると、試験期間を通して ALT 及び AST の曲線の変化は同時に起きており、常に ALT が AST を上回っていた（図 32-5）。平均値のピークは Week 10 に認められ、Week 10 以降では、本剤の投与を継続していた 9 例では ALT 及び AST の平均値が減少した。

表 32-24　肝機能検査のベースライン及び各評価時点での値、並びに
各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］
－安全性解析対象集団

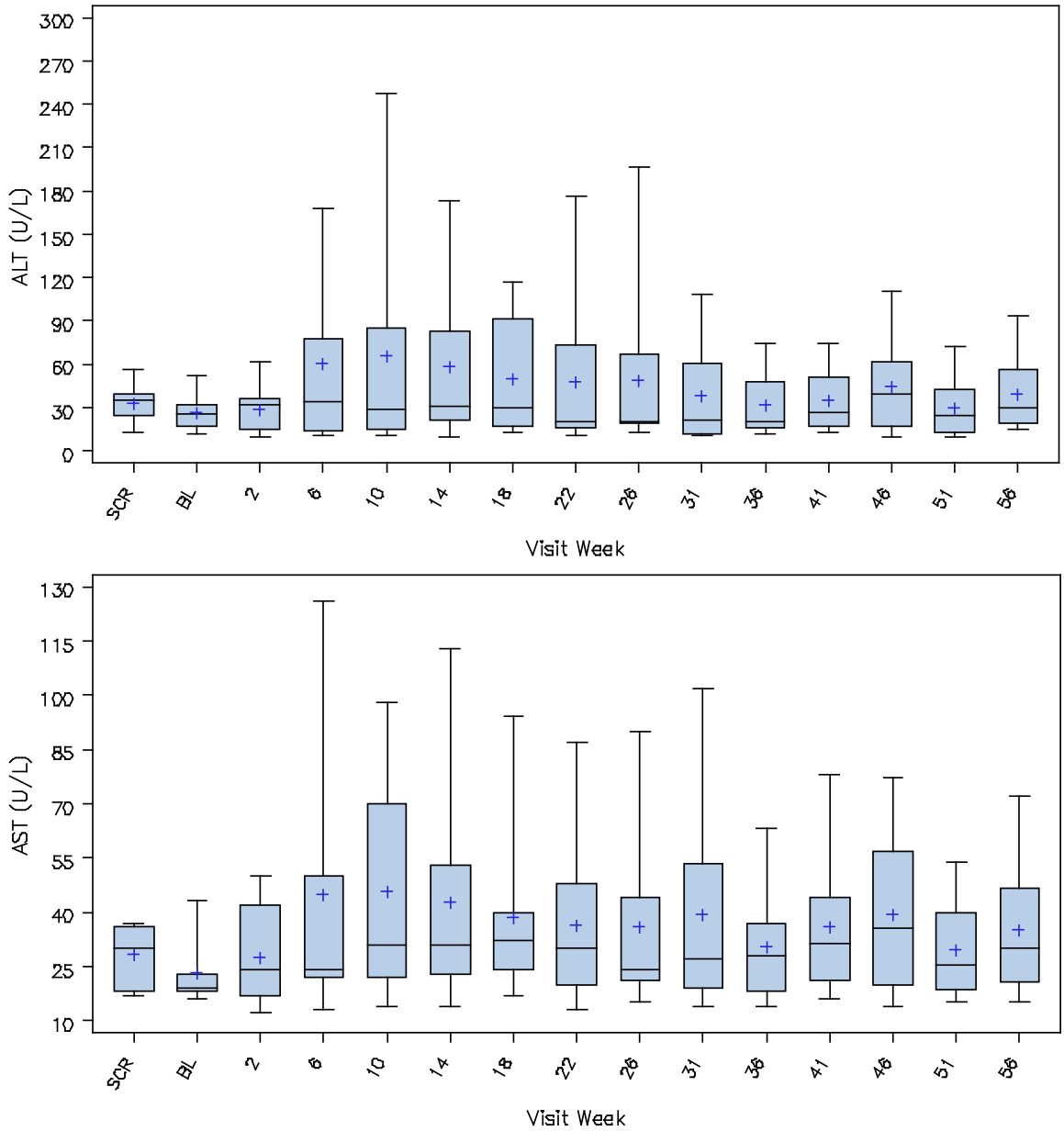
VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
ALT (U/L) [M: 10-40; F: 10-33 U/L]				
Baseline	9	26.3 (12.48)		
Week 2	9	29.3 (18.10)	3.0 (11.24)	6.7 (38.78)
Week 6	9	60.2 (62.30)	33.9 (58.34)	112.1 (201.81)
Week 10	9	66.4 (75.79)	40.1 (72.81)	139.8 (279.14)
Week 14	9	58.6 (53.24)	32.2 (47.98)	107.7 (155.79)
Week 18	9	50.3 (43.05)	24.0 (39.54)	84.5 (122.44)
Week 22	9	48.3 (54.52)	22.0 (53.66)	83.4 (196.77)
Week 26/LOCF	9	49.6 (59.74)	23.2 (59.21)	90.3 (219.72)
Week 36	8	31.9 (23.25)	5.5 (21.65)	23.3 (59.21)
Week 56	8	40.0 (28.36)	13.6 (25.44)	54.4 (74.54)
AST (U/L) [M: 10-43; F: 10-36 U/L]				
Baseline	9	23.1 (9.02)		
