CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 6
2.7.1.1　背景及び概観 6
2.7.1.1.1　生物薬剤学的戦略及び製剤開発の概要 7
2.7.1.1.1.1　製剤開発 8
2.7.1.1.1.2　本邦市販エゼチミブ錠、本邦市販ロスバスタチン錠及びエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の溶出性 10
2.7.1.1.2　生物学的分析法の概要 13
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 18
2.7.1.2.1　日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（P835）［評価資料］ 18
2.7.1.2.2　日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P836）［評価資料］ 20
2.7.1.2.3　日本人健康被験者を対象とした食後投与時の生物学的同等性試験（P846）［評価資料］ 21
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 24
2.7.1.3.1　生物学的同等性 24
2.7.1.3.2　食事の影響 24
2.7.1.3.3　結論 26
2.7.1.4　付録 27

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.1-1　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の臨床試験に使用した製剤....8
表 2.7.1-2　エゼチミブ■の製剤組成....9
表 2.7.1-3　ロスバスタチン■の製剤組成....10
表 2.7.1-4　申請用規格及び試験方法の溶出試験条件....10
表 2.7.1-5　生物薬剤学試験で使用した測定方法一覧....13
表 2.7.1-6　各測定対象化合物の検量線範囲....14
表 2.7.1-7　血漿中エゼチミブ及び総エゼチミブ濃度分析法のバリデーション結果....15
表 2.7.1-8　血漿中ロスバスタチン濃度分析法のバリデーション結果....16
表 2.7.1-9　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を 単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P835）....19
表 2.7.1-10　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P835）....19
表 2.7.1-11　日本人健康被験者にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P836）....20
表 2.7.1-12　日本人健康被験者にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P836）....21
表 2.7.1-13　日本人健康被験者にロスバスタチン5 mg を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P846、パート1）....22
表 2.7.1-14　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P846、パート2）....23
表 2.7.1-15　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P846、パート2）....23

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.1-1　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg（試験製剤）と本邦市販エゼチミブ錠（標準製剤）のエゼチミブ溶出性の比較（試験液 : pH 1.2 + [redacted] w/v% ポリソルベート80、毎分50回転、パドル法）.....11
図 2.7.1-2　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg（試験製剤）と本邦市販ロスバスタチン錠（標準製剤）のロスバスタチン溶出性の比較（試験液 : pH 1.2、毎分50回転、パドル法）.....11
図 2.7.1-3　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/2.5 mg（試験製剤）とエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg （標準製剤）のエゼチミブ溶出性の比較（試験液：pH[redacted] + [redacted]w/v%[redacted]、毎分[redacted]回転、パドル法）....12
図 2.7.1-4　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/2.5 mg （試験製剤）とエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤10 mg/5 mg （標準製剤）のロスバスタチン溶出性の比較（試験液：pH[redacted] + [redacted] w/v%[redacted]、毎分[redacted]回転、パドル法）.....13
図 2.7.1-5　ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に及ぼす食事の影響についての本剤（P836）とクレストール錠（P846パート1）の比較.....26

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　　生物薬剤学試験の一覧 27

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72hr}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 72 hours	0時間から72時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to infinity	0時間から無限大時間までの AUC
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10/RS2.5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 2.5 mg fixed dose combination tablet	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 配合剤
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablet	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 配合剤
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMI	Final market image	製造販売予定の最終製剤
GM	Geometric mean	幾何平均値
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatographic(y)/tandem mass spectrometric(y)	高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析
$MRT_{0\text{-}last}$	Mean residence time from 0 to the last measurable time point	最終測定可能時点までの平均滞留時間
QC	Quality control	品質管理
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン5 mg
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	見かけの終末相半減期
T_{max}	Time of occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間

C Confidential

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（本剤）は、1錠中にエゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg（EZ10/RS2.5）及び10 mg/5 mg（EZ10/RS5）を含有する配合剤である。本剤は、エゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムをそれぞれ[redacted]に製剤化した[redacted]として開発した。本剤のロスバスタチンの用量は、本邦での使用実態及びロスバスタチンの臨床試験の結果から2.5及び5 mg を選択した[2.5.1 項]。

本剤の各有効成分の単剤は既に本邦で製造販売承認を取得している[1.5 項]。平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品医療機器総合機構との対面助言での合意に基づき、本剤の製造販売承認申請にあたり、エゼチミブ及びロスバスタチン各単剤の本邦市販製剤の品質、有効性及び安全性データを参照するため、本剤（EZ10/RS5）の製造販売予定の最終製剤（FMI）を用いて生物薬剤学試験3試験を実施し、空腹時及び食後投与で本邦市販の各有効成分単剤の併用と本剤の生物学的同等性試験（P835、P846）[2.7.1.2.1 項] [2.7.1.2.3 項]及び本剤の薬物動態に対する食事の影響（P836）[2.7.1.2.2 項]を実施した。

生物学的同等性試験では、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日薬食審査発0229第10号）」の別紙1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に準じて、エゼチミブ及びロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}72hr}$ 及び C_{max} を生物学的同等性の主要評価項目とした。生物学的同等性試験の結果から、FMI の EZ10/RS5と対応する用量の単剤併用［本邦市販のゼチーア®錠（エゼチミブ錠）及びクレストール登録商標錠（ロスバスタチン錠）］との間で生物学的同等性が示された[2.7.1.2.1 項] [2.7.1.2.3 項]。EZ10/RS5の in vitro 溶出プロファイルは市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠と類似しており[2.7.1.1.1.2 項]、生物学的同等性試験の結果を支持するものであった。また、ロスバスタチンの含量が異なる EZ10/RS2.5と EZ10/RS5の製剤間での溶出挙動の同等性が確認されたことから[2.7.1.1.1.2 項]、EZ10/RS2.5も本邦市販の各単剤と生物学的に同等である。したがって、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙2）」及び「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A（平成24年2月29日付、厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡、別紙5）」に準じて、本剤の開発に当たり、EZ10/RS2.5での生物薬剤学試験は実施しなかった。

食事の影響試験（P836）において、EZ10/RS5を食後に投与した際、空腹時と比較してエゼチミブの C_{max} は16%低く、$AUC_{0\text{-}last}$ は15%低かった[2.7.1.2.2 項]。ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、それぞれ52%及び62%低く、クレストール登録商標錠の添付文書に記載されている試験結果と一貫した成績ではなかった[2.7.1.2.2 項]。クレストール登録商標錠の添付文書に記載されている試験は、夕食後3時間を空腹時とした反復投与の試験デザインであり、夕食後10時間以上を空腹時として単回投与した P836の試験デザインと異なっていたため、P836の結果との比較は困難であった。そこで、P836と同じ試験デザインで、食後にクレストール登録商標錠を投与した際のロスバスタチンの薬物動態に及ぼす食事の影響を追加で評価した（P846 パート1）[2.7.1.2.3 項]。その結果、クレス

C Confidential

トール登録商標錠の食後投与によるロスバスタチンの曝露量の低下は、本剤と同程度であり、本剤とクレストール登録商標錠の食事の影響は類似していることが示された[2.7.1.3.2 項]。また、標準的和朝食摂取後の生物学的同等性試験（P846 パート2）の結果からも、FMI の EZ10/RS5及び EZ10とRS5の併用との間で生物学的同等性が示された[2.7.1.2.3 項]。空腹時投与及び食後投与の両投与下において、本剤を投与した際のエゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態は、ゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠各単剤を投与した際の薬物動態と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件下での投与が可能と考えられた。したがって、クレストール登録商標錠は食事の制限なく投与が可能であるが、ゼチーア®錠は食後投与であることから、以上の結果を踏まえて、本剤の用法はゼチーア®錠の用法に合わせて、食後投与とした。

上記の生物薬剤学的特性から、第Ⅲ相試験（P832及び P833）において本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠の食後の併用投与で得られた安全性及び有効性データにより、EZ10/RS2.5及び EZ10/RS5を投与したときの安全性及び有効性を説明できると考える。

2.7.1.1.1　　生物薬剤学的戦略及び製剤開発の概要

本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠と生物学的に同等で、物理的及び化学的に安定となるようにした、エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5又は2.5 mg を含有する経口固形製剤を開発した。

本剤は、エゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムをそれぞれ[redacted]に製剤化した[redacted]として開発した。本申請に関する製剤開発の詳細を、[2.7.1.1.1.1 項]に示す。

本邦で日本人健康被験者を対象に、EZ10/RS5を本邦市販のエゼチミブ錠10 mg とロスバスタチン錠5 mg の併用と比較する空腹時及び食後投与時の生物学的同等性試験[資料5.3.1.1.1: P835]及び[資料5.3.1.1.3: P846]を実施した。その結果、EZ10/RS5は、空腹時及び食後投与時の両条件下でエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠との生物学的同等性が示された[2.7.1.2.1 項] [2.7.1.2.3 項]。

また、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（EZ10/RS5）の in vitro 溶出プロファイルは、本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠と類似しており[2.7.1.1.1.2 項]、生物学的同等性試験の結果を支持するものであった。さらに、EZ10/RS2.5及び EZ10/RS5の溶出プロファイルは同等であったことから、EZ10/RS2.5と本邦市販の EZ10及び RS2.5との生物学的同等性が支持される。

エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の臨床試験で使用した製剤を[表 2.7.1-1]に示す。

C Confidential

表 2.7.1-1　　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の臨床試験に使用した製剤

試験番号	相	試験内容	製剤		
			種類	含量	ロット番号
健康被験者を対象とした試験					
P835	I	日本人健康被験者を対象とした空腹時投与時の生物学的同等性試験	配合剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg	[redacted]
			単剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg（ゼチーア®錠）	[redacted]（本邦市販品）
			単剤（錠剤）	ロスバスタチン5 mg (クレストール登録商標錠)	[redacted]（本邦市販品）
P836	I	日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験	配合剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg	[redacted]
P846	I	日本人健康被験者を対象とした食後投与時の生物学的同等性試験	配合剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg	[redacted]
			単剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg（ゼチーア®錠）	[redacted]（本邦市販品）
			単剤（錠剤）	ロスバスタチン5 mg (クレストール登録商標錠)	[redacted]（本邦市販品）
高コレステロール血症を有する非日本人被験者（高コレステロール血症以外は異常のない被験者）を対象とした試験					
P03317	I	高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象とした薬物相互作用試験	単剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg	[redacted]
			単剤（錠剤）	プラセボ	[redacted]
			単剤（錠剤）	ロスバスタチン10 mg	[redacted]（海外市販品）
高コレステロール血症患者を対象とした試験					
P832	Ⅲ	日本人高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした実薬対照二重盲検比較試験	単剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg	[redacted]
			単剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg のプラセボ	[redacted]
			単剤（錠剤）	ロスバスタチン2.5 mg (クレストール登録商標錠)†	[redacted]（本邦市販品）
			単剤（錠剤）	ロスバスタチン2.5 mg のプラセボ	[redacted]
P833	Ⅲ	日本人高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症患者を対象とした非対照非盲検長期投与試験	単剤（錠剤）	エゼチミブ10 mg（ゼチーア®錠）	[redacted]
			単剤（錠剤）	ロスバスタチン2.5 mg (クレストール登録商標錠)†	[redacted]（本邦市販品）
†これらの錠剤は[redacted]投与された。「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙4）に従い、[redacted]クレストール登録商標錠と[redacted]クレストール錠の溶出試験を実施し、両製剤の溶出挙動の同等性を確認した[資料5.3.1.3.1:[redacted]]。					

2.7.1.1.1.1　　製剤開発

本項では、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の製剤開発について要約する。製剤開発の詳細については[3.2.P.2.2.1 項]に示す。

C Confidential

本剤は、エゼチミブ及びロスバスタチンカルシウムをそれぞれ[redacted]に製剤化した[redacted]として開発した。[redacted]とした理由は、各有効成分をそれぞれ[redacted]にすることにより各有効成分の市販製剤と生物学的に同等となる可能性を高めるため、並びに、各有効成分を[redacted]で[redacted]し、[redacted]により、安定性に問題が生じる可能性を最小限にするためである。エゼチミブ[redacted]の製剤開発では、市販のエゼチミブ錠と類似した製剤処方とすることで、市販のエゼチミブ錠と生物学的に同等となる可能性を高めるとともに、添加剤との配合変化リスク及び本剤の安定性に対するリスクを最小化できる。エゼチミブ[redacted]には、乳糖水和物及び結晶セルロース（[redacted]）、クロスカルメロースナトリウム（[redacted]）、ラウリル硫酸ナトリウム（[redacted]）、ポビドン（[redacted]）並びにステアリン酸マグネシウム（[redacted]）を含む。エゼチミブ[redacted]の製剤組成を[表 2.7.1-2]に示す。

[redacted]製剤の[redacted]及びロスバスタチンカルシウムの[redacted]を得るため、ロスバスタチン[redacted]には、[redacted]である D-マンニトールを使用している。そのほか、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（[redacted]）、ヒドロキシプロピルセルロース（[redacted]）及びステアリン酸マグネシウム（[redacted]）を含む。ロスバスタチン[redacted]の製剤組成を[表 2.7.1-3]に示す。

EZ10/RS2.5及び EZ10/RS5でエゼチミブ[redacted]の製剤組成は同じであり、ロスバスタチン[redacted]は[redacted]製剤であるため、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙2）」及び「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処方変更の生物学的同等性試験について Q&A（平成24年2月29日付、厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡、別紙5）」に従い、EZ10/RS2.5と EZ10/RS5との含量間の処方変更水準は[redacted]水準と算出される。

表 2.7.1-2　　エゼチミブ[redacted]の製剤組成

成分	配合目的	配合比率（%）	[redacted]中の分量（mg）
エゼチミブ	有効成分	[redacted]	10.0
乳糖水和物	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポビドン	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ラウリル硫酸ナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
エゼチミブ[redacted]の合計		100.0	[redacted]

C Confidential

表 2.7.1-3　　ロスバスタチン[redacted]の製剤組成

成分	配合目的	配合比率（%）	[redacted]中の分量（mg）	
			EZ10/RS2.5	EZ10/RS5
ロスバスタチンカルシウム	有効成分	[redacted]	2.6	5.2
D-マンニトール	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ロスバスタチン[redacted]の合計		100.0	[redacted]	[redacted]

2.7.1.1.1.2　　本邦市販エゼチミブ錠、本邦市販ロスバスタチン錠及びエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の溶出性

本剤の溶出性の申請用規格及び試験方法の試験条件を[表 2.7.1-4]に示す。より詳細な試験条件は[3.2.P.5.2.3 項]に示している。本剤の開発における溶出性評価に用いた溶出試験液は、規格試験用の試験液及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙1）」に規定された複数の試験液である。

表 2.7.1-4　　申請用規格及び試験方法の溶出試験条件

試験液	[redacted]w/v%[redacted]を含む[redacted]液
装置	装置2（パドル法）
回転数	毎分[redacted]回転
試験液量	900 mL
試験液の温度	37°C
サンプリング時間	エゼチミブ及びロスバスタチンそれぞれの Q 値の規定時間

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙1）」に従い、本邦市販エゼチミブ錠10 mg 及びロスバスタチン錠5 mg を標準製剤とし、EZ10/RS5の溶出類似性の評価を行った。規定された試験条件における溶出試験の結果、本剤のエゼチミブ平均溶出率及びロスバスタチン平均溶出率はガイドラインの溶出類似性の判定基準に適合した。代表的な溶出プロファイルを[図 2.7.1-1]及び[図 2.7.1-2]に示す。試験結果の詳細は[3.2.P.2.2.3.2 項]に記載している。

Confidential

図 2.7.1-1　　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg（試験製剤）と本邦市販エゼチミブ錠（標準製剤）のエゼチミブ溶出性の比較（試験液：pH 1.2 + [redacted] w/v%ポリソルベート 80、毎分 50 回転、パドル法）

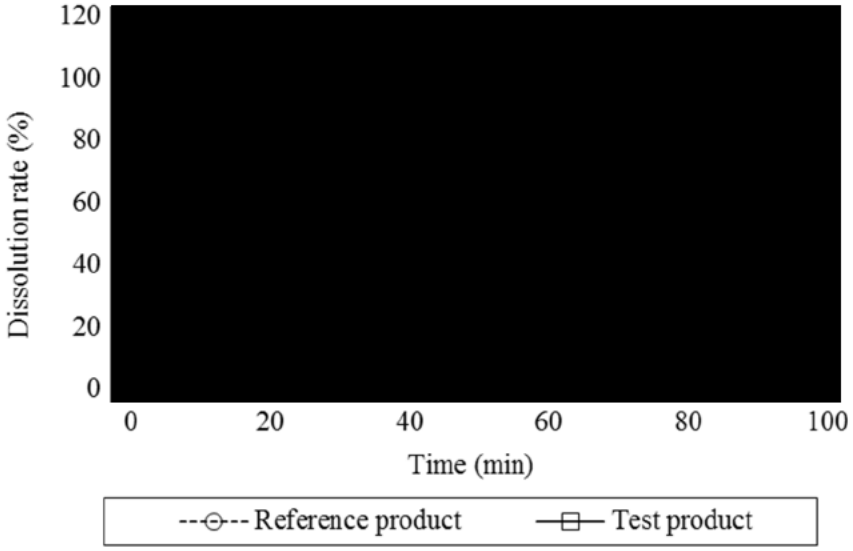
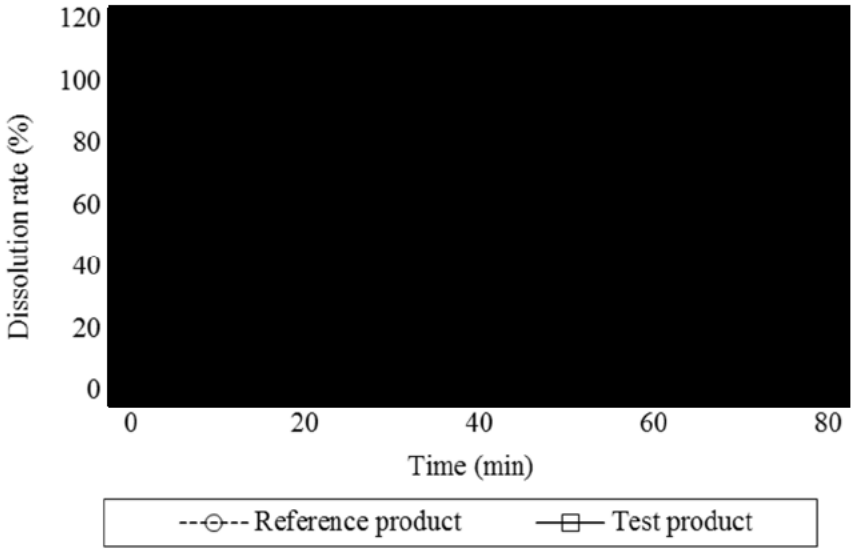


図 2.7.1-2　　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg（試験製剤）と本邦市販ロスバスタチン錠（標準製剤）のロスバスタチン溶出性の比較（試験液：pH 1.2、毎分 50 回転、パドル法）



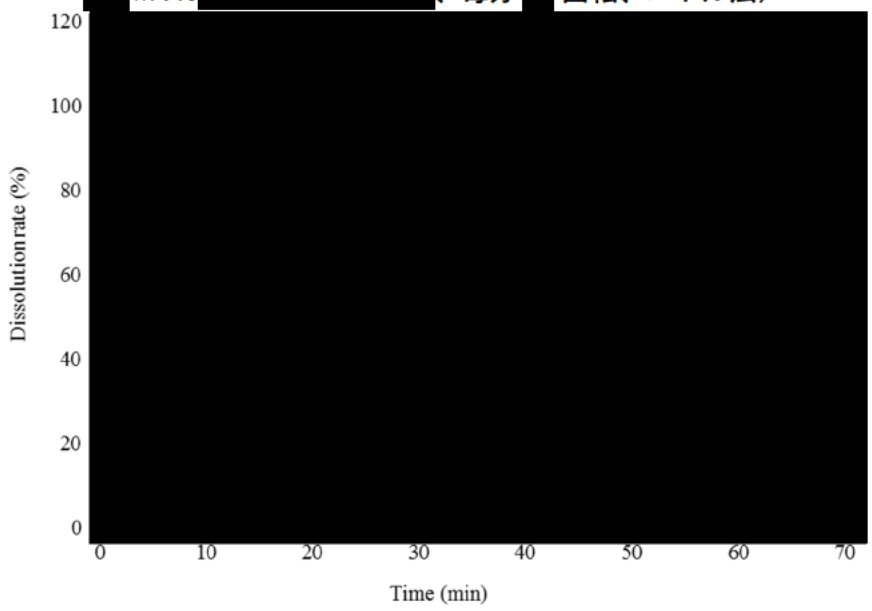
「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付，薬食審査発0229第10号、別紙1)」、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成24年2月29日付、薬食審査発0229第10号、別紙2)」及び「含量が異なる医療用配合剤及び医療用配合剤の処

C Confidential

方変更の生物学的同等性試験について Q&A（平成24年2月29日付、厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡、別紙5）」に従い、EZ10/RS5を標準製剤とし、EZ10/RS2.5の溶出同等性の評価を行った。EZ10/RS2.5と EZ10/RS5との間の処方変更水準は [redacted] 水準であることから、[redacted]の試験条件で溶出試験を実施し、ガイドラインの溶出同等性の判定基準に従い、平均溶出率及び個々の溶出率について評価を行った。規定された試験条件における溶出試験の結果に基づき、EZ10/RS2.5と EZ10/RS5の溶出性は同等であった。溶出プロファイルを[図 2.7.1-3]及び[図 2.7.1-4]に示す。試験結果の詳細は[3.2.P.2.2.3.3 項]に記載している。

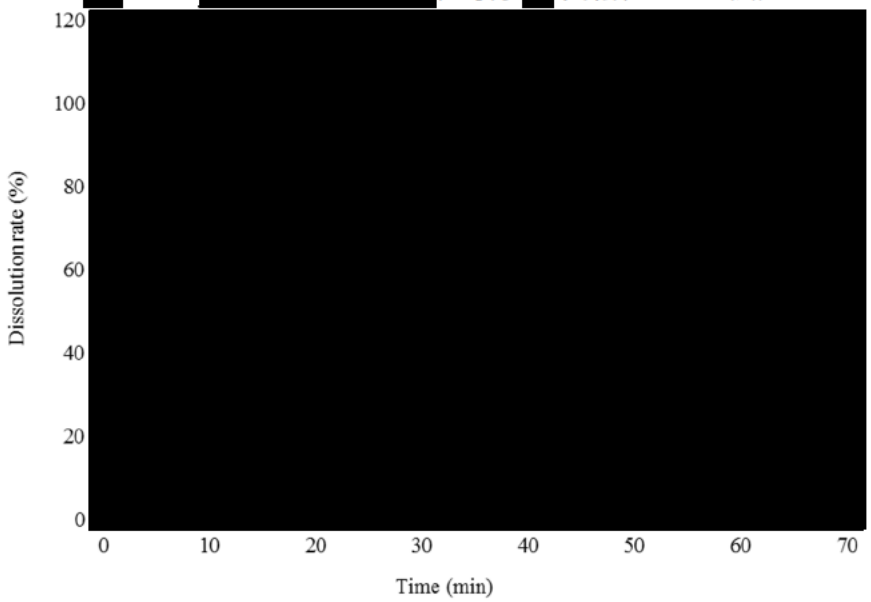
したがって、EZ10/RS2.5と本邦市販製剤併用とのヒトでの生物学的同等性試験は不要と判断した。

図 2.7.1-3　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/2.5 mg（試験製剤）とエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg（標準製剤）のエゼチミブ溶出性の比較（試験液：pH [redacted] + [redacted] w/v% [redacted]、毎分 [redacted] 回転、パドル法）



Confidential

図 2.7.1-4　　エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/2.5 mg （試験製剤）とエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg（標準製剤）のロスバスタチン溶出性の比較（試験液：pH [redacted] + [redacted] w/v% [redacted]、毎分 [redacted] 回転、パドル法）



2.7.1.1.2　　生物学的分析法の概要

エゼチミブ、総エゼチミブ（非抱合体及び抱合体）及びロスバスタチンの血漿中薬物濃度は、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（Guidance for Industry: Bioanalytical Method Validation, FDA May 2001）に従ってバリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法により測定した。

本製造販売承認申請に係わるエゼチミブ、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中薬物濃度測定法の構築、バリデーションの実施、及び臨床検体の測定は [redacted]（カナダ [redacted]）で実施した。

各臨床試験で使用した各測定対象化合物の測定方法及びバリデーション報告書の一覧を[表 2.7.1-5]に示す。また、各測定法の検量線範囲を[表 2.7.1-6]に示す。

表 2.7.1-5　　生物薬剤学試験で使用した測定方法一覧

臨床試験番号	エゼチミブの測定方法 (バリデーション報告書)	総エゼチミブの測定方法 (バリデーション報告書)	ロスバスタチンの測定方法 (バリデーション報告書)
P835	ANI 10316 (Project Number 85022RKX)	ANI 10317 (Project No. 115180AELM)	ANI 10853 (Project Number 55147AKXU)
P836	ANI 10316 (Project Number 85022RKX)	ANI 10317 (Project No. 115180AELM)	ANI 10853 (Project Number 55147AKXU)
P846	ANI 10316 (Project Number 85022AEVQ)	ANI 10317 (Project No. 115180AELM)	ANI 11275 (Project Number 175019AQGR)

Confidential

表 2.7.1-6　　各測定対象化合物の検量線範囲

測定方法	測定対象化合物	検量線範囲
ANI 10316	エゼチミブ	40.00 to 10000.00 pg/mL
ANI 10317	総エゼチミブ	0.20 to 200.00 ng/mL
ANI 10853 ANI 11275	ロスバスタチン	20.00 to 25000.00 pg/mL

エゼチミブ及び総エゼチミブの測定方法のバリデーション結果を[表 2.7.1-7]に、ロスバスタチンの測定方法のバリデーション結果を [表 2.7.1-8]に示す。

各分析法、分析法バリデーション及び血漿検体中の測定対象化合物の安定性の詳細は、P835 [資料5.3.1.1.1: P835]、P836 [資料5.3.1.1.2: P836]、P846 [資料5.3.1.1.3: P846]の治験総括報告書の付録に含まれる血漿中薬物濃度測定報告書に収載した。また、分析法バリデーション報告書については[資料5.3.1.4.1: 04F7HG]、[資料5.3.1.4.2: 85022AEVQ]、[資料5.3.1.4.3: 04F7C5]、[資料5.3.1.4.4: 55147AKXU]及び[資料5.3.1.4.5: 175019AQGR]に収載した。

Confidential

表 2.7.1-7　　血漿中エゼチミブ及び総エゼチミブ濃度分析法のバリデーション結果

	エゼチミブ		総エゼチミブ	
	n	平均値（%）	n	平均値（%）
QC 試料の日内真度	6	94.73～106.79	6	95.02～100.01
QC 試料の日内精度（CV）	6	1.00～7.28	6	1.93～7.82
QC 試料の日間真度	42	2.19～7.99	30	93.0～96.17
QC 試料の日間精度（CV）	42	100.97～102.59	30	2.80～6.99
検量線試料の日内真度	14	2.13～4.66	12	98.05～101.71
検量線試料の日内精度（CV）	14	97.88～101.82	12	1.48～5.22
検量線試料の日間真度 [a]	44～46	99.60～104.85	65～66	98.29～100.85
検量線試料の日間精度（CV） [a]	44～46	1.66～2.7	65～66	1.96～3.46
QC 試料の日間真度 [a]	66	97.15～99.95	66	92.97～94.83
QC 試料の日間精度（CV） [a]	66	2.34～3.81	66	2.32～3.77
検量線試料の日間真度 [b]	8	97.20～101.71	8	97.85～101.65
検量線試料の日間精度（CV） [b]	8	1.55～5.92	8	2.73～4.17
QC 試料の日間真度 [b]	9	96.88～101.66	8	94.55～97.93
QC 試料の日間精度（CV） [b]	9	1.55～5.92	8	1.6～5.3
検量線試料の日間真度 [c]	46	97.65～101.10	81～82	96.48～02.39
検量線試料の日間精度（CV） [c]	46	1.86～4.80	81～82	2.12～4.97
QC 試料の日間真度 [c]	134	98.14～104.44	161～162	96.04～99.04
QC 試料の日間精度（CV） [c]	134	3.08～4.16	161～162	3.21～8.18
測定対象化合物の抽出率	6	78.24～80.63	6	72.26～77.50
内標準化合物の抽出率	18	81.95	6	89.61
20倍希釈時の希釈の妥当性（真度）	6	93.44	6	94.94
20倍希釈時の希釈の妥当性（精度、CV）	6	6.9	6	3.14
オートサンプラー中（室温）の安定性（真度） （エゼチミブ；95時間、総エゼチミブ；103時間）	6	91.19～94.59	6	93.57～97.78
オートサンプラー中（室温）の安定性（精度） （エゼチミブ；95時間、総エゼチミブ；103時間）	6	1.05～3.16	6	1.01～1.75
-20°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の真度	6	97.27～99.84	6	94.44～94.53
-20°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の精度（CV）	6	1.47～5.80	6	1.37～4.55
-80°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の真度	6	96.91～102.23	6	94.15～95.0
-80°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の精度（CV）	6	1.71～3.96	6	1.84～6.28
前処理前の QC 試料を室温で25時間保存後の真度	6	105.78～107.13	6	100.56～101.34
前処理前の QC 試料を室温で25時間保存後の精度（CV）	6	2.90～4.96	6	2.37～4.28
-20°C で長期保存後の QC 試料の真度 （エゼチミブ；136日間、総エゼチミブ；510日間）	6	109.44～113.59	6	94.39～102.78
-20°C で長期保存後の QC 試料の精度（CV） （エゼチミブ；136日間、総エゼチミブ；510日間）	6	3.16～3.31	6	3.08～4.18
-80°C で長期保存後の QC 試料の真度 （エゼチミブ；136日間、総エゼチミブ；5日間）	6	106.05～109.88	6	93.04～94.72
-80°C で長期保存後の QC 試料の精度（CV） （エゼチミブ；136日間、総エゼチミブ；5日間）	6	1.93～2.81	6	1.67～2.82
Incurred Sample Re-analysis （P835で解離度の基準を満たした検体の割合）	276	99.28	274	99.27
Incurred Sample Re-analysis （P836で解離度の基準を満たした検体の割合）	50	100	50	100
Incurred Sample Re-analysis （P846で解離度の基準を満たした検体の割合）	278	100	282	99.65

各バリデーション報告書のデータ
a　　P835の測定時のデータ
b　　P836の測定時のデータ
c　　P846の測定時のデータ

C Confidential

表 2.7.1-8　　血漿中ロスバスタチン濃度分析法のバリデーション結果

	n	平均値（%）
ANI 10853		
検量線試料の日間真度	41～42	98.99～98.98
検量線試料の日間精度（CV）	41～42	2.1～6.2
QC 試料の日内真度	6	99.89～105.35
QC 試料の日内精度（CV）	6	0.93～4.41
QC 試料の日内真度（Janus）	6	103.34～107.07
QC 試料の日内精度（CV）（Janus）	6	1.99～6.07
QC 試料の日間真度	125～126	104.43～105.99
QC 試料の日間精度（CV）	125～126	5.78～14.06
検量線試料の日間真度 [a]	44～52	95.15～102.46
検量線試料の日間精度（CV） [a]	44～52	2.1～9.2
QC 試料の日間真度 [a]	65	96.21～102.86
QC 試料の日間精度（CV） [a]	65	2.60～5.33
検量線試料の日間真度 [b]	7～8	101.21～108.24
検量線試料の日間精度（CV） [b]	7～8	94.34～104.88
QC 試料の日間真度 [b]	16	93.29～104.4
QC 試料の日間精度（CV） [b]	16	3.01～5.70
測定対象化合物の抽出率	6	73.10～79.66
測定対象化合物の抽出率（Janus）	6	89.62～101.20
内標準化合物の抽出率	6	75.80
内標準化合物の抽出率（Janus）	6	106.26
20倍希釈時の希釈の妥当性（真度）	6	103.07
20倍希釈時の希釈の妥当性（精度、CV）	6	2.54
オートサンプラー中（室温、119時間）の安定性（真度）	6	107.47～107.82
オートサンプラー中（室温、119時間）の安定性（精度、CV）	6	2.61～3.37
-20°C で120日間長期保存後の QC 試料の真度	6	96.6～98.5
-20°C で120日間長期保存後の QC 試料の精度（CV）	6	0.78～1.64
-20°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の真度	6	101.77～103.48
-20°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の精度（CV）	6	4.61～4.63
-80°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の真度	6	101.93～102.32
-80°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の精度（CV）	6	3.68～5.93
前処理前の QC 試料を室温で6.5時間保存後の真度	6	94.77～97.37
前処理前の QC 試料を室温で6.5時間保存後の精度（CV）	6	2.85～3.10
Incurred Sample Re-analysis （P835で解離度の基準を満たした検体の割合）	274	83.21
Incurred Sample Re-analysis （P836で解離度の基準を満たした検体の割合）	50	94.00

各バリデーション報告書のデータ
a　P835の測定時のデータ
b　P836の測定時のデータ
c　P846（Part 1）の測定時のデータ
d　P846（Part 2）の測定時のデータ（外れ値を除く）

C Confidential

表 2.7-1-8　　血漿中ロスバスタチン濃度分析法のバリデーション結果（つづき）

	n	平均値（%）
ANI 11275		
検量線試料の日間真度	14	96.33～103.77
検量線試料の日間精度（CV）	14	1.76～4.15
QC 試料の日内真度	6	93.37～113.68
QC 試料の日内精度（CV）	6	0.51～4.69
QC 試料の日間真度	24	94.8～110.86
QC 試料の日間精度（CV）	24	3.17～5.62
検量線試料の日間真度[c]	12	97.83～102.16
検量線試料の日間精度（CV）[c]	12	1.75～3.44
QC 試料の日間真度[c]	22	101.19～106.97
QC 試料の日間精度（CV）[c]	22	2.00～3.21
検量線試料の日間真度[d]	84-86	98.71～103.61
検量線試料の日間精度（CV）[d]	84-86	1.71～3.25
QC 試料の日間真度[d]	166-168	96.02～102.47
QC 試料の日間精度（CV）[d]	166-168	4.74～9.09
測定対象化合物の抽出率	6	89.64～92.97
内標準化合物の抽出率	6	97.36
20倍希釈時の希釈の妥当性（真度）	6	3.07
20倍希釈時の希釈の妥当性（精度、CV）	6	2.54
オートサンプラー中（室温、119時間）の安定性（真度）	6	91.39～98.32
オートサンプラー中（室温、119時間）の安定性（精度、CV）	6	0.99～1.60
-20°C で93日間長期保存後の QC 試料の真度	6	102.92～107.89
-20°C で93日間長期保存後の QC 試料の精度（CV）	6	10.03～13.83
-20°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の真度	6	101.77～103.48
-20°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の精度（CV）	6	4.61～4.63
-80°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の真度	6	101.93～102.32
-80°C で凍結／融解を4回実施後の QC 試料の精度（CV）	6	3.68～5.93
前処理前の QC 試料を室温で6.5時間保存後の真度	6	94.77～97.37
前処理前の QC 試料を室温で6.5時間保存後の精度（CV）	6	2.85～3.10
Incurred Sample Re-analysis[c] （P846で解離度の基準を満たした検体の割合）	50	98.00
Incurred Sample Re-analysis[d] （P846で解離度の基準を満たした検体の割合）	279	96.42

各バリデーション報告書のデータ
a　　P835の測定時のデータ
b　　P836の測定時のデータ
c　　P846（Part 1）の測定時のデータ
d　　P846（Part 2）の測定時のデータ

C Confidential

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

本剤の臨床データパッケージには、日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験2試験（P835及び P846）及び食事の影響試験1試験（P836）を含めた。

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品医療機器総合機構との対面助言での合意に基づき、臨床データパッケージに含める試験として、日本人健康被験者を対象とした本剤の生物学的同等性試験（P835）及び食事の影響試験（P836）を実施した。本剤の食事の影響試験において、食後投与時のロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比較して、それぞれ52%及び62%低く、クレストール登録商標錠の添付文書に記載されている食事の影響試験の結果と一貫した成績ではなかった。クレストール登録商標錠の添付文書に記載されている試験は、夕食後3時間を空腹時とした反復投与の試験デザインで夕食後10時間以上を空腹時として単回投与したP836の試験デザインと異なっていたため、P836の結果との比較は困難であった。そこで、P836と同じ試験デザインで食後にクレストール登録商標錠を投与した際の、ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす食事の影響を追加で評価した（P846 パート1）。また、本剤の第Ⅲ相試験（P832及び P833）では、ゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠各単剤を併用で食後投与していることから、標準的和朝食投与時の本剤と各単剤を併用した際の生物学的同等性を最終的に評価した（P846 パート2）。

エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の生物薬剤学試験で得られた薬物動態の結果の要約を本項及び[付録 2.7.1-1]に示す。また、これらの試験の安全性及び忍容性については、[2.7.6.2 項]に示す。

2.7.1.2.1　　日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（P835）［評価資料］

本試験[資料5.3.1.1.1: P835]は、無作為化、非盲検、単施設、単回投与、2期、クロスオーバー試験で、日本人健康被験者118例を対象として、空腹時に EZ10/RS5を単回投与又はエゼチミブ（EZ）10 mg（本邦市販製剤）とロスバスタチン（RS）5 mg（本邦市販製剤）を併用で単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。空腹時に EZ10/RS5を単回投与（処方 A）及び EZ10と RS5を併用で単回投与（処方 B）した。各投与期の投与の間に14日間の休薬期間を設けた。

結果

エゼチミブ及びロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}72hr}$ 及び C_{max} の幾何平均比（GMR）（配合剤投与／単剤併用投与）の90%信頼区間（CI）が生物学的同等性の基準である（0.80, 1.25）の範囲内であったことから[表 2.7.1-9] [表 2.7.1-10]、EZ10/RS5は、EZ10及び RS5の併用と生物学的に同等であると判定した。

C Confidential

表 2.7.1-9　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P835）

薬物動態パラメータ	処方A			処方B			処方A／処方B		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)†	117	76.35	(71.19, 81.90)	117	77.19	(71 59, 83.23)	0 99	(0.96, 1.02)	15
C_{max} (ng/mL)†	117	4.73	(4.32, 5.18)	117	4.69	(4.29, 5.13)	1.01	(0.95, 1.07)	26
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	117	88.28	(81.80, 95.27)	117	93.48	(84.02, 104.01)	0 94	(0.88, 1.01)	31
T_{max} (hr)‡	117	3.00	[0.50, 12.0]	117	4.50	[0.50, 12.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	117	20.9	(54)	117	22.3	(80)	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	117	0.033	(54)	117	0.031	(80)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	117	22.8	(21)	117	23.1	(21)	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換

‡ 中央値［最小値，最大値］

§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでのs^2は自然対数尺度での分散の推定値

‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでのs_A^2及びs_B^2は2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB}は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比

処方A：エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mgの配合剤を空腹時単回経口投与

処方B：エゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgを併用で空腹時単回経口投与

表 2.7.1-10　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P835）

薬物動態パラメータ	処方A			処方B			処方A／処方B		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)†	117	54.85	(51.08, 58.89)	117	54.73	(50.84, 58.92)	1.00	(0.97, 1.03)	14
C_{max} (ng/mL)†	117	6.58	(6.09, 7.11)	117	6.67	(6.17, 7.22)	0.99	(0.95, 1.03)	19
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	117	55.48	(51.67, 59.56)	117	55.41	(51.50, 59.62)	1.00	(0.97, 1.03)	14
T_{max} (hr)‡	117	4.50	[0.50, 5.00]	117	4 50	[1.00, 4.50]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	117	12.1	(38)	117	12.0	(42)	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	117	0.057	(38)	117	0.058	(42)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	117	11 3	(14)	117	11.3	(14)	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換

‡ 中央値［最小値，最大値］

§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでのs^2は自然対数尺度での分散の推定値

‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでのs_A^2及びs_B^2は2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB}は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比

処方A：エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mgの配合剤を空腹時単回経口投与

処方B：エゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgを併用で空腹時単回経口投与

C Confidential

2.7.1.2.2　　日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P836）［評価資料］

本試験[資料5.3.1.1.2: P836]は、無作為化、非盲検、単施設、クロスオーバー試験で、日本人健康被験者14例を対象として、EZ10/RS5の相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。EZ10/RS5を空腹時（処置 A）又は標準的和朝食摂取後（処置 B）に単回投与した。各投与期の投与の間に14日間の休薬期間を設けた。

結果

EZ10/RS5を投与した際、空腹時投与と比較して食後投与時のエゼチミブの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、それぞれ15%及び16%低かった[表 2.7.1-11]。また、食後投与時のロスバスタチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、それぞれ52%及び62%低かった[表 2.7.1-12]。

表 2.7.1-11　日本人健康被験者にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P836）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 A／処置 B		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)†	14	83.2	(68.9, 100)	14	70.7	(58.7, 85.1)	0.85	(0.76, 0.95)	16
C_{max} (ng/mL)†	14	4.49	(3.29, 6.14)	14	3.76	(2.87, 4.92)	0.84	(0.73, 0.96)	20
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	14	91.7	(74.2, 113)	14	75.2	(62.7, 90.1)	0.82	(0.72, 0.94)	20
T_{max} (hr)‡	14	5.00	[1.00, 12.0]	14	3.50	[1.50, 12.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	14.8	79	14	13.5	44	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	14	0.0467	79	14	0.0512	44	-	-	-
$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)§	14	21.1	19	14	22.5	18	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換
‡ 中央値［最小値，最大値］
§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでの s^2は自然対数尺度での分散の推定値
‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでの s_A^2及び s_B^2はは2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB} は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比
処置 A:エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与
処置 B:エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mg の配合剤を標準的和朝食摂取後に単回経口投与

Confidential

表 2.7.1-12　日本人健康被験者にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P836）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 A／処置 B		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng•hr/mL)†	14	55.9	(41.6, 75.1)	14	27.0	(18.6, 39.3)	0.48	(0.41, 0.56)	23
C_{max} (ng/mL)†	14	5.47	(4.02, 7.46)	14	2.07	(1.39, 3.09)	0.38	(0.31, 0.46)	27
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	14	65.1	(44.7, 94.9)	14	28.4	(19.6, 41.2)	0.44	(0.34, 0.57)	38
T_{max} (hr)‡	14	3.50	[1.50, 5.00]	14	5.00	[2.50, 5.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	19.8	171	14	14.9	30	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	14	0.0350	171	14	0.0465	30	-	-	-
$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)§	14	12.5	13	14	16.6	20	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換
‡ 中央値［最小値，最大値］
§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでの s^2は自然対数尺度での分散の推定値
‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでの s_A^2及び s_B^2はは2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB} は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。
GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比
処置 A:エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mg の配合剤を空腹時に単回経口投与
処置 B:エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mg の配合剤を標準的和朝食摂取後に単回経口投与

2.7.1.2.3　日本人健康被験者を対象とした食後投与時の生物学的同等性試験（P846）［評価資料］

本試験[資料5.3.1.1.3: P846]は、無作為化、非盲検、単施設、単回投与、2パート、2期、クロスオーバー試験で、日本人被験者（パート1：14例、パート2：122例）を対象としてパート1ではロスバスタチンの食事の影響を確認し、パート2で食後に EZ10/RS5と EZ10と RS5の併用の生物学的同等性を評価した。

パート1では、RS5を空腹時又は標準的和食摂取後に単回投与し、空腹時投与時（処置 A）と標準的和朝食摂取後投与時（処置 B）の薬物動態を比較した。各投与期の投与の間に7日間の休薬期間を設けた。

パート2では、標準的和食摂取後に EZ10/RS5を単回投与（処置 C）及び EZ10と RS5を併用で単回投与（処置 D）した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

被験者をそれぞれ、いずれかのパートに組み入れた。

<u>パート1（RS5の食事の影響評価）の結果</u>

RS5を投与した際、空腹時投与と比較して食後投与時のロスバスタチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、それぞれ56%及び67%低かった[表 2.7.1-13]。

C Confidential

表 2.7.1-13　日本人健康被験者にロスバスタチン 5 mg を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P846、パート 1）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 A / 処置 B		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng•hr/mL)†	14	51.0	(38.2, 68.0)	14	22.4	(16.9, 29.7)	0.44	(0.40, 0.49)	15
C_{max} (ng/mL)†	14	5.36	(3.89, 7.38)	14	1.79	(1.29, 2.49)	0.33	(0.30, 0.37)	16
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	14	52.6	(39.8, 69.4)	14	23.9	(18.3, 31.1)	0.45	(0.40, 0.51)	17
T_{max} (hr)‡	14	4.00	[2.00, 5.00]	14	5.00	[4.00, 5.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	15.5	(50)	14	15.5	(48)	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	14	0.0447	(50)	14	0.0446	(48)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	14	11 5	(14)	14	15.6	(22)	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換

‡ 中央値［最小値，最大値］

§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでのs^2は自然対数尺度での分散の推定値

‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでのs_A^2及びs_B^2は2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB}は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比

処置A：ロスバスタチン5 mgを空腹時単回経口投与

処置B：ロスバスタチン5 mgを標準的和朝食摂取後に単回経口投与

パート2（食後投与での生物学的同等性評価）の結果

エゼチミブ及びロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}72hr}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／単剤併用投与）の 90%CI が生物学的同等性の基準である（0.80, 1.25）の範囲内であったことから[表 2.7.1-14][表 2.7.1-15]、食後下で、EZ10/RS5は、EZ10及び RS5の併用と生物学的に同等であると判定した。

C Confidential

表 2.7.1-14　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中エゼチミブの薬物動態パラメータの要約（P846、パート 2）

薬物動態パラメータ	処置C			処置D			処置C／処置D		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)†	120	86.8	(81.8, 92.2)	120	88.7	(83.1, 94.6)	0.98	(0.95, 1.01)	15
C_{max} (ng/mL)†	120	4.93	(4.52, 5.37)	120	4 96	(4.56, 5.39)	0.99	(0.94, 1.05)	26
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	120	101	(92.8, 109)	120	101	(93.8, 109)	0.99	(0.94, 1.05)	24
T_{max} (hr)‡	120	4.50	[0.50, 12.0]	120	4 50	[0.50, 24.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	120	18 3	(67)	120	18.6	(53)	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	120	0.0378	(67)	120	0.0372	(53)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	120	24 3	(21)	120	24.9	(20)	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換

‡ 中央値［最小値，最大値］

§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでのs^2は自然対数尺度での分散の推定値

‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでのs_A^2及びs_B^2は2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB}は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比

処置C：エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mgの配合剤を標準的和朝食摂取後に単回経口投与

処置D：エゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgを併用で標準的和朝食摂取後に単回経口投与

表 2.7.1-15　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P846、パート 2）

薬物動態パラメータ	処置C			処置D			処置C／処置D		被験者内 %CV‖
	N	GM	95% CI	N	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng•hr/mL)†	120	28.3	(26.3, 30.4)	120	27.3	(25.2, 29.5)	1.04	(1.01, 1.07)	12
C_{max} (ng/mL)†	120	2.39	(2.20, 2.60)	120	2.37	(2.18, 2.57)	1.01	(0.97, 1.05)	18
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•hr/mL)†	120	29.5	(27.5, 31.8)	120	28.6	(26.5, 30.9)	1.03	(1.00, 1.06)	13
T_{max} (hr)‡	120	4.50	[2.00, 12.0]	120	4.50	[0.50, 12.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	120	15.1	(36)	120	15.2	(43)	-	-	-
k_{el} (1/hr)§	120	0.0458	(36)	120	0.0457	(43)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	120	17.3	(16)	120	17.0	(17)	-	-	-

† 自然対数変換後の値に対する線形混合効果モデルにより計算した最小二乗平均値及び信頼区間を逆変換

‡ 中央値［最小値，最大値］

§ 幾何平均値（幾何平均に基づく%CV）幾何平均に基づく%CV = 100 x sqrt(exp(s^2)-1)、ここでのs^2は自然対数尺度での分散の推定値

‖ 被験者内%CV = 100*sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)、ここでのs_A^2及びs_B^2は2つの投与群の自然対数尺度での分散の推定値、s_{AB}は対応する共分散の推定値で、それぞれ線形混合効果モデルから得られた。

GM：幾何平均値、CI：信頼区間、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比

処置C：エゼチミブ／ロスバスタチン10 mg/5 mgの配合剤を標準的和朝食摂取後に単回経口投与

処置D：エゼチミブ10 mgとロスバスタチン5 mgを併用で標準的和朝食摂取後に単回経口投与

C Confidential

2.7.1.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　　生物学的同等性

本剤は、EZ10/RS2.5及びEZ10/RS5の用量で、本邦で製造販売承認を受けることを目的として開発した。溶出試験の結果から、EZ10/RS5及び本邦市販の各単剤の溶出性プロファイルが類似していること、EZ10/RS2.5と EZ10/RS5の製剤間での溶出性が同等であることが確認できたことから、生物薬剤学試験にはEZ10/RS5を使用した[2.7.1.1.1.2 項]。

本製造販売承認申請の主要な生物薬剤学データは、P835[資料5.3.1.1.1: P835]及び P846パート2[資料5.3.1.1.3: P846]の生物学的同等性試験から得られたものである。これらの生物学的同等性試験において、本剤を投与した場合と本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠（ゼチーア®錠10 mg及びクレストール登録商標錠5 mg）を単剤として併用投与した場合の生物学的同等性を評価した。その結果、空腹時（P835）及び標準的和朝食摂取後（P846）に本剤を単回経口投与した場合とエゼチミブ及びロスバスタチンの本邦市販製剤（ゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠）を単剤として併用投与した場合のエゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態データは、主要評価項目のいずれについても生物学的同等性の判定基準を満たしたことから、本剤と各本邦市販製剤の併用との間で生物学的同等性が示された。

本剤の第Ⅲ相試験（P832及びP833）では、ゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠各単剤を併用で食後投与しており、上記の生物薬剤学的特性から、本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠の併用投与で得られた安全性及び有効性データにより、本剤を投与した際の安全性及び有効性を説明できると考える。

2.7.1.3.2　　食事の影響

P836で、標準的和朝食を摂取後に本剤EZ10/RS5を単回経口投与した際、空腹時投与と比較して、食後投与時のエゼチミブの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、それぞれ15%及び16%低かった[2.7.1.2.2 項]。ゼチーア®錠の過去の食事の影響試験結果[資料1.13.1.2の2.7.2.2.4.5 項]によると、メランダー食摂取後に投与した際、エゼチミブの C_{max} は約60%高かったが、$AUC_{0\text{-last}}$ に変化はみられなかった。本剤を標準的和朝食摂取後に投与した際のエゼチミブの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の変化量は、過去に実施したゼチーア®錠の食事の影響試験での変化量と比較して同程度か小さく、EZ10/RS5投与後のエゼチミブの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} に対する臨床的に意味のある食事の影響はみられなかった。なお、食後投与時の生物学的同等性試験（P846）で、本剤と単剤併用との間で生物学的同等性が示されたことから、エゼチミブに対する食事の影響は、本剤とエゼチミブ単剤で類似していることが示唆された。

ロスバスタチンについては、P836で本剤を食後投与した際の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比較して、それぞれ52%及び62%低かった[2.7.1.2.2 項]。クレストール登録商標錠の添付文書ではロスバスタチンの「吸収量への食事の影響はないと考えられた」と記載されており[資料5.4: CPD1]、P836の試験結果と一貫した成績ではなかったが、試験デザインが異なるため、クレストール登録商標錠添付文書の食事の影響試験とP836の結果を直接比較することは困難であった。クレストール登

C Confidential

録商標錠の添付文書の食事の影響試験では、非日本人健康被験者20例を対象にロスバスタチン10 mgをカプセル製剤として1日1回、14日間反復投与した際の空腹時投与（夕食後3時間）と食直後投与のロスバスタチンの曝露量を比較した。その結果、空腹時と比較して、食後投与により C_{max} が20%低下したが、AUC は6%低下したことから、食事がロスバスタチンの吸収量に及ぼす影響はないと考えられると結論付けられていた[資料5.4: CPD2]。

さらに、詳細な条件は異なるものの、食事の影響を十分に評価できる試験デザインで食事の影響を評価した別の試験で、単回投与した際、ロスバスタチンは食事の影響により曝露量が低下したと報告されている。クレストール登録商標錠の申請資料概要によると、日本人健康被験者6例を対象にロスバスタチン5 mg をカプセル製剤として食後に単回投与した際、空腹時投与と比較して、ロスバスタチンの C_{max} は33%、AUC は37%低かった[資料5.4: CPD2]。また、カナダにおいて、白人14例及び東アジア人13例の健康被験者を対象にクレストール登録商標錠10 mg を単回経口投与した際のロスバスタチンの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、低脂肪食を摂取後に42%～46%低下し、高脂肪食摂取後では30%～35%低下した[資料5.4: CPD3]。さらに、製剤は異なるものの、中国人健康被験者12例を対象にロスバスタチン10 mg（JingXin Pharmaceutical Company Ltd.,製）を単回経口投与した際、食後投与時のロスバスタチンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-last}）は、空腹時投与と比べて顕著に低下したとの報告がある[資料5.4: CPD4]。非臨床試験においても、イヌにクレストール登録商標錠10 mg を低脂肪食又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、空腹時と比較して、ロスバスタチンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24hr}）は、それぞれ43%～52%及び65%～72%低かった[2.6.4.3.2 項]。

これらの情報を踏まえ、本剤の食事の影響試験（P836）と同じ試験デザインでクレストール登録商標錠を投与したときの食事の影響を評価した（P846パート1）[2.7.1.2.3 項]。日本人健康被験者14例に標準的和朝食を摂取後にクレストール登録商標錠5 mg を単回経口投与した際、空腹時投与（10時間以上絶食）と比較して、ロスバスタチンの AUC_{0-last} 及び C_{max} は、それぞれ56%及び67%低く、ロスバスタチンの曝露量に及ぼす食事の影響は、本剤（P836）とクレストール登録商標錠（P846パート1）投与で同程度であった[図 2.7.1-5]。したがって、本剤又はクレストール登録商標錠を投与した際のロスバスタチンの薬物動態に対する食事の影響は類似していることが示された。また、上述のように、最終的に食後投与時の薬物動態は生物学的に同等であることが確認されている。

以上の結果から、ガイドライン等を参考に食事の影響評価に最適な試験デザインで実施した試験において、本邦市販のロスバスタチン（クレストール登録商標錠）と本剤いずれでも、食後投与によりロスバスタチンの曝露量の低下がみられた一方で、本邦市販のエゼチミブ（ゼチーア®錠）と本剤ではいずれもエゼチミブの曝露量に対する明らかな食事の影響は認められなかった。

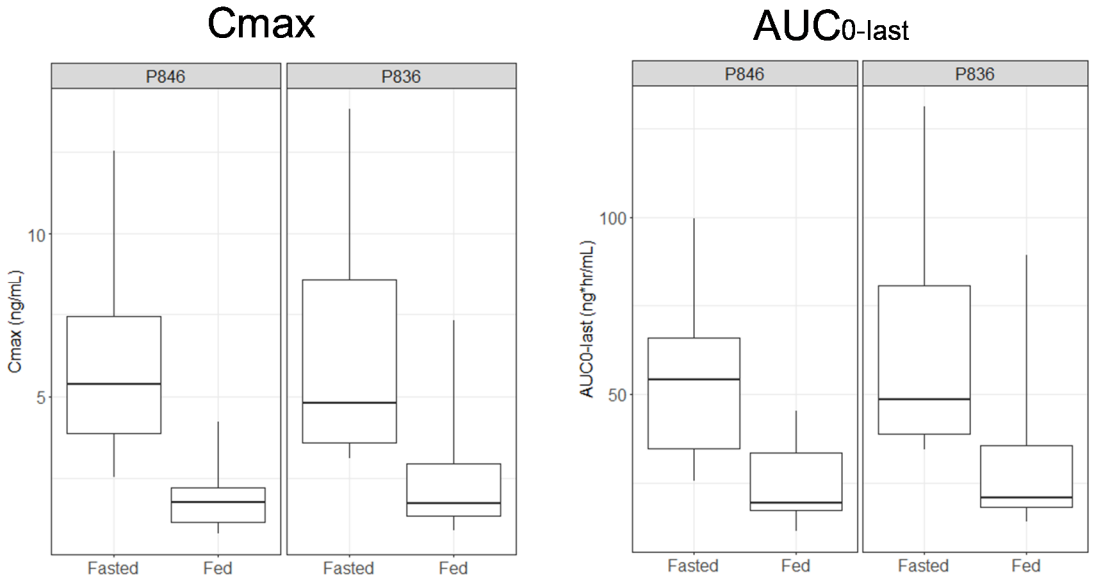
このように、空腹時及び食後投与時それぞれで、本剤とクレストール登録商標錠及びゼチーア®錠の併用投与（P835及び P846パート2）は生物学的に同等であり、エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼす食事の影響は本剤とゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠で同等であると考えられた。したがって、第Ⅲ相試験（P832及び P833）において本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠の食後の併用投与で得られた安全性及び有効性データにより、EZ10/RS2.5及びEZ10/RS5を投与したときの安全性及び有効性を説明可能と考える。

空腹時投与及び食後投与の両投与下において、本剤を投与した際のエゼチミブ及びロスバスタ

C Confidential

チンの薬物動態は、ゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠各単剤を投与した際の薬物動態と類似しており、本剤は各単剤投与時と同様の食事条件下での投与が可能と考えられた。また、空腹時及び食後の生物学的同等性試験の結果から、FMI の EZ10/RS5及び EZ10と RS5の併用との間で生物学的同等性が示された[2.7.1.2.3 項]。したがって、クレストール登録商標錠は食事の制限なく投与が可能であるが、ゼチーア®錠は食後投与であることから、本剤の用法はゼチーア®錠の用法に合わせて、食後投与とした。

図 2.7.1-5　ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に及ぼす食事の影響についての本剤（P836）とクレストール錠（P846 パート 1）の比較



Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th and 95th percentiles.

2.7.1.3.3　結論

- 溶出試験の結果から、EZ10/RS5の溶出性プロファイルは本邦市販のエゼチミブ錠及びロスバスタチン錠と類似していること、RS の含量が異なる EZ10/RS2.5と EZ10/RS5の製剤間での溶出性が同等であることが確認された。
- 空腹時及び標準的和朝食摂取後のいずれにおいても、本剤は EZ10と RS5を併用した際と生物学的に同等であることが確認された。
- 本剤の申請に当たって実施した生物薬剤学試験結果に基づき、食後投与で実施した第Ⅲ相試験で本邦市販のゼチーア®錠及びクレストール登録商標錠各単剤を併用投与して得られた有効性及び安全性データは、本剤 EZ10/RS2.5及び EZ10/RS5に適用することができる。

C Confidential

2.7.1.4　　付録

付録 2.7.1-1　生物薬剤学試験の一覧

試験	目的／デザイン	試験対象集団			処置	ロット番号	評価基準	結果
		男性	女性	年齢範囲				
P835	日本人健康被験者を対象として空腹時にEZ10/RS5の単回経口投与と本邦市販製剤のEZ10及びRS5を併用で単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした非盲検、無作為化、単回投与、2期、クロスオーバー試験	118例	0例	20～55歳	被験者は第1期又は第2期に処方A又は処方Bの投与を受けた。 処方A 空腹時にEZ10/RS5 1錠を単回経口投与 処方B 空腹時にEZ10 1錠及びRS5 1錠の計2錠を併用で単回経口投与	エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg ロット番号：[redacted] ゼチーア®錠 （本邦市販製剤） ロット番号：[redacted] クレストール登録商標錠 （本邦市販製剤） ロット番号：[redacted]	薬物動態： 血漿中エゼチミブ及びロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}72hr}$及びC_{max}を生物学的同等性の評価パラメータ、$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$及び$MRT_{0\text{-}last}$を参考パラメータとした。エゼチミブ、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中薬物濃度測定用検体を、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤並びにEZ及びRSの単剤併用の投与前に加え、投与後72時間までの規定した時点で採取した。 安全性： 有害事象、バイタルサイン及び臨床検査を評価した。	空腹時にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（EZ10/RS5）の単回経口投与と本邦市販製剤のEZ（ゼチーア®）10 mg及びRS（クレストール登録商標）5 mgを併用で単回経口投与した際のエゼチミブの$AUC_{0\text{-}72hr}$及びC_{max}、並びにロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}72hr}$のGMR（配合剤／単剤併用）の90%CIは、生物学的同等性の基準である（0.80, 1.25）の範囲内であった。 よって、EZ10/RS5とEZ（ゼチーア®）10 mg及びRS（クレストール登録商標）5 mgの併用投与は生物学的に同等であることが示された。
P836	日本人健康被験者を対象としてEZ10/RS5を単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する非盲検、無作為化、単回投与、2期、クロスオーバー試験	14例	0例	20～38歳	被験者は第1期又は第2期に処置A又は処置Bの投与を受けた。 処置A 空腹時にEZ10/RS5 1錠を単回経口投与 処置B 標準的和朝食摂取後にEZ10/RS5 1錠を単回経口投与	エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg ロット番号：[redacted]	薬物動態： 血漿中エゼチミブ及びアトルバスタチンの$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}を生物学的同等性の評価パラメータ、$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$及び$MRT_{0\text{-}last}$を参考パラメータとした。エゼチミブ、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中薬物濃度測定用検体を、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤の投与前に加え、投与後72時間までの規定した時点で採取した。 安全性： 有害事象、バイタルサイン及び臨床検査を評価した。	エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（EZ10/RS5）を空腹時又は標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際のエゼチミブの$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}はそれぞれ15%及び16%低く、エゼチミブの曝露量は空腹時及び食後投与時で概して類似していた。 エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（EZ10/RS5）の空腹時投与時と比較して、標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際には、ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}last}$は52%低く、C_{max}は62%低かった。

C Confidential

試験	目的／デザイン	試験対象集団			処置	ロット番号	評価基準	結果
		男性	女性	年齢範囲				
P846	日本人健康被験者を対象として食後にEZ10/RS5の単回経口投与と本邦市販製剤のEZ10及びRS5を併用で単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティの評価を目的とした非盲検、無作為化、単回投与、2期、クロスオーバー試験	<パート1> 14例 <パート2> 122例	<パート1> 0例 <パート2> 0例	<パート1> 22～47歳 <パート2> 20～55歳	<パート1> 被験者は第1期又は第2期に処置A又は処置Bの投与を受けた。 処置A 空腹時にRS5 1錠を単回経口投与 処置B 標準的和朝食摂取後にRS5 1錠を単回経口投与 <パート2> 被験者は第1期又は第2期に処置C又は処置Dの投与を受けた。 処置C 標準的和朝食摂取後にEZ10/RS5 1錠を単回経口投与 処置D 標準的和朝食摂取後にEZ10 1錠及びRS5 1錠の計2錠を併用で単回経口投与	<パート1> クレストール登録商標錠（本邦市販製剤） ロット番号：[redacted] <パート2> エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤 10 mg/5 mg ロット番号：[redacted] ゼチーア®錠（本邦市販製剤） ロット番号：[redacted] クレストール登録商標錠（本邦市販製剤） ロット番号：[redacted]	薬物動態： ＜パート1＞ 血漿中ロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}を主要評価パラメータ、$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$及び$MRT_{0\text{-}last}$を参考パラメータとした。ロスバスタチンの血漿中薬物濃度測定用検体を、ロスバスタチンの投与前に加え、投与後72時間まで規定した時点で採取した。 ＜パート2＞ 血漿中エゼチミブ及びロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}72hr}$及びC_{max}を生物学的同等性の評価パラメータ、$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$及び$MRT_{0\text{-}last}$を参考パラメータとした。エゼチミブ、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中薬物濃度測定用検体を、エゼチミブ／ロスバスタチン配合剤並びにEZ及びRSの単剤併用の投与前に加え、投与後72時間まで規定した時点で採取した。 安全性： 有害事象、バイタルサイン及び臨床検査を評価した。	<パート1> 本邦市販のRS（クレストール登録商標）5 mgを標準的和朝食摂取後に単回経口投与した際のロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}は、空腹時投与時と比較して、それぞれ56%及び67%低かった。 <パート2> 標準的和朝食摂取後にエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（EZ10/RS5）の単回経口投与と本邦市販製剤のEZ(ゼチーア®）10 mg及びRS（クレストール登録商標）5 mgを併用で単回経口投与した際のエゼチミブの$AUC_{0\text{-}72hr}$及びC_{max}、並びにロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}72hr}$のGMR（配合剤／単剤併用）の90%CIは、生物学的同等性の基準である（0.80, 1.25）の範囲内であった。 よって、標準的和朝食摂取後においてEZ10/RS5とEZ（ゼチーア®）10 mg及びRS（クレストール登録商標）5 mgの併用投与は生物学的に同等であることが示された。

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
付録一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.2　臨床薬理試験 5
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1　高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象とした薬物相互作用試験（P03317）［評価資料］ 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.2.3.1　ヒト生体試料試験 7
2.7.2.3.2　ヒトにおける薬物動態 8
2.7.2.3.2.1　エゼチミブ 8
2.7.2.3.2.2　ロスバスタチン 11
2.7.2.4　特別な試験 16
2.7.2.5　付録 17

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.2-1　高コレステロール血症の被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用又はエゼチミブ10 mg を1日1回14日間反復経口投与した際のエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータの要約（P03317）.....6
表 2.7.2-2　高コレステロール血症の被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用又はロスバスタチン10 mg を1日1回14日間反復経口投与した際のロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P03317）.....7

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　高コレステロール血症の非日本人被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用又は エゼチミブ10 mg を1日1回14日間反復経口投与した際のエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ（P03317）.....17
付録 2.7.2-2　高コレステロール血症の非日本人被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用又は ロスバスタチン10 mg を1日1回14日間反復経口投与した際のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（P03317）.....17

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under plasma concentration vs time curve from time 0 to 24 hours	0時間から24時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under plasma concentration vs time curve from time 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの AUC
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under plasma concentration vs time curve from time 0 to t hours	0時間から t 時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under plasma concentration vs time curve from time 0 to t hours	0時間から無限大時間までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
EZ10/RS2.5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 2.5 mg fixed dose combination tablet	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン 2.5 mg 配合剤
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablet	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン 5 mg 配合剤
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MRP2	Multidrug resistance associated protein 2	多剤耐性関連蛋白2
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素

C Confidential

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（本剤）は、1錠中にエゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg（EZ10/RS2.5）及び10 mg/5 mg（EZ10/RS5）を含有する配合剤である。本剤は、[redacted]及び[redacted]に[redacted]になるようにエゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5又は5 mgをそれぞれ[redacted]に製剤化した[redacted]で、本邦市販のエゼチミブ及びロスバスタチン各単剤と生物学的に同等になるように開発した。本剤のロスバスタチンの用量は、本邦での使用実態及びロスバスタチンの臨床試験の結果から2.5及び5 mgを選択した[2.5.1 項]。

本剤の製造販売承認申請にあたり、生物薬剤学に関する3試験を実施し、空腹時及び食後投与における本剤とエゼチミブ錠とロスバスタチン錠の併用投与の生物学的同等性が確認された[2.7.1.2 項]。これらの結果から、本邦市販製剤であるエゼチミブ錠とロスバスタチン錠を併用投与した際の有効性及び安全性の結果を本剤EZ10/RS5及びEZ10/RS2.5に適用できると考える。

既にエゼチミブ及びロスバスタチン各単剤で得られている知見に基づき本剤の臨床薬理的な特性が説明可能であることから、生物学的同等性試験及び食事の影響試験以外に新たな臨床薬理試験は実施していない。なお、本項では本剤の添付文書等の関連文書に記載されるエゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態の情報を、ゼチーア錠の製造販売承認申請時の資料及びロスバスタチンの公表論文を基に要約する。エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態データは[2.7.2.3.2 項]に要約し、薬物間相互作用試験のデータを[2.7.2.3.2.1.3 項] [2.7.2.3.2.2.3 項]に、特定の患者集団のデータを[2.7.2.3.2.1.2 項] [2.7.2.3.2.2.2 項]に記載した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本剤の開発にあたり、生物薬剤学試験3試験以外に新たに臨床薬理試験は実施していない[2.7.1.2 項]。ただし、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品医療機器総合機構との対面助言での合意に基づき、エゼチミブ10 mgとロスバスタチン10 mgを併用した場合の薬物動態学的な薬物相互作用を考察するため、エゼチミブ単剤の製造販売承認申請時に評価済みであるエゼチミブとロスバスタチンを併用した際の薬物相互作用試験（P03317）の結果[2.7.2.2.1 項]についても本製造販売承認申請の評価資料に含めた[1.5 項] [2.5.1 項]。

2.7.2.2.1　高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象とした薬物相互作用試験（P03317）［評価資料］

本試験は、高コレステロール血症［低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）：≥130 mg/dL］以外は異常のない非日本人成人被験者を対象とした無作為化、治験責任医師／評価者盲検、単施設、プラセボ対照、反復投与、並行群間試験であった。本試験では、エゼチミブとロスバスタチンを併用投与した際の薬力学的作用、安全性及び薬物動態学的な薬物相互作用の可能性を評価した。

高コレステロール血症以外は異常のない非日本人被験者（年齢：18歳以上55歳以下）40例を1）エゼチミブ10 mgとロスバスタチン10 mgを併用（12例）、2）エゼチミブ10 mgとプラセボを併用

C Confidential

（8例）、3）ロスバスタチン10 mg とプラセボを併用（12例）、並びに4）プラセボ2錠（8例）の4群のいずれかの群に割り付け、1日1回14日間、空腹時に反復経口投与した。最終投与後（14日目）の各投与群の被験者の薬物動態パラメータを比較した。

結果

エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン10 mg を併用で1日1回14日間反復投与したときの14日目のエゼチミブの薬物動態パラメータを、エゼチミブ10 mg を単独（エゼチミブとプラセボを併用）で1日1回14日間反復投与したときの14日目と比較し、ロスバスタチンがエゼチミブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。エゼチミブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比［エゼチミブ＋ロスバスタチン併用／エゼチミブ、90%信頼区間（CI）］は、それぞれ1.04（0.69, 1.58）及び0.97（0.70, 1.33）であった。同様にエゼチミブの活性代謝物であるフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体（エゼチミブ抱合体）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（エゼチミブ＋ロスバスタチン併用／エゼチミブ、90%CI）は、それぞれ1.18（0.81, 1.72）及び1.14（0.89, 1.45）であった[表 2.7.2-1]。

同様に、エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン10 mg を併用で1日1回14日間反復投与したときの14日目のロスバスタチンの薬物動態パラメータを、ロスバスタチン10 mg を単独（ロスバスタチンとプラセボを併用）で1日1回14日間反復投与したときの14日目と比較し、エゼチミブがロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。ロスバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（ロスバスタチン＋エゼチミブ併用／ロスバスタチン、90%CI）は、それぞれ1.17（0.84, 1.63）及び1.19（0.87, 1.62）であった[表 2.7.2-2]。

以上の結果から、エゼチミブとロスバスタチンを併用投与した際、各単剤をそれぞれ単独で投与したときと比較して、エゼチミブ及びロスバスタチンのいずれも、臨床的に意味のある薬物動態学的な相互作用は認められなかった。

表 2.7.2-1　高コレステロール血症の被験者にエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 10 mg を併用又はエゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際のエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータの要約（P03317）

パラメータ	単位	エゼチミブ10 mg＋ロスバスタチン10 mg		エゼチミブ10 mg		幾何平均比†	90% 信頼区間‡
エゼチミブ							
例数	--	12		8		--	--
C_{max}‖	ng/mL	5.89	(64)	5.19	(41)	1.04	(0.69, 1.58)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‖	ng·hr/mL	67.4	(45)	69.6	(41)	0.97	(0.70, 1.33)
T_{max}§	hr	6	(0.5-8)	6	(0-12)	--	--
エゼチミブ抱合体							
例数	--	12		8		--	--
C_{max}‖	ng/mL	106	(47)	89.4	(46)	1.18	(0.81, 1.72)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‖	ng·hr/mL	777	(39)	665	(25)	1.14	(0.89, 1.45)
T_{max}§	hr	1	(0.5-6)	1	(0.5-2)	--	--

† エゼチミブ+ロスバスタチン併用／エゼチミブの比（[付録2.7.2-1]参照）
‡ 対数変換データに基づく90%信頼区間
‖ 算術平均（変動係数%）
§ 中央値（範囲）

C Confidential

表 2.7.2-2　高コレステロール血症の被験者にエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 10 mg を併用又はロスバスタチン 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際のロスバスタチンの薬物動態パラメータの要約（P03317）

パラメータ	単位	エゼチミブ10 mg＋ロスバスタチン10 mg		ロスバスタチン 10 mg		幾何平均比†	90% 信頼区間‡
例数	--	12		11		--	--
C_{max}‖	ng/mL	5.42	(42)	4 55	(44)	1.17	(0.84, 1.63)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‖	ng·hr/mL	56.3	(40)	46.7	(40)	1.19	(0.87, 1.62)
T_{max}§	hr	6	(2-6)	3	(3-6)	--	--

† エゼチミブ+ロスバスタチン併用／ロスバスタチンの比（[付録2.7.2-2]参照）
‡ 対数変換データに基づく90%信頼区間
‖ 算術平均　（変動係数%）
§ 中央値（範囲）

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　ヒト生体試料試験

エゼチミブ及びロスバスタチンの非臨床薬物動態試験成績は既に評価され、それぞれ承認されている（エゼチミブ：平成19年4月18日承認取得、ロスバスタチン：平成17年1月19日承認取得）。以下に本剤の有効成分ごとに試験成績を要約する。

エゼチミブ

一連の in vitro 代謝試験においてエゼチミブは主に第Ⅱ相代謝を受け、ヒトの肝臓及び小腸ミクロソーム懸濁液、肝臓及び腎臓切片とのインキュベーションにより薬理活性を有するフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体（SCH 60663）が生成し、ヒト空腸ミクロソームとのインキュベーションにより微量のベンジル位水酸基のグルクロン酸抱合体（SCH 488128）が生成した。また、エゼチミブのグルクロン酸抱合に関与する分子種としてヒト肝臓及び／又は小腸のウリジン5'-二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）を特定するとともに、チトクロム P450（CYP）活性に対するエゼチミブの潜在的阻害作用を検討した。ヒト UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A9、1A10、2B7及び2B15を過剰発現させた発現系ミクロソームのスクリーニングにより、UGT1A1、1A3及び2B15のみがエゼチミブを代謝して、主要なグルクロン酸抱合体を生成した[2.6.4.5.1 項]。一方、ベンジル誘導体は UGT2B7によって生成した（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.2.3 項）。

In vitro 試験においてエゼチミブは CYP3A4及び2C8の阻害剤である可能性が示されたが、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験では、エゼチミブは CYP1A2、2C8/9、2D6及び3A4並びに N-アセチルトランスフェラーゼの阻害剤又は誘導剤ではないことが示された[2.6.4.7.1 項][資料4.3: PK8]。ただし、エゼチミブではなくエゼチミブのグルクロン酸抱合体は有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1（IC_{50}＝0.15 μM）、1B3（IC_{50}＝0.26 μM）及び2B1（IC_{50}＝0.14 μM）を介した輸送を阻害することが確認された[2.6.4.7.1 項][資料4.3: PK9]。しかし、エゼチミブと OATP1B1 基質（ロバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチン及びロスバスタチン）との臨床薬物相互作用試験では、エゼチミブとこれらのスタチン系薬剤との間に臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった[資料4.3: PK10]。

C Confidential

また、エゼチミブは UGT1A1及び P-糖蛋白（P-gp）の基質であり、エゼチミブのグルクロン酸抱合体はP-gp、MRP2及びOATP1B1の基質であることが確認された[2.6.4.7.1 項] [資料4.3: PK9] [資料4.3: PK11] [資料4.3: PK12] [資料4.3: PK13] [資料4.3: PK14] [資料4.3: PK15]。

エゼチミブは分布容積が小さい化合物ではなく、投与経路は経口であり、尿排泄はわずかである[2.6.4.4.1 項] [2.6.4.6.1 項]。したがって、エゼチミブは蛋白結合を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を受ける可能性は低い。

ロスバスタチン

ヒト血漿中において代謝物である N-脱メチル体及び5S-ラクトン体が検出されており[資料4.3: PK6]、in vitro 試験の結果から、これらの代謝物の生成には主に CYP2C9が関与していることが示された[2.6.4.5.2 項] [資料4.3: PK6]。

ロスバスタチンの薬物動態には OATP1B1が関与している[資料4.3: PK5] [資料4.3: PK16] [2.6.4.7.2 項]。OATP1B1の阻害により、ロスバスタチンの曝露量が増加し、その結果ミオパチー及び横紋筋融解症のリスクが増加することが知られている。OATP1B1には遺伝子多型があり、ロスバスタチン及び代謝物の曝露量の増加に関与している[資料4.3: PK9] [資料5.4: CPD18]。また、ロスバスタチンは排出トランスポーターである乳癌耐性蛋白（BCRP）の基質であり、BCRP がロスバスタチンの吸収に関与している[資料4.3: PK5] [資料4.3: PK16] [資料5.4: CPD18]。

ロスバスタチンは分布容積が小さい化合物ではなく、投与経路は経口であり、尿排泄はわずかである[2.6.4.4.2 項] [2.6.4.6.2 項]。したがって、ロスバスタチンは蛋白結合を介して臨床的に意味のある薬物相互作用を受ける可能性は低い。

2.7.2.3.2　ヒトにおける薬物動態

エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態特性は、すでに各単剤開発時に実施された臨床薬理試験により明らかにされている。個々の成分に関する情報は、本剤に反映されると考えられたことから、本剤の開発に際して生物薬剤学試験3試験以外に新たに実施した臨床薬理試験はない。

エゼチミブ単剤の製造販売承認申請時の提出資料及びロスバスタチンの公表論文に基づいて、エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態学的特徴を以下に要約する。

2.7.2.3.2.1　エゼチミブ

2.7.2.3.2.1.1　エゼチミブの吸収、分布、代謝及び排泄

吸収

エゼチミブは、経口投与後に吸収され、代謝を受けて薬理活性を有するフェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体（エゼチミブグルクロン酸抱合体）に変換される。日本人健康成人男性（n=6）にエゼチミブ10 mg 単剤を絶食下で単回投与した場合、エゼチミブの C_{max} の平均値は6.79 ng/mLで、約2時間（T_{max}）以内に到達した（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.2 項）。エゼチミブグルクロン酸抱合体の C_{max} 平均値は59.5 ng/mL で、約2時間（T_{max}）以内に到達した（[資料1.13.1.2 項]の

Confidential

2.7.2.2.4.2 項)。日本人ではエゼチミブ単剤10～40 mg の範囲で、非日本人では5～20 mg の範囲で C_{max} 及び AUC_{0-t} の用量比例性が認められた（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.2 項及び2.7.2.2.4.4 項)。エゼチミブは注射に適した水性溶媒にほとんど溶けないため、絶対バイオアベイラビリティは評価していない。

エゼチミブの AUC_{0-t} の変動係数は31%であった（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.2 項)。

標準的和朝食を摂食後に本剤（EZ10/RS5）を投与した際、エゼチミブの C_{max} は16%低下し、AUC_{0-last} は15%低下した[2.7.1.2.2 項]。変動の幅は概して大きくなく、エゼチミブ単剤と同様に、本剤は食後の服用が可能である。

分布

ヒト血漿に添加したときの蛋白結合率は、エゼチミブ99.5%～99.8%及びエゼチミブグルクロン酸抱合体87.8%～92.0%であった[2.6.4.4.1 項]（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.1 項)。

代謝及び排泄

エゼチミブは、小腸及び肝臓で速やかに代謝され、主にグルクロン酸抱合反応によりエゼチミブグルクロン酸抱合体に変換された後、胆汁中及び尿中に排泄される。検討したすべての動物種で酸化的代謝はほとんど認められなかった[2.6.4.5.1 項] [2.6.4.6.1 項]（[資料1.13.1.1 項]の2.6.4.5.3.2 項及び[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.2.2 項)。

エゼチミブ及びエゼチミブグルクロン酸抱合体は、血漿中に検出される主要な薬物由来成分で、血漿中薬物由来成分のそれぞれ約10%～20%及び80%～90%を占める（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.1 項)。エゼチミブ及びエゼチミブグルクロン酸抱合体はいずれも血漿から消失し、半減期はいずれも約22時間であった。血漿中薬物濃度－時間プロファイルには複数のピークがみられることから、腸肝循環が示唆される。

ヒト被験者に対して^{14}C-エゼチミブ（20 mg）を経口投与した際、総エゼチミブ（エゼチミブ+エゼチミブグルクロン酸抱合体）が血漿中総放射能の約93%を占めていた（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.1 項)。投与48時間後、血漿中に放射能は検出されなかった。10日間で、投与放射能の78%及び11%がそれぞれ糞及び尿中に排泄された（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.1 項)。糞中の主要成分であるエゼチミブは、投与放射能の69%を占めており、尿中の主要成分であるエゼチミブグルクロン酸抱合体は、投与放射能の9%を占めていた。

2.7.2.3.2.1.2　　エゼチミブの薬物動態に対する内因性要因の影響

高齢者

エゼチミブ10 mg を1日1回10日間反復投与した試験では、健康な日本人高齢被験者（65歳以上）における総エゼチミブの血漿中濃度は、日本人非高齢健康被験者と比較して約2倍高かった（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.7 項)。

C Confidential

小児

エゼチミブ10 mg を1日1回7日間反復投与した試験では、非日本人青年（10～18歳）及び非日本人成人におけるエゼチミブの吸収及び代謝は同程度であった（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.8 項）。総エゼチミブ（エゼチミブ+エゼチミブグルクロン酸抱合体）では、非日本人青年と成人との間で薬物動態に差はみられなかった。6歳未満の小児集団における薬物動態データは得られていない。

性別

エゼチミブ10 mg を1日1回10日間反復投与した試験では、非日本人女性の総エゼチミブの血漿中濃度は非日本人男性よりわずかに高かった（20%未満）。

人種

エゼチミブを空腹時に単回経口投与した際、非日本人（白人及び黒人）と比較して日本人のエゼチミブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、それぞれ9%及び3%～26%高く、エゼチミブ抱合体の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、それぞれ34%～47%及び34%～44%低かった。日本人と非日本人の曝露量は概して類似しており、曝露量の差は臨床的に意味がないと考えられる（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.3.5.1 項）。

肝機能障害

エゼチミブ10 mg の単回投与後、非日本人の軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、スコア5～6）患者における総エゼチミブの AUC 平均値は、非日本人健康被験者と比較して約1.7倍高かった（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.9.1 項）。肝機能障害が中等度（Child-Pugh 分類 B、スコア7～9）又は重度（Child-Pugh 分類 C、スコア10～15）の非日本人患者におけるエゼチミブ及び総エゼチミブの AUC 平均値は、それぞれ約4～5倍及び3～4倍高かった。中等度の肝機能障害を有する非日本人患者を対象とした14日間の反復投与試験（10 mg／日）では、エゼチミブ及び総エゼチミブの AUC 平均値は、非日本人健康被験者と比較して1日目及び14日目でそれぞれ約4倍高かった（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.9.2 項）。

腎機能障害

非日本人の重度の腎機能障害患者（n=8；クレアチニン・クリアランス平均値が30 mL/min/1.73 m^2 以下）にエゼチミブ10 mg を単回投与した際、エゼチミブ、エゼチミブグルクロン酸抱合体及び総エゼチミブの AUC 平均値は、非日本人健康被験者（n=9）と比較して約1.5倍高かった（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.4.10 項）。

2.7.2.3.2.1.3　エゼチミブの薬物間相互作用

2.7.2.3.2.1.3.1　ロスバスタチンとの薬物間相互作用

P03317で、高コレステロール血症を有する非日本人被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg それぞれの単剤を併用により1日1回14日間反復投与した際のエゼチミブ又はロスバスタ

Confidential

チンの薬物動態を、エゼチミブ又はロスバスタチンをそれぞれ単独投与したときの薬物動態と比較したところ、エゼチミブとロスバスタチンを併用投与したときのエゼチミブとロスバスタチンのいずれにも臨床的に意味のある薬物動態学的な相互作用は認められなかった [2.7.2.2.1 項]。

また、エゼチミブとロスバスタチンの消失経路が異なることから、エゼチミブとロスバスタチンが相互の消失経路に影響し、薬物動態に影響を与える可能性は低いと考えられる。ロスバスタチンは OATP1B1の基質であり、in vitro 試験でエゼチミブの主要代謝物であるエゼチミブ抱合体はOATP1B1を阻害することが確認された[2.6.4.5.2 項] [2.6.4.7.1 項]。しかし、上記の臨床薬物相互作用試験ではエゼチミブとロスバスタチンを併用投与したとき、ロスバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある違いはみられなかった。

2.7.2.3.2.1.3.2　ロスバスタチン以外の薬物との薬物間相互作用

コレスチラミン

コレスチラミンを併用投与すると、エゼチミブ及びエゼチミブグルクロン酸抱合体の AUC の平均値は、それぞれ約1/5及び約1/2に低下した（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.5.10 項）。

フェノフィブラート

薬物動態試験でフェノフィブラートを併用投与した際、エゼチミブの AUC 及び C_{max} の平均値は、いずれも1.1倍に増加し、エゼチミブグルクロン酸の AUC 及び C_{max} の平均値は、それぞれ52%及び68%増加した（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.5.9.1 項）。

シクロスポリン

腎移植後の軽度の腎障害又は腎機能が正常（クレアチニン・クリアランスが50 mL/min 超）の患者を対象とした薬物動態試験では、シクロスポリンとの併用投与により、エゼチミブの AUC 及び C_{max} の平均値は、それぞれ1.6倍及び2.7倍に増加し、総エゼチミブの AUC 及び C_{max} の平均値は、それぞれ3.4倍及び3.9倍に増加した（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.5.11.1 項）。別の試験では、腎移植後にシクロスポリンを含む多剤併用療法を受けている重度の腎機能不全患者1例で、総エゼチミブの AUC が約12倍に増加した（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.5.11.1 項）。

ワルファリン

エゼチミブをワルファリンに追加する場合は、プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を適切にモニターする必要がある（[資料1.13.1.2 項]の2.7.2.2.5.2 項）。

2.7.2.3.2.2　ロスバスタチン

2.7.2.3.2.2.1　ロスバスタチンの吸収、分布、代謝及び排泄

吸収

ロスバスタチンの血漿中濃度は、投与後5時間に最高濃度に到達した。絶対バイオアベイラビリ

C Confidential

ティは約20%であり[資料5.4: CPD5]、臨床用量範囲において、吸収量の線形性が確認されている。消失半減期は約20時間であり、用量によって変化しなかった。1日1回反復投与による曝露量の蓄積はわずかであった。

分布

ロスバスタチンの定常状態時の分布容積は134 L であった[資料5.4: CPD5]。ヒト血漿中におけるロスバスタチンの蛋白結合率は88%であり、主要な結合蛋白はアルブミンであった[2.6.4.4.2 項] [資料4.3: PK4]。

代謝

ロスバスタチンはほとんど代謝されず、投与量の約10%が代謝物として排泄される[資料4.3: PK6]。主要代謝物は N-脱メチルロスバスタチンで、主に CYP2C9により生成され、in vitro 試験で N-脱メチルロスバスタチンの3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害活性はロスバスタチンの約1/6～1/2であることが示された[2.6.4.5.2 項] [資料5.4: CPD32]。血漿中における HMG-CoA 還元酵素阻害活性の90%超はロスバスタチンによるものである[資料5.4: CPD29]。

排泄

ロスバスタチンはほとんど代謝されず、投与した薬物の約90%は糞中に排泄され、残りは尿中に排泄される[資料4.3: PK6]。

2.7.2.3.2.2.2　　ロスバスタチンの薬物動態に対する内因性要因の影響

年齢及び性別

ロスバスタチンの薬物動態に臨床的に意味のある年齢又は性別の影響はなかった[資料5.4: CPD6]。

人種

母集団薬物動態解析では、白人、ヒスパニック及び黒人の間で薬物動態に臨床的に意味のある差は認められなかった[資料5.4: CPD7]。しかし、米国で実施した1試験を含む薬物動態試験では、アジア人被験者（フィリピン人、中国人、日本人、韓国人、ベトナム人又はインド人）における曝露量（AUC 及び C_{max}）の中央値は白人の約2倍であった。

肝機能障害

重症度の異なる肝機能障害を有する被験者を対象とした薬物動態評価において、最も重度（Child-Pugh スコアが8～9）の肝機能障害者2例を除いて、ロスバスタチンの曝露量の増加は認められなかった[資料5.4: 35]。これらの被験者の全身曝露量は、Child-Pugh スコアが低い被験者と比

C Confidential

較して2倍以上高かった。

腎機能障害

重症度の異なる腎機能障害者を対象とした薬物動態評価において、軽度～中等度の腎障害はロスバスタチンの血漿中濃度にほとんど影響を与えなかった[資料5.4: CPD10]。しかし、重度の腎機能障害者（クレアチニン・クリアランス値が30 mL/min/1.73 m^2 未満）のロスバスタチンの血漿中濃度は健康被験者と比較して、約3倍高かった[資料5.4: CPD10]。

妊婦及び授乳婦

現在までに、これらの特別な集団において薬物動態試験は実施していない。

2.7.2.3.2.2.3　エゼチミブ以外の薬物との薬物間相互作用

ロスバスタチンのこれまでの臨床薬物相互作用試験では、ロスバスタチンを他の薬剤と併用投与した際に骨格筋への影響が増大した報告はなかった。しかし、ロスバスタチンや他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤の投与により、血清トランスアミナーゼ及びクレアチニンキナーゼの濃度が用量依存的に増加する可能性があり、他の HMG-CoA 還元酵素阻害剤とシクロスポリン、gemfibrozil を含むフィブラート系薬剤、ニコチン酸、アゾール系抗真菌薬、又はマクロライド系抗生物質との併用投与により筋炎及びミオパチーの発現率の増加が報告されている。

ロスバスタチンは OATP1B1によって肝臓に取り込まれ、シクロスポリン及び gemfibrozil は OATP1B1による肝取込みを阻害することから、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇することが報告されている[資料5.4: CPD11] [資料5.4: CPD12]。

CYP 阻害剤

In vitro 及び in vivo 試験では、ロスバスタチンは CYP の基質、阻害剤又は誘導剤として臨床的に意味のある相互作用を示さなかった[2.6.4.7.2 項]。したがって、CYP によって代謝される薬剤と併用した場合、薬物相互作用が生じる可能性はほとんどないと考える。ロスバスタチンのクリアランスには、臨床的に意味のある影響を及ぼす程の CYP3A4の関与はないことは、CYP3A4阻害剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン、イトラコナゾール）との併用試験で確認されている[資料5.4: CPD13] [資料5.4: CPD14] [資料5.4: CPD28]。

フィブラート系薬剤

非日本人健康被験者を対象に、フェノフィブラート67 mg を1日3回とロスバスタチン10 mg 1日1回を併用により7日間反復投与した際、いずれの薬剤の血漿中濃度にも臨床的に意味のある変化は生じなかった[資料5.4: CPD8]。

非日本人健康被験者を対象に gemfibrozil 600 mg を1日2回3日間反復投与した後、4日目にロスバスタチン80 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの AUC_{0-t}

C Confidential

が1.88倍、C_{max} が2.21倍高かった[資料5.4: CPD12]。

ロピナビル／リトナビル

非日本人健康被験者を対象に、ロピナビル400 mg／リトナビル100 mg の配合剤を1日2回とロスバスタチン20 mg 1日1回を併用により7日間反復投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの定常状態時の $AUC_{0-\tau}$ が2.1倍、C_{max} が4.7倍高かった[資料5.4: CPD15]。

リトナビルと組み合わせた様々なプロテアーゼ阻害剤をロスバスタチンと併用投与した被験者で、ロスバスタチンの全身曝露量の増加が認められた。

アタザナビル／リトナビル

非日本人健康被験者を対象に、アタザナビル300 mg／リトナビル100 mg の配合剤を食後に1日1回7日間反復投与した後、8日目にロスバスタチン10 mg を食後に併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-24\ hr}$ は2.13倍、C_{max} は6.00倍高かった[資料5.4: CPD16]。

ダルナビル／リトナビル

非日本人健康被験者を対象に、ダルナビル600 mg／リトナビル100 mg の配合剤を1日2回とロスバスタチン10 mg 1日1回を併用により7日間反復投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの定常状態時の $AUC_{0-24\ hr}$ は1.5倍、C_{max} は2.4倍高かった[資料5.4: CPD17]。

グラゾプレビル／エルバスビル

非日本人健康被験者を対象に、グラゾプレビル200 mg を1日1回6日間反復投与した後、7日目にロスバスタチン10 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ は1.59倍、C_{max} は4.25倍高かった。また、グラゾプレビル200 mg とエルバスビル50 mg を併用で1日1回8日間反復投与した後、9日目にロスバスタチン10 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ は2.26倍、C_{max} は5.49倍高かった[資料5.4: CPD19] [資料5.4: CPD20]。

シメプレビル

非日本人健康被験者を対象に、シメプレビル150 mg を1日1回6日間反復投与した後、7日目にロスバスタチン10 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-24\ hr}$ が2.8倍、C_{max} が3.2倍高かった[資料5.4: CPD21]。

アスナプレビル／ダクラタスビル／ベクラブビル

非日本人健康被験者を対象に、アスナプレビル200 mg を1日2回10日間反復投与した後、11日目にロスバスタチン10 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ が1.41倍、C_{max} が1.95倍高かった[資料5.4: CPD33]。また、非日本人健康被験者を対象

Confidential

に、ダクラタスビル60 mg を1日1回5日間反復投与した後、6日目にロスバスタチン10 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$が1.58倍、C_{max} が2.04倍高かった[資料5.4: CPD34] [資料5.4: CPD35]。アスナプレビル、ダクラタスビル及びベクラブビルは OATP1B1及び1B3の阻害剤であり、ダクラタスビル及びベクラブビルは BCRP の阻害剤であることが報告されている[資料5.4: CPD34] [資料5.4: CPD36]。また、アスナプレビル、ダクラタスビル及びベクラブビルの3剤併用により、OATP の基質であるプラバスタチンの曝露量が増加することが報告されている[資料5.4: CPD34] [資料5.4: CPD36]。これらの結果から、OATP1B1及び BCRP の基質であるロスバスタチンをアスナプレビル、ダクラタスビル及びベクラブビルの3剤と併用することにより、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇することが示唆される。

エルトロンボパグ

非日本人健康被験者を対象に、エルトロンボパグ75 mg を1日1回4日間反復投与した後、5日目にロスバスタチン10 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$は1.55倍、C_{max} は2.03倍高かった[資料5.4: CPD22]。

レゴラフェニブ

非日本人進行性固形がん患者を対象に、レゴラフェニブ160 mg を1日1回14日間反復投与した後、15日目にロスバスタチン5 mg を併用投与した際、ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンの $AUC_{0-24\ hr}$ は3.82倍、C_{max} は4.55倍高かった[資料5.4: CPD37]。

制酸剤

非日本人健康被験者を対象に、ロスバスタチン40 mg と制酸剤の懸濁液20 mL を同時、又はロスバスタチン投与後2時間に制酸剤を併用投与した。ロスバスタチンと制酸剤を同時に投与した際、ロスバスタチンの AUC_{0-t} はロスバスタチンを単独投与したときの46%、C_{max} は50%に低下した[資料5.4: CPD23]。ロスバスタチンを投与後2時間に制酸剤を投与した際、ロスバスタチンの AUC_{0-t} はロスバスタチンを単独投与したときの78%、C_{max} は84%に低下した[資料5.4: CPD23]。

抗凝固剤

ロスバスタチンとワルファリンの併用投与は、プロトロンビン時間の国際標準比（INR）を上昇させることがあり[資料5.4: CPD24]、またロスバスタチンは acenocoumarol の抗凝固作用を強めることがある[資料5.4: CPD25]。

シクロスポリン

シクロスポリンとロスバスタチンを併用投与している移植患者では、シクロスポリンの薬物動態に変化はみられなかったが、ロスバスタチンの血漿中濃度が健康被験者よりも有意に高かった[資料5.4: CPD11]。OATP 及び BCRP を含むトランスポーターの阻害剤であるシクロスポリンは[資料5.4: CPD26]、ロスバスタチンの血漿中濃度を上昇させる可能性がある[資料5.4: CPD27]。

C Confidential

ケトコナゾール

非日本人健康被験者を対象に、ケトコナゾール200 mg を1日2回3日間反復投与した後、4日目にロスバスタチン80 mg を併用投与した際、ロスバスタチンの血漿中濃度に臨床的に意味のある変化はなかった[資料5.4: CPD13]。

イトラコナゾール

非日本人健康被験者を対象に、イトラコナゾール200 mg を1日1回3日間反復投与した後、4日目にロスバスタチン10 mg 又は80 mg を併用投与した際、ロスバスタチンの血漿中濃度に臨床的に意味のある変化はなかった[資料5.4: CPD28]。

フルコナゾール

非日本人健康被験者を対象に、フルコナゾール200 mg を1日1回7日間反復投与した後、8日目にロスバスタチン80 mg を併用投与した際、ロスバスタチンの血漿中濃度に臨床的に意味のある変化はなかった[資料5.4: CPD29]。

エリスロマイシン

非日本人健康被験者を対象に、エリスロマイシン500 mg を1日4回3日間反復投与した後、4日目にロスバスタチン80 mg を併用投与した際、ロスバスタチンの血漿中濃度に臨床的に意味のある変化はなかった[資料5.4: CPD14]。

経口避妊薬

非日本人健康被験者を対象に、ロスバスタチン40 mg とエチニルエストラジオール／ノルゲスチメートを併用で1日1回21日間反復投与した際、ロスバスタチンとの併用でエチニルエストラジオールの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は、共に経口避妊薬単独投与と比較してそれぞれ26%及び25%高く、ノルゲストレルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は、共に経口避妊薬単独投与と比較して34%及び23%高かった[資料5.4: CPD30]。

ジゴキシン

非日本人健康被験者を対象に、ロスバスタチン40 mg1日1回7日間反復投与した後、8日目にジゴキシン0.5 mg を併用投与した際、ジゴキシンの血漿中濃度に臨床的に意味のある変化はなかった[資料5.4: CPD31]。

2.7.2.4　特別な試験

特別な試験は実施していない。

C Confidential

2.7.2.5　付録

付録 2.7.2-1　高コレステロール血症の非日本人被験者にエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 10 mg を併用又はエゼチミブ 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際のエゼチミブ及びエゼチミブ抱合体の薬物動態パラメータ（P03317）

パラメータ	単位	エゼチミブ10 mg+ ロスバスタチン10 mg	エゼチミブ10 mg
エゼチミブ			
例数	--	12	8
C_{max}†	ng/mL	5.02	4.81
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$†	ng·hr/mL	62.48	64.48
エゼチミブ抱合体			
例数	--	12	8
C_{max}†	ng/mL	95.65	81.19
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$†	ng·hr/mL	734.43	646.32
† 幾何平均値			

付録 2.7.2-2　高コレステロール血症の非日本人被験者にエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 10 mg を併用又はロスバスタチン 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（P03317）

パラメータ	単位	エゼチミブ10 mg+ ロスバスタチン10 mg	ロスバスタチン10 mg
例数	--	12	11
C_{max}†	ng/mL	4.91	4.19
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$†	ng·hr/mL	51.69	43.44
† 幾何平均値			

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 2
図一覧 3
付録一覧 4
略号及び用語の定義 8
2.7.3　臨床的有効性 9
2.7.3.1　背景及び概観 9
2.7.3.1.1　試験デザイン 10
2.7.3.1.1.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832） 10
2.7.3.1.1.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833） 11
2.7.3.1.2　有効性の評価方法 12
2.7.3.1.2.1　有効性評価項目 12
2.7.3.1.2.2　解析対象集団及び統計解析方法 13
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832） 17
2.7.3.2.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833） 17
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1　試験対象集団 17
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.2.1　有効性評価項目の検討（P832） 31
2.7.3.3.2.2　長期投与時の有効性評価項目の検討（P833） 44
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 52
2.7.3.3.3.1　部分集団（FH を除く）における有効性 52
2.7.3.3.3.2　FH 患者に対する有効性 58
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 59
2.7.3.6　付録 61

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　臨床現場で本剤の投与が想定される患者集団....9
表 2.7.3-2　有効性評価対象試験一覧....10
表 2.7.3-3　各試験の有効性評価項目（P832及び P833）....13
表 2.7.3-4　有効性評価項目の解析方法の要約（P832）....14
表 2.7.3-5　有効性を検討した試験の要約....16
表 2.7.3-6　被験者背景（全割付被験者）（P832）....20
表 2.7.3-7　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（FAS）（P832）....24
表 2.7.3-8　被験者背景（全割付被験者）（P833）....27
表 2.7.3-9　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（全割付被験者）（P833）....29
表 2.7.3-10　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....32
表 2.7.3-11　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（EZ10+RS2.5群 vs EZ10+RS5群）（FAS）（P832）....33
表 2.7.3-12　治療期4週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....35
表 2.7.3-13　治療期8週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....36
表 2.7.3-14　治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値達成率（FAS）（P832）....37
表 2.7.3-15　治療期12週時の TC のベースラインからの変化率 （ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....38
表 2.7.3-16　治療期12週時の HDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....39
表 2.7.3-17　治療期12週時の non-HDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....40
表 2.7.3-18　治療期12週時の TG のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....41
表 2.7.3-19　治療期12週時の Apo B のベースラインからの変化率 （ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....42
表 2.7.3-20　治療期12週時の hs-CRP のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）....43
表 2.7.3-21　LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）....45
表 2.7.3-22　増量前後の LDL-C の変化率（FAS）（52週時）（P833）....50
表 2.7.3-23　LDL-C の脂質管理目標値達成率（FAS）（52週時）（P833）....51

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　試験デザイン（P832）.....11
図 2.7.3-2　試験デザイン（P833）.....12
図 2.7.3-3　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移　（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）.....34
図 2.7.3-4　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）　（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....47
図 2.7.3-5　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）　（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....48
図 2.7.3-6　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）　（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....49
図 2.7.3-7　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS2.5群 vs EZ10群）（FAS）（P832）.....54
図 2.7.3-8　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS2.5群 vs RS2.5群）（FAS）（P832）.....55
図 2.7.3-9　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS5群 vs EZ10群）（FAS）（P832）.....56
図 2.7.3-10　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS5群 vs RS5群）（FAS）（P832）.....57

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　被験者の内訳（全割付被験者）（P832）……61
付録 2.7.3-2　被験者の内訳（全割付被験者）（52週時）（P833）……61
付録 2.7.3-3　FAS の採否の内訳（全割付被験者）（P832）……62
付録 2.7.3-4　ASaT の採否の内訳（全割付被験者）（P832）……63
付録 2.7.3-5　FAS の採否の内訳（全割付被験者）（52週時）（P833）……64
付録 2.7.3-6　ASaT の採否の内訳（全割付被験者）（52週時）（P833）……65
付録 2.7.3-7　被験者背景（家族性高コレステロール血症の有無）（全割付被験者）（P833）……66
付録 2.7.3-8　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（家族性高コレステロール血症の有無）（全割付被験者）（P833）……68
付録 2.7.3-9　被験者背景（前治療の脂質異常症治療薬の種類別）（全割付被験者）（P833）……70
付録 2.7.3-10　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（前治療の脂質異常症治療薬の種類別）（全割付被験者）（P833）……72
付録 2.7.3-11　cLDA モデルを用いた解析の残差の正規性の検定結果（FAS）（P832）……74
付録 2.7.3-12　LDL-C の投与群ごとのベースラインからの変化量の平均値（FAS）（P832）……75
付録 2.7.3-13　LDL-C のベースラインからの変化率のパターン混合モデルによる tipping point の解析結果（12週時）（FAS）（P832）……76
付録 2.7.3-14　TC のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）……77
付録 2.7.3-15　HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）……78
付録 2.7.3-16　Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）……79
付録 2.7.3-17　TG のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）……80
付録 2.7.3-18　Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）……81
付録 2.7.3-19　hs-CRP のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）……82
付録 2.7.3-20　TC のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）……83
付録 2.7.3-21　HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）……85
付録 2.7.3-22　Non-HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）……87
付録 2.7.3-23　TG のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）……89

C Confidential

付録 2.7.3-24　Apo B のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）.....91
付録 2.7.3-25　TC のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....92
付録 2.7.3-26　TC のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....93
付録 2.7.3-27　TC のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....94
付録 2.7.3-28　HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....95
付録 2.7.3-29　HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....96
付録 2.7.3-30　HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....97
付録 2.7.3-31　Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....98
付録 2.7.3-32　Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....99
付録 2.7.3-33　Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....100
付録 2.7.3-34　TG のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....101
付録 2.7.3-35　TG のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....102
付録 2.7.3-36　TG のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....103
付録 2.7.3-37　Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....104
付録 2.7.3-38　Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....105
付録 2.7.3-39　Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....106
付録 2.7.3-40　hs-CRP のベースラインからの変化率（幾何平均）（FAS）（52週時）（P833）.107
付録 2.7.3-41　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：65歳以上）（FAS）（P832）.....108
付録 2.7.3-42　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：65歳未満）（FAS）（P832）.....109
付録 2.7.3-43　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）

C Confidential

（部分集団：男性）（FAS）（P832）.....110
付録 2.7.3-44　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：女性）（FAS）（P832）.....111
付録 2.7.3-45　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：未治療）（FAS）（P832）.....112
付録 2.7.3-46　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：前治療：スタチン）（FAS）（P832）.....113
付録 2.7.3-47　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：前治療：スタチン以外の脂質異常症治療薬）（FAS）（P832）.....114
付録 2.7.3-48　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：糖尿病あり）（FAS）（P832）.....115
付録 2.7.3-49　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：糖尿病なし）（FAS）（P832）.....116
付録 2.7.3-50　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：高血圧症あり）（FAS）（P832）.....117
付録 2.7.3-51　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率 （部分集団：高血圧症
なし）（FAS）（P832）.....118
付録 2.7.3-52　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：LDL-C のベースライン中央値超）（FAS）（P832）.....119
付録 2.7.3-53　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：LDL-C のベースライン値中央値以下）（FAS）（P832）.....120
付録 2.7.3-54　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：リスクカテゴリーⅠ）（FAS）（P832）.....121
付録 2.7.3-55　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：リスクカテゴリーⅡ）（FAS）（P832）.....122
付録 2.7.3-56　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）
（部分集団：リスクカテゴリーⅢ）（FAS）（P832）.....123
付録 2.7.3-57　治療期52週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）
（P833）.....124
付録 2.7.3-58　治療期4週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）
（P833）.....127
付録 2.7.3-59　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）
（P833）.....130
付録 2.7.3-60　治療期20週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）
（P833）.....133
付録 2.7.3-61　治療期24週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）
（P833）.....136

C Confidential

付録 2.7.3-62　治療期32週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833） 139
付録 2.7.3-63　治療期40週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833） 142

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
Apo B	Apolipoprotein B	アポ蛋白 B
ASaT	All subjects as treated	安全性解析対象集団
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
cLDA	constrained Longitudinal Data Analysis	制約付き経時測定データ解析
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10/RS2.5	Ezetimibe 10 mg/ Rosuvastatin 2.5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg 配合剤
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/ Rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablets	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg 配合剤
EZ10+RS2.5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and Rosuvastatin 2.5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用
EZ10+RS5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and Rosuvastatin 5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
hs-CRP	Hyper sensitive C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
JAS 2012	－	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
M-Estimate	－	M 推定値
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	総コレステロールから HDL-C を引いた値
REML	Restricted maximum likelihood	－
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン5 mg
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセライド

C Confidential

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（本剤）は、1錠中にエゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg（EZ10/RS2.5）及び10 mg/5 mg（EZ10/RS5）を含有する配合剤である。

本剤の予定する効能・効果は「高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症」、予定する用法・用量は「通常、成人には1日1回1錠（エゼチミブ／ロスバスタチンとして10 mg/2.5 mg 又は10 mg/5 mg）を食後に経口投与する。」である。臨床現場で本剤の投与が想定される患者集団を[表 2.7.3-1]に示す。

表 2.7.3-1　臨床現場で本剤の投与が想定される患者集団

本剤低用量（EZ10/RS2.5）
EZ10で効果不十分な患者 RS2.5で効果不十分な患者 EZ10と RS2.5を併用している患者
本剤高用量（EZ10/RS5）
RS5で効果不十分な患者 EZ10と RS2.5の併用又は本剤低用量で効果不十分な患者 EZ10と RS5を併用している患者
EZ10：エゼチミブ 10 mg、RS2.5：ロスバスタチン 2.5 mg、RS5：ロスバスタチン 5 mg

本剤の開発に当たり、高コレステロール血症患者及び家族性高コレステロール血症（FH）患者での本剤の有効性、安全性及び忍容性を評価する目的で、2つの第Ⅲ相臨床試験（P832及び P833）を実施した[表 2.7.3-2]。

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）では、日本人高コレステロール血症患者を対象に、エゼチミブ10 mg とロスバスタチン2.5 mg の併用（EZ10+RS2.5）投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg の併用（EZ10+RS5）投与の有効性、安全性及び忍容性を、各有効成分の単剤投与と二重盲検下で比較検討した。第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）では、本剤の各有効成分の単剤治療で効果不十分な日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体 FH（HeFH）患者を対象に、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5の長期投与時の安全性、忍容性及び有効性を非盲検下で検討した。なお、前述の P832と P833の2試験では本邦市販製剤のエゼチミブ（EZ）とロスバスタチン（RS）（クレストール登録商標錠を用いた）の各単剤を食後に併用投与しているが、生物学的同等性試験（P835及び P846）を実施し、空腹時及び食後投与における、本剤の市販予定製剤（配合剤）と本邦市販の各有効成分単剤の併用投与との生物学的同等性が確認されている。

C Confidential

表 2.7.3-2　　有効性評価対象試験一覧

試験番号	試験デザイン	投与期間	対象	用量	比較対照薬の用量	有効性解析対象集団（FAS†）例数
評価資料						
P832	二重盲検、無作為化、実薬対照	12週間	日本人高コレステロール血症患者	EZ10+RS2.5 EZ10+RS5	EZ10 RS2.5 RS5	EZ10+RS2.5群：71例 EZ10+RS5群：72例 EZ10群：35例 RS2.5群：72例 RS5群：71例
P833	非盲検、非対照	52週間	日本人高コレステロール血症患者及びHeFH患者	EZ10+RS2.5 EZ10+RS5	対照薬なし	EZ10+RS2.5群： 114例 EZ10+RS5群： 21例
† Full Analysis Set						

2.7.3.1.1　　試験デザイン

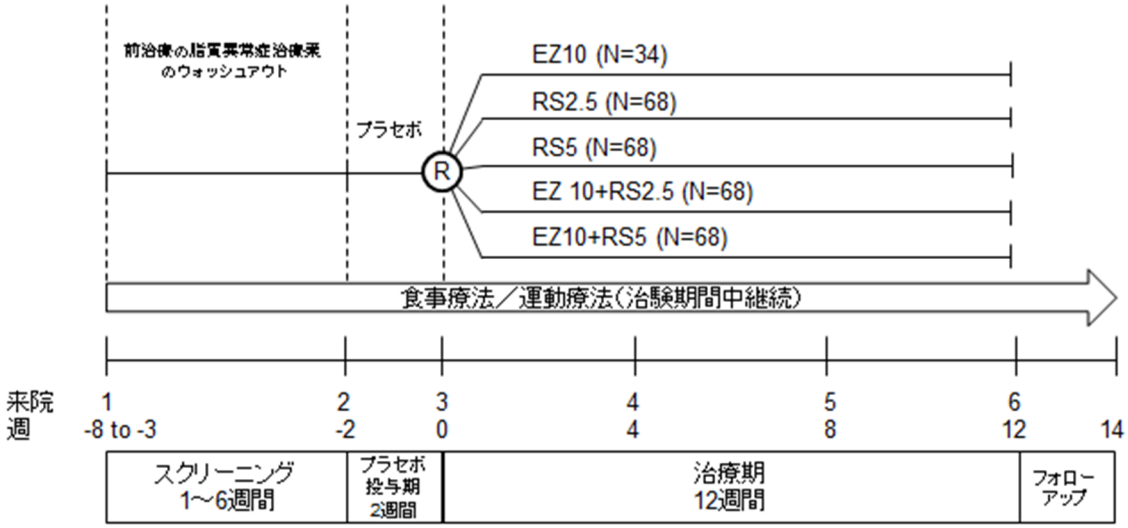
2.7.3.1.1.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

本試験は、高コレステロール血症患者を対象にEZ10+RS2.5又はEZ10+RS5を投与する多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験である。試験デザインを[図 2.7.3-1]に示す。

本試験は、最大6週間のスクリーニング期、2週間のプラセボ投与期、12週間の治療期及び治験薬最終服薬日の14日後までのフォローアップで構成した。スクリーニング期間は、脂質異常症治療薬による治療を受けている被験者は6週間、治療を受けていない被験者は脂質異常症治療薬以外の前治療薬の使用状況に応じて1～6週間に設定し、前治療薬をウォッシュアウトした。スクリーニング期を終了し、単盲検のプラセボ投与後、適格と判断された被験者は12週間の治療期に移行した。登録センターによる中央割付けにより、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版（日本動脈硬化学会発行、JAS 2012）[資料5.4: 25]のリスクカテゴリーを層別因子として、被験者を5つの投与群［エゼチミブ10 mg（EZ10）群、ロスバスタチン2.5 mg（RS2.5）群、ロスバスタチン5 mg（RS5）群、EZ10+RS2.5群又はEZ10+RS5群］のいずれかに1：2：2：2：2の比で割り付け、二重盲検下で1日1回食後に12週間投与した。投与完了例279例を得るために306例を目標として組み入れた。

Confidential

図 2.7.3-1　　試験デザイン（P832）



2.7.3.1.1.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

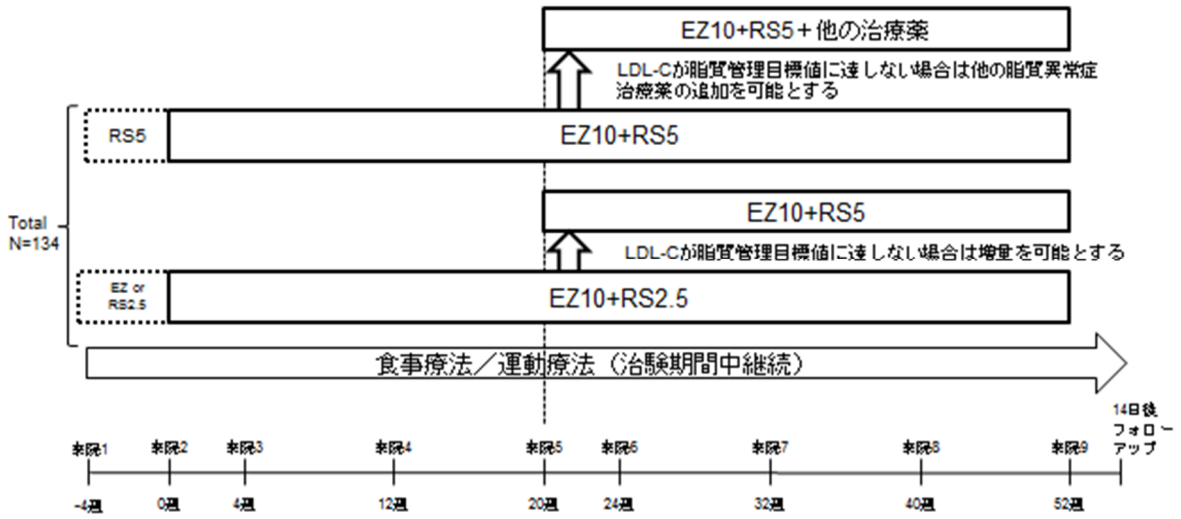
本試験は、EZ 又は RS 単剤治療で低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が脂質管理目標値に達していない高コレステロール血症患者及び FH 患者を対象に EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を投与する多施設共同非無作為化非盲検試験である。なお、FH 患者については、LDL アフェレーシスを施行されていない HeFH 患者を対象とした。試験デザインを[図 2.7.3-2]に示す。

EZ10単剤、RS2.5単剤又は RS5単剤による治療を治療期0週時（来院2）前に8週間以上受けており、すべての組入れ基準を満たした被験者は、52週間の治療期に移行した。被験者がスクリーニング期に EZ10又は RS2.5を使用していた場合は EZ10+RS2.5群に、RS5を使用していた場合は EZ10+RS5群に割り付け、非盲検下で1日1回食後に52週間投与した。完了例100例を得るために134例を目標として組み入れた。

原則として、治験薬の用量は試験期間を通して変更しないこととした。しかし、EZ10+RS2.5を12週間以上投与しても LDL-C が脂質管理目標値に達しなかった場合、治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）の判断で治療期20週時（来院5）以降に EZ10+RS5への増量を可能とした。また、EZ10+RS5を12週間以上投与しても LDL-C が脂質管理目標値に達しなかった場合、12週間以上投与した後の規定来院時に治験担当医師の判断で RS を1日当たり10 mg 又は20 mg まで増量するか、他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

C Confidential

図 2.7.3-2　　試験デザイン（P833）



2.7.3.1.2　　有効性の評価方法

2.7.3.1.2.1　　有効性評価項目

P832及び P833の有効性評価項目を[表 2.7.3-3]に示す。

P832及び P833の有効性評価項目は、LDL-C、総コレステロール（TC）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、総コレステロールから HDL-C を引いた値（non-HDL-C）、トリグリセライド（TG）、アポ蛋白 B（Apo B）及び高感度 C 反応性蛋白（hs-CRP）のベースラインからの変化率並びに LDL-C の脂質管理目標値の達成率とした。LDL-C の脂質管理目標値は、JAS 2012の脂質管理目標値を用いた。P832では、治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率を有効性の主要評価項目とし、その他の有効性評価項目は探索的評価項目とした。P833では、安全性を主要評価項目としたため、治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率を有効性の副次評価項目とし、その他の有効性評価項目は探索的評価項目とした。

C Confidential

表 2.7.3-3　　各試験の有効性評価項目（P832 及び P833）

有効性評価項目	評価時期	
	P832[†]	P833[‡]
LDL-C のベースラインからの変化率	治療期4、8及び12週時	治療期52週時までの各時点（治療期4、12、20、24、32、40及び52週時[§]）
TC のベースラインからの変化率	治療期12週時	
HDL-C のベースラインからの変化率		
non-HDL-C のベースラインからの変化率		
TG のベースラインからの変化率		
Apo B のベースラインからの変化率		
hs-CRP のベースラインからの変化率		
LDL-C の脂質管理目標値の達成率		

[†] P832：主要評価項目：治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率、探索的評価項目：主要評価項目以外のすべての評価項目のベースラインからの変化率及び LDL-C の脂質管理目標値の達成率
[‡] P833：副次評価項目：LDL-C の治療期52週時までのベースラインからの変化率、探索的評価項目：副次評価項目以外のすべての評価項目のベースラインからの変化率及び LDL-C の脂質管理目標値の達成率
[§] Apo B 及び hs-CRP は治療期12、24及び52週時

有効性評価項目の測定：

P832及び P833共通：有効性評価項目を含む臨床検査は10時間以上絶食の状態で行い、すべての臨床検査値は中央検査機関にて集中測定を行った。また、LDL-C は TG が400 mg/dL 以下の場合は、Friedewald 式で算出し、TG が400 mg/dL を超えた場合は、直接法で算出された中央検査機関の値で評価した。なお、P832の治療期に組み入れられた被験者では、無作為割付け以降の有効性評価項目の値はマスクされ、被験者の脂質関連項目は他の検査機関で測定することを不可とした。

2.7.3.1.2.2　　解析対象集団及び統計解析方法

解析対象集団：

有効性の解析対象集団は、P832及び P833のいずれも、最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は治験薬が1回以上投与され、ベースライン又は治験薬投与後のデータを1つ以上有し、ベースラインのデータが必要な解析に対しては、ベースラインのデータを有する被験者とした。P833については、他の脂質異常症治療薬が追加投与された場合、それ以降のデータを除外した。

統計解析方法：

P832の有効性評価項目の解析方法の要約を[表 2.7.3-4]に示す。

主要評価項目である治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率は、制約付き経時測定データ解析（cLDA）モデルを用いて主要仮説について検討することとした。cLDA モデルには、投与群、時点、リスクカテゴリー、投与群と時点の交互作用及び時点とリスクカテゴリーの交互作用の項を含めることとした。cLDA モデルでは、最尤原理を用いてパラメータを推定することとした。

Restricted maximum likelihood（REML）に基づく cLDA の解析方法は、モデルに基づく残差は多変量正規分布に従うと仮定している。しかし、正規性からの深刻な逸脱の下では、REML に基づく解析は効率が低く、場合によっては誤解を生む可能性がある。そのため、REML に基づく解析

C Confidential

の残差について正規性の検定を行い、有意水準0.001で正規性が棄却されなければ、cLDA モデルの REML に基づく解析を主解析とすることとした。正規性が棄却された場合、多重代入法による欠測データ（存在する場合）の補完と M 推定量を用いたロバスト回帰分析により主解析を行うこととした。モデルには、投与群及びリスクカテゴリーを因子として含め、ベースライン値を共変量とすることとした。なお、正規性からの逸脱が明らかな場合以外は REML に基づく解析を用いるよう、正規性の検定の有意水準として0.001を選択した。結果的にすべての有効性評価項目の変化率について正規性が棄却されたため、ロバスト回帰分析により主解析を行った[2.7.3.3.2.1 項]。

P832ではそれぞれ2つの主要仮説を含む2つの仮説族を設定した。すなわち、EZ10+RS2.5群の各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）に対する優越性並びに EZ10+RS5群の各単剤群（EZ10群及び RS5群）に対する優越性である。主要仮説族の1つが検証されるためには、EZ と RS の併用投与が各単剤投与の両方に対して優越性を示す必要があった。したがって、主要仮説族内では多重性の調整は不要であった。2つの主要仮説族間の多重性は Hochberg の方法により調整した。

P833の有効性解析では、すべての連続量の評価項目（LDL-C、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP）について、各時点でのベースラインからの変化率の平均値、標準誤差及び95%信頼区間（CI）を開始用量別に算出した。これらの解析には、RS 増量後のデータも含めることとし、感度分析として、RS 増量後に得られたデータを除外した解析も行うこととした。治験薬以外の脂質異常症治療薬を追加した場合は、その後のデータは解析から除外した。LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、LDL-C の脂質管理目標値を達成した被験者の割合及び95%CI を時点ごとに開始用量別で示した。なお、すべての連続量の評価項目及び LDL-C の脂質管理目標値の達成率について、欠測値の補完は行わなかった。

表 2.7.3-4　　有効性評価項目の解析方法の要約（P832）

評価項目／変数（項目、時点）	主解析／感度分析	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
主要評価項目				
治療期12週時における LDL-C のベースラインからの変化率	主解析	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
		ロバスト回帰†	FAS	多重代入法
	感度分析	主解析と同じ	FAS	パターン混合モデル
探索的評価項目				
治療期4及び8週時における LDL-C のベースラインからの変化率	主解析	主要評価項目と同じ	FAS	主要評価項目と同じ
治療期12週時における TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの変化率	主解析	cLDA	FAS	モデルに基づく方法
		ロバスト回帰†	FAS	多重代入法
治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率	主解析	ロジスティック回帰	FAS	投与後に得られた最終のデータ
治療期12週時における LDL-C のベースラインからの変化率（EZ10+RS5 vs EZ10+RS2.5）	主解析	主解析と同じ	FAS	主解析と同じ
†正規性が棄却された場合に cLDA の代わりに実施				

C Confidential

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

本剤の有効性を検討した試験の要約を[表 2.7.3-5]に示す。

Confidential

表 2.7.3-5　　有効性を検討した試験の要約

試験番号	試験場所	デザイン 対照の種類	治験薬、比較対照薬 投与量、投与経路、 投与方法	試験の目的	割付け時／ 投与完了した 群別被験 者数	試験 期間	男性／女性 被験者数 平均年齢	診断 選択基準	主たる 有効性評価項目
P832	日本	二重盲検、無作為化、実薬対照	EZ10 経口、1日1回	EZ10、RS2.5及びRS5を対照薬としてEZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の有効性及び安全性の評価	35/35	12週間	19/16 56.0歳	高コレステロール血症	（主要） 治療期12週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率
			RS2.5 経口、1日1回		72/71		36/36 55.7歳		
			RS5 経口、1日1回		71/71		31/40 58.9歳		
			EZ10+RS2.5 経口、1日1回		71/67		34/37 56.0歳		
			EZ10+RS5 経口、1日1回		72/70		35/37 58.2歳		
P833	日本	非盲検、非対照	EZ10+RS2.5 経口、1日1回	EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5の長期投与時の安全性及び有効性の評価	114/109	52週間	53/61 58.2歳	高コレステロール血症及びHeFH	（副次） 各投与時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率
			EZ10+RS5 経口、1日1回		21/19		12/9 52.4歳		

C Confidential

2.7.3.2.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は、EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）でそれぞれ、-35.9%（-39.9、-32.0）及び-14.8%（-18.0、-11.6）であった（いずれも P<0.001）。同様に EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）でそれぞれ、-41.8%（-45.8、-37.9）及び-13.3%（-16.6、-10.1）であった（いずれも P<0.001）。よって、Hochberg の方法により多重性を調整した上で、EZ10+RS2.5群の EZ10群及び RS2.5群、並びに EZ10+RS5群の EZ10群及び RS5群に対する優越性が有意水準両側0.05で示された[表 2.7.3-10]。

2.7.3.2.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

LDL-C の各時点のベースラインからの変化率（95%CI）は、治療期4週時では全体で-32.9%（-35.4、-30.4）［EZ10+RS2.5群：-33.7%（-36.5、-31.0）、EZ10+RS5群：-27.9%（-33.4、-22.5）］、治療期52週時では全体で-32.5%（-35.2、-29.7）［EZ10+RS2.5群：-33.8%（-36.9、-30.8）、EZ10+RS5群：-23.9%（-29.1、-18.6）］であり、LDL-C の低下は治療期52週間にわたり持続した[表 2.7.3-21]。

2.7.3.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　　試験対象集団

P832及び P833の被験者の内訳、解析対象集団並びに人口統計学的及び他の基準の特性を示す。

<u>被験者の内訳</u>

P832及び P833の被験者の内訳をそれぞれ[付録 2.7.3-1]及び[付録 2.7.3-2]に示す。

P832では、450例から同意を取得し、スクリーニング実施後、適格と判断された321例に治験薬を無作為に割り付けた。P833では、196例から同意を取得し、スクリーニング実施後、適格と判断された135例に前治療に応じて治験薬を割り付けた。

中止例の割合は、P832全体で2.2%（7/321例）、P833全体で5.2%（7/135例）であった。P832の主な中止理由は「有害事象による中止」1.2%（4/321例）であった。P833の主な中止理由は「治験実施計画書からの重要な逸脱」2.2%（3/135例）であった。

C Confidential

解析対象集団

P832及びP833の解析対象集団の内訳を[付録 2.7.3-3]～[付録 2.7.3-6]に示す。

P832では321例（EZ10群35例、RS2.5群72例、RS5群71例、EZ10+RS2.5群71例及び EZ10+RS5群72例）が無作為割付けされ、全例がFASに含まれた。

P833では135例（EZ10+RS2.5群114例、EZ10+RS5群21例）が割付けされ、全例がFASに含まれた。

人口統計学的及び他の基準の特性

P832及びP833の被験者背景（全割付被験者）並びに脂質関連パラメータ及びhs-CRPのベースライン値（P832はFAS、P833は全割付被験者）を[表 2.7.3-6]～[表 2.7.3-9]に示す。P833のFHの有無別の被験者背景並びに脂質関連パラメータ及びhs-CRPのベースライン値（全割付被験者）を[付録 2.7.3-7]及び[付録 2.7.3-8]に、前治療の脂質異常症治療薬の種類別の被験者背景並びに脂質関連パラメータ及びhs-CRPのベースライン値（全割付被験者）を[付録 2.7.3-9]及び[付録 2.7.3-10]に示す。

P832の被験者背景は、投与群間で概して類似していた。全割付被験者（321例）の年齢［中央値（範囲）］は57歳（29～80歳）であり、65歳以上の被験者の割合は26.2%、女性の被験者の割合が51.7%であった。前治療の脂質異常症治療薬の種類ごとの被験者の割合は、なしが74.5%、スタチンが22.1%、その他が3.4%であった。リスクカテゴリーごとの被験者の割合は、カテゴリーⅠが30.2%、カテゴリーⅡが53.6%、カテゴリーⅢが16.2%であった（P832では冠動脈疾患の既往を有する患者及びFHの患者は組入れ対象外とした）。糖尿病を合併している被験者の割合は5.9%、高血圧症を合併している被験者の割合は28.7%であった。脂質関連パラメータのベースライン値は、各投与群の中央値が投与群全体の中央値から大きく異なる投与群はみられなかった。FAS（321例）のLDL-Cのベースライン値［中央値（範囲）］は、162.8 mg/dL（107～226.2 mg/dL）であった。

P833では、全割付被験者（135例）の年齢［中央値（範囲）］は58歳（20～76歳）であり、65歳以上の被験者の割合は31.9%、女性の被験者の割合が51.9%であった。前治療の脂質異常症治療薬の種類ごとの被験者の割合は、EZ10が44.4%、RS2.5が40.0%、RS5が15.6%であった。リスクカテゴリーごとの被験者の割合は、カテゴリーⅠが7.4%、カテゴリーⅡが19.3%、カテゴリーⅢが39.3%、冠動脈疾患の既往が7.4%であった。HeFH被験者の割合は26.7%であった。糖尿病を合併している被験者の割合は29.6%、高血圧症を合併している被験者の割合は41.5%であった。全割付被験者のLDL-Cのベースライン値［中央値（範囲）］は、137.6 mg/dL（81.6～275.2 mg/dL）であった。

FHの有無別の被験者背景は、性別、身長、体重に大きな違いはなかった。年齢（中央値）は、HeFH被験者（36例）で49歳（範囲20～69歳）、非HeFH被験者（99例）で62歳（範囲32～76歳）であり、HeFH被験者の方が若かった。前治療の脂質異常症治療薬の種類ごとの被験者の割合は、HeFH被験者でEZ10が19.4%、RS2.5が52.8%、RS5が27.8%、非HeFH被験者でEZ10が53.5%、RS2.5が35.4%、RS5が11.1%であり、HeFH被験者の方がEZ10の割合が低く、RS2.5及びRS5の割合が高かった。糖尿病を合併している被験者の割合は、HeFH被験者で5.6%、非HeFH被験者で38.4%であった。高血圧症を合併している被験者の割合は、HeFH被験者で27.8%、非HeFH被験者で46.5%

C Confidential

であった。糖尿病を合併している被験者の割合及び高血圧症を合併している被験者の割合は、いずれも HeFH 被験者で低かった。

Confidential

表 2.7.3-6　　被験者背景（全割付被験者）（P832）
Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
Gender												
Male	19	(54.3)	36	(50.0)	31	(43.7)	34	(47.9)	35	(48.6)	155	(48.3)
Female	16	(45.7)	36	(50.0)	40	(56.3)	37	(52.1)	37	(51.4)	166	(51.7)
Age (<65, ≥65 years)												
<65 years	28	(80.0)	53	(73.6)	52	(73.2)	52	(73.2)	52	(72.2)	237	(73.8)
≥65 years	7	(20.0)	19	(26.4)	19	(26.8)	19	(26.8)	20	(27.8)	84	(26.2)
Age (years)												
20 to 29	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
30 to 39	1	(2.9)	4	(5.6)	0	(0.0)	3	(4.2)	5	(6.9)	13	(4.0)
40 to 49	4	(11.4)	17	(23.6)	13	(18.3)	20	(28.2)	11	(15.3)	65	(20.2)
50 to 59	17	(48.6)	26	(36.1)	26	(36.6)	22	(31.0)	22	(30.6)	113	(35.2)
60 to 64	5	(14.3)	6	(8.3)	13	(18.3)	7	(9.9)	14	(19.4)	45	(14.0)
65 to 74	6	(17.1)	18	(25.0)	15	(21.1)	18	(25.4)	18	(25.0)	75	(23.4)
≥75	1	(2.9)	1	(1.4)	4	(5.6)	1	(1.4)	2	(2.8)	9	(2.8)
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	56.0		55.7		58.9		56.0		58.2		57.0	
SD	8.9		10.6		9.0		10.3		10.6		10.1	
Median	57		56		58		55		59		57	
Range	29 to 75		35 to 79		42 to 78		37 to 78		31 to 80		29 to 80	
Height (cm)												

Confidential

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Height (cm)												
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	162.4		161.6		161.6		162.9		162.6		162.2	
SD	9.9		8.8		9.6		9.2		7.7		8.9	
Median	163.0		162.0		160.3		162.2		163.4		162.2	
Range	144.6 to 176.9		144.4 to 178.6		137.9 to 182.1		141.0 to 180.5		147.6 to 181.7		137.9 to 182.1	
Weight (kg)												
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	67.2		63.9		64.1		63.9		62.2		63.9	
SD	13.9		10.8		14.8		14.0		11.7		13.0	
Median	66.2		64.8		62.7		64.6		59.6		63.7	
Range	41.6 to 102.1		42.3 to 88.2		36.9 to 120.2		36.2 to 105.7		44.4 to 111.6		36.2 to 120.2	
Race												
Japanese	35	(100.0)	72	(100.0)	71	(100.0)	71	(100.0)	72	(100.0)	321	(100.0)
Ethnicity												
Not Hispanic or Latino	35	(100.0)	72	(100.0)	71	(100.0)	71	(100.0)	72	(100.0)	321	(100.0)
Number of Prior lipid-lowering medications*												
0	27	(77.1)	48	(66.7)	50	(70.4)	60	(84.5)	54	(75.0)	239	(74.5)
1	7	(20.0)	23	(31.9)	20	(28.2)	11	(15.5)	18	(25.0)	79	(24.6)
≥2	1	(2.9)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)

Confidential

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Prior lipid lowering medications**												
None	27	(77.1)	48	(66.7)	50	(70.4)	60	(84.5)	54	(75.0)	239	(74.5)
Statin	6	(17.1)	18	(25.0)	19	(26.8)	10	(14.1)	18	(25.0)	71	(22.1)
Other	2	(5.7)	6	(8.3)	2	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	11	(3.4)
Diabetes mellitus												
Yes	1	(2.9)	7	(9.7)	6	(8.5)	4	(5.6)	1	(1.4)	19	(5.9)
No	34	(97.1)	65	(90.3)	65	(91.5)	67	(94.4)	71	(98.6)	302	(94.1)
Hypertension												
Yes	10	(28.6)	19	(26.4)	24	(33.8)	20	(28.2)	19	(26.4)	92	(28.7)
No	25	(71.4)	53	(73.6)	47	(66.2)	51	(71.8)	53	(73.6)	229	(71.3)
Risk Category												
Category I	10	(28.6)	22	(30.6)	22	(31.0)	21	(29.6)	22	(30.6)	97	(30.2)
Category II	19	(54.3)	38	(52.8)	38	(53.5)	39	(54.9)	38	(52.8)	172	(53.6)
Category III	6	(17.1)	12	(16.7)	11	(15.5)	11	(15.5)	12	(16.7)	52	(16.2)
Duration of Primary Disease (years)												
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	5.4		6.0		6.4		7.5		5.6		6.2	
SD	4.8		5.9		5.7		6.5		4.6		5.7	
Median	4.7		5.0		5.2		6.3		4.4		5.0	

C Confidential

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Duration of Primary Disease (years)												
Range	0.1 to 16.5		0.1 to 26.5		0.2 to 28.6		0.2 to 31.5		0.0 to 17.7		0.0 to 31.5	

*Number of prior lipid lowering medications during the past 7 days of Visit 1.

**if subject was treated with statin and other lipid lowering medications, subject is counted only in statin.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1008pr0baseline0characteristics.rtf

表 2.7.3-6の脚注の和訳
*来院1の前1週間以内に使用した前治療の脂質異常症治療薬数
**被験者がスタチンとその他の脂質異常症治療薬を併用した場合、スタチンのみで1例として集計した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

表 2.7.3-7　　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（FAS）（P832）
Subject Characteristics of Lipid and Other Related Variables (Full Analysis Set) [P832]

Parameter Subjects in Population	EZ10 35	RS2.5 72	RS5 71	EZ10 + RS2.5 71	EZ10 + RS5 72	Total 321
LDL-C (mg/dL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	162.6	164.5	163.3	160.6	166.6	163.6
SD	23.3	22.4	23.0	22.7	22.3	22.6
Median	160.4	164.3	163.2	161.2	164.4	162.8
Range	107 to 209.2	122 to 222.8	111.8 to 226.2	115 to 225.2	125.2 to 223	107 to 226.2
Total Cholesterol (mg/dL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	245.3	247.0	248.2	244.1	248.4	246.8
SD	29.7	26.1	26.3	25.3	24.1	25.8
Median	243.0	246.0	251.0	243.0	244.0	246.0
Range	159 to 296	184 to 319	163 to 337	191 to 321	199 to 314	159 to 337
HDL-C (mg/dL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	55.6	57.3	56.2	58.2	57.0	57.0
SD	13.3	15.0	12.1	14.8	13.9	13.9
Median	52.0	56.0	57.0	52.0	55.5	55.0
Range	36 to 89	29 to 112	32 to 88	33 to 111	34 to 104	29 to 112
Non-HDL-C (mg/dL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	189.7	189.7	192.0	185.9	191.4	189.8
SD	27.1	22.7	25.6	23.4	24.7	24.4
Median	190.0	189.0	191.0	184.0	191.5	189.0

C Confidential

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Variables (Full Analysis Set) [P832]

Parameter	EZ10	RS2.5	RS5	EZ10 + RS2.5	EZ10 + RS5	Total
Subjects in Population	35	72	71	71	72	321
Range	123 to 248	144 to 244	131 to 275	141 to 255	139 to 252	123 to 275
Apolipoprotein B (mg/dL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	126.2	128.3	129.8	125.0	128.1	127.6
SD	18.1	16.4	17.0	16.8	17.8	17.1
Median	123.0	127.0	129.0	123.0	129.0	127.0
Range	83 to 169	93 to 168	93 to 176	91 to 174	87 to 178	83 to 178
Triglycerides (mg/dL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	131.6	126.9	144.8	125.1	123.8	130.3
SD	74.7	68.8	82.5	64.2	54.8	69.0
Median	103.0	108.0	124.0	108.0	109.0	111.0
Range	50 to 444	40 to 466	39 to 425	47 to 448	37 to 309	37 to 466
hs-CRP (ng/mL)						
n	35	72	71	71	72	321
Mean	766.7	903.3	1018.2	623.5	617.9	787.9
SD	1198.2	2260.1	1142.0	805.1	625.7	1351.7
Median	444.0	386.0	672.0	330.0	377.0	438.0

C Confidential

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Variables (Full Analysis Set) [P832]

Parameter	EZ10	RS2.5	RS5	EZ10 + RS2.5	EZ10 + RS5	Total
Subjects in Population	35	72	71	71	72	321
Range	54 to 6770	25.5 to 18600	72 to 7220	25.5 to 4810	25.5 to 3150	25.5 to 18600
LDL-C value is calculated as follows; If Triglycerides ≤400mg/dl, Friedewald, if Triglycerides >400mg/dl, LDL-C direct. RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration						

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1013pr0baseline0lipid.rtf

表 2.7.3-7の脚注の和訳
LDL-C は、TG が400 mg/dL 以下の場合は Friedewald 式で算出し、TG が400 mg/dL を超えた場合は直接法で算出した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

表 2.7.3-8　被験者背景（全割付被験者）（P833）
Subject Characteristics (All Allocated Subjects) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
Gender						
Male	53	(46.5)	12	(57.1)	65	(48.1)
Female	61	(53.5)	9	(42.9)	70	(51.9)
Age (<65, ≥65 years)						
< 65	75	(65.8)	17	(81.0)	92	(68.1)
>= 65	39	(34.2)	4	(19.0)	43	(31.9)
Age (years)						
20 to 29	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
30 to 39	4	(3.5)	4	(19.0)	8	(5.9)
40 to 49	14	(12.3)	4	(19.0)	18	(13.3)
50 to 59	36	(31.6)	5	(23.8)	41	(30.4)
60 to 64	19	(16.7)	4	(19.0)	23	(17.0)
65 to 74	34	(29.8)	3	(14.3)	37	(27.4)
>=75	5	(4.4)	1	(4.8)	6	(4.4)
n	114		21		135	
Mean	58.2		52.4		57.3	
SD	10.8		13.3		11.4	
Median	60		52		58	
Range	20 to 76		30 to 76		20 to 76	
Height (cm)						
n	114		21		135	
Mean	161.1		163.7		161.5	
SD	8.8		10.6		9.1	
Median	161.2		164.1		162.3	
Range	145.0 to 182.6		141.8 to 181.8		141.8 to 182.6	
Weight (kg)						
n	114		21		135	
Mean	64.1		65.8		64.3	
SD	12.0		16.3		12.7	
Median	63.5		66.0		63.9	
Range	40.9 to 95.9		41.0 to 110.2		40.9 to 110.2	
Race						
Japanese	114	(100.0)	21	(100.0)	135	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	114	(100.0)	21	(100.0)	135	(100.0)

Confidential

Subject Characteristics
(All Allocated Subjects) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior lipid-lowering agent therapy						
EZ10	60	(52.6)	0	(0.0)	60	(44.4)
RS2.5	54	(47.4)	0	(0.0)	54	(40.0)
RS5	0	(0.0)	21	(100.0)	21	(15.6)
Diabetes mellitus						
Yes	35	(30.7)	5	(23.8)	40	(29.6)
No	79	(69.3)	16	(76.2)	95	(70.4)
Hypertension						
Yes	48	(42.1)	8	(38.1)	56	(41.5)
No	66	(57.9)	13	(61.9)	79	(58.5)
Management Category						
Category I	10	(8.8)	0	(0.0)	10	(7.4)
Category II	24	(21.1)	2	(9.5)	26	(19.3)
Category III	47	(41.2)	6	(28.6)	53	(39.3)
History of CAD	7	(6.1)	3	(14.3)	10	(7.4)
Heterozygous familial hypercholesterolemia						
Yes	26	(22.8)	10	(47.6)	36	(26.7)
No	88	(77.2)	11	(52.4)	99	(73.3)
Duration of Primary Disease (years)						
n	114		21		135	
Mean	7.6		6.0		7.3	
SD	6.9		5.1		6.7	
Median	5.7		5.8		5.7	
Range	0.0 to 32.8		0.5 to 20.8		0.0 to 32.8	

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
CAD = Coronary artery disease
Subjects are summarized by initial dose.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1008pr0baseline0characteristics1.rtf

表 2.7.3-8の脚注の和訳
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
CAD＝冠動脈疾患
被験者は開始用量別に集計した。

Confidential

表 2.7.3-9　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（全割付被験者）（P833）

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Parameters at Baseline
(All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5	EZ10 + RS5	Total
Subjects in population	114	21	135
LDL-C (mg/dL)			
n	114	21	135
Mean	142.5	146.6	143.2
SD	33.5	43.0	35.0
Median	136.7	142.2	137.6
Range	81.6 to 261.2	86.2 to 275.2	81.6 to 275.2
Total Cholesterol (mg/dL)			
n	114	21	135
Mean	225.0	224.8	225.0
SD	34.8	46.6	36.7
Median	221.5	222.0	222.0
Range	138.0 to 341.0	166.0 to 368.0	138.0 to 368.0
HDL-C (mg/dL)			
n	114	21	135
Mean	58.2	56.3	57.9
SD	12.0	13.4	12.2
Median	58.0	54.0	57.0
Range	32.0 to 83.0	39.0 to 91.0	32.0 to 91.0
Non-HDL-C (mg/dL)			
n	114	21	135
Mean	166.8	168.4	167.1
SD	34.0	47.4	36.2
Median	161.0	160.0	161.0
Range	94.0 to 277.0	110.0 to 314.0	94.0 to 314.0
Apolipoprotein B (mg/dL)			
n	114	21	135
Mean	115.1	122.0	116.2
SD	21.4	34.6	23.9
Median	113.0	118.0	113.0
Range	74.0 to 184.0	84.0 to 224.0	74.0 to 224.0
Triglycerides (mg/dL)			
n	114	21	135
Mean	122.1	109.2	120.1
SD	61.2	48.7	59.5
Median	110.0	102.0	106.0
Range	32.0 to 451.0	40.0 to 194.0	32.0 to 451.0
hs-CRP (ng/mL)			
n	114	21	135
Mean	1829.8	716.7	1656.6

C Confidential

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Parameters at Baseline (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5	EZ10 + RS5	Total
hs-CRP (ng/mL)			
SD	8224.4	740.8	7568.8
Median	490.0	350.0	484.0
Range	25.5 to 86200.0	88.0 to 2810.0	25.5 to 86200.0

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose. SD = Standard Deviation.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1070pr0lipid0other0characteristics.rtf

表 2.7.3-9の脚注の和訳
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。SD＝標準偏差

Confidential

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）及び第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）の有効性の結果を試験ごとに要約した。P832の結果を[2.7.3.3.2.1 項]に、P833の結果を[2.7.3.3.2.2 項]に記載した。また、有効性の結果は、LDL-C に関連する評価項目とそれ以外の評価項目に分けて記載した。

2.7.3.3.2.1　　有効性評価項目の検討（P832）

cLDA モデルを用いた解析の残差の正規性の検定結果を[付録 2.7.3-11]に示す。cLDA モデルを用いた解析による残差の正規性が有意水準0.001で棄却されたため（P<0.001、Shapiro-Wilk 検定）、ロバスト回帰分析により主解析を行った。また、LDL-C の脂質管理目標値の達成率以外の探索的評価項目も、同様に正規性が棄却されたため、それらの解析にもロバスト回帰分析を用いた。

2.7.3.3.2.1.1　　LDL-C のベースラインからの変化率

P832では、治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目とし、EZ10+RS2.5群又は EZ10+RS5群を各単剤群（EZ10、RS2.5又は RS5）と比較した。

<u>治療期12週時のベースラインからの変化率</u>

各投与群の治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-10]及び[表 2.7.3-11]、治療期12週時までの経時的推移を[図 2.7.3-3]に示す。治療期4、8及び12週時における LDL-C のベースラインからの変化量を[付録 2.7.3-12]に示す。

治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）（95%CI）は、EZ10群が-18.7%（-21.9、-15.5）、RS2.5群が-39.8%（-42.0、-37.5）、RS5群が-47.2%（-49.4、-44.9）、EZ10+RS2.5群が-54.6%（-56.9、-52.3）及び EZ10+RS5群が-60.5%（-62.8、-58.2）であり、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）の比較（併用群－単剤群、以下同様）では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は、それぞれ-35.9%（-39.9、-32.0）及び-14.8%（-18.0、-11.6）であった（いずれも P<0.001）。EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）の比較では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は、それぞれ-41.8%（-45.8、-37.9）及び-13.3%（-16.6、-10.1）であった（いずれも P<0.001）。したがって、Hochberg の方法により多重性を調整した上で、有意水準両側0.05で EZ10+RS2.5群の EZ10群及び RS2.5群に対する優越性、並びに EZ10+RS5群の EZ10群及び RS5群に対する優越性が検証された。また、感度分析としてパターン混合モデルを用いて欠測値を補完した解析を行ったが、解析結果に違いはなかった[付録 2.7.3-13]。

EZ10+RS2.5群と EZ10+RS5群の比較（EZ10+RS5群- EZ10+RS2.5群）では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は-5.9%（-9.2、-2.6）であった（P<0.001）。

C Confidential

表 2.7.3-10　治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	162.6 (23.3)	134.7 (21.2)	-16.1 (14.7)	-18.7 (1.6)	(-21.9, -15.5)
RS2.5	72	164.5 (22.4)	101.5 (22.6)	-37.6 (14.1)	-39.8 (1.2)	(-42.0, -37.5)
RS5	71	163.3 (23.0)	88.2 (19.2)	-45.1 (13.1)	-47.2 (1.1)	(-49.4, -44.9)
EZ10 + RS2.5	71	160.6 (22.7)	76.9 (21.1)	-51.4 (14.8)	-54.6 (1.2)	(-56.9, -52.3)
EZ10 + RS5	72	166.6 (22.3)	69.7 (25.9)	-58.2 (14.2)	-60.5 (1.2)	(-62.8, -58.2)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-35.9	(-39.9, -32.0)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-14.8	(-18.0, -11.6)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-41.8	(-45.8, -37.9)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.3	(-16.6, -10.1)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2001pr0eff0pchg0ldlc0w12.rtf

表 2.7.3-10の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

表 2.7.3-11　治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（EZ10+RS2.5 群 vs EZ10+RS5 群）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment
(EZ10 + RS2.5 vs EZ10 + RS5)
(Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10 + RS2.5	71	160.6 (22.7)	76.9 (21.1)	-51.4 (14.8)	-54.6 (1.2)	(-56.9, -52.3)
EZ10 + RS5	72	166.6 (22.3)	69.7 (25.9)	-58.2 (14.2)	-60.5 (1.2)	(-62.8, -58.2)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS5 vs EZ10 + RS2.5	-5.9	(-9.2, -2.6)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

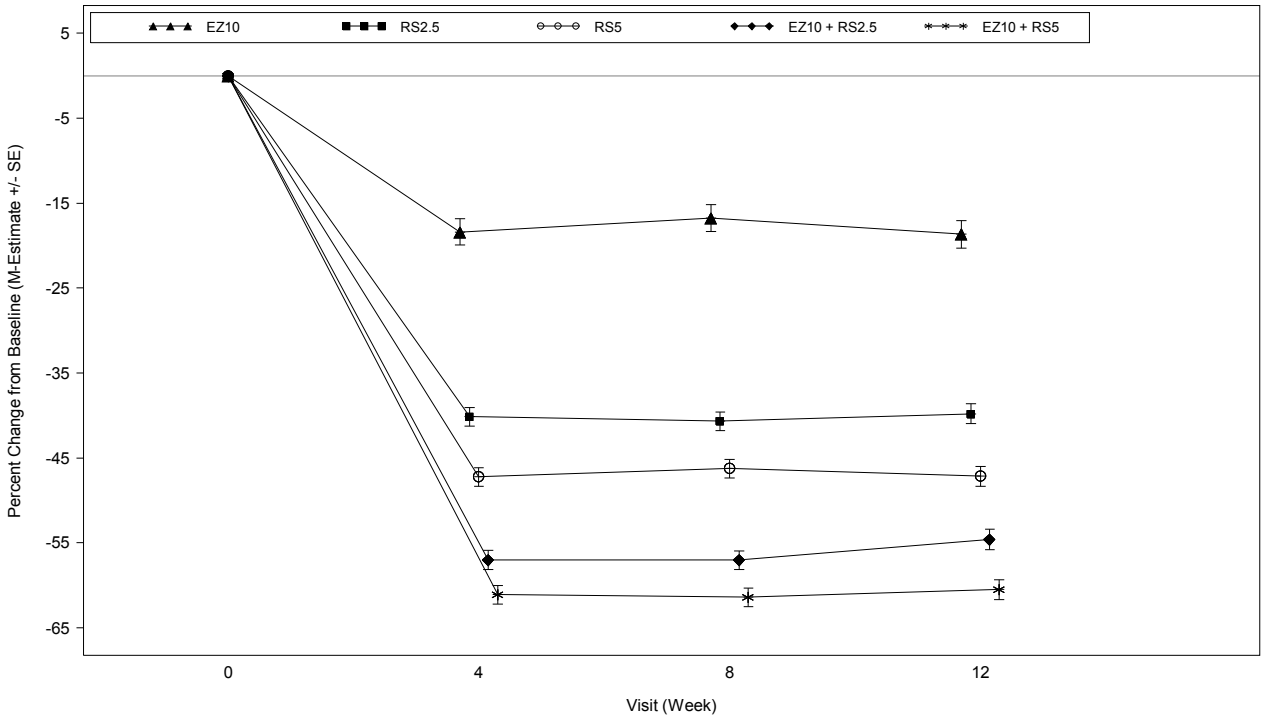
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2025pr0eff0pchg0ldlc0cross.rtf

表 2.7.3-11の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

図 2.7.3-3　　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移
（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in LDL-C (mg/dL) over Time
(Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5101pr0pchg0base0lineplot0ldlc.rtf

Confidential

治療期4週時のベースラインからの変化率：

各投与群の治療期4週時の LDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-12]に示す。

治療期4週時の LDL-C は、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）の比較では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は、-38.6%（-42.4、-34.8）及び-16.9%（-19.9、-13.8）であった（いずれも P<0.001）。EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）の比較では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は、-42.7%（-46.5、-39.0）及び-13.9%（-17.0、-10.8）であった（いずれも P<0.001）。

表 2.7.3-12　治療期 4 週時の LDL-C のベースラインからの変化率
（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）
Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 4 Weeks of Treatment
(Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 4 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	162.6 (23.3)	134.6 (20.2)	-16.5 (12.3)	-18.4 (1.6)	(-21.5, -15.3)
RS2.5	72	164.5 (22.4)	101.2 (22.9)	-38.1 (13.2)	-40.1 (1.1)	(-42.3, -38.0)
RS5	71	163.3 (23.0)	86.8 (18.7)	-46.4 (11.4)	-47.2 (1.1)	(-49.4, -45.1)
EZ10 + RS2.5	71	160.6 (22.7)	73.3 (20.9)	-53.7 (14.6)	-57.0 (1.1)	(-59.2, -54.8)
EZ10 + RS5	72	166.6 (22.3)	68.0 (26.2)	-59.2 (13.8)	-61.1 (1.1)	(-63.3, -58.9)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-38.6	(-42.4, -34.8)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-16.9	(-19.9, -13.8)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-42.7	(-46.5, -39.0)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.9	(-17.0, -10.8)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2018pr0eff0pchg0ldlc0w4.rtf

表 2.7.3-12の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

治療期8週時のベースラインからの変化率

各投与群の治療期8週時の LDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-13]に示す。

治療期8週時の LDL-C は、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）の比較では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差 (95%CI) は、-40.3% (-44.1、-36.5) 及び-16.4% (-19.4、-13.3) であった (いずれも P<0.001)。EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）の比較では、LDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）の群間差（95%CI）は、-44.6%（-48.4、-40.9）及び-15.1%（-18.2、-12.1）であった（いずれも P<0.001)。

表 2.7.3-13　治療期 8 週時の LDL-C のベースラインからの変化率
（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）
Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 8 Weeks of Treatment
(Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 8 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	162.6 (23.3)	136.2 (21.4)	-15.4 (12.0)	-16.7 (1.6)	(-19.8, -13.7)
RS2.5	72	164.5 (22.4)	98.3 (19.3)	-39.7 (10.9)	-40.7 (1.1)	(-42.8, -38.5)
RS5	71	163.3 (23.0)	88.6 (18.9)	-45.3 (11.4)	-46.3 (1.1)	(-48.4, -44.1)
EZ10 + RS2.5	71	160.6 (22.7)	72.0 (18.8)	-54.3 (14.0)	-57.0 (1.1)	(-59.2, -54.9)
EZ10 + RS5	72	166.6 (22.3)	68.3 (26.8)	-59.0 (14.0)	-61.4 (1.1)	(-63.6, -59.2)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-40.3	(-44.1, -36.5)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-16.4	(-19.4, -13.3)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-44.6	(-48.4, -40.9)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-15.1	(-18.2, -12.1)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2019pr0eff0pchg0ldlc0w8.rtf

表 2.7.3-13の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

2.7.3.3.2.1.2　　LDL-C の脂質管理目標値の達成率

各投与群の治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率を[表 2.7.3-14]に示す。

治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、EZ10群65.7%、RS2.5群95.8%、RS5群98.6%、EZ10+RS2.5群98.6%及び EZ10+RS5群95.8%であった。EZ 単剤群に対する EZ+RS 併用群のオッズ比は、EZ10+RS2.5群と EZ10群で36.9（P<0.001）、EZ10+RS5群と EZ10群で12.9（P<0.001）であり、併用群と EZ 単剤群の比較で達成率に差がみられた。RS 単剤群に対する併用群のオッズ比は、EZ10+RS2.5群と RS2.5群で2.9、EZ10+RS5群と RS5群で0.3であり、併用群と RS 単剤群の比較で達成率に差はみられなかった。

表 2.7.3-14　治療期 12 週時の LDL-C の脂質管理目標値達成率（FAS）（P832）
Proportion of Subjects who achieve LDL-C management goal at Week 12 (Full Analysis Set) [P832]

Treatment	N	n (%)
EZ10	35	23 (65.7)
RS2.5	72	69 (95.8)
RS5	71	70 (98.6)
EZ10 + RS2.5	71	70 (98.6)
EZ10 + RS5	72	69 (95.8)
Pairwise Comparisons	**Odds Ratio (95% CI)†**	**p-value†**
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	36.9 (4.5, 301.7)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	2.9 (0.3, 29.2)	0.355
EZ10 + RS5 vs EZ10	12.9 (3.3, 50.8)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	0.3 (0.0, 3.4)	0.361

Whether a subject achieved LDL-cholesterol goal is determined for the LDL-C baseline categories accordingly.
The target values for category I, II, III subjects are LDL-C < 160 mg/dL, LDL-C < 140 mg/dL, LDL-C <120 mg/dL.
N=Number of subjects in Full Analysis Set population.
n= observed number of subjects with LDL-C goal at Week 12.
† The model used for comparison is Logistic model. Treatment, risk category and baseline are included as explanatory variables.
Last available post-baseline value is used for missing values at week 12.
CI = Confidence Interval
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2028pr0pct0ldlc0goal.rtf

表 2.7.3-14の脚注の和訳
LDL-C の目標の達成の有無は、LDL-C のベースラインのカテゴリーに応じて決定した。
カテゴリーⅠ、Ⅱ、Ⅲの目標値は、それぞれ LDL-C < 160 mg/dL、LDL-C < 140 mg/dL、LDL-C <120 mg/dL である。
N＝最大の解析対象集団の被験者数
n＝治療期12週時の LDL-C 目標達成者数
†投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロジスティックモデルを用いて比較した。投与後に得られた最終値により治療期12週時の欠測値を補完した。
CI＝信頼区間
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

2.7.3.3.2.1.3　　LDL-C 以外の脂質パラメータ及び hs-CRP のベースラインからの変化率

2.7.3.3.2.1.3.1　　TC

各投与群の治療期12週時の TC のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-15]に、治療期12週時ま

C Confidential

での経時的推移を[付録 2.7.3-14]に示す。

治療期12週時の TC は、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）の比較では、TC のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられた（いずれも P<0.001）。また、EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）の比較でも、TC のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられた（いずれも P<0.001）。

表 2.7.3-15　治療期 12 週時の TC のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for Total Cholesterol (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	245.3 (29.7)	217.7 (26.6)	-10.8 (8.5)	-11.3 (1.4)	(-14.1, -8.6)
RS2.5	72	247.0 (26.1)	184.4 (29.0)	-24.9 (10.0)	-26.2 (1.0)	(-28.1, -24.3)
RS5	71	248.2 (26.3)	174.9 (25.4)	-29.1 (10.1)	-30.4 (1.0)	(-32.3, -28.5)
EZ10 + RS2.5	71	244.1 (25.3)	158.1 (26.6)	-34.7 (11.3)	-36.6 (1.0)	(-38.6, -34.6)
EZ10 + RS5	72	248.4 (24.1)	151.2 (30.1)	-38.9 (11.2)	-40.8 (1.0)	(-42.8, -38.9)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-25.3	(-28.6, -21.9)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-10.4	(-13.2, -7.7)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-29.5	(-32.8, -26.2)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-10.5	(-13.2, -7.7)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2020pr0eff0pchg0chol.rtf

表 2.7.3-15の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

2.7.3.3.2.1.3.2　　HDL-C

各投与群の治療期12週時の HDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-16]に、治療期12週時までの経時的推移を[付録 2.7.3-15]に示す。

治療期12週時の HDL-C は、いずれの投与群でもベースラインに比べて上昇したが、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）と対応する単剤群の比較では、いずれの投与群間でも HDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）に差はみられなかった。

表 2.7.3-16　治療期 12 週時の HDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for HDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	55.6 (13.3)	60.2 (13.9)	9.5 (15.1)	9.2 (2.0)	(5.2, 13.1)
RS2.5	72	57.3 (15.0)	63.7 (16.5)	11.8 (12.2)	11.1 (1.4)	(8.3, 13.9)
RS5	71	56.2 (12.1)	63.9 (13.9)	14.4 (11.0)	13.8 (1.4)	(11.0, 16.6)
EZ10 + RS2.5	71	58.2 (14.8)	62.8 (14.9)	10.6 (12.3)	10.4 (1.5)	(7.5, 13.2)
EZ10 + RS5	72	57.0 (13.9)	63.5 (14.6)	12.9 (15.6)	12.1 (1.4)	(9.2, 14.9)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	1.2	(-3.7, 6.1)	0.632
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-0.8	(-4.7, 3.2)	0.708
EZ10 + RS5 vs EZ10	2.9	(-2.0, 7.8)	0.245
EZ10 + RS5 vs RS5	-1.7	(-5.7, 2.2)	0.387

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2021pr0eff0pchg0hdl.rtf

表 2.7.3-16の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

2.7.3.3.2.1.3.3　non-HDL-C

各投与群の治療期12週時の non-HDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-17]に、治療期12週時までの経時的推移を[付録 2.7.3-16]に示す。

治療期12週時の non-HDL-C は、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）との比較では、non-HDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられた（いずれも P<0.001）。また、EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）との比較でも、non-HDL-C のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられた（いずれも P<0.001）。

表 2.7.3-17　治療期 12 週時の non-HDL-C のベースラインからの変化率
（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）
Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for Non-HDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment
(Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	189.7 (27.1)	157.5 (24.7)	-16.6 (9.9)	-17.5 (1.6)	(-20.6, -14.4)
RS2.5	72	189.7 (22.7)	120.7 (24.2)	-35.7 (12.4)	-37.6 (1.1)	(-39.8, -35.5)
RS5	71	192.0 (25.6)	111.0 (25.0)	-41.6 (13.2)	-44.0 (1.1)	(-46.2, -41.8)
EZ10 + RS2.5	71	185.9 (23.4)	95.4 (23.7)	-48.2 (14.4)	-51.4 (1.2)	(-53.7, -49.2)
EZ10 + RS5	72	191.4 (24.7)	87.6 (28.9)	-54.1 (14.1)	-57.0 (1.1)	(-59.2, -54.7)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-33.9	(-37.7, -30.1)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-13.8	(-16.9, -10.7)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-39.4	(-43.3, -35.6)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.0	(-16.1, -9.9)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.
† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach
CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error
Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2022pr0eff0pchg0nonhdl.rtf

表 2.7.3-17の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

2.7.3.3.2.1.3.4　　TG

各投与群の治療期12週時の TG のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-18]に、治療期12週時までの経時的推移を[付録 2.7.3-17]に示す。

治療期12週時の TG は、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較では、TG のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられたが（それぞれ P=0.013、P=0.006）、RS 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較では、TG のベースラインからの変化率（M 推定値）で差はみられなかった。

表 2.7.3-18　治療期 12 週時の TG のベースラインからの変化率
（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）
Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for Triglycerides (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment
(Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Geometric Mean (SD)	Week 12 Geometric Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Geometric Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	116.9 (55.5)	103.5 (45.7)	-11.5 (31.9)	-12.8(4.9)	(-21.9, -2.5)
RS2.5	72	112.8 (54.0)	88.2 (36.8)	-20.3 (28.6)	-20.6(3.2)	(-26.5, -14.1)
RS5	71	126.2 (65.6)	100.3 (50.9)	-20.6 (32.9)	-20.1(3.2)	(-26.1, -13.6)
EZ10 + RS2.5	71	113.6 (48.1)	84.4 (36.3)	-27.6 (29.0)	-26.6(3.0)	(-32.3, -20.5)
EZ10 + RS5	72	112.9 (49.2)	82.7 (32.9)	-25.7 (25.0)	-28.0(2.9)	(-33.5, -22.0)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate† ††	95% CI† ‡	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-13.8	(-25.1, -2.5)	0.013
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-6.0	(-14.6, 2.5)	0.167
EZ10 + RS5 vs EZ10	-15.2	(-26.4, -4.0)	0.006
EZ10 + RS5 vs RS5	-7.9	(-16.4, 0.6)	0.068

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

Geometric mean percent changes from baseline is calculated based on back-transformation via exponentiation of the model-based M-estimate and expressed as (geometric mean – 1) multiplied by 100.

†† Based on the difference in the back-transformed model-based M-estimate. The treatment differences in geometric mean percent changes from baseline are calculated based on the difference in the back transformed model-based M-estimate.

‡ 95% confidence intervals (CIs) for the differences will be calculated using the delta method.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2026pr0eff0pchg0log0ltrig.rtf

表 2.7.3-18の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

C Confidential

幾何平均に基づくベースラインからの変化率については、モデルにより算出した M 推定値を指数関数で逆変換し（幾何平均-1）×100で算出した。
†† 群間差は逆変換した M 推定値に基づく。幾何平均に基づくベースラインからの変化率の投与群間差は、逆変換した M 推定値の差に基づき算出した。
‡ 群間差の95%CI は、デルタ法を用いて算出した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

2.7.3.3.2.1.3.5　Apo B

各投与群の治療期12週時の Apo B のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-19]に、治療期12週時までの経時的推移を[付録 2.7.3-18]に示す。

治療期12週時の Apo B は、いずれの投与群でもベースラインに比べて低下した。EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）の比較では、Apo B のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられた（いずれも P<0.001）。また、EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）の比較でも、Apo B のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられた（いずれも P<0.001）。

表 2.7.3-19　治療期 12 週時の Apo B のベースラインからの変化率
（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）
Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for Apolipoprotein (Apo) B (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	126.2 (18.1)	107.3 (16.9)	-14.6 (9.8)	-15.6 (1.6)	(-18.6, -12.5)
RS2.5	72	128.3 (16.4)	85.8 (15.9)	-32.4 (11.4)	-34.0 (1.1)	(-36.2, -31.9)
RS5	71	129.8 (17.0)	80.8 (16.0)	-37.4 (11.8)	-39.2 (1.1)	(-41.4, -37.1)
EZ10 + RS2.5	71	125.0 (16.8)	71.8 (15.9)	-42.2 (13.9)	-45.1 (1.1)	(-47.4, -42.9)
EZ10 + RS5	72	128.1 (17.8)	67.3 (19.9)	-47.6 (13.0)	-50.2 (1.1)	(-52.4, -48.0)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-29.6	(-33.3, -25.8)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-11.1	(-14.2, -8.0)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-34.6	(-38.4, -30.8)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-10.9	(-14.0, -7.9)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.
† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach
CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error
Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2023pr0eff0pchg0apo.rtf

表 2.7.3-19の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰

Confidential

とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

2.7.3.3.2.1.3.6　hs-CRP

各投与群の治療期12週時の hs-CRP のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-20]に、治療期12週時までの経時的推移を[付録 2.7.3-19]に示す。

治療期12週時の hs-CRP は、EZ 単剤群以外の投与群でベースラインに比べて低下した。EZ 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較では、hs-CRP のベースラインからの変化率（M 推定値）で差がみられたが（それぞれ P＝0.038、P=0.001）、RS 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較では、hs-CRP のベースラインからの変化率（M 推定値）で差はみられなかった。

表 2.7.3-20　治療期 12 週時の hs-CRP のベースラインからの変化率
（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）
Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for hs-CRP (ng/mL) at 12 Weeks of Treatment
(Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Geometric Mean (SD)	Week 12 Geometric Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Geometric Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	441.8 (440.5)	515.2 (633.5)	16.6 (126.5)	8.1(12.8)	(-14.2, 36.3)
RS2.5	72	404.5 (461.9)	398.3 (532.9)	-1.5 (102.9)	-16.2(6.9)	(-28.7, -1.6)
RS5	71	643.6 (625.0)	521.9 (581.3)	-18.9 (84.4)	-20.1(6.7)	(-32.2, -5.7)
EZ10 + RS2.5	71	357.8 (373.8)	333.7 (330.7)	-7.7 (82.3)	-20.0(6.8)	(-32.3, -5.5)
EZ10 + RS5	72	383.4 (400.6)	315.9 (410.8)	-17.1 (90.2)	-32.0(5.7)	(-42.3, -20.0)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate††	95% CI†‡	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-28.1	(-56.5, 0.2)	0.038
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-3.8	(-22.7, 15.2)	0.698
EZ10 + RS5 vs EZ10	-40.2	(-67.5, -12.8)	0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-11.9	(-29.3, 5.4)	0.174

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

Geometric mean percent changes from baseline is calculated based on back-transformation via exponentiation of the model-based M-estimate and expressed as (geometric mean – 1) multiplied by 100.

†† Based on the difference in the back-transformed model-based M-estimate. The treatment differences in geometric mean percent changes from baseline are calculated based on the difference in the back transformed model-based M-estimate.

‡ 95% confidence intervals (CIs) for the differences will be calculated using the delta method.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2027pr0eff0pchg0log0lcrp.rtf

表 2.7.3-20の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリ

C Confidential

一及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
幾何平均に基づくベースラインからの変化率については、モデルにより算出した M 推定値を指数関数で逆変換し（幾何平均-1）×100で算出した。
†† 群間差は逆変換した M 推定値に基づく。幾何平均に基づくベースラインからの変化率の投与群間差は、逆変換した M 推定値の差に基づき算出した。
‡ 群間差の95%CI は、デルタ法を用いて算出した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

2.7.3.3.2.2　　長期投与時の有効性評価項目の検討（P833）

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）では、治療期52週時までの各時点のベースラインからの変化率を開始用量別に要約した。

LDL-C のベースラインからの変化率

治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.3-21]に、経時的推移を[図 2.7.3-4]～[図 2.7.3-6]に示す。

治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率（95%CI）は、治療期4週時に全体で-32.9%（-35.4、-30.4）［EZ10+RS2.5群：-33.7%（-36.5、-31.0）、EZ10+RS5群：-27.9%（-33.4、-22.5）］の低下を示し、その後の評価時点でも同程度の低下率で推移し、治療期52週時に全体で-32.5%（-35.2、-29.7）［EZ10+RS2.5群：-33.8%（-36.9、-30.8）、EZ10+RS5群：-23.9%（-29.1、-18.6）］の低下と効果は持続した。

C Confidential

表 2.7.3-21　LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 4	EZ10 + RS2.5	114	142.5 (33.5)	92.7 (24.5)	-49.8	2.5	26.8	-33.7	1.4	15.0	[-36.5, -31.0]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	108.2 (41.8)	-40.3	4.6	20.4	-27.9	2.6	11.6	[-33.4, -22.5]
	Total	134	143.4 (35.0)	95.0 (28.1)	-48.4	2.3	26.1	-32.9	1.3	14.6	[-35.4, -30.4]
Week 12	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	90.2 (24.3)	-53.0	2.7	27.9	-35.7	1.4	15.0	[-38.5, -32.9]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	112.0 (37.9)	-36.5	3.4	15.3	-25.1	2.1	9.3	[-29.4, -20.7]
	Total	131	144.0 (35.2)	93.5 (27.7)	-50.4	2.4	27.0	-34.1	1.3	14.7	[-36.6, -31.5]
Week 20	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	93.4 (26.1)	-49.8	2.9	31.0	-33.2	1.7	17.6	[-36.5, -29.9]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	110.2 (34.1)	-38.3	4.4	19.8	-25.4	2.3	10.3	[-30.3, -20.6]
	Total	131	144.0 (35.2)	95.9 (28.0)	-48.0	2.6	29.8	-32.0	1.5	16.9	[-35.0, -29.1]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	93.2 (26.0)	-50.0	2.9	30.0	-33.5	1.6	17.2	[-36.7, -30.2]
	EZ10 + RS5	19	144.5 (40.4)	107.6 (33.3)	-36.8	5.0	21.7	-25.3	2.9	12.5	[-31.3, -19.3]
	Total	130	143.4 (34.6)	95.3 (27.5)	-48.1	2.6	29.3	-32.3	1.5	16.8	[-35.2, -29.4]
Week 32	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	92.4 (26.4)	-50.7	2.7	28.9	-34.2	1.6	16.7	[-37.4, -31.1]
	EZ10 + RS5	18	137.2 (25.8)	101.2 (24.5)	-36.1	3.8	15.9	-26.4	2.6	10.9	[-31.8, -21.0]
	Total	129	142.3 (32.7)	93.7 (26.3)	-48.7	2.5	27.9	-33.1	1.4	16.2	[-36.0, -30.3]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 40	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	92.9 (25.8)	-50.2	2.6	27.6	-33.9	1.4	15.0	[-36.8, -31.1]
	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	97.1 (25.5)	-39.6	4.9	20.3	-28.8	3.5	14.6	[-36.3, -21.3]
	Total	128	142.3 (32.8)	93.5 (25.7)	-48.8	2.4	26.9	-33.3	1.3	15.0	[-35.9, -30.6]
Week 52	EZ10 + RS2.5	108	142.2 (33.0)	92.1 (24.2)	-50.2	2.8	28.7	-33.8	1.5	15.9	[-36.9, -30.8]
	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	103.7 (22.5)	-33.0	3.8	15.6	-23.9	2.5	10.2	[-29.1, -18.6]
	Total	125	141.5 (32.2)	93.6 (24.2)	-47.8	2.5	27.9	-32.5	1.4	15.6	[-35.2, -29.7]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

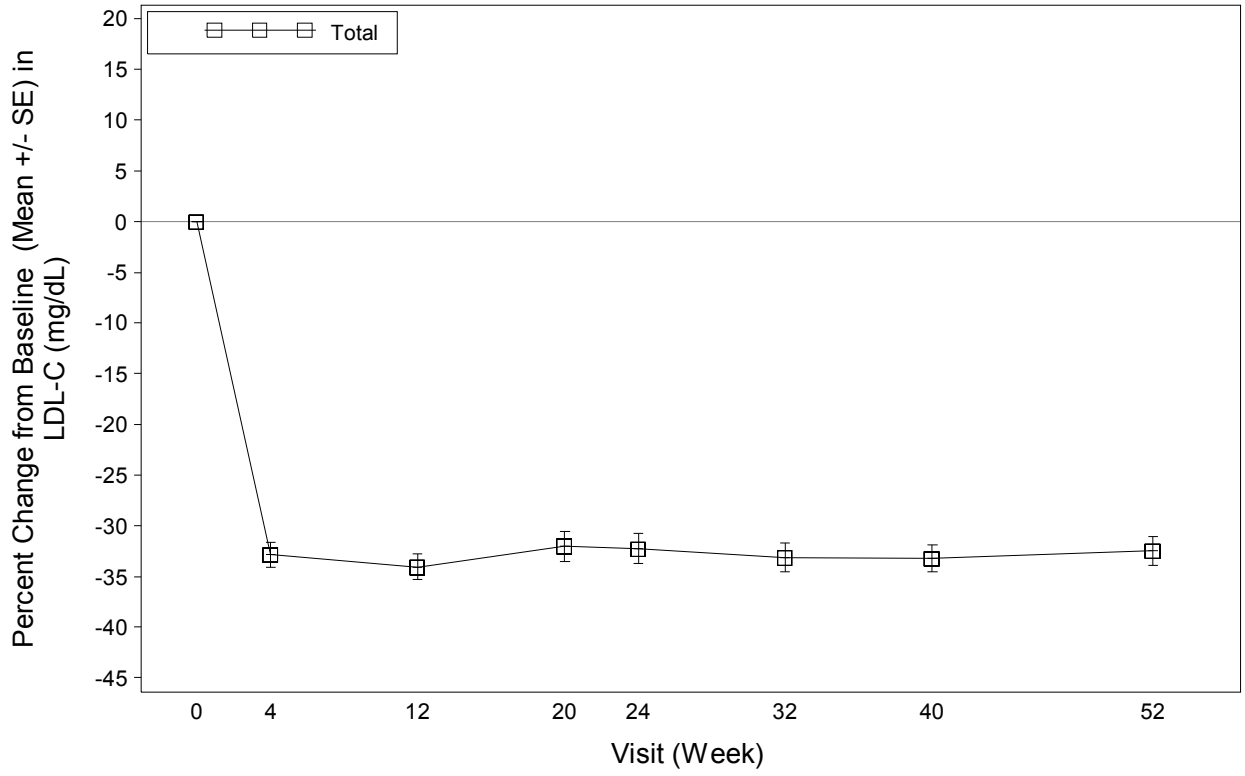
Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2001pr0eff0pchg0ldlc.rtf

表 2.7.3-21の脚注の和訳
ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

図 2.7.3-4　　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in LDL-C (mg/dL)
over Time for All Dose
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



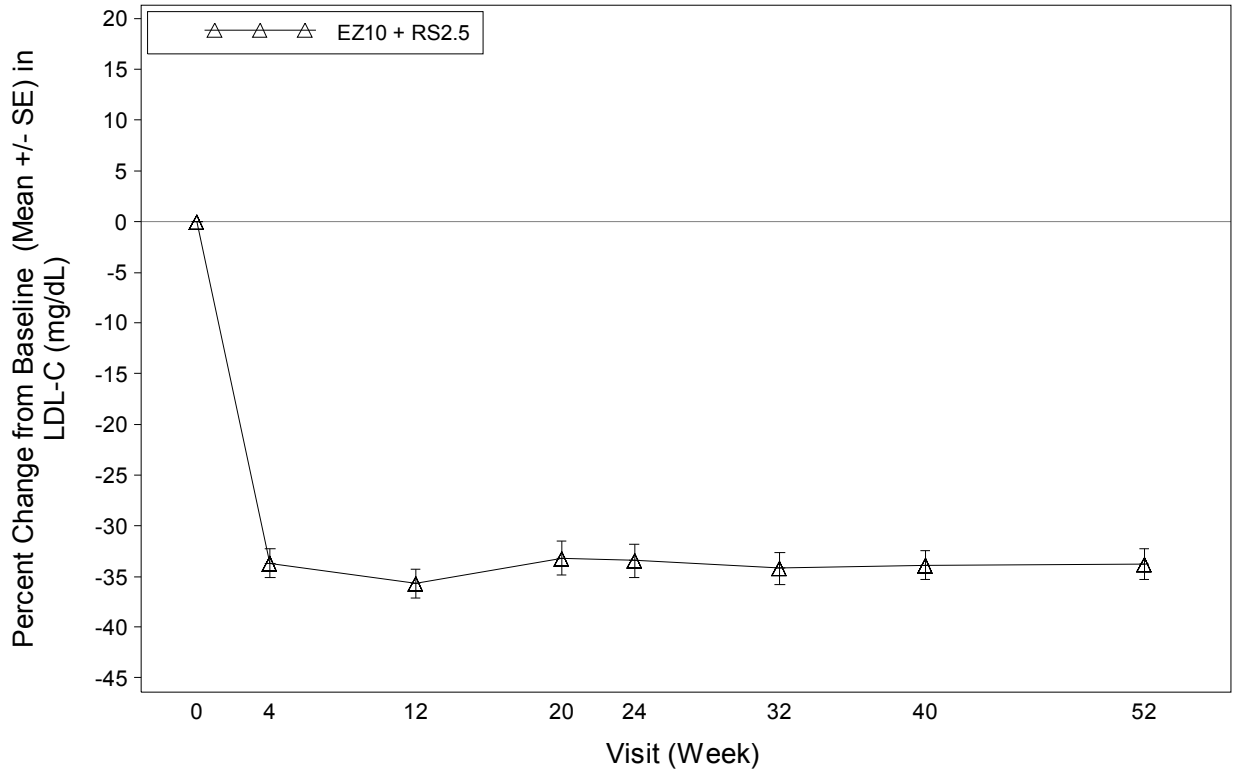
Number of subjects								
Total	135	134	131	131	130	129	128	125

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministration; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5101pr0pchg0baseline0lineplot0ldlc3.rtf

C Confidential

図 2.7.3-5　　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in LDL-C (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS2.5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



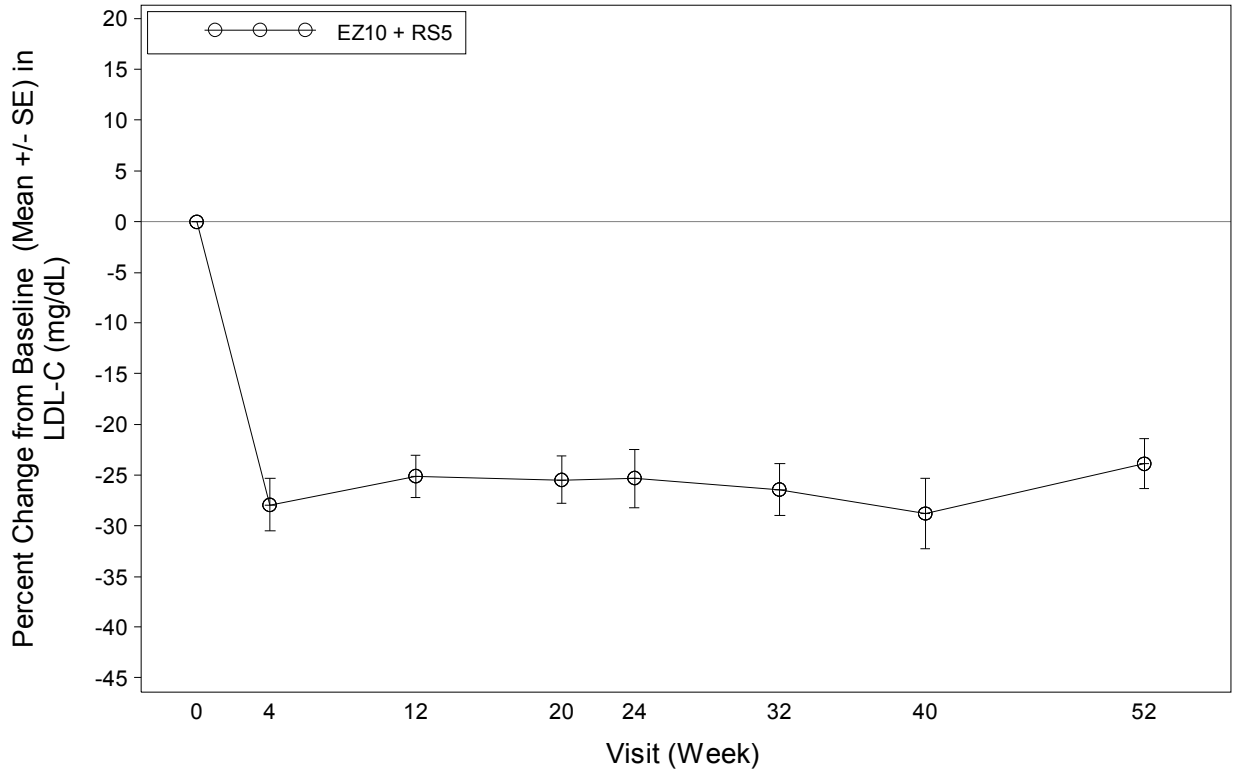
Number of subjects								
EZ10 + RS2.5	114	114	111	111	111	111	111	108

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5101pr0pchg0baseline0lineplot0ldlc1.rtf

Confidential

図 2.7.3-6　　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in LDL-C (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



Number of subjects								
EZ10 + RS5	21	20	20	20	19	18	17	17

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5101pr0pchg0baseline0lineplot0ldlc2.rtf

C Confidential

増量効果に関する検討

P833では、EZ10+RS2.5から投与を開始した被験者は、LDL-C が脂質管理目標値に達していない場合、治療期20週時以降に EZ10+RS5に増量することを可能とした。そのため、EZ10+RS2.5からEZ10+RS5への切り替えによる増量効果について、増量前後の LDL-C の変化率をもとに検討した。治療期52週時までの増量例における EZ10+RS2.5から EZ10+RS5への増量前後の LDL-C の変化率を[表 2.7.3-22]に示す。

治療期52週時までに治験薬を EZ10+RS2.5から EZ10+RS5へ増量したのは135例中9例であった。このうち、2例は治療期40週時に他の脂質異常症治療薬を追加したためにその後のデータは解析から除外されたことから、本解析の対象集団は7例となった。治療期52週時の増量前からの LDL-C の変化率は-4.2%であった。

表 2.7.3-22　増量前後の LDL-C の変化率（FAS）（52 週時）（P833）
Analysis of LDL-C (mg/dL) Before and After Up-titration
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

		Before and after up-titration			Percent Change from before to after up-titration(%)
	Baseline	Before† up-titration	After‡ up-titration	Difference between before and after	After‡ up-titration
N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SE)	Mean (SE)
7	176.8 (56.3)	129.8 (42.0)	122.7 (34.2)	-7.1 (5.2)	-4.2 (3.5)

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment.
If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter is excluded from the analysis.
†The latest value before up-titration.
‡The value on Week 52
SD=Standard deviation , SE=Standard error

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2040pr0ldlc0titration.rtf

表 2.7.3-22の脚注の和訳
ベースラインは治験薬の初回投与前最終測定値と定義した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
† 増量前の最終測定値
‡ 治療期52週時の測定値
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

C Confidential

LDL-C の脂質管理目標値の達成率

治療期52週時までの LDL-C の脂質管理目標値の達成率を[表 2.7.3-23]に示す。

LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、治療期4週時に全体で82.8%（EZ10+RS2.5群：86.8%、EZ10+RS5群：60.0%）を示し、治療期52週時に全体で84.0%（EZ10+RS2.5群：88.0%、EZ10+RS5群：58.8%）と持続した。

表 2.7.3-23　LDL-C の脂質管理目標値達成率（FAS）（52 週時）（P833）
Proportion of Subjects Who Achieve LDL-C Management Goal
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	EZ10 + RS2.5			EZ10 + RS5			Total		
	N	n (%)	95 % CI	N	n (%)	95 % CI	N	n (%)	95 % CI
Week 4	114	99 (86.8)	(79.2, 92.4)	20	12 (60.0)	(36.1, 80.9)	134	111 (82.8)	(75.4, 88.8)
Week 12	111	100 (90.1)	(83.0, 94.9)	20	11 (55.0)	(31.5, 76.9)	131	111 (84.7)	(77.4, 90.4)
Week 20	111	96 (86.5)	(78.7, 92.2)	20	10 (50.0)	(27.2, 72.8)	131	106 (80.9)	(73.1, 87.3)
Week 24	111	96 (86.5)	(78.7, 92.2)	19	11 (57.9)	(33.5, 79.7)	130	107 (82.3)	(74.6, 88.4)
Week 32	111	96 (86.5)	(78.7, 92.2)	18	11 (61.1)	(35.7, 82.7)	129	107 (82.9)	(75.3, 89.0)
Week 40	111	97 (87.4)	(79.7, 92.9)	17	12 (70.6)	(44.0, 89.7)	128	109 (85.2)	(77.8, 90.8)
Week 52	108	95 (88.0)	(80.3, 93.4)	17	10 (58.8)	(32.9, 81.6)	125	105 (84.0)	(76.4, 89.9)

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter will be excluded from the analysis.