Week 2	9	27.3 (14.05)	4.2 (10.78)	19.0 (53.76)
Week 6	9	44.8 (37.89)	21.7 (34.70)	89.2 (136.95)
Week 10	9	45.6 (30.70)	22.4 (26.92)	96.3 (136.28)
Week 14	9	42.7 (31.28)	19.6 (29.72)	88.8 (148.96)
Week 18	9	38.7 (24.67)	15.6 (22.80)	70.7 (84.91)
Week 22	9	36.6 (23.37)	13.4 (24.36)	69.5 (122.42)
Week 26/LOCF	9	36.1 (25.46)	13.0 (25.73)	64.9 (125.84)
Week 36	8	30.4 (16.23)	6.8 (14.64)	31.2 (54.12)
Week 56	8	35.1 (19.61)	11.5 (17.44)	50.8 (67.88)
Alkaline Phosphatase (U/L) [M: 43-115 U/L; F: 30-115 U/L]				
Baseline	9	53.1 (16.94)		
Week 2	9	51.1 (18.19)	-2.0 (3.67)	-4.4 (7.05)
Week 6	9	54.1 (15.50)	1.0 (8.94)	3.9 (20.72)
Week 10	9	54.9 (19.42)	1.8 (5.19)	2.8 (9.54)
Week 14	9	56.9 (19.64)	3.8 (5.83)	6.7 (10.30)
Week 18	9	53.8 (17.20)	0.7 (4.87)	1.6 (9.07)
Week 22	9	52.3 (13.86)	-0.8 (6.50)	0.2 (11.80)
Week 26/LOCF	9	50.8 (12.04)	-2.3 (8.00)	-1.8 (13.12)
Week 36	8	55.9 (16.03)	1.0 (8.09)	3.4 (14.95)
Week 56	8	53.4 (13.64)	-1.5 (9.46)	-0.3 (16.08)