Proportion of subjects at each visit is summarized by initial dose.

The target values for category I, II, III, History of Coronary Artery Disease and Heterozygous familial hypercholesterolemia subjects are < 160 mg/dL, < 140 mg/dL, <120 mg/dL, <100 mg/dL and <100 mg/dL in LDL-C.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration; CI= Confidence interval

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2041pr0ldlc0goal.rtf

表 2.7.3-23の脚注の和訳
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
各時点の達成率を開始用量別に要約した。
LDL-C の目標の達成の有無は、LDL-C のベースラインのカテゴリーに応じて決定した。
カテゴリーⅠ、Ⅱ、Ⅲ、冠動脈疾患の既往及び FeFH を有する被験者の目標値は、それぞれ LDL-C < 160 mg/dL、LDL-C < 140 mg/dL、LDL-C <120 mg/dL、LDL-C <100 mg/dL 及び LDL-C <100 mg/dL である。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与、CI＝信頼区間

C Confidential

LDL-C 以外の脂質パラメータのベースラインからの変化率の推移

治療期52週時までの TC、HDL-C、non-HDL-C、TG 及び Apo B のベースラインからの変化率を[付録 2.7.3-20]～[付録 2.7.3-24]に、経時的推移を[付録 2.7.3-25]～[付録 2.7.3-39]に示す。

TC のベースラインからの変化率は、治療期4週時に全体で-21.4%（EZ10+RS2.5群：-22.1%、EZ10+RS5群：-17.3%）の低下を示し、その後の評価時点でも同程度の低下率で推移し、治療期52週時に全体で-20.7%（EZ10+RS2.5群：-21.7%、EZ10+RS5群：-14.3%）の低下と効果は持続した。

HDL-C は、治療期4週時からわずかに上昇し、治療期12週時に全体で6.6%（EZ10+RS2.5群：7.6%、EZ10+RS5群：1.5%）の上昇を示し、治療期52週時に全体で3.8%（EZ10+RS2.5群：4.2%、EZ10+RS5群：1.8%）と効果は持続した。

non-HDL-C のベースラインからの変化率は、治療期4週時に全体で-30.2%（EZ10+RS2.5群：-31.4%、EZ10+RS5群：-23.7%）の低下を示し、その後の評価時点でも同程度の低下率で推移し、治療期52週時に全体で-28.8%（EZ10+RS2.5群：-30.3%、EZ10+RS5群：-18.8%）の低下と効果は持続した。

TG は、EZ10+RS2.5群及び全体で、ベースラインと比較して治療期52週時まで低下したが、EZ10+RS2.5群では治療期40週時以降、全体では治療期32週時以降、低下は小さくなった。EZ10+RS5群では、治療期52週間を通して TG のベースラインからの低下はみられなかった。

Apo B のベースラインからの変化率は、治療期12週時に全体で-26.7%（EZ10+RS2.5群：-28.5%、EZ10+RS5群：-16.5%）の低下を示し、治療期52週時に全体で-26.7%（EZ10+RS2.5群：-27.8%、EZ10+RS5群：-19.3%）の低下と効果は持続した。

hs-CRP のベースラインからの変化率の推移

hs-CRP は測定値のばらつきが非常に大きかったため、事後解析として実施した幾何平均に基づくベースラインからの変化率を[付録 2.7.3-40]に示す。事前に規定した治療期52週時までの hs-CRP のベースラインからの変化率及び経時的推移は[資料5.3.5.2.1: P833]に示す。

幾何平均に基づく hs-CRP のベースラインからの低下は、EZ10+RS2.5群及び全体で治療期12週時から52週時まで持続した。

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1　部分集団（FH を除く）における有効性

国内第Ⅲ相試験（P832及び P833）ごとに、LDL-C のベースラインからの変化率を、年齢（65歳未満、65歳以上）、性別、前治療の脂質異常症治療薬［P832：なし、スタチン（その他の脂質異常症治療薬の使用の有無を問わない）、スタチン以外のみ、P833：EZ10、RS2.5、RS5］、糖尿病（有・無）、高血圧症（有・無）、ベースライン LDL-C（中央値以下、中央値超）及びリスクカテゴリー（P832：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、P833：Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、冠動脈疾患の既往）の部分集団別に検討した。FH については次項で述べることとした。P832では、主要評価項目である治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率を、P833では、治療期52週時の LDL-C のベースラインからの変化率を用いて検討した。なお、部分集団別の結果の解釈は、評価症例数が限られているため、慎重に行う必要

C Confidential

がある。

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

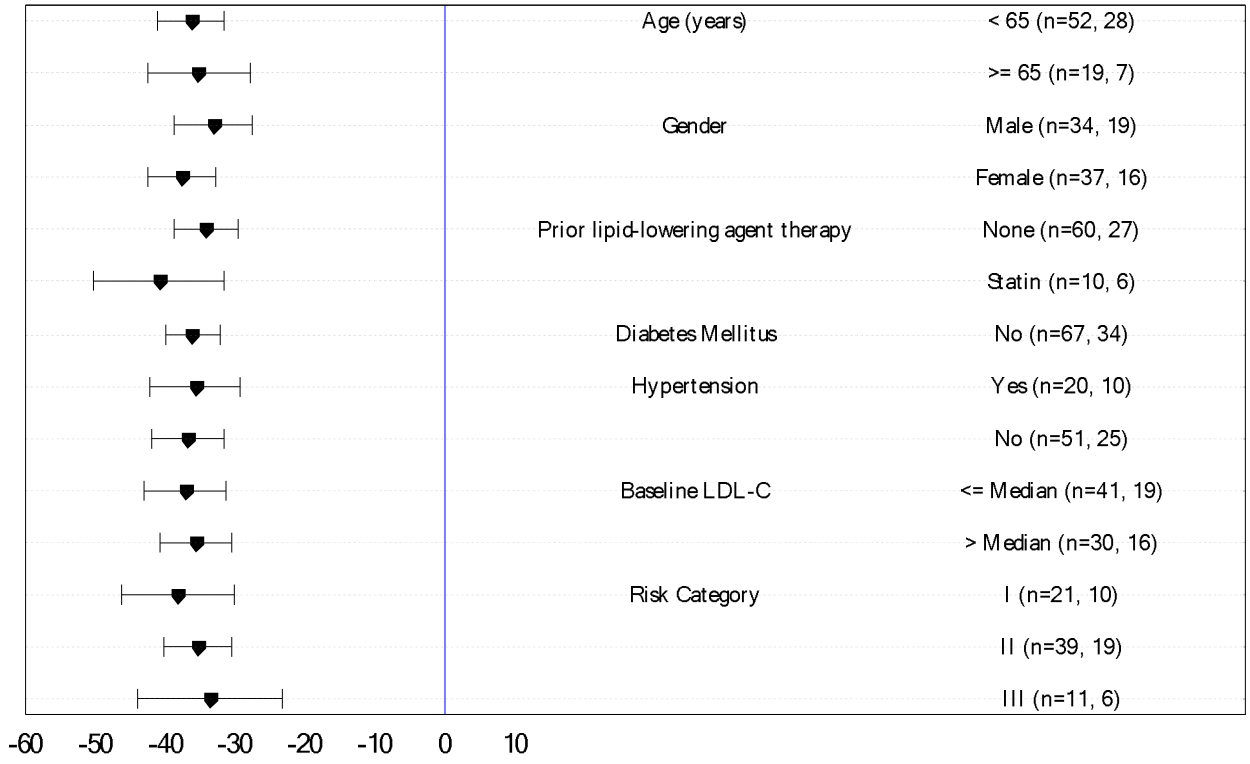
各部分集団別の結果を[付録 2.7.3-41]～[付録 2.7.3-56]に、各部分集団のフォレストプロットを[図 2.7.3-7]～[図 2.7.3-10]に示す。

EZ+RS 併用群の LDL-C 低下効果は、検討したすべての部分集団において、対応する単剤群と比較して優れていた。前治療の脂質異常症治療薬がスタチン以外の被験者及び糖尿病を有する被験者の集団については、評価例数が少なかったため、ロバスト回帰分析の結果が得られなかった。また、各部分集団の LDL-C のベースラインからの変化率は、部分集団間で大きな違いはなかった。

C Confidential

図 2.7.3-7　　治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差
（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS2.5 群 vs EZ10 群）（FAS）（P832）

Difference of Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in LDL-C (mg/dL) at Week 12 by Subgroup
EZ10 + RS2.5 vs EZ10
(Full Analysis Set) [P832]

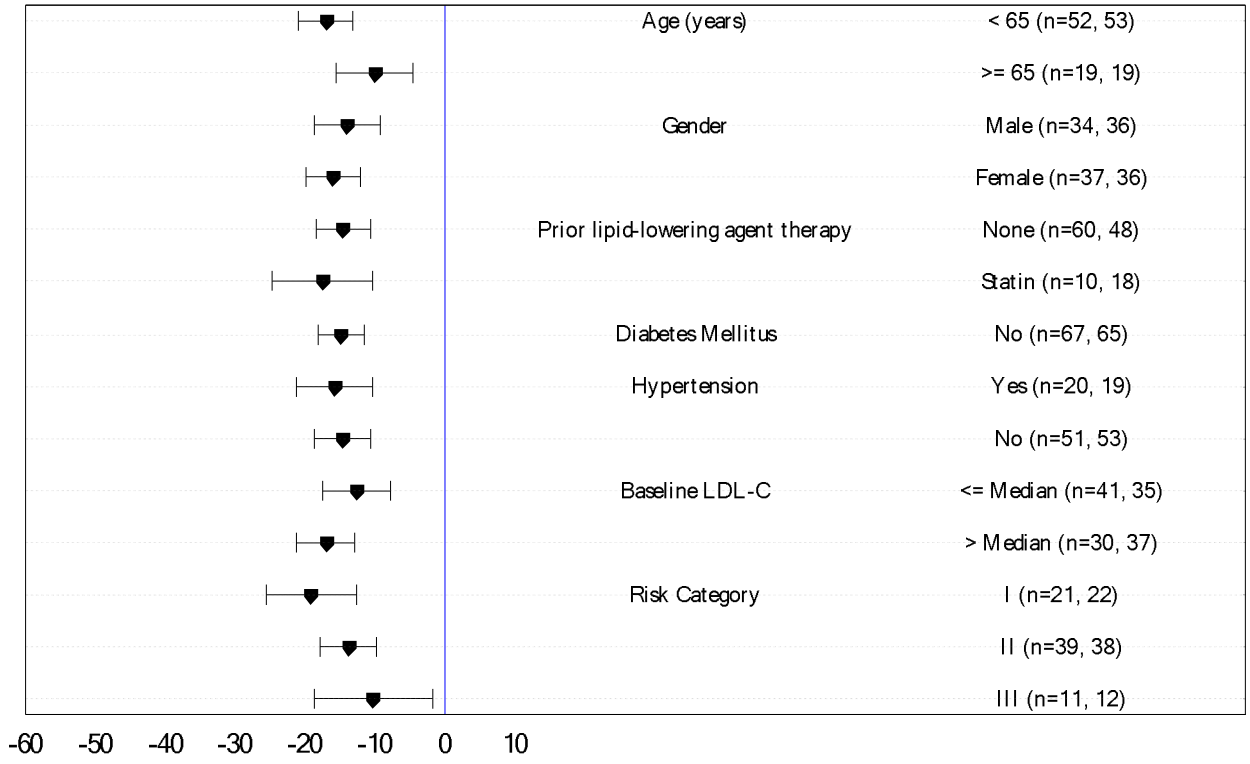


RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5301pr0pchg0forestplot0comp1.rtf

Confidential

図 2.7.3-8　　治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差
（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS2.5 群 vs RS2.5 群）（FAS）（P832）

Difference of Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in LDL-C (mg/dL) at Week 12 by Subgroup
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5
(Full Analysis Set) [P832]

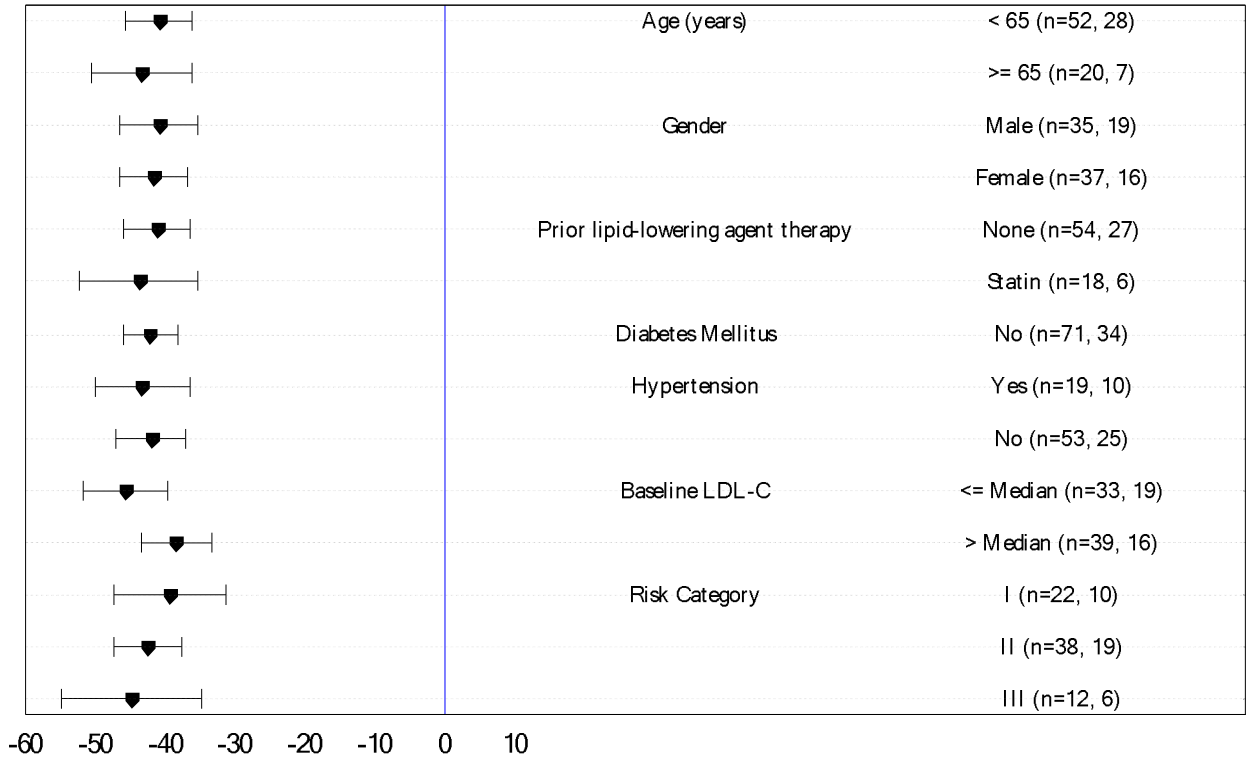


RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5302pr0pchg0forestplot0comp2.rtf

C Confidential

図 2.7.3-9　　治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差
（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS5 群 vs EZ10 群）（FAS）（P832）

Difference of Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in LDL-C (mg/dL) at Week 12 by Subgroup
EZ10 + RS5 vs EZ10
(Full Analysis Set) [P832]

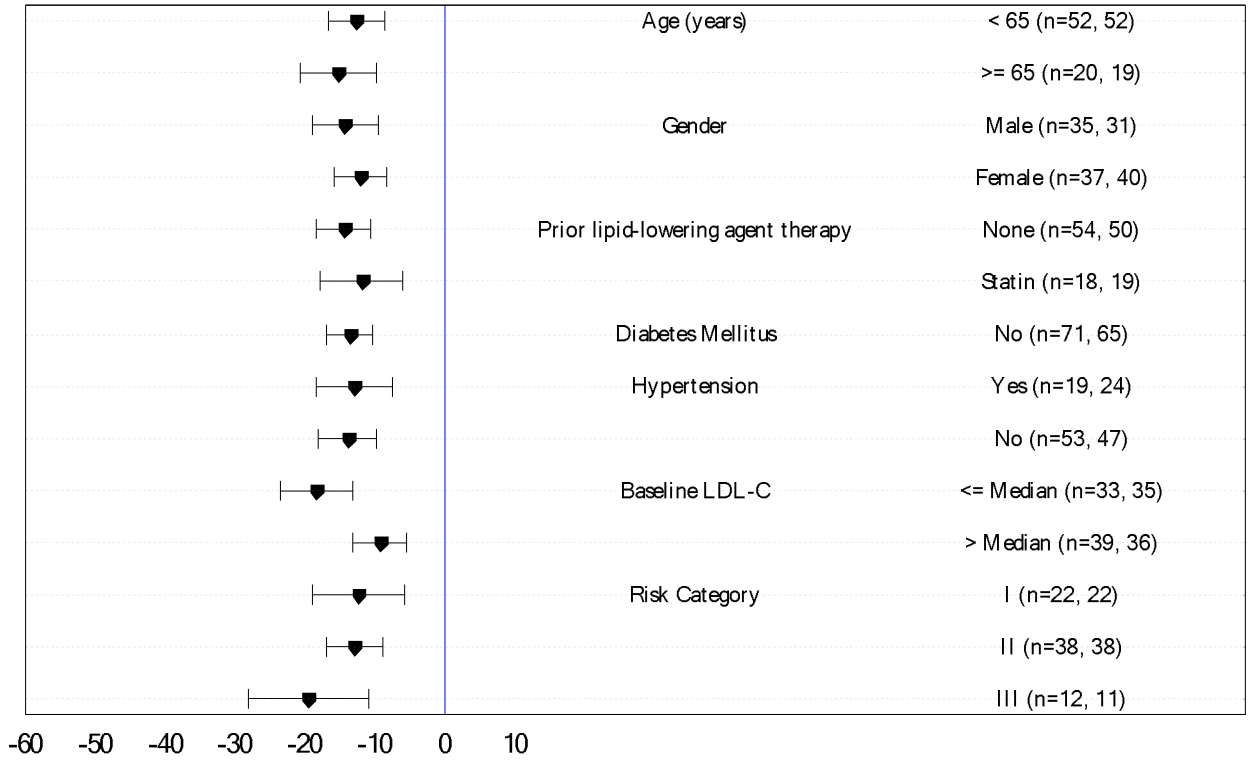


RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5303pr0pchg0forestplot0comp3.rtf

C Confidential

図 2.7.3-10　治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率の投与群間差
（M 推定値±標準誤差）（部分集団：EZ10+RS5 群 vs RS5 群）（FAS）（P832）

Difference of Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in LDL-C (mg/dL) at Week 12 by Subgroup
EZ10 + RS5 vs RS5
(Full Analysis Set) [P832]



RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5304pr0pchg0forestplot0comp4.rtf

C Confidential

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

治療期52週時の各部分集団の LDL-C のベースラインからの変化率を[付録 2.7.3-57]に、治療期4週時、12週時、20週時、24週時、32週時及び40週時の各部分集団の LDL-C のベースラインからの変化率を[付録 2.7.3-58]～[付録 2.7.3-63]に示す。

いずれの部分集団においても、LDL-C の平均値は投与後の各評価時点でベースライン時よりも低下し、治療期4週時から52週時まで持続した。年齢、性別、糖尿病及び高血圧症の有無別では、各部分集団間で治療期52週時のベースラインからの変化率に違いはみられなかった。前治療の脂質異常症治療薬別（EZ10、RS2.5又は RS5）では、治療期52週時のベースラインからの変化率において、前治療が EZ10であった被験者と RS（RS2.5又は RS5）であった被験者の間で違いがみられた。この違いは、EZ と RS の上乗せ効果の違いによるものと考えられ、EZ10を上乗せした群である RS2.5群及び RS5群の間では違いはみられなかった。ベースライン LDL-C 別（中央値以下、中央値超）では、治療期52週時のベースラインからの変化率は「中央値以下」に比べて「中央値超」で若干大きかった。冠動脈疾患リスクカテゴリー別（カテゴリーⅠ、Ⅱ、Ⅲ、冠動脈疾患の既往）では、カテゴリーⅠのベースラインからの低下が最も大きかった。カテゴリーⅡ、Ⅲ及び冠動脈疾患の既往の各部分集団のベースラインからの変化率に大きな違いはみられなかった。

2.7.3.3.3.2　　FH 患者に対する有効性

P832では FH 患者を組入れ対象外としたため、FH 患者に対する有効性は、P833の結果に基づき評価した。P833の HeFH 被験者における治療期52週時の LDL-C のベースラインからの変化率を[付録 2.7.3-57]に、治療期4週時、12週時、20週時、24週時、32週時及び40週時の LDL-C のベースラインからの変化率を[付録 2.7.3-58]～[付録 2.7.3-63]に示す。

P833試験では、HeFH と診断された被験者36例が組み入れられた。これらの被験者は、前治療の脂質異常症治療薬の種類により、EZ10+RS2.5群に26例、EZ10+RS5群に10例が割り付けられた。HeFH 被験者の LDL-C のベースラインの平均値（標準偏差：SD）は、140.6 mg/dL（41.4）［EZ10+RS2.5群：140.4 mg/dL（45.3）、EZ10+RS5群：141.2 mg/dL（26.4）］であった。HeFH 被験者の LDL-C のベースラインからの変化率（95%CI）は、治療期4週時に全体で-24.7%（-29.5、-19.9）［EZ10+RS2.5群：-24.0%（-29.6、-18.4）、EZ10+RS5群：-26.5%（-37.7、-15.3）］の低下を示し、その後の評価時点でも同程度の低下率で推移し、治療期52週時に全体で-26.1%（-31.6、-20.6）［EZ10+RS2.5群：-28.8%（-35.4、-22.1）、EZ10+RS5群：-17.0%（-23.6、-10.4）］の低下と効果は持続した。

C Confidential

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

EZ は、1日1回10 mg の用法・用量で承認されている。これまでに得られているスタチンとの併用投与時の臨床成績[資料5.4: 10]、[資料5.4: 8]、[資料5.4: 9]、[資料5.4: 11]等において、EZ の用量が10 mg で一貫した有効性及び良好な忍容性が示唆されていることから、本剤に配合する EZ の用量を10 mg とした。一方、RS の臨床開始用量は、1日1回2.5 mg であり、早期に LDL-C を低下させる必要がある場合には5 mg より開始できる。高コレステロール血症の患者には、投与4週以降に LDL-C の低下が不十分な場合には漸次10 mg まで、FH 患者などの重症患者に限り、1日最大20 mg まで増量可能である。本邦における使用実態調査の結果では、EZ と RS 併用時の用量（EZ/RS）の組合せは、高コレステロール血症患者（FH 患者を含む）では10 mg/2.5 mg と10 mg/5 mg の2用量で全体の約90%を占めており、FH 患者に限っても10 mg/5 mg と10 mg/2.5 mg で全体の約59%と使用割合が高いことから、この2つの組合せを本剤の用量として選択することが妥当であると考えた[2.5.1.3.3 項]。

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）では、高コレステロール血症患者を対象に、EZ10、RS2.5又は RS5の単剤投与時と EZ と RS 併用時の有効性を比較検討した。有効性の主要評価項目である治療期12週時における LDL-C のベースラインからの変化率において、EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群は、いずれも対応する RS 単剤群又は EZ 単剤群と比較して統計的に有意な低下（RS 単剤群と比較して、それぞれ-13.3%、-14.8%、EZ 単剤群と比較して、それぞれ-35.9%、-41.8%）を示し、優越性が確認された。さらに、本剤の高用量に相当する EZ10+RS5群は、本剤の低用量に相当する EZ10+RS2.5群よりも優れた LDL-C 低下効果（-5.9%）を示した[2.7.3.3.2.1 項]。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）では、EZ10又は RS（RS2.5又は RS5）単剤治療で脂質管理目標値に達していない高コレステロール血症患者及び FH 患者を対象に、EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5の長期投与時の有効性を検討した。有効性の評価項目である治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率において、EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5は優れた LDL-C 低下作用を示し、その効果は減弱することなく持続した[2.7.3.3.2.2 項]。

以上の試験成績からも、本剤の用量は EZ/RS として10 mg/2.5 mg 又は10 mg/5 mg を選択することが妥当と考える。なお、安全性を含めた用量の設定根拠については[1.8.2 項]で述べる。

2.7.3.5　　効果の持続、耐薬性

P833では、LDL-C、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの変化率並びに LDL-C の脂質管理目標値の達成率を有効性評価項目として、治療期52週時までの有効性を検討した。

その結果、治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率は、治療期4週時に全体で-32.9%の低下を示した後、おおむね一定に推移し、治療期52週時に全体で-32.5%と効果が持続した[表 2.7.3-21]。LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、治療期4週時に全体で82.8%、治療期52週時に全体で84.0%を示した[表 2.7.3-23]。

LDL-C 以外の脂質パラメータ（TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B）についても、EZ10+RS5

C Confidential

群の TG を除き、最初の評価時点から効果が認められ、その効果は治療期52週時まで持続した。また、hs-CRP についても治療期12週時点から効果が認められ（幾何平均に基づく変化率）、その効果は治療期52週時まで持続した。

C Confidential

2.7.3.6　　付録

付録 2.7.3-1　被験者の内訳（全割付被験者）（P832）
Disposition of Subjects (All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized											129	
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
Trial Disposition												
Completed	35	(100.0)	71	(98.6)	71	(100.0)	67	(94.4)	70	(97.2)	314	(97.8)
Discontinued	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	4	(5.6)	2	(2.8)	7	(2.2)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(2.8)	4	(1.2)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.												
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration												

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-dsplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1003gr0disposition.rtf

付録 2.7.3-1の脚注の和訳
最終の被験者の記録に基づき各被験者は試験完了/中止（中止理由）の内訳ごとに1例として集計した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

付録 2.7.3-2　被験者の内訳（全割付被験者）（52 週時）（P833）
Disposition of Subjects (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
Trial Disposition						
Completed	109	(95.6)	19	(90.5)	128	(94.8)
Discontinued	5	(4.4)	2	(9.5)	7	(5.2)
Adverse Event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
Protocol Violation	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
Subject Moved	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
Withdrawal By Subject	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration						
Subjects are summarized by initial dose.						

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-dsplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1004pr0disposition.rtf

付録 2.7.3-2の脚注の和訳
最終の被験者の記録に基づき各被験者は試験完了/中止（中止理由）の内訳ごとに1例として集計した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

Confidential

付録 2.7.3-3　FAS の採否の内訳（全割付被験者）（P832）
Number of Subjects Included and Excluded from Full Analysis Set (All Subjects Randomized) [P832]

Description	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized Subjects	35		72		71		71		72		321	
Included in the analysis of FAS population	35	(100.00)	72	(100.00)	71	(100.00)	71	(100.00)	72	(100.00)	321	(100.00)
Excluded from the FAS population	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)
FAS population: Full Analysis Set population RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration												

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1004pr0ex0population0fas.rtf

付録 2.7.3-3の脚注の和訳
FAS population：最大の解析対象集団
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

付録 2.7.3-4　ASaT の採否の内訳（全割付被験者）（P832）
Number of Subjects Included and Excluded from All Subjects as Treated Population (All Subjects Randomized) [P832]

Description	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomized Subjects	35		72		71		71		72		321	
Included in the analysis of ASaT population	35	(100.00)	72	(100.00)	71	(100.00)	71	(100.00)	72	(100.00)	321	(100.00)
Excluded from the ASaT population	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)	0	(0.00)

ASaT population: All Subjects as Treated population

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1005pr0ex0population0asat.rtf

付録 2.7.3-4の脚注の和訳

ASaT population：治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した全被験者

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

付録 2.7.3-5　FAS の採否の内訳（全割付被験者）（52 週時）（P833）
Number of Subjects Included or Excluded From Full Analysis Set (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

Description	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Allocated Subjects	114		21		135	
Included in the Analysis of FAS Population	114	100.0	21	100.0	135	100.0
Excluded from the FAS Population	0	0.0	0	0.0	0	0.0

FAS=Full Analysis Set
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1005pr0num0exclude0fas.rtf

付録 2.7.3-5の脚注の和訳
FAS＝最大の解析対象集団
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

C Confidential

付録 2.7.3-6　ASaT の採否の内訳（全割付被験者）（52 週時）（P833）
Number of Subjects Included or Excluded From All Subjects as Treated (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

Description	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Allocated Subjects	114		21		135	
Included in the Analysis of ASaT Population	114	100.0	21	100.0	135	100.0
Excluded from the ASaT Population	0	0.0	0	0.0	0	0.0

ASaT=All Subjects as Treated
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1006pr0num0exclude0asat.rtf

付録 2.7.3-6の脚注の和訳
ASaT＝治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した全被験者
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

C Confidential

付録 2.7.3-7　被験者背景（家族性高コレステロール血症の有無）（全割付被験者）（P833）
Subject Characteristics by Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Category (All Allocated Subjects) [P833]

	With HeFH		Without HeFH		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	36		99		135	
Gender						
Male	14	(38.9)	51	(51.5)	65	(48.1)
Female	22	(61.1)	48	(48.5)	70	(51.9)
Age (<65, ≥65 years)						
< 65	34	(94.4)	58	(58.6)	92	(68.1)
>= 65	2	(5.6)	41	(41.4)	43	(31.9)
Age (years)						
20 to 29	2	(5.6)	0	(0.0)	2	(1.5)
30 to 39	6	(16.7)	2	(2.0)	8	(5.9)
40 to 49	11	(30.6)	7	(7.1)	18	(13.3)
50 to 59	12	(33.3)	29	(29.3)	41	(30.4)
60 to 64	3	(8.3)	20	(20.2)	23	(17.0)
65 to 74	2	(5.6)	35	(35.4)	37	(27.4)
>=75	0	(0.0)	6	(6.1)	6	(4.4)
n	36		99		135	
Mean	47.4		60.9		57.3	
SD	11.2		9.2		11.4	
Median	49		62		58	
Range	20 to 69		32 to 76		20 to 76	
Height (cm)						
n	36		99		135	
Mean	161.9		161.4		161.5	
SD	9.6		9.0		9.1	
Median	163.3		162.1		162.3	
Range	145.0 to 180.4		141.8 to 182.6		141.8 to 182.6	
Weight (kg)						
n	36		99		135	
Mean	60.9		65.6		64.3	
SD	12.0		12.8		12.7	
Median	63.3		64.0		63.9	
Range	40.9 to 92.8		43.4 to 110.2		40.9 to 110.2	
Race						
Japanese	36	(100.0)	99	(100.0)	135	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	36	(100.0)	99	(100.0)	135	(100.0)

C Confidential

Subject Characteristics by Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Category (All Allocated Subjects) [P833]

	With HeFH		Without HeFH		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior lipid-lowering agent therapy						
EZ10	7	(19.4)	53	(53.5)	60	(44.4)
RS2.5	19	(52.8)	35	(35.4)	54	(40.0)
RS5	10	(27.8)	11	(11.1)	21	(15.6)
Diabetes mellitus						
Yes	2	(5.6)	38	(38.4)	40	(29.6)
No	34	(94.4)	61	(61.6)	95	(70.4)
Hypertension						
Yes	10	(27.8)	46	(46.5)	56	(41.5)
No	26	(72.2)	53	(53.5)	79	(58.5)
Management Category						
Category I	0	(0.0)	10	(10.1)	10	(7.4)
Category II	0	(0.0)	26	(26.3)	26	(19.3)
Category III	0	(0.0)	53	(53.5)	53	(39.3)
History of CAD	0	(0.0)	10	(10.1)	10	(7.4)
Duration of Primary Disease (years)						
n	36		99		135	
Mean	4.5		8.3		7.3	
SD	4.4		7.1		6.7	
Median	3.3		6.5		5.7	
Range	0.0 to 15.8		0.1 to 32.8		0.0 to 32.8	

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg
CAD = Coronary artery disease
HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1009pr0baseline0characteristics10hefh.rtf

付録 2.7.3-7の脚注の和訳
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg
CAD＝冠動脈疾患
HeFH＝ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症

Confidential

付録 2.7.3-8　脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値（家族性高コレステロール血症の有無）（全割付被験者）（P833）

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Parameters by Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Category at Baseline (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

	With HeFH	Without HeFH	Total
Subjects in population	36	99	135
LDL-C (mg/dL)			
n	36	99	135
Mean	150.3	140.6	143.2
SD	48.3	28.6	35.0
Median	142.8	136.0	137.6
Range	81.6 to 275.2	86.2 to 253.6	81.6 to 275.2
Total Cholesterol (mg/dL)			
n	36	99	135
Mean	227.3	224.2	225.0
SD	50.0	30.7	36.7
Median	216.5	223.0	222.0
Range	138.0 to 368.0	165.0 to 327.0	138.0 to 368.0
HDL-C (mg/dL)			
n	36	99	135
Mean	58.7	57.6	57.9
SD	13.4	11.7	12.2
Median	56.0	57.0	57.0
Range	35.0 to 91.0	32.0 to 83.0	32.0 to 91.0
Non-HDL-C (mg/dL)			
n	36	99	135
Mean	168.6	166.5	167.1
SD	49.4	30.4	36.2
Median	159.5	161.0	161.0
Range	94.0 to 314.0	110.0 to 277.0	94.0 to 314.0
Apolipoprotein B (mg/dL)			
n	36	99	135
Mean	114.9	116.7	116.2
SD	34.1	19.1	23.9
Median	105.0	116.0	113.0
Range	74.0 to 224.0	83.0 to 184.0	74.0 to 224.0
Triglycerides (mg/dL)			
n	36	99	135
Mean	91.7	130.5	120.1
SD	42.8	61.5	59.5
Median	83.0	121.0	106.0
Range	32.0 to 194.0	44.0 to 451.0	32.0 to 451.0
hs-CRP (ng/mL)			
n	36	99	135

C Confidential

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Parameters by Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Category at Baseline (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

	With HeFH	Without HeFH	Total
hs-CRP (ng/mL)			
Mean	2799.2	1241.1	1656.6
SD	14308.6	2134.5	7568.8
Median	234.0	550.0	484.0
Range	25.5 to 86200.0	61.0 to 18000.0	25.5 to 86200.0

HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia
SD = Standard Deviation.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1071pr0lipid0other0characteristics0hefh.rtf

付録 2.7.3-8の脚注の和訳
HeFH＝ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
SD＝標準偏差

Confidential

付録 2.7.3-9　被験者背景（前治療の脂質異常症治療薬の種類別）（全割付被験者）（P833）
Subject Characteristics by Prior Lipid Lowering Medication Category (All Allocated Subjects) [P833]

Treatment group	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5		EZ10 + RS2.5 or EZ10 + RS5		Total	
Prior medication	EZ10		RS2.5		RS5		RS Total			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	60		54		21		75		135	
Gender										
Male	31	(51.7)	22	(40.7)	12	(57.1)	34	(45.3)	65	(48.1)
Female	29	(48.3)	32	(59.3)	9	(42.9)	41	(54.7)	70	(51.9)
Age (<65, ≥65 years)										
< 65	40	(66.7)	35	(64.8)	17	(81.0)	52	(69.3)	92	(68.1)
>= 65	20	(33.3)	19	(35.2)	4	(19.0)	23	(30.7)	43	(31.9)
Age (years)										
20 to 29	1	(1.7)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	2	(1.5)
30 to 39	2	(3.3)	2	(3.7)	4	(19.0)	6	(8.0)	8	(5.9)
40 to 49	4	(6.7)	10	(18.5)	4	(19.0)	14	(18.7)	18	(13.3)
50 to 59	22	(36.7)	14	(25.9)	5	(23.8)	19	(25.3)	41	(30.4)
60 to 64	11	(18.3)	8	(14.8)	4	(19.0)	12	(16.0)	23	(17.0)
65 to 74	16	(26.7)	18	(33.3)	3	(14.3)	21	(28.0)	37	(27.4)
>=75	4	(6.7)	1	(1.9)	1	(4.8)	2	(2.7)	6	(4.4)
n	60		54		21		75		135	
Mean	59.2		57.1		52.4		55.8		57.3	
SD	10.6		11.1		13.3		11.9		11.4	
Median	60		59		52		56		58	
Range	25 to 76		20 to 75		30 to 76		20 to 76		20 to 76	
Height (cm)										
n	60		54		21		75		135	
Mean	161.5		160.7		163.7		161.5		161.5	
SD	9.4		8.2		10.6		9.0		9.1	
Median	161.2		161.4		164.1		162.4		162.3	
Range	145.0 to 182.6		145.0 to 175.6		141.8 to 181.8		141.8 to 181.8		141.8 to 182.6	
Weight (kg)										
n	60		54		21		75		135	
Mean	65.1		62.9		65.8		63.7		64.3	
SD	13.1		10.7		16.3		12.5		12.7	
Median	64.5		63.3		66.0		63.5		63.9	
Range	40.9 to 95.9		45.0 to 92.8		41.0 to 110.2		41.0 to 110.2		40.9 to 110.2	
Race										
Japanese	60	(100.0)	54	(100.0)	21	(100.0)	75	(100.0)	135	(100.0)

C Confidential

Subject Characteristics by Prior Lipid Lowering Medication Category (All Allocated Subjects) [P833]

Treatment group	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5		EZ10 + RS2.5 or EZ10 + RS5		Total	
Prior medication	EZ10		RS2.5		RS5		RS Total			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Ethnicity										
NOT HISPANIC OR LATINO	60	(100.0)	54	(100.0)	21	(100.0)	75	(100.0)	135	(100.0)
Diabetes mellitus										
Yes	17	(28.3)	18	(33.3)	5	(23.8)	23	(30.7)	40	(29.6)
No	43	(71.7)	36	(66.7)	16	(76.2)	52	(69.3)	95	(70.4)
Hypertension										
Yes	24	(40.0)	24	(44.4)	8	(38.1)	32	(42.7)	56	(41.5)
No	36	(60.0)	30	(55.6)	13	(61.9)	43	(57.3)	79	(58.5)
Management Category										
Category I	9	(15.0)	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)	10	(7.4)
Category II	16	(26.7)	8	(14.8)	2	(9.5)	10	(13.3)	26	(19.3)
Category III	25	(41.7)	22	(40.7)	6	(28.6)	28	(37.3)	53	(39.3)
History of CAD	3	(5.0)	4	(7.4)	3	(14.3)	7	(9.3)	10	(7.4)
Heterozygous familial hypercholesterolemia										
Yes	7	(11.7)	19	(35.2)	10	(47.6)	29	(38.7)	36	(26.7)
No	53	(88.3)	35	(64.8)	11	(52.4)	46	(61.3)	99	(73.3)
Duration of Primary Disease (years)										
n	60		54		21		75		135	
Mean	7.6		7.5		6.0		7.0		7.3	
SD	7.6		6.2		5.1		5.9		6.7	
Median	5.6		5.9		5.8		5.8		5.7	
Range	0.1 to 32.8		0.0 to 27.7		0.5 to 20.8		0.0 to 27.7		0.0 to 32.8	

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
CAD = Coronary artery disease
Subjects are summarized by initial dose.
RS total in prior medication is RS2.5 and RS5
Total in treatment group is EZ10+RS2.5 and EZ10+RS5

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1010pr0baseline0characteristics0prll.rtf

付録 2.7.3-9の脚注の和訳
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
CAD＝冠動脈疾患
被験者は開始用量別に集計した。
RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計
Total は EZ10 + RS2.5群及び EZ10 + RS5群の合計

Confidential

付録 2.7.3-10 脂質関連パラメータ及び hs-CRP のベースライン値
（前治療の脂質異常症治療薬の種類別）（全割付被験者）（P833）
Subject Characteristics of Lipid and Other Related Parameters by Prior Lipid Lowering Medication Category at Baseline (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

Treatment group	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5	EZ10 + RS2.5 or EZ10 + RS5	Total
Prior medication	EZ10	RS2.5	RS5	RS Total	
Subjects in population	60	54	21	75	135
LDL-C (mg/dL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	154.5	129.3	146.6	134.1	143.2
SD	33.5	28.3	43.0	33.7	35.0
Median	148.9	123.5	142.2	126.2	137.6
Range	107.2 to 261.2	81.6 to 241.4	86.2 to 275.2	81.6 to 275.2	81.6 to 275.2
Total Cholesterol (mg/dL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	236.7	212.0	224.8	215.6	225.0
SD	34.5	30.5	46.6	35.8	36.7
Median	234.5	209.5	222.0	211.0	222.0
Range	171.0 to 341.0	138.0 to 301.0	166.0 to 368.0	138.0 to 368.0	138.0 to 368.0
HDL-C (mg/dL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	56.5	60.1	56.3	59.1	57.9
SD	10.9	12.9	13.4	13.1	12.2
Median	57.0	59.0	54.0	57.0	57.0
Range	33.0 to 80.0	32.0 to 83.0	39.0 to 91.0	32.0 to 91.0	32.0 to 91.0
Non-HDL-C (mg/dL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	180.3	151.9	168.4	156.5	167.1
SD	33.2	28.6	47.4	35.3	36.2
Median	178.0	148.0	160.0	149.0	161.0
Range	122.0 to 277.0	94.0 to 256.0	110.0 to 314.0	94.0 to 314.0	94.0 to 314.0
Apolipoprotein B (mg/dL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	123.3	106.1	122.0	110.5	116.2
SD	20.6	18.5	34.6	24.9	23.9
Median	119.5	104.0	118.0	106.0	113.0
Range	83.0 to 184.0	74.0 to 162.0	84.0 to 224.0	74.0 to 224.0	74.0 to 224.0
Triglycerides (mg/dL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	130.3	113.0	109.2	111.9	120.1
SD	74.3	41.1	48.7	43.0	59.5
Median	114.0	108.5	102.0	105.0	106.0
Range	32.0 to 451.0	40.0 to 203.0	40.0 to 194.0	40.0 to 203.0	32.0 to 451.0

C Confidential

Subject Characteristics of Lipid and Other Related Parameters by Prior Lipid Lowering Medication Category at Baseline (All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

Treatment group	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5	EZ10 + RS2.5 or EZ10 + RS5	Total
Prior medication	EZ10	RS2.5	RS5	RS Total	
hs-CRP (ng/mL)					
n	60	54	21	75	135
Mean	1051.4	2694.6	716.7	2140.8	1656.6
SD	1340.9	11864.5	740.8	10088.0	7568.8
Median	616.0	339.0	350.0	345.0	484.0
Range	25.5 to 7510.0	25.5 to 86200.0	88.0 to 2810.0	25.5 to 86200.0	25.5 to 86200.0

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
RS total in prior medication is RS2.5 and RS5.
Total in treatment group is EZ10+RS2.5 and EZ10+RS5. SD = Standard Deviation.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1072pr0lipid0other0characteristics0prll.rtf

付録 2.7.3-10の脚注の和訳
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。
RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計
Total は EZ10 + RS2.5群及び EZ10 + RS5群の合計、SD＝標準偏差

C Confidential

付録 2.7.3-11 cLDA モデルを用いた解析の残差の正規性の検定結果（FAS）（P832）

Analysis of Normality in Efficacy
(Full Analysis Set) [P832]

	Shapiro-Wilk statistics	P-value
LDL-C	0.958	<0.001
LDL (Direct)	0.967	<0.001
Total Cholesterol	0.963	<0.001
HDL-C	0.988	<0.001
Non-HDL-C	0.953	<0.001
Apolipoprotein (Apo) B	0.964	<0.001
Triglycerides†	0.965	<0.001
hs-CRP†	0.965	<0.001
The cLDA analysis model includes the response vector consisting of baseline and the values (percent change) observed at each post baseline time point, treatment, time, risk category, the interaction of time by treatment, and time by risk category as explainable variables †The cLDA analysis model includes the log-transformed baseline and log-transformed post-baseline measurements in the response vector, treatment, time, risk category, the interaction of time by treatment, and time by risk category as explainable variables.		

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\P6017pr0eff0normality.rtf

付録 2.7.3-11の脚注の和訳
反応変数ベクトルをベースライン及びベースライン後の変化率とし、投与群、時点、リスクカテゴリー、時点と投与群の交互作用及び時点とリスクカテゴリーの交互作用を説明変数とする制約付き経時測定データ解析モデル
† 反応変数ベクトルを対数変換されたベースライン及びベースライン後の値とし、投与群、時点、リスクカテゴリー、時点と投与群の交互作用及び時点とリスクカテゴリーの交互作用を説明変数とする制約付き経時測定データ解析モデル

C Confidential

付録 2.7.3-12 LDL-C の投与群ごとのベースラインからの変化量の平均値（FAS）（P832）

Change from Baseline in LDL-C (mg/dL) Over Time (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Value	Visit Time Point Value	Change from Baseline			
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	SE	Median	Range
Week 4							
EZ10	35	162.6 (23.3)	134.6 (20.2)	-28.1 (20.8)	3.5	-30.4	-53.4 to 30.0
RS2.5	72	164.5 (22.4)	101.2 (22.9)	-63.3 (24.1)	2.8	-66.9	-107.2 to 4.4
RS5	71	163.3 (23.0)	86.8 (18.7)	-76.5 (22.5)	2.7	-80.0	-116.2 to 7.4
EZ10 + RS2.5	70	160.9 (22.7)	73.3 (20.9)	-87.6 (29.5)	3.5	-89.2	-167.6 to 17.8
EZ10 + RS5	71	166.3 (22.4)	68.0 (26.2)	-98.3 (27.2)	3.2	-99.6	-157.0 to 9.8
Week 8							
EZ10	34	162.2 (23.5)	136.2 (21.4)	-26.0 (20.2)	3.5	-28.9	-56.6 to 31.8
RS2.5	70	163.8 (22.3)	98.3 (19.3)	-65.5 (21.3)	2.6	-64.8	-108.8 to 0.2
RS5	70	163.4 (23.2)	88.6 (18.9)	-74.8 (23.8)	2.8	-74.6	-142.6 to -7.6
EZ10 + RS2.5	69	160.6 (22.7)	72.0 (18.8)	-88.5 (29.1)	3.5	-88.8	-165.0 to -1.4
EZ10 + RS5	70	166.4 (22.5)	68.3 (26.8)	-98.0 (27.6)	3.3	-97.7	-156.0 to -0.2
Week 12							
EZ10	35	162.6 (23.3)	134.7 (21.2)	-27.9 (24.9)	4.2	-31.2	-79.6 to 33.4
RS2.5	70	164.0 (22.4)	101.5 (22.6)	-62.5 (25.3)	3.0	-63.9	-113.4 to 27.8
RS5	70	162.8 (22.8)	88.2 (19.2)	-74.7 (26.2)	3.1	-76.8	-115.0 to -0.2
EZ10 + RS2.5	66	160.5 (22.1)	76.9 (21.1)	-83.7 (29.9)	3.7	-85.3	-172.0 to 11.8
EZ10 + RS5	67	166.8 (22.8)	69.7 (25.9)	-97.1 (27.9)	3.4	-98.6	-157.0 to -2.6

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
SD = Standard deviation.
SE = Standard Error.
The baseline value is the last measure from Visit 1 to Visit 3.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2030pr0lb0chg0baseline0ldlc.rtf

付録 2.7.3-12の脚注の和訳
N＝ベースライン及び治験薬投与後のデータを有する被験者数
SD＝標準偏差
SE＝標準誤差
ベースライン値は来院1から来院3までの最終の測定値とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-13 LDL-C のベースラインからの変化率の パターン混合モデルによる tipping point の解析結果（12 週時）（FAS）（P832）

Tipping Point Analysis Missing Data Approach in Percent Change from Baseline for LDL-C(mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Pairwise Comparisons	p-Values for Pairwise Comparison					
Delta Value mg/dL	100	120	140	160	180	200
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Multiple imputation used for missing data values with delta value (worsening) added.						
Analysis based on primary analysis model using Rubin´s rules to obtain estimate based on imputations.						
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration						

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2039pr0tipping0point.rtf

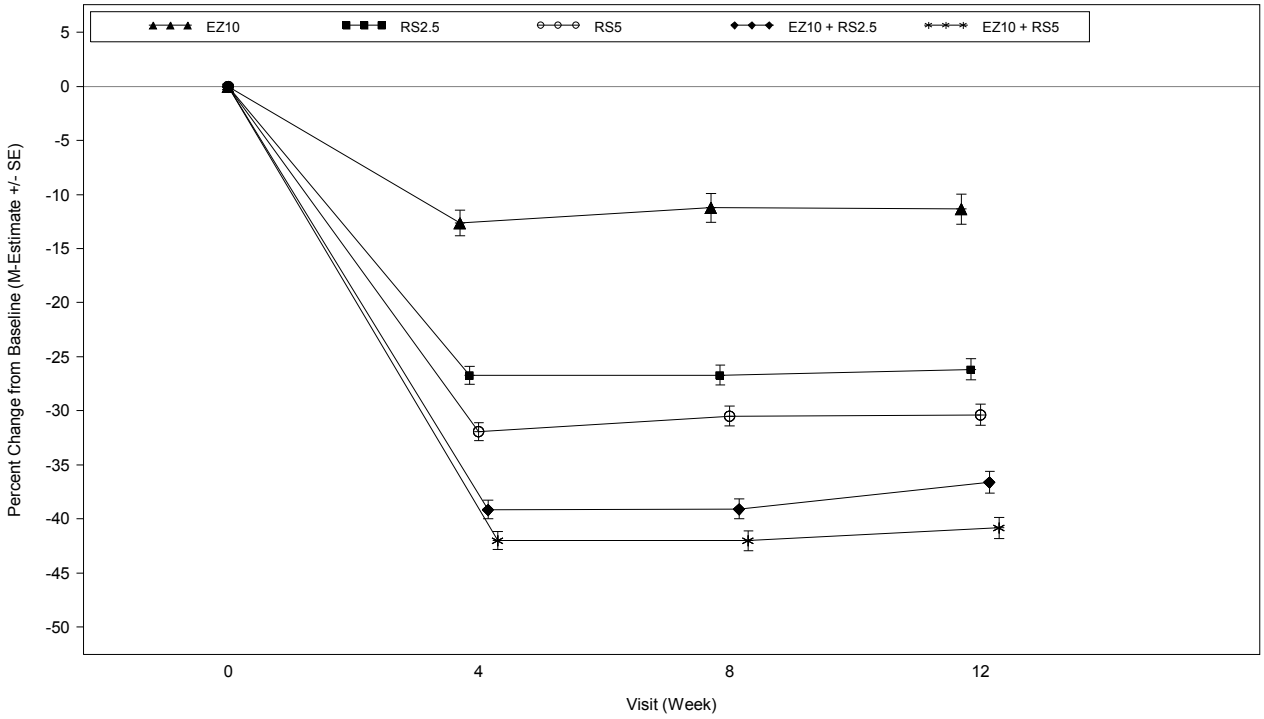
付録 2.7.3-13の脚注の和訳
多重補完法にデルタ値（悪化）を含めて欠測値を補完した。
主要な解析モデルにより Rubin の法則を用いて補完に基づく推定値を得た。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

Confidential

付録 2.7.3-14 TC のベースラインからの変化率の経時的推移

（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in Total Cholesterol (mg/dL) over Time (Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

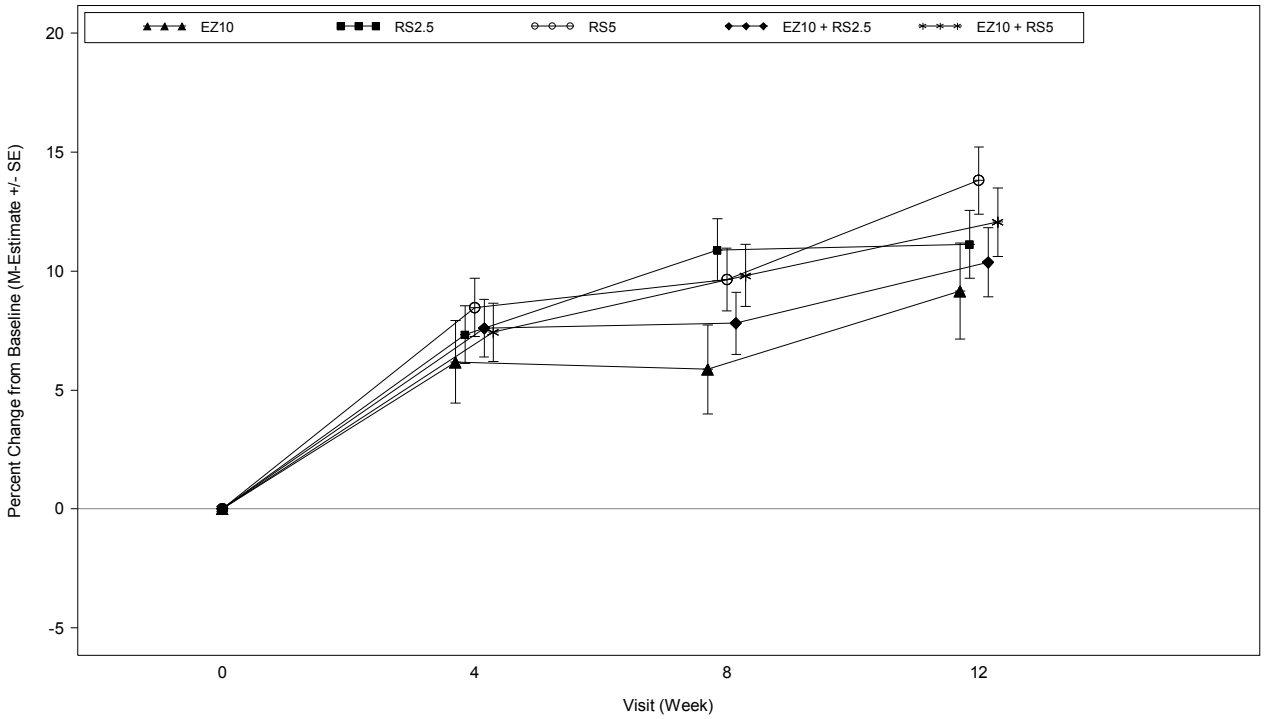
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5102pr0pchg0base0lineplot0chol.rtf

Confidential

付録 2.7.3-15 HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移

（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in HDL-C (mg/dL) over Time (Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

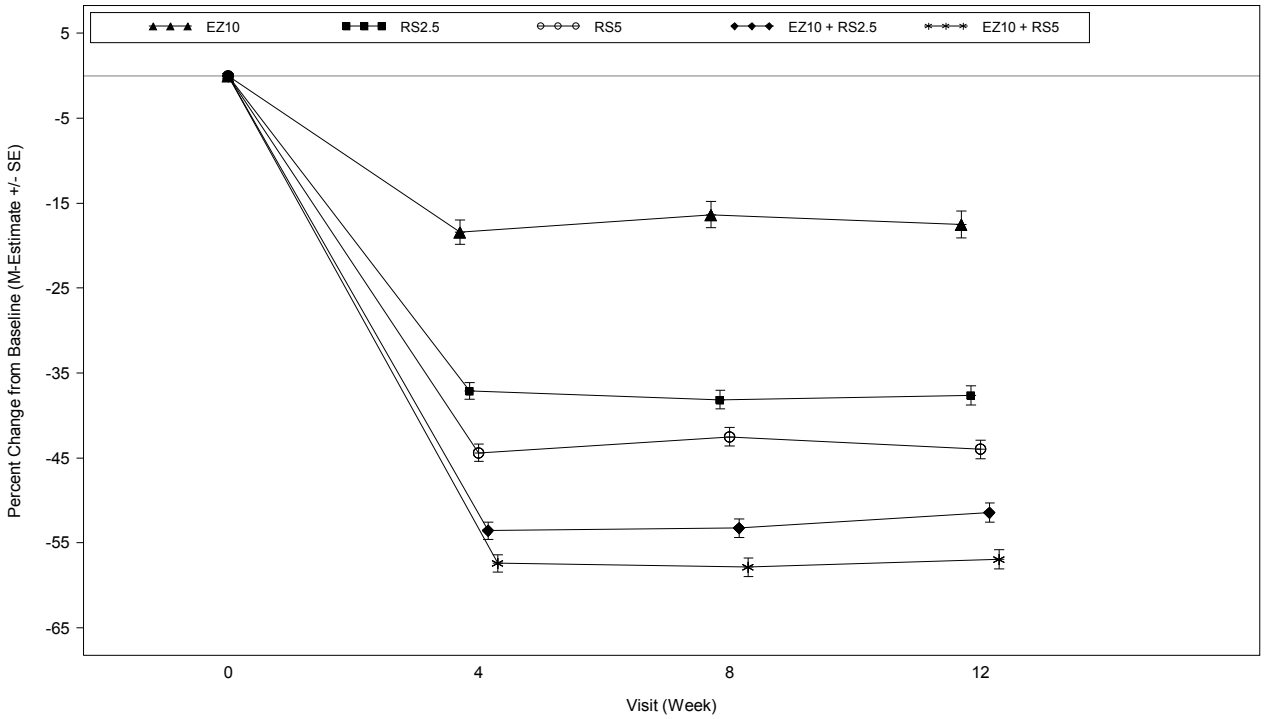
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5103pr0pchg0base0lineplot0hdl.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-16 Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移

（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in Non-HDL-C (mg/dL) over Time (Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

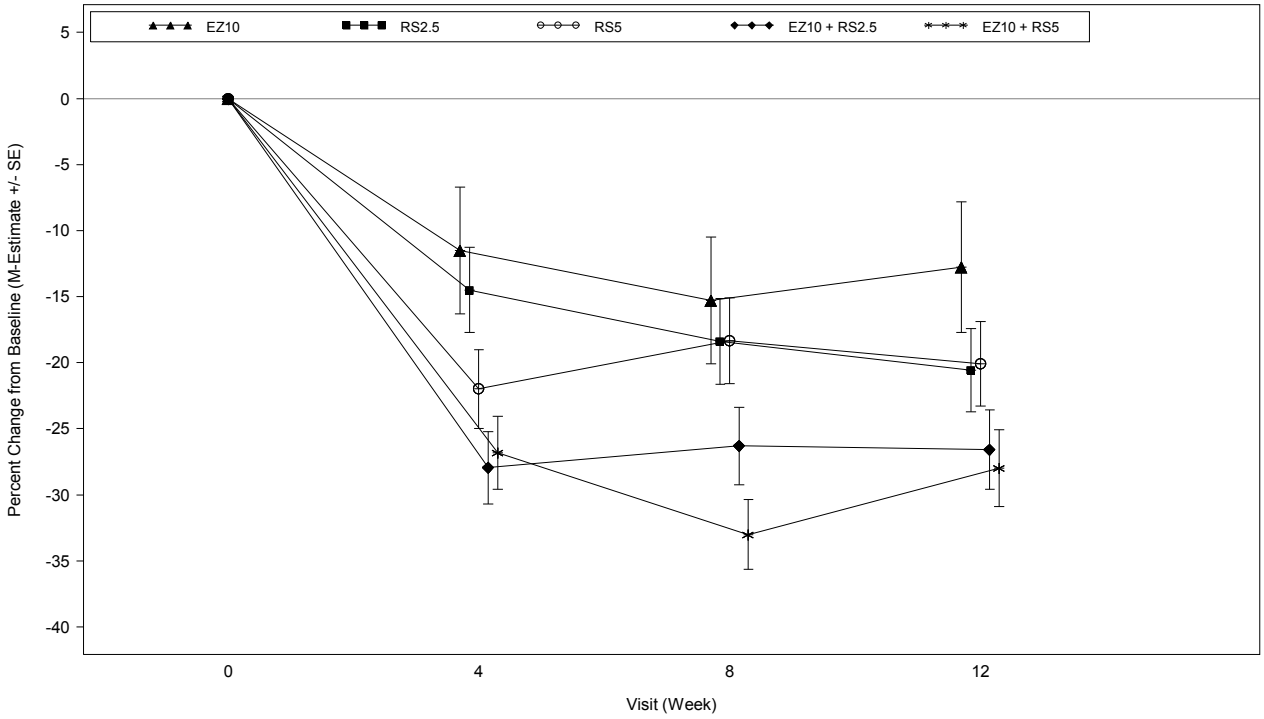
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5104pr0pchg0base0lineplot0nhdl.rtf

Confidential

付録 2.7.3-17 TG のベースラインからの変化率の経時的推移

（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in Triglycerides (mg/dL) over Time (Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

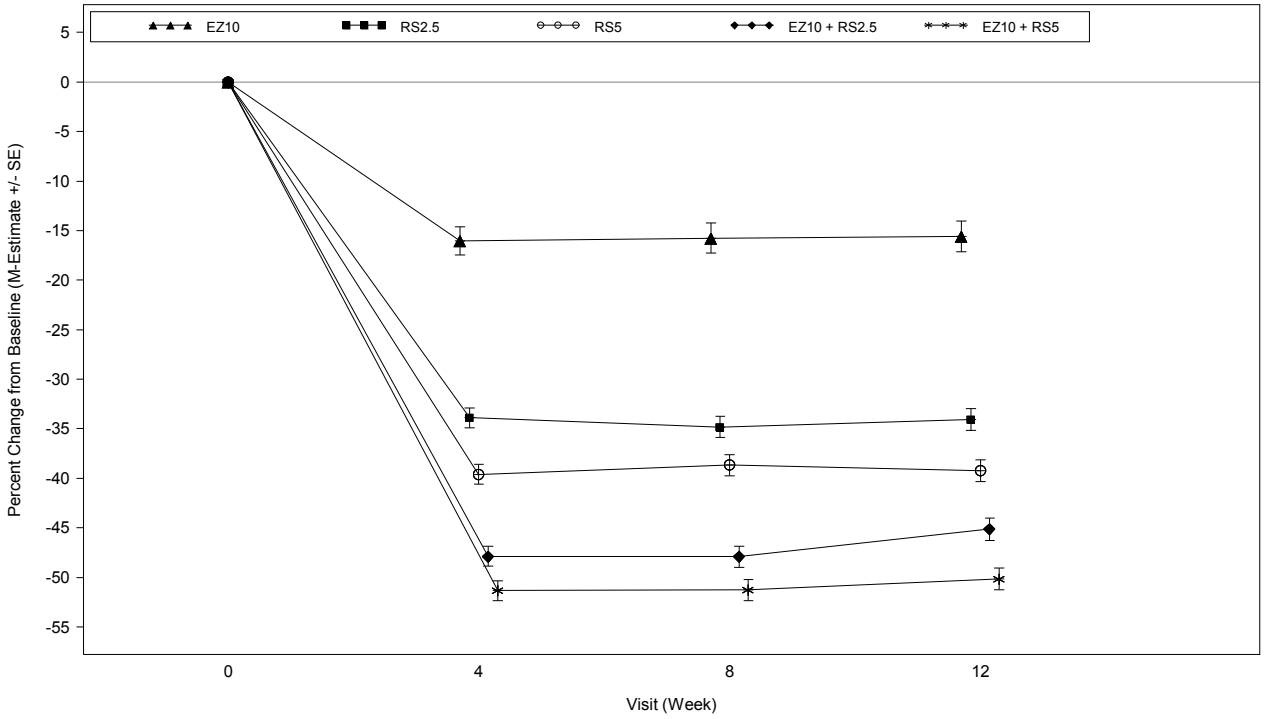
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5107pr0pchg0base0lineplot0ltrig.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-18 Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移

（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in Apolipoprotein (Apo) B (mg/dL) over Time (Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

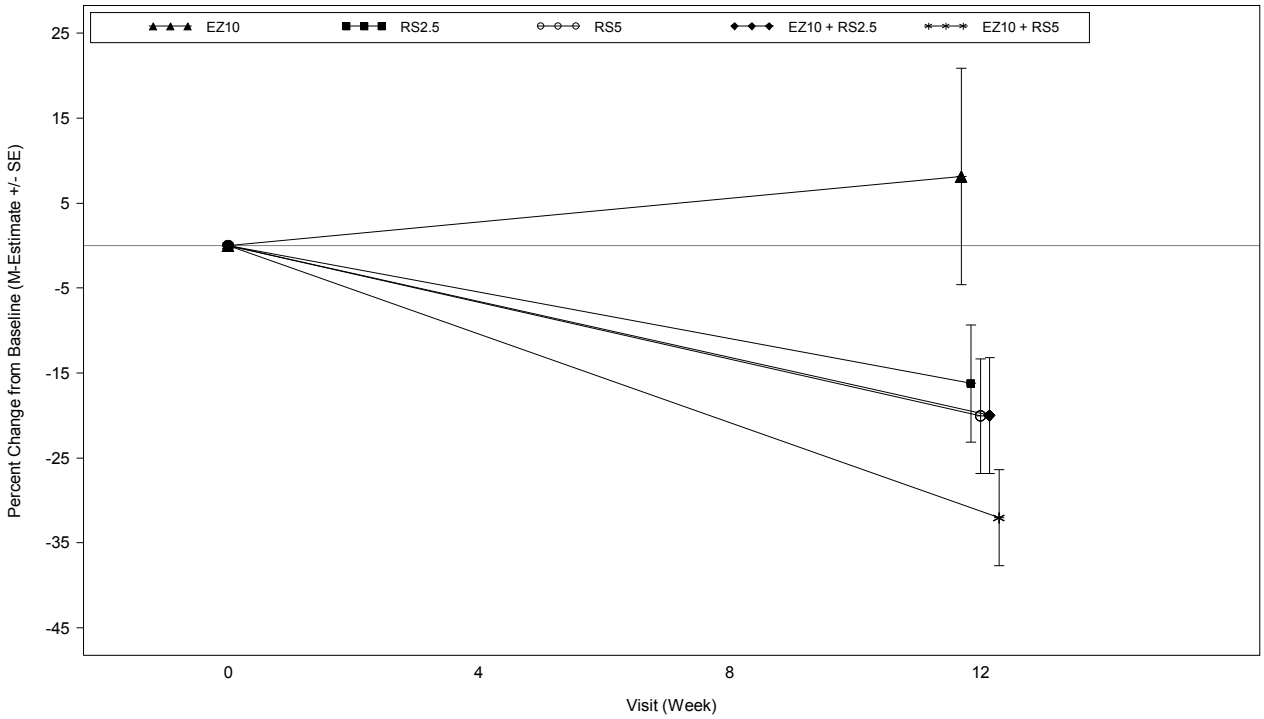
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5105pr0pchg0base0lineplot0apo.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-19 hs-CRP のベースラインからの変化率の経時的推移

（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）

Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in hs-CRP (ng/mL) over Time (Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects			
EZ10	35		35
RS2.5	72		72
RS5	71		71
EZ10 + RS2.5	71		68
EZ10 + RS5	72		71

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5108pr0pchg0base0lineplot0crp.rtf

Confidential

付録 2.7.3-20 TC のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in Total Cholesterol (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 4	EZ10 + RS2.5	114	225.0 (34.8)	173.6 (27.5)	-51.4	2.7	29.3	-22.1	1.0	11.0	[-24.1, -20.1]
	EZ10 + RS5	20	226.6 (47.0)	187.0 (41.0)	-39.7	4.5	20.2	-17.3	1.4	6.5	[-20.4, -14.3]
	Total	134	225.3 (36.7)	175.6 (30.1)	-49.6	2.5	28.4	-21.4	0.9	10.5	[-23.2, -19.6]
Week 12	EZ10 + RS2.5	111	225.4 (35.1)	172.1 (25.9)	-53.3	2.8	29.9	-22.8	1.0	11.0	[-24.9, -20.7]
	EZ10 + RS5	20	226.6 (47.0)	191.0 (38.8)	-35.7	3.9	17.6	-15.4	1.4	6.4	[-18.5, -12.4]
	Total	131	225.6 (37.0)	175.0 (28.9)	-50.6	2.5	29.0	-21.7	0.9	10.8	[-23.6, -19.8]
Week 20	EZ10 + RS2.5	111	225.4 (35.1)	175.8 (29.1)	-49.5	3.2	34.0	-21.0	1.2	13.0	[-23.5, -18.6]
	EZ10 + RS5	20	226.6 (47.0)	188.5 (33.9)	-38.2	5.3	23.6	-16.1	1.8	8.2	[-19.9, -12.2]
	Total	131	225.6 (37.0)	177.8 (30.0)	-47.8	2.9	32.9	-20.3	1.1	12.5	[-22.4, -18.1]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	225.4 (35.1)	175.5 (29.1)	-49.9	3.0	32.1	-21.3	1.2	12.5	[-23.6, -18.9]
	EZ10 + RS5	19	221.7 (42.7)	186.6 (35.5)	-35.1	6.2	27.1	-15.3	2.4	10.5	[-20.3, -10.3]
	Total	130	224.9 (36.2)	177.2 (30.2)	-47.7	2.8	31.8	-20.4	1.1	12.4	[-22.6, -18.2]
Week 32	EZ10 + RS2.5	111	225.4 (35.1)	175.0 (30.1)	-50.4	3.0	32.0	-21.6	1.2	12.5	[-23.9, -19.2]
	EZ10 + RS5	18	213.6 (24.6)	179.7 (26.4)	-33.8	5.2	22.0	-15.6	2.3	9.6	[-20.4, -10.9]
	Total	129	223.7 (34.0)	175.7 (29.5)	-48.1	2.8	31.2	-20.8	1.1	12.3	[-22.9, -18.6]

C Confidential

Percent Change in Total Cholesterol (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SE	Change from Baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Week 40	EZ10 + RS2.5	111	225.4 (35.1)	-49.4	2.9	30.8	-21.1	1.1	11.7	[-23.3, -18.9]
	EZ10 + RS5	17	211.9 (24.2)	-38.7	4.9	20.2	-17.9	2.0	8.2	[-22.2, -13.7]
	Total	128	223.6 (34.1)	-48.0	2.6	29.7	-20.7	1.0	11.3	[-22.7, -18.7]
Week 52	EZ10 + RS2.5	108	224.6 (34.7)	-50.7	3.2	33.3	-21.7	1.2	12.7	[-24.1, -19.3]
	EZ10 + RS5	17	211.9 (24.2)	-30.8	5.0	20.6	-14.3	2.1	8.8	[-18.8, -9.8]
	Total	125	222.9 (33.7)	-48.0	2.9	32.5	-20.7	1.1	12.5	[-22.9, -18.5]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2002pr0eff0pchg0chol.rtf

付録 2.7.3-20の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.3-21 HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in HDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 4	EZ10 + RS2.5	114	58.2 (12.0)	60.9 (12.9)	2.7	0.6	6.3	5.0	1.0	10.7	[3.0, 7.0]
	EZ10 + RS5	20	57.0 (13.5)	57.4 (11.8)	0.5	1.1	4.7	1.6	1.8	7.9	[-2.1, 5.3]
	Total	134	58.0 (12.1)	60.4 (12.7)	2.3	0.5	6.1	4.5	0.9	10.3	[2.7, 6.3]
Week 12	EZ10 + RS2.5	111	58.1 (12.1)	62.0 (13.0)	3.9	0.7	7.5	7.6	1.2	12.9	[5.1, 10.0]
	EZ10 + RS5	20	57.0 (13.5)	57.4 (12.4)	0.4	1.2	5.3	1.5	2.2	9.7	[-3.1, 6.0]
	Total	131	57.9 (12.3)	61.3 (12.9)	3.4	0.6	7.3	6.6	1.1	12.6	[4.5, 8.8]
Week 20	EZ10 + RS2.5	111	58.1 (12.1)	62.3 (13.3)	4.2	0.8	8.8	8.3	1.5	15.5	[5.4, 11.2]
	EZ10 + RS5	20	57.0 (13.5)	57.0 (11.4)	0.0	1.3	5.7	1.0	2.0	9.0	[-3.3, 5.2]
	Total	131	57.9 (12.3)	61.5 (13.1)	3.6	0.7	8.5	7.2	1.3	14.9	[4.6, 9.8]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	58.1 (12.1)	62.3 (13.1)	4.2	0.8	8.5	8.3	1.4	15.2	[5.4, 11.1]
	EZ10 + RS5	19	56.5 (13.7)	57.1 (14.4)	0.6	0.8	3.6	1.2	1.5	6.7	[-2.1, 4.4]
	Total	130	57.8 (12.3)	61.5 (13.4)	3.7	0.7	8.0	7.2	1.3	14.5	[4.7, 9.8]
Week 32	EZ10 + RS2.5	111	58.1 (12.1)	62.6 (13.0)	4.5	0.7	7.8	8.7	1.3	14.2	[6.1, 11.4]
	EZ10 + RS5	18	56.6 (14.0)	56.5 (13.3)	-0.1	1.4	6.0	0.4	2.3	9.7	[-4.4, 5.2]
	Total	129	57.9 (12.3)	61.7 (13.1)	3.9	0.7	7.7	7.6	1.2	13.9	[5.2, 10.0]

C Confidential

Percent Change in HDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 40	EZ10 + RS2.5	111	58.1 (12.1)	62.0 (12.8)	3.9	0.7	7.5	7.6	1.3	13.2	[5.2, 10.1]
	EZ10 + RS5	17	55.1 (12.9)	54.2 (11.8)	-0.9	1.6	6.7	-0.9	2.4	9.8	[-6.0, 4.1]
	Total	128	57.7 (12.2)	61.0 (12.9)	3.3	0.7	7.5	6.5	1.2	13.1	[4.2, 8.8]
Week 52	EZ10 + RS2.5	108	58.1 (12.1)	60.1 (12.5)	2.0	0.7	7.0	4.2	1.1	11.7	[1.9, 6.4]
	EZ10 + RS5	17	55.1 (12.9)	55.4 (9.9)	0.2	1.7	7.1	1.8	2.9	11.8	[-4.3, 7.9]
	Total	125	57.7 (12.2)	59.5 (12.2)	1.7	0.6	7.0	3.8	1.0	11.7	[1.8, 5.9]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2003pr0eff0pchg0hdl.rtf

付録 2.7.3-21の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.3-22 Non-HDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in non-HDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 4	EZ10 + RS2.5	114	166.8 (34.0)	112.8 (26.5)	-54.1	2.7	29.1	-31.4	1.3	14.2	[-34.0, -28.7]
	EZ10 + RS5	20	169.7 (48.3)	129.6 (41.8)	-40.1	4.8	21.3	-23.7	1.9	8.6	[-27.7, -19.6]
	Total	134	167.2 (36.3)	115.3 (29.7)	-52.0	2.5	28.5	-30.2	1.2	13.8	[-32.6, -27.9]
Week 12	EZ10 + RS2.5	111	167.3 (34.3)	110.1 (24.7)	-57.2	2.8	30.0	-33.0	1.3	13.9	[-35.6, -30.4]
	EZ10 + RS5	20	169.7 (48.3)	133.6 (38.6)	-36.1	3.7	16.8	-21.1	1.6	7.3	[-24.5, -17.7]
	Total	131	167.7 (36.6)	113.7 (28.4)	-54.0	2.6	29.3	-31.2	1.2	13.8	[-33.6, -28.8]
Week 20	EZ10 + RS2.5	111	167.3 (34.3)	113.5 (27.4)	-53.8	3.2	33.4	-30.7	1.6	16.5	[-33.8, -27.6]
	EZ10 + RS5	20	169.7 (48.3)	131.5 (32.6)	-38.2	5.3	23.5	-21.3	2.2	9.6	[-25.8, -16.8]
	Total	131	167.7 (36.6)	116.3 (28.8)	-51.4	2.8	32.5	-29.3	1.4	16.0	[-32.0, -26.5]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	167.3 (34.3)	113.3 (26.8)	-54.1	3.1	32.2	-30.9	1.5	15.9	[-33.9, -28.0]
	EZ10 + RS5	19	165.2 (45.2)	129.5 (34.3)	-35.7	5.9	25.8	-20.7	2.8	12.1	[-26.5, -14.9]
	Total	130	167.0 (35.9)	115.6 (28.5)	-51.4	2.8	31.9	-29.5	1.4	15.8	[-32.2, -26.7]
Week 32	EZ10 + RS2.5	111	167.3 (34.3)	112.4 (26.6)	-54.9	3.0	31.2	-31.6	1.5	15.3	[-34.5, -28.7]
	EZ10 + RS5	18	156.9 (28.1)	123.2 (23.4)	-33.7	5.1	21.8	-20.7	3.0	12.6	[-27.0, -14.5]
	Total	129	165.9 (33.6)	113.9 (26.4)	-51.9	2.7	30.9	-30.1	1.4	15.4	[-32.8, -27.4]

C Confidential

Percent Change in non-HDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 40	EZ10 + RS2.5	111	167.3 (34.3)	113.9 (26.1)	-53.4	2.8	29.5	-30.8	1.3	14.1	[-33.5, -28.1]
	EZ10 + RS5	17	156.8 (29.0)	118.9 (20.4)	-37.8	4.5	18.6	-23.5	2.1	8.8	[-28.0, -18.9]
	Total	128	165.9 (33.8)	114.6 (25.4)	-51.4	2.5	28.7	-29.8	1.2	13.7	[-32.2, -27.4]
Week 52	EZ10 + RS2.5	108	166.5 (34.0)	113.8 (26.9)	-52.7	3.1	32.3	-30.3	1.5	16.0	[-33.4, -27.3]
	EZ10 + RS5	17	156.8 (29.0)	125.7 (24.9)	-31.1	6.0	24.7	-18.8	3.7	15.2	[-26.7, -11.0]
	Total	125	165.2 (33.4)	115.4 (26.9)	-49.8	2.9	32.1	-28.8	1.5	16.3	[-31.6, -25.9]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2004pr0eff0pchg0nonhdl.rtf

付録 2.7.3-22の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.3-23 TG のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in Triglyceride (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 4	EZ10 + RS2.5	114	122.1 (61.2)	101.0 (55.2)	-21.1	3.6	38.6	-13.1	3.1	33.5	[-19.3, -6.9]
	EZ10 + RS5	20	105.9 (47.4)	107.0 (44.1)	1.2	9.7	43.5	11.7	13.3	59.4	[-16.1, 39.5]
	Total	134	119.7 (59.5)	101.9 (53.6)	-17.8	3.5	40.0	-9.4	3.4	39.2	[-16.1, -2.7]
Week 12	EZ10 + RS2.5	111	121.4 (61.9)	101.6 (61.8)	-19.8	5.5	58.5	-11.7	3.8	39.6	[-19.2, -4.3]
	EZ10 + RS5	20	105.9 (47.4)	108.0 (46.0)	2.2	7.6	33.9	7.3	8.3	36.9	[-10.0, 24.6]
	Total	131	119.1 (60.0)	102.6 (59.6)	-16.5	4.9	55.9	-8.8	3.5	39.7	[-15.7, -2.0]
Week 20	EZ10 + RS2.5	111	121.4 (61.9)	102.0 (53.5)	-19.4	4.5	47.8	-10.2	3.3	35.0	[-16.8, -3.6]
	EZ10 + RS5	20	105.9 (47.4)	106.7 (60.3)	0.9	15.2	67.9	15.9	22.4	100.3	[-31.0, 62.9]
	Total	131	119.1 (60.0)	102.7 (54.4)	-16.3	4.5	51.6	-6.2	4.5	51.0	[-15.0, 2.6]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	121.4 (61.9)	97.8 (47.1)	-23.6	4.5	47.1	-14.0	2.9	30.5	[-19.7, -8.2]
	EZ10 + RS5	19	103.6 (47.6)	109.2 (51.3)	5.5	8.0	34.8	9.9	8.2	35.5	[-7.2, 27.0]
	Total	130	118.8 (60.2)	99.5 (47.7)	-19.4	4.1	46.5	-10.5	2.8	32.2	[-16.1, -4.9]
Week 32	EZ10 + RS2.5	111	121.4 (61.9)	100.0 (41.3)	-21.5	4.9	51.4	-10.2	3.1	32.2	[-16.3, -4.1]
	EZ10 + RS5	18	98.6 (43.5)	121.3 (109.5)	22.7	27.6	117.1	46.1	45.8	194.5	[-50.6, 142.9]
	Total	129	118.3 (60.1)	103.0 (55.8)	-15.3	5.8	65.8	-2.3	7.0	79.4	[-16.2, 11.5]

C Confidential

Percent Change in Triglyceride (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 40	EZ10 + RS2.5	111	121.4 (61.9)	107.9 (59.2)	-13.6	5.3	55.6	-4.7	4.9	51.6	[-14.4, 5.0]
	EZ10 + RS5	17	100.3 (44.2)	109.3 (77.8)	9.0	20.5	84.5	26.6	33.4	137.6	[-44.2, 97.3]
	Total	128	118.6 (60.1)	108.1 (61.6)	-10.6	5.3	60.3	-0.6	6.1	69.3	[-12.7, 11.5]
Week 52	EZ10 + RS2.5	108	122.1 (62.6)	111.1 (79.4)	-11.0	6.5	67.4	-5.2	3.8	39.5	[-12.7, 2.4]
	EZ10 + RS5	17	100.3 (44.2)	109.8 (56.3)	9.5	14.5	59.7	23.1	23.0	94.7	[-25.6, 71.7]
	Total	125	119.1 (60.7)	110.9 (76.5)	-8.2	6.0	66.5	-1.3	4.6	51.0	[-10.3, 7.7]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2005pr0eff0pchg0trig.rtf

付録 2.7.3-23の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.3-24 Apo B のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in Apolipoprotein (Apo) B (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from Baseline			Percent Change from Baseline (%)			
					Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Week 12	EZ10 + RS2.5	113	115.3 (21.4)	81.3 (16.6)	-33.9	1.7	18.2	-28.5	1.2	12.8	[-30.9, -26.1]
	EZ10 + RS5	20	122.5 (35.4)	101.6 (27.2)	-20.9	2.7	12.3	-16.5	1.6	7.2	[-19.8, -13.1]
	Total	133	116.4 (24.0)	84.4 (19.8)	-32.0	1.6	18.1	-26.7	1.1	12.8	[-28.9, -24.5]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	115.4 (21.6)	83.0 (18.0)	-32.4	1.9	20.2	-26.9	1.4	15.1	[-29.8, -24.1]
	EZ10 + RS5	19	118.2 (30.4)	97.5 (23.8)	-20.7	3.7	16.1	-16.6	2.6	11.2	[-22.0, -11.2]
	Total	130	115.8 (23.0)	85.1 (19.5)	-30.6	1.8	20.0	-25.4	1.3	15.0	[-28.0, -22.8]
Week 52	EZ10 + RS2.5	109	114.7 (21.2)	81.6 (17.7)	-33.1	1.9	19.5	-27.8	1.4	14.3	[-30.6, -25.1]
	EZ10 + RS5	17	111.9 (17.3)	89.4 (13.6)	-22.5	3.5	14.3	-19.3	2.8	11.4	[-25.2, -13.5]
	Total	126	114.3 (20.7)	82.7 (17.4)	-31.7	1.7	19.1	-26.7	1.3	14.2	[-29.2, -24.2]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2006pr0eff0pchg0apob.rtf

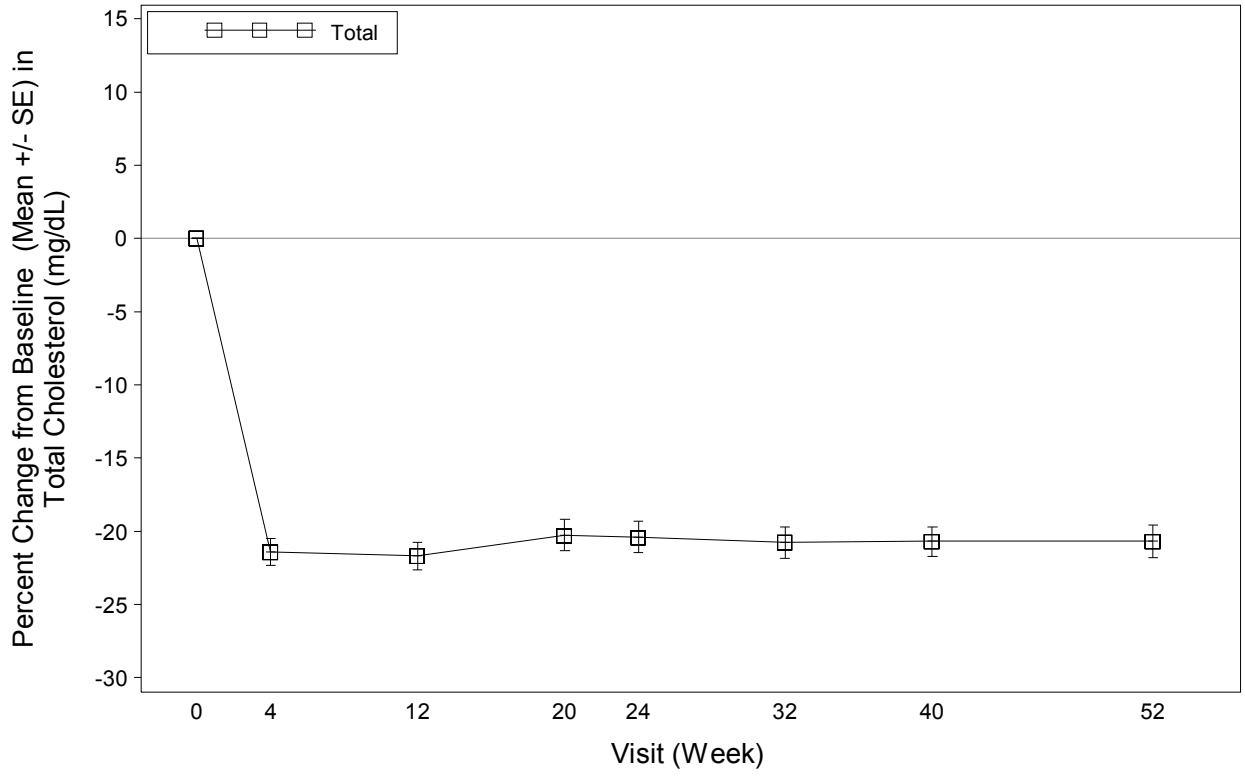
付録 2.7.3-24の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.3-25 TC のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Total Cholesterol (mg/dL)
over Time for All Dose
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



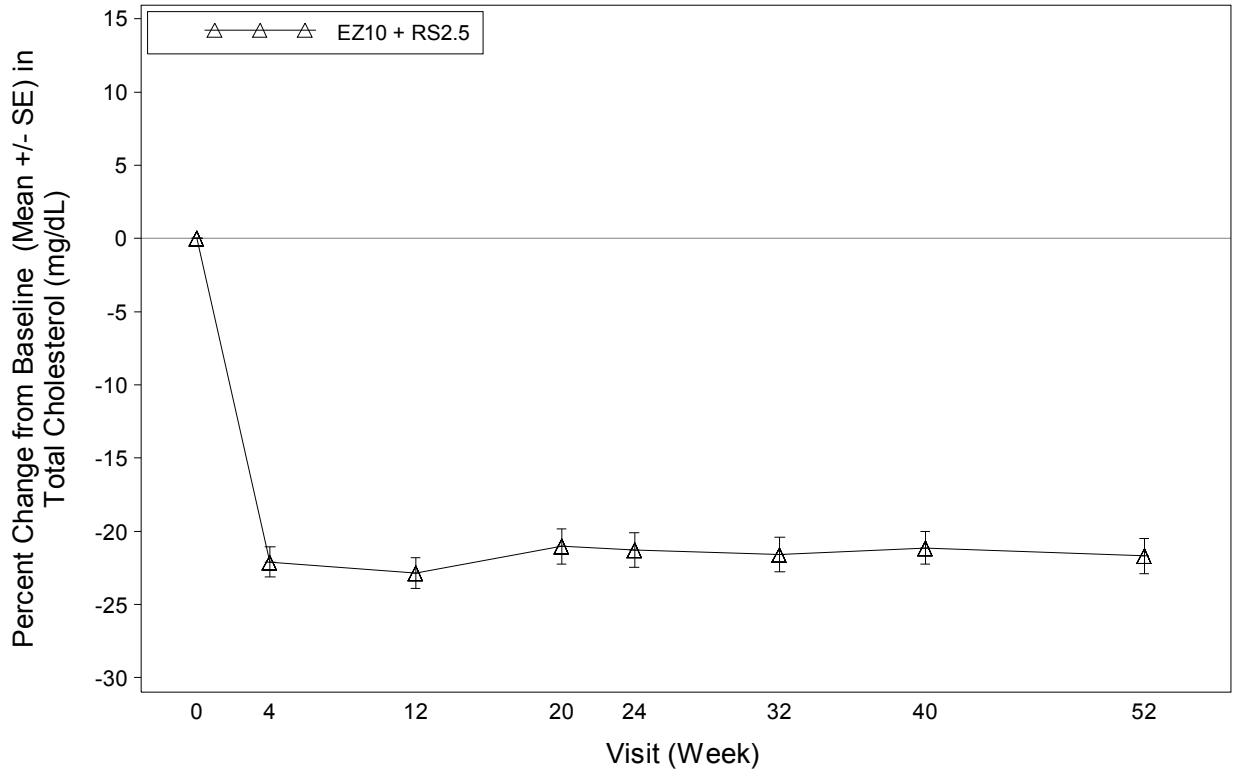
Number of subjects								
Total	135	134	131	131	130	129	128	125

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministration; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5103pr0pchg0baseline0lineplot0chol3.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-26 TC のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Total Cholesterol (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS2.5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



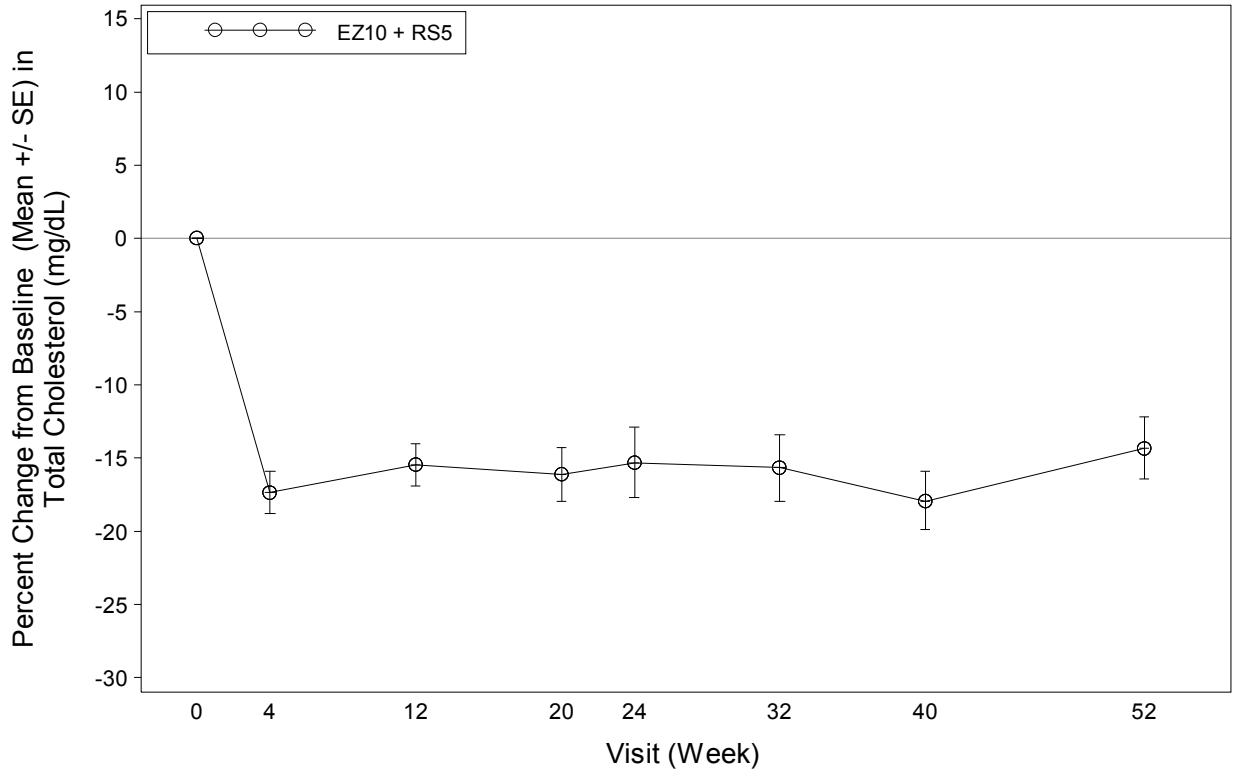
Number of subjects								
EZ10 + RS2.5	114	114	111	111	111	111	111	108

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5103pr0pchg0baseline0lineplot0chol1.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-27 TC のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Total Cholesterol (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



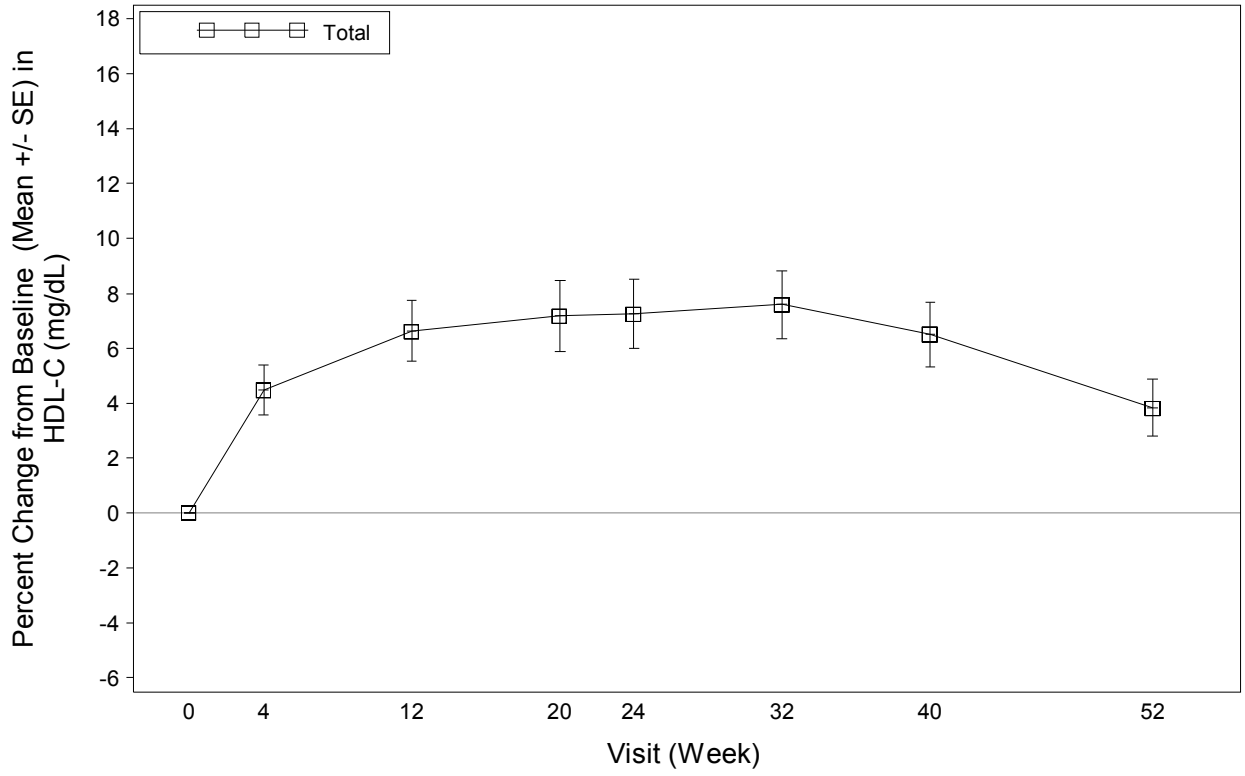
Number of subjects								
EZ10 + RS5	21	20	20	20	19	18	17	17

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5103pr0pchg0baseline0lineplot0chol2.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-28 HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in HDL-C (mg/dL)
over Time for All Dose
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



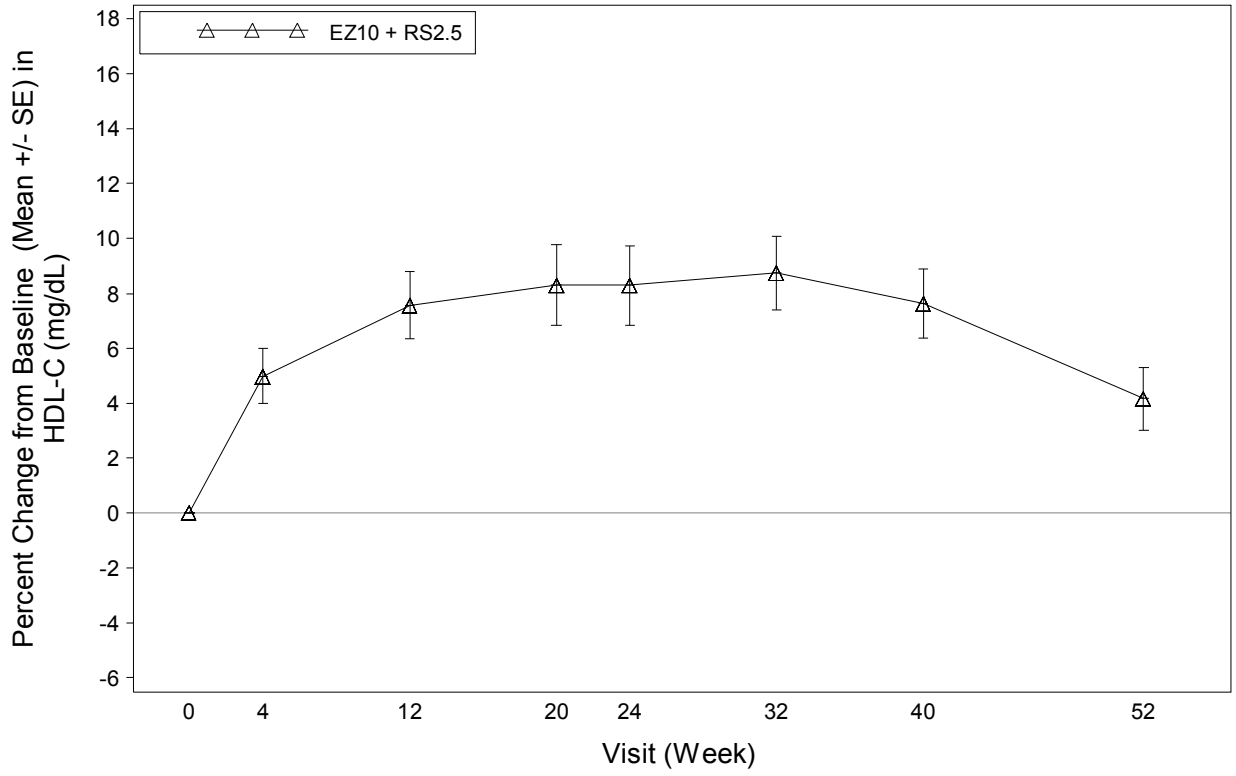
Number of subjects								
Total	135	134	131	131	130	129	128	125

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministration; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5104pr0pchg0baseline0lineplot0hdl3.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-29 HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in HDL-C (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS2.5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



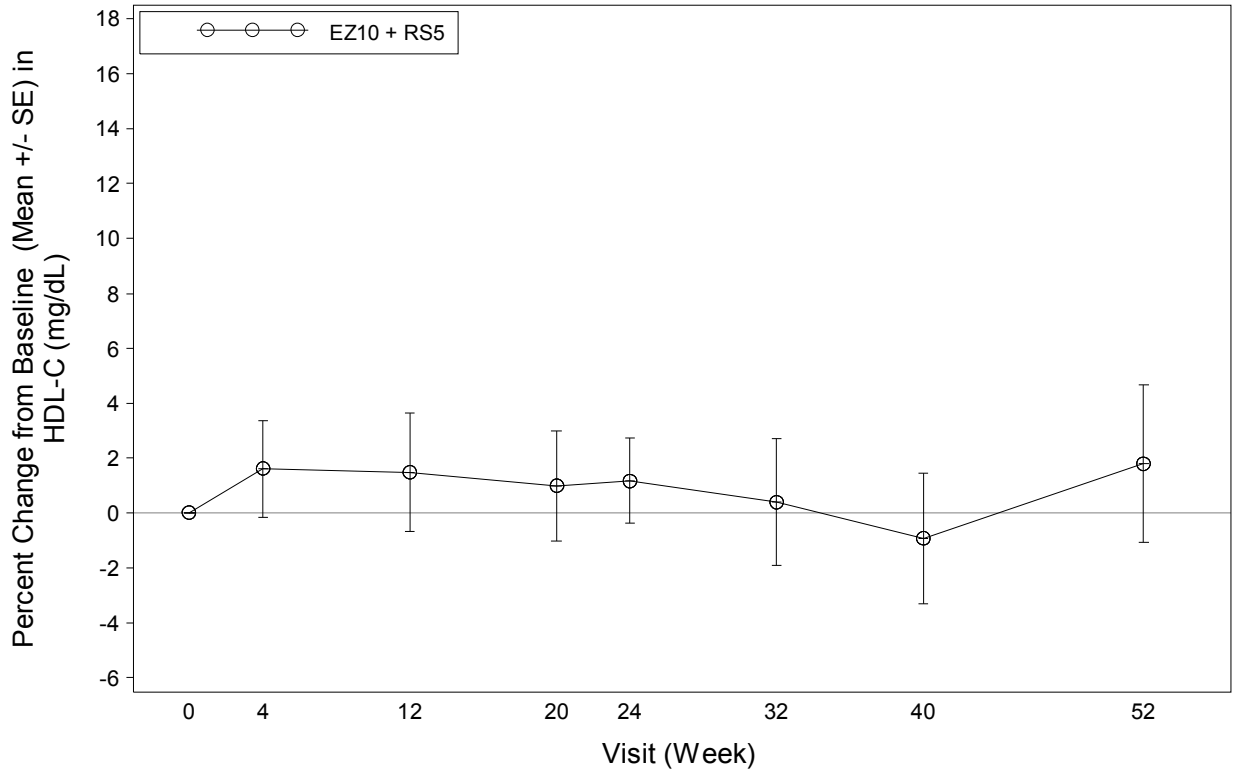
Number of subjects								
EZ10 + RS2.5	114	114	111	111	111	111	111	108

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5104pr0pchg0baseline0lineplot0hdl1.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-30 HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in HDL-C (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



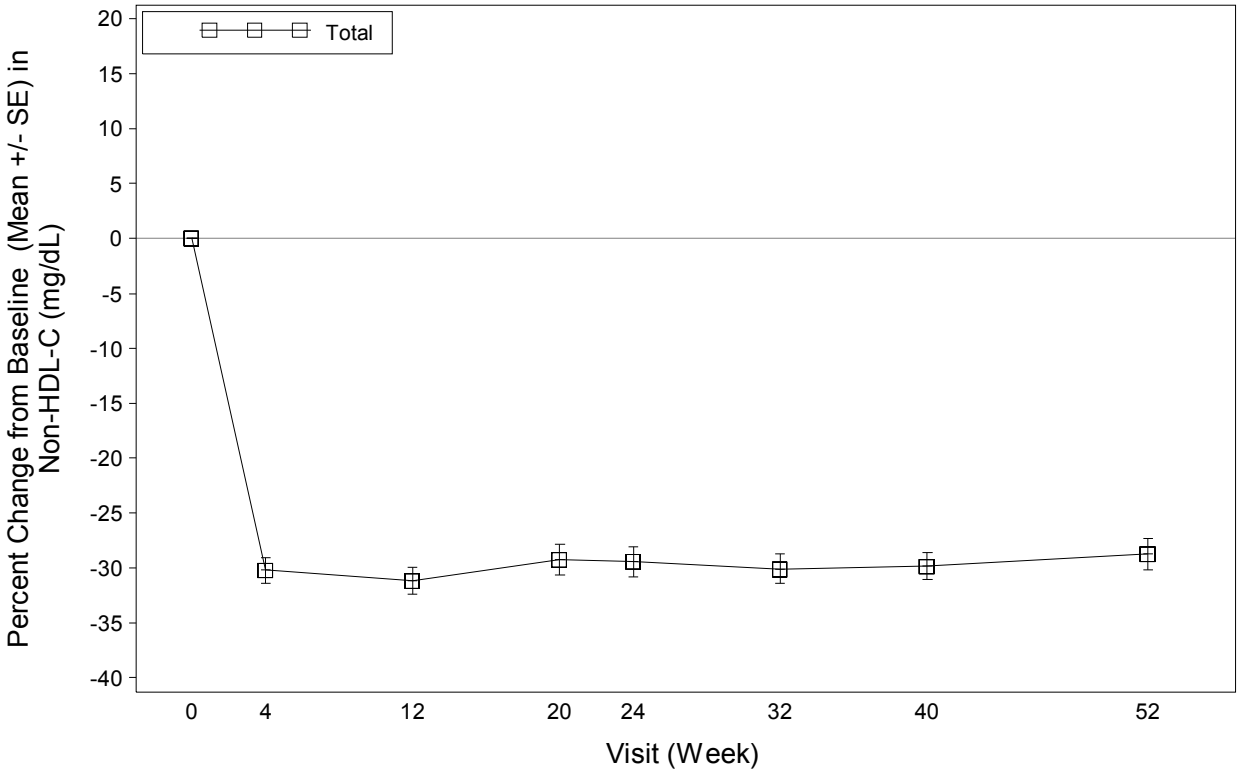
Number of subjects								
EZ10 + RS5	21	20	20	20	19	18	17	17

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5104pr0pchg0baseline0lineplot0hdl2.rtf

Confidential

付録 2.7.3-31 Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Non-HDL-C (mg/dL)
over Time for All Dose
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



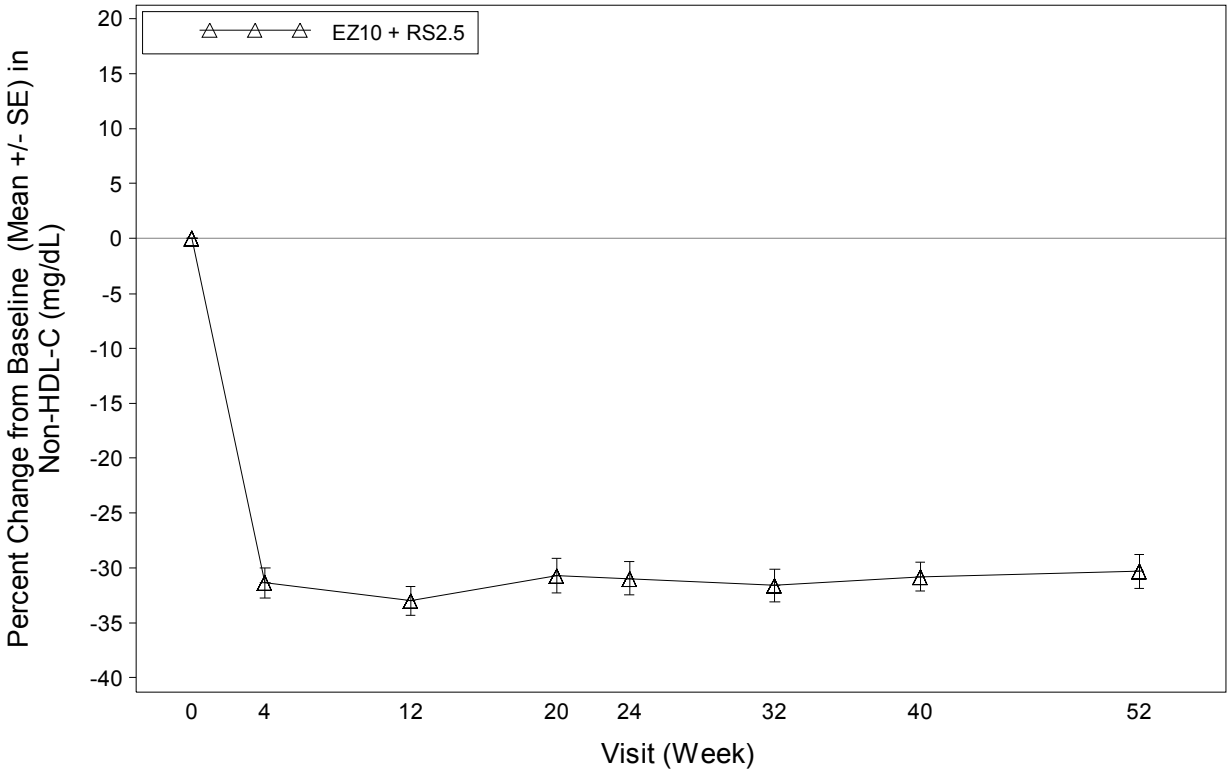
Number of subjects								
Total	135	134	131	131	130	129	128	125

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministration; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5105pr0pchg0baseline0lineplot0nonhdl3.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-32 Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Non-HDL-C (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS2.5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



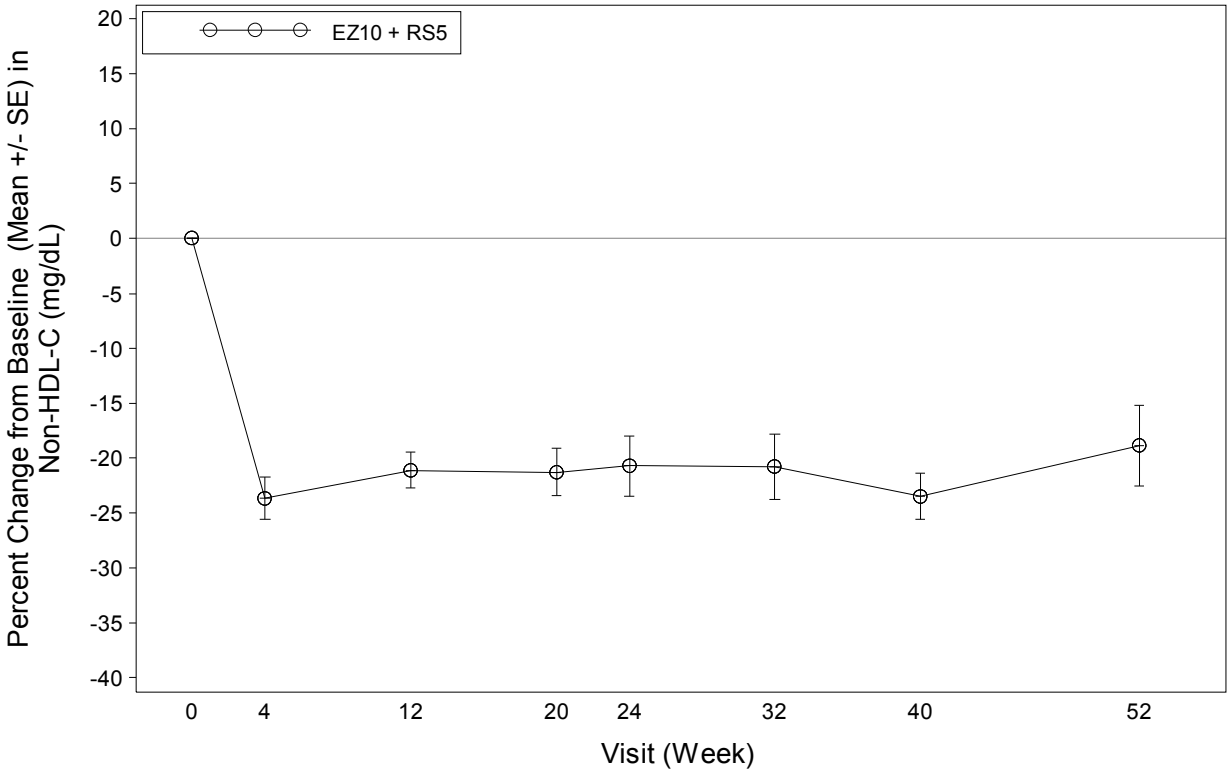
Number of subjects								
EZ10 + RS2.5	114	114	111	111	111	111	111	108

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5105pr0pchg0baseline0lineplot0nonhdl1.rtf

Confidential

付録 2.7.3-33 Non-HDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Non-HDL-C (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



Number of subjects								
EZ10 + RS5	21	20	20	20	19	18	17	17

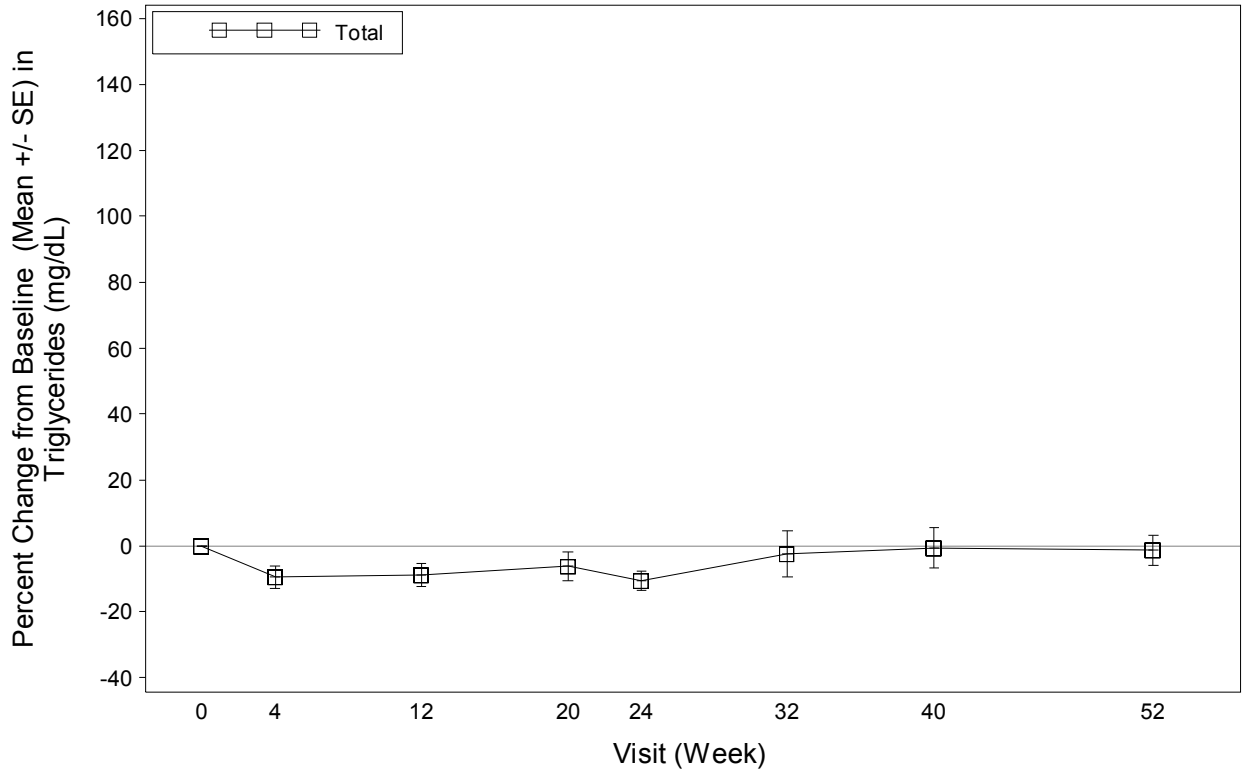
EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5105pr0pchg0baseline0lineplot0nonhdl2.rtf

Confidential

付録 2.7.3-34 TG のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）

（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Triglycerides (mg/dL) over Time for All Dose (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



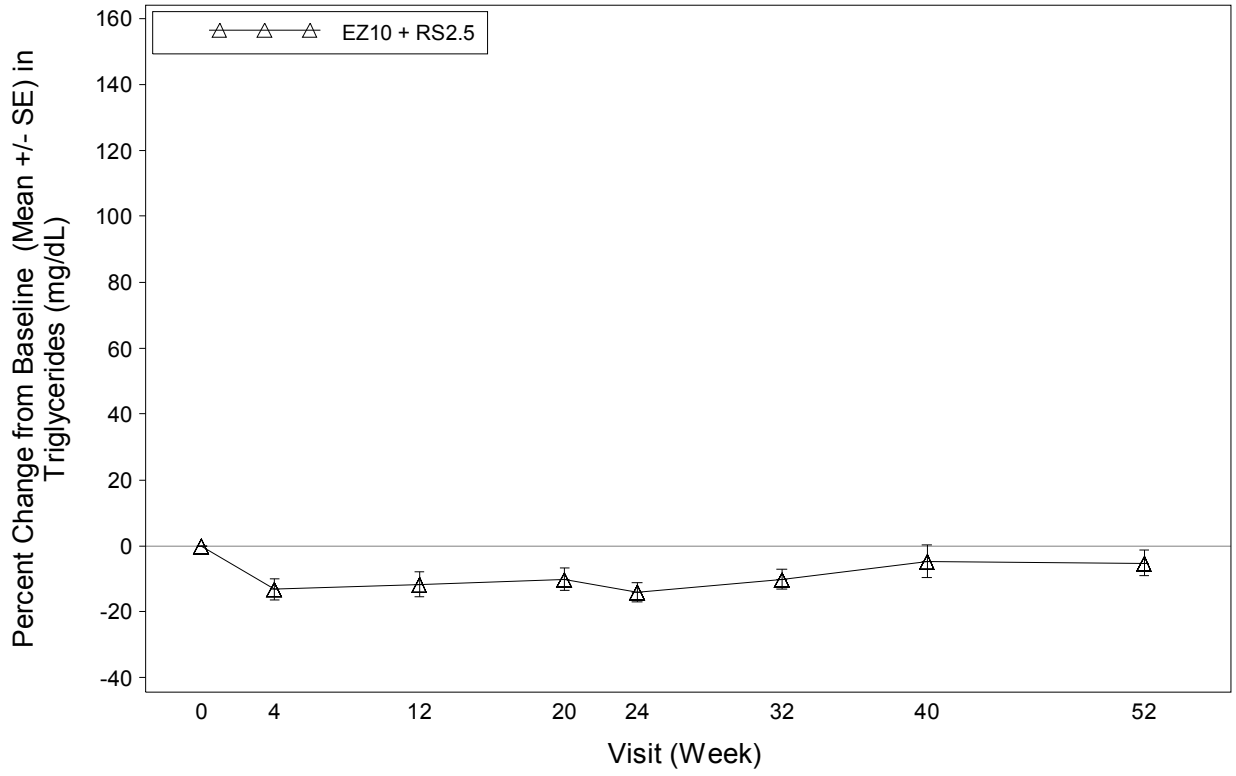
Number of subjects								
Total	135	134	131	131	130	129	128	125

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministration; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5107pr0pchg0baseline0lineplot0trig3.rtf

Confidential

付録 2.7.3-35 TG のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Triglycerides (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS2.5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



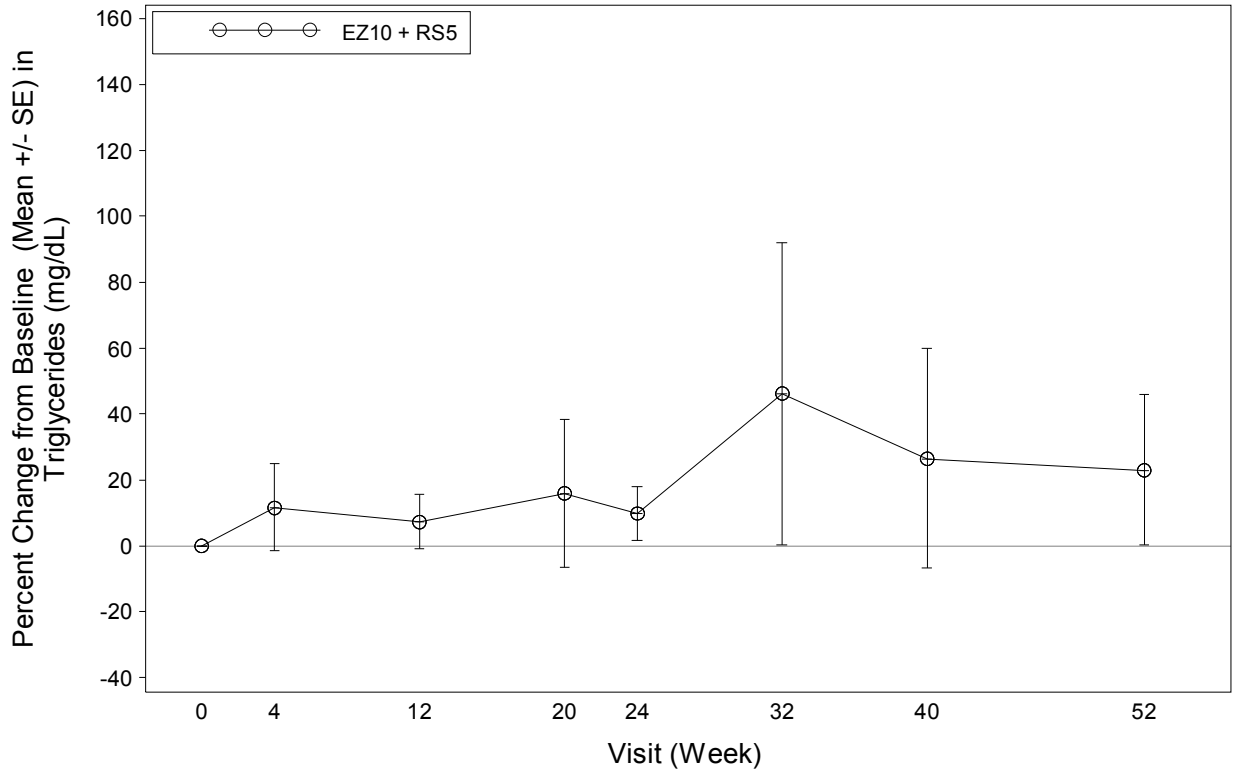
Number of subjects								
EZ10 + RS2.5	114	114	111	111	111	111	111	108

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5107pr0pchg0baseline0lineplot0trig1.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-36 TG のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Triglycerides (mg/dL)
over Time for EZ10 + RS5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



Number of subjects								
EZ10 + RS5	21	20	20	20	19	18	17	17

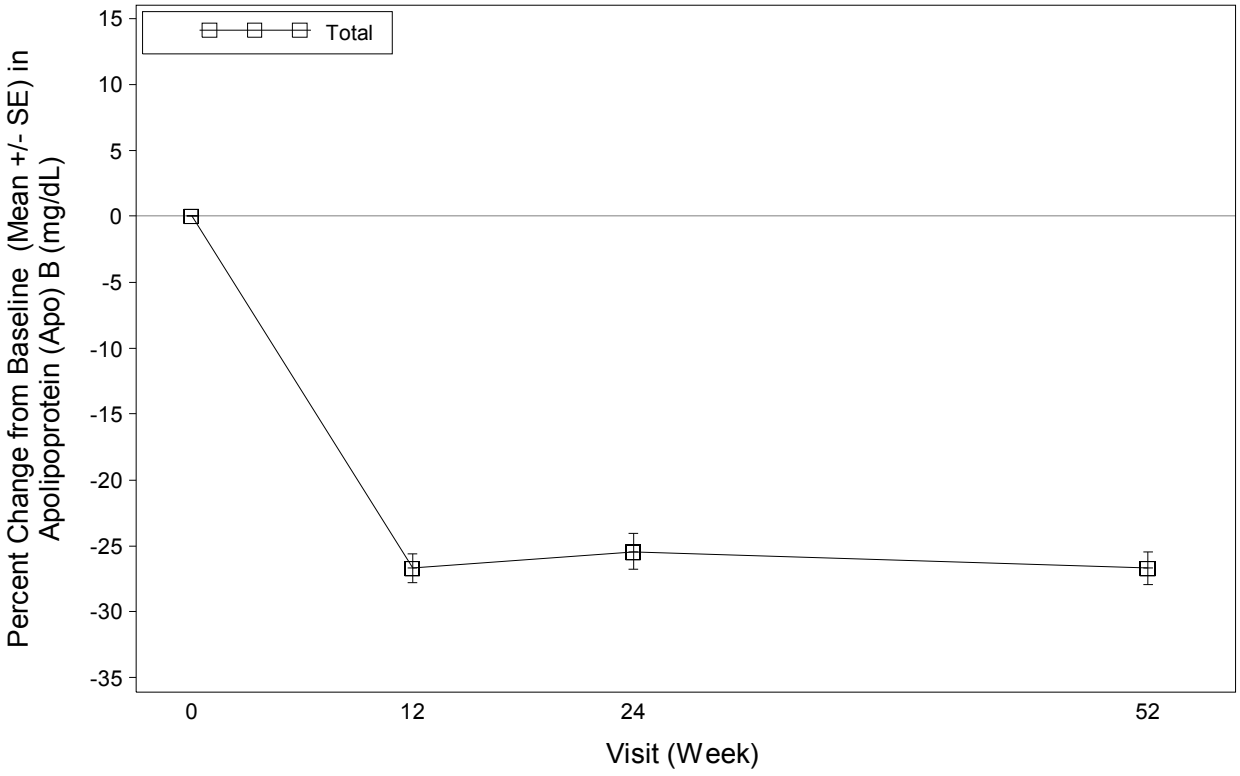
EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5107pr0pchg0baseline0lineplot0trig2.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-37 Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）

（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in Apolipoprotein (Apo) B (mg/dL) over Time for All Dose
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



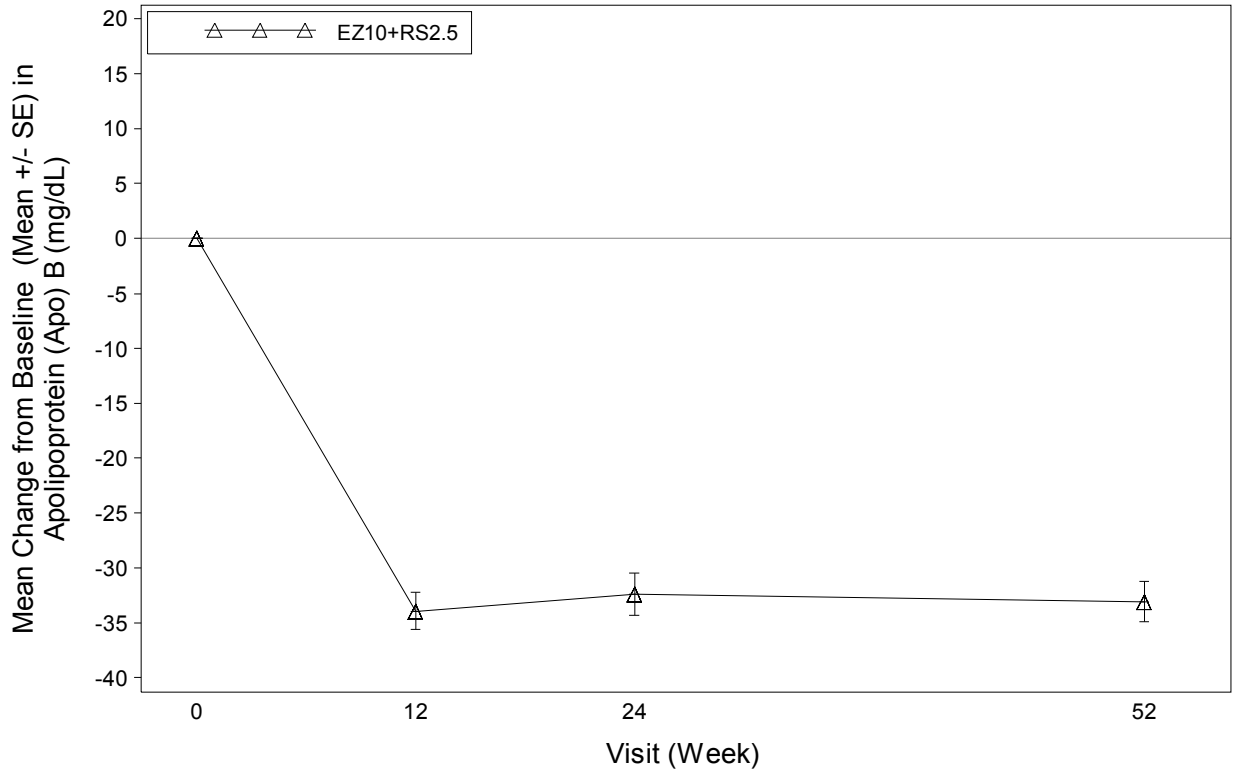
Number of subjects				
Total	135	133	130	126

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministration; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5106pr0pchg0baseline0lineplot0apo3.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-38 Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Mean Change from Baseline(Mean +/- SE) in Apolipoprotein (Apo) B (mg/dL)
over Time for EZ10+RS2.5 Group
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



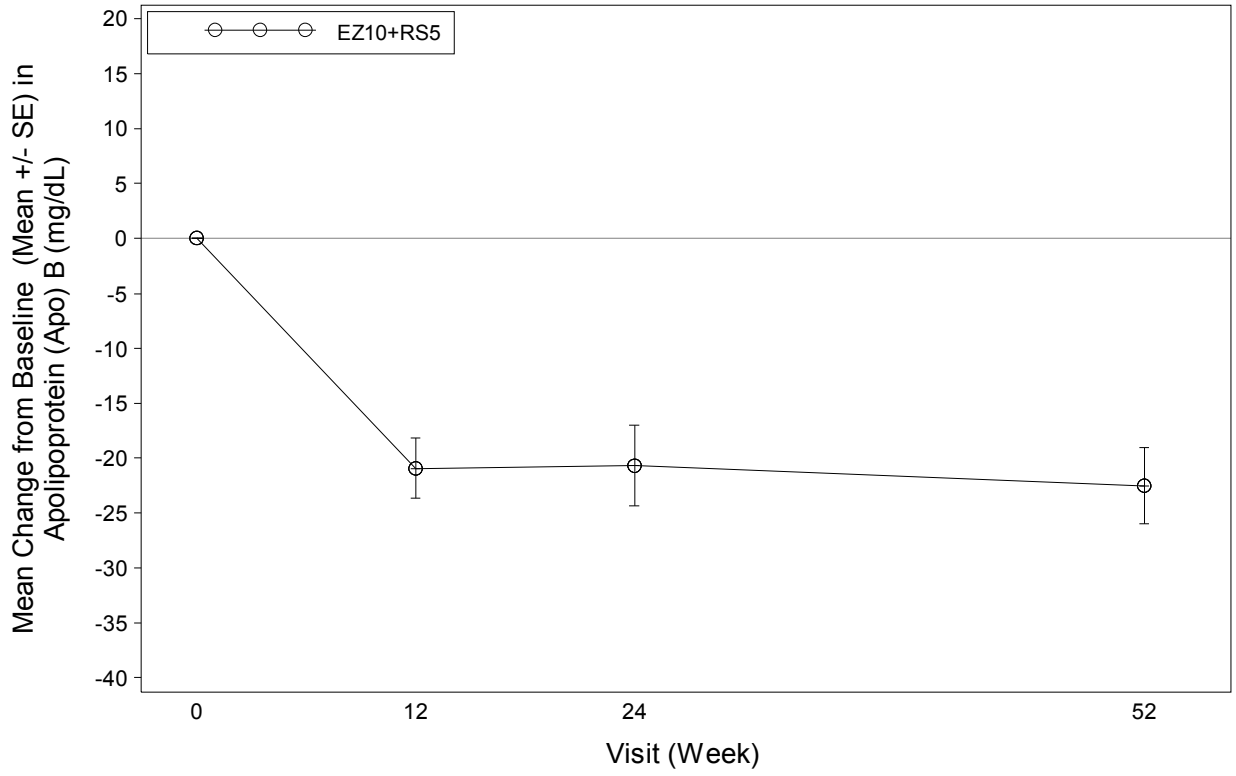
Number of subjects				
EZ10+RS2.5	114	113	111	109

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg,+ = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5206pr0mchg0baseline0eff0lineplot0apo1.rtf

Confidential

付録 2.7.3-39 Apo B のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Mean Change from Baseline(Mean +/- SE) in Apolipoprotein (Apo) B (mg/dL) over Time for EZ10+RS5 Group (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]



Number of subjects				
EZ10+RS5	21	20	19	17

RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg,+ = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5206pr0mchg0baseline0eff0lineplot0apo2.rtf

C Confidential

付録 2.7.3-40 hs-CRP のベースラインからの変化率（幾何平均）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in hs-CRP (ng/mL) From Baseline Over Time (Log Transformed) (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Geometric Mean (SD)	Value Geometric Mean (SD)	Percent Change from Baseline (%)			
					Geometric Mean	SE	SD	95% CI
Week 12	EZ10 + RS2.5	113	522.7 (687.8)	440.2 (481.7)	-15.8	8.3	88.3	[-30.7, 2.4]
	EZ10 + RS5	20	436.2 (461.9)	477.6 (660.6)	9.5	21.5	96.1	[-27.4, 65.1]
	Total	133	508.7 (650.3)	445.6 (506.6)	-12.4	7.8	89.9	[-26.5, 4.5]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	530.6 (701.0)	418.3 (462.7)	-21.2	8.5	89.4	[-36.3, -2.4]
	EZ10 + RS5	19	461.4 (487.7)	375.7 (415.2)	-18.6	18.6	81.0	[-49.6, 31.5]
	Total	130	519.8 (667.1)	411.8 (453.9)	-20.8	7.7	88.0	[-34.7, -3.9]
Week 52	EZ10 + RS2.5	109	526.8 (694.9)	383.3 (357.5)	-27.2	7.4	76.9	[-40.5, -11.1]
	EZ10 + RS5	17	514.6 (548.6)	468.2 (418.8)	-9.0	15.9	65.4	[-37.1, 31.7]
	Total	126	525.1 (674.3)	393.8 (364.9)	-25.0	6.8	76.4	[-37.3, -10.2]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2007pr0eff0pchg0lcrp.rtf

付録 2.7.3-40の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

C Confidential

付録 2.7.3-41 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：65 歳以上）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Age ≥ 65 years (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	7	154.2 (13.1)	133.3 (29.4)	-13.5 (18.3)	-20.0 (3.1)	(-26.2, -13.9)
RS2.5	19	160.5 (20.8)	89.5 (15.6)	-43.1 (11.4)	-45.3 (1.9)	(-49.1, -41.5)
RS5	19	162.8 (15.8)	83.5 (12.0)	-48.4 (8.3)	-48.1 (1.9)	(-51.9, -44.3)
EZ10 + RS2.5	19	164.9 (17.6)	72.7 (10.5)	-54.6 (9.1)	-55.2 (2.0)	(-59.0, -51.3)
EZ10 + RS5	20	154.8 (15.4)	58.2 (13.4)	-62.3 (8.9)	-63.3 (1.9)	(-67.0, -59.7)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-35.2	(-42.5, -27.8)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-9.8	(-15.3, -4.4)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-43.3	(-50.4, -36.2)
EZ10 + RS5 vs RS5	-15.2	(-20.6, -9.9)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2003pr0eff0pchg0age0ge.rtf

付録 2.7.3-41の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-42 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：65 歳未満）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Age < 65 years (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	28	164.8 (24.9)	135.1 (19.3)	-16.8 (14.0)	-18.3 (1.9)	(-22.0, -14.6)
RS2.5	53	165.9 (23.0)	105.7 (23.2)	-35.7 (14.5)	-37.5 (1.4)	(-40.3, -34.8)
RS5	52	163.5 (25.3)	89.9 (21.1)	-43.9 (14.4)	-46.6 (1.4)	(-49.4, -43.9)
EZ10 + RS2.5	52	159.0 (24.3)	78.2 (23.4)	-50.3 (16.1)	-54.6 (1.4)	(-57.4, -51.8)
EZ10 + RS5	52	171.2 (23.0)	74.6 (28.4)	-56.4 (15.7)	-59.2 (1.5)	(-62.0, -56.3)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-36.3	(-41.0, -31.6)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-17.1	(-21.0, -13.1)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-40.9	(-45.6, -36.2)
EZ10 + RS5 vs RS5	-12.6	(-16.5, -8.6)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2002pr0eff0pchg0age0lt.rtf

付録 2.7.3-42の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-43 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：男性）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Male (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	19	158.1 (24.4)	129.7 (17.1)	-16.5 (14.3)	-17.2 (2.3)	(-21.6, -12.7)
RS2.5	36	158.2 (20.8)	105.3 (25.6)	-32.8 (16.4)	-36.3 (1.7)	(-39.6, -33.0)
RS5	31	150.8 (20.1)	85.9 (14.5)	-42.2 (12.0)	-43.8 (1.8)	(-47.3, -40.3)
EZ10 + RS2.5	34	151.4 (18.2)	78.7 (17.7)	-47.9 (10.8)	-50.1 (1.7)	(-53.6, -46.7)
EZ10 + RS5	35	162.1 (20.6)	72.7 (26.3)	-55.2 (15.4)	-58.0 (1.7)	(-61.3, -54.7)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-33.0	(-38.6, -27.4)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-13.8	(-18.6, -9.1)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-40.8	(-46.4, -35.3)
EZ10 + RS5 vs RS5	-14.2	(-19.0, -9.3)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2004pr0eff0pchg0male.rtf

付録 2.7.3-43の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-44 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：女性）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Female (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	16	168.1 (21.4)	140.7 (24.3)	-15.7 (15.7)	-21.0 (2.1)	(-25.1, -17.0)
RS2.5	36	170.8 (22.4)	97.7 (18.7)	-42.4 (9.2)	-42.7 (1.4)	(-45.4, -40.0)
RS5	40	173.1 (20.4)	90.0 (22.2)	-47.5 (13.6)	-50.6 (1.3)	(-53.2, -48.0)
EZ10 + RS2.5	37	169.0 (23.4)	75.1 (24.0)	-54.6 (17.2)	-58.6 (1.4)	(-61.4, -55.9)
EZ10 + RS5	37	170.9 (23.3)	66.4 (25.5)	-61.5 (12.2)	-62.7 (1.5)	(-65.5, -59.8)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-37.6	(-42.5, -32.7)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-15.9	(-19.8, -12.1)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-41.6	(-46.6, -36.7)
EZ10 + RS5 vs RS5	-12.1	(-16.0, -8.2)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2005pr0eff0pchg0female.rtf

付録 2.7.3-44の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-45 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：未治療）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Naïve Subject (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	27	159.8 (21.6)	132.5 (21.8)	-16.1 (15.3)	-19.5 (1.9)	(-23.2, -15.7)
RS2.5	48	159.6 (21.9)	101.6 (23.4)	-35.8 (15.4)	-39.1 (1.4)	(-42.0, -36.3)
RS5	50	159.1 (22.3)	88.8 (20.2)	-43.4 (14.2)	-46.2 (1.4)	(-48.9, -43.4)
EZ10 + RS2.5	60	158.8 (23.9)	77.6 (22.1)	-50.4 (15.5)	-53.6 (1.3)	(-56.2, -51.0)
EZ10 + RS5	54	166.5 (22.9)	70.8 (29.4)	-57.6 (16.1)	-60.6 (1.4)	(-63.4, -57.8)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-34.1	(-38.7, -29.6)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-14.5	(-18.3, -10.6)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-41.2	(-45.8, -36.5)
EZ10 + RS5 vs RS5	-14.4	(-18.4, -10.5)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2006pr0eff0pchg0prll0none.rtf

付録 2.7.3-45の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-46 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：前治療：スタチン）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects Treated With Statin (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	6	171.7 (23.7)	141.8 (9.3)	-15.7 (15.9)	-17.0 (3.7)	(-24.2, -9.7)
RS2.5	18	173.2 (19.9)	102.0 (19.5)	-40.8 (10.0)	-40.4 (2.2)	(-44.6, -36.1)
RS5	19	171.2 (21.9)	87.1 (16.9)	-48.9 (8.7)	-48.9 (2.1)	(-53.0, -44.8)
EZ10 + RS2.5	10	170.8 (10.7)	74.0 (15.0)	-56.2 (8.5)	-57.9 (3.0)	(-63.8, -52.0)
EZ10 + RS5	18	167.0 (21.1)	66.6 (10.4)	-59.9 (6.0)	-60.7 (2.2)	(-64.9, -56.4)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-41.0	(-50.3, -31.7)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-17.5	(-24.7, -10.3)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-43.7	(-52.1, -35.3)
EZ10 + RS5 vs RS5	-11.8	(-17.6, -5.9)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2007pr0eff0pchg0prll0statin.rtf

付録 2.7.3-46の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-47 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：前治療：スタチン以外の脂質異常症治療薬）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects Treated With Lipid Lowering Therapy Other Than Statin (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	2	173.7 (50.2)	142.8 (42.7)	-17.9 (0.9)	NA	NA
RS2.5	6	177.9 (23.1)	98.4 (28.6)	-44.5 (9.0)	NA	NA
RS5	2	194.8 (5.4)	76.0 (NA)	-60.2 (NA)	NA	NA
EZ10 + RS2.5	1	166.4 (NA)	61.8 (NA)	-62.9 (NA)	NA	NA
EZ10 + RS5	0	NA	NA	NA	NA	NA

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	NA	NA
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	NA	NA
EZ10 + RS5 vs EZ10	NA	NA
EZ10 + RS5 vs RS5	NA	NA

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

NA: Not available due to small sample size or data wasn't obtained.

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2008pr0eff0pchg0prll0other.rtf

付録 2.7.3-47の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
NA: サンプル数が少ないために算出不可能又はデータが得られなかった。

C Confidential

付録 2.7.3-48 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：糖尿病あり）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects With Diabetes Mellitus (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	1	192.0 (NA)	112.4 (NA)	-41.5 (NA)	NA	NA
RS2.5	7	141.5 (13.1)	89.0 (20.0)	-36.5 (16.6)	NA	NA
RS5	6	138.7 (17.0)	88.5 (39.1)	-36.4 (24.8)	NA	NA
EZ10 + RS2.5	4	137.4 (8.1)	57.7 (16.1)	-58.3 (10.2)	NA	NA
EZ10 + RS5	1	159.0 (NA)	47.8 (NA)	-69.9 (NA)	NA	NA

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	NA	NA
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	NA	NA
EZ10 + RS5 vs EZ10	NA	NA
EZ10 + RS5 vs RS5	NA	NA

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

NA: Not available due to small sample size or data wasn't obtained.

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2009pr0eff0pchg0diab0yes.rtf

付録 2.7.3-48の脚注の和訳
N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数
† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
NA: サンプル数が少ないために算出不可能又はデータが得られなかった。

C Confidential

付録 2.7.3-49 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：糖尿病なし）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects Without Diabetes Mellitus (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	34	161.8 (23.1)	135.4 (21.1)	-15.4 (14.3)	-18.4 (1.6)	(-21.5, -15.2)
RS2.5	65	167.0 (21.8)	102.9 (22.5)	-37.7 (13.9)	-39.7 (1.2)	(-42.0, -37.3)
RS5	65	165.6 (22.3)	88.1 (16.8)	-45.9 (11.5)	-46.9 (1.2)	(-49.2, -44.6)
EZ10 + RS2.5	67	161.9 (22.6)	78.1 (20.9)	-50.9 (15.0)	-54.4 (1.2)	(-56.8, -52.1)
EZ10 + RS5	71	166.7 (22.5)	70.0 (26.0)	-58.0 (14.2)	-60.4 (1.2)	(-62.7, -58.1)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-36.1	(-40.0, -32.1)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-14.8	(-18.0, -11.5)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-42.0	(-46.0, -38.1)
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.5	(-16.7, -10.2)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2010pr0eff0pchg0diab0no.rtf

付録 2.7.3-49の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-50 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：高血圧症あり）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects With Hypertension (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	10	170.2 (21.6)	136.0 (20.5)	-19.9 (8.1)	-18.6 (2.7)	(-23.9, -13.3)
RS2.5	19	162.9 (27.6)	96.3 (17.0)	-39.6 (8.0)	-38.7 (2.0)	(-42.6, -34.8)
RS5	24	156.8 (23.9)	79.9 (12.9)	-47.7 (9.8)	-48.8 (1.8)	(-52.2, -45.3)
EZ10 + RS2.5	20	156.7 (17.5)	72.2 (8.5)	-53.5 (7.5)	-54.2 (1.9)	(-58.0, -50.5)
EZ10 + RS5	19	158.3 (14.9)	60.5 (16.4)	-61.2 (10.4)	-61.9 (2.2)	(-66.2, -57.7)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-35.6	(-42.1, -29.1)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-15.5	(-21.0, -10.0)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-43.3	(-50.2, -36.5)
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.1	(-18.7, -7.6)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2011pr0eff0pchg0hpt0yes.rtf

付録 2.7.3-50脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-51 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率

（部分集団：高血圧症なし）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects Without Hypertension (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	25	159.6 (23.7)	134.2 (21.8)	-14.6 (16.6)	-17.9 (2.1)	(-22.0, -13.8)
RS2.5	53	165.1 (20.5)	103.1 (24.0)	-37.0 (15.5)	-40.0 (1.4)	(-42.8, -37.2)
RS5	47	166.7 (22.1)	92.2 (20.5)	-43.8 (14.4)	-46.0 (1.5)	(-49.0, -43.0)
EZ10 + RS2.5	51	162.1 (24.4)	78.7 (24.3)	-50.5 (16.8)	-54.6 (1.5)	(-57.6, -51.7)
EZ10 + RS5	53	169.6 (23.9)	72.6 (27.8)	-57.2 (15.1)	-59.8 (1.5)	(-62.7, -57.0)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-36.8	(-41.8, -31.7)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-14.6	(-18.7, -10.5)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-42.0	(-47.0, -36.9)
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.9	(-18.0, -9.7)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2012pr0eff0pchg0hpt0no.rtf

付録 2.7.3-51の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-52 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：LDL-C のベースライン中央値超）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Baseline LDL-C > Median (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	16	183.4 (13.2)	140.5 (18.4)	-23.4 (8.5)	-23.2 (2.1)	(-27.3, -19.1)
RS2.5	37	181.7 (14.9)	108.5 (20.1)	-40.1 (10.9)	-41.6 (1.4)	(-44.4, -38.8)
RS5	36	180.4 (15.7)	86.8 (16.4)	-51.9 (7.0)	-52.3 (1.4)	(-55.1, -49.5)
EZ10 + RS2.5	30	181.1 (15.4)	77.6 (17.2)	-56.6 (10.3)	-58.7 (1.6)	(-61.8, -55.6)
EZ10 + RS5	39	181.9 (17.5)	75.2 (28.7)	-58.8 (15.1)	-61.5 (1.4)	(-64.3, -58.7)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-35.5	(-40.7, -30.4)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-17.1	(-21.2, -13.0)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-38.4	(-43.3, -33.4)
EZ10 + RS5 vs RS5	-9.2	(-13.2, -5.3)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2014pr0eff0pchg0bln0gt.rtf

付録 2.7.3-52の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-53 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：LDL-C のベースライン値中央値以下）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Baseline LDL-C ≤ Median (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	19	145.1 (13.1)	129.8 (22.6)	-10.1 (16.2)	-13.8 (2.5)	(-18.6, -9.0)
RS2.5	35	146.3 (12.2)	94.5 (23.0)	-35.1 (16.4)	-38.3 (1.8)	(-41.9, -34.8)
RS5	35	145.8 (14.6)	89.6 (21.7)	-38.3 (14.2)	-41.3 (1.8)	(-44.8, -37.7)
EZ10 + RS2.5	41	145.5 (13.5)	76.3 (23.8)	-47.5 (16.4)	-50.9 (1.7)	(-54.3, -47.5)
EZ10 + RS5	33	148.6 (11.2)	63.3 (21.0)	-57.5 (13.3)	-59.5 (1.9)	(-63.2, -55.8)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-37.1	(-43.0, -31.2)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-12.6	(-17.5, -7.7)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-45.7	(-51.8, -39.6)
EZ10 + RS5 vs RS5	-18.2	(-23.4, -13.1)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2013pr0eff0pchg0bln0le.rtf

付録 2.7.3-53の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-54 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：リスクカテゴリーⅠ）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects With Risk Category I (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	10	178.0 (22.3)	145.6 (18.3)	-17.1 (14.6)	-19.2 (3.4)	(-25.8, -12.6)
RS2.5	22	179.4 (23.1)	109.6 (20.2)	-38.6 (10.1)	-38.3 (2.3)	(-42.8, -33.9)
RS5	22	175.4 (25.7)	96.2 (21.0)	-44.1 (14.6)	-46.2 (2.3)	(-50.7, -41.7)
EZ10 + RS2.5	21	172.7 (26.6)	84.5 (28.7)	-49.9 (21.7)	-57.4 (2.4)	(-62.0, -52.8)
EZ10 + RS5	22	184.5 (24.2)	79.5 (27.5)	-57.0 (16.2)	-58.5 (2.4)	(-63.2, -53.9)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-38.2	(-46.3, -30.2)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-19.1	(-25.5, -12.6)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-39.4	(-47.5, -31.3)
EZ10 + RS5 vs RS5	-12.3	(-18.8, -5.8)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2015pr0eff0pchg0cad1.rtf

付録 2.7.3-54の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-55 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：リスクカテゴリーⅡ）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects With Risk Category II (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	19	158.6 (21.2)	134.5 (21.7)	-14.1 (15.9)	-18.3 (2.0)	(-22.2, -14.3)
RS2.5	38	162.9 (18.0)	99.3 (19.8)	-38.1 (13.6)	-39.9 (1.5)	(-42.8, -37.1)
RS5	38	163.0 (17.8)	83.5 (12.1)	-48.0 (9.1)	-47.9 (1.4)	(-50.7, -45.0)
EZ10 + RS2.5	39	159.4 (18.0)	76.0 (16.2)	-51.5 (10.9)	-53.7 (1.4)	(-56.6, -50.9)
EZ10 + RS5	38	160.2 (16.3)	69.4 (26.0)	-56.6 (14.0)	-60.7 (1.5)	(-63.6, -57.9)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-35.5	(-40.3, -30.6)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-13.8	(-17.8, -9.8)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-42.4	(-47.3, -37.6)
EZ10 + RS5 vs RS5	-12.9	(-16.9, -8.9)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2016pr0eff0pchg0cad2.rtf

付録 2.7.3-55の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-56 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（部分集団：リスクカテゴリーⅢ）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment For Subjects With Risk Category III (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	6	149.9 (21.2)	117.0 (11.6)	-20.9 (11.5)	-19.7 (4.2)	(-27.8, -11.5)
RS2.5	12	142.3 (11.8)	93.3 (30.7)	-34.3 (21.1)	-43.2 (2.9)	(-49.0, -37.5)
RS5	11	140.5 (16.5)	87.7 (29.3)	-37.6 (18.5)	-45.2 (3.1)	(-51.2, -39.1)
EZ10 + RS2.5	11	141.3 (15.2)	64.7 (12.4)	-53.6 (10.4)	-53.6 (3.2)	(-59.8, -47.4)
EZ10 + RS5	12	154.3 (16.3)	54.2 (14.3)	-64.7 (9.9)	-64.6 (3.0)	(-70.6, -58.6)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-33.9	(-44.2, -23.6)
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-10.4	(-18.8, -1.9)
EZ10 + RS5 vs EZ10	-44.9	(-54.9, -34.9)
EZ10 + RS5 vs RS5	-19.4	(-28.1, -10.8)

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE and 95% CI were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2017pr0eff0pchg0cad3.rtf

付録 2.7.3-56の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE 及び95%CI は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

付録 2.7.3-57 治療期 52 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 52 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Age											
< 65	EZ10 + RS2.5	71	145.0 (34.7)	94.5 (27.1)	-50.5	3.5	29.2	-33.5	2.0	17.0	[-37.5, -29.4]
	EZ10 + RS5	13	131.8 (27.4)	102.1 (24.4)	-29.7	4.6	16.5	-22.4	3.1	11.2	[-29.1, -15.6]
	Total	84	143.0 (33.9)	95.7 (26.7)	-47.3	3.1	28.5	-31.7	1.8	16.6	[-35.4, -28.1]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	37	136.8 (29.3)	87.3 (16.5)	-49.5	4.6	28.3	-34.5	2.3	13.8	[-39.1, -30.0]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	109.1 (16.4)	-43.7	2.1	4.1	-28.8	1.9	3.7	[-34.7, -22.9]
	Total	41	138.4 (28.6)	89.5 (17.6)	-48.9	4.2	26.9	-34.0	2.1	13.2	[-38.2, -29.8]
Gender											
Male	EZ10 + RS2.5	50	143.5 (32.7)	95.2 (25.8)	-48.3	4.1	28.8	-32.6	2.2	15.5	[-37.0, -28.2]
	EZ10 + RS5	9	135.2 (26.2)	97.1 (22.8)	-38.1	5.7	17.2	-28.0	3.7	11.1	[-36.6, -19.5]
	Total	59	142.2 (31.7)	95.5 (25.2)	-46.7	3.6	27.4	-31.9	1.9	14.9	[-35.7, -28.0]
Female	EZ10 + RS2.5	58	141.1 (33.6)	89.4 (22.6)	-51.8	3.8	28.9	-34.9	2.1	16.3	[-39.2, -30.7]
	EZ10 + RS5	8	138.5 (28.6)	111.2 (21.0)	-27.2	4.4	12.3	-19.2	2.5	7.1	[-25.2, -13.3]
	Total	66	140.8 (32.8)	92.0 (23.4)	-48.8	3.5	28.5	-33.0	2.0	16.3	[-37.0, -29.0]
Prior Lipid Agent											
EZ10	EZ10 + RS2.5	56	155.1 (32.6)	88.6 (25.8)	-66.5	3.5	26.2	-42.5	1.8	13.2	[-46.0, -39.0]
	Total	56	155.1 (32.6)	88.6 (25.8)	-66.5	3.5	26.2	-42.5	1.8	13.2	[-46.0, -39.0]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	52	128.3 (27.7)	95.8 (22.0)	-32.5	2.7	19.5	-24.5	1.8	13.0	[-28.1, -20.9]
	Total	52	128.3 (27.7)	95.8 (22.0)	-32.5	2.7	19.5	-24.5	1.8	13.0	[-28.1, -20.9]
RS5	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	103.7 (22.5)	-33.0	3.8	15.6	-23.9	2.5	10.2	[-29.1, -18.6]
	Total	17	136.7 (26.5)	103.7 (22.5)	-33.0	3.8	15.6	-23.9	2.5	10.2	[-29.1, -18.6]
RS Total	EZ10 + RS2.5	52	128.3 (27.7)	95.8 (22.0)	-32.5	2.7	19.5	-24.5	1.8	13.0	[-28.1, -20.9]
	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	103.7 (22.5)	-33.0	3.8	15.6	-23.9	2.5	10.2	[-29.1, -18.6]
	Total	69	130.4 (27.4)	97.7 (22.2)	-32.6	2.2	18.5	-24.3	1.5	12.3	[-27.3, -21.4]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 52 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Diabetes mellitus											
Yes	EZ10 + RS2.5	33	127.2 (21.9)	86.6 (23.0)	-40.6	4.8	27.5	-30.7	3.2	18.5	[-37.3, -24.1]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	76.9 (15.5)	-38.1	9.7	21.7	-31.9	5.7	12.8	[-47.8, -16.1]
	Total	38	125.6 (22.4)	85.3 (22.3)	-40.3	4.3	26.6	-30.9	2.9	17.7	[-36.7, -25.0]
No	EZ10 + RS2.5	75	148.8 (35.0)	94.5 (24.5)	-54.4	3.3	28.4	-35.2	1.7	14.5	[-38.5, -31.9]
	EZ10 + RS5	12	145.8 (22.3)	114.9 (13.6)	-30.8	3.7	12.9	-20.5	2.1	7.2	[-25.1, -16.0]
	Total	87	148.4 (33.4)	97.3 (24.3)	-51.1	3.0	28.0	-33.2	1.6	14.6	[-36.3, -30.1]
Hypertension											
Yes	EZ10 + RS2.5	43	131.5 (30.3)	83.7 (20.2)	-47.9	4.5	29.6	-34.6	2.4	16.0	[-39.6, -29.7]
	EZ10 + RS5	6	130.9 (33.8)	89.9 (26.8)	-41.0	7.3	18.0	-31.1	4.3	10.6	[-42.2, -20.0]
	Total	49	131.5 (30.4)	84.4 (20.8)	-47.1	4.1	28.4	-34.2	2.2	15.4	[-38.6, -29.8]
No	EZ10 + RS2.5	65	149.3 (33.1)	97.6 (25.2)	-51.7	3.5	28.3	-33.3	2.0	15.9	[-37.2, -29.4]
	EZ10 + RS5	11	139.9 (22.9)	111.3 (16.5)	-28.6	3.9	13.0	-19.9	2.4	7.9	[-25.3, -14.6]
	Total	76	147.9 (31.9)	99.6 (24.5)	-48.3	3.2	27.8	-31.4	1.8	15.7	[-34.9, -27.8]
LDL-C baseline											
> median	EZ10 + RS2.5	53	167.3 (28.8)	99.2 (29.2)	-68.0	3.6	26.6	-40.7	2.0	14.6	[-44.7, -36.6]
	EZ10 + RS5	9	156.0 (15.7)	114.1 (20.2)	-41.9	4.3	12.9	-27.1	3.1	9.3	[-34.2, -19.9]
	Total	62	165.6 (27.5)	101.4 (28.5)	-64.2	3.4	26.6	-38.7	1.9	14.7	[-42.4, -34.9]
≤ median	EZ10 + RS2.5	55	118.1 (12.5)	85.1 (15.4)	-32.9	2.5	18.5	-27.3	1.9	14.3	[-31.1, -23.4]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	92.1 (19.9)	-22.9	4.4	12.3	-20.3	3.8	10.6	[-29.2, -11.4]
	Total	63	117.7 (13.1)	86.0 (16.1)	-31.7	2.3	18.1	-26.4	1.8	14.0	[-29.9, -22.8]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 52 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia											
Yes	EZ10 + RS2.5	24	140.4 (45.3)	96.1 (24.9)	-44.3	6.8	33.3	-28.8	3.2	15.8	[-35.4, -22.1]
	EZ10 + RS5	7	141.2 (26.4)	116.2 (16.9)	-25.0	4.9	12.9	-17.0	2.7	7.1	[-23.6, -10.4]
	Total	31	140.6 (41.4)	100.7 (24.6)	-39.9	5.5	30.8	-26.1	2.7	15.1	[-31.6, -20.6]
No	EZ10 + RS2.5	84	142.7 (28.9)	90.9 (24.0)	-51.9	3.0	27.3	-35.3	1.7	15.7	[-38.7, -31.9]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	95.0 (22.4)	-38.5	4.9	15.5	-28.7	3.0	9.5	[-35.5, -21.9]
	Total	94	141.8 (28.8)	91.3 (23.8)	-50.4	2.7	26.6	-34.6	1.6	15.3	[-37.7, -31.5]
CAD Risk Category											
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	110.2 (36.7)	-78.3	6.9	21.7	-42.4	3.8	12.1	[-51.0, -33.7]
	Total	10	188.5 (37.6)	110.2 (36.7)	-78.3	6.9	21.7	-42.4	3.8	12.1	[-51.0, -33.7]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	92.7 (21.1)	-56.0	5.2	25.4	-36.9	2.9	14.1	[-42.8, -30.9]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	113.6 (6.8)	-35.0	9.6	13.6	-23.1	4.2	6.0	[-76.7, 30.4]
	Total	26	148.7 (20.3)	94.3 (21.0)	-54.3	4.9	25.1	-35.8	2.8	14.1	[-41.5, -30.1]
Category III	EZ10 + RS2.5	43	133.5 (18.5)	87.5 (21.6)	-45.9	4.1	26.6	-33.5	2.6	17.1	[-38.8, -28.3]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	93.6 (15.0)	-43.9	8.1	18.0	-31.6	5.3	11.9	[-46.3, -16.9]
	Total	48	133.9 (17.9)	88.2 (21.0)	-45.7	3.7	25.7	-33.3	2.4	16.5	[-38.1, -28.5]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	77.6 (9.0)	-36.4	7.9	20.8	-30.4	5.8	15.3	[-44.6, -16.3]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	85.1 (35.9)	-31.9	8.0	13.8	-27.5	4.2	7.3	[-45.7, -9.3]
	Total	10	114.9 (25.4)	79.9 (18.8)	-35.0	5.8	18.3	-29.6	4.1	13.0	[-38.9, -20.2]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2015pr0eff0pchg0sub0week52.rtf

付録 2.7.3-57の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

C Confidential

付録 2.7.3-58 治療期 4 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 4 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Age										
< 65	EZ10 + RS2.5	75	145.8 (35.5)	-48.6	3.2	27.4	-32.1	1.8	15.4	[-35.6, -28.6]
	EZ10 + RS5	16	147.4 (47.9)	-39.3	5.7	22.7	-27.6	3.2	13.0	[-34.5, -20.7]
	Total	91	146.1 (37.7)	-47.0	2.8	26.8	-31.3	1.6	15.0	[-34.4, -28.2]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	39	136.3 (28.6)	-52.1	4.1	25.9	-36.9	2.2	13.8	[-41.3, -32.4]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	-44.7	2.9	5.8	-29.4	2.0	4.1	[-35.9, -22.9]
	Total	43	137.8 (28.0)	-51.4	3.8	24.8	-36.2	2.0	13.3	[-40.3, -32.1]
Gender										
Male	EZ10 + RS2.5	53	144.2 (33.6)	-47.9	3.9	28.5	-32.0	2.2	16.0	[-36.4, -27.6]
	EZ10 + RS5	11	156.0 (53.2)	-43.9	7.2	23.7	-28.7	3.0	10.0	[-35.4, -22.0]
	Total	64	146.2 (37.5)	-47.2	3.4	27.6	-31.4	1.9	15.2	[-35.2, -27.6]
Female	EZ10 + RS2.5	61	141.1 (33.5)	-51.5	3.3	25.5	-35.3	1.8	13.9	[-38.8, -31.7]
	EZ10 + RS5	9	139.3 (26.9)	-35.9	5.2	15.6	-27.0	4.7	14.0	[-37.8, -16.3]
	Total	70	140.8 (32.6)	-49.5	3.0	24.9	-34.2	1.7	14.1	[-37.6, -30.8]
Prior Lipid Agent										
EZ10	EZ10 + RS2.5	60	154.5 (33.5)	-64.4	2.9	22.2	-41.6	1.5	11.2	[-44.5, -38.7]
	Total	60	154.5 (33.5)	-64.4	2.9	22.2	-41.6	1.5	11.2	[-44.5, -38.7]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	54	129.3 (28.3)	-33.5	3.0	21.8	-25.0	1.9	13.7	[-28.7, -21.2]
	Total	54	129.3 (28.3)	-33.5	3.0	21.8	-25.0	1.9	13.7	[-28.7, -21.2]
RS5	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-40.3	4.6	20.4	-27.9	2.6	11.6	[-33.4, -22.5]
	Total	20	148.5 (43.2)	-40.3	4.6	20.4	-27.9	2.6	11.6	[-33.4, -22.5]
RS Total	EZ10 + RS2.5	54	129.3 (28.3)	-33.5	3.0	21.8	-25.0	1.9	13.7	[-28.7, -21.2]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-40.3	4.6	20.4	-27.9	2.6	11.6	[-33.4, -22.5]
	Total	74	134.5 (33.8)	-35.4	2.5	21.5	-25.8	1.5	13.2	[-28.8, -22.7]

Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 4 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Diabetes mellitus											
Yes	EZ10 + RS2.5	35	126.6 (21.5)	81.5 (18.0)	-45.1	4.3	25.2	-34.3	2.8	16.6	[-40.0, -28.6]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	76.6 (14.8)	-38.4	5.8	12.9	-33.0	2.6	5.8	[-40.2, -25.7]
	Total	40	125.1 (21.9)	80.9 (17.6)	-44.3	3.8	24.0	-34.1	2.5	15.7	[-39.1, -29.1]
No	EZ10 + RS2.5	79	149.6 (35.5)	97.7 (25.4)	-51.9	3.1	27.4	-33.5	1.6	14.3	[-36.7, -30.3]
	EZ10 + RS5	15	159.6 (42.7)	118.7 (42.8)	-41.0	5.9	22.7	-26.3	3.3	12.7	[-33.3, -19.2]
	Total	94	151.2 (36.6)	101.1 (29.6)	-50.1	2.8	26.9	-32.3	1.5	14.2	[-35.3, -29.4]
Hypertension											
Yes	EZ10 + RS2.5	48	131.8 (30.0)	84.6 (19.5)	-47.2	3.8	26.1	-34.3	2.1	14.4	[-38.5, -30.1]
	EZ10 + RS5	7	133.1 (31.4)	96.8 (28.3)	-36.2	4.5	12.0	-27.8	3.2	8.4	[-35.6, -20.0]
	Total	55	132.0 (29.9)	86.1 (20.9)	-45.8	3.4	24.9	-33.5	1.9	13.9	[-37.2, -29.7]
No	EZ10 + RS2.5	66	150.3 (33.9)	98.7 (26.1)	-51.7	3.4	27.4	-33.3	1.9	15.5	[-37.1, -29.5]
	EZ10 + RS5	13	156.8 (47.4)	114.2 (47.4)	-42.5	6.6	23.9	-28.0	3.7	13.4	[-36.1, -19.9]
	Total	79	151.4 (36.2)	101.2 (30.8)	-50.2	3.0	26.9	-32.4	1.7	15.2	[-35.8, -29.0]
LDL-C baseline											
> median	EZ10 + RS2.5	55	168.6 (29.2)	102.9 (28.0)	-65.6	3.3	24.7	-38.9	1.8	13.6	[-42.5, -35.2]
	EZ10 + RS5	12	170.8 (40.8)	128.4 (40.8)	-42.4	6.9	23.9	-24.9	3.2	11.1	[-31.9, -17.9]
	Total	67	169.0 (31.3)	107.5 (31.9)	-61.5	3.2	26.0	-36.4	1.7	14.2	[-39.8, -32.9]
≤ median	EZ10 + RS2.5	59	118.3 (12.2)	83.2 (15.7)	-35.1	2.5	19.4	-28.9	1.9	14.7	[-32.8, -25.1]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	77.8 (19.3)	-37.3	5.2	14.7	-32.5	4.1	11.7	[-42.3, -22.7]
	Total	67	117.9 (12.8)	82.6 (16.1)	-35.3	2.3	18.8	-29.4	1.8	14.3	[-32.9, -25.9]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 4 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia											
Yes	EZ10 + RS2.5	26	145.2 (46.9)	107.5 (30.9)	-37.6	5.7	29.3	-24.0	2.7	13.9	[-29.6, -18.4]
	EZ10 + RS5	10	163.4 (51.8)	121.7 (52.8)	-41.7	8.8	27.7	-26.5	5.0	15.7	[-37.7, -15.3]
	Total	36	150.3 (48.3)	111.5 (37.9)	-38.8	4.8	28.5	-24.7	2.4	14.3	[-29.5, -19.9]
No	EZ10 + RS2.5	88	141.8 (28.7)	88.4 (20.5)	-53.4	2.7	25.1	-36.6	1.5	14.1	[-39.6, -33.6]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	94.6 (22.2)	-39.0	3.3	10.4	-29.4	1.9	6.0	[-33.7, -25.1]
	Total	98	140.9 (28.5)	89.0 (20.6)	-51.9	2.5	24.4	-35.9	1.4	13.6	[-38.6, -33.1]
CAD Risk Category											
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	113.4 (30.2)	-75.1	7.4	23.3	-40.1	3.5	11.1	[-48.1, -32.2]
	Total	10	188.5 (37.6)	113.4 (30.2)	-75.1	7.4	23.3	-40.1	3.5	11.1	[-48.1, -32.2]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	89.5 (16.2)	-59.2	4.6	22.5	-39.0	2.5	12.2	[-44.2, -33.9]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	108.8 (4.0)	-39.8	11.6	16.4	-26.3	5.3	7.4	[-93.1, 40.6]
	Total	26	148.7 (20.3)	91.0 (16.4)	-57.7	4.4	22.5	-38.0	2.4	12.3	[-43.0, -33.1]
Category III	EZ10 + RS2.5	47	132.4 (18.1)	84.2 (17.1)	-48.2	3.6	24.4	-35.4	2.2	15.3	[-39.9, -30.9]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	95.9 (12.1)	-41.6	4.4	9.7	-30.2	2.8	6.3	[-38.1, -22.3]
	Total	52	132.9 (17.6)	85.4 (16.9)	-47.5	3.2	23.4	-34.9	2.0	14.7	[-39.0, -30.8]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	76.4 (11.2)	-37.7	7.8	20.5	-31.7	5.8	15.3	[-45.8, -17.6]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	82.9 (38.8)	-34.1	6.0	10.3	-30.1	3.7	6.4	[-46.0, -14.1]
	Total	10	114.9 (25.4)	78.3 (20.7)	-36.6	5.5	17.5	-31.2	4.1	12.8	[-40.4, -22.0]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2009pr0eff0pchg0sub0week4.rtf

付録 2.7.3-58の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

C Confidential

付録 2.7.3-59 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 12 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Age											
< 65	EZ10 + RS2.5	73	146.6 (35.6)	95.0 (25.9)	-51.6	3.4	28.7	-33.8	1.8	15.5	[-37.4, -30.2]
	EZ10 + RS5	16	147.4 (47.9)	112.6 (42.5)	-34.8	4.0	15.8	-24.4	2.5	10.1	[-29.8, -19.0]
	Total	89	146.7 (37.8)	98.2 (30.1)	-48.6	2.9	27.6	-32.1	1.6	15.0	[-35.2, -28.9]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	38	136.6 (28.9)	81.0 (17.6)	-55.6	4.3	26.5	-39.4	2.2	13.4	[-43.8, -35.0]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	109.7 (5.8)	-43.1	6.4	12.9	-27.8	2.8	5.5	[-36.5, -19.0]
	Total	42	138.1 (28.3)	83.7 (18.8)	-54.4	4.0	25.7	-38.3	2.0	13.3	[-42.4, -34.2]
Gender											
Male	EZ10 + RS2.5	52	144.6 (33.8)	94.2 (27.1)	-50.4	3.9	28.3	-33.8	2.1	15.5	[-38.2, -29.5]
	EZ10 + RS5	11	156.0 (53.2)	115.8 (42.7)	-40.2	5.3	17.7	-25.8	2.6	8.7	[-31.6, -19.9]
	Total	63	146.6 (37.7)	98.0 (31.1)	-48.6	3.4	26.9	-32.4	1.9	14.8	[-36.2, -28.7]
Female	EZ10 + RS2.5	59	141.9 (33.8)	86.7 (21.0)	-55.2	3.6	27.6	-37.3	1.9	14.4	[-41.1, -33.6]
	EZ10 + RS5	9	139.3 (26.9)	107.3 (32.8)	-32.0	3.7	11.2	-24.2	3.5	10.5	[-32.3, -16.1]
	Total	68	141.5 (32.8)	89.4 (23.7)	-52.1	3.3	27.2	-35.6	1.8	14.6	[-39.1, -32.1]
Prior Lipid Agent											
EZ10	EZ10 + RS2.5	58	155.8 (33.3)	84.8 (25.3)	-70.9	2.8	21.4	-45.5	1.3	9.6	[-48.0, -43.0]
	Total	58	155.8 (33.3)	84.8 (25.3)	-70.9	2.8	21.4	-45.5	1.3	9.6	[-48.0, -43.0]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	96.1 (21.9)	-33.3	2.7	19.8	-24.9	1.7	12.1	[-28.3, -21.6]
	Total	53	129.4 (28.5)	96.1 (21.9)	-33.3	2.7	19.8	-24.9	1.7	12.1	[-28.3, -21.6]
RS5	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	112.0 (37.9)	-36.5	3.4	15.3	-25.1	2.1	9.3	[-29.4, -20.7]
	Total	20	148.5 (43.2)	112.0 (37.9)	-36.5	3.4	15.3	-25.1	2.1	9.3	[-29.4, -20.7]
RS Total	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	96.1 (21.9)	-33.3	2.7	19.8	-24.9	1.7	12.1	[-28.3, -21.6]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	112.0 (37.9)	-36.5	3.4	15.3	-25.1	2.1	9.3	[-29.4, -20.7]
	Total	73	134.6 (34.0)	100.5 (27.8)	-34.2	2.2	18.6	-25.0	1.3	11.4	[-27.6, -22.3]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 12 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Diabetes mellitus										
Yes	EZ10 + RS2.5	33	127.2 (21.9)	82.0 (17.1)	-45.2	4.3	24.9	-34.0	2.8	16.3	[-39.8, -28.2]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	79.9 (19.0)	-35.1	5.4	12.0	-30.5	3.0	6.7	[-38.8, -22.1]
	Total	38	125.6 (22.4)	81.7 (17.1)	-43.8	3.9	23.8	-33.5	2.5	15.3	[-38.6, -28.5]
No	EZ10 + RS2.5	78	149.9 (35.6)	93.7 (26.0)	-56.3	3.2	28.6	-36.4	1.6	14.4	[-39.7, -33.2]
	EZ10 + RS5	15	159.6 (42.7)	122.7 (36.8)	-36.9	4.3	16.7	-23.3	2.5	9.6	[-28.6, -18.0]
	Total	93	151.5 (36.7)	98.4 (29.8)	-53.1	2.9	27.9	-34.3	1.5	14.5	[-37.3, -31.3]
Hypertension										
Yes	EZ10 + RS2.5	45	132.7 (30.7)	81.6 (17.6)	-51.1	4.1	27.2	-36.7	2.2	14.6	[-41.1, -32.3]
	EZ10 + RS5	7	133.1 (31.4)	91.9 (21.4)	-41.1	4.7	12.5	-30.8	1.7	4.4	[-34.9, -26.6]
	Total	52	132.7 (30.5)	83.0 (18.3)	-49.8	3.6	25.8	-35.9	1.9	13.8	[-39.7, -32.1]
No	EZ10 + RS2.5	66	150.3 (33.9)	96.1 (26.4)	-54.2	3.5	28.6	-35.0	1.9	15.3	[-38.8, -31.2]
	EZ10 + RS5	13	156.8 (47.4)	122.8 (41.0)	-34.0	4.6	16.6	-22.0	2.8	9.9	[-28.0, -16.0]
	Total	79	151.4 (36.2)	100.5 (30.7)	-50.9	3.1	27.9	-32.9	1.7	15.3	[-36.3, -29.4]
LDL-C baseline										
> median	EZ10 + RS2.5	55	168.6 (29.2)	98.7 (28.7)	-69.9	3.4	25.4	-41.5	1.8	13.7	[-45.2, -37.8]
	EZ10 + RS5	12	170.8 (40.8)	129.4 (36.8)	-41.4	4.5	15.6	-24.6	2.5	8.6	[-30.0, -19.1]
	Total	67	169.0 (31.3)	104.2 (32.2)	-64.8	3.2	26.2	-38.4	1.8	14.5	[-42.0, -34.9]
≤ median	EZ10 + RS2.5	56	118.2 (12.4)	81.9 (15.1)	-36.3	2.5	19.0	-30.0	1.9	14.0	[-33.8, -26.3]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	85.9 (21.5)	-29.1	4.3	12.3	-25.8	3.8	10.9	[-34.9, -16.8]
	Total	64	117.8 (13.0)	82.4 (15.9)	-35.4	2.3	18.4	-29.5	1.7	13.7	[-32.9, -26.1]

Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 12 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia										
Yes	EZ10 + RS2.5	26	145.2 (46.9)	-41.9	5.9	30.0	-27.1	2.5	12.9	[-32.3, -21.9]
	EZ10 + RS5	10	163.4 (51.8)	-33.6	5.8	18.2	-20.7	3.3	10.3	[-28.1, -13.3]
	Total	36	150.3 (48.3)	-39.6	4.5	27.3	-25.3	2.1	12.5	[-29.5, -21.1]
No	EZ10 + RS2.5	85	142.6 (28.8)	-56.3	2.9	26.5	-38.3	1.6	14.6	[-41.5, -35.2]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	-39.4	3.8	12.1	-29.4	1.9	5.9	[-33.6, -25.2]
	Total	95	141.6 (28.7)	-54.6	2.7	25.9	-37.4	1.5	14.2	[-40.3, -34.5]
CAD Risk Category										
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	-86.9	5.5	17.5	-46.5	2.3	7.2	[-51.6, -41.3]
	Total	10	188.5 (37.6)	-86.9	5.5	17.5	-46.5	2.3	7.2	[-51.6, -41.3]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	-59.7	5.0	24.5	-39.4	2.9	14.1	[-45.4, -33.5]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	-36.9	10.7	15.1	-24.4	4.8	6.8	[-85.9, 37.1]
	Total	26	148.7 (20.3)	-58.0	4.8	24.4	-38.3	2.8	14.2	[-44.0, -32.5]
Category III	EZ10 + RS2.5	44	133.3 (18.3)	-50.3	3.8	25.2	-36.7	2.4	15.9	[-41.5, -31.9]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	-41.8	4.4	9.8	-30.4	3.0	6.6	[-38.6, -22.2]
	Total	49	133.7 (17.7)	-49.4	3.5	24.2	-36.1	2.2	15.3	[-40.5, -31.7]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	-38.9	6.7	17.8	-32.9	5.1	13.5	[-45.3, -20.4]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	-37.1	10.5	18.1	-31.2	2.1	3.6	[-40.1, -22.3]
	Total	10	114.9 (25.4)	-38.4	5.3	16.9	-32.4	3.5	11.1	[-40.3, -24.4]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2010pr0eff0pchg0sub0week12.rtf

付録 2.7.3-59の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

Confidential

付録 2.7.3-60 治療期 20 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 20 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Age										
< 65	EZ10 + RS2.5	73	146.6 (35.6)	-49.0	3.9	32.9	-31.7	2.2	19.1	[-36.1, -27.2]
	EZ10 + RS5	16	147.4 (47.9)	-36.0	5.1	20.5	-24.1	2.7	10.8	[-29.9, -18.4]
	Total	89	146.7 (37.8)	-46.6	3.3	31.4	-30.3	1.9	18.1	[-34.1, -26.5]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	38	136.6 (28.9)	-51.4	4.4	27.2	-36.2	2.3	14.2	[-40.9, -31.5]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	-47.7	7.8	15.6	-30.7	3.5	7.0	[-41.9, -19.5]
	Total	42	138.1 (28.3)	-51.0	4.0	26.2	-35.7	2.1	13.8	[-40.0, -31.4]
Gender										
Male	EZ10 + RS2.5	52	144.6 (33.8)	-48.3	3.8	27.4	-32.5	2.1	15.5	[-36.8, -28.2]
	EZ10 + RS5	11	156.0 (53.2)	-42.5	7.3	24.0	-26.6	3.5	11.8	[-34.5, -18.7]
	Total	63	146.6 (37.7)	-47.3	3.4	26.7	-31.5	1.9	15.0	[-35.3, -27.7]
Female	EZ10 + RS2.5	59	141.9 (33.8)	-51.1	4.4	34.0	-33.8	2.5	19.5	[-38.9, -28.8]
	EZ10 + RS5	9	139.3 (26.9)	-33.2	4.2	12.6	-24.0	2.9	8.7	[-30.7, -17.3]
	Total	68	141.5 (32.8)	-48.7	3.9	32.5	-32.5	2.3	18.7	[-37.1, -28.0]
Prior Lipid Agent										
EZ10	EZ10 + RS2.5	58	155.8 (33.3)	-69.3	3.1	23.5	-44.3	1.5	11.1	[-47.2, -41.4]
	Total	58	155.8 (33.3)	-69.3	3.1	23.5	-44.3	1.5	11.1	[-47.2, -41.4]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	-28.4	3.2	23.1	-21.1	2.1	15.4	[-25.4, -16.9]
	Total	53	129.4 (28.5)	-28.4	3.2	23.1	-21.1	2.1	15.4	[-25.4, -16.9]
RS5	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-38.3	4.4	19.8	-25.4	2.3	10.3	[-30.3, -20.6]
	Total	20	148.5 (43.2)	-38.3	4.4	19.8	-25.4	2.3	10.3	[-30.3, -20.6]
RS Total	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	-28.4	3.2	23.1	-21.1	2.1	15.4	[-25.4, -16.9]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-38.3	4.4	19.8	-25.4	2.3	10.3	[-30.3, -20.6]
	Total	73	134.6 (34.0)	-31.1	2.6	22.6	-22.3	1.7	14.3	[-25.6, -19.0]

Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 20 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Diabetes mellitus											
Yes	EZ10 + RS2.5	33	127.2 (21.9)	85.5 (25.3)	-41.7	5.3	30.2	-31.5	3.7	21.3	[-39.0, -23.9]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	80.7 (13.0)	-34.3	8.4	18.8	-28.5	4.5	10.0	[-40.9, -16.2]
	Total	38	125.6 (22.4)	84.8 (24.0)	-40.7	4.7	28.9	-31.1	3.3	20.1	[-37.7, -24.5]
No	EZ10 + RS2.5	78	149.9 (35.6)	96.7 (25.9)	-53.2	3.5	30.8	-34.0	1.8	15.9	[-37.5, -30.4]
	EZ10 + RS5	15	159.6 (42.7)	120.0 (33.4)	-39.7	5.3	20.6	-24.4	2.7	10.6	[-30.3, -18.6]
	Total	93	151.5 (36.7)	100.5 (28.4)	-51.0	3.1	29.8	-32.4	1.6	15.5	[-35.6, -29.2]
Hypertension											
Yes	EZ10 + RS2.5	45	132.7 (30.7)	85.4 (19.6)	-47.3	4.1	27.5	-33.9	2.2	14.8	[-38.4, -29.5]
	EZ10 + RS5	7	133.1 (31.4)	97.1 (24.1)	-36.0	7.2	19.2	-26.4	4.0	10.5	[-36.1, -16.7]
	Total	52	132.7 (30.5)	87.0 (20.4)	-45.7	3.7	26.7	-32.9	2.0	14.4	[-36.9, -28.9]
No	EZ10 + RS2.5	66	150.3 (33.9)	98.8 (28.7)	-51.5	4.1	33.2	-32.7	2.4	19.4	[-37.5, -28.0]
	EZ10 + RS5	13	156.8 (47.4)	117.2 (37.3)	-39.6	5.8	20.8	-24.9	2.9	10.6	[-31.3, -18.5]
	Total	79	151.4 (36.2)	101.8 (30.8)	-49.6	3.6	31.7	-31.5	2.1	18.5	[-35.6, -27.3]
LDL-C baseline											
> median	EZ10 + RS2.5	55	168.6 (29.2)	100.4 (29.7)	-68.1	3.7	27.2	-40.4	2.0	14.7	[-44.3, -36.4]
	EZ10 + RS5	12	170.8 (40.8)	124.7 (33.9)	-46.1	5.8	20.0	-26.8	2.9	10.1	[-33.2, -20.3]
	Total	67	169.0 (31.3)	104.8 (31.7)	-64.2	3.3	27.3	-37.9	1.8	14.9	[-41.6, -34.3]
≤ median	EZ10 + RS2.5	56	118.2 (12.4)	86.4 (20.0)	-31.8	3.1	22.9	-26.2	2.3	17.6	[-30.9, -21.5]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	88.3 (21.0)	-26.7	4.8	13.5	-23.5	3.9	11.0	[-32.6, -14.3]
	Total	64	117.8 (13.0)	86.7 (20.0)	-31.2	2.7	21.9	-25.9	2.1	16.8	[-30.1, -21.6]

Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 20 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia											
Yes	EZ10 + RS2.5	26	145.2 (46.9)	108.1 (30.8)	-37.1	6.5	33.2	-23.1	3.0	15.1	[-29.2, -17.0]
	EZ10 + RS5	10	163.4 (51.8)	123.3 (40.8)	-40.1	6.7	21.1	-24.4	3.3	10.4	[-31.8, -16.9]
	Total	36	150.3 (48.3)	112.3 (34.0)	-38.0	5.0	30.1	-23.4	2.3	13.8	[-28.1, -18.8]
No	EZ10 + RS2.5	85	142.6 (28.8)	88.9 (22.9)	-53.7	3.2	29.4	-36.3	1.9	17.3	[-40.0, -32.6]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	97.0 (20.1)	-36.5	6.1	19.4	-26.5	3.4	10.7	[-34.2, -18.9]
	Total	95	141.6 (28.7)	89.7 (22.7)	-51.9	3.0	28.9	-35.3	1.7	16.9	[-38.7, -31.8]
CAD Risk Category											
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	106.2 (28.7)	-82.3	7.1	22.5	-44.0	2.9	9.3	[-50.6, -37.3]
	Total	10	188.5 (37.6)	106.2 (28.7)	-82.3	7.1	22.5	-44.0	2.9	9.3	[-50.6, -37.3]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	89.2 (19.2)	-59.5	5.7	28.1	-38.8	3.2	15.9	[-45.5, -32.1]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	112.3 (15.1)	-36.3	25.1	35.5	-23.0	14.7	20.7	[-209, 163.3]
	Total	26	148.7 (20.3)	91.0 (19.7)	-57.7	5.6	28.6	-37.6	3.2	16.3	[-44.2, -31.0]
Category III	EZ10 + RS2.5	44	133.3 (18.3)	86.9 (23.2)	-46.4	4.3	28.3	-33.8	2.9	19.4	[-39.7, -28.0]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	99.3 (17.2)	-38.2	7.1	15.8	-27.7	4.8	10.7	[-41.0, -14.5]
	Total	49	133.7 (17.7)	88.2 (22.8)	-45.6	3.9	27.3	-33.2	2.7	18.7	[-38.6, -27.9]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	75.7 (11.2)	-38.4	7.4	19.5	-32.5	5.4	14.3	[-45.7, -19.2]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	83.1 (24.2)	-33.8	13.5	23.4	-26.9	4.3	7.4	[-45.3, -8.6]
	Total	10	114.9 (25.4)	77.9 (15.0)	-37.0	6.2	19.5	-30.8	4.0	12.5	[-39.8, -21.9]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2011pr0eff0pchg0sub0week20.rtf

付録 2.7.3-60の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

C Confidential

付録 2.7.3-61 治療期 24 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 24 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Age										
< 65	EZ10 + RS2.5	73	146.6 (35.6)	98.2 (27.6)	-48.4	3.7	31.7	-31.3	2.1	18.3	[-35.6, -27.0]
	EZ10 + RS5	15	142.3 (44.8)	109.3 (37.0)	-33.0	5.7	22.1	-23.2	3.3	12.8	[-30.3, -16.0]
	Total	88	145.9 (37.1)	100.1 (29.5)	-45.8	3.3	30.7	-29.9	1.9	17.7	[-33.7, -26.2]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	38	136.6 (28.9)	83.4 (19.3)	-53.1	4.3	26.6	-37.6	2.3	14.3	[-42.3, -32.9]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	101.6 (14.9)	-51.2	7.1	14.3	-33.4	3.9	7.9	[-46.0, -20.9]
	Total	42	138.1 (28.3)	85.2 (19.6)	-53.0	3.9	25.6	-37.2	2.1	13.8	[-41.5, -32.9]
Gender										
Male	EZ10 + RS2.5	52	144.6 (33.8)	97.0 (26.4)	-47.6	3.8	27.3	-31.9	2.1	15.1	[-36.1, -27.8]
	EZ10 + RS5	10	149.2 (50.7)	101.9 (39.9)	-47.2	7.8	24.7	-31.4	4.3	13.5	[-41.1, -21.8]
	Total	62	145.4 (36.6)	97.8 (28.7)	-47.6	3.4	26.7	-31.9	1.9	14.7	[-35.6, -28.1]
Female	EZ10 + RS2.5	59	141.9 (33.8)	89.8 (25.3)	-52.1	4.2	32.3	-34.8	2.5	19.0	[-39.8, -29.9]
	EZ10 + RS5	9	139.3 (26.9)	114.0 (25.0)	-25.3	3.2	9.5	-18.5	2.3	6.9	[-23.8, -13.2]
	Total	68	141.5 (32.8)	93.0 (26.4)	-48.6	3.8	31.6	-32.7	2.3	18.7	[-37.2, -28.1]
Prior Lipid Agent										
EZ10	EZ10 + RS2.5	58	155.8 (33.3)	87.6 (25.3)	-68.2	3.1	23.4	-43.6	1.5	11.2	[-46.5, -40.6]
	Total	58	155.8 (33.3)	87.6 (25.3)	-68.2	3.1	23.4	-43.6	1.5	11.2	[-46.5, -40.6]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	99.3 (25.5)	-30.1	3.2	23.1	-22.4	2.2	15.9	[-26.8, -18.0]
	Total	53	129.4 (28.5)	99.3 (25.5)	-30.1	3.2	23.1	-22.4	2.2	15.9	[-26.8, -18.0]
RS5	EZ10 + RS5	19	144.5 (40.4)	107.6 (33.3)	-36.8	5.0	21.7	-25.3	2.9	12.5	[-31.3, -19.3]
	Total	19	144.5 (40.4)	107.6 (33.3)	-36.8	5.0	21.7	-25.3	2.9	12.5	[-31.3, -19.3]
RS Total	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	99.3 (25.5)	-30.1	3.2	23.1	-22.4	2.2	15.9	[-26.8, -18.0]
	EZ10 + RS5	19	144.5 (40.4)	107.6 (33.3)	-36.8	5.0	21.7	-25.3	2.9	12.5	[-31.3, -19.3]
	Total	72	133.4 (32.5)	101.5 (27.8)	-31.9	2.7	22.8	-23.2	1.8	15.1	[-26.7, -19.6]

Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 24 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Diabetes mellitus											
Yes	EZ10 + RS2.5	33	127.2 (21.9)	84.5 (23.7)	-42.7	5.2	29.6	-32.1	3.6	20.8	[-39.5, -24.7]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	72.7 (19.6)	-42.3	13.0	29.0	-35.1	7.9	17.6	[-57.0, -13.2]
	Total	38	125.6 (22.4)	82.9 (23.3)	-42.7	4.7	29.1	-32.5	3.3	20.2	[-39.1, -25.9]
No	EZ10 + RS2.5	78	149.9 (35.6)	96.8 (26.2)	-53.1	3.4	29.9	-34.0	1.8	15.6	[-37.6, -30.5]
	EZ10 + RS5	14	155.0 (40.2)	120.1 (28.0)	-34.9	5.2	19.4	-21.8	2.3	8.5	[-26.7, -16.9]
	Total	92	150.7 (36.1)	100.4 (27.6)	-50.3	3.0	29.2	-32.2	1.6	15.4	[-35.4, -29.0]
Hypertension											
Yes	EZ10 + RS2.5	45	132.7 (30.7)	85.0 (18.7)	-47.7	4.0	26.6	-34.2	2.2	14.7	[-38.6, -29.8]
	EZ10 + RS5	7	133.1 (31.4)	89.5 (29.5)	-43.5	9.9	26.1	-32.4	6.0	15.8	[-47.0, -17.7]
	Total	52	132.7 (30.5)	85.6 (20.2)	-47.1	3.6	26.3	-34.0	2.0	14.7	[-38.1, -29.9]
No	EZ10 + RS2.5	66	150.3 (33.9)	98.7 (28.8)	-51.6	4.0	32.3	-33.0	2.3	18.9	[-37.6, -28.3]
	EZ10 + RS5	12	151.2 (44.8)	118.2 (31.8)	-33.0	5.4	18.8	-21.2	2.4	8.4	[-26.5, -15.9]
	Total	78	150.5 (35.5)	101.7 (29.9)	-48.7	3.5	31.2	-31.1	2.1	18.1	[-35.2, -27.1]
LDL-C baseline											
> median	EZ10 + RS2.5	55	168.6 (29.2)	101.1 (29.4)	-67.5	3.5	26.2	-40.0	1.9	14.2	[-43.9, -36.2]
	EZ10 + RS5	11	165.9 (39.0)	122.1 (34.4)	-43.8	7.5	25.0	-26.2	4.5	14.8	[-36.1, -16.3]
	Total	66	168.1 (30.7)	104.6 (31.1)	-63.5	3.4	27.3	-37.7	1.9	15.1	[-41.5, -34.0]
≤ median	EZ10 + RS2.5	56	118.2 (12.4)	85.3 (19.3)	-32.9	3.1	22.9	-27.0	2.4	17.6	[-31.7, -22.3]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	87.7 (19.5)	-27.3	4.1	11.6	-24.1	3.3	9.4	[-32.0, -16.2]
	Total	64	117.8 (13.0)	85.6 (19.2)	-32.2	2.7	21.8	-26.6	2.1	16.8	[-30.8, -22.5]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 24 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia										
Yes	EZ10 + RS2.5	26	145.2 (46.9)	103.4 (26.9)	-41.7	6.6	33.9	-25.8	3.1	15.6	[-32.2, -19.5]
	EZ10 + RS5	9	156.6 (50.0)	126.1 (33.8)	-30.6	6.5	19.6	-18.7	2.1	6.4	[-23.7, -13.8]
	Total	35	148.1 (47.2)	109.3 (30.0)	-38.9	5.2	31.0	-24.0	2.4	14.1	[-28.9, -19.2]
No	EZ10 + RS2.5	85	142.6 (28.8)	90.0 (25.0)	-52.5	3.1	28.5	-35.8	1.9	17.1	[-39.5, -32.1]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	91.1 (23.7)	-42.5	7.2	22.9	-31.2	4.4	14.0	[-41.2, -21.2]
	Total	95	141.6 (28.7)	90.1 (24.8)	-51.5	2.9	28.0	-35.3	1.7	16.8	[-38.7, -31.9]
CAD Risk Category										
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	113.2 (35.3)	-75.3	8.2	25.8	-40.5	4.3	13.5	[-50.2, -30.8]
	Total	10	188.5 (37.6)	113.2 (35.3)	-75.3	8.2	25.8	-40.5	4.3	13.5	[-50.2, -30.8]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	92.4 (23.1)	-56.3	5.9	28.9	-36.8	3.4	16.7	[-43.9, -29.8]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	115.9 (0.4)	-32.7	14.1	19.9	-21.3	7.4	10.5	[-116, 73.1]
	Total	26	148.7 (20.3)	94.2 (23.0)	-54.5	5.6	28.7	-35.7	3.3	16.7	[-42.4, -28.9]
Category III	EZ10 + RS2.5	44	133.3 (18.3)	86.6 (21.4)	-46.7	4.2	28.0	-33.8	2.8	18.8	[-39.6, -28.1]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	90.4 (22.4)	-47.0	12.0	26.7	-33.6	8.2	18.3	[-56.3, -10.9]
	Total	49	133.7 (17.7)	87.0 (21.3)	-46.7	3.9	27.6	-33.8	2.7	18.6	[-39.2, -28.5]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	69.9 (9.0)	-44.2	6.7	17.6	-37.8	4.5	11.9	[-48.7, -26.8]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	75.5 (23.3)	-41.4	14.0	24.2	-33.9	3.3	5.8	[-48.2, -19.6]
	Total	10	114.9 (25.4)	71.6 (13.5)	-43.3	5.8	18.4	-36.6	3.2	10.2	[-43.9, -29.3]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2012pr0eff0pchg0sub0week24.rtf

付録 2.7.3-61の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

C Confidential

付録 2.7.3-62 治療期 32 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）
Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 32 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Age											
< 65	EZ10 + RS2.5	73	146.6 (35.6)	96.7 (28.8)	-49.9	3.3	28.5	-32.9	2.0	17.2	[-36.9, -28.9]
	EZ10 + RS5	14	132.8 (26.6)	99.9 (26.9)	-32.9	4.3	16.1	-25.2	3.2	11.9	[-32.0, -18.3]
	Total	87	144.4 (34.6)	97.2 (28.4)	-47.1	3.0	27.6	-31.7	1.8	16.7	[-35.2, -28.1]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	38	136.6 (28.9)	84.2 (18.9)	-52.4	4.9	29.9	-36.7	2.5	15.5	[-41.8, -31.6]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	105.6 (14.7)	-47.2	5.1	10.2	-30.9	2.6	5.2	[-39.2, -22.5]
	Total	42	138.1 (28.3)	86.2 (19.5)	-51.9	4.4	28.6	-36.2	2.3	14.9	[-40.8, -31.5]
Gender											
Male	EZ10 + RS2.5	52	144.6 (33.8)	94.9 (26.3)	-49.8	3.7	26.7	-33.6	2.0	14.6	[-37.7, -29.6]
	EZ10 + RS5	9	135.2 (26.2)	97.0 (22.7)	-38.2	6.5	19.6	-27.9	4.3	12.8	[-37.7, -18.1]
	Total	61	143.2 (32.8)	95.2 (25.6)	-48.0	3.3	26.0	-32.8	1.8	14.4	[-36.5, -29.1]
Female	EZ10 + RS2.5	59	141.9 (33.8)	90.3 (26.6)	-51.6	4.0	30.9	-34.7	2.4	18.4	[-39.5, -29.9]
	EZ10 + RS5	9	139.3 (26.9)	105.3 (26.8)	-34.0	4.0	12.1	-25.0	3.0	9.1	[-32.0, -18.0]
	Total	68	141.5 (32.8)	92.3 (26.9)	-49.3	3.6	29.7	-33.5	2.1	17.7	[-37.7, -29.2]
Prior Lipid Agent											
EZ10	EZ10 + RS2.5	58	155.8 (33.3)	87.0 (24.0)	-68.8	2.9	21.9	-44.0	1.3	10.1	[-46.6, -41.4]
	Total	58	155.8 (33.3)	87.0 (24.0)	-68.8	2.9	21.9	-44.0	1.3	10.1	[-46.6, -41.4]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	98.4 (27.9)	-31.0	3.0	21.9	-23.5	2.2	15.9	[-27.9, -19.1]
	Total	53	129.4 (28.5)	98.4 (27.9)	-31.0	3.0	21.9	-23.5	2.2	15.9	[-27.9, -19.1]
RS5	EZ10 + RS5	18	137.2 (25.8)	101.2 (24.5)	-36.1	3.8	15.9	-26.4	2.6	10.9	[-31.8, -21.0]
	Total	18	137.2 (25.8)	101.2 (24.5)	-36.1	3.8	15.9	-26.4	2.6	10.9	[-31.8, -21.0]
RS Total	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	98.4 (27.9)	-31.0	3.0	21.9	-23.5	2.2	15.9	[-27.9, -19.1]
	EZ10 + RS5	18	137.2 (25.8)	101.2 (24.5)	-36.1	3.8	15.9	-26.4	2.6	10.9	[-31.8, -21.0]
	Total	71	131.4 (27.9)	99.1 (26.9)	-32.3	2.4	20.5	-24.3	1.8	14.8	[-27.8, -20.8]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 32 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Diabetes mellitus											
Yes	EZ10 + RS2.5	33	127.2 (21.9)	85.5 (24.7)	-41.7	5.2	29.6	-31.5	3.6	20.8	[-38.8, -24.1]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	74.3 (18.0)	-40.7	8.0	17.8	-35.0	4.4	9.9	[-47.4, -22.7]
	Total	38	125.6 (22.4)	84.0 (24.0)	-41.6	4.6	28.1	-31.9	3.2	19.7	[-38.4, -25.5]
No	EZ10 + RS2.5	78	149.9 (35.6)	95.4 (26.7)	-54.6	3.2	27.9	-35.4	1.6	14.5	[-38.7, -32.1]
	EZ10 + RS5	13	145.8 (21.3)	111.5 (18.0)	-34.3	4.3	15.6	-23.1	2.7	9.6	[-28.9, -17.3]
	Total	91	149.3 (33.8)	97.7 (26.2)	-51.7	2.9	27.4	-33.6	1.5	14.6	[-36.7, -30.6]
Hypertension											
Yes	EZ10 + RS2.5	45	132.7 (30.7)	81.9 (20.0)	-50.7	4.2	28.2	-36.7	2.3	15.2	[-41.2, -32.1]
	EZ10 + RS5	7	133.1 (31.4)	93.0 (30.7)	-40.1	5.8	15.4	-31.0	4.2	11.0	[-41.1, -20.8]
	Total	52	132.7 (30.5)	83.4 (21.7)	-49.3	3.7	26.9	-35.9	2.0	14.7	[-40.0, -31.8]
No	EZ10 + RS2.5	66	150.3 (33.9)	99.6 (28.0)	-50.7	3.6	29.6	-32.6	2.2	17.5	[-36.9, -28.2]
	EZ10 + RS5	11	139.9 (22.9)	106.3 (19.4)	-33.5	5.0	16.5	-23.6	3.1	10.2	[-30.4, -16.7]
	Total	77	148.8 (32.7)	100.6 (26.9)	-48.3	3.3	28.7	-31.3	1.9	16.9	[-35.1, -27.4]
LDL-C baseline											
> median	EZ10 + RS2.5	55	168.6 (29.2)	100.5 (30.0)	-68.1	3.3	24.8	-40.6	1.8	13.6	[-44.3, -36.9]
	EZ10 + RS5	10	155.0 (15.2)	113.9 (20.4)	-41.1	5.7	18.0	-26.5	3.7	11.7	[-34.9, -18.1]
	Total	65	166.5 (27.9)	102.5 (29.0)	-63.9	3.2	25.7	-38.4	1.8	14.2	[-42.0, -34.9]
≤ median	EZ10 + RS2.5	56	118.2 (12.4)	84.5 (19.7)	-33.7	2.9	21.7	-28.0	2.3	17.1	[-32.5, -23.4]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	85.3 (20.0)	-29.8	3.9	11.0	-26.4	3.7	10.5	[-35.2, -17.6]
	Total	64	117.8 (13.0)	84.6 (19.6)	-33.2	2.6	20.6	-27.8	2.0	16.3	[-31.8, -23.7]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 32 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia											
Yes	EZ10 + RS2.5	26	145.2 (46.9)	98.7 (28.2)	-46.5	6.0	30.6	-30.1	2.8	14.5	[-35.9, -24.2]
	EZ10 + RS5	8	141.8 (24.5)	111.5 (21.8)	-30.4	5.5	15.5	-21.1	3.6	10.3	[-29.8, -12.5]
	Total	34	144.4 (42.4)	101.7 (27.1)	-42.7	4.9	28.5	-28.0	2.4	14.0	[-32.9, -23.1]
No	EZ10 + RS2.5	85	142.6 (28.8)	90.5 (25.7)	-52.0	3.1	28.4	-35.5	1.9	17.1	[-39.2, -31.8]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	92.9 (24.3)	-40.6	4.9	15.5	-30.7	3.1	9.8	[-37.7, -23.7]
	Total	95	141.6 (28.7)	90.8 (25.5)	-50.8	2.8	27.5	-35.0	1.7	16.6	[-38.4, -31.6]
CAD Risk Category											
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	112.9 (34.1)	-75.6	6.7	21.1	-40.7	3.3	10.4	[-48.2, -33.3]
	Total	10	188.5 (37.6)	112.9 (34.1)	-75.6	6.7	21.1	-40.7	3.3	10.4	[-48.2, -33.3]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	91.6 (25.0)	-57.1	5.6	27.3	-37.7	3.3	16.0	[-44.5, -31.0]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	106.1 (7.5)	-42.5	19.7	27.9	-27.6	10.6	15.0	[-162, 106.9]
	Total	26	148.7 (20.3)	92.7 (24.3)	-55.9	5.3	27.0	-36.9	3.1	15.9	[-43.4, -30.5]
Category III	EZ10 + RS2.5	44	133.3 (18.3)	87.3 (23.2)	-46.0	4.3	28.7	-33.5	2.9	19.2	[-39.3, -27.6]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	95.0 (17.0)	-42.5	7.8	17.4	-30.7	5.2	11.6	[-45.1, -16.4]
	Total	49	133.7 (17.7)	88.1 (22.6)	-45.7	3.9	27.6	-33.2	2.6	18.5	[-38.5, -27.9]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	74.9 (10.0)	-39.1	7.5	19.9	-33.0	5.5	14.5	[-46.4, -19.6]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	80.6 (40.6)	-36.3	4.0	7.0	-32.7	3.5	6.0	[-47.6, -17.7]
	Total	10	114.9 (25.4)	76.6 (21.0)	-38.3	5.3	16.6	-32.9	3.8	12.2	[-41.6, -24.2]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2013pr0eff0pchg0sub0week32.rtf

付録 2.7.3-62の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

C Confidential

付録 2.7.3-63 治療期 40 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（部分集団）（FAS）（P833）
Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 40 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Age											
< 65	EZ10 + RS2.5	73	146.6 (35.6)	97.2 (29.2)	-49.4	3.2	27.2	-32.8	1.8	15.5	[-36.4, -29.2]
	EZ10 + RS5	13	131.8 (27.4)	94.7 (28.8)	-37.0	6.0	21.8	-28.1	4.6	16.6	[-38.1, -18.1]
	Total	86	144.4 (34.8)	96.8 (29.0)	-47.6	2.9	26.7	-32.1	1.7	15.6	[-35.4, -28.7]
≥ 65	EZ10 + RS2.5	38	136.6 (28.9)	84.9 (14.9)	-51.7	4.7	28.7	-36.1	2.3	14.0	[-40.7, -31.5]
	EZ10 + RS5	4	152.8 (17.4)	104.8 (8.4)	-48.1	6.7	13.4	-31.1	2.9	5.8	[-40.3, -21.9]
	Total	42	138.1 (28.3)	86.7 (15.5)	-51.4	4.2	27.5	-35.6	2.1	13.5	[-39.8, -31.4]
Gender											
Male	EZ10 + RS2.5	52	144.6 (33.8)	96.2 (27.6)	-48.5	3.8	27.3	-32.7	2.0	14.3	[-36.7, -28.7]
	EZ10 + RS5	9	135.2 (26.2)	95.7 (17.1)	-39.4	6.8	20.3	-28.1	3.8	11.4	[-36.9, -19.3]
	Total	61	143.2 (32.8)	96.1 (26.2)	-47.1	3.4	26.4	-32.0	1.8	13.9	[-35.6, -28.5]
Female	EZ10 + RS2.5	59	141.9 (33.8)	90.1 (24.1)	-51.8	3.6	28.0	-35.0	2.0	15.7	[-39.1, -30.9]
	EZ10 + RS5	8	138.5 (28.6)	98.6 (34.0)	-39.8	7.7	21.7	-29.6	6.5	18.4	[-44.9, -14.2]
	Total	67	141.5 (33.0)	91.1 (25.3)	-50.3	3.4	27.5	-34.4	1.9	16.0	[-38.3, -30.5]
Prior Lipid Agent											
EZ10	EZ10 + RS2.5	58	155.8 (33.3)	89.1 (26.8)	-66.6	3.1	23.8	-42.7	1.5	11.4	[-45.7, -39.7]
	Total	58	155.8 (33.3)	89.1 (26.8)	-66.6	3.1	23.8	-42.7	1.5	11.4	[-45.7, -39.7]
RS2.5	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	97.1 (24.3)	-32.3	2.6	18.9	-24.4	1.7	12.5	[-27.8, -20.9]
	Total	53	129.4 (28.5)	97.1 (24.3)	-32.3	2.6	18.9	-24.4	1.7	12.5	[-27.8, -20.9]
RS5	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	97.1 (25.5)	-39.6	4.9	20.3	-28.8	3.5	14.6	[-36.3, -21.3]
	Total	17	136.7 (26.5)	97.1 (25.5)	-39.6	4.9	20.3	-28.8	3.5	14.6	[-36.3, -21.3]
RS Total	EZ10 + RS2.5	53	129.4 (28.5)	97.1 (24.3)	-32.3	2.6	18.9	-24.4	1.7	12.5	[-27.8, -20.9]
	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	97.1 (25.5)	-39.6	4.9	20.3	-28.8	3.5	14.6	[-36.3, -21.3]
	Total	70	131.2 (28.1)	97.1 (24.4)	-34.0	2.3	19.3	-25.4	1.6	13.0	[-28.6, -22.3]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 40 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Value		Change from baseline			Percent Change from Baseline (%)			
			Mean (SD)	Mean (SD)	Mean	SE	SD	Mean	SE	SD	95% CI
Diabetes mellitus											
Yes	EZ10 + RS2.5	33	127.2 (21.9)	84.8 (19.1)	-42.4	4.6	26.4	-31.8	3.0	17.5	[-38.0, -25.6]
	EZ10 + RS5	5	115.0 (24.9)	79.0 (15.7)	-36.0	9.8	21.9	-30.0	5.7	12.8	[-45.9, -14.0]
	Total	38	125.6 (22.4)	84.1 (18.6)	-41.5	4.2	25.6	-31.6	2.7	16.8	[-37.1, -26.1]
No	EZ10 + RS2.5	78	149.9 (35.6)	96.4 (27.6)	-53.6	3.1	27.6	-34.8	1.6	13.9	[-38.0, -31.7]
	EZ10 + RS5	12	145.8 (22.3)	104.6 (25.5)	-41.1	5.9	20.4	-28.3	4.6	15.8	[-38.3, -18.3]
	Total	90	149.4 (34.0)	97.5 (27.3)	-51.9	2.8	27.0	-34.0	1.5	14.2	[-36.9, -31.0]
Hypertension											
Yes	EZ10 + RS2.5	45	132.7 (30.7)	83.8 (16.7)	-48.9	4.2	28.1	-35.0	2.1	14.1	[-39.2, -30.7]
	EZ10 + RS5	6	130.9 (33.8)	88.1 (22.4)	-42.8	8.6	21.0	-31.7	4.4	10.7	[-43.0, -20.5]
	Total	51	132.5 (30.8)	84.3 (17.2)	-48.2	3.8	27.2	-34.6	1.9	13.7	[-38.4, -30.8]
No	EZ10 + RS2.5	66	150.3 (33.9)	99.2 (29.0)	-51.1	3.4	27.4	-33.2	1.9	15.7	[-37.1, -29.4]
	EZ10 + RS5	11	139.9 (22.9)	102.0 (26.8)	-37.9	6.3	20.8	-27.2	5.0	16.6	[-38.4, -16.0]
	Total	77	148.8 (32.7)	99.6 (28.6)	-49.2	3.1	26.9	-32.4	1.8	15.9	[-36.0, -28.8]
LDL-C baseline											
> median	EZ10 + RS2.5	55	168.6 (29.2)	101.6 (30.6)	-67.0	3.4	25.1	-40.0	1.8	13.5	[-43.6, -36.3]
	EZ10 + RS5	9	156.0 (15.7)	110.5 (16.9)	-45.5	5.2	15.7	-29.0	3.3	9.9	[-36.6, -21.5]
	Total	64	166.8 (28.0)	102.8 (29.2)	-64.0	3.1	25.1	-38.5	1.7	13.5	[-41.8, -35.1]
≤ median	EZ10 + RS2.5	56	118.2 (12.4)	84.5 (16.3)	-33.7	2.5	18.5	-28.0	1.9	14.1	[-31.8, -24.2]
	EZ10 + RS5	8	115.0 (17.7)	82.0 (26.0)	-33.0	8.4	23.8	-28.5	6.9	19.4	[-44.7, -12.3]
	Total	64	117.8 (13.0)	84.2 (17.6)	-33.6	2.4	19.1	-28.1	1.8	14.7	[-31.7, -24.4]

Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline at Week 40 by Subgroup Category (Full Analysis Set) [P833]

Category	Treatment	N	Baseline Mean (SD)	Value Mean (SD)	Change from baseline Mean	Change from baseline SE	Change from baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Heterozygous familial hypercholesterolemia											
Yes	EZ10 + RS2.5	26	145.2 (46.9)	99.2 (27.4)	-46.0	6.1	31.3	-29.5	2.5	12.9	[-34.7, -24.3]
	EZ10 + RS5	7	141.2 (26.4)	100.6 (33.7)	-40.6	9.0	23.8	-29.3	7.6	20.1	[-48.0, -10.7]
	Total	33	144.3 (43.0)	99.5 (28.3)	-44.8	5.2	29.6	-29.5	2.5	14.3	[-34.6, -24.4]
No	EZ10 + RS2.5	85	142.6 (28.8)	91.0 (25.2)	-51.5	2.9	26.4	-35.3	1.7	15.4	[-38.6, -32.0]
	EZ10 + RS5	10	133.5 (27.6)	94.6 (19.6)	-38.9	6.0	18.8	-28.4	3.3	10.4	[-35.9, -21.0]
	Total	95	141.6 (28.7)	91.4 (24.6)	-50.2	2.7	25.9	-34.6	1.5	15.1	[-37.6, -31.5]
CAD Risk Category											
Category I	EZ10 + RS2.5	10	188.5 (37.6)	121.0 (40.9)	-67.5	9.7	30.7	-36.5	5.3	16.8	[-48.5, -24.4]
	Total	10	188.5 (37.6)	121.0 (40.9)	-67.5	9.7	30.7	-36.5	5.3	16.8	[-48.5, -24.4]
Category II	EZ10 + RS2.5	24	148.7 (20.7)	91.7 (22.8)	-57.0	5.2	25.4	-37.6	3.0	14.6	[-43.8, -31.5]
	EZ10 + RS5	2	148.6 (20.4)	113.0 (1.7)	-35.6	15.6	22.1	-23.2	8.3	11.7	[-128, 81.7]
	Total	26	148.7 (20.3)	93.3 (22.6)	-55.3	5.0	25.5	-36.5	2.9	14.7	[-42.5, -30.6]
Category III	EZ10 + RS2.5	44	133.3 (18.3)	86.7 (17.7)	-46.6	3.8	25.2	-33.8	2.4	15.9	[-38.7, -29.0]
	EZ10 + RS5	5	137.5 (11.9)	96.4 (15.6)	-41.1	8.5	19.0	-29.5	5.6	12.6	[-45.1, -13.8]
	Total	49	133.7 (17.7)	87.7 (17.6)	-46.0	3.5	24.5	-33.4	2.2	15.5	[-37.9, -28.9]
History of CAD	EZ10 + RS2.5	7	114.0 (14.6)	73.1 (10.9)	-40.9	8.1	21.5	-34.5	5.8	15.4	[-48.7, -20.3]
	EZ10 + RS5	3	116.9 (47.5)	79.4 (23.5)	-37.5	14.2	24.5	-30.2	4.8	8.4	[-51.0, -9.4]
	Total	10	114.9 (25.4)	75.0 (14.5)	-39.9	6.7	21.1	-33.2	4.2	13.3	[-42.7, -23.7]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration. CAD = Coronary artery disease. RS total in prior lipid agent is RS2.5 and RS5.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2014pr0eff0pchg0sub0week40.rtf

付録 2.7.3-63の脚注の和訳

ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。CAD＝冠動脈疾患。RS Total は前治療が RS2.5又は RS5の被験者の合計。

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 3
付録一覧 5
略号及び用語の定義 7
2.7.4　臨床的安全性 8
2.7.4.1　医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験 8
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 9
2.7.4.1.1.3　安全性解析対象集団（ASaT） 13
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832） 13
2.7.4.1.2.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833） 14
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2　有害事象 16
2.7.4.2.1　有害事象の解析 16
2.7.4.2.1.1　有害事象の要約 16
2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象 19
2.7.4.2.1.3　死亡 34
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 34
2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象 39
2.7.4.2.1.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 44
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 61
2.7.4.3　臨床検査値の評価 61
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 63
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.7.4.5.1　内因性要因 64
2.7.4.5.1.1　部分集団における安全性の検討 64
2.7.4.5.1.2　HeFH 患者に対する安全性 64
2.7.4.5.2　外因性要因 65
2.7.4.5.3　薬物相互作用 65
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 65
2.7.4.5.5　過量投与 65
2.7.4.5.6　薬物乱用 65
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 65

Confidential

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害……65
2.7.4.6　市販後データ……66
2.7.4.6.1　全世界における市販後の経験……66
2.7.4.6.2　使用患者数……66
2.7.4.6.3　安全性検討事項……67
2.7.4.6.4　シグナルの評価……68
2.7.4.6.5　投薬過誤……68
2.7.4.6.6　重篤な有害事象……69
2.7.4.6.7　結論及び措置……69
2.7.4.6.8　重篤な副作用一覧……69
2.7.4.7　付録……70

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧....8
表 2.7.4-2　臨床検査項目（P832及び P833）....9
表 2.7.4-3　特に注目する有害事象（Tier 1）（P832及び P833）....11
表 2.7.4-4　有害事象の程度の判定基準....12
表 2.7.4-5　治験薬との因果関係の判定基準....12
表 2.7.4-6　治験薬への曝露状況（ASaT）（P832）....14
表 2.7.4-7　治験薬への曝露状況（ASaT）（52週時）（P833）....15
表 2.7.4-8　有害事象の要約（ASaT）（P832）....17
表 2.7.4-9　有害事象の要約（ASaT）（52週時）（P833）....18
表 2.7.4-10　有害事象及び副作用の発現率（EZ10群、RS2.5群及び RS5群）（いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832）....20
表 2.7.4-11　有害事象及び副作用の発現率（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）（いずれかの投与群で4例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832）....21
表 2.7.4-12　有害事象の発現率（いずれかの投与群で4例以上発現）EZ10+RS2.5群と EZ10群との群間比較（ASaT）（P832）....22
表 2.7.4-13　有害事象の発現率（いずれかの投与群で4例以上発現）EZ10+RS2.5群と RS2.5群との群間比較（ASaT）（P832）....23
表 2.7.4-14　有害事象の発現率（いずれかの投与群で4例以上発現）EZ10+RS5群と EZ10群との群間比較（ASaT）（P832）....24
表 2.7.4-15　有害事象の発現率（いずれかの投与群で4例以上発現）EZ10+RS5群と RS5群との群間比較（ASaT）（P832）....25
表 2.7.4-16　有害事象及び副作用の発現率（全体で4例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（52週時）（P833）....27
表 2.7.4-17　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で4例以上発現）（ASaT）（52週時）（P833）（全体）....29
表 2.7.4-18　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で4例以上発現）（ASaT）（52週時）（P833）（EZ10+RS2.5群）....31
表 2.7.4-19　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で4例以上発現）（ASaT）（52週時）（P833）（EZ10+RS5群）....33
表 2.7.4-20　重篤な有害事象発現例一覧（ASaT）（P832）....35
表 2.7.4-21　重篤な有害事象発現例一覧（ASaT）（52週時）（P833）....37
表 2.7.4-22　治験薬の投与中止に至った有害事象発現例一覧（ASaT）（P832）....40
表 2.7.4-23　治験薬の投与中止に至った有害事象発現例一覧（ASaT）（52週時）（P833）....43
表 2.7.4-24　特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート1）（ASaT）（P832）....45

Confidential

表 2.7.4-25　特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート2）（ASaT）（P832）.....46
表 2.7.4-26　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS2.5群と EZ10群との群間比較（パート1）（ASaT）（P832）.....47
表 2.7.4-27　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS2.5群と EZ10群との群間比較（パート2）（ASaT）（P832）.....48
表 2.7.4-28　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS2.5群と RS2.5群との群間比較（パート1）（ASaT）（P832）.....49
表 2.7.4-29　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS2.5群と RS2.5群との群間比較（パート2）（ASaT）（P832）.....50
表 2.7.4-30　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS5群と EZ10群との群間比較（パート1）（ASaT）（P832）.....51
表 2.7.4-31　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS5群と EZ10群との群間比較（パート2）（ASaT）（P832）.....52
表 2.7.4-32　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS5群と RS5群との群間比較（パート1）（ASaT）（P832）.....53
表 2.7.4-33　Tier 1事象の発現率 EZ10+RS5群と RS5群との群間比較（パート2）（ASaT）（P832）.....54
表 2.7.4-34　特に注目する有害事象の発現率（ASaT）（52週時）（P833）.....55
表 2.7.4-35　注目すべき有害事象発現例一覧（ASaT）（P832）.....59
表 2.7.4-36　治療期12週時の AST 及び ALT 値（ASaT）（P832）.....61
表 2.7.4-37　治療期52週時の AST 及び ALT 値（ASaT）（P833）.....62
表 2.7.4-38　糖尿病合併被験者の治療期52週時の HbA1c 値（ASaT）（P833）.....63
表 2.7.4-39　PSUR 調査単位期間（2015年11月20日～2016年11月19日）及び販売開始後2016年11月19日までの出荷数量及び推定使用患者数.....67
表 2.7.4-40　重要な安全性検討事項.....68
表 2.7.4-41　エゼチミブとロスバスタチンの組合せ製剤の重篤な副作用.....69

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　MedDRA version の違いにより読み替えが変更となる有害事象の一覧.....71
付録 2.7.4-2　有害事象の要約 EZ10+RS2.5群と EZ10群との群間比較（ASaT）（P832） 72
付録 2.7.4-3　有害事象の要約 EZ10+RS2.5群と RS2.5群との群間比較（ASaT）（P832） 73
付録 2.7.4-4　有害事象の要約 EZ10+RS5群と EZ10群との群間比較（ASaT）（P832） 74
付録 2.7.4-5　有害事象の要約 EZ10+RS5群と RS5群との群間比較（ASaT）（P832） 75
付録 2.7.4-6　重症度別の有害事象発現率（いずれかの投与群で0%超発現）（ASaT）（P832）
.....76
付録 2.7.4-7　重症度別の副作用発現率（いずれかの投与群で0%超発現）（ASaT）（P832） ...94
付録 2.7.4-8　重症度別の有害事象発現率（いずれかの投与群で0%超発現）（ASaT）（52週
時）（P833） 98
付録 2.7.4-9　重症度別の副作用発現率（いずれかの投与群で0%超発現）（ASaT）（52週時）
（P833） 109
付録 2.7.4-10　部分集団の有害事象の要約（65歳未満）（ASaT）（P832） 110
付録 2.7.4-11　部分集団の有害事象の要約（65歳以上）（ASaT）（P832） 111
付録 2.7.4-12　部分集団の有害事象の要約（65歳未満）（ASaT）（52週時）（P833） 112
付録 2.7.4-13　部分集団の有害事象の要約（65歳以上）（ASaT）（52週時）（P833） 113
付録 2.7.4-14　部分集団の有害事象の要約（男性）（ASaT）（P832） 114
付録 2.7.4-15　部分集団の有害事象の要約（女性）（ASaT）（P832） 115
付録 2.7.4-16　部分集団の有害事象の要約（男性）（ASaT）（52週時）（P833） 116
付録 2.7.4-17　部分集団の有害事象の要約（女性）（ASaT）（52週時）（P833） 117
付録 2.7.4-18　部分集団の有害事象の要約（前治療薬：なし）（ASaT）（P832） 118
付録 2.7.4-19　部分集団の有害事象の要約（前治療薬：スタチン）（ASaT）（P832） 119
付録 2.7.4-20　部分集団の有害事象の要約（前治療薬：スタチン以外）（ASaT）（P832） 120
付録 2.7.4-21　部分集団の有害事象の要約（前治療薬別）　（ASaT）（52週時）（P833） 121
付録 2.7.4-22　部分集団の有害事象の要約（糖尿病あり）（ASaT）（P832） 122
付録 2.7.4-23　部分集団の有害事象の要約（糖尿病なし）（ASaT）（P832） 123
付録 2.7.4-24　部分集団の有害事象の要約（糖尿病あり）（ASaT）（52週時）（P833） 124
付録 2.7.4-25　部分集団の有害事象の要約（糖尿病なし）（ASaT）（52週時）（P833） 125
付録 2.7.4-26　部分集団の有害事象の要約（高血圧症あり）（ASaT）（P832） 126
付録 2.7.4-27　部分集団の有害事象の要約（高血圧症なし）（ASaT）（P832） 127
付録 2.7.4-28　部分集団の有害事象の要約（高血圧症あり）（ASaT）（52週時）（P833） 128
付録 2.7.4-29　部分集団の有害事象の要約（高血圧症なし）（ASaT）（52週時）（P833） 129
付録 2.7.4-30　部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値以下）
（ASaT）（P832） 130

C Confidential

付録 2.7.4-31　部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値超）（ASaT）（P832）.....131
付録 2.7.4-32　部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値以下）（ASaT）（52週時）（P833）.....132
付録 2.7.4-33　部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値超）（ASaT）（52週時）（P833）.....133
付録 2.7.4-34　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅰ）（ASaT）（P832）.....134
付録 2.7.4-35　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅱ）（ASaT）（P832）.....135
付録 2.7.4-36　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅲ）（ASaT）（P832）.....136
付録 2.7.4-37　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅰ）（ASaT）（52週時）（P833）.....137
付録 2.7.4-38　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅱ）（ASaT）（52週時）（P833）.....138
付録 2.7.4-39　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅲ）（ASaT）（52週時）（P833）.....139
付録 2.7.4-40　部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：冠動脈疾患の既往あり）（ASaT）（52週時）（P833）.....140
付録 2.7.4-41　部分集団の有害事象の要約（ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の有無）（ASaT）（52週時）（P833）.....141
付録 2.7.4-42　背景因子別の有害事象発現率（ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症）（いずれかの投与群で0%超発現）（ASaT）（52週時）（P833）.....142
付録 2.7.4-43　背景因子別の有害事象発現率（非ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症）（いずれかの投与群で0%超発現）（ASaT）（52週時）（P833）.....145
付録 2.7.4-44　γ-グルタミルトランスフェラーゼのベースラインからの平均変化量（ASaT）（52週時）.....149
付録 2.7.4-45　糖尿病合併被験者のグルコースの推移（ASaT）（52週時）（P833）.....150

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASaT	All subjects as treated	安全性解析対象集団
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白
CCSI	Company core safety information	企業中核安全性情報
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine kinase/creatine phosphokinase	クレアチンキナーゼ／クレアチンホスホキナーゼ
ECI	Events of Clinical Interest	注目すべき事象
EZ	Ezetimibe	エゼチミブ
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10+RS2.5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 2.5 mg	エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン2.5 mgの併用
EZ10+RS5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and rosuvastatin 5 mg	エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン5 mgの併用
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
γ-GTP	Gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia	ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
RS	Rosuvastatin	ロスバスタチン
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン5 mg
SOC	System organ class	器官別大分類
ULN	Upper limit of normal range	基準値上限

Confidential

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

エゼチミブ／ロスバスタチンカルシウム配合錠（本剤）の安全性は、2つの第Ⅲ相臨床試験を用いて評価した。安全性評価に用いた臨床試験を[表 2.7.4-1]に、その臨床試験の概要を以下に示す。なお、臨床薬理試験の安全性の概要は、[2.7.6.2 項]に記載した。P832及び P833の試験デザインの詳細は[2.7.3.1.1 項]に記載した。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号	試験デザイン	投与期間	対象	投与群	症例数†
評価資料					
P832	二重盲検、無作為化、実薬対照	12週間	日本人高コレステロール血症患者	EZ10群 RS2.5群 RS5群 EZ10＋RS2.5群 EZ10＋RS5群	35例 72例 71例 71例 72例
P833	非盲検、非対照	52週間	日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者	EZ10＋RS2.5群 EZ10＋RS5群	114例 21例

† 安全性解析対象例数
EZ10：エゼチミブ10 mg、RS2.5：ロスバスタチン2 5 mg、RS5：ロスバスタチン5 mg
EZ10+RS2.5：エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用、EZ10+RS5：エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用
HeFH：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症

<u>第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）</u>

P832は、日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ（EZ）とロスバスタチン（RS）の併用投与の有効性と安全性を検証するための第Ⅲ相無作為化実薬対照比較試験である。

本試験では、被験者を EZ10 mg（EZ10）群、RS2.5 mg（RS2.5）群、RS5 mg（RS5）群、EZ10 mg 及び RS2.5 mg の併用（EZ10+RS2.5）群又は EZ10 mg 及び RS5 mg の併用（EZ10+RS5）群のいずれかに割り付け、1日1回食後に治験薬を12週間投与した。

<u>第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）</u>

P833は、EZ 又は RS 単剤治療で低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）患者を対象とした EZ と RS を併用投与した際の安全性及び忍容性を検討するための第

Confidential

Ⅲ相非盲検長期投与試験である。

本試験では、被験者がスクリーニング期に EZ10又は RS2.5を使用していた場合は EZ10+RS2.5群に、RS5を使用していた場合は EZ10+RS5群に割り付け、1日1回食後に52週間投与した。原則として、治験薬の用量は試験期間を通して変更しないこととした。しかし、EZ10+RS2.5を12週間以上投与しても LDL-C が脂質管理目標値に達していない場合、治験責任医師及び治験分担医師（治験担当医師）の判断で治療期20週時（来院5）以降に EZ10+RS5への増量を可能とした。また、EZ10+RS5を12週間以上投与しても LDL-C が脂質管理目標値に達成していない場合、治験担当医師の判断で治療期20週時（来院5）以降に RS を1日当たり10 mg 又は20 mg まで増量するか、他の脂質異常症治療薬の追加を可能とした。

P832及び P833では、有害事象は各被験者の治験薬投与開始日から治験薬最終投与日の14日後までに発現したものを集計した。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

P832及び P833では本剤の安全性を評価するため、治験期間を通して臨床症状及び臨床検査値を評価した。臨床症状は、有害事象、身体所見、バイタルサイン（体重、坐位血圧及び脈拍数）及び心電図検査（P833のみ）を評価した。臨床検査値は、血液生化学検査、血液一般検査及び尿検査を評価した。P832及び P833で実施した臨床検査項目を[表 2.7.4-2]に示す。

表 2.7.4-2　　臨床検査項目（P832 及び P833）

血液生化学検査	グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（Al-P）、尿酸、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチンキナーゼ（CK）、クレアチニン、Cl、K、Na、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）、ヘモグロビン A1c†（HbA1c）（†糖尿病患者のみ）
血液一般検査	ヘモグロビン、血小板数、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット
尿検査	pH、糖（定性）、蛋白（定性）

P832の安全性データの解析は、段階的な方法（tierd approach）を用いて、段階（tier）によって異なる解析を実施した。P832の安全性データの解析は、以下の EZ 及び RS の安全性に関する情報により、[表 2.7.4-3]に示す事象を「Tier 1」と定義し、併用群と対応する単剤群の比較に関する統計的検定の P 値及び群間差の点推定値並びに95%信頼区間（95%CI）を算出した。「Tier 1」の各事象を発現した被験者の割合に関する群間比較の P 値及び群間差の95%CI を、Miettinen and Nurminen 法を用いて計算した。リスクカテゴリーによる層別は行わなかった。

P833の安全性データの解析は、P832のような段階的な方法は用いなかったが、P832の Tier 1事象と同じ事象[表 2.7.4-3]を特に注目する有害事象として開始用量別に集計した。

C Confidential

Tier 1（特に注目する有害事象）

1)　肝臓関連

RS を含む3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（スタチン）は、薬理的なクラスエフェクトとして肝機能検査値異常があらわれることが知られている。RS 及び EZ の各単剤並びに RS と EZ の併用投与の臨床試験では、これまでに薬剤性の肝障害、肝臓に関連する死亡、肝不全による肝移植は報告されていない。しかし、EZ とスタチンを併用した臨床試験では、持続的な基準値上限（ULN）の3倍以上の肝トランスアミナーゼの上昇は、スタチン単独投与群（0.4%）に比べて EZ とスタチンの併用群（1.3%）で多く報告されている[資料5.4: 50]。

したがって、肝臓に関連する事象の発現メカニズムは明らかではないが、ALT 及び AST などの臨床検査値の上昇や肝臓関連の有害事象発現を注意深く観察する必要があると考えた。

2)　クレアチンキナーゼ（CK）及び筋症状関連

RS を含むスタチンは、薬理的なクラスエフェクトとして横紋筋融解症／ミオパチーがあらわれることが知られている。一方、RS の臨床試験では、筋肉痛が RS 群で12.7%、プラセボ群で12.1%に、CK 増加は RS 群で2.6%、プラセボ群で0.7%に報告されている[資料5.4: 37]。また、EZ とスタチンの併用投与試験では、筋肉痛が EZ とスタチンの併用投与で3.2%、スタチン単独投与で2.7%に報告されている[資料5.4: 50]。

したがって、スタチン誘発性筋副作用のメカニズムは明らかではないが、筋肉痛、CK 増加などの症状、徴候を注意深く観察する必要があると考えた。

3)　胃腸関連

EZ はコレステロールの吸収を腸壁で阻害することから、胃腸に関連する有害事象の発現に注意する必要があると考えた。

4)　胆嚢関連

非臨床試験で EZ は胆嚢で生成される胆汁のコレステロール含量を増やすという報告がある。EZ の国内外の臨床試験では、今までに重篤な胆嚢に関連する事象が報告されていることから、胆嚢に関連する有害事象に注意する必要があると考えた。

5)　アレルギー反応又は発疹関連

EZ 及び RS それぞれの添付文書において、各成分に対して過敏症の既往歴のある患者は禁忌とされているため、アレルギー反応又は発疹の症状に注意する必要があると考えた。

C Confidential

表 2.7.4-3　　特に注目する有害事象（Tier 1）（P832 及び P833）

肝臓関連	肝炎に関連する有害事象 連続した ULN の3倍以上の ALT の増加 連続した ULN の3倍以上の AST の増加 連続した ULN の3倍以上の ALT の増加又は連続した ULN の3倍以上の AST の増加 ULN の5倍以上の ALT の増加 ULN の5倍以上の AST の増加 ULN の5倍以上の ALT の増加又は ULN の5倍以上の AST の増加 ULN の10倍以上の ALT の増加 ULN の10倍以上の AST の増加 ULN の10倍以上の ALT の増加又は ULN の10倍以上の AST の増加 潜在的な Hy's law（ULN2倍未満の Al-P 増加及び ULN の2倍以上の総ビリルビン増加を伴う、ULN の3倍を超える ALT 又は AST 増加）、
CK 及び筋症状関連	ULN の10倍以上の CK 増加 筋肉症状を伴う ULN の10倍以上の CK 増加 治験薬に関連すると考えられる筋肉症状を伴う ULN の10倍以上の CK 増加
胃腸関連	胃腸に関連する有害事象
胆嚢関連	胆嚢に関連する有害事象
アレルギー反応又は発疹関連	アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象

Tier 2

P832は、有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った有害事象、中止に至った副作用、中止に至った重篤な有害事象、中止に至った重篤な副作用及びいずれかの投与群で発現が4例以上の有害事象及び器官別大分類（SOC）を「Tier 2」と規定し、群間差の点推定値とその95%CI を用いて評価した。「Tier 2」の各事象を発現した被験者の割合に関する群間差の95%CI を、Miettinen and Nurminen 法を用いて計算した。リスクカテゴリーによる層別は行わなかった。

Tier 3

P832は、すべての投与群で発現が4例未満の有害事象［基本語（PT）及び SOC］及び「Tier 1」として事前に規定しなかった臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの平均変化量を「Tier 3」と規定し、投与群ごとの点推定値のみを算出した。

注目すべき事象（Events of Clinical Interest；ECI）

P832及び P833のいずれの試験でも、下記の事象を ECI として報告した。

- 治験薬の過量投与のうち臨床症状又は臨床検査値の異常を伴わないもの
- AST 又は ALT が ULN の3倍以上の上昇かつ総ビリルビン値が ULN の2倍以上の上昇、かつ同時に Al-P が ULN の2倍未満の事象
- ミオパチー又は横紋筋融解症

C Confidential

2.7.4.1.1.2.1　　有害事象の取り扱い

有害事象の定義及び収集期間

P832及び P833のいずれの試験でも、有害事象とは、医薬品の使用又は治験実施計画書に規定された手順と時間的に関連して生じる、あらゆる好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値の異常など）、症状又は疾患を意味し、医薬品の使用又は治験実施計画書に規定された手順との因果関係の有無は問わなかった。治験薬投与開始前から存在した状態が、治験薬投与と時間的な関連をもって悪化した場合（すなわち頻度や程度に関して、臨床的に問題となるあらゆる好ましくない変化が生じた場合）も有害事象として扱った。

有害事象の報告期間は、いずれの試験でも、同意取得以降、治験薬投与終了14日後までとした。

有害事象の程度

P832及び P833のいずれの試験でも、有害事象の程度を軽度、中等度及び重度の3段階で判定した。有害事象の程度の判定基準は[表 2.7.4-4]のとおりとした。

なお、臨床検査値の有害事象等で治験担当医師が程度を判定できない場合は、入力を必須とはしなかった。

表 2.7.4-4　　有害事象の程度の判定基準

程度	判定基準
軽度	徴候又は症状が認められるが、容易に耐えられるもの
中等度	通常の活動に支障をきたす程度の不快感をもたらすもの
重度	仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたしたもの

治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は、[表 2.7.4-5]に示す基準に従って治験担当医師が判定した。

表 2.7.4-5　　治験薬との因果関係の判定基準

		副作用
治験薬との因果関係	関連あり：治験薬との因果関係に合理的な可能性がある	該当
	関連なし：治験薬との因果関係に合理的な可能性がない	非該当

有害事象の読み替え

有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した有害事象名を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の PT に読み替え、SOC に分類し集計した。MedDRA の version は、P832と P833の実施時期が異なったため、P832は version 19.1、P833は version 20.1を用いた。なお、MedDRA の version

C Confidential

による有害事象名の違いは、[付録 2.7.4-1]に示した。

重篤な有害事象の定義

P832及び P833のいずれの試験でも、以下の有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 先天異常・出生異常
- その他の医学的に重要な事象
- 癌
- 過量投与に伴う有害事象

2.7.4.1.1.3　　安全性解析対象集団（ASaT）

P832及び P833のいずれの試験でも、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（ASaT）を安全性の解析対象集団とした。なお、P833において、LDL-C が脂質管理目標値に達せず、治験担当医師の判断により EZ10+RS2.5から EZ10+RS5へ増量した被験者は、有害事象の発現時期（EZ10+RS2.5投与期間又は EZ10+RS5投与期間）に関わらず、すべて EZ10+RS2.5群に含めて集計した。

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

日本人高コレステロール血症患者を対象とした P832の治験薬の曝露状況を[表 2.7.4-6]に示す。

被験者71例が EZ10+RS2.5を1日1回投与され、被験者72例が EZ10+RS5を1日1回投与された。各群の平均投与日数（範囲）は EZ10群、RS2.5群、RS5群、EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群でそれぞれ、81.9日間（68～98日間）、81.1日間（7～105日間）、82.3日間（65～98日間）、79.3日間（4～96日間）及び79.7日間（7～91日間）であった。

C Confidential

表 2.7.4-6　　治験薬への曝露状況（ASaT）（P832）
Extent of Exposure to Study Drug by Treatment and Dose
(All Subjects as Treated) [P832]

Treatment	≤ 4 weeks	>4 to 8 weeks	>8 to 12 weeks	>12 weeks	Total Subjects	Days Duration Range	Days Mean (SD) Duration	Days Median Duration
Any Treatment	4	1	268	48	321	4 to 105	80.8 (10.2)	84.0
EZ10	0	0	30	5	35	68 to 98	81.9 (5.3)	84.0
RS2.5	1	0	59	12	72	7 to 105	81.1 (10.4)	84.0
RS5	0	0	57	14	71	65 to 98	82.3 (5.2)	84.0
EZ10 + RS2.5	1	1	63	6	71	4 to 96	79.3 (12.0)	83.0
EZ10 + RS5	2	0	59	11	72	7 to 91	79.7 (13.2)	84.0
Each subject is counted once on each applicable dosage category row. RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration								

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3127pr0extent0of0exposure.rtf

表2.7.4-6の脚注の和訳
各被験者は各列で1回集計した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

2.7.4.1.2.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

日本人高コレステロール血症患者及び HeFH 患者を対象とした P833の治験薬の曝露状況（治療期52週時）を開始用量別で[表 2.7.4-7]に示す。

被験者114例が EZ10+RS2.5を1日1回投与され、うち9例が治験期間中に EZ10+RS5に増量した。また、被験者21例が EZ10+RS5を1日1回投与され、うち5例が治験期間中に他の脂質異常症治療薬の追加を行った。被験者135例の平均投与日数（範囲）は347.7日間（12～371日間）であった。

Confidential

表 2.7.4-7　　治験薬への曝露状況（ASaT）（52 週時）（P833）

Extent of Exposure to Study Drug by Treatment and Dose (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Treatment	≤ 4 weeks	>4 to 12 weeks	>12 to 24 weeks	>24 to 40 weeks	>40 to 52 weeks	>52 weeks	Total Subjects	Days Duration Range	Days Mean (SD) Duration	Days Median Duration
Any Treatment	1	3	0	0	118	13	135	12 to 371	347.7 (56.4)	361.0
EZ10 + RS2.5	0	3	0	0	101	10	114	29 to 371	348.5 (52.3)	361.0
EZ10 + RS5	1	0	0	0	17	3	21	12 to 371	343.0 (76.3)	360.0

Each subject is counted once on each applicable dosage category row.
EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3068pr0extent0of0exposure.rtf

表2.7.4-7の脚注の和訳
各被験者は各列で1回集計した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与

Confidential

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

P832及び P833に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及びその他の特性は[2.7.3.3.1 項]に示した。

2.7.4.2　　有害事象

2.7.4.2.1　　有害事象の解析

2.7.4.2.1.1　　有害事象の要約

2.7.4.2.1.1.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832での有害事象の要約を[表 2.7.4-8]に、EZ と RS の併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）と対応する単剤群（EZ 群及び RS 群）を比較した結果を[付録 2.7.4-2]～[付録 2.7.4-5]に示す。

有害事象発現率は、EZ10群で31.4%、RS2.5群で34.7%、RS5群で42.3%、EZ10+RS2.5群で40.8%及び EZ10+RS5群で37.5%であった。副作用発現率は、RS5群で2.8%、EZ10+RS2.5群で9.9%、EZ10+RS5群で4.2%、EZ10群及び RS2.5群では副作用は認められなかった。有害事象及び副作用の発現率の EZ と RS の併用群と対応する単剤群の比較では、EZ10+RS2.5群の副作用発現率（9.9%）は RS2.5群（0.0%）よりも高く、投与群間の差の95%CI は0を含まなかった。その他の比較では、有害事象及び副作用の発現率は投与群間で差はなかった（投与群間の差の95%CI に0が含まれた）。

重篤な有害事象は、RS5群で発現した1例1件の細菌性前立腺炎のみであった。細菌性前立腺炎の程度は中等度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。本試験で死亡例はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、EZ10+RS2.5群の ALT 増加及び γ-GTP 増加（同一被験者に各1件）並びに発疹（1例1件）、EZ10+RS5群の背部痛（1例1件）であった。いずれの有害事象も程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。

Confidential

表 2.7.4-8　　有害事象の要約（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
with one or more adverse events	11	(31.4)	25	(34.7)	30	(42.3)	29	(40.8)	27	(37.5)	122	(38.0)
with no adverse event	24	(68.6)	47	(65.3)	41	(57.7)	42	(59.2)	45	(62.5)	199	(62.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	7	(9.9)	3	(4.2)	12	(3.7)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(0.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(0.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3001gr0ae0summary.rtf

表2.7.4-8の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

2.7.4.2.1.1.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833の治療期52週時での有害事象の要約を[表 2.7.4-9]に示す。

有害事象の発現率は、73.3%（EZ10+RS2.5群：72.8%、EZ10+RS5群：76.2%）、副作用の発現率は3.0%（EZ10+RS2.5群：2.6%、EZ10+RS5群：4.8%）であった。重篤な有害事象は、EZ10+RS2.5群で発現した2例2件の腸管腺癌及び不安障害、EZ10+RS5群で発現した1例1件の椎間板突出の合計3例3件であった。程度は腸管腺癌及び椎間板突出が軽度、不安障害が中等度で、治験担当医師はいずれも治験薬と関連なしと判定した。投与中止に至った有害事象は、EZ10+RS2.5群で発現した1例1件の血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加であった。程度は軽度で治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。本試験で死亡例はなかった。

表 2.7.4-9　　有害事象の要約（ASaT）（52 週時）（P833）
Adverse Event Summary
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
with one or more adverse events	83	(72.8)	16	(76.2)	99	(73.3)
with no adverse event	31	(27.2)	5	(23.8)	36	(26.7)
with drug-related† adverse events	3	(2.6)	1	(4.8)	4	(3.0)
with serious adverse events	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3001gr0ae0summary.rtf

表2.7.4-9の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

C Confidential

2.7.4.2.1.2　　比較的よく見られる有害事象

本項では、P832ではいずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象、P833では全体で4例以上に発現した有害事象を「比較的よく見られる有害事象」と定義した。なお、各群の例数が等しく、発現数が4例未満のときには、発現率の群間差の95%信頼区間は常に0を含むため、意味のある可能性のある差を解釈するために追加で得られる情報がほとんどないことから、「比較的よく見られる有害事象」は4例以上を基準とした。

2.7.4.2.1.2.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832で、いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象及びその副作用を[表 2.7.4-10]及び[表 2.7.4-11]に、EZ と RS の併用群と対応する単剤群とで、いずれかの投与群に4例以上発現した有害事象の発現率を比較した結果を[表 2.7.4-12]～[表 2.7.4-15]に示す。なお、いずれかの投与群で発現したすべての有害事象及びその副作用は[2.7.6.3.3項]に示す。

個々の有害事象のうち、いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（EZ10群：17.1%、RS2.5群：11.1%、RS5群：15.5%、EZ10+RS2.5群：8.5%及び EZ10+RS5群：9.7%）であった。鼻咽頭炎の発現率は、EZ と RS の併用群と対応する単剤群の間で差はなかった（発現率の群間差の95%CI が0を含んだ）。すべての鼻咽頭炎（全体で38例）は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判定された。

いずれかの投与群で4例以上に発現した副作用はなかった。なお、個々の副作用のうち、全体で2例以上に発現した副作用は、ALT 増加（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群、各2例）及び肝機能検査異常（RS5群及び EZ10+RS2.5群、各1例）であった。いずれの事象も軽快又は回復した。

Confidential

表 2.7.4-10　有害事象及び副作用の発現率（EZ10 群、RS2.5 群及び RS5 群）（いずれかの投与群で 4 例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events (EZ10, RS2.5, RS5) (Incidence ≥4 Subjects with an adverse event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5	
	Overall	Drug Related†	Overall	Drug Related†	Overall	Drug Related†
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	35	35	72	72	71	71
with one or more adverse events	11 (31.4)	0 (0.0)	25 (34.7)	0 (0.0)	30 (42.3)	2 (2.8)
with no adverse events	24 (68.6)	35 (100.0)	47 (65.3)	72 (100.0)	41 (57.7)	69 (97.2)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.9)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	8 (22.9)	0 (0.0)	12 (16.7)	0 (0.0)	18 (25.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (17.1)	0 (0.0)	8 (11.1)	0 (0.0)	11 (15.5)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)
臨床検査	2 (5.7)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	5 (7.0)	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)	3 (4.2)	0 (0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the ″Overall″ columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3102pr0specific0ae0overall0rel0three.rtf

表2.7.4-10の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

表 2.7.4-11　有害事象及び副作用の発現率（EZ10+RS2.5 群及び EZ10+RS5 群）（いずれかの投与群で 4 例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events (EZ10 + RS2.5, EZ10 + RS5) (Incidence ≥4 Subjects with an adverse event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5	
	Overall	Drug Related†	Overall	Drug Related†
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subjects in population	71	71	72	72
with one or more adverse events	29 (40.8)	7 (9.9)	27 (37.5)	3 (4.2)
with no adverse events	42 (59.2)	64 (90.1)	45 (62.5)	69 (95.8)
胃腸障害	6 (8.5)	1 (1.4)	2 (2.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (15.5)	0 (0.0)	12 (16.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (8.5)	0 (0.0)	7 (9.7)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査	6 (8.5)	5 (7.0)	4 (5.6)	2 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	4 (5.6)	0 (0.0)	6 (8.3)	2 (2.8)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the ″Overall″ columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3103pr0specific0ae0overall0rel0two.rtf

表2.7.4-11の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-12　有害事象の発現率（いずれかの投与群で 4 例以上発現）EZ10+RS2.5 群と EZ10 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Subjects With Adverse Events between EZ10 + RS2.5 vs EZ10
(Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5		EZ10		Difference in % vs EZ10
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	71		35		
with one or more adverse events	29	(40.8)	11	(31.4)	9.4 (-10.5, 27.3)
with no adverse events	42	(59.2)	24	(68.6)	-9.4 (-27.3, 10.5)
胃腸障害	6	(8.5)	0	(0.0)	8.5 (-1.8, 17.3)
感染症および寄生虫症	11	(15.5)	8	(22.9)	-7.4 (-25.2, 7.7)
鼻咽頭炎	6	(8.5)	6	(17.1)	-8.7 (-25.2, 3.9)
臨床検査	6	(8.5)	2	(5.7)	2.7 (-11.0, 12.8)
筋骨格系および結合組織障害	4	(5.6)	1	(2.9)	2.8 (-9.4, 11.4)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3023gr0cts0ana2grps0e10r25vse10.rtf

表2.7.4-12の脚注の和訳

† Miettinen-Nurminen法を用いて算出した。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、いずれかのカラムの発現率が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRAバージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-13　有害事象の発現率（いずれかの投与群で 4 例以上発現）EZ10+RS2.5 群と RS2.5 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Subjects With Adverse Events between EZ10 + RS2.5 vs RS2.5 (Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5		RS2.5		Difference in % vs RS2.5
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	71		72		
with one or more adverse events	29	(40.8)	25	(34.7)	6.1 (-9.8, 21.7)
with no adverse events	42	(59.2)	47	(65.3)	-6.1 (-21.7, 9.8)
胃腸障害	6	(8.5)	5	(6.9)	1.5 (-8.0, 11.3)
感染症および寄生虫症	11	(15.5)	12	(16.7)	-1.2 (-13.6, 11.3)
鼻咽頭炎	6	(8.5)	8	(11.1)	-2.7 (-13.2, 7.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	4	(5.6)	-5.6 (-13.5, -0.2)
臨床検査	6	(8.5)	3	(4.2)	4.3 (-4.3, 13.7)
筋骨格系および結合組織障害	4	(5.6)	3	(4.2)	1.5 (-6.7, 10.1)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3024gr0cts0ana2grps0e10r25vsr25.rtf

表2.7.4-13の脚注の和訳

†Miettinen-Nurminen法を用いて算出した。
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、いずれかのカラムの発現率が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRAバージョン　19.1

C Confidential

表 2.7.4-14　有害事象の発現率（いずれかの投与群で 4 例以上発現）EZ10+RS5 群と EZ10 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Subjects With Adverse Events between EZ10 + RS5 vs EZ10
(Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS5		EZ10		Difference in % vs EZ10
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	72		35		
with one or more adverse events	27	(37.5)	11	(31.4)	6.1 (-13.7, 23.9)
with no adverse events	45	(62.5)	24	(68.6)	-6.1 (-23.9, 13.7)
感染症および寄生虫症	12	(16.7)	8	(22.9)	-6.2 (-24.1, 8.9)
鼻咽頭炎	7	(9.7)	6	(17.1)	-7.4 (-24.0, 5.4)
傷害、中毒および処置合併症	4	(5.6)	0	(0.0)	5.6 (-4.6, 13.5)
臨床検査	4	(5.6)	2	(5.7)	-0.2 (-13.6, 9.0)
筋骨格系および結合組織障害	6	(8.3)	1	(2.9)	5.5 (-6.9, 14.8)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3025gr0cts0ana2grps0e10r5vse10.rtf

表2.7.4-14の脚注の和訳

† Miettinen-Nurminen法を用いて算出した。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、いずれかのカラムの発現率が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。

RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRAバージョン　19.1

C Confidential

表 2.7.4-15　有害事象の発現率（いずれかの投与群で 4 例以上発現）EZ10+RS5 群と RS5 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Subjects With Adverse Events between EZ10 + RS5 vs RS5
(Incidence ≥4 Subjects in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS5		RS5		Difference in % vs RS5
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	72		71		
with one or more adverse events	27	(37.5)	30	(42.3)	-4.8 (-20.6, 11.3)
with no adverse events	45	(62.5)	41	(57.7)	4.8 (-11.3, 20.6)
感染症および寄生虫症	12	(16.7)	18	(25.4)	-8.7 (-22.1, 4.8)
鼻咽頭炎	7	(9.7)	11	(15.5)	-5.8 (-17.3, 5.4)
傷害、中毒および処置合併症	4	(5.6)	3	(4.2)	1.3 (-6.9, 9.8)
臨床検査	4	(5.6)	5	(7.0)	-1.5 (-10.7, 7.4)
筋骨格系および結合組織障害	6	(8.3)	3	(4.2)	4.1 (-4.5, 13.4)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3026gr0cts0ana2grps0e10r5vsr5.rtf

表2.7.4-15の脚注の和訳

† Miettinen-Nurminen法を用いて算出した。
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、いずれかのカラムの発現率が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。
RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRAバージョン　19.1

Confidential

2.7.4.2.1.2.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833で、全体で4例以上に発現した有害事象及びその副作用を[表 2.7.4-16]に示す。個々の有害事象のうち、全体で4例以上に発現した主な有害事象は、上咽頭炎：36.3%（EZ10+RS2.5群：36.0%、EZ10+RS5群：38.1%）、背部痛：7.4%（EZ10+RS2.5群：7.9%、EZ10+RS5群：4.8%）及び胃腸炎：6.7%（EZ10+RS2.5群：7.0%、EZ10+RS5群：4.8%）であった。

全体で4例以上に発現した副作用はなかった。なお、個々の副作用のうち、全体で2例以上に発現した副作用は、肝機能検査値異常（EZ10+RS2.5群：2例、EZ10+RS5群：1例）であった。いずれも回復した。

Confidential

表 2.7.4-16　有害事象及び副作用の発現率
（全体で 4 例以上発現した有害事象及びその副作用）（ASaT）（52 週時）（P833）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		114		21		21		135		135	
with one or more adverse events	83	(72.8)	3	(2.6)	16	(76.2)	1	(4.8)	99	(73.3)	4	(3.0)
with no adverse events	31	(27.2)	111	(97.4)	5	(23.8)	20	(95.2)	36	(26.7)	131	(97.0)
心臓障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**
眼障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
胃腸障害	**13**	**(11.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.6)**	**0**	**(0.0)**
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
肝胆道系障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
感染症および寄生虫症	**56**	**(49.1)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(52.4)**	**0**	**(0.0)**	**67**	**(49.6)**	**0**	**(0.0)**
胃腸炎	8	(7.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	9	(6.7)	0	(0.0)
歯肉炎	4	(3.5)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
インフルエンザ	5	(4.4)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	6	(4.4)	0	(0.0)
上咽頭炎	41	(36.0)	0	(0.0)	8	(38.1)	0	(0.0)	49	(36.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
挫傷	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)	4	(3.0)	0	(0.0)
臨床検査	**15**	**(13.2)**	**3**	**(2.6)**	**3**	**(14.3)**	**1**	**(4.8)**	**18**	**(13.3)**	**4**	**(3.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(4.4)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	1	(0.7)
肝機能検査異常	3	(2.6)	2	(1.8)	2	(9.5)	1	(4.8)	5	(3.7)	3	(2.2)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Treatment Groups) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
代謝および栄養障害	**4**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
２型糖尿病	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**(14.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(15.6)**	**0**	**(0.0)**
背部痛	9	(7.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	10	(7.4)	0	(0.0)
神経系障害	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
頭痛	5	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(6.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**

†Determined by the investigator to be related to the drug.
Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3057pr0specific0ae0overall0rel0cnt.rtf

表2.7.4-16の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関係ありと判定された。
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg 、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に要約した。
MedDRA バージョン　20.1

2.7.4.2.1.2.3　発現時期別有害事象（第Ⅲ相非盲検長期投与試験：P833）

P833の全体、EZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群の発現時期別の有害事象（いずれかの発現時期で4例以上発現）をそれぞれ[表 2.7.4-17]、[表 2.7.4-18]及び[表 2.7.4-19]に示す。発現時期別の有害事象（いずれかの発現時期で0%超）は[資料5.3.5.2.1: P833]に示す。

発現時期別の有害事象の発現率は、12週以内で34.8%、12～24週以内で40.5%、24～40週以内で48.1%及び40週超で23.7%と、長期投与に伴い有害事象の発現率が増加する傾向はみられなかった。全体で4例以上に発現した発現時期別の有害事象は、上咽頭炎、背部痛、胃腸炎及び血中CK増加であった。長期投与により新たな種類の有害事象の発現はみられなかった。

C Confidential

表 2.7.4-17　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で 4 例以上発現）（ASaT）（52 週時）（P833）（全体）

Subjects With Adverse Events by Treatment Period Total
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	135		131		131		131	
with one or more adverse events	47	(34.8)	53	(40.5)	63	(48.1)	31	(23.7)
with no adverse events	88	(65.2)	78	(59.5)	68	(51.9)	100	(76.3)
胃腸障害	**7**	**(5.2)**	**4**	**(3.1)**	**6**	**(4.6)**	**2**	**(1.5)**
感染症および寄生虫症	**24**	**(17.8)**	**34**	**(26.0)**	**33**	**(25.2)**	**15**	**(11.5)**
胃腸炎	1	(0.7)	4	(3.1)	5	(3.8)	0	(0.0)
上咽頭炎	19	(14.1)	26	(19.8)	17	(13.0)	10	(7.6)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(1.5)**	**2**	**(1.5)**	**4**	**(3.1)**	**2**	**(1.5)**
臨床検査	**3**	**(2.2)**	**6**	**(4.6)**	**7**	**(5.3)**	**3**	**(2.3)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.8)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.1)**
筋骨格系および結合組織障害	**11**	**(8.1)**	**7**	**(5.3)**	**8**	**(6.1)**	**2**	**(1.5)**
背部痛	7	(5.2)	2	(1.5)	2	(1.5)	0	(0.0)
神経系障害	**3**	**(2.2)**	**1**	**(0.8)**	**6**	**(4.6)**	**2**	**(1.5)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.1)**	**1**	**(0.8)**	**4**	**(3.1)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Treatment Period Total
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.8)**	**2**	**(1.5)**	**7**	**(5.3)**

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
Subjects are summarized by initial dose.
Total is EZ10+RS2.5 and EZ10+RS5
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3018pr0specific0ae0byweek0cnt0tot.rtf

表2.7.4-17の脚注の和訳
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
有害事象名は、表題の条件を満たした場合のみ表示した。
被験者は開始用量別に要約した。
全体は EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5の合計
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

表 2.7.4-18　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で 4 例以上発現）（ASaT）（52 週時）（P833）（EZ10+RS2.5 群）

Subjects With Adverse Events by Treatment Period EZ10 + RS2.5
(Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		111		111		111	
with one or more adverse events	37	(32.5)	44	(39.6)	56	(50.5)	26	(23.4)
with no adverse events	77	(67.5)	67	(60.4)	55	(49.5)	85	(76.6)
胃腸障害	**6**	**(5.3)**	**2**	**(1.8)**	**5**	**(4.5)**	**2**	**(1.8)**
感染症および寄生虫症	**17**	**(14.9)**	**30**	**(27.0)**	**30**	**(27.0)**	**12**	**(10.8)**
胃腸炎	0	(0.0)	3	(2.7)	5	(4.5)	0	(0.0)
上咽頭炎	13	(11.4)	23	(20.7)	15	(13.5)	7	(6.3)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(0.9)**	**1**	**(0.9)**	**4**	**(3.6)**	**2**	**(1.8)**
臨床検査	**1**	**(0.9)**	**6**	**(5.4)**	**6**	**(5.4)**	**3**	**(2.7)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(4.5)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**10**	**(8.8)**	**5**	**(4.5)**	**7**	**(6.3)**	**2**	**(1.8)**
背部痛	6	(5.3)	2	(1.8)	2	(1.8)	0	(0.0)
神経系障害	**3**	**(2.6)**	**1**	**(0.9)**	**6**	**(5.4)**	**2**	**(1.8)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.7)**	**1**	**(0.9)**	**4**	**(3.6)**

Confidential

Subjects With Adverse Events by Treatment Period EZ10 + RS2.5 (Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.9)**	**6**	**(5.4)**

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
Subjects are summarized by initial dose.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2 5 = rosuvastatin 2.5 mg; + = coadministration
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3016pr0specific0ae0byweek0cnt0rs25.rtf

表2.7.4-18の脚注の和訳
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
有害事象名は、表題の条件を満たした場合のみ表示した。
被験者は開始用量別に要約した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg 、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

表 2.7.4-19　発現時期別有害事象発現率（いずれかの発現時期で 4 例以上発現）（ASaT）（52 週時）（P833）（EZ10+RS5 群）

Subjects With Adverse Events by Treatment Period EZ10 + RS5 (Incidence ≥4 Subjects with an Adverse Event in One or More Periods) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	≤12 weeks		>12 weeks to 24 weeks		>24 weeks to 40 weeks		>40 weeks	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	21		20		20		20	
with one or more adverse events	10	(47.6)	9	(45.0)	7	(35.0)	5	(25.0)
with no adverse events	11	(52.4)	11	(55.0)	13	(65.0)	15	(75.0)
感染症および寄生虫症	**7**	**(33.3)**	**4**	**(20.0)**	**3**	**(15.0)**	**3**	**(15.0)**
上咽頭炎	6	(28.6)	3	(15.0)	2	(10.0)	3	(15.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A specific adverse event appears on this report only if it meets the criterion in the report title.
Subjects are summarized by initial dose.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3017pr0specific0ae0byweek0cnt0rs5.rtf

表2.7.4-19の脚注の和訳
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
有害事象名は、表題の条件を満たした場合のみ表示した。
被験者は開始用量別に要約した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg 、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

2.7.4.2.1.2.4　重症度別有害事象

2.7.4.2.1.2.4.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832で認められた重症度別の有害事象を[付録 2.7.4-6]に示す。

P832では、被験者321例のうち、有害事象が発現した被験者122例では重度の有害事象はなく、中等度の有害事象は RS2.5群で2例（貧血、関節周囲炎及び上顆炎）、RS5群で1例（細菌性前立腺炎）及び EZ10+RS2.5群で2例（突発性難聴、虚血性大腸炎）に認められた。その他の有害事象は、程度を不明と判定された事象（偶発的過量投与3例、CK 増加1例）を除いてすべて軽度であった。なお、P832で認められた副作用の程度はすべて軽度であった[付録 2.7.4-7]。

2.7.4.2.1.2.4.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833で認められた重症度別の有害事象を[付録 2.7.4-8]に示す。

P833では、被験者135例のうち、有害事象が発現した被験者99例では重度の有害事象はなく、中等度の有害事象は全体で15例［EZ10+RS2.5群：13例、EZ10+RS5群：2例］に認められた。EZ10+RS2.5群で発現した中等度の有害事象は、インフルエンザ3例、結膜炎、胃腸炎、靱帯損傷、2型糖尿病、腱鞘炎、手根管症候群、坐骨神経痛、不安障害、持続性抑うつ障害及び喘息が各1例であった。また、EZ10+RS5群で発現した中等度の有害事象は、挫傷及び背部痛が各1例であった。その他の有害事象は、程度を不明と判定された EZ10+RS5群の1例（γ-GTP 増加）を除いてすべて軽度であった。なお、P833の副作用の程度はすべて軽度であった[付録 2.7.4-9]。

2.7.4.2.1.3　死亡

2.7.4.2.1.3.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832で死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.3.2　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833で死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832で治療期に報告された重篤な有害事象を[表 2.7.4-20]に、重篤な有害事象の叙述を[2.7.6.3.3項]に示す。

重篤な有害事象として RS5群で細菌性前立腺炎が1例に発現した。治験薬の投与開始から43日目に発症し、程度は中等度で、他院での入院・加療の結果、回復した。入院中に2日間、治験薬の投与が中断された。治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

C Confidential

表 2.7.4-20　重篤な有害事象発現例一覧（ASaT）（P832）
Listing of Subjects With Serious adverse events (All Subjects as Treated) [P832]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
RS5									
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-01*, Gender=M, Race=Asian, Age=66 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84									
832-01*	Treatment	43	細菌性前立腺炎	3.57 Weeks	Moderate	Y	N	Interrupted	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Rel Day of Onset is the date relative to the start of study medication (Visit 3).

Serious: Y = Serious, N = Not serious

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\L4008gr0ae0drug0listing0sae0all.rtf

表2.7.4-20の脚注の和訳

Related（治験薬との因果関係）：治験担当医師が治験薬と有害事象の因果関係を判定した。Y =関連あり、N =関連なし
Action Taken（治験薬に対する処置）：Discontinued＝中止、Interrupted＝休薬、Reduced＝減量、Increased＝増量、None＝変更なし、N/A＝該当なし
Outcome（転帰）：Resolved＝回復、Resolving＝軽快、Sequelae＝回復（後遺症あり）、Not resolved＝未回復
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
Rel Day of Onset は治験薬投与開始日（Visit 3）から起算した日とする。
Serious（重篤性）：Y = 重篤、N = 非重篤
MedDRAバージョン　19.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.7.4.2.1.4.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833で治療期に報告された重篤な有害事象を[表 2.7.4-21]に、重篤な有害事象の叙述を[2.7.6.3.3項]に示す。

重篤な有害事象は、EZ10+RS2.5群で腸管腺癌及び不安障害がそれぞれ1例、EZ10+RS5群で椎間板突出が1例の合計3例に発現した。

重篤な有害事象としてEZ10+RS2.5群で腸管腺癌が1例に発現した。治験薬投与開始211日目に発現し、程度は軽度で外科的手術により治験薬投与開始240日目に回復した。治験薬の投与は継続された。治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

重篤な有害事象としてEZ10+RS2.5群で不安障害が1例に発現した。治験薬投与開始322日目に発現し、治療のため他院に入院した。程度は中等度であった。治験薬の投与は投与開始357日目まで継続されたが、他院に治験薬を持参していなかったため、入院期間中、治験薬は服用されなかった。治験薬投与開始346日目に退院したが、不安障害のため治験薬投与開始365日目に再度入院した。治験薬の投与開始442日目時点では未回復であった。治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

重篤な有害事象としてEZ10+RS5群で椎間板突出が1例に発現した。被験者は以前より椎間板突出を合併しており、治験薬投与開始105日目に悪化し、166日目に加療のため入院した。程度は軽度であった。治験薬の投与は継続された。治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。投与開始217日目に退院し、最終来院時に転帰は回復と判定された。

C Confidential

表 2.7.4-21　重篤な有害事象発現例一覧（ASaT）（52 週時）（P833）
Listing of Subjects With Serious Adverse Events
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Rel Day from Dose Up-titration
EZ10 + RS2.5										
Trial Number=0653H-833, Site Number=[redacted], Subject ID=833-01*, Gender=Male, Race=Asian, Age=55 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=364										
833-01*	Treatment	211	腸管腺癌	4.29 Weeks	Mild	Y	N	None	Resolved	
Trial Number=0653H-833, Site Number=[redacted], Subject ID=833-02*, Gender=Female, Race=Asian, Age=76 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=357										
833-02*	Treatment	322	不安障害	Continuing	Moderate	Y	N	None	Not Resolved	
EZ10 + RS5										
Trial Number=0653H-833, Site Number=[redacted], Subject ID=833-03*, Gender=Male, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=364										
833-03*	Treatment	105	椎間板突出	8.54 Months	Mild	Y	N	None	Resolved	

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. N = not related to study medication, Y = related to study medication.
Rel Day of Onset is the day of event onset relative to the start of study medication.
Rel Day from Dose Up-titration is the day of event onset relative to the day of dose up-titration.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\L4010pr0ae0drug0listing0serious.rtf

表2.7.4-21の脚注の和訳
Action Taken（治験薬に対する処置）：None＝変更なし、Reduced＝減量、Interrupted＝休薬、Discontinued＝中止、Increased＝増量、N/A＝該当なし
Outcome（転帰）：Resolved＝回復、Resolving＝軽快、Sequelae＝回復（後遺症あり）、Not resolved＝未回復
Related（治験薬との因果関係）：治験担当医師が治験薬と有害事象の因果関係を判定した。N＝関連なし、Y＝関連あり
Rel Day of Onsetは治験薬投与開始日から起算した有害事象の発現日とする。
Rel Day from Dose Up-titrationは治験薬の増量日から起算した有害事象の発現日とする。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

MedDRAバージョン　20.1

C Confidential

2.7.4.2.1.5　　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。

2.7.4.2.1.5.1　　第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-22]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は3例に認められ、EZ10+RS2.5群の ALT 増加及び γ-GTP 増加（同一被験者）並びに発疹（1例）、EZ10+RS5群の背部痛（1例）であった。いずれの有害事象も程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。γ-GTP 増加（未回復）を除き、いずれも回復した。

C Confidential

表 2.7.4-22　治験薬の投与中止に至った有害事象発現例一覧（ASaT）（P832）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation of Study Medication (All Subjects as Treated) [P832]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
EZ10 + RS2.5									
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-02*, Gender=F, Race=Asian, Age=51 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=63									
*832-02	Treatment	64	発疹	6 Days	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-03*, Gender=M, Race=Asian, Age=72 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=63									
832-03*	Treatment	29	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Continuing	Mild	N	Y	Discontinued	Not Resolved
		57	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4.14 Weeks	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved
EZ10 + RS5									
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-04*, Gender=F, Race=Asian, Age=60 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=11									
832-04*	Treatment	10	背部痛	6 Days	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Rel Day of Onset is the date relative to the start of study medication (Visit 3).