表 32-24　肝機能検査のベースライン及び各評価時点での値、並びに
各評価時点におけるベースラインからの変化量及び変化率［平均値（SD）］
－安全性解析対象集団（続き）

VARIABLE [NORMAL RANGE] TIME POINT	N	OBSERVED VALUE MEAN (SD)	CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)	PERCENT CHANGE FROM BASELINE MEAN (SD)
Total Bilirubin (µmol/L) [1.7-18.8 µmol/L]				
Baseline	9	9.57 (3.266)		
Week 2	9	8.90 (4.204)	-0.67 (2.201)	-8.74 (18.045)
Week 6	9	7.89 (3.131)	-1.68 (1.485)	-17.83 (17.648)
Week 10	9	8.11 (2.628)	-1.46 (1.840)	-13.41 (23.555)
Week 14	9	7.02 (2.089)	-2.54 (2.248)	-24.25 (19.066)
Week 18	8	7.95 (2.853)	-2.18 (1.585)	-21.55 (15.551)
Week 22	9	7.11 (3.704)	-2.46 (2.420)	-26.29 (20.500)
Week 26/LOCF	9	7.26 (2.918)	-2.31 (2.534)	-21.82 (25.265)
Week 36	8	7.43 (2.989)	-2.53 (0.929)	-27.11 (9.885)
Week 56	8	7.83 (2.652)	-2.13 (2.088)	-19.11 (20.495)

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 28

図 32-5　ALT 及び AST の経時的変化－安全性解析対象集団（N=9）



略号：SCR＝スクリーニング、BL＝ベースライン
注： 有効性評価期の Week 22 に試験を中止した 1 例（被験者番号 06-04001）の投与終了時のデータは Week 26 に含まれた。
注： ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、+は平均値を示す。また、ボックス内の横線は中央値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Figure 6

ALT 及び AST の基準値範囲に基づき、ベースラインから本試験中の最悪値（最も高い値）へのシフト分析を実施した（表 32-25）。

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

別の 1 例（被験者番号 07-06001）では、重症度が高度の TEAE として肝機能検査異常が報告された。本事象は、病院での臨床検査の結果（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Listing 16.2.8.1D）に基づくもので、基準値の情報は得られなかった。本剤 20 mg を投与していた Week 7 に、ALT は 148 U/L、AST は 181 U/L となり、本剤の投与量は 10 mg に減量された。10 mg に減量した 6 日後、肝機能検査異常は回復した。Week 18 の ALT は 30 U/L、AST は 33 U/L であり、本剤を 20 mg に増量した。被験者のビリルビンは、試験期間をとおして基準値範囲内であった。被験者は、肝機能検査異常を再発することなく Week 56 まで試験を完了した。

表 32-25　試験のアミノ基転移酵素の評価に基づくベースライン値から最悪値及び Week 26/LOCF へのシフト分析－安全性解析対象集団

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

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 29

32.3.5.2.4　肝脂肪評価

MRI に基づいた肝脂肪率のベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量［平均値（SD）］を表 32-26 に、肝脂肪率の経時的変化（Box-whisker plot）を図 32-6 に示す。