Serious: Y = Serious, N = Not serious

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\L4011gr0ae0drug0listing0ae0dsctn.rtf

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

表2.7.4-22の脚注の和訳

Related（治験薬との因果関係）：治験担当医師が治験薬と有害事象の因果関係を判定した。Y =関連あり、N =関連なし
Action Taken（治験薬に対する処置）：Discontinued＝中止、Interrupted＝休薬、Reduced＝減量、Increased＝増量、None＝変更なし、N/A＝該当なし
Outcome（転帰）：Resolved＝回復、Resolving＝軽快、Sequelae＝回復（後遺症あり）、Not resolved＝未回復
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
Rel Day of Onset は治験薬投与開始日（Visit 3）から起算した日とする。
Serious（重篤性）：Y = 重篤、N = 非重篤
MedDRAバージョン　19.1

C Confidential

2.7.4.2.1.5.2　　第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833で治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を[表 2.7.4-23]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、EZ10+RS2.5群で発現した血中 CK 増加の1例であった。血中 CK 増加は治験薬の投与開始280日目に発現し、程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。血中 CK 増加は治験薬の最終投与日の翌日に回復した。

C Confidential

表 2.7.4-23　治験薬の投与中止に至った有害事象発現例一覧（ASaT）（52 週時）（P833）
Listing of Subjects With Adverse Events Resulting in Discontinuation of Study Medication (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Ser-ious	Related	Action Taken	Outcome	Rel Day from Dose Up-titration
EZ10 + RS2.5										
Trial Number=0653H-833, Site Number=[redacted], Subject ID=833-04*, Gender=Male, Race=Asian, Age=65 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=283										
833-04*	Treatment	280	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 Days	Mild	N	Y	Discontinued	Resolved	

Action Taken: None = DOSE NOT CHANGED, Reduced = DOSE REDUCED, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Increased = DOSE INCREASED, N/A = NOT APPLICABLE.
Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.
Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. N = not related to study medication, Y = related to study medication.
Rel Day of Onset is the day of event onset relative to the start of study medication.
Rel Day from Dose Up-titration is the day of event onset relative to the day of dose up-titration.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus; ceplus; explus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\L4013pr0ae0drug0listing0discon.rtf

表2.7.4-23の脚注の和訳
Action Taken（治験薬に対する処置）：None＝変更なし、Reduced＝減量、Interrupted＝休薬、Discontinued＝中止、Increased＝増量、N/A＝該当なし
Outcome（転帰）：Resolved＝回復、Resolving＝軽快、Sequelae＝回復（後遺症あり）、Not resolved＝未回復
Related（治験薬との因果関係）：治験担当医師が治験薬と有害事象の因果関係を判定した。N＝関連なし、Y＝関連あり
Rel Day of Onsetは治験薬投与開始日から起算した有害事象の発現日とする。
Rel Day from Dose Up-titrationは治験薬の増量日から起算した有害事象の発現日とする。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。
MedDRAバージョン　20.1

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

2.7.4.2.1.6　　器官別又は症候群別有害事象の解析

器官別又は症候群別有害事象の解析として、特に注目する有害事象及び注目すべき有害事象（ECI）を評価した。P832では、特に注目する事象を Tier 1事象として、群間比較の P 値及び群間差の点推定値並びに95%CI を算出した。特に注目する有害事象及び注目すべき有害事象（ECI）の詳細は[2.7.4.1.1.2 項]に示す。

2.7.4.2.1.6.1　　特に注目する有害事象

P832の Tier 1事象の発現率を[表 2.7.4-24]及び[表 2.7.4-25]に、EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群並びにそれに対応する各単剤群（EZ10群、RS2.5群又は RS5群）との間での Tier 1事象の発現率の比較の結果を [表 2.7.4-26]～[表 2.7.4-33]に示す。P833の EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群における特に注目する有害事象の発現率は[表 2.7.4-34]に示す。

各 Tier 1事象別の分析は[2.7.4.2.1.6.1.1 項]～[2.7.4.2.1.6.1.5 項]に示す。

<u>第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）</u>

本試験で発現した Tier 1事象の発現率は、胃腸に関連する有害事象が全体で5.0%［EZ10群：0.0%、RS2.5群：6.9%、RS5群：4.2%、EZ10+RS2.5群：8.5%、EZ10+RS5群：2.8%（以下、同順）］、アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象が全体で2.5%（0.0%、1.4%、4.2%、2.8%、2.8%）、ULN の3倍以上の連続した ALT 増加が全体で0.3%（EZ10+RS2.5群：1.4%）及び ALT 又は AST の増加が全体で0.3%（EZ10+RS2.5群：1.4%）であった。これらの事象の発現率は、EZ と RS の併用群と対応する単剤群の間で差がみられなかった。

Confidential

表 2.7.4-24　特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート 1）（ASaT）（P832）
Summary of Incidence of Tier 1 Events (part 1)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events					
	EZ10	RS2 5	RS5	EZ10 + RS2 5	EZ10 + RS5	Total
	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)
Subjects in Population	35	72	71	71	72	321
ALT						
≥3xULN, consecutive‡	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	1/71(1 4)	0/72(0 0)	1/321(0 3)
≥5xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
AST						
≥3xULN, consecutive‡	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥5xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
ALT or AST						
≥3xULN, consecutive‡	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	1/71(1 4)	0/72(0 0)	1/321(0 3)
≥5xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
CK						
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN with muscle symptoms‖	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN with muscle symptoms‖ that are considered drug-related	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (ALT, AST, CK), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

‡ This category includes those Subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN (″consecutive elevation″), (b) a single, last measurement ≥3xULN (″presumed consecutive elevation″), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication (″presumed consecutive elevation″)

‖ within +/-7 days of laboratory result

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3097pr0tier1ae0summary0p1 rtf

表2.7.4-24の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

‡（a）2回以上連続して ULN の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で ULN の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で ULN の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では ULN の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖検査結果の±7日以内

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-25　特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート 2）（ASaT）（P832）
Summary of Incidence of Tier 1 Events (part 2)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events					
	EZ10	RS2 5	RS5	EZ10 + RS2 5	EZ10 + RS5	Total
	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)
Subjects in Population	35	72	71	71	72	321
Potential Hy's Law Condition §	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
Hepatitis-related AEs	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
Gallbladder-related AEs	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
Gastrointestinal-related AEs	0/35(0 0)	5/72(6 9)	3/71(4 2)	6/71(8 5)	2/72(2 8)	16/321(5 0)
Allergic reaction or rash AEs	0/35(0 0)	1/72(1 4)	3/71(4 2)	2/71(2 8)	2/72(2 8)	8/321(2 5)

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (Potential Hy's Law Condition), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3098pr0tier1ae0summary0p2 rtf

表2.7.4-25の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

§ ULN の2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び ULN の2倍以上の総ビリルビンを伴う、ULN の3倍超の ALT 又は AST 増加

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-26　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS2.5 群と EZ10 群との群間比較（パート 1）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 1) between EZ10 + RS2.5 vs EZ10 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS2 5 minus EZ10)		
	EZ10 + RS2 5	EZ10			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	71	35			
ALT					
≥3xULN, consecutive‡	1/71(1 4)	0/35(0 0)	1 4	1 4(-8 6, 7 6)	0 483
≥5xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
≥10xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
AST					
≥3xULN, consecutive‡	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
≥5xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
≥10xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
ALT or AST					
≥3xULN, consecutive‡	1/71(1 4)	0/35(0 0)	1 4	1 4(-8 6, 7 6)	0 483
≥5xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
≥10xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
CK					
≥10xULN	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖ that are considered drug-related	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (ALT, AST, CK), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS2 5 minus EZ10

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

‡ This category includes those Subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN (″consecutive elevation″), (b) a single, last measurement ≥3xULN (″presumed consecutive elevation″), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication (″presumed consecutive elevation″)

‖ within +/-7 days of laboratory result

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3087pr0ana0ae0sum0t4vst10p1 rtf

表2.7.4-26の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

* 観察された差：EZ10 + RS2.5群－EZ10群

† p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

‡ （a）2回以上連続して ULN の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で ULN の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で ULN の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では ULN の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖ 検査結果の±7日以内

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-27　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS2.5 群と EZ10 群との群間比較（パート 2）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 2) between EZ10 + RS2.5 vs EZ10 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS2 5 minus EZ10)		
	EZ10 + RS2 5	EZ10			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	71	35			
Potential Hy's Law Condition §	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
Hepatitis-related AEs	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
Gallbladder-related AEs	0/71(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 2)	1 000
Gastrointestinal-related AEs	6/71(8 5)	0/35(0 0)	8 5	8 5(-1 8, 17 3)	0 078
Allergic reaction or rash AEs	2/71(2 8)	0/35(0 0)	2 8	2 8(-7 3, 9 7)	0 318

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (Potential Hy's Law Condition), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS2 5 minus EZ10

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3088pr0ana0ae0sum0t4vst10p2 rtf

表2.7.4-27の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS2.5群－EZ10群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

§ULN の2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び ULN の2倍以上の総ビリルビンを伴う ULN の3倍超の ALT 又は AST 増加

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-28　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS2.5 群と RS2.5 群との群間比較（パート 1）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 1) between EZ10 + RS2.5 vs RS2.5 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS2 5 minus RS2 5)		
	EZ10 + RS2 5	RS2 5			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	71	72			
ALT					
≥3xULN, consecutive‡	1/71(1 4)	0/72(0 0)	1 4	1 4(-3 7, 7 6)	0 314
≥5xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
≥10xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
AST					
≥3xULN, consecutive‡	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
≥5xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
≥10xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
ALT or AST					
≥3xULN, consecutive‡	1/71(1 4)	0/72(0 0)	1 4	1 4(-3 7, 7 6)	0 314
≥5xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
≥10xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
CK					
≥10xULN	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖ that are considered drug-related	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (ALT, AST, CK), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS2 5 minus RS2 5

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

‡ This category includes those Subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN (″consecutive elevation″), (b) a single, last measurement ≥3xULN (″presumed consecutive elevation″), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication (″presumed consecutive elevation″)

‖ within +/-7 days of laboratory result

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3089pr0ana0ae0sum0t4vst20p1 rtf

表2.7.4-28の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS2.5群－RS2.5群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

‡（a）2回以上連続して ULN の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で ULN の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で ULN の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では ULN の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖検査結果の±7日以内

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-29　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS2.5 群と RS2.5 群との群間比較（パート 2）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 2) between EZ10 + RS2.5 vs RS2.5 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS2 5 minus RS2 5)		
	EZ10 + RS2 5	RS2 5			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	71	72			
Potential Hy's Law Condition §	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
Hepatitis-related AEs	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
Gallbladder-related AEs	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0 0	0 0(-5 1, 5 2)	1 000
Gastrointestinal-related AEs	6/71(8 5)	5/72(6 9)	1 5	1 5(-8 0, 11 3)	0 736
Allergic reaction or rash AEs	2/71(2 8)	1/72(1 4)	1 4	1 4(-5 0, 8 5)	0 553

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (Potential Hy's Law Condition), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS2 5 minus RS2 5

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3090pr0ana0ae0sum0t4vst20p2 rtf

表2.7.4-29の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS2.5群－RS2.5群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

§ULN の2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び ULN の2倍以上の総ビリルビンを伴う、ULN の3倍超の ALT 又は AST 増加

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-30　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS5 群と EZ10 群との群間比較（パート 1）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 1) between EZ10 + RS5 vs EZ10 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS5 minus EZ10)		
	EZ10 + RS5	EZ10			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	72	35			
ALT					
≥3xULN, consecutive‡	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥5xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥10xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
AST					
≥3xULN, consecutive‡	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥5xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥10xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
ALT or AST					
≥3xULN, consecutive‡	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥5xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥10xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
CK					
≥10xULN	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖ that are considered drug-related	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (ALT, AST, CK), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS5 minus EZ10

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

‡ This category includes those Subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN (″consecutive elevation″), (b) a single, last measurement ≥3xULN (″presumed consecutive elevation″), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication (″presumed consecutive elevation″)

‖ within +/-7 days of laboratory result

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3091pr0ana0ae0sum0t5vst10p1 rtf

表2.7.4-30の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS5群－EZ10群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

‡（a）2回以上連続して ULN の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で ULN の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で ULN の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では ULN の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖検査結果の±7日以内

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

表 2.7.4-31　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS5 群と EZ10 群との群間比較（パート 2）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 2) between EZ10 + RS5 vs EZ10 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS5 minus EZ10)		
	EZ10 + RS5	EZ10			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	72	35			
Potential Hy's Law Condition §	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
Hepatitis-related AEs	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
Gallbladder-related AEs	0/72(0 0)	0/35(0 0)	0 0	0 0(-10 0, 5 1)	1 000
Gastrointestinal-related AEs	2/72(2 8)	0/35(0 0)	2 8	2 8(-7 3, 9 6)	0 322
Allergic reaction or rash AEs	2/72(2 8)	0/35(0 0)	2 8	2 8(-7 3, 9 6)	0 322

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (Potential Hy's Law Condition), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS5 minus EZ10

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3092pr0ana0ae0sum0t5vst10p2 rtf

表2.7.4-31の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS5群－EZ10群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

§ULN の2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び ULN2倍以上の総ビリルビンを伴う、ULN の3倍超の ALT 又は AST 増加

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

表 2.7.4-32　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS5 群と RS5 群との群間比較（パート 1）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 1) between EZ10 + RS5 vs RS5 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS5 minus RS5)		
	EZ10 + RS5	RS5			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	72	71			
ALT					
≥3xULN, consecutive‡	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥5xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥10xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
AST					
≥3xULN, consecutive‡	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥5xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥10xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
ALT or AST					
≥3xULN, consecutive‡	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥5xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥10xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
CK					
≥10xULN	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
≥10xULN with muscle symptoms‖ that are considered drug-related	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (ALT, AST, CK), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS5 minus RS5

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

‡ This category includes those Subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN (″consecutive elevation″), (b) a single, last measurement ≥3xULN (″presumed consecutive elevation″), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication (″presumed consecutive elevation″)

‖ within +/-7 days of laboratory result

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3093pr0ana0ae0sum0t5vst30p1 rtf

表2.7.4-32の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS5群－RS5群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

‡（a）2回以上連続して ULN の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で ULN の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で ULN の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では ULN の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖検査結果の±7日以内

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

表 2.7.4-33　Tier 1 事象の発現率 EZ10+RS5 群と RS5 群との群間比較（パート 2）（ASaT）（P832）

Analysis of Incidence of Tier 1 Events (part 2) between EZ10 + RS5 vs RS5 (All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events		Difference in Proportion of Events (EZ10 + RS5 minus RS5)		
	EZ10 + RS5	RS5			
	m/n(%)	m/n(%)	Observed Difference*	Calculated Difference (95% CI)†	p-Value†
Subjects in Population	72	71			
Potential Hy's Law Condition §	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
Hepatitis-related AEs	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
Gallbladder-related AEs	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0 0	0 0(-5 2, 5 1)	1 000
Gastrointestinal-related AEs	2/72(2 8)	3/71(4 2)	-1 4	-1 4(-9 3, 5 9)	0 639
Allergic reaction or rash AEs	2/72(2 8)	3/71(4 2)	-1 4	-1 4(-9 3, 5 9)	0 639

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (Potential Hy's Law Condition), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

* Observed difference: EZ10 + RS5 minus RS5

† p-value, calculated difference and confidence interval calculated using Miettinen & Nurminen method

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3094pr0ana0ae0sum0t5vst30p2 rtf

表2.7.4-33の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（Tier 1の有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

*観察された差：EZ10 + RS5群－RS5群

†p 値、群間差及び信頼区間は Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。

§ULN の2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び ULN の2倍以上の総ビリルビンを伴う、ULN の3倍超の ALT 又は AST 増加

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

<u>第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）</u>

本試験で発現した特に注目する有害事象の発現率は、胃腸に関連する有害事象が全体で12.6%（EZ10+RS2.5群：11.4%、EZ10+RS5群：19.0%、以下、同順）、アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象が8.9%（6.1%、23.8%）、肝炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象がいずれも0.7%（0.9%、0.0%）であった[表 2.7.4-34]。

C Confidential

表 2.7.4-34　特に注目する有害事象の発現率（ASaT）（52 週時）（P833）
Analysis of Incidence of Safety Events of Special Interest by Treatment (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Number (%) of Events		
	EZ10 + RS2.5	EZ10 + RS5	Total
	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
Subjects in Population	114	21	135
ALT			
≥3xULN, consecutive ‡	0	0	0
≥5xULN	0	0	0
≥10xULN	0	0	0
AST			
≥3xULN, consecutive ‡	0	0	0
≥5xULN	0	0	0
≥10xULN	0	0	0
ALT or AST			
≥3xULN, consecutive ‡	0	0	0
≥5xULN	0	0	0
≥10xULN	0	0	0
CK			
≥10xULN	0	0	0
≥10xULN with muscle symptoms ‖	0	0	0
≥10xULN with muscle symptoms ‖ that are considered drug-related	0	0	0
Potential Hy's Law Condition §	0	0	0
Hepatitis-related AEs	1/114 (0.9)	0	1/135 (0.7)
Gallbladder-related AEs	1/114 (0.9)	0	1/135 (0.7)
Gastrointestinal-related AEs	13/114 (11.4)	4/ 21 (19.0)	17/135 (12.6)
Allergic reaction or rash AEs	7/114 (6.1)	5/ 21 (23.8)	12/135 (8.9)

%=m/n x 100 = (number of subjects within the safety events of special interest category / number of treated subjects) x 100. For laboratory safety (ALT, AST, CK, Potential Hy's Law Condition), subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis.

‡ This category includes those subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN ("consecutive elevation"), (b) a single, last measurement ≥3xULN ("presumed consecutive elevation"), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication ("presumed consecutive elevation").

‖ within +/-7 days of laboratory result

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3046pr0tier1ae0trt.rtf

表2.7.4-34の脚注の和訳

%＝m/n ×100＝（特に注目する有害事象の発現例数／治験薬投与例数）×100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK 及び潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

‡（a）2回以上連続して ULN の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で ULN の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で ULN の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では ULN の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖検査結果の±7日以内

§ ULN2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び ULN の2倍以上の総ビリルビンを伴う、ULN の3倍超の ALT 又は AST 増加

EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与

被験者は開始用量別に要約した。

C Confidential

2.7.4.2.1.6.1.1　　肝臓に関連する事象

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

Tier 1事象として、事前に規定された連続した ULN の3倍以上の ALT 増加が、EZ10+RS2.5群で1/71例（1.4%）に発現したが、対応する各単剤群との発現率の比較において差は認められなかった。なお、ULN の5倍以上の ALT 増加、AST 増加、潜在的な Hy's law 及び肝炎の有害事象もなかった。

ALT 増加に該当した EZ10+RS2.5群の1例（割付番号：[redacted]）は、ALT（基準値：5～40 IU/L）がベースライン（治療期0週時）で32 IU/L であったが、投与57日目（治療期8週時）に73 IU/L に上昇し、治験薬最終投与時（治療期12週時）は136 IU/L であった。治療期12週時の7日後の再検査で80 IU/L、33日後の再検査で61 IU/L と軽快した。治験担当医師は、この ALT 増加を治験薬と関連ありと判定した。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833において、特に注目する有害事象に該当する ALT 増加、AST 増加、Hy's Law は認められなかった。肝炎に関連する有害事象は EZ10+RS2.5群に肝嚢胞（1例）が認められた。肝嚢胞の程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。特に注目する有害事象として規定した事象には該当しなかったが、アルコール性肝疾患、脂肪肝及び肝障害がそれぞれ1例認められた。いずれも程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.7.4.2.1.6.1.2　　CK 及び筋症状に関連する事象

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832において、Tier 1に該当する CK 増加の有害事象は認められなかった。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833において、特に注目する有害事象に該当する CK 増加の有害事象は認められなかった。特に注目する有害事象として規定した事象には該当しなかったが、CK に関連する有害事象として、P833の EZ10+RS2.5群の1/114例（0.9%）に血中 CK 増加が認められ、当該事象により被験者は治験を中止した。当該被験者の CK は、治療開始時 89 IU/L（基準値：62～287 IU/L）から治療期40週時（治験薬投与開始後280日）1960 IU/L に上昇後、最終治験薬投与開始後284日（治験薬の最終投与日の翌日）138 IU/L に低下した。血中 CK 増加は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。血中 CK 増加は、薬物治療を要さず治験薬の最終投与日の翌日に回復したと判断された。

C Confidential

2.7.4.2.1.6.1.3　　胃腸に関連する有害事象

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

Tier 1事象として、事前に規定された胃腸障害は、EZ10群で0/35例（0.0%）、RS2.5群で5/72例（6.9%）、RS5群で3/71例（4.2%）、EZ10+RS2.5群で6/71例（8.5%）及びEZ10+RS5群で2/72例（2.8%）に発現したが、EZとRSの併用群と対応する各単剤群との発現率の比較において有意な差は認められなかった。

胃腸に関連する有害事象の種類に偏りはなく、EZ10+RS2.5群の虚血性大腸炎（中等度）の1例を除いて軽度で、いずれも回復又は軽快した。また、EZ10+RS2.5群の便秘の1例を除いて治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833において、EZ10+RS2.5群で13/114例（11.4%）、EZ10+RS5群で4/21例（19.0%）の被験者で特に注目する有害事象に該当する胃腸に関連する有害事象が発現した。これらの有害事象の程度はすべて軽度で、EZ10+RS2.5群の上腹部痛、胃食道逆流性疾患及び歯周病の3例を除いていずれも回復した。いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.7.4.2.1.6.1.4　　胆嚢に関連する有害事象

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832において、Tier 1に該当する胆嚢に関連する有害事象は認められなかった。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833において、特に注目する有害事象に該当する胆嚢に関連する有害事象として、EZ10+RS2.5群の1例に胆石症が認められた。胆石症の程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。また、特に注目する有害事象として規定した事象には該当しなかったが、過形成性胆嚢症（胆石症と同一被験者）及び胆嚢ポリープが各1例に認められた。いずれも程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.7.4.2.1.6.1.5　　アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

Tier 1事象として、事前に規定されたアレルギー反応又は発疹に関連する有害事象は、EZ10群で0/35例（0.0%）、RS2.5群で1/72例（1.4%）、RS5群で3/71例（4.2%）、EZ10+RS2.5群で2/71例（2.8%）及びEZ10+RS5群で2/72例（2.8%）に発現した。EZとRSの併用群と対応する単剤群の有害事象発現率に有意な差は認められなかった。

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の程度はいずれも軽度で回復した。アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象のうち、EZ10+RS2.5群の発疹（1例）及びEZ10+RS5群の紅斑（1例）は、治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。EZ10+RS2.5群の1例は発疹により

C Confidential

治験を中止した。発疹は治験薬の最終投与日の翌日に発現し、薬物治療を要さず6日後に回復した。

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833において、特に注目する有害事象に該当するアレルギー反応又は発疹に関連する有害事象は、EZ10+RS2.5群で7/114例（6.1%）、EZ10+RS5群で5/21例（23.8%）に発現した。

アレルギー反応又は発疹に関連する有害事象の程度はいずれも軽度で、EZ10+RS2.5群の1例（アレルギー性結膜炎）を除きいずれも回復した。いずれの事象も治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

2.7.4.2.1.6.2　　注目すべき有害事象（ECI）

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832で ECI を発現した被験者の一覧を[表 2.7.4-35]に示す。

RS2.5群、RS5群及び EZ10+RS5群の各1例の被験者に偶発的過量投与がみられた。いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判定され、治験薬の投与を継続した。また、過量投与に伴う有害事象は認められなかった。

Confidential

表 2.7.4-35　注目すべき有害事象発現例一覧（ASaT）（P832）
Listing of Subjects With Adverse Events of Clinical Interest (All Subjects as Treated) [P832]

Subject ID	Onset Epoch	Rel Day of Onset	Adverse Event	Duration	Intensity	Serious	Related	Action Taken	Outcome
RS2.5									
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-05*, Gender=F, Race=Asian, Age=69 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=85									
832-05*	Treatment	15	偶発的過量投与	6 Days		N	N	None	Resolved
RS5									
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-06*, Gender=F, Race=Asian, Age=45 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84									
832-06*	Treatment	82	偶発的過量投与	1 Minutes		N	N	None	Resolved
EZ10 + RS5									
Trial Number=0653H-832, Site Number=[redacted], Subject ID=832-07*, Gender=M, Race=Asian, Age=68 Years, Rel Day of Last Recorded Dose of Study Medication=84									
832-07*	Treatment	28	偶発的過量投与	1 Minutes		N	N	None	Resolved

Related: Investigator-assessed relationship of the adverse event to study medication. Y = RELATED, N = NOT RELATED

Action Taken: Discontinued = DRUG WITHDRAWN, Interrupted = DRUG INTERRUPTED, Reduced = DOSE REDUCED, Increased = DOSE INCREASED, None = DOSE NOT CHANGED, N/A = NOT APPLICABLE.

Outcome: Resolved = RECOVERED/RESOLVED, Resolving = RECOVERING/RESOLVING, Sequelae = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE, Not resolved = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Rel Day of Onset is the date relative to the start of study medication (Visit 3).

Serious: Y = Serious, N = Not serious

MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus; ceplus; explus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\L4012gr0ae0drug0listing0ae0ci.rtf

表2.7.4-35の脚注の和訳

Related（治験薬との因果関係）：治験担当医師が治験薬と有害事象の因果関係を判定した。Y =関連あり、N =関連なし

Action Taken（治験薬に対する処置）：Discontinued＝中止、Interrupted＝休薬、Reduced＝減量、Increased＝増量、None＝変更なし、N/A＝該当なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Confidential

Outcome（転帰）：Resolved＝回復、Resolving＝軽快、Sequelae＝回復（後遺症あり）、Not resolved＝未回復
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
Rel Day of Onset は治験薬投与開始日（Visit 3）から起算した日とする。
Serious（重篤性）：Y = 重篤、N = 非重篤
MedDRAバージョン　19.1

C Confidential

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833で ECI を発現した被験者はなかった。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

治療期に発現したすべての重篤な有害事象の被験者ごとの叙述は[2.7.6.3.3 項]に示した。

2.7.4.3　　臨床検査値の評価

臨床検査値については、ベースラインからの平均変化量で評価した。

第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）

P832では、すべての臨床検査項目で臨床的に問題となる変動はなかった[資料5.3.5.1.1: P832]。なお、併用群での ALT 及び AST のベースラインからの平均値の上昇は、単剤群よりも大きい傾向がみられたが、いずれも基準値の範囲内での変動であった[表 2.7.4-36]。

表 2.7.4-36　治療期 12 週時の AST 及び ALT 値（ASaT）（P832）
Change from Baseline in Alanine Aminotransferase (IU/L) and Aspartate Aminotransferase (IU/L) at Week 12
(All Subjects as Treated) [P832]

Group	N	Baseline Value	Week 12	Change from Baseline			
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	SE	Median	Range
ALT (IU/L)							
EZ10	35	28.4 (23.1)	28.9 (13.8)	0.5 (18.7)	3.2	3.0	-98.0 to 25.0
RS2.5	70	21.3 (12.7)	24.3 (12.6)	3.0 (11.8)	1.4	2.0	-57.0 to 60.0
RS5	70	22.4 (10.8)	30.0 (13.1)	7.6 (11.1)	1.3	5.0	-20.0 to 41.0
EZ10 + RS2.5	66	20.0 (9.1)	29.2 (12.8)	9.2 (9.8)	1.2	8.5	-13.0 to 48.0
EZ10 + RS5	67	20.5 (10.3)	32.9 (12.4)	12.4 (10.2)	1.2	12.0	-13.0 to 35.0
AST (IU/L)							
EZ10	35	23.5 (6.9)	25.5 (7.9)	2.1 (7.7)	1.3	3.0	-23.0 to 31.0
RS2.5	70	20.3 (6.5)	22.2 (5.1)	1.9 (6.7)	0.8	2.0	-32.0 to 19.0
RS5	70	21.3 (6.4)	26.3 (8.3)	4.9 (6.8)	0.8	4.0	-17.0 to 28.0
EZ10 + RS2.5	66	20.2 (5.0)	25.4 (6.9)	5.2 (5.5)	0.7	4.0	-5.0 to 24.0
EZ10 + RS5	67	20.5 (5.7)	27.7 (6.5)	7.2 (7.2)	0.9	7.0	-24.0 to 24.0

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
SD = Standard deviation.
SE = Standard Error.
The baseline value is the last measure from Visit 1 to Visit 3.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlb]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\P6015pr0chg0baseline0alt0ast.rtf

表2.7.4-36の脚注の和訳
N＝各投与群のベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
SD＝標準偏差
SE＝標準誤差
ベースライン値は Visit 1から Visit 3までの直近の測定値とする。

Confidential

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）

P833では、すべての被験者を対象に測定した臨床検査値で臨床的に問題となる変動はなかったが、肝機能検査値でベースラインからの平均値の上昇がみられた[資料5.3.5.2.1: P833]。ALT では、EZ10+RS5群（20例）の平均値でベースラインからの上昇がみられ、治療期52週時で基準値上限（40 IU/L）を超えるベースラインからの上昇がみられた[表 2.7.4-37]。全体及び EZ10+RS2.5群でも ALT のベースラインからの上昇はみられたが、いずれの評価時期においても基準範囲内での変動であった。AST では、各評価時期でベースラインからの上昇がみられたが、いずれの評価時点においても基準範囲内での変動であった。また、γ-GTP は、EZ10+RS5群の治療期12週時及び52週時でベースラインからの上昇がみられた。全体及び EZ10+RS2.5群では各治療期で γ-GTP のベースラインからの上昇はみられなかった[付録 2.7.4-44]。

糖尿病合併被験者を対象に測定した HbA1c では、24週時に上昇傾向がみられたが、52週時では更なる上昇はみられなかった[表 2.7.4-38]。また、糖尿病合併被験者のグルコースの平均値にベースラインからの上昇傾向はみられず[付録 2.7.4-45]、HbA1c と一貫した変動を示さなかった。

表 2.7.4-37　治療期 52 週時の AST 及び ALT 値（ASaT）（P833）
Change from Baseline in Alanine Aminotransferase (IU/L) and Aspartate Aminotransferase (IU/L) at Week 52
(All Subjects as Treated) [P833]

		Baseline	Week 52	Change from baseline			
Group	N	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	SE	Median	Range
ALT (IU/L)							
EZ10 + RS2.5	110	26.3 (16.4)	30.1 (16.6)	3.8 (14.9)	1.4	3.0	-48.0 to 63.0
EZ10 + RS5	20	26.4 (13.5)	41.2 (20.5)	14.8 (14.8)	3.3	15.5	-5.0 to 46.0
AST (IU/L)							
EZ10 + RS2.5	110	23.9 (9.3)	26.7 (10.8)	2.8 (9.7)	0.9	2 5	-28.0 to 47.0
EZ10 + RS5	20	25.9 (10.2)	35.7 (15.2)	9.9 (10.5)	2.4	7.5	-8.0 to 34.0

Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
SD = Standard deviation.
SE = Standard error.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3067pr0chg0alt0ast0week52.rtf

表2.7.4-37の脚注の和訳
N＝各投与群のベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
SD＝標準偏差
SE＝標準誤差
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

表 2.7.4-38　糖尿病合併被験者の治療期 52 週時の HbA1c 値（ASaT）（P833）
Change from Baseline in Hemoglobin A1C (%) in Subjects with Diabetes Mellitus at Each Time Point During Treatment
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Treatment Group	N	Baseline Value	Visit Time Point Value	Change from Baseline			
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	SE	Median	Range
Week 24							
EZ10 + RS2.5	35	6.8 (0.6)	7 1 (0.6)	0.3 (0.4)	0.1	0.2	(-0.3, 1.6)
EZ10 + RS5	5	7 1 (0.2)	7.4 (0.3)	0.2 (0.2)	0.1	0.3	(-0.2, 0.4)
Total	40	6 9 (0.6)	7 2 (0.6)	0.3 (0.4)	0.1	0.2	(-0.3, 1.6)
Week 52							
EZ10 + RS2.5	33	6.8 (0.6)	7 2 (0.8)	0.4 (0.5)	0.1	0.3	(-1.0, 1.6)
EZ10 + RS5	5	7 1 (0.2)	7.2 (0.5)	0.1 (0.4)	0.2	0.1	(-0.5, 0.4)
Total	38	6.8 (0.5)	7 2 (0.7)	0.3 (0.5)	0.1	0.3	(-1.0, 1.6)

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration;
SD = Standard deviation, SE = Standard error
Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adlb]
Filename:
\\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3075pr0chg0baseline0each0point0hba1c0diab.rtf

表2.7.4-38の脚注の和訳
N＝各投与群のベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
被験者は開始用量別に要約した。

2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン（体重、坐位血圧及び脈拍数）については、ベースラインからの平均変化量を検討した。12誘導心電図の測定は、P833でのみ治験薬投与前後（治験薬投与前、治療期24週時及び52週時）に実施した。

バイタルサインは、P832の EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群ともに、いずれの項目においても治験薬投与前後の推移に臨床上意味のある変動はなかった[資料5.3.5.1.1: P832]。P833においても EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群ともに臨床上意味のある変動はなかった[資料5.3.5.2.1: P833]。

心電図は、P833において EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群ともに、いずれの項目においても臨床上意味のある変動は認められなかった[資料5.3.5.2.1: P833]。心電図に関連する有害事象は、EZ10+RS2.5群では心電図 QT 延長が1例、EZ10+RS5群では心房細動及び心室性期外収縮がそれぞれ1例に認められた。いずれの事象も程度は軽度で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

Confidential

2.7.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　　内因性要因

部分集団［年齢（65歳未満、65歳以上）、性別（男性、女性）、前治療の脂質異常症治療薬、糖尿病（有、無）、高血圧症（有、無）、ベースライン LDL-C カテゴリー（中央値以下、中央値超）、リスクカテゴリー（Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、冠動脈疾患の既往*）］別に評価した（*P833のみ）。HeFH 患者の安全性は、P833の部分集団の結果を用いて評価した。

2.7.4.5.1.1　　部分集団における安全性の検討

P832及び P833において、年齢、性別、前治療の脂質異常症治療薬、糖尿病、高血圧症、ベースライン LDL-C 及びリスクカテゴリー別の部分集団の有害事象の要約を[付録 2.7.4-10]～[付録 2.7.4-41]に、部分集団の有害事象の発現率（いずれかの投与群で0%超）を[資料5.3.5.1.1: P832]、[資料5.3.5.2.1: P833]に示す。

P832及び P833のいずれにおいても、一部の部分集団で被験者数が少なかったため、その結果の解釈は慎重に行う必要があるものの、部分集団での有害事象の発現率に特筆すべき違いはみられなかった。

2.7.4.5.1.2　　HeFH 患者に対する安全性

HeFH 患者に対する安全性は、P833で組み入れられた HeFH 患者36例で評価した。治療期52週時における HeFH 被験者及び非 HeFH 被験者の有害事象の要約は[付録 2.7.4-41]に、HeFH 被験者及び非 HeFH 被験者の有害事象の発現率（いずれかの投与群で0%超発現）は[付録 2.7.4-42]及び[付録 2.7.4-43]に示す。家族性高コレステロール血症の有無別の被験者背景は[2.7.3.3.1 項]に示した。

有害事象の発現率は、HeFH 被験者で91.7%（33/36例）［EZ10+RS2.5群：96.2%（25/26例）、EZ10+RS5群：80.0%（8/10例）以下、同順］、非 HeFH 被験者で66.7%（66/99例）［65.9%（58/88例）、72.7%（8/11例）］であった。全体で4例以上にみられた有害事象は、HeFH 被験者では、上咽頭炎 58.3%（21/36例）［61.5%（16/26例）、50.0%（5/10例）］及び背部痛 11.1%（4/36例）［15.4%（4/26例）、0.0%（0/10例）］のみであり、非 HeFH 被験者では、上咽頭炎 28.3%（28/99例）［28.4%（25/88例）、27.3%（3/11例）］、胃腸炎 6.1%（6/99例）［5.7%（5/88例）、9.1%（1/11例）］、背部痛 6.1%（6/99例）［5.7%（5/88例）、9.1%（1/11例）］、2型糖尿病 5.1%（5/99例）［3.4%（3/88例）、18.2%（2/11例）］、歯肉炎 4.0%（4/99例）［3.4%（3/88例）、9.1%（1/11例）］、血中 CK 増加4.0%（4/99例）［4.5%（4/88例）、0.0%（0/11例）］であった。

有害事象の発現率は非 HeFH 被験者に比べて HeFH 被験者で高かったが、HeFH 被験者で発現した有害事象の大半は上咽頭炎と背部痛であり、非 HeFH 被験者でも発現頻度が高かった有害事象であった。また、HeFH 及び非 HeFH 被験者にみられた上咽頭炎及び背部痛は、いずれも治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

C Confidential

2.7.4.5.2　外因性要因

安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験（P832及びP833）では、外因性要因の影響は検討しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

P832及びP833では、EZとRSの併用時に、その他の薬剤との薬物相互作用の報告及び薬物相互作用が疑われる有害事象は認められなかった。また、本剤の配合成分間に臨床的に意味のある薬物動態学的な薬物相互作用はないことが臨床薬理試験で示されている[2.7.2.2.1項]。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊娠中の女性、出産の可能性がある女性、授乳中の女性は、P832及びP833には含まれておらず、妊娠中及び授乳中の本剤の使用に関する臨床データは得られていない。なお、EZ及びRSの添付文書において妊娠及び授乳中の使用は避ける旨の注意喚起が行われている。

2.7.4.5.5　過量投与

P832及びP833では、各治験実施計画書で規定された用量を超える治験薬の投与（偶発的又は意図的）を過量投与と定義した。過量投与により有害事象が発現した場合、重篤な有害事象として報告することとした。

P832において偶発的過量投与が3例（RS2.5群、RS5群及びEZ10+RS5群に各1例）に3件報告されたが、いずれも有害事象の発現には至らなかった。P833では過量投与はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

P832及びP833では、薬物乱用及び依存性の可能性に関連した有害事象は報告されていない。現在までに、コレステロール吸収を阻害するEZとコレステロール合成を抑制するRSの各単剤投与及び併用時に、精神的及び身体的な依存性を示す報告はなく、薬物乱用の可能性を示す化学構造又は非臨床の薬力学的データもない。また、海外臨床試験においても、EZとRSの併用が薬物依存又は薬物乱用の可能性を示すような行動上の変化や中枢神経系の有害事象はなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

P832及びP833では、これまでのところ治験薬投与終了後に離脱症状及び反跳現象の報告はなく、これらを示唆する有害事象も報告されていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内及び海外で、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を評価した臨床試験は実施していない。また、EZ及びRSの添付文書において、自動車運転及び機械操作に対する注意喚起は行われていない。

C Confidential

2.7.4.6　　市販後データ

本申請製剤は新規医療用配合剤であるため、国内市販後データはない。

海外における市販後データについては、直近の定期的安全性最新報告（PSUR）を基に記載した[資料5.3.6.1: PSUR]。本 PSUR（調査単位期間：2015年11月20日～2016年11月19日）には海外で市販されている以下の製剤に関する安全性情報が含まれ、当該調査単位期間に海外から入手したベネフィット・リスクに関する情報が要約されている。

- エゼチミブ10 mg 錠とロスバスタチン5 mg 錠の組合せ製剤
- エゼチミブ10 mg 錠とロスバスタチン10 mg 錠の組合せ製剤
- エゼチミブ10 mg 錠とロスバスタチン20 mg 錠の組合せ製剤
- エゼチミブ10 mg 錠とロスバスタチン40 mg 錠の組合せ製剤

2.7.4.6.1　　全世界における市販後の経験

2018年11月現在、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.がエゼチミブとロスバスタチンカルシウムの配合剤の製造販売承認を取得し、販売している国又は地域はない。なお、エゼチミブとロスバスタチンカルシウムの各単剤を1つの包装にまとめた組合せ製剤がオーストラリアでのみ製造販売承認を取得している。海外で承認された効能・効果は、原発性高コレステロール血症及びホモ接合体性家族性高コレステロール血症である。

承認から2016年11月19日までの間に、安全性上の理由による承認取り消し又は取り下げは行われておらず、本 PSUR の調査単位期間に安全性上の理由により規制当局又は製造業者が取った措置もなかった。本 PSUR の調査単位期間中に企業中核安全性情報（以下、CCSI）が更新され、乳癌耐性蛋白（以下、BCRP）阻害剤と本剤の有効成分であるロスバスタチンとの薬物相互作用等が記載された。

2.7.4.6.2　　使用患者数

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.における社内出荷データに基づき算出した、本 PSUR の調査単位期間中及び販売開始後2016年11月19日までの出荷数量及び推定使用患者数を[表 2.7.4-39]に示した。各患者が1日1組合せ製剤を服用したとし、推定使用患者数（人年）＝販売数量／365として算出すると、本 PSUR の調査単位期間中に約26,000人年に処方されたことになり、販売開始からの累積では約35,000人年になる。

特別な患者集団における薬物曝露の情報はなかった。なお、臨床試験においてはエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤として400例の被験者に投与され、エゼチミブとロスバスタチンの併用投与を受けた被験者は350例であった。

C Confidential

表 2.7.4-39　PSUR 調査単位期間（2015 年 11 月 20 日～2016 年 11 月 19 日）及び販売開始後 2016 年 11 月 19 日までの出荷数量及び推定使用患者数

含量（EZ/RS）	出荷数量		推定使用患者数（人年）	
	PSUR 調査単位期間†	2016年11月19日までの累積‡	PSUR 調査単位期間	2016年11月19日までの累積
10/5 mg	1,054,710	1,412,910	2,890	3,871
10/10 mg	2,230,360	3,036,760	6,111	8,320
10/20 mg	3,011,960	4,096,610	8,252	11,224
10/40 mg	3,257,620	4,285,720	8,925	11,742
合計	9,554,650	12,832,000	26,178	35,157

†月度販売データに基づくため、正確には、2015年11月1日～2016年10月31日の販売数量である。
‡月度販売データに基づくため、正確には、販売開始～2016年10月31日の販売数量である。
EZ：エゼチミブ
RS：ロスバスタチン

2.7.4.6.3　安全性検討事項

本 PSUR の調査単位期間の開始時点における重要な安全性検討事項（重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び不足情報）を[表 2.7.4-40]に示した。本 PSUR の調査単位期間中に入手した情報を評価した結果、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに影響を及ぼすような新たな知見はなかった。

Confidential

表 2.7.4-40　　重要な安全性検討事項

重要な特定されたリスク	・横紋筋融解症／ミオパチー ・肝機能異常 ・過敏症
重要な潜在的リスク	・胆嚢炎／胆石症 ・膵炎 ・間質性肺疾患 ・糖尿病 ・腎臓への影響（蛋白尿／血尿）
不足情報	・妊婦の薬物曝露 ・小児の薬物曝露

2.7.4.6.4　　シグナルの評価

臨床試験及び他の試験の安全性データ、自発報告、公表論文、規制当局や事業パートナーなどから提供された情報を対象とし、新規の安全性トピックのスクリーニング及びシグナル評価を行った。本 PSUR の調査単位期間中に、BCRP 阻害剤との薬物相互作用に関する安全性シグナルの評価が行われ、CCSI に追記された。新規に検出されたシグナル及び評価継続中のシグナルはなかった。

2.7.4.6.5　　投薬過誤

本 PSUR の調査単位期間中に報告された投薬過誤の情報を評価した結果、投薬過誤の発現に特定のパターンが見出されることはなく、新たな懸念を示唆するような投薬過誤関連の情報もなかった。

Confidential

2.7.4.6.6　　重篤な有害事象

本 PSUR の調査単位期間及び販売開始後から2016年11月19日までに報告されたエゼチミブとロスバスタチンの組合せ製剤における重篤な副作用の一覧表を[表 2.7.4-41]に示す。

表 2.7.4-41　　エゼチミブとロスバスタチンの組合せ製剤の重篤な副作用

器官別大分類	自発報告、文献など		非介入の製造販売後臨床試験及びその他の依頼に基づく非自発的な情報源からの報告	
	PSUR 調査単位期間†	2016年11月19日までの累積	PSUR 調査単位期間†	2016年11月19日までの累積
胃腸障害	1	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	2	0	0
臨床検査	2	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1	0	0
神経系障害	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	1	1	0	0

†2015年11月20日～2016年11月19日

2.7.4.6.7　　結論及び措置

本 PSUR の調査単位期間中に収集されたデータを解析した結果、総合的なベネフィット・リスクバランスは良好と結論づけられた。また本剤の安全性情報が最新のリスク管理計画に反映されていると判断し、今後も継続して本剤の安全性プロファイルを注意深くモニターしていくこととした。

2.7.4.6.8　　重篤な副作用一覧

日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（P835）実施期間の開始日（2015年12月1日）以降、2017年7月10日までに入手した重篤な副作用一覧を本申請資料の第5部に添付した[資料 5.3.6.2: LLSAR]。

C Confidential

2.7.4.7　　付録

C Confidential

付録 2.7.4-1　MedDRA version の違いにより読み替えが変更となる有害事象の一覧

MedDRA version	SOC （器官別大分類）	PT （基本語）	LLT （下層語）	Reported Term for AE （報告された有害事象）
Version: 19.1	Infections and infestations 感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis 鼻咽頭炎	Common cold 感冒	Common cold -
Version: 20.1	Infections and infestations 感染症および寄生虫症	Nasopharyngitis 上咽頭炎	Common cold syndrome 感冒症候群	Common cold -

C Confidential

付録 2.7.4-2　有害事象の要約

EZ10+RS2.5 群と EZ10 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Adverse Event Summary between EZ10 + RS2.5 vs EZ10 (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5		EZ10		Difference in % vs EZ10
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	71		35		
with one or more adverse events	29	(40.8)	11	(31.4)	9.4 (-10.5, 27.3)
with no adverse events	42	(59.2)	24	(68.6)	-9.4 (-27.3, 10.5)
with drug-related‡ adverse events	7	(9.9)	0	(0.0)	9.9 (-0.4, 19.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.2)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.2)
discontinued§ due to an adverse event	2	(2.8)	0	(0.0)	2.8 (-7.3, 9.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(2.8)	0	(0.0)	2.8 (-7.3, 9.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.2)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

§ Study medication withdrawn.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3018gr0ae0sum0ana2grps0e10r25vse10.rtf

付録2.7.4-2の脚注の和訳
† Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。
‡ 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
§ 治験薬投与の中止
推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

付録 2.7.4-3　有害事象の要約

EZ10+RS2.5 群と RS2.5 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Adverse Event Summary between EZ10 + RS2.5 vs RS2.5 (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5		RS2.5		Difference in % vs RS2.5
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	71		72		
with one or more adverse events	29	(40.8)	25	(34.7)	6.1 (-9.8, 21.7)
with no adverse events	42	(59.2)	47	(65.3)	-6.1 (-21.7, 9.8)
with drug-related‡ adverse events	7	(9.9)	0	(0.0)	9.9 (4.5, 19.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.1, 5.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.1, 5.2)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.1, 5.2)
discontinued§ due to an adverse event	2	(2.8)	0	(0.0)	2.8 (-2.4, 9.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	2	(2.8)	0	(0.0)	2.8 (-2.4, 9.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.1, 5.2)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.1, 5.2)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

§ Study medication withdrawn.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3019gr0ae0sumy0ana2grps0e10r25vsr25.rtf

付録2.7.4-3の脚注の和訳
† Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。
‡ 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
§ 治験薬投与の中止
推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-4　有害事象の要約

EZ10+RS5 群と EZ10 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Adverse Event Summary between EZ10 + RS5 vs EZ10 (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS5		EZ10		Difference in % vs EZ10
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	72		35		
with one or more adverse events	27	(37.5)	11	(31.4)	6.1 (-13.7, 23.9)
with no adverse events	45	(62.5)	24	(68.6)	-6.1 (-23.9, 13.7)
with drug-related‡ adverse events	3	(4.2)	0	(0.0)	4.2 (-5.9, 11.6)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.1)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.1)
discontinued§ due to an adverse event	1	(1.4)	0	(0.0)	1.4 (-8.6, 7.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.4)	0	(0.0)	1.4 (-8.6, 7.5)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-10.0, 5.1)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

§ Study medication withdrawn.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3020gr0ae0sum0ana2grps0e10r5vse10.rtf

付録2.7.4-4の脚注の和訳
† Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。
‡ 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
§ 治験薬投与の中止
推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。
RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-5　有害事象の要約

EZ10+RS5 群と RS5 群との群間比較（ASaT）（P832）

Analysis of Adverse Event Summary between EZ10 + RS5 vs RS5 (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS5		RS5		Difference in % vs RS5
	n	(%)	n	(%)	Estimate (95% CI)†
Subjects in population	72		71		
with one or more adverse events	27	(37.5)	30	(42.3)	-4.8 (-20.6, 11.3)
with no adverse events	45	(62.5)	41	(57.7)	4.8 (-11.3, 20.6)
with drug-related‡ adverse events	3	(4.2)	2	(2.8)	1.3 (-6.1, 9.1)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(1.4)	-1.4 (-7.6, 3.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.1)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.1)
discontinued§ due to an adverse event	1	(1.4)	0	(0.0)	1.4 (-3.8, 7.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.4)	0	(0.0)	1.4 (-3.8, 7.5)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0.0 (-5.2, 5.1)

† Based on Miettinen & Nurminen method.

‡ Determined by the investigator to be related to the drug.

§ Study medication withdrawn.

Estimated differences and confidence intervals are provided in accordance with the statistical analysis plan.

RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3021gr0ae0sum0ana2grps0e10r5vsr5.rtf

付録2.7.4-5の脚注の和訳
† Miettinen-Nurminen 法を用いて算出した。
‡ 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
§ 治験薬投与の中止
推定群間差及び信頼区間は、統計解析計画に従い算出した。
RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-6　重症度別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 0%超発現）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		35		72		71		71		72		321	
With one or more adverse events	Total	11	(31.4)	25	(34.7)	30	(42.3)	29	(40.8)	27	(37.5)	122	(38.0)
	Mild	11	(31.4)	23	(31.9)	27	(38.0)	27	(38.0)	26	(36.1)	114	(35.5)
	Moderate	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	5	(1.6)
	Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(0.9)
血液およびリンパ系障害													
貧血	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
心臓障害													
動悸	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
耳および迷路障害													
突発性難聴	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
耳鳴	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害													
腹部不快感	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
上腹部痛	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
慢性胃炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
慢性胃炎	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
虚血性大腸炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
便秘	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.2)	1	(1.4)	5	(1.6)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(4.2)	1	(1.4)	5	(1.6)
下痢	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(0.6)
消化不良	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃腸障害	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
胃食道逆流性疾患	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
悪心	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
口内炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態													
胸痛	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
異常感	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
肝胆道系障害													
脂肪肝	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
感染症および寄生虫症													
細菌性前立腺炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Moderate	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
気管支炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	4	(1.2)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	4	(1.2)
膀胱炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(1.2)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(1.2)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	3	(0.9)
歯肉炎	Total	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
単純ヘルペス	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(0.6)
帯状疱疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
麦粒腫	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
インフルエンザ	Total	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
鼻咽頭炎	Total	6	(17.1)	8	(11.1)	11	(15.5)	6	(8.5)	7	(9.7)	38	(11.8)
	Mild	6	(17.1)	8	(11.1)	11	(15.5)	6	(8.5)	7	(9.7)	38	(11.8)
耳下腺炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
咽頭炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(1.2)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(1.2)
扁桃炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道感染	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(0.6)
尿道炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症													
偶発的過量投与	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(0.9)
	Unknown	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(0.9)
動物咬傷	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
節足動物刺傷	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
挫傷	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
上顎炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
手骨折	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
裂傷	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
靭帯捻挫	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋挫傷	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査													
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Total	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(4.2)	3	(4.2)	9	(2.8)
	Mild	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(4.2)	3	(4.2)	9	(2.8)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	2	(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Total	1	(2.9)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)
	Mild	1	(2.9)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
血中ブドウ糖増加	Total	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(0.6)
	Mild	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(0.6)
血中尿酸増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
グリコヘモグロビン増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝機能検査異常	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
尿中蛋白陽性	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
白血球数減少	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
白血球数減少	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
代謝および栄養障害													
食欲減退	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
2型糖尿病	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害													
関節痛	Total	1	(2.9)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.2)
	Mild	1	(2.9)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	4	(1.2)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
背部痛	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
椎間板障害	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
椎間板突出	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
四肢不快感	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
筋骨格痛	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(0.6)
筋骨格硬直	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格硬直	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
筋肉痛	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(0.9)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(0.9)
関節周囲炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Moderate	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
腱鞘炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）													
皮膚乳頭腫	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚乳頭腫	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
神経系障害													
感覚鈍麻	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	2	(0.6)
緊張性頭痛	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
精神障害													
うつ病	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
腎および尿路障害													

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎機能障害	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害													
喘息	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
上気道の炎症	Total	1	(2.9)	2	(2.8)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	6	(1.9)
	Mild	1	(2.9)	2	(2.8)	1	(1.4)	1	(1.4)	1	(1.4)	6	(1.9)
皮膚および皮下組織障害													
円形脱毛症	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚炎	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
接触皮膚炎	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
湿疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
紅斑	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
そう痒症	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
発疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
蕁麻疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
血管障害													
ほてり	Total	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3083gr0rmp0ae0by0max0int.rtf

付録2.7.4-6の脚注の和訳
各被験者は発現した事象ごとに1例として集計し、最も重い重症度で分類した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-7　重症度別の副作用発現率（いずれかの投与群で 0%超発現）（ASaT）（P832）

Subjects With Drug Related adverse events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population		35		72		71		71		72		321	
With one or more adverse events	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	7	(9.9)	3	(4.2)	12	(3.7)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	7	(9.9)	3	(4.2)	12	(3.7)
胃腸障害													
便秘	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
臨床検査													
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(2.8)	4	(1.2)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(2.8)	4	(1.2)
血中尿酸増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Drug Related adverse events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中尿酸増加	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
グリコヘモグロビン増加	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
肝機能検査異常	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
尿中蛋白陽性	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

Confidential

Subjects With Drug Related adverse events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害													
背部痛	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
四肢不快感	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
神経系障害													
感覚鈍麻	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害													

C Confidential

Subjects With Drug Related adverse events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) [P832]

	Intensity Grading	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
紅斑	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(0.3)
発疹	Total	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
	Mild	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest non-missing intensity grading.
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
MedDRA version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3085gr0rmp0ae0by0max0int0rel.rtf

付録2.7.4-7の脚注の和訳
各被験者は発現した事象ごとに1例として集計し、最も重い重症度で分類した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-8　重症度別の有害事象発現率（いずれかの投与群で 0%超発現）（ASaT）（52 週時）（P833）

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
Subjects in population		114		21		135	
With one or more adverse events	Total	83	(72.8)	16	(76.2)	99	(73.3)
	Mild	70	(61.4)	14	(66.7)	84	(62.2)
	Moderate	13	(11.4)	2	(9.5)	15	(11.1)
心臓障害	**Total**	**1**	**(0.9)**	**3**	**(14.3)**	**4**	**(3.0)**
	Mild	1	(0.9)	3	(14.3)	4	(3.0)
心房細動	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
うっ血性心筋症	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
冠動脈狭窄	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
僧帽弁閉鎖不全症	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
心室性期外収縮	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
耳および迷路障害	**Total**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
感音性難聴	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
内分泌障害	**Total**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
甲状腺腫	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼障害	**Total**	**5**	**(4.4)**	**1**	**(4.8)**	**6**	**(4.4)**
	Mild	5	(4.4)	1	(4.8)	6	(4.4)
アレルギー性結膜炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
眼脂	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
眼脂	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
眼瞼発疹	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
緑内障	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
後嚢部混濁	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害	**Total**	**13**	**(11.4)**	**4**	**(19.0)**	**17**	**(12.6)**
	Mild	13	(11.4)	4	(19.0)	17	(12.6)
腹部不快感	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
上腹部痛	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
便秘	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
齲歯	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
下痢	Total	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
	Mild	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
小腸炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
腸炎	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
胃炎	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
胃食道逆流性疾患	Total	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
	Mild	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
痔出血	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
痔出血	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
悪心	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
歯周病	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
口内炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	**Total**	**5**	**(4.4)**	**1**	**(4.8)**	**6**	**(4.4)**
	Mild	5	(4.4)	1	(4.8)	6	(4.4)
胸部不快感	Total	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
	Mild	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
胸痛	Total	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
	Mild	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
非心臓性胸痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝胆道系障害	**Total**	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**
	Mild	5	(4.4)	0	(0.0)	5	(3.7)
アルコール性肝疾患	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
胆石症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
胆嚢ポリープ	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝嚢胞	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
脂肪肝	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
過形成性胆嚢症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝障害	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
免疫系障害	**Total**	**1**	**(0.9)**	**1**	**(4.8)**	**2**	**(1.5)**
	Mild	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
化学物質アレルギー	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
季節性アレルギー	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
感染症および寄生虫症	**Total**	**56**	**(49.1)**	**11**	**(52.4)**	**67**	**(49.6)**
	Mild	51	(44.7)	11	(52.4)	62	(45.9)
	Moderate	5	(4.4)	0	(0.0)	5	(3.7)
気管支炎	Total	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
	Mild	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
蜂巣炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
結膜炎	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
膀胱炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
爪の皮膚糸状菌症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
精巣上体炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸炎	Total	8	(7.0)	1	(4.8)	9	(6.7)
	Mild	7	(6.1)	1	(4.8)	8	(5.9)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
ウイルス性胃腸炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
ウイルス性胃腸炎	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
歯肉炎	Total	4	(3.5)	1	(4.8)	5	(3.7)
	Mild	4	(3.5)	1	(4.8)	5	(3.7)
インフルエンザ	Total	5	(4.4)	1	(4.8)	6	(4.4)
	Mild	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
	Moderate	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
上咽頭炎	Total	41	(36.0)	8	(38.1)	49	(36.3)
	Mild	41	(36.0)	8	(38.1)	49	(36.3)
口腔ヘルペス	Total	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
	Mild	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
歯周炎	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
咽頭炎	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
歯髄炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻炎	Total	1	(0.9)	2	(9.5)	3	(2.2)
	Mild	1	(0.9)	2	(9.5)	3	(2.2)
副鼻腔炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
足部白癬	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
上気道感染	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
尿路感染	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	**Total**	**8**	**(7.0)**	**2**	**(9.5)**	**10**	**(7.4)**
	Mild	7	(6.1)	1	(4.8)	8	(5.9)
	Moderate	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
動物咬傷	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
節足動物咬傷	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
挫傷	Total	2	(1.8)	2	(9.5)	4	(3.0)
	Mild	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
	Moderate	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
眼内異物	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
熱疲労	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
靱帯損傷	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
靱帯捻挫	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
臨床検査	**Total**	**15**	**(13.2)**	**3**	**(14.3)**	**18**	**(13.3)**
	Mild	15	(13.2)	2	(9.5)	17	(12.6)
	Unknown	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Total	5	(4.4)	0	(0.0)	5	(3.7)
	Mild	5	(4.4)	0	(0.0)	5	(3.7)
血中トリグリセリド増加	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
心電図ＱＴ延長	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
心電図ＱＴ延長	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Total	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Unknown	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
肝機能検査異常	Total	3	(2.6)	2	(9.5)	5	(3.7)
	Mild	3	(2.6)	2	(9.5)	5	(3.7)
肝機能検査値上昇	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
尿中蛋白陽性	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
代謝および栄養障害	**Total**	**4**	**(3.5)**	**2**	**(9.5)**	**6**	**(4.4)**
	Mild	3	(2.6)	2	(9.5)	5	(3.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
糖尿病	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
２型糖尿病	Total	3	(2.6)	2	(9.5)	5	(3.7)
	Mild	2	(1.8)	2	(9.5)	4	(3.0)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	**Total**	**17**	**(14.9)**	**4**	**(19.0)**	**21**	**(15.6)**
	Mild	16	(14.0)	3	(14.3)	19	(14.1)
	Moderate	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
関節痛	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
背部痛	Total	9	(7.9)	1	(4.8)	10	(7.4)
	Mild	9	(7.9)	0	(0.0)	9	(6.7)
	Moderate	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
椎間板突出	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
腰部脊柱管狭窄症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
筋骨格痛	Total	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
	Mild	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
筋肉痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
頚部腫瘤	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
頚部痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
骨粗鬆症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
四肢痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
関節周囲炎	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
関節リウマチ	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
顎関節症候群	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
腱痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
腱鞘炎	Total	3	(2.6)	0	(0.0)	3	(2.2)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
狭窄性腱鞘炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**Total**	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
腸管腺癌	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚乳頭腫	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
神経系障害	**Total**	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**
	Mild	8	(7.0)	0	(0.0)	8	(5.9)
	Moderate	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
手根管症候群	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
頚腕症候群	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
糖尿病性ニューロパチー	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
頭痛	Total	5	(4.4)	0	(0.0)	5	(3.7)
	Mild	5	(4.4)	0	(0.0)	5	(3.7)
感覚鈍麻	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
神経痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
坐骨神経痛	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
精神障害	**Total**	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**
	Moderate	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
不安障害	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
持続性抑うつ障害	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	**Total**	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
血尿	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎嚢胞	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
生殖系および乳房障害	**Total**	**2**	**(1.8)**	**1**	**(4.8)**	**3**	**(2.2)**
	Mild	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
良性前立腺肥大症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
不規則月経	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
不正子宮出血	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**Total**	**8**	**(7.0)**	**1**	**(4.8)**	**9**	**(6.7)**
	Mild	7	(6.1)	1	(4.8)	8	(5.9)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
喘息	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Moderate	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
咳嗽	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻出血	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
口腔咽頭痛	Total	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
	Mild	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
睡眠時無呼吸症候群	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

Confidential

Subjects With Adverse Events by Maximum Intensity (Incidence > 0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
睡眠時無呼吸症候群	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
上気道の炎症	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
皮膚および皮下組織障害	**Total**	**7**	**(6.1)**	**3**	**(14.3)**	**10**	**(7.4)**
	Mild	7	(6.1)	3	(14.3)	10	(7.4)
アレルギー性皮膚炎	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
接触皮膚炎	Total	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
	Mild	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
湿疹	Total	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
	Mild	1	(0.9)	1	(4.8)	2	(1.5)
皮脂欠乏性湿疹	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
そう痒症	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
発疹	Total	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
	Mild	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
蕁麻疹	Total	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
	Mild	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
血管障害	**Total**	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
高血圧	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest intensity grading.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3042pr0rmp0ae0by0max0int10ae.rtf

付録2.7.4-8の脚注の和訳
各被験者は発現した事象ごとに1例として集計し、最も重い重症度で分類した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

付録 2.7.4-9　重症度別の副作用発現率（いずれかの投与群で 0%超発現）（ASaT）（52 週時）（P833）

Subjects With Drug Related Adverse Events by Maximum Intensity
(Incidence > 0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Intensity Grading	EZ10 + RS2.5 n	(%)	EZ10 + RS5 n	(%)	Total n	(%)
Subjects in population		114		21		135	
With one or more drug related adverse events	Total	3	(2.6)	1	(4.8)	4	(3.0)
	Mild	3	(2.6)	1	(4.8)	4	(3.0)
臨床検査	**Total**	**3**	**(2.6)**	**1**	**(4.8)**	**4**	**(3.0)**
	Mild	3	(2.6)	1	(4.8)	4	(3.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Total	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
	Mild	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝機能検査異常	Total	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
	Mild	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)

Every subject is counted a single time for each applicable specific adverse event, and is classified according to the highest intensity grading.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3044pr0rmp0ae0by0max0int10drae.rtf

付録2.7.4-9の脚注の和訳
各被験者は発現した事象ごとに1例として集計し、最も重い重症度で分類した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

付録 2.7.4-10 部分集団の有害事象の要約（65 歳未満）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary
for Age < 65 years
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	28		53		52		52		52		237	
with one or more adverse events	9	(32.1)	17	(32.1)	22	(42.3)	27	(51.9)	19	(36.5)	94	(39.7)
with no adverse event	19	(67.9)	36	(67.9)	30	(57.7)	25	(48.1)	33	(63.5)	143	(60.3)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.8)	6	(11.5)	3	(5.8)	11	(4.6)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(0.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)	1	(1.9)	2	(0.8)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3002gr0ae0summary0age0lt.rtf

付録2.7.4-10の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-11 部分集団の有害事象の要約（65 歳以上）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary
for Age ≥ 65 years
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		19		19		19		20		84	
with one or more adverse events	2	(28.6)	8	(42.1)	8	(42.1)	2	(10.5)	8	(40.0)	28	(33.3)
with no adverse event	5	(71.4)	11	(57.9)	11	(57.9)	17	(89.5)	12	(60.0)	56	(66.7)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	0	(0.0)	1	(1.2)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3003gr0ae0summary0age0ge.rtf

付録2.7.4-11の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-12 部分集団の有害事象の要約（65 歳未満）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
for Age Category < 65 Years
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	75		17		92	
with one or more adverse events	60	(80.0)	12	(70.6)	72	(78.3)
with no adverse event	15	(20.0)	5	(29.4)	20	(21.7)
with drug-related† adverse events	2	(2.7)	1	(5.9)	3	(3.3)
with serious adverse events	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3078gr0ae0summary0age1.rtf

付録2.7.4-12の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-13 部分集団の有害事象の要約（65 歳以上）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
for Age Category ≥ 65 Years
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	39		4		43	
with one or more adverse events	23	(59.0)	4	(100.0)	27	(62.8)
with no adverse event	16	(41.0)	0	(0.0)	16	(37.2)
with drug-related† adverse events	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)
with serious adverse events	1	(2.6)	1	(25.0)	2	(4.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.3)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3079gr0ae0summary0age2.rtf

付録2.7.4-13の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-14 部分集団の有害事象の要約（男性）（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary for Male (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		36		31		34		35		155	
with one or more adverse events	4	(21.1)	13	(36.1)	11	(35.5)	16	(47.1)	13	(37.1)	57	(36.8)
with no adverse event	15	(78.9)	23	(63.9)	20	(64.5)	18	(52.9)	22	(62.9)	98	(63.2)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(6.5)	5	(14.7)	1	(2.9)	8	(5.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.6)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3004gr0ae0summary0male.rtf

付録2.7.4-14の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-15 部分集団の有害事象の要約（女性）（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary for Female (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	16		36		40		37		37		166	
with one or more adverse events	7	(43.8)	12	(33.3)	19	(47.5)	13	(35.1)	14	(37.8)	65	(39.2)
with no adverse event	9	(56.3)	24	(66.7)	21	(52.5)	24	(64.9)	23	(62.2)	101	(60.8)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(5.4)	2	(5.4)	4	(2.4)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(2.7)	2	(1.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.7)	1	(2.7)	2	(1.2)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3005gr0ae0summary0female.rtf

付録2.7.4-15の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-16 部分集団の有害事象の要約（男性）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for Male (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	53		12		65	
with one or more adverse events	39	(73.6)	8	(66.7)	47	(72.3)
with no adverse event	14	(26.4)	4	(33.3)	18	(27.7)
with drug-related† adverse events	2	(3.8)	0	(0.0)	2	(3.1)
with serious adverse events	1	(1.9)	1	(8.3)	2	(3.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.5)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3080gr0ae0summary0sexm rtf

付録2.7.4-16の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-17 部分集団の有害事象の要約（女性）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for Female (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	61		9		70	
with one or more adverse events	44	(72.1)	8	(88.9)	52	(74.3)
with no adverse event	17	(27.9)	1	(11.1)	18	(25.7)
with drug-related† adverse events	1	(1.6)	1	(11.1)	2	(2.9)
with serious adverse events	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3081gr0ae0summary0sexf.rtf

付録2.7.4-17の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-18 部分集団の有害事象の要約（前治療薬：なし）（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary for Naïve Subjects (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	27		48		50		60		54		239	
with one or more adverse events	8	(29.6)	16	(33.3)	21	(42.0)	26	(43.3)	20	(37.0)	91	(38.1)
with no adverse event	19	(70.4)	32	(66.7)	29	(58.0)	34	(56.7)	34	(63.0)	148	(61.9)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	6	(10.0)	2	(3.7)	9	(3.8)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.9)	3	(1.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.9)	3	(1.3)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3006gr0ae0summary0prll0none.rtf

付録2.7.4-18の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-19 部分集団の有害事象の要約（前治療薬：スタチン）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary for Subjects Treated with Statin (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	6		18		19		10		18		71	
with one or more adverse events	2	(33.3)	7	(38.9)	8	(42.1)	3	(30.0)	7	(38.9)	27	(38.0)
with no adverse event	4	(66.7)	11	(61.1)	11	(57.9)	7	(70.0)	11	(61.1)	44	(62.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.3)	1	(10.0)	1	(5.6)	3	(4.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3007gr0ae0summary0prll0statin.rtf

付録2.7.4-19の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-20 部分集団の有害事象の要約（前治療薬：スタチン以外）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary for Subjects Treated with Lipid Lowering Therapy Other Than Statin (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2		6		2		1		11	
with one or more adverse events	1	(50.0)	2	(33.3)	1	(50.0)	0	(0.0)	4	(36.4)
with no adverse event	1	(50.0)	4	(66.7)	1	(50.0)	1	(100.0)	7	(63.6)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

Subjects aren't treated with statin.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3008gr0ae0summary0prll0other.rtf

付録2.7.4-20の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
被験者へのスタチン投与なし。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-21 部分集団の有害事象の要約（前治療薬別）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary by Prior Lipid Lowering Medication Category (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Treatment group	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5		EZ10 + RS2.5 or EZ10 + RS5		Total	
Prior medication	EZ10		RS2.5		RS5		RS Total			
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	60		54		21		75		135	
with one or more adverse events	41	(68.3)	42	(77.8)	16	(76.2)	58	(77 3)	99	(73.3)
with no adverse event	19	(31.7)	12	(22.2)	5	(23.8)	17	(22.7)	36	(26.7)
with drug-related† adverse events	2	(3.3)	1	(1.9)	1	(4.8)	2	(2.7)	4	(3.0)
with serious adverse events	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(1 3)	3	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

RS total in prior medication is RS2.5 and RS5

Total in treatment group is EZ10+RS2.5 and EZ10+RS5

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3003pr0ae0summary0prll.rtf

付録2.7.4-21の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。
RS total の前治療薬は RS2.5及び RS5
Total の投与群は EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5

Confidential

付録 2.7.4-22 部分集団の有害事象の要約（糖尿病あり）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary with Diabetes Mellitus (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	1		7		6		4		1		19	
with one or more adverse events	0	(0.0)	2	(28.6)	1	(16.7)	2	(50.0)	0	(0.0)	5	(26.3)
with no adverse event	1	(100.0)	5	(71.4)	5	(83.3)	2	(50.0)	1	(100.0)	14	(73.7)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(10.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3009gr0ae0summary0diab0yes.rtf

付録2.7.4-22の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-23 部分集団の有害事象の要約（糖尿病なし）（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary without Diabetes Mellitus (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	34		65		65		67		71		302	
with one or more adverse events	11	(32.4)	23	(35.4)	29	(44.6)	27	(40.3)	27	(38.0)	117	(38.7)
with no adverse event	23	(67.6)	42	(64.6)	36	(55.4)	40	(59.7)	44	(62.0)	185	(61.3)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	6	(9.0)	3	(4.2)	10	(3.3)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	1	(1.4)	3	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.0)	1	(1.4)	3	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3010gr0ae0summary0diab0no.rtf

付録2.7.4-23の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-24 部分集団の有害事象の要約（糖尿病あり）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
for Subjects With Diabetes Mellitus
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		5		40	
with one or more adverse events	25	(71.4)	4	(80.0)	29	(72.5)
with no adverse event	10	(28.6)	1	(20.0)	11	(27.5)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3082gr0ae0summary0diab1.rtf

付録2.7.4-24の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-25 部分集団の有害事象の要約（糖尿病なし）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for Subjects Without Diabetes Mellitus (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	79		16		95	
with one or more adverse events	58	(73.4)	12	(75.0)	70	(73.7)
with no adverse event	21	(26.6)	4	(25.0)	25	(26.3)
with drug-related† adverse events	3	(3.8)	1	(6.3)	4	(4.2)
with serious adverse events	2	(2.5)	1	(6.3)	3	(3.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.1)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(1.1)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3083gr0ae0summary0diab2.rtf

付録2.7.4-25の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-26 部分集団の有害事象の要約（高血圧症あり）（ASaT）（P832）
Adverse Event Summary with Hypertension (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	10		19		24		20		19		92	
with one or more adverse events	2	(20.0)	7	(36.8)	11	(45.8)	6	(30.0)	7	(36.8)	33	(35.9)
with no adverse event	8	(80.0)	12	(63.2)	13	(54.2)	14	(70.0)	12	(63.2)	59	(64.1)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(8.3)	2	(10.0)	1	(5.3)	5	(5.4)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	2	(2.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	1	(5.3)	2	(2.2)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3011gr0ae0summary0hpt0yes.rtf

付録2.7.4-26の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-27 部分集団の有害事象の要約（高血圧症なし）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary without Hypertension (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	25		53		47		51		53		229	
with one or more adverse events	9	(36.0)	18	(34.0)	19	(40.4)	23	(45.1)	20	(37.7)	89	(38.9)
with no adverse event	16	(64.0)	35	(66.0)	28	(59.6)	28	(54.9)	33	(62.3)	140	(61.1)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(9.8)	2	(3.8)	7	(3.1)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)	0	(0.0)	1	(0.4)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3012gr0ae0summary0hpt0no.rtf

付録2.7.4-27の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-28 部分集団の有害事象の要約（高血圧症あり）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for Subjects With Hypertension (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		8		56	
with one or more adverse events	37	(77.1)	6	(75.0)	43	(76.8)
with no adverse event	11	(22.9)	2	(25.0)	13	(23.2)
with drug-related† adverse events	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.8)
with serious adverse events	1	(2.1)	1	(12.5)	2	(3.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.8)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3084gr0ae0summary0hpt1.rtf

付録2.7.4-28の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-29 部分集団の有害事象の要約（高血圧症なし）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for Subjects Without Hypertension (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	66		13		79	
with one or more adverse events	46	(69.7)	10	(76.9)	56	(70.9)
with no adverse event	20	(30.3)	3	(23.1)	23	(29.1)
with drug-related† adverse events	2	(3.0)	1	(7.7)	3	(3.8)
with serious adverse events	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3085gr0ae0summary0hpt2.rtf

付録2.7.4-29の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-30 部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値以下）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary for Baseline LDL-C ≤ Median (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		35		35		41		33		163	
with one or more adverse events	6	(31.6)	14	(40.0)	11	(31.4)	16	(39.0)	13	(39.4)	60	(36.8)
with no adverse event	13	(68.4)	21	(60.0)	24	(68.6)	25	(61.0)	20	(60.6)	103	(63.2)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	5	(12.2)	1	(3.0)	7	(4.3)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)	2	(1.2)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	0	(0.0)	2	(1.2)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3013gr0ae0summary0ldlcbln0le.rtf

付録2.7.4-30の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-31 部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値超）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary for Baseline LDL-C > Median (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	16		37		36		30		39		158	
with one or more adverse events	5	(31.3)	11	(29.7)	19	(52.8)	13	(43.3)	14	(35.9)	62	(39.2)
with no adverse event	11	(68.8)	26	(70.3)	17	(47.2)	17	(56.7)	25	(64.1)	96	(60.8)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.8)	2	(6.7)	2	(5.1)	5	(3.2)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.6)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3014gr0ae0summary0ldlcbln0gt.rtf

付録2.7.4-31の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-32 部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値以下）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for LDL-C Baseline ≤ Median (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	59		9		68	
with one or more adverse events	41	(69.5)	6	(66.7)	47	(69.1)
with no adverse event	18	(30.5)	3	(33.3)	21	(30.9)
with drug-related† adverse events	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
with serious adverse events	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3087gr0ae0summary0ldlc2.rtf

付録2.7.4-32の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-33 部分集団の有害事象の要約（ベースライン LDL-C カテゴリー：中央値超）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for LDL-C Baseline > Median (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	55		12		67	
with one or more adverse events	42	(76.4)	10	(83.3)	52	(77.6)
with no adverse event	13	(23.6)	2	(16.7)	15	(22.4)
with drug-related† adverse events	2	(3.6)	1	(8.3)	3	(4.5)
with serious adverse events	1	(1.8)	1	(8.3)	2	(3.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3086gr0ae0summary0ldlc1.rtf

付録2.7.4-33の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-34 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅰ）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary
for Risk Category I
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	10		22		22		21		22		97	
with one or more adverse events	6	(60.0)	6	(27.3)	11	(50.0)	13	(61.9)	7	(31.8)	43	(44.3)
with no adverse event	4	(40.0)	16	(72.7)	11	(50.0)	8	(38.1)	15	(68.2)	54	(55.7)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.5)	2	(2.1)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3015gr0ae0summary0cad0cat1.rtf

付録2.7.4-34の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.4-35 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅱ）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary for Risk Category II (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	19		38		38		39		38		172	
with one or more adverse events	3	(15.8)	16	(42.1)	16	(42.1)	12	(30.8)	17	(44.7)	64	(37.2)
with no adverse event	16	(84.2)	22	(57.9)	22	(57.9)	27	(69.2)	21	(55.3)	108	(62.8)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	3	(7.7)	2	(5.3)	6	(3.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.6)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.6)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3016gr0ae0summary0cad0cat2.rtf

付録2.7.4-35の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-36 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅲ）（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary for Risk Category III (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	6		12		11		11		12		52	
with one or more adverse events	2	(33.3)	3	(25.0)	3	(27.3)	4	(36.4)	3	(25.0)	15	(28.8)
with no adverse event	4	(66.7)	9	(75.0)	8	(72.7)	7	(63.6)	9	(75.0)	37	(71.2)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	3	(27.3)	0	(0.0)	4	(7.7)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(1.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	1	(1.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3017gr0ae0summary0cad0cat3.rtf

付録2.7.4-36の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19 1

Confidential

付録 2.7.4-37 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅰ）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
for Subjects With Category I
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	10		0		10	
with one or more adverse events	6	(60.0)	0	(NA)	6	(60.0)
with no adverse event	4	(40.0)	0	(NA)	4	(40.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(NA)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3088pr0ae0summary10cad1.rtf

付録2.7.4-37の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-38 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅱ）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
for Subjects With Category II
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	24		2		26	
with one or more adverse events	13	(54.2)	1	(50.0)	14	(53.8)
with no adverse event	11	(45.8)	1	(50.0)	12	(46.2)
with drug-related† adverse events	1	(4.2)	0	(0.0)	1	(3.8)
with serious adverse events	2	(8.3)	0	(0.0)	2	(7.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3089gr0ae0summary0cad2.rtf

付録2.7.4-38の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-39 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：Ⅲ）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary
for Subjects With Category III
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	47		6		53	
with one or more adverse events	36	(76.6)	5	(83.3)	41	(77.4)
with no adverse event	11	(23.4)	1	(16.7)	12	(22.6)
with drug-related† adverse events	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.9)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3090gr0ae0summary0cad3.rtf

付録2.7.4-39の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-40 部分集団の有害事象の要約（リスクカテゴリー：冠動脈疾患の既往あり）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary for Subjects With History of CAD (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	7		3		10	
with one or more adverse events	2	(28.6)	2	(66.7)	4	(40.0)
with no adverse event	5	(71.4)	1	(33.3)	6	(60.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(10.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

CAD=Coronary Artery Disease

Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3091gr0ae0summary0cad4.rtf

付録2.7.4-40の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。

‡ 治験薬投与の中止

EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与

被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-41 部分集団の有害事象の要約（ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の有無）（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary by Heterozygous Familial Hypercholesterolemia category (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	With HeFH		Without HeFH		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	36		99		135	
with one or more adverse events	33	(91.7)	66	(66.7)	99	(73.3)
with no adverse event	3	(8.3)	33	(33.3)	36	(26.7)
with drug-related† adverse events	2	(5.6)	2	(2.0)	4	(3.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	3	(3.0)	3	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	1	(1.0)	1	(0.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

HeFH = Heterozygous familial hypercholesterolemia

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3002gr0ae0summary0hefh.rtf

付録2.7.4-41の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
HeFH＝ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症

C Confidential

付録 2.7.4-42 背景因子別の有害事象発現率（ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症）（いずれかの投与群で 0%超発現）（ASaT）（52 週時）（P833）

Subjects With Adverse Events With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	26		10		36	
with one or more adverse events	25	(96.2)	8	(80.0)	33	(91.7)
with no adverse events	1	(3.8)	2	(20.0)	3	(8.3)
心臓障害	**1**	**(3.8)**	**1**	**(10.0)**	**2**	**(5.6)**
うっ血性心筋症	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
冠動脈狭窄	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
眼障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**
アレルギー性結膜炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
胃腸障害	**4**	**(15.4)**	**3**	**(30.0)**	**7**	**(19.4)**
腹部不快感	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
便秘	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
齲歯	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
下痢	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
腸炎	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
胃食道逆流性疾患	1	(3.8)	1	(10.0)	2	(5.6)
悪心	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
歯周病	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(7.7)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(8.3)**
胸部不快感	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(5.6)
胸痛	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
肝胆道系障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**
アルコール性肝疾患	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
感染症および寄生虫症	**18**	**(69.2)**	**6**	**(60.0)**	**24**	**(66.7)**
結膜炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
胃腸炎	3	(11.5)	0	(0.0)	3	(8.3)
ウイルス性胃腸炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
歯肉炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
インフルエンザ	2	(7.7)	1	(10.0)	3	(8.3)
上咽頭炎	16	(61.5)	5	(50.0)	21	(58.3)
口腔ヘルペス	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(5.6)
咽頭炎	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(5.6)
鼻炎	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
副鼻腔炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)

C Confidential

Subjects With Adverse Events With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**18**	**(69.2)**	**6**	**(60.0)**	**24**	**(66.7)**
上気道感染	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
尿路感染	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(7.7)**	**1**	**(10.0)**	**3**	**(8.3)**
節足動物咬傷	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
挫傷	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
熱疲労	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
臨床検査	**4**	**(15.4)**	**3**	**(30.0)**	**7**	**(19.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(3.8)	1	(10.0)	2	(5.6)
肝機能検査異常	1	(3.8)	2	(20.0)	3	(8.3)
肝機能検査値上昇	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
筋骨格系および結合組織障害	**4**	**(15.4)**	**2**	**(20.0)**	**6**	**(16.7)**
背部痛	4	(15.4)	0	(0.0)	4	(11.1)
筋骨格痛	2	(7.7)	1	(10.0)	3	(8.3)
頚部腫瘤	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
四肢痛	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
関節リウマチ	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
腱痛	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**
皮膚乳頭腫	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
神経系障害	**5**	**(19.2)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(13.9)**
糖尿病性ニューロパチー	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
頭痛	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(5.6)
感覚鈍麻	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
神経痛	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
精神障害	**1**	**(3.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.8)**
持続性抑うつ障害	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)

C Confidential

Subjects With Adverse Events With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(10.0)**	**1**	**(2.8)**
不規則月経	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(11.5)**	**1**	**(10.0)**	**4**	**(11.1)**
咳嗽	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
鼻出血	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
口腔咽頭痛	1	(3.8)	1	(10.0)	2	(5.6)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(11.5)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(8.3)**
アレルギー性皮膚炎	1	(3.8)	0	(0.0)	1	(2.8)
発疹	2	(7.7)	0	(0.0)	2	(5.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3036gr0specific0ae0pct0hefh.rtf

付録2.7.4-42の脚注の和訳
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類又は有害事象（基本語）は、四捨五入後にいずれかのカラムの発現例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

付録 2.7.4-43 背景因子別の有害事象発現率（非ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症）（いずれかの投与群で 0%超発現）（ASaT）（52 週時）（P833）

Subjects With Adverse Events Without Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	88		11		99	
with one or more adverse events	58	(65.9)	8	(72.7)	66	(66.7)
with no adverse events	30	(34.1)	3	(27.3)	33	(33.3)
心臓障害	**0**	**(0.0)**	**2**	**(18.2)**	**2**	**(2.0)**
心房細動	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
耳および迷路障害	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**
感音性難聴	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
内分泌障害	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**
甲状腺腫	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
眼障害	**4**	**(4.5)**	**1**	**(9.1)**	**5**	**(5.1)**
眼脂	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
眼瞼発疹	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
緑内障	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
後嚢部混濁	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
胃腸障害	**9**	**(10.2)**	**1**	**(9.1)**	**10**	**(10.1)**
上腹部痛	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
便秘	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
齲歯	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
下痢	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
小腸炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
胃炎	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
痔出血	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
歯周病	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
口内炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(3.4)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(3.0)**
胸部不快感	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
胸痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
非心臓性胸痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
肝胆道系障害	**4**	**(4.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**
胆石症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
胆嚢ポリープ	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
肝嚢胞	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Without Heterozygous Familial Hypercholesterolemia
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	**4**	**(4.5)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(4.0)**
脂肪肝	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
過形成性胆嚢症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
肝障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
免疫系障害	**1**	**(1.1)**	**1**	**(9.1)**	**2**	**(2.0)**
化学物質アレルギー	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
季節性アレルギー	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
感染症および寄生虫症	**38**	**(43.2)**	**5**	**(45.5)**	**43**	**(43.4)**
気管支炎	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.0)
蜂巣炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
結膜炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
膀胱炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
爪の皮膚糸状菌症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
精巣上体炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
胃腸炎	5	(5.7)	1	(9.1)	6	(6.1)
歯肉炎	3	(3.4)	1	(9.1)	4	(4.0)
インフルエンザ	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.0)
上咽頭炎	25	(28.4)	3	(27.3)	28	(28.3)
口腔ヘルペス	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
歯周炎	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
歯髄炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
鼻炎	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
足部白癬	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
傷害、中毒および処置合併症	**6**	**(6.8)**	**1**	**(9.1)**	**7**	**(7.1)**
動物咬傷	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
挫傷	2	(2.3)	1	(9.1)	3	(3.0)
眼内異物	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
靭帯損傷	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
靭帯捻挫	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
臨床検査	**11**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(11.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(4.5)	0	(0.0)	4	(4.0)
血中トリグリセリド増加	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events Without Heterozygous Familial Hypercholesterolemia
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**11**	**(12.5)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(11.1)**
心電図ＱＴ延長	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
肝機能検査異常	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
肝機能検査値上昇	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
尿中蛋白陽性	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(4.5)**	**2**	**(18.2)**	**6**	**(6.1)**
糖尿病	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
２型糖尿病	3	(3.4)	2	(18.2)	5	(5.1)
筋骨格系および結合組織障害	**13**	**(14.8)**	**2**	**(18.2)**	**15**	**(15.2)**
関節痛	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
背部痛	5	(5.7)	1	(9.1)	6	(6.1)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
筋肉痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
頚部痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
骨粗鬆症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
関節周囲炎	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
顎関節症候群	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
腱鞘炎	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.0)
狭窄性腱鞘炎	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**
腸管腺癌	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
神経系障害	**5**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(5.1)**
手根管症候群	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
頚腕症候群	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
頭痛	3	(3.4)	0	(0.0)	3	(3.0)
感覚鈍麻	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
坐骨神経痛	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
精神障害	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**
不安障害	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Without Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.0)**
血尿	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
腎嚢胞	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
生殖系および乳房障害	**2**	**(2.3)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.0)**
良性前立腺肥大症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
不正子宮出血	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(5.1)**
喘息	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
鼻出血	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
睡眠時無呼吸症候群	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
上気道の炎症	2	(2.3)	0	(0.0)	2	(2.0)
皮膚および皮下組織障害	**4**	**(4.5)**	**3**	**(27.3)**	**7**	**(7.1)**
接触皮膚炎	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
湿疹	1	(1.1)	1	(9.1)	2	(2.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
そう痒症	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(1.0)
血管障害	**1**	**(1.1)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.0)**
高血圧	1	(1.1)	0	(0.0)	1	(1.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

MedDRA Version 20.1

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3036gr0specific0ae0pct0hefh2.rtf

付録2.7.4-43の脚注の和訳
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類又は有害事象（基本語）は、四捨五入後にいずれかのカラムの発現例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者を開始用量別に要約した。
MedDRA バージョン　20.1

Confidential

付録 2.7.4-44 γ-グルタミルトランスフェラーゼのベースラインからの平均変化量（ASaT）（52 週時）

Change from Baseline in Gamma Glutamyl Transferase (IU/L) at Each Time Point During Treatment (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Treatment Group	N	Baseline Value	Visit Time Point Value	Change from Baseline			
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	SE	Median	Range
Week 4							
EZ10 + RS2.5	114	42 2 (42.1)	43.7 (40.2)	1.5 (16.1)	1.5	0.0	(-85.0, 54.0)
EZ10 + RS5	21	54.0 (55.4)	56.8 (75.9)	2.8 (32.9)	7.2	1.0	(-73.0, 126.0)
Total	135	44.0 (44.4)	45.7 (47.4)	1.7 (19.5)	1.7	0.0	(-85.0, 126.0)
Week 12							
EZ10 + RS2.5	111	41.6 (41.6)	42.7 (36.4)	1.1 (18.1)	1.7	1.0	(-73.0, 61.0)
EZ10 + RS5	20	54.0 (56.8)	70 9 (92.7)	17.0 (43.2)	9.7	3.0	(-17.0, 188.0)
Total	131	43 5 (44.2)	47.0 (49.8)	3.6 (24.2)	2.1	2.0	(-73.0, 188.0)
Week 20							
EZ10 + RS2.5	111	41.6 (41.6)	41 3 (35.7)	-0.3 (20.2)	1.9	0.0	(-120.0, 71.0)
EZ10 + RS5	20	54.0 (56.8)	58.7 (57.4)	4.8 (19.8)	4.4	2.0	(-51.0, 55.0)
Total	131	43 5 (44.2)	44.0 (40.0)	0.5 (20.1)	1.8	0.0	(-120.0, 71.0)
Week 24							
EZ10 + RS2.5	111	41.6 (41.6)	39 9 (33.2)	-1.7 (23.0)	2.2	0.0	(-170.0, 73.0)
EZ10 + RS5	20	54.0 (56.8)	64 9 (72.8)	11.0 (32.1)	7.2	3.0	(-16.0, 133.0)
Total	131	43 5 (44.2)	43.7 (42.3)	0.2 (24.9)	2.2	0.0	(-170.0, 133.0)
Week 40							
EZ10 + RS2.5	111	41.6 (41.6)	42.8 (44.2)	1.2 (29.2)	2.8	1.0	(-160.0, 190.0)
EZ10 + RS5	20	54.0 (56.8)	52 9 (51.1)	-1.1 (21.6)	4.8	2.0	(-57.0, 44.0)
Total	131	43 5 (44.2)	44 3 (45.2)	0.8 (28.1)	2.5	1.0	(-160.0, 190.0)
Week 52							
EZ10 + RS2.5	110	41.4 (41.7)	41.6 (41.0)	0.2 (26.0)	2.5	0.0	(-113.0, 165.0)
EZ10 + RS5	20	54.0 (56.8)	70 9 (90.6)	17.0 (37.8)	8.4	4.5	(-27.0, 152.0)
Total	130	43 3 (44.3)	46 1 (52.4)	2.8 (28.6)	2.5	0.0	(-113.0, 165.0)

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration;
SD = Standard deviation, SE = Standard error
Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adlb]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3064pr0chg0baseline0each0point0ggt.rtf

付録2.7.4-44の脚注の和訳
N＝各投与群のベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2 5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

付録 2.7.4-45 糖尿病合併被験者のグルコースの推移（ASaT）（52 週時）（P833）

Change from Baseline in Glucose (mg/dL) in Subjects with Diabetes Mellitus at Each Time Point During Treatment (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

Treatment Group	N	Baseline Value	Visit Time Point Value	Change from Baseline			
		Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	SE	Median	Range
Week 4							
EZ10 + RS2.5	35	124.3 (18.5)	122.3 (19.6)	-1.9 (12.7)	2.1	-3.0	(-30.0, 25.0)
EZ10 + RS5	5	124.6 (8.7)	145.8 (27.1)	21.2 (33.9)	15.2	13.0	(-10.0, 79.0)
Total	40	124.3 (17.5)	125.3 (21.7)	1.0 (17.8)	2.8	-2.0	(-30.0, 79.0)
Week 12							
EZ10 + RS2.5	33	123.0 (18.3)	124.7 (17.4)	1.7 (14.5)	2.5	1.0	(-35.0, 34.0)
EZ10 + RS5	5	124.6 (8.7)	134.0 (8.5)	9.4 (11.0)	4.9	12.0	(-8.0, 19.0)
Total	38	123.2 (17.3)	125.9 (16.7)	2.7 (14.2)	2.3	2.0	(-35.0, 34.0)
Week 20							
EZ10 + RS2.5	33	123.0 (18.3)	128.2 (21.8)	5.2 (15.9)	2.8	7.0	(-37.0, 43.0)
EZ10 + RS5	5	124.6 (8.7)	129.2 (7.7)	4.6 (6.1)	2.7	4.0	(-2.0, 13.0)
Total	38	123.2 (17.3)	128.3 (20.4)	5.1 (14.9)	2.4	6.0	(-37.0, 43.0)
Week 24							
EZ10 + RS2.5	33	123.0 (18.3)	123.9 (20.1)	0.8 (14.8)	2.6	1.0	(-37.0, 33.0)
EZ10 + RS5	5	124.6 (8.7)	121.2 (11.6)	-3.4 (9.0)	4.0	-2.0	(-15.0, 6.0)
Total	38	123.2 (17.3)	123.5 (19.1)	0.3 (14.1)	2.3	0.5	(-37.0, 33.0)
Week 40							
EZ10 + RS2.5	33	123.0 (18.3)	125.1 (22.2)	2.0 (21.8)	3.8	3.0	(-82.0, 53.0)
EZ10 + RS5	5	124.6 (8.7)	126.2 (7.7)	1.6 (7.0)	3.1	2.0	(-8.0, 10.0)
Total	38	123.2 (17.3)	125.2 (20.8)	2.0 (20.4)	3.3	2.5	(-82.0, 53.0)
Week 52							
EZ10 + RS2.5	33	123.0 (18.3)	125.7 (22.1)	2.7 (21.6)	3.8	4.0	(-71.0, 67.0)
EZ10 + RS5	5	124.6 (8.7)	117.4 (6.9)	-7.2 (10.3)	4.6	-7.0	(-18.0, 9.0)
Total	38	123.2 (17.3)	124.6 (20.9)	1.4 (20.7)	3.4	2.5	(-71.0, 67.0)

N = Number of Subjects who have baseline values and post-baseline values in the respective treatment group.
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration;
SD = Standard deviation, SE = Standard error
Subjects are summarized by initial dose.

Source: [P833V01MK0653H: analysis-adlb]
Filename:
\\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3071pr0chg0baseline0each0point0gluc0diab.rtf

付録2.7.4-45の脚注の和訳
N＝各投与群のベースライン及びベースライン後の測定値を有する被験者数
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差
被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.5　参考文献

MSD 株式会社

2.7.5 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料 4.3: PK4]	Rosuvastatin: A Review of the Pharmacology and Clinical Effectiveness in Cardiovascular Disease	Luvai A, Mbagaya W, Hall AS, et al.	Clin Med Insights Cardiol 2012; 6: 17-33.
[資料 4.3: PK5]	Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin	Kitamura S, Maeda K, Wang Y, et al	Drug Metab Dispos 2008; 36: 2014-23.
[資料 4.3: PK6]	Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers	Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al.	Clin Ther 2003; 25: 2822-35.
[資料 4.3: PK8]	Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions	Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, et al.	Clin Pharmacokinet 2005; 44: 467-94.
[資料 4.3: PK9]	Disposition of ezetimibe is influenced by polymorphisms of the hepatic uptake carrier OATP1B1	Oswald S, König J, Lütjohann D, et al.	Pharmacogenet Genomics 2008; 18: 559-68.
[資料4.3: PK10]	Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance	Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT.	Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 565-81.
[資料4.3: PK11]	Disposition of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in mdr1a/b (-/-) mice	Oswald S, Koll C, Siegmund W.	J Pharm Sci 2007; 96: 3478-84.
[資料4.3: PK12]	Intestinal expression of P-glycoprotein (ABCB1), multidrug resistance associated protein 2 (ABCC2), and uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 predicts the disposition and modulates the effects of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in humans	Oswald S, Haenisch S, Fricke C, et al.	Clin Pharmacol Ther 2006; 79: 206-17.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料4.3: PK13]	A LC-MS/MS method to quantify the novel cholesterol lowering drug ezetimibe in human serum, urine and feces in healthy subjects genotyped for SLCO1B1	Oswald S, Scheuch E, Cascorbi I, et al.	J Chromatogr B 2006; 830: 143-50.
[資料4.3: PK14]	Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe in multidrug resistance-associated protein 2-deficient rats	Oswald S, Westrup S, Grube M, et al.	J Pharmacol Exp Ther 2006; 318: 1293-9.
[資料4.3: PK15]	Disposition and sterol-lowering effect of ezetimibe are influenced by single-dose coadministration of rifampin, an inhibitor of multidrug transport proteins	Oswald S, Giessmann T, Luetjohann D, et al.	Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 477-85.
[資料4.3: PK16]	ATP-dependent transport of rosuvastatin in membrane vesicles expressing breast cancer protein	Huang L, Wang Y, Grimm S.	Drug Metab Dispos 2006; 34: 738-42.
[資料5.4: 8]	ロスバスタチン2.5mg 投与で LDL-C≧100mg/dL であった同一虚血性心疾患症例での5mg への増量とエゼチミブ追加の脂質、代謝改善、hs-CRP 低下効果に関する前向き比較研究.	佐久間一郎、岸本憲明、古本智夫、et al.	Prog.Med. 2013; 33: 1167-78.
[資料5.4: 9]	Clinical usefulness of additional treatment with ezetimibe in patients with coronary artery disease on statin therapy-From the viewpoint of cholesterol metabolism.	Okada K, Kimura K, Iwahashi N, et al.	Circ J. 2011; 75: 2496-504.
[資料5.4: 10]	Clinical Efficacy and Tolerability of Ezetimibe in Combination With Atorvastatin in Japanese Patients With Hypercholesterolemia-Ezetimibe Phase IV Randomized Controlled Trial in Patients With Hypercholesterolemia.	Teramoto T, Sawada T, Iwamoto K, et al.	Curr Ther Res Clin Exp. 2012; 73: 16-40.
[資料5.4: 11]	日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ／アトルバスタチンの有効性を検証するための第Ⅲ相臨床試験―ランダム化二重盲検比較試験.	寺本民生、横手幸太郎、西田千聡、et al.	臨床医薬. 2017; 33: 551-67.
[資料5.4: 25]	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版.	日本動脈硬化学会（編）	-

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: 37]	Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial.	Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al.	JAMA. 2007; 297: 1344-53.
[資料5.4: 50]	Zetia 米国添付文書 2013年8月改訂版	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A	-
[資料5.4: CPD1]	クレストール錠添付文書 第15版	アストラゼネカ株式会社	-
[資料5.4: CPD2]	クレストール錠申請資料概要	アストラゼネカ株式会社	-
[資料5.4: CPD3]	Evaluation of Food Effects on the Oral Pharmacokinetics of Rosuvastain	McLean CC.	Elactronic Thesis and Dissertation Repository of Western University
[資料5.4: CPD4]	Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin After Single-Dose, Oral Administration in Chinese Volunteers: A Randomized, Open-Label, Three-Way Crossover Study	Li Y, Jian X, Lan K, et al.	Clin Ther 2007; 29: 2194-203.
[資料5.4: CPD5]	Absolute Oral Bioavailability of Rosuvastatin in Healthy White Adult Male Volunteers	Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, et al.	Clin Ther 2003; 25: 2553-63.
[資料5.4: CPD6]	No Effect of Age or Gender on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin: A New HMG-CoA Reductase Inhibitor	Martin PD, Dane AL, Olise M, et al.	J Clin Pharmaol 2002; 42: 1116-21.
[資料5.4: CPD7]	Population pharmacokinetics of rosuvastatin: implications of renal impairment, race, and dyslipidaemia	Tzeng TB, Schneck DW, Birmingham BK, et al.	Curr Med Res Opin 2008; 24: 2575-85.
[資料5.4: CPD8]	An Open-Label, Randomized, Three-Way Crossover Trial of the Effects of Coadministration of Rosuvastatin and Fenofibrate on the Pharmacokinetic Properties of Rosuvastatin and Fenofibric Acid in Healthy Male Volunteers	Martin PD, Dane AL, Schneck DW, et al.	Clin Ther 2003; 25: 459-71.
[資料5.4: CPD10]	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rosuvastatin in Patients with End-Stage Renal Disease on Chronic Haemodialysis	Birmingham BK, Swan SK, Puchalski T, et al.	Clin Drug Investig 2013; 33: 233-41.
[資料5.4: CPD11]	Rosuvastatin pharmacokinetics in heart transplant recipients administered an antirejection regimen including cyclosporine	Simonson SG, Raza A, Martin PD, et al.	Clin Pharmacol Ther 2004; 76: 167-77.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: CPD12]	The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Schneck DW, Birmingham BK, Zalikowski JA, et al.	Clin Pharmacol Ther 2004; 75: 455-63.
[資料5.4: CPD13]	Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	Br J Clin Pharmacol 2003; 55: 94-9.
[資料5.4: CPD14]	The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	Eur J Clin Pharmacol 2003; 59: 51–6.
[資料5.4: CPD15]	Drug/Drug Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Rosuvastatin in Healthy Volunteers	Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, et al.	J Acquir Defic Syndr 2008; 47: 570-8.
[資料5.4: CPD16]	Effects of Atazanavir/Ritonavir or Fosamprenavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin	Busti AJ, Bain AM, Hall II RG, et al.	J Cardiovasc Pharmacol 2008; 51: 605-10.
[資料5.4: CPD17]	Steady-State Pharmacokinetic Interactions of Darunavir/Ritonavir With Lipid-Lowering Agent Rosuvastatin	Samineni D, Desai PB, Sallans L, et al.	J Clin Pharmacol 2012; 52: 922-31.
[資料5.4: CPD18]	Drug–Drug Interactions Between HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Antiviral Protease Inhibitors	Chauvin B, Drouot S, Barrail-Tran A, et al.	Clin Pharmacokinet 2013; 52:815–31.
[資料5.4: CPD19]	エレルサ錠添付文書　第4版	MSD 株式会社.	-
[資料5.4: CPD20]	グラジナ錠添付文書　第5版	MSD 株式会社.	-
[資料5.4: CPD21]	Drug–Drug Interactions with the NS3/4A Protease Inhibitor Simeprevir	Ouwerkerk-Mahadevan S, Snoeys J, Peeters M, et al.	Clin Pharmacokinet 2016; 55: 197-208.
[資料5.4: CPD22]	Eltrombopag increases plasma rosuvastatin exposure in healthy volunteers	Allred AJ, Bowen CJ, Park JW, et al.	Br J Clin Pharmacol 2011; 72: 321-9.
[資料5.4: CPD23]	The effect of a combination antacid preparation containing aluminium hydroxide and magnesium hydroxide on rosuvastatin pharmacokinetics	Martin PD, Schneck DW, Dane AL, et al.	Curr Med Res Opin 2008; 24: 1231-5.
[資料5.4: CPD24]	Effect of Rosuvastatin on Warfarin Pharmacodynamics and Pharmacokinetics	Simonson SG, Martin PD, Mitchell PD, et al.	J Clin Pharmacol 2005; 45: 927-34.
[資料5.4: CPD25]	Rosuvastatin-Acenocoumarol Interaction	Mondillo S, Ballo P, Galderisi M.	Clin Ther 2005; 27: 782-4.
[資料5.4: CPD26]	Drug interactions with lipid-lowering drugs: Mechanisms and clinical relevance	Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT.	Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 565-81.
[資料5.4: CPD27]	Statins' dosage in patients with renal failure and cyclosporine drug–drug interactions in transplant recipient patients	Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G.	Int J Cardiol 2005; 101: 9-17.

C Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載紙
[資料5.4: CPD28]	Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	Clin Pharmacol Ther 2003; 73: 322-9.
[資料5.4: CPD29]	The effect of fluconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin	Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, et al.	Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 527-31.
[資料5.4: CPD30]	The effect of rosuvastatin on oestrogen & progestin pharmacokinetics in healthy women taking an oral contraceptive	Simon SG, Martin PD, Warwick MJ, et al.	Br J Clin Pharmacol 2003; 57: 279-86.
[資料5.4: CPD31]	No Effect of Rosuvastatin on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Volunteers	Martin PD, Kemp J, Dane AL, et al.	J Clin Pharmaol 2002; 42: 1352-57.
[資料5.4: CPD32]	Comparison of Pharmacokinetics and Safety of a Fixed-dose Combination of Rosuvastatin and Ezetimibe Versus Separate Tablets in Healthy Subjects	Min KL, Park MS, Jung J, et al.	Clin Ther 2017; 39: 1799-810.
[資料5.4: CPD33]	Organic Anion Transporting Polypeptide-Mediated Transport of, and Inhibition by, Asunaprevir, an Inhibitor of Hepatitis C Virus NS3 Protease	Eley T, Han YH, Huang SP, et al.	Clin Pharmacol Ther 2015; 97: 159-66.
[資料5.4: CPD34]	A Review of Daclatasvir Drug–Drug Interactions	Garimella T, You X, Wang R, et al.	Adv Ther 2016; 33: 1867-84
[資料5.4: CPD35]	Bristol-Myers Squibb HCV DAAs: Review of Interactions Involving Transporters	Eley T	15th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy May 19-21, 2014, Washington, DC
[資料5.4: CPD36]	Effect of Daclatasvir/Asunaprevir/Beclabuvir in Fixed-dose Combination on the Pharmacokinetics of CYP450/Transporter Substrates In Healthy Subjects	Tao X, Sims K, Chang YT, et al.	17th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy June 8-10, 2016, Washington, DC.
[資料5.4: CPD37]	A phase I study to determine the effect of regorafenib (REG) on the pharmacokinetics (PK) of substrates of P-glycoprotein (P-gp; digoxin) and breast cancer resistant protein (BCRP; rosuvastatin) in patients with advanced solid tumors	Strumberg D, Al-Batran SE, Takacs I, et al.	Annals of Oncology 2016; 27: vi149–vi206.

Confidential

CTD 第 2 部

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 6
付録一覧 7
略号及び用語の定義 8
2.7.6　個々の試験のまとめ 10
2.7.6.1　臨床試験一覧表 11
2.7.6.2　個々の臨床薬理試験のまとめ 12
2.7.6.2.1　日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（P835）［評価資料］ 12
2.7.6.2.1.1　試験方法 12
2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景 14
2.7.6.2.1.3　薬物動態の結果 15
2.7.6.2.1.4　安全性の結果 18
2.7.6.2.1.5　結論 18
2.7.6.2.2　日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P836）［評価資料］ 19
2.7.6.2.2.1　試験方法 19
2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景 21
2.7.6.2.2.3　薬物動態の結果 22
2.7.6.2.2.4　安全性の結果 24
2.7.6.2.2.5　結論 25
2.7.6.2.3　日本人健康被験者を対象とした食後の生物学的同等性試験（P846）［評価資料］ 27
2.7.6.2.3.1　試験方法 27
2.7.6.2.3.2　被験者の内訳及び背景 30
2.7.6.2.3.3　薬物動態の結果 31
2.7.6.2.3.4　安全性の結果 35
2.7.6.2.3.5　結論 35
2.7.6.2.4　高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象とした薬物相互作用試験（P03317）［評価資料］ 37
2.7.6.2.4.1　試験方法 37
2.7.6.2.4.2　被験者の内訳及び背景 40
2.7.6.2.4.3　薬物動態の結果 41
2.7.6.2.4.4　薬力学の結果 43
2.7.6.2.4.5　安全性の結果 44
2.7.6.2.4.6　結論 48

Confidential

2.7.6.3　個々の臨床試験のまとめ……49
2.7.6.3.1　日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）［評価資料］……49
2.7.6.3.1.1　試験方法……49
2.7.6.3.1.2　被験者の内訳及び背景……53
2.7.6.3.1.3　有効性の結果……59
2.7.6.3.1.4　安全性の結果……63
2.7.6.3.1.5　結論……65
2.7.6.3.2　日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）［評価資料］……66
2.7.6.3.2.1　試験方法……66
2.7.6.3.2.2　被験者の内訳及び背景……70
2.7.6.3.2.3　有効性の結果……74
2.7.6.3.2.4　安全性の結果……80
2.7.6.3.2.5　結論……81
2.7.6.3.3　付録……82

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表 11
表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（P835） 13
表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（P835） 14
表 2.7.6.2.1-3　被験者の背景（P835） 15
表 2.7.6.2.1-4　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの要約（P835） 16
表 2.7.6.2.1-5　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P835） 17
表 2.7.6.2.1-6　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P835） 18
表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（P836） 20
表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳（P836） 21
表 2.7.6.2.2-3　被験者の背景（P836） 22
表 2.7.6.2.2-4　日本人健康被験者に食後又は空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの要約（P836） 23
表 2.7.6.2.2-5　日本人健康被験者に食後又は空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与した際の総エゼチミブの血漿中薬物動態パラメータの要約（P836） 23
表 2.7.6.2.2-6　日本人健康被験者に食後又は空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P836） 24
表 2.7.6.2.2-7　日本人健康被験者に食後及び空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P836） 25
表 2.7.6.2.2-8　日本人健康被験者に食後及び空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与した際の副作用発現例数（%）（P836） 25
表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（P846） 28
表 2.7.6.2.3-2　被験者の内訳（P846、パート1） 30
表 2.7.6.2.3-3　被験者の内訳（P846、パート2） 30

C Confidential

表 2.7.6.2.3-4　被験者の背景（P846、パート1）.....31
表 2.7.6.2.3-5　被験者の背景（P846、パート2）.....31
表 2.7.6.2.3-6　日本人健康被験者に食後又は空腹時にロスバスタチン5 mg を単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P846、パート1）.....32
表 2.7.6.2.3-7　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの要約（P846、パート2）.....33
表 2.7.6.2.3-8　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P846、パート2）.....34
表 2.7.6.2.3-9　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用で単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P846、パート2）.....35
表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（P03317）.....38
表 2.7.6.2.4-2　被験者の内訳（P03317）.....40
表 2.7.6.2.4-3　被験者の背景（P03317）.....41
表 2.7.6.2.4-4　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用、ロスバスタチン10 mg 及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P03317）.....42
表 2.7.6.2.4-5　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用、エゼチミブ10 mg 及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブ抱合体及び総エゼチミブの血漿中薬物動態パラメータの要約（P03317）.....42
表 2.7.6.2.4-6　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用、ロスバスタチン10 mg、エゼチミブ10 mg 及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際の血清脂質濃度のベースラインからの平均変化率（標準誤差）（P03317）.....44
表 2.7.6.2.4-7　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用、ロスバスタチン10 mg、エゼチミブ10 mg 及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P03317）.....46
表 2.7.6.2.4-8　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ10 mg とロスバスタチン10 mg を併用、ロスバスタチン10 mg、エゼチミブ10 mg 及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際の副作用発現例数（%）（P03317）.....47

C Confidential

表 2.7.6.3.1-1　被験者の内訳（全割付被験者）（P832）.....54
表 2.7.6.3.1-2　被験者背景（全割付被験者）（P832）.....55
表 2.7.6.3.1-3　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）.....60
表 2.7.6.3.1-4　有害事象の要約（ASaT）（P832）.....64
表 2.7.6.3.2-1　被験者の内訳（全割付被験者）（52週時）（P833）.....71
表 2.7.6.3.2-2　被験者背景（全割付被験者）（P833）.....72
表 2.7.6.3.2-3　LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52週時）（P833）.....75
表 2.7.6.3.2-4　有害事象の要約（ASaT）（52週時）（P833）.....81

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.6.3.1-1　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）.....61
図 2.7.6.3.2-1　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....77
図 2.7.6.3.2-2　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....78
図 2.7.6.3.2-3　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5群）（平均値±標準誤差）（FAS）（52週時）（P833）.....79

C Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.6.3.3-1 有害事象及び副作用の発現率（0%超）（EZ10群、RS2.5群及びRS5群）（ASaT）（P832） 82
付録 2.7.6.3.3-2 有害事象及び副作用の発現率（0%超）（EZ10+RS2.5群及びEZ10+RS5群）（ASaT）（P832） 86
付録 2.7.6.3.3-3 特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート1）（ASaT）（P832） 89
付録 2.7.6.3.3-4 特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート2）（ASaT）（P832） 90
付録 2.7.6.3.3-5 有害事象及び副作用の発現率（0%超）（ASaT）（52週時）（P833） 91
付録 2.7.6.3.3-6 特に注目する有害事象の発現率（ASaT）（52週時）（P833） 98
付録 2.7.6.3.3-7 重篤な有害事象の叙述 100

C Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	Analysis of variance	分散分析
Apo B	Apolipoprotein B	アポ蛋白 B
ASaT	All subjects as treated	安全性解析対象集団
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under plasma concentration vs time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 24 hours	0時間から24時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}72\ hr}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to 72 hours	0時間から72時間までの AUC
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under plasma concentration vs time curve from 0 to infinity	0時間から無限大時間までの AUC
BMI	Body mass index	体格指数
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CAD	Coronary artery disease	冠動脈疾患
CI	Confidence interval	信頼区間
CK	Creatine phosphokinase/creatine kinase	クレアチンホスホキナーゼ／クレアチンキナーゼ
ECI	Events of Clinical Interest	注目すべき事象
EZ10	Ezetimibe 10 mg	エゼチミブ10 mg
EZ10+RS2.5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and Rosuvastatin 2.5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン2.5 mg の併用
EZ10+RS5	Co-administration with ezetimibe 10 mg and Rosuvastatin 5 mg	エゼチミブ10 mg 及びロスバスタチン5 mg の併用
EZ10/RS5	Ezetimibe 10 mg/rosuvastatin 5 mg fixed dose combination tablet	エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FH	Familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
HDL-C	High density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
hs-CRP	Hyper sensitive C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
JAS 2012	－	動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版
kel	Elimination rate constant	消失速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatographic(y)/tandem mass spectrometric(y)	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	Lower limit of quantitation	定量下限
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
M-Estimate	－	M 推定値
$MRT_{0\text{-}72\ hr}$	Mean residence time from time 0 to 72 hours	0時間から72時間までの平均滞留時間

略号	定義	
$MRT_{0\text{-last}}$	Mean residence time from time 0 to the last measurable time point	0時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間
NCEP	National cholesterol education program	全米コレステロール教育プログラム
non-HDL-C	Non-high-density lipoprotein cholesterol	総コレステロールから HDL-C を引いた値
RS2.5	Rosuvastatin 2.5 mg	ロスバスタチン2.5 mg
RS5	Rosuvastatin 5 mg	ロスバスタチン5 mg
RS10	Rosuvastatin 10 mg	ロスバスタチン10 mg
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセライド
$t_{1/2}$	Apparent terminal elimination half-life	見かけの終末相半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

C Confidential

2.7.6　　個々の試験のまとめ

C Confidential

2.7.6.1　　臨床試験一覧表

表 2.7.6.1-1　臨床試験一覧表

試験の種類（資料の分類）	試験番号（実施地域）	試験の目的	対象	試験デザイン及び対照の種類	用量（剤形、投与方法、投与経路）	投与期間	症例数（例）	試験報告書の添付場所	試験の進行状況・報告書の種類
第Ⅰ相（評価資料）	P835（日本）	薬物動態（BE）、安全性及び忍容性の評価	日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	錠剤、単回、空腹時、経口 EZ10/RS5 EZ10+RS5	単回	118	[資料5.3.1.1.1:P835]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（評価資料）	P836（日本）	薬物動態（食事の影響）、安全性及び忍容性の評価	日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	錠剤、単回、空腹時／標準和朝食摂取後、経口 EZ10/RS5	単回	14	[資料5.3.1.1.2:P836]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（評価資料）	P846（日本）	食後の薬物動態（BE）、安全性及び忍容性の評価	日本人健康被験者	無作為化、非盲検、2期、クロスオーバー	パート1： 錠剤、単回、空腹時／標準和朝食摂取後、経口 RS5 パート2： 錠剤、単回、標準和朝食摂取後、経口 EZ10/RS5 EZ10+RS5	単回	パート1：14 パート2：122	[資料5.3.1.1.3:P846]	完了 完全な報告書
第Ⅰ相（評価資料）	P03317（海外）	薬力学、薬物動態（薬物相互作用）、安全性及び忍容性の評価	高コレステロール血症を有する非日本人被験者	無作為化、治験責任医師／評価者盲検、プラセボ対照、並行群間比較	錠剤、1日1回、空腹時、経口 EZ10+RS10 RS10 EZ10 プラセボ	14日間	EZ10+RS10：12 RS10：12 EZ10：8 プラセボ：8	[資料5.3.3.1.1:P03317]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（評価資料）	P832（日本）	有効性及び安全性の評価	日本人高コレステロール血症患者	無作為化、二重盲検、実薬対照	錠剤又は[redacted]、1日1回、食後、経口 EZ10 RS2.5 RS5 EZ10+RS2.5 EZ10+ RS5	12週間	EZ10：35 RS2.5：72 RS5：71 EZ10+RS2.5：71 EZ10+ RS5：72	[資料5.3.5.1.1:P832]	完了 完全な報告書
第Ⅲ相（評価資料）	P833（日本）	長期投与時の安全性及び有効性の評価	日本人高コレステロール血症患者及びヘテロ接合体家族性高コレステロール血症患者	非盲検、非対照	錠剤又は[redacted]、1日1回、食後、経口 EZ10+RS2.5 EZ10+ RS5	52週間	EZ10+RS2.5：114 EZ10+ RS5：21	[資料5.3.5.2.1:P833]	完了 完全な報告書

BE：生物学的同等性、EZ10：エゼチミブ10 mg、RS2.5：ロスバスタチン2.5 mg、RS5：ロスバスタチン5 mg、RS10：ロスバスタチン10 mg、+：併用投与、/：配合剤

Confidential

2.7.6.2　　個々の臨床薬理試験のまとめ

2.7.6.2.1　　日本人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（P835）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: P835]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.1.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象としたエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤）（EZ10/RS5）の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験（生物学的同等性試験）／P835

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（日本）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

日本人健康被験者に、EZ10/RS5、並びに本邦市販品のエゼチミブ10 mg（EZ10）及びロスバスタチン5 mg（RS5）を空腹時に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

仮説

EZ10/RS5を単回経口投与又は同用量の本邦市販品の EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンの血漿中濃度の0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}last}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何平均比（GMR）は（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

本治験は、118例の日本人健康被験者を対象とした、無作為化、非盲検、単施設、2期、クロスオーバー試験であった（第1期投与後に2例が試験を中止したため別の2例を第1期から補充し、合計118例を組み入れた）。各投与期で、被験者に無作為化された順序で、2つの処方のうちいずれかを単回経口投与した。処方 A では、EZ10/RS5を空腹時単回経口投与、処方 B では、EZ10と RS5を併用で空腹時単回経口投与した。第1期と第2期の投与間隔は14日間とした。

Confidential

投与期間

単回

用法・用量

第1期及び第2期に、EZ10/RS5 1錠を単回経口投与又はEZ10（10 mg錠）1錠とRS5（5 mg錠）1錠を併用で単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.1-1]に示す。

表 2.7.6.2.1-1　治験薬の内容（P835）

薬剤	力価	剤形
エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mgの配合剤	エゼチミブ／ロスバスタチン 10 mg／5 mg	錠剤
エゼチミブ（ゼチーア®錠）	10 mg	錠剤
ロスバスタチン（クレストール登録商標錠）	5 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に体格指数（BMI）が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上55歳以下の健康な日本人男性

評価基準

【薬物動態】

エゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中濃度測定用検体を、治験薬投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。EZ10/RS5を単回経口投与又はEZ10とRS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの$AUC_{0\text{-last}}$及びC_{max}を生物学的同等性の評価パラメータとし、0時間から無限大時間までのAUC（$AUC_{0\text{-}\infty}$）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失速度定数（kel）、見かけの終末相半減期（$t_{1/2}$）及び0時間から最終測定可能時点までの平均滞留時間（$MRT_{0\text{-last}}$）、並びにエゼチミブ（抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態パラメータを参考パラメータとした。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

エゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの$AUC_{0\text{-last}}$及びC_{max}を自然対数変換し、

C Confidential

処方及び時期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、共分散構造を無構造とした共分散行列を用いて、処方間の不等分散を考慮し、同一被験者内における異なる処方の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。

エゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれについて、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）とその90%信頼区間を算出し、生物学的同等性判定の許容範囲（0.80, 1.25）と比較した。

上記4つの評価項目に関する GMR の90%信頼区間がすべて許容範囲（0.80, 1.25）内にあるとき、EZ10/RS5の単回投与と、EZ10と RS5の単回併用投与は生物学的に同等であると判定することとした。

【安全性】

有害事象を処方ごとに要約した。バイタルサイン及び臨床検査のベースラインからの変化量について、要約統計量及びプロットを示した。

2.7.6.2.1.2　被験者の内訳及び背景

本治験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.1-2]及び[表 2.7.6.2.1-3]に示す。各被験者に治験薬を投与した順序が A→B の場合、処方 A／B と記載した。同様に B→A の場合を処方 B／A とした。

表 2.7.6.2.1-2　被験者の内訳（P835）

	処方 A／B		処方 B／A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	59		59		118	
内訳						
完了	58	(98.3)	58	(98.3)	116	(98.3)
中止	1	(1.7)	1	(1.7)	2	(1.7)
有害事象	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(0.8)
来所せず	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(0.8)

各被験者は、該当の被験者背景の最新の記録に基づき、1回カウントした。
処方 A：エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を空腹時に単回経口投与した。
処方 B：エゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で空腹時に単回経口投与した。

C Confidential

表 2.7.6.2.1-3　　被験者の背景（P835）

	処方 A／B		処方 B／A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	59		59		118	
性別						
男性	59	(100.0)	59	(100.0)	118	(100.0)
年齢（歳）						
0～19	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～39	27	(45.8)	25	(42.4)	52	(44.1)
40～59	32	(54.2)	34	(57.6)	66	(55.9)
60～79	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
79超	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	39.5		39.0		39.2	
標準偏差	10.8		11.6		11.2	
中央値	41.0		43.0		42.0	
範囲	20～55		20～54		20～55	

処方 A：エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を空腹時に単回経口投与した。
処方 B：エゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で空腹時に単回経口投与した。

2.7.6.2.1.3　　薬物動態の結果

本治験では、治験薬を投与した全被験者118例から得たすべての血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。日本人健康被験者に、空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.1-4]及び[表 2.7.6.2.1-5]に示す。

EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）（90%信頼区間）は、以下のとおり（0.80, 1.25）の範囲に含まれ、生物学的同等性が示された。

- エゼチミブ（非抱合体）の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）（90%信頼区間）は、それぞれ0.99（0.96, 1.02）及び1.01（0.95, 1.07）であった。
- ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）（90%信頼区間）は、それぞれ1.00（0.97, 1.03）及び0.99（0.95, 1.03）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.1-4　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの要約（P835）

薬物動態パラメータ	処方 A			処方 B			処方 A／処方 B		被験者内%CV[‖]
	n	幾何平均	95%信頼区間	n	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)[†]	117	76.35	(71.19, 81.90)	117	77.19	(71.59, 83.23)	0.99	(0.96, 1.02)	15
C_{max} (ng/mL)[†]	117	4.73	(4.32, 5.18)	117	4.69	(4.29, 5.13)	1.01	(0.95, 1.07)	26
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)[†]	117	88.28	(81.80, 95.27)	117	93.48	(84.02, 104.01)	0.94	(0.88, 1.01)	31
T_{max} (hr)[‡]	117	3.00	[0.50, 12.00]	117	4.50	[0.50, 12.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	117	20.87	(54)	117	22.28	(80)	-	-	-
kel (1/hr)[§]	117	0.033	(54)	117	0.031	(80)	-	-	-
$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)[§]	117	22.82	(21)	117	23.13	(21)	-	-	-

処方 A：エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を空腹時に単回経口投与した。
処方 B：エゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を空腹時に併用で単回経口投与した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による% CV）。$100\times\mathrm{sqrt}(\exp(s^2)-1)$により算出した。$s^2$は自然対数尺度上の分散の推定値。
‖ 被験者内%CV= $100\times\mathrm{sqrt}((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)$。$s_A^2$及び$s_B^2$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$s_{AB}$は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
CV：変動係数

表 2.7.6.2.1-5　　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P835）

薬物動態パラメータ	処方 A			処方 B			処方 A／処方 B		被験者内%CV[‖]
	n	幾何平均	95%信頼区間	n	幾何平均	95%信頼区間	幾何平均比	90%信頼区間	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)[†]	117	54.85	(51.08, 58.89)	117	54.73	(50.84, 58.92)	1.00	(0.97, 1.03)	14
C_{max} (ng/mL)[†]	117	6.58	(6.09, 7.11)	117	6.67	(6.17, 7.22)	0.99	(0.95, 1.03)	19
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)[†]	117	55.48	(51.67, 59.56)	117	55.41	(51.50, 59.62)	1.00	(0.97, 1.03)	14
T_{max} (hr)[‡]	117	4.50	[0.50, 5.00]	117	4.50	[1.00, 4.52]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	117	12.07	(38)	117	12.00	(42)	-	-	-
kel (1/hr)[§]	117	0.057	(38)	117	0.058	(42)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)[§]	117	11.33	(14)	117	11.26	(14)	-	-	-

処方 A：エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を空腹時に単回経口投与した。
処方 B：エゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を空腹時に併用で単回経口投与した。
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による%CV）。100×sqrt (exp(s^2)-1)により算出した。s^2は自然対数尺度上の分散の推定値。
‖ 被験者内%CV= 100×sqrt((s_A^2+s_B^2-2s_{AB})/2)。s_A^2及び s_B^2は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、s_{AB} は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。
CV：変動係数

2.7.6.2.1.4　　安全性の結果

本治験では、治験薬を投与した全被験者118例を安全性解析対象集団に含めた。日本人健康被験者に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。全被験者118例のうち、1例がインフルエンザにより試験を中止した。日本人健康被験者に空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.1-6]に示す。118例中7例に有害事象が合計8件みられたが、副作用はなかった。すべての有害事象は軽度又は中等度と判定され、インフルエンザの2件以外は処置なく回復した。有害事象を除く臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

表 2.7.6.2.1-6　日本人健康被験者に空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P835）

	処方 A		処方 B		事後検査		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	117		117		118		118	
有害事象を1件以上発現した被験者	1	(0.9)	2	(1.7)	4	(3.4)	7	(5.9)
有害事象を発現しなかった被験者	116	(99.1)	115	(98.3)	114	(96.6)	111	(94.1)
感染症および寄生虫症	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
インフルエンザ	1	(0.9)	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(1.7)
臨床検査	0	(0.0)	1	(0.9)	4	(3.4)	5	(4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.7)	2	(1.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(0.8)	2	(1.7)
白血球数増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)

有害事象用語は MedDRA バージョン18.1を用いた。
処方 A：エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を空腹時に単回経口投与した。
処方 B：エゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を空腹時に併用で単回経口投与した。
1例の被験者に複数の有害事象が認められた場合でも、同一カテゴリー内であれば1回のみカウントした。
同じ被験者が異なるカテゴリーに現れる場合もある。

2.7.6.2.1.5　　結論

1) 空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）の90%信頼区間は、(0.80, 1.25）の範囲に含まれた。したがって、EZ10/RS5と EZ10と RS5の併用投与の生物学的同等性が示された。
2) 日本人健康被験者に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.2　　日本人健康被験者を対象とした食事の影響試験（P836）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.2: P836]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.2.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象としたエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤）の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する単回投与試験／P836

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（日本）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

日本人健康被験者に EZ10/RS5の市販予定製剤を単回経口投与した際のエゼチミブ及びロスバスタチンの相対的バイオアベイラビリティに及ぼす標準和朝食の影響を評価する。

【副次目的】

日本人健康被験者に、標準和朝食摂取後又は空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定する。

仮説（推定）

日本人健康被験者に、標準和朝食摂取後又は空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ（非抱合体＋グルクロン酸抱合体）及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{0-last} 及び C_{max}）を推定する。

試験デザイン

本治験は、14例の日本人健康被験者に標準和朝食摂取後又は空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与する、無作為化、非盲検、単施設、2期、クロスオーバー試験であった。各投与期に、被験者は無作為に割り付けられた順序で、以下の2つの処置のうちいずれかの単回投与を受けた。

- 処置 A：空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与
- 処置 B：標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与

第1期と第2期の投与間隔は14日間以上とした。

投与期間

単回

用法・用量

第1期及び第2期で空腹時又は標準和朝食摂取後に EZ10/RS5 1錠を単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.2-1]に示す。

表 2.7.6.2.2-1　治験薬の内容（P836）

薬剤	力価	剤形
エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤	エゼチミブ／ロスバスタチン 10 mg/5 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^2以上25.0 kg/m^2未満で、20歳以上55歳以下の健康な男性

評価基準

【薬物動態】

空腹時又は標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与し、エゼチミブ（非抱合体)、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。エゼチミブ（非抱合体)、総エゼチミブ及びロスバスタチンの以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した。

- 主要評価項目：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$
- 副次評価項目：$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

エゼチミブ（非抱合体)、総エゼチミブ及びロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を自然対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC

MIXED の REPEATED ステートメントにて、共分散構造を無構造とした共分散行列を用いて、処置間の不等分散を考慮し、各被験者内における2つの処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。エゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ及びロスバスタチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の GMR（食後投与／空腹時投与）及びその90%信頼区間を算出した。

【安全性】

有害事象を処置ごとに要約した。バイタルサイン及び臨床検査のベースラインからの変化量について、要約統計量及びプロットを示した。

2.7.6.2.2.2　被験者の内訳及び背景

本治験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.2-2]及び[表 2.7.6.2.2-3]に示す。各被験者に治験薬を投与した順序が A→B の場合、処置 A／B と記載した。同様に B→A の場合を処置 B／A とした。

表 2.7.6.2.2-2　被験者の内訳（P836）

	処置 A／B		処置 B／A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		7		14	
内訳						
完了	7	(100.0)	7	(100.0)	14	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与

C Confidential

表 2.7.6.2.2-3　　被験者の背景（P836）

	処置 A／B		処置 B／A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		7		14	
性別						
男性	7	(100.0)	7	(100.0)	14	(100.0)
年齢（歳）						
0～19	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～39	7	(100.0)	7	(100.0)	14	(100.0)
40～59	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
60～7	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
79超	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	26.29		28.71		27.50	
標準偏差	5.53		6.55		5.96	
中央値	27.00		30.00		27.00	
範囲	21～37		20～38		20～38	

処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与

2.7.6.2.2.3　　薬物動態の結果

本治験では、治験薬を投与した全被験者14例から得たすべての血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。日本人健康被験者に食後又は空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-4]、[表 2.7.6.2.2-5]及び[表 2.7.6.2.2-6]に示す。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の GMR（食後投与／空腹時投与）（90%信頼区間）は、それぞれ、エゼチミブ（非抱合体）では0.85（0.76, 0.95）及び0.84（0.73, 0.96）、総エゼチミブでは、0.90（0.82, 0.99）及び1.05（0.91, 1.21）、並びにロスバスタチンでは、0.48（0.41, 0.56）及び0.38（0.31, 0.46）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.2-4　日本人健康被験者に食後又は空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの要約（P836）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 B／処置 A		被験者内%CV‖
	n	GM	95%CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)†	14	83.2	(68.9, 100)	14	70.7	(58.7, 85.1)	0.85	(0.76, 0.95)	16
C_{max} (ng/mL)†	14	4.49	(3.29, 6.14)	14	3.76	(2.87, 4.92)	0.84	(0.73, 0.96)	20
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	14	91.7	(74.2, 113)	14	75.2	(62.7, 90.1)	0.82	(0.72, 0.94)	20
T_{max} (hr)‡	14	5.00	[1.00, 12.0]	14	3.50	[1.50, 12.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	14.8	(79)	14	13.5	(44)	-	-	-
kel (1/hr)§	14	0.0467	(79)	14	0.0512	(44)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	14	21.1	(19)	14	22.5	(18)	-	-	-

処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
GM：幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による CV%）
‖ 被験者内%CV= $100\times\mathrm{sqrt}((\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

表 2.7.6.2.2-5　日本人健康被験者に食後又は空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与した際の総エゼチミブの血漿中薬物動態パラメータの要約（P836）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 B／処置 A		被験者内%CV‖
	n	GM	95% CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng Eq·hr/mL)†	14	530	(421, 668)	14	479	(395, 581)	0.90	(0.82, 0.99)	14
C_{max} (ng Eq/mL)†	14	68.0	(52.3, 88.4)	14	71.4	(58.6, 86.9)	1.05	(0.91, 1.21)	21
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng Eq·hr/mL)†	14	580	(440, 765)	14	510	(416, 625)	0.88	(0.78, 0.99)	18
T_{max} (hr)‡	14	1.50	[0.500, 4.00]	14	2.25	[1.00, 4.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	15.8	(75)	14	14.5	(53)	-	-	-
kel (1/hr)§	14	0.0438	(75)	14	0.0479	(53)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	14	16.8	(21)	14	17.2	(21)	-	-	-

処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
GM：幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による CV%）
‖ 被験者内%CV= $100\times\mathrm{sqrt}((\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-6　日本人健康被験者に食後又は空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P836）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 B／処置 A		被験者内%CV‖
	n	GM	95% CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)†	14	55.9	(41.6, 75.1)	14	27.0	(18.6, 39.3)	0.48	(0.41, 0.56)	23
C_{max} (ng/mL)†	14	5.47	(4.02, 7.46)	14	2.07	(1.39, 3.09)	0.38	(0.31, 0.46)	27
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	14	65.1	(44.7, 94.9)	14	28.4	(19.6, 41.2)	0.44	(0.34, 0.57)	38
T_{max} (hr)‡	14	3.50	[1.50, 5.00]	14	5.00	[2.50, 5.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	19.8	(171)	14	14.9	(30)	-	-	-
kel (1/hr)§	14	0.0350	(171)	14	0.0465	(30)	-	-	-
$MRT_{0\text{-last}}$ (hr)§	14	12.5	(13)	14	16.6	(20)	-	-	-

処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
GM：幾何平均、GMR：最小二乗幾平均に基づく何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による CV%）
‖ 被験者内%CV= $100\times sqrt((\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma^2_A$ 及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

2.7.6.2.2.4　　安全性の結果

本治験では、治験薬を投与した全被験者14例を安全性解析対象集団に含めた。日本人健康被験者に食後及び空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。日本人健康被験者に食後及び空腹時に EZ10/RS5を単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）を、それぞれ[表 2.7.6.2.2-7]及び[表 2.7.6.2.2-8]に示す。食後投与時に、14例中2例に有害事象が合計3件報告されたが、いずれも一過性で、軽度又は中等度と判定された。貨幣状湿疹1件を除き、いずれも処置なく回復した。副作用は2例に2件（下痢及び頭痛）発現した。臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.2-7　日本人健康被験者に食後及び空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P836）

有害事象	処置 A		処置 B		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	14		14		14	
有害事象を1件以上発現した被験者	0	(0.0)	2	(14.3)	2	(14.3)
有害事象を発現しなかった被験者	14	(100.0)	12	(85.7)	12	(85.7)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
下痢	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
神経系障害	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
頭痛	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
貨幣状湿疹	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)

有害事象用語は MedDRA バージョン19.0を用いた。
処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
1例の被験者に複数の有害事象が認められた場合でも、同一カテゴリー内であれば1回のみカウントした。
同じ被験者が異なるカテゴリーに現れる場合もある。
1つ以上の投与群で発現率が0%を超える場合のみ器官別大分類又は有害事象を示した。

表 2.7.6.2.2-8　日本人健康被験者に食後及び空腹時にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与した際の副作用発現例数（%）（P836）

副作用	処置 A		処置 B		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	14		14		14	
副作用を1件以上発現した被験者	0	(0.0)	2	(14.3)	2	(14.3)
副作用を発現しなかった被験者	14	(100.0)	12	(85.7)	12	(85.7)
胃腸障害	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
下痢	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
神経系障害	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)
頭痛	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(7.1)

副作用用語は MedDRA バージョン19.0を用いた。
処置 A：空腹時にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
処置 B：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回投与
1例の被験者に複数の副作用が認められた場合でも、同一カテゴリー内であれば1回のみカウントした。
同じ被験者が異なるカテゴリーに現れる場合もある。
1つ以上の投与群で発現率が0%を超える場合のみ器官別大分類又は副作用を示した。

2.7.6.2.2.5　　結論

1) 標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比べて、それぞれ15%及び16%低かったが、総エゼチミブの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は概して類似していた。

C Confidential

2) 標準和朝食摂取後にEZ10/RS5を単回経口投与した際のロスバスタチンの$AUC_{0\text{-}last}$及びC_{max}は、空腹時投与と比べて、それぞれ約50%及び60%低かった。
3) 日本人健康被験者に標準和朝食摂取後及び空腹時にEZ10/RS5を単回経口投与した際、概して忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.3　　日本人健康被験者を対象とした食後の生物学的同等性試験（P846）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.1.1.3: P846]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.3.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人健康被験者を対象とした食後投与時のエゼチミブ／ロスバスタチン配合剤（エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する試験／P846

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（日本）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

パート1

【主要目的】

日本人健康被験者に本邦市販品 RS5を単回経口投与した際のロスバスタチンの相対的バイオアベイラビリティに及ぼす標準和朝食の影響を評価する。

【副次目的】

日本人健康被験者に、標準和朝食摂取後又は空腹時に本邦市販品 RS5を単回経口投与した際の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$）を推定する。

パート2

【主要目的】

日本人健康被験者に、EZ10/RS5 1錠、並びに本邦市販品の EZ10及び RS5それぞれ1錠を標準和朝食摂取後に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

仮説

パート1

（推定）日本人健康被験者に、標準和朝食摂取後又は空腹時に RS5を単回経口投与した際のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max}）を推定する。

パート2

標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与又は同用量の本邦市販品の EZ10と RS5を併用で

Confidential

単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンの血漿中濃度の0時間から72時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}72\,hr}$）及び C_{max} の GMR は（0.80, 1.25）の範囲内に含まれる。

試験デザイン

パート1

本パートは、14例の日本人健康被験者に標準和朝食摂取後又は空腹時に RS5を単回経口投与する、無作為化、非盲検、単施設、2期、クロスオーバー試験であった。各投与期に、被験者は無作為に割り付けられた順序で、以下の2つの処置のうちいずれかを単回投与した。

- 処置 A：空腹時（夕食後10時間以上絶食）に RS5を単回経口投与
- 処置 B：標準和朝食摂取後に RS5を単回経口投与

第1期と第2期の投与間隔は7日間とした。

パート2

本パートは、120例の日本人健康被験者を対象とした、無作為化、非盲検、単施設、2期、クロスオーバー試験であった（第1期投与後に2例が試験を中止したため別の2例を第2期に補充し、合計122例を組み入れた）。各投与期で、被験者は無作為に割り付けられた順序で、以下の2つの処置のうちいずれかを単回投与した。

- 処置 C：標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与
- 処置 D：標準和朝食摂取後に EZ10と RS5を併用で単回経口投与

第1期と第2期の投与間隔は14日間とした。

投与期間

単回

用法・用量

パート1では、第1期及び第2期で空腹時又は標準和朝食摂取後に RS5 1錠を単回経口投与した。パート2では、第1期及び第2期で標準和朝食摂取後に EZ10/RS5 1錠又は EZ10 1錠と RS5 1錠を併用で単回経口投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.3-1]に示す。

表 2.7.6.2.3-1　治験薬の内容（P846）

薬剤	力価	剤形
ロスバスタチン（クレストール登録商標錠）	5 mg	錠剤
エゼチミブ（ゼチーア®錠）	10 mg	錠剤
エゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤	エゼチミブ／ロスバスタチン 10 mg/5 mg	錠剤

診断／選択基準

C Confidential

スクリーニング時に BMI が18.5 kg/m^{2}以上25.0 kg/m^{2}未満で、20歳以上55歳以下の健康な日本人男性

評価基準

【薬物動態】

パート1

空腹時又は標準和朝食摂取後に RS5を単回経口投与し、ロスバスタチンの血漿中濃度測定用検体を投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。ロスバスタチンの以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した。

- 主要評価項目：C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$
- 副次評価項目：$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、$t_{1/2}$、kel 及び $MRT_{0\text{-}last}$

パート2

エゼチミブ（非抱合体）、総エゼチミブ及びロスバスタチンの血漿中濃度測定用検体を、投与前及び投与後72時間までの規定した時点で採取した。EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの $AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} を生物学的同等性の評価パラメータとし、$AUC_{0\text{-}\infty}$、T_{max}、kel、$t_{1/2}$及び0時間から72時間までの平均滞留時間（$MRT_{0\text{-}72\ hr}$）、並びにエゼチミブ（抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態パラメータを参考パラメータとした。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

パート1

ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を自然対数変換し、処置及び投与期を固定効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。SAS PROC MIXED の REPEATED ステートメントにて、共分散構造を無構造とした共分散行列を用いて、処置間の不等分散を考慮し、各被験者内における2つの処置の測定値間の相関をモデル化した。固定効果の検定の際に分母を構成する統計量の自由度の計算には、Kenward & Roger 法を用いた（DDFM=KR）。ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の GMR（食後投与／空腹時投与）及びその90%信頼区間を算出した。

パート2

エゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの $AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} について、パート1と同じモデルで解析した。

エゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれについて、$AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）とその90%信頼区間を算出し、生物学的同等性判定の許容範囲（0.80, 1.25）

と比較した。

上記4つの評価項目に関する GMR の90%信頼区間がすべて許容範囲（0.80, 1.25）内にあるとき、EZ10/RS5の単回投与と、EZ10と RS5の単回併用投与は生物学的に同等であると判定することとした。

【安全性】

有害事象を処置ごとに要約した。バイタルサイン及び臨床検査のベースラインからの変化量について、要約統計量及びプロットを示した。

2.7.6.2.3.2　　被験者の内訳及び背景

本治験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.3-2]から[表 2.7.6.2.3-5]に示す。各被験者に治験薬を投与した順序が A→B の場合、処置 A／B と記載した。同様に B→A、C→D 及び D→C の場合をそれぞれ処置 B／A、処置 C／D 及び処置 D／C とした。

表 2.7.6.2.3-2　　被験者の内訳（P846、パート 1）

	処置 A／B		処置 B／A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		7		14	
内訳						
完了	7	(100.0)	7	(100.0)	14	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

各被験者は、該当の被験者背景の最新の記録に基づき、1回カウントした。
処置 A：空腹時にロスバスタチン5 mg 1錠を単回経口投与
処置 B：標準和朝食摂取後にロスバスタチン5 mg 1錠を単回経口投与

表 2.7.6.2.3-3　　被験者の内訳（P846、パート 2）

	処置 C／D		処置 D／C		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	61		61		122	
内訳						
完了	59	(96.7)	60	(98.4)	119	(97.5)
中止	2	(3.3)	1	(1.6)	3	(2.5)
有害事象	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(1.6)
来所せず	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.8)

各被験者は、該当の被験者背景の最新の記録に基づき、1回カウントした。
処置 C：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回経口投与
処置 D：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で単回経口投与

C Confidential

表 2.7.6.2.3-4　　被験者の背景（P846、パート 1）

	処置 A／B		処置 B／A		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	7		7		14	
性別						
男性	7	(100.0)	7	(100.0)	14	(100.0)
年齢（歳）						
0～19	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～39	4	(57.1)	3	(42.9)	7	(50.0)
40～59	3	(42.9)	4	(57.1)	7	(50.0)
60～79	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
79超	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	32.14		37.29		34.71	
標準偏差	10.64		10.55		10.52	
中央値	26.00		42.00		38.00	
範囲	22～46		22～47		22～47	

処置 A：空腹時にロスバスタチン5 mg 1錠を単回経口投与
処置 B：標準和朝食摂取後にロスバスタチン5 mg 1錠を単回経口投与

表 2.7.6.2.3-5　　被験者の背景（P846、パート 2）

	処置 C／D		処置 D／C		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	61		61		122	
性別						
男性	61	(100.0)	61	(100.0)	122	(100.0)
年齢（歳）						
0～19	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
20～39	42	(68.9)	37	(60.7)	79	(64.8)
40～59	19	(31.1)	24	(39.3)	43	(35.2)
60～79	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
79超	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
平均値	35.66		35.62		35.64	
標準偏差	9.12		9.96		9.51	
中央値	36.00		36.00		36.00	
範囲	20～55		20～54		20～55	

処置 C：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回経口投与
処置 D：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で単回経口投与

2.7.6.2.3.3　　薬物動態の結果

パート1

本パートでは、治験薬を投与した全被験者14例から得た血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。日本人健康被験者に食後又は空腹時に RS5を単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を、[表 2.7.6.2.3-6]に示す。ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max}

の GMR（食後投与／空腹時投与）（90%信頼区間）は、それぞれ0.44（0.40, 0.49）及び0.33（0.30, 0.37）であった。

表 2.7.6.2.3-6　日本人健康被験者に食後又は空腹時にロスバスタチン 5 mg を単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P846、パート 1）

薬物動態パラメータ	処置 A（空腹時）			処置 B（食後）			処置 B／処置 A（食後／空腹時）		被験者内%CV‖
	n	GM	95%CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI	
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)†	14	51.0	(38.2, 68.0)	14	22.4	(16.9, 29.7)	0.44	(0.40, 0.49)	15
C_{max} (ng/mL)†	14	5.36	(3.89, 7.38)	14	1.79	(1.29, 2.49)	0.33	(0.30, 0.37)	16
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	14	52.6	(39.8, 69.4)	14	23.9	(18.3, 31.1)	0.45	(0.40, 0.51)	17
T_{max} (hr)‡	14	4.00	[2.00, 5.00]	14	5.00	[4.00, 5.00]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	14	15.5	(50)	14	15.5	(48)	-	-	-
kel (1/hr)§	14	0.0447	(50)	14	0.0446	(48)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}last}$ (hr)§	14	11.5	(14)	14	15.6	(22)	-	-	-

処置 A：空腹時にロスバスタチン5 mg 1錠を単回経口投与
処置 B：標準和朝食摂取後にロスバスタチン5 mg 1錠を単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による CV%）
‖ 被験者内%CV= $100\times\mathrm{sqrt}((\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma^2_A$及び$\sigma^2_B$は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、$\sigma_{AB}$は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

<u>パート2</u>

本パートでは、治験薬を投与した全被験者122例から得た血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。日本人健康被験者に、食後に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.3-7]及び[表 2.7.6.2.3-8]に示す。

EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの $AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）（90%信頼区間）は、以下のとおりであった。

- エゼチミブ（非抱合体）の $AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）（90%信頼区間）は、それぞれ0.98（0.95, 1.01）及び0.99（0.94, 1.05）であった。
- ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）（90%信頼区間）は、それぞれ1.04（1.01, 1.07）及び1.01（0.97, 1.05）であった。

表 2.7.6.2.3-7　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）の血漿中薬物動態パラメータの要約（P846、パート 2）

薬物動態パラメータ	処置 C			処置 D			処置 C／処置 D		被験者内%CV‖
	n	GM	95%CI	n	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}72\ hr}$ (ng·hr/mL)†	120	86.8	(81.8, 92.2)	120	88.7	(83.1, 94.6)	0.98	(0.95, 1.01)	15
C_{max} (ng/mL)†	120	4.93	(4.52, 5.37)	120	4.96	(4.56, 5.39)	0.99	(0.94, 1.05)	26
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	120	101	(92.8, 109)	120	101	(93.8, 109)	0.99	(0.94, 1.05)	24
T_{max} (hr)‡	120	4.50	[0.500, 12.0]	120	4.50	[0.500, 24.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)§	120	18.3	(67)	120	18.6	(53)	-	-	-
kel (1/hr)§	120	0.0378	(67)	120	0.0372	(53)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}72\ hr}$ (hr)§	120	24.3	(21)	120	24.9	(20)	-	-	-

処置 C：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回経口投与
処置 D：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による％CV）
‖ 被験者内%CV= $100\times sqrt((\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma^2_A$ 及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

表 2.7.6.2.3-8　　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P846、パート 2）

薬物動態パラメータ	処置 C			処置 D			処置 C／処置 D		被験者内%CV[‖]
	n	GM	95%CI	n	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-}72\ hr}$ (ng·hr/mL)[†]	120	28.3	(26.3, 30.4)	120	27.3	(25.2, 29.5)	1.04	(1.01, 1.07)	12
C_{max} (ng/mL)[†]	120	2.39	(2.20, 2.60)	120	2.37	(2.18, 2.57)	1.01	(0.97, 1.05)	18
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)[†]	120	29.5	(27.5, 31.8)	120	28.6	(26.5, 30.9)	1.03	(1.00, 1.06)	13
T_{max} (hr)[‡]	120	4.50	[2.00, 12.0]	120	4.50	[0.500, 12.0]	-	-	-
$t_{1/2}$ (hr)[§]	120	15.1	(36)	120	15.2	(43)	-	-	-
kel (1/hr)[§]	120	0.0458	(36)	120	0.0457	(43)	-	-	-
$MRT_{0\text{-}72\ hr}$ (hr)[§]	120	17.3	(16)	120	17.0	(17)	-	-	-

処置 C：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回経口投与
処置 D：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で単回経口投与
GM：幾何平均、GMR：最小二乗平均に基づく幾何平均比、CI：信頼区間、CV：変動係数
† 自然対数変換後に線形混合効果モデルにより解析した最小二乗平均値及び信頼区間の逆変換値
‡ 中央値［最小値, 最大値］
§ 幾何平均（幾何平均による%CV）
‖ 被験者内%CV= $100\times sqrt((\sigma^2_A+\sigma^2_B-2\sigma_{AB})/2)$。$\sigma^2_A$ 及び σ^2_B は、2投与群の対数尺度上の分散の推定値、σ_{AB} は、共分散の推定値であり、それぞれ線形混合効果モデルより得られた。

2.7.6.2.3.4　　安全性の結果

パート1

本パートでは、治験薬を投与した全被験者14例を安全性解析対象集団に含めた。日本人健康被験者に食後及び空腹時に RS5を単回経口投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。有害事象及び死亡はなく、試験を中止した被験者もいなかった。臨床検査又はバイタルサインに臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

パート2

本パートでは、治験薬を投与した全被験者122例を安全性解析対象集団に含めた。日本人健康被験者に食後に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。全被験者122例のうち、2例が鼻咽頭炎及び血尿により試験を中止した。日本人健康被験者に食後に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）を[表 2.7.6.2.3-9]に示す。122例中4例に有害事象が合計4件みられたが、副作用はなかった。有害事象以外に臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

表 2.7.6.2.3-9　日本人健康被験者に食後にエゼチミブ 10 mg／ロスバスタチン 5 mg の配合剤を単回経口投与又はエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 5 mg を併用で単回経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P846、パート 2）

	処置 C		処置 D		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
被験者数	120		120		122	
有害事象を1件以上発現した被験者	3	(2.5)	1	(0.8)	4	(3.3)
有害事象を発現しなかった被験者	117	(97.5)	119	(99.2)	118	(96.7)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.8)	1	(0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
節足動物刺傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
腎および尿路障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
血尿	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)
外科および内科処置						
歯修復	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.8)

有害事象用語は MedDRA バージョン19.1を用いた。
処置 C：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg／ロスバスタチン5 mg の配合剤1錠を単回経口投与
処置 D：標準和朝食摂取後にエゼチミブ10 mg（10 mg 錠）1錠とロスバスタチン5 mg（5 mg 錠）1錠を併用で単回経口投与
1例の被験者に複数の有害事象が認められた場合でも、同一カテゴリー内であれば1回のみカウントした。
同じ被験者が異なるカテゴリーに現れる場合もある。

2.7.6.2.3.5　　結論

パート1

C Confidential

1) 標準和朝食摂取後に RS5を単回経口投与した際のロスバスタチンの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比べて、それぞれ56%及び67%低かった。
2) 日本人健康被験者に標準和朝食摂取後及び空腹時に RS5を単回経口投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。

<u>パート2</u>

1) 標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）及びロスバスタチンそれぞれの $AUC_{0\text{-}72\ hr}$ 及び C_{max} の GMR（配合剤投与／併用投与）の90%信頼区間は、（0.80, 1.25）の範囲に含まれた。したがって、食後の EZ10/RS5の投与と EZ10と RS5の併用投与の生物学的同等性が示された。
2) 日本人健康被験者に標準和朝食摂取後に EZ10/RS5を単回経口投与又は EZ10と RS5を併用で単回経口投与した際、概して忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.4　高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象とした薬物相互作用試験（P03317）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: P03317]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.4.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

高コレステロール血症を有する非日本人被験者を対象としたエゼチミブ及びロスバスタチンを反復投与した際の薬物相互作用試験／P03317

治験責任医師／実施医療機関

Renger Tiessen, M.D., Ph.D. / Pharma Bio-Research Group B.V.（オランダ）

公表文献

Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1185-95.

治験期間

2003年2月24日～2003年5月27日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

高コレステロール血症を有する被験者にEZとRSを併用した際の薬力学的作用及び安全性について評価する。

【副次目的】

EZとRSの薬物動態学的薬物相互作用の可能性を評価する。

試験デザイン

本治験は、高コレステロール血症以外は異常のない被験者40例を対象とした、無作為化、治験責任医師／評価者盲検、単施設、プラセボ対照、反復投与、並行群間試験であった。

外来で最長4週間のスクリーニング期の後に、全米コレステロール教育プログラム（NCEP）Step 1の食事制限により外来で7日間（第-1週）以上安定化した被験者は、治験実施医療機関に連続16日間にわたり（第-2日より開始し、投与前の1日、連続14日間の投与期間及び事後検査の1日まで）入所した。

C Confidential

各被験者を以下の4つの処方のうち1つに割り付け、空腹時に1日1回（朝）14日間経口投与した。

- 処方 A：EZ10＋ロスバスタチン10 mg（RS10）
- 処方 B：RS10＋プラセボ（EZ10に対応）
- 処方 C：EZ10＋プラセボ（EZ10に対応）
- 処方 D：プラセボ（EZ10に対応）2錠

投与期間

反復（14日間）

用法・用量

EZ10（10 mg 錠1錠）及び RS10（10 mg 錠1錠）（処方 A）、RS10（10 mg 錠1錠）及び EZ に対応するプラセボ1錠（処方 B）、EZ10（10 mg 錠1錠）及び EZ に対応するプラセボ1錠（処方 C）、EZ に対応するプラセボ2錠（処方 D）のいずれかを空腹時に1日1回14日間投与した。治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.4-1]に示す。

表 2.7.6.2.4-1　治験薬の内容（P03317）

薬剤	力価	剤形
エゼチミブ	10 mg	錠剤
ロスバスタチン（クレストール登録商標錠）	10 mg	錠剤
プラセボ（エゼチミブ10 mg に対応）	0 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上31 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下、並びにスクリーニング時及び第-1日の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）が130 mg/dL（3.37 mmol/L）以上の高コレステロール血症を有する男性及び女性で、病歴、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）に基づき健康と判断された者。投与期の1週間前に NCEP Step 1の食事制限を開始し、治験期間中継続することとした。

評価基準

【薬物動態】

エゼチミブ（非抱合体）及び総エゼチミブの薬物動態測定用血液検体を、第1日投与前、第14日投与前及び第14日投与後24時間までの規定した時点で採取した。エゼチミブ（非抱合体）及び総エゼチミブ（非抱合体＋グルクロン酸抱合体）の血漿中濃度について、バリデートされた高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用い、エゼチミブ（非抱合体）及び総エゼチミブの定量下限（LLOQ）をそれぞれ0.200 ng/mL 及び1 ng/mL、検量線範囲をそれぞれ0.200～20 ng/mL 及び1～250 ng/mL として測定した。エゼチミブ当量濃度として、血漿中グルク

ロン酸抱合体濃度を、各検体の総エゼチミブ濃度からエゼチミブ（非抱合体）濃度を引いて算出した。

また、ロスバスタチンの薬物動態測定用血液検体を、第1日投与前、第14日投与前並びに第14日投与後24時間までの規定した時点で採取した。血漿中ロスバスタチン濃度をバリデートされたLC-MS/MS 法を用い、LLOQ を0.202 ng/mL、検量線範囲を0.202～30.0 ng/mL として測定した。

第14日のロスバスタチン、エゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブ抱合体及び総エゼチミブの薬物動態パラメータ（C_{max}及び AUC）を評価して、エゼチミブ及びロスバスタチンの薬物動態学的相互作用の可能性を検討した。

【薬力学】

血清脂質［LDL-C、総コレステロール（TC）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）及びトリグリセライド（TG）］の評価用血液検体を、スクリーニング時及び第-1並びに1、7及び14日の投与直前、第15日の事後検査時（第14日投与後24時間）に採取した。採血前は8時間以上絶食した。脂質濃度を、市販の直接定量法（酵素比色法）を用いて測定した。

EZ10＋RS10を投与した際の主要な薬力学パラメータは LDL-C とした。処方間で比較する主要な評価項目は、LDL-C のベースライン（第1日投与前の最終測定値）からエンドポイント（投与期中の最終測定値）までの変化率とした。投与期は、第1日の初回投与から第14日の最終投与までとした。

【安全性】

安全性評価のため、身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を、スクリーニング時及び事後検査時に実施した（心電図はスクリーニング時のみ）。また、臨床検査用の血液及び尿検体を、初回投与前（第-1日、ベースライン）にも採取した。さらに、筋骨格系及び肝機能に関する生化学検査として、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ－グルタミルトランスフェラーゼ、クレアチンキナーゼ（CK）及びアルカリホスファターゼ測定用血液検体を、第3、7、10及び14日の投与前に採取した。有害事象の発現について治験期間を通して継続的にモニタリングした。

<u>統計計画及び解析</u>

【薬物動態】

各測定時点の濃度データと算出された薬物動態パラメータについて、平均値、標準偏差及び変動係数を含む要約統計量を示した。対数変換した C_{max} 及び AUC の値について分散分析（ANOVA）を実施し、エゼチミブがロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響、及びロスバスタチンがエゼチミブの薬物動態に及ぼす影響を評価した。対数変換したエゼチミブ及びロスバスタチンのデータに基づき、EZ10＋RS10投与と各単剤投与の相対的バイオアベイラビリティを、処方 C に対する処方 A、及び処方 B に対する処方 A の C_{max} 及び AUC の比（%）として示した。相対的バイオアベイラビリティの90%信頼区間を算出した。信頼区間と検出力の算出には、ANOVA による残差及び

残差と対応する自由度を用いた。

【薬力学】

被験者背景及び薬力学的データについて、平均値及び標準誤差を含む要約統計量を示した。4つの投与群を要因とするANOVAモデルを用いて、LDL-Cのベースラインから投与期中の最終時点（last observation carried forward）までの変化率の主要解析を行い、処方効果を推定した。本モデルから得た最小二乗平均値を用い、対比較を実施した。副次的評価項目のTC、HDL-C及びTGも同様に解析した。さらに、第7、14及び15日の脂質パラメータの変化率も要約した。

2.7.6.2.4.2　　被験者の内訳及び背景

本治験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.4-2]及び[表 2.7.6.2.4-3]に示す。

表 2.7.6.2.4-2　　被験者の内訳（P03317）

	処方A		処方B		処方C		処方D	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		8		8	
内訳								
完了	12	(100)	11	(91.7)	8	(100)	8	(100)
中止	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
同意撤回	0	(0.0)	1†	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)

処方A：エゼチミブ10 mg及びロスバスタチン10 mgを1日1回14日間反復経口投与
処方B：ロスバスタチン10 mg及びプラセボ（エゼチミブ10 mgに対応）を1日1回14日間反復経口投与
処方C：エゼチミブ10 mg及びプラセボ（エゼチミブ10 mgに対応）を1日1回14日間反復経口投与
処方D：プラセボ（2錠、エゼチミブ10 mgに対応）を1日1回14日間反復経口投与
† 被験者番号[redacted]の被験者は、第4日の治験薬投与後に同意を撤回した。

Confidential

表 2.7.6.2.4-3　　被験者の背景（P03317）

	処方 A（ロスバスタチン 10 mg＋エゼチミブ 10 mg）	処方 B（ロスバスタチン 10 mg＋プラセボ）	処方 C（エゼチミブ 10 mg＋プラセボ）	処方 D（プラセボ）	合計
	(n=12)	(n=12)	(n=8)	(n=8)	(n=40)
性別［例数（%）］					
女性	4 (33)	6 (50)	5 (63)	4 (50)	19 (48)
男性	8 (67)	6 (50)	3 (38)	4 (50)	21 (53)
人種［例数（%）］					
白人	10 (83)	12 (100)	7 (88)	6 (75)	35 (88)
アジア系	1 (8)	0	0	0	1 (3)
黒人	1 (8)	0	0	1 (13)	2 (5)
ヒスパニック系	0	0	1 (13)	0	1 (3)
混血	0	0	0	1 (13)	1 (3)
年齢（歳）					
平均値（SD）	41.9 (10.6)	51.1 (8.3)	37.9 (12.0)	43.9 (11.9)	44.3 (11.3)
中央値	44.0	54.5	42.5	46.5	48.5
範囲	21 - 54	26 - 56	19 - 50	23 - 55	19 - 56
SD：標準偏差					

2.7.6.2.4.3　　薬物動態の結果

本治験では、実薬を投与した被験者のうち、同意撤回で中止した1例を除く31例から得たすべての血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に用いた。高コレステロール血症を有する被験者に EZ10＋RS10、RS10、EZ10及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際のロスバスタチン又はエゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブ抱合体及び総エゼチミブの血漿中薬物動態パラメータの要約を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-4]及び[表 2.7.6.2.4-5]に示す。エゼチミブはロスバスタチンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。ロスバスタチンの C_{max} 及び0時間から24時間までの AUC（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）での相対的経口バイオアベイラビリティ（処方 A／処方 B）（90%信頼区間）は、それぞれ117%（84%, 163%）及び119%（87%, 162%）であった。ロスバスタチンはエゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブ抱合体及び総エゼチミブの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.2.4-4　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 10 mg を併用、ロスバスタチン 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P03317）

薬物動態パラメータ	処方 A （ロスバスタチン10 mg＋エゼチミブ10 mg） （n=12）	処方 B （ロスバスタチン10 mg＋プラセボ） (n=11)	比†	90%信頼区間
C_{max}‡ (ng/mL)	5.42 (42)	4.55 (44)	117%	84%, 163%
T_{max}§ (hr)	6.0 (2.0, 6.0)	3.0 (3.0, 6.0)	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	56.3 (40)	46.7 (40)	119%	87%, 162%

NC：算出せず
† 処方 B（ロスバスタチン＋プラセボ）に対する処方 A（エゼチミブ＋ロスバスタチン）の C_{max} 及び AUC の対数変換値に基づいた相対的バイオアベイラビリティ
‡ ロスバスタチン単独及びエゼチミブ併用投与時の C_{max} 及び AUC の対数変換値の平均値（%変動係数）及び統計的比較
§ 中央値（最小値, 最大値）

表 2.7.6.2.4-5　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ 10 mg とロスバスタチン 10 mg を併用、エゼチミブ 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際のエゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブ抱合体及び総エゼチミブの血漿中薬物動態パラメータの要約（P03317）

薬物動態パラメータ	処方 A （ロスバスタチン10 mg＋エゼチミブ10 mg） （n=12）	処方 C （エゼチミブ10 mg＋プラセボ） (n=8)	比†	90%信頼区間
エゼチミブ（非抱合体）				
C_{max}‡ (ng/mL)	5.89 (64)	5.19 (41)	104%	69%, 158%
T_{max}§ (hr)	6.0 (0.5, 8.0)	6.0 (0, 12.0)	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	67.4 (45)	69.6 (41)	97%	70%, 133%
エゼチミブ抱合体				
C_{max}‡ (ng/mL)	106 (47)	89.4 (46)	118%	81%, 172%
T_{max}§ (hr)	1.0 (0.5, 6.0)	1.0 (0.5, 2.0)	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	777 (39)	665 (25)	114%	89%, 145%
総エゼチミブ				
C_{max}‡ (ng/mL)	110 (44)	93.5 (45)	118%	83%, 170%
T_{max}§ (hr)	1.0 (0.5, 6.0)	1.0 (0.5, 2.0)	NC	NC
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$‡ (ng·hr/mL)	845 (35)	735 (25)	113%	89%, 143%

NC：算出せず
† 処方 C（エゼチミブ＋プラセボ）に対する処方 A（エゼチミブ＋ロスバスタチン）の C_{max} 及び AUC の対数変換値に基づいた相対的バイオアベイラビリティ
‡ エゼチミブ（非抱合体）、エゼチミブ抱合体及び総エゼチミブの C_{max} 及び AUC の対数変換値の平均値（%変動係数）及び統計的比較
§ 中央値（最小値, 最大値）

2.7.6.2.4.4　　薬力学の結果

本治験では、治験薬を投与した全被験者40例から得たすべてのデータを薬力学解析に含めた。高コレステロール血症を有する被験者に EZ10＋RS10、RS10、EZ10、及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際の血清脂質濃度のベースラインからの平均変化率（標準誤差）を[表2.7.6.2.4-6]に示す。

EZ10＋RS10を投与した際のエンドポイントでの LDL-C の平均変化率は、RS10、EZ10及びプラセボ投与時と比べ、それぞれ-16.5%、-44.6%及び-59.2%で、統計的に有意に大きかった（P<0.01）。EZ10＋RS10、RS10、EZ10及びプラセボ投与時のエンドポイントでの LDL-C の平均変化率は、それぞれ-61.4%、-44.9%、-16.8%及び-2.24%であった。エンドポイントで LDL-C が50%以上減少したのは、EZ10＋RS10投与で12例全例であったのに対して、RS10投与では12例中2例、EZ10及びプラセボ投与ではいずれも8例中0例であった。EZ10を投与した際のエンドポイントでの LDL-C の平均変化率は、プラセボ投与時と比べ-14.6%で、統計的に有意に大きかった（P=0.02）。EZ10＋RS10を投与した際のエンドポイントでの TC の平均変化率は、RS10、EZ10及びプラセボ投与時と比べ、それぞれ-12.8%、-30.6%及び-44.1%で、統計的に有意に大きかった（P<0.01）。EZ10を投与した際の TC のエンドポイントでの平均変化率はプラセボ投与時と比べ-13.5%で、統計的に有意に大きかった（P=0.01）。プラセボと比較して、いずれの実薬群においても HDL-C 又は TG に統計的に有意な変化はなかった。いずれの投与群でも HDL-C が低下する傾向が認められたが、これは入所による被験者の身体的活動の制限及び食事内容の変更（高脂肪及び低炭水化物から低脂肪及び高炭水化物へ）が一因と考えられる。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-6　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ 10 mg と ロスバスタチン 10 mg を併用、ロスバスタチン 10 mg、エゼチミブ 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の血清脂質濃度のベースラインからの 平均変化率（標準誤差）（P03317）

処方	時期	LDL-C	TC	HDL-C	TG
エゼチミブ10 mg＋ロスバスタチン10 mg（n=12）	7	-53.6† (1.97)	-42.1† (1.47)	-13.3 (1.43)	-15.9 (3.54)
	14	-61.4† (2.07)	-49.4‡ (1.79)	-18.4 (2.05)	-16.6 (5.10)
	End	-61.4† (2.07)	-49.4† (1.79)	-18.4 (2.05)	-16.6 (5.10)
ロスバスタチン10 mg＋プラセボ（n=12）	7§	-35.7‖ (1.43)	-29.9‖ (1.95)	-12.2 (3.34)	-7.85 (5.66)
	14§	-45.5‖ (2.54)	-38.4‖ (2.34)	-15.6 (3.98)	-17.7 (2.70)
	End	-44.9‖ (2.38)	-36.6‖ (2.82)	-13.4 (4.26)	-16.1 (2.97)
エゼチミブ10 mg＋プラセボ（n=8）	7	-10.1 (7.06)	-12.8 (5.71)	-7.61 (5.22)	-19.4 (4.61)
	14	-16.8¶ (4.02)	-18.8# (3.60)	-13.4 (5.67)	-14.1 (6.68)
	End	-16.8¶ (4.02)	-18.8# (3.60)	-13.4 (5.67)	-14.1 (6.68)
プラセボ（n=8）	7	-3.85 (3.36)	-5.04 (2.54)	-8.38 (2.23)	-6.87 (10.1)
	14	-2.24 (7.22)	-5.30 (4.80)	-10.3 (4.75)	2.70 (11.9)
	End	-2.24 (7.22)	-5.30 (4.80)	-10.3 (4.75)	2.70 (11.9)

End：エンドポイント（投与期中の最終測定値）
† ロスバスタチン、エゼチミブ及びプラセボに対して P<0.01
‡ ロスバスタチンに対して P=0.01、エゼチミブ及びプラセボに対して P<0.01
§ n=11
‖ プラセボに対して P<0.01
¶ プラセボに対して P=0.02
# プラセボに対して P=0.01

2.7.6.2.4.5　安全性の結果

本治験では、治験薬を投与した全被験者40例を安全性解析対象集団に含めた。高コレステロール血症を有する被験者に EZ10と RS10を1日1回14日間併用投与した際、概して安全で、忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。

高コレステロール血症を有する被験者に EZ10＋RS10、RS10、EZ10及びプラセボを1日1回14日間反復経口投与した際の有害事象発現例数（%）及び副作用発現例数（%）を、それぞれ[表 2.7.6.2.4-7]及び[表 2.7.6.2.4-8]に示す。40例中29例で有害事象がみられ、頻度の高かった有害事象は頭痛、咽頭炎、鼻炎、腹痛、筋肉痛及び鼓腸であった。ほとんどの有害事象は軽度で、被験者7例の有害事象は中等度であった。副作用は40例中18例で発現した（EZ10＋RS10：8例、RS10：5例、EZ10：4例、プラセボ：1例）。

筋骨格系障害は40例中9例でみられた。その内訳は背部痛3例（EZ10＋RS10：2例、RS10：1例）、筋骨格痛1例（プラセボ）、筋肉痛6例［EZ10＋RS10：2例、RS10：2例、EZ10：2例］であった。いずれの筋肉痛も治験薬との因果関係は関連なしと判定され、EZ10を投与した被験者1例で発現した中等度の筋肉痛（股関節筋肉痛及び肩部筋肉痛）を除きいずれも軽度であった。これらの筋骨格系障害はいずれも、CK 上昇を伴わなかった。

C Confidential

バイタルサイン又は臨床検査（筋骨格系及び肝機能に関する生化学検査を含む）にベースラインからの臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.2.4-7　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ 10 mg と ロスバスタチン 10 mg を併用、ロスバスタチン 10 mg、エゼチミブ 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P03317）

有害事象	ロスバスタチン＋エゼチミブ		ロスバスタチン＋プラセボ		エゼチミブ＋プラセボ		プラセボ	
	n=12		n=12		n=8		n=8	
1件以上の有害事象を発現した被験者数	11	(92)	9	(75)	5	(63)	4	(50)
適用部位障害	2	(17)	0		0		1	(13)
カテーテル留置部位疼痛	2	(17)	0		0		1	(13)
自律神経障害	0		0		1	(13)	0	
ほてり	0		0		1	(13)	0	
全身障害	7	(58)	4	(33)	3	(38)	2	(25)
無力症	1	(8)	0		1	(13)	0	
胸痛	0		0		1	(13)	0	
浮動性めまい	0		0		2	(25)	0	
疲労	0		1	(8)	0		0	
頭痛	5	(42)	4	(33)	2	(25)	2	(25)
脱力	1	(8)	0		0		0	
中枢および末梢神経系障害	2	(17)	0		1	(13)	0	
傾眠	2	(17)	0		1	(13)	0	
胃腸障害	7	(58)	5	(42)	3	(38)	2	(25)
腹部膨満	2	(17)	0		2	(25)	0	
腹痛	2	(17)	2	(17)	1	(13)	1	(13)
便習慣変化ＮＯＳ	0		0		1	(13)	0	
便秘	1	(8)	0		0		0	
下痢	2	(17)	0		0		0	
おくび	1	(8)	0		0		0	
鼓腸	3	(25)	2	(17)	1	(13)	0	
排便回数増加	0		1	(8)	0		0	
ゆるい便	0		1	(8)	1	(13)	0	
口内乾燥	0		1	(8)	0		0	
悪心	1	(8)	1	(8)	1	(13)	1	(13)
心拍数および心拍リズム障害	0		0		0		1	(13)
動悸	0		0		0		1	(13)
感染症および寄生虫症	2	(17)	2	(17)	2	(25)	1	(13)
咽頭炎	2	(17)	2	(17)	2	(25)	1	(13)
上気道感染	1	(8)	0		0		0	
損傷および中毒	0		1	(8)	0		0	
昆虫咬傷ＮＯＳ	0		1	(8)	0		0	
筋骨格系障害	3	(25)	3	(25)	2	(25)	1	(13)
背部痛	2	(17)	1	(8)	0		0	
筋骨格痛	0		0		0		1	(13)
筋肉痛	2	(17)	2	(17)	2	(25)	0	
精神障害	1	(8)	2	(17)	1	(13)	1	(13)
不安	0		0		1	(13)	0	
不眠症	1	(8)	2	(17)	0		1	(13)
腎および尿路障害	0		1	(8)	2	(25)	1	(13)
排尿頻回	0		1	(8)	2	(25)	1	(13)
呼吸器系障害	2	(17)	4	(33)	2	(25)	1	(13)
咳嗽	0		0		1	(13)	0	
過換気	0		1	(8)	0		0	
鼻閉	0		1	(8)	0		0	

C Confidential

表 2.7.6.2.4-7　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ 10 mg と ロスバスタチン 10 mg を併用、ロスバスタチン 10 mg、エゼチミブ 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の有害事象発現例数（%）（P03317）（続き）

有害事象	ロスバスタチン＋エゼチミブ		ロスバスタチン＋プラセボ		エゼチミブ＋プラセボ		プラセボ	
	n=12		n=12		n=8		n=8	
鼻炎	2	(17)	3	(25)	1	(13)	1	(13)
皮膚および皮下組織障害	0		1	(8)	0		1	(13)
湿疹	0		1	(8)	0		0	
紅斑	0		0		0		1	(13)

表 2.7.6.2.4-8　高コレステロール血症を有する被験者にエゼチミブ 10 mg と ロスバスタチン 10 mg を併用、ロスバスタチン 10 mg、エゼチミブ 10 mg 及びプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の副作用発現例数（%）（P03317）

副作用	ロスバスタチン＋エゼチミブ		ロスバスタチン＋プラセボ		エゼチミブ＋プラセボ		プラセボ	
	n=12		n=12		n=8		n=8	
1件以上の副作用を発現した被験者	8	(67)	5	(42)	4	(50)	1	(13)
全身障害	5	(42)	0		2	(25)	1	(13)
無力症	1	(8)	0		1	(13)	0	
浮動性めまい	0		0		1	(13)	0	
頭痛	3	(25)	0		1	(13)	1	(13)
脱力	1	(8)	0		0		0	
中枢および末梢神経系障害	0		0		1	(13)	0	
傾眠	0		0		1	(13)	0	
胃腸障害	5	(42)	3	(25)	2	(25)	1	(13)
腹部膨満	1	(8)	0		0		0	
腹痛	2	(17)	1	(8)	1	(13)	0	
下痢	1	(8)	0		0		0	
鼓腸	2	(17)	2	(17)	0		0	
排便回数増加	0		1	(8)	0		0	
ゆるい便	0		1	(8)	0		0	
悪心	1	(8)	0		1	(13)	1	(13)
筋骨格系障害	1	(8)	0		0		0	
筋肉痛	1	(8)	0		0		0	
精神障害	0		1	(8)	0		0	
不眠症	0		1	(8)	0		0	
腎および尿路障害	0		0		1	(13)	0	
排尿頻回	0		0		1	(13)	0	
呼吸器系障害	0		1	(8)	0		0	
鼻炎	0		1	(8)	0		0	

2.7.6.2.4.6　　結論

1) 高コレステロール血症を有する被験者にEZ10とRS10を1日1回14日間反復併用投与した際、概して忍容性は良好であった。
2) EZ10を投与した際のLDL-C及びTCのベースラインからエンドポイントまでの平均変化率は、プラセボ投与時と比べ統計的に有意に大きかったが（それぞれP=0.02及びP=0.01）、血清TG又はHDL-Cの変化に有意な影響はなかった。
3) EZ10とRS10を併用投与した際、両剤は双方の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。したがって、EZ10とRS10を併用投与した際の薬力学的影響は薬物動態学的相互作用に起因するものではなかった。
4) EZ10とRS10を併用投与した際のLDL-C及びTCの低下率は、RS10、EZ10及びプラセボ投与時と比べ有意に大きかった（P<0.01）が、血清TG又はHDL-Cの変化に有意な影響はなかった。

C Confidential

2.7.6.3　　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.3.1　　日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験（P832）［評価資料］

P832の概要を以下に示す。P832の治験総括報告書は[資料5.3.5.1.1: P832]に添付する。

2.7.6.3.1.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

日本人高コレステロール血症患者を対象とした MK-0653H の有効性及び安全性を検証するための第Ⅲ相無作為化実薬対照試験／P832

公表文献

寺本民生、横手幸太郎、西田千聡、他. 日本人高コレステロール血症患者を対象としたエゼチミブ+ロスバスタチンの有効性を検証するための第Ⅲ相臨床試験-ランダム化二重盲検比較試験-. 臨床医薬. 2017; 33: 881-896.

実施医療機関

計20施設

治験期間

2016年6月11日（第1症例の来院1の来院日）～2017年1月25日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

治療期12週間

目的

主要目的：

日本人高コレステロール血症被験者を対象に、

1) 治療期12週時における低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率を指標として、エゼチミブ10 mg とロスバスタチン2.5 mg の併用（EZ10+RS2.5）とエゼチミブ10 mg（EZ10）及びロスバスタチン2.5 mg（RS2.5）を比較、評価する。
2) 治療期12週時における LDL-C のベースラインからの変化率を指標として、エゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg の併用（EZ10+RS5）と EZ10及びロスバスタチン5 mg（RS5）を比較、評価する。

C Confidential

3)　EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5を1日1回12週間投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

日本人高コレステロール血症被験者を対象に、

1)　治療期4及び8週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率を指標として、以下を評価する。
- EZ10+RS2.5とEZ10及びRS2.5を比較する。
- EZ10+RS5とEZ10及びRS5を比較する。

2)　治療期12週時における総コレステロール（TC）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、TCからHDL-Cを引いた値（non-HDL-C）、トリグリセライド（TG）、アポ蛋白B（Apo B）及び高感度C反応性蛋白（hs-CRP）のベースラインからの変化率を指標として、以下を評価する。
- EZ10+RS2.5とEZ10及びRS2.5を比較する。
- EZ10+RS5とEZ10及びRS5を比較する。

3)　治療期12週時におけるLDL-Cの脂質管理目標値の達成率を指標として、以下を評価する。
- EZ10+RS2.5とEZ10及びRS2.5を比較する。
- EZ10+RS5とEZ10及びRS5を比較する。

4)　治療期12週時におけるLDL-Cのベースラインからの変化率を指標として、以下を評価する。
- EZ10+RS5とEZ10+RS2.5を比較する。

<u>仮説</u>

主要目的に対する仮説：

1)　治療期12週後におけるLDL-Cのベースラインからの低下率において、EZ10+RS2.5は、EZ10及びRS2.5に対して優越性を示す。

2)　治療期12週後におけるLDL-Cのベースラインからの低下率において、EZ10+RS5は、EZ10及びRS5に対して優越性を示す。

それぞれ2つの主要仮説を含む2つの仮説族があり、試験の成功には少なくとも1つの仮説族で有意となる必要がある。

<u>試験デザイン</u>

本試験は、日本人高コレステロール血症患者を対象に、EZ10+RS2.5及びEZ10+RS5を12週間投与した際の有効性と安全性を検証するための無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、二重盲検試験である。

本試験は最大6週間のスクリーニング期、2週間のプラセボ投与期、12週間の治療期及び治験薬最終服薬日の14日後以降のフォローアップで構成した。スクリーニング期に、前治療薬をウォッシュアウトした。スクリーニング期間は脂質異常症治療薬による治療を受けている被験者は6週間、

脂質異常症治療薬による治療を受けていない被験者は脂質異常症治療薬以外の前治療薬の使用状況に応じて1～6週間に設定した。単盲検のプラセボ投与期の後、適格と判定された被験者は治療期に移行した。被験者は、5つの投与群（EZ10群、RS2.5群、RS5群、EZ10+RS2.5群又はEZ10+RS5群）のいずれかに1：2：2：2：2の比で無作為に割り付けられ、二重盲検下で治験薬の投与を開始した。割付けは登録センターによる中央割付けで行い、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版（日本動脈硬化学会発行、JAS 2012）のリスクカテゴリーによる層別割付けを行った。完了例279例を得るために306例を組み入れることとした。

なお、本試験ではMK-0653H配合剤を使用せず、MK-0653H配合剤を構成するエゼチミブ（EZ）（錠剤）とロスバスタチン（RS）（[redacted]）を併用投与した。

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の日本人男女
2) 高コレステロール血症の外来患者
3) 男性又は試験期間中の避妊に関する同意が得られた妊娠可能な女性、若しくは妊娠の可能性が極めて低い女性
4) 試験期間を通じてJAS 2012にて推奨される食事療法の継続が可能な者
5) 来院1（スクリーニング開始時）のTGが400 mg/dL未満の者
6) 来院1（スクリーニング開始時）のクレアチンキナーゼ（CK）が中央検査機関の基準値上限の3倍以下の者
7) 来院1（スクリーニング開始時）のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が中央検査機関の基準値上限の2倍以下の者
8) 以下の基準を満たした者

   JAS 2012のリスクカテゴリー分類に基づいて評価した。

   LDL-Cは来院2（プラセボ投与開始時）で測定した値でFriedewald式を用いて算出した。

   Friedewald式：LDL-C=TC－HDL-C－TG/5

   (1) カテゴリーⅠに分類され、LDL-Cが160 mg/dL以上220 mg/dL未満
   (2) カテゴリーⅡに分類され、LDL-Cが140 mg/dL以上190 mg/dL未満
   (3) カテゴリーⅢに分類され、LDL-Cが120 mg/dL以上160 mg/dL未満
9) プラセボ投与期間中の治験薬の服薬率が75%を超えた者

評価基準

有効性：

1) 主要評価項目

   治療期12週時のLDL-Cのベースラインからの変化率

2) 探索的評価項目

- 治療期4及び8週時のLDL-Cのベースラインからの変化率

C Confidential

- 治療期12週時の TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの変化率
- 治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率
- 治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（EZ10+RS5 vs EZ10+RS2.5）

安全性：

1) 安全性評価項目
   (1) 有害事象の発現率
   (2) 特に注目する有害事象（Tier 1）：胃腸に関連する有害事象、胆嚢に関連する有害事象、アレルギー反応又は発疹の有害事象、肝炎に関連する有害事象、連続した基準値上限3倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、基準値上限5倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、基準値上限10倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、潜在的な Hy's law（基準値上限2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び基準値上限2倍以上の総ビリルビンを伴う、基準値上限3倍を超える ALT 又は AST 増加）、基準値上限10倍以上の CK 増加、筋肉症状を伴う基準値上限10倍以上の CK 増加、治験薬に関連する筋肉症状を伴う基準値上限10倍以上の CK 増加
   (3) 各時点における臨床検査値及びバイタルサインのベースラインからの変化量

<u>統計計画及び解析</u>

有効性：

1) 主要評価項目
   (1) 解析方法

   治療期12週時における LDL-C のベースラインからの変化率は、制約付き経時測定データ解析モデルに基づく残差の正規性が棄却されたため、治験実施計画書で規定した手順に従ってロバスト回帰分析により解析し、主要仮説について検討した。モデルには、投与群及びリスクカテゴリーを因子として含め、ベースライン値を共変量とした。主要仮説族の1つが検証されるためには、EZ と RS の併用投与が EZ 及び RS の両方に対して優越性を示す必要があった。したがって、主要仮説族内では多重性の調整は不要であった。2つの主要仮説族間の多重性は Hochberg の方法により調整した。

   (2) 解析対象集団・評価時期

   有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は以下を満たす、無作為化されたすべての被験者から構成された。

   - 治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した
   - ベースライン又はベースライン後のデータを有する
   - ベースラインのデータが必要な解析に対しては、ベースラインのデータを有する

   評価時期は治療期12週時とした。

C Confidential

2)　探索的評価項目

(1)　解析方法

LDL-C の脂質管理目標値の達成率以外の探索的評価項目は、主要評価項目と同様にロバスト回帰モデルを用いて評価した。ただし、TG 及び hs-CRP のベースラインからの変化率は、自然対数変換した値の推定値の投与前後の差を指数変換し、（投与前後の差の幾何平均-1）の値を100倍して示した。ベースラインからの変化率の投与群間の差は投与群ごとに求めた変化率の差を用いて、また、投与群間の差の95%信頼区間（CI）はデルタ法を用いて算出した。

LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、投与群及びリスクカテゴリーを因子、ベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を推定し検定した。

(2)　解析対象集団・評価時期

FAS を解析対象集団とした。評価時期は、LDL-C のベースラインからの変化率は治療期4週時、8週時及び12週時とし、その他の項目は治療期12週時とした。

安全性：

1)　安全性評価項目

(1)　解析方法

安全性データの解析は段階的な方法（tiered approach）を用い、段階（tier）によって異なる解析を実施した。事前に規定した特に関心のある安全性パラメータ又は有害事象を「Tier 1」の安全性評価項目とし、EZ と RS の併用群と対応する単剤群の比較に関する統計的検定の P 値、並びに群間差の点推定値及び95%CI を算出した。いずれかの投与群で4例以上発現した事象は「Tier 2」として群間差の点推定値及び95%CI を用いて評価し、それ以外のすべての有害事象は「Tier 3」とし、投与群ごとの点推定値のみを算出した。「Tier 1」及び「Tier 2」の各事象を発現した被験者の割合に関する群間比較の P 値（Tier 1のみ）及び群間差の95%CI を、Miettinen and Nurminen 法を用いて計算した。リスクカテゴリーによる層別は行わなかった。

(2)　解析対象集団・評価時期

安全性解析対象集団は All Subjects as Treated（ASaT）とした。ASaT は、無作為化され、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したすべての被験者から構成された。ASaT を用いた安全性解析では、被験者は実際に投与された治験薬に対応する群に含めた。臨床検査又はバイタルサインの各項目の解析に含まれるには、治療期の治験薬を少なくとも1回服用した後少なくとも1つの測定値を必要とした。ベースラインからの変化量を評価するには、ベースラインの測定値も必要とした。

評価対象期間は、治療期12週間及び治験薬最終服薬日の14日後までとした。

2.7.6.3.1.2　　被験者の内訳及び背景

被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

450例から同意を取得し、スクリーニング実施後、適格と判定された321例が無作為割付けされた。321例のうち、7例は試験を中止した。中止理由は、「有害事象」が4例、「治験実施計画書からの重大な逸脱」が2例、「同意撤回」が1例であった。

割り付けられた321例全例を有効性（FAS）及び安全性（ASaT）の解析対象集団とした。

表 2.7.6.3.1-1 被験者の内訳（全割付被験者）（P832）

Disposition of Subjects
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Not Randomized											129	
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
Trial Disposition												
Completed	35	(100.0)	71	(98.6)	71	(100.0)	67	(94.4)	70	(97.2)	314	(97.8)
Discontinued	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	4	(5.6)	2	(2.8)	7	(2.2)
Adverse Event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	2	(2.8)	4	(1.2)
Protocol Violation	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(0.6)
Withdrawal By Subject	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.3)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.												
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration												

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-dsplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1003gr0disposition.rtf

表2.7.6.3.1-1の脚注の和訳
最終の被験者の記録に基づき各被験者は試験完了/中止（中止理由）の内訳ごとに1例として集計した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

被験者背景

本試験の被験者背景を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。

被験者背景は投与群間で概して類似していた。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-2 被験者背景（全割付被験者）（P832）

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
Gender												
Male	19	(54.3)	36	(50.0)	31	(43.7)	34	(47.9)	35	(48.6)	155	(48.3)
Female	16	(45.7)	36	(50.0)	40	(56.3)	37	(52.1)	37	(51.4)	166	(51.7)
Age (<65, ≥65 years)												
<65 years	28	(80.0)	53	(73.6)	52	(73.2)	52	(73.2)	52	(72.2)	237	(73.8)
≥65 years	7	(20.0)	19	(26.4)	19	(26.8)	19	(26.8)	20	(27.8)	84	(26.2)
Age (years)												
20 to 29	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
30 to 39	1	(2.9)	4	(5.6)	0	(0.0)	3	(4 2)	5	(6.9)	13	(4.0)
40 to 49	4	(11.4)	17	(23.6)	13	(18.3)	20	(28.2)	11	(15.3)	65	(20.2)
50 to 59	17	(48.6)	26	(36.1)	26	(36.6)	22	(31.0)	22	(30.6)	113	(35.2)
60 to 64	5	(14.3)	6	(8.3)	13	(18.3)	7	(9.9)	14	(19.4)	45	(14.0)
65 to 74	6	(17.1)	18	(25.0)	15	(21.1)	18	(25.4)	18	(25.0)	75	(23.4)
≥75	1	(2.9)	1	(1.4)	4	(5.6)	1	(1.4)	2	(2.8)	9	(2.8)
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	56.0		55.7		58.9		56.0		58.2		57.0	
SD	8 9		10.6		9.0		10.3		10.6		10.1	
Median	57		56		58		55		59		57	
Range	29 to 75		35 to 79		42 to 78		37 to 78		31 to 80		29 to 80	
Height (cm)												

C Confidential

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Height (cm)												
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	162.4		161.6		161.6		162.9		162.6		162.2	
SD	9 9		8.8		9.6		9.2		7.7		8 9	
Median	163.0		162.0		160.3		162.2		163.4		162.2	
Range	144.6 to 176.9		144.4 to 178.6		137.9 to 182.1		141.0 to 180.5		147.6 to 181.7		137.9 to 182 1	
Weight (kg)												
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	67.2		63.9		64.1		63.9		62.2		63.9	
SD	13.9		10.8		14.8		14.0		11.7		13.0	
Median	66.2		64.8		62.7		64.6		59.6		63.7	
Range	41.6 to 102.1		42.3 to 88.2		36.9 to 120.2		36.2 to 105.7		44.4 to 111.6		36.2 to 120 2	
Race												
Japanese	35	(100.0)	72	(100.0)	71	(100.0)	71	(100.0)	72	(100.0)	321	(100.0)
Ethnicity												
Not Hispanic or Latino	35	(100.0)	72	(100.0)	71	(100.0)	71	(100.0)	72	(100.0)	321	(100.0)
Number of Prior lipid-lowering medications*												
0	27	(77.1)	48	(66.7)	50	(70.4)	60	(84.5)	54	(75.0)	239	(74.5)
1	7	(20.0)	23	(31.9)	20	(28.2)	11	(15.5)	18	(25.0)	79	(24.6)
≥2	1	(2.9)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.9)

C Confidential

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Type of Prior lipid lowering medications**												
None	27	(77.1)	48	(66.7)	50	(70.4)	60	(84.5)	54	(75.0)	239	(74.5)
Statin	6	(17.1)	18	(25.0)	19	(26.8)	10	(14.1)	18	(25.0)	71	(22.1)
Other	2	(5.7)	6	(8 3)	2	(2.8)	1	(1.4)	0	(0.0)	11	(3.4)
Diabetes mellitus												
Yes	1	(2.9)	7	(9.7)	6	(8.5)	4	(5.6)	1	(1.4)	19	(5.9)
No	34	(97.1)	65	(90.3)	65	(91.5)	67	(94.4)	71	(98.6)	302	(94.1)
Hypertension												
Yes	10	(28.6)	19	(26.4)	24	(33.8)	20	(28.2)	19	(26.4)	92	(28.7)
No	25	(71.4)	53	(73.6)	47	(66.2)	51	(71.8)	53	(73.6)	229	(71.3)
Risk Category												
Category I	10	(28.6)	22	(30.6)	22	(31.0)	21	(29.6)	22	(30.6)	97	(30.2)
Category II	19	(54.3)	38	(52.8)	38	(53.5)	39	(54.9)	38	(52.8)	172	(53.6)
Category III	6	(17.1)	12	(16.7)	11	(15.5)	11	(15.5)	12	(16.7)	52	(16.2)
Duration of Primary Disease (years)												
n	35		72		71		71		72		321	
Mean	5.4		6.0		6.4		7.5		5.6		6 2	
SD	4.8		5.9		5.7		6.5		4.6		5.7	
Median	4.7		5.0		5.2		6.3		4.4		5.0	

C Confidential

Subject Characteristics
(All Subjects Randomized) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Duration of Primary Disease (years)												
Range	0.1 to 16.5		0.1 to 26.5		0.2 to 28.6		0.2 to 31.5		0.0 to 17.7		0.0 to 31 5	
*Number of prior lipid lowering medications during the past 7 days of Visit 1.												
**if subject was treated with statin and other lipid lowering medications, subject is counted only in statin.												
RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration												

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T1008pr0baseline0characteristics.rtf

表2.7.6.3.1-2の脚注の和訳
*来院1の前1週間以内に使用した前治療の脂質異常症治療薬数
**被験者がスタチンとその他の脂質異常症治療薬を併用した場合、スタチンのみで1例として集計した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

2.7.6.3.1.3　　有効性の結果

2.7.6.3.1.3.1　　主要評価項目

主要仮説族は2つとも検証された。主要評価項目である治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率のロバスト回帰分析の結果を[表 2.7.6.3.1-3]に、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的な推移を[図 2.7.6.3.1-1]に示す。

治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差とその95%CI は、EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）でそれぞれ、-35.9%（-39.9、-32.0）及び-14.8%（-18.0、-11.6）であった（いずれも P<0.001）。同様に EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）でそれぞれ、-41.8%（-45.8、-37.9）及び-13.3%（-16.6、-10.1）であった（いずれも P<0.001）。よって、Hochberg の方法による多重性の調整をした上で、EZ10+RS2.5群の EZ10群及び RS2.5群、並びに EZ10+RS5群の EZ10群及び RS5群に対する優越性が有意水準両側0.05で示された。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-3 治療期 12 週時の LDL-C のベースラインからの変化率（ロバスト回帰分析）（FAS）（P832）

Robust Regression Analysis in Percent Change from Baseline for LDL-C (mg/dL) at 12 Weeks of Treatment (Full Analysis Set) [P832]

Treatment Group	N	Baseline Mean (SD)	Week 12 Mean (SD)	Percent Change from Baseline		
				Mean (SD)	M-Estimate(SE)†	95% CI†
EZ10	35	162.6 (23.3)	134.7 (21.2)	-16.1 (14.7)	-18.7 (1.6)	(-21.9, -15.5)
RS2.5	72	164 5 (22.4)	101.5 (22.6)	-37.6 (14.1)	-39.8 (1.2)	(-42.0, -37.5)
RS5	71	163.3 (23.0)	88.2 (19.2)	-45.1 (13.1)	-47.2 (1.1)	(-49.4, -44.9)
EZ10 + RS2.5	71	160.6 (22.7)	76.9 (21.1)	-51.4 (14.8)	-54.6 (1.2)	(-56.9, -52.3)
EZ10 + RS5	72	166.6 (22.3)	69.7 (25.9)	-58.2 (14.2)	-60.5 (1.2)	(-62.8, -58.2)

Comparison between the treatments	Difference in M-Estimate†	95% CI†	p-value†
EZ10 + RS2.5 vs EZ10	-35.9	(-39.9, -32.0)	<0.001
EZ10 + RS2.5 vs RS2.5	-14.8	(-18.0, -11.6)	<0.001
EZ10 + RS5 vs EZ10	-41.8	(-45.8, -37.9)	<0.001
EZ10 + RS5 vs RS5	-13.3	(-16.6, -10.1)	<0.001

N includes subjects who have baseline or at least one measurement of post baseline.