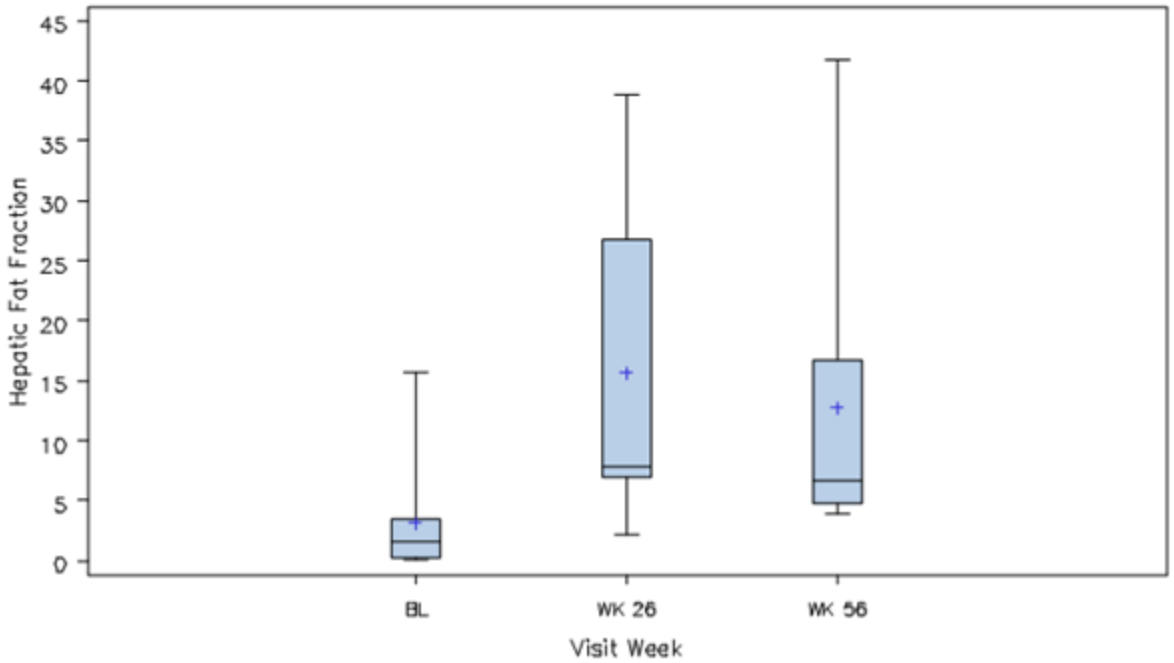
MRI に基づいた肝脂肪率のベースラインの平均値（範囲）は 3.20%（0.1%～15.7%）であった。肝脂肪率は Week 26/LOCF 及び Week 56 に増加が認められ、Week 26/LOCF 及び Week 56 の平均値（範囲）は、それぞれ 15.62%（2.1%～38.8%）及び 12.71%（3.9%～41.7%）であった。

表 32-26 肝脂肪率のベースライン、Week 26/LOCF 及び Week 56 での値、並びに Week 26/LOCF 及び Week 56 におけるベースラインからの変化量［平均値（SD）］－安全性解析対象集団

VISIT STATISTIC	OBSERVED VALUE	CHANGE FROM BASELINE
Baseline		
N	9	
Mean (SD)	3.20 (4.939)	
Median	1.50	
Minimum, Maximum	0.1, 15.7	
Week 26/LOCF		
N	9	9
Mean (SD)	15.62 (14.042)	12.42 (11.662)
Median	7.80	7.20
Minimum, Maximum	2.1, 38.8	1.8, 37.3
Week 56		
N	8	8
Mean (SD)	12.71 (13.059)	11.08 (12.525)
Median	6.60	5.25
Minimum, Maximum	3.9, 41.7	3.6, 40.2

出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Table 30

図 32-6 肝脂肪率の経時的変化－安全性解析対象集団（N=9）



略号：SCR = スクリーニング、BL = ベースライン
注： 有効性評価期の Week 22 に試験を中止した 1 例（被験者番号 06-04001）の投与終了時のデータは Week 26 に含まれた。
注： ボックスは第 1～第 3 四分位の範囲を、+は平均値を示す。また、ボックス内の横線は中央値を、ボックスの外に伸びた縦線は最小値及び最大値を示す。
出典：5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Figure 10

32.3.5.2.5 尿検査

尿中血、尿色、尿中ケトン体、尿中白血球エステラーゼ及び尿中たん白質について、FAS集団の被験者に異常が認められたが、多くが一時的な異常又はベースラインと比較して軽微な変化であった。本試験では尿検査の異常値に関連したTEAEの報告はなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.4.6）。

32.3.5.2.6 脂溶性ビタミン

ビタミンAは治験薬投与期間中のほとんどの時点でベースラインからの上昇が認められたが、基準値範囲内であった。また、Week 26/LOCF及びWeek 56のオステオカルシン比（ビタミンKの指標として）もベースラインから軽微に上昇した。ベースラインにおけるビタミンDの平均値は低く、Week 26/LOCFでわずかに低下した。Week 26以降、ビタミンDは上昇し始め、Week 56には基準値をわずかに下回るレベルであった。