† M-Estimates (based on the method of Huber 1973), SE, 95% CI and p-value were obtained from fitting a robust regression model with terms for treatment, risk category and baseline, after imputing missing values by a multiple imputation approach

CI = Confidence Interval; SD = Standard Deviation; SE = Standard Error

Test for normality is assessed at the 0.001 level. P-value for Shapiro-Wilk test is <0.001. Thus the Robust Regression analysis is the primary analysis approach.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T2001pr0eff0pchg0ldlc0w12.rtf

表2.7.6.3.1-3の脚注の和訳

N＝ベースライン又は少なくとも1つの治験薬投与後のデータを有する被験者数

† M 推定値（Huber 1973）、SE、95%CI 及び P 値は、欠測値を多重補完法により補完した後に、投与群、リスクカテゴリー及びベースラインを説明変数とするロバスト回帰モデルにより求めた。

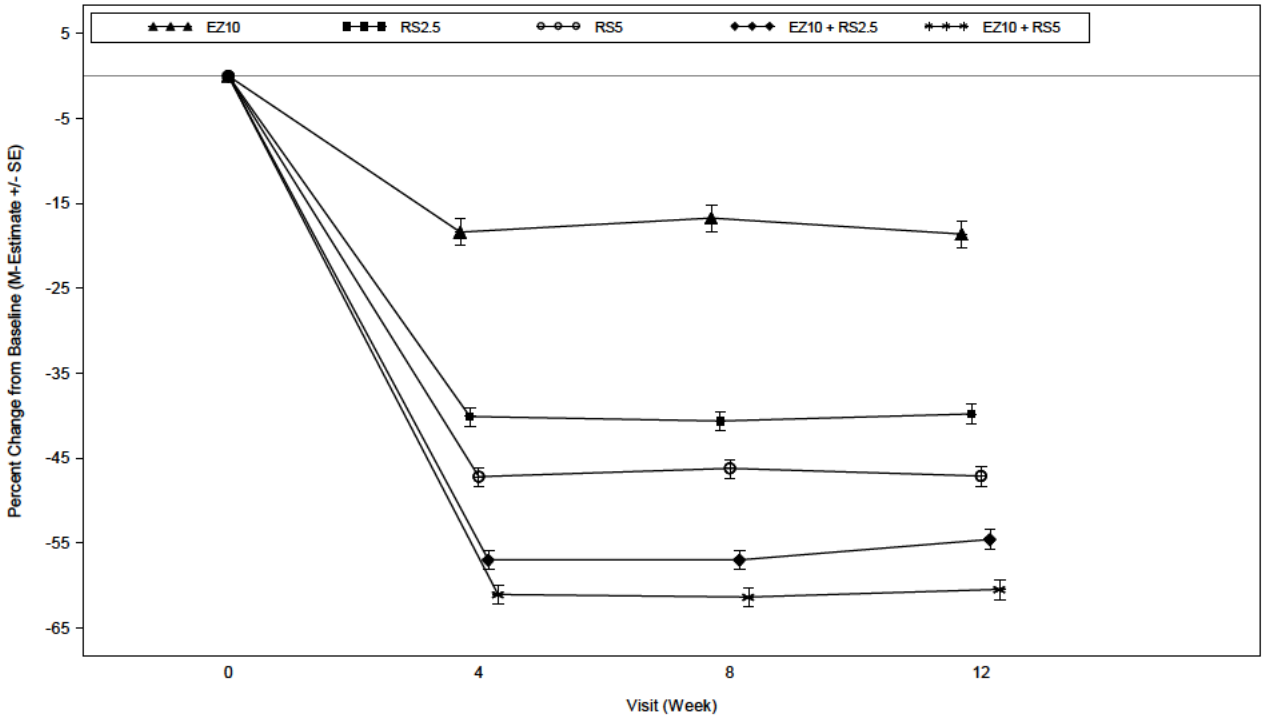
CI＝信頼区間、SD＝標準偏差、SE＝標準誤差

正規性の検定の有意水準は0.001とした。Shapiro-Wilk 検定の P 値が0.001未満であったため、主要な解析法はロバスト回帰とした。

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

C Confidential

図 2.7.6.3.1-1 LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移
（M 推定値±標準誤差）（FAS）（P832）
Percent Change from Baseline (M-Estimate +/- SE) in LDL-C (mg/dL) over Time
(Full Analysis Set) [P832]



Number of subjects				
EZ10	35	35	34	35
RS2.5	72	72	70	70
RS5	71	71	70	70
EZ10 + RS2.5	71	70	69	66
EZ10 + RS5	72	71	70	67

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration
Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outgraph\F5101pr0pchg0base0lineplot0ldlc.rtf

2.7.6.3.1.3.2　探索的評価項目

1)　治療期4及び8週時の LDL-C のベースラインからの変化率

LDL-C の治療期4週時のベースラインからの変化率の群間差とその95%CI は、EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）でそれぞれ-38.6%（-42.4、-34.8）及び-16.9%（-19.9、-13.8）であった（いずれも P<0.001）。同様に EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）でそれぞれ-42.7%（-46.5、-39.0）及び-13.9%（-17.0、-10.8）であった（いずれも P<0.001）。

LDL-C の治療期8週時のベースラインからの変化率の群間差とその95%CI は、EZ10+RS2.5群と各単剤群（EZ10群及び RS2.5群）でそれぞれ-40.3%（-44.1、-36.5）及び-16.4%（-19.4、-13.3）であった（いずれも P<0.001）。同様に EZ10+RS5群と各単剤群（EZ10群及び RS5群）でそれぞれ-44.6%（-48.4、-40.9）及び-15.1%（-18.2、-12.1）であった（いずれも P<0.001）。

C Confidential

2)　治療期12週時の TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの変化率

TC、non-HDL-C 及び Apo B の治療期12週時のベースラインからの変化率の比較では、いずれの項目でも、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）で対応する単剤群よりも大きな低下がみられた（いずれも P<0.001）。

TG の治療期12週時のベースラインからの変化率については、EZ 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較ではいずれも併用群でより大きな低下がみられた（それぞれ P=0.013、P=0.006）。一方、RS 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較では、いずれの投与群もベースラインからの低下はみられたものの、12週時で投与群間に差はみられなかった。同様に、hs-CRP の治療期12週時のベースラインからの変化率については、EZ 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較ではいずれも併用群でより大きな低下がみられた（それぞれ P=0.038、P=0.001）。一方、RS 単剤群と EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）の比較では、いずれの投与群もベースラインからの低下はみられたものの、12週時で投与群間に差はみられなかった。HDL-C のベースラインからの変化率の比較では、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）と対応する単剤群の間で差はみられなかった。

3)　治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率

治療期12週時の LDL-C の脂質管理目標値の達成率は、EZ10群65.7%（23/35例）、RS2.5群95.8%（69/72例）、RS5群98.6%（70/71例）、EZ10+RS2.5群98.6%（70/71例）及び EZ10+RS5群95.8%（69/72例）であった。EZ 単剤群に対する併用群のオッズ比は、EZ10+RS2.5群と EZ10群で36.9（P<0.001）、EZ10+RS5群と EZ10群で12.9（P<0.001）であり、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）と EZ 単剤群の比較で達成率に差がみられた。RS 単剤群に対する併用群のオッズ比は、EZ10+RS2.5群と RS2.5群で2.9、EZ10+RS5群と RS5群で0.3であり、EZ+RS 併用群（EZ10+RS2.5群及び EZ10+RS5群）と RS 単剤群の比較で達成率に差はみられなかった。

4)　治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率（EZ10+RS5 vs EZ10+RS2.5）

EZ10+RS5群と EZ10+RS2.5群の治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差（EZ10+RS5群 - EZ10+RS2.5群）とその95%CI は、-5.9%（-9.2、-2.6）であった（P<0.001）。

C Confidential

2.7.6.3.1.4　　安全性の結果

有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-4]に、すべての有害事象及び副作用を[付録 2.7.6.3.3-1]及び[付録 2.7.6.3.3-2]に示す。

有害事象の発現率は全体で38.0%であり、重度の有害事象は認められなかった。中等度の有害事象は5例［EZ10群0例、RS2.5群2例、RS5群1例、EZ10+RS2.5群2例、EZ10+RS5群0例（以下、同順）］に認められ、程度不明の3例を除き、その他の有害事象は軽度であった。

いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象（Tier 2）は鼻咽頭炎（17.1%、11.1%、15.5%、8.5%、9.7%）であり、その発現率は、EZ+RS 併用群と対応する単剤群で同程度であった。併用群のみに高頻度にみられる事象は認められなかった。

重篤な有害事象として RS5群で細菌性前立腺炎が1例に発現した。程度は中等度で、治験担当医師は治験薬との関連なしと判定した。本試験で死亡例はなかった。治療期に発現した重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.3-7]に示す。

投与中止に至った有害事象として EZ10+RS2.5群でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（同一被験者1例）並びに発疹（1例）、EZ10+RS5群で背部痛（1例）が発現した。いずれも程度は軽度で、治験担当医師はいずれも治験薬との関連ありと判定した。

副作用の発現率は全体で3.7%であり、すべて軽度であった。有害事象及び副作用の発現率の EZ+RS 併用群と対応する単剤群の比較では、EZ10+RS2.5群の副作用発現率（9.9%）は RS2.5群（0.0%）よりも高く、その他の比較では投与群間で同程度であった。

特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率を[付録 2.7.6.3.3-3]及び[付録 2.7.6.3.3-4]に示す。Tier 1 事象は、胃腸に関連する有害事象が全体で5.0%、アレルギー反応又は発疹の有害事象が全体で2.5%例、基準値上限3倍以上の ALT 増加が全体で0.3%に発現した。これらの発現率は、EZ+RS 併用群と対応する単剤群の間で差がみられなかった。

注目すべき事象（ECI）（定義は[2.7.4.1.1.2 項]参照）として、有害事象を伴わない偶発的過量投与が RS2.5群、RS5群及び EZ10+RS5群で各1例1件報告された。その他の ECI はみられなかった。

臨床検査値及びバイタルサインにおいて、臨床的に問題となる変動又は所見はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-4 有害事象の要約（ASaT）（P832）

Adverse Event Summary
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10		RS2.5		RS5		EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		72		71		71		72		321	
with one or more adverse events	11	(31.4)	25	(34.7)	30	(42.3)	29	(40.8)	27	(37.5)	122	(38.0)
with no adverse event	24	(68.6)	47	(65.3)	41	(57.7)	42	(59.2)	45	(62.5)	199	(62.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	7	(9.9)	3	(4.2)	12	(3.7)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(0.9)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	3	(0.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19.1

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3001gr0ae0summary.rtf

表2.7.6.3.1-4の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

2.7.6.3.1.5　　結論

日本人高コレステロール血症患者を対象に EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5を12週間投与した結果、以下の結論が得られた。

- 治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率において、EZ10+RS2.5の EZ10及び RS2.5に対する優越性が検証された。
- 治療期12週時の LDL-C のベースラインからの変化率において、EZ10+RS5の EZ10及び RS5 に対する優越性が検証された。
- EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5の安全性に特記すべき問題はなく、安全性プロファイルは良好であり、忍容性も良好であった。

C Confidential

2.7.6.3.2　日本人高コレステロール血症患者を対象とした第Ⅲ相非盲検長期投与試験（P833）［評価資料］

P833の概要を以下に示す。P833の治験総括報告書は[資料5.3.5.2.1: P833]に添付する。

2.7.6.3.2.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

エゼチミブ又はロスバスタチン単剤治療で LDL-C の脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象とした MK-0653H 長期投与時の安全性及び忍容性を検討するための第Ⅲ相非盲検長期投与臨床試験／P833

公表文献

該当なし

実施医療機関

計19施設

治験期間

2016年5月23日（第1症例の来院1の来院日）～2017年12月11日（最終症例の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

治療期52週間

目的

主要目的：

エゼチミブ10 mg（EZ10）単剤又はロスバスタチン（RS）（1日5 mg まで）単剤治療で脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症被験者を対象に、エゼチミブ10 mg とロスバスタチン2.5 mg を併用（EZ10+RS2.5）又はエゼチミブ10 mg とロスバスタチン5 mg を併用（EZ10+RS5）で52週間投与した際の安全性及び忍容性を検討する。

副次目的：

EZ10単剤又は RS（1日5 mg まで）単剤治療で脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症被験者を対象に、EZ10+RS2.5又は EZ10+RS5を52週間投与した際の低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）のベースラインからの変化率を評価する。

探索的目的：

C Confidential

EZ10単剤又はRS（1日5 mgまで）単剤治療で脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症被験者を対象に、EZ10+RS2.5又はEZ10+RS5を52週間投与した際の以下の項目を評価する。

- 総コレステロール（TC）、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、TCからHDL-Cを引いた値（non-HDL-C）、トリグリセライド（TG）、アポ蛋白B（Apo B）及び高感度C反応性蛋白（hs-CRP）のベースラインからの変化率
- LDL-Cの脂質管理目標値達成率

仮説

本試験で仮説は設定していない。

試験デザイン

本試験は、EZ又はRS単剤治療でLDL-Cが脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象にEZ10+RS2.5又はEZ10+RS5を52週間投与する非無作為化、多施設共同、非盲検試験である。

EZ10、RS 2.5 mg（RS2.5）又はRS 5 mg（RS5）単剤による治療を治療期0週時（来院2）前8週間以上受けており、すべての組入れ基準を満たした被験者が、52週間の治療期に移行した。被験者がスクリーニング期にEZ10又はRS2.5を使用していた場合は、EZ10+RS2.5の投与に割り付けられ、RS5を使用していた場合は、EZ10+RS5の投与に割り付けられた。原則として、治験薬の用量は52週間変更しないこととした。ただし、EZ10+RS2.5を12週間以上投与してもLDL-Cが脂質管理目標値に達しなかった場合、治療期20週時（来院5）以降に治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）の判断でEZ10+RS5への増量を可能とした。また、EZ10+RS5を12週間以上投与してもLDL-Cが脂質管理目標値に達しなかった場合、12週間以上投与した後の規定来院時に治験担当医師の判断でRSを1日当たり10 mg又は20 mgまで増量するか、他の脂質異常症治療薬を追加することを可能とした。

完了例100例を得るために134例を目標として組み入れた。

本試験ではEZ（錠剤）とRS（[redacted]又は錠剤）を併用投与した。

診断／選択基準

主な選択基準を示す。

1) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の日本人男女
2) 高コレステロール血症の外来患者
3) 男性又は試験期間中の避妊に関する同意が得られた妊娠可能な女性、若しくは妊娠の可能性が極めて低い女性
4) 試験期間を通じてJAS 2012にて推奨される食事療法の継続が可能な者
5) 来院1（スクリーニング開始時）時点で、EZ10、RS2.5又はRS5単剤投与による治療を用法・用量を変更せず4週間以上受けていた者

C Confidential

6) 以下の基準を満たした者

JAS 2012の動脈硬化性疾患のリスクカテゴリー分類に基づいて評価した。

LDL-C は来院1で測定した値で Friedewald 式を用いて算出された値とした。

Friedewald 式：LDL-C=TC－HDL-C－TG/5

(1) カテゴリーI に分類され、LDL-C が160 mg/dL 以上

(2) カテゴリーII に分類され、LDL-C が140 mg/dL 以上

(3) カテゴリーIII に分類され、LDL-C が120 mg/dL 以上

(4) 冠動脈疾患（CAD）の既往があり二次予防に分類され、LDL-C が100 mg/dL 以上

(5) ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の者で LDL-C が100 mg/dL 以上

注：ヘテロ接合体家族性高コレステロール血症の者とは、遺伝子検査による診断がなされていた者又は JAS 2012に基づき以下のいずれか2項目以上が該当する者とした。

- 高 LDL-C 血症（未治療時の LDL-C が180 mg/dL 以上）
- 腱黄色腫（手背、肘、膝などの腱黄色腫あるいはアキレス腱肥厚）あるいは皮膚結節性黄色腫
- 家族性高コレステロール血症（FH）あるいは早発性 CAD の家族歴（2親等以内の血族）

7) 来院1の TG が400 mg/dL 未満の者

8) 来院1のクレアチンキナーゼ（CK）が中央検査機関の基準値上限の3倍以下の者

9) 来院1の ALT 及び AST が中央検査機関の基準値上限の2倍以下の者

10) EZ10、RS2.5又は RS5の単剤投与について、来院1から来院2までの服薬率が75%を超えていた者

<u>評価基準</u>

有効性：

1) 副次評価項目

治療期52週時までの LDL-C のベースラインからの変化率

2) 探索的評価項目

(1) 治療期52週時までの TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの変化率

(2) 治療期52週時までの LDL-C の脂質管理目標値達成率

安全性及び忍容性：

1) 主要評価項目

(1) 有害事象の発現率

(2) 特に注目する有害事象（Tier 1事象）：胃腸に関連する有害事象、胆嚢に関連する有害事象、アレルギー反応又は発疹の有害事象、肝炎に関連する有害事象、連続した基準値上限3倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及び／又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加、基準値上限5倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、基準値上限10倍以上の ALT 及び／又は AST の増加、潜在的な Hy’s law

（基準値上限2倍未満のアルカリホスファターゼ増加及び基準値上限2倍以上の総ビリルビン増加を伴う基準値上限3倍を超える ALT 又は AST 増加と定義される）、基準値上限10倍以上の CK 増加、筋肉症状を伴う基準値上限10倍以上の CK 増加、及び治験薬に関連する筋肉症状を伴う基準値上限10倍以上の CK 増加

(3) 各時点における臨床検査値、バイタルサイン及び心電図のベースラインからの変化量

統計計画及び解析

有効性：

1) 副次評価項目

(1) 解析方法

時点ごとに LDL-C のベースライン（治療期0週時）からの変化率を開始用量別に要約した。平均値、標準偏差（SD）、標準誤差（SE）及び95%信頼区間（CI）を観察されたデータに対して時点ごとに算出した。これらの解析には、RS を増量した後に得られたデータを含めた。感度分析として、RS を増量した後に得られたデータを除外した解析も行った。治験薬以外の他の脂質異常症治療薬を服用した後に得られたデータは、有効性の解析から除外した。欠測値は補完しなかった。

(2) 解析対象集団・評価時期

有効性解析対象集団は最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は以下を満たす、すべての被験者と定義した。

- 治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した
- ベースライン又はベースライン後のデータを有する
- ベースラインのデータが必要な解析に対しては、ベースラインのデータを有する

評価時期は、治療期4週時、12週時、20週時、24週時、32週時、40週時、52週時とした。

2) 探索的評価項目

(1) 解析方法

時点ごとにすべての連続量の評価項目に対して、ベースライン（治療期0週時）からの変化率を開始用量別に要約した。平均値、SD、SE 及び95% CI を観察されたデータに対して時点ごとに算出した。hs-CRP についてはベースライン（治療期0週時）からの変化率を開始用量別に幾何平均でも算出した。LDL-C の脂質管理目標値の達成率も同様に時点ごとに開始用量別に要約した。達成率及びその95% CI を観察されたデータに対して時点ごとに算出した。これらの解析には、RS を増量した後に得られたデータを含めた。感度分析として、RS を増量した後に得られたデータを除外した解析も行った。治験薬以外の他の脂質異常症治療薬を服用した後に得られたデータは、有効性の解析から除外した。欠測値は補完しなかった。

(2) 解析対象集団・評価時期

FAS を解析対象集団とした。

評価時期は、TC、HDL-C、non-HDL-C、TG、LDL-C の脂質管理目標値達成率は治療期4

週時、12週時、20週時、24週時、32週時、40週時、52週時とし、Apo B 及び hs-CRP は治療期12週時、24週時、52週時とした。

安全性及び忍容性：

1)　主要評価項目

(1)　解析方法

安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を含むすべての安全性評価項目を用いて、臨床的な観点から評価した。欠測値は補完しなかった。

有害事象

開始用量別及び全体で、有害事象（事象及び器官別大分類）の発現例数及び発現率を算出した。また、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び有害事象による投与中止についても、発現例数及び発現率を算出した。なお、各事象の程度で分類した集計も行った。同一被験者で、程度が異なる同一症状が複数発現した場合は、最も重い程度で集計した。

臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図

開始用量別及び全体で、ベースライン、投与期間中、及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(2)　解析対象集団・評価時期

安全性解析対象集団は All Subjects as Treated（ASaT）とした。ASaT は、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用したすべての被験者とした。臨床検査、バイタルサイン又は心電図の各項目の解析に含まれるには、治療期の治験薬を少なくとも1回は服用した後、少なくとも1つの測定値を必要とした。ベースラインからの変化量を評価するには、ベースラインの測定値も必要とした。

評価時期は治験薬最終服薬日の14日後までとした。

2.7.6.3.2.2　　被験者の内訳及び背景

被験者の内訳

本試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

同意を取得した196例のうち、スクリーニング実施後、適格と判断された135例を EZ10+RS2.5群に114例、EZ10+RS5群に21例割り付けた。

割り付けられた135例のうち、試験を完了した被験者は128例（94.8%）、試験を中止した被験者は7例（5.2%）であった。主な中止理由は、「治験実施計画書からの重大な逸脱」が3例であった。

割り付けられた135例全例を安全性（ASaT）及び有効性（FAS）の解析対象集団とした。

表 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳（全割付被験者）（52 週時）（P833）

Disposition of Subjects
(All Allocated Subjects) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
Trial Disposition						
Completed	109	(95.6)	19	(90.5)	128	(94.8)
Discontinued	5	(4.4)	2	(9.5)	7	(5.2)
Adverse Event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
Physician Decision	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(0.7)
Protocol Violation	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
Subject Moved	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
Withdrawal By Subject	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
Each subject is counted once for Trial Disposition based on the latest corresponding disposition record.						
EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration						
Subjects are summarized by initial dose.						

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-dsplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T1004pr0disposition.rtf

表 2.7.6.3.2-1の脚注の和訳
最終の被験者の記録に基づき各被験者は試験完了/中止（中止理由）の内訳ごとに1例として集計した。
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

被験者背景

本試験の被験者背景を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。

LDL-C のベースライン時の平均値は全体で143.2 mg/dL（EZ10+RS2.5群：142.5 mg/dL、EZ10+RS5群：146.6 mg/dL）であった。

治験薬の投与期間の平均値は347.7日（EZ10+RS2.5群：348.5日、EZ10+RS5群：343.0日）であった。

治療期52週時までに治験薬を EZ10+RS2.5から EZ10+RS5に増量した被験者は114例中9例であった。また、EZ10+RS5に他の脂質異常症治療薬を追加したのは全体で5例であった。

Confidential

表 2.7.6.3.2-2 被験者背景（全割付被験者）（P833）

Subject Characteristics
(All Allocated Subjects) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
Gender						
Male	53	(46.5)	12	(57.1)	65	(48.1)
Female	61	(53.5)	9	(42.9)	70	(51.9)
Age (<65, ≥65 years)						
< 65	75	(65.8)	17	(81.0)	92	(68.1)
>= 65	39	(34.2)	4	(19.0)	43	(31.9)
Age (years)						
20 to 29	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(1.5)
30 to 39	4	(3.5)	4	(19.0)	8	(5.9)
40 to 49	14	(12.3)	4	(19.0)	18	(13.3)
50 to 59	36	(31.6)	5	(23.8)	41	(30.4)
60 to 64	19	(16.7)	4	(19.0)	23	(17.0)
65 to 74	34	(29.8)	3	(14.3)	37	(27.4)
>=75	5	(4.4)	1	(4.8)	6	(4.4)
n	114		21		135	
Mean	58.2		52.4		57.3	
SD	10.8		13.3		11.4	
Median	60		52		58	
Range	20 to 76		30 to 76		20 to 76	
Height (cm)						
n	114		21		135	
Mean	161.1		163.7		161.5	
SD	8.8		10.6		9 1	
Median	161.2		164.1		162.3	
Range	145.0 to 182.6		141.8 to 181.8		141.8 to 182.6	
Weight (kg)						
n	114		21		135	
Mean	64.1		65.8		64.3	
SD	12.0		16.3		12.7	
Median	63.5		66.0		63.9	
Range	40.9 to 95.9		41.0 to 110.2		40 9 to 110.2	
Race						
Japanese	114	(100.0)	21	(100.0)	135	(100.0)
Ethnicity						
NOT HISPANIC OR LATINO	114	(100.0)	21	(100.0)	135	(100.0)

Confidential

Subject Characteristics
(All Allocated Subjects) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Prior lipid-lowering agent therapy						
EZ10	60	(52.6)	0	(0.0)	60	(44.4)
RS2.5	54	(47.4)	0	(0.0)	54	(40.0)
RS5	0	(0.0)	21	(100.0)	21	(15.6)
Diabetes mellitus						
Yes	35	(30.7)	5	(23.8)	40	(29.6)
No	79	(69.3)	16	(76.2)	95	(70.4)
Hypertension						
Yes	48	(42.1)	8	(38.1)	56	(41.5)
No	66	(57.9)	13	(61.9)	79	(58.5)
Management Category						
Category I	10	(8.8)	0	(0.0)	10	(7.4)
Category II	24	(21.1)	2	(9.5)	26	(19.3)
Category III	47	(41.2)	6	(28.6)	53	(39.3)
History of CAD	7	(6.1)	3	(14.3)	10	(7.4)
Heterozygous familial hypercholesterolemia						
Yes	26	(22.8)	10	(47.6)	36	(26.7)
No	88	(77.2)	11	(52.4)	99	(73.3)
Duration of Primary Disease (years)						
n	114		21		135	
Mean	7.6		6.0		7.3	
SD	6.9		5.1		6.7	
Median	5.7		5.8		5.7	
Range	0.0 to 32.8		0.5 to 20.8		0.0 to 32.8	

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2 5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration
CAD = Coronary artery disease
Subjects are summarized by initial dose.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csr\outtable\T1008pr0baseline0characteristics1.rtf

表 2.7.6.3.2-2の脚注の和訳
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
CAD＝冠動脈疾患
被験者は開始用量別に集計した。

2.7.6.3.2.3　　有効性の結果

2.7.6.3.2.3.1　　副次評価項目

LDL-C のベースラインからの変化率を[表 2.7.6.3.2-3]に、LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移を[図 2.7.6.3.2-1]～[図 2.7.6.3.2-3]に示す。

全体での LDL-C のベースラインからの変化率は、治療期4週時に-32.9%の低下を示し、その後の評価時点でも同程度の低下率で推移し、治療期52週時に-32.5%の低下と、治療期52週時までその効果は持続した。

いずれの評価時点でも EZ10+RS2.5群の LDL-C のベースラインからの変化率は EZ10+RS5群より数値として大きかったが、EZ10+RS2.5群では前治療が EZ10で RS2.5を上乗せした被験者が52.6%、前治療が RS2.5で EZ10を上乗せした被験者が47.4%であったのに対し、EZ10+RS5群ではすべて前治療が RS5で EZ10を上乗せした被験者であったことから、脂質異常症の前治療薬に対する EZ 又は RS の上乗せ効果の違いによるものと考えられた（治療期52週時の前治療薬別の LDL-C のベースラインからの変化率：EZ10：-42.5%、RS2.5：-24.5%、RS5：-23.9%）。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-3 LDL-C のベースラインからの変化率（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SE	Change from Baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Week 4	EZ10 + RS2.5	114	142.5 (33.5)	-49.8	2.5	26.8	-33.7	1.4	15.0	[-36.5, -31.0]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-40.3	4.6	20.4	-27.9	2.6	11.6	[-33.4, -22.5]
	Total	134	143.4 (35.0)	-48.4	2.3	26.1	-32.9	1.3	14.6	[-35.4, -30.4]
Week 12	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	-53.0	2.7	27.9	-35.7	1.4	15.0	[-38.5, -32.9]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-36.5	3.4	15.3	-25.1	2.1	9.3	[-29.4, -20.7]
	Total	131	144.0 (35.2)	-50.4	2.4	27.0	-34.1	1.3	14.7	[-36.6, -31.5]
Week 20	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	-49.8	2.9	31.0	-33.2	1.7	17.6	[-36.5, -29.9]
	EZ10 + RS5	20	148.5 (43.2)	-38.3	4.4	19.8	-25.4	2.3	10.3	[-30.3, -20.6]
	Total	131	144.0 (35.2)	-48.0	2.6	29.8	-32.0	1.5	16.9	[-35.0, -29.1]
Week 24	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	-50.0	2.9	30.0	-33.5	1.6	17.2	[-36.7, -30.2]
	EZ10 + RS5	19	144.5 (40.4)	-36.8	5.0	21.7	-25.3	2.9	12.5	[-31.3, -19.3]
	Total	130	143.4 (34.6)	-48.1	2.6	29.3	-32.3	1.5	16.8	[-35.2, -29.4]
Week 32	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	-50.7	2.7	28.9	-34.2	1.6	16.7	[-37.4, -31.1]
	EZ10 + RS5	18	137.2 (25.8)	-36.1	3.8	15.9	-26.4	2.6	10.9	[-31.8, -21.0]
	Total	129	142.3 (32.7)	-48.7	2.5	27.9	-33.1	1.4	16.2	[-36.0, -30.3]

C Confidential

Percent Change in LDL-C (mg/dL) From Baseline Over Time (Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

Visit	Treatment	N	Baseline Value Mean (SD)	Change from Baseline Mean	Change from Baseline SE	Change from Baseline SD	Percent Change from Baseline (%) Mean	Percent Change from Baseline (%) SE	Percent Change from Baseline (%) SD	Percent Change from Baseline (%) 95% CI
Week 40	EZ10 + RS2.5	111	143.2 (33.7)	-50.2	2.6	27.6	-33.9	1.4	15.0	[-36.8, -31.1]
	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	-39.6	4.9	20.3	-28.8	3.5	14.6	[-36.3, -21.3]
	Total	128	142.3 (32.8)	-48.8	2.4	26.9	-33.3	1.3	15.0	[-35.9, -30.6]
Week 52	EZ10 + RS2.5	108	142.2 (33.0)	-50.2	2.8	28.7	-33.8	1.5	15.9	[-36.9, -30.8]
	EZ10 + RS5	17	136.7 (26.5)	-33.0	3.8	15.6	-23.9	2.5	10.2	[-29.1, -18.6]
	Total	125	141.5 (32.2)	-47.8	2.5	27.9	-32.5	1.4	15.6	[-35.2, -29.7]

Baseline is defined as last value obtained prior to the first dose of study treatment. A baseline and post baseline value are required for a subject to be counted at a time point.

If a subject receives any additional lipid lowering agent other than EZ/RS, then the efficacy measurements of the subject thereafter were excluded from the analysis.

SD = Standard deviation; SE = Standard error; CI= Confidence interval; EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose regardless of up titration.

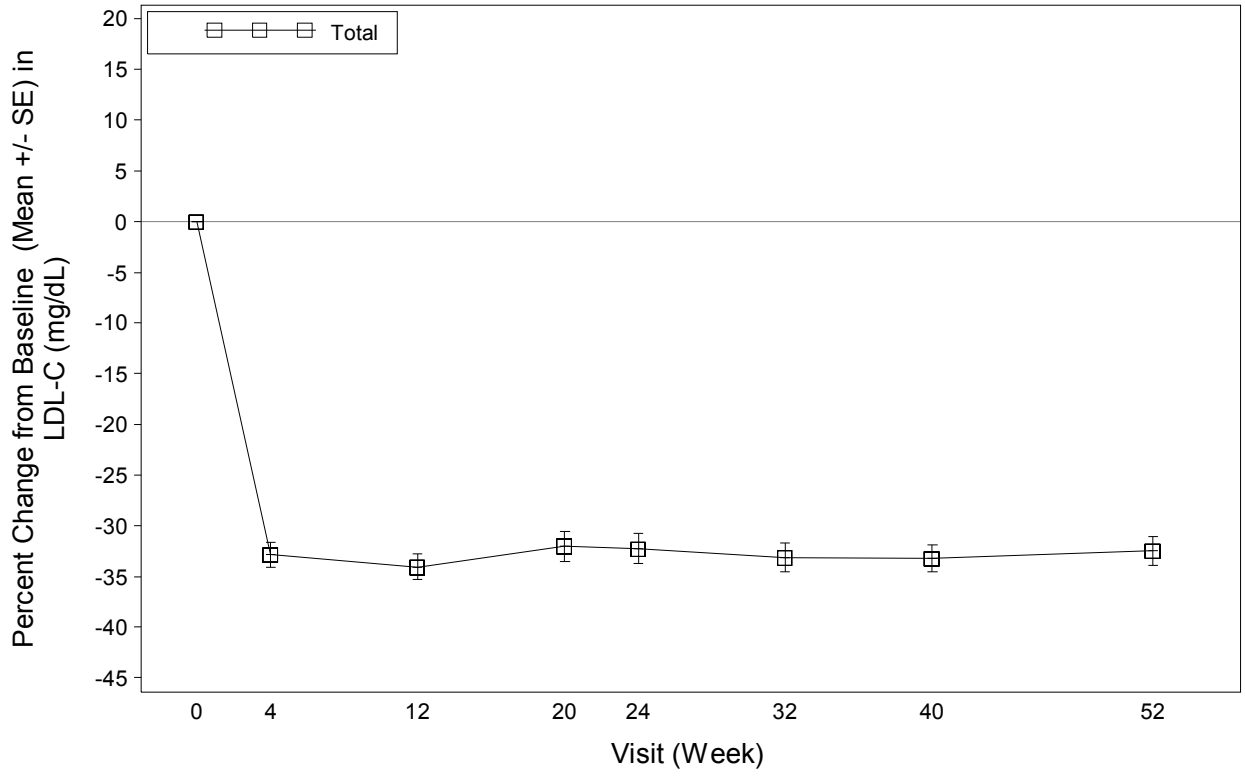
Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T2001pr0eff0pchg0ldlc.rtf

表 2.7.6.3.2-3の脚注の和訳
ベースラインは治験薬の初回投与前に得られた最終の測定値と定義した。各時点でベースライン及び治験薬投与後の測定値を有する被験者を集計した。
被験者が EZ/RS 以外の脂質異常症治療薬を併用した場合、それ以降の被験者の有効性データは解析から除外した。
SD＝標準偏差、SE＝標準誤差、CI＝信頼区間、EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
増量の有無にかかわらず被験者を開始用量別に要約した。

Confidential

図 2.7.6.3.2-1 LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（全体）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

Percent Change from Baseline(Mean +/- SE) in LDL-C (mg/dL)
over Time for All Dose
(Full Analysis Set) (52 weeks) [P833]

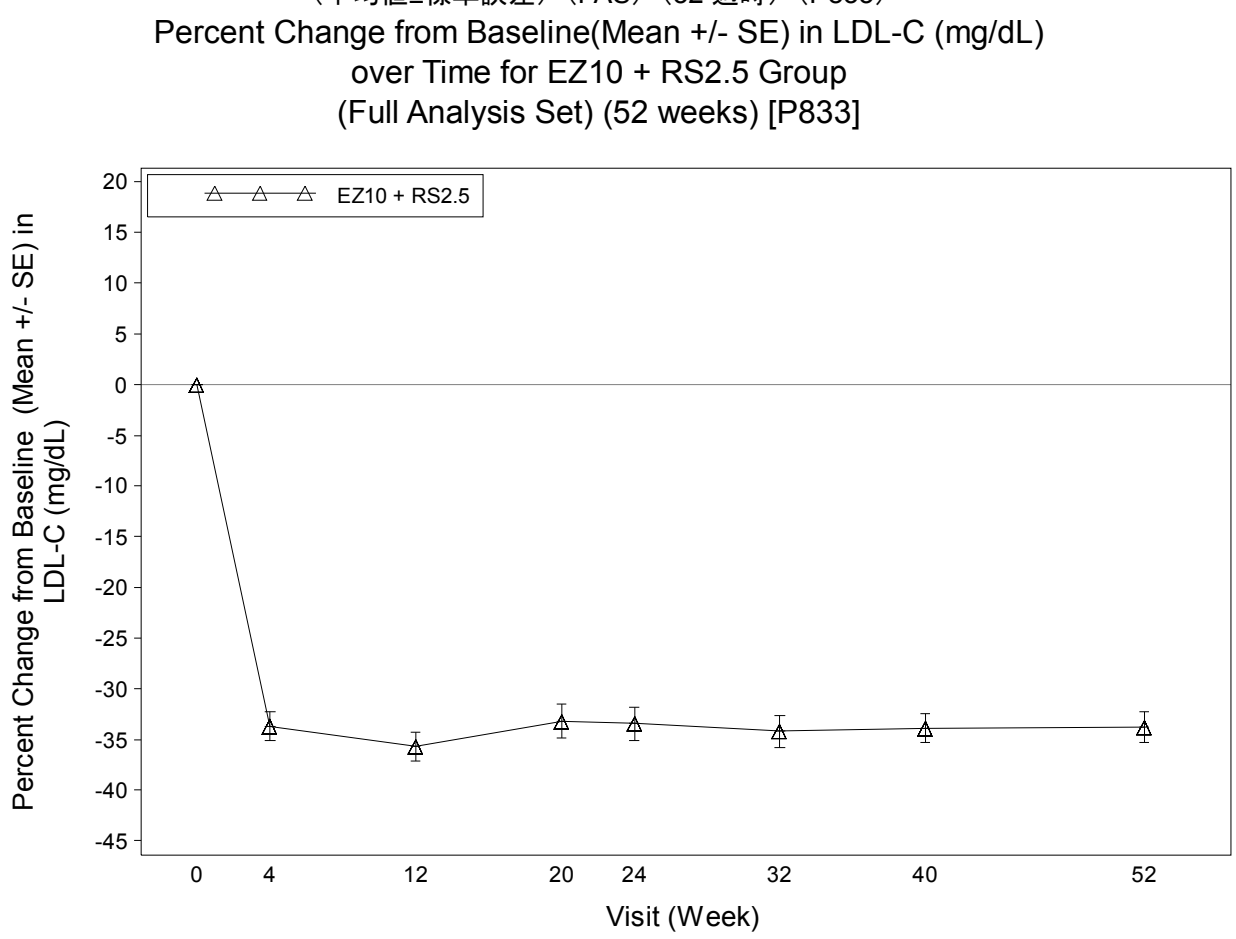


Number of subjects								
Total	135	134	131	131	130	129	128	125

EZ10 = eze imibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5= rosuvastatin 5 mg, + = coadministra ion; Total= EZ10 + RS2.5 and EZ10 + RS5
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5101pr0pchg0baseline0lineplot0ldlc3.rtf

C Confidential

図 2.7.6.3.2-2 LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS2.5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）

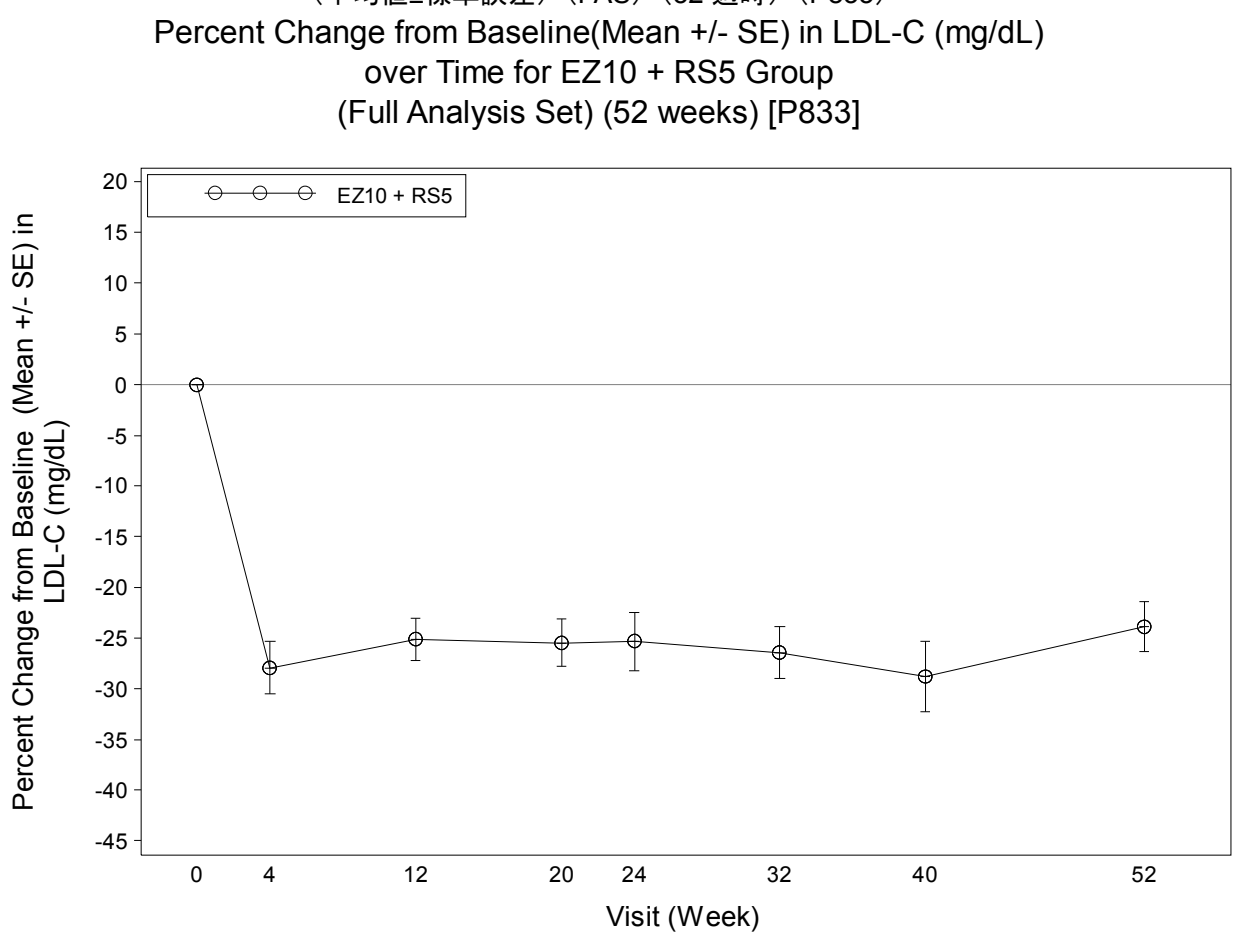


Number of subjects								
EZ10 + RS2.5	114	114	111	111	111	111	111	108

EZ10 = eze imibe 10 mg, RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5101pr0pchg0baseline0lineplot0ldlc1.rtf

C Confidential

図 2.7.6.3.2-3 LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（EZ10+RS5 群）
（平均値±標準誤差）（FAS）（52 週時）（P833）



Number of subjects							
EZ10 + RS5	21	20	20	20	19	18	17	17

EZ10 = ezetimibe 10 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, + = coadministration
Subjects are summarized by initial dose.
Source: [P833V01MK0653H: analysis-adeff]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outgraph\F5101pr0pchg0baseline0lineplot0ldlc2.rtf

C Confidential

2.7.6.3.2.3.2　　探索的評価項目

LDL-C 以外の脂質パラメータ（TC、HDL-C、non-HDL-C、TG 及び Apo B）のうち、全体での TC、non-HDL-C 及び Apo B は、各評価時点でベースライン時よりも低下し、各脂質パラメータのベースラインからの低下は治療期4週時（Apo B は12週時）から52週時まで持続した。HDL-C は各評価時点でベースライン時よりもわずかに上昇し、HDL-C のベースラインからの上昇は治療期4週時から52週時まで持続した。TG は、治療期52週間を通して一貫したベースラインからの低下はみられなかった。幾何平均に基づく hs-CRP のベースラインからの低下は、全体及び EZ10+RS2.5 群で治療期12週時から52週時まで持続した。

全体での LDL-C の脂質管理目標値達成率は、治療期4週時に82.8%を示し、治療期52週時に84.0%と、その達成率は持続した。

2.7.6.3.2.4　　安全性の結果

治療期52週時の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-4]に、すべての有害事象及び副作用を[付録 2.7.6.3.3-5]に示す。

有害事象の発現率は全体で73.3%（99/135例）であった。全体で4例以上に発現した主な有害事象は、上咽頭炎 36.3%（EZ10+RS2.5群：36.0%、EZ10+RS5群：38.1%、以下同順）、背部痛 7.4%（7.9%、4.8%）、胃腸炎 6.7%（7.0%、4.8%）であった。有害事象の程度は、中等度の有害事象が発現した被験者15例（13例、2例）及び程度不明の1例（0例、1例）を除きすべて軽度であった。発現時期別の有害事象では、有害事象の種類や発現率に特記すべき傾向はみられなかった。

副作用の発現率は全体で3.0%（4/135例）であり、肝機能検査異常 2.2%（1.8%、4.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ（CK）増加 0.7%（0.9%、0.0%）であった。副作用の程度はすべて軽度であった。

重篤な有害事象は EZ10+RS2.5群で腸管腺癌（程度：軽度）及び不安障害（程度：中等度）がそれぞれ1例、EZ10+RS5群で椎間板突出（程度：軽度）が1例の合計3例に発現した。治験担当医師はいずれの事象も治験薬と関連なしと判定した。死亡例はなかった。治療期に発現した重篤な有害事象の叙述を[付録 2.7.6.3.3-7]に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は EZ10+RS2.5群で血中 CK 増加（程度：軽度）が1例に発現した。治験担当医師は治験薬と関連ありと判定した。

特に注目する有害事象の発現率を[付録 2.7.6.3.3-6]に示す。

特に注目する有害事象の発現率は、全体で胃腸に関連する有害事象が12.6%、アレルギー反応又は発疹の有害事象が8.9%、肝炎に関連する有害事象及び胆嚢に関連する有害事象はいずれも0.7%であった。いずれの有害事象も、程度は軽度で治験担当医師は治験薬と関連なしと判定した。

臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図の結果において、臨床的に問題となる変動又は所見はなかった。

C Confidential

表 2.7.6.3.2-4 有害事象の要約（ASaT）（52 週時）（P833）

Adverse Event Summary

(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5		EZ10 + RS5		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		21		135	
with one or more adverse events	83	(72.8)	16	(76.2)	99	(73.3)
with no adverse event	31	(27.2)	5	(23.8)	36	(26.7)
with drug-related† adverse events	3	(2.6)	1	(4.8)	4	(3.0)
with serious adverse events	2	(1.8)	1	(4.8)	3	(2.2)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(0.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.

‡ Study medication withdrawn.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2 5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3001gr0ae0summary.rtf

表 2.7.6.3.2-4の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。
‡ 治験薬投与の中止
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

2.7.6.3.2.5　　結論

EZ10、RS2.5又は RS5単剤治療で LDL-C が脂質管理目標値に達していない日本人高コレステロール血症患者を対象に、EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5を52週間投与した結果、以下の結論が得られた。

- EZ10+RS2.5及び EZ10+RS5の安全性に特記すべき問題はなく、長期投与での安全性プロファイルは良好であり、忍容性も良好であった。
- LDL-C のベースラインからの変化率において、治療期52週時までその効果が持続した。
- TC、HDL-C、non-HDL-C、Apo B 及び hs-CRP のベースラインからの変化率において、治療期52週時までその効果が持続した。
- LDL-C の脂質管理目標値達成率は治療期52週時まで維持された。

C Confidential

2.7.6.3.3　　付録

付録 2.7.6.3.3-1　有害事象及び副作用の発現率（0%超）（EZ10 群、RS2.5 群及び RS5 群）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events (EZ10, RS2.5, RS5)
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10				RS2.5				RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	35		35		72		72		71		71	
with one or more adverse events	11	(31.4)	0	(0.0)	25	(34.7)	0	(0.0)	30	(42.3)	2	(2.8)
with no adverse events	24	(68.6)	35	(100.0)	47	(65.3)	72	(100.0)	41	(57.7)	69	(97.2)
血液およびリンパ系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
貧血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
胃腸障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(6.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
上腹部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
脂肪肝	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (EZ10, RS2.5, RS5) (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10				RS2.5				RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**8**	**(22.9)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**	**18**	**(25.4)**	**0**	**(0.0)**
細菌性前立腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.2)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)
歯肉炎	1	(2 9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
麦粒腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(2 9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	6	(17.1)	0	(0.0)	8	(11.1)	0	(0.0)	11	(15.5)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
尿道炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
偶発的過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
節足動物刺傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
上顆炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
筋挫傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
臨床検査	**2**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(7.0)**	**2**	**(2.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2 9)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (EZ10, RS2.5, RS5) (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10				RS2.5				RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**2**	**(5.7)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(7.0)**	**2**	**(2.8)**
血中ブドウ糖増加	1	(2 9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
尿中蛋白陽性	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
白血球数減少	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(2 9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	1	(2 9)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
筋骨格硬直	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
神経系障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
緊張性頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (EZ10, RS2.5, RS5) (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10				RS2.5				RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
腎機能障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(2 9)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
上気道の炎症	1	(2 9)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
円形脱毛症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
血管障害	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
ほてり	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg

MedDRA version 19.1

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3100gr0specae0overel0pct0mono.rtf

付録 2.7.6.3.3-1の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.6.3.3-2　有害事象及び副作用の発現率（0%超）（EZ10+RS2.5 群及び EZ10+RS5 群）（ASaT）（P832）

Subjects With Adverse Events (EZ10+RS2.5, EZ10+RS5)
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	71		71		72		72	
with one or more adverse events	29	(40.8)	7	(9.9)	27	(37.5)	3	(4.2)
with no adverse events	42	(59.2)	64	(90.1)	45	(62.5)	69	(95.8)
心臓障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
動悸	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
突発性難聴	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸障害	**6**	**(8.5)**	**1**	**(1.4)**	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**
腹部不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	3	(4.2)	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)
下痢	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**
胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
異常感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**11**	**(15.5)**	**0**	**(0.0)**	**12**	**(16.7)**	**0**	**(0.0)**
気管支炎	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
胃腸炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
単純ヘルペス	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
帯状疱疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	6	(8.5)	0	(0.0)	7	(9.7)	0	(0.0)
耳下腺炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
咽頭炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (EZ10+RS2.5, EZ10+RS5) (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**
偶発的過量投与	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
動物咬傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
手骨折	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
裂傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
臨床検査	**6**	**(8.5)**	**5**	**(7.0)**	**4**	**(5.6)**	**2**	**(2.8)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(4.2)	2	(2.8)	3	(4.2)	2	(2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
血中尿酸増加	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
2型糖尿病	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**4**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(8.3)**	**2**	**(2.8)**
関節痛	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
椎間板障害	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢不快感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (EZ10+RS2.5, EZ10+RS5) (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) [P832]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**4**	**(5.6)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(8.3)**	**2**	**(2.8)**
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.8)	0	(0.0)
筋骨格硬直	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
関節周囲炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
腱鞘炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**1**	**(1.4)**
感覚鈍麻	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
精神障害	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**
うつ病	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(2.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(1.4)**	**0**	**(0.0)**
喘息	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**2**	**(2.8)**	**1**	**(1.4)**	**2**	**(2.8)**	**1**	**(1.4)**
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)
紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	1	(1.4)
発疹	1	(1.4)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

RS2.5 = rosuvastatin 2.5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA version 19.1

Source:　[P832V01MK0653H: analysis-adsl] [P832V01MK0653H: tabulations-aeplus]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3101gr0specae0overel0pct0combo.rtf

付録 2.7.6.3.3-2の脚注の和訳
† 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。
同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。
器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は発現例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。
RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与
MedDRA バージョン　19.1

Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート 1）（ASaT）（P832）

Summary of Incidence of Tier 1 Events (part 1)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events					
	EZ10	RS2 5	RS5	EZ10 + RS2 5	EZ10 + RS5	Total
	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)
Subjects in Population	35	72	71	71	72	321
ALT						
≥3xULN, consecutive‡	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	1/71(1 4)	0/72(0 0)	1/321(0 3)
≥5xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
AST						
≥3xULN, consecutive‡	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥5xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
ALT or AST						
≥3xULN, consecutive‡	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	1/71(1 4)	0/72(0 0)	1/321(0 3)
≥5xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
CK						
≥10xULN	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN with muscle symptoms‖	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
≥10xULN with muscle symptoms‖ that are considered drug-related	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (ALT, AST, CK), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

‡ This category includes those Subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN (″consecutive elevation″), (b) a single, last measurement ≥3xULN (″presumed consecutive elevation″), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication (″presumed consecutive elevation″)

‖ within +/-7 days of laboratory result

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3097pr0tier1ae0summary0p1 rtf

付録 2.7.6.3.3-3の脚注の和訳

%=m/n × 100 =　（Tier 1の有害事象の発現例数/治験薬投与例数）× 100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

‡　（a）2回以上連続して基準値上限の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で基準値上限の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で基準値上限の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では基準値上限の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。

‖ 検査結果の±7日以内

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-4　特に注目する有害事象（Tier 1）の発現率（パート 2）（ASaT）（P832）

Summary of Incidence of Tier 1 Events (part 2)
(All Subjects as Treated) [P832]

	Number(%) of Events					
	EZ10	RS2 5	RS5	EZ10 + RS2 5	EZ10 + RS5	Total
	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)	m/n(%)
Subjects in Population	35	72	71	71	72	321
Potential Hy's Law Condition [§]	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
Hepatitis-related AEs	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
Gallbladder-related AEs	0/35(0 0)	0/72(0 0)	0/71(0 0)	0/71(0 0)	0/72(0 0)	0/321(0 0)
Gastrointestinal-related AEs	0/35(0 0)	5/72(6 9)	3/71(4 2)	6/71(8 5)	2/72(2 8)	16/321(5 0)
Allergic reaction or rash AEs	0/35(0 0)	1/72(1 4)	3/71(4 2)	2/71(2 8)	2/72(2 8)	8/321(2 5)

%=m/n x 100 = (number of Subjects within the Tier 1 adverse event category / number of treated Subjects) x 100 For laboratory safety (Potential Hy's Law Condition), Subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis

[§] ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN

RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg, RS5 = rosuvastatin 5 mg, EZ10 = ezetimibe 10 mg, + = coadministration

MedDRA Version 19 1

Source: [P832V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot832-csr\outtable\T3098pr0tier1ae0summary0p2 rtf

付録 2.7.6.3.3-4の脚注の和訳

%=m/n × 100 = （Tier 1の有害事象の発現例数/治験薬投与例数）× 100。臨床検査値の安全性評価（潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。

[§] 基準値上限2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び基準値上限2倍以上の総ビリルビンを伴う、基準値上限3倍超の ALT 又は AST 増加

RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、EZ10＝エゼチミブ10 mg、+＝併用投与

MedDRA バージョン　19.1

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-5　有害事象及び副作用の発現率（0%超）（ASaT）（52 週時）（P833）

Subjects With Adverse Events
(Incidence > 0%) - Overall and Drug Related
(All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	114		114		21		21		135		135	
with one or more adverse events	83	(72.8)	3	(2.6)	16	(76.2)	1	(4.8)	99	(73.3)	4	(3.0)
with no adverse events	31	(27.2)	111	(97.4)	5	(23.8)	20	(95.2)	36	(26.7)	131	(97.0)
心臓障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(3.0)**	**0**	**(0.0)**
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
うっ血性心筋症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
冠動脈狭窄	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
耳および迷路障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**
感音性難聴	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
内分泌障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**
甲状腺腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
アレルギー性結膜炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼脂	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
眼瞼発疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
緑内障	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
後嚢部混濁	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸障害	**13**	**(11.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.6)**	**0**	**(0.0)**
腹部不快感	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上腹部痛	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
便秘	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
齲歯	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
下痢	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
小腸炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸障害	**13**	**(11.4)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**17**	**(12.6)**	**0**	**(0.0)**
腸炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
痔出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯周病	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
口内炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
胸部不快感	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**5**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**5**	**(3.7)**	**0**	**(0.0)**
アルコール性肝疾患	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胆石症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胆嚢ポリープ	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝嚢胞	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
脂肪肝	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
過形成性胆嚢症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
免疫系障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**
化学物質アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
季節性アレルギー	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**56**	**(49.1)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(52.4)**	**0**	**(0.0)**	**67**	**(49.6)**	**0**	**(0.0)**
気管支炎	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
結膜炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**56**	**(49.1)**	**0**	**(0.0)**	**11**	**(52.4)**	**0**	**(0.0)**	**67**	**(49.6)**	**0**	**(0.0)**
膀胱炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
精巣上体炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
胃腸炎	8	(7.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	9	(6.7)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
歯肉炎	4	(3.5)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
インフルエンザ	5	(4.4)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	6	(4.4)	0	(0.0)
上咽頭炎	41	(36.0)	0	(0.0)	8	(38.1)	0	(0.0)	49	(36.3)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
歯周炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
咽頭炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
歯髄炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.9)	0	(0.0)	2	(9 5)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
足部白癬	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上気道感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
尿路感染	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**8**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
動物咬傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
節足動物咬傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
挫傷	2	(1.8)	0	(0.0)	2	(9 5)	0	(0.0)	4	(3.0)	0	(0.0)
眼内異物	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
熱疲労	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
靱帯損傷	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
靱帯捻挫	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
臨床検査	**15**	**(13.2)**	**3**	**(2.6)**	**3**	**(14.3)**	**1**	**(4.8)**	**18**	**(13.3)**	**4**	**(3.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**15**	**(13.2)**	**3**	**(2.6)**	**3**	**(14.3)**	**1**	**(4.8)**	**18**	**(13.3)**	**4**	**(3.0)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(4.4)	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	1	(0.7)
血中トリグリセリド増加	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
肝機能検査異常	3	(2.6)	2	(1.8)	2	(9 5)	1	(4.8)	5	(3.7)	3	(2.2)
肝機能検査値上昇	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**4**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(9.5)**	**0**	**(0.0)**	**6**	**(4.4)**	**0**	**(0.0)**
糖尿病	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
２型糖尿病	3	(2.6)	0	(0.0)	2	(9 5)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**(14.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(15.6)**	**0**	**(0.0)**
関節痛	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
背部痛	9	(7.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	10	(7.4)	0	(0.0)
椎間板突出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格痛	2	(1.8)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頚部腫瘤	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頚部痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
骨粗鬆症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
四肢痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
関節周囲炎	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
関節リウマチ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
顎関節症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
筋骨格系および結合組織障害	**17**	**(14.9)**	**0**	**(0.0)**	**4**	**(19.0)**	**0**	**(0.0)**	**21**	**(15.6)**	**0**	**(0.0)**
腱痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腱鞘炎	3	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
狭窄性腱鞘炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**
腸管腺癌	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
神経系障害	**10**	**(8.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
手根管症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頚腕症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	5	(4.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)
感覚鈍麻	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
神経痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
坐骨神経痛	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
精神障害	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**
不安障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
持続性抑うつ障害	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**2**	**(1.5)**	**0**	**(0.0)**
血尿	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎嚢胞	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	**2**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(2.2)**	**0**	**(0.0)**
良性前立腺肥大症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
不規則月経	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
不正子宮出血	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.8)**	**0**	**(0.0)**	**9**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
喘息	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
咳嗽	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻出血	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
上気道の炎症	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**7**	**(6.1)**	**0**	**(0.0)**	**3**	**(14.3)**	**0**	**(0.0)**	**10**	**(7.4)**	**0**	**(0.0)**
アレルギー性皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
接触皮膚炎	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.9)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
皮脂欠乏性湿疹	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
発疹	2	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
蕁麻疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.8)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血管障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Adverse Events (Incidence > 0%) - Overall and Drug Related (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	EZ10 + RS2.5				EZ10 + RS5				Total			
	Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†		Overall		Drug Related†	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血管障害	**1**	**(0.9)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**0**	**(0.0)**	**1**	**(0.7)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	1	(0.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

†Determined by the investigator to be related to the drug.

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the "Overall" columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2 5 = rosuvastatin 2 5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

MedDRA Version 20.1

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl] [P833V01MK0653H: tabulations-aeplus]

Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3050gr0specific0ae0overall0rel.rtf

付録 2.7.6.3.3-5の脚注の和訳

† 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された。

同一被験者で発現した有害事象は、事象ごとに1例として集計した。

器官別大分類名又は有害事象名（基本語）は、「Overall」欄の四捨五入した発現率又は例数が表題の条件を満たした場合のみ表示した。

EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与

被験者は開始用量別に集計した。

MedDRA バージョン　20.1

C Confidential

付録 2.7.6.3.3-6　特に注目する有害事象の発現率（ASaT）（52 週時）（P833）

Analysis of Incidence of Safety Events of Special Interest by Treatment (All Subjects as Treated) (52 weeks) [P833]

	Number (%) of Events		
	EZ10 + RS2.5	EZ10 + RS5	Total
	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
Subjects in Population	114	21	135
ALT			
≥3xULN, consecutive ‡	0	0	0
≥5xULN	0	0	0
≥10xULN	0	0	0
AST			
≥3xULN, consecutive ‡	0	0	0
≥5xULN	0	0	0
≥10xULN	0	0	0
ALT or AST			
≥3xULN, consecutive ‡	0	0	0
≥5xULN	0	0	0
≥10xULN	0	0	0
CK			
≥10xULN	0	0	0
≥10xULN with muscle symptoms ‖	0	0	0
≥10xULN with muscle symptoms ‖ that are considered drug-related	0	0	0
Potential Hy's Law Condition §	0	0	0
Hepatitis-related AEs	1/114 (0.9)	0	1/135 (0.7)
Gallbladder-related AEs	1/114 (0.9)	0	1/135 (0.7)
Gastrointestinal-related AEs	13/114 (11.4)	4/ 21 (19.0)	17/135 (12.6)
Allergic reaction or rash AEs	7/114 (6.1)	5/ 21 (23.8)	12/135 (8.9)

%=m/n x 100 = (number of subjects within the safety events of special interest category / number of treated subjects) x 100. For laboratory safety (ALT, AST, CK, Potential Hy's Law Condition), subjects must have taken at least one dose of study medication and have at least one postbaseline measurement within 14 days of the last dose of study therapy to be included in the analysis.

‡ This category includes those subjects with (a) two or more consecutive measurements ≥3xULN ("consecutive elevation"), (b) a single, last measurement ≥3xULN ("presumed consecutive elevation"), or (c) a measurement ≥3xULN followed by a measurement <3xULN that was taken more than 2 days after the last dose of study medication ("presumed consecutive elevation").

‖ within +/-7 days of laboratory result

§ ALT or AST elevations >3xULN, with serum alkaline phosphatase <2xULN and total bilirubin ≥2xULN.

EZ10 = ezetimibe 10 mg; RS2 5 = rosuvastatin 2.5 mg; RS5= rosuvastatin 5 mg; + = coadministration

Subjects are summarized by initial dose.

Source:　[P833V01MK0653H: analysis-adsl; adlbeci]
Filename: \\bardsar-prod\mk0653h-hypercholesterolemia-jp\prot833-csrw52\outtable\T3046pr0tier1ae0trt.rtf

付録 2.7.6.3.3-6の脚注の和訳
%=m/n × 100 = （特に注目する有害事象の発現例数/治験薬投与例数）× 100。臨床検査値の安全性評価（ALT、AST、CK、潜在的な Hy's Law）では、治験薬を少なくとも1回は服用し、治験薬最終投与後14日以内に治験薬投与後の測定値を少なくとも1つ有する被験者を解析対象とした。
‡ （a）2回以上連続して基準値上限の3倍以上（「連続した増加」）、（b）直近の1回の測定で基準値上限の3倍以上（「連続した増加と推定」）、又は（c）1回の測定で基準値上限の3倍以上で、その後治験薬最終投与後3日目以降に実施した測定では基準値上限の3倍未満（「連続した増加と推定」）の被験者を含めた。
‖ 検査結果の±7日以内
§ 基準値上限2倍未満の血清アルカリホスファターゼ及び基準値上限2倍以上の総ビリルビンを伴う、基準値上限3倍

C Confidential

超の ALT 又は AST 増加
EZ10＝エゼチミブ10 mg、RS2.5＝ロスバスタチン2.5 mg、RS5＝ロスバスタチン5 mg、+＝併用投与
被験者は開始用量別に集計した。

付録 2.7.6.3.3-7　重篤な有害事象の叙述

[資料5.3.5.1.1: P832] 16.2.7.1　重篤な有害事象の叙述

[資料5.3.5.2.1: P833] 16.2.7.1　重篤な有害事象の叙述（52週時）

C Confidential

重篤な有害事象の叙述

RS5群

1) 割付番号：　832-01*

重篤な有害事象名（程度）：細菌性前立腺炎（中等度）

重篤の定義：入院又は入院期間の延長

治験薬に対する処置：休薬

治験薬との因果関係：関連なし

(1) 被験者背景

原疾患：高コレステロール血症（Category II）

既往歴：上気道の炎症

合併症：通年性鼻炎、季節性アレルギー、歯周病

併用薬：なし

(2) 有害事象の経過

被験者（男性、66歳）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬（MK-0653H、RS5）の投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始43日目）に重篤な有害事象、細菌性前立腺炎（中等度）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始43日目）頭痛及び発熱（40.0℃程度）のためアスピリン／ヒドロタルサイトを服用した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始44日目）症状継続のため他院を緊急受診し、頭部 CT 検査、脊髄液検査、採血及び採尿を実施。同日中に報告された検査結果では、白血球数（基準値：不明）9460/microL、尿中白血球（基準値：不明）31-50/HPF、頭部 CT は正常であった。治療のため、生理食塩水が点滴投与され、その後帰宅した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始45日目）他院の担当医より血液培養にて細菌が認められたため来院するよう指示され、再受診した。胸部 CT 検査、胸部 X 線撮影、腹部超音波検査を実施し異常はみられなかったが、同日実施した臨床検査では白血球数 13030/microL、尿中白血球 51-100/HPF と炎症所見が認められた。被験者は、担当医より尿路感染症の可能性が高く、入院加療が必要であり、治験薬を休薬するよう説明を受け、同日入院したことを治験実施医療機関に連絡した。治験担当医師は、現段階では詳細が不明であるため、事象名を「不明熱」、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始48日目）まで酢酸リンゲル液が点滴投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始46日目）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始44日目）に実施した血液培養の結果、大腸菌が検出された。同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開

C Confidential

＊新薬承認情報提供時に置き換え

始47日目）までセフトリアキソンナトリウム水和物、生理食塩水が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始47日目）、後に入手した診療情報から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始45日目）に実施した尿培養の結果、大腸菌が検出され、急性細菌性前立腺炎及び敗血症と他院では診断されていた。同日より20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始66日目）までレボフロキサシンが投与された。また、被験者は同日から治験薬の服用を再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始48日目）臨床検査の結果、尿中白血球 11-30/HPF であった。被験者から「前立腺炎」と診断されたことを聴取し、治験担当医師は重篤な有害事象名を「不明熱」から「急性細菌性前立腺炎」へ変更し、尿路感染によって発現した事象と考えられることから、治験薬と関連なしと判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始49日目）解熱、炎症所見（白血球数及び尿中白血球）が改善、頭痛、ふらつき、悪寒、戦慄が消失したため、[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始52日目）に退院予定となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始50日目）臨床検査の結果、白血球数 5610/microL であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始52日目）解熱、炎症所見（白血球数及び尿中白血球）が改善したため、退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始67日目）他院を再受診。超音波検査（膀胱）を実施し、異常はみられなかった。治験担当医師は、他院での所見から同日「回復」と判断した。

治験担当医師は、当該事象は尿路から偶発的な感染により発現した事象であり、治験薬と関連なしと判断した。なお、他院から入手した診療情報には急性細菌性前立腺炎及び敗血症と記載されていたが、敗血症は急性細菌性前立腺炎に起因した随伴症状であると考えられるため、当該事象の事象名は急性細菌性前立腺炎とした。

C Confidential

RS2.5群（観察期に発現した重篤な有害事象）

1) 割付番号：[redacted]

重篤な有害事象名（程度）：肺炎（重度）

重篤の定義：入院又は入院期間の延長

治験薬に対する処置：該当せず

治験薬との因果関係：関連なし

(1) 被験者背景

原疾患：高コレステロール血症（Category II）

既往歴：両側卵巣摘出術、子宮平滑筋腫、子宮摘出、蕁麻疹、浮動性めまい、歯科インプラント埋込み、不眠症

合併症：アレルギー性鼻炎、喘息、慢性副鼻腔炎、不安障害、甲状腺腫、背部痛、肺炎

併用薬：オロパタジン塩酸塩、モンテルカストナトリウム、ブデソニド／ホルモテロールフマル酸塩水和物、ケトプロフェン、セレコキシブ、ニザチジン

(2) 有害事象の経過

被験者（女性、72歳）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始54日前）に重篤な有害事象である肺炎（重度）が発現し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始14日前）に回復。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治療期用治験薬（MK-0653H、RS2.5）の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、文書同意を取得し、脂質異常症治療薬の前治療薬であるエゼチミブを中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始54日前）咳嗽と痰が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始52日前）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始53日前）より発熱（39度）、鼻水、咽頭痛の症状があったため、治験実施医療機関を受診した。感冒と診断され、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始49日前）までスルピリン水和物、アセトアミノフェン、クロルフェニラミンマレイン酸塩、デキストロメトルファン臭化水素酸塩水和物、アズレンスルホン酸ナトリウム／L-グルタミン配合剤、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始51日前）までレボフロキサシン、ポピドンヨードが処方された。同日実施した検査結果では C-reactive protein（以下、CRP）（基準値：0-0.3 mg/dL）8.90 mg/dL、白血球数（基準値：3500-9100 /microL）12100/microL であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始50日前）治験実施医療機関にて胸部 X 線撮影で肺炎と診断され入院した。肺炎治療のため、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始43日前）までセフェピム塩酸塩、生理食塩水が1日2回投与された。同日実施した検査結果では CRP 3.84 mg/dL、白血球数 5800/microL、マイコプラズマ抗体　陰性、尿中肺炎球菌莢膜抗原陰性、ツベルクリン反応　偽陽性であった。

C Confidential

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始49日前）血中酸素飽和度は93%。喀痰検査を実施した結果、グラム陽性球菌　陽性、扁平上皮細胞　陽性、白血球　陽性、α-Streptcoccus　陽性、Candida spp　陽性であった。不眠のため、同日より20[redacted]/[redacted]/[redacted]（治験薬投与開始46日前）までブロチゾラムが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始48日前）咳嗽が継続していた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始47日前）血中酸素飽和度は97%。結核菌群核酸検出検査を実施した結果、陰性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始45日前）血中酸素飽和度は98%。不眠のため、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始44日前）までエチゾラムが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始43日前）胸部 X 線撮影及び臨床検査結果（CRP 0.16 mg/dL、白血球数 5500/microL）から、治験担当医師は肺炎が寛解していることを確認し、被験者は退院となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始17日前）ジプロフィリン、ブドウ糖／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム（輸液）が投与された。また、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始14日前）まで肺炎悪化のためアンブロキソール塩酸塩、レボフロキサシン、アセトアミノフェン、胃炎予防のためニザチジンが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始15日前）ジプロフィリン、ブドウ糖／塩化カリウム／塩化ナトリウム／乳酸ナトリウム（輸液）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始14日前）胸部 X 線撮影を行い肺炎が完治していることが確認され、「回復」と判断され、来院2を実施し、観察期用治験薬の投与を開始した。

治験担当医師は、治験薬投与開始前の事象であることから治験薬と関連なしと判断した。

C Confidential

割付け前脱落症例

1) 被験者識別コード：[redacted]

重篤な有害事象名（程度）：帯状疱疹（中等度）

重篤の定義：入院又は入院期間の延長

治験薬に対する処置：該当せず

治験薬との因果関係：関連なし

(1) 被験者背景

原疾患：高コレステロール血症

既往歴、合併症、併用薬：報告なし

(2) 有害事象の経過

被験者（男性、50歳）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後32日目）に重篤な有害事象である帯状疱疹（中等度）が発現し、割付け前に脱落となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始日）文書同意を取得し、来院1を実施。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後32日目）顔面に発疹が発現した。発疹が発現する前に痛みはなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後33日目）右顔面に浮腫性紅斑及び水疱が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後34日目）クリニック A を受診。帯状疱疹と診断され、同日より20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後39日目）までファムシクロビル（1回250 mg、1日3回）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後37日目）発疹は軽快したが、右瞼の腫れのためクリニック A を再受診。同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（スクリーニング開始後39日目）までファムシクロビル（1回500 mg、1日3回）、プレドニゾロンが投与された。治験担当医師は、当該事象の治療を優先させるべきと判断し被験者を脱落とした。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後2日目）クリニック A を再受診。症状は軽快していたが継続していたため、病院 B を紹介され受診し、同日入院となった。右三叉神経第一枝領域に浮腫性紅斑、痂皮及び軽度の神経痛がみられた。同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後22日目）まで帯状疱疹治療のためアセトアミノフェン、プレガバリン、胃粘膜保護のためテプレノン、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後9日目）までスルファジアジン、アシクロビル、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後6日目）までプレドニゾロン、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後22日目）以降も継続中であるメコバラミンが処方された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後9日目）右顔面の皮膚が完全に痂皮化し、病院 B を退院。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後22日目）病院 B を受診。痂皮以外の症状はなく、経過は良好

C Confidential

であった。当該事象は回復傾向であり、他院での治療を継続しているため20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（脱落後22日目）をもって、治験でのこれ以上の経過観察は不要と判断された。当該事象の転帰は「軽快」であった。

治験担当医師は、治験薬投与開始前の事象であることから治験薬と関連なしと判断した。

C Confidential

重篤な有害事象の叙述

EZ10+RS2.5群

1) 症例番号：833-01*

重篤な有害事象名（程度）：腸管腺癌（軽度）

重篤の定義：癌

治験薬に対する処置：なし

治験薬との因果関係：関連なし

(1) 被験者背景

原疾患：高コレステロール血症（カテゴリーⅡ）

合併症：虹彩炎、皮膚の新生物

併用薬：なし

(2) 有害事象の経過

被験者（男性、55歳）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬（EZ10+RS2.5）の投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始211日目）に重篤な有害事象である腸管腺癌（軽度）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始211日目）他院健康診断で便潜血陽性が認められたため精密検査を行うこととなった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始231日目）結腸内視鏡検査で大腸ポリープが確認された。検査の際、フルマゼニル注射液及びミダゾラム注射液を投与した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始240日目）再度、結腸内視鏡検査を実施し、大腸ポリープを切除した。検査の際、フルマゼニル注射液及びミダゾラム注射液を投与した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始281日目）来院8（40週時）を実施。大腸ポリープと診断され、大腸ポリープの切除を行ったことを被験者から聴取し、有害事象と判断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始297日目）被験者より FAX にて切除した大腸ポリープの病理検査の結果を受領した。その結果、ly0, v0, PN0, pHM0, pVM0, pER0で、腺癌であったことから、事象名を大腸ポリープから大腸腺癌（PT：腸管腺癌）に変更し、重篤な有害事象として報告した。また、病理検査の結果から腫瘍は完全に除去されていることが確認されたため、転帰は[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始240日目）で回復と判断した。

治験担当医師は、本事象は腫瘍の大きさから本治験開始前より発現していたと思われるため、治験薬との関連なしと判定した。

EZ10+RS2.5群

1) 症例番号：833-02*

重篤な有害事象名（程度）：不安障害（中等度）

重篤の定義：入院又は入院期間の延長

治験薬に対する処置：なし

治験薬との因果関係：関連なし

(1) 被験者背景

原疾患：高コレステロール血症（カテゴリーⅡ）

合併症：閉経、高血圧、便秘、慢性胃炎

併用薬：アムロジピンベシル酸塩

(2) 有害事象の経過

被験者（女性、77歳）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬（EZ10+RS2.5）の投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始322日目）に重篤な有害事象である不安障害（中等度）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始312日目）に前日からの便秘による腹痛を訴え、治験実施医療機関に来院した。そのため、同日にブチルスコポラミン臭化物及び塩化ナトリウム／塩化カリウム／乳酸ナトリウム／ブドウ糖（電解質剤）を点滴し、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始318日目）まで酸化マグネシウムを服用した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始315日目）に症状の改善がみられなかったため、再度、治験実施医療機関に来院した。そのため、同日にブチルスコポラミン臭化物を点滴し、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始322日目）までブチルスコポラミン臭化物を頓用として処方した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始319日目）に再度、治験実施医療機関に来院した。同日にブチルスコポラミン臭化物を点滴し、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始321日目）まで酪酸菌及びフルニトラゼパムを服用した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始358日目）に来院9（52週時）を実施した際、被験者より20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始322日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始346日目）まで便秘による腹痛のため他院に入院していたことを聴取し、重篤な有害事象として便秘の悪化（PT：便秘）を治験依頼者に報告した。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始322日目）は急遽入院することになったため治験薬を所持しておらず、同日から退院する20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始346日目）まで治験薬を服用していなかった。同日、合併症である慢性胃炎の治療のため、塩酸メトクロプラミド及び電解質剤を投与した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始374日目）他院より診療情報提供書の入手及び主治医への電話連絡を行い、以下の経緯を確認した。下記の情報から、治験担当医師は、事象

名を便秘の悪化から不安神経症（PT：不安障害）に変更した。なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に最終フォローアップを行ったが、転帰等の新たな情報は得られなかった。

＜他院からの情報＞

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始322日目）に腹痛の継続を訴えた。同日に頭部、胸部及び腹部の CT 検査を実施したが結果はいずれも正常であった。主治医は、同居している家族が加療のため入院し、独居となったことで不安が強くなった、不安神経症（PT：不安障害）と診断した。スタッフと相談の上、同日から入院した。また、同日から当該事象の治療のためゾルピデム酒石酸塩、合併症である慢性胃炎のためファモチジン、便秘のため酸化マグネシウムの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始329日目）上部消化管内視鏡検査及び消化管内視鏡検査を実施し、正常であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始339日目）腹部エコーを実施し、正常であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始346日目）入院中の検査で異常所見が認められず、自覚症状も消失したため退院した。退院後、治療薬は服用を継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始365日目）当該事象による過換気症候群のため、再度他院に入院した。入院直後に症状は消失したが、同居している家族の退院の目処がついていないため、現在も入院中である。

治験担当医師は、[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始312日目）に認められた便秘は合併症の範囲内であり、不安障害の発現日は[redacted]月[redacted]日と判断している。また、[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始365日目）の過換気症候群は、不安障害の一連の事象と捉えると判断した。

治験担当医師は、治験薬との因果関係について、被験者は不安、うつ病、老年認知症といった精神障害の症状や病歴はなく、本事象は被験者の家族が入院したことで一人暮らしになったことにより不安が強くなったことによるもので、治験薬との関連なしと判定した。

Confidential

EZ10+RS5群

1) 症例番号：833-03*

重篤な有害事象名（程度）：椎間板突出（軽度）

重篤の定義：入院又は入院期間の延長

治験薬に対する処置：なし

治験薬との因果関係：関連なし

(1) 被験者背景

原疾患：高コレステロール血症（CAD）

既往歴：経皮的冠インターベンション、上咽頭炎

合併症：胃食道逆流性疾患、心筋梗塞、高血圧、不眠症、貧血、椎間板突出

併用薬：カンデサルタンシレキセチル／アムロジピンベシル酸塩、エソメプラゾールマグネシウム、アスピリン、カルベジロール、ニコランジル、ワルファリンカリウム、フルニトラゼパム

(2) 有害事象の経過

被験者（男性、68歳）は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験薬（EZ10+RS5）の投与を開始した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始105日目）に重篤な有害事象である椎間板突出（軽度）が発現した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始105日目）被験者は20[redacted]年より「腰椎椎間板ヘルニア（PT：椎間板突出）」を合併しており、その症状の1つである両足のしびれを感じた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始113日目）に「上咽頭炎」が発現し、そのための処置として、同日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始133日目）までトラネキサム酸、カルボシステイン、ジメモルファンリン酸塩を服用した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始124日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始133日目）までモキシフロサシン、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始127日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始133日目）までビラスチン、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始141日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始147日目）までトラネキサム酸、カルボシステイン、ジメモルファンリン酸塩、ビラスチンを服用した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始121日目）に「胃腸炎」が発現し、そのための処置としてロペラミド塩酸塩、ビフィズス菌を20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始123日目）まで服用し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始124日目）に回復した。当該事象は、軽度、非重篤で治験薬との関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始141日目）来院5（20週時）を実施。被験者本人より「以前、他院整形外科にて腰部脊柱管狭窄症と診断され入院加療した」また、「[redacted]月中旬に検査を同院で受診予定」であることを聴取した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始148日目）に「上咽頭炎」が回復した。当該事象は、

Confidential

＊新薬承認情報提供時に置き換え

軽度、非重篤で治験薬との関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始162日目）来院6（24週時）を実施。他院を受診した結果、「腰部脊柱管狭窄症の悪化のため、入院加療する予定」であることを聴取した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始166日目）他院に入院した。腰部 X 線を実施し、腰椎椎間板ヘルニアの所見が認められた。同日よりリハビリとして腰痛体操及び温熱療法を開始し、薬物治療としてジオウ／タクシャ／ゴシツ／ブクリョウ／サンシュユ／ボタンピ／サンヤク／ケイヒ／シャゼンシ／ブシ末（牛車腎気丸）の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始167日目）MRI を実施し、腰椎椎間板ヘルニアの所見が認められた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始174日目）当該事象のため同日より芍薬／甘草（芍薬甘草湯）の投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始180日目）当該事象のためロキソプロフェンナトリウムの投与を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始184日目）他院より診療情報提供書を入手し、事象名を腰部脊柱管狭窄症の悪化から椎間板ヘルニアの悪化（PT：椎間板突出）に変更した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始217日目）退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始218日目）来院7（32週時）を実施。入院加療により自覚症状は軽快したが、当該事象によるしびれが残存しているので、今後も週2～3回の頻度で他院にリハビリのため通院する予定であることを聴取した。また、入院中に投与開始された牛車腎気丸、芍薬甘草湯及びロキソプロフェンナトリウムは投与継続中であることを聴取した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始272日目）に「上咽頭炎」が発現し、そのための処置として20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始274日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始278日目）までモキシフロキサシン塩酸塩、トラネキサム酸、デスロラタジン、メフェナム酸を服用し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始279日目）に回復した。当該事象は、軽度、非重篤で治験薬と関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始281日目）来院8（40週時）を実施。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始288日目）牛車腎気丸及び芍薬甘草湯の服用を終了した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始292日目）に「上咽頭炎」が発現し、そのための処置として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始293日目）にヒドロキソコバラミン酢酸塩／ピリドキシン塩酸塩／チアミンジスルフィドを静脈内注射し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始293日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始297日目）までトラネキサム酸、アンブロキソール塩酸塩、ジメモルファンリン酸塩を服用した。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始300日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始306日目）までモキシフロキサシン塩酸塩、トラネキサム酸、ビラスチン、メフェナム酸を服用し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬

Confidential

投与開始307日目）に回復した。当該事象は、軽度、非重篤で治験薬との関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始310日目）に「湿疹」が発現し、そのための処置として、同日より20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始316日目）までオロパタジン塩酸塩を服用、同日より20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始313日目）までベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル（外用）を使用し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始317日目）に回復した。当該事象は、軽度、非重篤で治験薬との関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始328日目）に「上咽頭炎」が発現し、そのための処置として、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始329日目）から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始340日目）までトラネキサム酸、メフェナム酸、オロパタジン塩酸塩を服用し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始341日目）に回復した。当該事象は、軽度、非重篤で治験薬との関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始365日目）来院9（52週時）を実施。20[redacted]年[redacted]月より牛車腎気丸及び芍薬甘草湯を服用していないこと、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始337日目）以降はリハビリのための通院をしていないこと、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始358日目）にロキソプロフェンナトリウムの服用を終了したことを聴取し、現状は合併症の範囲内の症状であると判断し、当該事象の転帰は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与開始364日目）に回復と判断した。

治験担当医師は、本事象は加齢変化による椎間板の劣化が原因であり、治験薬との関連なしと判定した。

Confidential