ビタミンEは、主にLDL-Cにより末梢組織に運ばれるため、本剤のLDL-C低下作用によりベースラインからの低下が想定された。治験実施計画書の規定どおり、被験者はビタミンE及び脂肪酸の栄養補助食品を摂取した。これにより、ビタミンEの平均値はベースラインから低下したが、基準値範囲内であった。ベースラインにビタミンEが高値であった全9例では、Week 26までに基準値範囲内となり、試験終了まで基準値範囲内に留まった。ビタミンE／総脂質比は、Week 26/LOCF及びWeek 56においてベースラインの値よりも低下した。試験期間中、ビタミンE／総脂質比が1.0を下回った被験者がいなかったことは、総脂質の低下に対してビタミンEの吸収低下が大きくなかったことを示し、重要な意味を有する（5.3.5.2-2 AEGR-733-030試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.4.7.1）。

32.3.5.2.7 脂肪酸

本試験では、治験実施計画書の規定どおり、被験者は脂肪酸複合体などの栄養補助食品を摂取した。各脂肪酸については、Week 26/LOCF及びWeek 56においてベースラインからの平均値の低下が見られたが、AAを除く各脂肪酸はいずれも基準値範囲内の変化であった（AAはWeek 26/LOCFにおいて基準値下限を下回ったが、Week 56には基準値範囲内であった）。EPAの平均値はベースラインの時点で基準値上限を上回っていたが、Week 6には基準値範囲内まで低下した。EPAは次の評価時点（Week 10）では基準値上限をわずかに上回り、その後のWeek 56までの評価では基準値範囲内で低下した（5.3.5.2-2 AEGR-733-030試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.4.7.2）。

32.3.5.3 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

バイタルサインのベースラインから Week 2、Week 6、Week 10、Week 14、Week 18、Week 22、Week 26/LOCF 及び Week 56 までの変化量について、臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれのパラメータについても変化量及び変化率は軽微であり、本試験中にバイタルサインに関連した TEAE の報告はなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.5.1）。

体重及び BMI の平均値は、ベースラインから Week 26/LOCF 及び Week 56 までの間に低下が認められた。体重の平均値はベースラインに 58.4 kg であり、Week 26/LOCF には 56.8 kg に低下した。Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率は−2.5%であった。Week 56 の体重の平均値は 55.2 kg に低下し、Week 56 におけるベースラインからの変化率は−4.1%であった。BMI の平均値はベースラインに 22.1 kg/m^2 であり、Week 26/LOCF には 21.5 kg/m^2 へとわずかに低下した。Week 26/LOCF におけるベースラインからの変化率は−2.6%であった。Week 56 の BMI の平均値は 20.88 kg/m^2 であり、Week 56 におけるベースラインからの変化率は−4.2%であった。本試験の Week 56 までに TEAE として体重減少の報告はなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.5.2）。

試験期間中、身体所見に関する変化は認められなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.5.3）。

試験期間中、心電図に臨床的に意義のある所見は認められなかった（5.3.5.2-2 AEGR-733-030 試験 治験総括報告書［最終報告］Section 12.5.4）。

32.3.6 結論

継続中の脂質低下療法による治療に追加する形で投与した本剤は、日本人の成人 HoFH 患者における LDL-C 及びその他のアテローム形成性のアポリポたん白質 B を含有するリポたん白質濃度の急速かつ有意な低下に有効であった。低脂肪食に加え、ビタミン E 及び脂肪酸複合体などの栄養補助食品の摂取下で、本剤の投与を低用量（5 mg）から開始し、各被験者の最大耐量まで増量する用量漸増において、大部分の被験者で良好な忍容性が認められ、報告された副作用は予測可能、かつ、コントロール可能なものであった。安全性プロファイルは、胃腸障害及び一過性のアミノ基転移酵素濃度の上昇を主な特徴としており、これらは用量の減量及び／又は投与の中断によって改善することができた。本剤を 1 年間（56 週間）投与したときの TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、有効性評価期（Week 26 まで）の発現率と同程度であり、また、報告された TEAE の種類にも特徴的な変化は見られなかった。